

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË

PROGRAMI STUDIMOR I DOKTORATURËS

APLIKIMI I GALENIKËS KLINIKE NË FORMULIMIN, PËRGATITJEN
DHE KONTROLLIN E CILËSISË SË FORMAVE FARMACEUTIKE
PEDIATRIKE

DISERTANTI

MSc. Briseida DOSTI

UDHËHEQËSI SHKENCOR

Prof.Dr. Ledjan MALAJ

TIRANË, 2021

Abstrakt

Mungesa e formulimeve të përshtatshme pediatrike është një problem botëror dhe për këtë arsye shumë barna të miratuara për të rriturit përdoren tek fëmijët me formë farmaceutike të papërshtatshme ose pa informacionin e duhur për dozimin.

Qëllimi i këtij projekti kërkimor është:

- Vlerësimi i disponibilitetit dhe përshtatshmërisë së barnave të miratuara për fëmijë, në Shqipëri, për mjekimin e sëmundjeve kardiovaskulare dhe gastrointestinale.
- Vlerësimi i saktësisë së ndarjes në gjysmë dhe çerek të tabletave Ranitidinë 150 mg dhe Enalapril 20 mg.
- Identifikimi i pranisë së eksipientëve potencialisht të dëmshëm në pacientët pediatrikë, në produktet pediatrike OTC të miratuara në Shqipëri dhe vlerësimi i shqetësimeve kryesore mbi sigurinë e tyre.
- Përgatitja shurupit ex-tempore të Ranitidinës duke u nisur nga tabletat dhe përcaktimi i qëndrueshmërisë.

Nga studimi u arrit në përfundimin se: ka një mungesë të barnave kardiovaskulare dhe gastrointestinale të miratuara për fëmijët, rezultoi një ndryshueshmëri e peshës së gjysmave dhe çerekëve nga ndarja e tabletave Ranitidinë 150 mg dhe Enalapril 20 mg, rëndësinë e informacionit për dozën ditore maksimale dhe sigurinë e eksipientëve potencialisht të dëmshëm në pacientët pediatrikë, shurupi ex-tempore i Ranitidinës ishte i qëndrueshëm për 7 ditë, në 25°C and 4°C.

Fjalë kyçe: përgatitje galenike, barna pediatrike, forma farmaceutike, enalapril, ndarje e tabletave, ranitidinë, eksipientë, efekte të padëshiruara, etiketim i barnave, spektrofotometri

Abstract

The lack of appropriate pediatric formulations is a worldwide problem and for this reason, many drugs authorized for adults are used in children with inappropriate dosage forms or without proper dosage information.

The aim of this research is:

- To evaluate the availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in Albania, used for the treatment of cardiovascular and gastrointestinal diseases.
- To evaluate the accuracy of breaking into half and quarter-tablets Ranitidine 150 mg and Enalapril 20 mg.
- To identify the excipients potentially harmful in pediatric patients contained in oral OTC medicinal products authorized in Albania and to evaluate the main safety concerns.
- To prepare extemporaneous Ranitidine syrup from commercially available tablets and determine its stability.

From the study it was concluded that: there is a lack of authorized cardiovascular and gastrointestinal medicines for children; deviations in weight were observed in half tablets and quarter tablets of Ranitidine 150 mg and Enalapril 20 mg; importance of information related to maximum daily dose and safety of the excipients potentially harmful in pediatric patients, extemporaneous Ranitidine syrup were stable for 7 days when stored at 25°C and 4°C.

Keywords: extemporaneous formulations, pediatric medicines, pharmaceutical forms, enalapril, breaking tablets, ranitidine, excipients, adverse reactions, drug labeling, spectrophotometry

PËRMBAJTJA

PËRMBLEDHJE	4
I HYRJE – PJESA TEORIKE	5
1.1 QËLLIMI I STUDIMIT	6
1.2 MUNGESA E FORMULIMEVE PEDIATRIKE	7
1.2.1 Rreziku i mundshëm nga përdorimi i medikamenteve të pamiratuara dhe “off-label”	8
1.2.2 Përmirësime në kërkesat rregullatore për barnat pediatrike	9
1.3 NDARJA E TABLETAVE	12
1.3.1 Avantazhet e ndarjes së tabletave	12
1.3.2 Problematikat e ndarjes së tabletave.....	13
1.3.3 Kapërcimi i problematikave	14
1.3.4 Kërkesat rregullatore	17
1.4 EKSPIENTËT DHE VEPRIMI I TYRE	18
1.4.1 Ndikimi i eksipientëve në popullatën pediatrike	18
1.4.2 Kërkesat rregullatore	21
1.5 PËRDORIMI I PËRGATITJEVE GALENIKE NË PACIENTËT PEDIATRIKË	22
1.5.1 Cilësia e përgatitjeve galenike	23
1.5.2 Qëndrueshmëria e përgatitjeve galenike.....	23
1.5.2.1 Qëndrueshmëria kimike.....	24
1.5.2.2 Qëndrueshmëria fizike.....	24
1.5.2.3 Qëndrueshmëria mikrobiologjike	25
1.6 RANITIDINA	26
1.6.1 Mekanizmi i veprimit	26
1.6.2 Farmakokinetika	27
1.6.3 Përdorimi terapeutik	27
1.6.4 Dozimi	27
1.6.5 Efektet e padëshiruara të mundshme	28
II PJESA EKSPERIMENTALE - METODIKA	30
2.1 DISPONUESHMËRIA, PËRDORIMI I PAMIRATUAR DHE “OFF-LABEL” I BARNAVE PEDIATRIKE	31
2.1.1 Metodika e punës.....	32
2.1.2 Materialet e shqyrtuara	35
2.1.3 Mbledhja e të dhënave.....	35
2.2 PËRCAKTIMI STATISTIKOR I NDARJES SË TABLETAVE	37

2.2.1	Metodika e punës.....	38
2.2.2	Materiale dhe pajisje.....	40
2.2.3	Mbledhja e të dhënave dhe përpunimi statistikor	42
2.3	EKSIPIENTËT POTENCIALISHT TË DËMSHËM NË PRODUKTET PEDIATRIKE OTC.....	43
2.3.1	Metodika e punës.....	44
2.3.2	Materialet e shqyrtuara	47
2.3.3	Mbledhja e të dhënave.....	47
2.4	REALIZIMI I SHURUPIT EX-TEMPORE TË RANITIDINËS DUKE PËRDORUR TABLETAT QË TREGTOHEN.....	48
2.4.1	Metodika e punës.....	49
2.4.2	Materiale dhe pajisje.....	49
2.4.3	Reagentë	49
2.4.4	Përgatitja e shurupit të Ranitidinës 15 mg/ml.....	49
2.4.5	Kontrolli organoleptik	51
2.4.6	Përcaktimi i vlerës së pH.....	51
2.4.7	Përcaktimi i përmbajtjes së lëndës vepruese	52
2.4.8	Studimi i qëndrueshmërisë	54
2.4.9	Përpunimi statistikor i të dhënave	54
III	REZULTATE DHE DISKUTIME.....	55
3.1	VLERËSIMI I DISPONUESHMËRISË, PËRDORIMI I PAMIRATUAR DHE OFF-LABEL SË BARNAVE PEDIATRIKE	56
3.1.1	Barnat e përzgjedhura për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskuare	56
3.1.2	Barnat e përzgjedhura për trajtimin e sëmundjeve gastrointestinale	61
3.2	VLERËSIMI I PËRCAKTIMIT STATISTIKOR TË NDARJES SË TABLETAVE.....	71
3.2.1	Rezultati i përcaktimit të njëtrajtshmërisë së peshës të tabletave Ranitidinë	71
3.2.2	Rezultati i përcaktimit të njëtrajtshmërisë së peshës të tabletave Enalapril	75
3.3	PRANIA E KONSERVUESVE, ËMBËLSUESVE, TRETËSVE, NGJYRUESVE DHE LËNDËVE VESHËSE ME EFEKT POTENCIALISHT TË DËMSHËM NË PRODUKTET PEDIATRIKE OTC	81
3.3.1	Konservuesit	96
3.3.2	Ëmbëlsuesit.....	97
3.3.3	Tretësit/Lëndët mbushëse	97
3.3.4	Ngjyruarit	97
3.3.5	Lëndët veshëse.....	98

3.4	KARAKTERIZIMI I FORMULIMIT TË SHURUPIT EX-TEMPORE TË RANITIDINËS	105
3.4.1	Kontrolli organoleptik dhe pH.....	105
3.4.2	Përcaktimi i përmbajtjes së ranitidinës klorhidrike në shurupin e përgatitur	105
3.4.3	Studimet e qëndrueshmërisë.....	108
IV	PËRFUNDIME DHE REKOMANDIME	116
	LISTA E TABELAVE	119
	LISTA E FIGURAVE	120
	REFERENCAT	122

PËRMBLEDHJE

Fëmijët nuk janë të rritur të vegjël!

Mungesa e formulimeve të përshtatshme pediatrike është një problem mbarëbotëror. Kompanitë farmaceutike prodhojnë produkte mjekësore të dedikuara për pacientët pediatrikë kryesisht nëse produktet mund të jenë të tregtueshme dhe do të nxjerrin përfitime për prodhuesit. Tregjet për medikamentet e fëmijëve kanë tendencë të jenë të vegjël dhe kjo ndikon dukshëm në vendimet tregtare.

Gama e dozave të përdorura mund të jetë e gjerë për pacientët pediatrikë, për shkak të ndryshimeve të zhvillimit që ndodhin gjatë jetës së fëmijëve. Meqenëse shumë medikamente nuk janë miratuar për përdorim në popullatat pediatrike, zakonisht kompanitë farmaceutike nuk tregtojnë forma farmaceutike të përshtatshme për fëmijët, si p.sh. formulime të lëngshme.

Në arsyet e përmendura për mungesën e barnave dhe formëdozave të përshtatshme për fëmijët përfshihen edhe vështirësitë në vlerësimin e sigurisë dhe efikasitetin e medikamenteve. Ekzistojnë probleme me përfshirjen e fëmijëve në studime klinike dhe konsiderata etike nëse duhet t'iu nënshtrohen procedurave invazive. Studimet klinike për disa grupmosha të ndryshme janë perceptuar si të shtrenjta. Formulimi i duhur pediatrik kërkon zhvillim dhe testim të mëtejshëm. Kjo mungesë e formave të duhura të dozimit për përdorim në pacientët pediatrikë është një kontribues për nevojën në rritje për përgatitjet galenike. Përgatitjet galenike kryhen zakonisht në farmacitë e rrjetit të hapur dhe ato spitalore.

Në këtë projekt kërkimor, shqyrtohet: tregu farmaceutik për popullsinë pediatrike dhe përcaktimi i medikamenteve që nuk janë të mundësuar në forma dhe doza farmaceutike të përshtatshme pediatrike; formulimet e përshtatshme pediatrike duke u fokusuar në karakteristikat dhe sigurinë e përbërësve të tyre; formulimi, përgatitja dhe kontrolli i cilësisë (qëndrueshmëria fizike dhe kimike) së përgatitjeve ex-tempore orale pediatrike, me interes klinik në vendin tonë, duke modifikuar forma farmaceutike të gatshme për të rriturit.

Në pjesë teorike janë diskutuar disponibiliteti i produkteve mjekësore pediatrike në shkallë botëror, praktika e ndarjes së tabletave për përfitim të dozimeve për fëmijët, siguria e eksipientëve të pranishëm në barnat pediatrike OTC, prevalenca dhe cilësia e përgatitjeve galenike, si dhe disa informacione për mekanizmin e veprimit, farmakokinetikën, përdorimin terapeutik, dozimin dhe efektet anësore të Ranitidinës klorhidrike.

I HYRJE – PJESA TEORIKE

1.1 QËLLIMI I STUDIMIT

Mungesa e formulimeve të përshtatshme pediatrike është një problem botëror. Kur një medikament tregtohet për të rritur, përgjithësisht prodhuesit shprehin pak interes për të mbështetur kërkimet për formulime të lëngëta për foshnjat dhe fëmijët. Kjo i dedikohet një sërë faktorësh si: burime të pakta investimesh; treg farmaceutik i vogël, krahasuar me të rriturit, veçanërisht sëmundje të zakonshme si: hipertension dhe detyrime ligjore e kërkesa rregullatore më të mëdha për kryerjen e studime klinike tek fëmijët në krahasim me të rriturit.

Si rezultat, shumica e medikamenteve mundësohen më tepër si tableta, kapsula ose tretësira për injeksion. Foshnjat dhe fëmijët në moshë të vogël kanë vështirësi të gëlltisnin një formë farmaceutike të ngurtë. Për këtë arsye, kur këto medikamente përshkruhen, nevojitet ndarja e tabletave në pjesë më të vogla (p.sh. për gjysmë, ¼ ose 1/8) ose hapja, ndarja e përmbajtjes së kapsulave për të përfutur njësi dozimi të përshtatshme për fëmijët. Këto hapa kërkojnë përgatitjen e secilës dozë nga familjarët dhe mund të çojnë në dhënien e dozave të paplota ose në gabime në përgatitjen e dozimeve.

Si alternativë për të shmangur këtë vështirësi është përgatitja ex-tempore e formulimeve orale pediatrike. Këto formulime mund të përgatiten nga lëndë vepruese si: lëndë kimike të standardeve farmakopeale dhe më së shumti duke riformuluar produktet e gatshme për të rriturit, duke shtuar lëndë ndihmëse. Shembuj të tillë janë: riformulimi i një pluhuri në pezulli, tabletat në pezulli, pluhuri në një tretësirë, riformulimi i pikave në një pezulli, hollimi i tretësirave të përqendruara, tabletat efervescente ose hollimi i pluhurave.

Në vazhdim të këtij studimi si qëllim kemi:

- Vështrim mbi barnat që përdoren në popullatën pediatrike në tregut shqiptar, duke u fokusuar në barnat që përdoren në rrugë orale për mjekimin e sëmundjeve kardiovaskulare dhe ato të sistemit tretës.
- Përshkrim i vështirësisë që haset në ndarjen e tabletave në pjesë më të vogla, për të përfutur njësi dozimi të përshtatshme për fëmijët. U studiua ndarja e tabletave të Ranitidinë 150 mg dhe Enalapril 20 mg, në dozime të përshtatshme për t'u përdorur në pacientët pediatrikë.
- Analizim i eksipientëve të produkteve pediatrike OTC të lëngshme dhe identifikimi i pranisë së eksipientëve potencialisht të dëmshëm në popullatën pediatrike në medikamentet e analizuar.
- Përgatitjen ex-tempore të shurupit të Ranitidinës duke u nisur nga tabletat që ndodhen në tregun tonë.
- Sigurim i qëndrueshmërisë së formulimeve të përgatitura, në dy kushte të ndryshme ruajtjeje.
- Rekomandime për sistemin shëndetësor vendas në aplikimin e këtyre formulimeve.

1.2 MUNGESA E FORMULIMEVE PEDIATRIKE

“Fëmijët nuk janë të rritur të vegjël!”[1] *

Shumë medikamente të miratuara për përdorim tek të rriturit nuk janë të miratuara për përdorim në popullatën pediatrike, edhe pse përdorimi i tyre është i mirënjohur [1]. Në mungesë të të dhënave specifike të bazuara në studimet klinike të kryera tek fëmijët, mjekët janë të detyruar të mbështeten në rezultatet e studimeve të kryera tek të rriturit, edhe pse fëmijët kanë metabolizëm të ndryshëm nga të rriturit dhe reagimi i tyre ndaj medikamenteve mund të jetë i paparashikueshëm [2]. Kjo përbën një vështirësi etike: të përshkruhet një medikament për të cilën nuk ka të dhëna të mjaftueshme mbi sigurinë ose të shmanget përdorimi i tij duke i hequr një fëmije përfitimet e mundshme terapeutike.

*“Përshkrimi, tregtimi dhe përdorimi i medikamenteve të pamiratuara ose “off-label” janë të lejuara me ligj në shumë vende, duke përfshirë edhe vendet e BE-së [1].**

Studime në vende të ndryshme kanë treguar se shumë fëmijë janë trajtuar me medikamente të pamiratuara për t’u përdorur në popullatën pediatrike.

Lindell-Osuagwu et al. (2009) raporton se një spital në Finlandë, në repartin e kujdesit intensiv neonatal, pediatrikë së përgjithshme dhe kirurgjinë pediatrike u konstatua se nga 629 përshkrime, 51 % kanë qenë për medikamente të miratuara, 36 % medikamente “off-label” dhe 13 % medikamente të pamiratuara. Shumica e përshkrimeve për medikamente të pamiratuara (71 %) janë përdorur në repartin e kujdesit intensiv neonatal. Sipas autorit kjo i dedikohet mungesës së formulimeve të përshtatshme për përdorim në foshnjat e lindur para kohe dhe në kohë. Po sipas këtij studimi, përqindja e përgjithshme e përshkrimeve të medikamenteve të pamiratuara (13 %) ishte e krahasueshme me të dhënat e gjetura në studime të kryera në shtete të tjera si Francë, Australi, Brazil dhe Itali (10 - 12 %), po ashtu në repartin e kujdesit pediatrik intensiv. Ky studim tregon se arsyeja më e shpeshtë për përshkrimet e medikamenteve të pamiratuara ishte modifikimi i medikamenteve të miratuara dhe administroheshin kryesisht tek porsalindurit, foshnjat dhe fëmijët nën moshën 2 vjeç [3].

Përdorimi i pamiratuara i medikamenteve i referohet përdorimit jashtë kushteve të autorizimit për tregtim. Kjo mund të jetë për shkak të [4]:

- Dozës: administrohet një dozë e ndryshme nga dozimi i rekomanduar në autorizimit për tregtim të bari, më e ulët ose më e lartë sesa në varësi të moshës dhe peshës së fëmijës.
- Moshës: medikamentet shpesh nuk janë të miratuara për t’u përdorur tek fëmijët nën një moshë të caktuar ose janë të miratuara vetëm për të rriturit, edhe nëse ato përdoren zakonisht në praktikën pediatrike.
- Indikacionet: medikamentet mund të përdoren për mjekimin e sëmundjeve tek fëmijët, të cilat nuk janë pjesë e autorizimit për tregtim.
- Mënyrës së administrimit: kur një formulim meret në një rrugë administrimi që nuk përshkruhet në autorizimin për tregtim.

¹ Giam JA, McLachlan AJ. Extemporaneous product use in paediatric patients: a systematic review. Int J Pharm Pract 2008;16:3-10.

1.2.1 Rreziku i mundshëm nga përdorimi i medikamenteve të pamiratuara dhe “off-label”

Kur një kompani farmaceutike dorëzon një kërkesë për marrjen e një autorizimi për tregtim, ajo përfshin të dhëna nga studimet klinike të kryera, të cilat pasqyrojnë ndër të tjera skema të ndryshme dozimi, farmakokinetikën dhe toksicitetin e medikamentit. Pamvarësisht kërkesave regullatore, shumë medikamente nuk janë testuar zyrtarisht tek fëmijët gjatë studimeve klinike. Rrjedhimisht, mungesa e këtyre të dhënave për të mbështetur përdorimin e tyre tek fëmijët mund t'i ekspozojë ata ndaj efekteve toksike ose të nëndozimit. Raste të tilla janë raportuar në disa studime.

Turner et al. (1999) vlerësoi marrëdhënien ndërmjet përkrahimit të barnave “off-label” dhe të pamiratuara dhe efekteve të padëshiruara, në pesë departamente pediatrike të ndryshme. Në 1046 pacientë të shtruar, 48 % e tyre kanë marrë një ose më tepër medikamente “off-label” ose të pamiratuara dhe kanë ndodhur efekte të padëshiruara në 11 % të 1046 pacientëve të shtruar. Meqenëse këto efekte të padëshiruara lidhen me përkrahimin e medikamenteve të licencuara në 3.9 % të rasteve dhe me përkrahimin e medikamenteve “off-label” ose të pamiratuara në 6 %, autorët dolën në përfundimin se përdorimi i medikamenteve “off-label” dhe të pamiratuara lidhej konsiderueshëm me rrezikun për efekte të padëshiruara [5].

Nahata (1999) tregoi se në Shtetet e Bashkuara të Amerikës vetëm 20 % e medikamenteve të tregtuara janë të miratuara për përdorim pediatrik dhe vetëm 5 nga 80 medikamentet e përdorura më shpesh tek të sapolindurit dhe foshnjat janë miratuar për përdorim pediatrik [6].

Sipas Ceci et al. (2006) vetëm 33 % e medikamenteve potencialisht të dobishme janë miratuara nga Agjencia Evropiane e Barnave (EMA) për përdorim të fëmijët [7].

Produktet mjekësore të destinuara për të rriturit, shpesh, nuk janë në doza ose në përqendrime të vogla për të siguruar matjen/dozimin e duhur. Lëngu i përqendruar dhe format farmaceutike të ngurta për përdorim nga goja mund të shoqërohen me efekte ngacmuese në sistemin gastrointestinal që çojnë në të përziera, të vjella ose diarre [8]. Janë raportuar helmime të pacientëve pediatrikë nga gabime në matjen e medikamenteve si morfina dhe digoksina [9]. Në literaturë janë raportuar shumë raste të gabimeve të dhjetëfishit të dozimit të fëmijët dhe disa prej tyre kanë rezultuar me pasoja tragjike, në këtë mënyrë, çdo hap i një llogaritje duhet të jetë i shkruar për të lejuar kontrollin e dyfishtë [10]. Mungesa e medikamenteve të individualizuara për fëmijët mund të rrisë rrezikun e efekteve të padëshiruara dhe trajtimin jo efektiv. Në lidhje me këtë problematikë ka pasur një sërë studimesh.

Horen et al. (2002) realizuan një studim farmakovigjilence, në një qendër spitalore të pediatrikë në Francë, që përfshinte 1419 fëmijë nën moshën 16 vjeç. Autorët gjetën se 18.9 % e përshkrimeve ishin jashtë kushteve të autorizimit për tregtim. Më konkretisht, 11.5 % e përshkrimeve ishin për një indikacion tjetër, 4.7 % për një dozë të ndryshme, 1.1 % për moshën, 0.6 % për bashkë-përshkrim të përkrahueshëm, 0.6 % për kundërindikacion dhe 0.4 % për mënyrën e përdorimit. Janë raportuar 20 raste me efekte të padëshiruara jo-serioze, që përfshijnë: 8 çrregullime të sistemit gastrointestinal, 6 të lëkurës, 3 raste çrregullime neurologjike dhe 2 ethe dhe rinit. Incidenca e efekteve të

padëshiruara ishte rritur nga 1.4 % në 2.0 % nga përdorimi dhe përshkrimi i medikamenteve jashtë kushteve të autorizimit për tregtim [11].

Clarkson et al. (2001) deklaruan 95 raportime për efekte të padëshiruara të mbledhura nga Qendra Rajonale Pediatrike e Monitorimit në Mbretërinë e Bashkuar. Këto raportime përfshijnë 105 medikamente të dyshuara si përgjegjëse për 171 efekte të padëshiruara. Rreth 25 % e raportimeve kishte të paktën një medikament që është përdorur jashtë autorizimit për tregtim [12].

1.2.2 Përmirësime në kërkesat rregullatore për barnat pediatrike

Administrata e Ushqimit dhe Medikamenteve (FDA), prej vitit 1997, nëpërmjet Aktit të Modernizimit (FDA Modernization Act) ka nxitur kompanitë farmaceutike për të kryer studime kërkimore specifike për medikamentet pediatrike. Kjo u zgjerua në vitin 2002 nëpërmjet Aktit Farmaceutikë më e Mirë për Fëmijët (Best Pharmaceuticals for Children Act - BCPA), i cili ka dhënë një nxitje të konsiderueshme financiare, zgjatje të patentës me 6 muaj, në qoftë se kompania farmaceutike kryen studime klinike për të përcaktuar sigurinë, efikasitetin dhe dozimin e një produkti në popullatën pediatrike. Si rezultat i këtyre iniciativave është ndryshuar etiketimi i më shumë se 100 medikamenteve për të përfshirë informacionin për përdorimet pediatrike. Për të stimuluar më tej zhvillimin e formulimeve pediatrike, Akti i Drejtësisë në Kërkimin Pediatrik (Pediatric Research Equity Act - PREA) hyri në fuqi në SHBA në vitin 2003, i cili u kërkon kompanive farmaceutike testimin e një medikamenti të ri për të kryer studime klinike pediatrike nëse medikamenti ka mundësi të përdoret tek fëmijët [13].

Në vitin 2006, nga Autoritet Evropiane është publikuar një rregullore e ngjashme mbi produktet mjekësore për përdorim pediatrik për të ofruar stimuj për kompanitë farmaceutike. Stimulimet për testimin e një produkti në fëmijët mund të jenë [14]:

- Zgjatje prej 6 muajsh të patentës së medikamenteve, edhe në rastet kur rezultat e studimeve janë negative.
- Për medikamentet orphan, shtim prej 2 vjetësh të ekskluzivitetit në treg.
- Këshillim shkencor dhe asistencë për protokollin falas nga Agjencia Evropiane e Barnave në rast pyetjesh lidhur me zhvillimin e barnave pediatrike.
- Për medikamentet e zhvilluara veçanërisht për fëmijët, të cilat janë të miratuara dhe nuk janë të mbrojtura nga një patentë, mundësohet një lloj autorizimi i veçantë për tregtim - Autorizim për Tregtim për Përdorim Pediatrik, duke siguruar 10 vjet mbrojtjen e tregut.

Përveç kësaj, Agjencia Evropiane e Barnave (EMA) ka miratuar disa dokumenta për të ndihmuar kompanitë farmaceutike në zhvillimin e formulimeve pediatrike, të tilla si:

- Letra e Reflektimit (Reflection Paper) mbi formulimet e duhura për popullatën pediatrike. Qëllimi i këtij dokumenti është ndihma për zhvillimin e formulimeve pediatrike, të cilat përshtaten për të gjithë grupmoshat e popullatës pediatrike, duke pasur parasysh kërkesat specifike për secilën prej grupmoshave, të tilla si: rrugën e administrimit, zgjedhjen e dozimit të formulimit sipas moshës dhe zhvillimit të fëmijës, eksipientët që duhet të përdoren, shijen dhe aromën e formulimeve, preparatet me çlirim të përndryshuar, pajisjet e çlirimit të dozës

[15]. Për më tepër, në Letrën e Reflektimit është zhvilluar një matricë, e cila kombinon grupmoshat e ndryshme, rrugët e administrimit dhe format farmaceutike (tabela 1.1.).

- Prioritet për përditësimin e studimeve të produkteve mjekësore pediatrike jashtë patente. Kjo ka për qëllim rritjen e disponueshmërisë së medikamenteve të miratuara për fëmijët. Po kështu, shtim të informacionit mbi përdorimin e produkteve mjekësore në popullatën pediatrike [16].

Tabela 1. 1 Rruga e administrimit/forma farmaceutike në varësi të moshës [15]*

Rruga Forma farmaceutike	Foshnjë të lindur para kohe	Foshnjë të lindur në kohë (0 – 27 ditë)	Foshnjë dhe të vegjël (28 ditë – 23 muajsh)	Fëmijë (2 – 5 vjeç)	Fëmijë (6 – 11 vjeç)	Adoleshentë (12 – 16/18 vjeç)
Nga goja						
Tretësirë/Pika	2	4	5	5	4	4
Emulsion/Pezulli	2	3	4	5	4	4
Forma eferveshente	2	4	5	5	4	4
Pluhur	1	2	2	4	4	5
Tableta	1	1	1	3	4	5
Kapsula	1	1	1	2	4	5
Forma që shpërbëhen në gojë	1	2	3	4	5	5
Tableta të përtypshme	1	1	1	3	5	5
Nazale						
Tretësirë	3	4	4	4	4	4
Forma semisolide	2	3	3	4	4	4
Rektale						
Supozitor	4	5	5	4	3	2
Klizmë	5	4	4	3	3	2
Kapsulë rektale	2	3	4	4	4	3
Lokale/ transdermale						

¹⁵ European Medicines Agency. Reflection Paper: Formulations of choice for the paediatric population 2005.

Pomadë, krem, xhel	4	4	4	5	5	5
Forma të lëngshme	4	4	4	5	4	4
Fashë transdermale	1	2	2	4	4	5
Parenterale						
Tretësirë i.v.	5	4	4	4	4	3
i.m.	3	3	3	4	4	3
s.c	4	4	4	4	4	3
Sistem pompues	5	4	4	4	4	3
Pulmonare						
Nebulizator	2	3	4	5	4	3
Dozë e matur për inhalacion (MDI) / Spacer	1	3	4	5	4	4
Pluhur i thatë për inhalacion (DPI)	1	1	3	4	5	5
Okulare						
Pika për sy	3	4	4	4	5	5
Forma semisolide	2	3	4	4	4	4

Legjenda:

Kodi numerik i përdorur në matricë mund të interpretohet në mënyrën vijuese:

- Për moshat e hershme kodi tregon kryesisht aplikimin e rrugës së administrimit dhe formës farmaceutike:
 - 1 = nuk aplikohet
 - 2 = aplikohet me problem
 - 3 = mund të aplikohet, por nuk preferohet
 - 4 = aplikohet mirë
 - 5 = aplikim më i mirë dhe i preferuar

- Për moshat më të mëdha, pothuajse të gjithë format farmaceutike, janë të aplikueshme, por me rritjen e moshës preferenca bëhet e rëndësishme:
 - 1 = nuk pranohet
 - 2 = pranohet me ngurrim
 - 3 = pranohet
 - 4 = pranohet shume mirë
 - 5 = forma e zgjedhur

1.3 NDARJA E TABLETAVE

Si rezultat i mungesës së medikamenteve të përshtatshme për fëmijët, shumica e barnave që përdoren nga kjo popullatë janë të miratuara për të rriturit dhe janë forma farmaceutike të ngurta, të tilla si: tableta, kapsula ose pluhura. Për të përfutur njësi dozimi të posaçme për fëmijët nevojitet ndarja e tabletave në pjesë më të vogla, p.sh. për gjysmë, ¼ ose 1/8 ose ndarje e pluhurave [17]. Prania e vijës ndarëse është një element i domosdoshëm për të manipuluar me tabletat dhe për të siguruar dozime për fëmijët. Vitet e fundit, Farmakopea Evropiane përfshiu një test për pjesët që përftohen nga ndarja e tabletave me vijë ndarëse [18].

1.3.1 Avantazhet e ndarjes së tabletave

Avantazhet e tabletave me vijë ndarëse përmbledhen:

- Janë më të lehta për t'u gëlltimitur.
- Lehtësi në dozim tek të moshuarit dhe popullatën pediatrike
- Dozim të barit sipas nevojave klinike.
- Sigurojnë dozim me rritje ose ulje të dozës sipas terapisë së mjekimit.
- Kanë një kosto më të ulët.

*“Tabletat me vijë ndarëse janë më të lehta për t'u gëlltimitur. Kjo gjë rezulton veçanërisht e rëndësishme për tabletat e mëdha” [19].**

Lehtësia në dozim përbën avantazhin më të rëndësishëm të tabletave me vijë ndarëse. Kjo karakteristikë merr vlerë të rëndësishme veçanërisht për tabletat në skema mjekimi ku nevojitet rritja ose ulja e dozës, si në rastin e ACE-inhibitorëve. Tek fëmijët dhe të moshuarit dozimet e kërkuara mund të mos jenë të disponueshme në treg. Përdorimi i barnave në trajtë tretësire mund të paraqesë probleme lidhur me formulimin dhe qëndrueshmërinë. Gjithashtu, barnat në formë tretësire që merren nga goja formulohen më shpesh në trajtë shurupi, gjë që rrit nivelin e marrjes së sukrozës. Prania e sukrozës në formulimet farmaceutike duhet të kihet parasysh nga pacientët diabetik. Nga ana tjetër, për pacientët pediatrikë përdorimi i njësive të përfuturara nga ndarja e tabletave nuk mund të zëvendësojë tërësisht medikamentet në formë farmaceutike të lëngët [20 - 22].

Një avantazh tjetër i tabletave me vijë ndarëse është kostoja më e ulët. Tabletat e pajisura me vijë ndarëse ulin nevojën për të prodhuar tableta me dozime të ndryshme. Kjo gjë pakëson kostot si për industrinë farmaceutike, ashtu dhe për farmacistët dhe pacientët. Në literaturë raportohen kursime në rastet kur pacientët kanë ndarë tabletat me dozë të dyfishtë duke marrë vetëm gjysmë tablete, në vend që të marrin një tabletë të plotë në dozën e duhur [8,9]. Arsytimi lidhur me kursimin e raportuar ishte se tabletat në madhësi dhe fuqi të ndryshme kanë afërsisht të njëjtën kosto [23].

¹⁹ Carr-Lopez SM, Mallett MS, Morse T. The tablet splitter: barrier to compliance or cost-saving instrument? Am J Health-Syst Pharm 1995;2707-2708.

1.3.2 Problematikat e ndarjes së tabletave

Problemet e raportuara nga përdorimi i tabletave me vijë ndarëse janë:

- Vështirësia për të realizuar ndarjen
- Ndarja në pjesë jo të barabarta
- Humbja e masës së tabletës nga procesi i ndarjes

Në literaturë janë raportuar shpesh vështirësi për të ndarë tabletat me vijë ndarëse. Ndarja e tabletave të pajisura me vijë ndarëse rezulton veçanërisht e vështirë për pacientët e moshuar. Tabletave të vogla me vijë ndarëse duket se janë të vështira për t'u ndarë në pjesë më vogla. [24-30].

Kammerer dhe Regel (1994) kryen një studim me tabletat me vijë ndarëse të ACE-inhibitorëve, i cili tregoi se 25 % e barnave të përfshira në studim u konsideruan jo të ndashme [31]. Stimpel et al. (1985) studiuuan 34 barna të ndryshme antihipertensive. Autorët dolën në rezultatin se vetëm 7 barna ndaheshin në gjysëm në mënyrë të saktë dhe 11 barna ndaheshin në mënyrë pothuajse. Pjesa tjera e tabletave (gjysmat e tyre) treguan deviacion të peshës prej 6 – 10 % ose më shumë në krahasim me peshën e pritur [24]. Wilson et al. (2001) kanë raportuar vështirësi në ndarjen e tabletave të dy xhenerikëve të ndryshëm të medikamentit gliburid në pacientët e moshuar. U gjetën ndryshime të konsiderueshme të ndarjes së tabletave të këtyre dy xhenerikëve dhe sugjerohet se përveç efektit mbi biodisponibilitetin, kjo gjë mund të kishte efekt mbi shkallën e zbatimit të trajtimit mjekësor nga pacientët, duke pasur parasysh se vështirësia e ndarjes së tabletës në vijën ndarëse mund të perceptohet nga pacienti si defekt i cilësisë së barit [30].

Një tjetër problem me tabletat me vijë ndarëse është ndarja në pjesë jo të barabarta [17, 20-22, 24-31]. Ndarja në pjesë jo të barabarta mund të ndikojë në ndryshueshmërinë e dozimit të barit. Rreziku i ndryshueshmërisë së dozës mund të shtohet më shumë në rastet kur tabletat ndahen në pjesë jo të barabarta, pasi rritet mundësia që të merren gjysma më të vogla ose më të mëdha sesa ajo e synuar [26]. Ndarja në pjesë jo të barabarta e tabletës mund të perceptohet nga pacienti si defekt i cilësisë së barit dhe mund të ketë pasojë mbi zbatimin e trajtimit mjekësor të produktit që po merr.

Gupta P dhe Gupta K (1988) analizuan tableta me forma të ndryshme dhe arritën në përfundimin se për 60 % të tabletave të investiguara, pesha e tabletave të ndara devijonte më shumë se 10 % prej peshës teorike. Tabletave me diametër më të vogël rezultuan më të vështira për t'u ndarë me saktësi. 44 % e tabletave të ndara devijuan më shumë se 20 % prej peshës teorike. Tabletave në formë të zgjatur që kishin një vijë të thellë ndarëse në të dy anët u ndanë më lehtësisht dhe 97 % e gjysmave të këtyre tabletave nuk patën deviacion më të madh se 10 % kundrejt peshës teorike [17]. Stimpel et al. (1985) shqyrtuan 34 barna antihipertensive dhe gjetën se 6 nga 34 medikamentet të studiuara treguan një devijim standard më të madh se 10 % dhe nuk janë të përshtatshme për t'u ndarë [24]. Joseph et al. (1998) analizuan tabletat e hidrokloriazidit, me vijë ndarëse, të rrumbullakëta dhe me diametër 6 mm. Nga ky studim u gjet se 41.3 % e pjesëve kishin devijim standard më shumë se 10 % nga pesha e pritur dhe 12.4 % e pjesëve kishin devijim standard më shumë se 20 % [25]. Wilson et al. (2001) analizoi ndarjen e tabletave, të dy formulimeve të ndryshme të barit gliburid (Glynase Prestabs dhe një

xhenerik), nga pacientë të moshuar diabetikë. Rezultoi se 80 % e tabletave të formulimit të pare u ndanë më lehtësisht sesa tabletat e xhenerik (33 %) [30].

Disa studime janë bërë për të provuar nëse përmbushen kushtet e vendosura në Farmakopenë Evropiane në lidhje me njëtrajtshmërinë e masës.

Footitt (1983) analizoi nëse pjesët e përfuara nga ndarja e tabletave të 6 medikamenteve të ndryshme i përmbushnin kushtet e Farmakopesë Evropiane. Rezultoi se vetëm njëri prej medikamenteve të studiuara i plotësonte këto kushte. Po në këtë studim, u raportuan probleme me vijat ndarëse të kryqëzuara, të ideuara për ta ndarë tabletën në katër pjesë [21]. Biron et al. (1999) deklaruan se nga ndarja e 6 antikoagulantëve të analizuar asnjë çerek tablete nuk e kalonte testin e Farmakopesë Evropiane mbi njëtrajtshmërinë e përmbajtjes, ndërkohë që gjysmë tabletat e kalonin këtë test [26].

Gjatë ndarjes së tabletave në pjesë më të vogla mund të ndodhë humbje e masës për shkak të fragmentimit dhe pluhurizimit që mund të pësojë tableta. Humbja e masës mund të shkaktojë disa problematika, si: përfitim e dozave më të ulëta sesa ato të synuara, kontaminim dhe rrezik për shëndetin e pacientit.

Disa studime tregojnë se humbja e masës mund të jetë e konsiderueshme [17, 20, 21, 26].

Gupta P dhe Gupta K (1988) gjetën humbje të masës deri në 2.6 % për tabletat e rrumbullakëta, ndërkohë që referojnë për humbje të papërfillshme për tabletat me formë të zgjatur [17]. Horn et al. (1999) shqyrtoi një tabletë të përtypshme dhe arriti në përfundimin se ajo thërrmohet në shumë pjesë gjatë çastit të ndarjes [20]. Footitt (1983) nga analizimi i 6 medikamenteve të ndryshme për përmbushjen e kushteve të vendosura në Farmakopenë Evropiane në lidhje me njëtrajtshmërinë e masës deklaroi se kishte humbje të masës deri në 6 % kur tabletat ndahen në dy gjysma [21]. Biron et al. (1999) raportuan humbje të masës deri 14 % gjatë ndarjes së tabletave në gjysmë dhe deri 27 % gjatë ndarjes së tabletave në çerek [26].

1.3.3 Kapërcimi i problematikave

Pavarësisht problematikave që gjeneron ndarja e tabletave, ekzistojnë disa mundësi për të lehtësuar këtë proces të tilla si: aparaturat ndarëse të tabletave, udhëzimi i pacientëve, praktikimi i ndarjes së tabletave nga farmacistë dhe roli i industrisë farmaceutike.

Ndarësit e tabletave

Studimet kanë raportuar një sërë epërsish nga përdorimi i ndarësve të tabletave, të tilla si: lehtësi në përdorim, humbjet e pjesëve të tabletave janë më të vogla dhe nuk ndikojnë në zbatimin e trajtimit të pacientëve ndaj mjekimit.

Përveç këtyre përfitimeve, në literaturë ka raportime për problematika të hasura nga përdorimi i ndarësve të tabletave.

Horn et al. (1999) analizuan performancën e dy ndarësve të ndryshëm tabletash. Asnjëri prej ndarësve nuk tregoi rezultate të kënaqshme në ndarjen e tabletave në çerek. U arrit ndarja e vetëm 19 % të tabletave në dy gjysma brenda vlerës 15 % të peshës teorike [20]. Sedrati et al. (1994) vlerësuan saktësinë e ndarësve të tabletave dhe gjetën se 20 % e tabletave të përfshira në studim ishin brenda 15 % të peshave të tyre mesatare. Për 27 % të tabletave, deri 3 % e pjesëve të ndara devijonin mbi 15 % nga pesha mesatare dhe 53 % e tabletave të studiuara deri në 50 % e pjesëve të ndara devijonin mbi 15 % nga pesha

mesatare. Ky studim arriti në përfundimin se rezultatet më të mira u përfatuan me tabletat e mëdha dhe me tabletat në formë të zgjatur dhe që kishin anë të sheshta [22].

Joseph et al. (1998) deklaroi përdorimi i ndarësve të tabletave rezulton të jetë i vështirë për të vendosur tableta të rrumbullakëta me diametër 6 mm dhe se përdorimi i tij nuk sjell përmirësim të saktësisë së ndarjes së tabletave. Problemet e referuara nga përdorimi i ndarësit të tabletave ishin kryesisht dëmtimi i mundshëm për shkak të tehut të mprehtë të ndarësit dhe mundësia e kontaminimit kur ndahen tableta që kanë lëndë të ndryshme vepruese [25].

Nga literatura dhe studimet e analizuar mund të arrihet në përfundimin se ndarësit e tabletave mund të lehtësojnë procesin e ndarjes së tabletave në gjysmë ose çerek, por gjithashtu mund të shkaktojnë vështirësi dhe nuk vërehen përmirësime të konsiderueshme në saktësinë e ndarjes.

Edukimi i pacientëve

Metoda të ndryshme ndarjeje mund të japin rezultate të ndryshme lidhur me vetë procesin e ndarjes së tabletave dhe njëtrajtshmërinë e masës së pjesëve të përfutuara. Për këtë arsye, mund të rezultojë e dobishme që pacientët të udhëzohen mbi mënyrën e ndarjes së tabletave.

Wilson et al. (2001) krahasuan performancë e ndarjes së tabletave të dy grupeve të pacientëve diabetikë të moshës mbi 70 vjeç. Njëri grup mori udhëzime të shkruara dhe me gojë mbi mënyrën sesi duhet të ndanin tabletat, ndërsa grupi tjetër nuk mori asnjë udhëzim. Në këtë studim u vlerësuan njëtrajtshmëria e masës së pjesëve të ndara dhe lehtësia në ndarjen e tabletave. Grupi i pacientëve që mori udhëzime arriti nivele deri tre herë më të mira lidhur me njëtrajtshmërinë e masës dhe lehtësinë ndarëse të tabletave, në krahasim me grupin që nuk mori udhëzime [30].

Ndarja paraprake e tabletave në farmaci

Ndarja paraprake e tabletave në farmaci përbën një mundësi të tretë për t'u përballur me problemet e ndarjes. Megjithatë ndarja paraprake mund të rezultojë e dëmshme për të tjerët, për shkak të mundësisë së kontaminimit, ndarja e tabletave në farmaci ka përparësi, meqenëse ky proces kryhet nga profesionistë dhe në kushte të kontrolluara.

Ky fakt është provuar në një studim ku është vlerësuar ndarja e tabletave të merkaptopurinës nga farmacistët dhe pacientët. Rezultatet treguan se farmacistët kanë ndarë tabletat në mënyrë më të saktë në krahasim me pacientët [21]. Si mangësi të kësaj procedure mund të përmenden problemet që lidhen me qëndrueshmërinë. Pjesët e ndara të tabletave mund të shfaqin rritje të shkëmbimit dhe copëzimit, përthithje higroskopike të ujit dhe alterim të afatit të skadimit në rastin e tabletave të veshura për shkak të çarjes së veshjes mbrojtëse të tyre [25].

Industria farmaceutike

Një rol të rëndësishëm në kapërcimin e problematikës së ndarjes së tabletave luan edhe industria farmaceutike. Prodhuesit farmaceutikë mund të prodhojnë tableta të llojeve ose në forma që janë më të lehta për t'u ndarë në një mënyrë sa më të saktë. Tabletat e ashtuquajtura "Tabletat që thyhen" (Snap-Tab) janë të dizenuara të ndahen me lehtësi (figura 1.1) [31].

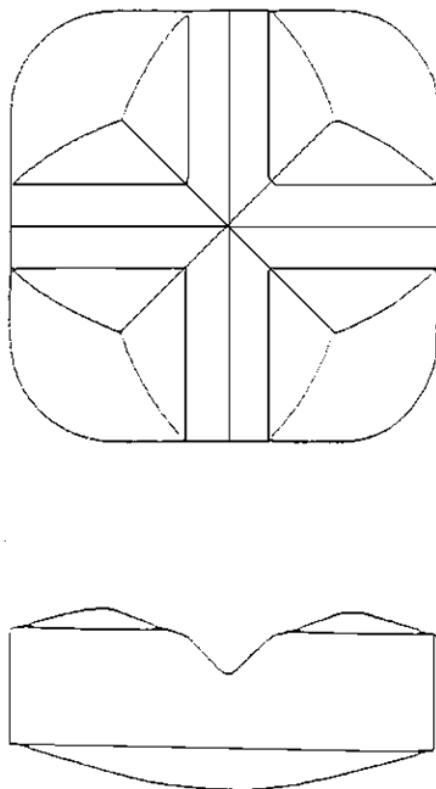


Figura 1. 1 Tabletat që thyhen (Snap-Tab)*

Këto janë të harkuara në skajet e vijës ndarëse dhe kanë një metodë të veçantë për ndarjen: me gishtin e madh shtypet në qendër të tabletës dhe ajo ndahet në dy gjysma. I njëjti veprim përsëritet në secilën gjysmë nëse nevojitet që tableta të ndahet në çerek.

Studimet kanë treguar se tabletat e zgjatura duket të jenë lehtësisht më të ndashme, si në mënyrë manuale, po ashtu edhe duke përdorur ndarës tabletash në krahasim me tabletat e rrumbullakëta. Për më tepër, tabletat me cepa të rrumbullakët vendosen me vështirësi në ndarësit e tabletave [17, 22]. Po kështu, tabletat me diametër mbi 8 mm ndahen më me lehtësi krahasuar me tabletat më të vogla [25]. Tabletat e holla ndahen më lehtë sesa tabletat e trasha. Po kështu, forma dhe thellësia e vijës ndarëse kanë një rëndësi të madhe në thyerjen e tabletës. Vijat ndarëse të thella lehtësojnë ndarjen me dorë dhe reduktojnë ndryshimet në peshën e pjesëve të ndara [32].

^{31*} van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. Eur J Pharm Biopharm. 2002 Mar;53(2):139-45.

1.3.4 Kërkesat rregullatore

Farmakopea Evropiane, në vitin 2002, zbatoi një ndryshim në monografinë “Tabletat”, duke përfshirë një kriter specifik për pjesët e ndara të tabletave me vijë ndarëse që të përmbushin testin lidhur me njëtrajtshmërinë e përmbajtjes ose të masës [18].

Megjithatë zbatimi i këtij kriteri nuk është ende i qartë. Në të nuk shprehen rastet në të cilat mbizotëron kriteri lidhur me compliancën ndaj njëtrajtshmërisë së përmbajtjes dhe ai kundrejt njëtrajtshmërisë së masës. Për më tepër, nuk është e përcaktuar metoda e ndarjes së tabletave.

Nga këndvështrimi teknik, kriteri mbi njëtrajtshmërinë e masës përbën një kriter shumë të rreptë dhe shumica e tabletave të pajisura me vijë ndarëse dështojnë në plotësimin e këtij kriteri. Kriteri mbi compliancën e pjesëve të ndara ndaj njëtrajtshmërisë së përbërjes është më pak i rreptë, por gjithashtu ai nuk arrihet të plotësohet nga shumica e tabletave që tregtohen.

Megjithëse ka përpjekje të vazhdueshme nga Autoritetet Rregullatore, akoma nuk janë vendosur kritere rregullatore zyrtare lidhur me tabletat me vijë ndarëse. Deri më sot nuk ekzistojnë kritere rregullatore mbi maksimumin e humbjes në peshë të tabletave përmes procesit të ndarjes.

1.4 EKSIPIENTËT DHE VEPRIMI I TYRE

Të gjitha produktet mjekësore, përveç lëndës vepruese, përmbajnë edhe përbërës të tjerë të quajtur eksipientë. Eksipientët kanë funksione të rëndësishme në procesin e prodhimit të produktit përfundimtar, të tilla si: tretës, njomës, hollues, mbushës, emulgator, ëmbëlsues, përmirësues të absorbimit, konservues, ngjyrues ose përmirësues të shijes. Në përgjithësi, supozohet që ata janë të sigurt, meqenëse janë inertë dhe nuk kanë veprim farmakologjik. Studimet dhe raportimet e ndryshme kanë treguar që ky supozim nuk është gjithmonë i saktë.

Eksipientët konsiderohen të jenë pothuajse inertë tek të rriturit. Megjithatë, janë raportuar efekte të padëshiruara të rralla, sidomos te fëmijët. Ato mund të çojnë në toksicitet kërcënues për jetën në pacientët pediatrikë kur në terapi përdoren disa medikamente me të njëjtin eksipient. Efektet e padëshiruara të lidhura me dozën e eksipientëve janë me interes të veçantë në foshnjat e lidhura para kohe, foshnjat me peshë të vogël trupore dhe fëmijët e vegjël, kjo i atribuohet papjekurisë të funksionit hepatic dhe renal [33].

Efektet anësore të eksipientëve janë vënë re prej vitit 1930, siç është rasti i helmimit nga eliksiri i sulfanilamidit. Nga përdorimi i këtij eliksiri, i cili përmbante rreth 72 % dietilenglikol, supozohet të kenë humbur jetën 76 persona [34].

Interesimi rreth eksipientëve është rritur në dekadën e fundit, si rezultat i raportimeve në literaturë dhe studimeve të ndryshme rreth shfaqjes së efekteve të padëshiruara të mundshme nga eksipientët në popullatën pediatrike.

Rritje e informacionit publik rreth rrezikut dhe toksicitetit të këtyre eksipientëve ka inkurajuar zhvillimin e teknologjive për kapërcimin e kësaj problematike. Synimi është parashikimi i toksicitetit të mundshëm në fazat fillestare të zhvillimit të barit dhe marrja e vendimeve të duhura përpara zhvillimit të mëtejshëm të barit dhe fillimit të studimeve klinike. Megjithatë, sfida kryesore për të realizuar një vlerësim të frytshëm është disponueshmëria e të dhënave ekzistuese. Meqenëse eksipientët përgjithësisht konsiderohen si inertë dhe supozohen të jenë të sigurt tek fëmijët bazuar në të dhënat për të rriturit, ka shumë pak studime mbi ndikim e tyre tek fëmijët, veçanërisht tek foshnjat e lindura para kohe dhe fëmijët e vegjël. Gjithashtu, shumë eksipientë tradicionalë nuk i janë nënshtruar vlerësimit toksikologjik. Ende ekziston një hendek midis kërkimeve të kryera dhe evidencave të disponueshme në pacientët pediatrik krahasuar me ata të rritur [35].

1.4.1 Ndikimi i eksipientëve në popullatën pediatrike

Farmakologjia pediatrike përfaqëson një sfidë për industrinë farmaceutike, jo vetëm për studimin dhe zhvillimin e lëndëve vepruese, por edhe në lidhje me eksipientët. Formulimi i medikamenteve është veçanërisht i rëndësishëm në farmakologjinë pediatrike pasi është vendimtar për të arritur trajtimin e pacientëve pediatrikë. Për të arritur këtë, në produktet mjekësore pediatrike përdoren shumë eksipientë, të cilët ekspozojnë foshnjat dhe fëmijët ndaj një numri të konsiderueshëm efektesh të padëshiruara të mundshme.

Farmakokinetika në popullatën pediatrike karakterizohet nga aspekte specifike, pasi foshnjat dhe fëmijët mund t'i absorbojnë dhe shpërndajnë produktet mjekësore në rrugë të ndryshme nga të rriturit dhe mund të mos metabolizojnë ose eliminojnë një lëndë njësoj si të rriturit.

Ëmbëlsues: Në këtë grup bëjnë pjesë lëndët, të cilat përmirësojnë shijen dhe erën e papëlqyeshme që mund të kenë disa lëndë vepruese. Ëmbëlsuesit mund të klasifikohen në dy grupe të mëdha: ëmbëlsuesit natyralë, të tillë si: sorbitoli ($C_6H_{14}O_6$), ksilitoli ($C_5H_{12}O_5$), sukroza ($C_{12}H_{22}O_{11}$), fruktoza ($C_6H_{12}O_6$), laktoza ($C_{12}H_{22}O_{11}$) dhe ëmbëlsuesit artificialë, ku bëjnë pjesë: sakarina ($C_7H_5NO_3S$), ciklamatet ($C_6H_{12}NNaO_3S$), aspartami ($C_{14}H_{18}N_2O_5$) etj. Përveç ëmbëlsuesve ka edhe lëndë të tjera, të cilat ndryshojnë shijen e medikamenteve. Në përgjithësi, fëmijët pëlqejnë produktet me shije të ëmbël dhe me aromë frutash. Ëmbëlsuesit gjenden në formulime të lëngëta, tek tabletat që përtyphen dhe po ashtu në veshjen e tabletave. Marrja e aspartamit nga pacientët pediatrikë është lidhur me dhembje koke, humbje të kujtesës, simptoma gastrointestinale, simptoma dermatologjike. Aspartami është një burim i fenilalaninës, e cila është e dëmshme në pacientët me fenilketonuri. Në këta pacientë përdorimi i aspartamit është i kundërlinduar [36, 37]. Sorbitoli dhe ksilitoli japin çrregullime gastrointestinale, kryesisht diarre osmotike [37]. Edhe ëmbëlsues të tjerë natyralë mund të shkaktojnë probleme në pacientët pediatrikë. Sukroza është një sheqer i thjeshtë dhe e pranishme në shumë forma farmaceutike të lëngëta. Në përqendrime të larta ajo mund të shkaktojë prishje të dhëmbëve dhe kariogjenicitet. Për më tepër, produktet mjekësore që përmbajnë ëmbëlsues natyralë duhet të evitohen në fëmijët dhe adoleshentët me diabet të tipit 1 [38].

Tretësit janë të pranishëm në produktet mjekësore të lëngëta. Etanoli (C_2H_5OH) dhe propilenglikoli (CH_8O_2) gjenden lehtësisht në produktet mjekësore për foshnjat dhe fëmijët e vegjël. Është parë se etanoli në kufijtë 1 – 100 mg/100 ml jep efekt frenimit të Sistemit Nervor Qendror. *“Në Shtetet e Bashkuara të Amerikës, sasia maksimale e alkoolit që duhet të përmbajnë produktet mjekësore OTC është: 0.5 % v/v medikamentet për fëmijët nën 6 vjeç, 5 % v/v medikamentet për fëmijët nga 6–12 vjeç dhe 10 % v/v medikamentet për fëmijët mbi 12 vjeç, ndërsa në Evropë nuk ka limit zyrtar të përcaktuar”*[36]*. Propilenglikoli është një tretës me veprim antimikrobik dhe gjendet po ashtu në shumë produkte mjekësore. Nga përdorimi i propilenglikolit në doza të mëdha ka pasur raportime për efekte anësore në sistemin kardiovaskular, hepatic, respirator dhe efekte toksike në sistemin nervor qendror tek të porsalindurit dhe foshnjat [40].

Lëndët mbushëse kontribuojnë në njëtrajtshmërinë e produktit, stabilitetin, karakteristikat e lëvizjes dhe ngjeshjen. Laktoza ($C_{12}H_{22}O_{11}$) është një disakarid i glukozës dhe galaktozës. Përdoret gjerësisht si lëndë mbushëse ose holluese, në tableta dhe kapsula. Celuloza mikrokristaline përdoret kryesisht si një lidhës dhe hollues në tableta dhe kapsula. Celuloza nuk shkakton efekte të padëshiruara sistemike, pasi ajo nuk absorbohet nga njerëzit [37]. Hipromeloza është formë e pastër e celulozës. Ajo përdoret si lëndë lidhëse në tabletat, tabletat e veshura me film, tabletat me çlirim të zgjatur dhe po kështu

³⁶ American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: Inactive ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). Pediatrics 1997;99:268–278.

në pezulli dhe formulime të tjera të lëngshme. Hipromeloza konsiderohet si një lëndë jotoksike dhe jo-ngacmuese, megjithatë ka pasur raportime për efekt laksativ kur është përdorur në sasi të mëdha [37].

Lëndët konservuese parandalojnë ose frenojnë rritjen e mikrobeve. Një lëndë konservuese ideale është efektive kundrejt çdo mikroorganizmi në përqendrime të ulëta, nuk është toksike, e pajtueshme me përbërësit e tjerë të medikamentit dhe është e qëndrueshme gjatë të gjithë jetëgjatësisë së produktit. Në këtë grup bëjnë pjesë lëndë të tilla si: alkooli benzilik (C_7H_8O), acidi benzoik ($C_7H_6O_2$) dhe benzoatet, parahidroksibenzoat metili ($C_8H_8O_3$) dhe propilit ($C_{10}H_{12}O_3$) të njohura edhe si parabenet, tiomersali, etj. Alkooli benzilik zakonisht përdoret si konservues në tretësirat dhe veçanërisht në tretësirat për injeksion, në përqendrime deri në 2.0 % v/v. Veprimi optimal ndodh në tretësirat më pH më të vogël se 5. Ai vepron kundër bakterieve gram pozitive, mykut dhe është më pak efektive kundër bakterieve gram negative. Është i papajtueshëm me metilcelulozën. Në lidhje me alkoolin benzilik janë raportuar një numër vdekjesh neonatale dhe komplikacione të rënda të frymëmarrjes dhe metabolike, bronkit, hemoptizi dhe rrallë herë reaksione mbindjeshmërie. Përdorimi i alkoolit benzilik tek foshnjat duhet të evitohet. Nëse është i rëndësishëm përdorimi i një produkti mjekësor që përmban alkool benzilik, doza totale nuk duhet të kalojë 10 mg/kg në ditë [36, 41]. Parabenet kanë veprim më të mirë në pH nga 4 – 8 dhe veprimi i tyre ulet me rritjen e pH. Janë më aktive kundër mykut, bakterieve gram pozitive dhe më pak aktive kundër bakterieve gram negative. Veprimi i tyre mund të rritet nga kombinimi me propilenglikolin ose alkoolin feniletilik. Ka pasur raportime për reaksione mbindjeshmërie dhe mbindjeshmëri të kryqëzuar me njëri-tjetrin. Përdorimi i produkteve mjekësore paranterale, të cilat përmbajnë parabene, tek foshnjat hiperbilirubinemike është potencialisht i rrezikshëm pasi mund të preket lidhja e bilirubinës [39, 41].

Aromatizuesit përdoren gjerësisht në formulimet pediatrike për të siguruar një shije të pranueshme të medikamentit, veçanërisht në formulimet e lëngëta. Në shumicën e rasteve lëndët aromatike që përdoren japin një shije frutore të ëmbël, e cila është shumë e pëlqyeshme për foshnjat dhe fëmijët. Ka pasur raportime për reaksione alergjike, të cilat mund të lidhen me praninë e lëndëve aromatizuese, megjithatë akoma nuk mund të vlerësohet shpeshësia e tyre [39].

Produktet farmaceutike përmbajnë shumë shtesa të ndryshme të ashtuquajtur shtesa “E numër”. Ky emërtim bazohet në metodën numerike standarde ndërkombëtare të përdorur për identifikim e tyre. Në shtesat “E numër” bëjnë pjesë lëndët ngjyuese, konservuesit, stabilizatorët dhe antioksidantët. Përdorimit të tyre në produktet për foshnjat dhe fëmijët iu është kushtuar një vëmendje e veçantë, pasi papjekuria e organeve dhe sistemeve tek të vegjlit nuk mund të sigurojë gjithmonë eliminimin e tyre nga organizmi. Studimet kanë treguar se prania e tyre në ushqime dhe produkte farmaceutike është e lidhur me reaksione alergjike tek fëmijët [38, 39].

1.4.2 Kërkesat rregullatore

Në Shtetet e Bashkuara të Amerikës, Administrata e Ushqimit dhe Barnave (FDA), në vitin 2010 ka publikuar një listë të quajtur “Udhëzuesi i Lëndëve Inaktive” dhe përmban eksipientët e miratuar me dozën maksimale të lejuar bazuar në rrugën e administrimit dhe formën farmaceutike [42].

Më herët, në vitin 2005, Administrata e Ushqimit dhe Barnave publikoi një rregullore rreth studimeve joklinike për vlerësimin e sigurisë së eksipientëve farmaceutikë të rinj. Kjo rregullore përshkruan llojin e të dhënave toksike që duhet përdorur për vlerësimin e profilit të sigurisë së eksipientëve të rinj dhe vlerësimet e sigurisë për eksipientët në produktet OTC dhe xhenerike. Rregullorja përshkruan gjithashtu mënyrën e analizimit të medikamenteve bazuar në kohëzgjatjen e përdorimit të tyre (afatshkurtër, afatmesëm dhe përdorim afatgjatë). Ajo që është akoma më e rëndësishme, kjo rregullore thekson rëndësinë e kryerjes së vlerësimeve risk-përfitim të eksipientëve të rinj në produktet mjekësore, duke vendosur limitet e lejuara dhe ato të sigurisë për këta eksipientë [43].

Në Evropë, në vitin 2009, Agjencia Evropiane e Barnave publikoi një rregullore, sipas të cilës, të gjithë eksipientët që gjenden në një produkt mjekësor, edhe ata në sasi të vogël, duhet të jenë të listuar në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit (SmPC) [44].

Përsa i përket etiketimit të produkteve mjekësore (informacionit të deklaruar në kutinë e jashtme) sipas Direktivës 2001/83/EC për paketimin e jashtëm të një bari që është për injeksion, për aplikim lokal ose okular, duhet të deklarohen të gjithë eksipientët. Për të gjithë barnat e tjera, paketimi i jashtëm duhet të përmbajë eksipientët me një veprim të njohur. Po sipas kësaj Direktive, fletëudhëzuesja e produkteve mjekësore duhet të përmbajë deklarin e plotë të lëndës vepruese dhe të gjithë eksipientët [45]

Në vitin 2003, Agjencia Evropiane e Barnave publikoi Direktivën CPMP/463/00 për eksipientët në etiketimin dhe fletëudhëzueset e produkteve për përdorim human. Kjo Direktivë përmban deklarinet paraprake që duhet të pasqyrohen në tekstin e fletëudhëzuesin e një produkti mjekësor, të cilat lidhen me praninë e disa eksipientëve me veprim të njohur, bazuar në rrugën e administrimit të produktit mjekësor dhe dozës ditore maksimale të eksipientit [46].

1.5 PËRDORIMI I PËRGATITJEVE GALENIKE NË PACIENTËT PEDIATRIKË

Pavarësisht përpjekjeve të vazhdueshme për të përmirësuar disponueshmërinë dhe prodhimin e produkteve mjekësore pediatrike, përgatitjet galenike mund të konsiderohen një zgjidhje për të siguruar një dozim të saktë dhe efektiv të terapisë për fëmijët. Përgatesat galenike janë një formë e përdorimit të pamiruar të barnave dhe mund të përgatiten nga lëndë vepruese si lëndë kimike të standardeve farmakopeale dhe më së shumti duke riformuluar produktet e tregtuara për të rriturit, të tilla si përgatitja e pezullive, tretësirave, shurubeve ose pluhurave nga tabletat apo kapsulat. *“Përdorimi i përgatitjeve galenike është një mënyrë që mjekët të jenë në gjendje të kapërcejnë problemet e lidhura me mungesën e medikamenteve të miratuara për fëmijët”* [48].

Llojet e përgatesave galenike ndryshojnë në vende të ndryshme të Evropës. Sipas Brion et al. (2003) nga mbledhja e informacionit mbi përdorimin e përgatesave galenike në 21 spitale në 16 shtete të Evropës rezultoi se përgatesat galenike të lëngshme kanë shpesh më të madhe, më shumë se 60 % të përgatitjeve, dhe përdoren më shpesh në Angli, Danimarkë, Irlandë, Norvegji dhe Suedi. Kapsulat përgatiten më shpesh në Francë, Belgjikë, Kroaci dhe pluhurat në Finlandë, Itali dhe Skoci. Kjo praktikë është më pak e përdorur në Gjermani, Spanjë dhe Slloveni. Për më tepër, i njëjti medikament përgatitej në forma farmaceutike dhe përqendrime të ndryshme në varësi të traditës së secilit vend dhe shumica e përgatesave galenike përgatiteshin nga spitalet. Kështu për shembull, tretësirat për përdorim nga goja të kloral hidratit, midazolamit dhe kafeinës përgatiten në 10, 8 dhe 6 nga 21 spitalet e kontaktuar. Kapsulat e spironolaktonit, kaptoprilin, fenobarbitalit, hidrokortizonit dhe ranitidinës përgatiten në 6 – 8 nga 21 spitalet. Pluhurat e izosorbitit përgatiten në 11 nga 21 spitalet e kontaktuar. Po sipas Brion et al. (2003) rezultoi se 15 (75 %) nga 20 produktet kryesore të lëngshme për përdorim nga goja, 15 (75 %) nga 20 kapsulat kryesore dhe 6 (30 %) nga 20 pluhura të përgatitura extempore tregtoheshin si formulime të përshtatshme pediatrike të miratuara në shtete të tjera Evropiane, në Amerikën e Veriut apo Australi [47]. Pai dhe Nahata (2001) realizuan një pyetësor për farmacistët në Shtetet e Bashkuara të Amerikës dhe Kanada. Të dhënat e mbledhura treguan se forma më e zakonshme e përgatesave galenike ishin formulimet e lëngshme dhe rruga e administrimit më e zakonshme e përdorimit të produktet mjekësore ishte nga goja dhe/ose gastrike ose ushqyerja me tubin nazogastrik [48].

Përgatesat galenike janë përdorur më shpesh në vende të tilla si Holanda, ku farmacitë mundësojnë lehtësisht përgatitjen e tyre. Është vlerësuar se më shumë se 40 % e dozave të dhëna në spitalet pediatrike kërkojnë riformulim për të përgatitur një formëdozë të përshtatshme [49]. Giam dhe McLachlan (2008) shqyrtuan 20 studime të botuara për të identifikuar shkallën e përdorimit të përgatesave galenike në popullatën pediatrike. Në pavijonet e mjekësisë së përgjithshme dhe kirurgjikale, përdorimi i përgatesave galenike është raportuar të variojë nga 2 - 26 %. Në repartet neonatale, përgatesat galenike

⁴⁸ Pai V, Nahata M. Need for extemporaneous formulations in pediatric patients. Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics 2001;6:107-21.

jepeshin në 5 - 11 % të përshkrimeve. Po nga ky studim, vetëm në Mbretërinë e Bashkuar (UK) është raportuar se përdorimi i përgatesave galenike zë 9.9 % të përshkrimeve [1].

1.5.1 Cilësia e përgatitjeve galenike

Farmakopea Evropiane (Ph.Eur.), Farmakopoea Britanike (BP), Farmakopea e Shteteve të Bashkuara (USP), Formula e Farmakopesë Australiane (APF) dhe Martindale janë përdorur si rregullore zyrtare për përgatitjet galenike.

Është e rëndësishme të jemi të informuar se përgatitjet galenike paraqesin një sërë problematikash shqetësuese dhe disa nga shqetësimet kryesore të raportuara në literaturë rreth përgatesave galenike janë [47-52]:

- Jetëgjatësi e shkurtër
- Mungesë të dhënash kimike, fizike dhe mikrobiologjike.
- Mungesë të informacionit për validimin e metodës.
- Mungesë të standardeve të dedikuara
- Mossaktësi të dozimit
- Shqetësim për efektshmërinë
- Shqetësim për papajtueshmërinë e përbërësve

Për të siguruar cilësinë e produktit të përgatitur, nevojitet harmonizimi i formulimeve galenike dhe procedurave të kontrollit të cilësisë dhe publikimi i këtyre të dhënave si standarde. Kjo do të çojë në krijimin e një monografie, e cila do të zbatohet në mënyrë uniforme në të gjitha vendet.

Sipas një pyetësoi të përgatitur nga Pai dhe Nahata (2001), drejtuar farmacistëve të Shteteve të Bashkuara të Amerikës dhe Kanada, ka rezultuar se për 103 formulime farmacistët nuk kishin informacion të disponueshëm mbi përbërësit dhe/ose mbi qëndrueshmërinë, si rezultat i mungesës së metodave analitike të publikuara. Të dhëna të plota për stabilitetin ishin të disponueshme vetëm për 76 formulime extempore [48]. Glass and Haywood (2006) deklarojnë se për 109 formulime ex-tempore në literaturë ka të dhëna të mjaftueshme në lidhje me qëndrueshmërinë. Nga këto formulime përmenden ato të spironolaktonit, kaptoprilit, nifedipinës, enalaprilit, furosemidit [49]. Brion et al. (2003) nëpërmjet një anketimi në Mbretërinë e Bashkuar deklarohet se 60 nga 112 përgatitjeve galenike pediatrike nuk kishin të dhëna të pamjaftueshme mbi qëndrueshmërinë [47].

1.5.2 Qëndrueshmëria e përgatitjeve galenike

Qëndrueshmëria i referohet integritetit kimik dhe fizik të njësisë së dozimit dhe aftësisë së saj për të ruajtur mbrojtjen nga kontaminimi mikrobiologjik. Jetëgjatësia e një produkti farmaceutik është periudha gjatë së cilës, nëse ruhet siç duhet, ai pritet të jetë brenda kufijve të caktuar dhe gjatë gjithë periudhës së tij të ruajtjes dhe të përdorimit, të njëjtat veçori dhe karakteristika që zotëronte në kohën e përgatitjes [53].

Përgatitjeve galenike, shpeshherë u janë dhënë jetëgjatësi arbitrare ose bazuar mbi të dhënat e publikuara. Është e rëndësishme që të sigurohet që një përgatitje galenike në paketimin përfundimtar do të mbetet brenda specifikimeve fizike, kimike dhe mikrobiologjike gjatë ruajtjes për një kohë të caktuar [53].

Në përgjithësi përgatitjet galenike kanë një jetëgjatësi të shkurtër, e cila nuk është gjithmonë e përshtatshme për pacientët, veçanërisht kur kërkohet një terapi afatgjatë. Qëndrueshmëria e kufizuar i dedikohet një sërë faktorësh, të tillë si [10]:

- Degradimi i medikamentit
- Humbja e njëtrajtshmërisë
- Ndryshimi i biodisponueshmërisë
- Ndryshimi i karakteristikave organoleptike
- Humbja e vehikutit

1.5.2.1 Qëndrueshmëria kimike

Çdo përbërës aktiv duhet të ruajë integritetin e tij kimik brenda kufijve të përcaktuar. Në përgatitjet galenike bari mund t'i nënshtrohet reaksioneve kimike, të cilat çojnë në degradimin e tij. Reaksionet më të zakonshme janë ato të hidrolizës, oksidimit dhe reduktimit. Nëse ndodh ndonjë prej tyre bari humb fuqinë e tij, gjë që shoqërohet me ndryshime në pamjen e produktit, si ndryshimi i ngjyrës, formim i precipitateve, etj [10].

Zakonisht shkalla ose lloji i reaksionit ndikohet nga pH, prania e gjurmëve të metaleve ose ekspozimi ndaj dritës. Shkalla e degradimit kimik zakonisht rritet me rritjen e temperaturës, e cila është një faktor kryesor për përshtetimin e provave të qëndrueshmërisë së produkteve farmaceutike. Përgatitjet galenike të realizuara duke u nisur nga tabletat përveç lëndës vepruese përmbajnë edhe eksipientë që përbëjnë tabletën. Këta eksipientë mund të reduktojnë qëndrueshmërinë kimike duke ndryshuar pH në një vlerë në të cilën ndodh më shpejt degradimi [10, 54].

Zakonisht, përgatitjet galenike në formë pezullie janë më të qëndrueshme sesa ato të formuluar si tretësira. Pezullitë janë forma farmaceutike që përmbajnë lëndë të ngurta, të patretshme, të pluhurizuara imët, të shpërndara në ujë ose javë. Në një pezulli vendoset një ekuilibër midis barit në fazën e ngurtë dhe atij në tretësirë dhe gjatë reaksionit të degradimit pjesa më e madhe e barit tretet për të mbajtur tretësirën e ngopur [55].

Përcaktimi i jetëgjatësisë së përgatitjeve galenike duhet të kryhet në formulimin e përgatitur dhe të përcaktohet në një temperaturë reale ruajtje, zakonisht në temperaturë dhome ose frigorifer (4 - 8°C). Duhet të përdoret një metodë analitike e saktë, specifike dhe e riprodhueshme p.sh. teknika Kromatografike të Lëngët me Performancë të Lartë (HPLC) ose metoda spektrofotometrike [10, 55, 56].

1.5.2.2 Qëndrueshmëria fizike

Qëndrueshmëri fizike do të thotë që përgatitjet galenike të ruajnë karakteristikat fillestare fizike, të tilla si pamjen, shijen, njëtrajtshmërinë, shpërbërjen dhe rishpërndarjen e sedimentit. Përgatitjet galenike në formë pezullie mund t'i nënshtrohen sedimentimit. Për

të përftuar përgatesa homogjene me qëndrueshmëri fizike sa më të madhe duhet të njihen një sërë faktorësh, nga të cilët rëndësi të posaçme kanë: madhësia e grimcave, njomja e grimcave, shpejtësia e sedimentimit dhe rishpërndarja e sedimentimit [54, 55]

Zakonisht, me kalimin e kohës, në sediment ndodhin përndryshime të rëndësishme. Në disa raste, grimcat kanë prirje të bashkohen, duke formuar kristale ose sedimente të ngjeshura, të cilat formojnë një masë të fortë. Kjo dukuri pengon shpërndarjen e njëtrajtshme të fazës së brendshme. Grimcat e mëdha nga ana tjetër shkaktojnë acarime në rastin e përdorimit të pezullive oftalmike ose parenterale. Për më tepër, precipitimi i lëndës vepruese ose eksipientëve mund të çojë në dozimin jo të rregullt ose mund të ndikojë në cilësinë e përgatitjes. Procesi i rritjes së kristaleve mund të vonohet ose të pengohet në disa mënyra: duke përdorur një trajtë kristalore të qëndrueshme dhe grimca me përmasa të përafërta, duke ulur energjinë sipërfaqësore ndërmjet dy fazave dhe duke rritur veshtullinë e mjedisit shpërndarës me anën e koloideve hidrofille. Me anën e këtyre masave përgatesa bëhet e njëtrajtshme nga tundja dhe mund të arrihet një dozim i mirë i lëndës vepruese [54-56]. Hurtado (2007) raportoi një rast ri-paraqitjeje në spital të një foshnje me aritmi, pasi pezullia e amiodaronit nuk ishte përgatitur në mënyrën e saktë dhe ishte formuar një masë e fortë në fund të shishes [57].

Përgatitjet galenike në trajtë shurupi, edhe pse janë të qëndrueshme për shkak të përmbajtjes së lartë të sheqerit, mund t'i nënshtrohen përndryshimeve si: kristalizimi i sheqerit, invertimi i sheqerit, fermentimi dhe mykja. Në shurupet tepër të përqendruara ose nëse ruhen në temperaturë shumë të ulët, sheqeri mund të kristalizoje. Shurupet mund t'i nënshtrohen reaksioneve të hidrolizës, të cilat çojnë në invertim të sheqerit. Në shurupet acide dhe në prani të dritës shpejtësia e hidrolizës është më e madhe. Sheqeri në sasi të vogël, hidrolizohet edhe në kushte të mira të ruajtjes së shurupeve. Kështu, shurupi i thjeshtë, i përgatitur në të ftohtë, pas 10 javësh përmban 2 % sheqer të invertuar, kurse shurupi i përgatitur në të nxehtë përmban 4.16 % sheqer të invertuar [55].

1.5.2.3 Qëndrueshmëria mikrobiologjike

Dukuria e rritjes mikrobike në formulimet e lëngshme të produkteve mjekësore mund të ndikojë në karakteristikat organoleptike të produktit, prodhimin e turbullirave, erën apo shijen e papranueshme. Rritja bakteriale ose mykotike mund ta bëjnë produktin ose papranueshëm, të dëmshëm ose toksik për pacientin. Prania e mikroorganizmave dhe metabolitëve të tyre mund të ndikojë edhe në qëndrueshmërinë fizike ose kimike të barit. Për shembull, në shurupet e holluara dhe të ruajtura në kushte të papërshtatshme, formohen myqe, të cilat shkaktojnë fermentim [10, 54, 55].

Kontaminimi mikrobik gjatë përgatitjes duhet të minimizohet duke përdorur mjete dhe sipërfaqe pune të pastra, ujë të sterilizuar, higjienë të personelit dhe duke mënjanuar kontaminimin e lëndëve dhe mjeteve të ambalazhimit.

Farmakopetë parashikojnë kërkesa specifike për cilësinë mikrobiologjike të përgatitjeve për përdorim nga goja. Farmakopea Evropiane dhe Farmakopea e Shteteve të Bashkuara lejon jo më shumë se 10^3 baktere dhe jo më tepër se 10^2 për myqet dhe majatë për gram ose për ml dhe mungesën e *Escherichia coli* [55].

1.6 RANITIDINA

Ranitidina (N-(2-[(5-[(dimetilamino)metil]furan-2-yl)metiltio]etil)-N'-metil-2-nitroetene-1,1-diamin) bën pjesë së grupin e antagonistëve të receptorëve histaminikë H₂. Formula molekulare është C₁₃H₂₂N₄O₃S HCl dhe pesha molekulare është 305.9 [58].

Ranitidina është zbuluar në vitin 1976 nga kompania farmaceutike GlaxoSmithKline. Aktualisht prodhohet nga shumë kompani farmaceutike dhe gjendet në tregun botëror me emra tregtarë të ndryshëm: Ausran, Azantac, Azuranit, Digestosan, Gertac, Ranaps, Rani, Ranic, Ranihexal, Ranital, Raniplex, Raniprotect, Ranitic, Ranopine, Ranoxyl, Rantec, Sostril, Ulcidine, Ulcirex, Ulsal, Xanomel, Zaedoc, Zandin, Zantac, Zantic, Zidac.

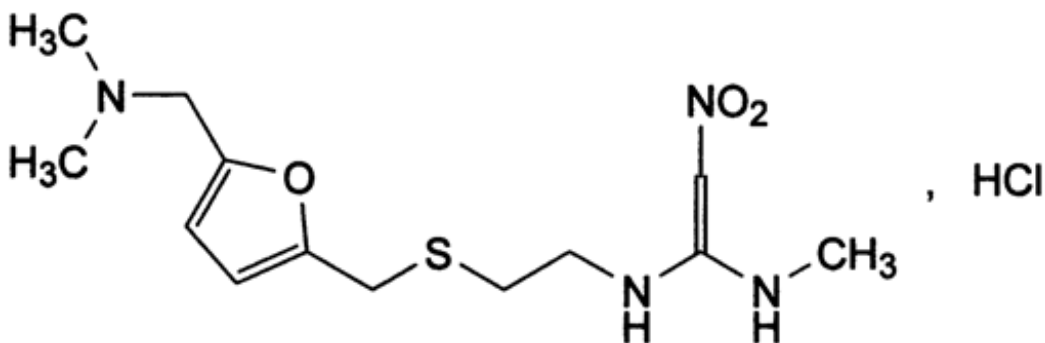


Figura 1. 2 Struktura kimike e ranitidines klorhidrike

Ranitidina klorhidrike është një pluhur kristalor me ngjyrë të bardhë në të verdhë, shumë e tretshme në ujë dhe acid acetik, më pak e tretshme në etanol dhe pothuajse e patretshme në kloroform. Tretësira 1% në ujë ka një pH nga 4.5 deri në 6.0 [58].

1.6.1 Mekanizmi i veprimit

Ranitidina është një antagonist e receptorëve histaminikë H₂ në mukozën membranore të stomakut. Ajo frenon sekretimin bazal të acidit gastrik gjatë ditës dhe natës, po kështu edhe sekretimin e acidit gastrik të stimuluar nga ushqimi, insulina, aminoacidet, histamina dhe pentagstrina. Krahasimi i së njëjtës vlerë molare ka treguar se ranitidina është tre herë më efektive sesa cimetidina në frenimin e sekretimit të acidit gastrik të stimuluar. Ranitidina nuk vepron në sekretimin e pepsinës. Sekretimi total i pepsinës reduktohet proporcionalisht me reduktimin e vëllimit të sekretimeve gastrike. Ranitidina nuk redukton nivelin plazmatik të kaliumit në hiperkalemi. Ajo nuk është një bar antikolinergjik [59].

1.6.2 Farmakokinetika

Përthithja

Nga administrimi nga goja përthithet 50 % ranitidinë. Gjysmëjeta plazmatike e ranitidinës është 2 deri në 3 orë.

Përthithja e ranitidinës nuk ndikohet në mënyrë të konsiderueshme nga ushqimi ose antiacidet.

Përqendrimet plazmatike të nevojshme për frenimin e 50 % të sekretimit të acidit gastrik të stimuluar janë 36 deri në 94 ng/ml. Nga marrja e 150 mg ranitidinë në rrugë orale, përqendrimet plazmatike qëndrojnë në këtë kufi deri në 12 orë [60].

Shpërndarja

Rreth 15 % e ranitidinës lidhet me proteinat plazmatike. Vëllimi i shpërndarjes është rreth 1.4 l/kg [60].

Metabolizmi

Ranitidina metabolohet në mëlçi dhe biodisponibiliteti i saj nga goja është rreth 50 %. Gjysmë-jeta plazmatike është 2 deri në 3 orë dhe rritet në pacientët e moshuar dhe në pacientët me dëmtim të veshkave. Ajo jashtëqitet pothuajse plotësisht e pandryshuar, kurse mekanizma metabolikë jo të rëndësishëm çojnë në N-çmetilim, N—oksidim dhe S-oksidim. Nuk mendohet që metabolitët e saj kontribuojnë në vetitë terapeutike të këtij medikamenti [61].

Eliminimi

Ranitidina ekstrahohet kryesisht në urinë. Gjatë 24 orë, pas administrimit nga goja, rreth 30 % e dozës së administruar ekstrahohet e pandryshuar në urinë [60].

Popullata pediatrike

Të dhënat farmakokinetike kanë treguar se nuk ka ndryshime të rëndësishme në vlerat e parametrave farmakokinetikë të ranitidinës tek pacientët pediatrikë dhe të rriturve të shëndetshëm kur dozimi rregullohet bazuar në peshën trupore [60].

1.6.3 Përdorimi terapeutik

Ranitidina klorhidrike përdoret për: parandalimin e ulçerës duodenale; parandalimin e ulçerës peptidike, nëse nuk është malinje (origjinë kancerogjene); mjekimin ose parandalimin e inflamimit të membranës mukoze të ezofagut, shkaktuar nga refluksi i lëngut të stomakut (refluks ezofageal); profilaksinë e aspirimit të përmbajtjes gastrike, gjatë anestezisë së përgjithshme, tek pacientët që konsiderohen në rrezik për aspirim të acidit; parandalimin e vazhdueshëm të hemorragjisë së stomakut dhe ulçeroze (p.sh. ulçeracion stresi); parandalimin dhe mjekimin e dispepsisë; parandalim e ulçerës duodenale të shkaktuar nga AIJS (anti-inflamatorët josteroidalë) [62, 63].

1.6.4 Dozimi

Administrimi me rrugë orale [63]

Tek të rriturit

- Për mjekimin e ulcerës gastrike beninje dhe duodenale përdoret në dozën 300 mg në ditë e ndarë në dy marrje (mëngjes dhe darkë) ose si dozë e vetme në darkë. Mjekimi zgjat zakonisht 4 – 8 javë.
- Parandalimin e ulçerës peptidike: doza orale e rekomanduar tek të rriturit është 150 mg që merret në darkë përpara se të flini. Terapia mbajtëse zgjat nga 6 muaj në 1 vit.
- Inflamimin e mukozës së ezofagut: doza e zakonshme e rekomanduar për mjekimin e inflamimit të membranës mukoze të ezofagut është 150 mg ranitidinë dy herë në ditë. Në raste më të rënda doza mund të rritet deri në 150 mg katër herë në ditë. Mjekimi zgjat nga 4 – 8 javë. Zakonisht, simptomat e sëmundjes zhduken brenda 1 deri 2 javë pas fillimit të mjekimit. Në rast rishfaqjeje, mjekimi duhet të përsëritet. Doza ditore maksimale e ranitidinës nuk duhet të kalojë 600 mg.
- Sindromën Zollinger-Ellison: doza orale e rekomanduar tek të rriturit, është 150 mg dy herë në ditë ose 300 mg njëherë në ditë, zakonisht në darkë. Doza do të rregullohet në bazë të nevojave tuaja, jo më shumë se 6 g në ditë.
- Profilaksinë e aspirimit të përmbajtjes gastrike, tek pacientët që konsiderohen në rrezik për aspirim të acidit: administrim i vetëm prej 150 mg.
- Profilaksinë e vazhdueshme të hemorragjisë nga stresi të stomakut dhe duodenale: derisa të jetë e mundur përsëri gëlltitja e ushqimit, 1 tabletë 150 mg dy herë në ditë, derisa të jeni nën risk.
- Dispepsinë: doza orale e rekomanduar, tek të rriturit, është 150 mg dy herë në ditë ose një dozë e vetme 300 mg, në darkë pas ushqimit ose përpara se të flini.
- Çrrenjosjen e Helicobakter pylori: Doza orale e rekomanduar është 300 mg dy herë në ditë ose një dozë e vetme 300 mg, në darkë pas ushqimit ose përpara se të flini.

Tek fëmijët 3 – 12 vjeç, me peshë trupore mbi 30 kg

- Për mjekimin e ulçerës peptike përdoret 4 - 8 mg/kg/ditë
- Për mjekimin e refluksit gastroezofageal përdoret 5 - 10 mg/kg/ditë

Adoleshentët 12 – 18 vjeç:

- 150 mg dy herë/ditë.

1.6.5 Efektet e padëshiruara të mundshme

Jo të zakonshme (prekin më pak se 1 në 100 pacientë, por më shumë se 1 në 1 000 pacientë): dhimbje stomaku, diarre, konstipacion, të përziera.

Të rralla (prekin më shumë se 1 në 10 000 pacientë, por më pak se 1 në 1 000 pacientë): rash kutan, rritje e nivelit plazmatik të kreatininës, ndryshime të përkohshme dhe të rikthyeshme të nivelit të enzimave hepatike.

Shumë të rralla (prekin më 1 në 10 000 pacientë): eritemë multiforme (erupsion kutan, të kruara, reaksione alergjike kutane të tilla si rash me pika të kuqe të çrregullta), dhimbje të artikulacioneve, dhimbje muskulare, inflamacion i mëlçisë (me ose pa verdhëz, e cila mund të shkaktojë zverdhje të lëkurës, errësim të urinës dhe lodhje), dhimbje koke (ndonjëherë e

rëndë), çrregullime të pavullnetshme të lëvizjes, gjendje konfuzionale, haluçinacione, depresion, marramendje, turbullim të shikimit të kthyeshëm, shtim i rënies së flokëve, inflamacion renal (nefrit interstitial), çrregullime të ritmit kardiak, inflamacion i enëve të gjakut (vaskulit), ndryshim i parametrave të gjakut, rritje të gjoksit tek meshkujt, rrjedhje jo normale e qumështit nga gjinjtë, humbje të dëshirës seksuale dhe dobësim të potencialit seksual, inflamacion akut të pankreasit (pankreatit akut).

Efekte të padëshiruara në popullatën pediatrike: Ranitidina tolerohet mirë në fëmijët nga 0 deri 16 vjeç dhe me reaksione të padëshiruara, si tek të rriturit [63].

II PJESA EKSPERIMENTALE - METODIKA

2.1 DISPONUESHMËRIA, PËRDORIMI I PAMIRATUAR DHE “OFF-LABEL” I BARNAVE PEDIATRIKE

Për shkak të studimeve të pakta, të synuara për vlerësimin e aspekteve farmakologjike dhe toksikologjike në popullatën pediatrike, shumë barna të miratuara për të rriturit janë përdorur tek fëmijët me formë farmaceutike të papërshtatshme ose pa informacionin e duhur për dozimin dhe toksicitetin e mundshëm [64-66].

Në mënyrë që fëmijëve t’iu sigurohet ndihmë mjekësore, shpeshherë mjekët kanë përshkruar produkte mjekësore të pamiratuara, si rezultat i mungesës së medikamenteve të përshtatshme dhe të miratuara për fëmijët [67-71]. Ky qëndrim shihet se çon në rritje të shpeshtësisë së reaksioneve të padëshiruara të barnave dhe gabimeve mjekësore [72, 73]. Me hyrjen në fuqi, në Janar 2007, në Bashkimin Evropian të Rregullores Pediatrike, bazuar në strategji të shumëfishta, u lehtësua zhvillimi dhe disponueshmëria e produkteve pediatrike të miratuara. Një nga këto strategji detyron industrinë farmaceutike të planifikojë studime klinike tek fëmijët, që në fazat e hershme të zhvillimit të barnave, të cilat përmbajnë një lëndë vepruese të re. I njëjti kusht kërkohet për zhvillimin e një indikacioni të ri për produktet mjekësore ekzistuese. Meqenëse studimet klinike dhe miratimi i një bari kërkojnë njëfarë kohe, pritjet të shihet efekti real i kësaj rregulloreje mbi disponueshmërinë e produkteve të miratuara për fëmijët në Evropë [73-76].

Zhvillimi i medikamenteve pediatrike ekzistuese nuk është gjithmonë optimal [15, 72, 77]. Kjo është e kuptueshme, pasi të dhënat shkencore të ndikimit të aspekteve të teknologjisë farmaceutike, të produkteve pediatrike, janë të pamjaftueshme për pacientët e vegjël [78]. Për më shumë, tabletat janë miratuar për fëmijët nën 6 vjeç, edhe pse ata mund të mos jenë në gjendje t’i gëlltisnin tabletat [15, 77]. Prandaj, është shumë e rëndësishme të njihet se deri në cilën masë produktet e miratuara janë të përshtatshme për përdorim tek fëmijët.

Ekzistojnë katër lloje përshkrimesh kryesore të pamiratuara ose off-label [79]:

- Kur një formulim administrohet në një rrugë që nuk përshkruhet në Autorizimin për Tregtim. Për shembull, disa barna jepen nga goja, por janë formuluar për t’u përdorur si injeksion (p.sh. deksametazon tretësirë për injeksion jepet për përdorim nga goja tek foshnjat) ose tabletat copëtohen dhe jepen në rrugë orale si një pezulli.
- Kur jepen dozat e përshkruara. Disa produkte administrohen tek fëmijët pavarësisht paralajmërimeve që të mos përdoren. Dopamina dhe Dobutamina përdoren tek fëmijët por Përmbledhja e Karakteristikave të Produktit të tyre shënon “siguria dhe efikasiteti nuk është provuar tek fëmijët”. Loperamid jepet tek foshnjat dhe fëmijët e vegjël për trajtimin e diarresës, edhe pse Përmbledhja e Karakteristikave të Produktit shënon se përdorimi tek fëmijët nën moshën 4 vjeç është i kundëririnduar.
- Kur medikamentet ose formulimet përdoren pa një Autorizimin të vlefshëm për Tregtim. Ndonjëherë një produkt mjekësor, edhe pse njihet përdorimi i tij për një sëmundje të caktuar, mund të mos jetë miratuar asnjëherë ose dikur ka pasur një Autorizimin për Tregtim, i cili nuk është më i vlefshëm ose është ndërprerë.

- Kur medikamentet përdoren në studimet klinike. Në këtë kategori, produktet mjekësore kanë filluar të vlerësohen në një studim klinik dhe si rezultat ato akoma nuk kanë marrë një Autorizim për Tregtim. Zakonisht, këto studime mbështeten nga prodhuesit farmaceutikë dhe zbatimi fillon vetëm pas miratimit të programit nga Autoritetet lokale. Shpeshherë përshkrimi i këtyre medikamenteve vazhdon edhe pas mbarimit të studimit dhe përpara se të merret autorizimi.

Në disa studime të kryera në vende të ndryshme të Evropës është treguar se ka një mungesë të formulimeve farmaceutike pediatrike, veçanërisht për barnat kardiovaskulare dhe disa gastrointestinale [80, 81]. Problemi madhor me sëmundjet kardiovaskulare dhe gastrointestinale është se ato janë relativisht të rralla dhe për këtë arsye kompanitë farmaceutike nuk janë të motivuara financiarisht për të investuar në këtë popullatë pacientësh [82]. Si rrjedhim, aplikimi i terapisë farmakologjike për mjekimin e këtyre sëmundjeve tek fëmijët, në shumicën e rasteve, bazohet në modifikimin e barnave për të rriturit dhe ekstrapolimim e dozave të përdorura për të rriturit.

Për arsyet e mësipërme, objektivi i parë i këtij studimi ishte vlerësimi i disponibilitetit dhe përshtatshmërisë të medikamenteve dhe lëndëve vepruese për grupet pediatrike, të miratuara në Republikën e Shqipërisë, të barnave të përzgjedhura për mjekimin e sëmundjeve kardiovaskulare dhe gastrointestinale. Objektivi i dytë ishte përcaktuar statusin të pamiratuara ose off-label të barnave të përzgjedhura.

2.1.1 Metodika e punës

Me ndihmën e regjistrit të barnave të miratuara në Republikën e Shqipërisë nga Agjencia Kombëtare e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore dhe Ministria e Shëndetësisë, deri më 10 Prill 2015, u identifikuan medikamentet e regjistruara për lëndët vepruese të përzgjedhura [83].

Në këtë studim u përzgjedhën lëndët vepruese vijuese, të cilat për lehtësi shprehje të dhënash dhe paraqitjen e rezultateve, u ndanë në dy grupe kryesore bazuar në llojin e sëmundjeve për të cilat përdoren:

- Medikamentet për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare:
 - ACE Inhibitorë: Kaptopril, Ramipril dhe Enalapril
 - Antagonistë të receptorëve të Kalciumit: Nifedipinë, Verapamil dhe Amlodipinë
 - β – Bllokues: Propranolol, Karvedilol dhe Atenolol
- Medikamentet për trajtimin e sëmundjeve gastrointestinale:
 - Antagonistë të receptorëve histaminikë H_2 : Ranitidinë. Nga klasa e antagonistëve të receptorëve histaminikë H_2 në Shqipëri është e miratuar vetëm Ranitidina. Për këtë arsye nga kjo klasë u studiua vetëm kjo lëndë vepruese.
 - Frenues të Pompës Protonike: Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol dhe Rabeprazol

Gjithsej u studiuan 202 produkte mjekësore të autorizuara në Republikën e Shqipërisë; 118 barna të autorizuara nga lëndët vepruese të përzgjedhura për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare dhe 84 barna të autorizuara nga lëndët vepruese të përzgjedhura për trajtimin e sëmundjeve gastrointestinale.

Sipas ligjit Nr. 105/2014 “Për barnat dhe shërbimin farmaceutik”, i cili zbatohet për barnat për përdorim njerëzor të prodhuara në mënyrë industriale, të destinuara për t’u vendosur në tregun e Republikës së Shqipërisë, aplikimi dhe dhënia e autorizimit për tregtim kryhen pranë Agjencisë për:

- a) barnat e prodhuara në vendin tonë;
- b) barnat që kanë marrë autorizim për tregtim dhe që qarkullojnë në njërin nga vendet e Bashkimit Evropian, Shteteve të Bashkuara të Amerikës, Kanada, Turqi, Zvicër, Izrael, Japoni, Australi;
- c) barnat e prodhuara në vendet e Ballkanit, vetëm kur kanë marrë autorizim për tregtim dhe qarkullojnë në vendin e tyre, si dhe në një nga vendet e Bashkimit Evropian;
- d) barnat e pajisura me autorizim tregtimi nga Agjencia Evropiane e Barnave (EMA) ose Administrata e Ushqimit dhe Barnave (FDA) e Shteteve të Bashkuara të Amerikës.

Autorizim i tregtimit është dokumenti i lëshuar nga Agjencia, i cili vërteton se bari përmbush standardet mbi sigurinë, cilësinë dhe efikasitetin. Ky autorizim është i vlefshëm për pesë vjet dhe është i rinovueshëm për periudha pesëvjeçare, me kërkesë të mbajtësit të autorizimit për tregtim [84].

Regjistri i barnave të miratuara në Republikën e Shqipërisë përditësohet çdo muaj dhe përmban të gjitha barnat e miratuara në Republikën e Shqipërisë nga Agjencia Kombëtare e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore, në bashkëpunim me Ministrinë e Shëndetësisë. Produktet mjekësore të miratuara i referohen një doze të vetme ose një forme farmaceutike të vetme, të vëllime për preparatet e lëngëta në të njëjtën përqendrim ose të sasisë së pluhurit për tretësit. Nga regjistri i barnave, për çdo medikament, u morën karakteristikat kryesore: emri tregtar i miratuar, lënda vepruese, doza dhe forma farmaceutike e miratuar.

Regjistri i barnave nuk lejon ekstraktimin e medikamente të disponueshme në treg dhe të lëndëve vepruese të klasifikuara sipas grupmohës në të cilën përdoren. Për këtë arsye u analizuan Fletë-udhëzueset që ndodhen në kutinë e paketimit dhe/ose Përmbledhja e Karakteristikave të Produktit.

Rregullorja për dhënien e autorizimit për tregtimin të barnave e të klasifikimit të tyre në Republikën e Shqipërisë, deklaron se përmbajtja e informacionit të Përmbledhjes së Karakteristikave të Produktit dhe Fletë-udhëzueset, duhet të jetë e njëjtë me informacionin e miratuar në vendin e origjinës të Autorizimit për Tregtim të deklaruar në momentin e aplikimit për regjistrim [85]. Duke u bazuar në këtë rregullore, informacioni i Përmbledhjes së Karakteristikave të Produktit dhe Fletë-udhëzuesve u kontrollua në

bazën e të dhënave të Medicines Compendium, Shoqatës Irlandeze të Kujdesit Shëndetësor Farmaceutik, Agjencisë së Barnave të shteteve referente si: Kroaci, Slloveni, Maqedoni dhe Itali [86-91]. Në rastet kur ndonjë produkt nuk u gjend në bazat e të dhënave të deklaruara mësipër, informacioni për Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit dhe Fletë-udhëzueset u mor nga dokumentacioni i zotëruar nga Agjencia Kombëtare e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore të Shqipërisë. Këto baza të dhënash u kontrolluan për periudhën Prill deri në Qershor 2015.

Nga informacioni i fletë-udhëzueseve dhe Përmbledhjes së Karakteristikave të Produktit u analizuan seksionet: forma farmaceutike, indikacionet terapeutike, posologjia dhe mënyra e administrimit.

Një vëmendje e veçantë iu kushtua përshtatshmërisë sipas moshës së medikamenteve të përzgjedhura. Aspekti i parë i investiguar ishte nëse doza e rekomanduar përshkruhet tek fëmijët sipas klasifikimit në kategori të moshës pediatrike: foshnjat e lindura para kohe, foshnjat e lindura në kohë, foshnjat dhe të vegjlit, fëmijët dhe adoleshentët. Klasifikimi i kategorive të moshës pediatrike është paraqitur në Tabelën 2.1.

Tabela 2. 1 Klasifikimi i moshës pediatrike [92].

Përkufizimi	Mosha
Foshnjat e lindur para kohe	
Foshnjat e lindura në kohë	0 – 27 ditë
Foshnjat dhe të vegjlit	28 ditë – 23 muajsh
Fëmijët	2 – 11 vjeç
Adoleshentët	12 deri në 16-18 vjeç (në varësi të rajonit)

Aspekti i dytë i investiguar ishte nëse format farmaceutike të produkteve të miratuara, të marra në studim, ishin të përshtatshme për përdorim tek fëmijët.

Nëse forma farmaceutike u konsiderua si jo e përshtatshme (p.sh. tableta 150 mg për fëmijë 3 vjeç), u verifikua prania e një forme farmaceutike alternative (p.sh. forma farmaceutike e lëngët) për të njëjtën mënyrë administrimi. Për më tepër, për format farmaceutike të ngurta (tabletat ose tabletat e veshura me film) u analizua prania e vijës ndarëse për të mundësuar, atëherë kur kërkohet, përfundimin e dozave më të vogla. Nëse produkti kishte vijë ndarëse, e cila mundësonte thyerjen në doza më të vogla, kjo formë farmaceutike u konsiderua e përshtatshme për fëmijët. Në rastin e kapsulave u verifikua nëse Përmbledhja e Karakteristikave të Produktit dhe/ose Fletëudhëzuesja jep informacion për mundësinë e hapjes së kapsulave dhe administrimit të përmbajtjes së tyre duke e përzier me lëngje. Kur kjo ishte e parashikuar, atëherë kapsula u konsiderua e përshtatshme për përdorim tek fëmijët.

Burimet kryesore të informacionit për të përcaktuar statusin “të pamiratuara” ose “off-label” të barnave të përzgjedhura në këtë studim ishin literatura lokale për barnat më të

përdorura në praktikën pediatrike dhe si referencë dytësore u përdor Manuali i Dozimeve Pediatrike [62, 63].

2.1.2 Materialet e shqyrtuara

Për mbledhjen e të dhënave të produkteve mjekësore të përzgjedhura për këtë studim u shqyrtuan Përmbledhjet e Karakteristikave të Produktit dhe Fletë-udhëzueset e miratuar, në bazat e të dhënave të Autoriteteve vijuese:

- Regjistri i barnave të miratuara në Republikën e Shqipërisë
- Medicines Compendium Angli
- Shoqata Irlandeze e Kujdesit Shëndetësor Farmaceutik
- Agjencia e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore e Shqipërisë
- Agjencia e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore e Kroacisë
- Agjencia e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore e Sllovenisë
- Agjencia e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore e Maqedonisë
- Agjencia e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore e Italisë
- Pediatria, botim i katërt
- Manuali i Dozimeve Pediatrike, botimi 17

Këto baza të dhënash u kontrolluan për periudhën Prill deri në Qershor 2015.

2.1.3 Mbledhja e të dhënave

Për qëllim të këtij studimi të dhënat u ndanë në dy kategori kryesore:

1. Të dhënat për disponueshmërinë e medikamenteve të lëndëve vepruese të përzgjedhura bazuar në informacionin e Përmbledhjes së Karakteristikave të Produktit dhe Fletë-udhëzuesit për indikacionet, posologjinë dhe mënyrën e administrimit.
2. Përshtatshmëria e medikamenteve për popullatën pediatrike, duke investiguar nëse doza e rekomanduar përshkruhet tek fëmijët sipas kategorive të moshës pediatrike (Tabela 2.1) dhe nëse format farmaceutike të produkteve të miratuara ishin të përshatshme për përdorim tek fëmijët.

Për vlerësimin e disponueshmërisë dhe përshtatshmërisë së medikamenteve u mblodhën dhe u analizuan këto të dhëna:

- Emri tregtar i miratuar për lëndët vepruese të përzgjedhura.
- Lënda vepruese
- Doza e miratuar
- Forma farmaceutike e miratuar, si: tabletë, kapsulë, tretësirë për injeksion apo formë farmaceutike e lëngët që përdoret nga goja.
- Zotëruesi i Autorizimit për Tregtim
- Data e miratimit të Autorizimit të Tregtimit

- Indikacionet e miratuara
- Posologjia
- Grupmosha e miratuar për përdorim
- Mënyra e administrimit
- Prania e vijës ndarëse në tableta
- Informacion mbi hapjen e përmbajtjes së kapsulave

Për të përcaktuar statusin “të pamiratuara” ose “off-label” të barnave të përzgjedhura nga burimet e disponueshme u mbledhën këto të dhëna:

- Grupmosha në të cilën përshkruhet bari
- Dozimi i zakonshëm i përshkruar
- Rruga e administrimit

2.2 PËRCAKTIMI STATISTIKOR I NDARJES SË TABLETAVE

Shumë medikamente që përdoren tek fëmijët nuk janë të disponueshme në formulime për përdorim pediatrik. Shumica e barnave që tregtohen janë të synuara për të rriturit dhe janë forma farmaceutike të ngurta (si tableta, kapsula ose pluhura). Për të përdorur këto forma farmaceutike të ngurta nevojitet ndarja e tabletave në pjesë më të vogla (p.sh. për gjysmë, ¼ ose 1/8) ose hapja dhe ndarja e përmbajtjes së kapsulave ose pluhurave për të përfutur njësi dozimi të përshtatshme për fëmijët [17, 47].

Ndarja e tabletave është një praktikë e zakonshme dhe e njohur, veçanërisht në komunitetin e të moshuarve dhe popullatës pediatrike [20-22, 93, 94]. Ndarja e tyre ka disa avantazhe, të tilla si:

- Përfutimi i dozave më të vogla kur mungojnë alternativat në treg. Ndonjëherë, kur kërkohet një dozë e vogël, preferohet ndarja e tabletave sesa riformulimi në një formë të lëngshme apo në formë pluhuri [21].
- Ndarjet e përfutura janë më të lehta për t'u gëlltitur. Kjo është veçanërisht e rëndësishme për tabletat në përmasa të mëdha [19, 95].
- Ndarja e tabletave jep minimizim të kostove. Nga ndarja e tabletave reduktohet numri i tabletave që nevojiten për atë dozë, duke reduktuar kështu si kostot e kompanive prodhuese, po ashtu edhe ato të farmacive dhe pacientëve [96, 97].

Pavarësisht përparësive të sipërpërmendura, nga ndarja e tabletave, mund të lindin probleme të tilla si:

- Vështirësi në ndarjen e tyre. Ndarja e tabletave është veçanërisht e vështirë për personat e moshuar dhe tabletat me përmasa të vogla janë të vështira të ndahen [94]. Në një studim të kryer në Gjermani me barnat ACE Inhibitorë rezultoi se 25 % e barnave të përfshira në studim u konsideruan që nuk mund të ndahen [31].
- Ndarje jo e barabartë. Ndarja e pabarabartë e tabletave mund të çojë në ndryshueshmëri të dozës së kërkuar [25, 98]. Në një studim të kryer me 34 barna antihipertensive u raportua se shumë pjesë të ndara kishin një devijim të peshës më shumë se 10 % nga pesha e pritur [24].
- Humbja e masës, si rezultat i pluhurizimit dhe fragmentimit, gjatë ndarjes. Humbja e masës çon në humbjen e dozës. Në një studim të kryer për barnat antikoagulantë oralë u raportua një humbje e masës deri në 14 % nga ndarja në gjysmë të tabletave dhe deri në 27 % nga ndarja në çerek të tyre [26].

Në këtë studim u vlerësua përcaktimi statistikor i ndarjes së tabletave të Ranitidinës 150 mg dhe Enalapril 20 mg, në gjysmë dhe në çerek.

Ranitidina është një antagonist i receptorëve histaminikë H₂, e cila pakëson sekretimin e lëngut gastrik. Përdoret në ulçerat gastrike dhe duodenale, refluksin gastro-efozageal (RGE) dhe parandalimin e ulçerave dytësore. Përdoret tek të porsalindurit dhe fëmijët, përkatësisht në dozat 1.5 – 2 mg/kg/24h, q12h dhe 1 – 5 mg/kg/24h, q6-8h [62]. Në tregun shqiptar Ranitidina klorhidrat është e miratuar si formë farmaceutike e ngurtë, tabletë e veshur me film dhe në dozën 150 mg.

Enalapriili përdoret në kardiologjinë pediatrike për mjekimin e hipertensionit dhe insuficiencës kardiake. Doza fillestare e rekomanduar është 2.5 mg për pacientët me

peshë trupore nga 20 mg deri në < 50 kg dhe 5 mg për pacientët me peshë trupore \geq 50 kg [62, 63, 99]. Në Shqipëri janë të miratuara dhe tregtohen tabletat në dozat 10 mg dhe 20 mg. Në tregun tonë, nuk ka forma farmaceutike të lëngëta të miratuara, të përshtatshme për t'u përdorur tek fëmijët, të cilët kanë vështirësi në gëlltitjen e tabletave ose kapsulave.

Qëllimi i këtij studimi ishte vlerësimi i saktësisë së ndarjes së tabletave të Ranitidinës 150 mg dhe Enalaprilit 20 mg, duke përdorur një ndarëse tabletash.

2.2.1 Metodika e punës

Për realizimin e këtij studimi u zgjodhën tabletat e Ranitidinës bazuar në praninë ose jo të vijës ndarëse. Për praninë e vijës ndarëse në tableta, u analizuan të gjithë produktet e miratuara në Shqipëri, si forma farmaceutike të ngurta (tableta ose tableta të veshura me film), të cilat përmbajnë Ranitidinë Klorhidrat 150 mg dhe Enalapril Maleat 20 mg.

Analiza u krye për 22 produkte, të cilat tregtohen në farmacitë e vendit tonë. Përkatësisht rezultuan 12 produkte mjekësore në formën e tabletave të veshura me film që përmbajnë 150 mg Ranitidinë klorhidrat dhe 10 produkte mjekësore në formën e tabletave që përmbajnë 20 mg Enalapril maleat.

Pas identifikimit të produkteve u analizua prania e vijës ndarëse. Për këtë qëllim u analizua nëse tabletat kishin vijë ndarëse në njërën anë të tabletës, vijë ndarëse në të dyja anët e tabletës dhe nëse nuk kishin vijë ndarëse. Skematikisht tabletat e studiuara bazuar në praninë e vijës ndarëse paraqiten në Figurën 2.1.

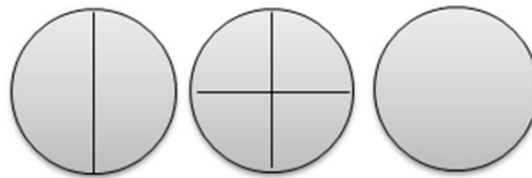


Figura 2. 1 Paraqitje skematike e tabletave të testuara bazuar në llojin e vijës

Nga shqyrtimi i tabletave të Ranitidinës 150 mg, të miratuar dhe tregtuar në vendin tonë, rezultoi se: 2 produkte kishin tableta me vijë ndarëse në njërën anë, për 1 produkt tabletat kishin vijë ndarëse në të dyja anët dhe për 9 produkte tabletat nuk kishin vijë ndarëse. Bazuar në këtë analizë u përzgjedhën tre produktet, nga tre prodhues të ndryshëm, si të përshtatshme për realizimin e këtij studimi.

Nga analiza e tabletave të Enalapril 20 mg, të miratuara dhe tregtuar në vendin tonë, rezultoi se: 7 produkte kishin tableta me vijë ndarëse në njërën anë, për 1 produkt tabletat kishin vijë ndarëse në të dyja anët dhe për 2 produkte tabletat nuk kishin vijë ndarëse. Bazuar në këtë analizë u përzgjedhën tre produktet, nga tre prodhues të ndryshëm, si të përshtatshme për realizimin e këtij studimi.

Për vlerësimi e saktësisë së ndarjes së tabletave të Ranitidinë 150 mg dhe Enalapril 20 mg, u ndoqën këto etapa vijuese [100, 101]:

- **Hapi i parë**

Për secilin tip të tabletave (me vijë ndarëse në njërën anën, me vijën ndarëse në të dyja anët dhe pa vijë ndarëse), të produkteve Ranitidinë 150 mg dhe Enalapril 20 mg, u morën 100 tableta.

- **Hapi i dytë**

Secila tabletë e plotë u peshua dhe u shënua pesha e çdo tablete.

- **Hapi i tretë**

Tabletat e plota, të secilit tip të përzgjedhur, u ndanë në gjysmë me ndihmën e një ndarësi tabledash (figura 2.2).

- **Hapi i katërt**

U mat pesha e një gjysme. Nënkuptoheq që apriori i njëjti rezultat statistikor është dhe për gjysmën tjetër.

- **Hapi i pestë**

Të gjithë gjysmat e tabletave u ndanë përsëri, duke përfuar kështu çerek tablete.

- **Hapi i gjashtë**

U matën peshat e një çerek ($\frac{1}{4}$). Apriori i njëjti rezultat statistikor është dhe për çerekun tjetër.

Në mungesë të kriterëve zyrtarë për njëtrajtshmërinë e peshës në tabletat që janë ndarë, Farmakopea Amerikane ka vendosur kriterë për peshën për tabletat e plota. Bazuar në këtë standard, çdo tabletë duhet të jetë 15 % (ose intervalet e besimit 85% to 115%) të dozës ose peshës së pritur dhe devijimi standard nuk duhet të jetë më i madh se 6 % [102]. Pothuajse i njëjti standard përdoret edhe nga Farmakopea Evropiane për tabletat e plota. Shumë studime të kryera përdorin modifikim të kriterëve të këtyre dy farmakopeve dhe aplikimin e tyre për vlerësimin e njëtrajtshmërisë së peshës së përfuar nga ndarja në gjysmë dhe/ose çerek të tabletave [29, 31, 98, 103]. Meqenëse kriteri i mëposhtëm, modifikim i kriterit të Farmakopesë Evropiane, është aplikuar në studime të tjera për të ekzaminuar saktësinë e ndarjes së tabletave, i njëjti kriter u aplikua edhe në studimin tonë për peshat e tabletës së plotë, gjysmë dhe çerek bazuar në peshën mesatare [18, 27, 28].

Kriteret e përdorura në këtë studim janë si vijojnë:

- Ndarja ideale e tabletave të plota është përfundimi i gjysmë dhe çerek tabledash brenda intervalit të besimit të peshës 85 % - 115 %.
- Tabletat e kalojnë provën e njëtrajtshmërisë së peshës nëse jo më shumë se një gjysmë dhe një çerek ishin jashtë intervalit 85 % - 115 % dhe brenda intervalit 75 % - 125 % dhe nëse Devijimi Relativ Standard (RSD) ishte ≤ 10 %.
- Tabletat nuk e kalojnë provën e njëtrajtshmërisë së peshës nëse më shumë se gjysmë dhe një çerek ishin jashtë intervalit 85 % - 115 % ose nëse ndonjë prej gjysmave dhe çerekëve ishin jashtë intervalit 75 % - 125 %.

2.2.2 Materiale dhe pajisje

Ky studim u realizua duke përdorur gjithsej 6 produkte mjekësore që tregtohen në vendin tonë. Këto produkte u blenë në farmacitë e vendit tonë. Përkatësisht u përzgjedhën 3 produktet që përmbajnë Ranitidinë klorhidrat 150 mg dhe 3 produkte që përmbajnë Enalapril maleat 20 mg.

Karakteristikat kryesore të secilit produkt të testuar me përmbajtje Ranitidinë klorhidrike 150 mg, sipas prodhuesit, përshkrimit të tabletës dhe pranisë së vijës ndarëse janë paraqitur në Tabelën 2.2.

Tabela 2. 2 Karakteristikat e tabletave Ranitidinë të testuara

Lënda vepruese	Forma/Doza	Prodhues	Përshkrimi i tabletës	Vija ndarëse
Ranitidinë klorhidrat	Tableta të veshura me film 150 mg	TAD Pharma GmbH	Të bardha, ovale	Vijë ndarëse në njërin anë të tabletës
Ranitidinë klorhidrat	Tableta të veshura me film 150 mg	Menarini Group	Ngjyrë të bardhë në të verdhë, lehtësisht bikonvekse	Vijë ndarëse në të dy anët e tabletës
Ranitidinë klorhidrat	Tableta të veshura me film 150 mg	Profarma sh.a.	Të bardha, ovale	Pa vijë ndarëse

Karakteristikat kryesore të secilit produkt të testuar me përmbajtje Enalapril maleat 20 mg, sipas prodhuesit, përshkrimit të tabletës dhe pranisë së vijës ndarëse janë paraqitur në Tabelën 2.3.

Tabela 2. 3 Karakteristikat e tabletave Enalapril të testuara

Lënda vepruese	Forma/Doza	Prodhues	Përshkrimi i tabletës	Vija ndarëse
Enalapril maleat	Tableta 20 mg	Kwizda Pharma GmbH	E kuqe në të verdhë, bikonvekse, me mbishkrimin “KWIZDA” në njërin anë	Vijë ndarëse në njërin anë të tabletës
Enalapril maleat	Tableta 20 mg	1A Pharma GmbH	Ngjyrë portokalli, me mbishkrimin “EN 20” në njërin anë	Vijë ndarëse në të dy anët e tabletës
Enalapril maleat	Tableta 20 mg	Merck Sharp & Dohme	Ngjyrë pjeshke, tabletë në formë cilindrike bikonvekse, me mbishkrimin “MSD714” në njërin anë	Pa vijë ndarëse

Krahas produkteve të sipërpërmendura, për vlerësimin e saktësisë së ndarjes së tabletave të Ranitidinë 150 mg dhe Enalapril 20 mg u përdorën edhe aparaturat e mëposhtme:

- Peshore analitike Denver Instrument modeli APX – 200, kapaciteti maksimal i peshimit 200 g, lexueshmëria 0.1 mg dhe lineariteti ± 0.2 mg.
- Ndarës tabletash prodhuar nga MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Gjermani (Exakt® Tabletteileiler).

Matjet u realizuan pranë laboratorit shkencor të Universitetit të Mjekësisë Tiranë, Fakulteti i Farmacisë me anën e peshores analitike të paraqitur në figurën 2.2 dhe ndarja e tabletave kryer me ndarësin e tabletave të paraqitur në figurën 2.2.



Figura 2. 2 Peshore analitike Denver Instrument modeli APX – 200



Figura 2. 3 Pamje të ndarësit të tabletave të përdorur në këtë studim

2.2.3 Mbledhja e të dhënave dhe përpunimi statistikor

Matjet u realizuan pranë laboratorit shkencor të Universitetit të Mjekësisë Tiranë, Fakulteti i Farmacisë me anën e peshores analitike Denver Instrument modeli APX – 200.

Për qëllim të këtij studim dhe bazuar në metodikën e përshkruar më sipër, për secilin produkt të testuar u mblodhën të dhënat vijuese:

- Pesha e tabletave të plota, gjysmë dhe çerek tabletat e përfutuara.
- U llogarit pesha mesatare dhe devijimi standard (\pm) për secilin produkt, të tabletave të plota, gjysmë dhe çerek tabletave të përfutuara nga ndarja.
- U llogarit intervali i besimit për peshën (shprehur në përqindje dhe mg), për secilin produkt, të tabletave të plota, gjysmë dhe çerek tabletave të përfutuara nga ndarja.
- U përcaktua numri i tabletave të ndara (përkatesisht $\frac{1}{2}$ dhe $\frac{1}{4}$) pesha e të cilave bie në intervalet e përcaktuara.
- U llogarit devijimi standard relativ (%) për secilin tip tabletash.

Të gjitha matjet e përfutuara nga peshimi u ruajtën në tabela të veçanta Excel. Pesha mesatare, devijimi standard, intervali i besimit, numri i tabletave të ndara, pesha e të cilave bie në intervalet e përcaktuara dhe devijimi standard relativ u njësuan me anën e Microsoft Office Excel 2010.

2.3 EKSPIENTËT POTENCIALISHT TË DËMSHËM NË PRODUKTET PEDIATRIKE OTC

Prodhimi i formulimeve për pacientët pediatrikë është një sfidë unike. Bari ideal duhet të jetë efektiv, të tolerohet mirë, i qëndrueshëm, i lehtë për t'u përdorur dhe të ketë shije të pëlqyeshme [37]. Produktet mjekësore janë një përzierje komplekse, e cila përveç lëndës vepruese përmban edhe përbërës të tjerë të quajtur eksipientë.

Eksipientët janë përbërës të rëndësishëm të produkteve mjekësore për procesin e prodhimit. Ata sigurojnë një sërë karakteristikash, të tilla si tretshmërinë, biodisponibilitetin dhe qëndrueshmërinë e produktit përfundimtar. Interesimi rreth sigurisë së eksipientëve farmaceutikë është rritur si rezultat i rritjes së raportimit të efekteve të padëshirueshme, veçanërisht tek pacientët pediatrikë [33, 36, 104, 105]. Në ngjashmëri me lëndët vepruese, në shumicën e rasteve të dhënat e sigurisë së eksipientëve bazohen në të dhënat e marra nga të rriturit. Për këtë arsye, shpeshherë ka mungesë të informacionit rreth sigurisë dhe pranueshmërisë së tyre lidhur me grupmoshën dhe zhvillimin e fëmijës [15].

Popullata pediatrike konsiderohet si grupmosha më e cënueshme kur vlerësohen efektet e padëshirueshme të eksipientëve. Kjo vjen kryesisht si rezultat i papjekurisë së organeve dhe ndryshimeve në profilin farmakokinetik dhe farmakodinamik krahasuar me të rriturit [106]. Mundësia për reaksione të padëshirueshme të lidhura me dozën të eksipientëve është veçanërisht shqetësuese tek foshnjat për shkak të papjekurisë së funksionit hepatic dhe renal [107]. Pacientët pediatrikë mund të kenë më vështirësi në metabolizimin ose eliminimin e eksipientëve të një produkti mjekësor krahasuar me të rriturit [108].

Përdorimi i eksipientëve potencialisht të dëmshëm në popullatën pediatrike nuk është i rrallë, pasi ata janë të pranishëm në shumë produkte mjekësore, të cilat përdoren masivisht [109, 110]. Një studim i kryer në Angli tregoi se në 12,132 medikamente u gjetën 3,816 eksipientë. Si rezultat i pranisë së eksipientëve, barnat e studiuara kishin 710 ngjyra të ndryshme, 896 shije të ndryshme dhe 140 aroma të ndryshme [111].

Kompanitë farmaceutike janë të detyruara të përshkruajnë të gjithë eksipientët në fletë-udhëzueset e produkteve dhe të përshkruajnë në paketimin e jashtëm eksipientët me veprim të njohur. Pavarësisht kësaj, shumë mjekë kur përshkruajnë barna nuk i kanë parasysh eksipientët që përmban një produkt i caktuar. Informacioni dhe njohja e eksipientët është veçanërisht i rëndësishëm për barnat që merren pa recetë mjekësore (barnat OTC).

Objektivi i këtij studimi ishte analizimi i pranisë së eksipientëve me efekt të njohur të dëmshëm, veçanërisht në popullatën pediatrike, në produktet pediatrike OTC të miratuara në Republikën e Shqipërisë.

2.3.1 Metodika e punës

Bazuar në ligjin nr. 105/2014 “Për barnat dhe shërbimin farmaceutik”, barnat klasifikohen në:

- a) Barna që i nënshtrohen recetës mjekësore.
- b) Barna që nuk i nënshtrohen recetës mjekësore, quhen ndryshe barna OTC [84].

Barnat OTC ose që nuk i nënshtrohen recetës mjekësore janë të gjithë ato barna të cilat nuk plotësojnë kushtet vijuese [84]:

- a) Përbëjnë rrezik të drejtpërdrejtë ose jo të drejtpërdrejtë, edhe kur përdoren me korrektësi, në rastet kur përdoren jashtë kontrollit mjekësor.
- b) Përdoren shpesh dhe në masë të gjerë në mënyrë jo të saktë dhe si rezultat mund të përbëjnë një rrezik të drejtpërdrejtë ose jo të drejtpërdrejtë për shëndetin.
- c) Përmbajnë lëndë ose përgatesa të tyre, veprimi dhe/ose efektet negative i të cilave kërkon hulumtim të mëtejshëm.
- d) Përshkruhen nga mjeku për t’u marrë në rrugë parenterale.

Për kryerjen e këtij studimi dhe identifikimin e produkteve që do të analizohen u përdor lista e barnave OTC të miratuara në Republikën e Shqipërisë. Kjo listë miratohet me Urdhër të Ministrit të Shëndetësisë.

Nga lista e barnave OTC, u përzgjedhën të gjithë produktet mjekësore pediatrike të lëngshme ose që në momentin e përdorimit kthehen në formulime të lëngshme. Më konkretisht u përzgjedhën format farmaceutike vijuese:

- Tretësira për përdorim nga goja
- Shurupe
- Pezullitë për përdorim nga goja
- Pika për përdorim nga goja, tretësirë ose emulsion
- Granula për shurup
- Pluhura ose granula për tretësirë për përdorim nga goja
- Pluhura ose granula për pezulli për përdorim nga goja
- Pluhura ose granula efervescente
- Tableta efervescente

U analizuan Përmbledhjet e Karakteristikave të Produktit dhe/ose Fletë-udhëzuesit për të ekstraktuar produktet mjekësore që përdoren në popullatën pediatrike.

Gjithsej rezultuan 159 produkte pediatrike OTC të regjistruara në Republikën e Shqipërisë deri më Maj 2016. Nga lista e barna OTC, për produktet e përzgjedhura, u mbajtën shënim karakteristikat kryesore: emri tregtar i miratuar, lënda vepruese, doza dhe forma farmaceutike e miratuar.

Barnat OTC të përzgjedhura përfshijnë: analgjezikë/antipiretikë, antiacidë, antianemikë, antidiarëikë/antiinflamatorë/antiinfektivë intestinalë, kundër meteorizmit, antigripalë, antihelmintikë, antihistaminikë, antiinflamatorë, antitusivë, dekonjestantë, produkte me përmbajtje minerale dhe/ose vitaminash, mukolitikë, probiotikë dhe produkte me përmbajtje bimore (tabela 2.4).

Tabela 2. 4 Produktet mjekësore OTC të analizuara

Grupi	Lëndët vepruese	Numri i produkteve
Analgjezikë / Antipiretikë	Acid acetilsalicilik + acid askorbik	1
	Metamizol	1
	Paracetamol	17
	Paracetamol + acid askorbik	3
	Paracetamol + Kodeinë	1
Antiacidë	Hidroksid alumini dhe magnezi	3
Antianemikë	Kripëra të hekurit	1
Antidiarreikë / Antiinflamatorë / Antiinfektivë intestinalë	Nifuroksazid	2
Kundër meteorizmit	Simetikon	2
Antigripalë	Paracetamol + Acid askorbik + Fenilefrinë	3
	Paracetamol + Klorfeniraminë + Dekstrometorfan + Pseudoefedrinë	1
	Paracetamol + Klorfeniraminë + Fenilefrinë /Pseudoefedrinë	4
	Paracetamol + Oksolaminë + Klorfeniraminë	1
Antihelmintikë	Mebendazol	1
	Pirantel embonat	1
Antihistaminikë	Cetirizinë	5
	Klorfenaminë	1
	Desloratadinë	3
	Levocetirizinë	2
Antiinflamatorë	Loratadinë	6
	Ibuprofen	16
Antitusivë	Acid mefenamik	1
	Butamirat	2
	Kodeinë + Benzaldehid + Tolu balsam + Timë	1
	Dekstrometorfan	3
Dekongjestantë	Levodropropizinë	2
	Pseudoefedrinë + Triprolidinë	2
Mineralesh dhe/ose vitamina	Multivitamina dhe/ose minerale	7

Mukolitikë	Acetilcisteinë	14
	Ambroksol	15
	Bromheksinë	8
	Karbocisteinë	12
	Sobrerol	1
Probiotikë	Bifidobakterium animalis	3
Produkte bimore	Produkte me përmbajtje bimore të ndryshme	13
Totali		159

Eksipientët e pranishëm për secilin produkt mjekësor u identifikuan nga shqyrtimi i Përmbledhjes së Karakteristikave të Produktit dhe/ose Fletë-udhëzuesve. Informacioni i Përmbledhjes së Karakteristikave të Produktit dhe Fletë-udhëzuesve u kontrollua në bazën e të dhënave të Medicines Compendium, Shoqatës Irlandeze të Kujdesit Shëndetësor Farmaceutik, Agjencisë së Barnave të shteteve referente si: Kroaci, Slloveni, Maqedoni dhe Itali [86-91]. Këto baza të dhënash u kontrolluan për periudhën Prill deri në Qershor 2016. Në rastet kur ndonjë produkt nuk u gjend në bazat e të dhënave të deklaruara më sipër, informacioni për praninë e eksipientëve është marrë nga Fletë-udhëzueset që ndodhen në kutinë e paketimit.

Eksipientët u ndanë në dy kategori kryesore: në eksipientë potencialisht të dëmshëm në pediatri dhe në eksipientë potencialisht të sigurt. Klasifikimi dhe identifikimi i eksipientëve potencialisht të dëmshëm u bë në bazë të publikimit “Zgjedhja e formulimeve për popullatën pediatrike” të Agjencisë Evropiane të Barnave [15]. Eksipientët, për të cilat u shqyrtua prania në produktet pediatrike OTC të përzgjedhura, janë paraqitur në tabelën 2.5.

Tabela 2. 5 Eksipientët potencialisht të dëmshëm të studiuar

Funksioni në formulime	Eksipientët potencialisht të dëmshëm të studiuar
Konservues	Alkool benzilik Benzoat natriumi Acid benzoik Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
Ëmbëlsues	Sukrozë Fruktozë Sorbitol Ksilitol Aspartam
Tretës/Lëndë mbushëse	Laktozë Etanol Propilenglikol

Ngjyrues	E verdhë kinoline E verdhë sunset Eritrozinë Tartrazinë
Lëndë veshëse	Acid metakrilik dhe etilakrilat kopolimer
Total	18 eksipientë potencialisht të dëmshëm

Eksipientët e sipërpërmendur u mbajtën shënim për secilin prej produkteve të studiuara.

2.3.2 Materialet e shqyrtuara

Për mbledhjen e të dhënave të produkteve mjekësore të përzgjedhura për këtë studim u shqyrtuan Përmbledhjet e Karakteristikave të Produktit dhe Fletë-udhëzueset e miratuara, bazuar në të dhënat e Autoriteteve vijuese:

- Lista e barnave OTC të miratuara në Republikën e Shqipërisë
- Medicines Compendium Angli
- Shoqata Irlandeze e Kujdesit Shëndetësor Farmaceutik
- Agjencia e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore e Shqipërisë
- Agjencia e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore e Kroacisë
- Agjencia e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore e Sllovenisë
- Agjencia e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore e Maqedonisë
- Agjencia e Barnave dhe Pajisjeve Mjekësore e Italisë
- Fletë-udhëzues të produkteve mjekësore që tregtohen në Shqipëri
- “Zgjedhja e formulimeve për popullatën pediatrike” publikim i Agjencisë Evropiane të Barna

Këto baza të dhënash u kontrolluan për periudhën Prill deri në Qershor 2016.

2.3.3 Mbledhja e të dhënave

Për investigimin e pranisë së eksipientëve të dëmshëm për popullatën pediatrike në produktet pediatrike OTC të miratuara në Shqipëri u mbledhën dhe u analizuan këto të dhëna:

- Emri tregtar i miratuar për lëndët vepruese të përzgjedhura.
- Lënda vepruese
- Doza e miratuar
- Forma farmaceutike e miratuar
- Indikacionet dhe grupi terapeutik
- Grupmosha e miratuar për përdorim
- Mënyra e administrimit
- Eksipientët e përdorur në procesin e prodhimit

2.4 REALIZIMI I SHURUPIT EX-TEMPORE TË RANITIDINËS DUKE PËRDORUR TABLETAT QË TREGTOHEN

Rreth 80 % e barnave që tregtohen për të rriturit nuk janë të miratuara për përdorim tek pacientët pediatrikë. Vetëm 5 nga 80 barnat më të përdorura tek të porsalindurit dhe foshnjat janë të miratuara për përdorim pediatrik. Për më tepër, barnat e pamiratuara për përdorim pediatrik janë, në përgjithësi, në formulime të papërshtatshme për përdorim tek foshnjat dhe fëmijët [112, 113].

Mungesa e miratimeve pediatrike nuk nënkupton domosdoshmërisht se barnat janë të paefektshme, të pasigurta ose të kundëringduara tek fëmijët. Shumë nga këto barna përshkruhen rregullisht për përdorim tek pacientët pediatrikë. Megjithatë kjo gjë krijon sfida të rëndësishme për farmacistët [112]. Nuk është e mundur të përdoren tabletat dhe kapsulat tek një i porsalindur, foshnjë apo fëmijë i vogël. Për shembull, si mund të përdoret ranitidina në dozat 1.5 – 2 mg/kg/24h, q12h dhe 1 – 5 mg/kg/24h, q6-8h, përkatësisht tek të porsalindurit dhe fëmijët kur është e miratuar vetëm si tableta të veshura me film 150 mg? [62]. Një formë farmaceutike e lëngët do të ishte më e përshtatshme, por do jetë e qëndrueshme si tretësirë dhe përsa kohë?

Pavarësisht përpjekjeve për të përmirësuar dhe rritur disponueshmërinë e produkteve të përshtatshme të miratuara dhe mjekësore të prodhuara për fëmijë, produktet ex-tempore janë ende të nevojshme për të siguruar që disponohen doza dhe formëdoza të sakta dhe efektive për të arritur terapinë optimale të medikamentit për fëmijët.

Përgatitja ex-tempore është një tipar i përdorimit të medikamenteve të pamiratuara dhe përfshin modifikimin e produkteve mjekësore që tregtohen, të tilla si:

- Përgatitja e pezullive ose pluhurave nga tabletat.
- Përgatitja e një produkti nga materiale të papërpunuara individuale.

Në vend të përgatitjeve ex-tempore, në praktikën mjekësore përdoret gjerësisht ndarja e formave farmaceutike të ngurta në pjesë më të vogla për të arritur dozën e kërkuar tek fëmijët apo hapja e përmbajtjes së kapsulave dhe përdorimi i përmbajtjes së tyre, në formë pezullish apo tretësirash duke e përzier me lëngje.

Aplikimi i galenikës klinike është një mënyrë që përshkruhet të jenë në gjendje të kapërcejnë problemet e lidhura me mungesën e medikamenteve të miratuara për fëmijët [1].

Qëllimi i këtij studimi është përgatitja e shurupit ex-tempore të RH duke u nisur nga tabletat dhe përcaktimi i qëndrueshmërisë.

Ranitidina bën pjesë në klasën e quajtur antagonistë të receptorëve H₂ me formulë kimike $N[2-[[[5-[(\text{dimetilamino})\text{metil}]-2\text{-furanil}]\text{metil}]\text{tio}]\text{etil}]-N'-\text{metil}-2\text{-nitro}-1,1\text{-etenediamine}$ dhe masë molekulare 350.87 [114, 115]. Karakteristikat e tretshmërisë së saj janë: e tretshme në ujë (1.8 mg/ml), 45 % (ë/v) 2-hidroksipropil- β -ciclodekstrin (7.0 mg/ml), acid acetik, metanol, etanol (<1 mg/ml) dhe e patretshme në kloroform [116]. Ranitidina është një antagonist i receptorëve histaminikë H₂. Në sajë të lidhjes specifike me receptorët H₂, ranitidina frenon veprimin e histaminës kështu që frenon sekretimin e acidit gastrik gjatë ditës, si edhe gjatë natës. Ranitidina ul aciditetin dhe vëllimin e lëngut gastrik. Pas administrimit oral, ajo përthithet shumë shpejt dhe arrin përqendrimin më të

lartë në serum pas 2 ose 3 orësh. Ranitidina metabolizohet në mëlçi dhe jashtëqitet kryesisht me urinë. Një dozë e vetme është e efektshme për më shumë se 12 orë [117-122].

2.4.1 Metodika e punës

Në këtë punë eksperimentale është ndjekur metodika vijuese:

- Formulimi dhe vlerësimi i shurupit ex-tempore të Ranitidinës klorhidrike duke përdorur tabletat e disponueshme në treg.
- Studimi i qëndrueshmërisë duke përdorur metodën e spektrofotometrisë UV-VIS

2.4.2 Materiale dhe pajisje

Puna eksperimentale u realizua duke përdorur reagentë dhe pajisje që rekomandohen në literaturën e shqyrtuar. Krahas enëve të zakonshme laboratorike, për vlerësimin e qëndrueshmërisë së shurupit ex-tempore të Ranitidinës u përdorën edhe aparaturat e mëposhtme:

- Peshore analitike Denver Instrument modeli APX – 200, kapaciteti maksimal i peshimit 200 g, lexueshmëria 0.1 mg dhe lineariteti ± 0.2 mg.
- Spektrofotometër UV-VIS Cary 50 Scan, VARIAN
- UltraBasic pH metër, modeli UB 10, Denver Instrument
- Përzierës elektrik
- Enë kimike qelqi
- Shishe qelqi

2.4.3 Reagentë

Reagentët e përdorur gjatë formulimit dhe vlerësimit të qëndrueshmërisë së shurupit janë kimiko-analitikë:

- Standard Ranitidinë klorhidrike prodhuar nga Shijiazhuang Pharma, Kinë..
- Tabletat Ranitidinë 150 mg u blenë në farmacitë e tregut tonë, me emrin tregtar Ranitidine 150 mg, të prodhuara nga firma Profarma sh.a., Shqipëri. Çdo tabletë e veshur me film përmban ranitidinë klorhidrat ekuivalent me 150 mg ranitidinë bazë. Përbërës të tjerë: celulozë mikrokristallore, amidon i prexhelatinizuar, stearat magnezi, dioksid silici koloidal, talk, kroskarmelozë natriumi dhe Opadry II i bardhë [123].

2.4.4 Përgatitja e shurupit të Ranitidinës 15 mg/ml

Për përgatitjen e shurupit u ndoq kjo procedurë [124]:

- Në një havan u trituruan tabletat e Ranitidinës 150 mg derisa u formua një pluhur i imët.

- Pluhurit të përftuar iu shtua një sasi e vogël tretësire bazë, kjo e fundit u formua nga përzierja e ujit të distiluar dhe shurupit të thjeshtë, për të formuar një pastë.
- Pastaj u shtua pjesë-pjesë tretësira bazë, duke e përzier vazhdimisht me thupër qelqi.
- Përmbajtja e havanit u transferua në një cilindër të graduar.
- Në havan u hodh përsëri tretësirë bazë për shpëlarje dhe kjo u hodh në cilindër. Në cilindrin e graduar u shtua tretësirë bazë, derisa u arrit vëllimi total prej 120 ml.
- Në fund përmbajtja e cilindrit u transferua në shishe qelqi.

Për qëllim studimi u përgatitën dy lote shurupi ex-tempore të Ranitidinës klorhidrike duke përdorur tabletat e disponueshme në treg, të cilat u ruajtën në temperaturë 25°C dhe 4°C, të mbrojtura nga drita.

Skema e formulimit të shurupit të Ranitidinës jepet në Tabelën 2.6.

Tabela 2. 6 Formulimi i shurupit të Ranitidinës

Përbërësit	Formulimi
Ranitidinë 150 mg tableta të veshura me film	12 tableta
Ujë i distiluar dhe Shurup i thjeshtë deri në	120 ml

Veçmas, u përgatit shurupi i thjeshtë, sipas procedurës që vijon [125]:

- Për përgatitjen e shurupit të thjeshtë, sheqeri u hodh në ujë të distiluar të nxehtë dhe përzierja u la të valojë rreth 5 minuta, duke e përzier vazhdimisht me thupër qelqi.
- Shurupi u plotësua deri në 100 ml me ujë të distiluar të nxehtë.
- U filtrua me letër filtri akoma kur ishte i nxehtë dhe u transferua në shishe qelqi të thatë dhe të pajisur me tapë.

Skema e përgatitjes së shurupit të thjeshtë jepet në Tabelën 2.7.

Tabela 2. 7 Formulimi i shurupit të thjeshtë

Përbërësit	Sasitë
Sakarinë	64 g
Ujë i distiluar deri në	100 ml

Të dy lotet e përgatitura të shurupit ex-tempore të Ranitidinës klorhidrike iu nënshtruan kontrollit organoleptik, përcaktimit të ngjyrës, shijes dhe erës. Gjithashtu, shurupet iu nënshtruan përcaktimit të pH dhe studimeve të qëndrueshmërisë.

2.4.5 Kontrolli organoleptik

Me anën e inspektimit të shurupeve të përgatitura u përcaktua ngjyra, era dhe shija (Figura 2.4) [126].

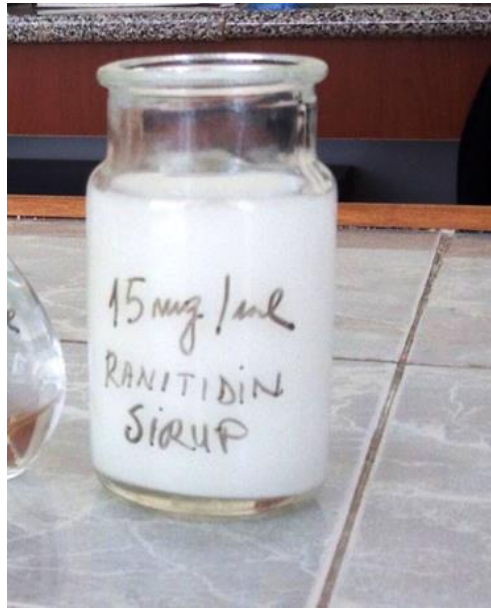


Figura 2. 4 Pamje e shurupit të porsa përgatitur

2.4.6 Përcaktimi i vlerës së pH

Përcaktimi i vlerës së pH është një parametër i rëndësishëm për verifikimin nëse forma farmaceutike është apo jo acaruese. Ky përcaktim realizohet në tretësirat ujore, pomadat, xhelet ose kremrat. Vlerat e pH për shurupin ex-tempore të përgatitur u matën me anën e UltraBasic pH metër, modeli UB 10, Denver Instrument, pranë laboratorit shkencor të Universitetit të Mjekësisë Tiranë, Fakulteti i Mjekësisë, Departamenti i Farmacisë, të paraqitur në figurën 2.5.

Përpara matjes pH metri u kalibrua me anën e tretësirave buferike me pH = 4 dhe pH = 7.

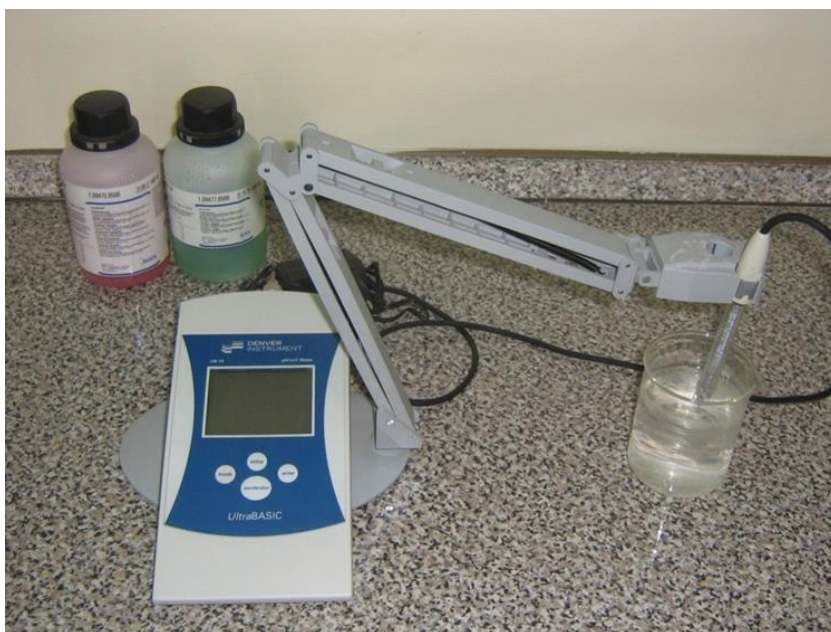


Figura 2. 5 UltraBASIC pH metër, modeli UB 10, Denver Instrument

2.4.7 Përcaktimi i përmbajtjes së lëndës vepruese

Përmbajtja e Ranitidinës në formulimet e përgatitura u krye nëpërmjet spektrofotometrisë UV-VIS.

Matjet u realizuan pranë laboratorit shkencor të Universitetit të Mjekësisë Tiranë, Fakulteti i Mjekësisë, Departamenti i Farmacisë me anën e spektrofotometritë UV-VIS modeli Cary 100 Varian, të paraqitur në figurën 2.6.

Duke u bazuar në të dhënat e literaturës së mbledhur, u ndoqën etapat vijuese:

- **Përgatitja e tretësirës standarde.**

U peshua me kujdes, me anën e peshores analitike Denver Instrument modeli APX – 200, 100 mg lëndë e pastër ranitidinë klorhidrike. Kjo sasi u tret në 100 ml ujë të distiluar, duke përfutur përqendrimin 1 mg/ml.

- **Përcaktimi i gjatësisë së valës maksimale – λ_{max}**

Matjet fotometrike të absorbancës kryhen zakonisht në gjatësinë e valës që i korrespondon pikut të absorbimit, sepse matjet në gjatësinë e valës maksimale sigurojnë ndjeshmërinë më të lartë, përzgjedhshmërinë më të lartë, përpikmërinë më të mirë dhe mundësinë më të vogël për shmangie nga ligji i Berit [127, 128].

Nga skanimi i standardit të ranitidinë klorhidrike me përqendrim 0.01 mg/ml, në 300 – 400 nm, përzgjedhëm gjatësinë e valës që i korrespondonte vlerës maksimale të absorbancës, $\lambda_{max} = 315 \text{ nm}$ [58, 129].



Figura 2. 6 Spektrofotometër UV-VIS Cary 50 Scan – VARIAN

- **Përgatitja e tretësirës së mostrës**

Nga shurupi i përgatitur morëm 1 ml dhe e tretëm në 100 ml ujë të distiluar. Kjo tretësirë u përzje në ultratinguj për 15 minuta dhe më pas u filtrua. Nga filtrati morëm sasinë e nevojshme, e cila u hollua dhe më pas u skanua në spektrofotometrin UV-VIS Varian, në gjatësinë e valës maksimale 315 nm kundrejt ujit si blank.

- **Ndërtimi i lakores së kalibrimit**

Për përcaktimin e përqendrimit të mostrës është i nevojshëm ndërtimi i lakores së kalibrimit. Duke u nisur nga tretësira standarde me përqendrim 1 mg/ml, krijuam tretësira të ranitidinës klorhidrike në ujë të distiluar me përqendrime të ndryshme, rreth vlerave të pritshme të mostrës. U realizuan matjet e absorbancave të këtyre tretësirave në $\lambda_{max} = 315$ nm kundrejt ujit si blank. Vlerat e përftuara paraqiten në tabelën 3.17 dhe figurën 3.12.

Përmbajtja e lëndës vepruese e shurupit ex-tempore të Ranitidinës klorhidrike u përcaktua tretur 1 ml të shurupit të përgatitur në 100 ml ujë të distiluar e më pas e përziemë për rreth 15 minuta. Nga kjo tretësirë u morën përsëri 1 ml dhe u tretën në 10 ml ujë të distiluar, duke marrë përqendrimin 0.015 mg/ml ranitidinë klorhidrike. Tretësira u filtrua dhe më pas u vlerësua me anën e spektrofotometrisë UV – VIS në 315 nm kundrejt ujit si blank. Të dhënat paraqiten në tabelën 3.36.

Përcaktimi sasior i ranitidinës klorhidrike në shurupet e përgatitura u realizua nga lakorja e kalibrimit të standardit të ranitidinës klorhidrike.

2.4.8 Studimi i qëndrueshmërisë

Për vlerësimin e qëndrueshmërisë së shurupeve të përgatitura ato u ruajtën në dy kushte:

- Në temperaturë dhome, në 25°C, të mbrojtura nga drita
- Në frigorifer, në temperaturë 4°C, të mbrojtura nga drita.

Përcaktimi i qëndrueshmërisë dhe analiza sasiore u bë me anën e metodës spektrofotometrike.

Shurupeve iu bë vlerësimi i karakteristikave fizike si: ndryshimi i paraqitjes; ngjyra, era, shija dhe pH.

Të gjitha vlerat e përfuara të këtyre parametrave paraqiten në tabelën 3.37, tabelën 3.38, tabelën 3.39, tabelën 3.40 dhe tabelën 3.41.

2.4.9 Përpunimi statistikor i të dhënave

Të dhënat e përfuara janë shprehur si mesatare e tyre \pm devijimin standard (SD). Çdo matje është përsëritur tre herë.

Ndryshimet janë konsideruar statistikisht të rëndësishme për vlera të $p < 0.05$, testi Student.

Përpunimi statistikor u realizua me ndihmën e programit Microsoft Office Excel 2010.

III REZULTATE DHE DISKUTIME

3.1 VLERËSIMI I DISPONUESHMËRISË, PËRDORIMI I PAMIRATUAR DHE OFF-LABEL SË BARNAVE PEDIATRIKE

Gjithsej u studiuuan 202 produkte mjekësore të autorizuara në Republikën e Shqipërisë; 118 barna të autorizuara nga lëndët vepruese të përzgjedhura për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare dhe 84 barna të autorizuara nga lëndët vepruese të përzgjedhura për trajtimin e sëmundjeve gastrointestinale.

3.1.1 Barnat e përzgjedhura për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare

Për grupin e barnave të përzgjedhura, për mjekimin e sëmundjeve kardiovaskulare u studiuuan në total 118 produkte mjekësore: 5 produkte mjekësore të miratuara që përmbajnë Kaptopril, 18 produkte mjekësore të miratuara që përmbajnë Ramipril, 17 produkte mjekësore të miratuara që përmbajnë Enalapril, 17 produkte mjekësore të miratuara që përmbajnë Nifedipinë, 9 produkte mjekësore të miratuara që përmbajnë Verapamil, 19 produkte mjekësore të miratuara që përmbajnë Amlodipinë, 1 produkt mjekësor i miratuar që përmban Propranolol, 24 produkte mjekësore të miratuara që përmbajnë Karvedilol dhe 8 produkte mjekësore të miratuara që përmbajnë Atenolol. Disponueshmëria e medikamenteve dhe lëndëve vepruese për barnat e përzgjedhura paraqitet në Tabelën 3.1.

Tabela 3. 1 Rezultatet e barnave të përzgjedhura për mjekimin e sëmundjeve kardiovaskulare

Lënda vepruese	Grupi terapeutik	Indikacionet e miratuara	Grupmosha e miratuar	Forma dhe doza e miratuar	Numri i barnave të miratuara
Kaptopril	ACE Inhibitorë	Hipertension, Insuficiencë kardiake	Pacientë pediatrikë: > 18 vjeç; Të rritur	Tableta; 25 mg dhe 50 mg	5
Ramipril	ACE Inhibitorë	Hipertension, Insuficiencë kardiake	Të rritur	Tableta; 2,5 mg, 5 mg dhe 10 mg	18
Enalapril	ACE Inhibitorë	Hipertension, Insuficiencë kardiake	Pacientë pediatrikë: me peshë trupore 20 kg deri në < 50 kg dhe pacientë me peshë trupore ≥ 50 kg; Të rritur	Tableta; 5 mg, 10 mg dhe 20 mg	17

Nifedipinë	Antagonistë të receptorëve të Kalciumit	Hipertension	Të rritur	Tableta të veshura me film me çlirim të modifikuar dhe tableta të veshura me film; 10 mg, 20 mg, 30 mg dhe 60 mg	17
Verapamil	Antagonistë të receptorëve të Kalciumit	Aritmi	Të rritur	Tableta të veshura; 40 mg dhe 80 mg	9
Amlodipinë	Antagonistë të receptorëve të Kalciumit	Hipertension	Pacientë pediatrik: 6 - 17 vjeç; Të rritur	Tableta; 5 mg dhe 10 mg	19
Propranolol	β – Bllokues	Hipertension, Aritmi	Të rritur	Tableta; 40 mg	1
Karvedilol	β – Bllokues	Hipertension, Insuficiencë kardiake, anginë	Të rritur	Tableta; 3.125 mg, 6.25 mg, 12.5 mg dhe 25 mg	24
Atenolol	β – Bllokues	Hipertension, Aritmi	Të rritur	Tableta; 100 mg	8

Investigimi i Përmbledhjes së Karakteristikave të Produktit për barnat e studiuara tregoi se vetëm 41 (34.74 %) produkte mjekësore nga 118 të studiuara janë të miratuara edhe për përdorim tek fëmijët. Përkatësisht: 17 barna, të cilat përmbajnë Enalapril maleat në dozat 5 mg, 10 mg dhe 20 mg; 19 barna që përmbajnë Amlodipinë besilat në dozat 5 mg dhe 10 mg dhe 5 barna që përmbajnë Kaptopril në dozat 25 mg dhe 50 mg. Të gjithë produktet e tjera janë të miratuara vetëm për përdorim tek të rriturit. Për më tepër, të gjithë barnat janë forma farmaceutike orale të ngurta.

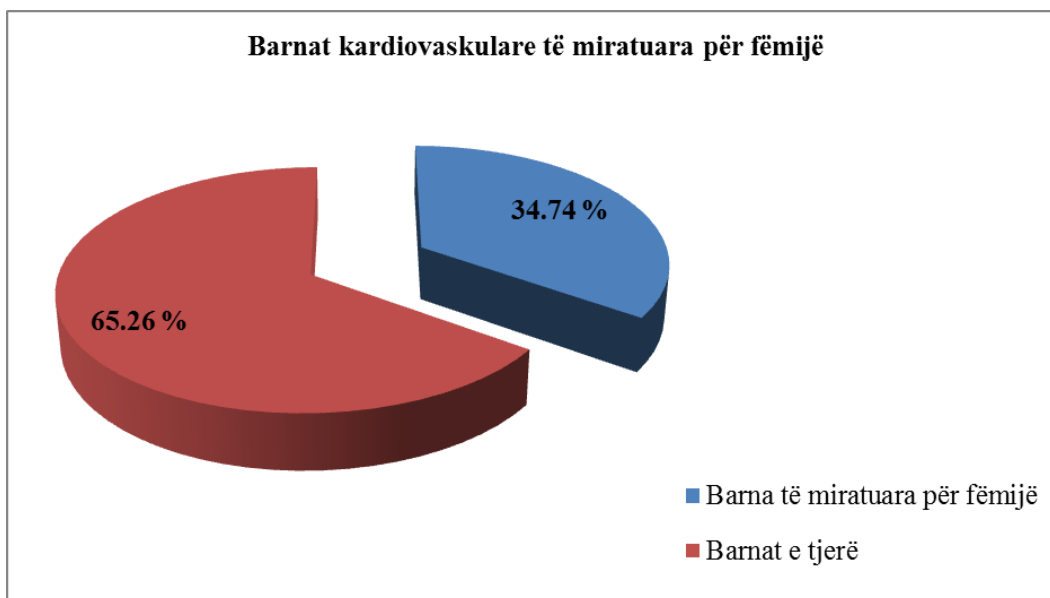


Figura 3. 1 Produktet mjekësore kardiovaskulare të miratuara për popullatën pediatrike

Vlerësimi i statusit “të pamiratuara” dhe “off-label” për lëndët vepruese të studiuara bazuar në krahasimin e të dhënave të mbledhura nga Përmbledhjes së Karakteristikave të Produktit dhe manualeve të përdorura në praktikën pediatrike paraqitet në tabelën 3.2.

Tabela 3. 2 Statusi “të pamiratuara” dhe “off-label” për lëndët vepruese kardiovaskulare

Lënda vepruese	Grupmosha pediatrike e miratuar	Dozimi i zakonshëm i përshkruar (përfshirë grupmoshën dhe rrugën e administrimit) [62, 63]	Statusi (pamiratuar/off-label)
Kaptopril	> 18 vjeç Doza fillestare rreth 0.3 mg/kg.	Neonatët: doza fillestare 0.05-0.1 mg/kg/dozë q8 – 24h. Foshnjat dhe të vegjlit: 0.15-0.3 mg/kg/dozë. Fëmijët: doza fillestare 0.3-0.5 mg/kg/dozë, max. 6 mg/kg/ditë ndarë në 2-4 doza. Fëmijë të rritur: doza fillestare: 6.25-12.5 mg/dozë çdo 8-12h, max. 6 mg/kg/ditë ndarë në 2-4 doza. Adoleshentë ≥ 18 vjeç: 25-100 mg/ditë ndarë në 2 doza.	Off-label: mosha
Ramipril	I pamiratuar për përdorim tek	Nuk ka studime për përdorim tek fëmijët.	

	fëmijët		
Enalapril	6 - 17 vjeç vetëm në hipertension: doza fillestare 2.5 mg për pacientë me peshë trupore 20 kg deri në < 50 kg dhe 5 mg për pacientë me peshë trupore ≥ 50 kg. Nuk rekomandohet për neonatët.	Neonatë: doza fillestare 0.1 mg/kg/ditë q24h. Pastaj titrohet deri në dozën e dëshiruar. Foshnjë dhe fëmijë: fillestare 0.1 mg/kg/ditë e ndarë në 1–2 dozë, titrohet max. 0.5 mg/kg/ditë. Adoleshentë: fillestare 2.5–5 mg/ditë, titrohet max. 40 mg/ditë.	Off-label: mosha
Nifedipinë	I pamiruar për përdorim tek fëmijët	Fëmijë: çlirim i menjëhershëm (urgjenca hipertensive): 0.25-0.5 mg/kg/dozë, max. 10 mg/dozë. çlirim i zgjatur (hipertension kronik): fillestare 0.25–0.5 mg/kg/ditë, 1–2 herë/ditë, tritohet max. 3 mg/kg/ditë - 120 mg/ditë. Adoleshentë ≥ 18 vjeç: çlirim i menjëhershëm (anginë): 10 mg 3 herë/ditë, max. 180 mg/24h. çlirim i zgjatur (hypertension): fillestare 30 mg në ditë, titrohet max. 120 mg/ditë.	Pamiruar
Verapamil	Jo i miruar për përdorim tek fëmijët	Fëmijë: 4-8 mg/kg/ditë ndarë në 3 doza.	Pamiruar
Amlodipinë	6 - 17 vjeç: doza fillestare 2.5 mg 1 herë në ditë, titrohet max. 5 mg 1 herë në ditë.	Fëmijë nga 6-17 vjeç: 2.5-5 mg në ditë.	
Propranolol	I pamiruar për përdorim tek fëmijët	Fëmijë dhe adoleshentë 1 – 17 vjeç: fillestare 1 – 2 mg/kg/ditë, 2–3 herë/ditë, titrohet max. 4 mg/kg/ditë - 640 mg/ditë.	Pamiruar
Karvedilol	I pamiruar për	Pak studime të kryera për fëmijë	Pamiruar

	përdorim tek fëmijët	deri në 17 vjeç: fillestare 0.05 mg/kg/dozë 2 herë/ditë, max. 3.125 mg 2 herë në ditë. Dozimi peditrik nuk është konfirmuar ende.	
Atenolol	I pamiratuuar për përdorim tek fëmijët	Fëmijë: fillestare 0.5-1 mg/kg/ditë 1 herë në ditë ose e ndarë në 2 doza, titrohet deri në max. 2 mg/kg/ditë.	Pamiratuuar

Vlerësimi i Përmbledhjes së Karakteristikave të Produktit për përshtatshmërinë sipas moshës të këtyre barnave bazuar në dozën e rekomanduar dhe për përshtatshmërinë e formave farmaceutike për përdorim tek fëmijët tregoi se format farmaceutike të miratuara janë: 78 % (n = 92 nga 118) tableta, 7.6 % (n = 9 nga 118) tableta të veshura (drazhe), 12.7 % (n = 15 nga 118) tableta të veshura me film me çlirim të modifikuar dhe 1.7 % (n = 2 nga 118) tableta të veshura me film. Asnjë nga lëndët vepruese e studiuara nuk ka formulime të lëngëta të miratuara, të cilat janë më të përshtatshme për përdorim tek fëmijët (Figura 3.2).

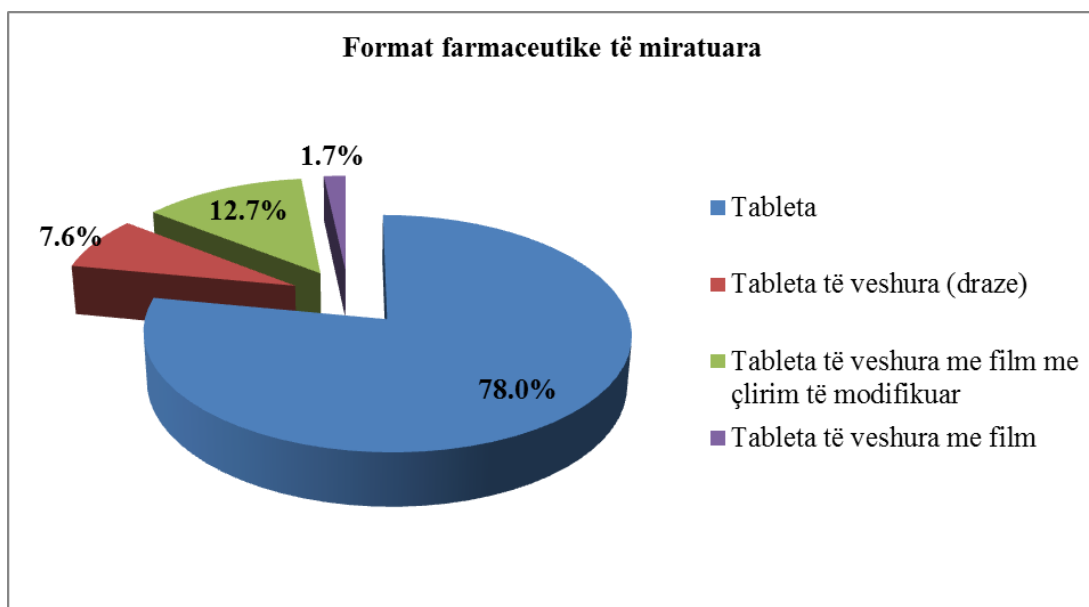


Figura 3. 2 Format farmaceutike të miratuara për barnat kardiovaskulare

Shqyrtimi i formave farmaceutike të miratuara (tableta, tableta të veshura, tableta të veshura me film me çlirim të modifikuar dhe tableta të veshura me film) për praninë e vijës ndarëse, për të mundësuar përfitim të dozave më të vogla, tregoi këto rezultate: 40.7 % (n = 48 nga 118) e produkteve mjekësore ishin pa vijë ndarëse, 53.4 % (n = 63 nga 118) kishin vijë ndarëse në një anë të tabletës, 3.4 % (n = 4 nga 118) kishin vijë ndarëse në të dy anët e tabletës dhe 2.5 % (n = 3 nga 118) informacioni për praninë ose jo të vijës ndarëse nuk ishte shprehur qartë në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit të analizuar (Figura 3.3).

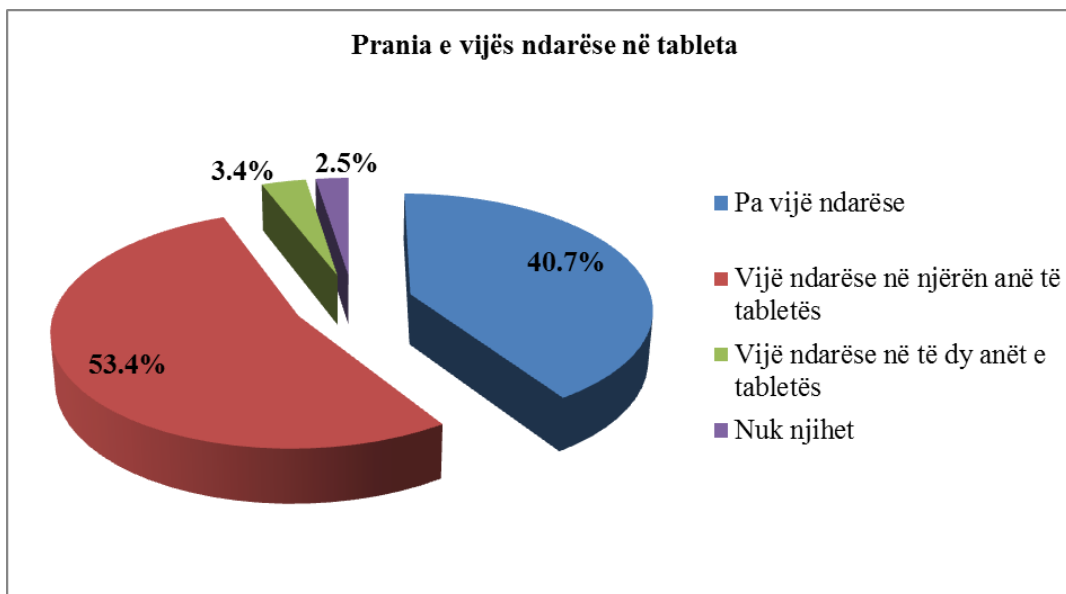


Figura 3. 3 Prania e vijës ndarëse në barnat kardiovaskulare

3.1.2 Barnat e përzgjedhura për trajtimin e sëmundjeve gastrointestinale

Disponueshmëria e barnave të përzgjedhura dhe e lëndëve vepruese paraqitet në tabelën 3.3. Në total u analizuan 84 barna të autorizuara nga lëndët vepruese të përzgjedhura: 20 produkte të miratuara që përmbajnë Ranitidinë, 23 produkte të miratuara që përmbajnë Omeprazol, 11 produkte të miratuara që përmbajnë Esomeprazol, 4 produkte të miratuara që përmbajnë Lansoprazol, 25 produkte të miratuara që përmbajnë Pantoprazol dhe 1 produkt i miratuar që përmban Rabeprazol.

Tabela 3. 3 Rezultatet e barnave të përzgjedhura për mjekimin e sëmundjeve gastrointestinale

Lënda vepruese	Grupi terapeutik	Indikacionet e miratuara	Grupmosha e miratuar	Forma dhe doza e miratuar	Numri i barnave të miratuara
Ranitidinë	Antagonistë të receptorëve histaminikë H ₂	Refluks gastro-efozageal, ulcër gastrike dhe duodenale, profilaksi të ulçerës duodenale	Të rritur; Fëmijë dhe adoleshentë nga 3 – 18 vjeç	Tableta të veshura me film 150 mg; Tretësirë për injeksion 50 mg/ml	20
Omeprazol	Frenues të Pompës Protonike	Refluks gastro-efozageal,	Të rritur; Fëmijë mbi 1 vjeç	Kapsula gastrorezistente 20 mg;	23

		ulcër gastrike dhe duodenale, sindromin Zollinger- Ellison, çrënjosje e Helicobacter pylori.		Pluhur për tretësirë për injeksion 40 mg/vial	
Esomeprazol	Frenues të Pompës Protonike	Ulcër gastrike dhe duodenale, refluks gastro- ezofageal	Të rritur; Adoleshentë > 12 vjeç	Tableta dhe kapsula gastrorezist ente 20 mg and 40 mg; Pluhur për tretësirë për injeksion 40 mg/vial	11
Lansoprazol	Frenues të Pompës Protonike	Ulcër gastrike dhe duodenale, refluks gastro- ezofageal, çrënjosje e Helicobacter pylori,; profilaksi të refluksit gastro- ezofageal	Të rritur; Adoleshentë > 12 vjeç	Kapsula 15 mg dhe 30 mg	4
Pantoprazol	Frenues të Pompës Protonike	Refluks gastro- ezofageal, ulcër gastrike dhe duodenale, Zollinger Ellison- syndrome, çrënjosje e Helicobacter pylori.	Të rritur	Tableta gastrorezist ente 20 mg dhe 40 mg; Pluhur për tretësirë për injeksion 40 mg/vial	25
Rabeprazol	Frenues të Pompës Protonike	Ulcër gastrike dhe duodenale,	Të rritur	Tableta gastrorezist ente 20 mg	1

		Refluks gastro-ezofageal, çrrënjosje e Helicobacter pylori.			
--	--	-------------------------------------------------------------	--	--	--

Vlerësimi i statusit “të pamiratuara” dhe “off-label” për lëndët vepruese të studiuara bazuar në krahasimin e të dhënave të mbledhura nga Përmbledhja së Karakteristikave të Produktit dhe manualeve të përdorura në praktikën pediatrike paraqitet në tabelën 3.4.

Tabela 3. 4 Statusi “të pamiratuara” dhe “off-label” për lëndët vepruese gastrointestinale

Lënda vepruese	Grupmosha pediatrike e miratuar	Dozimi i zakonshëm i përshkruar (përfshirë grupmoshën dhe rrugën e administrimit) [62, 63]	Statusi (pamiratuar/off-label)
Ranitidinë	Fëmijë nga 3 - 11 vjeç, peshë prupore mbi 30 kg: (ulcër peptike) 4 - 8 mg/kg/ditë dhe (refluks) 5 - 10 mg/kg/ditë Adoleshentë 12 – 18 vjeç: 150 mg 2 herë/ditë.	Prematurë < 2 javë: 2 mg/kg/ditë q12h. Fëmijë ≥ 1 muaj – 16 vjeç: 2-4 mg/kg/ditë një herë në ditë, max. 150 mg/ditë (në ulcër gastrike/duodenale) dhe 4-10 mg/kg/ditë në 2 doza, max. 300 mg/ditë (GERD). Adoleshentë ≥ 16 vjeç: 150 mg 2 herë/ditë.	Off-label: mosha
Omeprazol	Refluksi: ≥ 1 vjeç peshë trupore 10-20 kg: 10 mg një herë në ditë, max. 20 mg një herë në ditë. ≥ 2 vjeç peshë > 20 kg: 20 mg një herë në ditë, max. 40 mg një herë në ditë Ulcër duodenale shkaktuar nga H. pylori: Fëmijë > 4 vjeç – Adoleshentë: peshë 15 - 30 kg doza 10	Fëmijë 1 – 16 vjeç (GERD, ulcër): peshë 5 kg – 10 kg: 5 mg/ditë peshë 10 kg - ≤ 20 kg: 10 mg/ditë peshë > 20 kg: 20 mg/ditë Ulcër duodenale shkaktuar nga H. pylori: peshë 15-30 kg: 10 mg, 2 herë në ditë. peshë > 30 kg: 20 mg, 2 herë në ditë. Adoleshentë: 20 mg në ditë, max. 40 mg.	

	mg kombinuar me 2 antibiotikë peshë 31- 40 kg doza 20 mg e kombinuar me 2 antibiotikë dhe peshë > 40 kg doza 20 mg e kombinuar me 2 antibiotikë.		
Esomeprazol	> 12 vjeç 20 - 40 mg (refluks)	Fëmijë 1 – 11 vjeç (GERD): peshë < 20 kg: 10 mg në ditë peshë > 20 kg: 10 ose 20 mg në ditë. Adoleshentë 12-17 vjeç: 20 – 40 mg në ditë.	Off-label: moshë
Lansoprazol	> 12 vjeç si dozimi për të rritur. Të mos përdoret tek foshnjët.	Fëmijë 1-11 vjeç (GERD): peshë ≤ 30 kg: 15 mg në ditë peshë ≥ 30 kg: 30 mg në ditë Adoleshentë ≥ 12 vjeç si të rriturit	Off-label: moshë
Pantoprazol	I pamiruar për përdorim tek fëmijët	Të dhëna të pakta për moshën 6-13 vjeç, doza 0.5-1 mg/kg/ditë.	Pamiruar
Rabeprazol	I pamiruar për përdorim tek fëmijët	Adoleshentë ≥ 12 vjeç: GERD: 20 mg/ditë për 3 javë.	Pamiruar

Vlerësimi i Përmbledhjes së Karakteristikave të Produktit, të barnave të përzgjedhura, për grupmoshat e miratuara tregoi se 69 % (n = 58 nga 84) janë të miratuara për t'u përdorur edhe tek popullata pediatrike. Vetëm lëndët vepruese Pantoprazol dhe Rabeprazol janë të miratuara vetëm për përdorim tek të rriturit.

Analizimi i aspektit nëse doza e rekomanduar përshkruhet tek fëmijët bazuar në klasifikimin e moshës pediatrike dha këto të dhëna: 60.34 % (n = 35 nga 58) janë të miratuara për fëmijë dhe adoleshentë nga 3 – 18 vjeç dhe 39.66 % (n = 23 nga 58) janë të miratuara për t'u përdorur tek fëmijët mbi 1 vjeç (Figura 3.4).

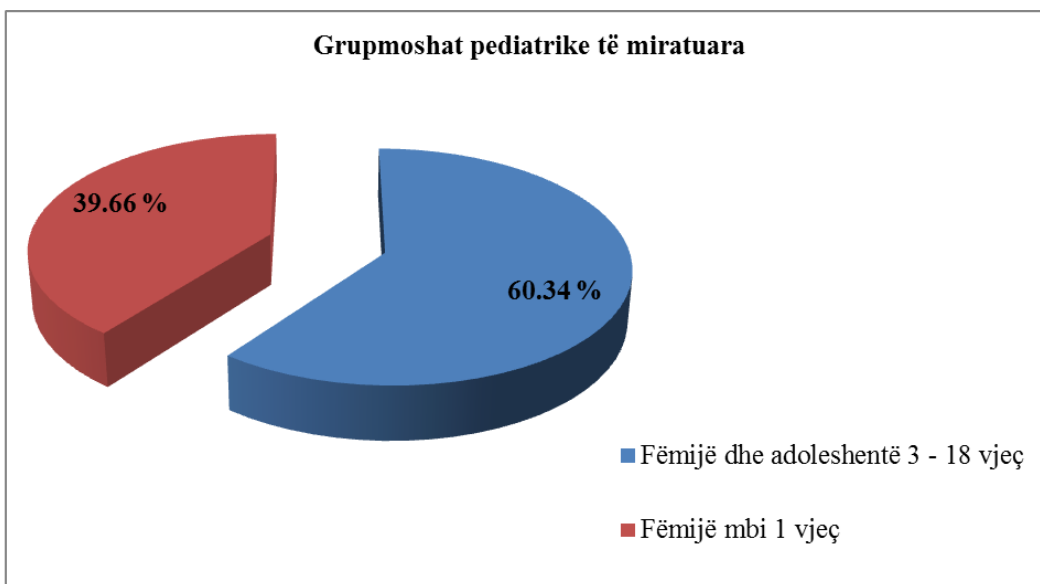


Figura 3. 4 Grupmosha e miratuar bazuar në dozën e përshkruar për fëmijët

Vlerësimi i Përmbledhjes së Karakteristikave të Produktit për përshtatshmërinë e formës farmaceutike për përdorim tek fëmijët, tregoi se produktet e përzgjedhura në këtë studim janë të miratuara si forma farmaceutike të ngurta dhe si tretësira për injeksion. Format farmaceutike të miratuara janë si në vijim: 14.3 % (n = 12 nga 84) tableta të veshura me film, 20.2 % (n = 17 nga 84) pluhur për tretësirë për injeksion, 28.6 % (n = 24 nga 84) kapsula gastrorezistente dhe 36.9 % (n = 31 nga 84) tableta gastrorezistente (Figura 3.5). Nga shqyrtimi i regjistrit të barnave të regjistruara nuk është gjetur asnjë miratim për forma farmaceutike të lëngëta të këtyre produkteve mjekësore, të cilat janë më të përshtatshme për t'u përdorur tek fëmijët.

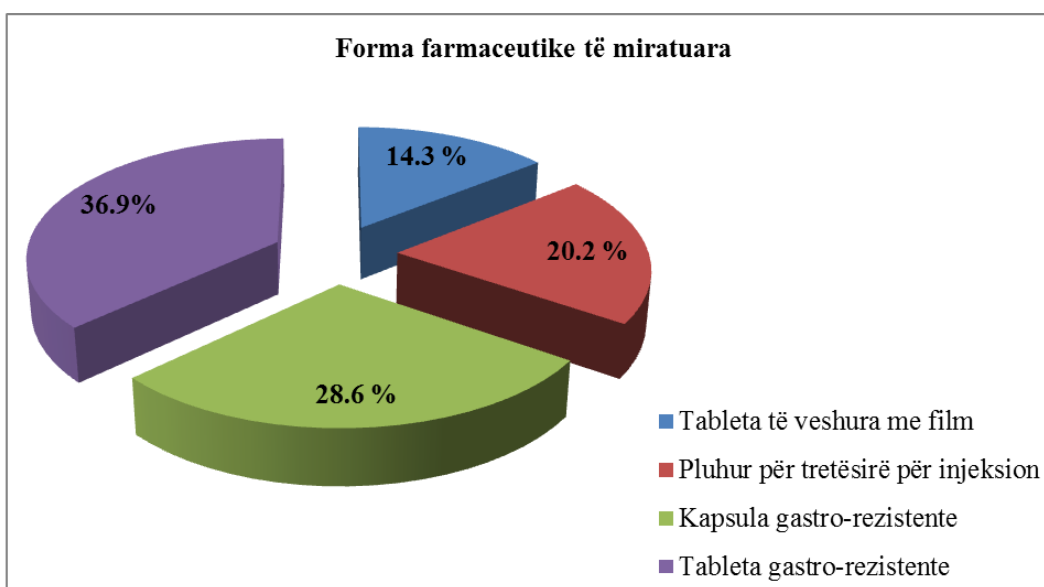


Figura 3. 5 Format farmaceutike të miratuara për barnat gastrointestinale

Rezultat për investigimin e formave të ngurta (tabletat ose tabletat e veshura me film) për praninë ose jo të vijës ndarëse, për të përfutur doza më të vogla, janë: nga 12 produkte mjekësore të miratuara, të cilat përmbajnë Ranitidinë 150 mg, 75 % (n = 9 nga 12) e tyre janë pa vijë ndarëse, 16.7 % (n = 2 nga 12) kanë vijë ndarëse në njërën anë të tabletës dhe 8.3 % (n = 1 nga 12) kanë vijë ndarëse në të dyja anët e tabletës (Figura 3.6).

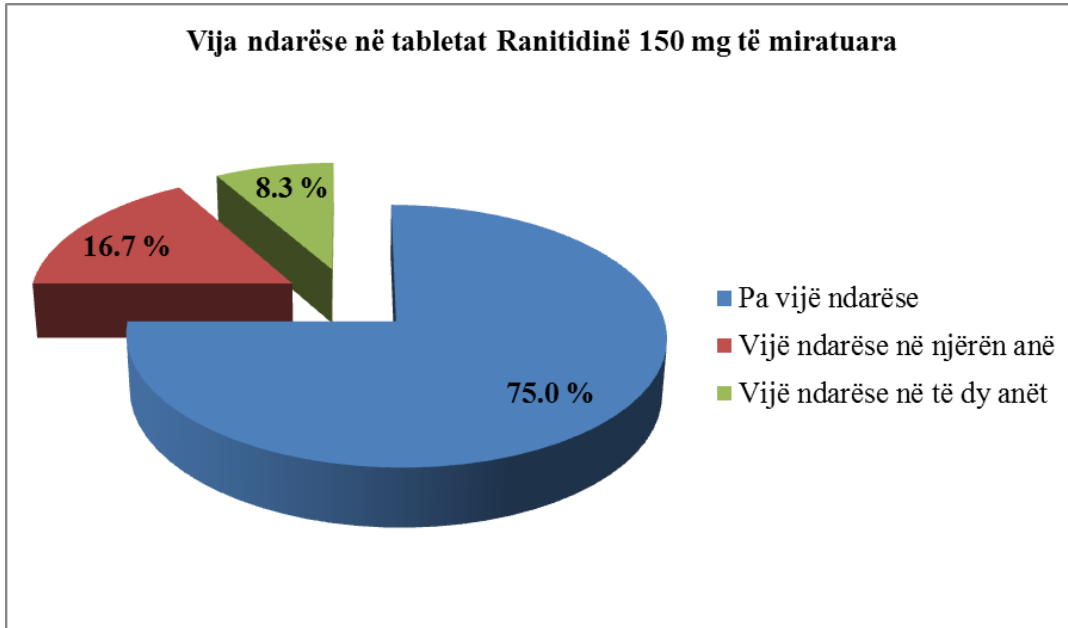


Figura 3. 6 Prania e vijës ndarëse në tabletat Ranitidinë 150 mg të miratuara

Për kapsulat u analizua informacioni në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit për mundësinë e hapjes së tyre dhe përdorimin e përmbajtjes në rrugë orale. Nga të gjithë barnat e analizuar të miratuara në formë farmaceutike kapsula ose/dhe kapsula gastrorezistente, informacioni ishte i pranishëm vetëm për Omeprazol 20 mg, si vijon: kapsulat mund të hapen, përmbajtja e tyre mund të përzihet me ujë ose lëngje dhe dispersioni duhet të merret menjëherë ose brenda 30 minutash pas përgatitjes.

Ky studim tregoi se 99 medikamente (nga 202 të studiuar), të cilat përmbajnë 7 lëndë vepruese nga grupet terapeutike të përzgjedhura, ishin të miratuara për t'u përdorur tek fëmijët. Medikamentet pediatrike ishin më së shumti të menduara për përdorim oral (nga goja). Përqindja e barnave për fëmijët ishte më e lartë tek grupi i barnave për mjekimin e sëmundjeve gastrointestinale (69 %, n = 58 nga 84) në krahasim me barnat e sistemit kardiovaskular (34.74 %, n = 41 nga 118). Në tabelën 3.5 paraqiten disponueshmëria e barnave dhe lëndëve vepruese të përzgjedhura për këtë studim, për secilin grup terapeutik. (Tabela 3.5).

Tabela 3. 5 Disponueshmëria e barnave dhe lëndëve vepruese për fëmijët sipas grupit terapeutik

Grupit terapeutik	Produktet mjekësore të miratuara			Lëndë vepruese të miratuara		
	Barna pediatrike	Të gjithë barnat	Përqindja pediatrike vs të gjithë barnave	Për fëmijë	Të gjithë lëndët vepruese	Përqindja pediatrike vs të gjithë lëndët vepruese
ACE Inhibitorë	22	40	55.0 %	2	3	66.6 %
Antagonistë të receptorëve të Kalciumit	19	45	42.2 %	1	3	33.3 %
β – Bllokues	0	33	0	0	3	0
Antagonistë të receptorëve histaminikë H ₂	20	20	100 %	1	1	100 %
Frenues të Pompës Protonike	38	64	59.4 %	3	5	60 %
Totali	99	202	49.0 %	7	15	46.66 %

Këto rezultate janë të krahasueshme me ato të gjetura nga studime të tjera të kryera për barnat pediatrike, si: në Mbretërinë e Bashkuar (59 %), Australi (38 %), Zelandën e Re (35 %) dhe në Shtetet e Bashkuara të Amerikës (54 %) [67, 68, 71, 130, 131]. Kjo gjë konfirmon se disponibiliteti i limituar i medikamenteve për fëmijët është një problem global sesa rajonal. Duhet theksuar se këto studime kanë përdorur metodologji të ndryshme dhe kjo duhet të merret parasysh në interpretimin e të dhënave.

Ky studim tregoi se tabletat dhe kapsulat janë format farmaceutike me të cilat janë miratuar barnat e studiuara; 51.2 % tableta (n = 43 nga 84, të të gjitha llojeve), 28.6 % kapsula (n = 24 nga 84, të të gjitha llojeve) dhe 20.2 % pluhur për tretësirë për injeksion (n = 17 nga 84) për barnat e sistemit gastrointestinal dhe 100 % tableta (n = 118 nga 118) për barnat e sistemit kardiovaskular. Nga shqyrtimi i regjistrit të barnave të regjistruara nuk është gjetur asnjë miratim për forma farmaceutike të lëngëta të këtyre produkteve

mjekësore, të cilat janë më të përshtatshme për t'u përdorur tek fëmijët. Për më tepër, përshtatshmëria e dozave të ngurta (tabletave) për praninë e vijës ndarëse për të përfutur doza më të vogla tregoi se tabletat me vijë ndarëse kishin prevalencë më të madhe krahasuar me ato pa vijë ndarëse për barnat e sistemit kardiovaskular: 40.7 % (n = 48 nga 118) e tabletave janë pa vijë ndarëse dhe 59.3 % (n = 70 nga 118) tableta me vijë ndarëse në një ose në të dyja anët. Për barnat e sistemit gastrointestinal rezultuan të përshtatshme vetëm: 25 % (n = 4 nga 12) vijë ndarëse në njërin ose në të dy anë e tabletës, kurse 75 % (n = 9 nga 12) e tyre ishin pa vijë ndarëse. Ky rezultat është i rëndësishëm duke patur parasysh se tabletat dhe kapsulat janë të përshtatshme vetëm për fëmijët e rritur. Për fëmijët e vegjël merren më lehtësisht formulimet e lëngëta dhe tabletat që përtypen apo shkrihen në krahasim me tabletat, tabletat e veshura me film apo tabletat me çlirim të modifikuar [15].

Zhvillimi i medikamenteve të posaçme për përdorim tek fëmijët kërkon që një substancë aktive specifike të jetë e disponueshme në formë farmaceutike dhe doza të ndryshme, në mënyrë që të mjekohet një popullatë e gjerë pacientësh nga të porsalindurit deri tek adoleshentët. Format farmaceutike janë një kriter i rëndësishëm për mjekimin e fëmijëve. Një produkt mjekësor ose është i përshtatshëm ose nuk është i përshtatshëm. Megjithatë, përshtatshmëria e formës nuk është absolute. Sipas EU Reflection Paper 2006 për zhvillimin e produkteve pediatrike, tabletat dhe kapsulat janë të përshtatshme vetëm për moshën mbi 6 vjeç [15]. Megjithatë, disa studime kanë treguar se tabletat e vogla mund të gjëlliten nga fëmijët e vegjël [132]. Po kështu, disa kapsula mund të hapen dhe të përdoret përmbajtja e tyre në formën e dispersioneve, siç ishin në rastin tonë kapsulat e Omeprazol 20 mg.

Ky studim tregoi se për lëndët vepruese të përzgjedhura për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare mbizotëron përdorimi i pamiruar në krahasim me atë "off-label": 50.6 % (n = 5 nga 9, Nifedipinë, Verapamil, Propranolol, Karvedilol dhe Atenolol) përdoren si të pamiratuara, 22.2 % (n = 2 nga 9, Kaptopril dhe Enalapril) janë "off-label" për moshën dhe 22.2 % (n = 2 nga 9, Amlodipinë dhe Ramipril) rezultojnë të përdoren brenda kushteve të Autorizimit për Tregtim. Për lëndët vepruese të sistemit gastrointestinal situata ndryshon, prevalencë ka përdorimi "off-label" i këtyre lëndëve: 50 % (n = 3 nga 6, Ranitidinë, Esomeprazol dhe Lansoprazol) përdoren si off-label për moshën, 16.7 % (n = 1 nga 6, Rabeprazol) përdoret si i pamiruar dhe 33.3 % (n = 2 nga 6, Omeprazol dhe Pantoprazol) rezultojnë të përdoren sipas kushteve të Autorizimit për Tregtim. Në tabelën 3.6 paraqiten rezultat e përmbledhura sipas grupeve terapeutike.

Tabela 3. 6 Përqindja e lëndëve vepruese të pamiratuara dhe off-label sipas grupeve terapeutike

Grupit terapeutik	Përqindja e lëndëve vepruese të pamiratuara	Përqindja e lëndëve vepruese “off-label“
ACE Inhibitorë	-	66.7 %
Antagonistë të receptorëve të Kalciumit	66.7 %	-
β – Bllokues	100 %	-
Antagonistë të receptorëve histaminikë H ₂	-	100 %
Frenues të Pompës Protonike	33.3 %	16.7 %
Totali	40 %	33.3 %

Këto vlera janë të krahasueshme me studime të tjera të kësaj natyre të kryera në vende të ndryshme, si: në Mbretërinë e Bashkuar (10 % dhe 54 %), Francë (10 % dhe 62 %), Australi (10 % dhe 47 %), Holandë (28 % dhe 44 %) dhe Serbi (10 % dhe 47 %) [80, 133-136]. Përdorimet “off-label” pediatrike janë raportuar në fusha të ndryshme si në psikiatrinë pediatrike (40 %), pneumonologji (20.3 %), menaxhimin e dhimbjes (33 %) dhe onkologji (26 %) [137-140]. Mungesa e formulimeve farmaceutike pediatrike, veçanërisht për barnat kardiovaskulare përbën një problem madhor pasi më pjesën më të madhe të rasteve fëmijëve iu përshkruhen formulime të miratuara për të rriturit. Nga studimet është raportuar se kjo praktikë rrit në mënyrë të konsiderueshme gabimet në dozim [141].

Në vitin 1997, Administrata e Ushqimit dhe Barnave (FDA), miratoi aktin FDA Modernization Act, i cili iu siguron kompanive farmaceutike stimulime financiare për të kryer studime klinike tek fëmijët. Zbatimi i këtij akti dha një rritje të numrit të barnave pediatrike të miratuara në Shtetet e Bashkuara të Amerikës. Kjo u zgjerua në vitin 2002 me miratimin e Best Pharmaceuticals for Children Act (BCPA), i cili ka dhënë një nxitje të konsiderueshme financiare (6 muaj zgjatje të patentës) nëse prodhuesit kryejnë studimet klinike për të përcaktuar sigurinë, efikasitetin dhe dozimin e një produkti për popullatën pediatrike dhe përditësimin e fletë-udhëzuesit të medikamenteve në mënyrën e duhur [13]. Një rregullore e ngjashme mbi produktet mjekësore për përdorim pediatrik është publikuar nga Autoritetet evropiane (EC No 1901/2006) për të ofruar stimuj për kompanitë farmaceutike. Stimulimet për testimin e një produkti në fëmijët mund të jenë zgjatje të patentës nga 6 muaj deri në 2 vjet [14].

Një problem madhor përbën fakti se sëmundjet e sistemit kardiovaskular dhe gastrointestinal, të cilat kërkojnë terapi farmaceutike tek fëmijët, janë përgjithësisht të

rralla dhe për këtë arsye kompanitë farmaceutike nuk janë të motivuara financiarisht për të investuar në këtë popullatë pacientësh. Kështu, aplikimi i terapisë farmakologjike tek fëmijët të këtyre sëmundjeve bazohet në modifikime të formulimeve të miratuara për të rriturit dhe në ekstrapolim të dozave të përdorura tek të rriturit. Megjithatë, është treguar gjerësisht se ndryshimet në farmakokinetikën midis të rriturit dhe fëmijëve mund të jetë aq i madh sa që regjimi i dozimit mund të ndryshojë me shumë shkallë [142].

Ky studim nuk analizoi efektet e padëshirueshme të barnave që mund të vijnë si rezultat i përdorimit të tyre jashtë kushteve të përcaktuara në Autorizimin për Tregtim. Në përgjithësi pranohet fakti se, rreziku i lidhur me përdorimin “të pamiratuara” dhe “off-label” të barnave është më i madh sesa për barnat e përshkruara sipas kushteve të Autorizimit për Tregtim [143]. Megjithatë për këtë ka të dhëna kundërshtuese. Neubert et al. (2004) tregoi se incidenca e efekteve të padëshirueshme tek pacientët që përdornin medikamente të pamiratuara ose “off-label” nuk ishte më e madhe sesa tek ata që përdornin barna të miratuara [144]. Nga ana tjetër, Ufer et al. (2004) deklaroi se raportimet për efekte të padëshirueshme tek fëmijët ishte 31 % nga 158 raportime totale [145].

3.2 VLERËSIMI I PËRCAKTIMIT STATISTIKOR TË NDARJES SË TABLETAVE

3.2.1 Rezultati i përcaktimit të njëtrajtshmërisë së peshës të tabletave Ranitidinë

Në tabelën 3.7 paraqiten rezultatet e gjetura të peshës mesatare (në milligram) dhe devijimi standard (SD) për tabletat e plota, gjysmë dhe çerek tabletat e përfutuara si rezultat i ndarjes.

Tabela 3. 7 Pesha mesatare për tabletat Ranitidinë 150 mg të studiuara (n = 100)

Tipi i tabletës	Pesha mesatare e tabletave të plota (mg ± SD)	Pesha mesatare e gjysmave (mg ± SD)	Pesha mesatare e çerekëve (mg ± SD)
Vijë ndarëse në njërën anë	316.66 ± 3.25	160.46 ± 7.65	78.50 ± 10.71
Vijë ndarëse në të dy anët	308.79 ± 4.03	154.83 ± 10.94	75.25 ± 9.36
Pa vijë ndarëse	328.89 ± 3.11	164.35 ± 25.69	81.04 ± 13.98

Peshat mesatare dhe devijimi standard për tabletat e plota ishin respektivisht: 316.66 mg ± 3.25 për tabletat me një vijë ndarëse; 308.79 mg ± 4.03 për tabletat me vijë ndarëse në të dy anët dhe 328.89 mg ± 3.11 për tabletat pa vijë ndarëse. Të gjithë tipet e tabletave të plota të testuara (vijë ndarëse në njërën anë të tabletës, vijë ndarëse në të dy anët e tabletës dhe pa vijë ndarëse) ishin brenda kriterëve të Farmakopesë Evropiane të vendosura për njëtrajtshmërinë e peshës, pasi të gjithë tabletat e plota ishin brenda intervalit të besimit 85 – 115 %.

Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të tabletave të plota, për secilin tip të tabletave të studiuara janë paraqitur në tabelën 3.8.

Tabela 3. 8 Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të tabletave të plota (n = 100)

Tipi i tabletës	Numri i tabletave të plota brenda intervalit 85 – 115 %	Numri i tabletave të plota brenda intervalit 75 – 125 %	Numri i tabletave të plota jashtë intervalit 75 – 125 %	Vlerësimi i provës
Vijë ndarëse në njërën anë	100	0	0	Kalon
Vijë ndarëse në të dy anët	100	0	0	Kalon
Pa vijë ndarëse	100	0	0	Kalon

Rezultatet e përfuara për peshat mesatare dhe devijimi standard për gjysmat ishin: 160.46 ± 7.65 për tabletat me një vijë ndarëse; 154.83 ± 10.94 për tabletat me vijë ndarëse në të dy anët dhe 164.35 ± 25.69 për tabletat pa vijë ndarëse.

Nga rezultatet e përfuara shihet se provën e njëtrajtshmërisë së peshës e kalojnë vetëm gjysmat e tabletave me vijën ndarëse në njërën anë dhe në të dy anët e tabletës. Të gjithë gjysmat e përfuara nga ndarja e këtyre dy tipesh tabletash janë brenda intervalit të besimit 85 – 115 % dhe devijimi relativ standard ishte më i vogël se 10 % (përkatësisht, 4.76 % për tabletat me vijë ndarëse në njërën anë dhe 7.06 % për tabletat me vijë ndarëse në të dy anët).

Gjysmat e tabletave pa vijë ndarëse nuk e kalojnë provën e njëtrajtshmërisë së peshës. 63 % (n = 63 nga 100) e tyre ishin brenda intervalit të besimit 85 – 115 %, 29 % (n = 29 nga 100) ishin brenda intervalit 75 – 125 %, 8 % (n = 8 nga 100) ishin jashtë intervalit 75 – 125 % dhe devijimi relativ standard ishte 15.63 % (më i madh sesa 10 %, kriteri për devijim standard relativ).

Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të gjysmave, për secilin tip të tabletave të studiuar janë paraqitur në tabelën 3.9.

Tabela 3. 9 Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të gjysmave (n = 100)

Tipi i tabletës	Numri i gjysmave brenda intervalit 85 – 115 %	Numri i gjysmave brenda intervalit 75 – 125 %	Numri i gjysmave jashtë intervalit 75 – 125 %	Devijimi relativ standard (%)	Vlerësimi i provës
Vijë ndarëse në njërën anë	100	0	0	4.76	Kalon
Vijë ndarëse në të dy anët	100	0	0	7.06	Kalon
Pa vijë ndarëse	63	29	8	15.63	Nuk kalon

Pesha teorike e gjysmë tabletave, që do të thotë ndarje perfekte e tabletave të plota në gjysmë është: 158.33 mg, 154.4 mg dhe 164.44 mg respektivisht për tabletat e plota me vijë ndarëse në njërën anë, vijë ndarëse në të dy anët dhe pa vijë ndarëse. Në figurën 3.7, për secilën tip tablete të testuar në këtë studim, paraqitet pesha e gjysmës më të vogël dhe më të madhe kundrejt peshës teorike të gjysmave. Kjo figurë tregon edhe devijimin standard përkatës.

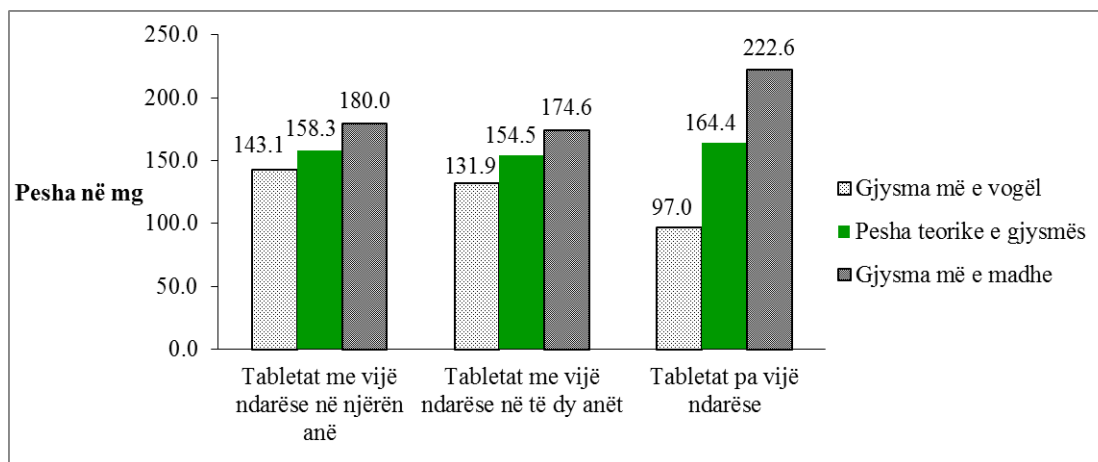


Figura 3. 7 Pesha e gjysmës më të vogël dhe më të madhe kundrejt peshës teorike

Afrimi i peshës të gjysmës më të vogël dhe më të madhe kundrejt peshës teorike të gjysmave tregon një saktësi të lartë, duke dhënë një ndarje pothuajse perfekte të tabletave. Kjo përputhet me rezultatet e gjetura për ndarjen e tabletave me vijë ndarëse në njërën anë dhe në të dy anët. Për këtë arsye këto tipe tabletash e kaluan provën dhe ndarja e tyre në gjysmë është shumë afër ndarjes ideale. Ndërsa një devijim më i madh i

kolonave dëshmon për një ndryshueshmëri të madhe të peshës së gjysmave, gjë që jep njëtrajtshmëri të ulët. Gjysmat e tabletave pa vijë ndarëse tregojnë një shmangie të madhe të peshës të gjysmës më të vogël dhe asaj më të madhe kundrejt peshës teorike, gjë që përputhet me rezultatin e dobët të provës së njëtrajtshmërisë së peshës së këtyre tabletave. Për çerek tabelat, peshat mesatare dhe devijimi standard ishin: 78.50 ± 10.71 për tabletat me një vijë ndarëse; 75.25 ± 9.36 për tabletat me vijë ndarëse në të dy anët dhe 81.04 ± 13.98 për tabletat pa vijë ndarëse.

Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të çerekëve, për secilin tip të tabletave të studiuara janë paraqitur në tabelën 3.10.

Tabela 3. 10 Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të çerekëve (n = 100)

Tipi i tabletës	Numri i çerekëve brenda intervalit 85 – 115 %	Numri i çerekëve brenda intervalit 75 – 125 %	Numri i çerekëve jashtë intervalit 75 – 125 %	Devijimi relativ standard (%)	Vlerësimi i provës
Vijë ndarëse në njërën anë	73	20	7	13.64	Nuk kalon
Vijë ndarëse në të dy anët	73	23	4	12.43	Nuk kalon
Pa vijë ndarëse	62	25	13	17.25	Nuk kalon

Rezultatet tregojnë se asnjë prej çerek tabletave të secilit tip të tabletave të studiuara nuk e kalojnë provën e njëtrajtshmërisë së peshës. Të gjithë çerekët e përftuar nga ndarja e tabletave me vijë ndarëse në njërën anë, në të dy anët dhe pa vijë ndarëse kishin devijimin relativ standard më të madh se 10 % (përkatësisht 13.64 %, 12.43 % dhe 17.25 %) dhe çerek tabletash jashtë intervalit 75 – 125 % (përkatësisht 7, 4 dhe 13).

Pesha më e vogël dhe më e madhe e çerek tabletave, për secilën tip tablete, kundrejt peshës teorike të çerekëve shprehet në figurën 3.8. Nëse supozojmë një ndarje perfekte të tabletave të plota në çerek, peshat mesatare teorike për secilin tip tablete do të ishin: 79.16 mg për tabletat me vijë ndarëse në njërën anë, 77.2 mg për tabletat me vijë ndarëse në të dy anët dhe 82.22 mg për tabletat pa vijë ndarëse.

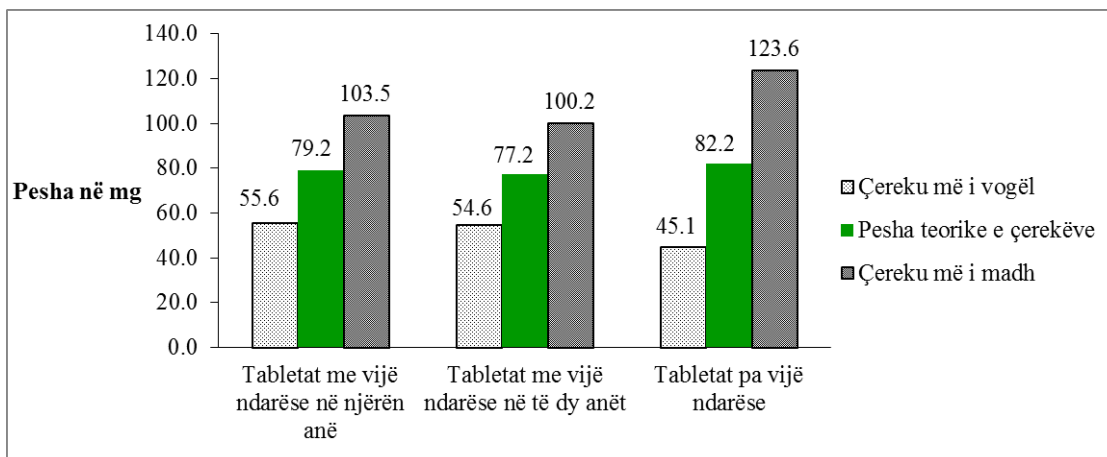


Figura 3. 8 Peshë e çerekut më të vogël dhe më të madhe kundrejt peshës teorike

Për të tre tipet e tabletave, nga ndarja e tyre në çerek shihet një shmangie e madhe e peshës më të vogël dhe asaj më të madhe nga peshë teorike e pritur, për të siguruar një ndarje ideale. Kjo përputhet me faktin se asnjë prej çerek tabletave nuk e kaluan provën e njëtrajtshmërisë. Devijimi standard i madh i kolonave dëshmon për një ndryshueshmëri të madhe të peshës së çerekëve, gjë që dëshmon njëtrajtshmëri të ulët. Devijim më i madh tregohet për tabletat pa vijë ndarëse.

3.2.2 Rezultati i përcaktimit të njëtrajtshmërisë së peshës të tabletave Enalapril

Rezultatet e gjetura të peshës mesatare dhe devijimi standard për Enalapril 20 mg tabletat e plota, gjysmë dhe çerek tabletat e përfutuara si rezultat i ndarjes janë paraqitur në tabelën 3.11.

Tabela 3. 11 Peshë mesatare për tabletat Enalapril 20 mg të studiuara (n = 100)

Tipi i tabletës	Peshë mesatare e tabletave të plota (mg ± SD)	Peshë mesatare e gjysmave (mg ± SD)	Peshë mesatare e çerekëve (mg ± SD)
Vijë ndarëse në një rën anë	170.47 ± 7.25	85.14 ± 13.27	41.96 ± 6.36
Vijë ndarëse në të dy anët	162.6 ± 7.50	80.30 ± 7.90	38.71 ± 4.78
Pa vijë ndarëse	182.7 ± 6.11	87.7 ± 13.91	44.49 ± 10.03

Të gjithë tipet e tabletave Enalapril 20 mg të plota të testuara (vijë ndarëse në një rën anë të tabletës, vijë ndarëse në të dy anët e tabletës dhe pa vijë ndarëse) ishin brenda kritereve të Farmakopesë Evropiane të vendosura për njëtrajtshmërinë e peshës, pasi të gjithë

tabletat e plota ishin brenda intervalit të besimit 85 – 115 %. Peshat mesatare dhe devijimi standard për tabletat e plota ishin: 170.47 ± 7.25 për tabletat me një vijë ndarëse; 162.6 ± 7.50 për tabletat me vijë ndarëse në të dy anët dhe 182.7 ± 6.11 për tabletat pa vijë ndarëse.

Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të tabletave të plota, për secilin tip të tabletave të studiuara janë paraqitur në tabelën 3.12.

Tabela 3. 12 Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të tabletave të plota (n=100)

Tipi i tabletës	Numri i tabletave të plota brenda intervalit 85 – 115 %	Numri i tabletave të plota brenda intervalit 75 – 125 %	Numri i tabletave të plota jashtë intervalit 75 – 125 %	Vlerësimi i provës
Vijë ndarëse në njëërën anë	100	0	0	Kalon
Vijë ndarëse në të dy anët	100	0	0	Kalon
Pa vijë ndarëse	100	0	0	Kalon

Nga ndarja në gjysmë e tabletave të plota u morën këto të dhëna për peshat mesatare: 85.14 ± 13.27 për tabletat me një vijë ndarëse; 80.30 ± 7.90 për tabletat me vijë ndarëse në të dy anët dhe 87.70 ± 13.91 tabletat pa vijë ndarëse (tabela 3.11).

Prova e njëtrajtshmërisë së peshës të gjysmave, për secilin tip të tabletave të studiuara tregohet në tabelën 3.13.

Për gjysmat, vetëm tabletat me vijë ndarëse në të dy anët e kalojnë provën e njëtrajtshmërisë së peshës. Të gjithë gjysmat e përfutuara nga ndarja e këtij tipi tabletash janë brenda intervalit të besimit 85 – 115 % dhe devijimi relativ standard ishte më i vogël se 10 % (përkatësisht 9.82 %).

Gjysmat e tabletave me vijën ndarëse në njëërën anë dhe pa vijë ndarëse nuk e kalojnë provën e njëtrajtshmërisë së peshës. Ndarja në gjysmë e tabletave me vijë ndarës në njëërën anë na dha këto rezultate: 74 % (n = 74 nga 100) e tyre ishin brenda intervalit të besimit 85 – 115 %, 21 % (n = 21 nga 100) ishin brenda intervalit 75 – 125 %, 5 % (n = 5 nga 100) ishin jashtë intervalit 75 – 125 % dhe devijimi standard relative ishte 15.58 % (më i madh sesa 10 %, kriteri për devijim standard relativ). Ndërsa nga ndarja në gjysmë e tabletave pa vijë ndarëse u morën këto të dhëna: 63 % (n = 63 nga 100) ishin brenda intervalit të besimit për peshën 85 – 115 %, 30 % (n = 30 nga 100) ishin brenda intervalit 75 – 125 %, 7 % (n = 7 nga 100) ishin jashtë intervalit të besimit 75 – 125 % dhe devijimi relativ standard ishte më i madh se 10 % (përkatësisht 15.86 %). Rezultatet e provës për të dy këto tipe tabletash janë jashtë kriterëve të vendosura në këtë studim.

Tabela 3. 13 Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të gjysmave (n = 100)

Tipi i tabletës	Numri i gjysmave brenda intervalit 85 – 115 %	Numri i gjysmave brenda intervalit 75 – 125 %	Numri i gjysmave jashtë intervalit 75 – 125 %	Devijimi relativ standard (%)	Vlerësimi i provës
Vijë ndarëse në njërën anë	74	21	5	15.58	Nuk kalon
Vijë ndarëse në të dy anët	100	0	0	9.82	Kalon
Pa vijë ndarëse	63	30	7	15.86	Nuk kalon

Pesha teorike e gjysmë tabletave që do të thotë ndarje perfekte e tabletave të plota të Enalapril 20 mg në gjysmë është: 85.23 mg, 81.3 mg dhe 90.35 mg respektivisht për tabletat e plota me vijë ndarëse në njërën anë, vijë ndarëse në të dy anët dhe pa vijë ndarëse. Në figurën 3.9, për secilin tip tablete të testuar në këtë studim, paraqitet pesha e gjysmës më të vogël dhe më të madhe kundrejt peshës teorike të gjysmave. Kjo figurë tregon edhe devijimin standard përkatës.

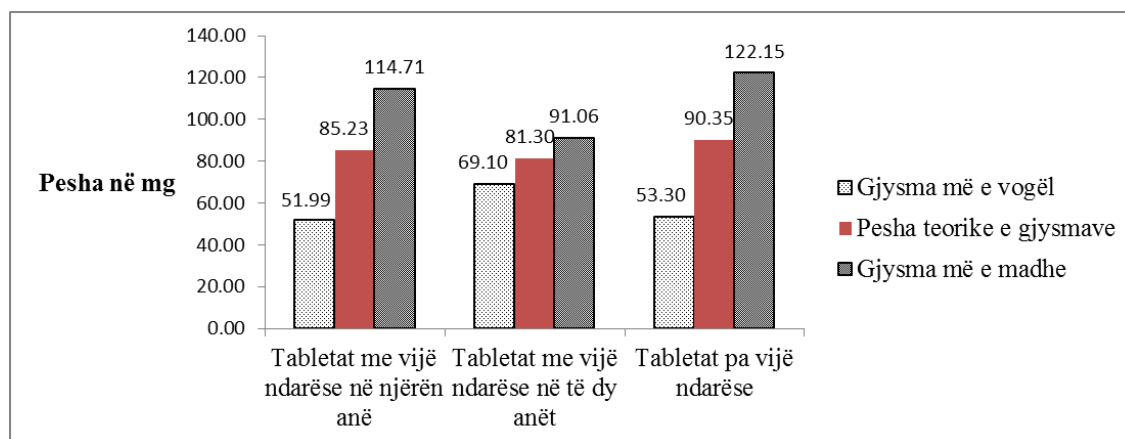


Figura 3. 9 Pesha e gjysmës më të vogël dhe më të madhe kundrejt peshës teorike

Në përputhje me rezultatin e kalimit të provës, afrimi i peshës të gjysmës më të vogël dhe gjysmës më të madhe me peshën teorike dëshmon saktësi të provës dhe provon një ndarje perfekte të tabletave me vijë ndarëse në të dy anët. Ndërsa devijimi i madh i kolonave, të dy tipeve të tjera të tabletave, dëshmon për një ndryshueshmëri të madhe të peshës së gjysmave, gjë që jep njëtrajtshmëri të ulët. Këto gjysma tabletash tregojnë një shmangie të madhe midis peshave të gjysmës më të vogël dhe asaj më të madhe në krahasim me peshën teorike të pritur, gjë që përputhet me rezultatin e dobët të provës së

njëtrajtshmërisë së peshës të tabletave me vijë ndarëse në njërën anë dhe pa vijë ndarëse. Tabletat pa vijë ndarëse tregojnë shmangien më të madhe.

Të dhënat e peshave mesatare dhe devijimi standard për çerek tabletat e secilit tipi ishin: 41.96 ± 6.36 për tabletat me një vijë ndarëse; 38.71 ± 4.78 për tabletat me vijë ndarëse në të dy anët dhe 44.49 ± 10.03 për tabletat pa vijë ndarëse (Tabela 3.11).

Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të çerekëve, për secilin tip të tabletave të studiuara janë paraqitur në tabelën 3.14.

Asnjë prej tipeve të tabletave të studiuara, të ndara në çerek, nuk e kalojnë provën e njëtrajtshmërisë së peshës. Çerek tabletat e përfuara nga ndarja e tabletave me vijë ndarëse në njërën anë rezultuan 67 % (n = 67 nga 100) brenda intervalit 85 – 115 %, 24 % (n = 24) brenda intervalit 75 – 125 % dhe 9 % (n = 9 nga 100) ishin jashtë intervalit të besimit 75 – 125 %. Tabletat me vijë ndarëse në të dy anët dolën me këto rezultate: 72 % (n = 72 nga 100) dhe 22 % (n = 22 nga 100) ishin përkatësisht brenda intervaleve të besimit 85 – 115 % dhe 75 – 125 %, dhe 6 % (n = 6 nga 100) ishin jashtë intervalit 75 – 125 %. Ndërsa për tabletat pa vijë ndarëse rezultatet ishin akoma më të dobëta, vetëm 52 % (n = 52 nga 100) dhe 30 % (n = 30 nga 100) ishin brenda intervaleve 85 – 115 % dhe 75 – 125 %, dhe 18 % (n = 18 nga 100) ishin jashtë intervalit 75 – 125 %. Devijimi relativ standard për çerekët e përfuar nga ndarja e tabletave me vijë ndarëse në njërën anë, në të dy anët dhe pa vijë ndarëse ishte më i madh se 10 %; përkatësisht 15.16 %, 12.34 % dhe 22.54 %. Devijimin më të madh e kishin tabletat pa vijë ndarëse.

Tabela 3. 14 Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të çerekëve (n = 100)

Tipi i tabletës	Numri i çerekëve brenda intervalit 85 – 115 %	Numri i çerekëve brenda intervalit 75 – 125 %	Numri i çerekëve jashtë intervalit 75 – 125 %	Devijimi relativ standard (%)	Vlerësimi i provës
Vijë ndarëse në njërën anë	67	24	9	15.16	Nuk kalon
Vijë ndarëse në të dy anët	72	22	6	12.34	Nuk kalon
Pa vijë ndarëse	52	30	18	22.54	Nuk kalon

Një analizë më të thellë për këtë provë na jep studimi i peshës më të vogël dhe më të madh, të gjetur nga ndarja e tabletave në çerek, kundrejt peshës teorike të pritshme (Figura 3.10). Të tre tipet e tabletave, nga ndarja e tyre në çerek, dhanë një shmangie të madhe midis peshave të çerekut më të vogël dhe më të madh kundrejt peshës teorike. Kjo përputhet më së miri me rezultat e kësaj prove. Devijimi i madh i kolonave dëshmon për një ndryshueshmëri të madhe të peshës së çerekëve, gjë që dëshmon për njëtrajtshmëri të ulët. Shmangien më të madhe midis peshës më të vogël dhe më të madhe të çerek tabletave kundrejt peshës teorike të pritshme e kishin tabletat pa vijë ndarëse.

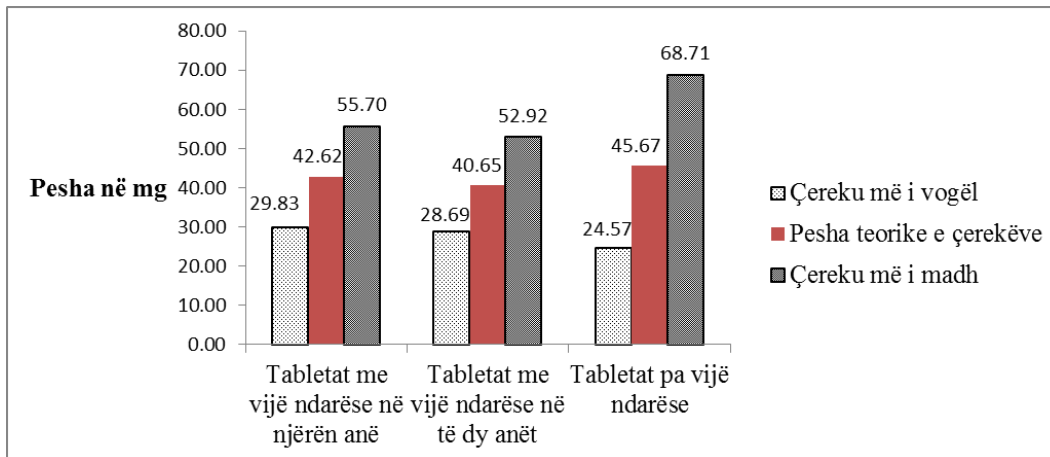


Figura 3. 10 Pesha e gjysmës më të vogël dhe më të madhe kundrejt peshës teorike

Praktika e ndarjes së tabletave ndiqet shpesh në mjekimin e popullatës pediatrike për të siguruar njësinë e duhur të dozimit. Shumë artikuj të kohëve të fundit, të cilët ngrenë pikëpyetje në sigurinë e ndarjes së tabletave, sqarojnë pse saktësia e ndarjes është e rëndësishme [146]. Në këtë studim, prova e mirë e njëtrajtshmërisë së peshës në ndarjen në gjysmë të tabletave me vijë ndarëse në të dy anët, si për tabletat e Ranitidinës 150 mg ashtu edhe për Enalaprilin 20 mg, mund të lidhet me praninë e vijës ndarëse në të dy anët e tabletës. Në krahasim me tipet e tjera të tabletave të testuara në këtë studim (me vijë ndarëse në një rën anë dhe pa vijë ndarëse) i vetmi faktor ndryshues është vija ndarëse, pasi karakteristikat kryesore të tabletave ishin pothuajse të njëjta. Nga ana tjetër, tabletat pa vijë ndarëse të Ranitidinës 150 mg dhe Enalaprilin 20 mg, kishin numrin më të lartë të njësisive, si për gjysmat, ashtu edhe për çerekët, jashtë intervaleve të besimit 85 – 115 % dhe 75 – 125 %. Studime të tjera kanë dëshmuar për lidhjen midis pranisë së vijës ndarëse dhe saktësisë së ndarjes. Në një studim të ngjashëm me këtë, Polli et al. gjeti se prej 12 produkteve të studiuara të gjithë tabletat me vijë ndarëse kaluan testin e njëtrajtshmërisë, ndërkohë që tabletat pa vijë ndarëse nuk e kaluan [147]. Hill et al. (2009) gjeti se vetëm 11.1 % e gjysmave të tabletave me vijë ndarëse nuk e kaluan provën e njëtrajtshmërisë krahasuar me 14.4 % të gjysmave të medikamenteve pa vijë ndarëse [148]. Zaid et al. (2011) në një studim tregoi se tabletat me vijë ndarëse të Angiopril 20 (enalapril) kishin numrin më të lartë të njësisive, 9 nga 30 të peshuara, jashtë intervalit 85 – 115 % dhe 6 tableta jashtë intervalit 75 – 125 %. Ky rezultat iu atribuua nivelit të ulët të fortësisë dhe vijëzimit të papërshtatshëm. Forma e produktit u raportua e rrumbullakët, e cila mund të vështirësojë akoma më shumë ndarjen [28]. Asnjë prej studimeve të sipërpërmendura nuk ka vlerësuar saktësinë e ndarjes së tabletave në çerek.

Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës (tabela 3.9, tabela 3.10, tabela 3.13 dhe tabela 3.14) sugjerojnë një ndryshueshmëri më të madhe të peshës së gjysmave dhe çerek tabletat e barnave pa vijë ndarëse sesa ato me vijë ndarëse. Duke supozuar se përmbajtja e lëndës vepruese është e shpërndarë në mënyrë të njëtrajtshme në secilën tabletë, kjo ndryshueshmëri e madhe e peshës, rezultuar në tabletat pa vijë ndarëse mund të çojë në luhajtje të konsiderueshme të përmbajtjes së lëndës vepruese. Në rastin e ndarjes në gjysmë të tabletave pa vijë ndarëse të medikamentit Ranitidinë 150 mg, intervali i

përmbajtjes së lëndës vepruese llogaritet nga 44.24 mg – 101.52 mg. Ndërsa, nga ndarja në çerek e të tre tipeve të tabletave intervalet e përmbajtjes së lëndës vepruese llogariten të jenë: 26.34 mg – 49.03 mg për tabletat me vijë ndarëse në njërën anë, 26.52 mg – 48.57 mg për tabletat me vijë ndarëse në të dy anët dhe 20.56 mg – 56.37 mg për tabletat pa vijë ndarëse. Farmakopea Evropiane, në standardin e cilësisë për njëtrajtshmërinë e dozës të barnave të prodhuara, kërkon që sasia e e lëndës vepruese të jetë midis intervalit 85 – 115 % të dozës së menduar [18]. Kështu, intervalet teorike të përmbajtjes së lëndës vepruese nga ndarja ideale e tabletave në gjysmë dhe çerek janë respektivisht 63.75 mg – 86.25 mg dhe 31.87 mg – 43.12 mg. Nga ndarja e tabletave Enalapril 20 mg në gjysëm intervali i përmbajtjes së lëndës vepruese llogaritet 6.09 mg – 13.45 mg për tabletat me vijë ndarëse në njërën anë dhe 5.89 mg – 13.51 mg për tabletat pa vijë ndarëse. Ndërsa, nga ndarja në çerek e të tre tipeve të Enalapril 20 mg përmbajtja e lëndës vepruese llogaritet të jetë në intervalet 3.49 mg – 6.53 mg për tabletat Enalapril 20 mg me vijë ndarëse në njërën anë, 3.53 mg – 6.50 mg për tabletat Enalapril 20 mg me vijën në të dy anët dhe 2.68 mg – 7.52 mg për tabletat Enalapril 20 mg pa vijë ndarëse.

Rezultate të tilla të ndarjes së tabletave kanë rëndësi klinike për barin, sidomos për barnat që kanë një diapazon të ngushtë terapeutik. Marrja e dozimeve më të ulëta sesa ato të dëshiruara mund të ndikojë në efektin terapeutik të pritshëm. Nga ana tjetër, marrja e dozave më të larta sesa ato të menduara mund të rrisë efektet e padëshirueshme që lidhen me dozimin. Kjo parashikueshmëri e vogël e dozimit mund të jetë komplekse nëse disa ndarje të tabletave jo të rregullta (doza më të vogla ose doza më të mëdha) kryhen njëra pas tjetrës.

3.3 PRANIA E KONSERVUESVE, ËMBËLSUESVE, TRETËSVE, NGJYRUESVE DHE LËNDËVE VESHËSE ME EFEKT POTENCIALISHT TË DËMSHËM NË PRODUKET PEDIATRIKE OTC

Nga 159 produkte mjekësore pediatrike OTC të analizuara 12.6 % (n = 20 nga 159) ishin tretësira për përdorim nga goja, 38.4 % (n = 61 nga 159) ishin shurupe, 14.4 % (n = 23 nga 159) ishin pezulli për përdorim nga goja, 10.7 % (n = 17 nga 159) ishin pika për përdorim nga goja si tretësira ose emulsione, 10.1 % (n = 16 nga 159) ishin pluhura ose granula për tretësirë për përdorim nga goja, 3.1 % (n = 5 nga 159) ishin pluhura ose granula për pezulli për përdorim nga goja, 1.2 % (n = 2 nga 159) ishin granula për shurup, 3.8 % (n = 6 nga 159) ishin pluhura ose granula eferveshente dhe 5.7 % (n = 9 nga 159) ishin tableta eferveshente.

Tabelat vijuese paraqesin të dhënat e mbledhura për praninë e eksipientëve potencialisht të dëmshëm në popullatën pediatrike, për produktet OTC të përzgjedhura, për secilin grup barnash.

Tabela 3. 15 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet analgjezike/antipiretike

Emri tregtar	Forma farmaceutike/ Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
ASPIRIN PLUS C	Tableta eferveshente 400 mg + 240 mg	Acid acetilsalicilik + Acid askorbik	Nuk ka të tillë
NOVAZOL	Pika për përdorim nga goja, tretësirë 500 mg/ml	Metamizol	Nuk ka të tillë
TACHIPIRINA	Granula eferveshente 125 mg	Paracetamol	Aspartam
TACHIPIRINA	Granula eferveshente 500 mg	Paracetamol	Aspartam
PARACETAMAX KIDS	Tretësirë për përdorim nga goja 24 mg/ml	Paracetamol	Sorbitol Propilenglikol Alkool benzilik
PARAMOLAN	Tretësirë për përdorim nga goja 24 mg/ml	Paracetamol	Sorbitol Propilenglikol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
PARACETAMOL	Pezulli për përdorim nga goja 120 mg/5 ml	Paracetamol	Sorbitol Propilenglikol Parahidroksibenzoat metili

			Etanol
DALERON	Pezulli për përdorim nga goja 120 mg/5 ml	Paracetamol	Sorbitol Benzoat natriumi
PARACETAMOL	Pezulli për përdorim nga goja 250 mg/5 ml	Paracetamol	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
GRIPPOSTAD HOT DRINK	Pluhur për tretësirë për përdorim nga goja 600 mg/5 g qeskë	Paracetamol	Aspartam Sukrozë
TYLOL SUSPENSION	Pezulli për përdorim nga goja 120 mg/5 ml	Paracetamol	Sorbitol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
PARACETAMOL	Shurup 120 mg/5 ml	Paracetamol	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
FEBRICET	Shurup 120 mg/5 ml	Paracetamol	Propilenglikol Sukrozë Etanol E verdhë sunset
PARACETAMOL SOPHARMA	Shurup 120 mg/5 ml	Paracetamol	Sorbitol Propilenglikol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Aspartam
BEN-U-RON	Shurup 200 mg/5 ml	Paracetamol	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili E verdhë sunset
SUPOFEN	Shurup 40 mg/ml	Paracetamol	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
APOTEL	Tableta eferveshente 500 mg	Paracetamol	Sorbitol
TACHIPIRINA	Pika për përdorim nga goja, tretësirë 100 mg/ml	Paracetamol	Propilenglikol Sorbitol
TACHIPIRINA	Shurup 120 mg/5 ml	Paracetamol	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili
PARAMOLAN C	Pluhur për tretësirë për përdorim nga goja (500 mg + 250 mg)/qeskë	Paracetamol + Acid askorbik	Benzoat natriumi E verdhë kinolinë
DALERON C	Granula për	Paracetamol +	Sukrozë

JUNIOR	tretësirë për përdorim nga goja (120 mg + 10 mg)/qeskë	Acid askorbik	E verdhë sunset
DALERON C	Granula për tretësirë për përdorim nga goja (500 mg + 20 mg)/qeskë	Paracetamol + Acid askorbik	Sukrozë E verdhë kinolinë
THEINOL	Tretësirë për përdorim nga goja (2.7 g + 0.266 g)/100 ml	Paracetamol + Kodeinë	Sukrozë Etanol

Tabela 3. 16 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antiacide

Emri tregtar	Forma farmaceutike/ Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
ACTONORM Xhel	Pezulli për përdorim nga goja (220 mg + 200 mg + 25 mg)/5 ml	Hidroksid alumini + Hidroksid magnezi + Dimetikon i aktivizuar	Sorbitol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Propilenglikol
MAALOX MAUX D'ESTOMAC	Pezulli për përdorim nga goja (4 g + 3.5 g)/100 ml	Hidroksid magnezi + Hidroksid alumini	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Sorbitol
MAGALOX	Pezulli për përdorim nga goja (225 mg + 127.5 mg)/5 ml	Hidroksid alumini + Hidroksid magnezi	Sorbitol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili

Tabela 3. 17 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antianemike

Emri tregtar	Forma farmaceutike/ Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
TOTHEMA	Tretësirë për përdorim nga goja (50 mg + 1.33 mg + 0.7 mg)/10 ml	Glukonat hekuri + Glukonat mangani + Glukonat bakri	Sukrozë Benzoat natriumi

Tabela 3. 18 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antidiarreikë/antiinflamatorë/antiinfektivë intestinalë

Emri tregtar	Forma farmaceutike/ Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
ENTEROFURYL	Pezulli për përdorim nga goja 200 mg/5 ml	Nifuroksazid	Sukrozë Etanol Parahidroksibenzoat metili
PANFUREX	Pezulli për përdorim nga goja 4 %	Nifuroksazid	Parahidroksibenzoat metili Sukrozë

Tabela 3. 19 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet për trajtimin e meteorizmit

Emri tregtar	Forma farmaceutike/ Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
ESPUMISAN EMULSION	Pika për përdorim nga goja, emulsion 40 mg/ml	Simetikon	Nuk ka të tillë
METSIL DROPS	Pika për përdorim nga goja, tretësirë 2 g/30 ml	Simetikon	Benzoat natriumi Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili

Tabela 3. 20 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antigripalë

Emri tregtar	Forma farmaceutike/ Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
GRIPOFLEX 500	Pluhur për tretësirë për përdorim nga goja (500 mg + 200 mg + 25 mg)/qeskë	Paracetamol + Acid askorbik + Feniraminë	Aspartam E verdhë sunset
GRIPOFLEKS 750	Pluhur për tretësirë për përdorim nga goja (750 mg + 70 mg + 10 mg)/qeskë	Paracetamol + Acid askorbik + Fenilefrinë	Aspartam E verdhë sunset
COLDREX HONEY & LEMON	Pluhur për tretësirë për përdorim nga goja (750 mg + 60 mg)	Paracetamol + Acid askorbik + Fenilefrinë	Sukrozë Aspartam

	+ 10 mg)/qeskë		
TYLOL COLD	Shurup (160 mg + 1 mg + 5 mg + 15 mg)/5 ml	Paracetamol + Klorfeniraminë + Dekstrometorf an + Pseudoefedrinë	Propilenglikol Benzoat natriumi E verdhë sunset
TYLOFEN HOT PACKET	Pluhur për tretësirë për përdorim nga goja (500 mg + 4 mg + 10 mg)/qeskë	Paracetamol + Klorfeniraminë + Fenilefrinë	Benzoat natriumi Sukrozë E verdhë kinolinë
TYLOL HOT PEDIATRIC	Pluhur eferveshent për pezulli për përdorim nga goja (250 mg + 2 mg + 30 mg)/qeskë	Paracetamol + Klorfeniraminë + Pseudoefedrinë	Benzoat natriumi Sukrozë E verdhë kinolinë E verdhë sunset
KATARIN	Shurup (120 mg + 50 mg + 1 mg/5 ml)	Paracetamol + Oksolaminë + Klorfeniraminë	Benzoat natriumi Propilenglikol Sorbitol
RHINOSTOP	Shurup (101 mg + 20.20 mg + 1.01 mg)	Paracetamol + Pseudoefedrinë + Klorfeniraminë	Sukrozë Propilenglikol Sorbitol
A-FERIN PLUS	Shurup (3.2 g + 0.3 g + 0.02 g)/100 ml	Paracetamol + Pseudoefedrinë + Klorfeniraminë	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili

Tabela 3. 21 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antihelmintikë

Emri tregtar	Forma farmaceutike/ Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
VERMOX	Pezulli për përdorim nga goja 20 mg/ml	Mebendazol	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
HELMINTOX	Pezulli për përdorim nga goja 125 mg/5 ml	Pirantel embonat	Sorbitol Benzoat natriumi

Tabela 3. 22 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antihistaminikë

Emri tregtar	Forma farmaceutike/ Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
PRIZITEC	Pika për përdorim nga goja, tretësirë 10 mg/ml	Cetirizinë	Propilenglikol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
LEVIORINIL	Pika për përdorim nga goja, tretësirë 10 mg/ml	Cetirizinë	Propilenglikol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
CETERIS	Pika për përdorim nga goja, tretësirë 10 mg/ml	Cetirizinë	Propilenglikol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
ZYRTEC	Pika për përdorim nga goja, tretësirë 10 mg/ml	Cetirizinë	Propilenglikol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
CETIRIZINA ABC	Pika për përdorim nga goja, tretësirë 10 mg/ml	Cetirizinë	Propilenglikol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
DESLORATADINE ALVOGEN	Tretësirë për përdorim nga goja 0.5 mg/ml	Desloratadinë	Sorbitol Propilenglikol
LORDES	Shurup 2.5 mg/5 ml	Desloratadinë	Propilenglikol Benzoat natriumi Sukrozë Sorbitol E verdhë sunset
ALRINAST	Shurup 2.5 mg/5 ml	Desloratadinë	Sukrozë Propilenglikol Sorbitol Benzoat natriumi E verdhë sunset
ISTAMEX	Shurup 2 mg/5 ml	Klorfenaminë	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Etanol
CONTRAHIST	Tretësirë për përdorim nga goja 0.5 mg/ml	Levocetirizinë	Benzoat natriumi
XYZAL	Pika për përdorim nga goja, tretësirë 5 mg/ml	Levocetirizinë	Propilenglikol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
FLONIDAN	Pezulli për përdorim nga goja 5 mg/5 ml	Loratadinë	Benzoat natriumi Propilenglikol Sukrozë

LORADERM	Shurup 5 mg/5 ml	Loratadinë	Propilenglikol Benzoat natriumi
PRESSING	Shurup 5 mg/5 ml	Loratadinë	Propilenglikol Sukrozë Benzoat natriumi
LOSTOP	Shurup 5 mg/5 ml	Loratadinë	Sukrozë Propilenglikol Benzoat natriumi
LORATADIN ALKALOID	Tretësirë për përdorim nga goja 1 mg/ml	Loratadinë	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Propilenglikol
RINOLAN	Shurup 5 mg/5 ml	Loratadinë	Benzoat natriumi Propilenglikol Sukrozë

Tabela 3. 23 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antiinflamatorë

Emri tregtar	Forma farmaceutike/ Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
PONSTAN	Pezulli për përdorim nga goja 50 mg/5 ml	Acid mefenamik	Sorbitol Benzoat natriumi Sukrozë Etanol
ORBIFEN	Pezulli për përdorim nga goja 100 mg/5 ml	Ibuprofen	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
IBUPROFEN	Shurup 100 mg/5 ml	Ibuprofen	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Sorbitol Propilenglikol Etanol
TRIFENE	Pezulli për përdorim nga goja 20 mg/ml	Ibuprofen	Sorbitol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Tartrazinë
JUNIOR IBUPROFEN SUSPENSION 100MG/5ML	Pezulli për përdorim nga goja 100 mg/5 ml	Ibuprofen	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Benzoat natriumi
EUDORLIN	Pezulli për përdorim nga goja 20 mg/ml	Ibuprofen	Benzoat natriumi Propilenglikol
BRUFEN SYRUP	Shurup 100 mg/5 ml	Ibuprofen	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Sukrozë

			Benzoat natriumi Sorbitol E verdhë sunset
FASDOL	Pezulli për përdorim nga goja 100 mg/5 ml	Ibuprofen	Sukrozë Sorbitol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Etanol
BRUFEN	Granula eferveshente 200 mg/qeskë	Ibuprofen	Sukrozë
MOMENT	Pika për përdorim nga goja, tretësirë 20 g/100 ml	Ibuprofen	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili Eritrozinë
SPIDIDOL	Granula për tretësirë për përdorim nga goja 400 mg/qeskë	Ibuprofen	Aspartam Sukrozë
ALGOFREN	Shurup 100 mg/5 ml	Ibuprofen	Benzoat natriumi
PAIDOFEBRIL	Pezulli për përdorim nga goja 100 mg/5 ml	Ibuprofen	Benzoat natriumi
ANTARENE	Pezulli për përdorim nga goja 20 mg/ml	Ibuprofen	Sorbitol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
IBUHEXAL 2% KINDERSAFT	Pezulli për përdorim nga goja 100 mg/5 ml	Ibuprofen	Benzoat natriumi
FENPAED	Pezulli për përdorim nga goja 100 mg/5 ml	Ibuprofen	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
IBUPROFENO ARGININA CODRAMOL	Granula për tretësirë për përdorim nga goja 400 mg/qeskë	Ibuprofen	Aspartam Sukrozë

Tabela 3. 24 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antitusive

Emri tregtar	Forma farmaceutike/ Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
NOTUSS	Shurup 7,5 mg/5 ml (1,5 mg/ml)	Butamirat	Benzoat natriumi Acid benzoik Sukrozë
PINTAL	Shurup 7.5	Butamirat	Sorbitol

	mg/5 ml		Acid benzoik Etanol
TUSSIDANE SUGAR FREE (SANS SUCRE)	Tretësirë për përdorim nga goja 1.5 mg/ml	Dekstrometorfan	Benzoat natriumi
PULMODEXANE 300MG/100ML SANS SUCRE	Tretësirë për përdorim nga goja 300 mg/100 ml	Dekstrometorfan	Benzoat natriumi
DIACOL	Shurup 1.8 mg/ml	Dekstrometorfan	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili Etanol
TUSIPEKTOL	Shurup (0.6 mg + 0.08 mg + 40 mg + 90 mg)/1 g	Kodeinë + Benzaldehid + Tolu balsam + Timë	Etanol Parahidroksibenzoat metili Sukrozë
LEVOTUSS	Shurup 30 mg/5 ml	Levodropropizinë	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
LEVOTUSS	Pika për përdorim nga goja, tretësirë 60 mg/ml	Levodropropizinë	Propilenglikol Ksilitol Parahidroksibenzoat metili

Tabela 3. 25 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet dekongjestantë

Emri tregtar	Forma farmaceutike/Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
RINASEK	Shurup (30 mg + 1.25 mg)/5 ml	Pseudoefedrinë + Triprolidinë	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili Benzoat natriumi E verdhë kinolinë
ACTIFED	Shurup 30 mg/5 ml + 1.25 mg/5 ml	Pseudoefedrinë + Triprolidinë	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili Benzoat natriumi E verdhë kinolinë E verdhë sunset

Tabela 3. 26 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet mukolitikë

Emri tregtar	Forma farmaceutike/ Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
ACESTAD	Tableta eferveshente 200 mg	Acetilcisteinë	Aspartam Laktozë
ACESTAD	Tableta eferveshente 600 mg	Acetilcisteinë	Aspartam Laktozë
FLUIMUCIL	Tableta eferveshente 600 mg	Acetilcisteinë	Aspartam
FLUIMUCIL MUCOLITICO	Granula për tretësirë për përdorim nga goja 200 mg/qeskë	Acetilcisteinë	Aspartam Sorbitol
FLUIMUCIL	Granula për tretësirë për përdorim nga goja 600 mg/qeskë	Acetilcisteinë	Aspartam Sorbitol
TREBON-N	Granula për pezulli për përdorim nga goja 200 mg/qeskë	Acetilcisteinë	Sorbitol
TREBON-N	Granula për pezulli për përdorim nga goja 600 mg/qeskë	Acetilcisteinë	Sorbitol
ASIST 4%	Granula për shurup 4 g/100 ml	Acetilcisteinë	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Sorbitol
ASIST 4%	Granula për shurup 6 g/150 ml	Acetilcisteinë	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Sorbitol
ACC	Tretësirë për përdorim nga goja 20 mg/ml	Acetilcisteinë	Parahidroksibenzoat metili Benzoat natriumi
ACC 200	Pluhur për tretësirë për përdorim nga goja 200 mg/qeskë	Acetilcisteinë	Sukrozë
ASIST PLUS	Pluhur për tretësirë për përdorim nga goja 600 mg/qeskë	Acetilcisteinë	Aspartam Sorbitol
TREBON-N	Pluhur për pezulli për përdorim nga goja 200 mg/5 ml	Acetilcisteinë	Parahidroksibenzoat metili

ACC	Tableta eferveshente 600 mg	Acetilcisteinë	Laktozë
FLAVAMED FORTE	Tableta eferveshente 60 mg	Ambroksol	Laktozë Sorbitol
MUXOL	Tretësirë për përdorim nga goja 0.3 %	Ambroksol	Sorbitol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
AMBREKS	Shurup 15 mg/5 ml	Ambroksol	Sorbitol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
MUCOSOLVAN	Shurup 15 mg/5 ml	Ambroksol	Sorbitol Acid benzoik Propilenglikol
ABROBION	Shurup 30 mg/5 ml	Ambroksol	Acid benzoik Sorbitoli Propilenglikol
MUCOSOLVAN	Shurup 30 mg/5 ml	Ambroksol	Sorbitol Acid benzoik Propilenglikol
ABROLEN	Shurup 30 mg/5 ml	Ambroksol	Sorbitol Acid benzoik Propilenglikol
APRINOL	Shurup 30 mg/5 ml	Ambroksol	Sorbitol Acid benzoik Propilenglikol
AMBREKS	Shurup 30 mg/5 ml	Ambroksol	Sorbitol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
DRENOXOL	Shurup 30 mg/10 ml	Ambroksol	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Sorbitol Propilenglikol
DRENOXOL	Shurup 3 mg/ml	Ambroksol	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Sorbitol Propilenglikol
APRINOL	Shurup 15 mg/15 ml	Ambroksol	Sorbitol Acid benzoik Propilenglikol
MUCOLISIN	Shurup 30 mg/5 ml	Ambroksol	Sorbitol Acid benzoik
AMBROTUS	Shurup 30 mg/10 ml	Ambroksol	Sorbitol Acid benzoik Propilenglikol
FLAVAMED	Tretësirë për	Ambroksol	Sorbitol

	përdorim nga goja 0.3 g/100 ml		Acid benzoik
BASIFLUX	Shurup 0.8 mg/ml	Bromheksinë	Sorbitol Propilenglikol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
BROMHEKSINE	Pika për përdorim nga goja, tretësirë 2 mg/ml	Bromheksinë	Benzoat natriumi Etanol
BISOLVON	Tretësirë për përdorim nga goja 0.2 g/100 ml	Bromheksinë	Acid benzoik
BROMHEXINE SOPHARMA	Shurup 4 mg/5 ml	Bromheksinë	Parahidroksibenzoat metili Sorbitol
BRONCHOTUSS INE	Shurup 4 mg/5 ml	Bromheksinë	Sorbitol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Alkool
BRONAX	Shurup 4 mg/5 ml	Bromheksinë	Acid benzoik Etanol Sorbitol
BROMEX	Shurup 5 mg/5 ml	Bromheksinë	Sorbitol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Propilenglikol
BRON-HAL	Shurup 4 mg/5 ml	Bromheksinë	Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Sukrozë Sorbitol Etanol
BRONLES	Tretësirë për përdorim nga goja 250 mg/5 ml	Karbocisteinë	Parahidroksibenzoat metili Sukrozë
BRONLES	Tretësirë për përdorim nga goja 125 mg/5 ml	Karbocisteinë	Parahidroksibenzoat metili Sukrozë
MUCOCIS	Shurup 2 g/100 ml	Karbocisteinë	Benzoat natriumi Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Sukrozë
FLUDITEC	Shurup 20 mg/ml	Karbocisteinë	Parahidroksibenzoat metili Sukrozë
FLUDITEC	Shurup 50 mg/ml	Karbocisteinë	Parahidroksibenzoat metili Sukrozë
SOLUCIS	Shurup 50 mg/ml	Karbocisteinë	Benzoat natriumi Parahidroksibenzoat metili

			Parahidroksibenzoat propili Sukrozë
MUKOLITINE P	Shurup 2 %	Karbocisteinë	Etanol Parahidroksibenzoat metili Sukrozë
BRONCHOBOS	Shurup 2.5 %	Karbocisteinë	Etanol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
BRONCHOBOS	Shurup 5 %	Karbocisteinë	Etanol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
MUKOLITINE A	Shurup 5 %	Karbocisteinë	Etanol Parahidroksibenzoat metili Sukrozë
FLUIFORT	Granula për tretësirë për përdorim nga goja 2.7 g	Karbocisteinë	Aspartam
FLUIFORT	Shurup 90 mg/ml	Karbocisteinë	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili
SOPULMIN	Shurup 40 mg/5 ml	Sobrerol	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Etanol

Tabela 3. 27 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet probiotikë

Emri tregtar	Forma farmaceutike/Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
ENTEROGER MINA	Pezulli për përdorim nga goja 2 miliard/5 ml	Bacillus clausii	Nuk ka të tillë
LINEX BABY	Pluhur për pezulli për përdorim nga goja (1 10 ¹¹) CFU	Bifidobacterium animalis	Nuk ka të tillë
BIOFLOR	Pluhur për pezulli për përdorim nga goja 282.5 mg/qeskë	Saccaromyces boulardii	Laktozë Fruktozë

Tabela 3. 28 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet me përmbajtje minerale/vitamina/bimore

Emri tregtar	Forma farmaceutike/ Doza	Lënda vepruese	Eksipientë të dëmshëm
CALCIUM 500MG HEXAL	Tableta eferveshente 500 mg	Karbonat kalçiumi	Nuk ka të tillë
CADTRE	Granula eferveshente (1000 mg + 880 IU)/qeskë	Karbonat kalçiumi + Kolekalçiferol	Aspartam
CALCIUMVITA C	Tableta eferveshente (260 mg + 500 mg)	Karbonat kalçiumi + Laktoglukonat kalçiumi + acid askorbik	Sukrozë
OLEOVIT D3	Pika për përdorim nga goja, tretësirë 14400 IU/ml	Kolekalçiferol	Nuk ka të tillë
PIKOVIT	Shurup (900 IU + 100 IU + 50 mg + 1 mg + 1 mg + 0.6 mg + 1 µg + 5 mg + 2 mg)/5 ml	Retinil palmitat + Kolecalçiferol + Acid askorbik + Tiaminë + Riboflavinë + Piridoksinë + Cianokobalami në + Nikotinamid + Dekspantenol	Sukrozë Benzoat natriumi
BETRIMINE	Shurup (10 mg + 10 mg + 0.1 mg)/5 ml	Tiaminë + Piridoksinë + Cianokobalami në	Sukrozë Sorbitol Benzoat natriumi Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Etanol
ADVIT	Pika për përdorim nga goja, tretësirë (10000 IU + 10000 IU)/1 ml	Vitaminë A + Vitaminë D	Nuk ka të tillë
KAMILLAN	Tretësirë 100	Ekstrakt i	Etanol

SUPRA	g/100 g	luleve të kamomilit	
HERBION PLANTAIN SYRUP	Shurup (2,5 g + 65 mg)/5 ml	Plantago lanceolata + Malva sylvestris l. ekstrakt + Acid Askorbik	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili
PLANTABEN	Pluhur eferveshent 3.5 g	Plantago ovata	Nuk ka të tillë
AGIOLAX	Granula për tretësirë për përdorim nga goja [2.6 g + 0.11 g + (0.34-0.66 g)]/5 g	Plantago ovata + Ispaghula + Senna	Sukrozë
HERBION Cowslip syrup	Shurup	Primulae veris/elatio + Thymus vulgaris	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili
ECHINACIN JUICE MADAUS LIQUID	Tretësirë 2.34 g/100 g	Echinacea purpurea	Ksilitol
TUSSAVIT	Shurup (7.53 g + 7.53 g)/100 g	Thyme ekstrakt + Plantago lanceolata	Sukrozë Benzoat natriumi Etanol
BRONCHOSTOP Thymian Eibisch sine Hustensaft	Tretësirë për përdorim nga goja (0.7 g + 4.96 g)/100 g	Thymi herba + Althaeae radix	Ksilitol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
BRONCHOSTOP SINE	Tretësirë për përdorim nga goja (0.77 g + 7.69 g)/100 g	Thymi herba + Althaeae radix	Sukrozë Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili Etanol
BRONCHOSTOP Thymian Eibisch Hustensaft	Tretësirë për përdorim nga goja (13.5 g + 11.53 g)/100 g	Thymi herba + Althaeae radix	Ksilitol Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili
PERTUSINE	Shurup (120 mg + 10 mg)/g	Thymi herba ekstrakt + Bromur kaliumi	Etanol Parahidroksibenzoat metili Sukrozë
ROWATINEX	Pika për përdorim nga	α -Pinene + β -Pinene +	Nuk ka të tillë

	goja, tretësirë (24.8 mg + 6.2 mg + 15 mg + 3 mg + 4 mg + 10 mg + 4 mg)/100 g	Camphene + Cineol + Fenchone + Borneol + Anethol	
ROWACHOL	Pika për përdorim nga goja, tretësirë (13.6 mg + 3.4 mg + 5 mg + 2 mg + 6 mg + 32 mg + 5 mg)/100 g	α -Pinene + β -Pinene + Camphene + Cineol + Menthone + Mentol + Borneol	Nuk ka të tillë

Shqyrtimi i Përmbledhjes së Karakteristikave të Produktit dhe/ose Fletë-udhëzuesve të produkteve të përzgjedhura për këtë studim tregoi se prania e eksipientëve potencialisht të dëmshëm në popullatën pediatrike ishte në shpeshësinë vijuese: konservuesit ishin të pranishëm në 107.5 % të produkteve, ëmbëlsuesit të pranishëm në 83.6 % të produkteve, tretësit/lëndët veshëse në 43.4 %, ngjyruarit në 12 % të produkteve dhe lëndët veshëse acidi metakrilik dhe etilakrilat kopolimer nuk ishin prezent në asnjë prej produkteve të studiuara.

Duhet theksuar fakti që produktet pediatrike OTC të investiguara kishin më shumë se një nga eksipientët e dëmshëm. Për këtë arsye shpeshësia e pranisë së tyre e shprehur në përqindje mund të rezultojë më shumë se 100 %. Prania e secilit eksipient potencialisht të dëmshëm, për secilin grup klasifikimi, jepet në mënyrë të detajuar në nënkapitujt vijues.

3.3.1 Konservuesit

Në tabelën 3.29 paraqitet informacioni rreth pranisë së konservuesëve në produktet mjekësore të analizuara. Totali është më shumë se 100 %, sepse shumë nga barnat kishin më shumë se një konservues në formulimin e tyre.

Tabela 3. 29 Konservuesit e gjetur në produktet e studiuara (n = 159)

Konservuesit	Numri i formulimeve
Alkool benzilik	1 (0.63 %)
Benzoat natriumi	35 (22.0 %)
Acid benzoik	12 (7.5 %)
Parahidroksibenzoat metili	73 (46.0 %)
Parahidroksibenzoat propili	50 (31.4 %)

Nga konservuesit e investiguar, më shpesh u pa prania e parahidroksibenzoat metili, gjetur në 73 (46.0 %) barna nga 159 të studiuara, parahidroksibenzoat propili në 50 (31.4

(%) barna, benzoati i natriumit në 35 (22.0 %) barna, acidi benzoik në 12 (7.5 %) barna dhe alkooli benzilik u gjend i pranishëm vetëm në 1 produkt mjekësor.

3.3.2 Ëmbëlsuesit

Ëmbëlsuesit, për të cilët u investigua prania në produktet e përzgjedhura për studim, rezultuan: sukroza në 58 (36.5 %) të produkteve, fruktoza e pranishme në një produkt, sorbitoli në 53 (33.3 %) barna, ksilitoli në 4 (2.51 %) dhe aspartami në 17 (10.7 %) të barnave të studiuara (tabela 3.30). Edhe përsa i përket ëmbëlsuesve, shumë barna përmbanin më shumë se një ëmbëlsues në formulim.

Tabela 3. 30 Ëmbëlsuesit e gjetur në produktet e studiuara (n = 159)

Ëmbëlsuesit	Numri i formulimeve
Sukrozë	58 (36.5 %)
Fruktozë	1 (0.6 %)
Sorbitol	53 (33.3 %)
Ksilitol	4 (2.5 %)
Aspartam	17 (10.7 %)

3.3.3 Tretësit/Lëndët mbushëse

Në tabelën 3.31 është dhënë informacioni për praninë e tretësve dhe lëndëve mbushëse të pranishme në 159 produktet pediatrike OTC të studiuara. Nga tretësit më shpesh u vu re prania e propilenglikolit, i pranishëm në 38 produkte, i ndjekur nga etanoli në 26 produkte. Laktoza, u gjet e pranishme në tabletat everveshente si lëndë veshëse dhe gjendje në 5 produkte.

Tabela 3. 31 Tretësit/Lëndët mbushëse e gjetur në produktet e studiuara (n = 159)

Tretësit/Lëndët mbushëse	Numri i formulimeve
Laktozë	5 (3.1 %)
Etanol	26 (16.3 %)
Propilenglikol	38 (24 %)

3.3.4 Ngjyruesit

Nga analizimi i produkteve të përzgjedhura për këtë studim, për praninë e ngjyruesve me efekt potencialisht të dëmshëm tek fëmijët, rezultoi se 17 prej tyre kishin të paktën një nga ngjyruesit e investiguar. Në produktet, Tylo Hot Pediatric pluhur eferveshent për pezulli për përdorim nga goja (250 mg + 2 mg + 30 mg)/qeskë dhe Actifed shurup 30 mg/5 ml + 1.25 mg/5 ml gjendeshin të pranishëm si ngjyruesi e verdhë kinolinë, ashtu edhe e verdhë sunset.

Tabela 3. 32 Ngjyruesit e gjetur në produktet e studiuara (n = 159)

Ngjyruesit	Numri i formulimeve
E verdhë kinolinë	6 (4.0 %)
E verdhë sunset	11 (7.0 %)
Eritrozinë	1 (0.6 %)
Tartrazinë	1 (0.6 %)

Në tabelën 3.32 është paraqitur prania në produktet e studiuara të të katër ngjyruesve të investiguar.

3.3.5 Lëndët veshëse

Si lëndë veshëse u investigua për praninë e acidit metakrilik dhe etilakrilatit kopolimer. Këta eksipientë nuk u gjenden në asnjë prej 159 produkteve të studiuara.

Eksipientët konsiderohen si inertë dhe zakonisht tolerohen mirë nga pacientët. Megjithatë, në disa raste ka pasur raportime për efekte të padëshirueshme lidhur me eksipientët. [107, 149-155].

Konservuesit

Ndër konservuesit më të përdorur janë parabenet. *Parabenet* janë një grup i alkil estereve të acidit parahidroksibenzoik. Parabenet ose kripërat e tyre përdoren gjerësisht si konservues në kozmetikë, produktet ushqimore dhe farmaceutike për shkak të profilit relativisht të ulët të toksicitetit dhe historisë së gjatë të përdorimit të sigurt [156]. Parabenet u gjenden në 77.4 % të produkteve të përfshira në këtë studim (tabela 3.29) dhe duhet theksuar fakti se shumë produkte përmbanin më shumë se një paraben.

Parabenet metabolizohen pjesërisht dhe shndërrohen në acid parahidroksibenzoik, struktura kimike e të cilit është e ngjashme me acidin acetilsalicilik. Edhe pse janë të rralla, janë raportuar raste të reaksioneve anafilaktike ndaj parabeneve. Këto reaksione, që zakonisht shfaqen me vonesë, mund të rezultojnë si urtikarie dhe angioedemë në pacientët me intolerancë ndaj salicilateve [157].

Të njëjtat efekte mund të shfaqen edhe nga përdorimi i konservuesëve të tjerë, të tillë si: *acidi benzoik dhe kripërat e tij të natriumit, kaliumit dhe kalciumit* [157].

Alkooli benzilik që zakonisht përdoret si konservues në tretësirat për injeksion dhe rrallë herë në formulimet e lëngëta që merren nga goja, mund të shfaqë efekte të padëshirueshme vijuese: dhimbje koke, marramendje, të përziera, të vjella, diarre, reaksione mbindjeshmërie dhe sindromë toksike në foshnjat e lindura parakohe [158].

Ëmbëlsuesit

Medikamentet e lëngshme zakonisht kanë shije të papëlqyeshme për fëmijët. Për të zgjidhur këtë problem shpeshherë është i nevojshëm kombinimi i ëmbëlsuesve të ndryshëm në të njëjtin medikament. Ëmbëlsuesit më të përdorur në medikamentet e

studiara rezultuan sukroza (36.5 %), sorbitoli (33.3 %) dhe aspartami (10.7 %) (tabela 3.30).

Sukroza është nga ëmbëlsuesit më të përdorur në industrinë farmaceutike. Ajo ka efekt konservues, antioksidant dhe rrit veshullinë e medikamenteve të lëngëta. Disavantazhete përdorimit të sukrozës janë se mund të kristalizohet gjatë kohës së ruajtjes së produktit dhe mund të bllokojë hapjen e shishes së produktit. Po kështu, përdorimi i saj është i ndaluar në pacientët që vuajnë nga sëmundja e diabetit. Sukroza hidrolizohet në zorrë, në dy monosakaride që janë fruktoza dhe glukozja. Për këtë arsye sukroza duhet të evitohet nga pacientët që vuajnë nga intoleranca e trashëguar prej fruktozës [15].

Sorbitoli është një tjetër ëmbëlsues që përdoret gjerësisht. Absorbohet më ngadalë sesa sukroza nga trakti gastrointestinal dhe metabolizohet në mëlçi në fruktozë dhe glukozë. Për këtë arsye duhet të evitohet nga pacientët që vuajnë nga intoleranca e trashëguar prej fruktozës. Gjithashtu, sorbitoli mund të shkaktojë diarre osmotike, e shoqëruar me flatulencë dhe dhimbje abdominale. Njohja e sasisë së sorbitolit në produktet mjekësore është një informacion i rëndësishëm për mjekun, pasi mund të jetë etiologji e mundshme për diarrenë [15].

Aspartami është një ester dipeptik, që përmban fenilalaninë dhe acid aspartik dhe është një ëmbëlsues artificial i përdorur në ushqime, pije dhe në industrinë farmaceutike. Ai nuk absorbohet dhe hidrolizohet plotësisht në zorrë në fenilalaninë, acid aspartik dhe metanol. Meqenëse përmban fenilalaninë, përdorimi i tij duhet të evitohet nga pacientët që vuajnë nga sëmundja e quajtur fenilketonuria. Fenilketonuria është një sëmundje që shfaqet tek njerëzit që kanë mungesë gjenetike të fenilalaninë hidroksilazës dhe jep akumulim të fenilalaninës dhe metabolitëve të saj [156]. Aspartami mund të shkaktojë reaksione mbindjeshmërie, të shoqëruara me urtikarie, të kruara dhe angioedemë [15, 159]. Po kështu, ka mundësi të shfaqjes së reaksione të mbindjeshmërisë të kryqëzuara me sulfonamidet [160]. Aspartami është i kundër-indikuar të përdoret në pacientët homozigotë autosomalë reçensivë [15].

Tretësit/Lëndët mbushëse

Laktoza është një disakarid dhe përbëhet nga glukozja dhe galaktoza. Ajo përdoren në industrinë farmaceutike si lëndë mbushëse ose holluese në tabletat dhe kapsulat. Tek të porsalindurit dhe fëmijët e vegjël intoleranca nga laktoza mund të shoqërohet me diarre të zgjatur dhe të rëndë, dehidrim dhe acidozë metabolike. Megjithëse është e vështirë që këto simptoma t'i atribuohen sasisë së gjendur në produktet farmaceutike, ato mund të shfaqen në rastet kur merren më pak se 3 g laktozë [15].

Etanoli edhe pse funksionin primar në produktet mjekësore të lëngëta e ka si tretës, ai, gjithashtu, përdoret në tretësira si një lëndë konservuese antimikrobike. Në këtë studim etanoli u gjend i pranishëm në 16.3 % të produkteve të analizuar (tabela 3.31). Ai është një deprimues i Sistemit Nervor Qendror (SNQ) dhe efektet e padëshiruara në SNQ janë raportuar kur përqendrimi i etanolit është në kufijtë 1 – 100 mg/100 ml. Marrja e sasive të ulëta deri në të moderuara mund të çojnë në simptoma të intoksikimit, përfshirë moskoordinim muskular, çrregullim të pamjes, vështirësi të shqiptimit të fjalëve, etj.

Akoma nuk ka studime në popullatën pediatrike për efektin që mund të ketë marrja e sasive të mëdha të etanolit, në terapitë afatgjata, në funksionin hepatorenal [15].

Propilenglikoli është një tretës që përdoret në medikamentet që merren nga goja, lokalisht dhe në formë injeksionesh. Në studimin tonë ai bënte pjesë në formulimin e 24 % të produkteve të analizuara (tabelat 3.31). Propilenglikoli metabolizohet në acid laktik dhe acid piruvik dhe jashtëqitet me urinën. Pavarësisht kësaj, farmakokinetika nuk njihet akoma plotësisht tek foshnjat e lindura para kohe dhe foshnjat e lindura në kohë në fazat e ndryshme të zhvillimit [156]. Organizata Botërore e Shëndetit ka përcaktuar një limit të sasisë ditore të lejuar për propilenglikolin tek të rriturit, e cila është 25 mg/kg/ditë. Megjithatë, limiti ditor i lejuar tek foshnjat nuk njihet [161]. Medikamentet, të cilat përmbajnë sasi të madhe propilenglikoli, nuk duhet të përdoren në pacientët pediatrikë nën 4 vjeç. Është provuar se foshnjat kanë një gjysmëjetë të propilenglikolit më të gjatë (16.9 orë) krahasuar me të rriturit (5 orë). Pacientët pediatrikë nën 4 vjeç kanë një rrugë metabolike të limituar (alkool dehidrogenaza), për këtë arsye propilenglikoli mund të akumulohet në trup. Efekti toksik kryesor është deprimimi i SNQ [15]. Marrja e sasive të mëdha të propilenglikolit mund të shfaqë efekte anësore në sistemin kardiovaskular, në sistemin renal dhe hiperosmolaritet duke shkaktuar efekt laksativ [15, 162].

Ngjyruesit

Lëndët ngjyuese që përdoren në farmaceutikë mund të jenë organike ose inorganike, natyrale ose artificiale. Edhe pse pacientët pediatrikë pranojnë më lehtë produktet me ngjyrë të ndezur, lëndët ngjyuese duhet të evitohen në formulimet pediatrike, përveç rasteve kur janë të nevojshme, pasi për shumë nga këto ka pasur raportime të mbindjeshmërisë dhe efekte të tjera të padëshirueshme. Lëndët ngjyuese më të përdorura në produktet mjekësore të lëngëta bëjnë pjesë në grupin e azongjyruesve, si: e verdhë kinolinë, e verdhë sunset, eritrosinë dhe tartrazinë. Në produktet peditrike OTC të analizuara u gjend më shpesh prania e të verdhës sunset, në 7 % të produkteve dhe e verdhë kinolinë, në 4 % të produkteve të analizuara (tabela 3.32). Eritrozina dhe tartrazinë u panë të pranishme vetëm në një produkt, secila.

E verdha sunset ka pasur raportime për reaksione anafilaktike, angioedemë, shok anafilaktik, vaskulit, dhimbje abdominale, purpura, të vjella, reaksione të kryqëzuara me acidin acetilsalicilik, acetaminofenin, benzoatin e natriumit dhe ngjyruesve të tjerë azo [39].

E verdha kinolinë ka pasur kryesisht raportime për reaksione mbindjeshmërie [15].

Eritrozina është raportuar për shfaqje të reaksioneve të mbindjeshmërisë dhe rrit ndjeshmërinë ndaj dritës [15, 39]. *Tartrazina* ka pasur raportime për reaksione anafilaktike, angioedemë, astmë, urtikarie, dermatit kontakti, rinit, hiperkinezi në pacientët hiperaktivë, eosinofili, reaksione të kryqëzuara me acidin acetilsalicilik, acetaminofenin, benzoatin e natriumit, indometacinën dhe ngjyruesve të tjerë azo [39].

Informacioni mbi kujdesin që duhet treguar për eksipientët e investiguar në këtë studim dhe profili i sigurisë së tyre është përmbledhur në tabelën 3.33.

Tabela 3. 33 Informacion mbi sigurinë e eksipientëve të studiuar

Eksipientët	Informacion mbi sigurinë
Alkool benzilik	Dhimbje koke, marramendje, të përziara, të vjella, diarre, reaksione mbindjeshmërie dhe sindromë toksike në foshnjat e linduara parakohe [158].
Benzoat natriumi	Reaksione mbindjeshmërie [157]
Acid benzoik	Reaksione mbindjeshmërie [157]
Parahidroksibenzoat metili Parahidroksibenzoat propili	Reaksione mbindjeshmërie; Rrallë herë: reaksione anafilaktike, shoqëruar me urtikarie dhe angiedemë në pacientët me intolerancë ndaj salicilateve [157]
Sukrozë	Të evitohet tek pacientët pediatrikë me intolerancë të trashëguar nga fruktoza; Në sasi të mëdha të evitohet në pacientët pediatrikë me diabet [15].
Fruktozë	Të evitohet në pacientët pediatrikë që vuajnë nga diabeti; Kundër-indikohet në pacientët me hipoglicemi ose intolerancë të trashëguar nga fruktoza; Në doza të mëdha mund të ketë efekt laksativ [15].
Sorbitol	Diarre osmotike, e shoqëruar me flatulencë dhe dhimbje abdominale; Kundër-indikohet në pacientët me intolerancë të trashëguar nga fruktoza; Në raste të rënda mund të shkaktojë dëmtim të mëlçisë [15].
Ksilitol	Diarre osmotike [15].
Aspartam	Reaksione mbindjeshmërie, shoqëruar me urtikarie, të kruara, angioedemë dhe reaksione mbindjeshmërie të kryqëzuara me sulfonamidet; Kundër-indikohet në fenilketonuri dhe pacientët homozigotë autosomalë reçesivë [15, 160].
Laktozë	Intolerancë nga laktoza, shoqëruar me diarre të zgjatur dhe të rëndë, dehidrim dhe acidozë metabolike [15].
Etanol	Intoksikim akut nga mbidozimi aksidental, shoqëruara me moskoordinim muskular, çrregullim të pamjes; Deprimim të SNQ [15].
Propilenglikol	Deprimim të SNQ; Në doza të mëdha: efekte anësore në sistemin kardiovaskular, renal dhe hiperosmolaritet duke shkaktuar efekt laksativ [15, 162].
E verdhë kinolinë	Reaksione mbindjeshmërie [13].
E verdhë sunset	Reaksione mbindjeshmërie; Rrallëherë: reaksione anafilaktike, angioedemë, shok anafilaktik, vaskulit, dhimbje abdominale, purpura, të vjella, reaksione të

	kryqëzuara me acidin acetilsalicilik, acetaminofenin, benzoatin e natriumit dhe ngjyruetit e tjerë azo [15, 39].
Eritrozinë	Reaksione mbindjeshmërie; Rrallëherë: rrit ndjeshmërinë ndaj dritës [15, 39].
Tartrazinë	Reaksione mbindjeshmërie; Rrallëherë: reaksione anafilaktike, angioedemë, astmë, urtikarie, dermatit kontakti, rinit, hiperkinezi në pacientët hiperaktivë, eosinofili, reaksione të kryqëzuara me acidin acetilsalicilik, acetaminofenin, benzoatin e natriumit, indometacinën dhe ngjyruetit e tjerë azo [39].
Acid metakrilik dhe etilakrilat kopolimer	Janë raportuar raste me kolonopati fibroze [15].

Ky studim tregoi se nga 159 produkte pediatrike OTC të studiuara, 93 % (n = 148 nga 159) prej tyre përmbanin të paktën një nga eksipientët potencialisht të dëmshëm tek popullata pediatrike dhe vetëm 7 % (n = 11 nga 159) produkte mjekësore nuk kishin në formulimin e tyre eksipientët e investiguar (figura 3.11). Këto produkte mesatarisht përmbanin dy eksipientë potencialisht të dëmshëm dhe maksimumi pesë eksipientë të tillë në një formulim.

Pesë eksipientët më të përdorur ishin: parahidroksibenzoati i metilit (45.9 %, n = 73 nga 159), sukroza (36.5 %, n = 58 nga 159), sorbitoli (33.3 %, n = 53 nga 159), parahidroksibenzoati i propilit (31.4 %, n = 50 nga 159) dhe propilenglikoli (24 %, n = 38 nga 159), kurse të tjerët ishin në shpeshësinë nga 22 % deri në 0.6 %. Në figurën 3.12 është paraqitur prania e të 18 eksipientëve të investiguar në produktet mjekësore të përzgjedhura në këtë studim.

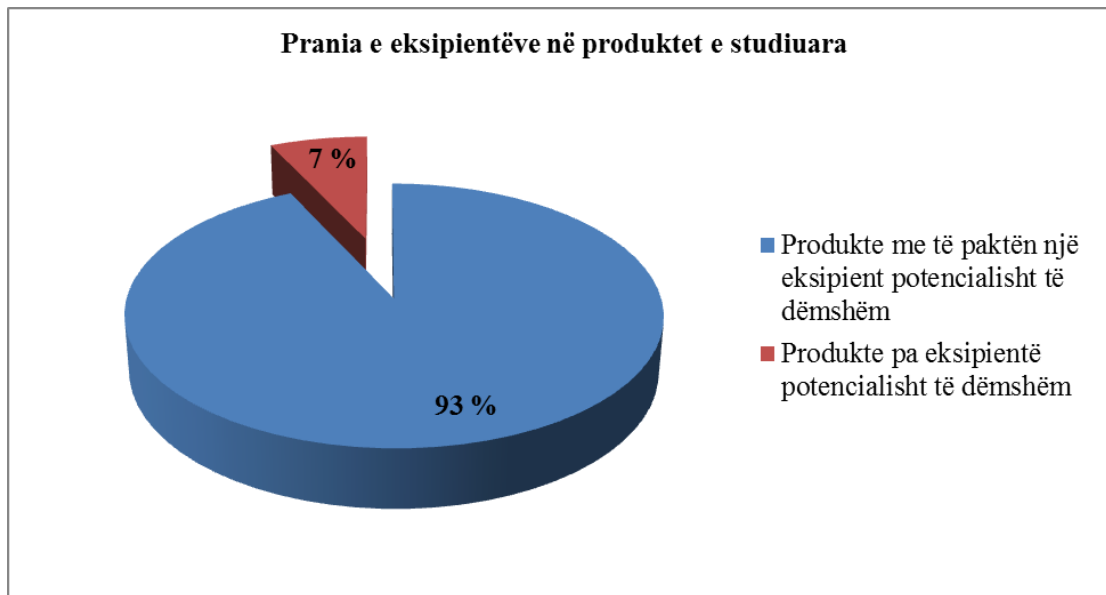


Figura 3. 11 Prania e eksipientëve të dëmshëm në produktet e studiuara (në përqindje)

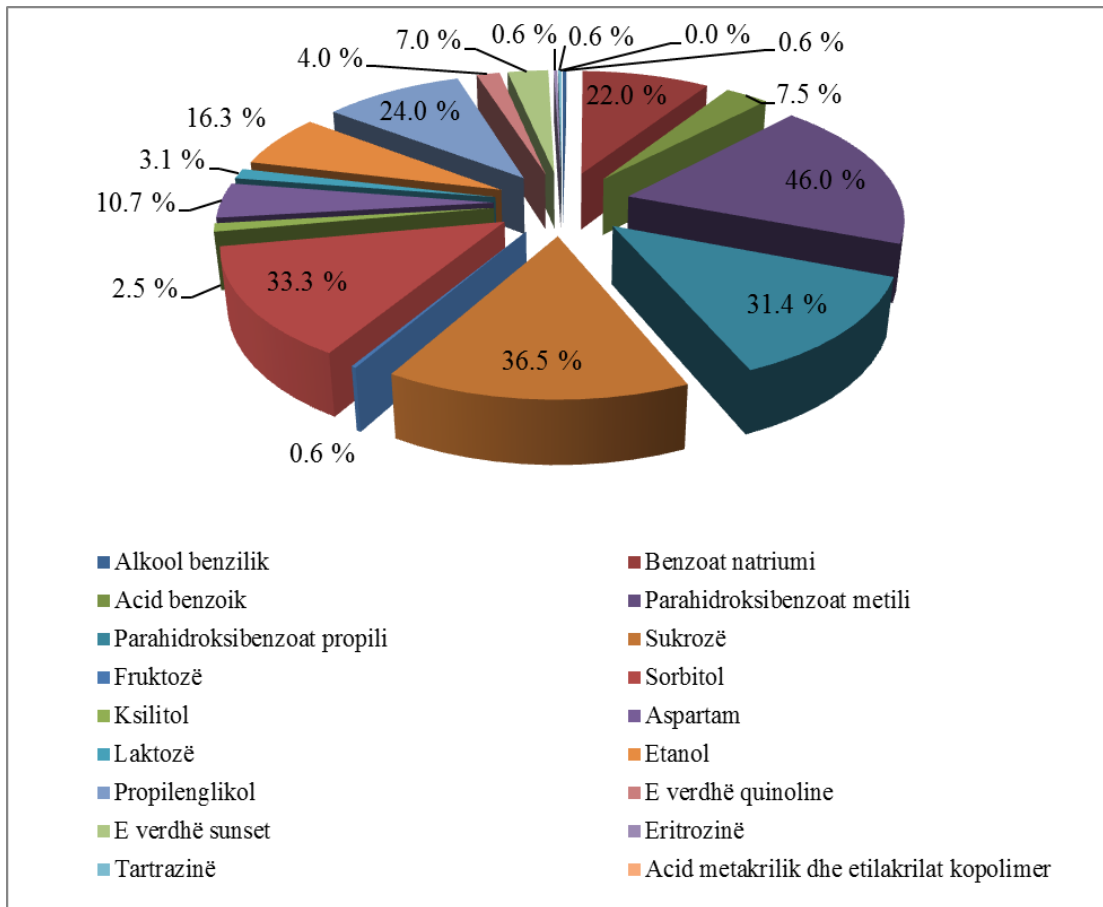


Figura 3. 12 Prania e secilit eksipientë në produktet e studiuar (në përqindje)

Rezultatet e marra nga studimi ynë për praninë e eksipientëve potencialisht të dëmshëm janë të krahasueshme me studime të tjera të kësaj fushe të kryera në vende të ndryshme, të tilla si: Holandë (52 % e formulimeve të lëngëta dhe 7 % e produkteve parenterale përbajnë të paktën një nga eksipientët e dëmshëm), Estoni (68 % formulime me eksipientë me efekt të dëmshëm të njohur), në Shtetet e Bashkuara të Amerikës (nga 102 produkte të studiuar rezultoi se 35 % përmbanin konservues, 20 % ngjyres dhe 10 % ëmbëlsues me efekt potencialisht të dëmshëm) dhe Brazil (nga 73 formulime farmaceutike të analizuar 139.4 % përmbanin konservues, 56.2 % përmbanin ngjyres dhe 53.4 % përmbanin të paktën një eksipient me efekt potencialisht të dëmshëm) [39, 158, 163, 164].

Përdorimi i eksipientëve në procesin e prodhimit të barnave është i pashmangshëm. Në vitin 2003, Agjencia Evropiane e Barnave ka publikuar një udhëzim në lidhjen me kujdesin që duhet treguar për disa eksipientë të pranishëm në produktet mjekësore dhe deklarimi i tyre në kutitë e paketimit dhe fletë-udhëzuesit bazuar në rrugën e administrimit [46]. Pavarësisht kësaj, sasia e eksipientëve në formulimet farmaceutike rrallëherë shprehet në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit ose Fletë-udhëzuesve. Kjo gjë bën të pamundur përcaktimin e sasisë ditore të një eksipienti të caktuar të marrë gjatë terapisë, informacionin mbi sasinë maksimale ditore të lejuar dhe vlerësimin e efektit dëmshëm të këtyre lëndëve në pacientët pediatrikë. Shtimi i

informacionit për sasinë e eksipientëve në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit mund të ndihmojë mjekun dhe farmacistin për të këshilluar pacientët mbi kujdesin që duhet të tregohet në përdorimin e një medikamenti të caktuar. Për lëndët me një profil risku të njohur, siç është rasti i etanolit, dokumentacioni i regjistrimit përmban sasinë e etanolit që ndodhet në produktin përfundimtar, si edhe këshillat për efektet e padëshiruara që mund të vijnë nga prania e tij. Edhe pse pranohet që procesi i prodhimit të një produkti është informacion konfidencial, informacioni për eksipientët duhet të jetë i mjaftueshëm për të lejuar marrjen e masave të caktuara, atëherë kur është e nevojshme. Autoritetet Shëndetësore duhet të sigurojnë një raportim më të zgjeruar për eksipientët, të përcaktojnë profilin e sigurisë së secilit prej tyre bazuar në popullatat që i përdorin (të rritur, fëmijët, të moshuarit). Të porsalindurit dhe fëmijët mund të jenë më të ekspozuar ndaj efekteve të dëmshme dhe toksike të eksipientëve dhe për këtë arsye, kjo grupmoshë duhet të mbrohet në mënyrë të veçantë, duke dhënë informacion për sasinë ditore të lejuar dhe këshilla mbi përdorimin, në mënyrë që mjekët, farmacistët dhe pacientët të jenë të vetëdijshëm për sigurinë e eksipientëve.

Ashtu si edhe për lëndët vepruese, raporti i risk/përfitim duhet të vlerësohet edhe për eksipientët, jo vetëm bazuar në përmbushjen e funksionit të tyre në një formulim farmaceutik, por edhe në bazë të sigurisë së tyre. Më mënyrë që të minimizohet shfaqja e efekteve anësore të rënda, është e nevojshme që të mundësohet informacioni i duhur në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit dhe Fletë-udhëzuesve. Në këtë mënyrë, mjeku, farmacisti dhe pacienti do të jenë të informuar për përmbajtjen e një produkti të caktuar, po kështu edhe të profilit të sigurisë së përbërësve. Për më tepër, produktet mjekësore të analizuara në këtë studim janë të klasifikuara si produkte OTC, për këtë arsye pacientët mund të mos konsultohen me mjekun rreth përdorimit të tyre. Kjo gjë dëshmon akoma më shumë nevojën për mbikëqyrjen, identifikimin dhe informimin mbi eksipientët e përdorur në formulimet e ndryshme dhe efektet e mundshme që mund të kenë tek pacientët.

3.4 KARAKTERIZIMI I FORMULIMIT TË SHURUPIT EX-TEMPORE TË RANITIDINËS

3.4.1 Kontrolli organoleptik dhe pH

Formulimet e përgatitura të ranitidinës në formë shurupi ex-tempore ishin me ngjyrë të bardhë, falë ngjyrës së tabletave të përdorura. Shurupet ishin pa erë karakteristike dhe kryesisht me shije të ëmbël, por ndihej edhe shija e substancës vepruese.

Në tabelën 3.34 paraqiten karakteristikat e shurupeve të përgatitura, era, shija dhe ngjyra dhe pH.

Tabela 3. 34 Karakteristikat organoleptike të shurupeve të ranitidinës klorhidrike

Formulime	Dita e matjeve	Ngjyra	Shija	Era	pH
Shishe 1	Dita 0	E bardhë	Kryesisht me shije të ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.17
Shishe 2	Dita 0	E bardhë	Kryesisht me shije të ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.19

3.4.2 Përcaktimi i përmbajtjes së ranitidinës klorhidrike në shurupin e përgatitur

- Përcaktimi i gjatësisë së valës maksimale

Nga tretësira standarde të ranitidinës klorhidrike me përqendrim 1 mg/ml, morëm 1 ml dhe e holluam deri në 100 ml me ujë të distiluar, duke përfutur përqendrimin 0.01 mg/ml. Kjo tretësirë iu nënshtrua një skanimit në spektrofotometer UV-VIS (200 – 400 nm) për të gjetur gjatësinë e valës, ku ranitidina klorhidrike ka vlerën maksimale të absorbancës (Figura 3.13). Siç shohim nga lakorja e mëposhtme e absorbimit, $A = f(\lambda)$, kjo vlerë e gjatësisë së valës është 315 nm, $A = 0.454$.

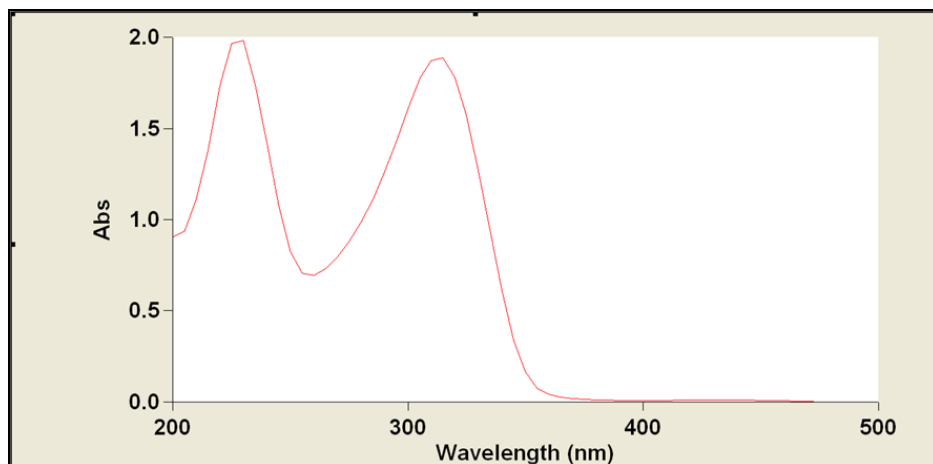


Figura 3. 13 Lakorja e absorbimit të ranitidinës klorhidrike

- **Ndërtimi i lakores së kalibrimit**

Sipas ligjit të Lambert-Beer, absorbanca e një substance të tretshme është funksion linear i përqëndrimit të saj (ekuacioni (1)).

$$A = \epsilon c b \quad (1)$$

Ku:

A është absorbanca e lëndës

ϵ është koeficienti molar i absorbimit

c është përqëndrimi i lëndës

b është përmasa e kyvetës

Në rastin tonë përmasa e kyvetës është 1 cm ($b = 1$ cm) dhe ekuacioni merr formën:

$$A = \epsilon c$$

Ky ligj shpreh lidhjen midis absorbancës, koeficientit të absorbimit dhe gjatësisë së rrugës ku kalon drita.

Për ndërtimin e lakores së absorbimit nisemi nga përgatitja e një tretësire standarde. Peshojmë 100 mg ranitidinë klorhidrike, e hedhim në një balon të taruar 100 ml, ku shtojmë pak nga pak ujë të distiluar. E përziejmë deri në tretje të plotë dhe e plotësojmë me ujë deri tek shenja. Tretësira standarde e përftuar ka përqëndrimin 1 mg/ml. Nga kjo tretësirë përgatisim tretësirat me përqëndrimet e mëposhtme (Tabela 3.35):

Tabela 3. 35 Përqendrimit e tretësirës standarde për lakoren e kalibrimit

Përqendrimi (mg/ml)	Përgatitja
0	0
0.01	1 ml tretësirë standarde e çojmë në 100 ml me ujë të distiluar
0.02	2 ml tretësirë standarde e çojmë në 100 me ujë të distiluar
0.025	2.5 ml tretësirë standarde e çojmë në 100 me ujë të distiluar
0.03	3 ml tretësirë standarde e çojmë në 100 me ujë të distiluar

Realizohen matjet e absorbancës për secilën nga tretësirat e përgatitura, në gjatësinë e valës maksimale 315 nm (Tabela 3.36).

Tabela 3. 36 Vlerat e matura të absorbancës

Standardi	Përqendrimi (mg/ml)	Absorbanca
1	0	0
2	0.01	0.4176
3	0.02	0.8367
4	0.025	1.1022
5	0.03	1.2972

Me të dhënat e mësipërme ndërtohet lakorja e kalibrimit të ranitidinës klorhidrike (Figura 3.14).

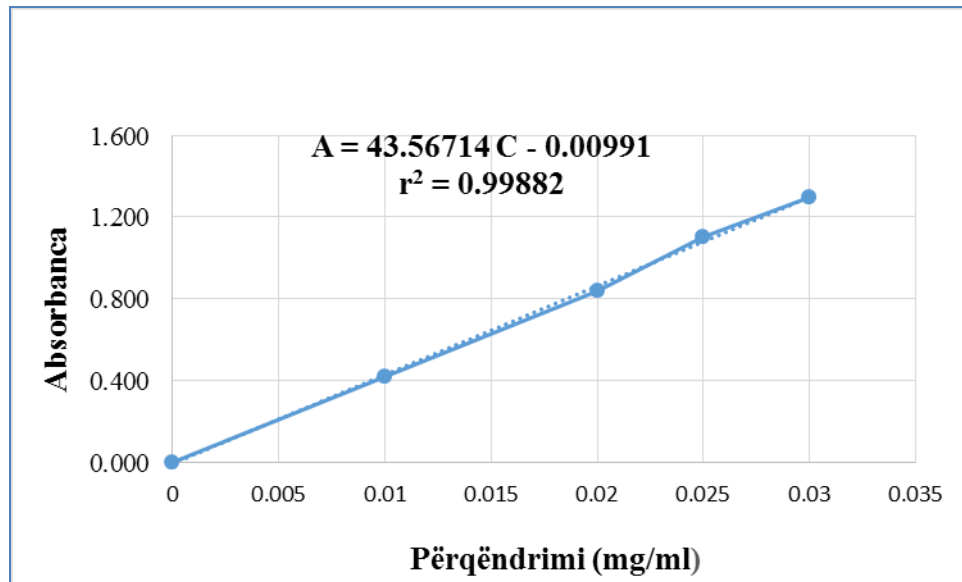


Figura 3. 14 Lakorja e kalibrimit të ranitidinës klorhidrike

Ligji i Lambert-Beer është i vlefshëm vetëm për tretësirat e holluara. Përgjithësisht, vlera më të mëdha se 2 të absorbancës nuk janë të besueshme dhe nuk merren në konsideratë. Përcaktimi sasior i ranitidinës në shurupet e përgatitura u realizua nga lakorja e kalibrimit të standardit të ranitidinës klorhidrike (Figura 3.14).

Nga matjet e realizuara përftuam ekuacionin e kësaj vije të lakores:

$$A = 43,56714 * C - 0.00991$$

ku koeficienti i korrelacionit $r^2 = 0.99882$ dhe $p < 0.05$

Për përcaktimin e përmbajtjes së lëndës vepruese në shurupin e përgatitur, u morën me saktësi 1 ml tretësirë. Kjo tretësirë u transferua në një balon 100 ml dhe u shtua pak nga pak ujë i distiluar deri në shenjë dhe u përziej për 15 minuta (përqendrimi i tretësirës 0.01 mg/ml). Përsëri nga tretësira e fundit u morën 1 ml mostër dhe u tretën në 10 ml ujë të distiluar, duke përftuar përqendrimin 0.001 mg/ml. Tretësirat u filtruan dhe më pas u vlerësuan me anën e spektrofotometrisë UV-VIS në $\lambda_{max} = 315$ nm. Matjet u përsëritën 3 herë për secilin rast.

Tabela 3. 37 Përmbajtja e ranitidinës klorhidrike në shurupet

Formulimet	Përmbajtja e lëndës vepruese në tretësirën fillestare (mg/ml) \pm SD	Përmbajtja e lëndës vepruese në tretësirën fillestare (%)
Shishe 1	14.97 \pm 0.14	99.8 %
Shishe 2	15.08 \pm 0.52	100.5 %

Të dhënat e përftuara të shprehura në përmbajtje të lëndës vepruese në mg/ml dhe përqindje, si mesatare të tri matjeve (n = 3) bashkë me devijimin standard (SD) paraqiten në tabelën 3.37.

3.4.3 Studimet e qëndrueshmërisë

Shurupet e formuluaru u ruajtën në kushtet e mëposhtme të temperaturës:

- Në temperaturë 25°C, të mbrojtura nga drita
- Në temperaturë 4°C, të mbrojtura nga drita.

Të dy shurupet, secili i ruajtur në kushte të ndryshme temperature, iu rivlerësuan karakteristikat organoleptike, si: ngjyra, era, shija, pH dhe po kështu, u bë vlerësimi i përmbajtjes së lëndës vepruese në këtë periudhë ruajtjeje. Në tabelën 3.38 dhe 3.39 paraqiten karakteristikat e shurupeve të përgatitura, era, shija, ngjyra dhe pH gjatë ruajtjes në temperaturë 25°C dhe 4°C.

Tabela 3. 38 Karakteristikat organoleptike dhe pH i shurupeve gjatë ruajtjes në 25°C

Ditët e ruajtjes	Temperatura e ruajtjes	Ngjyra	Shija	Era	pH
Dita 0	25°C	E bardhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.17
Dita 1	25°C	E bardhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.18
Dita 2	25°C	E bardhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.22
Dita 3	25°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.21
Dita 4	25°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.23
Dita 5	25°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.20
Dita 6	25°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.19
Dita 7	25°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.16
Dita 8	25°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.34
Dita 9	25°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.31
Dita 10	25°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.42

Dita 11	25°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.53
Dita 12	25°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.56
Dita 13	25°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.38
Dita 14	25°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.29

Tabela 3. 39 Karakteristikat organoleptike dhe pH i shurubeve gjatë ruajtjes në 4°C

Ditët e ruajtjes	Temperatura e ruajtjes	Ngjyra	Shija	Era	pH
Dita 0	4°C	E bardhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.19
Dita 1	4°C	E bardhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.18
Dita 2	4°C	E bardhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.16
Dita 3	4°C	E bardhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.22
Dita 4	4°C	E bardhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.22
Dita 5	4°C	E bardhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.20
Dita 6	4°C	E bardhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.16

Dita 7	4°C	E bardhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.16
Dita 8	4°C	E bardhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.28
Dita 9	4°C	E bardhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.30
Dita 10	4°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.41
Dita 11	4°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.49
Dita 12	4°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.53
Dita 13	4°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.33
Dita 14	4°C	Lehtësisht e verdhë	E ëmbël, ndihet lehtësisht shija e lëndës vepruese	Pa erë	6.30

Ecuria e vlerave të pH të matur, për secilin formulim, gjatë ditëve të ruajtjes paraqitet grafikisht në figurën 3.15 dhe figurën 3.16.

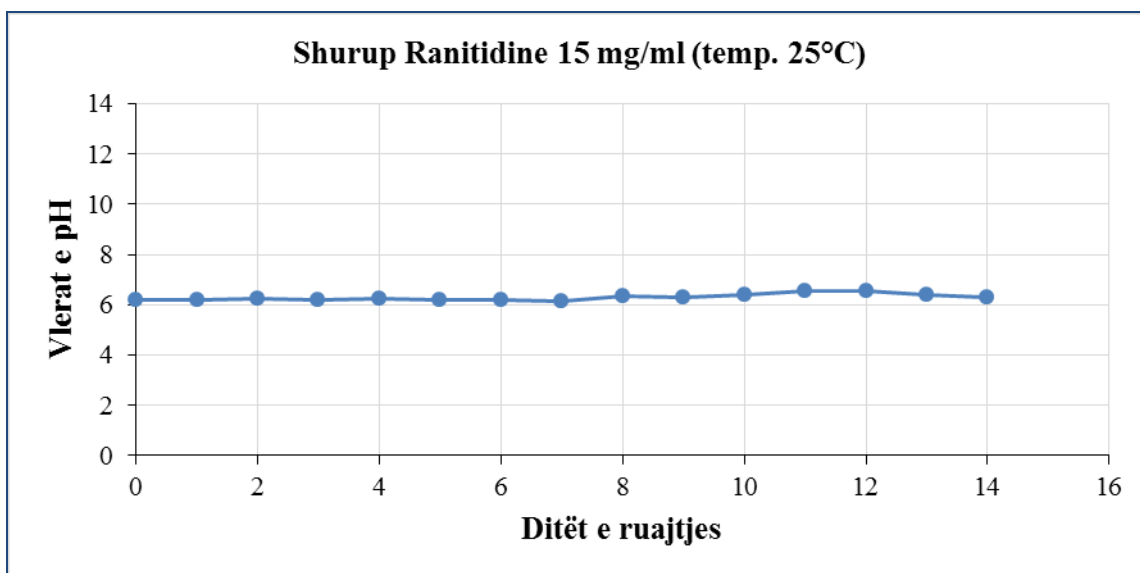


Figura 3. 15 Paraqitje grafike e vlerave të pH shurupit Raniditinë, në 25°C

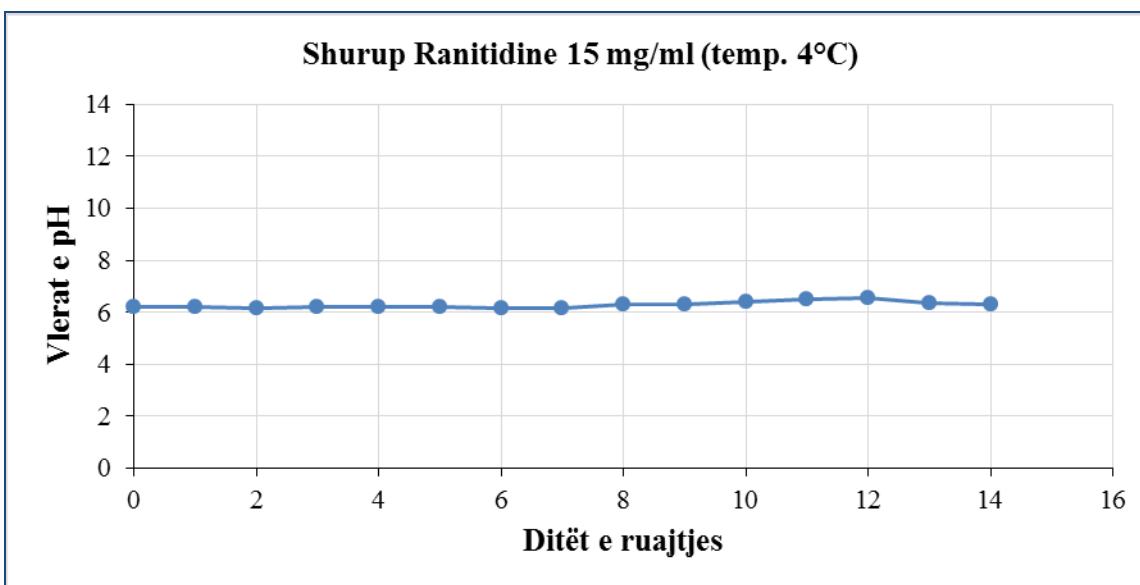


Figura 3. 16 Paraqitje grafike e vlerave të pH shurupit Raniditinë, në 4°C

Në tabelën 3.40 dhe 3.41 paraqitet përcaktimi sasior i lëndës vepruese në mg/ml dhe në përqindje, gjatë periudhës së ruajtjes në 25°C dhe 4°C, si mesatare të tri matjeve (n = 3) bashkë me devijimin standard (\pm SD).

Tabela 3. 40 Përmbajtja e ranitidinës klorhidrike në shurupet gjatë ruajtjes në 25°C

Ditët e ruajtjes	Temperatura e ruajtjes	Përmbajtja e lëndës vepruese (mg/ml) ± SD	Përmbajtja e lëndës vepruese (%)
Dita 0	25°C	14.97 ± 0.14	99.8
Dita 1	25°C	15.34 ± 0.2	102.2
Dita 2	25°C	15.28 ± 1.09	101.8
Dita 3	25°C	15.17 ± 0.50	101.1
Dita 4	25°C	14.93 ± 0.8	99.5
Dita 5	25°C	14.89 ± 1.31	99.2
Dita 6	25°C	14.77 ± 0.3	98.5
Dita 7	25°C	14.75 ± 0.76	98.3
Dita 8	25°C	13.36 ± 0.35	89.1
Dita 9	25°C	13.17 ± 1.48	87.8
Dita 10	25°C	12.99 ± 0.45	86.6
Dita 11	25°C	12.83 ± 0.16	85.5
Dita 12	25°C	12.71 ± 1.06	84.7
Dita 13	25°C	12.69 ± 0.55	84.6
Dita 14	25°C	12.67 ± 0.54	84.4

Tabela 3. 41 Përmbajtja e ranitidinës klorhidrike në shurupet gjatë ruajtjes në 4°C

Ditët e ruajtjes	Temperatura e ruajtjes	Përmbajtja e lëndës vepruese (mg/ml) ± SD	Përmbajtja e lëndës vepruese (%)
Dita 0	4°C	15.08 ± 0.52	100.5
Dita 1	4°C	15.11 ± 0.38	100.7
Dita 2	4°C	15.20 ± 0.29	101.3
Dita 3	4°C	15.25 ± 1.10	101.6
Dita 4	4°C	14.99 ± 2.57	99.9
Dita 5	4°C	14.91 ± 0.17	99.4
Dita 6	4°C	14.86 ± 0.11	99.0
Dita 7	4°C	14.82 ± 0.29	98.8
Dita 8	4°C	13.31 ± 0.18	88.7
Dita 9	4°C	13.27 ± 0.33	88.4
Dita 10	4°C	13.14 ± 1.01	87.6
Dita 11	4°C	13.07 ± 0.86	87.1
Dita 12	4°C	12.97 ± 0.99	86.4
Dita 13	4°C	12.89 ± 1.10	85.9
Dita 14	4°C	12.69 ± 1.10	84.6

Në figurën 3.17 dhe 3.18 paraqiten grafikisht vlerat e gjetura të përqendrimit të lëndës vepruese gjatë 14 ditëve të ruajtjes, në secilin kusht temperature.

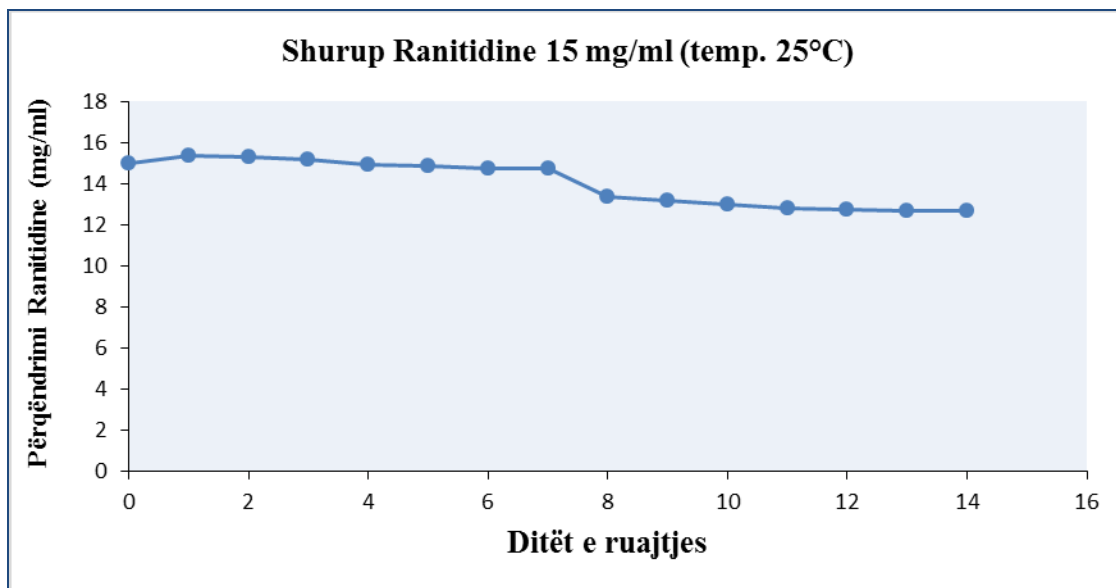


Figura 3. 17 Përqëndrimi i shurupit Ranitidinë 15 mg/ml, në temperaturë 25°C

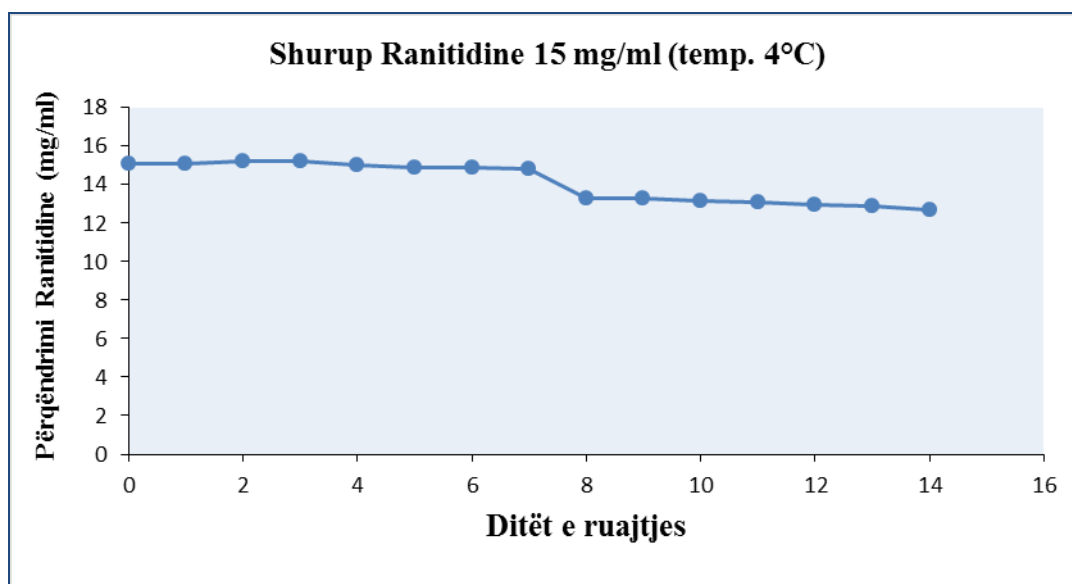


Figura 3. 18 Përqëndrimi i shurupit Ranitidinë 15 mg/ml, në temperaturë 4°C

Nga të dhënat e marra prej përcaktimit sasior gjatë periudhës së ruajtjes shihet se shurupet e përgatitura mbajnë përqëndrimin e duhur për një periudhë prej 7 ditësh, si në temperaturë 25°C, ashtu edhe në temperaturë 4°C. Pas ditës së shtatë, sasia e substancës vepruese në të dy formulimet e përgatitura është nën vlerat e lejuara nga Farmakopea Amerikane për sasinë e lëndës vepruese të tabletave ranitidinë. Sipas Farmakopesë Amerikane tabletat ranitidinë përmbajnë një sasi të ranitidinë klorhidrike ekuivalente me jo më pak se 90 % dhe jo më shumë se 110 % të sasisë së pritur të ranitidinës. Në

studimin tonë shurupi ex-tempore u përgatit në përqendrimin 15 mg/ml dhe vlerat e lejuara, për të cilat ky shurup konsiderohet si i qëndrueshëm, janë 13.5 mg/ml deri në 16.5 mg/ml.

Gjatë periudhës së ruajtjes pati një ndryshim në ngjyrën e shurupeve ex-tempore të përgatitura. Në ditën e tre të ruajtjes, tretësira e shishes së ruajtur në temperaturë 25°C mori ngjyrë lehtësisht të verdhë.

IV PËRFUNDIME DHE REKOMANDIME

PËRFUNDIME

Ekziston një nevojë urgjente për adresimin e mungesës së formulimeve të përshtatshme për popullatën pediatrike. Shqetësimet e veçanta që duhet të adresohen përfshijnë identifikimin e barrierave shkencore, teknike dhe ekonomike, përcaktimin e rolit të produkteve mjekësore të pamiratuara dhe off-label. Veçanërisht për përgatitjet kërkohet monitorim i efikasitetit dhe sigurisë, pasi këto formulime mund të mbeten një alternativë e rëndësishme nëse nuk disponohen formulime pediatrike të miratuara.

Në këtë studim u gjet se ekziston një problem serioz në lidhje me përdorimin e pamiruar dhe off-label të disa barnave për mjekimin e sëmundjeve kardiovaskulare dhe gastrointestinale në popullatën pediatrike. Nga lëndët vepruese të përzgjedhura për trajtimin e sëmundjeve kardiovaskulare, mbizotëron përdorimi i pamiruar në krahasim me atë off-label: 50.6 % përdoren si të pamiratuara, 22.2 % ishin off-label për moshën dhe 22.2 % rezultuan të përdoren brenda kushteve të Autorizimit për Tregtim. Përdorimi i pamiruar dhe off-label i produkteve mjekësore në pacientët pediatrikë i dedikohet mungesës së formulimeve pediatrike dhe të dhënave të pamjaftueshme nga studimet klinike, të cilat duhet të kryhen për të vërtetuar efektshmërinë dhe sigurinë e barnave në popullatën pediatrike.

Tabletat dhe kapsulat ishin format farmaceutike me të cilat janë miratuar barnat e studiuara; 51.2 % tableta, 28.6 % kapsula dhe 20.2 % pluhur për tretësirë për injeksion për barnat e sistemit gastrointestinal dhe 100 % tableta për barnat e sistemit kardiovaskular. Ky rezultat është i rëndësishëm duke patur parasysh se tabletat dhe kapsulat janë të përshtatshme vetëm për fëmijët e rritur. Praktika e ndarjes së tabletave ndiqet shpesh në mjekimin e popullatës pediatrike për të siguruar njësinë e duhur të dozimit.

Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës, për tabletat Ranitidinë 150 mg dhe Enalapril 20 mg të analizuar, sugjerojnë një ndryshueshmëri më të madhe të peshës së gjysmave dhe çerek tabletave të barnave pa vijë ndarëse sesa ato me vijë ndarëse. Duke supozuar se përmbajtja e lëndës vepruese është e shpërndarë në mënyrë të njëtrajtshme në secilën tabletë, kjo ndryshueshmëri e madhe e peshës, e rezultuar në tabletat pa vijë ndarëse mund të çojë në luhajtje të konsiderueshme të përmbajtjes së lëndës vepruese. Saktësia e ndarjes së tabletave ka rëndësi klinike për barin. Marrja e dozimeve më të ulëta sesa ato të dëshiruara mund të ndikojë në efektin terapeutik të prishëm. Nga ana tjetër, marrja e dozave më të larta sesa ato të menduara mund të rrisë efektet e padëshirueshme që lidhen me dozimin.

Nga 159 produktet pediatrike OTC të studiuara, 93 % prej tyre përmbanin të paktën një nga eksipientët potencialisht të dëmshëm tek popullata pediatrike dhe vetëm 7 % produkte mjekësore nuk kishin në formulimin e tyre eksipientët e studiuar. Këto produkte mesatarisht përmbanin dy eksipientë potencialisht të dëmshëm dhe maksimumi 5 eksipientë të tillë në një formulim. Pesë eksipientët më të përdorur ishin: parahidroksibenzoati i metilit (45.9 %), sukroza (36.5 %), sorbitoli (33.3 %),

parahidroksibenzoati i propilit (31.4 %) dhe propilenglikoli (24 %), kurse të tjerët ishin në shpeshësinë nga 22 % deri në 0.6 %.

Në studimin e ndërmarrë u arrit të formulohet shurupi ex-tempore i Raniditinës në dozim të përshtatshëm për grupmoshat pediatrike.

Në përfundim:

- U përgatit shurupi ex-tempore Ranitidinë 15 mg/ml.
- Përgatitja u krye duke përdorur tabletat 150 mg të Ranitidinës, të cilat tregtohen në vendin tonë.
- Shurupi shfaq qëndrueshmëri për 7 ditë, nga ruajtja në dy kushte: në temperaturë dhome (në temperaturë 25°C), i mbrojtur nga drita dhe në frigorifer (në temperaturë 4°C) i mbrojtur nga drita.
- Shurupi shfaq karakteristika fizike të mira si: ndryshimi i paraqitjes; ngjyra, era, shija dhe pH nga ruajtja për 7 ditë.

REKOMANDIME

Të dhënat e përftuara nga ky studim e bëjnë të domosdoshëm propozimin e disa rekomandimeve me synim kapërcimin e problematikës lidhur me mungesën e produkteve mjekësore të përshtatshme për pacientët pediatrikë.

- Nevojitet një bashkëpunim dhe mbështetje midis të gjithë palëve, autoriteteve rregullatore, mjekëve, industrisë farmaceutike dhe pacientëve për të arritur përmirësimet e nevojshme që lidhen me mungesën e formulimeve të përshtatshme për popullatën pediatrike.
- Kapërcim të problematikave që lidhen me procesin e ndarjes së tabletave me anën e masave vijuese: përdorim të ndarësve të tabletave, udhëzim të pacientëve nga mjeku ose farmacisti mbi mënyrën e ndarjes së tabletave dhe ndarje paraprake e tabletave në farmaci.
- Rekomandohet që prodhuesit farmaceutikë të prodhojnë tableta të llojeve ("tabletat që thyhen" - Snap-Tab), në formë (të zgjatur) dhe me vijë ndarëse në të dy anët e tabletës për të lehtësuar dhe siguruar saktësi në ndarjen e tyre.
- Vendosje të kriterëve zyrtarë, nga Autoritetet Rregullatore, lidhur me ndarjen e tabletave me vijë ndarëse dhe përcaktimin e maksimumit të humbjes në peshë të tabletave përmes procesit të ndarjes.
- Shtim të informacionit për sasinë e eksipientëve që ndodhen në produktin mjekësor në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit dhe Fletë-udhëzuesen e barnave OTC. Kjo gjë mund të ndihmojë mjekun dhe farmacistin për të këshilluar

pacientët mbi kujdesin që duhet të tregohet në përdorimin e një medikamenti të caktuar.

- Autoritetet Shëndetësore duhet të përcaktojnë sasinë maksimale ditore të lejuar të një eksipienti të caktuar të marrë gjatë terapisë dhe të vlerësojnë efektin dëmtes të këtyre lëndëve në pacientët pediatrikë, veçanërisht në barnat OTC.
- Autoritetet Shëndetësore duhet të sigurojnë një raportim më të zgjeruar për eksipientët, të përcaktojnë profilin e sigurisë së secilit prej tyre bazuar në popullatat që i përdorin.
- Përgatesat galenike janë një zgjidhje në rast të mungesës së barnave të përshtatshme për t'u përdorur tek fëmijët ose në rast mungese të përkohshme të atyre ekzistuese.
- Zhvillimin e një linje kërkimore teknologjike për formulimet pediatrike ex-tempore brenda strukturës së departamentit të farmacisë dhe farmacive të qendrave spitalore.

LISTA E TABELAVE

Tabela 1. 1 Rruga e administrimit/forma farmaceutike në varësi të moshës.....	10
Tabela 2. 1 Klasifikimi i moshës pediatrike.....	34
Tabela 2. 2 Karakteristikat e tabletave Ranitidinë të testuara.....	40
Tabela 2. 3 Karakteristikat e tabletave Enalapril të testuara.....	40
Tabela 2. 4 Produktet mjekësore OTC të analizuara	45
Tabela 2. 5 Eksipientët potencialisht të dëmshëm të studiuar	46
Tabela 2. 6 Formulimi i shurupit të Ranitidinës	50
Tabela 2. 7 Formulimi i shurupit të thjeshtë	51
Tabela 3. 1 Rezultatet e barnave të përzgjedhura për mjekimin e sëmundjeve kardiovaskulare	56
Tabela 3. 2 Statusi “të pamiratuara” dhe “off-label” për lëndët vepruese kardiovaskulare	58
Tabela 3. 3 Rezultatet e barnave të përzgjedhura për mjekimin e sëmundjeve gastrointestinale	61
Tabela 3. 4 Statusi “të pamiratuara” dhe “off-label” për lëndët vepruese gastrointestinale	63
Tabela 3. 5 Disponueshmëria e barnave dhe lëndëve vepruese për fëmijët sipas grupit terapeutik.....	67
Tabela 3. 6 Përqindja e lëndëve vepruese të pamiratuara dhe off-label sipas grupeve terapeutike.....	69
Tabela 3. 7 Peshat mesatare për tabletat Ranitidinë 150 mg të studiuar	71
Tabela 3. 8 Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të tabletave të plota	72
Tabela 3. 9 Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të gjysmave	73
Tabela 3. 10 Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të çerekëve	74
Tabela 3. 11 Peshat mesatare për tabletat Enalapril 20 mg të studiuar	75
Tabela 3. 12 Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të tabletave të plota	76
Tabela 3. 13 Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të gjysmave	77
Tabela 3. 14 Rezultatet e provës së njëtrajtshmërisë së peshës të çerekëve	78
Tabela 3. 15 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet analgjike/antipiretike	81
Tabela 3. 16 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antiacide	83
Tabela 3. 17 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antianemike	83
Tabela 3. 18 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antidiarrikë/antiinflamatorë/antiinfektivë intestinalë	84
Tabela 3. 19 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet për trajtimin e meteorizmit	84
Tabela 3. 20 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antigripalë.....	84
Tabela 3. 21 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antihelmintikë.....	85
Tabela 3. 22 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antihistaminikë	86
Tabela 3. 23 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antiinflamatorë	87
Tabela 3. 24 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet antitusive	88
Tabela 3. 25 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet dekongjestantë.....	89
Tabela 3. 26 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet mukolitikë.....	90
Tabela 3. 27 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet probiotikë	93

Tabela 3. 28 Eksipientët potencialisht të dëmshëm në produktet me përmbajtje minerale / vitamina / bimore	94
Tabela 3. 29 Konservuesit e gjetur në produktet e studiuara	96
Tabela 3. 30 Ëmbëlsuesit e gjetur në produktet e studiuara	97
Tabela 3. 31 Tretësit/Lëndët mbushëse e gjetur në produktet e studiuara.....	97
Tabela 3. 32 Ngjyruessit e gjetur në produktet e studiuara	98
Tabela 3. 33 Informacion mbi sigurinë e eksipientëve të studiuar	101
Tabela 3. 34 Karakteristikat organoleptike të shurupëve të ranitidinës klorhidrike	105
Tabela 3. 35 Përqendrimit e tretësirës standarde për lakoren e kalibrimit	107
Tabela 3. 36 Vlerat e matura të absorbancës	107
Tabela 3. 37 Përmbajtja e ranitidinës klorhidrike në shurupet	108
Tabela 3. 38 Karakteristikat organoleptike dhe pH i shurupëve gjatë ruajtjes në 25°C .	109
Tabela 3. 39 Karakteristikat organoleptike dhe pH i shurupëve gjatë ruajtjes në 4°C ...	110
Tabela 3. 40 Përmbajtja e ranitidinës klorhidrike në shurupet gjatë ruajtjes në 25°C....	113
Tabela 3. 41 Përmbajtja e ranitidinës klorhidrike në shurupet gjatë ruajtjes në 4°C.....	113

LISTA E FIGURAVE

Figura 1. 1 Tabletat “Tabletat që thyhen” (Snap-Tab)	16
Figura 1. 2 Struktura kimike e ranitidinës klorhidrike.....	26
Figura 2. 1 Paraqitje skematike e tabletave të testuara bazuar në llojin e vijës	38
Figura 2. 2 Peshore analitike Denver Instrument modeli APX – 200	41
Figura 2. 3 Pamje të ndarësit të tabletave të përdorur në këtë studim	41
Figura 2. 4 Pamje e shurupit të porsa përgatitur	51
Figura 2. 5 UltraBasic pH metër, modeli UB 10, Denver Instrument	52
Figura 2. 6 Spektrofotometër UV-VIS Cary 50 Scan – VARIAN	53
Figura 3. 1 Produktet mjekësore kardiovaskulare të miratuara për popullatën pediatrike	58
Figura 3. 2 Format farmaceutike të miratuara për barnat kardiovaskulare.....	60
Figura 3. 3 Prania e vijës ndarëse në barnat kardiovaskulare	61
Figura 3. 4 Grupmosha e miratuar bazuar në dozën e përkthyer për fëmijët.....	65
Figura 3. 5 Format farmaceutike të miratuara për barnat gastrointestinale	65
Figura 3. 6 Prania e vijës ndarëse në tabletat Ranitidinë 150 mg të miratuara.....	66
Figura 3. 7 Pesha e gjysmës më të vogël dhe më të madhe kundrejt peshës teorike	73
Figura 3. 8 Pesha e çerekut më të vogël dhe më të madhe kundrejt peshës teorike	75
Figura 3. 9 Pesha e gjysmës më të vogël dhe më të madhe kundrejt peshës teorike	77
Figura 3. 10 Pesha e gjysmës më të vogël dhe më të madhe kundrejt peshës teorike	79
Figura 3. 11 Prania e eksipientëve të dëmshëm në produktet e studiuara (në përqindje)	102
Figura 3. 12 Prania e secilit eksipientë në produktet e studiuara (në përqindje)	103
Figura 3. 13 Lakorja e absorbimit të ranitidinës klorhidrike	105
Figura 3. 14 Lakorja e kalibrimit të ranitidinës klorhidrike.....	107
Figura 3. 15 Paraqitje grafike e vlerave të pH shurupit Ranitidinë, në 25°C	112
Figura 3. 16 Paraqitje grafike e vlerave të pH shurupit Ranitidinë, në 4°C	112
Figura 3. 17 Përqendrimi i shurupit Ranitidinë 15 mg/ml, në temperaturë 25°C.....	114
Figura 3. 18 Përqendrimi i shurupit Ranitidinë 15 mg/ml, në temperaturë 4°C.....	114

REFERENCAT

1. Giam JA, McLachlan AJ. Extemporaneous product use in paediatric patients: a systematic review. *Int J Pharm Pract* 2008;16:3-10.
2. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics*. 2001;108:1089-93.
3. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:277-87.
4. Turner S, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed drug use in children in the UK. *Paediatr Perinat Drug Ther* 1997;1:52-5.
5. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999;88:965-8.
6. Nahata MC. Extemporaneous formulations in pediatric patients. *Int J Pharm Compound* 1999;3:274-276.
7. Ceci A, Felisi M, Baiardi P, Bonifazi F, Catapano M, Giaquinto C, Nicolosi A, Sturkenboom M, Neubert A, Wong I. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:947-52.
8. Wagner R, Frey OR. Administering drugs to infants, children, and adolescents. *Ther Umsch*. 2006;63:411-8.
9. Nahata MC, Allen LV Jr. Extemporaneous drug formulations. *Clin Ther* 2008;30:2112-2121.
10. Costello I, Long PF, Wong IK, Tuleu C, Yeung V. Paediatric drug handling. Pharmaceutical Press, Cornwall 2007.
11. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:665-70.
12. Clarkson A, Ingleby E, Choonara I, Bryan P, Arlett P. A novel scheme for the reporting of adverse drug reactions. *Arch Dis Child* 2001;84:337-9.
13. McCaul M., Van Hollen C for the Congressional Childhood Cancer Caucus. BPCA and PREA Reauthorization. 2011 <http://childhoodcancer-mccaul.house.gov/issue/bpca-and-prea-reauthorization>
14. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council 2006. On medicinal products for paediatric use <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:en:PDF>
15. European Medicines Agency. Reflection Paper: Formulations of choice for the paediatric population 2005. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf
16. European Medicines Agency. Updated priority list for studies into off-patent paediatric medicinal product 2007. http://www.sefap.it/servizi_legislazione_sanitaria_200706/EMA%20Paediatric%20off%20patent%20drugs.pdf
17. Gupta P, Gupta K. Broken tablets: Does the sum of the parts equal the whole? *Am. J. Hosp. Pharmacy* 1988;45:1498.

18. European Pharmacopoeia. 3. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines within the Council of Europe 1997.
19. Carr-Lopez SM, Mallett MS, Morse T. The tablet splitter: barrier to compliance or cost-saving instrument? *Am J Health-Syst Pharm* 1995;2707–2708.
20. Horn LW, Kuhn RJ, Kanga JF. Evaluation of the reproducibility of tablet splitting to provide accurate doses for the pediatric population. *J Ped Pharm Pract* 1999;38–42.
21. Footitt AR. Dose accuracy in pediatric medicine. *Br J Pharm Pract* 1983;16–27.
22. Sedrati M, Arnaud P, Fontan JE, Brion F. Splitting tablets in half. *Am. J. Hosp. Pharmacy* 1994;15:548-550.
23. Fawell NG, Cookson TL, Scranton SS. Relationship between tablet splitting and compliance, drug acquisition cost, and patient acceptance. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:2542-5.
24. Stimpel M, Vetter H, Kuffer B, Groth H, Greminger P, Vetter W. The scored tablet – a source of error in drug dosing. *J Hypertension* 1985; 97–99.
25. Joseph T, Mc Devitt A, Gurst H, Yinshuo C. Accuracy of tablet splitting. *Pharmacotherapy* 1998;18:193-197.
26. Biron C, Licnar S, Hansel S, Schved JF. Oral anticoagulant drugs: do not cut tablets in quarters. *Thromb Haemost.* 1999;82:1201.
27. Tahaineh LM, Gharaibeh SF. Tablet splitting and weight uniformity of half-tablets of 4 medications in pharmacy practice. *J Pharm Pract* 2012;25:471-6.
28. Zaid AN, Ghosh AA. Compliance of scored tablet halves produced by Palestinian Pharmaceutical Companies with the new European Pharmacopoeia requirements. *Arch Pharm Res* 2011;34:1183-9.
29. Rashed SM, Nolly RJ, Robinson L et al. Weight variability of scored and unscored split psychotropic drug tablets. *Hosp Pharm* 2003;38:930-4.
30. Wilson MG, Kaiser FE, Morley JE. Tablet-breaking ability of older persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 2001;27:530-40.
31. Kammerer W, Regel M. On the dosage exactness of divisible ACE-inhibitor preparations. *Pharm Ztg* 1994;139:9-13
32. Makino T, Imoto S, Mizukami Y, Marunaka S, Kikuta J.I., Hirai S. Design and evaluation of scored tablets, *Jpn. J. Hosp. Pharm.* 1993;19:280–286.
33. Hall C, Milligan D, Berrington J: Probable adverse reaction to a pharmaceutical excipient. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:184.
34. Geiling E.M.K, Cannon P.R. Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. A clinical and experimental correlation: final report. *JAMA.* 1938;111:919-9
35. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:674–676.
36. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: Inactive ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). *Pediatrics* 1997;99:268–278.
37. Pawar S, Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients. *Paediatr Drugs.* 2002;4:371-9.
38. Kumar A, Aitas AT, Hunter AG, Beaman DC. Sweeteners, dyes, and other excipients in vitamin and mineral preparations. *Clin Pediatr (Phila).* 1996;35:443-50.
39. Kumar A, Rawlings RD, Beaman DC. The mystery ingredients: sweeteners, flavorings, dyes, and preservatives in analgesic/antipyretic, antihistamine/decongestant,

- cough and cold, antidiarrheal, and liquid theophylline preparations. *Pediatrics*. 1993;91:927-33.
40. Arulanantham K, Genel M. Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. *J Pediatr* 1978;93:515-521.
 41. Rabid O, Forset P, Pate S. Preservatives can produce harmful effects in paediatric drug preparations. *Pharmacy in Practice* 2004:101-108.
 42. Food and Drug Administration (FDA). Inactive ingredients database. 2010: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm113978.htm>
 43. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Nonclinical studies for Safety evaluation of Pharmaceutical Excipients. 2005 <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/2002d-0389-gdl0002.pdf>
 44. European Medicines Agency. A guideline on summary of product characteristics. 2009 http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf
 45. European Medicines Agency. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code relating to medicinal products for human use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf
 46. European Medicines Agency. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. 2003: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf
 47. Brion F, Nunn AJ, Rieutord A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatr* 2003;92:486-90.
 48. Pai V, Nahata M. Need for extemporaneous formulations in pediatric patients. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 2001;6:107-21.
 49. Glass B, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2006;9:398-426.
 50. Treadway AK, Craddock D, Leff R. Practices of pharmacies that compound extemporaneous formulations. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1403-1412.
 51. Morris AM, Schneider PJ, Pedersen CA, Mirtallo JM. National survey of quality assurance activities for pharmacy-compounded sterile preparations. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:2567-76.
 52. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:904-12.
 53. Watson DG, Çullaj A, Durrësi S. *Analiza farmaceutike: për studentët e farmacisë*, UFO Press 2007, p. 254-389.
 54. Woods DJ. *Extemporaneous formulations of Oral Liquids. A Guide*.
 55. Durrësi S. *Përgatitje galenike dhe kozmetike*, Delta print - studio. Tiranë 2005, p. 89-288.
 56. Aulton EM, Taylor K. *The Design and Manufacture of Medicines*. Fourth edition. *Aulton's Pharmaceutics* 2013, p. 839-852.
 57. Hurtado J Rph. Pediatric oral formulations: a continual challenge. *Int J Pharm Compd*. 2007;11:17-26.

58. Salve P, Gharge D, Kirtawade R, Dhabale P, Burade K. Simple Validated Spectroscopic Method for Estimation of Ranitidine From Tablet Formulation. *International Journal of PharmTech Research* 2010;2:2071-2074.
59. Mandro F, Zahaj M, Xhaja A, Haxhija L. Bazat e Farmakologjisë Klinike. *Botues "LILO"* 2013, p 257 – 259.
60. Boçari G, Hoxha A, Deda L, Grabocka E, Karariqi L, Vyshka G. Farmakologjia klinike. Fakulteti i Mjekësisë. Katedra e Farmakologjisë, Tiranë 2009, p. 338-341.
61. Durrësi S. Kimia Farmaceutike, Shtëpia Botuese "Mediaprint", Tiranë 2014, p. 773-775.
62. Bebeçi D. *Pediatria, botim i katërt*, Expo Vision Albania, Tiranë 2000, p. 201-246.
63. Carol K, Taketomo J, Hodding H, Kraus M. *Pediatric Dosage Handbook: Including Neonatal Dosing, Drug Administration, and Extemporaneous Preparations/Edition 17*, 2010, p. 91-1416.
64. Wilson JT, Kearns, Murphy D, Yaffe SJ. Pediatric labelling requirements. Implications for pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:308–325.
65. Ceci A, Reggiardo G. Utilizzo di prodotti farmaceutici non documentati nella pratica pediatrica in Italia. *Ital J Pediatr* 1997;23:959–966.
66. Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: problems and the way forward. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:93–97.
67. Chui J, Tordoff J, Kennedy J, Reith D. Trends in accessibility to medicines for children in New Zealand: 1998–2002. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:322–7.
68. Chui J, Tordoff J, Reith D. Changes in availability of paediatric medicines in Australia between 1998 and 2002. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:736–42.
69. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:703–18.
70. Kairuz TE, Gargiulo D, Bunt C, Garg S. Quality, safety and efficacy in the 'off-label' use of medicines. *Curr Drug Saf* 2007;2:89–95.
71. Young L, Lawes F, Tordoff J, Norris P, Reith D. Access to prescribing information for paediatric medicines in the USA: post-modernization. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:341–6.
72. European Medicines Agency. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. <http://eur-lex.europa.eu>
73. Auby P. Pharmaceutical research in paediatric populations and the new EU Paediatric Legislation: an industry perspective. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:38.
74. Breitzkreutz J. European perspectives on pediatric formulations. *Clin Ther* 2008;30:2146–54.
75. Ceci A, Felisi M, Catapano M, Baiardi P, Cipollina L, Ravera S, Bagnulo S, Reggio S, Rondini G. Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:495–500.
76. Grieve J, Tordoff J, Reith D, Norris P. Effect of the paediatric exclusivity provision on children's access to medicines. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 730–5.

77. Cohen R, de La Rocque F, Lecuyer A, Wollner C, Bodin MJ, Wollner A. Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to pediatric outpatients. *Eur J Pediatr* 2009;168:851–7.
78. van Riet-Nales DA, Schobben AF, Egberts TC, Rademaker CM. Effects of the pharmaceutical technologic aspects of oral pediatric drugs on patient-related outcomes: a systematic literature review. *Clin Ther* 2010;32:924-38.
79. Collier J. Paediatric prescribing: using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:5–8.
80. Bajcetic M, Jelisavcic M, Mitrovic J, Divac N, Simeunovic S, Samardzic R, Gorodischer R. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(10):775-9.
81. Ellen F, Scott G, Brent R. Proton Pump Inhibitors in Pediatric Patients. *Canadian Pharmacists Journal* 2006;139:53.
82. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002;347:1462–1470.
83. Albanian National Agency for Medicine and Medical Devices. <http://akbpm.gov.al/>.
84. Ligji Nr. 105/2014 “Për barnat dhe shërbimin farmaceutik”
85. Rregullore për dhënien e autorizimit të tregtimit të barnave e të klasifikimit të tyre në Republikën e Shqipërisë 2015, Nr. 299.
86. The electronic Medicines Compendium (eMC). <http://www.medicines.org.uk/>.
87. Irish Pharmaceutical Healthcare Association - medicines.ie. <http://www.medicines.ie/>.
88. Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia. <http://www.halmed.hr/en/>.
89. Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Slovenia (JAZMP). http://www.jazmp.si/en/human_medicines/
90. Drugs Bureau of the Republic of Macedonia. <http://www.reglek.com.mk/>
91. AIFA Agenzia Italiana del Farmaco. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>
92. ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/
93. Cohen CI, Cohen SI. Potential cost savings from pill splitting of newer psychotropic medications. *Psychiatr Serv* 2000;51:527-29.
94. Cohen CI, Cohen SI. Potential savings from splitting newer antidepressant medications. *CNS Drugs* 2002;16:359-60.
95. Duman E, Yuksel N, Olin B, Sakr A. Effect of scoring design on the uniformity of extended release matrix tablet halves. *Pharm Ind* 2000;547–550.
96. Miller DP, Furberg CD, Small RH, et al. Controlling prescription drug expenditures: a report of success. *Am J Manag Care* 2007;13:473-80.
97. Stafford RS, Radley DC. The potential of pill splitting to achieve cost savings. *Am J Manag Care* 2002;8:706-12.
98. Teng J, Song CK, Williams RL, Polli JE. Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002;42:195-99.
99. Robinson RF, Nahata MC, Batisky DL, Mahan JD. Pharmacologic treatment of chronic pediatric hypertension. *Paediatr Drugs* 2005;7:27-40.
100. Lieven Van voeren B, De Spiegeleer T, Thonissen P, Joye J, Van Durme G, Slegers. Statistical analysis of tablet breakability methods. *J Pharm Sci* 2002;5:190-198.

101. Boggie DT, DeLattre ML, Schaefer MG, Morreale AP, Plowman BK. Accuracy of splitting unscored valdecoxib tablets. *Am J Health-Syst Pharm* 2004;61:1482-3.
102. Uniformity of dosage units. The United States pharmacopeia, 24th rev., and The national formulary, 19th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 1999:2118-22.
103. Rosenberg JM, Nathan JP, Plakogiannis F. Weight variability of pharmacist dispensed split tablets. *J Am Pharm Assoc* 2002;42:200-5.
104. Masi S, Cléty D, Clément S, Anslot C, Detaille T. Acute amiodarone toxicity due to an administration error: could excipient be responsible? *Br.J.Clin.Pharmacol* 2009;67:691-3.
105. Peleg O, Bar-Oz B, Arad I. Coma in a premature infant associated with the transdermal absorption of propylene glycol. *Acta Paediatrica* 1998;87:1195–1196.
106. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157–1167.
107. Golightly LK, Smolinske SS, Bennett ML, Sutherland EW 3rd, Rumack BH. Pharmaceutical excipients. Adverse effects associated with inactive ingredients in drug products (Part I). *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience* 1988;3:128–165.
108. Bunn G. Administration of oral liquids. *Pharm. J.* 1983;231:168-169.
109. Ursino MG, Poluzzi E, Caramella C, Ponti FD. Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011;60:93–105.
110. Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations - Getting to the heart of the problem. *Int J Pharm* 2005;300:56–66.
111. Robertson MI. Regulatory issues with excipients. *Int J Pharm* 1999; 187:273-6.
112. Nahata MC. Pediatric drug formulations: challenges and potential solutions. *Ann Pharmacother* 1999;33:247-9.
113. Nahata MC. New regulations for pediatric labeling of prescription drugs. *Ann Pharmacother* 1996;30:1032-3.
114. Keith GT, Gennaro I, AR eds., Remington. The Science and practice of Pharmacy, 20th Ed., Vol-II, Maryland, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2000, p. 1225.
115. British Pharmacopoeia BP 2016 (Update), Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substance, Ranitidine Hydrochloride. <https://www.pharmacopoeia.com/>
116. Kelani Khadiga M, Aziz Azza M, Hegazy Maha A, Laila Abdel Fattah. UV-spectrophotometric stability indicating methods for the quantitative determination of cimetidine, famotidine, and ranitidine hydrochloride in the presence of their oxidative derivatives. *Analytical Lett* 2002;35:1055-73.
117. Blumer JL, Rothstein FC, Kaplan BS, Yamashita TS, Eshelman FN, Myers CM, Reed MD. Pharmacokinetic determination of ranitidine pharmacodynamics in pediatric ulcer disease. *J Pediatr* 1985;107:301-6.
118. Roberts CJ. Clinical pharmacokinetics of ranitidine. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:211-21.
119. Bogucs K, Dixon GT, Fowler P, Jenner WN, MacOnochie JO, Martin LE, Willoughby BA. Pharmacokinetics and bioavailability of ranitidine in humans. *British Journal of Pharmacology* 1981;73:275–276.

120. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ranitidine: A review of its pharmacology and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1982;24:267–303.
121. Woodings EP, Dixon GT, Harrison C, Carey P, Richards DA. Ranitidine - a new H₂ receptor antagonist. *Gut* 1980;21:187–191.
122. Carey PF, Martin LE, Owen PE. Determination of ranitidine and its metabolites in human urine by reversed phase ion pair high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography* 1981;225:161–168.
123. Ranitidine 150 mg Profarma. Fletëudhezues – Informacion për pacientët.
124. Karnes HT, Harris SR, Garnett WR, March C. Concentration uniformity of extemporaneously prepared ranitidine suspension. *Am J Hosp Pharm* 1989;46:304-7.
125. Gashi Z, Malaj L. Receptura magjistrale dhe galenike. Prishtinë 2007, p. 284-290.
126. Durrësi S. Teknologjia Farmaceutike. Shtëpia Botuese e Librit Universitar, Tiranë 2008, p 128-173.
127. Lazo P, Çullaj A. Metoda të analizës instrumentale (pjesa eksperimentale). Tiranë 2008, p. 59 – 66.
128. Çullaj A. Analiza kimike instrumentale (pjesa eksperimentale). Tiranë 2007, p. 66-67.
129. Walash M, Sharaf-El Din M, Metwalli ME, RedaShabana M. Spectrophotometric determination of nizatidine and ranitidine through charge transfer complex formation. *Arch Pharm Res.* 2004;27:720-6.
130. Balakrishnan K, Grieve J, Tordoff J, Norris P, Reith D. Pediatric licensing status and the availability of suitable formulations for new medical entities approved in the United States between 1998 and 2002. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1038–43.
131. Balakrishnan K, Tordoff J, Norris P, Reith D. Establishing a baseline for the monitoring of medicines availability for children in the UK: 1998–2002. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:85–91.
132. Thomson SA, Tuleu C, Wong IC, Keady S, Pitt KG, Sutcliffe AG. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics* 2009;123:235–8.
133. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:142-4.
134. Avenel S, Bomkraz A, Dassieu G, Janaud JC, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr* 2000;7:143–147.
135. O'Donnell CPF, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and off label drug use in an Australian neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002;110:52.
136. 't Jong GW, van der Linden PD, Bakker EM, van der Lely N, Eland IA, Stricker BH, van den Anker JN. Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:293-7.
137. Efron D, Hiscock H, Sewell JR et al. Prescribing of psychotropic medications for children by Australian pediatricians and child psychiatrists. *Pediatrics* 2003;111:372–5.
138. 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC et al. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Resp J* 2004;23:310–3.
139. Conroy S, Peden V. Unlicensed and off-label drug analgesic use in paediatric pain management. *Paediatr Anaesth* 2001;11:431–6.

140. Conroy S, Newman C, Gudka S. Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. *Ann Oncol* 2003;14:42-7.
141. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999;104:607-9.
142. MacLeod SM. Clinical pharmacokinetics: a pediatric overview. In: Radde IC, MacLeod SM (eds) *Pediatric pharmacology and therapeutics*, 2nd edn. Mosby Year Book, St Louis 1993, p 157–161.
143. Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:81–83.
144. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B.. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf* 2004;27:1059-67.
145. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off label prescribing for paediatric outpatients: a one year survey of spontaneous report in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:147–152.
146. Grissinger M. Tablet splitting-only if you “half” to. *P T* 2010;35:69-70.
147. Polli JE, Kim S, Martin BR. Weight uniformity of split tablets required by a Veterans Affairs policy. *J Manag Care Pharm* 2003;9:401-7.
148. Hill SW, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. *J Manag Care Pharm* 2009;15:253-61.
149. Juhlin L, Michaelsson G, Zetterstrom O. Urticaria and asthma induced by food-and-drug additives in patients with aspirin hypersensitivity. *I Allergy Clin Immunol*. 1972;50:92-98.
150. Desmond RE, Trautlein JJ. Tartrazine (RD & C yellow #5) anaphylaxis: a case report. *Ann Allergy* 1981;46:81-82.
151. Hariparsad D, Wilson N, Dixon N, Silverman M. Oral tartrazine challenge in childhood asthma: effect on bronchial reactivity. *Clin Allergy* 1984;14:81-85.
152. Lieb J, Kazienko DJ. Lactose filler as a cause of ‘drug-induced’ diarrhea. *N Engl J Med* 1978;299:314.
153. Jenkins P, Michelson R, Emerson PA. Adverse drug reaction to sunset yellow in rifampicin/isoniazid tablet. *Lancet* 1982;2:385.
154. Charney EB, Bodurtha JN. Brief clinical and laboratory observations: intractable diarrhea associated with the use of sorbitol. *I Pediatr*. 1981;98:157-158.
155. Hyams JS. Chronic abdominal pain caused by sorbitol malabsorption. *I Pediatr*. 1982;100:772-773.
156. Rowe RC, Quinn ME, Sheskey PJ. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, sixth ed., Pharmaceutical Press. 2009.
157. Soni MG, Burdock GA, Taylor SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* 2001;39:513-32.
158. Lass J, Naelapää K, Shah U, Käär R, Varendi H, Turner MA, Lutsar I. Hospitalised neonates in Estonia commonly receive potentially harmful excipients. *BMC Pediatr*. 2012;29:12:136.
159. Hino H, Kasai S, Hattori N, Kenjo. A case of allergic urticaria caused by erythritol. *J Dermatol* 2000;27:163-168.
160. Kulkarni ML, Sureshkumar C, Venkataramana V. Colourings, flavourings, and sugars in children's medicines in India. *BMJ* 1993;307:773.

161. Nahata MC. Safety of "inert" additives or excipients in paediatric medicines. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:392-395.
162. Fabiano V, Mamei C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: Remember the excipients. *Pharmacol Res.* 2011;63:362-365.
163. van Riet-Nales DA, de Jager KE, Schobben AF, Egberts TC, Rademaker CM. The availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in The Netherlands. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:465-73.
164. Balbani AP, Stelzer LB, Montovani JC. Pharmaceutical excipients and the information on drug labels. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006;72:400-406.