

FARMACEUTIKA

REVISTA SHQIPTARE E SHKENCAVE FARMACEUTIKE
Albanian Journal of Pharmaceutical Sciences

1957

UNIVERSITETI

I TIRANES

ORGAN I URDHËRIT TË FARMACISTËVE TË SHQIPËRISË
DEPARTAMENTEVE TË FARMACISË - FARMAKOLOGJISË - BIOKIMISË KLINIKE
FAKULTETI I MJEKËSISË - UNIVERSITETI I TIRANËS

Viti I - Nr.1 - Qershor 2008



TYLOL[®]HOT

"Kombinim Ideal"



NE GRIP DHE RRUFË:



UL TEMPERATUREN



HEQ DHIMBJEN



ZBUT KOLLEN



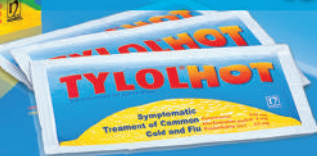
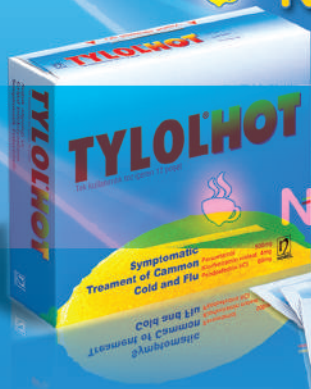
NDALON RRJEDHJEN E HUNDEVE



ZBUT KOLLEN

*Kombinim ideal në kurimin simptomatik
NDALON RRJEDHJEN E HUNDEVE*
të gripit, rrufës, infeksioneve të

rrugëve të sipërme respiratore.



n
NOBEL

FARMACEUTIKA

REVISTA SHQIPTARE E SHKENCAVE FARMACEUTIKE
Albanian Journal of Pharmaceutical Sciences

INSTITUCIONI BOTUES
EDITING INSTITUTION

Urdhri i Farmacistëve të Shqipërisë
Albanian Order of Pharmacists

President
Mgs. Arian Jaupllari

REDAKSIA E REVISTËS / EDITORIAL STAFF

Kryeredaktor / Editor in Chief
Docent Viron Xhillari

Zv. Kryeredaktor / Vice Editor in Chief
Dr. Vilma Toska

Anëtarë / Members

Prof. Besnik Jucja
Prof. Sezai Braho
Prof. as. Anyla Bulo
Prof. as. Gëzim Boçari
Dr. Etleva Refatllari
Dr. Linda Pustina
Dr. Mirela Miraçi
Dr. Sazan Çeliku
Dr. Vigan Saliasi
Mgs. Ela Hoti
Mgs. Ledian Malaj
Mgs. Suela Këlliçi

Sekretare / Secretary
Etleva Taga

Bashkëpunorë / Collaborators

Prof. Gjergj Minga	Dr.shk. Tonin Naraçi
Prof. Zef Sima	Mgs. Brunilda Basha
Dr.shk. Genc Dani	Mgs. Ilir Minga
Dr. Leonard Deda	Mgs. Irena Korita
Dr.shk. Rilinda Klosi	Mgs. Kleva Shpati
	Mgs. Vladimir Margjeka

Farmacistë / Pharmacists

Alush Lezha	Nikollaq Stambolliu
Andrea Mato	Pavli Xinxo, Perikli Rizo
Dhimitër Fotiadhi	Petrit Doksan
Feriha Jucja	Ridvan Tabaku
Lavdërim Elezi	Ylber Fortuzi
Luiza Tahiri	Ymer Hitaj

Projekti grafik dhe redaktimi Mirela Topulli

Shtypi digital **TE** sh.p.k. - Tiranë - Tel. 04.2240655

FARMACEUTIKA

Revista Shqiptare e Shkencave Farmaceutike - Albanian Journal of Pharmaceutical Sciences

rubrikat ARTICLES

Shkencat Farmaceutike

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Biovlera dhe Bioekuivalenca
Sistemi i klasifikimit Biofarmaceutik
Disolucioni
Barnat e individualizuara
Lëndet natyrore
Bioteknologjia farmaceutike
Biostatistika
Farmakoepidemologjia dhe Farmakoekonomia
Farmacia Radiologjike dhe Bërthamore
Kimia Farmaceutike

Farmaceutika Praktike

PRACTICAL PHARMACEUTICS

Farmacia Universitare
Farmacia Administrative
Biokimia klinike
Farmacia Publike
Farmacia Spitalore
Industria Farmaceutike
Laboratorët e Kontrollit të barnave dhe ushqimeve
Farmacia ushtarake dhe e urgjencës
Informacioni Farmaceutik

PHARMACEUTIC EDUCATION

Arsimi Farmaceutik

Arsimi i Lartë Farmaceutik
Arsimi i Mesëm Farmaceutik

FARMACEUTIKA

Revista Shqiptare e Shkencave Farmaceutike - Albanian Journal of Pharmaceutical Sciences

EDITORIAL

Revista e Shkencave Farmaceutike, botimi i së cilës është fryt i mendimit dhe punës së përbashkët të shumë specialistëve, pedagogëve, studiuesve dhe eksperimentuesve, të arsimit, shkencës e profesionit, në fushat e Farmaceutikës e Mjekësisë. Ne dëshirojmë që, përmes kësaj Reviste, të japim ndihmesën tonë modeste për zhvillimin e shkencës, profesionit dhe arsimit farmaceutik, drejt standarteve ndërkombëtare, në këto fusha.

Ne dëshirojmë dhe kemi për qëllim, të afirmojmë dhe zhvillojmë më tej interesat intelektuale, shkencore e profesionale të shumë Farmacistëve që punojnë në arsim e shkencë dhe në veçanti, të Farmacistëve që ushtrojnë profesionin në farmaceutikën praktike.

Farmaceutika Shqiptare numëron disa dekada përvojë që nga fillimet e saj dhe, sot ndodhet në këtë shkallë zhvillimi që, i ka mundësitë për t'u organizuar e zhvilluar akoma më mirë. Pa dashur të bëjmë një historik të saj, ne duhet të theksojmë se arsimi universitar shqiptar, për afro 50 vjet, ka përgatitur disa mijëra Farmacistë. Këta kuadro punuan e punojnë me përkushtim në arsimin e lartë e të mesëm farmaceutik, në industrinë tonë farmaceutike, në farmacitë publike e spitalore, në laboratorët farmaceutike e mjekësore.

Por, njëkohësisht duhet të nënvizojmë se Farmaceutika botërore, në këto dy dekadat e fundit, ka pësuar ndryshime të ndjeshme. **Arsimi Universitar** është pasuruar me shkenca të reja që formojnë Farmacistin e ardhshëm, rrisin aftësitë e tij për orientim drejt përmasave të reja dhe fushave gjithnjë në rritje të **Shkencave farmaceutike** dhe **Farmaceutikës praktike**. Këto janë sot tri shtyllat në të cilat mbështetet edhe farmaceutika botërore.

Objektiva të punës sonë do të jenë të gjitha fushat e shkencave kërkimore eksperimentale dhe aplikative, të renditura në rubrikat e kësaj reviste. Ato janë standartizuar nga Federata Ndërkombëtare Farmaceutike dhe Organizata Botërore e Shëndetësisë (FIP & WHO). Qëllimi është përfshirja sa më e mundshme e Farmacistit në arritjen drejt këtyre objektivave.

Të nderuar kolegë, Farmacistë dhe Mjekë! Redaksia e kësaj Reviste mirëpret çdo bashkëpunim me Ju dhe gjithashtu ndihmesën Tuaj për mbarëvajtjen e profesionit, punës studimore e shkencore dhe, rrjedhimisht të kësaj Reviste.

Kryeredaktor
Docent Viron Xhillari

Strategjia Kombëtare dhe Ndërkombëtare e Farmaceutikës drejt Kujdesit të Sëmuri

Mgs. Arian Jaupllari,¹ Prof. Besnik Jucja,² Dr. Vigan Saliasi³

Abstrakt. Në artikull përshkruhet roli i pazëvendësueshëm i Farmacistit në zinxhirin e sistemit shëndetësor, në funksion të mbrojtjes së shëndetit të të sëmurit në nevojë. Ky rol arrihet nëpërmjet njohjes së nivelit bashkëkohor të shkencave farmaceutike si dhe vlerave në rritje që ka farmacisti në administrimin e medikamentit. Ai e fillon këtë nga formulimi, prodhimi, kontrolli, shpërndarja, përdorimi, deri te bashkëpunimi i drejtpërdrejtë me mjekun dhe të sëmurin. Farmacisti ka potencialin për të përmirësuar rezultatet terapeutike dhe cilësinë e jetës së të sëmurëve. Synimi i përbashkët është pozicionimi i farmacistit në krye të fronit të sistemit të kujdesit shëndetësor

Abstract. In this article it is described the indispensable role of the Pharmacist in the health system chain, which is very important for protecting the health of ill people that need them. This role is achieved throughout gaining the right knowledge of the current level of the pharmaceutical sciences as well as the growing values that the pharmacist has as far as the administration of the medicines is concerned. This starts with the formulation, production, control, distribution, usage until the direct collaboration with the doctor of the patient. The pharmacists have the potential to improve the therapeutic results and the quality of life of the patient. The common aim is for the pharmacist to position himself at the top of the front of the healthcare system.

Ndryshimet e mëdha që kanë ndodhur në fushën farmaceutike botërore na detyrojnë edhe ne si profesionistë për të pasqyruar më tej ritmikën e zhvillimeve në këtë fushë. Një rol të madh në këtë drejtim do të luajë *Revista Shqiptare e Shkencave Farmaceutike*.

Nëpërmjet këtij botimi të vazhdueshëm, pro-

fesionistët farmacistë do të kenë çfarë të mësojnë për shkencat farmaceutike, për strategjinë kombëtare e ndërkombëtare të farmaceutikës, drejt kujdesit për të sëmurin, si dhe për transmetimin e mendimit shkencor bashkëkohor botëror.

Në rrugën e dijes e të formimit të vazhdueshëm profesional kemi shumë për të bërë,

¹ Urdhëri i Farmacistëve të Shqipërisë

² Departamenti i Farmacisë, Fakulteti i Mjekësisë, UT

³ Këshilli Rajonal UF të Tiranës

pasi zhvillimi i shkencave farmaceutike ecën me ritme shumë të shpejta. Ne jemi të vendosur, të gjithë bashkë, për ta vazhduar këtë rrugë, duke synuar të arrijmë më të mundshmen.

Kjo revistë, do të jetë për farmacistët, por dhe për profesionistët e tjerë të kujdesit shëndetësor, një dritare e hapur në rrugën shkencore drejt njohjes dhe zhvillimit të shkencave farmaceutike dhe mjekësore botërore.

Duke qenë të bindur se në këtë revistë do ta gjejmë veten të gjithë, theksojmë domosdoshmërinë e pasqyrit dhe transmetimit të teorisë dhe praktikës së shkencave farmaceutike botërore.

Të gjithë farmacistët dhe profesionistët e kujdesit shëndetësor, do të kenë në dorë një revistë, në rubrikat e së cilës farmacisti mund të aplikohet dhe të ushtrojë profesionin si në teori ashtu edhe në praktikë, në përputhje me rolin e farmacistit të sotëm.

Sjellja dhe përcimi i të rejave shkencore si dhe i politikave botërore të farmaceutikës, nëpërmjet anëtarësimit në forumet më të larta të farmacistëve dhe njohurive të mbledhura, do të jenë baza e përparimit të profesionistëve të sotëm dhe atyre që do të vijnë pas nesh.

Tri janë shtyllat e kujdesit farmaceutik: **Farmacisti, i Sëmuri dhe Medikamenti.** Farmacisti ka rolin kryesor, sepse ai duhet të njohë shumë mirë të sëmurin dhe barin që i jep atij. Ai e ndjek barin për t'i garantuar të sëmurit **cilësinë, sigurinë dhe efikasitetin**, që nga prodhimi deri tek dhënia të sëmurit. Farmacisti ka si mision dhënien e barit dhe njohuritë e domosdoshme për veprimet, kundërveprimet, përdorimin, kujdesjet përkatëse etj.

Numri i barnave në qarkullim është rritur gjatë dhjetëvjeçarëve të fundit, duke çuar në disa krijime të reja reale, por edhe sfida të

mëdha në kontrollin e cilësisë dhe përdorimin arsyeshëm të barnave.

Në vendet në zhvillim, sikundër ato të industrializuara, përpjekjet për të siguruar kujdesin shëndetësor, përfshirë edhe kujdesin farmaceutik, po përballen me detyra të reja. Këtu përfshihet kosto në rritje e kujdesit shëndetësor, burime të kufizuara financiare, burime të pakta njerëzore në sektorin e kujdesit për shëndetin, sisteme shëndetësore të pa suksesshme, numër i madh i sëmundjeve dhe ndryshime në mjedisin social, teknologjik, ekonomik dhe politik, me të cilat përballen shumica e vendeve. Ndërkohë që globalizimi i ka afruar vendet më pranë përsa i përket këmbimit të produkteve, shërbimeve si dhe në njohjen e diplomave dhe titujve akademikë. Po kështu rritja e numrit të udhëtarëve dhe migrimi ka çuar në ndryshime të shpejta në mjedis dhe kujdesit për shëndetin, që kërkojnë zgjidhje të reja.

Mundësia për të përdorur barna të një cilësie të garantuar, mbetet një shqetësim madhor në mbarë botën. Një e treta e popullsisë së botës ende nuk ka mundësi të përdorë vazhdimisht barnat më të domosdoshme.

Për shumë njerëz, mospërballimi financiar për barna është një dukuri botërore. Më të goditurit mbeten të sëmurët në vendet me ekonomi në zhvillim dhe ato në tranzicion, ku 50–90% e mjekimeve të blera janë shpenzime të përhershme. Barra rëndon më shumë tek të varfërit, të cilët nuk janë të mbrojtur si dhe sa duhet, as nga politikat aktuale dhe as nga sigurimet shëndetësore.

Veprimtaria e shpërndarjes dhe ruajtjes së barnave, si traditë e punës së farmacistëve, veçanërisht në institucionet shëndetësore, përfaqëson një tjetër sfidë. Për më tepër, në

shumë vende në zhvillim 10–20% e kampioneve të barnave nuk plotësojnë tërësisht testet e kontrollit të cilësisë.

Duke pasur parasysh këto problematika, një Deklaratë për Garantimin e Cilësisë dhe Sigurisë së Produkteve Mjekësore për të mbrojtur të sëmurin, u firmos nga Federata Ndërkombëtare e Farmacistëve (FNF) dhe Federata Ndërkombëtare e Shoqatave të Prodhuesve Farmaceutik (IFPMA) në vitin 2000. Synimi i përbashkët është **mbrojtja e mirëqenies së të sëmurve në të gjitha anët e botës**, duke garantuar produkte mjekësore të një cilësie të mirë, nëpërmjet sigurisë në përdorim dhe efikasitet të provuar. Si industria farmaceutike ashtu edhe shërbimi farmaceutik pranojnë nevojën për një mjedis rregullator dhe marketues që nxit investime për barna të reja dhe që lejon paraqitjen e tyre në kohë, si dhe pranishmërinë e tyre në mbarë botën.

Një tjetër detyrë madhore, është garantimi i përdorimit të arsyeshëm të barnave. Kjo kërkon që të sëmurët t'i marrin barnat sipas nevojave të tyre klinike, në doza që përmbushin kërkesat e tyre individuale, për një periudhë të përshtatme kohore dhe me kosto sa më të ulët për ata dhe familjet e tyre.

Megjithatë, përdorimi i arsyeshëm i barnave vazhdon të mbetet përjashtim, më tepër se sa rregull. Për ata njerëz të cilët marrin mjekime, më shumë se gjysma e gjithë përshkrimeve janë të pasakta, dhe më shumë se gjysma e njerëzve nuk i marrin në mënyrën e duhur. Gjithashtu po bëhet përherë e më shqetësuese rritja e përhapjes globale të rezistencës antimikrobike, një problem madhor i shëndetit publik. Gjetjet e një raporti të fundit të OBSH-së, nxorren në pah një rezistencë deri në 90% ndaj antibiotikëve origjinalë të vi-

jës së parë, siç janë ampicilina dhe kotrimoksazolet në dizanterinë bacilore, deri në 70% rezistencë ndaj penicilinës në pneumoninë dhe meningjitin bakterial, deri në 98% rezistencë ndaj penicilinës në gonorrean dhe deri në 70% rezistencë ndaj penicilinës dhe cefalosporinës në infeksionet nga staphylococcus aureus, të marra në spital.

Këshilli i FNF-së miratoi një Deklaratë mbi Politikën e Kontrollit të Rezistencës ndaj antimikrobikëve dhe një listë rekomandimesh për qeveritë dhe autoritetet e shërbimeve shëndetësore, mbi masat e duhura të nevojshme për të luftuar rezistencën antimikrobike. Në deklaratë gjithashtu shprehet se, farmacistët janë gati të bashkëpunojnë aktivisht me mjekët, autoritetet rregulluese dhe profesionistët e tjerë në fushën e shëndetit, në përpjekje për të luftuar rezistencën antimikrobike dhe për të marrë pjesë në fushatat e informimit publik në lidhje me këtë luftë.

Prandaj përballja me këto detyra sot dhe në të ardhmen, lidhur me barnat, cilësinë e garantuar dhe përdorimin e tyre të arsyetuar shkencërisht, shtrojnë nevojën urgjente për të reformuar gjithë sektorin e kujdesit shëndetësor e farmaceutik. Mbi këtë bazë ndryshimesh të vazhdueshme dhe të thellë në sistemet e kujdesit shëndetësor, po kryhet edhe zhvendosja në piramidën e praktikës farmaceutike.

Ndërhyrjet në shëndetin publik, kujdesin farmaceutik, mirëpërdorimi i arsyeshëm i barnave dhe mirëadministrimi efektiv i barnave, janë përbërës kyç për një sistem të kujdesit shëndetësor të mirëfilltë. Një sistem i tillë është i përdorshëm, i qëndrueshëm, i përbalueshëm financiarisht dhe i barabartë, që garanton efikasitet, siguri dhe cilësi të barnave. Është e qartë se farmacistët kanë një rol të rëndësishëm për të luajtur në procesin e refor-

mës të sektorit shëndetësor. Sidoqoftë, për ta bërë këtë, roli i farmacistit duhet të ripërkufizohet dhe të riorientohet.

Farmacistët kanë potencialin për të përmirësuar rezultatet terapeutike dhe cilësinë e jetës së të sëmurve brenda burimeve që zotërohen. Ata duhet ta pozicionojnë veten në krye të frontit të sistemit të kujdesit shëndetësor. Lëvizja drejt kujdesit farmaceutik është një faktor kritik në këtë proces. Ndërsa përpjekjet për të transmetuar njohuritë e duhura te i sëmuri, janë po aq të rëndësishme sa edhe vetë dhënia e barnave. Farmacistët kanë edhe një kontribut jetësor për të dhënë për kujdesin ndaj të sëmurit, përmes menaxhimit të terapisë së barnave dhe terapive shoqëruese pa përshkrim apo alternativë.

Gjatë 40 viteve të fundit, roli i farmacistit ka ndryshuar nga ai i përgatitësit dhe shpërndarësit të barnave në një “menaxher të terapisë së barit”. Ky rol përmban përgjegjësinë e garantimit të produkteve cilësore, kudo që ofrohen dhe përdoren barna, në mënyrë që ato të ndihmojnë në shëndetin e të sëmurëve dhe të mos i dëmtojnë ata.

Qëllimi i praktikës së farmacistit, tashmë përfshin kujdesin e përqëndruar te i sëmuri, me të gjitha detyrimet profesionale të këshillimit, sigurimit të dhënave mbi barin dhe ndjekjen e terapisë së barit; si dhe detyrat teknike të shërbimeve farmaceutike, përfshirë menaxhimin e furnizimit me barna. Është pikërisht ky rol tjetër i menaxhimit të terapisë së barnave, që farmacistët tashmë mund të japin një ndihmesë jetike në kujdesin ndaj të sëmurëve.

Në vazhdim po përçojmë mendimet për rolet e reja, aftësitë dhe qëndrimet që farmacistët duhet të kenë, apo zotërojnë, nëse do të bëhen anëtarë të skuadrave shumëdisiplinore

të kujdesit shëndetësor, si dhe përfitimet shtesë që ata mund të japin përmes mendimit dhe ndihmës së tyre profesionale.

Gjithashtu ekzaminon sfida me të cilat përballen farmacistët dhe mundësitë e panumërta që ekzistojnë për t'u bërë pjesëmarrës në përpjekjet e përqendruara te i sëmuri dhe shëndeti publik. Në disa raste, këto sfida mund të kenë të bëjnë me zgjerimin e roleve ekzistuese, në raste të tjera këto sfida mund të parashtrijnë nevojën e përshtatjes së roleve të reja nga farmacistët, role të cilat më parë janë konsideruar përtej qëllimit të traditës së farmacistit.

Farmacistët për të qenë anëtarë të përherëshëm të kujdesit shëndetësor, duhet të zhvillojnë aftësitë dhe të kenë qëndrimet e duhura, që do t'u lejojnë të ndërmarrin funksione të ndryshme.

Koncepti i “Farmacistit me shtatë yje” filimisht është prezantuar nga OBSH dhe u mor nga FNF për t'u përdorur në deklaratën e vet të politikës mbi Praktikën e Mirë Mësimore të Farmacistit, për të mbuluar këto role: përkujdesës, vendimmarrës, komunikator, menaxher, nxënës i përjetshëm, mësues dhe drejtues, madje është shtuar dhe funksioni i farmacistit si studiues /kërkues.

Përkujdesës: Farmacistët ofrojnë shërbime të kujdesit shëndetësor. Ata duhet ta shohin ushtrimin e profesionit të tyre të përfshirë dhe në vazhdim të sistemit të kujdesit shëndetësor dhe profesioneve të tjera shëndetësore. Shërbimet duhet të jenë të cilësisë më të lartë.

Vendimmarrës: Përdorimi i duhur, efikas, i sigurtë dhe me kosto efektive i burimeve (psh. të personelit, barnave, lëndëve medikamentoze, pajisjeve, procedurave, praktikave), duhet të jetë në themel të punës së farmacistit. Në nivelet kombëtare dhe lokale, farmacistët duhet të luajnë rol në përcaktimin e politikave

të barnave. Realizimi i këtij synimi kërkon aftësi për të vlerësuar, përmbledhur të dhëna dhe njohuri, si dhe për të vendosur për kursin më të mirë të veprimeve.

Komunikator: Farmacisti është në pozitat ideale për të shërbyer si hallkë lidhëse midis përshkruesit të barit dhe të sëmurit, si dhe për t'i dhënë publikut njohuritë mbi shëndetin dhe barnat. Ai/ajo duhet të ketë njohuri dhe besim gjatë bashkëpunimit me profesionistët e tjerë të shëndetit dhe publikun. Komunikimi përfshin aftësi folëse dhe jo-folëse, të qenit një dëgjues i vëmendshëm dhe shkruar i saktë.

Menaxher: Farmacistët duhet të jenë të aftë të menaxhojnë me vlershmëri burime (njerëzore, fizike, financiare) dhe njohuritë. Ata gjithashtu duhet të ndihen mirë kur të menaxhohen nga të tjerët, drejtues të një ekipi të kujdesit shëndetësor.

Njohuritë dhe teknologjia që lidhen me të do të përbëjnë një sfidë gjithmonë e më të madhe, teksa farmacistët marrin përsipër më shumë përgjegjësi në dhënien e njohurive rreth barnave dhe produkteve përkatëse, si dhe në garantimin e cilësisë së tyre.

Nxënës i përjetshëm: Është e pamundur që në shkollën e farmacisë të mund të marrësh të gjithë njohuritë dhe përvojën e duhur për një karrierë të përjetshme si farmacist. Idetë, parimet dhe përkushtimi i përjetshëm ndaj të nxënës, duhet të fillojnë gjatë ndjekjes së shkollës së farmacisë dhe të mbështeten gjatë gjithë karrierës së farmacistit. Ata duhet të mësojnë se si t'i rifreskojnë aftësitë dhe njohuritë me zhvillimet më të fundit.

Mësues: Farmacisti ka përgjegjësi të ndihmojë në arsimimin dhe trajnimin e brezave të ardhshëm të farmacistëve dhe publikut. Pjesëmarrja si mësimdhënës, jo vetëm që transme-

ton njohuritë tek të tjerët, por ofron edhe një mundësi për ushtruesin e këtij profesioni që të përfitojë njohuri të reja dhe të harmonizojë aftësitë ekzistuese.

Drejtues: Në situata ku, kujdesi shëndetësor përfshin shumë disiplina (psh. në ekupe) apo në fusha ku ka mangësi apo mungesë të plotë të personelit shëndetësor, farmacisti ka si detyrim të marrë pozicionin e drejtuesit për mirëqënien e përgjithshme të të sëmurit dhe komunitetit. Marrja e këtij drejtimi nënkupton dhembshuri dhe identifikim me veten, vizion dhe aftësi për të marrë vendime, për të komunikuar dhe për të menaxhuar me vlershmëri. Një farmacist që kërkon të njihet në rolin e tij si drejtues, duhet të ketë aftësi dhe vizion për të drejtuar.

Funksioni shtesë studiues: Farmacisti duhet të jetë i aftë të përdorë bazën e provave (psh. atyre shkencore, të praktikës farmaceutike, të sistemit shëndetësor) me vlershmëri për të këshilluar ekipin e kujdesit shëndetësor mbi përdorimin e arsyes në barnave. Duke ndarë me të tjerët dhe duke dokumentuar përvojat e tyre, farmacisti mund të ndihmojë në rritjen e bazës së provave, duke synuar optimizimin e kujdesit për të sëmurin dhe të rezultateve. Si studiues, farmacisti është i aftë të rrisë mundësinë për t'i dhënë publikut dhe profesionistëve të tjerë të kujdesit shëndetësor njohuri të paanshme mbi shëndetin dhe me barnat.

Ky është fillimi i një rubrike të re për rolin e farmacistit dhe shërbimit farmaceutik të sotëm drejt kujdesit për të sëmurin.

Revista do të trajtojë dhe arritjet e shkencave farmaceutike kombëtare dhe ndërkombëtare, në shërbim të rritjes së nivelit të kujdesit shëndetësor në vendin tonë e më gjerë.

Përcaktimi i metaleve të rënda në disa droga bimore të vendit që përdoren në formën e çajrave mjekësorë

Dr. Vilma Toska,¹ Prof. Dr. Pranvera Lazo,² Ilda Prifti³

Abstrakt. Përcaktimi i metaleve të rënda në Drogat Bimore Mjekësore (DBM) është një ndër analizat e rëndësishme që kryhen për përcaktimin e cilësisë dhe sigurisë së drogave. Marrja e sasive të mëdha të këtyre elementeve, sidomos të Cd, Pb, Hg, Mn, sjell pasoja të dëmshme në shëndetin e njerëzve. Me qëllim përcaktimin e përmbajtjes së tyre në disa droga bimore mjekësore të vendit që përdoren në formën e çajrave mjekësorë, janë analizuar 24 mostra drogash, me prejardhje nga zona të ndryshme të vendit, që i përkasin 8 llojeve të specieve bimore. Ato u morën në Farmacitë e Tiranës si dhe nga grumbullues e tregtues të bimëve mjekësore. Përcaktimi i përmbajtjes së elementëve të tillë si Cd, Mn, Pb, Cu, Fe, Zn, u krye me metodën e Spektrometrisë së Absorbimit Atomik me flakë pas disgregimit të mostrave. Vlerat e përmbajtjes së këtyre elementëve në mostrat e drogave në studim, të shprehura në mg/kg peshë droge, u krahasuan me vlerat standarde të lejueshme për to në mostra zarzavatesh për Mn, Fe, Cu, Zn, dhe vlerat standarde të lejueshme në drogat bimore përsa i përket Pb dhe Cd. Në drogat tona, përmbajtja e Cd rezultoi në vlera mjaft të ulëta, nën kufirin e lejueshëm për të në standarde drogash sipas OBSH-së. Ndërsa përmbajtjet e Pb, Cu, Mn e Fe në disa droga rezultuan në vlera më të larta se standardet e lejueshme për to.

Fjalë kyçe: Metale të rënda, Cd, Pb, Mn, Cu, Fe, Zn, droga bimore mjekësore, Spektrofotometër me Absorbim Atomik me flakë.

Abstract. Determination of heavy metals is one of the most important analyses for quality and security control of medicinal drugs. High quantity of Cd, Pb, Hg, Mn are dangerous for human healthy. In order to determinate its content in some medical vegetative drugs of our country that are used in the form of medical kind of teas, 24 drug samples have been analyzed, coming from different regions of our country that belong to 8 different kinds of vegetative drugs. They were taken from several pharmacies in Tirana as well as by collectors and traders of medical plants. Atomic Absorption spectrometry (with flame) is the method used for determining the concentration of Cd, Mn, Pb, Cu, Fe, Zn in digestion samples. The quantity of these elements in the samples of the drugs already studied, expressed in mg/kg drug weight, were compared to the allowed standard values in vegetables samples for Mn, Fe, Cu, Zn and the allowed standard values in medical plants as far as Pb and Cd is concerned. In our drugs, the content of Cd resulted in quite low values, under its allowed level in drug standard according to OBSH. Whereas the content of Pb, Cu, Mn and Fe in some kind of drugs resulted in higher levels than the allowed levels.

Key words: Heavy metals, Cd, Pb, Mn, Cu, Fe, Zn, herbal medicinal drugs, Atomic Absorption Spectrofotometer with flame.

¹ Departamenti i Farmacisë, Fakulteti i Mjekësisë, UT

² Departamenti i Kimisë, Fakulteti i Shkencave Natyrore, UT

³ Qendra Kombëtare e Kontrollit të Barnave

Në ditët e sotme po i kushtohet vëmendje gjithnjë e më e madhe dukurisë së ndotjes së mjedisit nga metalet e rënda, grumbullimit të tyre në tokë si dhe lëvizjes së këtyre metaleve në drejtim të ujërave nëntokësorë dhe detare. Nivelet e larta të përqendrimit të tyre në tokë çojnë në thithjen e formave të shfrytëzueshme të metaleve nga rrënjët e bimëve dhe më pas, kalimin e tyre deri në qëniet njerëzore.

Rëndësia e përcaktimit të metaleve të rënda qëndron në faktin se këto elemente, përkatësisht Pb, Cd, Mn, Hg, Cu, Zn dhe Fe, kur merren në sasi të mëdha kthehen në elementë toksikë për shëndetin e njerëzve. Kështu, Pb në sasi më të mëdha se në kufijtë e lejueshëm, mund të shkaktojë dëmtime të rënda në Sistemin Nervor Qëndror (SNQ) dhe Sistemin Nervor Periferik (SNP); **hipertension; dëmtime të veshkave**, etj, (1), (2). Cd është kancerogjen, mutagjen, etj. Mn në nivele të larta pengon përthithjen e Fe. Personat që marrin për një kohë të gjatë Mn nga mjedisi, shfaqin simptoma të ngjashme me sëmundjen e Parkinsonit dhe Wilsonit, (1),(2). Cu shkakton probleme në SN dhe mëlçi. Zn në sasi të larta jep diarre dhe të vjella. Tepricat e Fe në organizëm gjithashtu janë toksike sepse shkaktojnë diarre, të vjella si dhe dëmtim të zorrëve.

Ndotja me metale të rënda është një dukuri e përhapur edhe në drogat bimore mjekësore, (3). Kultivimi apo dhe rritja në formë të egër e tyre, në zona të ndotura apo pranë rrugëve me trafik të dendur, lagia me ujëra të ndotura nga mjediset industriale, përdorimi i pesticideve që përmbajnë Cu etj., janë disa nga faktorët që përcaktojnë praninë e sasive të rritura të metaleve të rënda në drogat bimore që tregëtohen. Ndotësit me të zakonshëm janë Pb, Cd por edhe Hg dhe Mn. Sasitë e tyre, të pranishme në sipërfaqen e drogave, varen jo vetëm nga përqendrimi i tyre në mjedis, por dhe nga afërsia me tokën, si dhe struktura

e indeve sipërfaqësore të vetë drogës. Larja e kujdesshme e drogave si dhe metodat e ekstraktimit zvogëlojnë praninë e metaleve të rënda në to, (4), (5).

Duke pasur parasysh sa më sipër, ndërmorëm këtë punim për përcaktimin e niveleve të këtyre metaleve në disa droga bimore mjekësore të rëndësishme të vendit tonë, që përdoren në formën e çajrave mjekësorë. Qëllimi është, jo vetëm përcaktimi i shkallës së pastërtisë së drogave por, edhe gjetja e zonave më pak të ndotura për një orientim sa më të drejtë të procesit të grumbullimit të bimëve mjekësore.

Spektrometria e Absorbimit Atomik (SAA) është një ndër metodat analitike më të përdorshme për përcaktimin e elementëve gjurmë, zakonisht metaleve, në një numër të madh mostrash biologjike dhe të mjedisit, (6), (7).

Në shumicën e rasteve përcaktimi i një elementi bëhet në prani të të gjithë përbërësve të mostrës, pa patur nevojë për përpunime të tjera, veç kalimit të mostrës në tretësirë, (6).

2 MATERIALI DHE METODA

2.1 Materiali i Marrë në Studim

Në studim janë marrë tetë lloje të ndryshme DBM, më të përdorshme në formë çajrash mjekësorë. Për secilën prej tyre janë analizuar dy deri në katër mostra me prejardhje nga zona të ndryshme të Shqipërisë, gjithsej 24. Disa nga mostrat në studim janë marrë në Farmacitë e Tiranës. Ato janë në formë të çajrave të dozuar ose të paketuara në sasi të vogla për përdorim terapeutik. Një pjesë tjetër janë siguruar nga grumbullues dhe tregtues të bimëve mjekësore. Mostrat e marra në studim përshkruhen si më poshtë:

- *Urtica dioica* L. (Hithra), Folium - 3 mostra të shënuara respektivisht M₁, M₂, M₃;
- *Tilia platyphyllos* Scop dhe *Tilia cordata* Mill; (Bliri), Flos - 4 mostra të shënuara M₄,

M_5, M_6, M_7 ;

- *Althaea officinalis* L. (Mullaga e bardhë),

Folium - 2 mostra të shënuara M_8, M_9 ;

- *Crataegus monogyna* Jacq. (Murrizi), Fructus
2 mostra të shënuara M_{10}, M_{11} ;

- *Matricaria chamomilla* L. (Kamomili), Flos-
3 mostra të shënuara M_{12}, M_{13}, M_{14} ;

- *Hypericum perforatum* L. (Lulebasani), Herba
4 mostra të shënuara $M_{15}, M_{16}, M_{17}, M_{18}$;

janë zbatuar të gjitha masat e nevojshme për të shmangur ndotjen e drogave gjatë kryerjes së këtyre procedurave. Enët laboratorike, si dhe të gjitha paisjet ndihmëse që u përdorën gjatë përgatitjes së tretësirave të mostrave, për matje në spektrofotometër me absorbim atomik me flakë (Absorber atomik), u pastruan sipas procedurave të nevojshme, (2).



Figura 1

Pamje nga procedura e disgregimit të drogave

- *Rosa canina* L. (Trëndafili i egër), Fructus-3
mostra të shënuara M_{19}, M_{20}, M_{21} ;

- *Melissa officinalis* L. (Bar blete), Folium-3
mostra të shënuara M_{22}, M_{23}, M_{24} ;

Metoda analitike e përdorur u zgjodh në varësi nga natyra dhe përmbajtja e metaleve të rënda në drogat tona. Përkatësisht u zgjodh Spektrometria e Absorbimit Atomik me flakë, si metodë e ndjeshme dhe selektive, (8).

2.2 Metoda e Punës

Për përcaktimin e metaleve të rënda në DBM është e domosdoshme që paraprakisht të bëhet disgregimi i plotë i mostrave të marra në studim. Gjatë kryerjes së procedurave të analizës

2.2.1 Metoda e Disgregimit të Mostrave (2), (9)

0,5 gr drogë nga secila mostër u trajtuan në erlrmajera 100 ml, fillimisht me 8 ml ujë mbretëror ($\text{HNO}_3 + \text{HCl}$, 1:3) dhe u lanë në qetësi për 72 orë, të mbuluara me kapakë porcelani, siç paraqitet në figurën Nr.1. Më pas, në to u shtuan edhe 10 ml të tjera ujë mbretëror dhe u ngrohën fillimisht në temperaturën 80°C dhe më pas në rreth 200°C . Tretësirat u avulluan deri në mbetje të njomë. Në to u shtuan nga 2 ml HCl 1:1. Mostrat u lanë në qetësi për disa ditë; më tej u kaluan në enë të taruara 50 ml dhe u plotësuan me ujë të distiluar deri në shenjë. Me tretësirat e përgatitura u kryen matjet në Absorber Atomik. Kushtet e matjes në Absorber Atomik paraqiten

Tabela 1

Elementi	Gjatësia e valës (nm)	$\Delta\lambda$ (nm)	I_0 (mA)
Kadmium	228.8	0.5	6 Flaka A/A BC-On
Bakër	224.8	0.5	5 Flaka A/A BC-Off
Hekur	371.9	0.5	13 Flaka A/A BC-Off
Plumb	217.0	0.5	6 Flaka A/A BC-On
Mangan	279.5	0.5	6 Flaka A/A BC-On
Zink	213.9	0.5	8 Flaka A/A BC-On

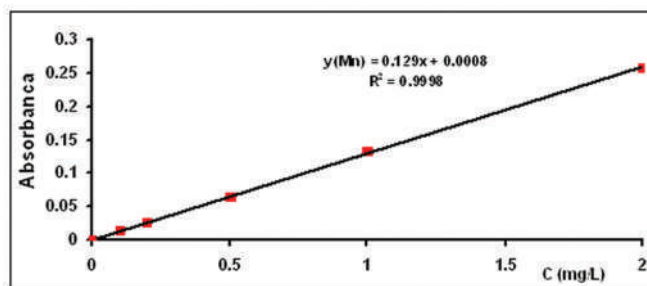
në tabelën e mëposhtme.

Shënim: Për hekurin, vija më e ndjeshme është ajo me $\lambda = 248$ nm por, meqenëse mostrat tona rezultuan me përmbajtje të lartë të tij, u përdor ajo që quhet vijë sekondare me $\lambda = 371.9$ nm, që ka ndjeshmëri rreth 10 herë më të ulët se vija primare. Kjo zgjidhje u bë

me qëllim që të mos holloheshin mostrat.

U përgatitën tretësirat standarde me përqëndrime të ndryshme, përkatësisht 0; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 1 dhe 2 mg/l, për secilin element (Cu, Zn, Pb, Mn, Fe, Cd).

Në kushtet e zgjedhura më sipër, u matën



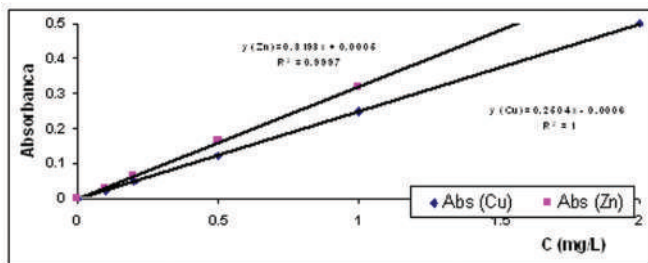
Grafiku 1

Lakorja e kalibrimit për Mangan

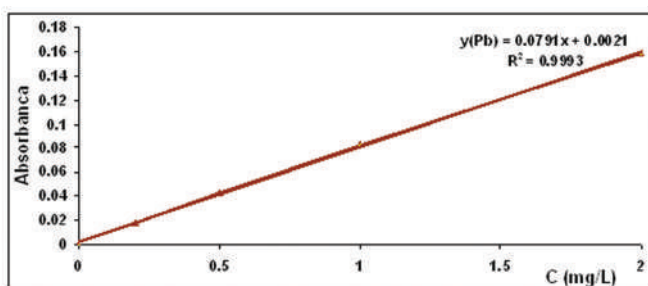
Tabela 2

Vlerat e absorbancave të tretësirave standarde për çdo element të analizuar

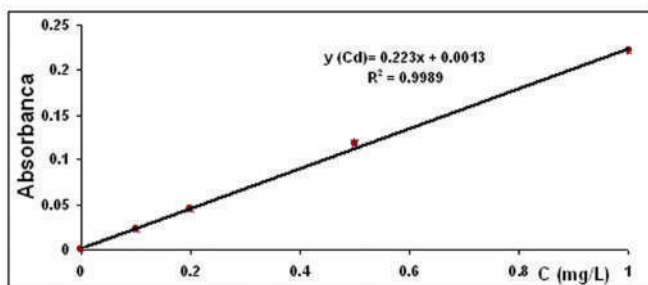
Përqëndrimi (C) (mg/l)	Abs (Cu)	Abs (Zn)	Abs (Pb)	Abs (Mn)	Abs (Cd)	Abs (Fe)
0	0	0	0	0	0	0
0.1	0.023	0.031		0.014	0.023	0.059
0.2	0.05	0.064	0.018	0.027	0.045	0.116
0.5	0.125	0.164	0.043	0.064	0.118	0.228
1	0.25	0.318	0.083	0.132	0.222	0.578
2	0.5		0.159	0.258		



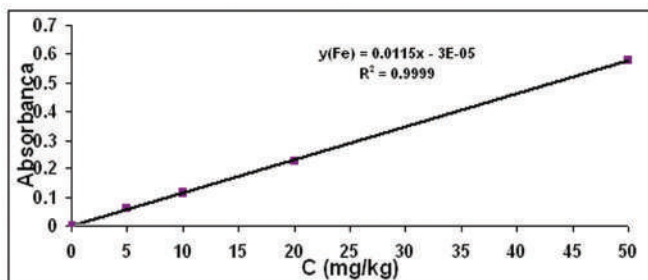
Grafiku 2
Lakoret e kalibrimit për Zinkun dhe Bakrin



Grafiku 3
Lakorja e kalibrimit për Plumbin



Grafiku 4
Lakorja e kalibrimit për Kadmiumin



Grafiku 5
Lakorja e kalibrimit për Hekurin

absorbancat e tretësirave standarde të elementeve të mësipërm dhe, me të dhënat e përftuara u ndërtuan lakoret e kalibrimit si dhe u llogaritën parametrat përkatëse të tyre.

3 REZULTATET DHE DISKUTIMI I TYRE

3.1 Ndërtimi i lakoreve të kalibrimit

Lakoret u ndërtuan në bazë të përqëndrimeve të tretësirave standarte si dhe absorbancave përkatëse të matura, për secilin element të analizuar, siç paraqiten në tab. 2.

Në grafikët e mëposhtëm paraqiten lakoret e kalibrimit për secilin element si dhe parametrat përkatëse të tyre

Vlerat e koeficientëve të linearitetit (R^2) më të mëdha se 0,998, në të gjitha rastet e mësipërme, tregojnë për ndjeshmëri të lartë të metodikës së punës.

3.2 Rezultatet dhe diskutimi i përmbajtjeve të metaleve të rënda, në drogat në studim

Rezultatet e fituara nga matjet në Absorber Atomik paraqiten në tab. 3. Në grafikët 6,7,8 paraqiten luhatjet (ndryshueshmëritë) e përqëndrimeve të metaleve të mësipërme në drogat mjekësore të marra në studim.

Siç vërehet nga të dhënat e paraqitura në tab. 3 dhe grafikun 6 rezultojnë se, sasia më e lartë e Mn ndodhet në mostrën M_{21} , trëndafil i egër (çaj i dozuar), nga zona e Librazhdit, me vlerë 317,9845 mg/kg peshë drogë; sasinë më të vogël e ka mostra M_{15} që i përket lulebasanit (çaj i paketuar) me vlerë 9,4573 mg/kg.

Niveli i lejuar për Mn në disa standarte ushqimore, kryesisht zarzavate, është 23 mg/kg peshë

Tabela 3
Përqëndrimet e elementëve të analizuara në mostrat e drogave në studim,
të shprehura në mg/kg peshë droge

	Cu	Zn	Fe	Mn	Pb	Cd
Mostrat	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
Hithra M ₁	45.52716	23.33229	87.21739	14.10853	6.549118	<0.1
Hithra M ₂	37.53994	31.4751	165.4783	76.89922	4.030227	<0.1
Hithra M ₃	37.53994	31.78829	235.0435	23.41085	9.06801	<0.1
Lule Bliri M ₄	45.52716	27.71688	313.3043	21.86047	12.84635	<0.1
Lule Bliri M ₅	45.52716	33.35421	113.3043	13.33333	6.549118	<0.1
Lule Bliri M ₆	37.53994	33.35421	165.4783	59.84496	4.030227	<0.1
Lule Bliri M ₇	41.53355	12.684	617.6522	39.68992	1.511335	<0.1
Mullaga e bardhë M ₈	37.53994	40.55747	295.913	52.09302	4.030227	<0.1
Mullaga e bardhë M ₉	45.52716	27.71688	182.8696	14.10853	4.030227	<0.1
Murrizi M ₁₀	45.52716	18.00814	156.7826	76.89922	1.511335	<0.1
Murrizi M ₁₁	37.53994	41.49702	330.6957	133.4884	5.289673	<0.1
Kamomili M ₁₂	45.52716	40.55747	113.3043	19.53488	2.770781	<0.1
Kamomili M ₁₃	49.52077	59.34858	130.6957	27.28682	2.770781	<0.1
Kamomili M ₁₄	13.57827	16.44222	61.13043	15.65891	0.251889	<0.1
Lulebasani M ₁₅	13.57827	12.05763	61.13043	9.457364	0.251889	<0.1
Lulebasani M ₁₆	57.50799	46.50799	182.8696	14.88372	0.251889	<0.1
Lulebasani M ₁₇	57.50799	44.00251	217.6522	23.41085	2.770781	<0.1
Lulebasani M ₁₈	57.50799	46.50799	808.9565	31.16279	9.06801	<0.1
Tr. i egër M ₁₉	45.52716	36.17288	487.2174	20.310081	0.32746	<0.1
Tr. i egër M ₂₀	45.52716	33.98058	156.7826	17.9845	7.808564	<0.1
Tr. i egër M ₂₁	29.55272	33.6674	1704.609	317.9845	2.770781	<0.1
Bar Blete M ₂₂	53.51438	38.99154	652.4348	38.13953	1.511335	<0.1
Bar Blete M ₂₃	49.52077	29.59599	408.9565	16.43411	0.251889	<0.1
Bar Blete M ₂₄	57.50799	38.99154	487.2174	26.51163	2.770781	<0.1

mostër të thatë, (7).

Nga grafiku 7 vërehet se, sasi më të madhe të Cu kanë mostrat M₁₆, M₁₇, M₁₈ dhe M₂₄ (57,5079 mg/kg peshë), që i përkasin lulebasanit (çaj i paketuar), lulebasanit nga zona e Korçës dhe Përmetit si dhe barit të bletës Vlorë. Mostrat M₁₄ dhe M₁₅ që i përkasin kamomilit nga zona e Skraparit dhe lulebasanit (çaj i paketuar) me vlerë të njëjtë 13,5782 mg/kg peshë, përmbajnë sasi të më të ulëta.

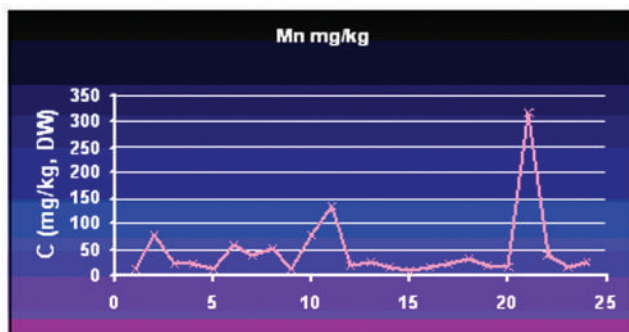
Niveli i lejuar për Cu në disa standarde

ushqimore, kryesisht zarzavate, është 16 mg/kg peshë mostër të thatë, (7).

Sasinë më të madhe të Zn e ka mostra M₁₃ që i përket kamomilit (çaj i dozuar), me vlerë 59,3485 mg/peshë, ndërsa sasinë më të vogël e ka mostra M₁₅ që i përket lulebasanit, çaj i paketuar (12,0576 mg/kg peshë).

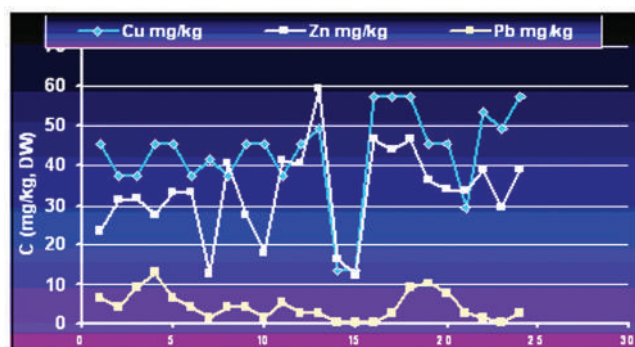
Niveli i lejuar për Zn, në disa standarde ushqimore, kryesisht zarzavate, është 62 mg/kg peshë mostër të thatë, (7).

Sasia më e madhe e Pb ndodhet në mostrën



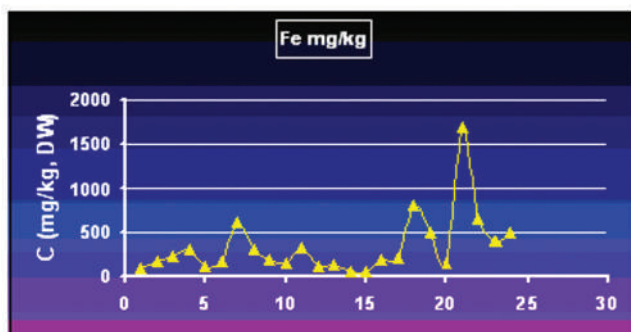
Grafiku 6

Luhatjet e përqendrimeve të Mn në drogat e analizuar



Grafiku 7

Luhatjet e përqendrimeve të Cu, Zn, Pb në drogat e analizuar



Grafiku 8

Luhatjet e përqendrimeve të Fe në drogat e analizuar

M_4 që i përket lule blirit (çaj i paketuar) me vlerë 12,8463 mg/kg peshë droge, ndërsa sasi më të vogla (0,2518 mg/kg) gjenden në mostrat M_{14} , M_{15} , M_{16} dhe M_{23} që i përkasin kamomilit nga zona e Skraparit, lulebasanit (çaj i paketuar),

lulebasanit (çaj i dozuar) dhe bar blete (çaj i paketuar).

Niveli i lejuar për Pb në drogat bimore mjekësore, sipas Organizatës Botërore të Shëndetësisë është 10 mg/kg peshë droge, (10), (11).

Në grafikun 8 vërehet se, sasia më e madhe e Fe ndodhet në mostrën M_{21} që i përket trëndafilin të egër (çaj i dozuar), nga zona e Librazhdit, me vlerë 1704,609 mg/kg peshë, ndërsa sasinë më të ulët e kanë mostrat M_{14} dhe M_{15} që i përkasin kamomilit nga zona e Skraparit dhe lulebasanit (çaj i paketuar) me vlera të njëjta 61,1304 mg/kg peshë. Niveli i lejuar për Fe në disa standarde ushqimore, kryesisht zarzavate, është 690 mg/kg peshë mostër të thatë, (7).

4 PËRFUNDIME

- Përmbajtja e Cd në të gjitha mostrat rezultoi në sasi të papërfillshme ($Cd < 0.1 \text{ mg/kg}$).

Këto vlera janë më të ulëta se niveli i lejuar sipas OBSH për këtë element (0,3 mg/kg peshë), (10), (11).

- Përmbajtja e Cu, me përjashtim të dy mostrave, rezultoi 3,5 herë deri në 1,8 herë më e lartë se niveli i lejuar për këtë element, në mostra zarzavatesh.
- Përmbajtja e Zn në të gjitha mostrat, rezultoi më e ulët se sa niveli i lejuar për të në disa mostra zarzavatesh.
- Përmbajtja e Mn rezultoi, në disa mostra, në vlera shumë më të larta se niveli i lejuar për të.
- Përmbajtja e Fe, e krahasuar me nivelet e lejuara për të në disa mostra

zarzavatesh, rezultoi më e lartë (2,47 herë) tek droga e trëndafilin te egër (çaj i dozuar) dhe 1,8 herë më e lartë në mostrën M_{18} (lulebasani Përmet).

- Përmbajtja e Pb rezultoi vetëm në një mostër me vlerë më të lartë (1,28 herë) se niveli i lejuar për të sipas OBSH.
- Përmbajtja e metaleve të rënda në droga varet kryesisht nga, aftësia përthithëse e bimëve për këto elemente, si dhe nga përmbajtja e tyre në zonat ku këto bimë rriten. Është e nevojshme që në të ardhmen, krahas mostrave të drogave të analizohen dhe, mostra të mjedisit të zonave ku rriten këto bimë.
- Përfundimet tona u mbështetën në krahasimin e rezultateve të analizave për metalet e rënda në mostrat e drogave të marra në studim, me vlerat e lejuara të këtyre elementëve në mostra zarzavatesht për Zn, Mn, Fe, Cu. Për këta elementë, nuk ka të dhëna në literaturë për nivele të lejuara në DBM. Këto nivele gjenden vetëm për Pb, Cd dhe Hg. Për sa më sipër, për të arritur në përfundimin se, mostrat tona që rezultojnë me vlera më të larta se nivelet e lejuara, sidomos për elementet Fe, Mn dhe Cu, paraqesin rrezikshmëri për shëndetin apo jo, duhet të kemi parasysh sa më poshtë: sasia e DBM që konsumohet është shumë më e vogël se konsumi i zarzavateve; drogat bimë mjekësore përdoren në formë të infuzeve, dekokteve, ekstrakteve etj. Sasia e metaleve që kalon nga droga në ekstraktin e saj zvogëlohet, (4), (5).

Për të saktësuar këto të dhëna duhet të kryhen studime të mëtejshme, për përcaktimin e sasive të metaleve të rënda që kalojnë në përgatesat galenike të drogave.

5 BIBLIOGRAFIA

1. Cullaj A., Leksione në kiminë e mjedisit; leksione në Spektrometrinë e Absorbimit Atomik, 20-30.
2. Yuliang Eong, Yulian Zhang, Zhiyi Zhong, Nanjing Hogong Xuebau, 1994; 16(1): 40-43.
3. Silano M., De Vincenzi M., De Vincenzi A., Silano V., The New European legislation on traditional herbal medicines: main features and perspectives. Fitoterapi 2002; Volume 75, No. 2: 12-14.
4. Farmacognosia, Farmaci naturali loro preparazione e impegno terapeutico, 2000; 33-52.
5. Trease and Evans. "Pharmacognosy", 2002; fifteenth edition: 253-260.
6. Eelz B., Melcher M., Atomic Spectroscopy, 1984; Vol 5 (2): 59.
7. Haswell Elsevier S.J., AAS Theory, 1991: 205.
8. Sendell E., Kolorimetriceski e Metodi Aprjedjeljnja, slejdon Metalov, Moskë 1964: 132-134.
9. World Health Organization (WHO), Monographs on Selected Medicinal Plants, 1999; vol.II: 6, 186.
10. World Health Organization, Quality control methods for medicinal plants materials, Geneva, 1999; 51-5.
11. Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, Droghe vegetali preparazioni, 1998; X ed.: 21.

Përbërja Kimike e Esencës së Çajit të Malit Sideritis Syriaca L

Dr. Sazan Çeliku,¹ Prof. Dr. Koste Koci,² Prof. Dr. Uran Asllani¹

Abstrakt. Në këtë punim studiohet përmbajtja dhe përbërja kimike e esencës së bimës *Sideritis syriaca L.* Studimi u krye në materialin bimor të grumbulluar në disa zona të ndryshme të Shqipërisë së Jugut. Përmbajtja e esencës u përcaktua me metodën farmakopeale, ndërsa përbërja kimike e saj u analizua me metodën gaz kromatografike–mas spektrometër (GC-MS). U identifikuan gjithsej 28 përbërës ose 82% e përmbajtjes së esencës. Përbërësit kryesore të kësaj esence janë: monoterpenet (gjithsej 11), aldehidet dhe esteret.

Fjalë kyçe: *Sideritis syriaca L*, esencë, metodë GC-MS.

Abstract. In this project the content and chemical composition of the essential oil of *Sideritis syriaca L* were studied. These investigations were performed with plant material collected in different mountainous areas of South of Albania. The content of essential oil was determined by pharmacopoeia method, while the chemical composition of this oil was examined by the GC-MS method. A total of 28 compounds, representing 82% of the total oil were identified. The main compounds of this essential oil were monoterpenes, aldehydes and esters.

Key words: *Sideritis syriaca L*, essential oil, GC-MS method.

E ndërmorëm këtë studim, duke parë interesin në rritje për përcaktimin e përbërjes së esencës së çajit, si edhe përdorimin e kësaj bime për të prodhuar çajra me shije të reja. Interes të veçantë paraqet mundësia e rritjes së eksportit, nëpërmjet kultivimit të tij.

Nga gjinia *Sideritis*, në vendin tonë gjenden katër lloje, që janë *S. romana L.*, *S. montana*, *S. scardica* Griseb dhe *S. syriaca L.* Ky i fundit

ose çaji i malit është një nga bimët aromatike të egra, më e njohura dhe më e përdorura nga populli ynë.

Pervalesa e çajit të malit përdoret si pije e ngrohtë, si ushqim si dhe në raste ftohjeje, gripi e rrufe. Tradita e mjekësisë popullore e këshillon edhe në shumë sëmundje, si në ato të mëlçisë, veshkave, në tensionin e gjakut, të mushkërive, në ngacmimet e zorrëve etj.

¹ Alb-Ducros, Tiranë

² Departamenti i Kimisë, FSHN, UT

Përdorimi i çajit të malit është i njohur edhe nga vende të tjera, si në Greqi e në Turqi, por nuk njihet më gjerë dhe nuk përshkruhet shumë nga literatura botërore.

Përshkrimi botanik

Çaji i malit është bimë barishtore shumë vjeçare, që rritet deri në 50 cm gjatësi. E gjithë bima është e mbuluar me push ngjyrë gri të çelur. Kërcejtë janë të mbushur me shumë lule të verdha. Gjethet janë gjatore të plota, ndërsa braktetë janë të barabarta ose më të shkurtëra se lulet dhe shumë herë më të shkurtëra se kupa (fig. 1).

Lulëzon në muajt qershor-korrik. Lulëzimi varet shumë nga pozicioni përkundrejt diellit dhe faktorëve të tjerë klimatikë. Grumbullohen kërcenj të lulëzuar që thahen në tufëza të varura në hije.



Përhapja gjeografike

Çaji i malit në vendin tonë rritet kryesisht në Shqipërinë e Jugut, në malet e Golikut, Këndrevicës, Çajupit, Trebeshinës, Nemërçkës, në Malin e Thatë, Tomorr, por mund të haset edhe në Polis, Shpat, etj., në toka gëlqerore, mbi lartësinë 900 m. Është provuar kultivimi i kësaj bime me rezultate premtuese edhe në malin e Gramozit (Ersekë) dhe Sinanaj (Tepelenë).

Potenciali rezervë i kësaj bime në vendin tonë është rreth 30 ton, por kjo sasi vjen gjithnjë duke u ulur, sepse bima është shumë e brishtë, me rrënjë sipërfaqësore, që shkullen lehtë dhe kërcenj mjaft të thyeshëm, veti këto që e dëmtojnë kur grumbullohet pa kriter.

Materiali dhe metoda

Mostrat për analizë u grumbulluan gjatë muajve qershor dhe korrik në Golik, Shëndëlli, Trebeshinë, Këndrevicë, në buzën e Bredhit, Trushnicë dhe në Qafën e Bozhikut. Rezultatet e analizave paraqiten në tabelën 1.

Përcaktimi i rrezes së esencës së çajit të malit u bë në farmacinë e spitalit të Tepelenës

dhe për këtë u përshtat metoda e përcaktimit të esencave sipas FSX. Distilimi u bë me balon 800 ml, me 300 ml ujë të distiluar duke përdorur për analizë 40 g drogë bimë të thatë. Distilimi vazhdoi për 4 orë, (2).

Në Tetor 1996, pranë Laboratorit të Analizave Instrumentale të seksionit të kimisë organike, u krye edhe një analizë tjetër për përcaktimin e esencës, me aparat Klevenger, me balon 2000 ml. Provat u kryen me dy mënyra; pa shtesë tretësire dhe me shtesë tolueni. Përmbajtja e esencës rezultoi 0.03% ndaj bimës së thatë. Ky rezultat përputhet me atë që është arritur nga përcaktimi i esencës me metodën farmakopeale të përshkruar më lart.

Esenca e prodhuar në këtë laborator u analizua në gazkromatograf e spektrograf mase.

Analizimi me kromatografi në fazë të gaztë

Aparatura

Gazkromatograf i firmës Hewlet Packard, model 5890 Series II me injektor split/splitless, me detektor me jonizim flakë hidrogjeni; kolona kapilare prej kuarci, 50 m e gjatë, diametri i brendshëm 0.32 mm, faza stacionare OV-1 0.17 μ m; gazi mbartës hidrogjen, temperatura e injektorit 220°C.

Analizimi me sistemin azkromatografi-spektrometër mase

Aparatura

Sistem GC-MS Shimadzu QP 1000; kolona kapilare prej kuarci, 50 m e gjatë, diametri i brendshëm 0.20 mm, faza stacionare OV-1 0.10 μ m; gazi mbartës helium; temperatura e injektorit 220°C, temperatura e furrës 60°C për 4 minuta, rritja lineare me 2°C/min deri 220°C.

Identifikimi i përbërësve u bë duke u bazuar në spektrat e masës së përfutur me sistemin GC-MS, në mënyrën e punës me regjistrim të spektrave çdo dy sekonda në intervalin e masave 35-330 Dalton. Krahas informacionit të marrë nga biblioteka e sistemit GC-MS,

secili spektër u interpretua nga mënyra e fragmentimit të joneve prind.

Rezultatet dhe diskutimi i tyre

Siç shihet nga GC, numri i përbërësve të esencës të *Sideritis syriaca* L, të përfutur me distilim me avuj uji është mbi 150. Nga këta përbërës, në kushtet tona janë identifikuar vetëm 28, të cilët janë rreth 82% e peshës së esencës, të paraqitur në tabelën 2. Përbërësit kryesorë të kësaj esence janë, monoterpene: α e β pinenet, kamfeni, mirceni, α -tujeni, $\Delta 3$ e $\Delta 4$ karenët; limoneni, ocimeni e iso ocimeni dhe γ - terpineni, gjithsej 11 që përfaqësojnë 76.95 % të esencës.

Grupi i dytë i rëndësishëm është ai i aldehidëve, në të cilin bëjnë pjesë: heptanali, nonanali, myrtenali, 2-decenali, 2-undecenali dhe 3-iklopenten-1-acetaldehid-2.2.3 trimetil, që përbëjnë 2.69 % të sasisë së esenceve.

Grupi i tretë, ai i alkooleve, që përfaqësohet nga linalooli, verbenoli, borneoli, terpinen -4-oli, myrtenoli e α -terpineoli, që përbëjnë 1.80 % të esencës.

Nje grup tjetër është dhe ai i estereve, në të cilin bëjnë pjesë acetatet e karvilit dhe të eugenilit, si edhe pentaonati i benzilit, që arrijnë në 0.56 % të sasisë të përbërësve. Në këtë esencë

Tabela 1
Të dhënat e përfutura në farmacinë e spitalit të Tepelenës

Vendi	Koha e grumbullimit	Sasia e drogës për analizë gr.	Sasia e esencës %
Goliku	VI - VII 1988	40	0.03 - 0.06
Shëndëlli	VI - VII 1988	40	0.03 - 0.06
Trebeshinë	VI - VII 1988	40	0.08 - 0.11
Kendrevicë	VI - VII 1988	40	0.04 - 0.11
Buza e Bredhit	VI - VII 1988	40	0.05 - 0.10
Q. e Bozhikut	VI - VII 1988	40	0.04 - 0.06
Trushnicë	VI - VII 1988	40	0.08 - 0.12

është identifikuar edhe fenoli i vetëm: eugenoli me 0.16 %. Nuk u identifikua asnjë keton.

Nga studimi i spektrave të masës së përbërësve të paidentifikuar, që përbëjnë rreth 18 % të esencës, del se ato janë kryesisht

seskuiterpene, që përmbajnë skeletin karbonik të farnezanit.

Prova organoleptike e esencës të Sideritis syriaca L tregon se, aroma e saj ka ndryshim thelbësor nga ajo in vivo e vetë bimës. Megjithëse

Tabela 2
Përbërësit e identifikuar në esencën e çajit të malit

Piku Nr.	Emri trivial	Emri sistematik	Përmbajtja në esencë (% në peshë)
0	heptanal		0.75
1	alfa-pinen		21.9
2	kamfen	biciklo-2.2.1-heptan-2.2-dimetil-3-metilen	0.19
3	beta-pinen		44.7
4	mircen	1.6-oktadien , 7-metil-3-metilen	1.22
5	alfa-tujen	biciklo[3,1,0]-heksan-4-metil-1-(1-metiletetil)	0.61
6	delta-3-karen	biciklo[4,1,0]-heks-3-ene,3,7,7-trimetil	0.72
7	limonen		4.13
8	ocimen	1,3,6-oktatrien-3,7-dimetil	2.21
9	izo-ocimen	1,3,7-oktatrien,3,7-dimetil	0.69
10	gama-terpinen	1,4-cikloheksadien-1-metil-4-(1-metiletetil)	0.17
11	sabinenhidrat	biciklo[3,1]-heksan-2-ol-2-metil-5(metiletetil)	0.16
12	delta-4-karen	biciklo [4,1,0]-heks-4-en-3,7,7-trimetil	0.41
13	nonanal		1.17
14	linalol	1,6oktadien-3-ol-3,7-dimetil	0.61
15		3-ciklopenten-1-acetaldehid-2.2.3-trimetil	0.13
16	verbenol	biciklo[3,1]-hepta-3-en-2-ol-4,6,6-trimetil	0.33
17	acetat karvili	2-cikloheksen-1-ol-2-metil-5-(1-metiletetil)-a	0.25
18	borneol	biciklo-2,2,1-heptan-2-ol	0.25
19	terpineol-4	3-cikloheksen-1-ol-4-metil-1-(1-metiletetil)	0.14
20	myrtenal	biciklo[3,1,1]-hept-2-en-2-karboksaldehid-6,6-	0.33
21	alfa-terpineol	3-cikloheksen-1-metanol-alfa,alfa-4-trimetil	0.26
22	myrtenol	biciklo[3,1,1]-hept-2-en-2-metanol-6,6-dimetil	0.21
23	2-decenol		0.18
24	acetat eugenili	fenol-2-metoksi-4-(2-propenil)-acetat	0.13
25	eugenol	fenol-2-metoksi-4-(2-propenil)	0.16
26	2-undecenol		0.13
27	pentanoat ben	esteri fenilmetilik i acidit n-pentanoik	0.18
	totali		82.37

ajo është shumë karakteristike dhe dallohet nga ajo e bimëve të tjera të gjinisë *Sideritis*, nuanca, tonaliteti i saj pasqyron përmbajtjen e lartë të α e β pinenit, që përbëjnë 64.6 % të sasisë së esencës. Duke menduar se rol të rëndësishëm në aromën e bimës duhet të japin përbërësit ende të paidentifikuar, të cilët nuk kalojnë plotësisht me distilimin me avuj uji, u krye një ekstraktim me eter petroli, për të përfutur esencën konkrete.

Sasia e ekstraktit eteror tregon se esenca e përfutur me distilim përbën vetëm 2% të sasisë së saj, domethënë rrezja në esencë konkrete (ekstrakti) është rreth 1.5 %. Kjo sasi kaq e madhe e esencës konkrete, e përfaqësuar me 360 pikë në kromatografi vjen nga prania e stereopteneve dhe lëndëve balaste, që ekstrahohen së bashku me përbërësit flurorë të esencës. Disa nga këto pikë shfaqen si pikë shumë intensive në intervalin e distilimit të esencës; ndërkaq mungojnë ose janë shumë pak intensive në kromatografinë e vetë esencës. Anasjelltas, disa pikë që shfaqen në kromatografinë e esencës, nuk shfaqen në kromatografinë e konkretit. Këto dukuri tregojnë se, gjatë distilimit me avuj uji, përbërës të rëndësishëm aromatikë të aromës së çajit të malit, shpërbëhen dhe nuk kalojnë në esencën e distiluar; nga ana tjetër, në strukturën kimike të esencës rezultojnë përbërës të formuar nga shpërbërja hidrolitike e përbërësve të paqëndrueshëm të aromës in vivo, të *Sideritis syriaca* L.

Studjues të Universitetit të Anadollit (3,4,5,6,7) kanë kryer kërkime në mbi 6 lloje *Sideritis* e 2 nën lloje, por midis tyre nuk është *Sideritis syriaca* L. Megjithatë, nga kromatogramat e pasqyrat e tyre, vihet re një numër shumë i madh përbërësish, deri 370, (5,6).

Përgjithësisht përbërësit kryesorë janë po ata që janë përcaktuar tek *S. syriaca* L në Shqipëri. Sasia e këtyre përbërësve luhetet në kufij të gjerë, por tek të gjitha esencat e *Sideriteve* të ndryshme, fraksionet terpenike, e

kryesisht α e β pinenet, janë në sasi të mëdha. Të gjitha mostrat kanë aldehide, estere, fenole, por kanë edhe ketone e acide të gjithë të indentifikuar, (5,6).

Të dhënat e fituara nga ky studim, të krahasuara me studimet e kryera në vitin 1965 (8), dhe në vitin 1992 (9), i mbështesin ato dhe sqarojnë e plotësojnë më mirë pasqyrën e përbërjes kimike të esencës.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Demiri, M. Flora eskursioniste e Shqipërisë, Tiranë 1983, f.387;
- 2 Gosudartsvenaja farmakopeja X SSSR, 1968, f. 816;
- 3 Baser, H. Kirmer, N. Essential oils composition... *Sideritis lycia* Bois et Heldr. and S. Arguta, Journal Essent. Oil Res. Nov/Dec. 1996;
- 4 Kirmer, N ; Baser, H. Characterisation of the Essential oil of *Sideritis Dichotoma* Huter. Journ. Essent. Oil. Ress. Nov/Dec 1992;
- 5 Kirimer, N; Koca, F. Composition of the E.O of Two Ssp. of *Sideritis* condensate, *Sideritis gernaniocopolitana* Bornm. Journ. Essennt. Oill Ress. Sep/Oct 1992;
- 6 Kirimer, N. Kurkcukoglu etc. Composition of the E.O of *sideritis condensata* Boiss et Held. Flavour and Fragrans journal - Vol II – 1996;
- 7 Tumen. Essential oil of *Sideritis amasiaca*. Journal Essential Oil. Ress. Nov/Dec. 1995;
- 8 Koci, K. Përmabajtja dhe karakteristikat e esencës së *Sideritis Syriaca* (Material në katedrën e kimisë organike), Tiranë 1965;
- 9 Asllani, U. Natyrakimike e esencave të Shqipërisë. Tezë doktorate-Tiranë 1986-1992.

Kosto-efikasiteti i disa barnave betablokuese të përdorur në mjekimin e insuficiencës kardiale

Dr. Mirela Miraçi,¹ Prof. as. Mimoza Lezha,² Dr. Artan Deliana,² Indrit Temali,² Linda Matua³

Abstrakt. Insuficenca kardiale, është një gjendje serioze dhe e kushtueshme, që shoqërohet me një sëmundshmëri dhe vdekshmëri të lartë. β -blokuesit, janë medikamente që e ulin vdekshmërinë në të sëmurët me insuficiencë kardiale, krahas mjekimit standard.

Qëllimi i Punimit. Të ndërtohet një metodologji pune në fushën e farmakoekonomisë, të kryhet një analizë kosto-efektivitet në një studim të rastësishëm të kryer pranë QSUT, në klinikën e kardiologjisë, midis dy trajtimeve me betablokues të insuficiencës kardiale. Të studiohet nëse, ndryshimet farmakologjike midis karvedilolit (β_1 , β_2 , β blokues) dhe metoprololit (β blokues, β_1 selektiv) çojnë në ndryshime të mbijetesës. Njëkohësisht të kryhet një llogaritje e kostove ditore spitalore të të sëmurëve të dy grupeve, ndryshimin midis tyre, të përcaktohen kostot mesatare vjetore të dy mjekimeve me betablokues.

Metoda. U përfshinë në një studim prospektiv, dyfish të verbër: 234 të sëmurë (81 të sëmurë marrin karvedilol; 67 metoprolol; 66 marrin vetëm mjekim bazë, pasi kanë kundërrindikacion për betablokues, dhe 20 marrin nebilet). Këta të sëmurë, me insuficiencë kardiale të lehtë, të moderuar ose të rëndë, NYHA II-IV, fraksion të ejeksionit (EF) $<50\%$, ishin të shtruar në shërbimin e kardiologjisë, dhe u vërtetuan për një periudhë dy vjeçare. Ata u zgjedhën në mënyrë të rastësishme ndaj karvedilolit (6,25-25mg/d) dhe metoprololit (50-100mg/d), shoqëruar me trajtimin standard të mjekimit të insuficiencës kardiale. Afërsisht, dy të tretat e të sëmurëve marrin diuretikë dhe 76-88% marrin ACE inhibitorë. Në një periudhë kohore tre mujore kryhet ekzaminimi ekokardiografik në të sëmurët e marrë në studim. Gjithashtu kontrollohet TA dhe frekuenca kardiale. Puna u përqëndrua në vlerësimin e kostove, në mbledhjen e të dhënave të efektivitetit të mjekimeve të përdorura, në llogaritjen e rishtrimeve, në llogaritjen e mbijetesave. Për këtë qëllim janë përdorur metoda statistikore mjaft bashkëkohore si ANOVA, Kurbat Kaplan –Meier, Regresioni i Cox.

Konkluzione. Karvediloli, kur përdoret së bashku me terapinë bazë në të sëmurët me insuficiencë kardiale, mbijetesat rritet (Koeficienti i Hazardit apo i rrezikut është 7% më i vogël). Numri i rishtrimeve është më i pakët (1.08 ditë rishtrime më pak për të sëmurë), por duhen shpenzuar 30615 lekë në vit më shumë, në krahasim me mjekimin metoprolol + terapi bazë.

¹ Departamenti i Farmacisë, Fakulteti i Mjekësisë, UT

² Klinika e Kardiologjisë pranë QSUT

³ Instituti i Mjekësisë Ligjore

Abstract. The Cost-Effectiveness of some β -blockers used in treatment of heart failure. Heart failure is a serious and expensive condition, which is followed by high morbidity and mortality rates. β -blockers are medications that reduce mortality among heart failure patients, in addition to the traditional treatment.

This article is written with the intent of giving a methodology in the field of pharmacoeconomy, of doing a randomized study of cost-effectiveness in the clinic of cardiology of QSUT between the two treatments of heart failure with β -blockers, and to determinate whether the pharmacological differences between carvedilol B1, B2, β -blocker and metoprolol selective β_1 -blocker translate into differences in survival. At the same time the average daily costs of hospitalization of the patients of both groups will be calculated and compared.

Methodology. In the double blind prospective study were included 240 patients of mild, moderate and severe heart failure, NYHA II-IV, fraction of ejection $<50\%$ hospitalized in the University clinic of cardiology of Tirana, followed for a two-year period (83 being treated with carvedilol, 70 treated with metoprolol, 66 treated with the basic treatment for they have contraindications regarding the use of β -blockers and 21 treated with nebilet). They were treated with carvedilol (6,25-25 mg/d) and metoprolol (50-100 mg/d) in addition to the standard medication of heart failure. Approximately two thirds of the patients were treated with diuretics and 76-88% with ACE inhibitors. In a three months time period an echocardiographic examination over the patients under study is performed. TA and frequency are to be checked. Maximal focus was given to the evaluation of costs, the collection of the data of effectiveness of the employed therapies, to the calculation of rehospitalization, to the calculation of survival. Statistical and contemporary methods like ANOVA, Kaplan-Meier Curves, Cox Regression were employed.

Conclusions. The use of carvedilol along with the basic therapy for heart failure patients assures a higher survival rate (Hazard Ratio is reduced by 7%), and a lower rehospitalization rate (-1,08 days of rehospitalization for patient), but an increase of 30615 leke a year when compared to the medication of metoprolol along with the basic therapy.

Studimi u miratua në Departamentin e Farmacisë. Vrojtimi dhe monitorimi i rasteve u kryen pranë Klinikës së kardiologjisë të QSUT në Tiranë. Ky studim ka filluar pas mbrojtjes së protokollit përkatës, në korrik të vitit 2003 pranë Departamentit të kardiologjisë. Data e përfundimit të studimit klinik u përcaktua data 31 gusht 2005.

Insuficienca kardiake, është një gjendje serioze dhe e kushtueshme, që shoqërohet me

një sëmundshmëri dhe vdekshmëri të lartë. Shumë studime kanë treguar që të sëmurët me insuficiençë kardiake kanë një vdekshmëri rreth 50%, në pesë vitet e para pas diagnostikimit të sëmundjes, (1,2,3). Duke u bazuar në shifrat e larta të vdekshmërisë, shumë ekspertë besojnë aktualisht, që insuficienca kardiake, është “më e keqe se shumica e kancerëve”. Të sëmurët me Insuficiençë Kardiake, mund të vdesin nga shumë shkaqe, megjithatë

shkakut kryesor është vdekja nga insufiçenca e pompës ose aritmia kardiake.

Statistikat e OBSH tregojnë që, nga kjo sëmundje vuajnë rreth 10000-20000 njerëz, për çdo një milion banorë.

Disa nga arsyet që ne zgjodhëm për studim pikërisht këtë sëmundje janë:

Insufiçenca kardiake kronike është pra një sëmundje e shpeshtë, ka prognozë të keqe, diagnostikohet lehtë, është shkak për paaftësi në punë, shpenzon rreth 2% të buxhetit total për shëndetin në vendet e zhvilluara.

β -bllokuesit janë medikamente që pakësojnë vdekshmërinë në të sëmurët me insufiçencë kardiake, krahas mjekimit standard.

Ne zgjodhëm të studiojmë pikërisht dy nga mjekimet: **me karvedilol** dhe **me metoprolol**, si dy mjekime që përdoren mjaft në trajtimin e kësaj sëmundjeje, dhe kryesisht sepse këta dy medikamente β -bllokues kanë mjaft ndryshim në çmimin e tyre.

Qëllimi i punimit

Të ndërtojmë një metodologji pune në fushën e farmakoekonomisë, të kryejmë një analizë kosto-efektivitet në një studim të rastesishtëm që kemi bërë pranë QSUT në Klinikën e Kardiologjisë; midis dy trajtimeve me betabllokues të insufiçencës kardiake, të studiojmë nëse ndryshimet farmakologjike midis karvedilolit (β_1 , β_2 , β -bllokues) dhe metoprololit (β -bllokues, β_1 -selektiv) çojnë në ndryshime të mbijetesës. Të përcaktojmë ndryshimin në veprim midis dy lëndëve betabllokuese, të masim këtë ndryshim, të vlerësojmë mbijetesat, si dhe të llogarisim rishtrimet në të dy grupet. Njëkohësisht të kryejmë një llogaritje të kostove ditore spitalore të të sëmurëve të dy grupeve, ndryshimin midis tyre, kostot mesatare vjetore të këtyre dy mjekimeve me betabllokues.

Në kryerjen e këtij studimi farmakoekonomik i kemi dhënë një rëndësi parimore

përcaktimit të treguesve të efektivitetit. Konkretisht jemi përqëndruar në përcaktimin e ndryshimit të treguesve ekografike të tillë si EF, Dtd, Dts, Am pas përdorimit të skemave të mjekimit, të marrë në studim për çdo të sëmurë. Llogaritjen e ΔEF , ΔDtd , ΔDts , ΔAM mesatare për çdo skemë mjekimi dhe përpunimin statistikor të këtyre vlerave sipas ANOVA-s. Llogaritjen e Funksioneve të Mbijetesës (Metoda Kaplan-Meier), e Funksionit të Rrezikut-modellet Cox sipas gjinisë, diagnozës, moshës dhe mjekimit. Llogaritjen e rispitalizimeve kardiovaskulare, përcaktimin e kohëzgjatjes së spitalizimit.

Autorët dhe stafi që ndërmorën këtë studim, nuk kanë asnjë marrëdhënie apo interes të drejtperdrejtë apo të tërthortë me industrinë farmaceutike në përgjithësi dhe me kompanitë farmaceutike, produktet mjekësore të të cilave janë marrë në shqyrtim.

Mjekimi i insufiçencës kardiake

Insufiçenca kardiake karakterizohet nga ndryshime në mekanizmat neurohumorale, por aktivizimi i sistemit simpatik dhe atij renin-angiotenzinë-aldosteron, zënë vend të veçantë. Frenimi i këtyre dy sistemeve përbën qëndrimin kryesor në trajtimin e insufiçencës kardiake. β -bllokuesit kanë treguar se reduktojnë rrugën adrenergjike, përmirësojnë balancin autonom dhe reduktojnë stresin muror ventrikular, (1,2).

Si bazë për mjekim, është përdorur një kombinim i diuretikëve, ACE inhibitorëve dhe β -bllokuesve me ose pa digoksinë. Në të sëmurët me dekompesim më të fortë të zemrës janë përdorur shpesh inhibitorët e aldosteronit.

Rezultatet e provave të shumta klinike kanë treguar që, megjithëse trajtimi me ACEI ka ndikuar në mbijetesë, sëmundshmëria dhe vdekshmëria mbeten të larta. Shtimi i mëtejshëm i β -bllokuesve pakëson vdekshmërinë dhe ka efekte të ndryshme mbi simptomat.

Studime të mëdha të randomizuara dhe meta-analiza, kanë treguar se në të sëmurë me fraksion ejeksioni (EF) të ulur, β -bllokuesit reduktojnë spitalizimet nga përkeqësimi i insufiçencës kardiake dhe ulin riskun e vdekjes deri ne 30%. β -bllokuesit kanë profile të ndryshme farmakologjike, p.sh: selektivitetin e receptorëve adrenergjik apo varësinë nga barnat, (3,4,5).

Metoprololi bllokon receptorët β_1 ; karvediloli bllokon receptorët β_1 , β_2 e α_1 .

Rezultatet e një meta-analize sugjerojnë që karvediloli shoqërohet me një rritje më të madhe në fraksionin hedhës ventrikular të majtë sesa metoprololi.

Shumë studime të tjera kanë sugjeruar që karvediloli është më efektiv se metoprololi në terma të rimodelimit dhe hemodinamikës qëndrore, por të dy barnat janë të ngjashëm në efektet e tyre mbi cilësinë e jetës dhe pikun e konsumimit të oksigjenit.

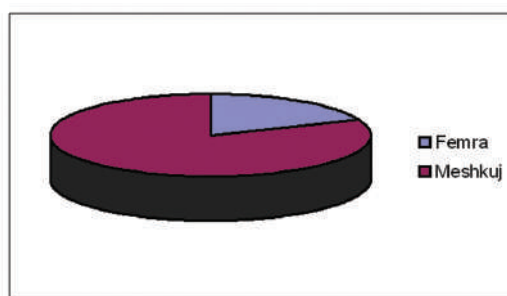
Karvediloli ka shumë efekte të tjera që mund të jenë favorizuese në dekompesimin kardiak. Ai rrit ndjeshmërinë ndaj insulinës, ndërsa metoprololi ka efekt të kundërt.

Veprimi antioksidant i karvedilolit mund të përmirësojë disfunktionin endothelial dhe parandalojë APTOSIS, mekanizma që mund të jenë të rëndësishëm në progresionin e insufiçencës kardiake kronike, (6,7).

Këto ishin disa premisa që na bëjnë të mendojmë se rezultati i pritshëm, për sa i përket efektshmërisë së karvedilolit do të jetë më i mirë në krahasim me atë të metoprololit, megjithatë kjo është thjesht një premisë, që në studimin tonë duhet ta verifikojmë. Ndërkohë trajtimi me karvedilol është më i shtrenjtë.

Metoda

U përfshinë në një studim prospektiv, dyfish të verbër: 234 të sëmurë (81 të sëmurë marrin karvedilol; 67 metoprolol; 66 marrin vetëm mjekim bazë, pasi kanë kundërrindikacion për betabllokues, dhe 20 marrin nebilet). Këta të sëmurë me insufiçencë kardiake të lehtë, të moderuar ose të rëndë, NYHA II-IV, fraksion të ejeksionit (EF) $<50\%$, ishin të shtruar në shërbimin e kardiologjisë, të cilët do vazhdojnë të ndiqen për një periudhë dy vjeçare. Ata u zgjedhën në mënyrë të rastësishme ndaj karvedilolit (6,25-25mg/d) dhe metoprololit (50-100mg/d), shoqëruar me trajtimin standard të mjekimit të insufiçencës kardiake. Afërsisht dy të tretat e



Përbërja e grupit sipas gjinisë

të sëmurëve marrin diuretikë dhe 76-88% marrin ACE inhibitorë. Në një periudhë kohore tremujore kryhet ekzaminimi ekokardiografik në të sëmurët e marrë në studim. Gjithashtu kontrollohet TA dhe frekuenca kardiake. Fillimisht, puna u përqëndrua në vlerësimin e kostove krahas punës për mbledhjen e të dhënave të vlefshmërisë së mjekimeve të përdorura, në

	β_1 bllokada	β_2 bllokada	α_1 bllokada	ASI	Efekte AO AP
Karvedilol	+++	+++	+++	-	+++
Metoprolol	+++	-	-	-	-

ASI - Aktiviteti Simptomimetik intrinsik
AO - anti-oksidant
AP - anti-proliferativ

Ndryshimet farmakologjike midis β -bllokuesve të aprovuara për IKK

përpunimin statistikor të tyre, në llogaritjen e rishtrimeve, në llogaritjen e mbijetesave. Janë përdorur metoda statistikore mjaft bashkëkohore si ANOVA, Kurbat Kaplan–Meier, Regresioni i Cox, etj.

Ky studim filloi me korrik të vitit 2003. Natyrisht të sëmurëve iu është marrë miratimi i vetëdijshëm dhe i informuar, si i nënkuptuar dhe gojor për mjekim dhe përdorim të këtyre të dhënave. Vrojtimi klinik i studimit përfundoi në 31 gusht të vitit 2005.

Kriteret e përfshirjes

Të sëmurë me insufiçencë kardiake simptomatike, (NYHA II-IV), të trajtuar me regjimet tradicionale të mjekimit për insufiçencë kardiake, trajtim stabil me diuretikë mbi dy javë para futjes në studim, me ACEI mbi katër javë para futjes në studim, me EF < ose të = 50 % të cilët do të randomizohen ndaj karvedilolit 25 mg ose metoprololit 100 mg, plus terapi standarde të insufiçencës kardiake.

Kriteret e përjashtimit

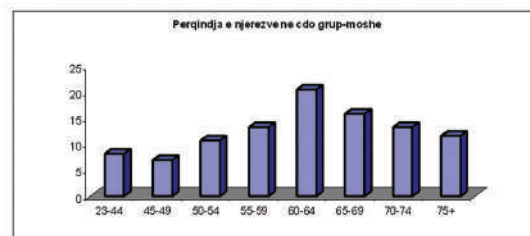
U përjashtuan nga studimi të sëmurët që kishin patur:

Insult infarkt akut i miokardit ose anginë të paqëndrueshme në dy muajt paraardhës; sëmundje valvulare kongenitale dhe të fituara, aritmi të patrajtuar, sëmundje të tjera kërcënuese për jetën.

Të sëmurët që kanë kundërindikacion për betablockues (Frekuenca < 60 rrahje /min, TA sistolik < 85 mm Hg, blloku atrioventrikular i patrajtuar me pace-maker, diabet melitus insulinovartës i pastabilizuar nga mjekimi, histori astme dhe SPOK) janë përfshirë në studim duke formuar një grup të veçantë, që e kemi quajtur bazë.

Në këtë mënyrë të sëmurët u ndanë në tre grupe:

Grupi i parë: terapi standarte + karvedilol



Përbërja sipas grup-moshave



Shpërndarja e njerëzve në grupe sipas tipit të mjekimit

Grupi i dytë: terapi standarte + metoprolol

Grupi i tretë: terapi standarte (bazë)

Ndjekja e të sëmurëve u bë në QSUT

Endpointi primar i studimit ishte: Vdekshmëria nga të gjitha shkaqet.

Endpointi sekondar i paraspecifikuar: Rishtrimet.

Ndërkohë do të maten periodikisht treguesit ekografikë të rëndësishëm si EF, Dtd, Dts, Am, ndryshimet e të cilave janë të lidhur ngushtësisht me *endpointin primar e sekondar* të studimit.

Gjatë ndjekjes së të sëmurëve, vumë re se një nga barnat betablockuese që përshkruhej shumë, ishte edhe nebilet (nebivololi). Gjatë fazës së dytë të studimit, pavarësisht se studimi i nebiletit nuk ishte qëllimi i temës, krahas dy barnave të marrë në studim, mblodhëm një numër të konsiderueshëm të sëmurësh që e përdornin atë, krahas terapisë standarte dhe nxorëm disa të dhëna për sa i përket vlefshmërisë së tij.

Përshkrimi i të dhënave

Grupi i të sëmurve të marrë në studim (sample) përmban 234 persona. Nga këta 44 janë femra dhe 190 janë meshkuj. Ky ka qenë një grup i rastësishëm (random) i njerëzve që kanë ardhur për t'u diagnostikuar dhe mjekuar në spital dhe si i tillë pasqyron edhe incidencën e këtyre sëmundjeve në gjithë popullsinë. Fakti që në të ka pak femra tregon, nga literatura për jetëgjatësinë e femrave si dhe sëmundshmërinë e tyre të ulët gjatë jetës, në krahasim me meshkujt.

Matja e ndryshimit të treguesve eko-grafike EF, Dtd, Dts, Am, NYHA pas mjekimit me skemat përkatëse (rezultatet e analizave që përdorin ANOVA – Testimi i hipotezave).

Të sëmuret e marrë në studim që vuanin nga insuficienca kardiake kronike u ndoqën në vazhdimësi me këmbëngulje, në mënyrë që të kishim numrin më të madh të mundshëm të tyre, e mundësisht me sa më pak humbje të rasteve, gjë që do të mundësonte arritjen e rezultateve domethënëse, nga pikëpamja statistike. Ata u pranuan në bazë të kriterëve të

pranueshmërisë, të shprehura në protokollin përkatës, dhe të miratuara në mbrojtjen e tij në Departamentin e Kardiologjisë. Për të marrë të dhënat që do të na duheshin për studimin tonë, u organizua një punë përgatitore mjaft voluminoze, për përpilimin e fishave me kërkesa rreptësisht të përcaktuara.

U përdor Analiza ANOVA e variancës për testimin e hipotezave lidhur me ndryshimin midis dy mesatareve. Kjo analizë ka përparësi në krahasim me tipe të tjera analizash si psh.: përdorimi i t-test, pasi redukton masën e gabimit sidomos gabimit të tipit I (type I error) (8,9,10). ANOVA, ose analiza e variancës, teston hipotezën nul (hipotezën 0) që supozon që mesatarja e gjithë popullsisë (në këtë rast e studimit tonë) është e barabartë:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_a$$

Analizat e ANOV-ës në këtë studim u bënë duke bërë "one-way ANOVA" me paketën STATA versioni 8.

Rezultatet e analizave janë dhënë në tabelat e mëposhtme. Analizat janë bërë pasi për treguesit EF, AM, DTD dhe DTS u llogaritën deltat apo diferencat midis vlerës së fundit dhe asaj fillestare, për çdo të sëmure.

Per Delta EF

Mjekimi	Mean	Std. Dev.	Freq.
B+metoprol	0.00015	0.07008	67
B+karvedilol	0.00519	0.07854	81
Bazë	0.00288	0.05867	66
B+nebilet	0.01750	0.05609	20
Totali	0.00415	0.06889	234

Burimi	SS	df	MS	F	Prob > F
Midis grupeve	0.0048	3	0.00161	0.34	0.80
Brenda grupeve	1.1010	230			
Totali	1.1058	233	0.004740	0.00478	
Bartlett's test for equal variances: chi2(3) = 7.3851 Prob>chi2= 0.061					

Interpretimi i rezultateve të ANOVA-s

Rezultati që ka rëndësi të theksohet këtu është ai që emërohet “Midis grupeve”, i cili ka një vlerë të caktuar probabiliteti. Rezultati

tjetër ka më shumë rëndësi kompiuterike sesa analitike. Tjetër gjë që ne duhet të shohim është domethënia statistikore në kolonën me emrin “Prob>F”. Nëqoftëse numri (apo numrat) në këtë kolonë normalisht duhet që të jetë së paku

Per Delta DTS

Mjekimi	Mean	Std. Dev.	Freq.
B+metoprol	-0.1194	5.9937	67
B+karvedilol	0.0247	4.2455	81
Bazë	-1.6364	8.9161	66
B+nebilet	-1.7000	5.1206	20
Totali	-0.6325	6.4257	234

Burimi	SS	df	MS	F	Prob > F
Midis grupeve	141.925	3	47.3083472	1.25	0.033
Brenda grupeve	9478.468	230	41.210731		
Totali	9620.393	233	41.289241		
Bartlett's test for equal variances: $\chi^2(3) = 40.6893$ Prob> $\chi^2 = 0.000$					

Per Delta DTD

Mjekimi	Mean	Std. Dev.	Freq.
B+metoprol	0.9254	3.2767	67
B+karvedilol	0.2222	3.4641	81
Bazë	-0.4091	4.2244	66
B+nebilet	-1.5500	4.5823	20
Totali	0.0940	3.7895	234

Burimi	SS	df	MS	F	Prob > F
Midis grupeve	118.4002	3	39.4667376	2.81	0.0401
Brenda grupeve	3227.531	230	14.0327453		
Totali	3345.932	233	14.3602216		
Bartlett's test for equal variances: $\chi^2(3) = 6.8389$ Prob> $\chi^2 = 0.077$					

0.05: $p \leq 0.05$, atëherë efekti është domethënës. Në të kundërt efekti nuk është domethënës.

Në qoftë se efekti del domethënës, kjo do të thotë që mesataret e grupeve ndryshojnë nga njëra tjetra jo në mënyrë të rastësishme. Në rastin tonë, kjo do të thotë që mjekimet e dhëna nuk veprojnë në të njëjtën mënyrë por disa janë më efektive se sa të tjerat. Në qoftë se rezultati nuk del domethënës, kjo do të thotë që diferencat midis mjekimeve nuk janë aq të mëdha që të na lejojë ne të themi se njëri mjekim është më i efektshëm sesa të tjerët.

Për EF, rezultati i sinjifikancës (p) del 0.8, pra jo domethënës, dhe hipoteza nul nuk vërtetohet. Për këtë tregues duket se mjekimet e ndryshme janë njësoj të efektshme.

Për treguesit AM, DTD dhe DTS, vlera e (p) është brenda kufinjve të sinjifikancës (më e vogël se 0.05) pra, hipoteza nul rrëzohet dhe themi që, për këto tregues efekti i mjekimeve të ndryshme është i ndryshëm dhe një apo disa mjekime janë më të efektshme se sa të tjerët.

Ajo që analiza ANOVA nuk tregon është se, pikërisht cila mesatare është e ndryshme nga tjetra!

Normalisht studiuesi do të dijë më shumë se kaq. Do të dijë se cila mesatare është më e lartë se tjetra, dhe për këtë arsye ANOVA shërben vetëm si një pikë fillestare në analiza dhe pasohet nga analiza të tjera më të hollësishme, me qëllim që të arrihen konkluzione.

Fillimisht u përdorën metoda më përshkuese; si metoda Kaplan-Meier, për llogaritjen e Funksionit të Mbijetesës, e më pas u llogaritën modele të ndryshme Cox të Funksionit të Rrezikut, për të përcaktuar se sa është konkretisht ndikimi i çdo faktori në vdekshmëri. Si kohë fillestare u mor koha e vizitës së parë në spital, ndërsa si kohë përfundimtare u mor data e vdekjes për ata persona që kanë vdekur, apo

data e censurimit (31.08.2005) për ata individë që kanë qenë gjallë në fund të studimit.

Llogaritja e Funksionit të Mbijetesës (10,11,12,13,14)

Për llogaritjen e Funksionit të Mbijetesës ekzistojnë dy metoda: metoda e tabelave të Vdekshmërisë si edhe metoda Kaplan-Meier. Këtu është përdorur metoda e dytë, pasi ajo e llogarit më me saktësi këtë funksion. Metoda bën llogaritjen e probabilitetit të mbijetesës në mënyrë jo-parametrike. Më poshtë përshkruhet mënyra se si është llogaritur ky funksion (Allison, 1995).

Supozojmë që kemi një numër k momentesh në të cilat ndodhin ngjarjet $t_1 < t_2 < \dots < t_k$. Në secilin moment t_j ka n_j individë të cilët janë në rrezik (nuk kanë vdekur apo nuk janë censuruar përpara momentit t_j). Me d_j shënojmë numrin e njerëzve që vdesin në momentin t_j . Metoda Kaplan-Meier e llogaritjes së funksionit të mbijetesës është si më poshtë (Allison, 1995):

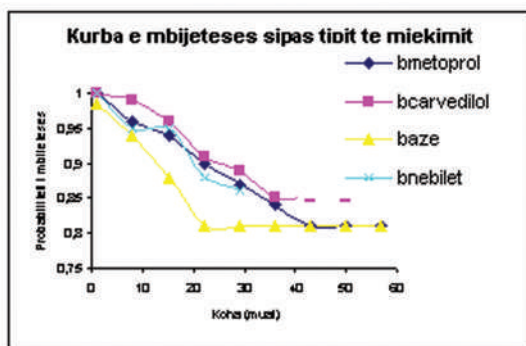
$$\hat{S}(t) = \prod_{j: t_j \leq t} \left[1 - \frac{d_j}{n_j} \right] \text{ për } t_1 \leq t \leq t_k \quad (9)$$

Pra, për $t < t_1$, $\hat{S}(t)$ duhet të jetë e barabartë me 1. Kjo vlerë do të vijë duke u ulur ndërkohë që t -ja i afrohet t_k . Kur $t > t_k$, $\hat{S}(t)$ do të barazohet me 0.

Rezultatet e Funksioneve të Mbijetesës (Metoda Kaplan-Meier)

Llogaritëm Funksionin e Mbijetesës sipas mjekimit të marrë nga të sëmurët, për të parë efektin që ka mjekimi në mbijetesë. Këtu rezultati është i qartë dhe mund të arrihet në përfundimin se personat që kanë marrë mjekim bazë plus karvedilol kanë më shumë mundësi për të mbijetuar. Këta, pasohen nga personat që mar-

rin mjekim bazë plus metoprolol, por edhe ata që marrin nebilet, kanë gati të njëjtën mundësi mbijetese, si ata që marrin metoprolol. Kurbat e mbijetësës për këta dy të fundit ndërthuren. Mundësinë më të ulët të mbijetësës e kanë ata që marrin vetëm mjekimin bazë (fig.16).



Funksionet e mbijetësës sipas mjekimit

Llogaritja e Funksionit të Rrezikut (14,16)

Për të llogaritur këtë funksion u përdorën modele të tipit Cox, që supozon rreziqe të përpjesshme me njera-tjetrën (proportional hazards model), ku rreziku për personin j në momentin t supozohet të jetë:

$$h(x_j) = h_0(t) \exp \{x_j \beta_x\}$$

Në këtë model h_0 është funksioni i rrezikut bazë dmth rreziku për personat me $x_j=0$, të cilët shërbejnë si kategori, ndërsa $\exp \{x_j \beta_x\}$ është rreziku relativ, i cili rritet apo ulet në mënyrë të përpjesshme, në krahasim me rrezikun bazë, dhe që ka një sërë karakteristikash x_j . Edhe koeficientët e regresionit, β_x llogariten nga të dhënat.

Tabela 1

Rezultatet nga modeli Cox i Funksionit të Rrezikut i kontrolluar për gjininë, diagnozën dhe mjekimin

Regresioni Cox i kontrolluar për grup-moshën, gjininë, diagnozën dhe mjekimin					
Variablat	Haz. Ratio	Std. Err.	P> z	95% Conf.	Interval
23-44	1				
45-49	2.47	3.04	0.046	0.22	2.53
50-54	0.00	0.00	0.08	0.00	0
55-59	0.60	0.86	0.72	0.04	1.80
60-64	1.78	2.02	0.61	0.19	6.41
65-69	7.15	7.56	0.06	0.90	9.83
70-74	5.99	6.43	0.01	0.73	9.15
75+	5.68	6.19	0.09	0.67	8.01
Gjinia-meshkuj	1				
Gjinia-femra	0.93	0.41	0.07	0.39	1.19
D. Idiopatik	1.15	0.36	0.09	0.39	1.94
D. Iskiemik	1				
D. Hipertensiv	0.97	0.43	0.06	0.31	1.28
B+metoprolol	0.92	0.27	0.03	0.23	1.42
B+Carvedilol	0.86	0.26	0.02	0.22	1.37
Baze	1				
B+Nebilet	0.99	0.39	0.04	0.15	1.18

Modelet Cox të Funkcionit të Rrezikut (Hazard Function), u ndërtuan duke pasur parasysh faktorët që ndikojnë në rrezikun e vdekjes si moshë, gjinia, diagnoza, mjekimi. Elementi kohë është gjithashtu i përfshirë në këto modele, sikurse në të gjitha modelet e mbijetesës. Modelet Cox janë modelet më të përdorshme për analiza të këtij tipi. **Modeli bazë është ai që merr si bazë meshkujt, të diagnostikuar me dilatacion iskiemik dhe që marrin mjekimin bazë.**

Kolona me emrin Hazard Ratio (Koeficienti i Hazardit apo rreziku) tregon sa më i madh apo më i vogël është rreziku i vdekjes në krahasim me modelin bazë (koeficienti i barabartë me 1).

Në modelet e mësipërme shumica e rezultateve është domethënëse nga ana statistikore, me disa përjashtime.

Llogaritja e kostos ditore spitalore (mesatare) (17,18)

Gjatë studimit të bërë, për nxjerrjen e vlerës ekonomike të kostove të trajtimit të të sëmurëve u mbështetëm në listën e barnave të përdorura dhe çmimet e tyre, tarifat e shërbimeve mjekësore (si analiza, prova ushtrimore etj.), koston e ushqimit, hotelerisë dhe shpenzimeve dytësore.

Të gjitha këto të dhëna janë marrë në Drejtorinë e Qendrës Spitalore Universitare “Nënë Tereza”, Tiranë, në Drejtorinë Spitalore dhe farmaceutike të Ministrisë së Shëndetësisë, si dhe nga farmacia e spitalit. Me këto të dhëna janë ndërtuar tabelat përkatëse për çdo të sëmurë dhe është llogaritur kostoja ditore e tij. Për shembull, marrim të sëmurin Sh.Ç.:

Barnat e përshkruara e të marra për një ditë:

Metoprolol

50 mg 2 herë nga ½ = 14.9 lekë

Hidroklortiazid

25mg 1 kokër = 1.1 lekë

Spironolakton

25 mg 1 kokër = 7 lekë

Diazepam

5 mg 1 kokër = 2.4 lekë

Shuma = 25.4 lekë/ditë

Analiza të kryera:

EKG 2 herë* 300 lekë = 600 lekë

ECHO = 600 lekë

Trigliceridet = 360 lekë

Kolesteroli = 240 lekë

HDL-LDL = 300 lekë

Glicemi = 240 lekë

Azotomia = 240 lekë

Kreatinë = 240 lekë

Bilirubinë totale = 240 lekë

Bilirubinë e fraksionuar = 240 lekë

Transaminazat = 240 lekë

Niveli protombinës = 500 lekë

Gjak komplet = 360 lekë

Urinë komplet = 240 lekë

Shuma = 4640 lek/5 ditë

= 928 lekë/ditë

Shpenzime dytësore ku futen: shpenzime për paga, sigurime shoqërore, kuzhina, materialet e inventarit dhe të konsumit, energji elektrike, shpenzimi i ujit, posta dhe telefonat, pastrim-gjellbërim, mirëmbajtja e pajisjeve, ruajtja e objekteve, oksigjen, ngrohje, shpenzime të tjera dhe amortizimi.

Shuma = 1582.93 lekë/ditë

Kostoja totale = 25.4 + 928 + 1582.93 = 2263.4 lekë/ditë

Në këtë mënyrë janë llogaritur shpenzimet ditore për të gjithë të sëmurët.

Llogaritja e kostove vjetore për çdo të sëmurë, për grupin e karvedilolit dhe të metoprololit.

Llogaritja e kostos ditore spitalore është një tregues mjaft i vlefshëm që tregon vlerën

e burimeve të harxhuara për mjekimin e insuficiencës kardiake për çdo të sëmurë në ditë për çdo tip mjekimi.

Për të patur një kuadër më të plotë të vlerave ekonomike, të nevojshme për trajtimin e sëmundjes së insuficiencës kardiake, shërben llogaritja e **kostove vjetore të mjekimit**.

Duke u bazuar në tabelat në të cilat kemi nxjerrë koston ditore të barnave për çdo të sëmurë, koston ditore të analizave për çdo të sëmurë, vlerën e shpenzimeve dytësore spitalore si dhe ditëqëndrimet në spital, gjejmë kostot spitalore për çdo të sëmurë. Njëkohësisht duke llogaritur koston ditore të barnave për çdo të sëmurë, gjejmë koston vjetore jashtëspitalore të barnave për çdo të sëmurë. Shuma e kostove spitalore për çdo të sëmurë me koston përkatëse jashtëspitalore për të sëmurë, do të na japë koston vjetore të çdo të sëmurë, ose atë që quhet kosto e sëmundjes.

Studimi i kostove mesatare vjetore u bë për dy skemat bazë të mjekimit; Mjekim bazë+karvedilol dhe mjekim bazë+metoprolol; Në fazën përfundimtare të studimit, llogaritëm numrin e rishtrimeve për çdo grup mjekimi, në të njëjtën kohë edhe ditët e rishtrimeve. Gjendja e rishtrimeve paraqitet si në tabelë;

Por, nëse do të merren parasysh edhe rishtrimet, diferenca e koston së mjekimit për të sëmurë midis dy grupeve është 29078 lekë në vit.

Nr.	MESATARJA E KOSTOS VJETORE (për të sëmurë)	VLERA LEKE	Diferenca LEKE
1	Grupi metoprolol	49,585	
2	Grupi karvedilol	80,200	30,615

Një tregues me rëndësi ekonomike por, që në të njëjtën kohë shpreh edhe vlerën e mjekimit, është Numri i Rishtrimeve, (19).

Përfundime që burojnë nga vërtetimi e monitorimi klinik, analiza statistikore dhe llogaritjet ekonomike të kostove.

Pjesa e studimit tonë që lidhet me analizat klinike, statistikore, farmakoekonomike është një përpyetje pra, edhe një kontribut për zbatimin e

Numri i të sëmurëve	Mjekimi	Numri i rishtrimeve	Ditët e rishtrimeve	Ditët e rishtrimeve / të sëmurë
67	metoprolol	14	139	1,98
81	karvedilol	7	76	0.9

farmakoekonomisë në realitetet e klinikës së kardiologjisë, në mjekimin e insuficiencës kardiake.

Konkluzionet e arritura orientojnë për disa qëndrime dhe rekomandime të karakterit farmakoekonomik. Kuptohet se, nisur edhe nga natyra e tyre statistikore ato kanë vlera orientuese dhe mbeten gjithnjë në zonën rrethojëse të zgjidhjeve të vërteta.

Le të ndalemi në disa prej tyre. Studimi ynë ka vënë në dukje;

1. Mesatarja e koston ditore të mjekimit në spital për çdo të sëmurë në grupin e karvedilolit ka rezultuar 1132.45; për metoprololin rezulton 731.47 lekë; për mjekimin bazë 726.99 lekë (+1583.92 lekë shpenzime dytësore në secilin grup);
2. Mesatarja vjetore e koston për çdo të sëmurë të mjekuar me karvedilol ka rezultuar 80199,689 lekë. Mesatarja vjetore e koston për çdo të sëmurë të mjekuar me metoprolol nga studimi del 49585,1407 lekë;
3. Monitorimi klinik ka vënë re se, numri i rishtrimeve për grupin e të sëmurëve të mjekuar me metoprolol është 14 (gjithsej 139 ditë). Numri i rishtrimeve për grupin e

të sëmurëve që mjekoheshin me karvedilol është 7 (76 ditë gjithsej);

4. Pra mund të themi se gjatë mjekimit të insuficiencës kardiake me karvedilol+terapi bazë rezulton një ulje e konsiderueshme e rishtrimeve (1 ditë rishtrim/të sëmurë);
5. Nga llogaritjet e kryera për Funksionet e Mbijetesës sipas mjekimit të marrë rezulton se personat që kanë marrë mjekim bazë plus karvedilol kanë më shumë probabilitet për të mbijetuar. Këta pasohen nga personat që marrin mjekim bazë plus metoprolol;
6. Nga studimi ynë rezulton se personat që marrin karvedilol kanë 7% më shumë shanse për të mbijetuar se sa ata që marrin metoprolol. Vihet në dukje se personat që marrin metoprolol kanë 11% më shumë shanse për të mbijetuar sesa ata që marrin vetëm mjekimin bazë. Nga ana tjetër, të sëmurët që marrin nebilet kanë 4% më shumë shanse për të mbijetuar sesa ata që marrin vetëm mjekimin bazë. Duhet theksuar këtu se numri i të sëmurëve në studim që marrin nebilet është i vogël;
7. Për treguesit ekokardiografikë ΔAM , ΔDTD dhe ΔDTS , vlera e (p) është brenda kufijve të sinjifikancës (më e vogël se 0.05). Për këto tregues efekti i mjekimeve të ndryshme është i ndryshëm dhe një apo disa mjekime janë më të efektshme se të tjerët. Si përfundim, nga kurbat e mbijetesës Kaplan-Meier mund të themi se kemi përmirësim kuptimplotë më të madh, në mjekimin me karvedilol, pastaj me rradhë me metoprolol, nebilet e më pas vetëm me mjekim bazë. Për EF rezultati kuptimplotë (p) del respektivisht 0.8 pra jo sinjifikante. Për këtë tregues duket se mjekimet e ndryshme janë njësoj të efektshme;

Rekomandime, përfundime, sugjerime

Studimi i përgatitur na jep mundësinë të evidentojmë disa konkluzione të përgjithshme e specifike me vlera sensibilizuese, orientuese që mund të shërbejnë si fillime metodike, për të ndërmarrë studime të tjera në kushtet e praktikave tona shëndetësore. Më poshtë po rendisim:

1. Farmaekonomia është një shkencë tejet e rëndësishme në fushën e shërbimeve mjekësore e farmaceutike. Aplikimi sistematik i studimeve farmakoekonomike është bërë gjithnjë e më i nevojshëm për të paraprirë miratimin e barnave për marketing ose rimbursim. Vendi ynë po hedh hapat e para drejt informimit dhe vlerësimit të metodave farmakoekonomike. Zbatimi i tyre në realitetin tonë do të çojë në përmirësimin e shërbimit shëndetësor në përgjithësi, rritje të efikasitetit dhe shfrytëzimin maksimal të burimeve ekonomike të sistemit shëndetësor;
2. Është e nevojshme që politikëbërësit dhe vendimmarrësit, ta përfshijnë atë sa më shpejt të jetë e mundur në politikat e zhvillimit shëndetësor;
3. Duhet të shihet si një problem shqetësues praktika shumë e përhapur e vetëmjmekimit, si edhe marrja e barnave pa recete në farmaci. Sigurisht krahas problemeve të tjera, kjo sjell gjithashtu rritje artificiale të kostove të mjekimeve. Nevoja e metodave për vlerësimin ekonomik del më në pah në kushtet e ekonomisë së tanishme globale, ndërsa studimi shkencor dhe analiza e kostove farmaceutike bëhet e domosdoshme.
4. Si kulturë e re, duhet menduar që ajo të bëhet pjesë përbërëse e formimit mjekësor e farmaceutik.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Remme WJ, Swedberg K. Task for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:11-22
- 2 Cowie, Wood DA, Moster A, Deckers JW, Poole –Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*, 1997;18:2008-225.
- 3 Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
- 4 The MERIT –HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized trial. *Lancet* 1999;353:2001-2007.
- 5 Poole–Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lusben J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp–Petersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized, controlled trial. *Lancet*, 2003; 362:7-13
- 6 Krum H, Ninio D, Macdonald P. Baseline predictors of tolerability to carvedilol in patients with chronic heart failure. *Heart*, 2000;84:615-619.
- 7 Allison P.D. "Discrete Time Methods in the Analysis of Event Histories", in Leinhardt S., *Sociological Methodology* 1982, San Francisco, Jossey-Bass. 54,57.
- 8 Allison P.D. *Event History Analysis. Regression for Longitudinal Event Data*, Sage, Newbury Park, CA. 1984;27-35.
- 9 Allison P.D. *Survival analysis using the SAS System. A practical guide*, SAS Institute, USA, 1995;35;37.
- 10 Cleves M.A., Gould W.W. and Gutierrez R.G. *An Introduction to Survival Analysis using STATA*. STATA Press, Texas. 2002,18-23.
- 11 StataCorp 2003. *Stata Statistical Software: Release 8.0*. College Station, TX: Stata Corporation.
- 12 Cowie MR, Fofk F, Wood DA, Metcalfe c, Thompson SG, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Hospitalisation of patient with heart failure. A population-based study. *Eur Heart J* 2002 ;23:877-885
- 13 Cox D.R. Regression models and life-tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistics Society*, 1972. Series B 30: 248-275.
- 14 J.G.F Cleland; A Louis and K Witte: *Pharmacoconomics in heart failure; impact of drug and non drug based treatment*. *European Heart Journal Supplements* (2001) 3: Suppl.G. G25-G32. 37.
- 15 Drummond MF, Stoddart G.L., Torrance G.W. *Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press, Oxford. 2001;15-46,63-74,253-286.
- 16 Shibata M.C., Flather M.D., Wang D. Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur. J. Heart Fail* 2001;3:351-357.

Imikimod (Imiquimod, Aldara) 5% një Bar i ri Imunorregullues në Dermatologji. Përdorimi në Formë Farmaceutike-Krem, në një rast me Alopecia Totalis dhe Përshkrimi i të Dhënave të Bibliografisë

Dr. Mikel Nakuçi,^{1,2} Kliton Kostaqi,¹ Yllka Themeli³

Abstrakt. Imikimod 5% është një bar i ri me veprim imunorregullues që përdoret në formë kremi. Në fillim u përdor në mjekimin e Condilomata acuminata, më pas në hiperkeratozat aktinike dhe në BCC (bazal cell carcinoma). Për veprimin imunorregullues të tij u bënë kërkime të mëtejshme. Sot ai përdoret edhe në sëmundje të tjera që konsiderohen si sëmundje autoimmune siç është edhe Alopecia areata. Përdorimi në formën e kremit si formë farmaceutike është një gjetje mjaft e përshtatshme, krahasuar edhe me barnat e tjera imunorregulluese ose immunosupresore që jepen në rrugë sistemike, sepse shmangen mjaft efekte anësore, të përgjithshme. Megjithëse kohët e fundit është studiuar veprimi i këtij bari, në literaturë citohet si bari që nuk do të japë zgjidhje përfundimtare për problemin e Alopecisë totale (forma e rëndë e Alopecias areata). Në raste të veçanta, ai jep veprime të mira. Në këtë shkrim jepet një përmbledhje e bibliografisë mbi kremin Imikimodin 5% në Alopecinë totale, si dhe paraqesim një rast ku përdorimi i tij në këtë formë farmaceutike, në kombinim me mjekime të tjera, ndihmon në përmirësimin e gjendjes së rëndë. Mendojmë se përdorimi i tij në Alopecinë totale mund të japë rezultate të mira.

Fjalë kyçe: Imikimod, Alopecia totalis, imunorregullues.

Abstrakt. Imiquimod 5% (cream) is immune modulating drug which at the beginning was presented for treatment of condiloma acuminata. Later was used for treatment of actinic hyperkeratosis and BBC (bazal cell carcinoma). Research has been conducted for this new agent and its effects in other autoimmune diseases like alopecia areata. Use of imiquimod 5% in treatment of alopecia areata (totalis) is beneficial comparing to other systemic drugs for their side effects (corticosteroids, immunosuppressors, contact sensitizers). This is not the drug which will treat profoundly alopecia totalis (grave form of alopecia areata) as its effects has been studied in recent years, but in specific cases the results are hopefull. In this article we present a summary

^{1,2} Instituti i Studimeve Dermatologjike, Tiranë

Laser Line Clinics, Greqi

¹ Instituti i Studimeve Dermatologjike, Tiranë

³ Shërbimi i Endokrinologjisë, QSU Nënë Tereza, Tiranë

of bibliography concerning effects of imiquimod 5% in alopecia totalis and present a case of this disease where use of this cream topically combined with other treatments helped in hair growth.

Key words: Imiquimod, alopecia totalis, immune modifying.

Imikimodi është kimikisht një imidazokinolinik dhe bari i parë rregullues i përgjigjes imunitare (1,2,14) që u aprovua në 1997 nga FDA (Food and Drug Administration) në SHBA për mjekimin e Condiloma acuminata, edhe të hiperkeratozave aktinike dhe karcinomave bazocelulare, (1). Për shkak të vetive të tij antivirale dhe antineoplazike është përdorur dhe përdoret në mjekimin e sëmundjeve të ndryshme të lëkurës, (1). Përdorimi i kremi Imikimod 5%, në Alopecinë totale përshkruhet në literaturë me rezultate kontradiktore, (3,4). Ne paraqesim përdorimin me sukses të kremi Imikimod 5% (Aldara) në një rast me Alopecia totalis.

PARAQITJA SIPAS RASTIT

I sëmuri Gj. Ll. (fig. 1), vjeç 50, mashkull, emigrant, u paraqit në Institutin e Studimeve Dermatologjike me Alopecia totalis në prill

të vitit 2006. I sëmuri tregoi se, sëmundja i filloi në vitin 1998. Në historikun e sëmundjes përmendet që, kishte patur një temperaturë të lartë rreth tre javë përpara rënies së flokëve. U vizitua nga mjeku dermatolog, në shtetin ku jeton dhe, si shkak i Alopecisë u konsiderua stresi i emigracionit. I shtruar në spital ishte mjekuar me kortikosteroidë, injeksione lokale. Në vazhdim ishte mjekuar lokalisht edhe me kortikosteroidë nga goja. Këto mjekime kishin vazhduar për dy vjet por pa rezultat. Në vitin 2000 kishin filluar të shfaqeshin disa shenja të rritjes së flokëve, në vijën ku mbante kapelen. Kjo shenjë nxiti mjekët të fillonin trajtimin intravenoz po me kortikosteroidë. U përdorën gjithsej 6 flakone, një flakon çdo muaj. Ky mjekim kishte dhënë rezultate të mira kundrejt Alopecisë; ridolën flokët por, njëkohësisht u shfaqën efektet anësore nga veprimi i kortikosteroidëve. I sëmuri filloi të shtonte në peshë, ndiente lodhje, dhimbje kyçesh, dhe për këto shkaqe, u ndërpre mjekimi.



Figura 1

I sëmuri para shfaqjes së alopecisë



Figura 2

I sëmuri mbas ndërprerjes së mjekimit me kortikosteroidë dhe rikthimit të alopecisë



Përmirsimi i gjendjes mbas 6 muajsh mjekimi me aldara



I sëmurë pas 1 vit mjekimi

Me ndërprerjen e mjekimit rifilloi rënia e flokëve dhe i sëmurë u rikthye përsëri në gjendjen e Alopecisë totale me rënie të flokëve, vetullave dhe qerpikëve (fig. 2). U vazhdua mjekimi me preparate vitaminoze të tregut por pa ndonjë rezultat. Në prill të vitit 2006 i sëmurë riparaqitet në Institut dhe fillohet mjekimi me kremi Imikimod 5% (Aldara), një herë në ditë. Mbas një muaji mjekimi lokal, në kokën e të sëmurit u rishfaq pushi, dhe pas 6 muajsh, flokët filluan të rriten, në ngjyrë të bardhë, (fig. 3). Në këtë shkallë të sëmundjes u përdor edhe Minoksidil (Minoxidil) 5%, një herë në ditë, dhe mjekimi me mesoterapi me një preparat të përbërë nga vitamina, aminoacide (Haircare, Revitacare) një herë në tre muaj. I sëmurë përmirësohej vazhdimisht deri në çastin e shfaqjes së një gjendje febrile, e cila rëndoi sërisht sëmundjen, Alopecinë totalis. Vazhdimi me këmbëngulje i mjekimit solli përmirësime të ndjeshme (fig. 4). Pas një vit mjekimi, u ndërpre përdorimi i kremi Imikimod 5%, dhe u vazhdua mjekimi mbajtës me minoksidil 5%, dy herë në javë dhe me mesoterapi, një herë në tre muaj.

Analizat laboratorike të rutinës, përpara mjekimit dhe në largësi kohore të caktuara gjatë këtij procesi kanë qenë në tregues fiziologjikë. I sëmurë, i cili është akoma në vëzhgim dhe mjekim, paraqet gjendje të përmirësuar.

DISKUTIM

Sot mendohet se, Alopecia areata është një sëmundje e cila shfaqet nëpërmjet qelizave të inflamacionit, pra një sëmundje autoimune. Fenitipi i rënies së flokëve shpejtohet kryesisht nga limfocitet CD8+, por mekanizmi i sëmundjes

Seancë mjekimi në linjën lazer
Institut i Studimeve Dermatologjike, Tiranë

mbahet nga limfocitet CD4+ (5). Qelizat Langerhans dhe qelizat T (CD4+ dhe CD8+) lokalizohen kryesisht në epidermë, dhe në periferi të epitelit folikular; kurse makrofaget përreth folikulit të flokut, (6). Përshkruhet që, në pjesën qendrore të folikulit gjatë fazës së anagenit nuk lokalizohen qeliza të sistemit imunitar pra, nuk vihet re veprimtari imunologjik në kushte fiziologjike. Në të kundërt, në rastin e sëmundjeve të flokut, aktiviteti imunologjik konsiderohet i rëndësishëm në etiopatogenezën e Alopecisë areata, (6).

Sulmi i qelizave T shkakton dëmtim në folikulin e flokut, çrregullim në keratinizim, distrofi dhe çarje të trupit të flokut (7), nga prania e një autoantigjeni folikular, (8). Në të njëjtën kohë është vërejtur edhe prodhimi i gama-interferonit, fakt që vërteton se qelizat Th1 luajnë rol të rëndësishëm në patogenezën e Alopecisë areata, (9). Njëkohësisht është vërtetuar prodhimi i interleukinave 1 dhe 4 në Alopecinë areata të lokalizuar (Th2 patogjeneza).

Ndërsa interleukini 2 dhe gama interferoni në Alopecinë areata universalis (totalis) (Th1 patogjeneza) (10). Prania e makrofagëve është vërtetuar, nëpërmjet niveleve të rritura të faktorit të frenimit të migrimin të makrofagëve (MIF), në serum in e të sëmurëve (11).

Shkalla e inflamacionit përcakton edhe shkallën e dëmtimit të folikulit të flokut, e cila mund të variojë nga ndryshime distrofike, deri në humbjen e menjëhershme të flokëve ose, kthim në telogen me rënie të mëvonshme, (12). Kur inflamacioni zhduket, folikuli i flokut rifillon të funksionojë normalisht, (12).

Imikimodi është një bar i ri imunorregullues, me strukturë kimike 1-(2-metilpropil)-1H-Imidazol (4,5-c) kinolin-4-aminë, (2). Ka unazë treshe të imidazokinolin, (2). (Skema 1, kategoria e imunorregulluesve përbën një grup të ri barnash, të cilët bëjnë të mundur rimodulimin e përgjigjes imunitare nga organizmi, dhe veçanërisht nga lëkura, (1,2). Veprimet e kremit Imikimod në sistemin

Tabela 1
Veprimi i imikimodit mbi qelizat e sistemit imunitar, (1,2)

Tipi i qelizave	Veprimi i Imikimodit
Qelizat Killer (NK)	Nxit NK për lizen e qelizave target
Limfocitet B	Nxit shumimin dhe diferencimin e tyre
Limfocitet T	Nuk nxit direkt shumimin dhe prodhimin e citokinave (IL-2, IL-4, IL-5). Indirekt forcon prodhimin e IL-2 si përgjigje ndaj antigjeneve dhe mitogeneve. Shton prodhimin e qelizave Th1 si p.sh. hipersensitivitetin e vonuar.
Monocitet / Makrofaget	Ve në levizje keto qeliza për prodhimin e citokinave, p.sh. INF- α , TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, etj.
Neutrofilet	Mungese të veprimit direkt. Indirekt nëpërmjet prodhimit të IL-8, rrit shprehjen e MAC-1 (kompleksi i sulmit të membranës)
Keratinocitet humane	Nxit sintezën e mRNA për INF- α , IL-6, IL-8.
Qelizat Langerhans	Nxit pjekurinë e qelizave Langerhans.
Qelizat APC (antigen presenting cell)	Nxit TLRs, (receptoret toll-like) (TLR -7) në qelizat antigenoprezantuese

imunitar jepen në tabelën 1, (1,2).

Imikimodi përdoret në formën e kremit 5%, me ngjyrë të verdhë O/W. Përmban 50 mg imikimod, acid izostearik, alcool cetilik, alcool stearik, parafinë të bardhë, polisorbate 60, monostearat sorbitani, glicerinë, gomë ksantani, ujë të pastër, alcool benzilik, metilparaben, propilparaben, (2). Kremi përdoret nga vetë i sëmurë dhe, në përgjithësi është i pranueshëm, (2). Qarkullon në ambalazhe, në tubeta, me një përdorim, në kuti me 12 copë të tilla, (1). Të sëmurët këshillohen të vënë një shtresë të hollë të kremit, në zonën e sëmurë për 6 deri 10 orë dhe, pastaj ta lajnë me ujë dhe sapun. Shpeshtësia e përdorimit ndryshon sipas sëmundjes, (1). Përthithja sistematike është e pakët dhe lidhet më tepër me, sipërfaqen e aplikimit se sa me sasinë e kremit të përdorur. Efektet anësore lokale janë të rralla dhe, në raste të veçanta janë të përgjithshme, (1,2).

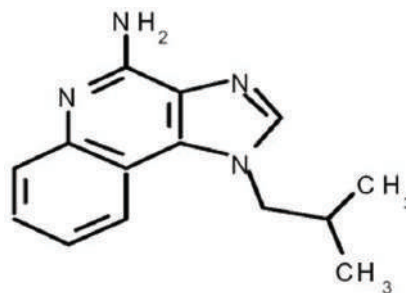
Kremi Aldara është i miratuar nga FDA, për mjekimin e Kondilomave akuminata (1,2,13), Hiperkeratozave aktinike (1,14,15) dhe Karcinomave bazocelulare sipërfaqësore (1,16,17). Në literaturë citohen edhe përdorime të tjera si, në Keilitin aktinik, në sëmundjen Bowen, Karcinomë bazocelulare nodulare, Lentigo malinjë, Melanomë metastatike, Mucosis fungoides, sëmundja e Paget (extramamare), Herpes simplex, Moluscum contagiosum, Bowenoid pustulosis, Stucco keratosis, Porokeratosis of Mibelli, Granuloma anulare, Keloide, Leishmania, heqje e tatuazhit, Morphea, Haemangioma e të porsalindurit, Keratoacantoma. Por për këto përdorime kërkohet thellimi më tej i studimeve, për të vlerësuar rezultatet e këtij bari të ri, në këto sëmundje, (1).

Përgjigjia imunitare zhvillohet në dy mënyra reagimi Th1 dhe Th2, dhe varet nga barazpesha midis këtyre dy mënyrave, (18). Nxitja e Th1 shoqërohet me frenim të Th2, dhe e kundërta, (12). Meqenëse mekanizmi autoimun i Alopecisë areata është pranuar që lidhet me rrugën Th1, mjekimi i saj do të bëhej me një bar që frenonte këtë rrugë duke nxitur Th2. A e bën këtë Imikimodi? Në qoftë se po, atëherë do të ishte një bar i rëndësishëm për mjekimin e saj. Midis të tjerave dimë që, Imikimodi nxit prodhimin e interleukinës 10, (2) e cila është pranuar si

frenues i Th1. Ne mendojmë se, ky do të ishte një shpjegim i mundshëm i rezultatit të mirë të Imikimodit, në Alopecinë areata. Kjo rrugë e reagimit të sistemit imunitar është raportuar edhe në veprimin e viruseve. Këto viruse për të mbijetuar dhe, shpëtuar nga forma Th1 e veprimit të sistemit imunitar të organizmit, prodhojnë proteina që imitojnë IL-10. Kështu sistemi imunitar kthehet nga mënyra Th1 e veprimit në Th2, (18).

Në literaturë është raportuar që kremi Imikimod 5%, vepron në fazën e ridaljes së flokëve, por nuk mund të ndalojë fazën e rikthimit të sëmundjes, (3). Të tjerë autorë citojnë se ka rezultate të mira, (4). Ne jemi me mendimin që Imikimodi vepron në fazën e ridaljes së flokëve, sepse në rastin tonë filloi shfaqja e pushit, një muaj mbas fillimit të mjekimit. Gjithashtu jemi të mendimit që Imikimodi nuk parandalon rikthimin e sëmundjes, pavarësisht se vumë re një dukuri rikthimi të sëmundjes, mbas një gjëndjeje febrile. Por besojmë se veprimi i Imikimodit në formën e kremit mund të ndihmojë në fazën e parë të mjekimit të Alopecisë totale. Për arritjen e veprimit maksimal mund të kombinohet edhe me mjekime të tjera.

Veprimi i këtij kremi është akoma në fazën e studimit, përse i përket veprimit të tij në Alopeci. Për të përcaktuar qartë mënyrën e veprimit, në mekanizmin patogjenetik të kësaj sëmundjeje, me efekte të rënda psikologjike, duhen studime të mëtejshme.



Skema 1

Struktura kimike e imikimod (Imiquimod, Aldara)

1-(2- metilpropil) -1H- imidazol (4,5- C)

Kinolin-4- amine. Formula C₁₄H₁₆N₄

BIBLIOGRAFIA

- 1 Chang YC, Madkan V, Cook-Norris R, Sra K, Tyring S. Përdorimet e aprovuara dhe të mundshme të Imiquimodit. Southern Medical Journal, 2005, Sept; 98 (9):
- 2 Aldara (Imiquimod). Cream 5% (Monography of Product). Lavipharm Hellas A.E.
- 3 D'Ovidio R, Claudatus J, Di Prima T. Ineffectiveness of imiquimod therapy for Alopecia Totalis/Universalis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002 Jul;16(4):416-7.
- 4 Letada PR, Sparling JD, Norwood C. Imiquimod in the treatment of alopecia universalis. Cutis. 2007 Feb;79(2):138-40.
5. Lu W, Shapiro J, Yu M, et al. Alopecia areata: pathogenesis and potential for therapy. Expert Rev. Mol. Med. 2006. Jun 20;8 (14): 1-19.
- 6 Christoph T, Muller-Rover S, Audring H, Tobin DJ, Hermes B, Cotsarelis G, Ruckert R, Paus R. The human hair follicle system: cellular composition and immune privilege. British Journal of Dermatology 2000; 142: 862-873.
- 7 Duvic M, Nelso A. The genetics of alopecia areata. Clinics in Dermatology 2001, 19: 135-139.
- 8 Gilhar A, Ullmann Y, Berkutzki T, Assy B, Kalish RS. Autoimmune Hair Loss (Alopecia Areata) Transferred by T Lymphocytes to Human Scalp Explants on SCID Mice.
- 9 Gilhar A, Landau M, Assy B, Ullmann Y, Shalaginov R, Seralmovich S, Kalish RS. Transfer of alopecia areata in the human scalp graft/Prkdc (scid) (SCID) mouse system is characterized by Th1 response. Clinical Immunology 2003;106:181-187.
- 10 Teraki Y, Imanishi K, Shiohara T. Cytokines in alopecia areata: contrasting cytokine profiles in localized form and extensive form (alopecia universalis) 1996;76 [6]: 421 – 423.
- 11 Shimizu T, Nishihira J, Mizue Y, Abe R, Watanabe H, Shimizu H. Increase Macrophage Migration Inhibitory Factor (Mif) In The Sera of Patients With Extensive Alopecia Areata. The Journal Of Investigative Dermatology 2002, 118 (3) : 555-557.
- 12 Braun-Falco O, Plewking G, Wolff H.H, Burgdorf W.H.C, Disorders of Hair. In: Braun-Falco O, Plewking G, Wolff H.H, Burgdorf W.H.C, Dermatology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000 ; 1131.
- 13 Edwards L, Ferencz A, Eron L et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. Arch. Dermatol. 1998; 134: 25-30.
- 14 Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III trials, randomized, double blind, parallel group, vehicle-controlled trials. J. Am. Acad. Dermatol 2004; 50 : 714-721.
- 15 Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, et al. Low incidence of new actinic keratosis after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. Arch Dermatol 2004; 140: 1542.
- 16 Geisse J, Caro I, Lindholm J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinomas: results from two phase III trials randomized, vehicle-controlled studies. J. Am. Acad. Dermatol. 2004; 50: 722-733.
- 17 Shumack S, Robinson J, Kossard S et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. Arch. Dermatol. 2002; 138: 1165-1171.
- 18 Paul Cheney, Balance the Th1/Th2 Immune System. <http://www.anapsid.org/cnd/diagnosis/cheneyis.html>
- 19 Physicians Desk Reference 2008®; 1661-1666.

Përgatitja dhe Studimi i Qëndrueshmërisë së Kolirit të Vorikonazolit 1%

Mgs. Ela Hoti,^{1*} Mgs. Ledjan Malaj,^{1,2} Vincenzo Moretti,²

Abstrakt. Vorikonazoli është një bar antimykotik me spektër të gjerë veprimi, i cili përdoret kryesisht në rastet e infeksioneve të rënda mykotike të shkaktuara nga disa lloje të *Scedosporium*, *Fusarium*, *Aspergillus* dhe *Candida*. Ai merret kryesisht me rrugë sistemike (intravenoze ose orale), por kohët e fundit, përdorimi lokal i tij në mykozat okulare të shkaktuara nga *Scedosporium apiospermum* paraqet interes të veçantë. Në praktikën farmaceutike, nuk gjendet ende një tretësirë oftalmike e qëndrueshme e vorikonazolit, që mund të përdoret lehtësisht përgjatë gjithë regjimit të mjekimit.

Qëllimi i këtij punimi ishte përgatitja e kolirit të vorikonazolit 1% dhe studimi i qëndrueshmërisë së tij, duke synuar në një formulim efikas dhe të sigurtë. Studimi i qëndrueshmërisë së përgatesës u krye me kromatografi të lëngët me performancë të lartë (HPLC), duke analizuar lëndën vepruese në intervale kohore të caktuara. Koliri i përgatitur iu nënshtrua provave mikrobiologjike, për të vërtetuar sterilitetin gjatë periudhës së përdorimit. Analiza cilësore e sasiore e lëndës vepruese dhe kontrolli për ndotjen mikrobike vërtetuan që, vorikonazoli është i qëndrueshëm dhe steril, në kushtet e ruajtjes në (2-8°C), për 30 ditë.

Fjalë kyçe: Vorikonazol, kolir, studim i qëndrueshmërisë, HPLC.

Abstrakt. Voriconazole is a broad spectrum triazole antifungal agent, particularly used for the treatment of serious infections caused by fungus of *Scedosporium*, *Fusarium*, *Aspergillus* and *Candida* species. It has been essentially administrated by systemic routes (oral and intravenous), but it has also been used in topical eye preparations. Topical use of voriconazole has proven advantageous because the Minimum Inhibitory Concentrations (MIC) achieved against fungal pathogens is lower (0.5-5 mg/L) compared to other triazolic agents. It has been used in topical eye preparations, prepared from the intravenous product, with concentration varying from 0.5% to 3%. However, the major difficulty encountered is the absence of a validated method for the preparation of an ophthalmic formulation. This study aims to satisfy the need for voriconazole used as a collyrium, which

¹ Departamenti i Farmacisë, Fakulteti i Mjekësisë, UT

² Departamenti i Shkencave Kimike, Universiteti i Camerino-s, Itali

* e-mail: ela_hoti@hotmail.com

can be handled easily for long periods, in fungal infections. Determination of voriconazole in the final preparation was performed by reversed phase high-performance liquid chromatography (HPLC). An adequate number of samples underwent quality control to verify the stability of the formulation, by assaying voriconazole after 0, 1, 2, 6, 10, 18, 30, and 40 days. For the sterility test and for the detection and identification of aerobic, anaerobic bacteria and fungi specific broths have been employed.

The galenic formulation under observation resulted stable for all the duration of the study. Assay of the active ingredient and the control for microbiological contamination have assured the stability of voriconazole, under the storage conditions adapted (2-8°C), for at least 30 days.

Key words: Voriconazole, eye drops, stability study, HPLC.

Vorikonazoli është një bar me veprim antimykotik, që përdoret për mjekimin e infeksioneve mykotike sistemike. Ai ka një spektër të gjerë veprimi, kundrejt një numri të konsiderueshëm majash e myqesh por, përdoret veçanërisht kundër infeksioneve të rënda të shkaktuara nga disa lloje të *Scedosporium*, *Fusarium*, *Aspergillus* e *Candida* (1,4). Kimikisht vorikonazoli është derivat i azoleve. Struktura dhe emërtimi kimik i tij jepen në figurën 1.

Nga pikëpamja kimike, barnat antimykotike me veprim sistematik, të cilat janë në përdorim në praktikën klinike bashkëkohore, mund të klasifikohen në pesë grupe kryesore: polienet (amfotericina B), alkilaminat (terbinafina), fluorpirimidinat (fluorcitozina), azolet (derivate imidazolike dhe triazolike, flukonazoli dhe ekinokandinat (kaspofungina). Përfaqësuesit më të vjetër të grupit të azoleve, si ketokonazoli e flukonazoli, megjithëse zotërojnë veprim të mirë ndaj një sërë micetesh patogjene, ushtrojnë veprim të pakët ndaj *Aspergillus* (5). Vorikonazoli këshillohet për trajtimin e të sëmurëve që vuajnë nga infeksione të rënda, të shkaktuara nga lloje të ndryshme të *Aspergillus*; në infeksionet nga *Candida* rezistente ndaj flukonazolit dhe në

kandidozën ezofageale. Ai përdoret gjithashtu në mykozat okulare shkaktuar nga *Scedosporium apiospermum*-i, si dhe në endoftalmitet dhe keratitet e shkaktuara nga *Fusarium*; në rastet kur terapia me barna të tjerë antimykotikë nuk ka dhënë rezultat (6,8).

Vorikonazoli administrohet kryesisht me rrugë sistemike (intravenoze ose orale), por në literaturë gjenden edhe shembuj të përdorimit të tij lokal, në rastet e infeksioneve të syrit, (9,11). Përparësia e përdorimit lokal të vorikonazolit qëndron në faktin se, veprimi frenues kundër miceteve të ndjeshme ndaj tij arrihet në një përqëndrim më të vogël se ai i komponimeve të tjera antimykotike: përqëndrimi minimal frenues (Minimum Inhibitory Concentration) është 0.5-5 mg/l, (12,13). Në infeksionet e shkaktuara nga *Scedosporium*, përqëndrimi minimal frenues është 1 mg/l, ndërkohë që për itrakonazolin dhe amfotericinën B, të dy barna antimykotikë mjaft të përdorur, vlerat e përqëndrimit minimal frenues janë përkatësisht 8 mg/l dhe 16 mg/l.

Në studimet e ndryshme të autorëve të huaj që vlerësojnë mundësinë e përdorimit të vorikonazolit në formën e tretësirës oftalmike, përqëndrimet variojnë nga 0.5 në 3%. Gjithash-

tu, intervalet e marrjes janë të ndryshme: çdo 30 minuta ose çdo 2 orë. Vështirësia më e madhe që ndeshet është mungesa e një metode të vetme, e vlefshme për përgatitjen e një tretësire oftalmike. Në pothuajse të gjitha punimet e paraqitura, tretësira oftalmike përgatitet duke përdorur formën e gatshme për injeksion (VFEND® 200 mg). Tretësira e mësipërme përgatitet ex-tempore, me ose pa hollim të mëtejshëm. Një mënyrë e tillë përgatitjeje sjell rritje të kostos, për arsye se qëndrueshmëria e përgatesës së përfutur në këtë mënyrë është vetëm 24 orë, (14). Gjithashtu, përgatitja ex-tempore e kësaj tretësire nuk është e përshtatshme nga pikëpamja farmakoekonomike, sepse duhet të përdoret vetëm në mjedise spitalore. Dhe, së fundi, personeli farmacist që merret me përgatitjen e kësaj tretësire, duhet të jetë i specializuar dhe me përvojë.

Si rrjedhojë, lind nevoja e përgatitjes së vorikonazolit në formë koliri, i cili mund të përdoret lehtësisht si në mjedise spitalore, ashtu edhe në ato ambulatorë, edhe për periudha të gjata, si në rastin e infeksioneve mykotike të ndjeshme ndaj vorikonazolit.

2. MATERIALE DHE METODA

2.1. Materialet

Për përgatitjen galenike të kolirit të vorikonazolit 1% u përdorën lëndët e mëposhtme: një flakon VFEND® I.V. (Pfizer, Itali), pluhur i liofilizuar që përmban 200 mg vorikonazol; tretësirë fiziologjike sterile (Balanced Saline Solution, BSS®) (Alcon, Texas, USA), përmbajtja e së cilës për një ml është: 0.64% klorur natriumi, 0.075% klorur kaliumi, 0.048% klorur kalciumi, 0.03% klorur magnezi, 0.39% acetat natriumi, 0.17% citrat natriumi, hidroksid natriumi dhe acid klorhidrik (për të rregulluar pH-in), si dhe ujë për injeksion. Kjo tretësirë

është izotonike me lotët.

Për ambalazhimin e kolirit të përgatitur u përdorën 12 flakonë qelqi të errët, me vëllim 5 ml, për përdorim farmaceutik (Multipharma srl, Firenze, Itali).

Për të vlerësuar sterilitetin dhe praninë e baktereve aerobe, anaerobe dhe miceteve, u përdorën terrene ushqyese të ndryshme: agar-gjak (Agar-Blood), agar sabouraud me kloramfenikol, dhe Brain Heart Infusion Broth (Oxoid SPA, Milano, Itali).

Dozimi i lëndës vepruese në kolir u bë nëpërmjet kromatografisë së lëngët me performancë të lartë (High Performance Liquid Chromatography, HPLC). U përdorën këto aparatura, kolona dhe reagentë: HPLC 1090 Hewlett Packard seria II me injektues automatik dhe detektor me grup diodash (Diode Array Detector, DAD); kolona C18 (3.9 x 300 mm), 5 µm (Waters SPA, Milano, Itali), si dhe ujë dhe acetonitril, të përshtatshëm për HPLC (Merck, Itali).

2.2. Përgatitja galenike

Pluhuri i liofilizuar i përgatesës për injeksion, që përmban 200 mg vorikonazol, u tret në një sasi tretësire sterile fiziologjike deri në përfundimin e një vëllimi përfundimtar prej 20 ml dhe përqëndrim 10 mg/ml. Përgatitja u krye në mjedis steril me rrjedhje shtresore



Figura 1

Struktura kimike dhe emërtimi i vorikonazolit
(2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluoro-4-pirimidinil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanoli

të ajrit (Laminar Air Flow). Tretësira e përf-tuar në këtë mënyrë, me përgatitje aseptike, u shpërnda në 12 flakonë qelqi me vëllim 5 ml, të sterilizuar në autoklavë. Çdo flakon i mbushur me kolirin e vorikonazolit 1%, të përgatitur me mënyrën e përshkruar më sipër, ka një jetëgjatësi prej 24 orësh pas hapjes.

2.3. Provat e sterilitetit

Përmbajtja e njërës prej flakonëve iu nënshtrua provave mikrobiologjike, për të vërtetuar mungesën e ndotjes mikrobike, gjatë dhe menjëherë pas përgatitjes.

Për të provuar sterilitetin gjatë tërë periudhës së përdorimit, ashtu siç përshkruhet në “Normat e Përgatitjes së Mirë”, të Farmakopesë Zyrtare Italiane (FU) edicioni i IX; një kampion u ruajt në temperaturën 2-8°C për 30 ditë dhe iu nënshtrua kontrollit mikrobiologjik duke respektuar “Rregullat e Mira” të Laboratorit (GLP). U përdorën terrene të ndryshme ushqyese. Terreni agar-gjak (Agar-Blood) është një terren ushqyes përzgjedhës, për një sërë mikroorganizmash dhe shërben për të dalluar veprimin hemolitik të tyre. Për të veçuar myqet përdoret kryesisht agar Sabouraud i pasuruar me antibiotik, në rastin tonë

kloramfenikol. Ky i fundit përdoret kryesisht për të penguar rritjen e baktereve. Gjithashtu u kryen prova mbi Brain Heart Infusion Broth, një terren ushqyes që përdoret për izolimin e shumë mikroorganizmave si Streptococci, Pneumococci, Meningococci, etj.

2.4. Analiza kromatografike

Një numër i përshtatshëm kampionesh iu nënshtruan kontrollit të cilësisë për të vërtetuar qëndrueshmërinë e përgatesës, duke analizuar lëndën vepruese në intervalet kohore: 0, 1, 2, 6, 10, 18, 30 dhe 40 ditë.

Dozimi i lëndës vepruese në kolirin e përgatitur u krye duke përdorur një metodë të përshtatshme kromatografike, (15). Kampionët u analizuan në afatet kohore të përmendura më sipër, me kromatografi të lëngët me performancë të lartë (HPLC) dhe, çdo provë u përsërit dy herë. Në ditët e analizës, mostra u përgatit si vijon: 100 µl të kolirit 1% u transferuan në një flakon të përshtatshëm. Përmbajtja e flakonit u plotësua deri në 1 ml, me të njëjtën përzierje acetonitril:ujë (50:50, v/v) që, shërbeu edhe si fazë e lëvizshme, duke arritur një përqëndrim prej 1mg/ml. Nga tretësira e hol-

Tabela 1
Kushtet analitike për përcaktimin cilësor dhe sasior të vorikonazolit

Aparatura	HPLC-DAD: HPLC 1090 Hewlett Packard seria II me injektues automatik dhe detektor me grup diodash (DAD)
Programi kompjuterik	Chemstation
Gjatësia e valës	$\lambda_1 = 260 \text{ nm}$; $\lambda_r = 550 \text{ nm}$
Kolona	Faza e palëvizshme - oktadecilsilan (ODS), C18 µbondapak (3,9 x 300 mm), diametri i grimcave 5µ.
Faza e lëvizshme	Acetonitril:Ujë 50:50, (v/v); Eluim izokratik.
Shpejtësia e rrjedhjes	1 ml/min.
Vëllimi i injektuar	10 µl
Koha e eluimit	Vorikonazol: $\approx 6 \text{ min}$

luar, u injektuan në kolonë 10 μ l nëpërmjet injektuesit automatik, domethënë sasia e vorikonazolit në kolonë është 10 μ g. Në tabelën 1 përshkruhen kushtet analitike që u përdorën për analizën.

3. REZULTATET DHE DISKUTIMI

Përgatesa galenike e studiuar (koliri i vorikonazolit 1%) rezultoi e qëndrueshme përgjatë gjithë kohës së analizës. Provat mikrobiologjike, të kryera për të vlerësuar praninë e baktereve aerobe, anaerobe dhe miceteve, vërtetuan mungesën e ndotjes mikrobike për të paktën 30 ditë.

Metoda kromatografike e zgjedhur, për të studiuar qëndrueshmërinë e vorikonazolit rezultoi e përshtatshme për qëllimin e studimit. U zbatua kromatografia me faza të kundërta dhe monitorimi i efluentit që dilte nga kolona u bë me anë të detektorit me grup diodash (DAD), në gjatësi vale 260 nm. Në kushtet kromatografike të përmendura më sipër, koha e eluimit të vorikonazolit ishte 6.4 minuta. Për çdo matje u shënua koha e eluimit të vorikonazolit dhe sipërfaqja e pikut të përfutur.

Në figurën 2 paraqiten tre kromatograma tipike të përfutura gjatë analizës së kolirit të vorikonazolit 1%, me anë të HPLC-së, në intervalet kohore 1,18 dhe 30 ditë.

Në asnjë nga kromatogramat nuk u vunë re pike dytësore, të cilat mund t'i përkisnin produkteve të degradimit të vorikonazolit. Pastërtia e pikut u vërtetua me ndihmën e detektorit DAD, i cili mundësoi vrojtimin e spektrit UV-VIS, disa herë përgjatë gjerësisë së pikut. Nuk u vunë re ndryshime të formës së spektrit të absorbimit përgjatë pikut, gjë që vër-

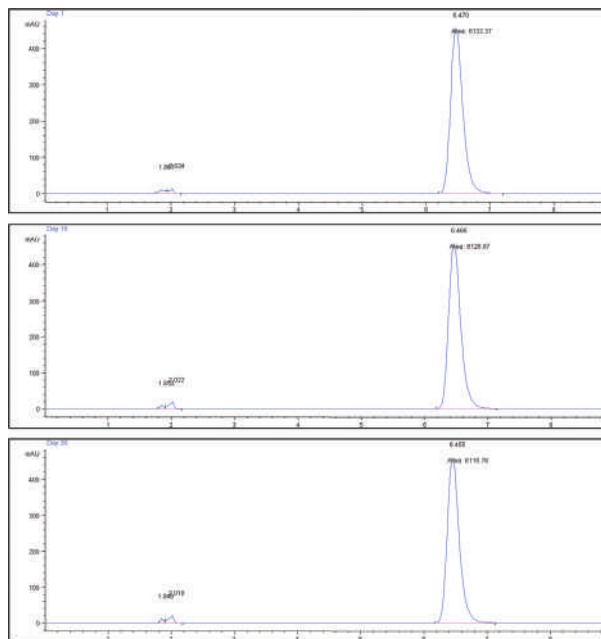


Figura 2

Kromatogramat e kolirit të Vorikonazolit 1% përkatësisht në intervalet kohore 1,18 dhe 30 ditë. Vëllimi i injektuar 10 μ l, sasia e vorikonazolit në kolonë 10 μ g

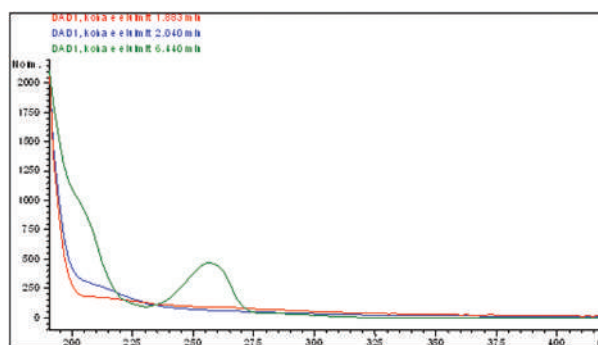


Figura 3

Spektrat e absorbimit në UV të tre pikeve që ndeshen gjatë analizës

tetoi homojenitetin e tij. Analiza e spektrave UV, të pikeve në 1.8 e 2 minuta e vërtetoi edhe njëherë sa më sipër. Në figurën 3 paraqiten të mbivendosur spektrat UV të vorikonazolit dhe të dy pikeve në 1.8 e 2 minuta.

Të dhënat sasiore të përfutura në interva-

Tabela 2
Rezultatet e dozimit sasior të vorikonazolit 1% në intervalin kohor
0- 40 ditë, i ruajtur në 2-8°C

Koha (ditë)	Vlera e pritur (µg)	Vlera e gjetur (µg) (+/-0,02)	Variacioni % (+/-0,2)
0	10,00	10,00	0,00
1	10,00	10,02	0,02
2	10,00	10,02	0,02
6	10,00	9,97	-0,03
10	10,00	9,94	-0,06
18	10,00	9,86	-0,14
30	10,00	9,85	-0,15
40	10,00	9,80	-0,20

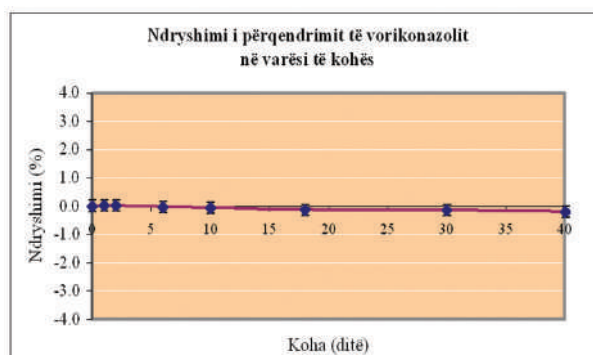


Figura 4
Grafiku pasqyron varësinë e përqendrimit
të vorikonazolit nga koha

let e caktuara kohore janë paraqitur në tabelën 2. Ndryshimet e vogla që u vërejtën në përqendrimin e vorikonazolit, në varësi të kohës, ilustrohen grafikisht në figurën 4.

4. PËRFUNDIME

Analiza cilësore e sasiorë e lëndës vepruese dhe kontrolli i ndotjes mikrobike vërtetuan se, në kushtet e ruajtjes së përdorura (2-8°C), vorikonazoli ishte i qëndrueshëm për të paktën 30 ditë. Në "Normat e Përgatitjes së Mirë", të

përkthyer në Farmakopenë Zyrtare Italiane (FU) edicioni i IX, përgatesa konsiderohet e përshtatshme për përdorim terapeutik, vetëm në rast se ndryshimi në përmbajtjen e lëndës vepruese është më i vogël se 10%. Në rastin e vorikonazolit, ashtu sikurse u vërejt nga rezultatet e përfuara me anë të analizës kromatografike, lënda vepruese pakësohet me 0.2% pas 40 ditësh. Rezultati i mësipërm garanton efikasitetin dhe sigurinë e kolirit të vorikonazolit 1%, për të gjithë periudhën e marrë në studim.

Në përfundim, duke marrë në konsideratë të dhënat e paraqitura më sipër, autorët janë të mendimit se përgatesa është e qëndrueshme për të paktën 30 ditë, për rrjedhojë mund të përgatiten njëherësh sasi që mbulojnë mjekimin mujor të pacientit.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal. *Ann Pharmacother.* 2000; 34:1032-1043.
- 2 Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole-better chances for patients with invasive mycoses. *Eur J Med Res* 2002; 7:242-256.
- 3 Chandrasekar PH, Manavathu E. Voriconazole: a second-generation triazole. *Drugs Today* 2001; 37:135-148.
- 4 Radford SA, Johnson EM, Warnock DW. In vitro studies of activity of voriconazole (UK-109,496), a new triazole antifungal agent against emerging and less common mold pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:841-843.
- 5 Guinet R, Marlier H. Sensitivity of *Aspergillus* to ketokonazole and itraconazole using standardized micromethod. *Pathol Biol.* 1990; 38:572-574.
- 6 Levêque D, Nivoix Y, Jehl F, Herbrecht R. Clinical pharmacokinetics of voriconazole. *J Antimicrob Agents* 2006; 27:274-284.
- 7 Murphy MV, Yates J, Hitchcock CA, Comparison of voriconazole (UK-109,496) and itraconazole in prevention and treatment of *Aspergillus funigatus* endocarditis in guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41:13-16.
- 8 Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL, Mellado E, Martinez-Surez JV, Monzon A. Comparison of the in vitro activity of voriconazole (UK-109,496), itraconazole and amphotericin B against clinical isolates of *Aspergillus funigatus*. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 42:531-533.
- 9 Bunya VY, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Ayres BD, Cohen EJ. Topical and oral voriconazole in treatment of fungal keratitis. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143:151-153.
- 10 Breit S, Hariprasad S, Miler W, Shah G, Mills M, Grand G. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139:135-140.
- 11 Durand ML, Kim IK, D'Amico D, et al. Successful treatment of *Fusarium* endophthalmitis with voriconazole and *Aspergillus* endophthalmitis with voriconazole plus caspofungin. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140:552-554.
- 12 Espinel-Ingroff A. In vitro fungicidal activities of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against opportunistic moniliaceous and dematiaceous fungi. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 954-958.
- 13 Meletiadiis J, Meis J, Mouton JW, et al. In vitro activities of new and conventional antifungal agents against clinical *Scedosporium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46:62-68.
- 14 VFEND® I.V. (voriconazole) package insert. Vol. New York, NY: Pfizer INC., 2006.
- 15 Srinubabu G, Raju C, Sarath N, Kiran-Kumar P, Seshagiri J. Development and validation of a HPLC method for the determination of voriconazole in pharmaceutical formulations using an experimental design. *Talanta* 2007; 71:1424-1429.

FALENDERIME

Autorët falenderojnë Drejtorinë e Spitalit Pediatrik SALESI në Ancona dhe kolegët e farmacistë së këtij spitali për bashkëpunimin.

Studim mbi Mundësinë e Realizimit të Sistemeve për Çlirimin e Proteinave: Analizë e Ndikimit të Mekanizmit të Byimit në Profilin e Tretjes

Mgs. Ledjan Malaj,^{1,2,*} Zehadin Gashi,³ Prof. Gjergji Minga⁴

Abstrakt. Ky punim ka për qëllim studimin e kinetikave të çlirimit të proteinave nga matricat hidrofile të përgatitura nga “elementë që bymehen”. Studimi vlerëson mundësinë e përdorimit të tyre, në formulimin e formave farmaceutike orale të ngurta për çlirimin e kontrolluar të proteinave që zotërojnë veprim farmakologjik. “Elementët që bymehen” janë polimerë hidrofilë, të cilët në prani të ujit xhelifikohen, duke u bymyer. Pluhurat e përbërë, të përfuara nga përzierja fizike e proteinës (ovalbumina) dhe polimerit (Kelcoloid®, Kollidon SR® ose Keltone®) në raportin 1:1, u tabletuan, nëpërmjet një procesi tabletimi të drejtpërdrejtë, në mënyrë që të prodhoheshin gjithnjë tableta me porozitet 15%. Çlirimi i proteinës u vlerësua me anë të provës së disolucionit numër 2 sipas Farmakopesë së Shteteve të Bashkuara (USP XXII Ed.). Aftësia e ndryshme e polimerëve për të çliruar proteinën, u krahasua me vetitë bymyese përkatëse.

Fjalë kyçe: Profilet e disolucionit; polimerët hidrofilikë; indeksi i byimit; kinetikat e çlirimit.

Abstrakt. Swellable matrixes have been extensively studied for the release of low molecular weight drugs. The aim of the present work is the inclusion in a matrix structure of a high molecular weight molecule, the ovalbumine, chosen as model protein due to its stability. The influence of molecular size will be evaluated with respect to both dissolution profile and swelling. This can be based to the fact that the swelling behavior of polymeric systems is directly correlated to the release mechanism of the drug and its understanding is important for the characterization of both release properties and matrix structure.

Key words: Disolution profiles; hydrophilic polymers; Swelling Index; release kinetics.

¹ Departamenti i Farmacisë, Fakulteti i Mjekësisë, UT

² Departamenti i Shkencave Kimike, Universiteti i Camerino-s, Itali

³ Agjencioni Farmaceutik i Kosovës, Prishtinë, Kosovë

⁴ Departamenti i Biokimisë, Fakulteti i Mjekësisë, UT

* e-mail: ledjan.malaj@unicam.it

Formulimi i sistemeve të çlirimit të proteinave dhe të peptideve të cilat zotërojnë veprim terapeutik, është një veprimtari aktive për shumë industri farmaceutike. Një e treta e molekulave në studim në gjithë botën është me prejardhje nga bioteknologjia, (1). Aktualisht, pjesa më e madhe e proteinave dhe peptideve me veprim farmakologjik (2) janë përgatitur për përdorim parenteral.

Ky studim u krye për të vlerësuar mundësinë e realizimit të formave farmaceutike të ngurta dhe me çlirim të kontrolluar, për përdorim oral. Pjesa më e madhe e sistemeve me çlirim të kontrolluar bazohen në sisteme matriciale. Në punën tonë u përdorën matricat hidrofile që bymehen, në të cilat, pas hidratimit, ndryshimi i strukturës polimerike shfaqet me formim të një shtrese xheli dhe me bymim të sistemit, dukuri që në literaturë emërtohet "swelling" (bymim). Gjatë hidratimit është e mundur të dallohen tre "fronte": i erozionit, i shpërhapjes dhe i byimit.

Disa autorë (3,4,5,6,7) kanë pohuar që dukuria e "swelling" në sistemet polimerike, mund të korrelohet drejtpërsëdrejti me mekanizmin e çlirimit të lëndës vepruese, dhe është e rëndësishme të kuptohet në mënyrë që të karakterizohen si vetitë e çlirimit, ashtu edhe struktura e matricës.

Në studimet e kryera në matrica cilindrike të metilcelulozës, hidroksipropilmetilcelulozës (8), alkoolit polivinilik dhe gomës xantan (9), është vërejtur një shkallë më e madhe bymimi në drejtimin aksial sesa në atë radial. Për këto arsye, në studimin tonë, është zgjedhur bymimi në drejtimin aksial për të përfaqësuar karakteristikat e byimit të të gjithë matricës.

2. MATERIALET DHE METODAT

2.1 Materialet

Ovalbumina (loti 6G188206L, Carlo Erba Reagenti, Itali) është një proteinë e pranishme në të bardhën e vezës, në sasinë 60-65% të të gjithë proteinave. Ajo përdoret si lëndë parësore në kërkimet shkencore dhe në studimet e strukturave proteinike, vetive të proteinave dhe

si proteinë model në studimin e alergjive. Ajo është proteinë me qëndrueshmëri të lartë.

Polimerët e përdorur në këtë studim janë: Kelcoloidi® (loti 4B00834, ISP, Gjermani) i cili është propilenglikol algjinat, Kollidoni SR® (loti 91655256PO, BASF Aktiengesellschaft, Gjermani) i cili është një polimer i përbërë nga 80% polivinilacetat dhe 20% povidon dhe Keltone HVCR® (loti 05-GV-152, ISP, Gjermani) i cili është algjinat natriumi.

2.2 Dendësia

Për llogaritjen e dendësisë së vërtetë të përzierjeve polimer-ovalbuminë 1:1 u përdor një piknometër me helium (Accupyc 1330, Micrometrics Norwalk, USA).

2.3 Përgatitja e sistemeve matriciale me anë të tabletimit

Tabletat u përgatitën në një makinë tabletimi rotative (Modello FA Piccola, Officine Flli Ronchi Milano, Itali) të pajisur me punsonë me diametër 11,3 mm. Matricat dhe punsonët u lubrifikuan me një pezulli 1% P/V të stearatit të magnezit në alkool etilik 95%. Për çdo tabletë u përcaktua pesha (500 ± 20 mg) dhe përmasat nëpërmjet një mikrometri manual (Mitutoyo, Japoni). Llogaritja e porozitetit të tabletës u bë me anë të ekuacionit (1).

$$P = \frac{(1 - m)}{[d \times r^2 \times \pi \times h]} \times 100$$

Ekuacioni (1)

ku m është pesha e tabletës, d është dendësia e vërtetë e përzierjes ovalbuminë-polimer, r rrezja dhe h lartësia e tabletave. Poroziteti i përfutur për të gjitha tabletat ishte 15%, në mënyrë që rezultatet e byimit dhe të tretjes të ishin të ballafaqueshme dhe me kuptim.

Për tabletat e papërdorura në testet e tretjes e të byimit, u përcaktua fortësia e tyre, me anë të një pajisjeje konform udhëzimeve të USP XXII Ed. (Erweka, lloji TBH30, Gjermani).

2.4 Testi i disolucionit

U përdor një aparat disolucioni (Ereweka DT 6, Gjermani) sipas specifikimeve të metodës II (metoda me shporta) të USP XXII Ed. Për testin e disolucionit u përdor tampon fosfat (pH 7,4) në vëllimin 500 ml dhe i termostatur në $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Shpejtësia e rrotullimit të koshave ishte 50 rrotullime në minutë. Në kohë të ndryshme, u morën nga 4 ml tretësirë, të cilat u zëvendësuan menjëherë me të njëjtën sasi tamponi të termostatur. Kohëzgjatja e testit të disolucionit ishte 1620 minuta.

2.5 Spektrofotometria UV-Vis

Llogaritja e përqendrimit të ovalbuminës të çliruar në tretësirë u bë e mundur nëpërmjet përdorimit të një kompleti (kit) për përcaktimin sasior të proteinave (BC Assay, Uptima, Interchim, Francë) dhe të një spektrofotometri UV-Vis (VARIAN Cary 100 Scan UV-Visibile, Itali). Për matjen e kampionëve u përdor një gjatësi vale prej 279 nm dhe përpara matjes kampionët u filtruan me një filtër me membranë prej celuloze të rigjeneruar me pore $0.45 \mu\text{m}$.

2.6 Krahësimi i profileve të disolucionit

Moore dhe Flanner (10) kanë propozuar një model matematikor për të krahasuar profilet e disolucionit duke përdorur dy faktorë: f_1 ekuacioni (2) dhe f_2 ekuacioni (3).

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

Ekuacioni (2)

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

Ekuacioni (3)

ku R_t dhe T_t janë respektivisht përqindjet e barit të çliruar për produktin e referimit dhe për atë të testit në secilën prej kohëve të zgjedhura. f_1 është në varësi të drejtë me diferencën e mesatares të dy profileve, dhe përshkruhet si një faktor difference, ndërsa f_2 është në përpjestim të zhdrejtë me katrorin e mesatares së diferencës midis dy profileve. Kur dy profile janë të njëjta, $f_2=100$. Një diferencë mesatare prej 10% në të gjitha intervalet e kohës ka një vlerë $f_2=50$. FDA (SUPAC IR) ka përcaktuar një vlerë të f_2 midis 50 dhe 100 për të treguar ngjashmërinë midis dy profileve të çlirimit të barit.

2.7 Bymimi (swelling)

Eksperimenti i matjes së bymimit të matricës u zhvillua në një pajisje të posaçme për eksperimentin e “swelling”, (fig.1a;1b). Pajisja u vendos në fundin e gotës (kuvës) së disolutorit e cila përmbante tretësirë tampone pH 7.4 të termostatur në $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Tretësira u mbajt nën përzierje të vazhdueshme me anë të lopatës (50 rpm). Pajisja u nxorr nga mjedisi i tretjes në intervalet e kohës së caktuara, në mënyrë që të bëhej matja e trashësisë së tabletës së bymyer me ndihmën e një mikrometri manual (fig. 1c). Bymimi u vëzhguar në një interval kohe prej 24 orësh dhe testi u krye në 3 tableta për çdo formulim.

3. REZULTATE DHE DISKUTIME

3.1 Karakterizimi i matricave hidrofile

Nga vlerat e përftuara në makinën e tabletimit rezulton se të gjithë pluhurat e përbërë kanë një sjellje të mirë ndaj tabletimit (tableta me fortësi të përfshirë midis 125 kN dhe 280 kN). Në veçanti, mund të vërehet që për të njëjtin porozitet, Kollidoni SR[®] kërkon forca tabletimi më të vogla, gjë e cila tregon një kompresibilitet më të mirë të tij, i kuptuar si aftësia e një pluhuri për t'u dendësuar nën veprimin e forcës së tabletimit.

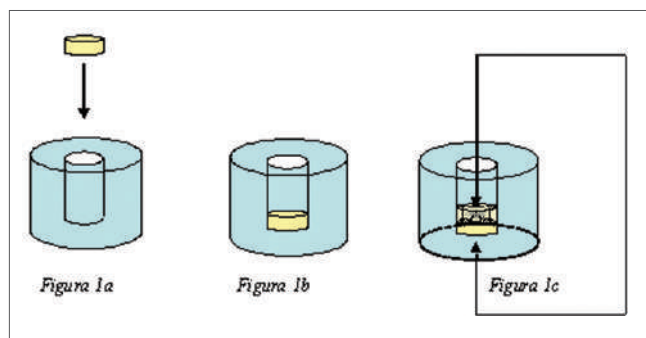


Figura 1a

Pajisje për vendosjen e tabletës për matjen e swelling-it

Figura 1b

Vendosja e tabletës

Figura 1c

Matja e swelling-it

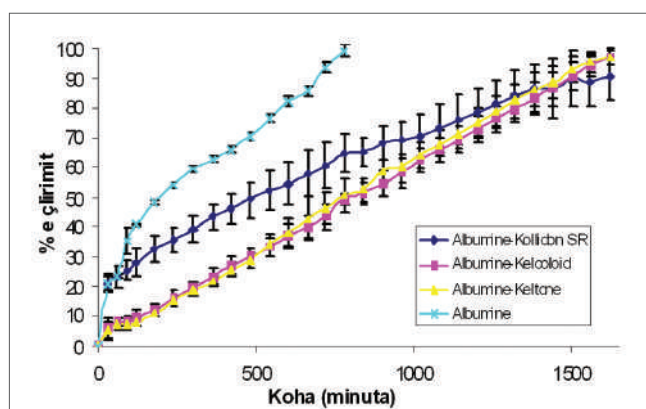


Figura 2

Disolucioni i ovalbuminës në tabletat të cilat përmbajnë vetëm ovalbuminë dhe në tabletat që përmbajnë përzierje 1:1 të ovalbuminës me polimerët hidrofilë

Tabela 1

Kinetikat e çlirimit të proteinës nga sistemet matriciale

Përbërësit e Tabletës	K (Ekuacioni i Fick-ut)	Kinetika e çlirimit
Albuminë	$3.451 \pm 0.168 \text{ min}^{-0.5}$	$n=0.5$ (rendi 1 ^{rë})
Albuminë-Kollidon SR®	$2.265 \pm 0.030 \text{ min}^{-0.5}$	$n=0.5$ (rendi 1 ^{rë})
Albuminë-Kelcoloid®	$0.0618 \pm 0.002 \text{ min}^{-1}$	$n=1$ (rendi zero)
Albuminë-Keltone®	$0.0627 \pm 0.002 \text{ min}^{-1}$	$n=1$ (rendi zero)

3.2 Testi i disolucionit

Rezultatet e disolucionit janë paraqitur në figurën 2. Për të karakterizuar kinetikën e çlirimit të barit, u përdor një ekuacion matematikor i cili bazohet në parimin e shpërhapjes molekulare:

$$\frac{M_t}{M_\alpha} = K \times t^n$$

Ekuacioni (4)

ku M_t/M_α është përqindja e barit të çliruar, (K) është një konstante e cila pasqyron vetitë e sistemit polimerik makromolekular dhe të barit, (t) është koha dhe (n) përfaqëson eksponentin e shpërhapjes. Vlera numerike e eksponentit të shpërhapjes ndihmon në kuptimin e mekanizmit të çlirimit dhe është nën ndikimin e karakteristikave të sistemit.

Duke vendosur vlerat e përfutuara në testin e disolucionit në ekuacionin (4), arrijmë në dy rezultate të ndryshme të cilat janë pasqyruar në tabelën 1.

Zakonisht në matricat hidrofile, vërehet një kinetikë e rendit të parë kur largësia nga fronti i shpërhapjes së barit deri në mjedisin e tretjes (që varet nga trashësia e shtresës së xhelit dhe nga tretshmëria e vetë barit) nuk mbetet konstante në kohë. Efekti “burst” fillestar mund t’i detyrohet si tretjes fillestare dhe të menjëhershme të albuminës së përmbajtur në shtresën sipërfaqësore, ashtu edhe një erozioni të mundshëm të kësaj shtrese.

Në rastin e kinetikës së çlirimit të rendit zero, largësia nga fronti i shpërhapjes së barit deri në mediumin e tretjes (fronti i erozionit), mbetet e njëjtë në kohë

duke patur mbase një sinkronizim të fronteve të bymimit dhe të erozionit. Kjo kinetikë mund të varet edhe nga tretshmëria e mirë e albuminës në polimerët e hidratuar.

Si përfundim mund të thuhet se të tre polimerët hidrofilë modulojnë në mënyrë efikase çlirimin e ovalbuminës. Meqënëse në sistemet me çlirim të përndryshuar kinetika më interesante është kinetika e rendit zero, polimerët Kelcoloid® dhe Keltone® rezultojnë më të përshatshmit për këtë përdorim. Të dhënat e eksperimentit të bymimit do të japin një informacion më të plotë mbi sjelljen e sistemeve tona.

3.3 Krahasimi i profileve të disolucionit

Të dhënat e përftuara nëpërmjet testit të Moore janë paraqitur në tabelën 2. Nga vlerat e f1 dhe f2 mund të arrihet në përfundimin se profile çlirimi të ngjashme janë ato midis tableteve të Ovalbuminë-Keltonit® dhe Ovalbuminë-Kelcoloidit®, ndërsa në të gjitha rastet e tjera, profilet e tretjes nuk janë të krahasueshme.

3.4 Bymimi

Indeksi i bymimit ose SI (Swelling Index) u shpreh në përqindje dhe u llogarit sipas ekuacionit (5):

$$SI(\%) = \left(\frac{H_t - H_0}{H_0} \right) \times 100 \quad \text{Ekuacioni (5)}$$

ku H_0 është lartësia fillestare e tabletës dhe H_t është lartësia e matur në kohën t.

Nga Figura 3 mund të vërehet se si dallimet më të rëndësishme gjenden në pjesën e fillimit të grafikut (deri në 500 minuta) dhe për kohë më të gjata, kinetikat e bymimit bëhen pothuajse të rendit zero për të tre polimerët. Kelcoloidi® dhe Kollidoni SR® kanë një sjellje të ngjashme dhe dallojnë vetëm në pjesën fillestare. Kollidoni SR® krijon menjëherë një shtresë xheli hidrofil i cili mbetet konstant në trashësi deri në 120 minuta. Kjo, mund të shpjegohet për faktin se për këtë polimer në fazën fillestare, fenomeni i bymimit kompensohet nga fenomeni i erozionit. Polimerët Kelcoloid® dhe Keltone®, megjithëse kanë vlera të ndryshme të SI (%), kanë të përbashkët një rregullsi më të madhe në fazën fillestare, e cila mund të shpjegohet me mbizotërimin e fenomenit të formimit të shtresës së xhelit mbi fenomenin e erozionit. Pas 120 minutash, bymimi i matricës ndjek një

Tabela 2
Vlerat e faktorëve F të diferencës (f1) dhe të ngjashmërisë (f2)

Përmbajtja e tabletës	Faktori	Vlera	Ngjashmëria e profilit
Ova/Kollidon SR®	f1	>15% nga 90 min	Jo të ngjashme
	f2	< 50% nga 80 min	
Ova/Keltone®	f1	> 15% nga 60 min	Jo të ngjashme
	f2	< 50% nga 60 min	
Ova /Kelcoloid®	f1	> 15% nga 60 min	Jo të ngjashme
	f2	<50% nga 6 min	
Ova -Keltone®/ Ova Kelcoloid®	f1	Përpara<15%	Të ngjashme
	f2	pastaj f1 < 10 > 50%	
Ova -Keltone®/Ova Kollidon SR®	f1	>> 15%	Jo të ngjashme
	f2	< 50%	

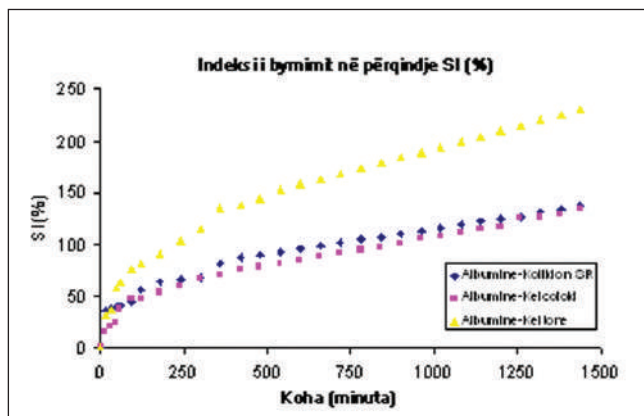


Figura 3
Indeksi i bymimit në përqindje (SI %) në varësi të kohës

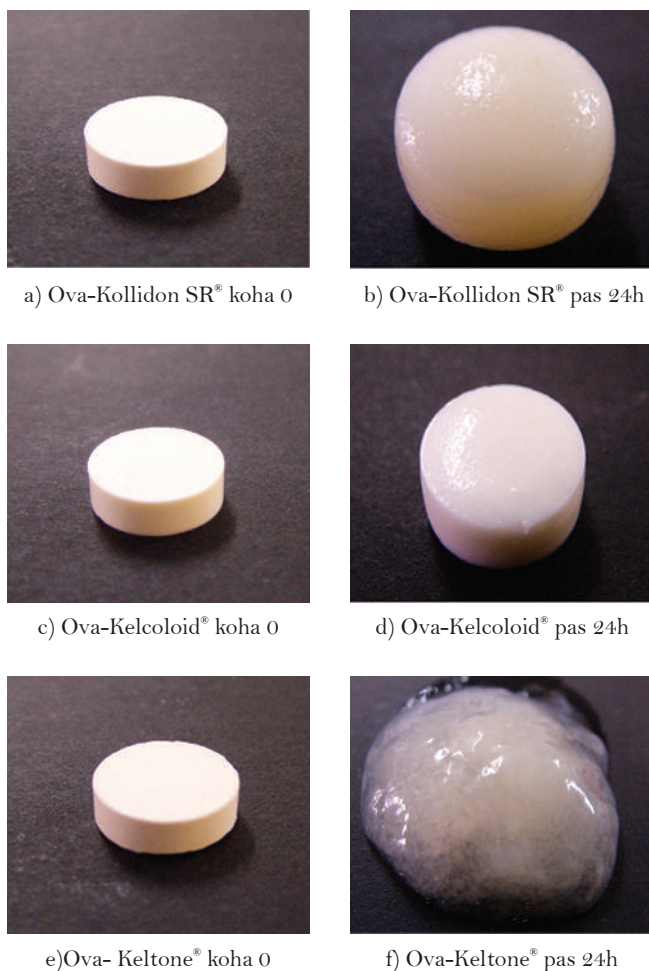


Figura 4

kinetikë të rendit zero për të tre polimerët, që do të thotë se formimi i xhelit nuk pengohet nga fenomeni i erozionit dhe ka shumë mundësi që nga kjo pikë e tutje mekanizmi i çlirimit të barit të jetë shpërhapja.

Shkalla e ndryshme e bymimit të sistemeve rezulton më e qartë edhe nga një vëzhgim i thjeshtë i fotografive të bëra përpara (fig. 4/a; c; e) dhe pas qëndrimit prej 24 orësh në tampon fosfat pH 7,4 (fig. 4 b; d; f).

Për të karakterizuar më mirë fazën fillestare të bymimit, u analizua më hollësisht pjerrësia e pjesëve të filimit të lakoreve të grafikut në figurën 3. Për këtë, vlerat e SI (%) u shprehën në varësi të kohës (3).

Nga figura 5 mund të vërehen ndryshimet e rëndësishme në pjesën e filimit të lakoreve.

Zakonisht, për barnat e tretshëm (si në rastin e ovalbuminës), shkalla e bymimit është në përpjestim të zhdrejtë me çlirimin e barit. Kjo është e qartë ngaqë çlirimi i lëndëve vepruese të tretshme në ujë ndodh me anë të shpërhapjes në shtresën e xhelit. N.q.se trashësia e shtresës së xhelit rritet, largësia që bari duhet të përshkojë për t'u shpërhapur rritet dhe për pasojë zvogëlohet çlirimi i tij prej matricës.

Në rastin e Kollidonit SR®, devijimi standard nga regresioni linear është larg njësisë (shiko vlerën e R^2). Matematikisht, kjo do të thotë se pikat janë larg linearitetit dhe prandaj duhet të supozojmë ndikimin e faktorëve të tjerë të ndryshëm nga bymimi (psh erozioni) në disolucionin e lëndës vepruese.

Një faktor tjetër që ndikon

në kinetikën e çlirimit të lëndës vepruese është edhe aftësia e saj për t'u shpërhapur në shtresën e xhelit, d.m.th. aftësia e albuminës për të kaluar nëpërmjet shtresës së xhelit. Për të vlerësuar këtë parametër u ndërtua një grafik, i cili jep përqindjen e çlirimit të albuminës në varësi të SI (%) (fig. 6).

Është evidente që, në rastin e Keltonit®, për të patur një çlirim me të njëjtin përqëndrim (gjithnjë pas fazës fillestare), ovalbumina duhet të kalojë një shtresë xheli shumë më të trashë, që do të thotë se shpërhapja e ovalbuminës në Keltonin® e hidratuar është më e mirë sesa shpërhapja e saj në dy polimerët e tjerë.

Është interesante të vihet re që, në rastin e Kollidon SR® dhe të Kelcoloidit®, SI (%) dhe përqindja e çlirimit kanë të njëjtnë ecuri pas 120 minutave të para dhe kjo do të thotë se aftësia për t'u shpërhapur e albuminës në shtresën e xhelit të këtyre dy polimerëve është e ngjashme. Ndryshimi fillestar në përqindjen e çlirimit, por jo në SI (%), konfirmon ndikimin e dukurisë së erozionit. Në sistemin matricial ovalbuminë-Keltone®, në fazën fillestare vërehet një SI (%) shumë i lartë me formim të menjëhershëm të një shtrese të madhe xheli, i cili bllokoi çlirimin e barit në fazat e para të disolucionit.

4. PËRFUNDIME

Nga provat e kryera mund të arrihet në përfundimin se të gjithë pluhurat e përbërë tregojnë një sjellje të mirë ndaj tabletimit, duke krijuar një mundësi në përdorimin e tyre për prodhimin e formave farmaceutike orale të ngurta. Kjo

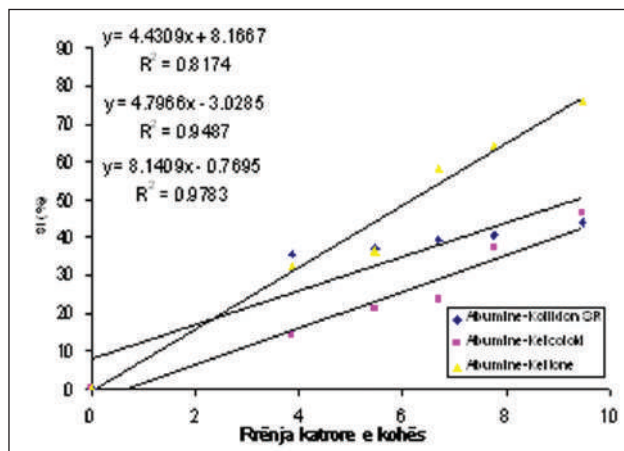


Figura 5

Indeksi i Swelling-ut në % (SI %) në varësi të rrënjës katrore të kohës për pikat e para të drejtëzës

Ekuacionet që përshkruajnë pjerrësinë e drejtëzave dhe koeficientët përkatës (R^2) janë:

Ovalbuminë – Kollidon SR® (blu): $4.44309x + 8.1667$

$R^2 : 0.8174$

Ovalbuminë – Kelcoloid® (vjollcë): $4.7966x - 3.0285$

$R^2 : 0.9487$

Ovalbuminë – Keltone® (e verdhë): $8.1409x - 0.7695$

$R^2 : 0.9783$

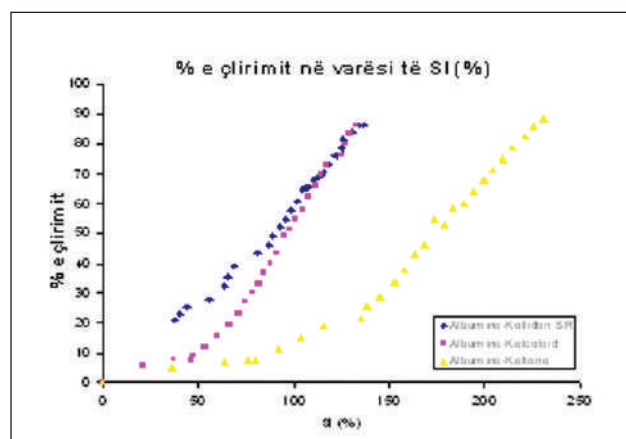


Figura 6

Përqindja e çlirimit në varësi të indeksit të bymimit në (SI %)

mundësi mbështetet edhe nga të dhënat e përftuara për fortësinë e tabletave, shumë e mirë për të tre formulimet.

Studimi i lakoreve të grafikut të disolucionit na

tregon sesi të tre polimerët hidrofilë modulojnë në mënyrë efikase çlirimin e ovalbuminës. Sistemet e çlirimit më interesante janë ato të polimerëve Kelcoloid® dhe Keltone® që paraqesin kinetika të rendit zero, shumë të ngjashme midis tyre, duke rezultuar më të përshtatshme për këtë përdorim. Të dhënat e “swelling” japin një informacion më të plotë mbi sjelljen e sistemeve tona, duke konfirmuar rëndësinë e tij në proceset e modulimit të çlirimit të barit.

Rezultatet e përfutuara janë inkurajuese përsa i përket studimeve të ardhshme të aplikueshme në sistemet e çlirimit të proteinave nga këto polimerë. Hapat e mëtejshme mund të drejtohen drejt një formulimi të plotë të formës orale, e cila të ketë parasysh problemet e diskutuara në këtë punim. Karakteristikat teknologjike të tabletave duhen përmirësuar me anë të shtimit të eksipientëve dhe polimerë të tjerë mund të testohen për përdorimin e tyre në format orale me çlirim të kontrolluar. Studimet e bymimit mund të thellohen më tutje duke studiuar karakteristikat e shtresës së xhelit, siç janë veshtullia, kufiri i rrjedhshmërisë, elasticiteti i materialit (testi i Creep), etj. dhe si këto karakteristika ndikojnë në çlirimin e lëndës vepruese.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Sorisio E. Innovazione e Concorrenza nel Settore dei Farmaci Biotecnologici. In: Ricerca e sviluppo, Università Degli Studi di Torino, Facoltà di Scienze Politiche, 2004.
- 2 Mackay M, Phillips J, Hastewell J. Peptide Drug Delivery: Colonic and Rectal Absorption. In: Adv Drug Deliv Rev 1997; 28:253-273.
- 3 Talukdar M M, Kinget R. Swelling and Drug Release Behaviour of Xanthan Gum Matrix Tablets. In: Int J Pharm 1995; 120(1):63-72.
- 4 Korsmeyer G, Doelker E, Buri P, Peppas N A. Mechanism of Solute Release from Porose Hydrophilic Polymers. In: Int J Pharm 1983; 15: 25-35.
- 5 Bavera P, Rao K V R, Devi K P. Zero Orders Release Hydrophilic Matrix Tablets of B-adrenergic Blockers. In: Int J Pharm 1987; 39:39-45.
- 6 Rao K V R, Devi K P. Swelling Controlled-Release Systems: Recent Developments and Application. In: Int J Pharm 1988; 48:1-13.
- 7 Colombo P, Castellani, Peppas N A, Maggi A, Conte U. Swelling Characteristics of Hydrophilic Matrices for Controlled Release: New Dimensionless Number to Describe the Swelling and Release Behavior In: Int J Pharm 1992; 88: 99-109;
- 8 Papadimitriou E, Buckton G, Efentakis M. Probing the Mechanism of Swelling of Hydroxypropylmethyl Cellulose Matrices. In: Int J Pharm 1993; 98:57-62.
- 9 Panomsuk S P, Hatanaka T, Aiba T, Katayama K, Koizumi T. A Study of the Hydrophilic Cellulose Matrix: Effects of Indomethacin and Water-Soluble Additive on Swelling Properties. In: Int J Pharm 1995; 126:147-153.
- 10 Polli J E, Rekhi G S, Augsburger L L, Shah V P. Methods to Compare Dissolution Profiles and Rationale for Wide Dissolution Specification for Metoprolol Tartrate Tablets. In: J Pharm Sci 1997; 86:690-700.

Kremrat Kozmetikë, Përzgjedhja dhe Ndikimi i Emulgatorëve në Qëndrueshmërinë e tyre

Mgs. Brunilda Myftari,^{1*} Desantila Pervana,² Feriha Jucja³

Abstrakt

Qëllimi: Studimi i rolit të emulgatorit në qëndrueshmërinë e kremrave kozmetikë, mënyra e përzgjedhjes së emulgatorëve, si edhe krahasimi i rolit të një sistemi emulgatorësh me një emulgator të vetëm.

Metoda: Kontrolli cilësor është kryer në dy formulime kremrash kozmetikë me të njëjtën përbërje, përveç faktit që në njërin prej tyre është përdorur vetëm një emulgator, ndërsa në tjetrin një sistem emulgatorësh. Të dy kremrat i janë nënshtruar kontrollit organoleptik, përcaktimit të pH-it si dhe të aftësisë së përhapjes së kremit në lëkurë dhe, së fundi, gjatë tre muajve është vërtetuar qëndrueshmëria e këtyre kremrave. Për këtë është përdorur metoda e vjetërimit të përshpejtuar, nëpërmjet nënshtrimit të dy mostrave ndaj temperaturave ekstreme. Kontrolli cilësor është kryer para dhe pas zbatimit të këtyre kushteve.

Rezultatet: Kremi i përgatitur me sistem emulgatorësh është më i qëndrueshëm se kremi që përmban një emulgator të vetëm. Aftësia e përhapjes së kremit me sistem emulgatorësh në lëkurë është më e mirë se ajo e kremit që përmban një emulgator të vetëm. Këtë e vërteton krahasimi statistikor i lakoreve ekstensionmatëse.

Përfundimet: Nga rezultatet e marra mbi qëndrueshmërinë e kremrave nxjerrim përfundimin që formulimi, ku kemi përdorur sistem emulgatorësh është më i qëndrueshëm sesa formulimi ku kemi përdorur një emulgator të vetëm.

Fjalë kyçe: Emulgator; Kremra kozmetikë; Qëndrueshmëri.

Abstrakt

Cosmetic creams, the selection and effect of emulsifiers on their stability.

Aim of the study: Demonstrates the effect of the emulsifier on the stability of cosmetic creams, the procedure of selection of a specific emulsifier and compares the effect of a single emulsifier to that of a system of emulsifiers.

Method: Prepare two formulations with the same ingredients, but using different emulsifiers: formulation I with one emulsifier and formulation II with a combination of two emulsifiers. The quality control consist in organoleptic control,

¹ Departamenti i Farmacisë, Fakulteti i Mjekësisë, UT

² Ndërmarrja Farmaceutike PROFARMA

³ Ndërmarrja e Prodhimeve Kozmetike "Beba Biochem"

* e-mail: brunaph@yahoo.com

measurement of pH, extention ability of creams on the surface of the skin and stability in real time during three months. Using the method of accelerated stability we've been able to have more data on the stability of both two formulations.

Results: The formulation containing a system of emulsifiers is more stable than that containing one emulsifier, based on the results of quality control of both creams. The extension ability of the formulation containing a system of emulsifiers is better than that containing one emulsifier, based on the comparison of two graphics of extension ability of both creams.

Conclusion: From the achieved results on stability of both formulations we can say that the formulation containing a system of emulsifiers is more stable and overall quality is better than that containing one emulsifier.

Key words: Emulsifier; Cosmetic creams; Stability.

Në përbërjen e kremrave kozmetikë rëndësi të veçantë, përse i përket qëndrueshmërisë së tyre kanë emulgatorët. Ndryshueshmëria dhe zgjedhja që emulgatorët ofrojnë lejon përgatitjen e formulimeve elegante, të përshtatura sipas rastit, por këto produkte parashtrojnë probleme të shumta për të cilat nuk është gjetur akoma një zgjidhje e kënaqshme. Irritimi kutan shpesh i atribuohet agjentëve sipërfaqësorë. Pavarësisht pastërtisë së tyre gjithnjë e më të madhe, edhe ata që nuk janë irritues në vetvete mund të lehtësojnë depërtimin në lëkurë të lëndëve irrituese, (1).

Nga ana tjetër, një sasi më e madhe emulgatori në një produkt makiazi ose për përdorim terapeutik mund të zgjasë kohën e tharjes, ta bëjë produktin më të rrjedhshëm, të ulë vetitë hidrofobe ose të favorizojë hyrjen e bulëzave të ajrit gjatë fabrikimit, gjë që dëmton pamjen dhe qëndrueshmërinë e produktit. Ndërkohë s'duhet të harrojmë se kërkesa themelore që duhet të plotësojnë emulsionet është qëndrueshmëria e tyre, pra duhet që ato t'i ruajnë për një kohë të gjatë të pandryshuar shkallën e shpërndarjes dhe vetitë e lëndëve vepruese. Për të gjitha këto arsye dhe për të pasur siguri përballë trysnisë të konsumatorit ose legjislacionit, është e përshtatshme të ulim sasinë

e emulgatorit në emulsion dhe të sugjerojmë mënyra për të reduktuar përmbajtjen totale në agjentë sipërfaqësorë, por pa cënuar cilësinë e emulsionit, (5).

QËLLIMI I STUDIMIT:

- ⊕ Demonstrimi i mënyrës së përzgjedhjes së emulgatorëve.
- ⊕ Demonstrimi i ndikimit të kombinimit të emulgatorëve në vetitë e kremrave kozmetikë.
- ⊕ Realizimi i kontrollit të cilësisë së formulimeve të përgatitura, duke përfshirë kontrollin organoleptik (erën, ngjyrën, homogjenitetin) dhe përcaktimin e pH-it.
- ⊕ Ndjekja e qëndrueshmërisë së këtyre kremrave në kushte optimale dhe në kushte të ndikimit të faktorëve të jashtëm (dritë dhe temperaturë), në një periudhë kohore 3 muajore.

MATERIALI:

Janë përgatitur dy formulime kremrash kozmetikë të grupit mbrojtës nga dielli, që kanë të njëjtën përbërje me të vetmin ndryshim se në formulimin e parë është përdorur vetëm një emulgator, ndërsa në formulimin e dytë, një sistem emulgatorësh. Të dy kremrat i janë nënshtruar kontrollit organoleptik, për-

caktimit të pH-it, si dhe të aftësisë së përhapjes së kremit në lëkurë; po ashtu gjatë tre muajve është vërtetuar qëndrueshmëria e këtyre kremrave në kohë reale dhe për 1 muaj në kushte të vjetërimit të përsheptuar.

METODAT

Formulimi 1

Faza yndyrore: lëndë yndyrore 20% (me përbërës I, II, III dhe IV); emulgatori x%; faza ujore: ujë i dejonizuar 73.37%, zbutës 2.0%; aromë+vitaminë 0.36%, konservues 0.20%.

Llogaritja e sasisë së emulgatorit

Përpara peshimit të përbërësve duhet të llogarisim sasinë e nevojshme të emulgatorit, duke ditur që emulgatori duhet të zërë 20% të fazës yndyrore (d.m.th. 20.36% të formulës), të përbërë nga yndyrnat dhe vitaminat. Duke zbatuar rregullin e treshit gjejmë se emulgatori duhet përdorur në masën 4.07%. Zgjedhëm si emulgator Tego Care 150, meqenëse ai jep kremra me qëndrueshmëri të mirë dhe është i pajtueshëm me filtrat UV, (2).

Përgatitëm 1 kg krem. Në këtë rast formula përfundimtare paraqitet si më poshtë:

Faza I	Lëndë yndyrore	200 g
	Tegocare 150	40.7 g
Faza II	Ujë i dejonizuar	73.37 g
	Zbutës	20 g

Faza III	Aromë+Vitaminë	3.6 g
	Konservues	2 g

Përgatitja

Peshuam përbërësit e fazës së parë në peshoren elektronike, më pas i hodhëm në një havan dhe i vendosëm për t'u shkrirë në banjë mari në temperaturën 60°-70°C.

Peshuam ujin dhe e vumë të ngrohej në të njëjtën temperaturë me fazën yndyrore, këtu tretëm konservuesit e peshuar më parë.

Fazën ujore e shtuam ngadalë në fazën vajore, duke e trituruar pa ndërprerje u përftua fillimisht një emulsioni U/V. Nuk e ndërpreme triturimin, në pikën e inversionit të fazave shtuam edhe pjesën tjetër të ujit, gjë që rezultoi me inversionin e sistemit të emulsionit dhe formimin e një emulsioni V/U. Ndërkohë temperatura ishte ulur pak dhe kur ajo arriti rreth 30°C shtuam aromën, vitaminat dhe zbutësin. Vazhduam triturimin deri në përfundimin e një mase homogjene, konsistente dhe me ngjyrë të bardhë, (3).

Në të njëjtën mënyrë është përgatitur edhe formulimi i dytë me të vetmin ndryshim që nuk kemi përdorur një emulgator të vetëm, por një sistem emulgatorësh të përbërë nga Tego Care 150 dhe Tegin M, (2).

Për të përcaktuar se në ç'raport do të përdoren emulgatorët fillimisht u përcaktua HLB-ja e sistemit të emulgatorëve.

Tabela 1
HLB e sistemit të emulgatorëve duhet të jetë 11.22

Përbërësit	% e përbërësve	HLB e kërkuar	HLB e përftuar
I	78.58	11	$78.58/100 \times 11 = 8.64$
II	9.82	15	$9.82/100 \times 15 = 1.47$
III	2.45	11	$2.45/100 \times 11 = 0.27$
IV	7.36	7	$7.36/100 \times 7 = 0.52$
Aromë+Vitamina	1.77	18	$1.77/100 \times 18 = 0.32$
			Totali = 11.22

Duke u nisur nga përqindja që zënë në fazën yndyrore, llogarisim HLB-në e përfutur për secilin përbërës prej nga ku nxjerrim HLB-në në total (tab. 1). Për të përfutur një emulsion të qëndrueshëm, duhet të zgjedhim një sistem emulgatorësh me $HLB = 11.22$.

Për të llogaritur se në çfarë raporti do të përdoren dy emulgatorët e zgjedhur Tego Care 150 me $HLB = 12$ dhe Tegin M me $HLB = 3.8$, u ndërtua tab. 2. Në të pasqyrohen hipotezat

Formulimi II

Për 1 kg krem që përgatitem ne:

Faza I	Yndyrna	200 g
	Tegin M	3.86 g
	Tego Care 150	36.84g
Faza II	Ujë i dejonizuar	733.7g
	Zbutës	20 g
Faza III	Aromë+Vitamina	3.6 g
	Konservues	2 g

Përgatitja (është përshkruar më sipër)

Tabela 2
Raporti në përqindje i emulgatorëve të përdorur në sistem

% Tegin M	HLB	% Tego Care 150	HLB	HLB e sistemit
100	$100/100 \times 3.8 = 3.8$	--		3.8
80	$80/100 \times 3.8 = 3.04$	20	$20/100 \times 12 = 2.4$	5.44
60	$60/100 \times 3.8 = 2.28$	40	$40/100 \times 12 = 4.8$	7.02
50	$50/100 \times 3.8 = 1.9$	50	$50/100 \times 12 = 6$	7.9
40	$40/100 \times 3.8 = 1.52$	60	$60/100 \times 12 = 7.2$	8.72
20	$20/100 \times 3.8 = 0.76$	80	$80/100 \times 12 = 9.6$	10.36
10	$10/100 \times 3.8 = 0.38$	90	$90/100 \times 12 = 10.8$	11.18
9.5	$9.5/100 \times 3.8 = 0.36$	90.5	$90.5/100 \times 12 = 10.86$	11.22
-		100	$100/100 \times 12 = 12$	12

e ndryshme të ngritura prej nesh për të gjetur raportin më optimal të emulgatorëve. Siç e shohim nga tabela, për të përfutur sistemin me $HLB = 11.22$ raporti i emulgatorëve është 9.5% Tegin M me 90.5% Tego Care 150.

Siç u përmend edhe më sipër, sistemi i emulgatorëve duhet të jetë sa 20% e fazës yndyrore, ndërkohë që në formulën tonë faza yndyrore me aromën e vitaminat zë një vëllim prej 20.36%. Duke zbatuar sërish rregullin e treshit, gjejmë përqindjet e secilit emulgator kundrejt sasisë së përgjithshme të kremit. Pra kemi 0.386% Tegin M dhe 3.684% Tego Care 150.

Formula jonë përfundimisht do konfigurrojë si më poshtë:

METODOLOGJIA

U krye kontrolli i cilësisë, i cili përfshiu kontrollin organoleptik të kremrave mbrojtës nga dielli, duke përcaktuar ngjyrën, erën dhe homogjenitetin, u matën pH-et e secilit prej tyre. Rëndësi e veçantë iu kushtua aftësisë përhapëse në lëkurë dhe kontrollit mikroskopik dhe së fundi është ndjekur qëndrueshmëria e tyre.

Kontrolli organoleptik

Ngjyra përcaktohet me anë të vrojtimit të kremit me sy; ajo varet nga natyra e përbërësve dhe nuk duhet të ndryshojë gjatë kohës së ruajtjes. Kremrat që kemi përgatitur kanë të njëjtët përbërës, përveç emulgatorit,

dhe të dy kanë ngjyrë të bardhë, e cila nuk ka ndryshuar me kalimin e kohës.

Era duhet të jetë e njëjtë me atë të përbërësve. Kremi nuk duhet të ketë erën e produkteve yndyrore të hidhëruara. Kremrat e përgatitur kanë erën karakteristike të parfumit të përdorur.

Homogjeniteti i kremrave u përcaktua me anën e vrojtimit me sy dhe me thjerrë.

Në dy pllaka qelqi u përhap nga një shtresë e hollë e secilit krem dhe u bënë vrojtimit, (6).

Me sy të lirë, u vërejt që asnjëri prej kremrave nuk kishte grimca lëndësh të shpërndara në mënyrë jo të njëtrajtshme apo kokrriza.

Nga vrojtimi me thjerrë që zmadhon 4.5 herë, u pa se kremrat kishin pamje homogjene dhe pa grimca të mbledhura në aglomerate.

Përcaktimi i pH-it

Përcaktimi i pH-it të kremit ka një rëndësi të veçantë për të vlerësuar nëse kremi është ose jo acarues për indet.

Aparati

Vlera e pH-it të një tretësire përcaktohet me potenciometri dhe kolorimetri.

Me anë të potenciometrit, masim diferencën e mundshme midis një elektrode indikatorë të ndjeshme ndaj joneve hidrogjen dhe një elektrode referencë.

Aparati matës është një voltmetër, i graduar në njësi pH, me ndjeshmëri deri 0.05 njësi pH ose 0.003 V.

METODA

Përgatitja e mostrës

Morëm një sasi të vogël kremi dhe i shtuam 20 g ujë të distiluar të ftohtë meqenëse kemi të bëjmë me emulsion V/U. E tundëm dhe tretësirës së formuar i matëm pH-in me letër lakmus ose me pH-metër, (7).

Kalibrimi i aparatit

Temperatura e dhomës ku bëme matjen ishte rreth 25°C.

Për të bërë kalibrimin e aparatit, përdorëm 3 tretësira buffer standarte me pH= 4;7 dhe 10.

Së fundi, u krye edhe matja e pH-it për mostrën e marrë nga formulimi I dhe për mostrën e marrë nga formulimi II.

Tabela 3

Rezultatet e aftësisë përhapëse të mostrës Nr.1

Pesha e ushtruar	Rrezja e përhapjes (cm)	Sipërfaqja (cm ²)
pa gur peshë	2.0	12.56
10 g	2.1	13.85
50 g	4.0	50.24
100g	4.6	66.44
200g	4.8	72.35

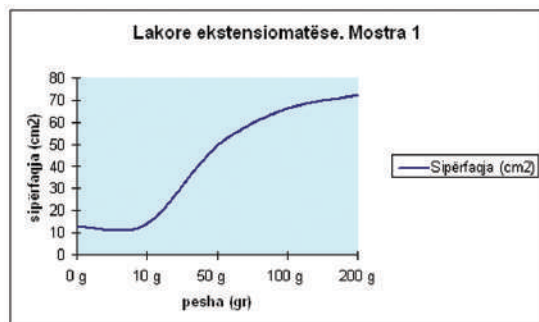
Tabela 4

Rezultatet e aftësisë përhapëse të mostrës Nr.II

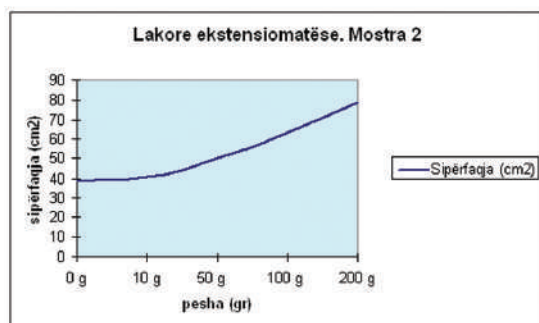
Pesha e ushtruar	Rrezja e përhapjes (cm)	Sipërfaqja (cm ²)
pa gur peshë	3.5	38.47
10 g	3.6	40.69
50 g	4.1	52.78
100g	4.5	63.59
200g	5.0	78.50

Aftësia e përhapjes në lëkurë

Përcaktimi i aftësisë së përhapjes në lëkurë është bërë me anën e ekstensiometrit. Në pllakën e poshtme të ekstensiometrit, në qendër të rrethit të parë, u vendos 1 g krem dhe mbi të u vendos pllaka e sipërme e qelqit. U shënua diametri i rrethit që zinte kremi si rezultat i shtypjes që ushtronte pllaka e qelqit me peshë 55 g. Më pas në pllakën e sipërme të ekstensiometrit vendosëm pesha që vinin duke u rritur (10, 50, 100 dhe 200 g), në intervale prej 1 minute dhe u lexua diametri



Grafik 1 Lakore ekstensiometëse. Mostra 1



Grafik 2 Lakore ekstensiometëse. Mostra II

i rrathëve që u formua si rezultat i përhapjes së kremi. U njehsuan sipërfaqet që u shënuan me S1, S2, S3.....etj. Nga vlerat e sipërfaqeve të zëna, u ndërtua lakorja ekstensiometëse, duke vendosur në abshisë vlerat e peshave në g dhe në ordinatë vlerat e sipërfaqes të kremi, (6).

Kontrolli mikroskopik

Kontrolli mikroskopik i kremrave është bërë duke vërtetuar në mikroskop një shtresë të hollë kremi. U mor në shqyrtim një sasi e vogël kremi dhe u shtrua në një shtresë të hollë në një lamelë. Më pas ajo u vendos në mikroskop të lidhur me një PC. Nëpërmjet programit kompjuterik mund të marrim të dhëna të sakta mbi madhësinë e grimcave të shpërndara dhe në këtë mënyrë vlerësojmë njëtrajtshmërinë dhe qëndrueshmërinë e kremi përkatës.

Qëndrueshmëria e kremrave

Për të bërë një vlerësim në kohë relativisht të shkurtër mbi qëndrueshmërinë e kremrave

të përgatitur u ndoqën dy rrugë:

Ruajtja dhe vëzhgimi i dy mostrave, I dhe II bëhet në temperaturën e ambientit për 3 muaj sipas kushteve të parashikuara në Farmakope (në enë të mbyllura hermetikisht, në vend të freskët e pa dritë).

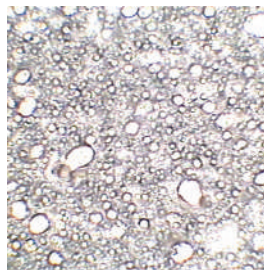


Fig 1 (zmadhim 10)

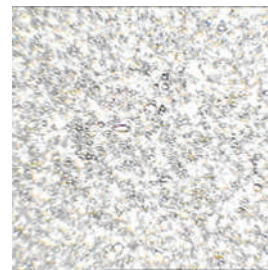


Fig 2 (zmadhim 10)

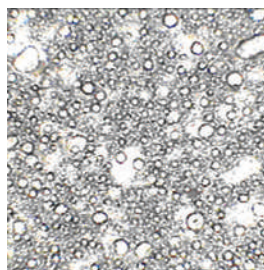


Fig 1.1 (zmadhim 10, fushë pamjeje tjetër)

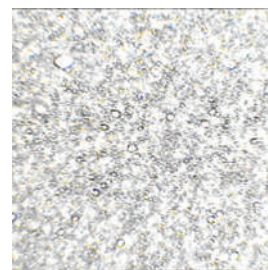


Fig 2.1 (zmadhim 10, fushë pamjeje tjetër)

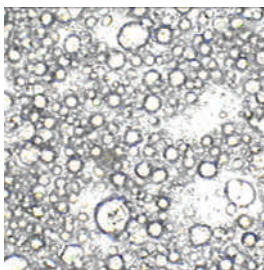


Fig 1.2 (zmadhim 20)

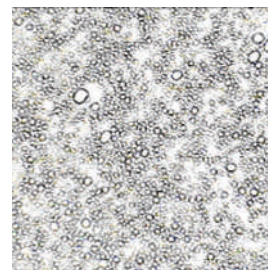


Fig 2.2 (zmadhim 20)

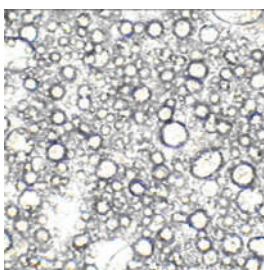


Fig 1.3 (zmadhim 20, fushë pamjeje tjetër)

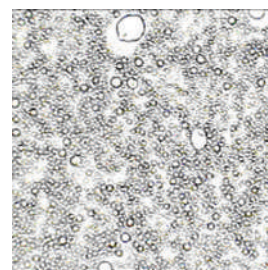


Fig 2.3 (zmadhim 20, fushë pamjeje tjetër)

Nënshtimi i të dyja mostrave, alternimit të cikleve me temperaturë të ulët dhe të lartë u bë gjatë 1 muaji. Mostrat për 1 muaj u mbajtën në mënyrë të alternuar për 48 orë në +4°C (në frigorifer) dhe për 48 orë të tjera në +40°C (në termostat).

REZULTATET DHE DISKUTIMI

Nga matjet e bëra u morën këto rezultate: **pH-i**

Mostra Nr.I

Matjet e pH-it me letër lakmus

Krem i mbajtur në temp. e mjedisit, pH = 5.5-6.0

Krem i mbajtur në termostat në 40°C, pH = 5.5-6.0

Matjet e pH-it me pH-metër

Krem i mbajtur në temp. mjedisit, pH = 6.37

Krem i mbajtur në termostat në 40°C, pH = 6.34

Mostra Nr.II

Matjet e pH-it me letër lakmus

Krem i mbajtur në temp. mjedisit, pH = 5.5-6.0

Krem i mbajtur në termostat në 40°C, pH = 5.5-6.0

Matjet e pH-it me pH-metër mbas 3 muaj ruajtjeje

Krem i ruajtur në temperaturën e mjedisit, pH = 6.65

Krem i ruajtur në termostat në 40°C, pH = 6.54

Në Farmakope parashikohet që pH-i i kremrave të luhartet në vlerat 4.5-8.5 kur ruhet në temperaturë nën 25°C. pH-i është matur edhe për kremrat e mbajtur në termostat, meqenëse kremrat tanë janë kremra mbrojtës nga dielli dhe ndodh që të mbahen në temperatura të larta deri në 40°C, siç ndodh gjatë përdorimit të tyre në plazh. Ndaj me të drejtë lind pyetja: A ndodh përndryshim i pH-it të kremit nga ruajtja e tij në kushte të ndryshme nga ato të përshkruara në Farmakope?

Nga të dhënat tona në lidhje me pH-in, u

Tabela 5

Madhësia e grimcave të fazës së shpërndarë tek Mostra 1 Fig. 1.2

Grimca me përmasa të mëdha (në mikrofoni)	Grimca me përmasa mesatare (në mikrofoni)	Grimca me përmasa të vogla (në mikrofoni)
23.8	16.8	3.5
25.6	15.8	7.7
23.5	11.2	3.5
24.7	12.3	6.6
24.0	10.2	4.9
25.2	12.5	7.4

Tabela 6

Madhësia e grimcave të fazës së shpërndarë tek Mostra II Fig. 2.2

Grimca me përmasa të mëdha (në mikrofoni)	Grimca me përmasa mesatare (në mikrofoni)	Grimca me përmasa të vogla (në mikrofoni)
16.1	10.5	4.2
23.1	6.3	2.8
18.2	9.1	3.5
14.7	6.3	2.1
17.6	7	2.5
16.7	8.4	2.7

vu re se për 1 muaj pH-i i të dy kremrave është brenda kufijve të lejuar nga Farmakopea, si në rastin kur kremrat ruhen në temperaturë nën 25°C, edhe kur mbahen në termostate në temperatura skajshme.

Aftësia e përhapjes në lëkurë

Mostra Nr.I

Sasia në gram e kremit = 1.0664 g. Rezultatet janë paraqitur në tabelën 3.

Mostra Nr.II

Sasia në gram e kremit = 1.0654 g. Rezultatet janë paraqitur në tabelën 4.

Mbi bazën e këtyre të dhënave u ndërtuan lakoret ekstensionale të paraqitura përkatësisht në grafikët 1 dhe 2.

Siç e shohim edhe nga lakoret e ndërtuara, kremi ku kemi përdorur sistem emulgatorësh ka një aftësi përhapëse më të mirë. Që në fillim, ai u përhap me shpejtësi në një sipërfaqe më të madhe, se sa ai me një emulgator, ndërsa më pas me shtimin e peshave të tjera shohim një rritje pothuajse të njëtrajtshme të sipërfaqes.

Duke u nisur këto lakore mund të themi se, Mostra II përhapet më shpejt në lëkurë dhe, për rrjedhojë edhe efekti mbrojtës do të fillojë më shpejt.

Rezultatet e kontrollit mikroskopik

Vërejmë figurat dhe bëjmë krahasimet:

Në fotografitë e paraqitura duken qartë pikëzat e vajit të shpërndara në fazën ujore.

Nga krahasimi i figurave 1 me 2 dhe 1.1 me 2.1 vërejmë që pikëzat e vajit në mostrën II janë më të imëta, të shpërndara në mënyrë më homogjene, çka do të thotë që tek mostra II kemi një përzierje më të mirë të të dy fazave.

Në fotot e marra nga vëzhgimi në mikroskop me zmadhim 20 duken qartë edhe grimcat më të imëta të vajit dhe pamja është më e qartë. Nga krahasimi i figurave 1.2 dhe 1.3 përkatësisht me 2.2 dhe 2.3 duket qartë se tek mostra II faza e brendshme është e ndarë në një numër më të madh grimcash të vogla. Shkalla

e shpërndarjes në këtë emulsion është më e madhe e, si rrjedhim, pritet që ky emulsion të jetë më i qëndrueshëm, se sa emulsioni I. Prania e grimcave me përmasa më të mëdha tek emulsioni I tregon për një prirje të tyre për t'u bashkuar, gjë që do të çojë në një ndarje më të shpejtë të të dy fazave tek ky krem.

Me anën e mikroskopit kemi vlerësuar edhe shkallën e imtësisë së grimcave të fazës vajore të shpërndara në fazën ujore. Me anën e një programi kompjuterik të lidhur me mikroskopin dhe aparatit fotografik tek fotot 1.2 dhe 2.2 me zmadhim 20, u përcaktua diametri i 14 grimcave të zgjedhura rastësisht (randomized). Duke u nisur nga përmasat grimcat e fazës së shpërndarë u klasifikuan në tre grupe.

Në tab. 5 jepen tre grupet e grimcave dhe madhësitë e tyre. Vërejmë se grimca më e vogël ka madhësinë 3.5 mikron dhe grimca më e madhe ka madhësinë 25.6 mikron. Madhësia mesatare e grimcave është 12.34 mikron.

Po të shikojmë tab. 6 për madhësinë e grimcave të fazës së shpërndarë tek Mostra 2 vërejmë se: Grimca më e vogël ka madhësinë 2.1 mikron, ndërkohë që grimca më e madhe e ka 23.1 mikron. Pra madhësia mesatare e grimcave: është 9.45 mikron.

Pra, luhatja e madhësisë së grimcave dhe madhësia mesatare e grimcave në mostrën II, janë më të vogla krahasuar me mostrën I, çka do të thotë që faza e brendshme në mostrën II ku kemi përdorur sistem emulgatorësh, është e ndarë në një numër më të madh grimcash të vogla, është e shpërndarë në mënyrë më të njëtrajtshme e, si pasojë, kjo mostër do ketë qëndrueshmëri më të mirë.

Nga vëzhgimi i qëndrueshmërisë së kremrave u vërejt se:

- Si rezultat i ruajtjes në temperaturë mjedisi si mostra I, formulim ku kemi përdorur një emulgator të vetëm, ashtu edhe mostra II, formulim ku kemi përdorur sistem emulgatorësh, nuk janë ndarë.
- Si rezultat i nënshtrimit të mostrave alternimit të cikleve me temperaturë të lartë dhe të ulët,

mostra I, formulimi me një emulgator, është ndarë në dy faza pas 28 ditësh dhe 18 orësh, ndërsa mostra 2, formulim që përmban sistem emulgatorësh, nuk është ndarë në dy faza.

PËRFUNDIME

Nga rezultatet e marra në këtë punim diplome, nxjerrim si përfundim që:

- Në zgjedhjen e emulgatorëve për përgatitjen e kremrave kozmetikë duhen pasur parasysh: kimizmi i emulgatorit, që është i nevojshëm për të përcaktuar nëse emulgatori është i pajtueshëm me përbërësit e tjerë të përdorur në formulim, e në veçanti me përbërësin aktiv. HLB-ja, e cila na jep mundësinë për të njohur mënyrën se si sillet çdo tip kimik emulgatori, në varësi nga grupet polare dhe jopolare, lehtëson zgjedhjen e emulgatorëve dhe përcaktimin e raportit të tyre në një sistem emulgatorësh; Pësia molekulare, një veti e një rëndësie të veçantë në qëndrueshmërinë e kremmit në përgjithësi me rritjen e pësias molekulare të emulgatorit rritet edhe qëndrueshmëria si rezultat i një përthithjeje më të fuqishme në ndërfaqe dhe i rritjes së veshtullisë; Temperatura e shkrirjes që nuk duhet të jetë shumë më e lartë se e përbërësve të tjerë, sepse në temperatura të larta, të nevojshme për përgatitjen e kremmit, mund të ndodhi shpërbërja e këtyre përbërësve. Nga ana tjetër kjo është shumë e rëndësishme për industrinë kozmetike nga pikëpamja e shpenzimeve, çka do të thotë më shumë shpenzime në energji, koha e nevojshme për ftohje më e gjatë, çka do vonojë edhe shtimin e përbërësve të tjerë, si aroma dhe vitamina. pH-i i emulgatorit është i rëndësishëm, sepse ndikon në pH-in e kremmit, duke përcaktuar faktin, nëse kremi do jetë acarues apo jo.
- Në përgatitjen e një kremi kozmetik ka përparësi përdorimi i një sistemi emulgatorësh, ndaj përdorimit të një emulgatori të vetëm. Këtë e themi duke patur parasysh rezultatet e përfutura nga provat e kryera në lidhje me kontrollin mikroskopik dhe aftësinë e përhapjes së kremmit në lëkurë. Në mikroskop kremi me sistem emulgatorësh është më homogjen dhe grimcat e fazës së brendshme janë më të vogla dhe të shpërndara

në mënyrë më të njëtrajtshme krahasuar me kremin ku kemi përdorur një emulgator të vetëm. Nga lakoret ekstensiometrike u pa që aftësi më të mira përhapëse kishte kremi me sistem emulgatorësh. Prandaj si përfundim, mund të themi që përdorimi i një sistemi emulgatorësh, ku raporti i emulgatorëve është përcaktuar saktë, na jep një krem më homogjen, me grimca me madhësi më të vogël, të shpërndara më njëtrajtësisht, me aftësi përhapëse shumë të mirë, duke siguruar në këtë mënyrë një qëndrueshmëri më të mirë të kremmit dhe një mbrojtje më të efektshme nga dielli.

- Nga kryerja e kontrollit të cilësisë së kremrave të përgatitur themi që të dy kremrat kanë ngjyrë të bardhë, erën karakteristike të aromës së përdorur dhe janë homogjene (pa kokrriza). Nga rezultatet e marra, pH-i i kremrave është brenda vlerave të përcaktuara nga Farmakopea, çka do të thotë, që asnjëri prej kremrave nuk është acarues për lëkurën.

- Nga rezultatet e marra mbi qëndrueshmërinë e kremrave, nxjerrim përfundimin që formulimi II, ku kemi përdorur sistem emulgatorësh, është më i qëndrueshëm sesa formulimi I, ku kemi përdorur një emulgator të vetëm, si në temperaturën e mjedisit edhe në kushte të stresuara.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Shai, H. I Mai, R. Baran, Handbook of Cosmetic Skin Care, Martin Dunitz Ltd UK 2001, p. 30.
2. www.degussa-personal care.com
3. Michele Amorosa, I Principi della Tecnica Farmaceutica, edizioni i pestè, p. 394.
4. Pharmaceutical dosage forms, volumni 2, p. 245-247.
5. Revista franceze dymujore shkurt - mars 1980 "Parfums, cosmetics, essences", Nr 31.
6. S. Durrësi, Teknologji farmaceutike 2003, p. 488-490.
7. USP 24, p. 791.

Arsimi i Lartë Farmaceutik në Vendlin tonë dhe arritja e Standarteve Europiane

Dr. Shk. Linda Pustina

Pharmacists today play a very important role in different fields. The education is a very important tool in the preparation of the future professionals of the pharmaceutical sector.

The European legislation foresees a five years degree in pharmacy to exercise as a pharmacist.

In Albania does exists different degrees in Pharmacy with different durations. The degree in pharmacy at the state University has a duration of five years. One of the private universities in Albania applies the same programme of one of Italian Faculty of Pharmacy with five years duration, thus, it issues degrees recognisable in the European Community. This degree is also recognised in Albania since it passed the evaluation process by the National Evaluation Agency of the High Education in Albania and it have the confirmation by the Ministry of Education in Albania. Other two private universities has 3 and 4 years degrees in Pharmacy and has not been evaluated and confirmed by the Ministry of Education in Albania, thus, the degrees issued by these two Universities are not yet recognisable in Albania at this moment. What will happen when the students of these two universities will finish the respective degree in Pharmacy? Since it is necessary to be a member of the Albanian Order of Pharmacists and to be licensed by the Ministry of Health to exercise as a pharmacist, it will be very important the decision of these two authorities and, particularly, of the Order of Pharmacists that must guarantee the ethical figure of the pharmacists. Since the programmes of these two private universities does not reflect what requested by the European Community, where is based the new High Education Law in Albania, it will be difficult that the Ministry of Education give the confirmation for these 3 and 4 years degrees. However, the decision of the Order of the Pharmacist and of the Ministry of Health could be independent of the recognition of those diplomas, since they must guarantee the quality of the public service on the pharmacies, and they could decide to not permit the holder of the 3 and 4 years diplomas to be member of the Order of Pharmacist and licensed to exercise as pharmacist. Moreover, the Order must be more active and collaborate with the Ministry of Education in order to not have similar situations in the future.

Shkolla është baza dhe burimi i dijeve për Farmacistin i cili, duhet të vazhdojë të njihet gjatë gjithë jetës profesionale të tij me të rejat më të fundit të fushës, në mënyrë që, të garantojë profesionalizëm dhe ushtrim të profesionit me një cilësi sa më të lartë. Aftësitë dhe arsimimi i i shëndoshë ofrojnë standarte më të mira, me të cilat mund të matet edhe ushtrimi i profesionit të Farmacistit dhe, ndihmojnë në garantimin e cilësisë së shërbimit të sëmurët. Ky arsimim duhet të zhvillojë aftësitë, të krijojë përmbajtjen dhe kurrikulum mësimor të nevojshëm, për të përgatitur studentë të cilët, do të jenë në gjendje të ofrojnë kujdes farmaceutik dhe mjekësor, në çdo pikë të sistemit të kujdesit shëndetësor. Për më tepër, ky arsimim ka përgjegjësinë për të përgatitur Farmacistë të diplomuar të aftë dhe të përgjegjshëm në ofrimin e kujdesit farmaceutik.

Profesioni i Farmacistit është një profesion i vjetër por, sot në botë nuk ka më kuptimin e dikurshëm. Farmacisti nuk bën më vetëm përgatitje dhe jep barna në farmaci. Ai sot zë vendin kryesor në arsimin farmaceutik universitar dhe në kërkimet shkencore në fushat farmaceutike dhe mjekësore. Ai aktivizohet në informimin shkencor të kategorive të interesuara si mjekët, stomatologët etj. Farmacisti luan rol aktiv në hartimin e politikave shëndetësore, drejton institucione të rëndësishme të kontrollit të ligjshmërisë farmaceutike, të cilësisë së barnave etj.

Farmacistët sot në botë janë një hallkë e rëndësishme midis mjekut (përshkruesit) dhe të sëmurit dhe i transmetojnë shoqërisë njohuritë e nevojshme mbi shëndetin dhe barnat.

Një rol shumë të rëndësishëm për sa thamë më lart luan cilësia e shkollës, përgatitja e stafit pedagogjik, tradita e shkollës, veprimtaria shkencore që ajo zhvillon. Pra nga niveli i Universitetit varet edhe cilësia e kuadrove të ardhshëm, dhe në fushën në fjalë, cilësia e Farmacistëve të ardhshëm.

Cila është gjendja e arsimimit, edukimit në farmaci sot, në Shqipëri? A ka Farmacisti përgatitjen e duhur për t'u përballur me detyrat që, i parashtrohen sot kolegëve të tij jashtë vendit, për

shembull në Europë?

Për të kuptuar më mirë këto ndryshime do të bëjmë një parantezë të shkurtër për të gjithë ata që duan ta njohin më mirë legjislacionin europian mbi figurën dhe arsimimin e farmacistit.

Ç'është procesi i Bolonjës dhe si ka përparuar ai në vite?

Procesi i Bolonjës është një proces reformash me karakter europian që ka si objektiv realizimin e një hapësire të vetme europiane të edukimit universitar brenda vitit 2010. Aktualisht, të ndihmuar edhe nga disa organizma ndërkombëtare, në këtë proces kanë aderuar rreth 45 vende, përfshirë këtu edhe Shqipëria. Bëhet fjalë për një përpjekje për të njehsuar sistemet universitare të vendeve pjesëmarrëse në një sistem të vetëm, ku të gjitha institucionet dhe universitetet të jenë të organizuar në mënyrë të atillë që, të garantojnë disa kritere kryesore, siç janë transparenca dhe qartësia e ecurisë formuese universitare dhe të titujve të studimit, mundësia konkrete për studentët e diplomuar për të vazhduar studimet dhe për të gjetur lehtësisht punë në një vend tjetër të komunitetit europian, krijimi i një oferte formuese europiane që garanton një cilësi të lartë etj.

Procesi i Bolonjës parashikon realizimin e tij në disa nivele: në nivel ndërkombëtar, kombëtar dhe institucional.

Për realizimin e këtij procesi në nivel ndërkombëtar, çdo dy vjet ministrat e Arsimit të vendeve që kanë aderuar në këtë proces mbledhen për të vlerësuar rezultatet e arritura dhe për të formuluar objektivat për dyvjeçarin pasues. Pas takimit të parë të mbajtur në Bolonjë më 1999, ministrat e vendeve anëtare janë mbledhur në Pragë më 2001, në Berlin më 2003, në Bergen më 2005 dhe në Londër më 2007.

Në periudhën midis dy mbledhjeve rol të rëndësishëm luan "Bologna Follow up Group" që mbledhet dy herë në vit dhe që përfshin përfaqësues të Komisionit Europian dhe përfaqësues të të gjitha vendeve që kanë firmosur Deklaratën e Bolonjës. Përveç kësaj, marrin pjesë edhe një sërë organizatash ndërkombëtare si pjesëmarrës me të drejta konsultuese.

Realizimi i këtij procesi në nivel kombëtar kërkon përfshirjen dhe angazhimin e disa strukturave shtetërore, siç janë Këshilli i Ministrave dhe Ministria e Arsimit, Konferenca e Rektorëve, Institucionet e Sigurimit të Cilësisë, organizatat studentore etj. Shumë vende europiane i kanë zbatuar tashmë ndryshimet e nevojshme për t'u adaptuar me sistemin e Bolonjës, ndërsa të tjerë po përgatiten për ta bërë atë. Në disa raste kjo kërkon ndryshime thelbësore, që do të thotë modifikim i strukturës së titujve dhe të organizimit të kurseve të studimit, ndërsa në raste të tjera është i mjaftueshëm vetëm zbatimi i sistemit të krediteve dhe lehtësimi i lëvizjeve të studentëve dhe të të diplomuarve në Komunitetin Europian.

Në nivel institucional, procesi i Bolonjës parashikon reforma në disa struktura si fakultetet, departamentet dhe kurset e studimit, me përparësi të ndryshme, në varësi nga vendi dhe institucioni përkates.

Deklarata fillestare e firmosur në Bolonjë më 1999 parashtroi gjashtë objektiva kryesore:

- Aplikimin e një sistemi titujsh lehtësisht të kuptueshëm dhe të krahasueshëm.
- Aplikimin e një sistemi me dy cikle kryesore: të nivelit të parë dhe të nivelit të dytë.
- Aplikimin e një sistemi kreditesh të modelit ECTS.
- Nxitjen e lëvizjes së studentëve, kërkuesve shkencorë dhe akademikë.
- Nxitjen e kooperimit europian në verifikimin e cilësisë.
- Nxitjen e një dimensionit europian të arsimit universitar.

Në Pragë më 2001 u riafirmua dimensionit social i Procesit të Bolonjës dhe parimi që arsimi universitar është një pasuri dhe përgjegjësi publike.

Procesi i Bolonjës u çua edhe më tej kur në Berlin më 2003 u shtua një cikël i tretë i arsimit universitar: Doktoratura kërkimore shkencore. Në Berlin takimi i Ministrave të 40 vendeve pjesëmarrës caktoi "Bologna Follow up Group" për të bërë një analizë krahasuese të rezultateve të arritura nga vendet pjesëmarrëse në tre sektorët kryesorë dhe për t'u thelluar në

dy tema kryesore:

- 1 Kriteret dhe linjat guidë të përbashkëta për verifikimin e cilësisë, që iu mandatuan ENQA-s (European Network of Quality Assurance Agencies);
- 2 Skema europiane referuese për titujt akademikë e bazuar në ngarkesën didaktike, nivelin dhe rezultatet e arritura pas studimit, kompetencat dhe profilin profesional, që iu mandatuan një grupi pune të veçantë.

Në komunikatën e Berlinit u theksua se, për të arritur objektivin për të pasur tituj të krahasueshëm dhe transparentë nuk është e mjaftueshme të krahasohen titujt dhe kreditet përkatëse, prandaj iu kërkuar shteteve pjesëmarrës të përgatitnin një kuadër kombëtar të titujve universitarë (Kudri Kombëtar i Kualifikimeve, NQF) që të përshkruajë titujt duke u bazuar në ngarkesën studimore, nivelin dhe objektivat formuese, kompetencat, profilin, ndërkohë që, do të përgatitej një kuadër europian ku do të pozicionohej më pas çdo kuadër kombëtar.

Në takimin e Bergenit më 2005 u pranua dokumenti i hartuar nga një grup pune i ngritur enkas për skemën europiane të referimit për titujt akademikë (Kudri Europian i Kualifikimeve, EQF), që përfshin edhe "Descrittore di Dublino", duke u angazhuar për të arritur brenda 2010-es hartimin e skemave kombëtare të vendeve pjesëmarrëse të pajtueshme me skemën europiane. U dhanë disa udhëzime për sa i përket numrit të krediteve të çdo cikli: për ciklin e parë 180-240 kredite, për ciklin e dytë 90-120 kredite, ndërsa cikli i tretë nuk do të inkuadrohet domosdoshmërisht me kredite. Në kuadrot kombëtare të kualifikimeve (NQF), rol të rëndësishëm luajnë të ashtuquajturit "descrittore di Dublino" që përcaktojnë për çdo titull të një cikli të vecantë studimi kompetencat e personit që do të marrë titullin, duke u bazuar në njohuritë, aftësinë për të vënë në zbatim njohuritë e përfituara, shprehjen e gjykit, aftësitë komunikuese dhe aftësinë për të studiuar. Edhe pse mund të duken shumë të përgjithshme, këto pika janë të rëndësishme për sa i përket krahasueshmërisë së titujve universi-

tarë si brenda ashtu edhe jashtë vendit. Ndërtimi i kuadrit kombëtar i takon vetë shtetit pjesëmarrës, që duhet të verifikojë pajtueshmërinë me kuadrin europian dhe që duhet ta autoçertifikojë atë, proces ky që kryhet në prani të ekspertëve ndërkombëtarë. Pas këtij procesi, pozicionimi në kuadrin europian do të pasqyrohet edhe në suplementin e diplomës (Diploma Supplement) përkatës.

Në takimin e Bergenit dhe më pas në atë të Londrës më 2007-ën u pranuan gjithashtu edhe linjat guidë të propozuara nga ENQA për verifikimin e cilësisë, duke mirëpritur parimin e një regjistri europian të Agjensive të Sigurimit të Cilësisë. Në këtë takim u theksua gjithashtu domosdoshmëria për një sinergji midis formimit universitar, kërkimit shkencor dhe organizimit të doktoraturës dhe nevojës për lehtësimin e shkëmbimeve universitare (studentore dhe akademike) midis vendeve pjesëmarrëse.

Le të kthehemi tek dega e studimit në farmaci. Çfarë parashikon procesi i Bolonjës dhe lighshmëria europiane për këtë degë?

Zbatimi i sistemit me dy cikle të parashikuar nga ky proces, pra 3+2, përjashton disa kurse studimi që quhen kurse me cikël unik siç janë farmacia, mjekësia, stomatologjia, veterinaria dhe arkitektura, për vetë karakteristikat dhe përgatitjen profesionale që kërkojnë këto profesione dhe që mund të arrihet vetëm pas një cikli unik studimesh 5 ose 6 vjeçar. Për më tepër, Komuniteti Europian parashikon disa kritere specifike për sa i përket diplomimit në degët e mësipërme, ndër të cilat edhe farmacia.

Sipas Direktivave të Këshillit Europian nr. 85/432/CE, 85/433/CE, 85/434/CE, 2005/36/CE, titulli i diplomës për ushtrimin e profesionit të farmacistit lëshohet vetëm pas përfundimit të një cikli studimesh në Degën e Farmacisë me një kohëzgjatje të paktën 5 vjeçare (që i korrespondon 300 krediteve ECTS në total, mesatarisht 60 kredite për çdo vit akademik) dhe që përfshin një periudhë praktike të detyrueshme 6 mujore me kohë të plotë në një farmaci të hapur për publikun ose farmaci spitalore, në rastin e fundit nën vëzhgimin e

shërbimit farmaceutik të spitalit përkatës.

Ky cikël formimi universitar në farmaci parashikon një sërë leksionesh teorike dhe praktike dhe duhet të përfshijë në programin e kursit të studimit disa lëndë bazë të detyrueshme, siç janë biologjia bimore dhe biologjia shtazore, fizika, kimia e përgjithshme dhe inorganike, kimia organike, kimia analitike, kimia farmaceutike, përfshirë këtu edhe analizën e barnave, biokimia e përgjithshme dhe biokimia e aplikuar (mjekësore), anatomia dhe fiziologjia, terminologjia mjekësore, mikrobiologjia, farmakologjia dhe farmakoterapia, teknologjia farmaceutike, toksikologjia, farmakognozia, legjislacioni dhe sipas rastit deontologjia.

Për më tepër, formimi i farmacistit duhet të garantojë përvetësimin nga ana e të interesuarit e njohurive dhe kompetencave si më poshtë:

- a) Një njohje të mirë të barnave dhe substancave të përdorura për fabrikimin e tyre.
- b) Një njohje të mirë të teknologjisë farmaceutike dhe të kontrollit fizik, kimik, biologjik dhe mikrobiologjik të barnave.
- c) Një njohje të mirë të metabolizmit dhe efekteve që rrjedhin nga përdorimi i barnave, të veprimit të substancave toksike, si dhe të përdorimit praktik të vetë barnave.
- d) Një njohje të mirë që të lejojë vlerësimin e të dhënave shkencore në lidhje me barnat, në mënyrë që, në bazë të saj, të mund të ofrohen informacionet e nevojshme mbi barnat.
- e) Një njohje të mirë të kërkesave ligjore ose të një natyre tjetër në lidhje me ushtrimin e veprimtarive në fushën e farmaceutikës.

Po t'i hedhim një sy ofertës didaktike të fakulteteve të farmacisë të vendeve të tjera europiane, do të shohim se këto fakultete, përveç kursit me cikël unik 5 vjeçar në farmaci, ofrojnë edhe kurse të tjera studimi të bazuara në procesin e Bolonjës, pra të formuluar në 3+2 vjet studime në fusha të ngjashme, por që në asnjë rast nuk japin të drejtën e ushtrimit të profesionit të farmacistit edhe pas përfundimit të 5 vjetëve studimi në këto kurse. Këto kurse studimi të fakulteteve të farmacisë japin tituj dhe përgatisin

profesionistë si për shembull në bioteknologji, erboristeri, teknologji ushqimore, toksikologji, kozmetikë etj., të cilët mund ta ushtrojnë profesionin e tyre në institucione kërkimore shkencore, në erboristeri, në tregëtimin e bimëve mjekësore dhe të produkteve kozmetike, në laboratorë analizash kimiko-klinike ose në analizën toksikologjike të ushqimeve, por asnjëherë nuk mund të kryejnë profesionin e farmacistit. Në asnjë rast, këto kurse studimi 3+2 nuk quhen kurse studimi në farmaci dhe nuk lëshojnë diploma ku të shkruhet Farmacist në përfundim të studimeve.

Pra, të drejtën e ushtrimit të profesionit të farmacistit e kanë vetëm të diplomuarit që kanë përfunduar një cikël 5 vjeçar studimesh në farmaci, me përjashtim të Italisë, ku kjo e drejtë i njihet në nivel europian edhe të diplomuarve që kanë kryer ciklin unik 5 vjeçar në 'Kimi Teknologji Farmaceutike'.

Cila është situata aktuale në Shqipëri për sa i përket diplomimit në Degën e Farmacisë?

Sipas informacioneve të marra nga Ministria e Arsimit, aktualisht ekzistojnë kurse studimi në farmaci si në Universitetin shtetëror, ashtu edhe në Universitete private, që karakterizohen nga programe dhe kritere mjaft të variueshme për sa i përket diplomimit të farmacistëve. Në Universitetin shtetëror kursi i studimit në farmaci është një kurs me cikël unik 5 vjeçar me një program lëndësh në përgjithësi të përshtatur me kërkesat e Komunitetit Europian me disa përjashtime, ndër të cilat mund të veçohet periudha e praktikës në farmaci, e cila aktualisht nuk është 6 mujore me kohë të plotë. Përveç Universitetit shtetëror, kurse studimi në farmaci kanë hapur edhe universitetet private. Në një nga këto universitete, për Degën e Farmacisë, zbatohet një ofertë didaktike e njëjtë me atë italiane, pra që plotëson të gjitha kriteret e Komunitetit Europian që u përmendën më lart. Ky universitet është vlerësuar nga Agjensia Publike e Akreditimit të Arsimit të Lartë (AAAL) në Shqipëri dhe më pas është akredituar nga Ministria e Arsimit dhe Shkencës. Degët e tjera të Farmacisë të hapura në universitete të tjera private kanë programe studimi me

kohëzgjatje të ndryshme 4 dhe 3 vjeçare, pra nuk ndjekin direktivat e Komunitetit Europian për sa i përket kohëzgjatjes 5 vjeçare të këtij kursi dhe nuk janë akredituar ende. Ekzistojnë edhe kurse 2 vjeçare që pretendojnë të nxjerrin ndihmës farmacistë dhe që nuk janë licensuar nga Ministria e Arsimit si kurse studimi universitare. Figura e ndihmës farmacistit nuk është parashikuar në legjisllacionin europian dhe Shqipëria është ndoshta i vetmi vend ku vazhdon të ekzistojë kjo figurë edhe si rrjedhojë e së kaluarës.

Për momentin, përveç universitetit shtetëror, asnjë nga këto universitete private nuk ka lëshuar diploma në farmaci për faktin se kurset e studimit në farmaci në këto universitete janë hapur kohët e fundit dhe nuk është mbaruar akoma cikli i studimeve. Por çfarë do të ndodhë kur këto universitete private me kohëzgjatje dhe ofertë didaktike kaq të larmishme do të përfundojnë ciklin që secili universitet parashikon për Degën e Farmacisë?

Sipas VKM ekzistues në momentin e licensimit të këtyre universiteteve private nr.156 dt.22/03/2001, dhënia e lejes për hapjen e institucioneve të arsimit të lartë përfshin dy faza: a) dhënien e lejes, e cila jep të drejtën e hapjes dhe të fillimit të procesit mësimor; b) akreditimin, i cili bën të mundur njohjen e kursit të studimit dhe të shkollës.

Në ligjin aktual për arsimin e lartë nr. 9741 dt. 21/05/2007, neni 62, pika 3, thuhet se çdo institucion i arsimit të lartë apo program studimi në arsimin e lartë publik dhe privat, përpara lëshimit të diplomave të para, i nënshtrohet procesit të akreditimit të parë. Akreditimi i parë i jep të drejtën një institucioni publik ose privat të arsimit të lartë të lëshojë diploma të njohura në Republikën e Shqipërisë.

Akreditimi është një proces që realizohet në dy etapa: sigurimi i brendshëm i cilësisë që ka të bëjë me krijimin e një grupi të brendshëm të çdo universiteti që bën vetvlerësimin e cilësisë, dhe sigurimi i jashtëm i cilësisë, që kryhet nga AAAL ose nga një agjensi e huaj akreditimi, pjesë e ENQA-s.

Siç u theksua edhe më lart, vetëm një nga tre

universitetet private në Shqipëri që, ofron kurse studimi në Farmaci ka kaluar procesin e akreditimit, pra mund të ofrojë diploma të njohura në Republikën e Shqipërisë, ndërsa dy universitetet e tjera jo vetëm që nuk janë akredituar, por nuk kanë kaluar as fazën e parë të akreditimit, pra diplomat e tyre nuk njihen aktualisht në Republikën e Shqipërisë. Pas vlerësimit të situatës pas hyrjes në fuqi të ligjit aktual për arsimin e lartë, Ministria e Arsimit u ka nisur këtyre dy universiteteve privatë një shkresë, ku theksohet domosdoshmëria për t'u përshtatur me standartet në degët me cikël unik, ku bën pjesë edhe Farmacia.

Por çfarë rruge duhet të ndjekë një i diplomuar në farmaci për të ushtruar profesionin e farmacistit?

Për të ushtruar profesionin e farmacistit në Shqipëri i diplomuari në një degë farmacie të njohur në Republikën e Shqipërisë si e vlefshme për ushtrimin e profesionit të farmacistit duhet të regjistrohet në Urdhrin e Farmacistëve dhe më pas në Qendrën Kombëtare të Kontrollit të Barnave. Në rastin e marrjes së një liçence për hapjen e një farmacie apo të një depoje farmaceutike, përveç sa thamë më lart dhe aplikimit në Ministrinë e Shëndetësisë, është e nevojshme një periudhë eksperience profesionale në fushën farmaceutike prej të paktën tre dhe dy vjetësh respektivisht, siç parashikohet edhe në vende të tjera të Komunitetit Europian.

Sot, Ministria e Shëndetësisë liçenson, për ushtrimin e detyrës së farmacistit, farmacistë të diplomuar në degën e studimit 5 vjeçare (të Universitetit të Tiranës), duke qenë kjo e vetmja degë që diplomon farmacistë deri në ditët e sotme. Duke përjashtuar një prej universiteteve private, me Degë Farmacie 5 vjeçare, diploma e të cilit njihet në Europë, Ministria e Shëndetësisë nuk është shprehur ende për sa u përket diplomave 3 dhe 4 vjeçare që ofrohen nga dy universitetet e tjera private dhe se ç'do të ndodhë nëse këto diploma do të njihen, pra do të kalojnë procesin e akreditimit në Shqipëri, edhe pse një gjë nuk ka gjasa të ndodhë. Duke

patur parasysh se programet e këtyre kurseve nuk përputhen me ligjshmërinë europiane përkatëse, ku, për më tepër, bazohet edhe ligji aktual për arsimin e lartë, vihet në pikëpyetje e ardhmja e kontigjentëve që po ndjekin studimet në këto dy universitete.

Shumë i rëndësishëm do të jetë pozicionimi i Urdhrit të Farmacistëve, jo vetëm për faktin se anëtarësimi në këtë ent është i detyrueshëm për të gjithë ata që duan të ushtrojnë profesionin e farmacistit, por edhe për faktin që ky institucion duhet të mbrojë dhe të garantojë figurën profesionale të farmacistit. Do të anëtarësojë Urdhri i Farmacistëve të Shqipërisë farmacistë të diplomuar në ato universitete private që nuk plotësojnë kërkesat e parashtruara nga Komuniteti Europian për Degën e Farmacisë?

Nëse diplomat 3 dhe 4 vjeçare nuk do të njihen në Republikën e Shqipërisë, Urdhri i Farmacistëve nuk mund t'i regjistrojë studentët që do të pajisen me to. Por, në të njëjtën kohë, ai duhet të bashkëpunojë me Ministrinë e Arsimit dhe të Shkencës, në mënyrë që të mos ekzistojnë më situata të tilla në të ardhmen, edhe për faktin se duhet të mbrojë figurën profesionale të farmacistit, që sigurisht nuk do të jetë e njëjta nëse do të kemi farmacistë të papërgatitur në nivele të mjaftueshme të përcaktuara nga organizmat nderkombëtare. Cili do të ishte impakti të njerëzit e thjeshtë që pretendojnë të gjejnë në farmaci një figurë profesionale dhe etike që ka në dorë shëndetin e tyre? Do të ishte i njëjtë besimi i tyre te farmacisti? Mendoj se jo.

Ky është një realitet që prek të gjithë kategorinë e farmacistëve në Shqipëri dhe për të cilin të gjithë duhet të reflektojmë dhe të jemi më kritikë për realitetin që na rrethon. Kjo do të bëjë të mundur që figura e farmacistit në Shqipëri të zërë vendin që i takon dhe të jetë sa më afër realitetit europian për të cilin folëm në hyrje të këtij shkrimi, dhe ku të gjithë do të donin të shkonin.

Përmbajtja

Editorial

Docent. Viron Xhillari 5

Strategjia Kombëtare dhe Ndërkombëtare e Farmaceutikës drejt Kujdesit të Sëmuri

Mgs. Arian Jaupllari, Prof. Besnik Jucja, Dr. Vigan Saliasi 6

Përcaktimi i metaleve të rënda në disa droga bimore të vendit që përdoren në formën e çajrave mjekësorë

Dr. Vilma Toska, Prof. Dr. Pranvera Lazo, Ilda Prifti 11

Përbërja Kimike e Esencës së Çajit të Malit Sideritis Syriaca L

Dr. Sazan Çeliku, Prof. Dr. Koste Koci, Prof. Dr. Uran Asllani 19

Kosto-efikasiteti i disa barnave betablokuese të përdorur në mjekimin e insuficiencës kardiace

Dr. Mirela Miraçi, Prof. as. Mimoza Lezha, Dr. Artan Deliana, Indrit Temali, Linda Matua 24

Imikimod (Imiquimod, Aldara) 5% një Bar i ri Immunorregullues në Dermatologji. Përdorimi në Formë Farmaceutike-Krem, në një rast me Alopecia Totalis dhe Përshkrimi i të Dhënave të Bibliografisë

Dr. Mikel Nakuçi, Kliton Kostaqi, Yllka Themeli 37

Përgatitja dhe Studimi i Qëndrueshmërisë së Kolirrit të Vorikonazolit 1%

Mgs. Ela Hoti, Mgs. Ledjan Malaj, Vincenzo Moretti 43

Studim mbi Mundësinë e Realizimit të Sistemeve për Çlirimin e Proteinave: Analizë e Ndikimit të Mekanizmit të Bymimit në Profilin e Tretjes

Mgs. Ledjan Malaj, Zehadin Gashi, Prof. Gjergji Minga 50

Kremrat Kozmetikë, Përzgjedhja dhe Ndikimi i Emulgatorëve në Qëndrueshmërinë e tyre

Mgs. Brunilda Myftari, Desantila Pervana, Feriha Ballanca 58

Arsimi i Lartë Farmaceutik në Vendlin tonë dhe aritja e Standarteve Europiane

Dr. Shk. Linda Pustina 67

2008 PDR® Electronic Library on CD-ROM

Today's most trusted drug references - together in one easy-to-use, fully integrated database that dramatically speeds diagnosing and prescribing.

Stay fully up-to-date.

The world's most powerful electronic drug database. The **PDR® Electronic Library** on CD-ROM puts the latest prescribing information from three essential PDR references right at your fingertips. It contains the full text of the **Physicians' Desk Reference®**, **PDR® for Nonprescription Drugs and Dietary Supplements**, **PDR for Ophthalmic Medicines** plus a Drug Interactions Module.

I nderuar lexues, këtë “Librari Elektronik”, do ta gjeni në Bibliotekën e Urdhërit të Farmacistëve të Shqipërisë, Departamentit të Farmacisë të Fakultetit të Mjekësisë, Bibliotekës Shkencore të Fakultetit të Mjekësisë-Universiteti i Tiranës, etj.. Dhuruar nga Docent Viron Xhillari, New York - USA.





- pharmaceutical sciences ●
- pharmacy practice ●
- pharmacy education ●
- congresses and conferences ●
- membership ●

● congresses and conferences



Future FIP Congresses
2008, 29 August - 4 September
68th International Congress of FIP



URDHËRI
I FARMACISTËVE
TË SHQIPËRISË



First World Health Professions
Conference on Regulation (WHPCR)



FDI World Dental Federation



2008 17-18 May
Geneva, Switzerland

● pharmacy practice

Academic Pharmacy
Administrative Pharmacy
Clinical Biology
Community Pharmacy
Hospital Pharmacy
Industrial Pharmacy
Laboratories and Medicines Control Services
Military and Emergency Pharmacy
Pharmacy Information

● pharmaceutical sciences

Bioavailability and Bioequivalence
Biopharmaceutics Classification System
Dissolution
Individualized Medicine
Medicinal Chemistry
Natural Substances
Pharmaceutical Biotechnology
Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics
Radiologic and Nuclear Pharmacy



E re



Jeta është
plot ngjyra

Cila është ngjyra juaj?

Matës i thjeshtë i glukozës, tani në një
dizenjim më tërheqës.

Për më tepër informacion pyetni mjekun tuaj,
farmacistin ose telefononi në numrin:

04 376 593

ONETOUCH®
UltraEasy™
Limited Edition

 **LIFESCAN**
a Johnson & Johnson company



URDHËRI I FARMACISTËVE TË SHQIPËRISË

Bulevardi Gjergj Fishta, Kulla 1, Ap.10 B - Tiranë - ALBANIA

Tel./Fax +355.4.2264980

e-mail: revistafarmaceutika@yahoo.it