REPUBLIKA E SHQIPERISE
UNIVERSITETI I TIRANËS
FAKULTETI I SHKENCAVE NATYRORE

DOKTORATURË

Në Programin e Studimeve të Doktoraturës

"Teknologjia dhe Mikrobiologjia e Ushqimeve & Vlerësimi i Sigurisë dhe Cilësisë"

TEMA

"MONITORIMI I NGARKESAVE MIKROBIOLOGJIKE TEK PREPARATET FARMACEUTIKE TË PËRDORIMIT TË GJËRË, ME PËRMBAJTJE KARBOHIDRATESH, VITAMINASH E ELEMENTËSH MINERALË, PËR TË RRITUR SIGURINË DHE CILËSINË E TYRE."

PUNOI: **DELINA TROJA**

UDHËHEQES SHKENCOR : **PROF. i ASOC. DR. LAURA SHABANI**

TIRANË, 2014

Tiranë 2014

REPUBLIKA E SHQIPERISE
UNIVERSITETI I TIRANËS
FAKULTETI I SHKENCAVE NATYRORE

Disertacion

I paraqitur nga
Delina Troja

Udhëhequr nga
Prof. i asoc. Dr. Laura Shabani

Për marrjen e gradës
Doktor i Shkencave

Tema:

"MONITORIMI I NGARKESAVE MIKROBIOLOGJIKE TEK PREPARATET FARMACEUTIKE TË PËRDORIMIT TË GJËRË, ME PËRMBAJTJE KARBOHIDRATESH, VITAMINASH E ELEMENTËSH MINERALË, PËR TË RRITUR SIGURINË DHE CILËSINË E TYRE."

Mbrohet më datë------/--------/ 2014 para Jurisë

Kryetar----------

Anëtar (oponent)----------

Anëtar (oponent)----------

Anëtar----------

Anëtar----------

Anëtar----------

Tiranë 2014

PERMBAJTJA

LISTA E TABELAVE DHE FIGURAVE----------vi
SHKURTIMET E FJALEVE----------xi
FALENDERIME---------- xii
PËRMBLEDHJE---------- xiii
HYRJE---------- xiv
OBJEKTI I STUDIMIT----------xvii
QËLLIMI----------xviii

PJESA TEORIKE

KAPITULLI I

PREPARATET FARMACEUTIKE ME PERDORIM TE GJERE DHE ROLI I TYRE NE PERMIRESIMIN E JETESES SE NJEREZVE----------21

1.1 PREPARATET FARMACEUTIKE TE PERDORUR NE MASE. KONSIDERATA TE PERGJITHSHME----------21

1. 2 SUPLEMENTET USHQIMORE DHE RRITJA E SHKALLES SE PERDORIMIT TE TYRE-ROLI DHE RENDESIA----------23

KAPITULLI II

NJE INFORMACION JO KONFIDENCIAL MBI KOMPANITE PRODHUESE DHE SPECIFIKAT E TYRE - KOMPANI QE OPEROJNE EDHE NE SHQIPERI DHE PREPARATET QE PRODHOJNE----------28

2.1 TE DHENA MBI KOMPANI ME PERHAPJE NE TREGUN VENDAS----------28

2.2 TE DHENA TEORIKE MBI PREPARATET FARMACEUTIKE NE STUDIM----------32

2.2.1 DALERON----------32

2.2.2. AZATRIL----------33

2.2.3 FLONIDAN----------34

2.2.4 RINOLAN----------35

2.2. 5 PIKOVIT----------35

2.2. 6 AMOXIN----------36

2.2. 7 IMODIUM----------37

2.2. 8 REGLAN----------38

2.2.9 BUSCOPAN----------40

2.2. 10 PARACETAMOL----------40

2.2. 11 LIBRIAN----------41

2.2. 12 ALGIN----------42

2.2. 13 TENORMIN----------43

2.3 PREPARATE TE TJERA FARMACEUTIKE– TABLETA, SHURUPE DHE PREPARATE TE PERDORIMIT TE JASHTEM----------44

2.3.1 ZYRTEC----------44

2.3.2 CYSTIUM----------45

2.3.3 ANALGIN----------45

2.3.4. OPERIL----------46

2.3.5 AMBROSAN----------47

2.3.6 HISTASIN----------47

2.3.7 ATENOLOL VOGEN----------48

2.3.8 ACTIFED----------48

2.3.9 RHUMAGRIP----------49

KAPITULLI III

3.1 APLIKIME TE METODAVE MIKROBIOLOGJIKE MBI PREPARATET FARMACEUTIKE----------51

PJESA EKSPERIMENTALE

KAPITULLI I

EKSPERIMENTET, REZULTATET DHE INTERPRETIMI----------55

1.1 GRUPI I PARE I EKSPERIMENTEVE-PROVAT PARAPRAKE----------55

1.1.1 PERZGJEDHJA E KAMPIONATURES----------55

1.1.2 METODAT DHE TEKNIKAT E APLIKUARA----------59

1.1.2.1 METODA E HOLLIMEVE DECIMALE----------60

1. 1. 2.2 TERRENET, PERBERJA DHE KARAKTERISTIKAT----------60

1. 1. 3 REZULTATET DHE INTERPRETIMI I TYRE---------- 61

1. 1. 3 .1 PROVAT MIKROBIOLOGJIKE TEK PREPARATET FARMACEUTIKE TË LËNGËTA---------- --61

1. 1. 3. 2 PËRCAKTIMI I NGARKESAVE TË PËRGJITHSHME MIKROBIOLOGJIKE TË PREPARATEVE FARMACEUTIKE ME FORMË DOZA TË NGURTA---------69

1.1.4 PERFUNDIME DHE SUGJERIME PER EKSPERIMENTET E KAPITULLIT I---------76

KAPITULLI II

EKSPERIMENTET, REZULTATET DHE INTERPRETIMI

2.1 EVIDENTIMI I NGARKESAVE MIKROBIALE NE KAMPIONE TE PËRZGJEDHURA ME AFAT SKADENCE TE TEJKALUAR----------77

2.1.1 KAMPIONATURA & METODOLOGJIA E APLIKUAR----------77

2.1.2 REZULTATET DHE INTERPRETIMI----------79

2.2 EVIDENTIMI I NGARKESAVE MIKROBIOLOGJIKE NE TETE KAMPIONE TE PËRZGJEDHURA ME AFAT SKADENCE TE TEJKALUAR DUKE APLIKUAR MBJELLJEN ME GJURMË----------84

2.2.1 KAMPIONATURA & METODOLOGJIA E APLIKUAR----------84

2.2.2. REZULTATET DHE INTERPRETIMI----------86

2.3 VLERËSIMI I NGARKESAVE MIKROBIOLOGJIKE TEK PREPARATE FARMACEUTIKE FAZA TË LËNGËTA NË RUAJTJE-PROVA PER STUDIME KRAHASUESE----------90

2.3.1 KAMPIONATURA & METODOLOGJIA E APLIKUAR----------90

2.3.2 REZULTATE DHE INTERPRETIME----------91

2.3.3 PARAQITJA E NGARKESAVE MYKORE-INTERPRETIMI----------93

2. 4 PERFUNDIME DHE SUGJERIME PER EKSPERIMENTET E KAPITULLIT II---------95

KAPITULLI III

EKSPERIMENTET, REZULTATET DHE INTERPRETIMI---------- 97

3.1 STUDIM I THELLUAR I NDOTËSVE MIKROBIOLOGJIKË TË PREPARATEVE FARMACEUTIKË TË PËRZGJEDHUR----------97

3.2 VLERËSIMI I NGARKESAVE MIKROBIOLOGJIKE I SHURUPEVE NE----------99 RUAJTJE & SISTEMIT TË TYRE "PAKETIM"

3. 3 VLERËSIMI I NGARKESËS SË PËRGJITHËSHME TË PROVAVE TË SELEKTUARA–ÇAMÇAKIZA TË PËRBERJEVE TË NDRYSHME, TË PAKETUARA DHE NË RUAJTE----------102

3.4 ANALIZA MIKROBIOLOGJIKE E PRODUKTEVE “PLU”-TË SHEQEROSURA DHE TË NGRIRA PËR FËMIJË TË VEGJËL----------106

3.4.1 KAMPIONATURA DHE METODOLOGJIA----------106

3.5 STUDIMI I EFEKTIT ANTIMIKROBIAL TE INHIBUESVE SINTETITIKE-VIBRAMICINES, NDAJ NGARKESAVE TE BAKTEREVE QE PRODHOJNE PIGMENTE----------110

3.5.1 KAMPIONATURA DHE METODOLOGJIA----------110

3.5.2 REZULTATE DHE INTERPRETIME----------110

3.6 STUDIMI I EFEKTIT ANTIMIKROBIAL TE INHIBUESVE NATYRORE - NDAJ NGARKESAVE TE BAKTEREVE QE PRODHOJNE PIGMENTE----------113

3.6.1 KAMPIONATURA & E METODOLOGJIA----------113

3.7 STUDIMI I EFEKTIT ANTIMIKROBIAL TE INHIBUESVE NATYRORE, FAZA TE LËNGËTA PER KONSUM NE JETEN E PERDITESHME (PERDORIMI I LENGUT TE BORONICES)----------116

3.7.1 KAMPIONATURA DHE METODOLOGJIA----------116

KAPITULLI IV

4. SHTESË - PJESË E ILUSTRUAR E PUNËS EKSPERIMENTALE----------119

KAPITULLI V

5. PERFUNDIME DHE REKOMANDIME----------127

KAPITULLI VI

6. REFERENCA----------130

LISTA E TABELAVA-PJESA TEORIKE

LISTA E FIGURAVE-PJESA TEORIKE

KAPITULLI I

Fig. 1 Një pamje e një Parafarmacie me elementët identifikues dhe një stendë e saj---------- -22
Fig. 2 Echinacea (benary.com)----------25
Fig. 3 Ginsegu (dreamstime.com)----------25
Fig. 4 Udhëzues për suplementë të lejuar ne SHBA----------26
Fig. 5 Vitamina natyrale tek frutat dhe preparate vitaminike sintetike----------26
Fig. 6 Një suplement me Q10 (www. vizion-shop.eu)----------27
Fig. 7 Suplementë me përmbajtje alga spirulinë si dhe preparate vitaminash----------27
Fig. 8 Logo e (Bristol-Myers Squibb) BMS----------29
Fig. 9 Pamje e Kompanise GSK dhe logoja respektive----------30
Fig. 10 Logot e ACTAVIS----------30
Fig. 11 Vitamine B6 me logon e LEK dhe nje nga impiantet e pergatitjes së antibiotikeve------ 31

KAPITULLI II

Fig. 12 *Daleroni* suspension dhe principi aktiv i Daleronit–*paracetamoli* (*acetaminophen*)-----33
Fig. 13 Shurupi *Azatril* dhe principi aktiv *azitromycin*----------34
Fig. 14 Flonidani tablet dhe shurup, principi aktiv i tij *loratadine*----------35
Fig. 15 Rinolani tableta dhe shurup, me paketime dhe etiketime të ndryshme----------35
Fig. 16 Shurupi Pikovit dhe format tableta----------36
Fig. 17 Amoksicilina-principi aktiv i Amoxin----------37
Fig. 18 Pamje e kapsulave te *Imodium* dhe format tabletë të *Loperamidit*----------37
Fig. 19 Piperidina (a) dhe formula e loperamidit- derivat i piperidines (b)----------38
Fig. 20 Reglani (formedozat) dhe principi i tij aktiv *Metoclopramid*----------39
Fig. 21 Butylscopolamina dhe preparatet Buscopan dhe Buscopan Plus ----------40
Fig. 22 Formula e paracetamolit, paketimi perfundimtar i tij dhe format efervesheute----------41
Fig. 23 Libriani (Libriumi) dhe formula e klordiazepoksidit----------42
Fig. 24 Algina- (variant me shije limoni), dhe përbërësit kimikë të saj - *kafeina, barbital, aminofenazoni dhe fenacetina*----------42
Fig. 25 Tenormin 500mg dhe principi aktiv " atenolol"----------43
Fig. 26 Pamje te tabletes së Tenorminës që mund të thyhet për t'u përdorur në pjesë dhe preparati në 2 forma paketimi perfundimtar----------44
Fig. 27 Zyrtec dhe principi aktiv - *cetirizine hydrochloride*----------44
Fig. 28 Cistium shurup dhe bima nga e cila prodhohet (*goldenrod*)----------45
Fig. 29 Analgina tablet dhe ampula si dhe principi aktiv i saj aktiv *metamizoli i natriumit* ----46
Fig. 30 Operil dhe principi aktiv *oxymetazolinë* në formë klorhidrati----------46
Fig. 31 Ambrosan dhe princi aktiv i tij *ambroxoli* ----------47
Fig. 32 Histasin dhe principi aktiv *cetirizine*----------48

Fig. 33 Atenololi (tenormina) dhe tableta----------48
Fig. 34 Actifed shurup dhe tableta----------48
Fig. 35 *Pseudoephedrina dhe Triprolidina* –perberës te kombinuar te actifed----------48
Fig. 36 Rhumagrip (*pseudoefedrinë, paracetamol*)----------50

KAPITULLI III

Fig. 37 Pamje të ngarkesave mikrobiologjike të evidentuara në preparate farmaceutike në përdorim *(dominance e llojeve të vecanta të bakteëreve të pigmentuara dhe myqeve-ndotës mjedisorë)*----------53

LISTA E TABELAVE-PJESA EKSPERIMENTALE

KAPITULLI I

Tabela 1 Kampionet për analiza dhe karakteristikat e tyre----------56
Tabela 2 Lista e preparateve farmaceutike, forme doze e ngurte, të përdorura për analiza mikrobiologjike----------57
Tabela 3 Numurimi i ngarkesave totale të mikroorganizmave në disa preparate farmaceutike----------62
Tabela 4 Ngarkesat e evidentuara tek formedozat suspensione (shurupe)----------63
Tabela 5 Numurimi dhe llogaritja e ngarkesave totale të zhvilluara në terrenin PCA për preparatet formë doza të ngurta----------69
Tabela 6 Numurimi dhe llogaritja e ngarkesave totale të zhvilluara në terrenin PDA për preparatet formë doza të ngurta----------70

KAPITULLI II

Tabela 7 Mostrat e përzgjedhura për vlerësim mikrobiologjik pas kalimit të afatit të skadencës---------- 77
Tabela 8 Vlerësimi i ngarkesave mikrobiologjike tek kampione tej afatit të skadencës----------79
Tabela 9 Mostrat e përzgjedhura për vlerësim mikrobiologjik pas kalimit të afatit të skadencës - *Grupi ku mbizoterojne provat me gjurmë*----------85
Tabela 10 Vlerësimi i ngarkesave mikrobiologjike të grupit të dytë të mostrave, me mbjellje me gjurmë----------86
Tabela 11 Vlerësimi krahasues i ngarkesave mikrobiologjike te shurupeve ne vitin 2012 dhe 2013----------91

KAPITULLI III

Tabela 12 Ngarkesa mikrobiologjike e përcaktuar në shurupet në ruajtje në terren PCA--------- 99
Tabela 13 Ngarkesa mikrobiologjike e përcaktuar në shurupet në ruajtje në terren PDA--------100

Tabela 14 Kontrolli mikrobiologjik i ngarkesave të përgjithëshme maja dhe myqe në provat e reja e të paketuara----------102
Tabela 15 Kontrolli mikrobiologjik i ngarkesave të përgjithëshme maja dhe myqe në provat në ruajtje----------103
Tabela 16 Përcaktimi i ngarkesave të mikroorganizmave në paketimin e produkteve "PLU"----------106
Tabela 17 Inhibimi i makrokolonive te pigmentuara me inhibuesin sintetik Vibramicinë -----110
Tabela 18 Inhibimi i makrokolonive te pigmentuara me inhibuesin natyror *Thymus longicaulis* ekstraktuar me CO2----------112
Tabela 19 Inhibimi i makrokolonive te pigmentuara me inhibuesin natyror *lëng boronice*----115

LISTA E FIGURAVE PJESA EKSPERIMENTALE

KAPITULLI I

Fig. 38 Koke të gjinise *Leuconostoc* (Baktere Gr.+)----------66
Fig. 39 Mbjellja në PDA e suspensioneve Daleron (paraelet PDA-1, PDA-1*) & Azatril (PDA-3)---------- ---67
Fig. 40 Mbjellja në PCA e suspensioneve Flonidan (PCA-6), Rinolan (PCA-7) & Pikovit (PCA-9)---------- 67
Fig. 41 Mbjellja në PDA e suspensionit Azatril (brenda afatit të skadencës)----------68
Fig. 42 (a, b) *Geotricum spp.* e identifikuar ne Daleron dhe pamja respektive nga Dr. Fungus --68
Fig. 43 Ngarkesa e baktereve tek preparatet forme doze e ngurte-terren PCA----------73
Fig. 44 Ngarkesa e myqeve dhe majave tek preparatet forme doze e ngurte-terren PDA---------74
Fig. 45 Bacile Gr.+ (*diplobacile*) – tek Algina ----------75
Fig. 46 Koloni myku te *Aspergilus niger* dhe konidiet e shperndara tek Buskopani----------75
Fig. 47 Hife myku marrë në sipërfaqe te Pjatës së Petrit tek Buskopani----------75
Fig. 48 Myqe te gjinise *Penicilium* vrojtuar ne mikroskop tek Buskopani ----------75
Fig. 49 Hife myqesh te preparateve me forme doze te ngurtë vrojtuar ne mikroskop----------75
Fig. 50 *Bacile* te shkurtra te evidentuara tek Tenormina---------- 76
Fig. 51 *Diplokoke* të evidentuara tek Librian----------76

KAPITULLI II

Fig. 52 Ngarkesat e mikroorganizmave te evidentuara tek kampionet e përzgjedhur terreni PCA----------83
Fig. 53 Ngarkesat e mikroorganizmave te evidentuara tek kampionet e përzgjedh terreni PDA-83
Fig. 54 Principet aktive qe zerojne ngarkesat mikrobiale----------84
Fig. 55 Ngarkesat e mikroorganizmave te evidentuara tek kampionet e përzgjedhur të grupit me terheqje -terreni PCA-----------89
Fig. 56 Ngarkesat e mikroorganizmave te evidentuara tek kampionet e përzgjedhur të grupit të dytë -terreni PDA----------90

Fig. 57 Mostrat e koduara -faza të lëngëta dhe ndryshimi i përmbajtjes së mikroorganizmave pas 1 viti----------92
Fig. 58 Ngarkesat mykore te evidentaura ne PDA në proçes pastrimi (kaluar me pas në izolim dhe identifikim) -terreni PDA----------94

KAPITULLI III

Fig. 59 Paraqitja grafike e ngarkesave në mostrat e analizuara(kultivim në PCA)----------99
Fig. 60 Paraqitja grafike e ngarkesave në mostrat e analizuara (kultivim në PDA)----------100
Fig. 61 Përmbledhje grafike e ngarkesave të përgjithëshme të vlerësuara në mostrat Orbit të tregut dhe ato në ruajte---------- 104
Fig. 62 Paraqitja grafike e ngarkesës tek "PLU" në PCA---------- 107
Fig. 63 Paraqitja grafike e ngarkesës tek "PLU" në PDA----------108
Fig. 64 Paraqitja e ngarkesave në përqindje në varësi të mostrës dhe terrenit----------108
Fig. 65 Rritja në terren të lëngët e kolonive te baktereve të pigmentuara (situatë e pandryshuar pas 24 orësh e në vazhdim)----------110
Fig. 66 Shkalla e inhibimit sipas raporteve Dnj/Dk----------111
Fig. 67 Shkalla e inhibimit sipas raporteve Dnj/Dk---------- 113
Fig. 68 Krahasimi i zhvillimit të kolonive me njollat dhe inhibimet totale nga pikimet mbi disqe Machery Nagel----------114
Fig. 69 Inhibimi i kolonive të baktereve të pigmentuara të trajtuara me lëng boronice--------- -116

KAPITULLI IV

Fig. 70 Proçesi i përgatitjes së hollimeve decimale për kontrollin mikrobiologjik të tabletave të ngurta----------118
Fig. 71 Numurimi i ngarkesave bakteriale në terren PCA- mostrat pa hollim----------118
Fig. 72 Numur shumë i vogël dhe lehtësisht i numurueshëm ngarkesash në terren PCA –prani e baktereve të pigmentuara----------118
Fig. 73 a-*Penicillium spp*. në proçes identifikimi b- *Penicillium terreus* në terren Rose Bengalis
Fig. 74 Izolimi i ngarkesave mykore nga preparate të ngurta farmaceutike-mbjellja me gjurmë dhe procesi i pastrimit të *Penicillium spp.* dhe *Aspergillus flavus*----------119
Fig. 75 Pamje nga procesi përgatitjes së hollimeve decimale për tabletat dhe sistemin respektiv paketim----------120
Fig. 76 Numur shumë i vogël dhe lehtësisht i numurueshëm ngarkesash në terren PCA –prani e baktereve të pigmentuara edhe në blistera----------120
Fig. 77 Numur i kufizuar i ngarkesave të baktereve të pigmentuara në sistemin paketim-------121
Fig. 78 Koloni bakteresh të izoluara dhe pastruara nga mostrat Orbit në studim, aktualisht në proçes identifikimi---------- 121
Fig. 79 Maja të gjinisë *Saccharomyces* të izoluara nga Magne B6---------- 121
Fig. 80 (a, b) Procesi i pastrimit dhe izolimit të baktereve të pigmentuara dhe myqeve të izoluara nga kontrolli mikrobiologjik i mostrave Orbit----------122

Fig. 81 Një bashkëjetesë e *Aureobazidium pullulans* me një tjetër *bazidiomicet*----------123

Fig. 82 Maja e gjinisë *Rhodotorula* në proçes pastrimi (e identifikuar më pas si *Rhodotorula gracilis)*----------123

Fig. 83 Studimi i karakteristikave të mikroorganizmave të izoluara baktere e maja në terren të lëngët- evidentimi i ekzistencës ose jo të procesit të fermentimit me çlirim CO_2----------124
Fig. 84 Provat fillestare të veprimit inhibues mbi kultura të mbjella e përhapura me vijëzim---124
Fig. 85 Veprimi i inhibuesve mbi tretësirat mikrobiale të shpërndara uniformisht me tamponim (njollat e formuara rreth kolonive janë mëse të qarta)----------125

SHKURTIMET E FJALEVE

1. **CAPEK-DOX AGAR**-Terren për Numurimin e Kolonive të Myqeve.
2. **CFU**-Colony Forming Unit - Njësi Matje për Ngarkesën Mikrobiologjike.
3. **CEFOOD**- Central European Congress on Food.
4. **Dk**-Diametër kolonie.
5. **Dke**-Diametër kolonie me esencë.
6. **Dnj/e** - Diametër njolle/esencë.
7. **FSHN**- Fakulteti i Shkencave të Natyrës.
8. **Gr+** - Gram pozitiv.
9. **Gr-** - Gram negativ.
10. **HPLC**-High - Performance Liquid Chromatography (Kromatografi e Lëngët me Performancë të Lartë).
11. **MIC**- Minimum Inhibation Concentration-Përqëndrimi Minimal i Inhibimit.
12. **MPA** -Meat Pepton Agar-Terren Mish Pepton Agar.
13. **MS**- Mass Spectrometry- Spektrometri Mase.
14. **PCA**- Plate Count Agar -Terren me Agar per Numurim ne Pjatë.
15. **PDA**-Patato Dextroz Agar - Patate Dekstroz Agar.
16. **SABOUROAUD**-terren per majatë
17. **Spp**.- Specie.
18. **TAMC**- Total Microbial Aerobic Count- Numurin e Përgjithshëm të Mikroorganizmave Aerobë
19. **TYMC**-Total Combined Yeast/Molds Count- Numurin e Përgjithshëm të Kombinimeve Maja Myqe
20. **WB (ML)** -Terren Musht i lëngët.

FALENDERIME

Në përfundim te realizimit të një pune të gjatë kërkimore shkencore, të shtrirë në vite dhe tashmë të finalizuar edhe me prezantimet në Departament e Komision, e ndjej për detyrë të falenderoj të gjithë Profesorët, kolegët, bashkëpunëtorët e angazhuar në një punë të përbashkët sa të bukur edhe të vështirë, të falenderoj me shumë respekt e mirënjohje secilin prej tyre, që me sugjerimet dhe vërejtjet është bërë pjesë e realizimit të tematikës së përzgjedhur.

Falenderoj në rradhë të parë Udhëheqësen e Temës, Prof. i Asoc. Dr. Laura Shabani, që në kushtet e një ngarkese maksimale dhe të përgatitjes edhe të disa doktoraturave të tjera, mori përsipër të më udhëheqë dhe të më inkurajojë në kapërcimin e të gjitha vështirësive sidomos të fillimit të punës eksperimentale dhe më pas të strukturimit të materialit të plotë. E ndjej për detyrë të çmoj profesionalizmin e spikatur me të cilin më sugjeroi tematikën dhe mënyrën e realizimit të kontrollit mikrobiologjik të kampionaturës së përzgjedhur. Duke qënë se ndodheshim përpara një pune, e cila mund të zgjerohej në shumë aspekte, fokusimi në gjërat thelbësore dhe ndihma e pakursyer e saj në saktësinë e interpretimeve ishte e domosdoshme për të arritur suksesin.

Falenderoj Departamentin e Kimisë Industriale që më mundësoi të shfrytëzoj në ditët e pushimit dhe fundjavat mjediset e laboratorit, ku nuk më mungoi asnjëherë puna paraprake e kolegëve kimistë me përvojë Eltion Dhamo dhe Elena Muca, pjesë e këtij laboratori dhe prania e tyre aty edhe në ditët e pushimit.

Një falenderim i vecantë për Përgjegjësin e Departamentit Prof. Dr. Spiro Drushku për ndihmën në plotësimin e të gjithë dokumentacionit për mbrotje dhe inkurajimin për përzgjedhjen e tematikës. Një falenderim i ndjerë për gjithë stafin e Pedagogëve te grupit të Kimisë, Teknologjisë dhe Mikrobiologjisë Ushqimore, vecanërisht Profesoreshën Donika Prifti për identifikimin e ngarkesave mykore dhe saktësinë në përcaktimin e specieve, referuar karakterizimit morfologjik të tyre.

Me shumë respekt dua të përmend të gjithë Kolegët e Kompanisë ku punoj, ku eksperienca e përftuar nga një punë e përbashkët ka qënë shumë e rëndësishme në vijimin e eksperimenteve me produkte farmaceutike të njohura ne detaje në principin aktiv dhe shtesat.

Një falenderim shumë i vecantë shkon për studentët diplomantë, me të cilët në vite kemi punuar si një grup i vetëm, duke gërshetuar përvojat në shkencat kimike dhe ato mjekësore, kemi kapërcyer vështirësi të kërkimit shkencor dhe kemi ndjerë kënaqësinë e botimeve të përbashkëta brenda dhe jashtë vendit. Pasioni për punën eksperimentale i Alvena Bodurit, Gerta Allushit, Hilda Seferit, Urim Hotit e Edis Sevos ishte mbresëlënës dhe kyç për rezultate të suksesshme në një fushë pak të studiuar deri tani.

PËRMBLEDHJE

Siguria dhe cilësia e të gjitha produkteve që konsiderohen të konsumueshëm përbën në kohën moderne një nga çështjet më të rëndësishme për të patur një jetesë të shëndetshme, cilësore dhe të gjatë. Produktet e konsumit përfshijnë ushqimet, suplementët, produktet farmaceutike të detyrueshme dhe të rekomanduara nga mjeku si dhe një numur produktesh të përdorura me qëllim të caktuar për të zgjidhur probleme të ndryshme dhe për të ndikuar pozitivisht, sipas llojit, në mënyrën e jetesës së të gjithë grup moshave. Ky grup i tretë është në njëfarë mënyre i pozicionuar midis ushqimeve dhe barnave, sepse nuk përdoret me rekomandime strikte nga mjeku dhe nuk mund të konsiderohet as si grup ushqimesh. Këtu bëjnë pjesë produkte bimore me vlerë për organizmin, shtesa ushqimore me përmbajtje vitaminash dhe mineralesh, produkte të pasura me proteina, shtesa për organizmat në kushte të dietës-të quajturat "produkte të dietës", si dhe ushqime që rekomandohen për të sapolindurit, apo nënat në periudhë shtatzanie dhe laktacioni. Produkte të tilla të markave të njohura i gjen edhe në farmacitë edhe në markete. Prodhimi, shpërndarja dhe ruajtja para konsumit i nënshtrohet mekanizmave ligjorë njëlloj sikurse ushqimet e zakonshme dhe preparatet farmaceutike të mirëfillta. Ja pse në SHBA kontrolli i ushqimeve dhe barnave kryhet nga FDA-Food and Drug Administration. Edhe këto produkte aktualisht duhet t'i ofrohen konsumatorit të sigurta dhe cilësore; rastet më të vogla të problematikave të shfaqura i largojnë nga qarkullimi. Njerëzit e cdo grupmoshe sot i kanë të gjitha mundësitë t'i njohin mirë para përdorimit, me përparësitë dhe negativizmat që mund të kenë dhe që mund t'i çfaqin në raste të caktuara dhe ndaj konsumatorëve individë me problemealergjikë, të moshuar, me sëmundje kronike, me raste papajtueshmërie kur përdoren barna specifikë, etj.
Institucionet kërkimore në të gjithë botën dhe projektet bashkëkohore në fushën e prodhimit të produkteve të tilla janë të koordinuar me Mekanizmat Rregullatore dhe Sistemet e Ligjishmerisë që të prodhojnë produkte të tilla me një shkallë të lartë qëndrueshmërie, cilësie e sigurie duke e konfirmuar këtë edhe përmes sistemit "labeling" që ata përdorin. Format e certifikimit dhe regjistrimit të produkteve të tilla dhe të barnave në përgjithësi, si dhe vlerësimi nga sisteme laboratorike të akredituara është kyçi për të rritur shkallën e besimit në përdorim.

Aktualisht vlerësimi mikrobiologjik është pjesë e pandarë e sigurisë së këtyre produkteve. Për këtë arsye tematika e përzgjedhur është fokusuar fuqishëm në vlerësimin mikrobiologjik të preparateve farmaceutike me përdorim të gjërë, përfshirë edhe produktet e përmendura më sipër. Një analizë e hollësishme mikrobiologjike e detajuar në punimin e kompjuterizuar dhe prezantim, me rezultatet dhe përfundimet pas çdo grupi eksperimentesh është tashmë një kontribut me vlerë dhe një hap i rëndësishëm për të thelluar studimet në këtë tematikë të përbashkët të karakterit ushqimor e shëndetësor.

HYRJE

Preparatet farmaceutike karakterizohen nga origjina (përbërësit kimikë) dhe teknologjitë specifike të përdorimit të tyre. Lëndët e para dhe teknologjitë sikurse dhe të gjitha hallkat e zinxhirit të shpërndarjes deri në konsum janë përgjegjëse për sigurinë dhe cilësinë e tyre. Cilësia dhe siguria evidentohet si në aspektin fiziko-kimik ashtu dhe në atë mikrobiologjik. Analizat fiziko-kimike të preparateve farmaceutike janë të njohura mirë, të përcaktuara me mekanizma ligjorë dhe të aplikuara për cdo preparat si teste sigurie në rastet më poshtë:

- Kur preparatet janë të reja (të sapo prodhuara) në procesin para daljes së lejuar në treg konform mekanizmave rregullatorë që bëjnë të mundur një gjë të tillë.
- Kur preparatet farmaceutike janë të prodhuara prej vitesh me marka të caktuara të njohura dhe të përdorura në tregun e barnave por që detyrimisht në mënyrë periodike i nënshtrohen testeve analitike të kontrollit dhe sigurisë. Në këtë rast cdo lloj ndryshimi sado i vogël në vlerësimin cilësor dhe sasior të lëndëve të para dhe cdo lloj ndryshimi tjetër në teknologjitë e prodhimit, proceset e ruajtjes dhe shpërndarjes. Në cdo ndërhyrje qoftë dhe në sistemin paketim psh: ndryshimi i paketimit apo kartografisë respektive, ngjyrave etj. Merret në konsideratë në testet analitike të produkteve në fjalë.

Ndërkohë me zhvillimin e sotëm të teknikave instrumentale të analizës ka një lehtësi dhe saktësi shumë më të madhe në të gjitha testet e kontrollit që iu bëhen këtyre preparateve edhe teknikat e avancuara me ligj aprovohen paraprakisht (me ligj nuk lejohen laboratoret që kryejnë prova të tilla për të bërë testime qoftë dhe të avancuara pa aprovimin paraprak të metodikave që do të aplikohen). Këtu përfshihen Mekanizmat Ligjorë te BE-së për Sistemin Rregullator të Barnave, ato të SHBA-së FDA (Food and Drug Administration) dhe Mekanizmat Rregullatorë të vendeve të ndryshëm të botës. Kjo situatë është e qartë, e kompletuar dhe e aprovuar ndër vite, ndërkohë që herë pas here ka ndryshime të rëndësishme në përputhje me kërkesat e zhvillimit shoqëror dhe arritjet në Shkencat e Mjekësisë.
Një grup tjetër analizash janë ato të karakterit mikrobiologjik. Situata për to është e ndryshme. Në proçese kontrolli të detajuara kalojnë përgjithësisht lëndët e para për përgatitjen e barnave psh: nëse një shurup përmban një tretësirë glukoze, shkalla e besueshmërisë për ujin dhe sheqerin, lëndë të para të përdorura duhet të jetë maksimale. Po kështu duhet shkallë e lartë besueshmërie, e siguruar edhe kjo përmes mekanizmave ligjorë, për shtresat e tipit konservant, aromatizues, rritës të qëndrueshmërisë dhe sigurues të konsistencës. Duke qenë se në prodhimin indrustrial preparatet pësojnë shumë trajtime që reduktojnë në mënyrë drastike ngarkesat mikrobiologjike të mbartura, shpesh të stimuluara nga substrati ekzistues merret e mirëqenë ngarkesa minimale mikrobiologjike deri në nivelin e produktit të gatshëm, kur ndërhyhet me procese teknologjike tashmë të avancuara:

- Kur në teknologjinë e një bari përdoren proçese dehidratimi që ulin ndjeshëm aktivitetin e ujit.
- Kur një bar të ofrohet në trajtën e tabletave të veshura me një shtresë mbrojtëse ose të inkapsuluara në kapsula të konsumueshme, të suportuara nga organizmi i njeriut.

- Kur preparatet pësojnë proçese sterilizimi të drejtpërdrejt ose të fraksionuar .

- Kur barnat kanë përbërje në përqindje të lartë që ndikojnë në presionin osmotik, presionin turgor, çarje të membranave qelizore të mikroorganizmave të pranishme.
- Kur përbërës të veçantë në një preparat janë përgjegjës për të frenuar ngarkesat mikrobiologjike sic është rasti i antibiotikëve apo përbërsve të tjerë baktericidë, bakterostatikë, fungicidë etj.
  Historikisht për sa kohë numri i tregtuar i preparateve farmaceutike ka qenë i kufizuar, teknologjitë kanë qenë klasike dhe mjedisi jo shumë i ndotur, pesha e kontrollit fiziko-kimik ka dominuar dukshëm me të drejtë mbi kontrollin mikrobiologjik.

Në ditët e sotme situata paraqitet disi më ndryshe. Një numër shumë i madh produktesh të industrisë farmaceutike ndodhen në tregun farmaceutik ku dallohen dhe preparate të një përdorimi të gjerë që gjenden dhe konsumohen dhe pa recetën e mjekut. Një numër shumë i madh teknikash të aplikueshme për prodhimin dhe ruajtjen e preparateve bëjnë që të synohet drejt një shkalle shumë të lartë të vlerësimit të këtyre preparateve sepse tashmë individë konsumatorë të tyre me një shkallë shumë më të lartë ndërgjegjësimi se më parë kërkojnë të kenë besim të plotë të preparateve të markuara që ata konsumojnë. Sot janë të zakonshme pyetjet e tipit : *Pse produkti nuk ka mbyllje më të mirë? Pse kapsula ofrohet me këtë ngjyrë? Pse përdoret ky lloj paketimi, etiketimi? Pse doza që marrim është një tabletë e ndarë në dy gjysma?*
Nuk duhet lënë mënjanë fakti që për shkak të një zhvillimi shumë të avancuar të shoqërisë janë shtuar ndotjet por dhe përpjekjet për parandalimin dhe menaxhimin e tyre. Kështu nuk mund të lihet pa u analizuar një sistem marrëdhëniesh si: lëndët të para për prodhim barnash - mjedis, produkte farmaceutike – mjedis prodhimi – shpërndarje – konsum dhe në këtë aspekt vlerësimi i shkallës së sigurisë së këtyre produkteve merr një rëndësi të dorës së parë.
Sikurse u përmend edhe më sipër sot sistemi Paketim në industritë farmaceutike paraqitet i shumëllojshëm dhe shpesh i ngjashëm me format e këtij sistemi në industritë ushqimore. Shumllojshmëria është lidhur edhe me mënyrat e marrëdhënieve paketim -barna ku mundësia e ndotjes mikrobiologjike nuk mund të konsiderohet më e neglizhueshme.
Referuar sa më sipër u mendua që një studim i zgjeruar, që do të hidhte dritë mbi ndotjet potenciale mikrobiologjike të disa preparateve farmaceutike me përdorim të gjerë, do të ishte interesant dhe me vlerë në rrethet e specialistëve dhe do të shërbente si bazë për studime të ngjashme, të detajuara në të ardhmen. Referuar njohurive profesionale të koordinuara të një kimisti ushqimor dhe një farmacisti, tematika e përzgjedhur u fokusua vetëm në grupe preparatesh farmaceutike që përdoren thjesht, pa recetë që gjenden në çdo familje ashtu sikurse dhe produktet ushqimore. Kjo përzgjedhje lidhej dhe me faktin që individët janë më të lirë dhe më pak kërkues ndaj produkteve të tilla. Psh: mundësia për tu kontaminuar një shurup që përdoret pa shumë kontroll apo suplementët ushqimorë të tipit të vitaminave është shumë më e madhe sesa për preparate me paketime të dyfishta apo të trefishta, me sasi rigorozisht të përcaktuara apo të ruajtura domosdoshmërisht në ftohje.

Punimi u fokusua në një grup preparatesh që do të detajohen në kapitujt që vijojnë, atyre ju bë vlerësimi i ngarkesave bakteriale, mykore dhe të majave dhe më pas interpretimi i rezultateve për të cilin u shfrytëzuan njohuri të fushës së mikrobiologjisë, farmacisë dhe teknologjisë: të teknologjisë sepse për prodhimin e këtyre preparative përdoren teknikat e ngjashme me produktet ushqimore.
Njohuritë e farmaceutikës sepse duhej njohur në detaje principi aktiv dhe shtesat me ndikim tek mikroorganizmat; mikrobiologjisë sepse u aplikuan teknika të ngjashme të njohura dhe të sakta të vlerësimit mikrobiologjik të preparateve ushqimore të lejuara me ligj dhe të certifikuara si metodika të aplikuara per cdo lloj vlerësimi të ngarkesave mikrobiologjike edhe tek lëndë të tjera si inde, tekstile, leter, preparate farmaceutike, etj.. paralelisht me provat e kontrollit mikrobiologjik të preparateve të përzgjedhura studimi në vitin e tij të fundit u fokusua edhe në drejtim të produkteve që shiten edhe në markete por edhe farmaci si psh forma të ndryshme të Chewing gum (çamçakizave apo disa produkteve për fëmijë, të ngjashme me ato).

Për të strukturuar planin e punës u shfrytëzua dhe eksperienca e grumbulluar në Departament përmes bashkëpunimit FM—FSHN (Departamenti i Farmacisë-Departamenti i Kimisë Industriale). Vlejnë për tu përmendur punime kerkimore shkencore të përbashkëta disavjeçare në fushën e përcaktimit të ngarkesave mikrobiologjike të bimëve mjekësore, cajrave dhe shurupeve.

Le të shërbejë ky punim për të zgjeruar në të ardhmen këtë bashkëpunim dhe për të realizuar studime shkencore të ngjashme, akoma më të detajuara.

OBJEKTI I STUDIMIT

Objekt i këtij studimi ishte kontrolli mikrobiologjik i preparateve farmaceutike të njohura e të markuara, prodhuar nga Kompani me zë të prodhimit farmaceutik në botë të cilat qarkullojnë dhe kërkohen në tregun vendas, duke plotësuar nevoja imediate të konsumatorëve, pacientë të rregullt apo të rastësishëm të përdorimit të tyre, fëmijë, njerëz të zakonshëm jo të sëmurë kronikë, por me probleme të zakonshme dhe kalimtare të shëndetit.

Në studim u morën preparate me struktura të ndryshme-tableta e faza të lëngëta me përqëndrim mesatar e të lartë lënde të thatë; preparate me veprim të ndryshëm, për të rritur e fëmijë, preparate me principe të ndryshme aktive dhe aditivë të ndryshëm, preparate të disa markave dhe me të njejtin veprim e me të njejtin princip aktiv. Gjithashtu si objekt studimi u përfshinë edhe disa lloje preparatesh që hyjnë në grupin e suplementëve ushqimorë dhe jo barnave për kurim.

Vlerësimi mikrobiologjik nuk u realizua thjesht për të ndërtuar dhe përdorur një rrjet të dhënash, apo për të rritur numurin e shtameve të izoluara, pastruara e identifikuara ne koleksione pune, por për shfrytëzuar rezultatet e marra e për të ndërtuar mënyrat më të mira të mbrojtjes së produkteve farmaceutike nga forma të qëndrueshme epifite apo rastësore të mikroorganizmave.

Punimi është një kontribut modest në sigurinë e cilësinë e barnave në përdorim duke i bashkëngjitur shkallës së besueshmërisë së konsumatorëve ndaj vetë barnave, prodhuesve dhe distributorëve të tyre edhe sigurinë që rrjedh prej vetë sjelljeve të përdoruesve ndaj preparateve të rekomanduara për kohë të gjatë e me marrje periodike.

Studimi, me objektin e përzgjedhur fokusohet fuqishëm tek lidhja midis kushteve të ruajtjes e përdorimit dhe pastërtisë mikrobiologjike të produkteve në studim.

QËLLIMI I STUDIMIT

Studimi pati për qëllim të përcaktojë :

- Praninë ose jo të mikroorganizmave epifitë në preparate farmaceutike me përdorim të gjërë.
- Ndikimin e tyre në ndryshimet e dukshme të produkteve farmaceutike që i mbartin, që konsumohen në mënyrë periodike dhe që ndodhen në kushte ku nuk ka monitorim të vazhduar të ndryshimeve mjedisore e klimaterike që ndikojnë në qëndrueshmërinë, cilësinë dhe sigurinë e këtyre preparateve.
- Përcaktimin e ngarkesave të përgjithëshme të mikroorganizmave, baktere maja myqe duke u fokusuar kryesisht në grupet e saprofitëve, por pa përjashtuar edhe raste të zbulimit të pathogjenëve të dobët.
- Evidentimin e ngarkesave të mikroorganizmave që vijnë nga mjedisi rrethues dhe që konsiderohen ndotës rrethanorë mikrobiologjikë e që kanë një shkallë të diskutueshme qëndrueshmërie në prani të formave aktive që bari mbart, apo substancave shtesë kimike të tij.
- Identifikimin e gjinive dhe specieve më prezente duke përdorur teknikat e njohura taksonomike dhe duke i hapur rrugë edhe vlerësimeve të mëtejshme më të detajuara që do të merrnin rrugë prej rezultateve të kësaj doktorature.
- Krahasimin e rezultateve të marra referuar kampionaturës së përdorur dhe studimin e qëndrueshmërisë së shtameve të vrojtuara dhe identifikuara në varësi të marëdhënieve ndërmjet mikroorganizmave-simbiozave, metabiozave apo antagonizmit.
- Përcaktimin e shkallës së ndikimit të formave të paketimit tek zhvillimi i ngarkesave mikrobiologjike tek preparatet e përzgjedhura dhe evidentimin e rasteve të formimit të bashkësive të qëndrueshme të mikroorganizmave-tipi i biofilmave.

SHËNIM I RËNDËSISHËM

TË GJITHË PREPARATET FARMACEUTIKE NË STUDIM JANË MARRË NGA RRJETI SHPËRNDARËS FARMACEUTIK I VENDIT SI PRODHIME TE KOMPANIVE TË NJOHURA, TË GJITHA TË REGJISTRUARA DHE KONFORM MEKANIZMAVE LIGJORË NË FUQI DHE PRANDAJ PARAQITEN PA KODIFIKIM.

KOMPANITË I KANË OFRUAR SI PRODUKTE TËRËSISHT TË KONTROLLUARA, TË SIGURTA DHE CILËSORE. QËLLIMI I STUDIMIT KA QËNË VETEM STUDIMI I NDIKIMIT TE JASHTËM NË RRITJEN E NGARKESAVE TE BARNAVE DHE NDERGJEGJESIMI I KONSUMATORËVE PËR TË RUAJTUR CILËSINË E SIGURINË E TYRE EDHE GJATË PËRDORIMIT PERIODIK DHE AFATGJATË.

PJESA TEORIKE

KAPITULLI I

PREPARATET FARMACEUTIKE ME PËRDORIM TË GJERË DHE ROLI I TYRE NË PËRMIRËSIMIN E JETESËS SË NJERËZVE

1.1 PREPARATET FARMACEUTIKE TË PERDORUR NË MASË. KONSIDERATA TË PËRGJITHSHME

Në jetën e përditëshme njerëzit konsumojnë ndër të tjera edhe produkte jo ushqimore të tipit të barnave, të cilat nuk bëjnë pjesë në preparatet farmaceutike me përmbajtje rigorozisht të përcaktuara dhe të rekomanduara nga mjekët specialistë për të kuruar terapi specifike duke i përdorur periodikisht dhe në doza të caktuara.
Këto preparate që njerëzit e moshave të ndryshme i përdorin pa shumë kontroll për të kuruar situata crregullimesh apo shqetesimesh qe jane të zakonshme dhe që i shoqërojnë ata në periudha të caktuara të jetës, janë të njohura përgjithësisht, të përdorura nga grupe të caktuara moshash dhe pa efekte negative të spikatura. Cdo njeri ne jeten e tij ka përdorur aspirinat për të qetësuar dhimbjet e kokës, shurupet për të lehtësuar kollën apo paracetamolin për t'u përballur me influencat stinore. Shpesh njerezve iu është dashur të përdorin "farmacinë e shtëpisë" për të marrë vitamina, qetësues të stresit, çajra me bazë bimët mjekësore, apo barna që në një moment të caktuar lehtësojnë dhimbje akute të stomakut, kolitit, zemrës, dhëmbit, etj., para se ti nënshtrohen kontrollit të specialistit për një kurim profesionist.
Për të blerë këto preparate përgjithësisht pa recetë shërben "Parafarmacia"- një mjedis farmacie që drejtohet në mënyrë të detyruara nga një apo më shumë specialistë farmacistë ku tregëtohen:

- barna pa recetë
- suplementë ushqimorë
- preparate galenike-shurupe
- produkte erboristerie-fitopreparate
- artikuj sanitarë
- produkte për fëmije
- produkte të higjenës personale
- ushqime për fëmijë
- ushqime diedetike, etj.

Funksioni i një pike shitje të quajtur "Parafarmaci" rregullohet me Mekanizmat ligjore të BE dhe të vendeve të vecanta, ku ka një funksion të tillë dhe ku vlen të përmendet ushtrimi i këtij aktiviteti detyrimisht në prani të farmacistëve. Edhe në Farmacitë ka stenda e mjedise ku reklamohen në vend të dukshëm produktet që i përkasin Parafarmacisë. Në vendet e BE ka një listë (shembull në Itali –lista C e produkteve farmaceutike, ku renditen të gjithë preparatet e përmendura më sipër, që mund të konsiderohen si preparate me përdorim të gjërë) [25, 30, 37].

Referuar tregut të sotëm të produkteve të parafarmacisë, ai përfshin shitjet në nivel botëror deri në 74 bilion $ duke patur një trend në rritje nga viti në vit.

BE konsiderohet një nga konsumatorët e mëdhenj të produkteve të tilla me 32% të nivelit total të tregut. Me një rritje shumë të madhe janë sot SHBA dhe Kina [25, 112]. Ky bisnes përfshin një system të tërë institucionesh të kontrollit si laboratorë të mëdhenj e ët pajisur me fjalën e fundit të shkencës, me shumë kimistë, farmacistë, inxhinjerë, ekonomistë, etj. Ky sektor ndër të tjera ofron një informacion që përcillet lehtë edhe përmes internetit, fletëpalosjeve, takimeve me konsumatorët, etj., duke thjeshtuar vetëmjekimin me preparatet më sipër dhe duke rritur interesin për suplemente, formula me vitamina dhe minerale, etj. Një rritje të dukshme e të vlerësueshme në rrang botëror ka edhe sektori dermo-kozmetik që përfshin edhe produktet hipoalergjike [1, 6, 7, 13] .

Në Figurën 1 paraqitet pamja e një parafarmacie me gjithe elementët e identifikimit të saj si dhe një stendë e preparateve që tregëtohen në të [38, 104]. Bie qartë në sy logoja e një mjedisi që operon në varësi të ligjeve në fuqi që nga emërtimi edhe paraqitja e preparateve me përdorim të gjërë

Fig. 1 Një pamje e një Parafarmacie me elementët identifikues dhe një stendë e saj
(anfi.com)

Preparatet e Parafarmacisë, krahasuar me barnat me recetë, blihen dhe mbahen gjatë në kushte shtëpiake apo në vetë mjediset ku tregëtohen, kjo sepse krahasuar me të tjerët risku që mbartin konsiderohet më i vogël. Këtu bëjnë pjesë edhe produkte të përdorimit të jashtëm, pomada, kremra, trajtues të ndryshëm të dhimbjeve muskulare, etj. [46, 51, 52, 73, 83, 84, 93, 99]

Pikërisht për këtë arësye një ndër problemet që lidhen me to është vlerësimi i sigurisë së tyre përmes grupit të analizave fizikokimike por edhe mikrobiologjike [12, 16, 18, 20, 110, 111, 113]. Këto analiza bëhen për të përcaktuar:

- veprimin efikas të tyre, kur nuk janë prekur principet aktive që mbartin;
- shkallën e dëmtimit në kushte të ruajtjes së papërshtatëshme; ky dëmtim mund të përfshijë vetë preparatin, si psh lëngështimi i tij, ndryshimi karakteristikave të jashtme si ngjyra, shfaqja e formave të aglomeruara, thërmimi i tabletave, errësimi i ngjyrës se tabletave, formimi i precipitateve në shurup, ulja e dendesisë së fazës së lëngët, etj.; dëmtimi mund te shfaqet edhe thjesht ne paketim, gjë qe krijon dyshime mbi sigurinë e preparatit që ai paketim ruan
- praninë e ngarkesave të shtuara të mikroorganizmave qe mund të vijnë nga mjedisi i ndotur ku barnat qëndrojnë për kohë të gjatë, por edhe nga përdorimi i tyre pa kujdes-lënia të hapura, kapja me duar të papastra, përgatitja psh e tretësirave që konsumohen ne mënyre periodike e pa kujdes gjatë dites si tretësirat e kriprave në raste temperature e diarreje-tipi Almora, etj.

Ndërkohë që kontrolli fiziko-kimik është i hershëm dhe i mirë aplikuar, kontrollet e karakterit mikrobiologjik janë më të kufizuara, prandaj edhe vlerësohen aktualisht si te domosdoshme për ta konsideruar preparatin farmaceutik tërësisht të kontrolluar [29, 31, 68, 75, 97, 102,114].

1. 2 SUPLEMENTËT USHQIMORË DHE RRITJA E SHKALLËS SË PËRDORIMIT TË TYRE-ROLI DHE RËNDËSIA

Suplementet ushqimorë përfshijnë vitaminat, mineralet, produktet me bazë bimore, suplementët e racioneve ditore, shtesat per sportistët dhe produkte të tjera që përmirësojnë ushqimin ditor për kategori të ndryshme popullatash. Suplementët përdoren për disa qëllime. Ata shtohen për të marrë vlera energjie më tepër, për të reduktuar riskun që vjen nga sëmundje të ndryshme apo për të parandaluar, për të rritur shkallën e imunitetit në organizëm, për të përmirësuar performancën e një atleti apo sportisti në gara me produkte të lejuara me ligj [26, 27, 41], etj.

Shumë nga këto produkte rregullohen me ligj dhe nuk kanë një mekanizëm rregullator aq të fortë sa barnat që jepen me recetë dhe shumë herë konsiderohen si pjesë e ushqimit.

Disa nga suplementët kryesorë renditen më poshtë:

Vitaminat

Vitaminat janë mikronutrientë ose substanca që organizmi i konsumon në sasi të vogël, krahasuar me principet aktivë të tipit proteina, yndyrna e karbohidrate. Shpesh përbërja e tyre në produktet ushqimore preket nga trajtimet teknologjike apo proçeset e konservimit [39, 40, 104]. Kështu psh. proceset e bluarjes dhe sitisjes së drithit pakësojnë përmbajtjen e viatminave B dhe E, fibrave dhe mineraleve si Zn dhe Fe në kokërr. Prandaj rruga e zëvendësimit të këtyre humbjeve është me anë të përdorimit të suplementëve. Sasia e vitaminave të tretëshme në ujë dhe në yndyrë që organizmi kërkon është objekt i shumë kërkimeve shkencore në të gjithë botën. Në SHBA për vitaminat jepen vlerat e RDA-se per sejcilën prej tyre. RDA-ja sherben si udhërrëfyese, por individet mund të bëjnë edhe zgjedhjen e tyre. Vitaminat mund të jenë natyrore ose sintetike. Ato natyrore merren nga produktet ushqimore, kurse sintetiket nga formulimi ne laborator. E vetmja vitaminë që ka ndryshim midis formës sintetike dhe asaj natyrore është vitamina E. Forma natyrore quhet d-alfa-tokopherol dhe ajo sintetike dl-alfa-tokopherol ku treguesi “l” i referohet formës sintetike të prodhuar në laborator. Vitamina E natyrore përthithet në organizëm shumë më ngadalë se forma sintetike, ndërkohë që vitaminat e tjera sintetike dhe natyrore kanë pothuaj të njejtin absorbim. Kontrolli mikrobiologjik i vitaminave është pjesë e një punimi aktual doktorature dhe për vitaminat përbërjen, format natyrore dhe sintetike aty flitet me shumë më tepër hollësi [90] .

Mineralet

Mineralet janë mikronutrientë të domosdoshëm për funksionimin e organizmit. Ato mund të jenë makroelementë që organizmi i përdor në sasi të madhe dhe mikroelementë ose elementë gjurmë që përdoren në sasi më të kufizuar. Në grupin makro hyjnë Na, K, Ca, Mg dhe P [43, 104]. Në grupin mikro hyjnë Fe, Zn, Se, J, Cr, Cu, Mn, etj. Mendohet që përberja e mikroelementeve mund të ulet në ushqime për shkak të praktikave jo të mira të punës lidhur me trajtimin e tokave bujqësore, apo dukurive te errozionit. Për këtë arësye ushqimi duhet të pasurohet edhe me mikroelementë që zëvëndësojnë humbjet tek produktet e ndryshme ushqimore. Raste tipike janë fortifikimet e miellrave me mikroelementin Fe, pasurimi me J i kripës së gjellës, etj.

Suplementët me bazë bimore

Suplementët me bazë bimore shtohen në dietë për qëllime ushqimore dhe mjekësore. Prej shekujsh kanë funksionuar perpunimet e bimëve dhe atyre mjekësore për qëllime ushqimi apo kurimi. Njihen popullatat e Kines e Indise për përdorime të hershme të produkteve me baze bimet mjekësore. Natyropatia dhe Homeopatia janë 2 sistemet që përgatisin përbërës bimorë për qëllimet më sipër. Efekti mjekësor i barnave ka një vlerë shumë të madhe shkencore**.** Shume nga preparatet e njohura vijnë prej burimeve bimore si psh aspirina prej lëvores së *Salix alba* ose *Salix babilonium*, kodeina prej farave të *Papaver somniferum*, etj.

Produktet me bazë bimët mund të plotësojnë dietën duke përmirësuar shëndetin dhe duke ndikuar pozitivisht në organe të vecanta të organizmit, psh ginsegu-format *Panax ginseg* dhe

Panax quiqifolius, është një gjallërues shumë i mirë i organizmit kurse *echinacea* është një bar popullor që rrit rezistencën e organizmit ndaj të ftohtit. Produktet bimore merren në forma të ndryshme psh.në trajtë kapsulash, tabletash, çajrash dhe shurupesh. Në Figurat 2 dhe 3 paraqiten produkte bimore me rëndësi për shëndetin [103].

Fig. 2 Echinacea (benary.com)

Fig. 3 Ginsegu (dreamstime.com)

Suplementët e ushqimeve

Suplementët ushqimorë përdoren si forcues të ushqimeve. Ato përdoren për grupe popullsie me nevoja specifike, psh qe kerkojne te përmirësojnë shkallën e tretshmërise, etj. Shtesat përmbajnë përzierje të makronutrientëve, proteinave, karbohidrateve, yndyrnave dhe fibrave. Ato përdoren ndër të tjera për të plotësuar programe të dietave dhe shpesh janë të fortifikuar me vitamina, minerale, perberes bimorë, etj.

Suplementët për sport

Suplementët për sportistët përdoren kryesisht për atletët. Janë ushqime me përmbajtje të lartë proteinash, ose mbështetës të metabolizmit të rregullt, performancës së sportistit, vlerave të duhura energjetike, etj. Njerëzit që merren me sport, sidomos atletikë kanë nevoja më të mëdha për ujë, lëngje, kripra, vitamina, antioksidantë, minerale të tipit të Cr, etj. Lëngjet për sportistët përmbajnë kripra elektrolite, për të zevendësuar humbjet gjatë stervitjeve apo garave.

Suplementë të tjerë ushqimorë

Suplementë të tjerë janë ushqyes shtese të vafteve si psh algat spirulina, vaji i peshkut, kolostrum – një produkt bulmeti,farat, këpurdhat me vlerë mjekësore, majaja e birërs, etj.

Këta suplementë kanë vlerë në përmirësimin e shëndetit. Përmenden probiotiket, antoksidantët koenzima Q10, enzimat që përmirësojnë tretjen, etj.

Udhëzime mbi suplementët

Përdorimi me efikasitet i suplementëve nuk i duhet lënë rastësisë prandaj edhe më poshtë paraqiten disa udhëzime mbi përdorimin e tyre:

- Dietat duhet të përmbajnë sasi të nevojshme të suplementëve multivitaminikë dhe mineralë.
- Rekomandohen vitaminat B6, B12 dhe acidi folik që parandalojnë sëmundjet e zemrës
- Rekomandohen mineralet Zn dhe Cu që rrisin imunitetin
- Rekomandohet përdorimi i antioksidantëve që vitamina A ose β karoteni, vitamina C dhe vitamina E, gjithashtu edhe minerali Se, ata vonojnë procesin e plakjes dhe parandalojnë sëmundjet tumorale.
- Rekomandohen produkte të pasura me koenzimën Q10 për të reduktuar riskun e sëmundjeve të zemrës
- Rekomandohen suplementët me Ca për të forcuar sistemin skeletor
- Rekomandohen kombinimet Ca-Mg për të luftuar raste të kostipacionit tek zorrët
- Pas përcaktimit të nevojave për suplementë bazë duhet të përdoren në mënyrë të selektuar suplementët e tjerë sipas kërkesave dhe nevojave ët grupeve ët evcanta-tëe rinj, të moshuar, të sëmurë, atletë, gra shtatzana, fëmijë latantë apo ne periudha të tjera të jetës, punonjës të sektorëve ku ndihet nevoja e përdorimit ët suplementëve, etj.

Disa pamje të suplementëve paraqiten në Figurat më poshtë:

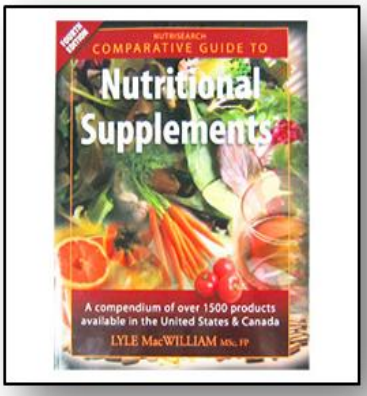


Fig. 4 Udhëzues për suplementë të lejuar ne SHBA

Fig. 5 Vitamina natyrale tek frutat dhe preparate vitaminike sintetike

Fig. 6 Një suplement me Q10 (www. vizion-shop.eu**)**

Fig. 7 Suplementë me përmbajtje alga spirulinë si dhe preparate vitaminash

Ky informacion i përgjithshëm lidhur me suplementët, llojet dhe karakteristikat e tyre u përzgjodh në këtë punim diplome sepse një pjesë e mirë e tyre është sot në tregun Shqiptar dhe në të ardhmen suplementët më të përhapur do të jenë pjesë e kampionaturës për studime të karakterit mikrobiologjik.

KAPITULLI II

NJË INFORMACION JO KONFIDENCIAL MBI KOMPANITË PRODHUESE DHE SPECIFIKAT E TYRE - KOMPANI QE OPEROJNË EDHE NE SHQIPËRI DHE PREPARATET QË PRODHOJNË

2.1 TË DHËNA MBI KOMPANI ME PERHAPJE NË TREGUN VENDAS

Ashtu si edhe vetë produktet e përzgjedhura në këtë punim edhe kompanitë prodhuese janë të përhapura, aktive në tregun farmaceutik shqiptar dhe rajonal dhe me një eksperiencë jo të pakët në tregun tonë. Këto kompani prodhojnë produkte farmaceutike xhenerike, dmth identike me produktin origjinë dhe markë por natyrisht me kosto më të reduktuara dhe të përballueshme për një gamë të gjerë të popullatës.

Më poshtë paraqiten disa informacione të përgjithshme për kompanitë kryesore që janë marrë në shqyrtim në këtë punim.

KRKA

KRKA, D.D., NOVO MESTO është kompani ndërkombëtare xhenerike me qëndër në Novo Mesto Slloveni, është një kompani me shumë degë dhe përfaqësi si dhe qëndrat e saj prodhuese në Gjermani, Rusi, Kroaci dhe Poloni. Ne 2011 shitjet totale të saj knë qene 1.075.6 milion Euro dhe 8948 të punësuar në total. Kjo kompani është themeluar në 1954, më pas rreth viteve 1980 u fokusua në prodhimin e produkteve xhenerike dhe zhvilloi rrjetin e saj të marketingut duke fuqizuar pozitën në tregun europian. Biznesi i kompanisë është i përqëndruar në produktet farmaceutike kryesisht me recetë në fusha të ndryshme terapeutike si sëmundjet kardiovaskulare, vecanërisht preparatet për hipertensionin, traktin gastrointestinal, sistemin nervor, mjekime për infeksionet, aparatin e frymëmarrjes, etj.

Gjithashtu kompania ka aktivitet në prodhimin e produkteve që merren pa recetë si p.sh preparate me përmbajtje mineralesh dhe vitaminash (PIKOVIT dhe DUOVIT), preparate për përmirësimin e kujtesës (BILOBIL), qetësues dhimbjesh (NALGESINS), etj.

Preparate përfaqësues të këtij grupi, shumë të përhapur dhe të përdorur në vendin tonë janë pjesë e këtij punimi. Janë përzgjedhur DALERONI, PIKOVITI me një përhapje shumë të gjërë në tregun shqiptar, produkte cilësore dhe me shkallë të lartë sigurie.

BRISTOL –MYERS SQUIBB

Fig. 8 Logo e (Bristol-Myers Squibb) BMS

Bristol-Myers Squibb (BMS) është një kompani farmaceutike me qendër në New York.

Kompania është formuar në 1989 pas bashkimit të parardheseve të saj Bristol-Myers dhe Squibb Corporation, referuar shpesh **BMS** me nje numur shume te madh operatoresh-rreth 28.000.

Bristol-Myers Squibb prodhon produkte farmaceutike që jepen me recetë për një sërë fushash terapeutike duke përfshirë kancerin, HIV/AIDS, sëmundje kardiovaskulare,diabetin, hepatitin, artritet reumatoide, etj.

Misioni i saj është: "të zbulojë, zhvillojë dhe sigurojë ndër të tjera edhe barna inovatore që ndihmojnë pacientët të mundin sëmundje të rënda" .

Ndër produktet e kësaj kompanie mund të përmenden: TAXOL (sëmundje kanceroze), SINEMET (parkinson), GLUCOPHAGE (diabet), etj.

Në studim janë marrë :

- EFFERALGAN EFERVESHENT
- EFFERALGAN CODEINE

Të dy janë me përmbajtje paracetamoli, që përdoren për gjendje gripale, temperaturë, ftohje (EFFERALGAN EFERVESHENT) dhe për qetësim të dhimbjeve (EFFERALGAN CODEINE).

GLAXOSMITHKLINE (GKS)

Fig. 9 Pamje e Kompanise GSK dhe logoja respektive

GlaxoSmithKline plc (**GSK**) është një kompani ndërkombëtare britanike me qendër në Londër që prodhon produkte farmaceutike, barna biologjike dhe vaksina. E klasifikuar si kompania e katërt sipas shitjeve të matura në vitin 2009 . Është themeluar në vitin 2000 nga bashkimi i **Glaxo Wellcome plc dhe SmithKline Beecham plc** dhe numuron aktualisht 96000 të punësuar ne te gjithe botën**.**

Ajo ka një gamë të gjerë produktesh për fusha të ndryshme si *astma, kanceri, diabeti, viruset, infeksionet, sëmundjet mendore et*j. Gjithashtu ka një seksion të produkteve nutricionale dhe të shëndetit të gojës si dhe produkte që blihen pa recetë.

Produkti i marrë në studim ACTIFED përdoret për mjekim simptomatik te gripit, rinitit, ftohjes etj.

ACTAVIS

Fig. 10 Logot e ACTAVIS

Actavis është një kompani xhenerike ndërkombëtare e themeluar në 1956 dhe me bazën në Islandë. Në vitet 1990 ajo kishte më pak se 100 të punësuar dhe vepronte vetëm në tregun e Islandës .Në 1999 bleu kompaninë Balkanpharma me origjinë bullgare dhe filloi një periudhë rritjeje të konsiderueshme. Sot kompania vepron në mbi 40 shtete, ka 11000 të punësuar dhe rreth 600 produkte në treg, krahas 400 të tjerave që janë në fazë zhvillimi ose regjistrimi.
Produktet mbulojnë një gamë të gjerë fushash terapeutike: analgjezikë (PARACETAMOL si edhe preparate të kombinuara me efekt qetësues të dhimbjeve si NEURALGIN, RAPIDOL SEDALGIN-NEO si shembull i marrë ne studim etj), preparate që ulin nivelin e yndyrnave në gjak (preparate në grupin e STATINAVE p.sh. ATORVASTATINA e hedhur në treg së fundmi si ekuivalente e produktit patentë), antibiotike (p.sh. AZATRIL).

LEK (*A SANDOZ COMPANY)*

Fig. 11 Vitamine B6 me logon e LEK dhe nje nga impiantet e pergatitjes së antibiotikeve

LEK është një kompani sllovene e cila bën pjesë në kompaninë xhenerike Sandoz. Sandoz është një kompani xhenerike, me origjinë zvicerane e cila përbën nje division teë kompanise zvicerane multinacionale **NOVARTIS**. Ajo ka një portofol produktesh prej më shumë se 1000 të cilat tregtohen në rreth 130 vende të ndryshme. Nëpermjet blerjeve të kompanive të tjera si p.sh LEK (Slloveni), Sabex (Kanada), Hexal (Gjermani), Eon Labs (SHBA) etj Sandoz ka punësuar 23.000 njerëz në të gjithë botën dhe ka pasur shitje rreth 7.5 miliardë dollarë. LEK si një pjesë e Sandoz operon në Slloveni dhe vendet e Europës Lindore,gjithashtu në Euorpën Juglindore dhe vendet e Commonwealth.
Produktet kryesore përfshijnë antibiotikë, barna për sistemin nervor qëndror, për crregullimet e traktit gastrointestinal, sistemit kardiovaskular, terapi hormonale, etj.
Medikamenti OPERIL per trajtimin e rinitit eshte marre ne konsiderate per kete studim.

Ashtu si edhe vetë produktet e përzgjedhura në këtë punim edhe kompanitë prodhuese janë të përhapura, aktive në tregun farmaceutik shqiptar dhe rajonal dhe me një eksperiencë jo të pakët në tregun tonë. Këto kompani prodhojnë produkte farmaceutike xhenerike,dmth identike me

produktin origjinë dhe markë por natyrisht me kosto më të reduktuara dhe të përballueshme për një gamë të gjerë të popullatës.

Ky informacion i shkurtër teorik është përfshirë në këtë punim sepse aktiviteti i kompanive të mësipërme në tregun shqiptar është i konsiderueshem. Sic shihet edhe nga informacionet e mësipërme janë kompani që operojnë në shumë shtete, ku pikë e përbashkët është rajoni i Ballkanit dhe Euoropa Lindore. Shifrat e shitjeve të tyre janë domethënëse, dhe me afrimin e fundit të patentave për shume produkte inovatore keto kompani po e zgjerojnë gjithmonë e më shumë aktivitetin e tyre. Investimet që kryhen janë të konsiderueshme.

Në vendin tonë këto kompani janë mjaft të stabilizuara në treg duke filluar që nga vitet e para '90, me produkte të shumta dhe cmime të përballueshme. Kjo ndikon në ekspozimin e një numri të madh njerëzish ndaj produkteve të tyre dhe kjo është arsyeja që janë marrë në studim barna të prodhuar nga keto kompani. Theksohet fort edhe njeherë që punimi bazohet mbi barna me qëndrueshmëri të lartë, me kontroll të përhershëm e në vazhdim si dhe me cilësi shumë të lartë. Qëllimi lidhet me ndotësit që ofrohen nga jashtë apo nga konsumatorë te pandergjegjshem pasi barnat e Kompanive të tilla me emër janë totalisht të kontrolluara me aplikimin e një sistemi rregullator me shumë hallka, duke përfshirë edhe kontrollin e kushteve në distributorë.

2.2 TË DHËNA TEORIKE MBI PREPARATET FARMACEUTIKE TË MARRA NË STUDIM

2.2.1 DALERON

Daleroni është një suspension oral me përmbajtje kryesore të paracetamolit, Fig. 1. Veprimi i tij është në uljen e temperaturës së rritur të trupit dhe pë qetësim të dhimbjeve. Ai është vecanërisht i përshtatëshëm për fëmijët. Përdorimi i Daleronit nuk duhet të bëhet në ato raste kur fëmijët janë të mbindjeshëm ndaj përdorimit të paracetamolit dhe ata që kanë çrregullime të rënda të veshkave dhe të mëlçisë. Suspensioni i Daleronit nuk përmban sheqer prandaj mund të përdoret tek të sëmurët diabetikë, por meqë ka sorbitol nuk duhet përdorur tek fëmijët që kanë intolerancë të lindur ndaj fruktozës. Doza e rekomanduar është 10-15 mg paracetamol për kg peshë trupore. Matja e saktë e dozës mund të bëhet me shiringën që shoqëron amabalazhin. Shiringa e mbushur plot (5 ml) përmban 120 mg paracetamol. Një skemë dozimi në varësi të moshës së fëmijës gjendet tek informacioni shoqërues i barit. Bari duhet të ruhet nën 30 ^{0} C , pas hapjes së parë të shishes, suspension është i përdorshëm për tre muaj nëse mbyllet mirë. Ky produkt mund të merret pa recetën e mjekut.
Tek Daleroni janë 2 faktorë që mund të ndikojnë në shtim ngarkesash mikrobiologjike te padëshëruara:

- *prania e sorbitolit që mund te pengojë zhvillime të dukshme mikroorganizmash që kërkojnë burime C të tipit të sheqereve, por që mund të favorizojë ato që rriten në përqëndrime të ulta dhe në sorbitol e fruktoz;*
- ruajtja e papërshtatëshme në kushte shtëpiake në stinë të nxehtë dhe në ambalazh të pambyllur mirë;

- ripërdorim i pakontrolluar.

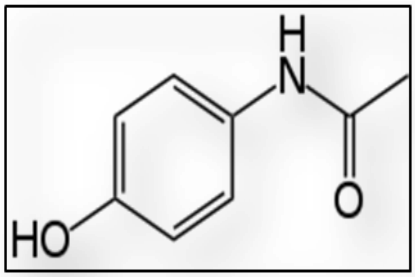


Fig. 12 *Daleroni* **suspension dhe principi aktiv i Daleronit**–*paracetamoli* **(***acetaminophen***).**

2.2.2. AZATRIL

Azatrili është një produkt antibiotik (antibakterial nga grupi i makrolideve) në formë suspension i indikuar për mjekim të infeksioneve të ndryshme (infeksione të rrugëve të sipërme e të poshtme të frymëmarrjes), infeksione të lëkurës, etj. Ai është një preparat veçanërisht i përshtatshëm për fëmijët sepse është në formë shurupi, dozohet dhe përdoret lehtë nga prindërit, është më i pranueshëm prej fëmijëve.

Mekanizmi i veprimit: pengon sintezën e proteinave brenda qelizave bakteriale dhe asgjëson bakteret shkaktarë të infeksioneve. Principi aktiv i tij është azitromicina dhe nuk duhet të përdoret në raste alergjish ndaj saj. Dy nga substancat ndihmëse ajnë parahidroksibenzoati i metilit, i cili mund të shkaktojë urtikaria në lëkurë (efekt i mundshëm anësor) dhe saharoz duke perkeqesuar gjendjen e pacientëve me intolerancë të lindur ndaj fruktozës.

Referuar këtyre substancave ndihmëse ja vlen të bëhet vlerësimi mikrobiologjik i suspensionit për ët gjykuar: *mbijetesen e mundshme të qelizave ndotëse bakteriale në një suspension me veprim të spikatur baktericid* si dhe *praninë e mundshme të majave dhe myqeve që ndër të tjera tolerojnë edhe saharozin.*

Doza ditore, skema dhe kohëzgjatja e mjekimit duhet të përcaktohen nga mjeku. Azatril përdoret nga goja, 1 ose 2 orë pas ngrënies. Për mënyrën e përgatitjes së suspensionit jepen udhëzime në informacionin shoqërues të barit.

Azatrili duhet ruajtur në temperaturën nën 25 ^{0}C i pahapur. Pas tretjes ruhet nga 2-8 ^{0}C në frigorifer, por jo më shumë se pesë ditë.

Referuar kushteve të ruajtjes domosdoshmëria e vlerësimit mikrobiologjik lidhet me:

- Moszbatimin e temperaturave të ruajtjes
- Mosrespektimin e afatit kohor të përdrimit deri 5 ditë pas hapjes dhe përgatitjes së tretësirës.
- Përdorimin e patolerueshmë të të njejtës tretësirë të përgatitur, e të përdorur më parë në mënyrë periodike.

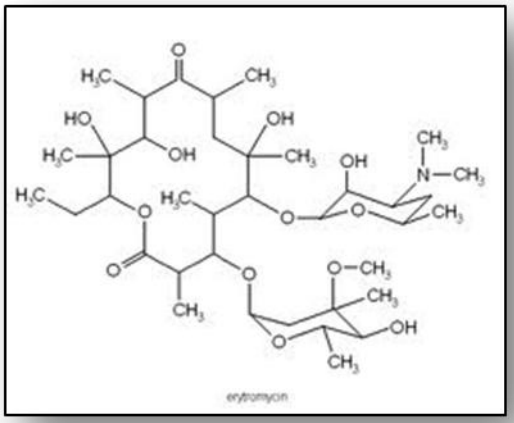


Fig. 13 Shurupi *Azatril* **dhe principi aktiv** *azitromycin*

2.2.3 FLONIDAN

Flonidani është një preparat që ka si princip aktiv *loratadinën*, që bën pjesë në grupin e antihistaminikëve. Flonidani frenon veprimin e histaminës që është një nga mediatorët kryesorë në reaksionet alergjike dhe prandaj paraqet efekt të fortë antialergjik. Ai lehtëson simptomat e alergjisë, të kruarat, skuqjen, enjtjen, sekrecioent nazale, etj. Efekti fillon brenda 20 minutash dhe zgjat 24 orë. Flonidani përmban laktoz dhe duhet përdorur me kujdes tek personat që çfaqin intolerancë ndaj tij. Përdorimi i flonidanit si suspension oral këshillohet për fëmijët nën 12 vjec. Marrja e Flonidanit duhet të bëhet ekzaktësisht sipas këshillave të mjekut. Tabletat dhe suspensioni oral i Flonidanit duhet të ruhen në temperaturë nën 25^0C të mbrojtuar nga drita dhe lagështia.

Qëndrimi në temperaturat mbi 25 ^{0}C, duke qënë se janë optimale për zhvillimin e mikroorganizmave mezofilë, mund të jetë i dëmshëm për shkak të stimulimit të rritjes së mikroorganizmave ndotës në preparatin e ruajtur gjatë dhe pa kujdes.

Për sa më sipër Flonidani është bërë pjesë e kampionaturës së eksperimenteve.

Fig. 14 Flonidani tablet dhe shurup, principi aktiv i tij *loratadine*

2.2.4 RINOLAN

Preparati ka të njejtin princip aktiv si Flonidani-*loratadinen* dhe ka të njejtin veprim si ai. Qellimi i perzgjedhje ka qene per te verifikuar ndotjet potenciale mikrobiologjike tek te dy preparatet dhe nese ka ne këtë aspekt ndryshime thelbesore midis tyre, qe nese verifikohen duhet ti referohen kryesisht lendeve ndihmese te perdorura dhe sasise se tyre.

Fig. 15 Rinolani tableta dhe shurup, me paketime dhe etiketime të ndryshme

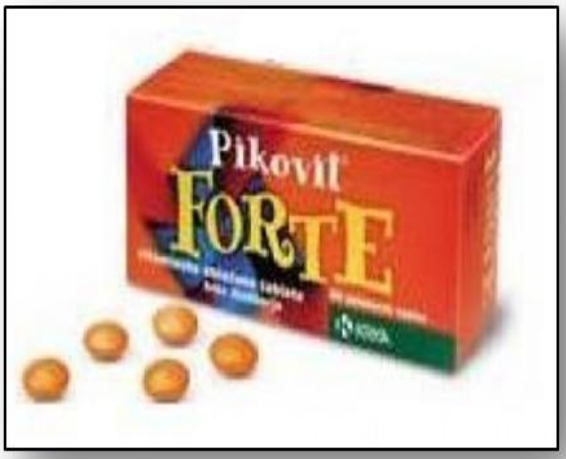
2.2. 5 PIKOVIT

Shurupi Pikovit është një multivitaminik me përmbajtje të 9 vitaminave më të rëndësishme që marrin pjesë në rregullimin e proçeseve të shumta biokimike në organizëm. Ai përmban vitaminë A, vitaminat e grupit B- B_1, B_2, B_6, B_{12}, vitaminë C, vitaminë D, etj. Shurupi Pikovit mbulon

nevojat e shtuara të organizmit për vitamina dhe kompenson mungesën e tyre për ushqim. Ky shurup është menduar kryesisht për fëmijët vecanërisht ne rastet me mungesë oreksi, mbilodhje

nga aktivitetet shkollore, shtesë në terapitë me antibiotikë, shtesë në dietat vitaminike, etj. Shurupi Pikovit përmban saharoz (3,3 g për cdo 5 ml shurup) . Nëse fëmija ka intolerancë të lindur ndaj fruktozës, sindroma të perthithjes së keqe të glukoz/galaktozës, etj. ky preparat nuk është i përshtatshëm. Shurupi mund të jepet në dozat e rekomanduara (sipas fletë udhëzuesit) , pas ushqimit edhe i përzier me çaj ose lëng frutash. Në raste mungese oreksi, fëmija duhet të marrë pikovit për një muaj, kurse në raste të tjera sipas nevojave. Duke qënë se shtohet sheqer që të bëhet më i pranueshëm për fëmijët, kjo mund të favorizojë zhvillimin sidomos të majave dhe myqeve që ngelet për t'u verifikuar në pjesën eksperimentale.

(www.vasalekaren.com)



(www.farmaon.ro)

Fig. 16 Shurupi Pikovit dhe format tableta

2.2. 6 AMOXIN

Amoxin është një preparat farmaceutik antibakterial me princip aktiv *amoksicilinën*, një antibiotik β laktamik (Fig 6). Eshtë një preparat qe lufton infeksionet bakteriale dhe në rradhën e preparateve te ngjashme zgjidhet sepse absorbohet me lehte. Perdoret ne forme tabletash por edhe shurupi per moshat pediatrike.

Amoxicilin

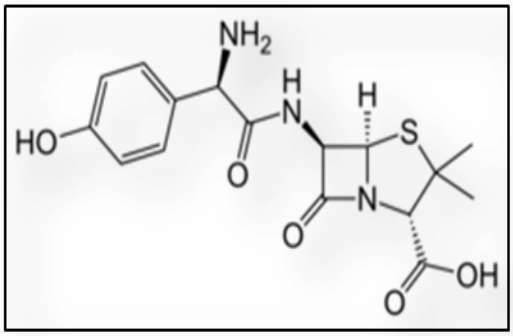


Fig. 17 Amoksicilina-principi aktiv i Amoxin

Amoksicilina vepron duke inhibuar sintezen e murit qelizor te baktereve. *Ajo inhibon lidhjet midis zinxhireve te polimereve lineare peptidoglukane – komponenti bazë i mureve qelizorë të baktereve Gr. pozitive dhe Gr. negative.*

Efekte anesore jane nauze, të vjella, raste te individeve me çrregullime renale, etj.

2.2. 7 IMODIUM

Imodium (forma xhenerike-loperamid, ku me te njejtin emer njihet principi aktiv i barit), ngadalëson ritmin e tretjes, duke i siguruar aparatit tretës një kohë më të madhe për të absorbuar lëngjet dhe principet ushqimore. Veprimi bazë i imodiumit është të trajtojë diarrenë. Loperamidi R-18553 është një derivat sintetik i piperidinës që paraqitet me formulën e tij në Fig. 8. Preparati që mbart këtë princip aktiv dhe ky vetë është i përhapur edhe në emra të tjerë si Lopex, Dimor, Fortasec, etj.. Ai është prodhuar nga Kompania Farmaceutike *Janssen Pharmaceutica*-Kompani Belge e themeluar në 1953 dhe e blere nga Johnson & Johnson ne 1961, aktualisht është pjesë e Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development-**(J&J PRD).**

Fig. 18 Pamje e kapsulave te *Imodium* **dhe format tabletë të** *Loperamidit*

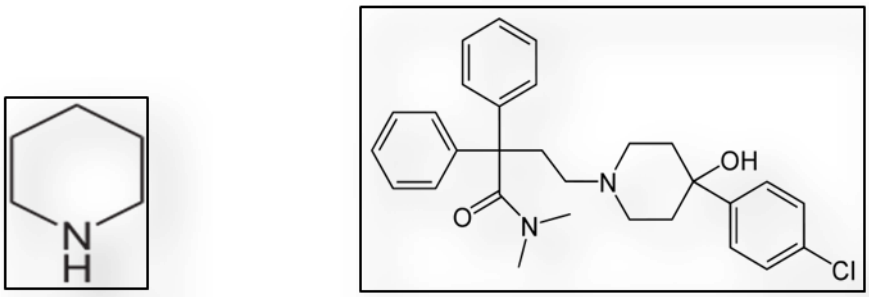


Fig. 19 Piperidina (a) dhe formula e loperamidit- derivat i piperidinës (b)

Përdorimi i Imodium-Loperamid në fëmijët nën moshën 2 vjeç nuk rekomandohet sepse janë vënë re raste të çrregullimeve fatale të traktit tretës sidomos kur janë përdorur doza medikamenti mbi ato të lejuarat.

Trajtimet me imodium nuk lejohen në raste të temperaturave të larta ose të disanterive; ësht♪7 provuar qe ai muk ka efekt në rastet e diareve të shkaktuara nga kolera, *Shigela* ose *Campylobacter.*
Këshillohet të mos përdoret imodiumi edhe në rastet e njerëzve që vuajnë nga kostipacione kronike apo nga sëmundje diareike të shkaktuara nga *E.coli O 157:H7*ose *Salmonela.*

Tabletat e imodiumit duhen marre me një sasi të konsiderueshme uji-një gotë uji plot. Imodiumi përdoret në shenjën e parë të diarresë dhe doza fillestare duhet të jetë dyfish krahasuar me dozat që do pasojnë. Nuk duhet të merren më tepër se 3 doza në ditë dhe në cdo rast vlen këshilla e mjekut. Në rast se përdoret imodium i lëngët duhet që suspensioni të tundet shumë mirë para përdorimit deh të dozohet me një lugë që shoqëron preparatin e ambalazhuar.
Format *Imodium A-D lëng* dhe *Imodium i Ri A-D lëng* 2 forma kimike të ndryshme të loperamidit, prandaj nuk duhet kaluar nga një bar tek tjetri pa njohur mirë udhëzuesin e barnave. Imodium A-D lëng përmban një sasi të vogël alkooli, kurse Imodium i Ri A-D lëng nuk e përmban alkoolin. Shenjat e përmirësimit të diaresë pas përdorimit të imodiumit vihen re pas 48 orësh, dhe preparati nuk mund të përdoret më shumë se 10 ditë. Kur nuk ka përmirësim, kura duhet ndërprerë dhe diagnostikimi mjekësor korrekt bëhet i domosdoshëm.

Ruajtja e imodiumit duhet të bëhet në temperaturën e dhomës, larg lagështisë dhe temperaturave të larta. Preparati i lëngët duhet të ruhet në të ftohtë, por jo të vihet në ngrirje. Këto janë kushtet e ruajtjes, që nëse nuk zbatohen, preparati mund të preket prej ngarkesave mikrobiologjike.

2.2. 8 REGLAN

Reglani (metoklopramidi) rrit kontraksionet muskulare në pjesën e sipërme të traktit tretës. Ai përdoret për të trajtuar "djegjet e zemrës" që e kanë origjinën nga reflukset gastroezofagale tek

njerëzit që kanë përdorur mjekime të tjera të cilat “ rëndojnë aparatin tretës”. Principi aktiv është metoklopramidi, paraqitur në Figurën 20.

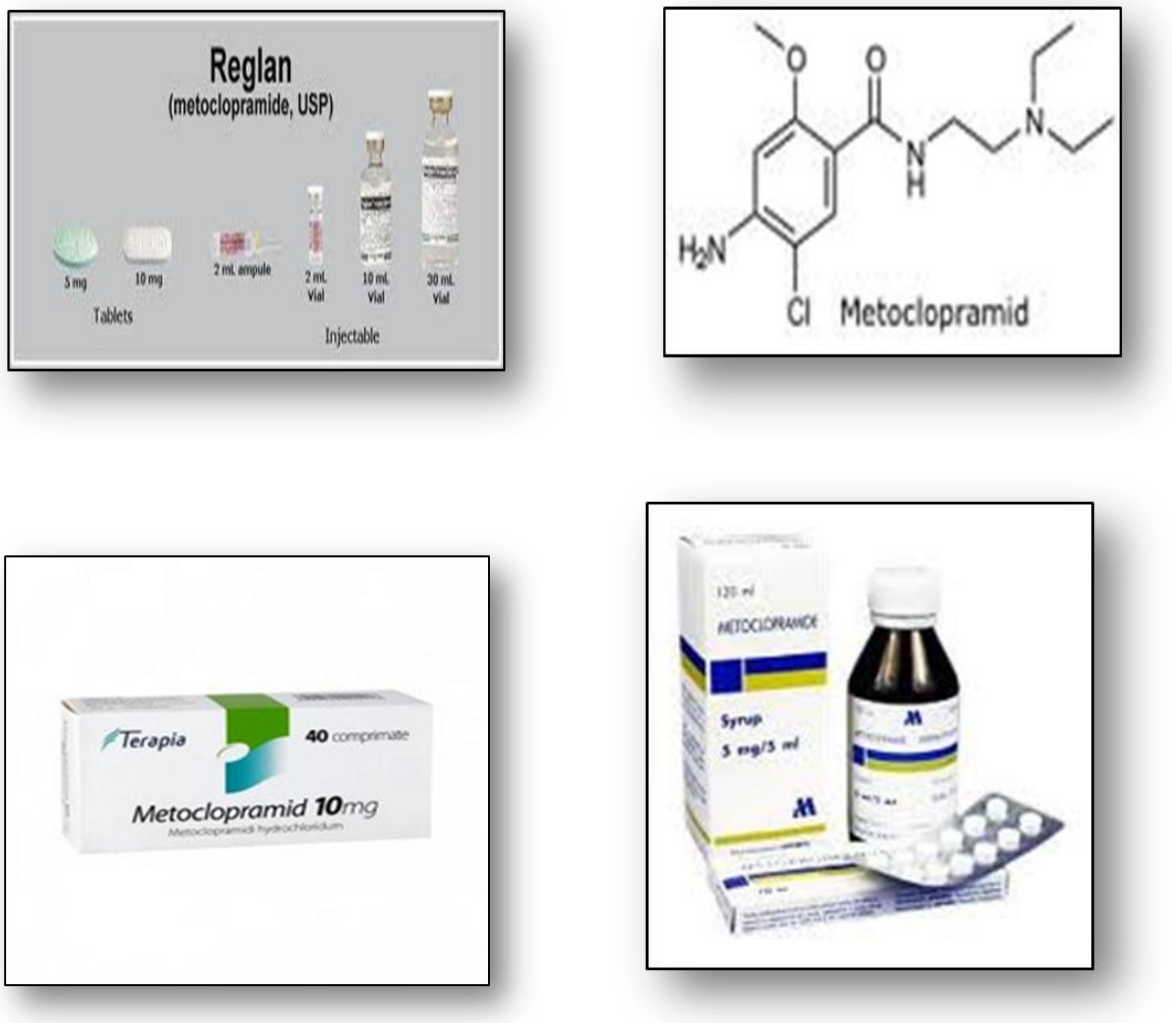


Fig. 20 Reglani (formedozat) dhe principi i tij aktiv *Metoclopramid*

Është provuar që dozat e larta mund të shkaktojnë crregullime edhe të paripërueshme, si psh lëvizje të pakontrolluara të muskujve të buzëve, gjuhës, fytyrës, duarve dhe këmbëve. Ky risk është i lartë tek gratë, diabetikët dhe të rriturit e moshave të treta.

Reglani nuk duhet të përdoret nga:

- Alergjiket ndaj metoklopramidit

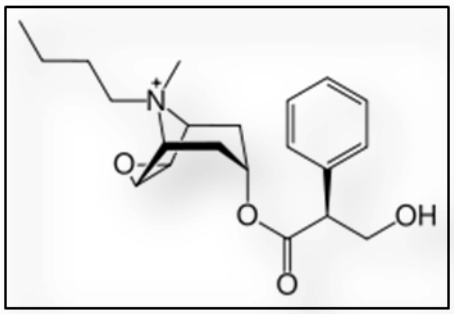
- Të sëmurët epileptikë
- Të sëmurët me forma crregullimesh të stomakut ose zorrëve
- Të sëmuret me tumore te gjendrave si pheochromocytoma
- Tek konsumatoret e alkoolit

Individet me probleme te mëlçisë, diabetit, presionit të lartë të gjakut, sëmundjes së Parkinsonit apo te prekur nga depresioni duhet te keshillohen me mjekun para përdorimit

Edhe pacientët e kuruar me medikamente të tjera të ndryshme duhet të kenë parasysh që ka një ndërveprim te medikamenteve te tjera me Reglanin, prandaj para perdorimit duhet te paraqesin listen e te gjitha medikamenteve qe perdorin tek mjeku tek i cili marrin keshilla per perdorimin e Reglanit. Kur ata kane cfaqje dridhjesh, ethesh, etj., duhet te mos marrin në asnjë mënyrë Reglan.

2.2.9 BUSCOPAN

Buskopani njihet edhe si *scopolamine butylbromid*, *butylhyoscine*, *hyoscine butylbromide.* Buscopani i prodhuar nga Boehringer Ingelheim GmbH-Kompani Gjermane është një kombinim i butylscopolamines dhe paracetamolit dhe tregetohet nën emërtimin "Buscopan Plus" Preparati njihet per veprimin efikas ndaj dhimbjeve abdominale dhe prandaj quhet "abdominal antispazmoidik". Përdoret gjithashtu per të qetësuar dhimbjet menstruale dhe spazmat e sistemit tretës. Ai paraqitet në Fig. 1.



(buscopan.com.au)

Fig. 21 Butylscopolamina dhe preparatet Buscopan dhe Buscopan Plus

2.2. 10 PARACETAMOL

Paracetamoli ose acetaminofeni, tableta 500mg, ka veprim antipiretik dhe analgjezik me veprim të dobët. Paracetamoli është një metabolit i fenacetines. Ai përdoret për dhimbje koke, migrenë , dhimbje reumatizmale, dhimbje dhembi, rritje temperature, etj.

Paracetamoli është i kundërindikuar në gjendjet alergjike dhe dëmtimet e mëlcisë. Risku rritet tek konsumatorët e alkoolit.

Ai duhet të ruhet në vend të thatë dhe larg dritës, në temperaturë jo më të lartë se 25 ^{0}C. Duke qene se parcetamoli mbahet në pothuaj të gjitha familjet dhe përdoret në masë, shpesh ruhet pa respektuar kushtet më sipër, si në temperatura më të larta dhe në mjedise me përmbajtje lagështie. Mbi të gjitha individët pak tregojnë kujdes për të respektuar afatet e skadencës së paracetamolit që mbajnë në kushte shtëpie. Kjo bën që të konsiderohet me interes sjellja e tabletave të tij ndaj ndikimit të mjedisit dhe qasjes së ngarkesave mikrobiologjike. Paraqitja e këtij preparati me përdorim ët gjërë bëhet në Fig. 11.

Shënim: *Figurat e paracetamolit të paketuar janë marrë nga "shuterstock images"*

Fig. 22 Formula e paracetamolit, paketimi përfundimtar i tij dhe format eferveshente

2.2. 11 LIBRIAN

Libriani është qetësues (anksiolitik) ku një tablet përmban 10 mg të benzodiazepinës " klordiazepoksid". Ai vepron si qetësues i sistemit nervor qëndror. Klordiazepoksidi kalon në qumështin e gjirit dhe në placentë prandaj nuk duhet përdorur nga gratë shtatzana në tremujorin e parë të shtatzanisë dhe nga gratë në periudhën e laktacionit. Ai duhet të përdoret me kujdes tek:

- të sëmurët me çrregullime të funksionit të veshkave dhe mëlcisë,
- tek të moshuarit
- duhet patur kujdes sepse mund të shfaqe ëefekte varësie, ku varësia ndikohet nga kohëzgjatja e përdorimit, doza, kombinimi me alkool, lëndë psikotrope etj.

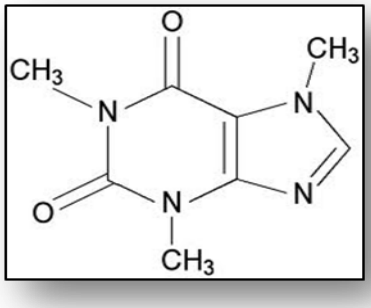
Libriani dhe formula e klordiazepoksidit paraqitet në Fig. 12.

Fig. 23 Libriani (Libriumi) dhe formula e klordiazepoksidit

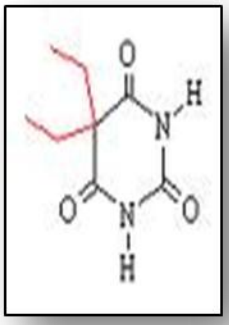
Preparati përdoret në ankthe, në çrregullime tensioni, qetësim simptomash nga mungesa e alkoolit tek njerëzit që janë të varur prej tij si dhe në ato raste ankthi dhe shqetësimesh para ndërhyrjeve kirurgjikale.
Libriani duhet të ruhet në temperaturë mjedisi, në vend të thatë dhe larg lagështisë .

2.2. 12 ALGIN

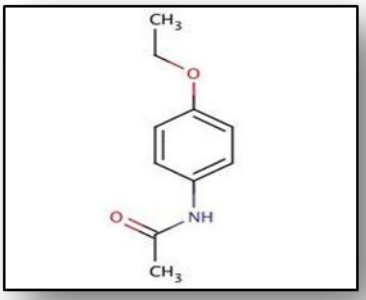
Algina është një përgatesë e kombinuar me veti analgjezike, qetësim të dhimbjeve antipiretike dhe antiinflamatore. Ajo konsumohet në trajtë tabletash, ku një tablet përmban 20 mg kafeinë, 50 mg barbital, 150 mg fenacetin dhe 300 mg aminofenazon. Përdoret në dhimbje koke, dhëmbësh, dhimbje reumatizmale, gjendje gripale, etj. Gjatë ëprdorimit afatgjatë të saj duhet bërë kujdes të kryhen analizat e gjakut dhe të mbikëqyret funksioni i veshkave dhe mëlcisë. Nuk duhet të përdoret në shtatzani dhe në ushqyerje me gji. Duhet të ruhet në temperaturën e mjedisit në vend të thatë dhe pa dritë.
Formulat e përbërësve kimikë të saj paraqiten në Fig. 13.



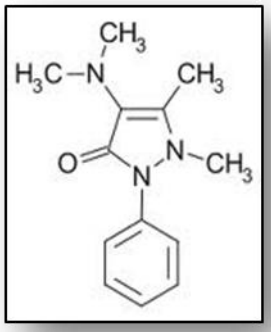
kafeinë



barbital



fenacetinë



aminofenazon

Fig. 24 Algina- (variant me shije limoni), dhe përbërësit kimikë të saj - *kafeina, barbital, aminofenazoni dhe fenacetina*

2.2. 13 TENORMIN

Tenormina përmban atenolol që bën pjesë në grupin e substanacve të quajtura β bllokuese- substancë që ndikojnë në qarkullimin e gjakut. Ajo përdoret për të trajtuar "anginen"- dhimbje kraharori dhe hipertensionin. Preparati përdoret gjithashtu për të parandaluar ataket kardiake.
Nëse perdoret nga konsumatore te alkoolit ajo perben risk sepse mund te shkaktojë marrjen e medjes. Duke qenë se ndryshimet e tensionit arterial nuk janë gjithmonë të dallueshme, mjeket keshillojne perdorim te rregullt te tenormines, edhe kur nuk ka problem tensioni sepse ajo e stabilizon atë në mënyre afatgjatë. Përdorimi dhe dozimi janë individuale dhe është mjeku qe percakton dozen referuar gjendjes së pacientit. Shpesh në praktike perdoren doza me ¼ ose ½ e tabletës sipas udhezimit te mjekut. Këto doza nuk duhet te rriten apo zvogelohen me deshiren e pacientit. Nga ana mikrobiologjike, fakti qe tabletat mund te perdoren të përgjysmuara , mund të kete ndikim te rendesishem në ndotjen e tyre mikrobiale, sidomos në qasjen e ndotese mikrobiale mjedisore. Tenormina dhe principi i saj aktiv " atenolol" paraqitet ne Fig. 14.

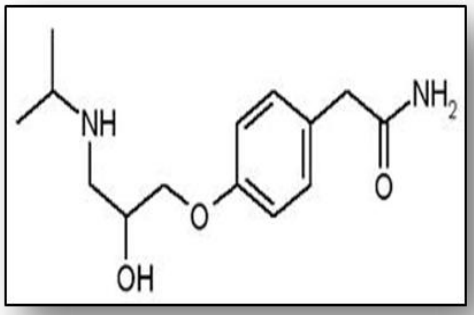


Fig. 25 Tenorminë 500mg dhe principi aktiv " atenolol"

Fig. 26 Pamje te tabletes së Tenorminës që mund të thyhet për t'u përdorur në pjesë dhe preparati ne 2 forma paketimi perfundimtar

2.3 PREPARATE TE TJERA FARMACEUTIKE–TABLETA, SHURUPE DHE PREPARATE TE PERDORIMIT TE JASHTEM

2.3.1 ZYRTEC

Zyrtec *(cetirizine)* është një antihistaminik që redukton efektet e histaminës kimike natyrale në organizëm. Zyrtec përdoret për të trajtuar të ftohtin ose simptomat e alergjisë si teshtimat, kruarjet, sekrecionet e syve dhe hundës. Përdoret gjithashtu për të trajtuar kruarjet dhe enjtjen nga urtikariet kronike.

Lënda vepruese është *cetirizine hydrochloride* ndërsa si lëndë ndihmëse mund të përmenden: laktoza monohidrat, celuloza mikrokristalore etj

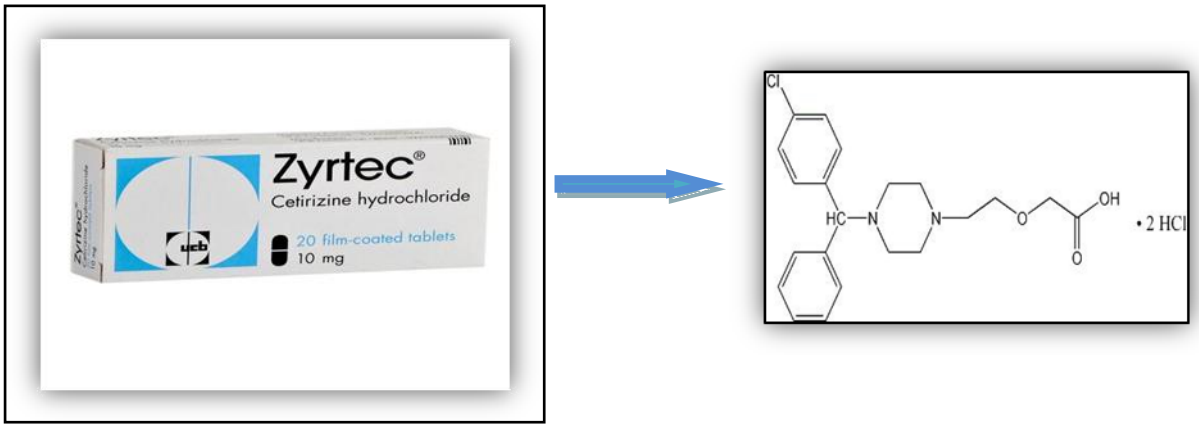


Fig. 27 Zyrtec dhe principi aktiv - *cetirizine hydrochloride*

2.3.2 CYSTIUM

Cystium është një shurup me përmbajtje bimore, ku si lëndë vepruese janë ekstraktet e thara të bimës *Solidago*, të ekstraktuara me etanol 50 %. Ndër lëndët ndihmëse përmenden: *propilenglikol, glicerol 85 %, fruktozë , acid citrik monohidrat*, etj.

Mekanizmi i veprimit: <u>është një produkt bimor i cili përdoret në sëmundjet inflamatore të traktit urinar për shkak të efektit të tij diuretik</u>,për këtë arsye përdorimi i tij duhet të shoqërohet me marrje të sasive të konsiderueshme të lëngjeve.
Të rriturit dhe fëmijët mbi 12 vjeç duhet të marrin 5 ml 2- 4 herë në ditë së bashku me ushqimin dhe sasi të mëdha lëngjesh.

Pas hapjes ky produkt mund të ruhet deri në 6 muaj.

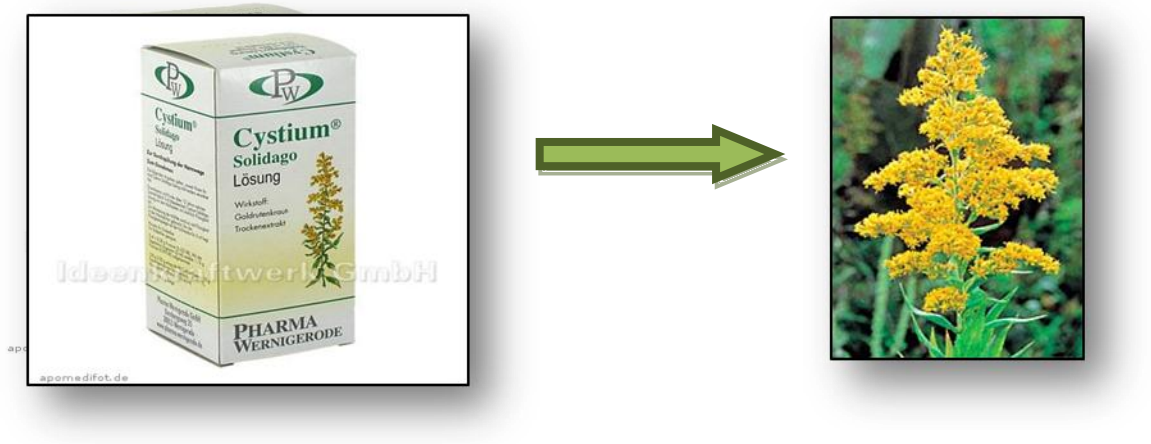


Fig. 28 Cistium shurup dhe bima nga e cila prodhohet (*goldenrod*)

2.3.3 ANALGIN

Analgina është një preparat që ka si lëndë vepruese *metamizolin e natriumit*, dhe që ka veti të forta antipiretike (ulje e temperaturës) dhe analgjezike (lehtësim i dhimbjeve) si dhe veti të dobëta anti-inflamatore.

Mekanizmi i veprimit*:* <u>Bllokon sintezën e pirogjenëve endogjene : prostaglandinave D dhe E</u>.

<u>Analgina në formë tabletash dhe tretësirash për injeksion përdoret në trajtimin e dhembjeve me intensitet të ndryshëm: dhembje dhëmbësh, koke,temperatura të larta</u>.
<u>Injeksionet e analginës mund të përdoren për të qetësuar dhimbje më të fuqishme si pasojë e traumave, ndërhyrjeve kirurgjikale etj.</u>

Nuk duhet përdorur në raste alergjish të njohura nga *metamizoli* ose komponime të ngjashme me strukture *pirazolinike.*

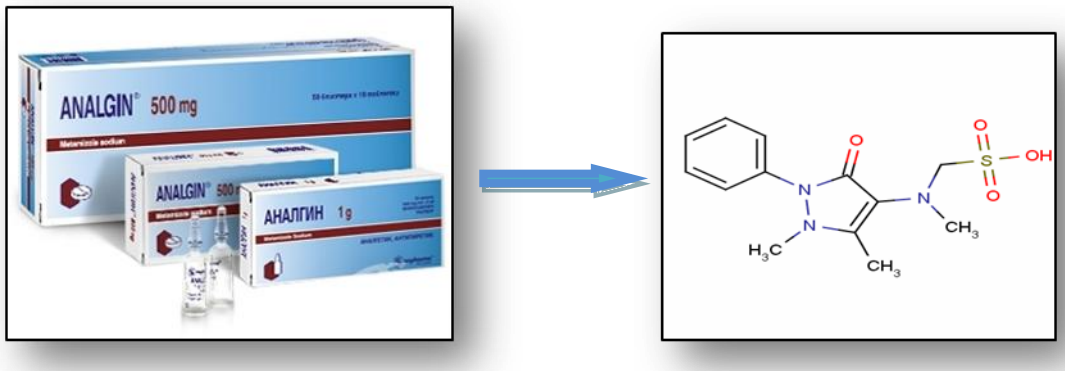


Fig. 29 Analgina tablet dhe ampula si dhe principi aktiv i saj aktiv *metamizoli i natriumit*

2.3.4. OPERIL

Operili eshte nje preparat qe mund të përdoret gjerësisht në jetën e përditshme.

Mekanizimi i veprimit: Ka përmbajtje të lëndës vepruese *oxymetazoline* e cila shërben si dekongjestionuese (liruese) e rrugëve nazale. Përdoret në raste ftohjesh të shoqëruara me sekrecione, në rinitet alergjike etj.
Lëndë ndihmëse janë *kloruri i benzalkoniumit,hidriksidi i natriumit, fosfat natriumi* për rregullim të pk [108], etj.
Doza e rekomanduar është jo më shumë se 2 spray, 3 herë në ditë për cdo anë të hundës.
Mund të përdoret nga të rriturit dhe fëmijët mbi 7 vjec.
Është mjaft praktike për shkak të paketimit në formë spray, por duhet bërë kujdes që përdorimi të jetë individual pasi në të kundërt rrezikohet përhapja e infeksionit . Pikerisht perdorimi pa kujdes jo individual mund te sjelle infeksione te karakterit mikrobiologjik në preparat dhe në individë. Duhet të ruhet në temperaturë ambjenti, jo më shumë se 25° C.

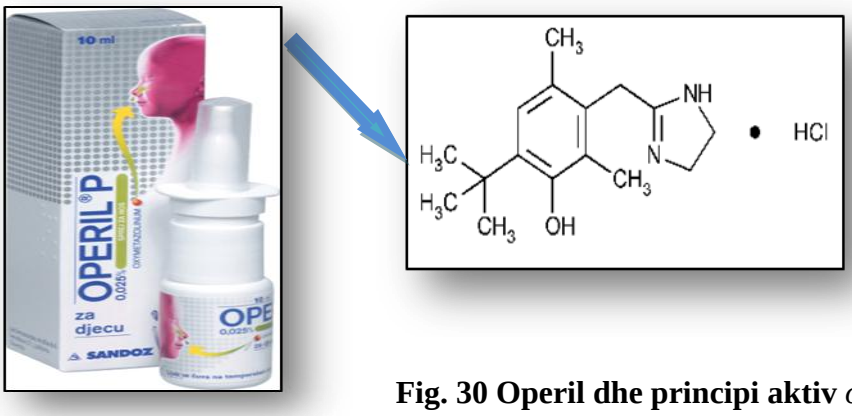
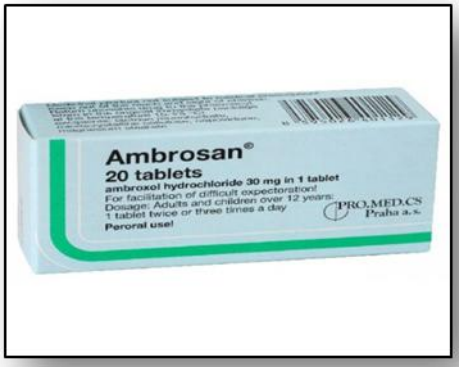


Fig. 30 Operil dhe principi aktiv *oxymetazolinë* **në formë klorhidrati**

2.3.5 AMBROSAN

Ambrosan <u>është një preparat që përdoret për të trajtuar sëmundjet pulmonare akute dhe kronike të shoqëruara me prodhim mukusi si p.sh enjtje të dy anëve të mushkërive, laringitit, bronkitit akut etj.</u>

Mekanizmi i veprimit: Lënda vepruese është *ambroxoli* i cili rrit prodhimin e mukusit dhe nxit nxjerrjen e tij duke lehtësuar simptomat (kollën). Lëndë ndihmëse janë sheqeri, magnezi. Marrja e tabletave Ambrosan duhet të bëhet pas ushqimit dhe e shoqëruar me sasi të mëdha lëngjesh. Kjo ndihmon efektin e tij. Ruajtja duhet të bëhet në temperaturë mjedisi 15° C – 25° C



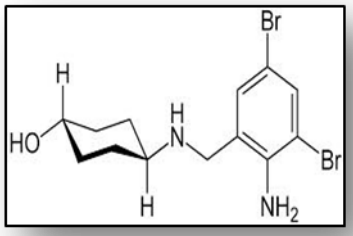


Fig. 31 Ambrosan dhe princi aktiv i tij *ambroxoli*

2.3.6 HISTASIN

Histasin është një preparat antialergjik antihistaminik. Principi i tij aktiv është *cetirizina* (i njejti përbërës aktiv si i Zyrtec).

<u>Përdoret në trajtimin e simptomave të rinitit, urtikarie, alergji të ndryshme. Ka përmbajtje laktoze dhe galaktoze dhe nuk duhet të përdoret në intolerancë ndaj tyre. Gjithashtu nuk duhet të përdoret në rastet kur ka çrregullime të veshkave</u>.

Marrja në shqyrtim e këtij preparati së bashku me preparatin Zyrtec është bërë duke konsideruar principin e njejtë aktiv që ata kanë dhe për të parë ndryshimet në ngarkesa mikrobiologjike që mund ti dedikohen rrjedhimisht lëndëve ndihmëse të tyre.

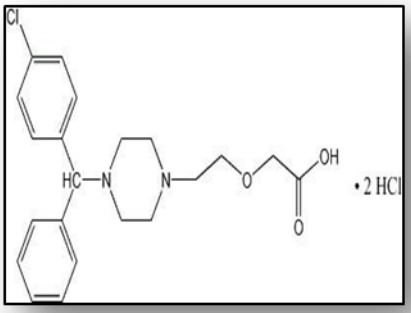


Fig. 32 Histasin dhe principi aktiv *cetirizine*

2.3.7 ATENOLOL VOGEN

Ky preparat ka si lendë vepruese *atenololin* dhe përdoret kryesisht në sëmundjet *kardiovaskulare, hipertensionin, atakun kardiak, aritmitë etj.*

Mekanizmi i veprimit: Atenololi i përket klasës së barnave β bllokuese, të cilat veprojnë duke ngadalësuar punën e zemrës dhe ngarkesën e saj.

Fig. 33 Atenolol (tenorminë) dhe tableta

2.3.8 ACTIFED

Tabletat ose shurupi **Actifed** jane preparate të kombinuara me përmbajtje të 2 lëndëve vepruese: ps*eudoefedrinës* dhe *triprolidinës*.

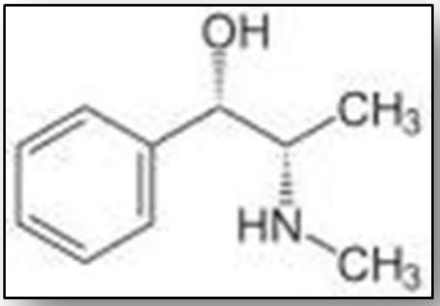
Mekanizmi i veprimit*:* Pseudoefedrina është një lëndë me veprim dekongjestionues e cila zvoglon kongjestionin (bllokimin) e rrugëve nazale dhe ul gjithashtu prodhimin e sekrecioneve.

Triprolidina është një substancë me veprim antihistaminik dhe efekt qetësues.Të kombinuara së bashku ato shërbejnë për të trajtuar gjendje gripale, ftohje, alergji etj..

Për shkak të efektit qetësues dhe përgjumjes që shoqëron përdorimin e tij duhet patur kujdes në ngarjen e makinës ose përdorimin e makinerive të tjera.

Shurupi i Actifed përmban si lëndë ndihmëse saharozë (3,5 g në 5 ml), hidroksibenzoat metili etj. Duhet të ruhet në temperaturë nën 25°C dhe i mbyllur.

Fig. 34 Actifed shurup dhe tableta



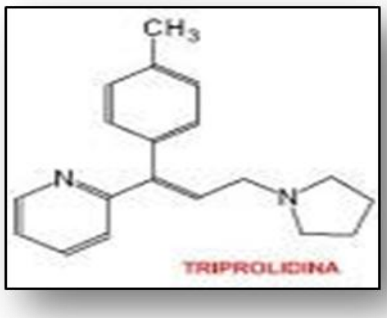


Fig. 35 *Pseudoephedrina dhe Triprolidina* **–përbërës te kombinuar të actifed**

2.3.9 RHUMAGRIP

Rhumagrip është një tjetër preparat i kombinuar, i cili përmban një dekongjestionues (pseudoefedrinë) të kombinuar me një qetësues (analgjezik) si paracetamoli. Përdoret për trajtimin e gjendjeve të ftohjes të shoqëruara me hundë të bllokuara, sekrecione, dhimbje koke dhe temperaturë.

Ka përmbajtje, vec lëndëve vepruese, edhe të amidonit të grurit, amidonit të patates, laktozë monohidrate etj.
Doza ditore është 1-2 tableta 3 herë në ditë, për jo më shumë se 5 ditë. Pas kësaj periudhe nese nuk ka përmirësim duhet të kontaktohet mjeku. Kushtet e ruajtjes janë në temperaturë jo më të lartë se 30°C.

(www.parapromos.com)

(www.cooper.fr)

Fig. 36 Rhumagrip (*pseudoefedrinë, paracetamol***)**

<u>Shënim:</u>

<u>Përmendja me detaje e preparateve më sipër, lidhet me</u>:

- përzgjedhjen e tyre për punën eksperimentale
- përdorimin shpesh pa recetë
- përdorimin e zgjatur
- mungesën e korrektesës për të zbatuar dozat
- mungesën e korrektesës për t'u perditësuar me afatin e skadencës
- ruajtjen shpesh të papërshtateshme
- faktin që disa prej barnave më sipër jane pjesë e përditshmërisë në kujdesin ndaj shëndetit
- faktin që shumë përdorues te tyre bëhen rekomandues në mjedisin që i rrethon.

KAPITULLI III

3. MIKROBIOLOGJIA DHE PREPARATET FARMACEUTIKE

3.1 MEKANIZMAT LIGJORË PËR PASTËRTINË MIKROBIOLOGJIKE TË PREPARATEVE FARMACEUTIKE - CILËSIA MIKROBIOLOGJIKE E PREPARATEVE FARMACEUTIKE

Siguria mikrobiologjike e preparateve farmaceutike shtrihet në prodhimin, paketimin, ruajtjen dhe shpërndarjen e këtyre produkteve[105] . Prodhuesit aplikojnë Praktikat e mira të punës sepse tek preparatet josterile prania e ngarkesave mikrobiologjike ul efektin e tyre terapeutik si dhe ndikon negativisht në shëndetin e pacientit që kurohet me këto preparate [49, 50, 60, 65, 67, 76, 82, 101 .

Kontrolli mikrobiologjik përfshin TAMC-Total Microbial Aerobic Count-Numurin e Përgjithshëm të Mikroorganizmave Aerobë dhe TYMC-Total Combined Yeast/Molds Count-Numurin e Përgjithshëm të Kombinimeve Maja Myqe [54, 55, 61, 66]. Rezultatet paraqiten si mesatare të numurimeve të replikimeve të bëra, ku me këto të fundit kuptohet numurimi direkt në pjata Petri. Gjatë punës eksperimentale u pat parasysh kontrolli përmes TAMC dhe TYMC, pasi edhe terrenet selektive u zgjodhën respektivisht koresponduese - PCA për TAMC dhe PDA për TYMC. Metoda e vlerësimit quhet ligjerisht **"Metoda e Harmonizuar".**

Gjithashtu kontrolli mikorbiologjik merr përsipër ligjërisht edhe situatat më poshtë:

- ngarkesa sipas rrugëve të përdorimit të preparatit, quajtur ndryshe "administrimit të preparatit jo steril"-sy, hundë, trakt respirator,
- natyrës së produktit-i aftë për të suportuar zhvillimin e ngarkesave apo preparat që mbart antimikrobialë gjatë ruajtjes,
- risk i lidhur me ngarkesat që vijnë prej teknikave të aplikimit të preparatit,
- mbartës të recipientëve me risk të diferencuar për të porsalindur, fëmijë apo individë me probleme shëndetësore dhe sidomos me aftësi të kufizuar.

Sipas Pharmacopese Europiane si dhe FDA përcaktohen grupe kriteresh me faza respektive të detyrueshme për t'u zbatuar lidhur me të gjitha procedurat më sipër të barnave [25, 30, 32, 37, 72].

Realisht ka një kategorizim të barnave të përdorura, si më poshtë :

<u>Në kategorinë e parë hyjnë të gjitha produktet sterile</u>- ato janë të etiketuara me sistemin Labeling të aplikuar" Sterile"

<u>Në kategorinë e dytë bëjnë pjesë produket me përdorim të jashtëm</u>, ato të traktit të frymëmarrjes si dhe shiritat adezivë për përdorim në lëkurë. Kriteri i vendosur për ngarkesat mikrobiologjike në këtë rast është 10^2 qeliza të gjalla për mikroorganizma aerobe- baktere dhe myqe. Llogaritjet bëhen për gr, ml ose për sipërfaqe të shtresës adezive. Për përdorues të jashtëm të lëkurës duhet të verifikohet mungesa totale e enterobaktereve dhe baktereve gram negative. Në rast të disa përdoruesve të vecantë të jashtëm, ngarkesa e *Enterobaktereve* mund të lejohet deri në 10 për ml,

gr, ose njësi sipërfaqe dhe po kjo vlerë lejohet edhe për bakteret Gr-. Përcaktohet gjithashtu mungesë totale e *Pseudomonas aeruginisa dhe Staphylococcus aureus*.
Në kategorinë e tretë përfshihen 2 nëndarje.
Në nëndarjen e parë-A futen përdorues oralë dhe rektalë. Numuri i përgjithshëm i ngarkesave lejohet deri në 10^3 për bakteret dhe 10^2 për myqet dhe majatë / gr. ose ml.. *Escherichia coli* është detyrimisht e ndaluar.
Në nëndarjen e e dytë-B përfshihen lëndë të para natyrore për përgesa të vecanta. Këtu lejohet me kriter të përcaktuar ngarkesa totale 10^4 dhe ajo e myqeve dhe majave 10^2. Edhe enterobacteret lejohen deri në 10^2.
Mesa duket kriteri jo fort i limituar lidhet me faktin që lëndët e para kalojnë në përpunime edhe termike ku ka reduktim të dukshëm të ngarkesave të lejuara. Kriteri i *Salmonelave* është mungesë në 10ml ose 10 gr., *Escherichia* mungese totale/ml dhe gr., *Staphylococcus aureus* mungese totale/ml ose gr.
Në kategorinë e katërt hyjnë produkte mjekësore bimore ku bimët mund të jenë të plota, të coptuara apo pjesë të vecanta të tyre ose edhe pluhur. për bimët që trajtohen me ujë të valuar-tipi i cajrave ngarkesa është tolerante mbi 10^4 -10^7, për bakteret dhe mbi 10^4 për myqet dhe majatë. Nuk lejohen mbi 10^3 Enterobaktere, dhe baktere Gr-.
Për bimë që nuk trajtohen me ujë të valuar nuk lejohen mbi 10^5 qeliza në total, 10^3 baktere Gr- dhe enterobaktere, po kwshtu, mungese Salmonelash/10 ml ose gr. dhe mungese Echerichia/ml ose gr.

3.2 APLIKIME TE METODAVE MIKROBIOLOGJIKE NE PREPARATET FARMACEUTIKE

Mbi preparatet farmaceutike aplikohen metodat klasike të mikrobiologjisë [47, 61, 87, 115, 118, 119, 120] ku përfshihen:

- metodat morfologjike
- metodat fiziologjike
- metodat bioteknologjike

Metodat morfologjike janë një pjesë e rëndësishme e studimeve taksonomike të grupeve kryesore të mikroorganizmave-baktere, maja dhe myqe [14, 22, 56, 61, 94, 95, 100, 109] .

Në metodat morfologjike përfshihen pamjet mikroskopike, forma dhe madhësia e qelizave, renditja e tyre, formimi i sporeve, ngjyrosja sipas Gramit dhe evidentimi i lëvizjes tek bakteret, formimi i pseudomiceleve tek majatë, organet e fruktifikimit tek myqet, etj. Gjithashtu bëhet studimi i karakteristikave kulturore te mikroorganizmave te rritura ne terrene te ngurta si forma e makrokolonive, ngjyra, thurja, format e anëve, opaciteti, etj. Studimi i karakteristikave fiziologjike përfshin sjelljen e mikroorganizmave ndaj përbërësve të rëndësishëm kimikë si asimilimi i sheqereve-glukozi, saharozi, maltozi, laktozi, galaktozi, rafinozi, ksilozi, si dhe arbutinës, komponimeve të azotit- nitrateve, nitriteve, amonjakut [61, 87, 100], etj.

Një pamje e vlerësimit mikrobiologjik të preparateve farmaceutike jepet në Figurën 37

(www.pharmaceutical-technology.com)

(www.als-testing.co.uk)

Fig. 37 Pamje të ngarkesave mikrobiologjike të evidentuara në preparate farmaceutike në përdorim *(dominance e llojeve të vecanta të bakteëreve të pigmentuara dhe myqeve-ndotës mjedisorë)***.**

Ndërkohë që kontrolli fiziko-kimik është i hershëm dhe i mirë aplikuar, kontrollet e karakterit mikrobiologjik janë më të kufizuara, prandaj edhe vlerësohen aktualisht si te domosdoshme për ta konsideruar preparatin tip parafarmaceutik tërësisht të kontrolluar [69, 74, 86, 92, 96, 106, 107, 110].

Të dy format e kontrollit janë aplikuar bazuar në mekanizmat rregullatorë për prodhimin, regjistrimin dhe tregëtimin e barnave, por ndërsa defektet e karakterit fizikokimik janë të prekshme e të dukshme ato të karakterit mikrobiologjik janë "armiku i fshehur i barnave dhe vete konsumatorëve të tyre". Teknikat moderne të prodhimit paketimit e të ruajtjes aktualisht e kanë minimizuar riskun e karakterit mikrobiologjik, por jo eliminuar.

Suksesi në kontrollin mikrobiologjik nuk mund të jetë i shkëputur nga mënyrat e mbjelljes dhe terrenet e përdorura [8, 9, 11, 61]. Në mikrobiologjinë mjekësore përdoren kryesisht terrenet për zbulimin e mikroorganizmave të diagnozës në sëmundje me origjinë mikrobiale dhe terrenet për të krijuar një tablo mbi ndotjen mikrobiologjike të të gjitha preparateve dhe mjeteve josterile që përdoren në mjekësi, farmaceutikë dhe stomatologji.

Në mikrobiologjinë mjekësore bëhet një kategorizim i terreneve për zhvillimin e ngarkesave mikrobiologjike si më poshtë:

Sipas funksionit

- Terrenet e përgjithshëm – janë terrene që lejojnë zhvillimin e ngarkesave mikrobiologjike në një kohë më të shkurtër se ngarkesat e tjera (në kohë të përcaktuar paraprakisht).

- Terrenet selektivë, që mbartin të shtuara substanca që pengojnë rritjen e disa llojeve të ngarkesave dhe nuk prekin rritjen e atyre, për të cilat mikrobiologu është i interesuar. Në këto raste shtohen cetrimid, kripra biliare, telurit K , klorur Na, azid Na, kristalviolet, etj.
- Terrenet diferencialë, të cilët mbartin substanca që evidentojnë zhvillimin e grupeve të caktuara të ngarkesave–substanca që stimulojnë zhvillimin e ngarkesave specifike përmes reaksioneve kimike që ato prodhojnë.

Sipas përbërjes kimike

- Terrenet minimalë, psh. vetëm për rritjen e baktereve autotrofe, këto përmbajnë elemente esenciale C, S, N, P, të pranishëm si kripra organike në përbërje dhe sasi të përcaktuar.
- Terrenet sintetikë ose të përcaktuar ku psh. zhvillimi i një ngarkese bakteriale e ka të domosdoshëm një përbërje kimike në sasi të përcaktuar qartë por jo minimale. Në këtë rast përbërja kimike është shumë qartë e përcaktuar.
- Terrenet komplekse ku përfshihet pjesa më e madhe e terreneve mikrobiologjikë, ku ka përbërje ekstraktesh dhe jo formulim krejt të përcaktuar si psh. ekstrakt mishi.

Sipas gjëndjes së lëndës

- Terrene të lëngët-kripra të tretura në fazë të lëngët dhe më pas proçes sterilizimi
- Terrene të ngurtë-që mund të jenë të ngurtë direkt ose që mbartin substancë xhelifikuese si agar, xhelatinë, silikagel, etj.

Në vija të përgjithëshme terrenet mbartin: pepton-hidrolizate proteinash të sojës, kazeinë, etj., Na Cl-e shtuar për të plotësuar nevojat osmotike të kërkuara nga mikroorganizmi në rritje dhe shumë substanca të tjera në varësi të llojeve të mikroorganizmave të caktuar dhe me veprim specifik.

Shëmbuj terrenesh të përdorura në Mikrobiologjinë mjekësore janë:

- Cetrimid agar për izolimin dhe identifikimin e *Pseudomonas aeruginosa*. Cetrimidi nuk pengon rritjen e këtyre baktereve ndaj të cilit ato janë rezistente dhe bllokon rritjen dhe zhvillimin e gjithë të tjerave. Shtimi në terren i kripërave që stimulojnë pigmentimin është i zakonshëm dhe përdoren $MgCl_2$ dhe K_2SO_4.
- Kolumbia Gjak Agar- është terren që përdoret për zhvillimin e baktereve në gjak si *S. aureus* dhe *Streptococcus hemolitica* përdoret gjitahshtu edhe për koket G-.
- Hektoen Enteric Agar- është terren që konsiderohet diferencial selektiv për izolimin e *Salmonelës* dhe *Shigelës* nga baktere të tjera të gjinisë *Enterobacteriaceae* në kampione ku zhvillohen bakteret enterike.

Në pjesën eksperimentale do të detajohen teknikat e përdorura për mbjelljen e suspensioneve dhe tretesirave të formë dozave të ngurta për të izoluar dhe më pas identifikuar ngarkesat e mikroorganizmave të pranishme në to. Lidhur me terrenet e përdorur qëllimi ka qënë përcaktimi i ngarkesave të përgjithëshme dhe jo zbulimet diagnostifikuese. Per këtë arësye janë përdorur terrenet tipikë të Mikrobiologjisë Industriale [11, 44, 91, 102, 109].

PJESA EKSPERIMENTALE

KAPITULLI I

EKSPERIMENTET, REZULTATET DHE INTERPRETIMI

1.1 GRUPI I PARE I EKSPERIMENTEVE-PROVAT PARAPRAKE

Grupi i eksperimenteve te para te kesaj tematike, e cila do te vazhdojë në vite, do te fokusohet ne analizat mikrobiologjike te nje serie preparatesh farmaceutike, te cilat konsiderohen në tregun shqiptar si barna të kerkuara dhe me efikasitet perdorimi [34, 35]. Në këtë grup të përzgjedhur bejne pjese preparatet me veprim rigorozisht te kontrolluar dhe te tjere qe perdorimin e tyre e kane me te lirë, te gjithanshem dhe pa nje shkalle kontrolli te domosdoshme si psh *grupi i suplementeve ushqimore*, qe mund te perdoren sipas keshillave te mjekut dhe informacionit qe shoqeron preparatin.
Kampionet u përzgjodhën sipas nje plani eksperimentesh qe vijon:

- Kontroll mikrobiologjik i detajuar per te vleresuar permbajtjen e ngarkesave te pergjithshme mikrobiologjike të pranishme në këto preparate të ëprzgjedhura, ngarkesa dominante epifite apo ngarkesa ndotëse të qëndrueshme apo rastësore.
- Kontroll mikrobiologjik i detajuar per te vleresuar llojet e baktereve, majave dhe myqeve [17, 19, 21, 23] te pranishme, duke perdorur terrenet standardë e selektivë per zhvillimin e tyre.
- Ruajtja e disa kampioneve te analizuar qe i perkasin grupit te preparateve qe perdoren gjeresisht, qe mbahen te hapura ne kushte te ndryshme ne varesi te informacionit dhe kujdesit te individeve qe i perdorin dhe kontroll i mepasshëm i tyre, per te bere nje vlerësim mbi zhvillimin e llojeve ekzistuese te mikroorganizmave, praninë e kulturave te reja ndotëse qe gjejne terren per t'u zhvilluar tek vete preparati qe kontrollohet.
- Ndërtimi i nje grupi te ri eksperimentesh qe do të pasoje kontrollin e paraqitur në ketë punim diplome, per te ndërtuar nje tablo me te qarte te situates mikrobiologjike të produkteve farmaceutike me perdorim te gjere.

1.1.1 PERZGJEDHJA E KAMPIONATURES

Për përzgjedhjen e Kampionaturës [3, 4, 10, 45, 78] fokusi u drejtua tek ato produkte farmaceutike që shpërndahen e ofrohen në tregun Shqiptar si produkte:

- *të blera pa recetë nga mjeku, (përjashto antibiotikun azatril, mjaft të përdorur e të përfshirë në tabelën e kampioneve për analizë)*
- *të ruajtura për një kohë relativisht të gjatë në kushte shtëpiake,*

- *të përdorura shpesh tek moshat pediatrike, për pathologji shumë të përhapura si temperatura dhe alergji stinore, etj.*
- të përdorura shpesh here jashtë rregullave dhe pa kriter- në mënyrë periodike, pa këshillën e mjekut dhe edhe me afat të tejkaluar ruajtjeje, sidomos ato ti tipeve multivitaminike. *Ka raste, që shumë prindër të rinj, me besim të plotë tek informacioni mjekësor i tyre shpesh herë bëhen vetë "mjekë" të fëmijëve të tyre të vegjël dhe përdorin produktet e zakonshme që mund të kenë përdorur për fëmijët e tyre me parë të këshilluar nga mjeku.*

Ka raste që përdorimi ndërpritet dhe rifillon pa kriter në një moment të dytë, ku preparati vetëmund te kete pësuar perndryshime të rendesishme të vetive të tij terapeutike, por edhe ku mund te jete prekur nga veprime specifike mikrobiologjike në varësi të principit aktiv dhe perberesve të tjere kimike qe ai mbart. Edhe këto raste janë objekt i studimeve të karakterit mikrobiologjik sepse dëshmojnë rëndësinë që kanë masat e kontrollit për ruajtjen dhe përdorimin e barnave në konsumin e shëndetshëm dhe pa probleme anësore të tyre [53, 57, 58, 63, 70, 79, 80]. Shembull është përdorimi i shurupeve të thjeshta, me përmbajtje jo shumë të lartë të sheqerit që shërben si burim C për mikroorganizmat, kur përqëndrimi i këtij të fundit nuk është në atë vlerë që të ndryshojë presionin osmotik dhe të shkatërrojë membranat qelizore të ngarkesave të shtuara mikrobiale, bën që preparati të humbë sigurinë dhe qëllimin për të cilin përdoret [71, 78, 88, 89, 91].
Të dhënat e detajuara të preparateve jepen në tabelat më poshtë:

Tabela 1 Kampionet për analiza dhe karakteristikat e tyre

N	Emri	Principi aktiv	Formë doza	Kompania prodhuese	Data prodhimit	Data e skadencës	Efekti farmakologjik
1	DALERON	paracetamol	Suspension oral 120mg/5ml	KRKA	Janar 2010	Janar 2013	Kunder temperaturës dhe dhimbjeve
2	DALERON	paracetamol	Suspension oral 120mg/5ml	KRKA	Mars 2011	Mars 2014	Kunder temperaturës dhe dhimbjeve
3	AZATRIL	azithromycinë	Pluhur për suspension peroral 200/mg	ACTAVIS	-	**Mars 2012**	Antibiotik
4	AZATRIL	azithromycinë	Pluhur për suspension peroral 200/mg	ACTAVIS	-	Prill 2013	Antibiotik
5	FLONIDAN	loratadine	Suspension oral	LEK	-	Prill 2014	Antialergjik

6	**FLONIDAN**	loratadine	Suspension oral	LEK	-	Prill 2015	Antialergjik
7	**RINOLAN**	loratadine	Suspension oral	PLIVA	-	Gusht 2012	Antialergjik
8	**PIKOVIT**	multivitamine	Shurup 150 ml-dozim sipas moshes	KRKA	Janar 2010	**Janar 2012**	Suplement ushqimor per femije
9	**PIKOVIT**	multivitamine	Shurup 130 ml-dozim sipas moshes	KRKA	Qershor 2010	Qershor 2012	Suplement ushqimor per femije
10	**PIKOVIT**	multivitamine	Shurup 130 ml-dozim sipas moshes	KRKA	Nentor 2010	Nentor 2012	Suplement ushqimor per femije

Shenim-*Me të kuq është shënuar afati i skadencës, kur ai është tejkaluar*

Tabela 2 Lista e preparateve farmaceutike, forme doze e ngurte, të përdorura për analiza mikorbiologjike

Nr.	**Emri**	**Principi aktiv**	**Kompania Prodhuese**	**Forme Doza**	**Forma Farmaceutike**	**Veprimi**
1	**AMOXIN**	Amoksicillina	AESCULAPIUS FARMACEUTICI	1 gr.	Tablet ne blister	Antibiotik
2	**IMODIUM**	Loperamide-hydrochloride	JANSSEN - CILAG	2mg	Kapsul ne blister	Antidiareik
3	**REGLAN**	Metoclopramide	ALKALOID	10 mg	Tablet ne blister	Antiemetik
4	**BUSCOPAN**	Hyoscin-N - butyl bromid	BOEHRINGER INGELHEIM	10 mg	Tablet ne blister	Kunder dhimbjeve te barkut
5	**PARACETAMOL**	Paracetamol	PHARMA BULGARIA	500 mg	Tablet ne blister	Antipiretik
6	**LIBRIAN**	Chlordiazepoxid	-	10 mg	Tablet ne blister	Qetesues
7	**ALGIN**		PROFARMA	-	Tablet ne blister	Antipiretik
8	**FLONIDAN**	Loratadine	LEK	10 mg	Tablet ne blister	Antialergjik

9	**TENORMIN**	Atenolol	ASTRA - ZENECA	100 mg	Tablet ne blister	Antihipertensiv
10	**TENORMIN**	Atenolol	ASTRA - ZENECA	50 mg	½ Tablet e nxjerre nga blisteri	Antihipertensiv

Preparatet farmaceutike të renditura në Tabelën 2 janë të gjitha pjesë e barnave të zakonshme që një pjesë e kujdeseshme e popullsise i ruan dhe i perdor ne kushte shtepiake. Në këtë grup bëjnë pjesë antialergjike, antipiretike, antidiareike, barna per te stabilizuar tensionin arterial, preparate për dhimbje akute, përdorues të përkohshëm etj. Detajet përshkruese paraqiten në pjesën teorike Në Tabelën 1 dominojnë suspensionet dhe shurupet, shumica me përdorim tek fëmijët e vegjël, me dozim në varësi të moshës që i përdor, kurse ne Tabelën 2 formodozat e ngurta, kryesisht tableta.

Kampionet më sipër janë marrë nga rrjeti i hapur i Farmacive dhe i përkasin Kompanive prodhuese shumë të përhapura në tregun Shqiptar dhe vecanërisht në rajonin e Ballkanit-KRKA, ACTAVIS, LEK dhe PLIVA, të cilat janë përshkruar me ho;llësi në pjesën teorike:

- KRKA- Kompani Farmaceutike Sllovene
- LEK- Kompani Farmaceutike Sllovene
- PLIVA-Kompani Farmaceutike Kroate
- ACTAVIS- Kompani Farmaceutike Bullgare,
- ASTRA ZENECA,
- BOEHRINGER INGELHEIM, etj.

Këto janë Kompani që prej shumë vitesh operojnë në tregun Shqiptar dhe kanë krijuar besueshmëri me produktet e tyre. Mekanizmi i funksionimit të tyre, si dhe i të gjithë Kompanive që operojnë në tregun vendas, reflekton ushtrimin ndër të tjera të një kontrolli rigoroz lidhur me kontrollin analitik të tyre, regjistrimin e barnave dhe marrjen e aprovimit për futjen në tregun Shqiptar, importimin dhe shpërndarjen në rrjetin farmaceutik [25, 30, 37, 39, 40, 42].
Kampionet e përzgjedhur nuk janë të vetmit që këto Kompani sjellin në Shqipëri, por janë përzgjedhur këto, sepse përmbajtja e tyre përbën substrat për zhvillim potencial ngarkesash mikrobiologjike të shtuara apo të pranishme si mikroflorë ekzistuese pavarësisht "ndotjes"[2, 5, 15, 24, 33]. Në listë përmendet edhe PROFARMA, prodhuese vendase qe operon prej shumë vitesh e me perhapje ne treg. produktet e tyre farmaceutike gjatë përdorimit ndodhen në kushte që nuk varen më nga prodhuesi por nga ndërgjegjësimi i përdoruesve dhe mundësitë reale e informacioni që ata kanë lidhur me barnat që përdoren. gjithashtu një pjesë e tyre nuk përdorin fletëudhëzuesit për ruajtjen , mirëmbajtjen dhe veprimin efikas, apo më keq akoma nuk kontaktojnë as me mjekët për përdorimin e tyre pa shkaktuar veporime anësore.
Në vazhdimësi të studimit, pasi të krijohet një rrjet të dhënash me produktet më sipër, do të kalohet në analizimin e produkteve patentë të Multinacionaleve dhe do të bëhet krahasimi i rezultateve me barnat ekuivalente (xhenerike), respektive. Arsyeja lidhet me propagandën e rëndësishme shëndetësore që kryhet në drejtim të përdorimit të xhenerikëve si ekuivalentë terapeutikë, produkte efektive por me kosto më të lirë (koncepti kosto/efektivitet).

Shënim: ***Sqarime lidhur me konceptin me siper janë dhënë ne pjesen teorike***

Referuar karakteristikave që kampionet e përzgjedhuar kanë si dhe përbërjes kimike respektive, mendohet paraprakisht që në disa prej tyre mund të zbulohet prania e ngarkesave mykore që zakonisht shoqërojnë produktet me përmbajtje të lartë sheqeresh. Ngarkesat bakteriale mund të jenë shoqëruese normale të produkteve të përzgjedhuar, por edhe mund të reflektojnë ndotje bakteriale tek produktet e skaduara, të hapura apo të ruajtura jashtë rregullave që përcakton informacioni shoqërues (*fletëudhëzuesi*). Në rastin e preparateve me të njejtin princip aktiv si **Flonidan** dhe **Rinolan**, krahas përcaktimit individual të ngarkesave mikrobiale, mbetet të bëhet një krahasim rezultatesh për të gjykuar mbi të përbashkëtat apo ndryshimet që varen prej principit aktiv të pranishëm apo komponentëve të ndryshëm në sejcilën markë.
Për të patur mundësinë e krahasimit të rezultateve, janë marrë edhe mostra të mbyllura, të skaduara të shurupeve, që skadenca realisht nuk ju krijon problematika serioze, por vec një ulje të aktivitetit veprues (Rasti i **Pikovitit**). Me këto lloj mostrash është edhe mundësia e gjykimit të rezultateve të marra nga mostra analoge të hapura, që iu ka kaluar ose jo afati i skadencës.
Meqe Pikoviti ka permbajtje multivitamine dhe permbajtje shurup glukoze do të shihet edhe mundesia e pranise se kulturave te majave si kulturë normale, e pranishme në mostrat brenda afatit të skadencës[26, 27, 28, 61] .
Pavarësisht nga rezultatet e përftuara, ato të paraqitura e interpretuara në nënkapitujt që vijojnë të punës eksperimentale, do të konsiderohen orientuese sepse analizat do të vazhdojnë përmes një monitorimi të ngarkesave tek mostra të zgjedhura të të njejtave marka, por në vitet që vijnë**.**
Nga kampionet e perzgjedhura do te behen krahasime me ato ku respektohen kushtet e ruajtjes (te percaktuara ne informacionin shoqerues te sejcilit bar) dhe ne rastet kur kushtet ne fjale nuk respektohen.

1.1.2 METODAT DHE TEKNIKAT E APLIKUARA

Metodika për realizimin e punës eksperimentale u përzgjodh nga manualet e Mikrobiologjisë Industriale. U përdorën metodikat e përshkruara me hollësi në ***Praktikumin e Analizave Mikrobiologjike*** , por edhe terrene e metodika të paraqitura me hollësi në ***Manuale të Teknikave Mikrobiologjike*** të autorëve të njohur si ***Bergey, Lodder and Kreger Van Rij,*** etj. [61, 64, 85, 87, 90]. Për këto teknika jepen hollësi edhe në pjesën teorike.
Ndër teknikat që u aplikuan përmenden ato klasiket si:

- Metoda e Hollimeve decimale (metoda e hollimeve limite apo të njëpasnjëshme);
- Metoda e Percaktimit Sasior te mikroorganizmave sipas kultivimit ne terrene te ngurta, ne terrene të përgjithshëm apo selektivë të ngurtë, në Pjatë Petri dhe Numurimi në Pjatë apo në Sektorë i kolonive;
- Teknikat e përgatitjes së preparateve me pikë të shtypur.

- Teknikat e ngjyrosjes sipas Gramit për të evidentuar ngarkesat e pranishme bakteriale Gr+ apo Gr.-, etj.

1.1.2.1. METODA E HOLLIMEVE DECIMALE

Ajo u aplikua në mënyra të ndryshme - me shkalle te ndryshme hollimi, kryesisht u përdorën hollimet e para, sepse nuk njihej dëndësia e ngarkesave që do të evidentoheshin, meqë ishin provat e para të përcaktimit. Në sugjerimet, në fund të punës eksperimentale, në varësi të rezultateve do të bëhen rekmandime lidhur me shkallen e aplikuar te hollimit, në ato raste kur kjo gjë është e nevojshme.
Për aplikimin e metodës më sipër u bë paraprakisht përgatitja e ujrave për hollim, duke përcaktuar numrin e hollimeve për çdo eksperiment. Ujrat u sterilizuan dhe me to u përgatitën tretësirat e preparateve farmaceutike për analizë.
U punua me hollim të parë dhe të dytë, por edhe me mostra të lëngëta të mbjella direkt. Mbjellja u bë në pergjithesi nç dy pjata Petri paralele për sejcilin preparat dhe sejcilin hollim. Si terrene standarde u përdorën CAPEK-DOX agar, Sabouroud dhe PDA (Patate Dekstroz Agar). U perdor edhe terreni selektiv Rose Bengalis; gjithashtu edhe terreni PCA (Plate Count Agar) për të përcaktuar numurin e përgjithshëm të ngarkesave bakteriale të pranishme. Terrenet paraqiten me hollësi me poshtë[48, 90].

1. 1. 2. 2 TERRENET, PERBERJA DHE KARAKTERISTIKAT

Për zhvillimin e mikroorganizmave u përdorën terrenet mikrobiologjikë të detajuar si më poshtë:

- Terreni **Plate Count Agar** (**PCA)** nuk është terren selektiv por i përgjitheshem për të evidentuar numurin e përgjitheshem të kolonive të bakterieve të rritura në Pjatë Petri.
  Terreni permban**:** *0.5% peptone***,** *0.25% ekstrakt majaje***,** *0.1% glukoze***,** *1.5% agar,* pH rregullohet në vlerë neutrale në 25 ^{0} C.

- Terreni **Capek Dox Agar** është terren për zhvillimin e myqeve dhe baktereve qe janë të afta të përdorin si burim te vetem azoti *nitratin e natriumit*. Formula e përgatitjes është:
  Nitrat Natriumi -2 gr./l, Klorur Kaliumi-0.5gr./l, Glicerofosfat Magnezi-0.5gr./l, Sulfat Fe 0.01 gr./l, Sulfat Kaliumi-0.35gr./l, Saharoz-30gr./l, Agar 12gr./l (pH 6.8 ± 0.2 temp. 25°C).
  Dawson prodhoi **Oxoid Czapek Dox Agar** (forme e modifikuar e terrenit CAPEK) për të identifikuar praninë e *Candida albicans.*

- Terreni **Rose Bengalis** me shtese cloramphenicol dhe dicloran është selektiv për të numuruar myqet e majatë e zhvilluara në ushqime.
  Përmban *Glukoz 10gr./l, Pepton-5gr./l, Fosfat Kaliumi-1gr./l, Sulfat Magnezi-0.5 gr./l, Rose Bengal-0.025gr./l, Kloramfenikol-0.1 gr./l, Dikloran-0.002gr./l, Agar- 15gr./l,* 7.2+/-).2 në temp 25^{0}C.

- Terreni **Patate Dekstroz Agar**- është terren që favorizon zhvillimin e myqeve dhe të majave dhe mund te plotesohet me përbërës te tjerë psh. acide dhe antibiotikë për të penguar zhvillimin e ngarkesave bakteriale. Rekomandohet për të vlerësuar ngarkesat e

myqeve e të majave tek produktet e qumështit si dhe ushqime të tjera e produkte kozmetike. Ka raste qe perdoret për të rritur kulturat mykore në provat klinike.
Përgatitet me infuzion nga patatja e dehidratuar, *200ml infuzion qe ka 4 gr. ekstrakt patateje; 20 gr. dekstroz dhe 15 gr. agar për 1 liter terren. pH i terrenit është 5.6 +/-* 0.2 në temperaturë 25^0C [14, 61]

Shënim: *terrenet janë spjeguar në mënyrë të hollësishme dhe jo thjesht referuar, pasi lexues të punimit mund të jenë edhe të fushës së mjekësisë që janë më të familjarizuar me mikrobiologjinë mjekësore dhe terrenet e saj se sa me atë industriale, me terrenet respektivë më sipër.*

Gjate testeve eksperimetale u përdorën te gjithë terrenet e detajuar më sipër. U bë mbjellja e pjatave të Petrit ku u derdh paraprakisht tretesira e pergatitur per cdo preparat dhe më pas:

U përcaktuan kushtet e zhvillimit të mikroorganizmave duke marrë në konsideratë ndryshimet në gjini dhe specie (p.sh. temperaturat optimale të inkubimit për zhvillimin e specieve mezofile dhe psikrofile si dhe periudhat e numurimit të kolonive).
U përdor metoda klasike e numurimit të mikroorganizmave në pjatë (numurimi direkt në tërë pjatën ose numurimi në 4 apo 8 sektorë sipas zhvillimit të mikroorganizmave), numurimi u ndihmua edhe përmes një numeratori kolonish (*Colony Counter*).

Rezultatet e punës eksperimentale paraqiten në mënyrë të detajuar në nënkapitullin ***Rezultate***, ku tabelat, grafikët dhe histogramat shërbejnë direkt për të lehtësuar interpretimin dhe për të ofruar përfundime dhe sugjerime të vlefshme.

1. 1. 3 REZULTATET DHE INTERPRETIMI I TYRE

1. 1. 3. 1 PROVAT MIKROBIOLOGJIKE TEK PREPARATET FARMACEUTIKE TË LËNGËTA

Me preparatet e lëngëta, të zgjedhura fillimisht si kampione për analizë u përgatitën tretësirat për mbjellje në pjata Petri. Duke qënë se analiza të tilla për preparatet në fjalë nuk janë bërë deri tani, provat e bëra konsiderohen rastësore, ku aktualisht po provohen kushtet e mbjelljes për të sugjeruar më pas temperaturat, kohën dhe terrenet optimale të inkubimit në varësi edhe të principeve aktive që preparatët kanë. Kështu për Pikovitin u provuan të tre terrenet kryesore, për Azatrilin u punua në Rose bengalis, i cili për Pikovitin nuk mund të ëprdorej për shkak të ngjyrës së shurupit. U bënë edhe disa prova pjatash paralele të ruajtura në kushtet e psikrofilëve. Rezultatet paraqiten në Tabelën më poshtë:

Tabela 3 Numurimi i ngarkesave totale të mikroorganizmave në disa preparate farmaceutike.

Nr.	Lloji	Terreni	Temp. e inkubimit të mezofilëve	Hollimi	Ngarkesa e evidentuar CFU/ml	Temperatura dhe koha e inkubimit të psikrofilëve	Ngarkesa e evidentuar CFU/ml	Emertimi i mikroorganizmit
3	**AZATRIL**	Rose Bengalis	28 ^{0}C	0	1 koloni myku	6-7^{0}C/ 5 -10 ditë	0	*Aspergilus niger*
7	**RINOLAN**	Rose Bengalis	28 ^{0}C	0	0	6-7^{0}C/5 -10 ditë	0	-
8	**PIKOVIT**	PCA	28 ^{0}C	0	4 koloni bakteresh-2 te verdha dhe 2 te bardha	6-7^{0}C/5 -10 ditë	0	*Koke* te grupuara, dyshohet per *Stafilokoke*
8	**PIKOVIT**	PDA	28 ^{0}C	1	2 koloni bakteresh	6-7^{0}C/5 -10 ditë	0	Të paidentifikuara
8	**PIKOVIT**	CAPEK	28 ^{0}C	0	1 koloni bakteri	6-7^{0}C/5 -10 ditë	0	*Bacile* te shkurtra –*Leuconostoc. Sp.*

Duke parë rezultatet e tabelës arrihet në këto përfundime:

- **AZATRILI**
  - ngarkesë bakteri e papërfillëshme sepse ka princip aktiv azitromicinën-antibiotik që lufton infeksionet e frymemarrjes, pra nuk pranon baktere ndotëse qe mund të merren prej ajrit,
  - prani e mykut ***Aspergillus niger*** lidhet me praninë e saharozës në azatril që shfrytëzohet prej myqeve dhe justifikon praninë e ***Aspergilusit***
- **RINOLANI**
  - nuk ka fare ngarkese as mykore dhe as baktere, ne asnjë terren. Kjo mund te lidhet me nje paketim te sigurtë ose edhe me praninë e antihistaminikut loratadinë.
  - rinolani ka laktoz por jo sheqere te tjera te tipit te glukozit apo saharozit, prandaj ndofta kufizohet prania e ngarkesave mykore.
- **PIKOVITI**
  - duke qenë se ka përmabjtje të lartë sheqeresh dhe vitaminsh pikoviti është një terren shumë i mirë ngarkesash dhe mbrojta e tij bëhet përmes afatit të skadencës dhe

paketimit- ka ngarkesa më tepër se suspensionet e tjera-ka edhe baktere te tipit te Leuconostoc qe formojnë kapsula polisaharidesh, me sa duket duke perdorur sheqeret e pikovitit.

- ka nje evidentim te kokeve-dyshohet stafilokok por mbetet te verifikohet me preparatet qe aktualisht jane ne ruajtje.

-provat qe po ruhen do te analizohen pas nje periudhe kohe per të pare se si ndikon jetëgjatesia e shurupit ne rritjen e ngarkesave bakteriale te pranishme

-mungesa e kulturave te majave dhe myqeve mund te jete e lidhur me perqendrimin e larte te sheqerit i cili ndryshon edhe persionin osmotik ne membranat duke i shkaterruar ato.

Provat e paraqitura në Tabelën më sipër ishin prova orientuese për të njohur fillimisht zhvillimet e mikroorganizmave në terrenet e ndryshme që do të përdoreshin më vonë dhe për të marrë disa rezultate orientuese. Në Tabelën 4 paraqitet i plotë eksperimenti për përcaktimin e ngarkesave ne terrene të ndryshme për formë dozat shurupe.

Ngarkesa në to pritet e ndryshme pasi edhe prania e vlerave të larta të aktivitetit të ujit duhet të formojë një tjetër tablo të evidentimit të pranisë së mikroorganizmave.

Tabela 4 Ngarkesat e evidentuara tek formedozat suspensione (shurupe).

Nr.	Lloji	Terreni	T. e inkubimit të mezofilëve ^{0}C	Hollimi dhe Ngarkesa e evidentuar CFU/ml	Hollimi dhe Ngarkesa e evidentuar CFU/ml	Ngarkesa e evidentuar CFU/ml	Emertimi i mikroorganizmit
1	**DALERON**	PCA PDA Sabor. Capek Rose bengali	28	(H 0)-2 (H 0)-1 (H 0)-0 - (H 0)-2	(H1-4) (H 1)-0 (H 1)-2 - (H 1)-16	38 1 18 - 147	baktere
2	**DALERON**	PCA PDA	28	(H 0)-0 (H 0)-0	(H1)-9 (H 1)-6	82 55	**Sab**-Bacile te trasha te levizeshme dhe koloni të

		Sabor. Capek Rose bengali		(H 0)-2 - (H 0)-21	(H 1)-2 - (H 1)-6	20 - 74	pigmentuara të verdha **Rose ben.-**koke e bacile –koloni koke me ngjyrë të kuqe
3	**AZATRIL**	PCA PDA Sabor. Capek Rose bengali	28	(H 0)-0 (H 0)-0 (H 0)-0 - (H 0)-1	(H1)-0 (H1)-0 (H 1)-0 - -	0 0 0 - -	**Sab**-Bacile te trasha te levizeshme dhe koloni të pigmentuara te verdha **Rose ben.-** *As.niger*
4	**AZATRIL**	PCA PDA Sabor. Capek Rose bengali	28	(H 0)-0 (H 0)-0 (H 0)-1 (H 0)-6 (H 0)-0	(H1)-0 (H1)-0 (H 1)-1 (H 1)-1 (H 1)-1	0 0 10 15 9	**Sab**-2 koloni myqe-*Aspergilus* niger dhe *Penicilium* **Rose ben.-** *As.niger* **Cap.**-4 koloni bakteri dhe 3 koloni myqe- 1 *Aspergilus*
5	**FLONIDAN**	PCA PDA Sabor. Capek Rose bengali	28	(H 0)-0 (H 0)-0 (H 0)-0 - (H 0)-0	(H1)-180 (H1)-4 (H 1)-0 - (H 1)-13	16 x10^2 36 0 - 118	**Rose ben.-**koloni të kuqe me mesin te bardhe, mukoze –kokobacile të lëvizëshme

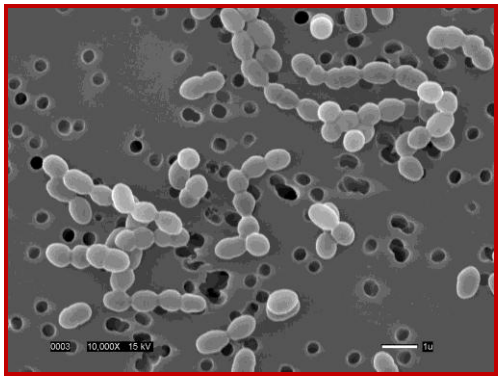
6	**FLONIDAN**	PCA PDA Sabor. Capek Rose bengali	28	(H 0)-0 (H 0)-0 (H 0)-15 - (H 0)-0	(H1)-7 (H1)-13 (H 1)-45 - (H 1)-0	64 118 423 - 0	**Sab-**bacile te gjata, te fryra te levizeshme
7	**RINOLAN**	PCA PDA Sabor. Capek Rose bengali	28	(H 0)-0 (H 0)-0 (H 0)-0 - (H 0)-0	(H1)-0 (H1)-0 (H 1)-0 - (H 1)-0	0 0 0 - 0	**Sab-**bacile te gjata, te fryra te levizeshme
8	**PIKOVIT**	PCA PDA Sabor. Capek Rose bengalis	28	(H 0)-4 (H 0)-0 (H 0)-0 (H 0)-1 (H 0)-0	(H1)-0 (H1)-0 (H 1)-0 (H 1)-0 (H 1)-0	4 0 0 1 0	**PCA-**2 koloni koke *Stafilokokus aureus* te verdha, 2 koloni baktere te bardha
9	**PIKOVIT**	PCA PDA Sabor. Capek Rose bengalis	28	(H 0)-0 (H 0)-1 (H 0)-0 - (H 0)-0	(H1)-1 (H1)-1 (H 1)-1 - (H 1)-1	9 10 9 - 9	**PDA-**1 koloni *Penicilium sp* dhe një koloni qe ka mbushur pjatën **Rose b**. Koloni e kuqe me qender të bardhë

10	**PIKOVIT**	PCA PDA Sabor. Capek Rose bengalis	28	(H 0)-0 (H 0)-0 (H 0)-1 - (H 0)-1	(H1)-0 (H1)-0 (H 1)-0 - (H 1)-2	0 0 1 - 18	**Sab-**1 koloni *Penicilium* spp. **Rose b**. -1 koloni myku *Penicilium. spp* –terreni ka ndryshuar ngjyrë

Shënim: Duke qënë se është punuar me metodën e hollimeve decimale llogaritjet e ngarkesave në hollimet respektive janw bërë me formulën: $\mathbf{N=\sum C / V(n_1+0.1n_2) \times H}$ ku:
C-numuri i kolonive, **V**-vellimi për mbjellje, n_1-numuri i pjatave i hollimit paraardhës, n_2 numuri i pjatave i hollimit pasardhës dhe **H**-herësi i hollimit më të vogël.

Tabela sqaron për cdo rast situatën e ngarkesave duke evidentuar edhe ngjashmeri në markat me te njejtin emër e të njejtin princip aktiv.

Bakteret e gjinisë *Leuconostoc* të gjetura tek Pikoviti janë baktere anaerobe fakultative të përhapura edhe në mjedis që duan për t'u rritur faktorë rritje (që tek pikoviti janë të pranishme), por edhe aminoacide. Bëjnë pjesë në LAB (*lactic acid bacteria*) dhe gjenden edhe në bimë, fruta e zarzavate. Kanë pamjen e kokeve, te vetme ne çifte ose te grupuara në vargje, qe kur rriten ne prani te glukozes ne terrene të ngurta mund te japin forma me te zgjatura te qelizave ne pamjen në mikroskop.
Ato jane vlerësuar historikisht si të rëndësishme në Industritë Farmaceutike për prodhim *dekstrani* dhe *levani*, ku i pari përdoret në prodhimin e shtesave per plazmen e gjakut dhe zevendesues te heparines ne terapite koaguluese *(Alsop 1983; Sutherland 1996).*



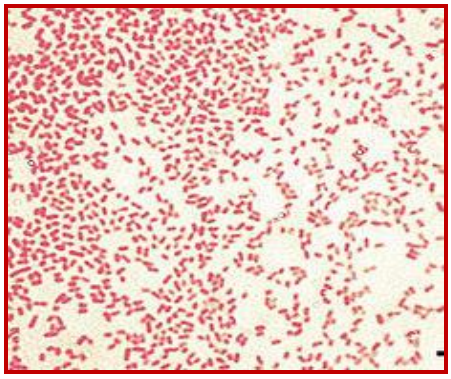


Fig. 38 Koke te gjinise *Leuconostoc* (Baktere Gr.+)

Në Figurat 39, 40, 41 paraqiten pamje të kolonive të mikroorganizmave në pjatat e Petrit me terren te ngurtë për preparatet e lëngëta farmaceutike.

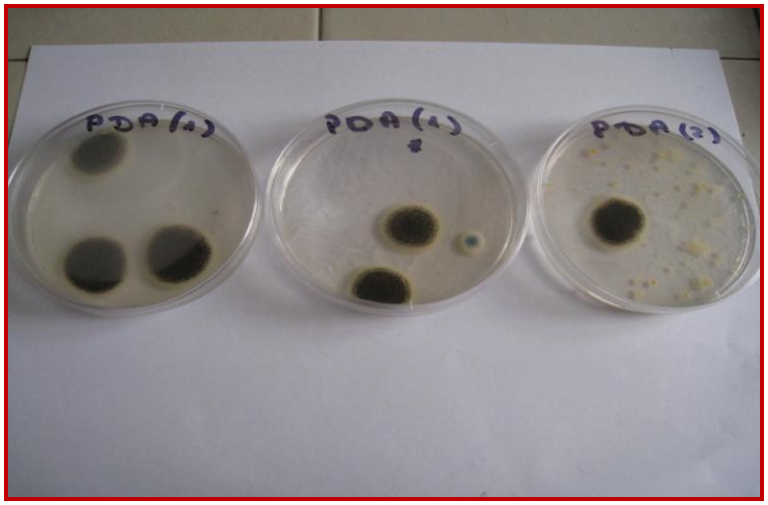


Fig. 39 Mbjellja në PDA e suspensioneve Daleron (paraelet PDA-1, PDA-1*) & Azatril (PDA-3).

- **Daleroni (1)-** duket qartë prania e kolonive te medha të *Aspergilus niger* dhe një kolonie të vogël Penicilium.

- **Azatrili shurup (3)** që e ka kaluar afatin e skadencës -permban koloni te zhvilluar po te *Aspergilus niger***,** por edhe nje numur të madh kolonish të pigmentuara bakteriale.

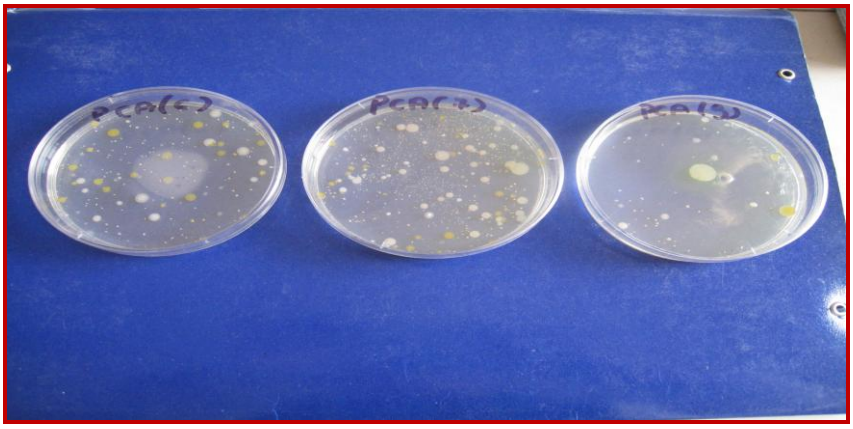


Fig. 40 Mbjellja në PCA e suspensioneve Flonidan (PCA-6), Rinolan (PCA-7) & Pikovit (PCA-9)

- Në të tre rastet janë zhvilluar ngarkesa të numurueshme në pjata Petri, pra nuk ka ngarkesa shumë të mëdha.
- Dominojnë baktere me ngjyrë të bardhë-koloni të sheshta dhe opake.
- Ka edhe koloni te pigmentuara me ngjyrë të verdhë, që me vrojtim mikroskopik ishin bacile të grupuara.

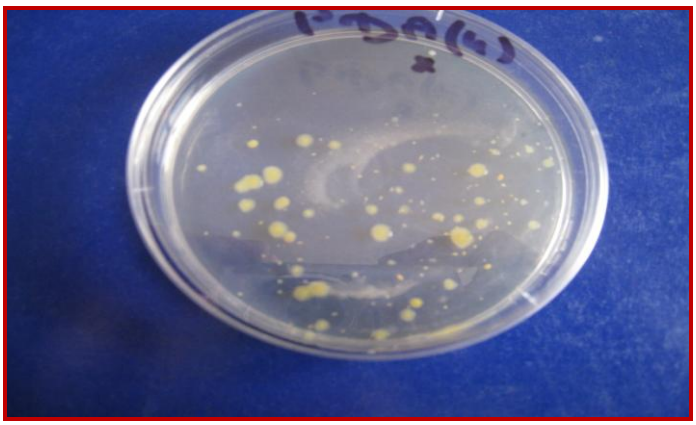


Fig. 41 Mbjellja në PDA e suspensionit Azatril (brenda afatit të skadencës)

- Kolonitë e pigmentuara janë zhvilluar shumë qartë edhe në terrenin PDA, ku është mbjellës suspensioni i Azatrilit brenda afatit te skadencës (mostra 4). Nga ky rezultat arrihet në perfundimin qe kolonitë bakteriale te Azatrilit duhet të jenë mikroflore endemike, pra jo për shkak të skadencës, me ketë të fundit mund të lidhet vetëm prania e mykut.

Fig. 42 (a, b) *Geotricum spp.* **e identifikuar ne Daleron dhe pamja respektive nga Dr. Fungus**

Në vrojtimet mikroskopike për Daleronin është evidentuar prania e mykut *Geotricum sp*. (mund te ishte edhe *Candida spp.* por me provat e identifikimit u konfirmua *Geotricum spp.*) , i përhapur shume në natyre-toke dhe ajër, por edhe në sputumin e njeriut dhe mbetjet fekale.

Pamjet e kulturës së izoluar nga Daleroni janë të ngjashme me ato të katologut të myqeve, por edhe të sitit Dr. Fungus- sit interneti-Fig 42-b.

1. 1. 3. 2 PËRCAKTIMI I NGARKESAVE TË PËRGJITHSHME MIKROBIOLOGJIKE TË PREPARATEVE FARMACEUTIKE ME FORMË DOZA TË NGURTA

Në preparatet farmaceutike-formë dozë e ngurtë ngarkesat e pergjithshme të mikroorganizmave janë përcaktuar në terrenet PCA-tipik per ngarkesat e përgjithshme, PDA dhe terrenin Capek ku mund të zhvillohen me përparësi ngarkesat mykore.
Në terrenin Capek ngarkesat edhe pas 7 ditësh inkubimi kanë qënë shumë të vogla dhe të evidentuara vetëm në Librian-koloni shumë të vogla majash dhe bakteresh si dhe në Tenormine 500mg- koker e plotë në blister-disa koloni të zhvilluara dobët të majave.
Në terrenin PCA u bë numurimi i kolonive në pjatat e Petrit dhe rezultatet paraqiten me detaje në Tabelën 5. U bënë mbjellje edhe në terren PDA- terren me permbajtje te lartë polisaharidesh ku favorizohet zhvillimi i majave dhe myqeve.

Tabela 5 Numurimi dhe llogaritja e ngarkesave totale të zhvilluara në terrenin PCA për preparatet formë doza të ngurta

Nr.	Lloji	g /ml tretesirë	Sasia/ml	Paralelli 1 (koloni) (CFU/ njësi)	Paraleli 2 (koloni) (CFU/ njësi)	Ngarkesa Totale Mesatare (CFU/ njësi)	Baktere	Maja Myqe
1	AMOXINE	1g/50ml	20mg/ml	-	-	-	-	-
2	IMODIUM	1g/10ml	100mg/ml	5	1	3	P1-5 koloni te pigmentuara 1 e bardhe dhe 4 koloni te verdha	P2-1 koloni myku
3	REGLAN	10mg/30ml	0.33mg/ml	7	2	5	P1-3 koloni te verdha	P2-2 koloni te bardha
4	BUSCOPAN	10mg/30ml	0.33mg/ml	3	6	5	P1-3 koloni	P2-6

							te verdha	koloni te bardha
5	**P.CETAMOL**	500mg/50 ml	10mg/ml	64	64	64	P1-63 koloni baktere	P1-1 koloni myku
6	**LIBRIAN**	10mg/30ml	0.33mg/ml	270	300	285	P1, P2 koloni baktere	-
7	**ALGINE**	500/90ml	5.55mg/ml	440	400	420	P1, P2 koloni baktere	-
8	**FLONIDAN**	10mg/30ml	0.33mg/ml	262	650	456	P1, P2 koloni baktere	-
9	**TENORMIN**	100mg/50 ml	2mg/ml	60	167	114	P1, P2 koloni baktere	-
10	**TENORMIN E HAPUR**	50mg/25ml	2mg/ml	5	27	16	P1, P2 koloni baktere	-

Tabela 6 Numurimi dhe llogaritja e ngarkesave totale të zhvilluara në terrenin PDA për preparatet formë doza të ngurta

Nr.	**Lloji**	**g /ml tretesirë**	**Sasia/ml**	**Paraleli 1 (koloni) (CFU/ml)**	**Paraleli 2 (koloni) (CFU/ml)**	**Ngarkesa totale Mesatare (CFU/ml)**	**Baktere**	**Maja Myqe**
1	**AMOXINE**	1g/50ml	20mg/ml	3	4	4	P1-1 koloni bakteri	P1-3koloni myqe: *2As.nig.*

								1Penic. P2- *3 As. nig.*
2	**IMODIUM**	1g/10ml	100mg/ml	160	256	208	P1-160 koloni baktere P2-256 koloni baktere	P1-1 *As. nig.* P2-1 As.nig.
3	**REGLAN**	10mg/30ml	0.33mg/ml	1	-	1	-	P1-1 koloni myku
4	**BUSCOPAN**	10mg/30ml	0.33mg/ml	12	114	63	P1-11 baktere P2-114 baktere	P1-1*Penic. sp.*
5	**P.CETAMOL**	500mg/50 ml	10mg/ml	172	160	166	P1-171 koloni baktere P2-160 koloni baktere	P1-1 koloni myku P2-1 koloni myku
6	**LIBRIAN**	10mg/30ml	0.33mg/ml	184	46	115	P1- 182 koloni baktere P2-46 koloni baktere	P1-2 koloni myku
7	**ALGINE**	500/90ml	5.55mg/ml	7	2	5	P1-6 koloni baktere	P1-1 koloni myku

								As.nig. P2-2 koloni myku
8	**FLONIDAN**	10mg/30ml	0.33mg/ml	10	0	5	P1-5 koloni bakteri	-
9	**TENORMIN**	100mg/50 ml	2mg/ml	1	0	1	P1-1 koloni bakteri	-
10	**TENORM. E HAPUR**	50mg/25ml	2mg/ml	10	9	10	P1-7 koloni bakteri P2-9 koloni bakteri	P1-3koloni myku

Me poshtë, me detaje bëhet interpretimi i rezultateve te dy tabelave:

Tretesirat e formëdozave të ngurta u përgatitën duke formuar tretësirat sipas dozave dhe shkallës së tretshmërisë së preparateve. Tretesirat u formuan nga formë dozat e ngurta dhe u lanë për 20'-1 orë për të siguruar tretshmërinë më të mirë të mundëshme.

Mbjellja në terrene u bë me mbulim me 1 ml per pjate Petri.

Sugjerohet që në të ardhmen të bëhet vlerësimi i ngarkesave në tretësira të ndryshme të të njejtit bar,në rastin më sipër rezultatet jepen për ml tretesire (pra per sasine ne g apo mg që i korespondon njësisë në volum të tretësirës)

Pritej rezultati per **tenorminën e hapur** me ngarkesë të evidentuar më të madhe se ajo e mbyllur në blister (terreni PDA), pritshmeria u plotesua vetem per myqet

Në rastet kur janë evidentuar myqe ato i referohen preparateve me përmbajtje të lartë burimesh C .
Amoxina përmban ngarkesa pothuaj te paperfilleshme, me sa duket behet pengese principi aktiv amoksiciline-baktericid tipik- baktere nuk ka fare ne PCA, shume pak ne PDA.

Imodiumi paraqet ngarkesa shumë të dobëta.

Ngarkesa më të mëdha mban **Algina** dhe **Flonidani**-dominojne ngarkesat bakteriale, Kjo lidhet edhe me afinitetin e ketyre ngarkesave këtu ku principi aktiv nuk është me natyrë baktericide.

Dominant është myku *Aspergilus niger*, koloni të pigmentuara bacilesh dhe shume pak koloni majash.

Prova rastesore te aciditeteve te disa tretesirave te përgatitura (vlera rreth normales dhe disa edhe alkaline), tregojnë një mosfavorizim të zhvillimit të ngarkesave të majave.

Përgjithësisht në të tre terrenet **Amoxina** (për arësyet më sipër**), Imodiumi**-kapsule (kapsula mbrojtëse pak e atakueshme nga mikroflora mjedisore), **Reglani** dhe **Buscopani** paraqesin ngarkesat me te ulta te formedozave te ngurta te studiuara deri tani.

Me sa duket roli mbrojtes nga mikroorganizmat per Imodiumin, Reglanin dhe Bucopanin i perket respektivisht principeve aktive piperidinë, metoclopramid dhe butilbromid respektive per preparatet me siper.

Qartësimi i ngarkesave te mesatarizuara bëhet përmes Grafikut të Figurës 43 –baktere ne terren PCA dhe Grafikut të Figurës 44 –myqe e maja në terren PDA

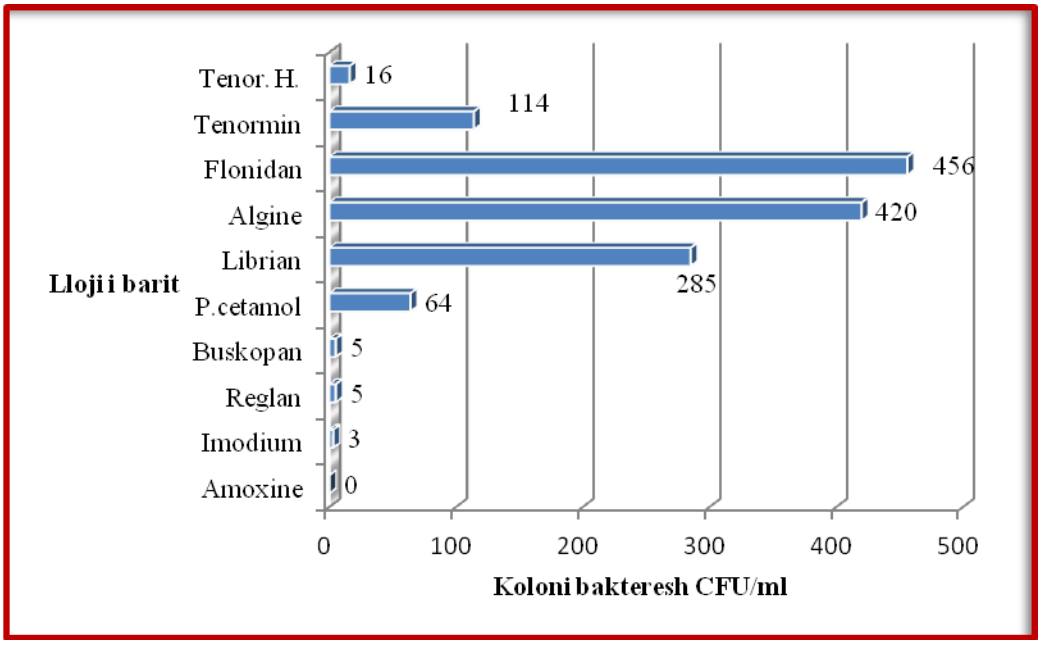


Fig. 43 Ngarkesa e baktereve tek preparatet forme doze e ngurte-terren PCA

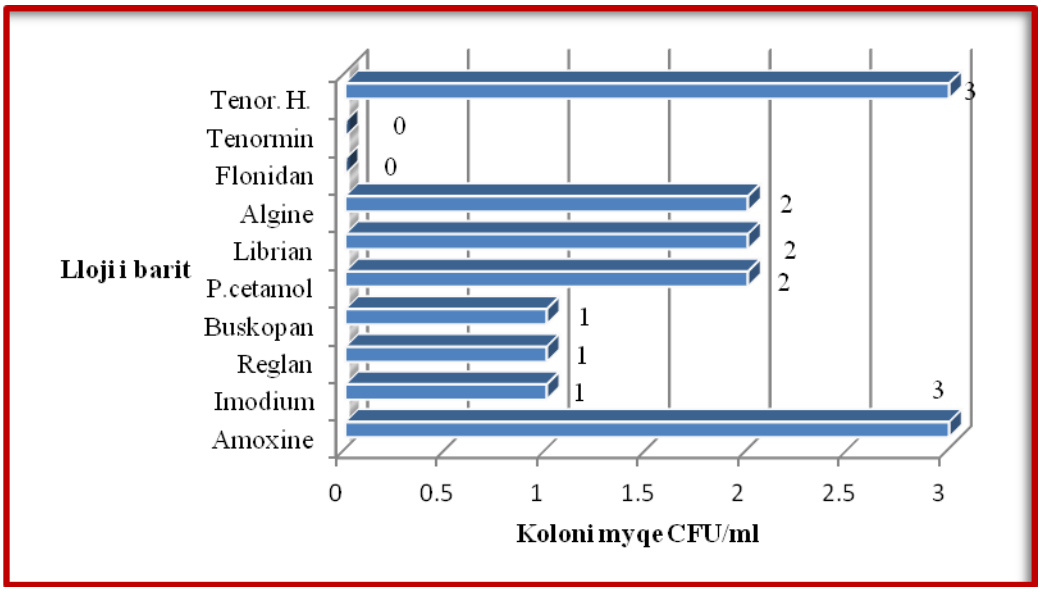


Fig. 44 Ngarkesa e myqeve dhe majave tek preparatet forme doze e ngurte-terren PDA

- Edhe nga grafiket ka nje dominim ngarkesash te baktereve per Alginen por edhe per Flonidanin e te tjeret qe realisht pritej me e vogel**.**

- Ngarkesa mykore është shume e vogel dhe kjo lidhet edhe me formedozen e ngurte qe krahasuar me shurupet e lengeta i jep me pak mundesi zhvillimit te myqeve.

- Preparate nga te njejtat firma , me pothuaj te njejtat kushte paketimi, kane te njejten shkalle mbrojtje nga myqet qe duhet te jene ngarkese e ardhur nga mjedisi-shembull *prania me e madhe e myqeve tek Tenormina e hapur*, ku rezultati per bakteret duhet te kaloje ne nje verifikim.

- Dominojne myqet *Aspergilus niger* dhe *Penicillium spp.* ne te gjitha rastet ku jane identifikuar.

Ngarkesat e evidentuara janë vrojtuar në mikroskop dhe pamjet mikroskopike te fotografuara jepen në Figurat më poshtë:

Fig. 45 Bacile Gr.+ (*diplobacile*) – tek Algina

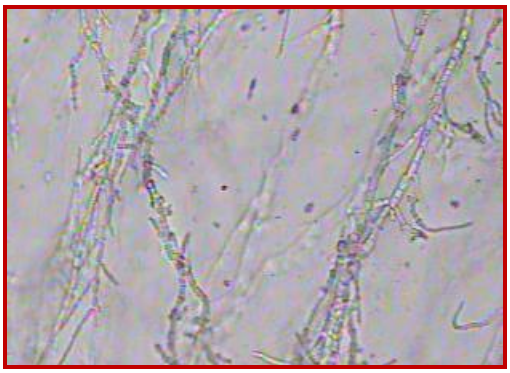


Fig. 46 Koloni myku te *Aspergilus niger* dhe konidiet e shperndara tek Buskopani

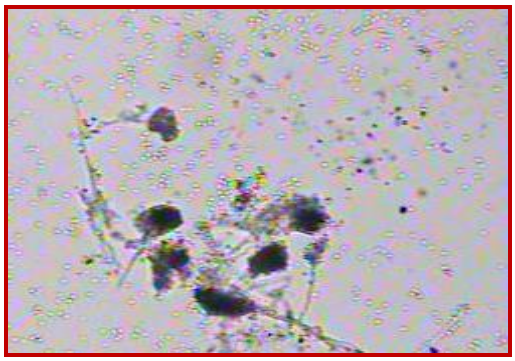


Fig. 47 Hife myku marrë në sipërfaqe te Pjatës së Petrit tek Buskopani

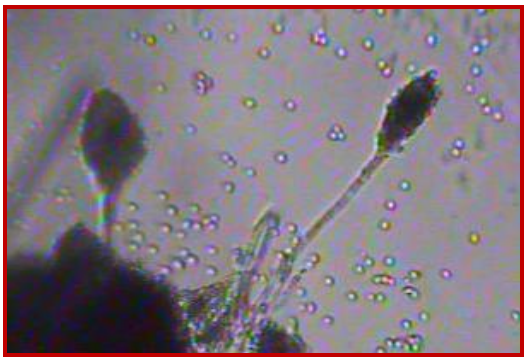
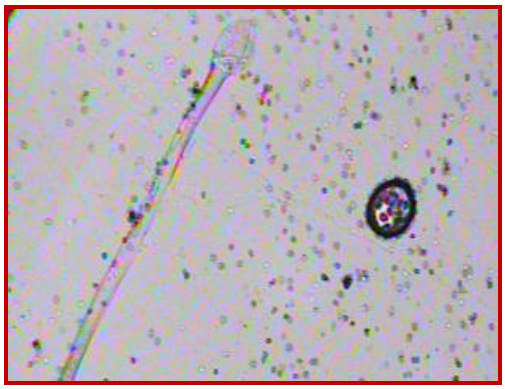


Fig. 48 Myqe te gjinise *Penicilium* vrojtuar ne mikroskop tek Buskopani



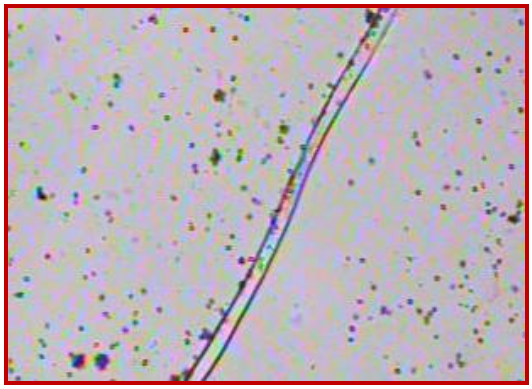


Fig. 49 Hife myqesh te preparateve me forme doze te ngurtë vrojtuar ne mikroskop

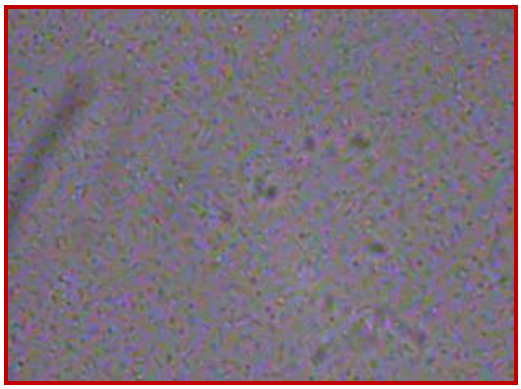


Fig. 50 *Bacile* **te shkurtra te evidentuara tek Tenormina**

Fig. 51 *Diplokoke* **të evidentuara tek Librian**

1.1.4 PERFUNDIME DHE SUGJERIME PER EKSPERIMENTET E KAPITULLIT I

Të gjitha përfundimet dhe sugjerimet e detajuara më sipër shërbejnë edhe si përfundime dhe sugjerime të këtij kapitulli. Evidentohen qartë:

- dominime te kokeve të veçuara, dyshe dhe në vargje
- prani bacilesh të vrojtuara edhe në mikroskop me fotografim
- zhvillim i dobët ngarkesash mykore sidomos zhvillim hifesh dhe zhvillim i dobët organesh fruktifikimi
- dominancë e formave mykore ndotëse tek preparate të hapura dhe me përdorim në vazhdim.

KAPITULLI II

EKSPERIMENTET, REZULTATET DHE INTERPRETIMI

2.1 EVIDENTIMI I NGARKESAVE MIKROBIALE NE KAMPIONE TE PËRZGJEDHURA ME AFAT SKADENCE TE TEJKALUAR

2.1.1 KAMPIONATURA & METODOLOGJIA E APLIKUAR

Një kampionaturë prej pesëmbëdhjetë mostrash të marra në tregun farmaceutik vendas dhe të lëna deri në tejkalim të afatit të tyre të skadencës u rezervua për këtë grup eksperimentesh.

Preparatet ishin kryesisht produkte me përdorim të gjerë për të zgjidhur problematika të zakonshme shëndetësore të cilat duke qenë se shpesh mund të përdoren periodikisht në mënyrë të gabuar sidomos kur lihen për kohë të gjatë dhe përdoren e konsumohen edhe tej afatit të lejuar.
Raste të tilla njihen mjaft, bile u evidentuan edhe prej grupit që mori përsipër të kryente eksperimentet, sidomos në rastin e përdorimit të barnave faza të ngurta të përdorura periodikisht dhe të blera pa kuti por thjesht vetëm blistera, gjë që është përmendur edhe në fillimet e punës eksperoimentale tek provat paraprake.
Në Tabelën 7 renditen mostrat e marra për analizë të karakterizuara referuar të dhënave bazë e të domosdoshme. Karakteristikat e përgjithëshme dhe prodhimi janë paraqitur të detajuara së bashku me të gjitha preparatet e zgjedhura për analizë, ndërkohë që në tabelën më poshtë krahas efektit farmakologjik, principit aktiv dhe të dhënave të tjera evidentohet qartë afati i skadencës së barit pasi monitorimi i ngarkesave lidhet me këtë afat.

Tabela 7 Mostrat e përzgjedhura për vlerësim mikrobiologjik pas kalimit të afatit të skadencës

Nr.	Emri	Principi aktiv	Formë doza	Kompania prodhuese	Data e prodhimit	Data e skadencës	Efekti farmakologjik
1	**ZYRTEC**	Cetirizine hydrochloride	Pika për përdorim nga goja 1 %	UCB S.A Belgium	Nentor 2006	**Nentor 2010**	Antihistaminik/antialergjik
2	**CYSTIUM**		shurup	Pharma Ëernigerode		**Maj 2009**	
3	**ANALGIN**	Metamizol natriumi	Ampulë 2 ml	PROFARMA	-	**Nentor 2011**	Analgjezik/ antipiretik
4	**OPERIL**	oxymetazoline	0.05 % spraj per hunde	LEK	-	**Mars 2011**	Mjekim per rinitin nga i ftohei.riniti alergjik etj
5	**AMBROSAN**	Ambroxol hydrochloride	Tableta 30 mg	PRO.MED.CS	-	**Korrik 2009**	Ekspektorant/mukolitik
6	**HISTASIN**	cetirizine	Tableta 10 mg	ACTAVIS	-	**Shtator 2011**	Antihistaminik/antialergjik
7	**ATENOLOL VOGEN**	atenolol	Tableta 100 mg	VOGEN LABORATORIES LTD	Maj 2004	**Maj 2009**	Antihipertensiv

8	**ACTIFED**	Triprolidine/ pseudoefedrine	2.5mg +60 mg respektivisht në cdo tabletë	GlaxoSmithKline	Korrik 2007	**Korrik 2011**	Mjekim simptomatik për ftohjen, gripin, rinitin etj
9	**RHUMAGRIP**	Paracetamol/ pseudoefedrine	500 mg/30 mg respektivisht	COOPER	Nëntor 2007	**Nëntor 2010**	Mjekim simptomatik për ftohjen, gripin, rinitin etj
10	**GRIPPOSTAD**	Paracetamol/ vit C/kafeine	200 mg/150 mg/25 mg respektivisht në 1 kapsulë	STADA	-	**Gusht 2010**	Mjekim për ftohjen, gripin etj
11	**EFFERALGAN EFERVESHENT**	Paracetamol	500 mg tab efervesheute	Bristol- Myers Squibb	Janar 2008	**Janar 2011**	Mjekim per ftohjen,temperaturën etj
12	**EFFERALGAN CODEINE**	Paracetamol/ codeine	500 mg/30 mg respektivisht ne 1 tablete efervesheute	Bristol-Myers Squibb	Korrik 2007	**Korrik 2010**	Mjekim i dhimbjes
13	**SEDALGIN-NEO**	Paracetamol/ metamizole natriumi/ kafeine/fenobarbital/codeine	300 mg/150 mg/50 mg/15 mg/10 mg respektivishit	ACTAVIS	Mars 2009	**Mars 202**	Mjekim simptomatik i dhimbjeve me origjina te ndryshme
14	**RINOLAN**	loratadine	10 mg tableta	PLIVA	-	**Shkurt 2009**	Antihistaminik/antialergjik
15	**AULIN**	nimesulide	Granula 100 mg	HELSINN birex	-	**Qershor 2009**	Antiinflamator/analgjezik

Vlerësimi mikrobiologjik u bë referuar edhe eksperiencës së vitit 2012 ku u përzgjodh metoda mikrobiologjike e vlerësimit dhe terrenet me rezultate optimale.
U përdorën terrenet standarde PCA dhe PDA respektivisht për të përcaktuar numrin e përgjithshëm të ngarkesave të mikroorganizmave dhe ato të majave dhe myqeve.

Nga eksperienca e vleresimit paraprak, preparatet parafarmaceutike rezultojnë me shkallë të lartë mbrojtjeje për shkak të formulimit dhe paketimit. Për këtë arsye vlerësimi i pranisë së ngarkesave të mikroorganizmave u bë pas dy javë inkubimi.

2.1.2 REZULTATET DHE INTERPRETIMI

Rezultatet e përcaktimit të ngarkesave të përgjithëshme paraqiten në Tabelën 8. Sikurse shihet nga Tabela në rastin e barnave nuk mund të përdoren të njëjtat receptura për mbjellje sepse barnat janë të ndryshme, me veti rheologjike të ndryshme në tretësirat ujore, shumë prej tyre kanë produkt të lartë tretshmërie duke mundësuar edhe evidentimin e ngarkesave të brendësisë së

barit. Të tjerat treten me vështirësi dhe ofrojnë qartazi në tretësirë ngarkesa sipërfaqësore mikrobiale. Sigurisht diferencimi i kolonive të zhvilluara në sipërfaqe të barnave-format kapsulare apo në brendësi do të jetë një temë shumë interesante studimi për të ardhmen.

Për herë të parë në këtë grup eksperimentesh u aplikua tërheqja e tabletave mbi terren, për të mundësuar vlerësimin e ngarkesave sipërfaqësore të tabletave dhe atyre afër shtresës kufitare.
Sipas rastit në pjata Petri janë mbjellë volume direkte ose volume nga hollimet e para. Pwr mbjellje janw pwrdorur 1ml nga tretwsira e hollimit tw parw, me pwrjashtim tw Ambrosan, Histasin, Atenolol

Tabela 8. Vlerësimi i ngarkesave mikrobiologjike tek kampione tej afatit të skadencës

Nr	Emri	Terreni PCA ngarkesa CFU/ml	Terreni PDA ngarkesa CFU/ml	Teknika e mbjelljes për raste të veçanta
1	**ZYRTEC**	-	1 koloni myk i bardhë, pa organe fruktifikimi, vetëm hife	
2	**CYSTIUM-** shurup	3 koloni: 1- koloni bakteri e madhe e bardhë, bacil sporogen me spore në skaj dhe qendër. 2-Koloni bakteri e bardhë e rrumbullakët, mikrokoke gram + në grupe. 3- koloni myku që ofron efektin pasqyrë	1 koloni myku në fazë fillestare zhvillimi.	
3	**ANALGIN-** ampulë	1 koloni e vogël bakteri ngjyrë bezhë	-	
4	**OPERIL**	-	-	
5	**AMBROSAN**	-	10 koloni në sipërfaqe	10 tableta në 50 ml (2 ml për mbjellje)
6	**HISTASIN**	-	-	10 tableta në 50 ml (2 ml për mbjellje)
7	**ATENOLOL**	88 koloni baktere dhe maja	1 koloni bakteri me ngjyrë të verdhë	10 tableta në 50 ml (2 ml për mbjellje)

8	**ACTIFED**	169 koloni baktere	1 koloni bakteri e bardhë, bacil gram negativ	10 tableta në 50 ml (2 ml për mbjellje)
9	**RHUMAGRIP**	-	-	10 tableta në 50 ml (2 ml për mbjellje)
10	**GRIPPOSTAD**	146 koloni baktere	79 koloni në brendësi dhe rreth mureve	8 tableta në 50 ml (2 ml për mbjellje)
11	**EFFERALGAN** (me gjurmë)	18 koloni bakteresh (llogaritja CFU/ tab)	2 koloni	
11/1	**EFFERALGAN** (me hollim)	-	1 koloni	
12	**EFFERALGAN** me kodeinë (me gjurmë)	17 koloni bakteresh (llogaritja CFU/tab)	20 koloni baktere dhe 1 koloni mykui gjinisë *Rhisopus nigricans*	
12/1	**EFFERALGAN** me kodeinë (me hollim)	3 koloni bakteri	-	1 tabletë në 50 ml (1 ml për mbjellje)
13	**SEDALGIN NEO**	140 koloni baktere të pigmentuara	130 koloni bakteresh të vogla dhe mesatare dhe koloni të tjera shumë të vogla të shpërndara në sipërfaqe	10 tableta në 50 ml (1 ml për mbjellje)
14	**RINOLAN**	117 koloni bakteresh mesatarer dhe të mëdha dhe shumë koloni të vogla në brendësi	258 koloni bakteresh të bardha dhe të pigmentuara	10 tableta në 50 ml (1 ml për mbjellje)
15	**AULIN**	1 koloni e vogël	-	100 mg granula në 80 ml (1 ml për mbjellje)

Nga rezultatet e paraqitura në tabelen 2 arrihet në përfundimet si më poshtë :

- Në përgjithësi tejkalimi i afatit të skadencës jo gjithmonë është i lidhur me rritjen e ngarkesave mikrobiologjike në bar. Shumë preparate ulin efektin veprues te principit aktiv, pësojnë transformim të këtij të fundit por jo detyrimisht behen substrat për veprim ngarkesash mikrobiologjike.

- Preparatet të tipit Zyrtec, Operil, Histasin, Rhumagrip janë krejtësisht të pastra mikrobiologjikisht, mesa duket principet e tyre aktive si *Cetirizine hydrochloride, Oxymetazoline, Cetirizine* dhe *Paracetamol/pseudoefedrine* si dhe lëndët ndihmëse, ushtrojnë veprim mbrojtës antimikrobial që zgjat në kohë.

- Nga të pesëmbëdhjetë preparatet më sipër edhe pse u përdor terren PDA i pasur me karbohidrate zhvillimi i ngarkesave mykore ishte i rrallë dhe në raste të veçanta edhe i papërfillshëm. Aty ku myqet ishin zhvilluar kishte kryesisht zhvillim hifesh dhe miceli por jo organesh fruktifikimi, pra pengohet procesi i riprodhimit.

- Ngarkesat mikrobiale dominuese ishin ato bakteriale kryesisht mikrokoke, diplokoke dhe bacile, specifikimi i të cilave për disa nga preparatet u arrit përmes vrojtimeve mikroskopike, provave morfologjike, përfshirë edhe ngjyrosjen sipas Gramit dhe studimin e makrokolonive dhe karakteristikave të tyre.
- Preaparatet farmaceutike që paraqesin ngarkesa të larta bakteriale janë Atenololi, Actifed, Grippostad, Sedalgin Neo dhe Rinolan. <u>Për këto arsye sugjerohet jo vetëm mospërdorimi tej afatit të skadencës por edhe ruajtja në vende të freskëta, të thata e të pastra.</u>

- Për të njëjtin preparat provat me hollim dhe gjurmë evidentojnë dominancën e ngarkesave sipërfaqësore që lidhen me kontaktin <u>*shtresë kufitare-paketim*</u> pasi tabletat u nxorrën nga paketimi në momentin e analizës mikrobiologjike. Ky konstatim hap një drejtim të ri studimi lidhur me marrëdhënien sistem paketimi-tableta; jo vetëm në aspektin e difuzionit të aluminit nga paketimi në preparat por edhe të transmetimit bashkë me të të ngarkesave të mundshme mikrobiale.

Duke detajuar vrojtimet mikrobiologjike të preparateve të vecanta, vlen të theksohet sa më poshtë :

<u>Në shumë raste dominojnë ngarkesa bakteriale të pigmentuara, koloni të vogla dhe mesatare bakteresh me ngjyrë të bardhë, të verdhë dhe bezhë, të cilat u vrojtuan më pas në mikroskop me fotografim, duke dhënë pamje të qarta bacilesh dhe kokesh të veçuara ose të grupuara. Studimi i grupit të baktereve të pigmentuara u përfshi si pjesë e rëndësishme e grupeve të mëpasme të eksperimenteve.</u>
Rastet më poshtë vlejnë të theksohen:

Zyrtec ishte mbartës i bacileve sporogene, me spore në skaj dhe qendër dhe mikrokoke të bardha G + dhe të grupuara.

Atenolol mbartte koloni të mëdha bakteresh me ngjyrë të verdhë dhe bezhë ku kolonitë e verdha ishin diplokoke G+ dhe ato bezhë bacile jo sporogene të gjata G+. Po tek atenololi u vu re prania e 1 majaje me ngjyrë të kuqe, me bulëzim anësor dhe tendencë për të formuar micelë. U evidentua me provat taksonomike si maja e gjinisë *Rhodotorula*- specia *gracilis* prania e së cilës duhet të jetë e lidhur me përbërjen kimike të shtresës kufitare me ngjyrë të kuqe (me përmbajtje β karotenesh, evidentuar me spektrofotometri).

Actifed ofron bacile G-, të vogla të renditura në vargje të shkurtra.

Grippostad mbante shumë koloni të pigmentuara të bardha e të verdha, ku kolonitë e bardha ishin bacile të trasha G+, të veçuara, jo sporogene dhe me skaje me majë.
Kolonitë e verdha ishin bacile me përmasa shumë të vogla G-. Po tek ky preparat u dalluan edhe koloni shume specifike të zbehta por me një refleks të lehtë bojëqielli që mund t'i përkasnin një ndotësi problematik si llojet *Pseudomonas migula* dhe *Pseudomonas lemmonieri*, që mbeten të bëhen pjesë e një studimi të detajuar taksonomik në të ardhmen.

Efferalgan mbartte mikrokoke të verdha dhe portokalli G+ të grupuara si dhe streptokoke të bardha, G+ të vargje të gjata.

Efferalgani me kodeinë kishte një ngarkesë sipërfaqësore, ku binin në sy paketat tetraedrike të kokeve G+ dhe të bacilet fijezore të trasha G+ dhe të vendosura në vargje dhe me kapsula.

Detajimi i mësipërm tregonte qartë praninë e larmishme të ngarkesave bakteriale që lidhet me llojet e principeve aktive dhe lëndëve ndihmëse të secilit bar. Preparatet farmaceutike të mësipërme kanë vlera të ulta të aktivitetit të ujit kështu që shumica e ngarkesave mikrobiale duhet të jetë e karakaterit osmofil. Zhvillimi optimal i shumë ngarkesave bakteriale është i lidhur me vlera pothuaj neutrale të pH.

Vlerësimi mikrobiologjik i mostrave paraqitet edhe grafikisht në Figurën 52 dhe Figurën 53.
Edhe nga grafiket duket qartë dominimi i nagrkesave bakteriale në krahasim me myqet dhe majate në PDA.

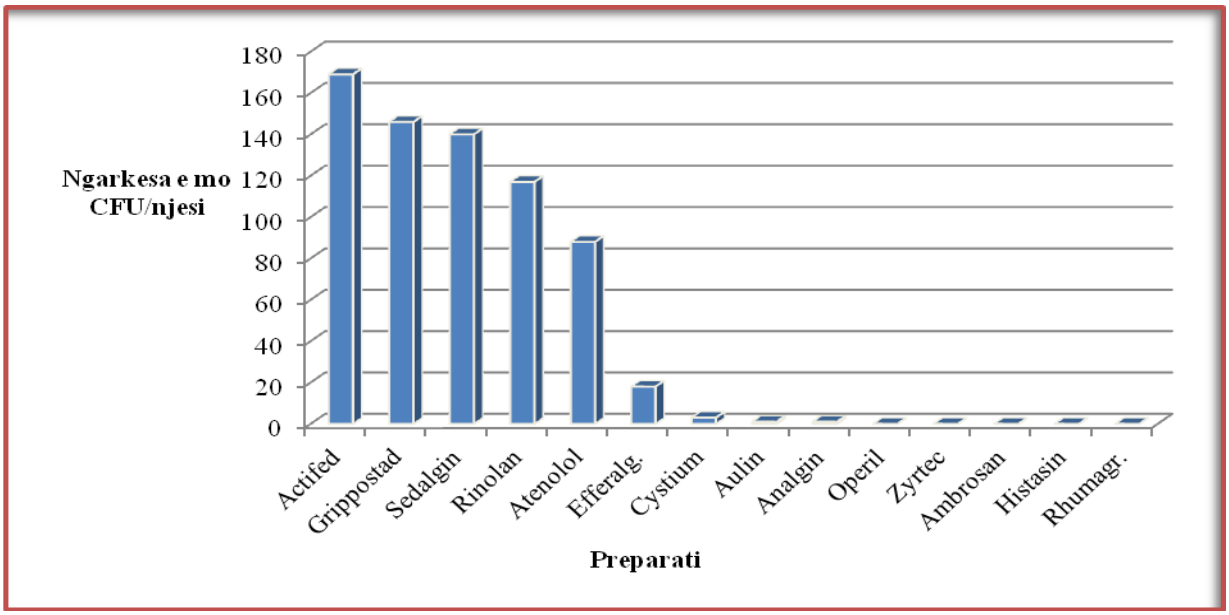


Fig. 52 Ngarkesat e mikroorganizmave te evidentuara tek kampionet e përzgjedhur terreni PCA

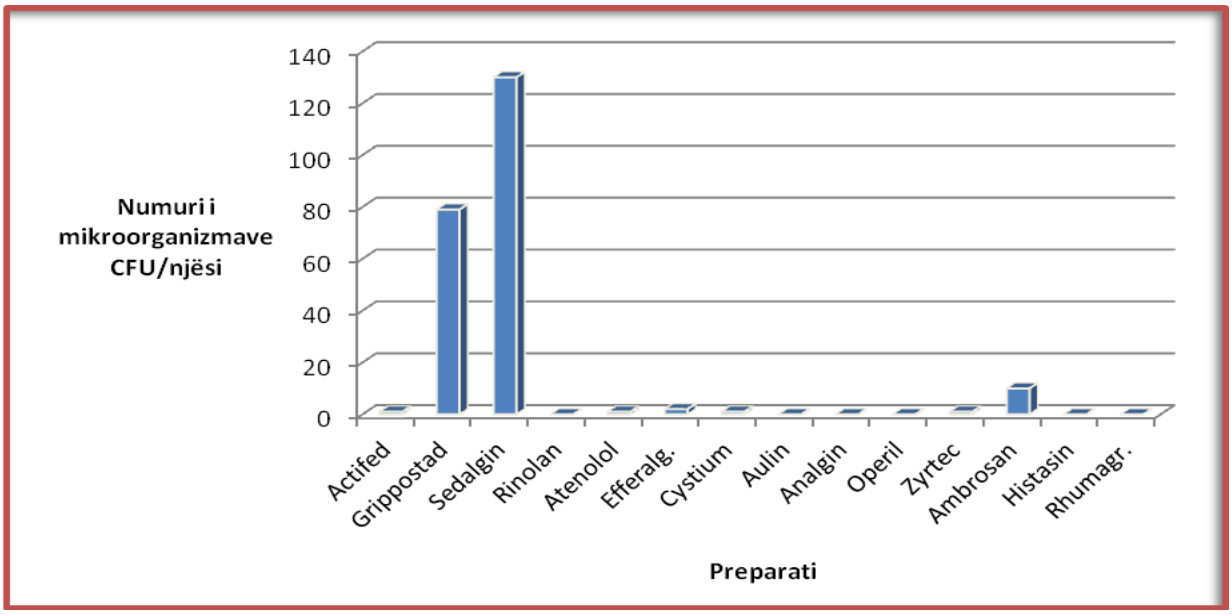


Fig. 53 Ngarkesat e mikroorganizmave te evidentuara tek kampionet e përzgjedhur terreni PDA

Në Figuren 54 paraqitet skematikisht ndikimi i principeve aktive tek reduktimi i ngarkesave totale mikrobiale deri pothuaj në nivel 0 për 6 preparate në studim me shkallë shumë të lartë përdorimi.

Operil	Histasinë	Zyrtec
•oxymetazolinë •ngarkesa - 0 CFU/njesi	•cetirizinë •ngarkesa-0 CFU/njesi	•cetirizinë •ngarkesa -1 CFU/njesi

Analginë	Cystium	Rhumagripp
•metamizol Na •ngarkesa - 1 CFU/njesi	•ekstarkt solidago •ngarkesa-4 CFU/njesi	•pseudoefedrinë •ngarkesa - 0 CFU/njesi

Fig. 54 Principet aktivë që zerojne ngarkesat mikrobiale

Sikurse shihet nga skema e mësipërme rastet e eliminimit të ngarkesave të mikroorganizmave janë të lidhura kryesisht me principet aktive, sepse lendet ndihmëse te karakterit aditiv ka raste që mund te favorizojne zhvillimin e ngarkesave per shkak te te qenit edhe burime C.

Shembull eshte amidoni si shtesë lidhëse apo strukturat karbohidrate të veshjeve e shtresave kufitare. Sikurse shihet i njejti princip në 2 preparate konfirmon rolin në eliminimin e ngarkeses- *cetirizina tek **Hystasin** dhe **Zyrtec**.*

2.2 EVIDENTIMI I NGARKESAVE MIKROBIOLOGJIKE NE TETE KAMPIONE TE PËRZGJEDHURA ME AFAT SKADENCE TE TEJKALUAR DUKE APLIKUAR MBJELLJEN ME GJURMË

2.2.1 KAMPIONATURA & METODOLOGJIA E APLIKUAR

Grupi në fjalë i eksperimenteve u realizua duke përdorur një kampionaturë prej tetë mostrash të marra perseri në tregun farmaceutik vendas - të sigurta dhe cilësore dhe të lëna deri në tejkalim të afatit të tyre të skadencës.
U konsiderua si grup më vehte i eksperimenteve, sepse lidhur me eksperiencen e provave të grupit të parë, në këtë rast u punua më tepër me gjurmë për të gjetur ngarkesat totale të mikroorganizmave. Kampionet ishin kryesisht produkte me përdorim të gjerë por më pak të

njohura. Konsiderohen të përdorura më tepër kohët e fundit nga njerëz te cileve u janë rekomanduar për zgjidhjen e problemeve të tyre shëndetësore nga farmacistë apo mjekë që njohin mirë tregun farmaceutik dhe barnat pa recetë që qarkullojnë në të si produkte të njohura e kontrolluara.
Midis tyre ka emra të rinj, por edhe preparate që janë përdur më herët-tipi i Bisolvon, i rekomanduar gjërësisht për të larguar pjesën e sputumit, sidomos kur influencat stinore shoqerohen me kollë dhe sekrecione. Metodologjia ish ajo klasike, e përshkruar më lart me detaje dhe me mbjellje me terheqje.
Qëllimi i përdorimit të tyre dhe principet respektive aktive paraqiten të detajuara në Tabelën 9, ku renditen mostrat e marra për analizë të karakterizuara referuar të dhënave bazë e të domosdoshme farmaceutike.

Tabela 9 Mostrat e përzgjedhura për vlerësim mikrobiologjik pas kalimit të afatit të skadencës - *Grupi ku mbizoterojne provat me gjurmë*

	Emri	**Principi aktiv**	**Formë doza**	**Kompania prodhuese**	**Data e prodhimit**	**Data e skadencës**	**Efekti farmakologjik**
01	**VOLTAREN**	Diclofenac sodium	Tabletë me veprim të ngadalshëm 100 mg	Novartis	-	**Tetor 2012**	Antiinflamator, antireumatizmal
02	**VALERIANA**	Ekstrakte te thata valeriane	Tabletë e veshura me film 30 mg	Medica AD	-	**Qershor 2009**	Sedativ (qetesues)
03	**METSIL FORTE**	Simethicone	Tabletë e përtypshme 80 mg	Bilim	Tetor 2009	**Tetor 2011**	Antiflatulent (lehteson simptomat nga prania e gazrave të tepërta në aparatin tretës)
04	**TROVACARD**	Atorvastatinë	Tabletë e veshur me film, 10 mg	Zentiva	-	**Prill 2012**	Ul nivelin e yndyrnave të pranishme në gjak
05	**VOGAST**	Lansoprazol	Kapsulë 30 mg	Actavis	Qershor 2008	**Qershor 2010**	Antiulçeroz

06	**BISOLVON**	Bromhexinë	Tabletë 8 mg	Boehringer Ingelheim	-	**Maj 2010**	Qetëson kollën përmes lehtësimit të nxjerrjes së sekrecioneve të shtuara në mushkëri
07	**HYDROCHLORTIAZID**	hidroklotiazid	Tabletë 25 mg	Profarma	-	**Shtator 2011**	Diuretik
08	**SEPTRIN**	Co-trimoxazole (trimethoprim + sulphamethoxazole)	Tabletë, 480 mg	GlaxoSmithKline	Qershor 2005	**Qershor 2010**	Antibiotik (në infeksione urinare, infeksione respiratore etj)

2.2.2. REZULTATET DHE INTERPRETIMI

Vlerësimi i ngarkesave mikrobiologjike totale paraqitet i detajuar për sejcilin bar te Tabelës 9 në në Tabelën 10, nga ku është bërë edhe llogaritja e ngarkesave mesatare për të formatura grafikët respektivë.

Tabela 10 Vlerësimi i ngarkesave mikrobiologjike të grupit të dytë të mostrave, me mbjellje me gjurmë

Nr	Emri	Terreni PCA ngarkesa (CFU/ nr.tab.)	Terreni PDA ngarkesa (CFU/ nr.tab.)	Ngarkesa e përgjithëshme
01	**VOLTAREN $_T$**	20 CFU/tabletë, koloni bakteresh të vogla me ngjyrë të verdhë	1 koloni *Aspergillus niger*/tabletë	21 koloni

02	**VALERIAN** $_T$	6 CFU/tabletë koloni bakteriale të pigmentuara të bardha të vogla 9 CFU/tabletë koloni bakteriale të pigmentuara të verdha të vogla 2 koloni myqesh *Penicillium spp.* dhe *Aspergillus flavus*	45 CFU/tabletë koloni bakteriale të pigmentuara, nga të cilat 5 me ngjyrë të bardhë dhe 40 me ngjyrë të bardhë në të verdhë	62 koloni
03	**METSIL FORTE** $_T$	63 CFU/ 3 tableta: - koloni bakteriale të pigmentuara, 56 koloni me ngjyrë të bardhë dhe 7 koloni me ngjyrë të verdhë - 1 kol. *Aspergillus versicolor* që ka ndryshuar ngjyrën e terrenit	1 CFU/3 tableta, koloni e vogël bakteriale, me ngjyrë të verdhë	65 koloni
04	**TROVACARD**	18 CFU/4 tableta: - 14 koloni me ngjyrë të bardhë dhe 4 koloni me ngjyrë të verdhë - 1 koloni *Penicillium cyclopium*	12 CFU/ 4 tableta: - Koloni bakteriale nga ku 11 koloni me ngjyrë të bardhë dhe 1 koloni me ngjyrë të verdhë - 1 koloni *Penicillium spp.*	31 koloni

04/1	**TROVACARD** $_T$	8 CFU/4 tableta: - 4 koloni të bardha dhe 4 koloni të verdha	23 CFU/ 4 tableta : - Koloni bakteresh shumë të vogla - 1 koloni myku e paidentifikuar	31 koloni
05	**VOGAST**	-	1 CFU/ 5 tableta: - Koloni e madhe myku *Aspergillus spp*	1koloni
06	**BISOLVON**$_T$	14 CFU/3 tableta, 13 koloni bakteriale te verdha te vogla dhe 1 koloni e vogel e bardhe	-1 koloni bakteri e vogel, e bardhe. -1 koloni *Penicillium spp.,* -1 koloni *Aspergillus niger* -1 koloni *Aspergillus terreus*	18 koloni
07	**HYDROCHLORTIAZID** $_T$	-142CFU/3 tableta, 104 koloni te vogla bakteriale me ngjyre te verdhe dhe 38 koloni me ngjyre te bardhe - 1koloni *Aspergillus spp*	-2 CFU/3 tableta, koloni te vogla em ngjyre te bardhe - 1 koloni *Aspergillus flavus* me eksudate	146 koloni
08	**SEPTRIN** $_T$	- 1 CFU/3 tableta 1koloni *Aspergillus spp. qe* ndryshon terrenin	-	1 koloni

Shënim:

1. Përzgjedhja e tabletave për mbjelljen në terren është bërë në varësi të madhësisë së tabletave dhe karakteristikave strukturore të tyre (në ato raste kur tabletat rrëshqisnin lehtësisht mbi terren provat u bënë me tërheqje (mbjellje me gjurmë), për tabletat që " ngjiteshin" me terrenin mbjellja u bë në kontakt me tabletat).

2. Në Tabelën më sipër shënja "T" pas emërtimit të preparatit i korespondon mbjelljeve me gjurmë.

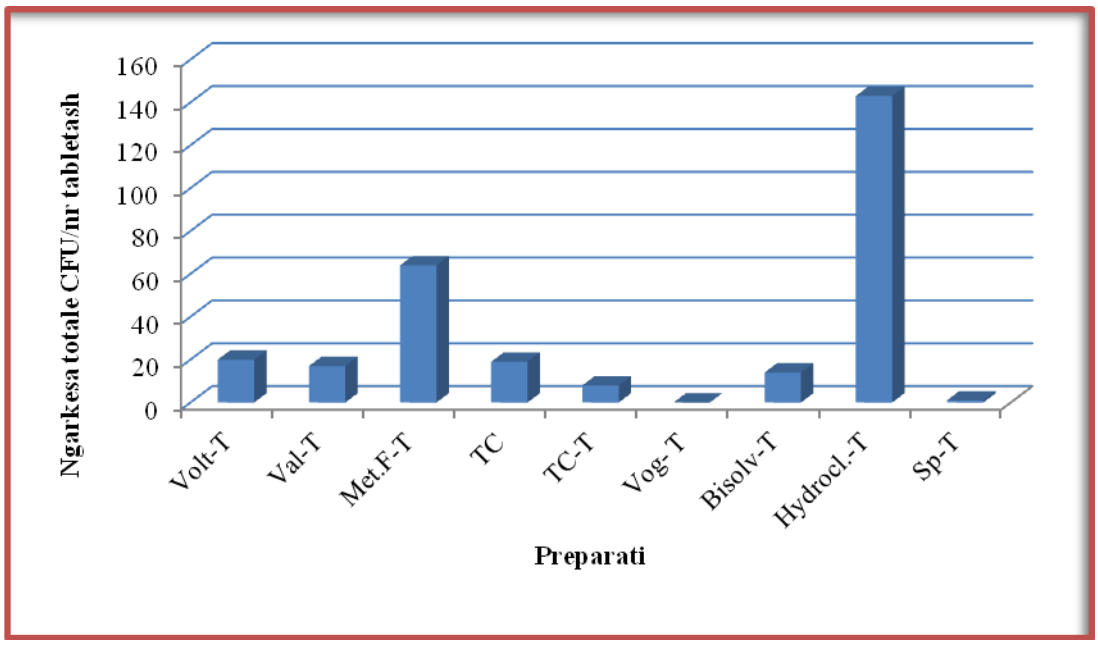


Fig. 55 Ngarkesat e mikroorganizmave te evidentuara tek kampionet e përzgjedhur të grupit me gjurmë -terreni PCA

Sikurse shihet nga grafiku, ka mostra qe rezultojne me ngarkese minimale mikroorganizmash si në rastin e ***Voqast*** dhe ***Septrine:***

- principi aktiv i ***Voqast***- *Dexlansoprazol* dhe *Lansoprazol*,

- principi aktiv i ***Septrines*** - *sulfamethoxazole* dhe *trimethoprim*, që se bashku njihen si *co-trimoxazole* dhe qe jane antibiotikë me veprim shume të fuqishëm ndaj ngarkesave bakteriale, prandaj edhe rezultati është si më sipër.

Ngarkese te madhe paraqet ***Hydroclortiazid*** dhe ngarkesa pothuaj te njejta grupi i ***Voltaren, Valeriana*** dhe ***Trovacard*:**

- ***Valeriana***- eshte preparat i perftuar nga bima *Valeriana officinalis*, qe reflekton nje ngarkese, pavaresisht nga perpunimi teknologjik, te ndare ne 2 grupe-ngarkesat e vijne prej ekstraktit bimor dhe qe duhet te jene relativisht te kufizuara per shkak te pranise se vajrave esenciale dhe ngarkesa nga perpunimi teknologjik ku valeriana nuk ka ne prodhim shkallen e aseptizimit te preparateve tip *Vogast* apo *Septrine*.
- ***Voltaren***-ka princip aktiv *diklofenak Natriumi*

- ***Trovacard***- ka princip aktiv *atorvastatinen* dhe eshte reduktues i permbajtje se myqeve

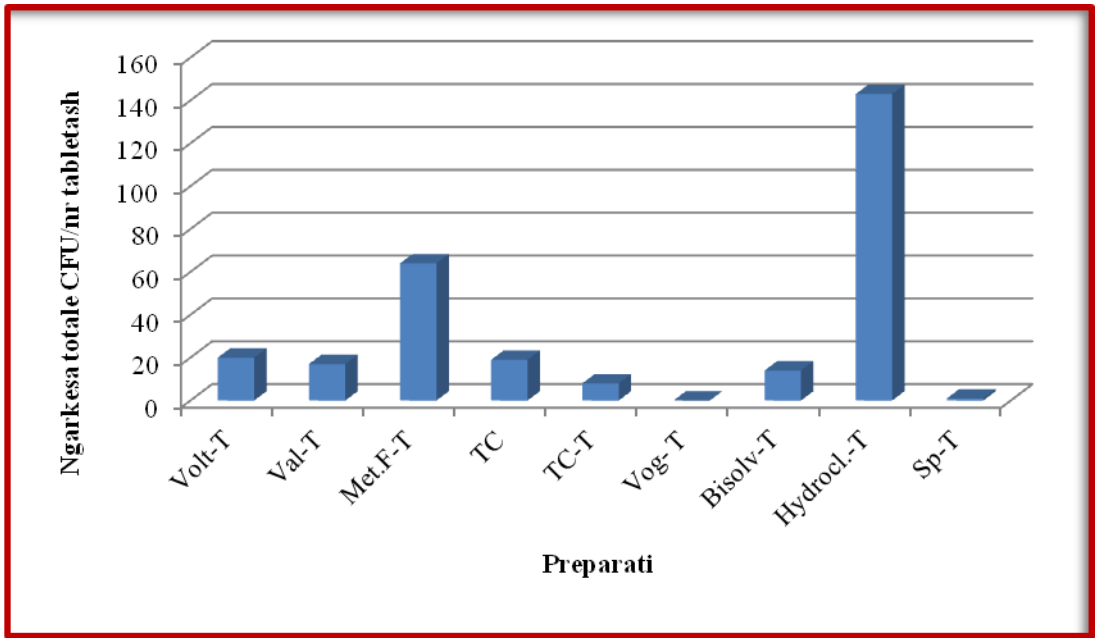


Fig. 56 Ngarkesat e mikroorganizmave te evidentuara tek kampionet e përzgjedhur të grupit të dytë -terreni PDA

Sikurse shihet nga grafiku i Figurës 56 ka një dominancë të ngarkesave të zhvilluara në PDA, kryesihst maja dhe myqe por edhe baktere që pranojnë përbërësit e këtij terreni, tek ***Hydroclortiazid*** dhe ***Metsil Forte***.

2.3 VLERËSIMI I NGARKESAVE MIKROBIOLOGJIKE TEK PREPARATE FARMACEUTIKE FAZA TË LËNGËTA NË RUAJTJE-PROVA PER STUDIME KRAHASUESE

2.3.1 KAMPIONATURA & METODOLOGJIA E APLIKUAR

Në grupin e trtë të eksperimenteve janë marrë në shqyrtim preparate në formë të lëngët – shurupe. Këto kanë si veçanti faktin qe janë analizuar në kuadër të një punimi analog 1 vit më parë dhe

janë analizuar sërisht pas ruajtjes për një vit në kushtet që përshkruhen në informacionin shoqërues të tyre. Kjo ka mundësuar kryerjen e një vleresimi krahasues.
U përzgjodhën 7 preparate farmaceutike fazë e lëngët, në disa raste me përmbajtje të lartë karbohidratesh dhe shtesa polisaharide.
U përdorën të njejtat teknika mikrobiologjike, duke filluar që nga përgatitja e mostrave deri tek analiza përfundimtare e ngarkesave.

2.3.2 REZULTATE DHE INTERPRETIME

Për të mundësuar krahasimin e rezultateve, në Tabelën informuese 11 paraqiten edhe rezultatet e përftuara në 2012 dhe të krahasuara me ato 2013.

Tabela 11 Vlerësimi krahasues i ngarkesave mikrobiologjike te shurupeve ne vitin 2012 dhe 2013

	Emri	Data e skadences	Vleresimi I - Qershor 2012	Vleresimi II- Qershor 2013
01	DALERON	Janar 2013	PCA-3 Koloni bakteriale	PCA-55 koloni bakteriale (20 te pigmentuara me ngjyre uthull dhe portokalli)
02	DALERON	Mars 2014	PCA-5 koloni bakteriale , bacile te pigmentuara te verdha	PCA-20 koloni bakteriale te pigmentuara portokalli
03	FLONIDAN	Prill 2014	PCA-180 kokobacile te levizeshme	PCA -36 koloni mesatare me ngjyre pjepri; (1 me ngjyre te bardhe dhe 1 e verdhe pas dy jave) PDA -1koloni maja pas 2 jave ruajtje
04	FLONIDAN	Prill 2015	PCA-7 koloni bacile te gjata tef ryra et levizeshme	-
05	RINOLAN	Gusht 2012	0	0
06	PIKOVIT	Janar 2012	4 koloni bakteriale	0

07	**PIKOVIT**	Qershor 2012	1 koloni bakteriale	0

Rezultatet paraqiten edhe ne grafikun e Figurës 57

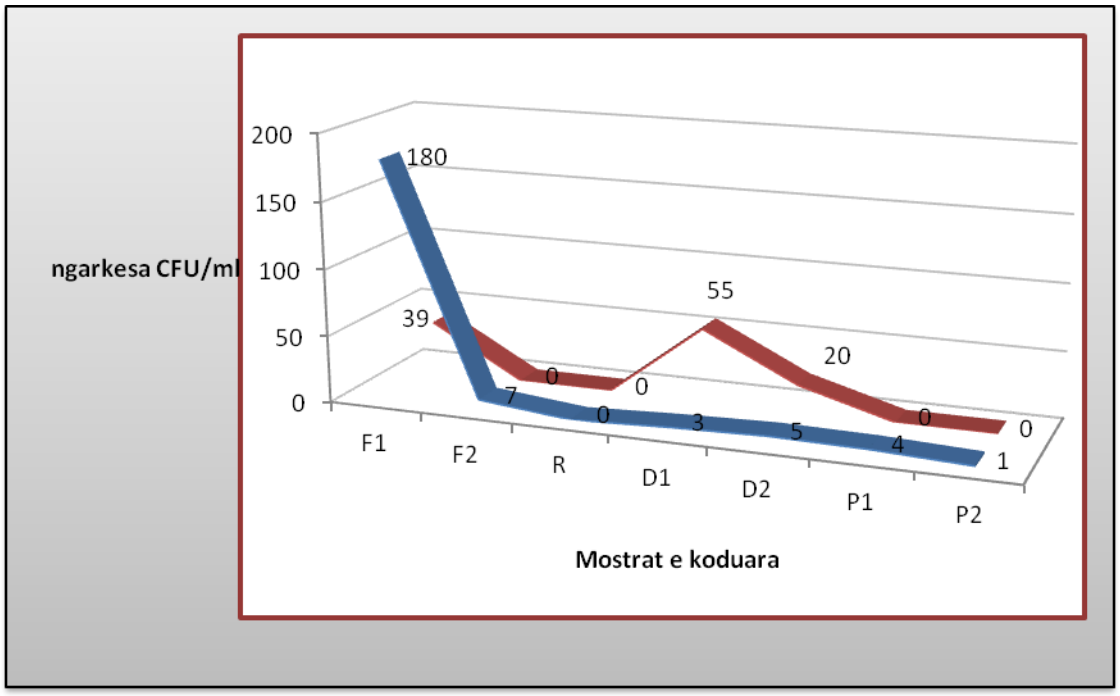


Fig.57 Mostrat e koduara -faza të lëngëta dhe ndryshimi i përmbajtjes së mikroorganizmave pas 1 viti

Sikurse shihet nga grafiku interpretimi i rezultateve të marra është si më poshtë:

- Pothuaj në të gjitha rastet cfaqet një rritje ngarkese me kalimin e kohës. Kjo rritje, duke patur parasysh që format e lëngëta të analizuara kanë presion te lartë osmotik për shkak të perqindjes së lartë të karbohidrateve, nuk është aq e madhe sa mund të pritej në mostra me përqindje mesatare karbohidratesh.

- Dominojnë pas një viti koke rezistente dhe më pak bacile të levizeshme, kjo mund të konsiderohet si pikë qe kerkon vleresim dhe interpretim ne grupe te reja analizash.

- Rasti i mostres Flonidan 1 ku ka patur me shume ngarkese dhe aktualisht ajo ka zbritur me 1/6 e ngarkeses së 2012 duhet te lidhet me faktin qe koloni me pak rezistente nuk kane perballuar substratin faze e lenget shurup dhe me pas kane mbijetuar vetem format rezistente dhe të përshtatura me terrenin. Ngarkesa e madhe e gjetur në moster në 2012 edhe në momentin e analizimit është konsideruar e dyshimtë për nga numuri i madh,

ndofta ka patur një transmetim te ngarkesës prej paketimit ose mjedisit në kohën kur kryhej analiza.

- Pikovitet paraqesin ngarkesa bakteriale shumë të kufizuara në të dy vitet bile mund të konsiderohen rastësore dhe tashmë vlerat pothuaj 0 konsiderohen të konfirmuara pasi pikovitet në 2012 jane analizuar 2 herë.

- Bie në sy fakti që pavarësisht nga au e lartë dhe sheqeri i pranishem, myqet dhe majatë janë pothuaj të paperfillëshme, pra osmofile të grupit të *Ascomyceteve* pothuaj nuk ekzistojnë. Sigurisht që kjo konfirmon një siguri në përdorimin e shurupit brenda afatit të skadences.

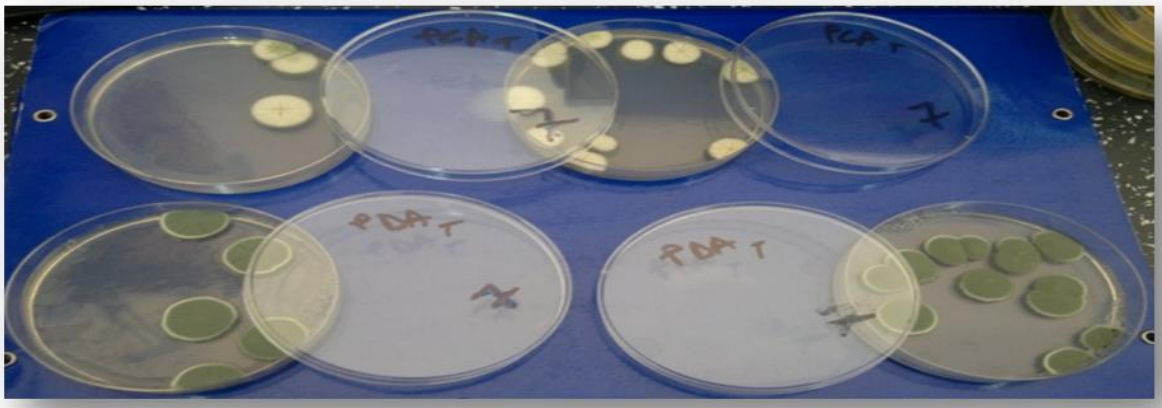
- Te dy Daleronet, edhe ai jashte afatit te skadences cfaqin rritjen më të dukshme të ngarkesave krahasuar me mostrat e tjera ne kontroll.

2.3.3 PARAQITJA E NGARKESAVE MYKORE-INTERPRETIMI

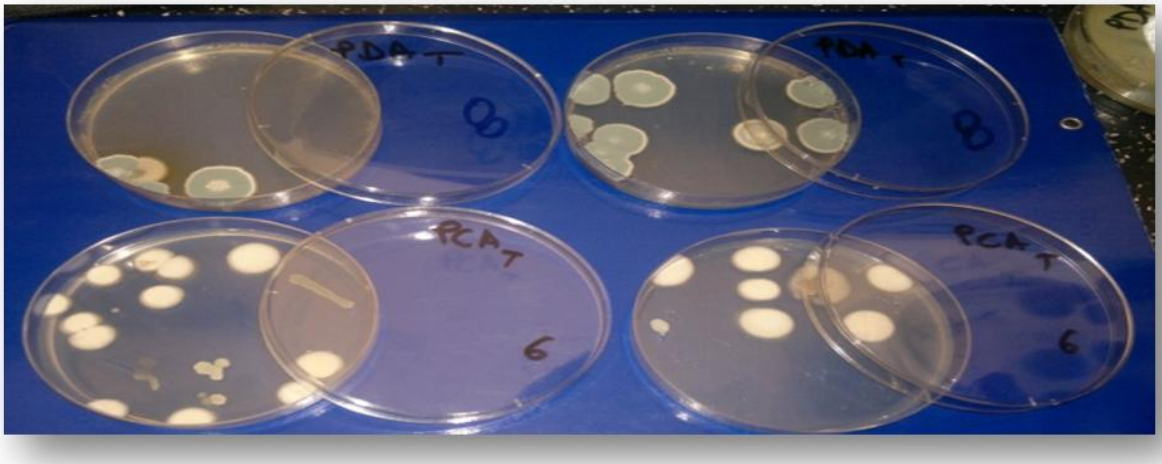
Pas evidentimit dhe analizimit te ngarkesave totale, grupi i punes u perqendrua ne ngarkesat mykore pasi ato paraqesin njëkohesisht ngarkesë ndotëse por edhe epifite. Përqëndrimi tek myqet u be për të pasur mundësi izolimi dhe identifikimi të kulturave me interes edhe sepse meqenese preparatet farmaceutike paraqesnin ngarkesa te vogla, zhvillimi i kolonive te myqeve i shperndare dhe me koloni te veçuara mire nga njera tjetra ofronte muindesi seleksionimi e izolimi si dhe më pas, koleksionimi.
Duke qene se shume nga keto preparate ofrojne principe aktive inhibuese te ngarkesave bakteriale, përdorimi i terreneve të veçanta dhe veprimi i principeve aktive pengojne shoqerimet bakteriale te myqeve. Pamjet e kolonive mykore të izoluara paraqiten në Figurën 58. Kolonite e selektuara jane aktualisht ne proces pastrimi dhe identifikimi. Një pjesë e tyre janë vecuar edhe për tu përdorur në prova reduktimi duke përdorur inhibues të përzgjedhur sintetikë dhe natyrorë.

Speciet dominante të Figurës 58-a, b, c renditen si më poshtë:

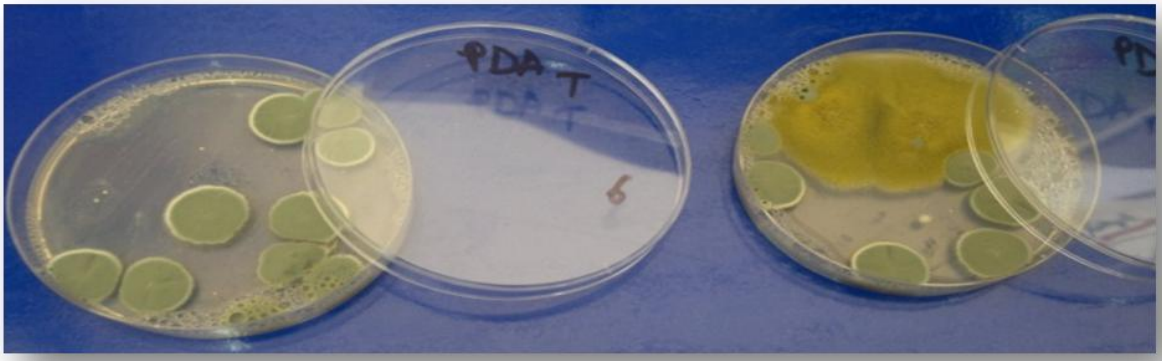
- *Penicillium spp.*
- *Aspergillus flavus*
- *Aspergillus terreus*
- *Crysonilia sytofila*
- *Mucor hiemali*



(a)



(b)



(c)

Fig. 58 Ngarkesat mykore te evidentaura ne PDA ne proces pastrimi (kaluar me pas ne izolim dhe identifikim) -terreni PDA

2. 4 PËRFUNDIME DHE SUGJERIME PËR EKSPERIMENTET E KAPITULLIT II

Nga grup eksperimentet e Kapitullit II u arritën disa përfundime të rëndësishme të cilat shërbyen shumë edhe për të planifikuar e realizuar eksperimentet më tej, sidomos në drejtim të përcaktimit të kampionaturës dhe përqëndrimit në grupe të vecanta mikroorganizmash.

- Në një pamje të parë, referuar proceseve teknologjike të përftimit të barnave, që shpesh herë shoqërohen me procese tharje, ulje të aktivitetit të ujit, presim, kapsulim, tabletim, sterilizim, etj. pritshmeria për prani të ngarkesave të përgjithshsme të mikroorganizmave ishte e vogël dhe realisht janë identifikuar një numur i kufizuar ngarkesash të mikroorganizmave të cilat ose janë karakteristike te llojit të preparatit ose të shtuara në preparate të hapura, të përdorura në pjesë, apo të skaduara.
- Nga identifikimi i thjeshtë i disa ngarkesave prania e tyre është e lidhur edhe me principin aktiv përkatës ose lëndët ndihmëse-shembull nuk ka ngarkesa bakteriale tek Azatrili që ka princip aktiv antibiotikun azitromicine.
- Në shurupet me përmbajtje shumë të lartë sheqeri ka inhibim të pranisë së ngarkesave mykore pavarësisht nga fakti që sheqeri shërben si burim C sepse ndryshojnë vlerat e presionit osmotik qe shkatërron membranat e qelizave.
- Në një pjesë të mirë të shurupeve dominojnë ngarkesa bakteriale te baktereve të pigmentuara me ngjyrë te verdhë që në mikroskop cfaqen si bacile Gr+.
- Në disa raste janë vrojtuar koke të grupuara si tek Pikoviti dhe bacile te shkurtra që duhet të identifikohen me tej.
- Sugjerohet nje kontroll i plote i Pikovitit dhe suplementeve te ngjashem te markave te tjera sepse rezultatet e dala, referuar edhe permbajtjes se tij, jane shume te favorshme per zhvillim ngarkesash te mikroorganizmave.
- Sugjerohen studime krahasuese midis suplementeve multivitaminikë dhe formedozave respektive të ngurta (tableta multivitaminë)
- Preparatet me të njejtin princip aktiv si Rinolani dhe Flonidani japin pothuaj te njejten pamje të shpërndarjes së ngarkesave. Deri në këtë nivel studimi ka nje ekuivalencë në shkallën e ndotjes mikrobiale. Kjo gjë sugjeron studime të tjera te preparateve të ngjashme midis tyre, për të parë rolin e principit aktiv dhe ndryshimet që vijnë prej lendeve ndihmëse të pranishme, sidomos substancave sheqerore.
- Krahasimi midis shurupeve dhe formë dozave të ngurta tregon një afinitet më të madh të ngarkesave tek shurupet dhe kjo është në përputhje me pritshmëritë fillestare. Kështu sugjerohet që të bëhen krahasime midis shurupeve dhe formave të ngurta respektive (e njejta marke dhe me të njejtin princip aktiv)
- Diferencimi midis llojeve ndotës të mikroorganizmave dhe atyre epifitë nuk mund të bëhet aktualisht, pasi duhet në ripërsëritje e testeve mikrobiologjike mbi të njejtat kampione.
- Dominojnë **bakteret gram +** dhe myqet e gjinive ***Aspergilus*** e ***Penicilium.***Në një rast preparati brenda afatit të skadencës u evidentuan koke të grupuara të tipit ***Stafilokok*** – bakter pathogjen. Preparati aktualisht është në ruajtje.

KAPITULLI III

EKSPERIMENTET, REZULTATET DHE INTERPRETIMI

3.1 STUDIM I THELLUAR I NDOTËSVE MIKROBIOLOGJIKË TË PREPARATEVE FARMACEUTIKË TË PËRZGJEDHUR

Ndërtimi i këtij grupi eksperimentesh u bazua në një eksperiencë disa vjecare 2011-2013, ku aspektet mikrobiologjike te evidentimit, izolimit, pastrimit dhe identifikimit të ngarkesave mikrobiologjike me rëndësi industriale apo thjesht ngarkesave ndotëse me karakteristika specifike u shfrytëzuan duke patur për qëllim zbulimin e mikroorganizmave epifite dhe atyre të shtuar, popullatave të vecanta si dhe mundësinë e inhibimit të zhvillimit të tyre përmes përdorimit të inhibuesve sintetikë dhe natyrorë të njohur në detaje ose të provuar vetëm në mënyrë rastësore. Bashkëpunimi midis kimistëve, mikrobiologëve dhe farmacistëve krijoi mundësinë e njohjes edhe të popullatave mikrobiale shumë të rralla por me rëndësi në vecantë që shfrytëzonin si substrate preparate të vecanta farmaceutike të grupeve dhe karakteristikave të ndryshme, ku si rezultat i pranisë së polisaharideve, kriprave, vitaminave dhe përbërësve të tjerë mund të zhvilloheshin si ngarkesa normale, por edhe problematike apo të tipit ndotës, si dhe të evidentoheshin grupe specifike mikroorganizmash. Në këto grupe bënin pjesë maja, myqe por edhe baktere-bacile, pathogjene, ndotës rrethanorë, etj.

Bazuar në eksperiencën më sipër, eksperimentet e këtij kapitulli patën për qëllim:

- një studim të thelluar të ndotësve mikrobiologjikë të pranishëm në disa preparate të përzgjedhur farmaceutikë, të kodifikuar dhe përdorur si lëndë për izolim mikroorganizmash-baktere, maja dhe myqe;
- përcaktimin e ngarkesave në sipërfaqe ku potencialisht ka tendenca për krijim biofilmash si rasti i zonave të viaskuara të tapave të shurupeve, pjesë të paketimeve të preparateve farmaceutike, etj.
- shfrytëzimin e ngarkesave të izoluara pas përcaktimit të numurit të përgjithshëm në CFU/njësi, për të krijuar një rrjet të dhënash mbi mikroorganizmat kryesorë të pranishëm në preparatet farmaceutike të zgjedhura, duke krahasuar llojet e gjetura me ato të identifikuara në punimet e mëparëshme të ngjashme;
- grupimin e ngarkesave specifike, në rastin tonë bakteret e pigmentuara që pak janë studiuar deri tani dhe krijimin e mundësive të identifikimit të tyre edhe prej burimeve të tjera (referuar literaturës bashkëkohore kryesisht substrate që ofrojnë ngarkesa të tilla janë ujrat e rrjetit dhe rrjedhje ujore në pikat kritike të sistemeve të shpërndarjes).
- trajtimin e ngarkesave të tilla në kushtet e rritjes eksponenciale të tyre me antimikrobialë të përzgjedhur sintetikë dhe natyrorë duke patur për qëllim studimin e sjelljes së mikroorganizmave të identifikuara plotësisht apo pjesërisht ndaj veprimeve inhibuese të substancave më sipër.
- përcaktimin qartë të veprimit inhibues jo vetëm në procesin e rritjes së mikroorganizmave, por edhë në karakterstika të vecanta të specieve në studim, psh. ndikimin në zhvillimin e substancave kromofore që përbëjnë pigmentet e mureve qelizore, në proceset e sporulimit në zhvillimet e shtrira por të dobëta të makrokolonive në studim, etj.

- antimikrobialët e përdorur natyrorë, kryesisht ekstrakte bimësh mjekësore në ruajtje janë përcaktuar qartë në punim si për nga lloji ashtue dhe mënyrat e përdorimit, për të mundësuar më pas edhe studime krahasuese me të tjerë inhibues natyrorë me karakteristika të vecanta dhe me rrugë të tjera të përftimit me ekstraktim.
- antimikrobiali sintetik- vibramicina-grup i doxacilinës fillimisht u zhvillua në terren te ngurtë të përzgjedhur PCA dhe PDA për të qënë të sigurtë që nuk mbartte ngarkesa shtesë të cilat do të " kontaminonin" shtamet mikrobiale të përdorura për provat me atë inhibues.

Nga rezultatet e përftuara, të përpunuara dhe interpretuara në këtë pjesë u arritën përfundime me shumë vlerë, të paraqitura në fund të Kapitullit, jo vetëm për mikroorganizma që shfrytëzojnë si substrate për rritje preparatet farmaceutike por edhe për sjelljen e tyre ndaj inhibuesve që u çfaqën shumë aktivë në të gjitha provat e bëra.

3.1.1 KAMPIONATURA & METODOLOGJIA

Materialet për kryerjen e punës eksperimentale përfshinë:

- Preparate të përzgjedhura farmaceutike të cilat në grupin e parë të eksperimenteve, në tabelat përkatese janë të identifikuara me të gjitha detajet, përfshi edhe datën e tyre të skadencës dhe principet aktive apo lëndët shtesë të rëndësishme.
- Një antimikrobial sintetik kryesor, vibramicinën me princip aktiv doxaciline, edhe ky me karakteristika të detajuara në grupin e eksperimenteve ku u përdor.
- Antimikrobialë natyrorë-kryesisht ekstrakte bimore, të ekstraktuar me CO2 në cikle të treta dhe të nënta dhe të ruajtura në hekzan inert ndaj veprimit inhibues të provuar në eksperimentet e një viti më parë.
- Antimikrobiali natyror - lëng boronice me një afat shumë të shkurtër skadence dhe me nivel fare të ulët, poithuaj të papërfillshëm konservanti, prodhuar në Kosovë, ku njihet mbledhja dhe shfrytëzimi i boronicës si dhe prodhimi i lëngjeve të saj me konservantë dhe lëngjeve të freskët. U përzgjodh lëngu i boronicës pasi shumë studime në vendet e Ballkanit tashmë janë fokusuar në përdorimin e këtij lëngu edhe për veprimin antioksidant por edhe për veprimin inhibues ndaj popullatave ndotëse mikrobiologjike. Punime të tilla janë realizuar kohët e fundit në Maqedoni, Sërbi, Kroaci, etj. dhe janë publikuar edhe në Aktivitetet dhe Revistat Shkencore të Vitit 2014 (shëmbull-(CEFOOD-maj 2014).

Në materialet e përdorur një vend të vecantë zënë terrenet standarde të zhvillimit të mikroorganizmave-terreni "nutrient broth"; terreni PCA për zhvillimin e baktereve në përgjithësi, ngarkesave totale dhe baktereve të pigmentuara sidomos atyre nga substrate-preparate farmaceutike të lëngëta dhe uji i rrjetit; terreni CAPEK dhe PDA për zhvillimin e majave dhe myqeve-si gjithmonë u përdor terreni PDA pasi ai krijonte mundesinë e zhvillimit të mirë edhe të majave edhe të myqeve; terreni SABOURAUD-dextroz-agar që u përdor fillimish, por që më pas u zëvëndësua nga PDA pasi ky i fundit rezultoi i suksesshëm edhe në kolonitë e rritura në SABOUROAUD. ndërkohë që në fillimet e punës eksperimentale përzgjedhja e terreneve të rritjes bazohej edhe në eksperiencën e punimeve analoge në botë, të cituara në Referenca, në këtë kapitull përzgjedhja u bë bazuar në eksperiencën konkrete të fazave të vetë këtij studimi.

Metodat e përdorura ishin ato të zbulimit dhe identifikimit të kolonive të izoluara përmes teknikave të njohura mikrobiologjike-kryesisht teknikat klasike të izolimit, pastrimit dhe identifikimit. Nga teknikat kryesore u përdorën:

- metoda e mbjelljes në terren të lëngët në tuba për të përftuar rritjen e kolonive të lëngëta të baktereve të pigmentuara para provave të mbjelljes në terren të ngurtë dhe trajtimit me inhibues natyrorë e sintetikë dhe zhvillim 48 orë në 28^0C në termostat.
- metoda e hollimeve të njëpasnjëshme për të evidentuar llojet mikrobiale të preparateve farmaceutike të përzgjedhura.
- testi Kirby Bauer (metoda e difuzionit ne disk) për të provuar inhibimin duke përdorur disqe Machery Nagel (testi u aplikua direkt ose i modifikuar në varësi të mbjelljes së kulturave të lëngëta apo të ngurta në pjata Petri dhe vecorive qe ato ofronin, psh në kulturat e lëngëta u bënë matje direkte të njollave të inhibimit dhe kolonive të patrajtuara, në raste të tjera u bënë krahasime midis diametrave të makrokolonive të mbjella.
- metodat mikroskopike te vrojtimit te makrokolonive dhe proceseve te sporulimit për të identifikuar disa lloje mikroorganizmash kryesisht grupi i bacillve, kokeve dhe majaja *Rhodotorula spp.*
- *ngjyrosja sipas Gramit për të evidentuar në raste të vecanta bakteret Gr+ dhe Gr-.*

Metodat mikrobiologjike u përdorën të përzgjedhura sipas fazave të eksperimenteve dhe hollësi për aplikimin e tyre jepen për cdo fazë. Po kështu në cdo grup përshkruhen me detaje mënyrat e veprimit, sasia e antimikrobialëve të përdorur dhe mënyrat e aplikimit të testit Kirby Bauer.
Duke qënë se hap pas hapi mundësitë e aplikimit të testeve zgjeroheshin për shkak të mikroorganizmave të evidentuar, kryesisht u punua me prova ndaj mikroorganizmave që paraqesnin interes-grupi i ndotësve pathogjenë të dobët ose jopathogjenë-Bacilet-*Bacillus megatherium;* ndotësit e pigmentuar të grupit të *Serratia spp., Flavobakteret, etj.*

Në nënkapitujt më poshtë me shumë hollësi bëhet paraqitja e grup eksp[erimenteve dhe rezultateve respektive me interpretimet përkatëse.

3.2 VLERËSIMI I NGARKESAVE MIKROBIOLOGJIKE I SHURUPEVE NE RUAJTJE & SISTEMIT TË TYRE "PAKETIM"

Në produktet farmaceutike, faza të lëngëta të pasura me karbohidrate-grupi i shurupeve me përdorim të zgjatur dhe periodik, u bë përzgjedhja e disa llojeve, të mbajtur për kohë të gjatë ne kushtet e ruajtjes shtëpiake, në temperaturë të ulët por jo të mbyllura hermetikisht. Pas 2 muajsh ato u analizuan nga ana mikrobiologjike për të krijuar një ide mbi ndryshimin e ngarkesave mikrobiologjike-rritje per shkak të ruajtjes apo reduktim për shkak të veprimit të osmofilitetit të përbërjes së fazës së lëngët. Ngarkesa fillestare e identifikuar për dy shurupe, Ascorgem dhe Daleron u përcaktua në 2 terrene PCA dhe PDA duke bërë analizën mikrobiologjike të fazës së lëngët shurup, shishes se qelqit, tapave respektive të viaskuara dhe paketimit të jashtëm – karton i përpunuar i shtresëzuar. Rezultatet e kontrollit të ngarkesave për 24 dhe 96 orë paraqiten në Tabelën 12 dhe Tabelën 13, më pas të përpunuara në Figurat 59 dhe 60.

Tabela 12. Ngarkesa mikrobiologjike e përcaktuar në shurupet në ruajtje në terren PCA

Nr	Pjesa e analizuar	Terreni i kultivimit	Ngarkesa pas 24 orë (CFU/ml dhe ose g)	Ngarkesa pas 96 orë ((CFU/ml dhe ose g)
1	***Ascorgem (shurup)***	PCA	0	0
2	***Ascorgem (shishe)***	PCA	360	530
3	***Ascorgem (tapa)***	PCA	209	192
4	***Acorgem (paketim)***	PCA	0	45
5	***Daleron (shurup)***	PCA	0	1
6	***Daleron (shishe)***	PCA	4	12 (1 koloni myku)
7	***Daleron (tapa)***	PCA	3560	pn
8	***Daleron (paketim)***	PCA	81	145

Për të diskutuar rezultatet e përftuara u bë edhe paraqitja grafike e tyre si më poshtë.

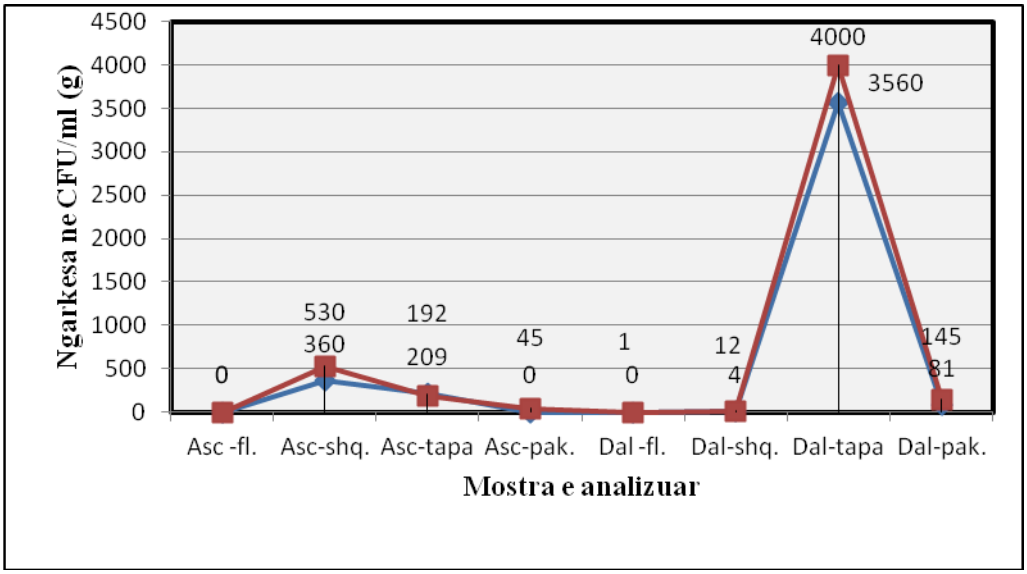


Figura 59 Paraqitja grafike e ngarkesave në mostrat e analizuara(kultivim në PCA)

Në grafikun më sipër me ngjyrë blu paraqitet ecuria e pranisë së ngarkesave pas 24 orësh dhe me ngjyrë të kuqe pas 96 orësh.
Duke qënë se ndryshimi i ngarkesave të përgjithëshme pas 24 orësh bëhej shumë ngadalë, u përzgjodh kontrolli pas 96 orësh, ku duket një rritje e lehtë dhe e justifikuar e ngarkesave. Pas 96 orësh nuk pati më ndryshim ngarkesash. Kjo ecuri u ruajt edhe me përdorimin e terrenit PDA (Tabela dhe Figura më poshtë).

Tabela 13. Ngarkesa mikrobiologjike e përcaktuar në shurupet në ruajtje në terren PDA

Nr	Pjesa e analizuar	Terreni i kultivimit	Ngarkesa pas 24 orë (CFU/ml dhe/ose g)	Ngarkesa pas 96 orë (CFU/ml dhe/ose g)
1	***Ascorgem (shurup)***	PDA	0	1
2	***Ascorgem (shishe)***	PDA	0	187 (2 myqe)
3	***Ascorgem (tapa)***	PDA	249	4000
4	***Acorgem (paketim)***	PDA	1	169
5	***Daleron (shurup)***	PDA	0	2
6	***Daleron (shishe)***	PDA	0	20
7	***Daleron (tapa)***	PDA	2760	2760
8	***Daleron (paketim)***	PDA	1	136

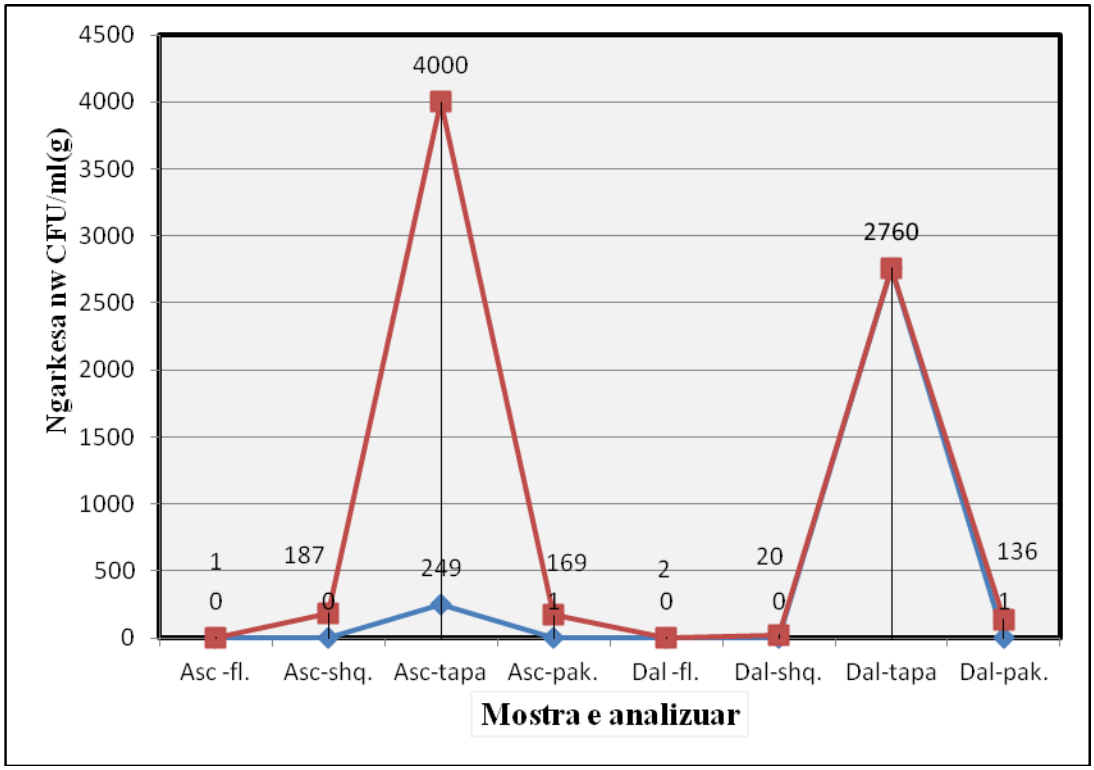


Figura 60 Paraqitja grafike e ngarkesave në mostrat e analizuara (kultivim në PDA)

Referuar Tabelave dhe Grafikëve më sipër arrihen këto përfundime:

- Ngarkesat dominante janë ato bakteriale dhe megjithese shurupet përmbajnë doza të konsiderueshme sheqeri, osmofiliteti i tyre redukton praninë e majave të karakterit mezofil, (janë izoluar vetëm disa koloni të vecuara majash, në proces identifikimi).
- Ngarkesat mykore të izoluara ishin vetëm 3 koloni të grupit të *Fungi imperfecti*- ndotës rrethanorë.)
- Ngarkesat duan kohë të zhvillohen për shkak të pranisë së principeve aktive dhe kohë e qëndrueshme për izolimin e të gjitha ngarkesave rekomandohet nga 72-96 orë inkubimi në 28^0C.
- Ecuritë grafike tek PCA dhe PDA ndjekin të njejtën lakore.
- Identifikohet prani e lartë e ngarkesave bakteriale tek tapat e viaskuara dhe kjo dëshmon për krijimin e biofilmave, të cilët kanë qënë rezistentë tek shurupet e hapura dhe kanë krijuar ne to falë edhe përqëndrimit të lartë të sheqreve shume forma rezistente jo më në trajtën e qelizave të vecuara port e grupeve ët qëndrueshme në kushtet e fazave të adezionit, faza të cilat janë të spjeguara edhe teorikisht.
- Fazat e lëngëta edhe në procesin e ruajtjes ofrojnë ngarkesë pothuaj të papërfillëshme tek të dy format e shurupeve-kjo lidhet me mënyrën e prodhimit që përfshin teknikat e trajtimit aseptik dhe përdorimin e konservantëve antibakterialë si dhe faktin që tretësira të përqëndruara e kanë shumë të vështirë të ofrojnë mjedis të përshtatshëm për të stimuluar ngarkesa të pranishme por edhe rezistente.
- Nga interpretimet më sipër është e qartë që ndotësit janë kryesisht ngarkesa mjedisore bakteriale që përfitojnë prej mbylljeve jo hermetike dhe që mund të konsiderohen ngarkesa të shtuara si dhe koloni të veçuara, pak të zhvilluara në shurupet e mbyllura, por që shumohen me kalimin e kohës duke përdorur burimet e C të vetë mostrave dhe duke i shfrytëzuar ato për dukuri agregimi dhe adezioni në sipërfaqe jo të sheshta.

3. 3 VLERËSIMI I NGARKESËS SË PËRGJITHËSHME TË PROVAVE TË SELEKTUARA–ÇAMÇAKIZA TË PËRBERJEVE TË NDRYSHME, TË PAKETUARA DHE NË RUAJTE

Në grupin e provave eksperimentale u përcaktua gjithashtu një kontroll mikrobiologjik i produkteve të tipit camcakiz të cilat qarkullojnë në të gjitha tregjet e vogla, supermarketet dhe farmacitë, mbahen ne ruajtje e konsumohen prej të gjithëve. Prova të kontrollit mikrobiologjik të tyre u bënë për herë të parë dhe u konsideruan si prova paraprake që do të mundësojnë në të ardhmen një kontroll të shtrirë, të detajuar dhe me numur shumë të madh mostrash [98].
Shtysa për të bërë një kontroll mikrobiologjik të tyre erdhi pikërisht sepse shumë njerëz janë konsumatorë por ruajtës të pakujdesshëm të tyre dhe potencialisht ato mund të ofrojnë një shkallë ndotje që duhet të merret në konsideratë dhe që duhet të jetë e interpretuar në bazë të përbërjes por edhe të mënyrave të ruajtjes dhe konsumit.

3.3.1 KAMPIONATURA DHE METODOLOGJIA

U përzgjodhën produkte të pastra të paketuara, të blera në rrjetin e supermarketeve dhe nga më të qarkullueshmet për momentin.
Kryesisht u zgjodh produkti Orbit me disa varjante të tij si më poshtë:

- orbit me shalqin
- orbit blu me mente
- orbit jeshil me mente
- orbit tropikal me mango dhe portokall
- orbit jeshil me mente dhe paketim kartoni

Mostra të njejta u siguruan nga konsumatorët të cilët i ruanin dhe përdornin duke i mbajtur me vehte. Kontrolli i ngarkesave mikrobiologjike u bë në terrene PCA dhe PDA për tabletat dhe paketimin e brendeshem me flete aluminat, të quajtur edhe ne kete rast sikurse tek preparatet farmaceutike "blister".

Fillimisht tabletat dhe paketimi respektiv u peshuan dhe u trajtuan me ujë steril për rreth 2orë. Më pas u pipetuan 0.5 dhe 1 ml nga tretesirat e përgatitura dhe me to u bë mbjellja në terrenet e ngurta. U punua me prova paralele dhe rezultatet e mesatarizuara të përftuara pas një kontrolli 24, 48 dhe 72 orë u përmblodhën në tabelat më poshtë.

Tabela 14 Kontrolli mikrobiologjik i ngarkesave të përgjithëshme maja dhe myqe në provat e reja e të paketuara.

(*Numurimi pas 72 orë dhe rezultati i shprehur në CFU/gr tablet dhe blister)*

Nr.	**Lloji i Provës Prova te paketuara**	**Forma e analizuar**	**Ngarkesa Terren PCA CFU/gr.**	**Ngarkesa Terren PDA CFU/gr.**
OSH	**Orbit me shalqin**	1-Tableta	0	0
		1-Blister	81×10^{2}	1-koloni myku *Penicillium crysogenum*
OBM	**Orbit blu me mente**	2-Tableta	0	0
		2-Blister	0	0
OJM	**Orbit jeshil me mente**	3- Tableta	34×10^{3}	0
		3-Blister	0	0

OT	**Orbit tropikal me portokall me mango**	4-Tableta	1 koloni myku *Aspergillus flavus*	0
		4-Blister	Pn* baktere te pigmentuara te verdha	0
OJMK	**Orbit jeshil me mente me paketim kartoni**	5-Tableta	149 x 10^3 Baktere me ngjyrë të bardhe dhe baktere te pigmentuara të verdha	45 x 10^2 maja
		5-Blister	Pn	Pn *Bacillus megatherium* ose *alvei*

* Pn-pa numurim

Tabela 15 Kontrolli mikrobiologjik i ngarkesave të përgjithëshme maja dhe myqe në provat në ruajtje

(*Numurimi pas 72 orë dhe rezultati i shprehur në CFU/gr tablet dhe blister)*

Nr.	**Lloji i Provës Prova te paketuara**	**Forma e analizuar**	**Ngarkesa Terren PCA CFU/gr.**	**Ngarkesa Terren PDA CFU/gr.**
OSH	**Orbit me shalqin**	1-Tableta	31 x 10^3	0
		1-Blister	66 x 10^3	0
OBM	**Orbit blu me mente**	2-Tableta	Pn	Pn *Bacillus megatherium*
		-	-	-
OJM	**Orbit jeshil me mente**	3- Tableta	Pn	Pn
		3-Blister	41 x 10^3	1 *Aspergillus fumigatus*

OT	**Orbit tropikal me portokall me mango**	4-Tableta	1 koloni myku *Aspergillus flavus*+baktere p.n me ngjyre te bardhe+ 3 koloni te pigmentuara	0
		4-Blister	1 koloni bakteri e pigmentuar	0
OJMK	**Orbit jeshil me mente me paketim kartoni**	5-Tableta	0	0
		5-Blister	167 x 10^3	0

* Pn-pa numurim

Të dhënat e tabelave më sipër u përmblodhën në grafikun e Figurës 1

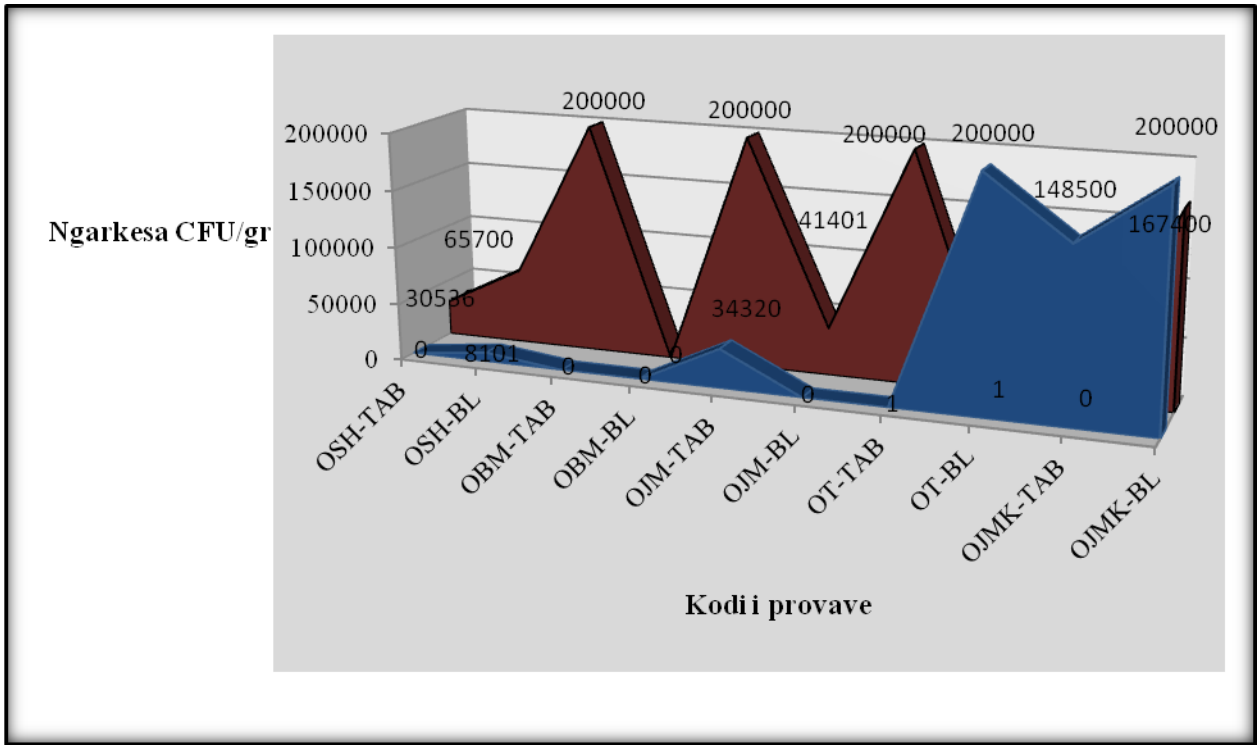


Fig. 61 Përmbledhje grafike e ngarkesave të përgjithëshme të vlerësuara në mostrat Orbit të tregut dhe ato në ruajte

- Sikurse shihet nga tabelat dhe grafikët ka një diferencë të dukëshme të pjesës më të madhe të mostrave të paketuara nga ato në ruajtje ku ka një rritje shumë të madhe të ngarkesave bakteriale deri në vlera të panumurueshme. ka një përjashtim të tre provave të fundit që i përkasin blisterit të Orbitit tropikal dhe tabletave dhe blisterit të Orbitit me mente me paketim kartoni, ku rezultati i tillë ishte i papritur për mostrat e reja. Ka shumë

mundësi që ngarkesat të jenë rrjedhojë e paketimit të përdorur ose ne dy rastet efundit të të njejtes markë të vijnë për shkak të vetë përbërjes së produktit. Interpretimi i fundit bie po t'i referohemi perberjes me mente-aktualisht e njohur për veprim antibakterial dhe e provuar edhe ne format OJM me paketim leter dhe jo karton. I vetmi interpretim i saktë duhet të lidhet me llojin e produktit dhe vjetërsinë e tij në treg.

- Provat në ruajtje kanë ngarkesa shumë të mëdha krahasuar me ato të rejat. Ruajtja në kushte të cfarëdoshme ne canta, kuleta shpesh bashkë me gjëra të tjera të përdorimit të përditëshëm, bile edhe pranë monedhave për pjesën më të pakujdesëshme të konsumatorëve, reflektojnë problematika me këto produkte të konsumit në masë.

- Interesant është lloji i ngarkesave të pranishme. Dominojnë baktere të zhvilluara dobët por shumë të përhapura, me ngjyrë qumështi dhe me të njëjtën pamje të makrokolonive. Baktere të verdha të pigmentuara janë konsideruar shoqeruese te ngarkesës bakteriale dominante.

- Tek Orbiti me mango dhe portokall dominojnë baktere të verdha të pigmentuara, ndofta pigmentet kromofore janë të lidhur me portokallin si ingredient.

- *Aspergillus flavus* dhe *Aspergillus fumigatus* janë të vetmet myqe të identifikaura, i pari pathogjen i deklaruar dhe prodhues i toksinave mykore dhe i dyti pathogjen i dobet bile shpesh i konsideruar saprofit, pjesë e ndotjes mjedisore.

- *Aspergillus flavus* është identifikuar tek Orbit me mango dhe portokall, tek provat e reja dhe provat ne ruajtje, pra me sa duket eshte pjese e kulturës mykore të produktit dhe jo i ardhur nga ngarkesat e mjedisit rrethues.

- Vetem një koloni *Penicillium crysogenum* është identifikuar, por me zhvillim relativisht të dobët, me sa duket përmbajtja sheqerore e Orbitit me shalqin është represore për zhvillimin e mykut.

- Në të dy grupet e provave-të reja dhe në ruajtje ka një prani të *Bacillium megatherium* me formën tipike të zhvillimit të kolonive dhe me përhapje të dukshme në pjatat e Petrit.

- Një kulturë majaje është verifikuar dhe vrojtuar në mikroskop në dy raste. Mendohet që për nga morfologjia të jetë e njëjta-koloni të bardha ovale me sporulim tipik me 1 spor në ask, me një tendencë të dukshme për të formuar pseudomicel dhe më një bulëzim tipik bilateral, shumë i zhvilluar dhe i favorizuar nga prania e sheqerit ne tretesirat e analizuara. Duket që i përket grupit te *Saccharomyces spp*. dhe aktualisht është pasazhuar për të kaluar deri në kulturë të pastër e më pas për të vazhduar testet e identifikimit. në njërin rast kjo maja e vrojtuar në mikroskop ofron një bashkëjetesë tipike me bacille.

3.4 ANALIZA MIKROBIOLOGJIKE E PRODUKTEVE "PLU"-TË SHEQEROSURA DHE TË NGRIRA PËR FËMIJË TË VEGJËL

3.4.1 KAMPIONATURA DHE METODOLOGJIA

Produktet "PLU" janë një lloj i vecantë fazë e lëngët që kalon në ngrirje dhe që konsumohet si e tillë nga fëmijët. Nuk ka vlerë energjetike dhe ushqyese, hyn direkt në format e pëlqyeshme që fëmijët i konsumojnë gjatë lojës apo pushimeve, sidomos kur janë në grup, pasi produkti ofrohet i sheqerosur dhe me ngjyra të ndryshme të ndezura.
Përbërja sheqerore dhe një nivel shumë i ulët konservanti bëri që këto produkte të reja të ishin pjesë e vlerësimit mikrobiologjik. Kontrolli u bë mbi produktin e lëngët dhe vetë paketimin, duke përdorur përsëri terrenet PCA dhe PDA.
Qëllimi ishte:

- Të ofrohej një informacion mbi ngarkesat mikrobiologjike potenciale për një produkt ende të pa kontrolluar nga ana e ndotjes mikrobiale dhe që shkallën e konsumit e ka të përqëndruar tek fëmijët e vegjël, ku ngarkesat më minimale ndotëse mund të shkaktojnë problem.
- Të përcaktohej shkalla e ndotjes së sistemit paketim-material tip PE, paketim karakteristik për shumë produkte farmaceutike por edhe ushqimore ku duhet që preparati apo produkti të ketë shikueshmëri të plotë përmes transparences së materialit paketues-rasti i preparateve vitaminike, apo vaj peshku qe shihen direkt nga materiali paketues.

U analizuan gjithsej 3 mostra "PLU": -PLU-e gjelbër; PLU-kafe dhe PLU-e kuqe:

Nga kontrolli mikrobiologjik i produktit të lëngët ngarkesa rezultoi krejt negative në të gjitha mostrat e analizuara. Në kontakt me prodhuesit uji-lëndë e parë kalon në një sistem shumë të fuqishëm të pastrimit me osmozë inverse, i cili është pengesa kryesore për zhvillimin e mëtejshëm të kolonive të mikroorganizmave.

Mostrat u lanë për një kohë në ruajtje (rreth 2 javë) dhe më pas u bë kontrolli mikrobiologjik i paketimit të tyre. Numurimi i ngarkesave të mikroorganizmave u bë pas 24 dhe 96 orësh. Rezultatet paraqiten në Tabelën 16

Tabela 16 Përcaktimi i ngarkesave të mikroorganizmave në paketimin e produkteve"PLU"

Nr.	Emertimi	Ngarkesa CFU/paketim (PCA-24 orë)	Ngarkesa CFU/paketim (PCA-96 orë)	Ngarkesa CFU/paketim (PDA-24 orë)	Ngarkesa CFU/paketim (PDA-96 orë)
1	*PLU-e gjelber*	35	81	94	165
2	*PLU-kafe*	45	100	2	49
3	*PLU-e kuqe*	86	445	0	198

Nga rezultatet e Tabelës duket qartë se:

- Ngarkesat e paketimit në ruajtje nuk kanë vlerë të lartë, problematike dhe i referohen një rendi prej 1 x 10^1 - 5 x10^2, kur dihet që për një ujë të pastër vlerat jane deri ne 10^2.
- Brenda kufijve por më të larta janë ngarkesat për paketimin PLU-e kuqe, ndofta ka një ndikim ngjyruesi ose vete ngjyra mund të jetë tërheqëse për pozicionimin e ndotësve.
- Ngarkesat janë bakteriale tipike, disa të pigmentuara dhe zhvillimi i ngarkesave mykore është krejt i papërfillshëm.
- Diferencat në zhvillimin e kolonive lidhur me terrenin e përdorur janë rastësore dhe të justifkuara lidhur me tolerancën në Mikrobiologji.

Rezultatet e interpretauara më sipër paraqiten edhe në grafikët e Figurës 62 dhe 63 (me blu pas 24 oresh dhe te kuqe pas 96 oresh) si dhe në Figurën 64.
.

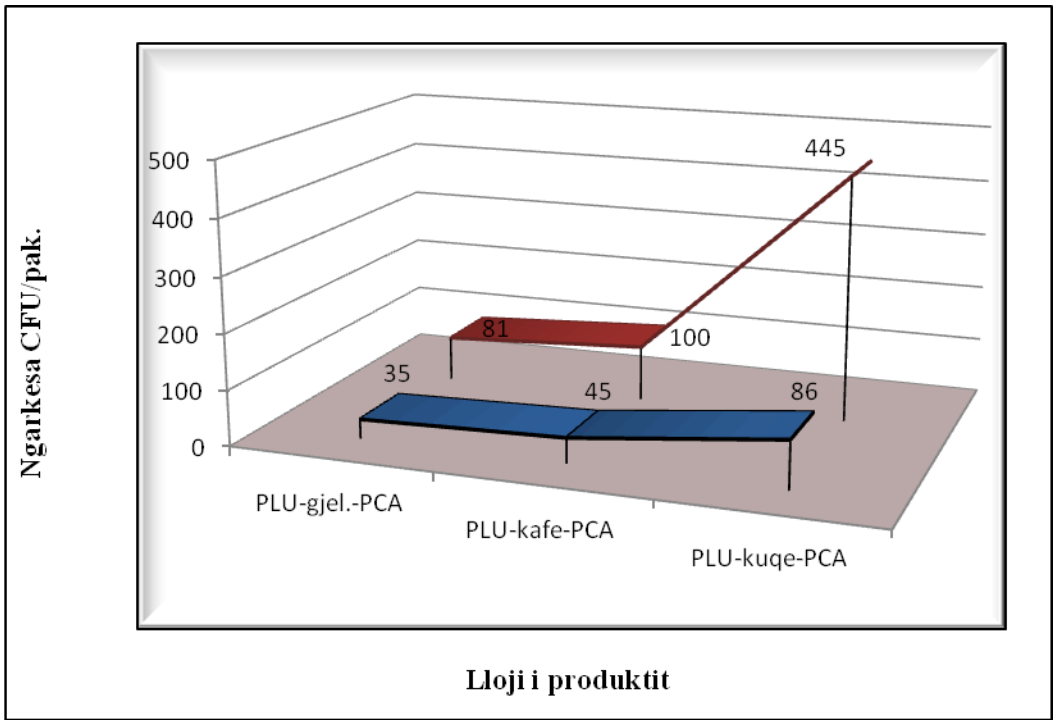


Fig. 62 Paraqitja grafike e ngarkesës tek "PLU" në PCA

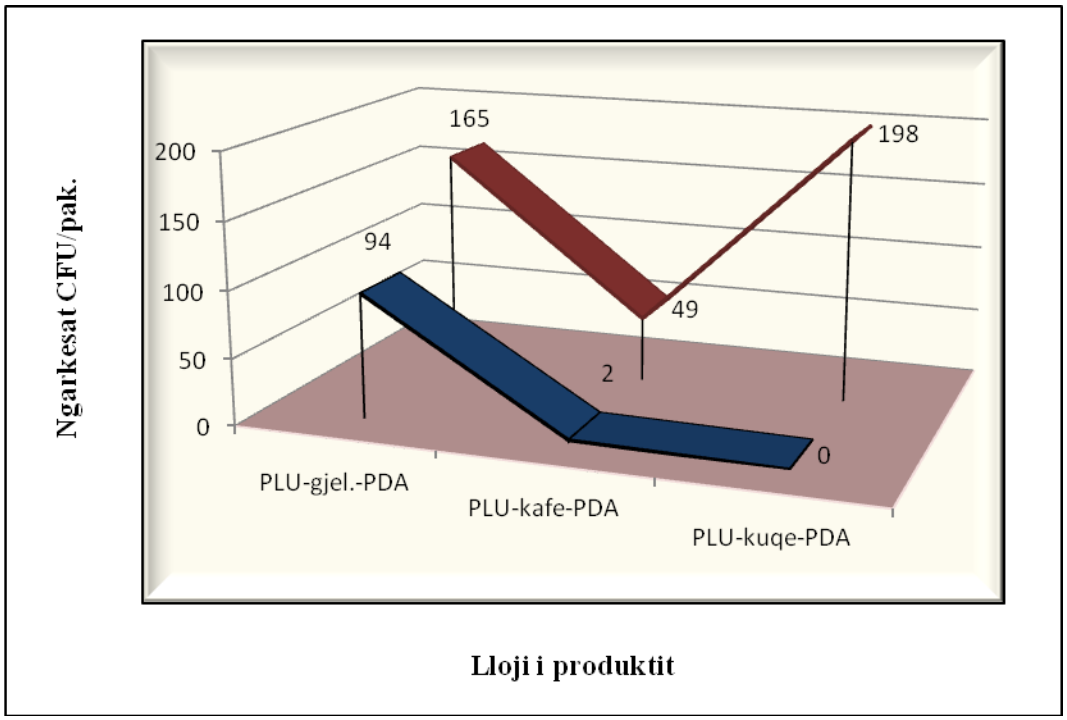


Fig. 63 Paraqitja grafike e ngarkesës tek "PLU" në PDA

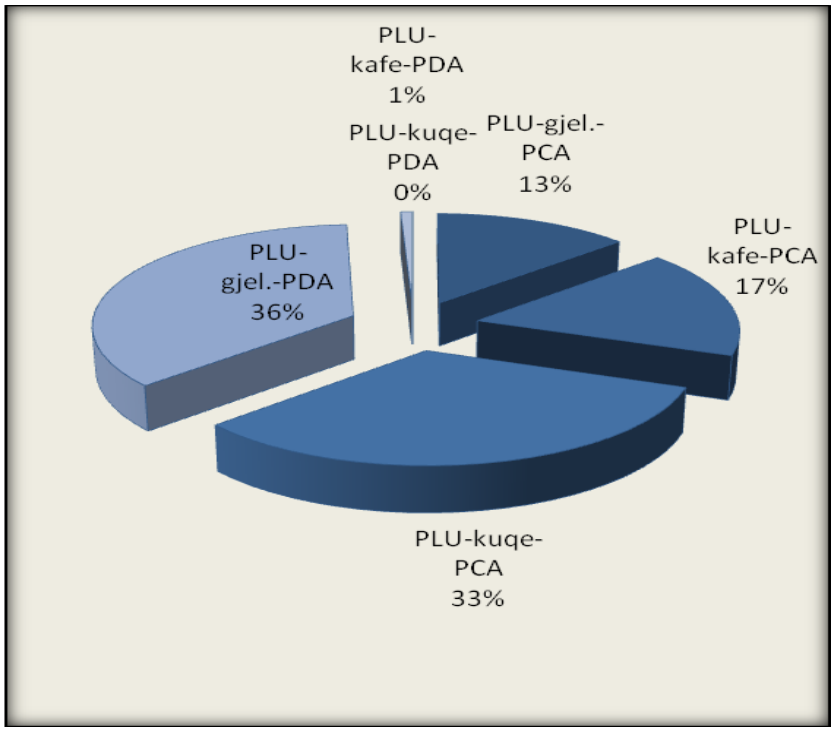


Fig. 64 Paraqitja e ngarkesave në përqindje në varësi të mostrës dhe terrenit

3.5 STUDIMI I EFEKTIT ANTIMIKROBIAL TË INHIBUESVE SINTETITIKË - VIBRAMICINËS, NDAJ NGARKESAVE TË BAKTEREVE QË PRODHOJNË PIGMENTE

3.5.1 KAMPIONATURA DHE METODOLOGJIA

Gjatë punës eksperimentale u evidentua në raste të vecanta zhvillimi i baktereve të ndryshme të pigmnentuara, të cilat zënë një vend të rëndësishëm në studimet e karakterit taksonomik.
Teorikisht këto baktere përbëjnë një grup të njohur evidentuar në kampione specifike fazash të lëngëta, ujë dhe ushqime të lëngëta dhe paraqesin interes ndër të tjera edhe për shkak të komponimeve kimike që mbartin dhe që kanë aftësi të absorbojnë dritën.
Në varësi të pigmenteve që prodhojnë ato zhvillohen në trajtën e makrokolonive të ngjyrosura , ku në ngjyrimin e murit qelizor nuk përjashtohet efekti edhe i përbërësve kimikë të substrateve selektive të përdorur për zhvillimin e tyre
Ky nënkapitull merr të mirëqënë studimet taksonomike dhe identifikimin e specieve dhe tenton të evidentojë ndikimin e zhvillimit të tyre në prani të substancave inhibuese sintetike dhe natyrore.
Në një izolim ngarkesash bakteriale nga uji i rrjetit u vecuan te gjitha kolonitë e pigmertuara në të kuq, të verdhë dhe ato opake me ngjyrë qumështi për të krijuar një grup ngarkesash bakteriale që do te provoheshin me teste inhibimi duke përdorur inhibuesin sintetik "vibramicinë" dhe më pas antibakterialë natyrorë të ekstraktuar me CO_2.
Kolonite u zhvilluan ne pjata Petri me terren PCA dhe më pas në terren të lëngët Malt Agar (MA).
Kolonive në terren të lëngët iu studiuan karakteristikat për 3 ditë inkubim duke marre parasysh faktin qe kolonite sipas testit Kirby Bower do te testoheshin ne kushtet e rritjes eksponenciale pas 24-48 ore inkubimi.

3.5.2 REZULTATE DHE INTERPRETIME

Rezultatet e çfaqjes se dukurive të rritjes në terren të lëngët praqiten me turbullirë, precipitat, unazë, cipë dhe clirim gazi për shkak te proceseve fermentative.

Gjatw kontrollit u bënë disa prova të rritjes në terren të lëngët dhe më pas u bë numurimi i kolonive të zhvilluara në 10 fusha në mikroskop për të gjykuar mbi shkallën e rritjes për sejcilën kulturë të izoluar. Zhvillimi i kolonive ishte mjaft i mirë dhe për këtë arësye u respektua pikërisht kjo periudhë kohe e rekomanduar tek testi Kirby Bower.

Në grafikun e Figures 65 paraqitet gjithe situata e zhvillimit në terren të lëngët pas 24, 48 dhe 72 orësh.

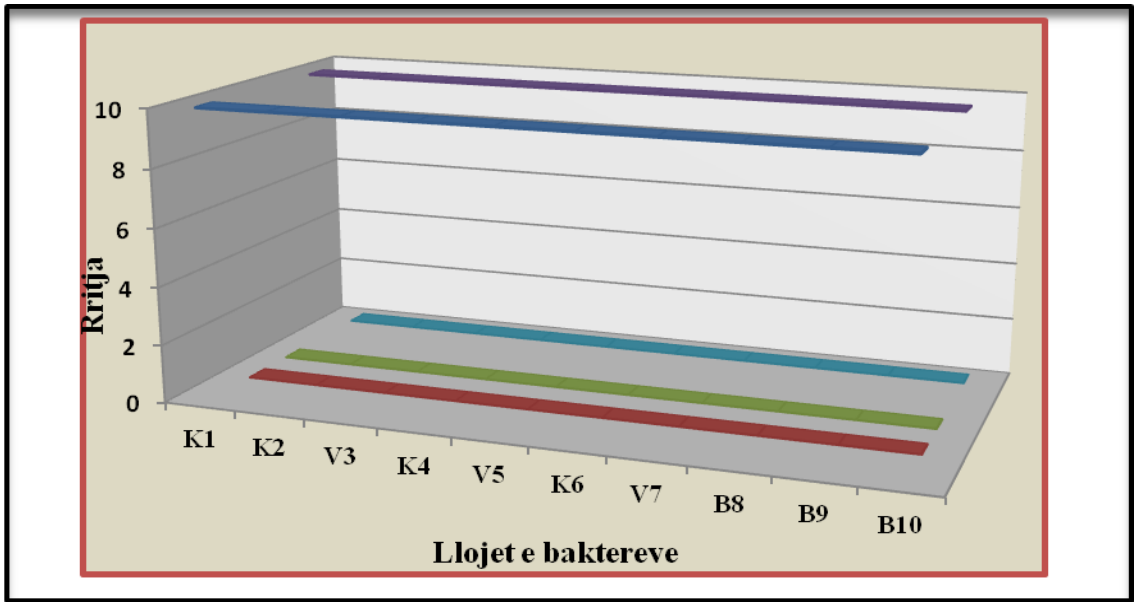


Fig. 65 Rritja ne terren të lëngët e kolonive te baktereve të pigmentuara (situatë e pandryshuar pas 24 oresh e në vazhdim)

- *E kuqe-precipitimi (negativ)*
- *E gjelber-unaze (negativ)*
- *Blu e hapur-cipe (negativ)*
- *Blu e mbyllur -turbullire (pozitiv)*
- *Vjollce-fermentim (pozitiv)*

Provat e inhibimit me vibramicinë u bënë për të 10 kulturat. Ato u mbollen ne pjate Petri me strishim me tampon per te studiuar njollat e inhibimit dhe kolonite ne terren te ngurte 24-48 oreshe u mbollen ne nje pike ne PCA.
Rezultatet paraqiten në Tabelën më poshtë dhe ne grafikun e Figures 10:

Tabela 17 Inhibimi i makrokolonive te pigmentuara me inhibuesin sintetik Vibramicinë

Lloji	Lloji i inhibimit	Diametri i kolonisë – Dk/mm	Diametri i njollës- Dnj/mm	Raporti Dnj/Dk inhibimi ne %
K-1	Inhibim total +sporulim	3	40	13.3
K-2	Inhibim total+sporulim	5	40	8
V-3	Inhibim total+sporulim	3	40	13.3
K-4	Inhibim total+sporulim	4	40	10

V-5	Inhibim total	5	40	8
K-6	Inhibim total	5	40	8
V-7	Inhibim i dukshem	6	28	4.7
B-8	Inhibim i dukshem	9	25	2.7
B-9	Inhibim i dukshem	6	26	4.3
B-10	Inhibim i dukshem	6	22	3.7

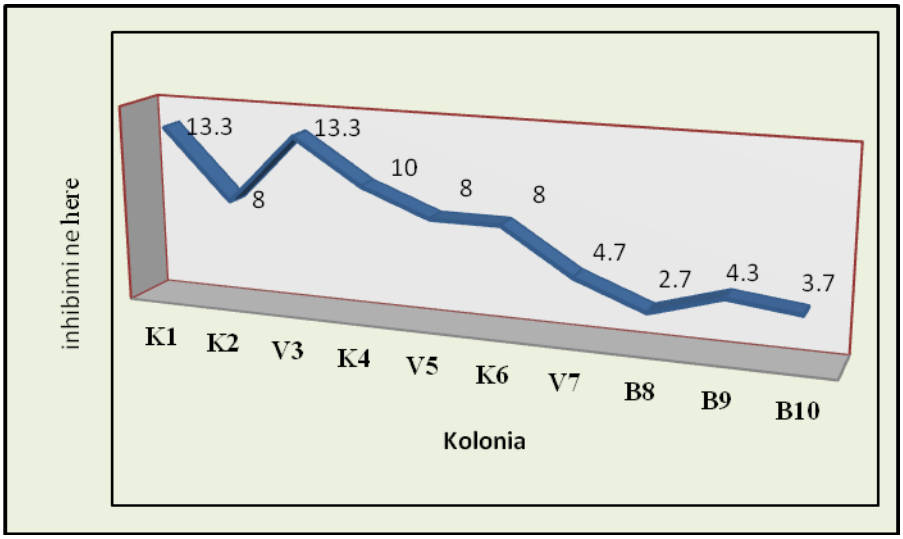


Fig. 66 Shkalla e inhibimit sipas raporteve Dnj/Dk

Sikurse shihet nga tabela dhe grafiku vibramicina arrin të bëjë një inhibim të dukshëm dhe të qartë të baktereve të afta të prodhojnë pigmente dhe të ruajnë përqindjen dhe ngjyrën pa u atakuar nga ngadalësuesit e tjerë sintetikë dhe natyrorë të zhvillimit të tyre.

- Inhibimi më i plotë, me vleren më të madhe të raportit të paraqitur i perket K-1 dhe V-3, i pari bakter karakteristik me ngjyrë të kuqe që per nga karakteristikat duhet të jetë i gjinisë *Serratia* (krahasuar me një kulturë të seleksionuar *Serratia marcens* në Universitetin e Janinës) dhe qe eshte ne ruajtje per t'u identifikuara deri ne specie.
- V-3 është koloni bakteri tipike me ngjyrë të verdhë që nga studimi i makrokolonisë duhet t'i përkasë grupit të flavobaktereve.

- Te gjitha rastet e tjera të bakterev të pigmentuara paraqesin shkallë më të lartë inhibimi krahasuar me bacilet e identifikuara dhe kolonite bakteriale të bardha. Që ky pohim të jetë plotësisht i konfirmuar mbeten prova të reja dhe një përqëndrim direkt me prova krahasuese midis atyre të pigmentuara dhe jo.
- Një ndryshim tipik vihet re me kalimin e kohes tek pigmentet. Kolonitë e trajtuara me vibramicinë fillimish e humbin ngjyrën e kuqe apo të verdhë dhe më pas nëse inkubimi zgjat, ato vazhdojnë të fitojnë këtë ngjyrë me vështirësi-pra pigmenti kromofor preket dukshem dhe nuk perjashtohet formimi i mutanteve.
- Një humbje e qartë vrojtohet sidomos tek pigmenti me ngjyrë të kuqe.

3.6 STUDIMI I EFEKTIT ANTIMIKROBIAL TE INHIBUESVE NATYRORË - NDAJ NGARKESAVE TE BAKTEREVE QË PRODHOJNË PIGMENTE

3.6.1 KAMPIONATURA & E METODOLOGJIA

Sikurse u tha edhe në rastin e veprimit të inhibuesve sintetikë mbi bakteret e pigmentuara, eksperimenti vazhdoi duke i zhvilluar këto koloni bakteriale në terren të lëngët dhe më pas duke i mbjellë në terren të ngurtë PCA Pas nje zhvillimi normal pas inkubimit dhe me nje trajtim me inhibuesin natyror që në këtë rast u përdor ekstrakt *Thymus longicaulis* i ekstraktuar me CO_2 dhe i ruajtur për rreth 1 vit ne 15^0C. Inhibimi u realizua duke pikuar mbi testet Machery Nagel te vendosura mbi kulturën e mbjelle 25µl ekstrakt.
Kolonite ishin po të njejtat dhe me të njejtat kushte ruajtje si ato me përdorim të vibramicinës (karakteristikat fiziologjike si ne Figurën e paraqitur tek përdorimi i vibramicinës-Figura 65)

Provat e inhibimit me ekstrakt u bënë për të 10 kulturat. Ato u mbollen ne pjate Petri me strishim me tampon për të studiuar njollat e inhibimit dhe kolonitë në terren të ngurtë 24-48 orëshe u mbollën në një pikë në PCA.

Rezultatet e inhibimit potencial me ekstraktin e përdorur paraqiten në Tabelën më poshtë dhe ne grafikun e Figures 67:

Tabela 18 Inhibimi i makrokolonive te pigmentuara me inhibuesin natyror *Thymus longicaulis* **ekstraktuar me CO2**

Lloji	Lloji i inhibimit	Diametri i kolonise – Dk/mm	Diametri i njolles- Dnj/mm	Raporti Dnj/Dk inhibimi ne %
K-1	Inhibim total	2	40	20
K-2	Inhibim total	3	40	13.3

V-3	Inhibim total	5	40	8
K-4	Inhibim total	3	40	13.3
V-5	Inhibim total	5	40	8
K-6	Inhibim total	3	40	13.3
V-7	Inhibim total	5	40	8
B-8	Inhibim i dukshem	7	20	2.9
B-9	Inhibim i dukshem	6	16	2.7
B-10	Inhibim i dukshem	5	20	4

Rezultatet e paraqitura në tabelë u përpunuan grafikisht dhe bazuar në grafik u bë edhe interpretimi i tyre.

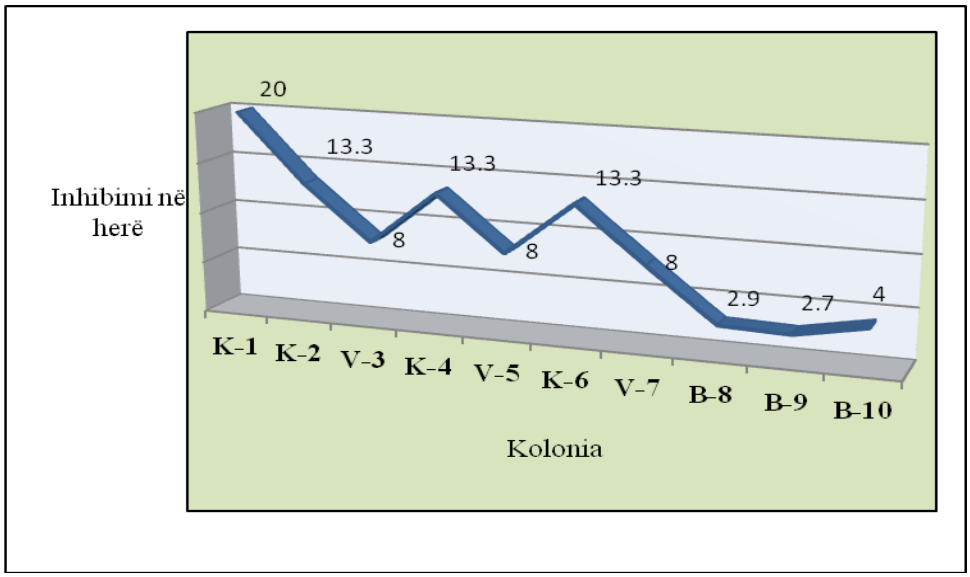


Fig. 67 Shkalla e inhibimit sipas raporteve Dnj/Dk

Sikurse shihet nga tabela dhe grafiku ekstrakti i *Thymus* bën inhibim të qartë bile në shumë raste të tejkaluar nga vetë forma antibiotike inhibuese.

- Inhibimi me i mirë arrihet për K-1, K-2, K-4 dhe K-6 , pra grupi *Serratia spp.*, baktere mdotëse karakteristike të ujrave dhe fazave të lëngëta me pH neutral dhe lehtësisht acid inhibohet shumë mirë duke arritur kështu një rezultat pozitiv që vlen të studiohet edhe si n një tematikë e vecuar lidhur me kombinimet e fazave të lëngëta suplemente që I mbartin këto baktere apo edhe ujrat që nuk kalojnë përpunime paraprake.
- V-3, V-5, V-7 arrijnë të njejtat shkallë inhibimi të konisderueshme por më të vogla se bakteret e kuqe, në dallim nga këto të fundit edhe ndryshimi i pigmenteve në këtë rast preket më pak dhe sporulimi pothuaj është i papërfillshëm.
- Inhibim më të vogël paraqesin format bakteriale me ngjyrë të bardhë dhe bezhë të identifikuara në grupin e *Bacileve* përfshirë edhe ndotësin *Bacillus megatherium*. Ky rezultat shpjegohet me faktin që këto baktere janë rezistente dhe shumë të përhapura. Rezultatet të ngjashme për të njejtat gjini janë përftuar edhe nga puna eksperimentale e kryer në vitin 2013.
- Një ndryshim tipik vihet re me kalimin e kohes tek pigmentet. Kolonitë e trajtuara me inhibuesin natyror paraqesnin ngjyra të zbehta dhe të qëndrueshme për kohë të gjatë sidomos pigmenti i kuq kurse ai i verdhi ishte më i qëndrueshëm. Në këto kushte sugjerohet edhe një kontroll spektroskopik i intensitetit të ngjyrave të pigmenteve të ekstraktuara nga muri qelizor me teknika speciale që do të përfshihet në vazhdimin e punës eksperimentale.
- Vlen të theksohet fakti që ecuria e inhibimit pavarësisht vlerave ndjek të njejtin trend si me vibramicinën ashtu edhe me inhibuesin natyror, forca e të cilit nga rezultatet del mjaft mirë e krahasueshme me antibiotikun.

Ilustrimi i provave dhe rezultateve paraqitet më poshtë:

Në pamjen e Figurës 68 shihet qartë inhibimi total në 3 pjatat e para dhe inhibimet e fuqishme e njollat e krijuara në 2 pjatat e tjera. (Përbri cdo kolonie te zhvilluar të pigmentuar në pjatë paraqitet veprimi i inhibuesit natyror mbi disk.

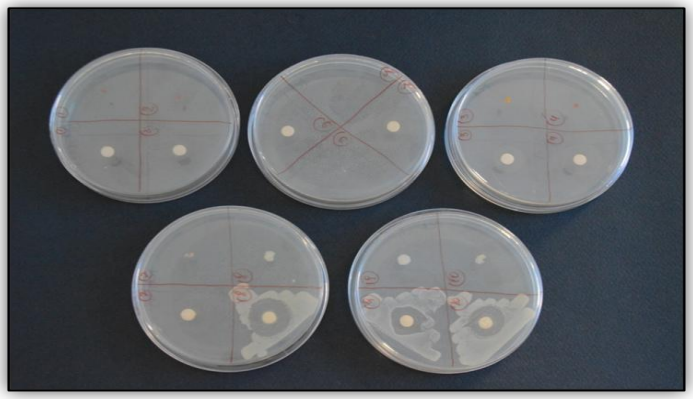


Fig. 68 Krahasimi i zhvillimit të kolonive me njollat dhe inhibimet totale nga pikimet mbi disqe Machery Nagel

(Raportet e diametrave të kolonive dhe njollave janë gjetur pikërisht prej matjeve mbi këto prova)

3.7 STUDIMI I EFEKTIT ANTIMIKROBIAL TE INHIBUESVE NATYRORE, FAZA TE LËNGËTA PER KONSUM NE JETEN E PERDITESHME (PERDORIMI I LENGUT TE BORONICES)

Eksperienca në fushën e përdorimit të antimikrobialëve natyrorë [62, 77, 81] gjatë punës kërkimore disa vjecare u shtri kryesisht në fushën e përdorimit të antimikrobialëve – ekstrakte bimore të bimëve aroamtike e mjekësore të rritura në vend, ku edhe esencat u ekstraktuan me metoda klasike e moderne në kushtet laboratorike (informacioni më sipër - i detajuar).
Aktualisht një numur punimesh janë shtrirë kohët e fundit në përdorimin e fazave të lëngëta-lëngje frutash kryesisht me përqëndrime normale dhe jo tipike koncentrate sipas kodeksit ushqimor, të pagazuara dhe me përdorim të lartë nga konsumatorët, për të zbuluar tek ato nëse mund të shfrytëzohen apo jo vetitë e tyre në dobi të jetës dhe shëndetit - prania e substancave tipike me veprim anti radikaleve peroksidike, apo veprimi antagonist mbi ngarkesa ndotese të thjeshta apo pathogjene tipikë. Në këtë grup pas një morie eksperimentesh janë veçuar edhe lëngjet e manaferrave, frutave të pyllit, atyre ekzotike, etj.
Një nga fazat e lëngëta që sot ka tërhequr shumë vëmendje është lëngu i boronicës. Veriu i vendit dhe Kosova janë prodhues të hershëm të lëngut të Boronicës dhe vetë frutit. Në kushte shtëpiake fruit dhe lëngu janë përdorur vite më parë dhe tashmë lëngu prodhohet nga Kompani me teknologji moderne duke hyrë si një nga lëngjet më të pëlqyeshme me shkallë të lartë, paketimi, ruajtje, sigurie dhe cilësie.
Punimet e kerkuesve të Mesdheut prej vitesh i janë referuar këtij lëngu dhe lëngjeve të ngjashme për të evidentuar tendencat antimikrobiale, ndërkohë që vetitë antioksidante të tij, lëngut të karrotave, etj., janë të njohura e të provuara. Aktivitetet Shkencore të pas viteve 2012 në Mesdhe dhe në Gadishullin e Ballkanit kanë përfshirë shumë referime dhe publikime lidhur me prova per veprimet e spikatura antagoniste te lengut ndaj gjinive specifike mikrobiale.
Këto prova, të bëra për herë të parë u përfshinë edhe në punën eksperimentale si një mundësi për të krahasuar rezultatet midis inhibuesve tip ekstrakte dhe inhibuesve lëngje natyrore.

3.7.1 KAMPIONATURA DHE METODOLOGJIA

U përdor për këtë qëllim një lëng boronice afër atij tipik natyror me kohë të shkurtër prodhimi dhe shelf-life po periudhë e shkurtër. Në përbërje të tij përfshiheshin nivele të ulta të acidit citric, sorbatit të kaliumit, benzoatit të Na në nivele shumë të ulta-rendi disa mg/l, gjë që justifikonte dhe kohën e shkurtër të lejuar për konsum.
Për të kryer provat u përzgjodhën bakteret e pigmentuara, meqënëse vëmendja e këtij punimi ishte përqëndruar në përballjen e tyre me substancat inhibuese.

U zgjodhën baktere të pigmentuara me ngjyre të verdhë-*flavobakterie* dhe baktere të pigmentuara me ngjyrë të kuqe, përkatësisht gjinia *Serratia dhe Chrysobacterium*. Bakteret u rritën fillimisht në terren të lëngët dhe pas kontrollit të zhvillimit për 48 orë që i korrespondojnë fazës eksponenciale të rritjes me zhvillim të rendit 10^5 u bë zhvillimi i tyre në terren PCA sipas rregullave të testit Kirby Bauer. Pikimi me lëng boronice mbi koloni u realizua me 25µl lëng boronice. Testi u përdor i modifikuar, per B-K1 u mat diametri i kolonive pa dhe me pikim lëngu mbi disk; për B-K2 u mat diametri i i kolonive pa dhe me pikim direkt pa disk; kurse për B-V1

testi u aplikua i pamodifikuar me raport Dnj/Dk. Modifikimet u bënë në varësi të llojit të kolonive të baktereve sipas autorëve që realisht kanë përdorur për lehtësi eksperimenti modifikimet më sipër të pikimeve mbi koloni (studimi i rritjes së diametrave të njollave apo studim i zvogëlimit të diametrave të kolonive)
Rezultatet e inhibimit me boronicë paraqiten si më poshtë:

Tabela 19 Inhibimi i makrokolonive te pigmentuara me inhibuesin natyror *lëng boronice*

Lloji	**Lloji i inhibimit**	**Diametri i kolonise – Dk/mm**	**Diametri i kolonise me pikim ose i njolles Dk(nj)/mm**	**Inhibimi ne herë**
B-K1	Inhibim i mirë	7	1 (pikim mbi disk)	7
B-K2	Inhibim i mirë	4	1 (pikim direkt pa disk)	4
B-V1	Inhibim total	7	Dnj-12 (pikim dhe matje e diametrit te njolles)	1.71

Rezultatet e paraqitura në tabelë u përpunuan edhe nga ana grafike si më poshtë:

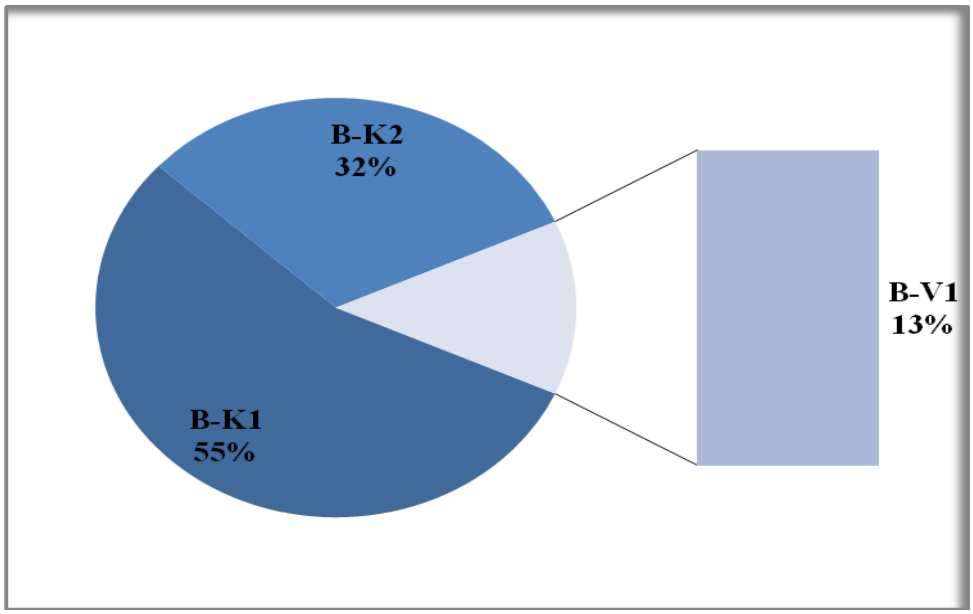


Fig. 69 Inhibimi i kolonive të baktereve të pigmentuara të trajtuara me lëng boronice

Sikurse shihet nga grafiku dhe rezultatet më sipër efekte mjaft të mira ofron lëngu i boronicës:

- Inhibimi me i mirë 7 herë, ekuivalent me 55% të inhibimit total për të tre kolonitë ofrohet për një lloj të baktereve të kuqe të grupit të *Chrysobacterium*, më pas inhibohen dukshëm grupi *Serratia*- 4 hërë dhe 32% e inhibimit total të tre kolonive dhe më pak bakteret e verdha-1.71 herë dhe 13% e inhibimit total. E njejta ecuri është karakteristike edhe në rastin e përdorimit të ekstrakteve të *Thymus.*

- Pigmenti i verdhë i makrokolonive të inhibuara zbehet totalisht dhe me një inkubim të përsëritur të kolonisë së trajtuar arrin të fitojë ngjyrën e parë, kurse pigmenti i kuq preket më pak, kalon në të kuq trë zbehtë dhe mban ngjyrën e ndryshuar edhe pas inkubimit të përsëritur në termostat në 28^0C

- Edhe në këtë rast sugjerohet një kontroll spektroskopik i intensitetit të ngjyrave të pigmenteve të ekstraktuara nga muri qelizor .
- Në të gjitha rastet vihet re një sporulim i kolonive të trajtuara ndërkohë ka edhe raste të shtrirjes së kolonive në pjatë, por me zhvillim te dobët dhe me ngjyra fortësisht të zbehta.

- Një grup eksperimentesh janë planifikuar me lloje të ndryshme lëngu të freskët për të mënjanuar qoftë edhe ndikimet më të vogla të shtesave, që do të mund të realizohet në periudhën e prodhimit të ri të boronicave.

KAPITULLI IV

SHTESE

PJESË E ILUSTRUAR E PUNES EKSPERIMENTALE

Ky kapitull është një përmbledhje e punës eksperimentale në stade të vecanta dhe interesante të saj për të parë nga afër në mënyrë të ilustruar përpjekjet për të arritur në ato rezultate që kapitujt më sipër paraqesin dhe spjegojnë në mënyrë të detajuar. Sikurse do të shihet më poshtë, figurat gjatë punës dhe spjegimet në rastet kur është e nevojshme, janë një informacion shtesë mbi arritjet e punimit të doktoraturës.
Shumë qartë paraqiten me figura proceset e gjata të pastrimit të kolonive, izolimi dhe pastrimi i kulturave ndotëse mykore, prodhuese të aflatoksinave si dhe disa bashkëjetesa midis mikroorganizmave që bënin të vështirë proceset e ndarjes dhe pastrimit.
Disa Figura janë paraqitur në këtë shtesë për të ilustruar teknikat e përdorura për inhibimin e zhvillimit të mikroorganizmave duke përdorur inhibues bakterialë dhe mykorë me veprim të fuqishëm, (natyrorë dhe sintetikë).
Në material ilustrohen gjithashtu edhe ndryshime të makrokolonive në varësi të substrateve ku ato janë zhvilluar.

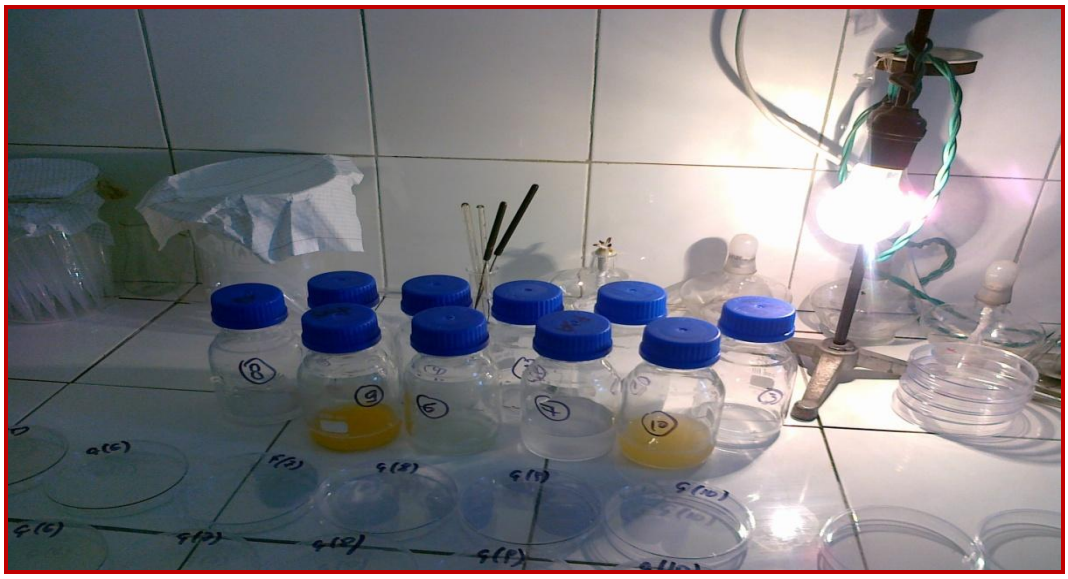


Fig. 70 Procesi i përgatitjes së hollimeve decimale për kontrollin mikrobiologjik të tabletave të ngurta

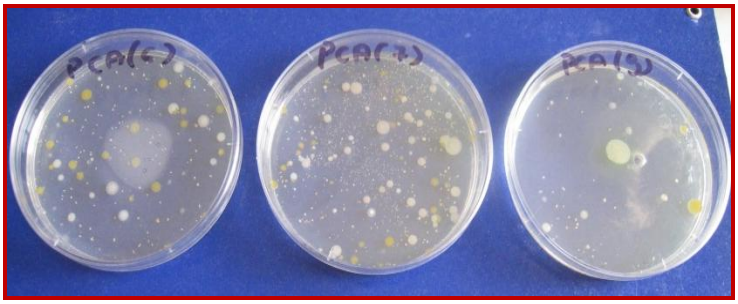


Fig. 71 Numurimi i ngarkesave bakteriale në terren PCA- mostrat pa hollim

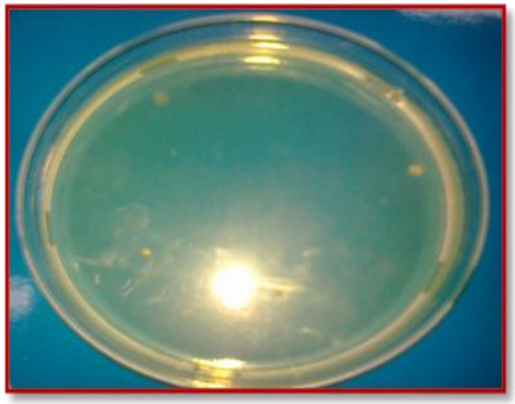
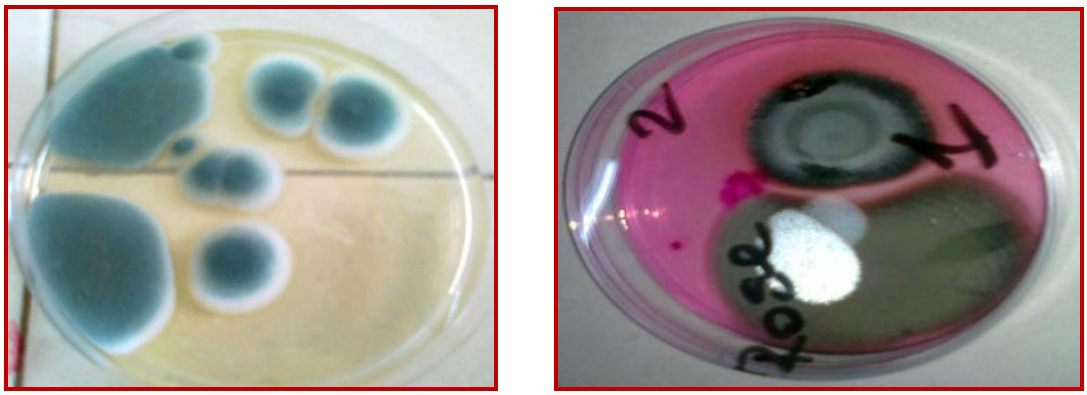


Fig. 72 Numur shumë i vogël dhe lehtësisht i numurueshëm ngarkesash në terren PCA – prani e baktereve të pigmentuara



(a) **(b)**

Fig. 73 a-*Penicillium spp*. në proçes identifikimi b- *Penicillium terreus* **në terren Rose Bengalis**

Sikurse shihet nga Figura më sipër (a), ka një dominancë kulturash mykore që origjinën e kanë nga mjedisi rrethues dhe që kanë tendencë zhvillimi në terrenin preparat farmaceutik. Në proçes është arritur pastrim i plotë dhe është kaluar në identifikim. Në (b) terreni Rose Bengalis u përdor paralel me PDA për të identifikuar maja të pigmentuara, por u arrit identifikim i mirë dhe zhvillim i konsiderueshëm i *Penicillium terreus* edhe ky ndotës tipik mjedisor nga vendet me lagështirë.

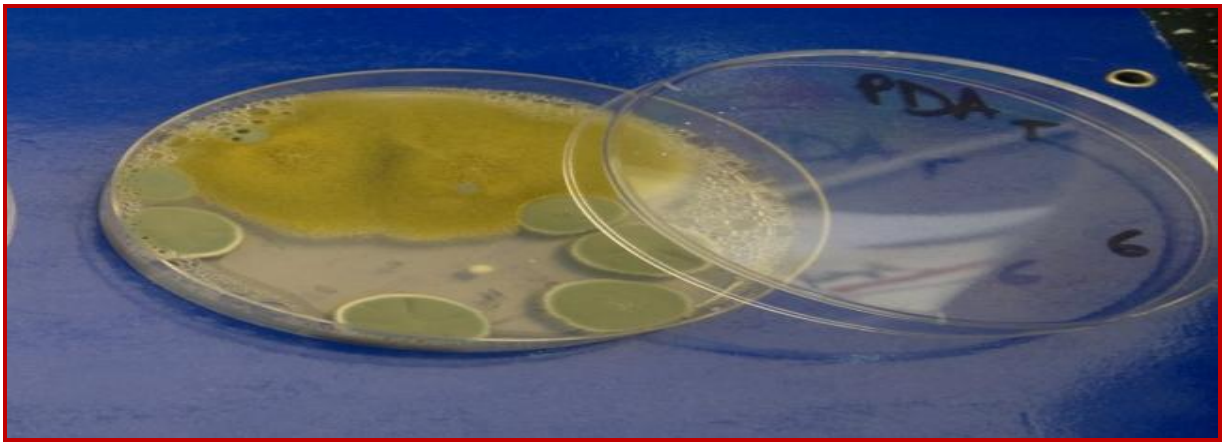


Fig. 74 Izolimi i ngarkesave mykore nga preparate të ngurta farmaceutike-mbjellja me gjurmë dhe procesi i pastrimit të *Penicillium spp.* **dhe** *Aspergillus flavus*

Sikurse u përmend edhe në pjesën eksperimentale të Kapitujve më sipër, u identifikua një *Aspergillus flavus* i cili teorikisht njihet si prodhues i aflatoksinave. Vetëm një koloni majaje shoqëron në Figurën më sipër kolonitë mykore të izoluara, të cilat më pas u kaluan për pastrim dhe identifikim.

Fig. 75 Pamje nga procesi përgatitjes së hollimeve decimale për tabletat dhe sistemin respektiv paketim

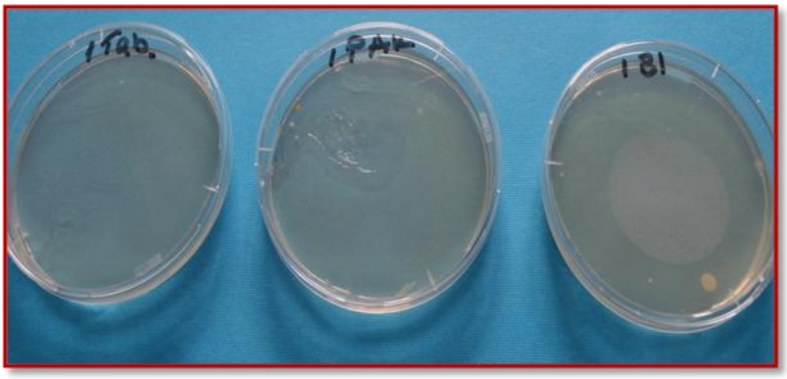


Fig. 76 Numur shumë i vogël dhe lehtësisht i numurueshëm ngarkesash në terren PCA – prani e baktereve të pigmentuara edhe në blistera

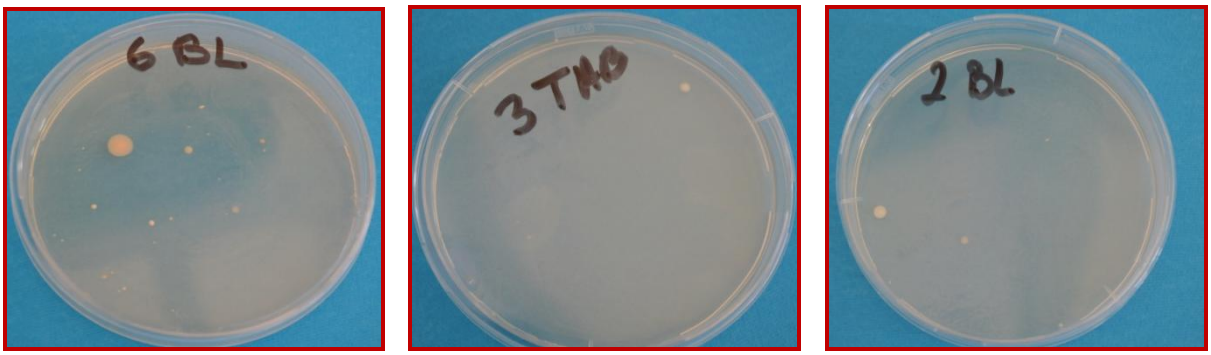


Fig. 77 Numur i kufizuar i ngarkesave të baktereve të pigmentuara në sistemin paketim

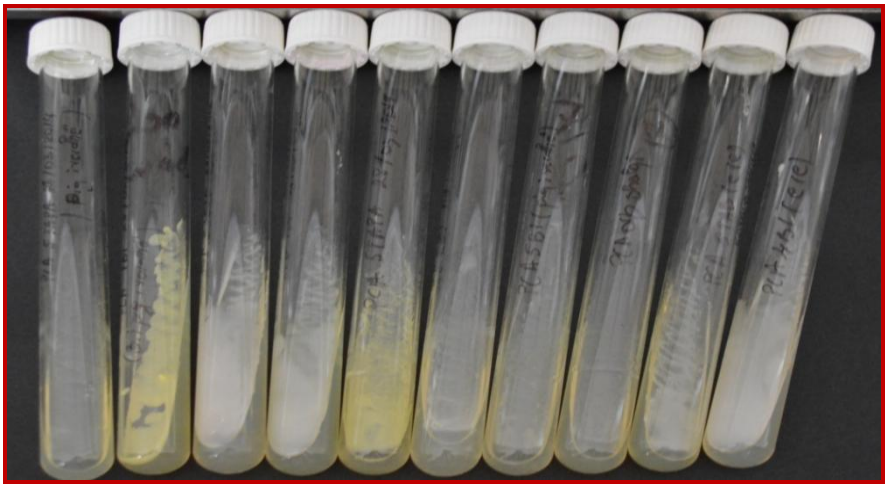


Fig. 78 Koloni bakteresh të izoluara dhe pastruara nga mostrat Orbit në studim, aktualisht në proçes identifikimi

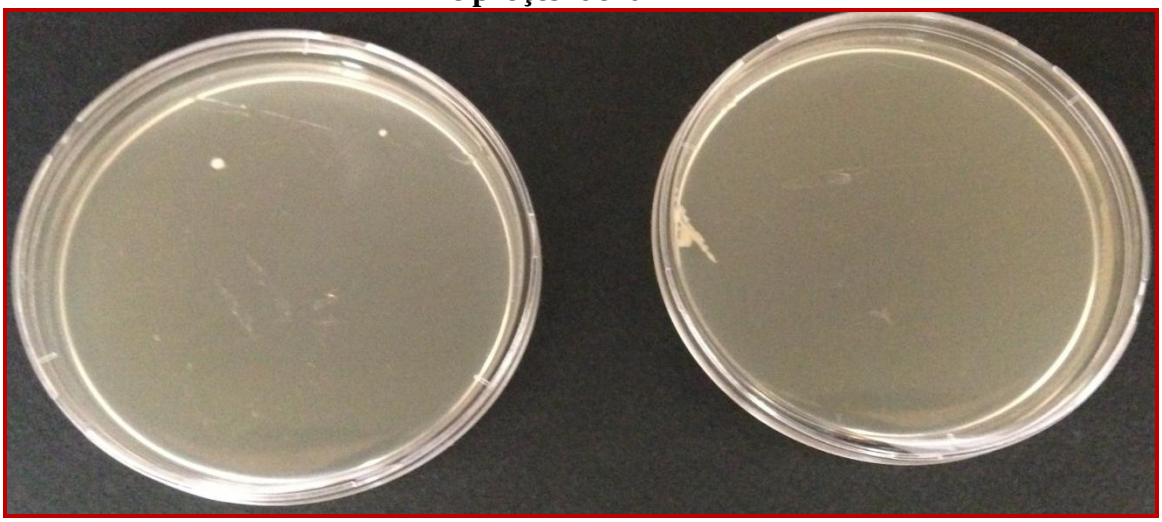
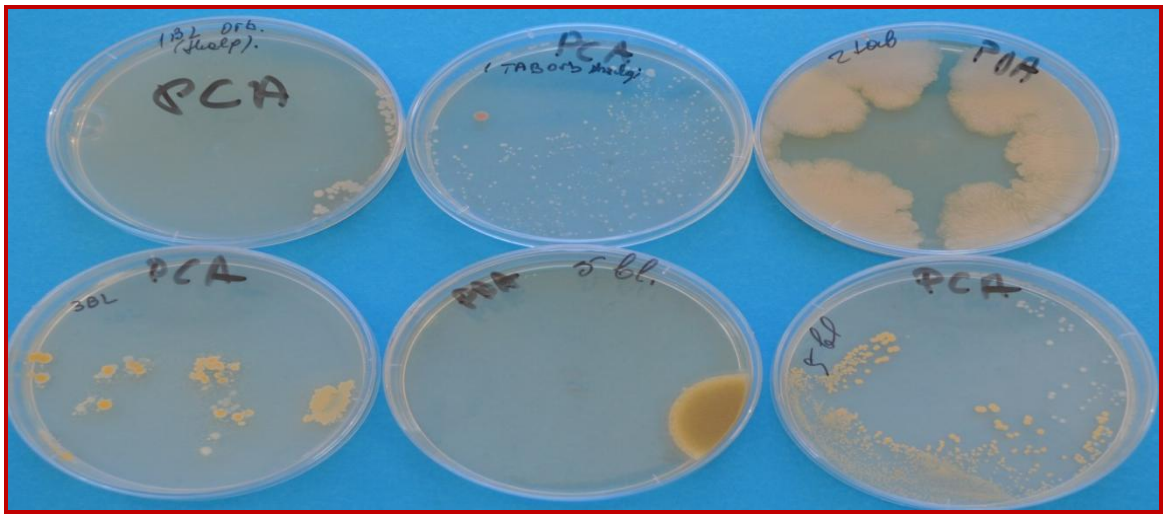
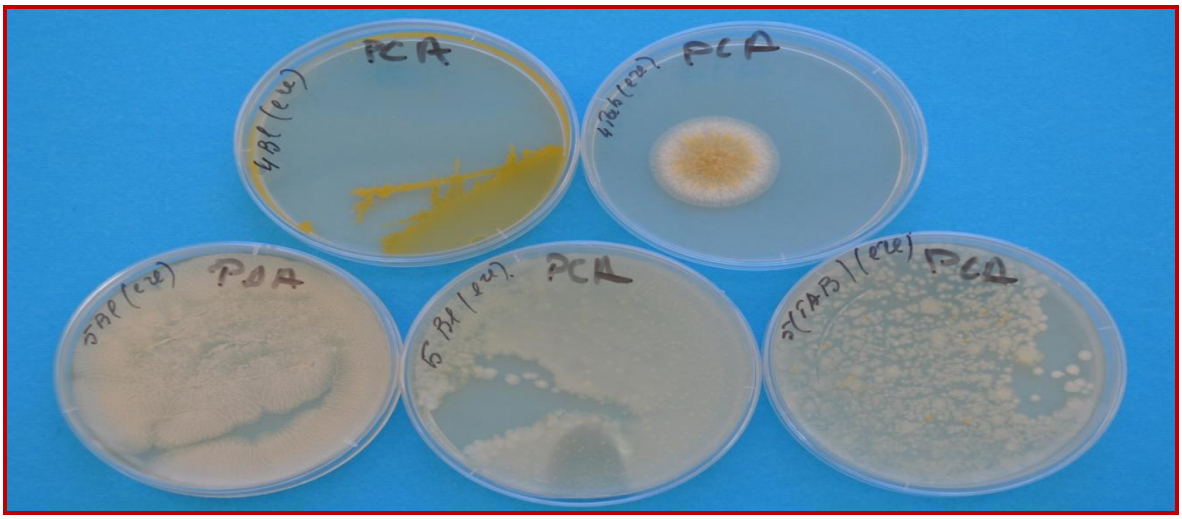


Fig. 79 Maja të gjinisë *Saccharomyces* **të izoluara nga Magne B6**



(a)



(b)

Fig. 80 (a, b) Procesi i pastrimit dhe izolimit të baktereve të pigmentuara dhe myqeve të izoluara nga kontrolli mikrobiologjik i mostrave Orbit

Sikurse shihet nga Figurat më sipër procesi i pastrimit të kolonive ka qënë i gjatë dhe shpesh me probleme për shkak të zhvillimit të përbashkët të formave bakter/bakter dhe maja/bakter. Lehtësisht u pastruan kulturat mykore të cilat edhe u identifikuan më shpejt. Në këto të fundit dominonin të ashtuquajturit "ndotës rrethanorë mykorë" si dhe forma rezistente në kushtet e vlerave të ulta të au".

Në Figurën më poshtë identifikohet një simbiozë e tipit të pastruar dhe izoluar të *Aureobazidium pullulans* me një myk të tipit po bazidiomicet në proçes identifikimi.

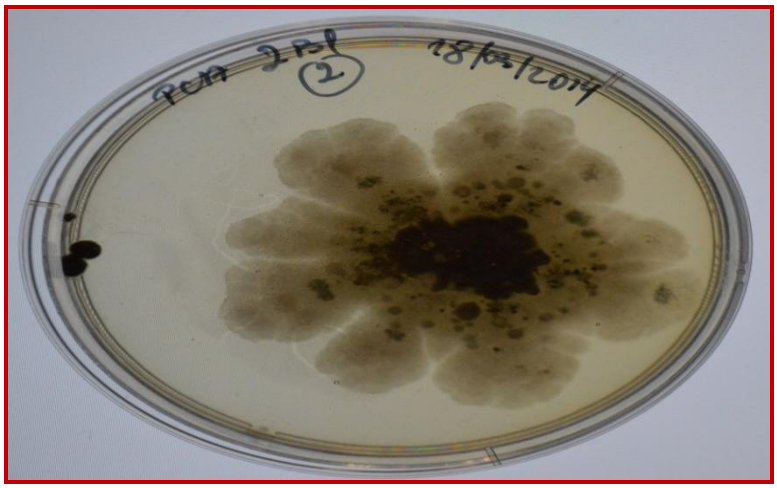


Fig. 81 Një bashkëjetesë e *Aureobazidium pullulans* **me një tjetër** *bazidiomicet*

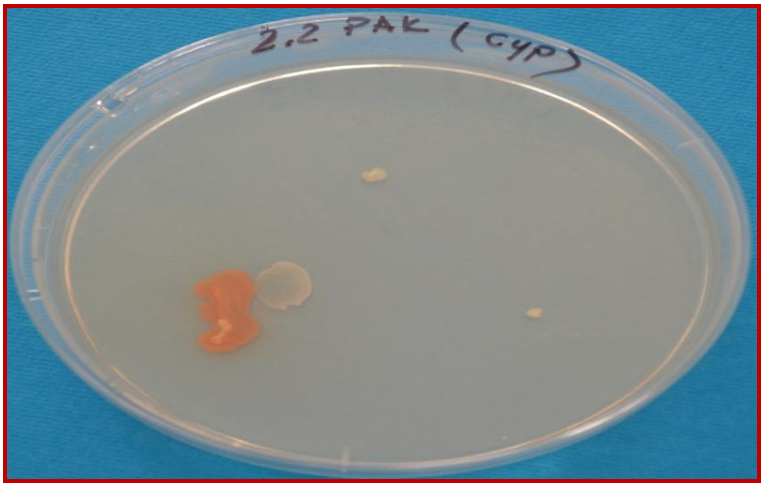


Fig. 82 Maja e gjinisë *Rhodotorula* **në proçes pastrimi (e identifikuar më pas si** *Rhodotorula gracilis***)**

Nga Figura më sipër duket qartë një zhvillim i madh i majasë së evidentuar, por edhe një bashkëjetesë maja e pigmentuar maja jo e pigmentuar, e cila realisht vështirësoi pastrimin e llojit të pigmentuar.

Shtami i identifikuar i *Rhodotorula gracilis* u konfirmua edhe përmes efektit "pasqyrë" .

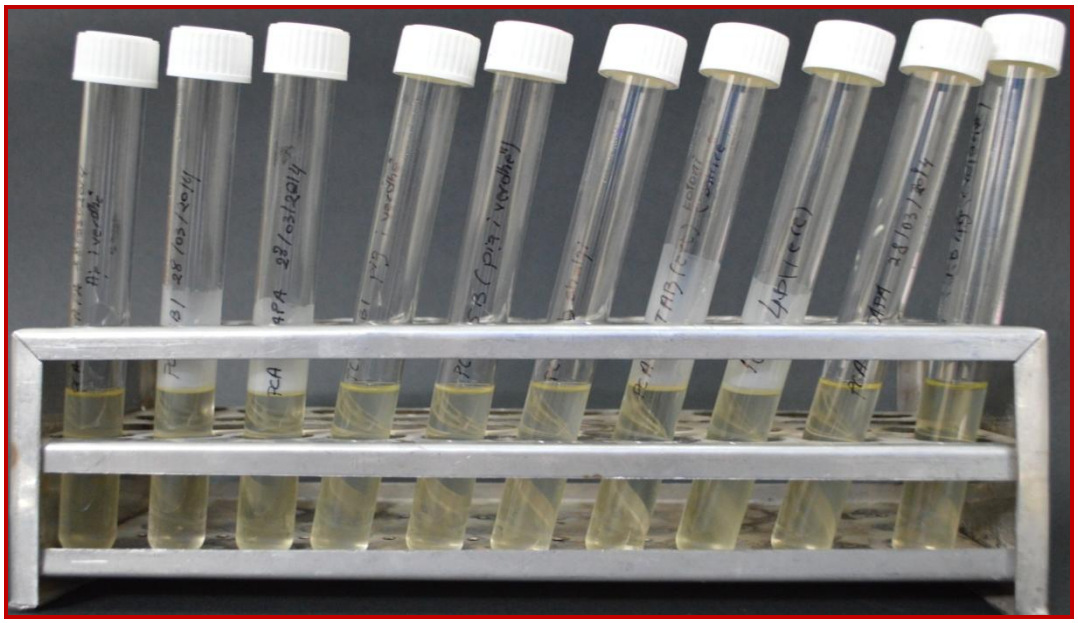


Fig. 83 Studimi i karakteristikave të mikroorganizmave të izoluara baktere e maja në terren të lëngët- evidentimi i ekzistencës ose jot ë procesit të fermentimit me çlirim CO_2

Mbjellja në terrene të lëngëta dhe karakterizimi i sjelljes së shtameve në këto terrene, u realizua për pothuaj pjesën më të madhe të kulturave të izoluara të majave, por në raste të vecanta edhe të baktereve që nga pamja e jashtme e zhvillimit të makrokolonive ishin të dyshimta si maja apo baktere. U verifikuan të gjitha rastet me formim cipe, unaze, ndryshim ngjyre, formim precipitati dhe fermentim si domosdoshmëri për të operuar me çelsat e identifikimit.

Në pamjet më poshtë paraqitet puna për të aplikuar testin Kirby Bower me inhibues natyrorë dhe sintetikë. Nga ecuria e eksperimenteve u aplikua edhe përhapja e tretësirave të lëngëta të shtameve të pastruara me tampon dhe pikimi direkt i inhibuesit- test i modifikuar në varësi të tretësirës mikrobiale të përdorur.

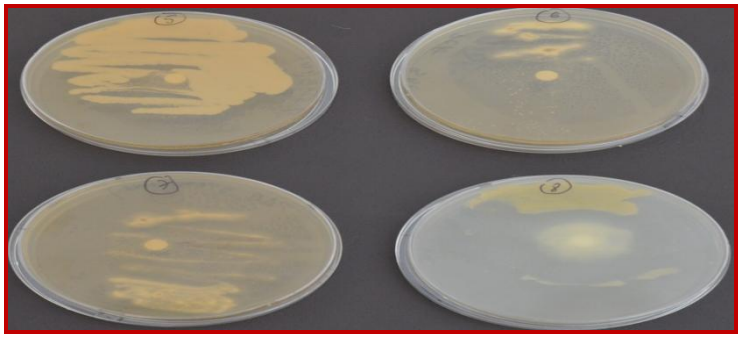
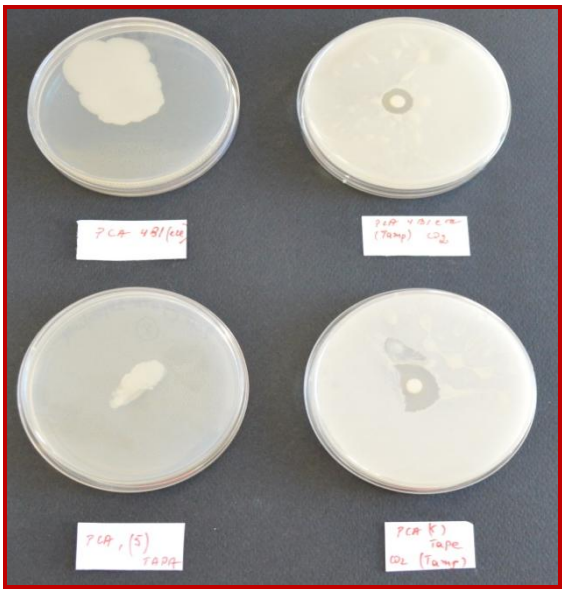
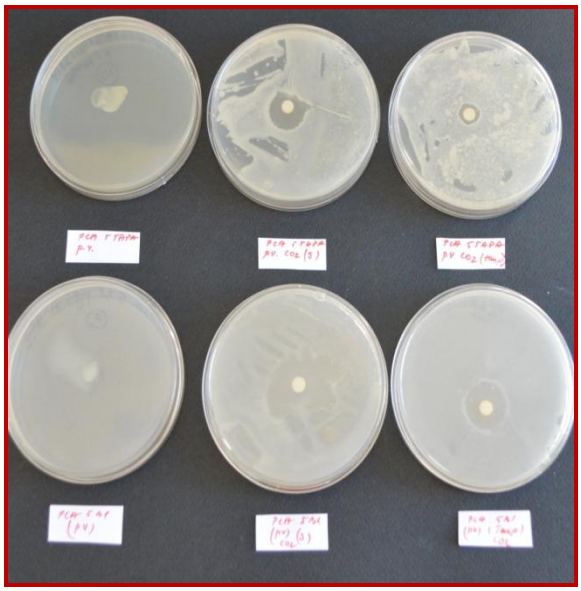


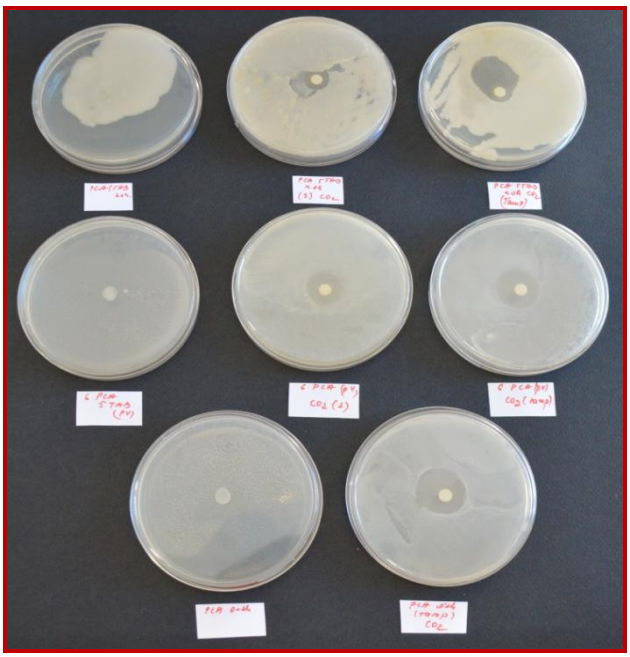
Fig. 84 Provat fillestare të veprimit inhibues mbi kultura të mbjella dhe përhapura me vijëzim



(a)



(b)



(c)

Fig. 85 Veprimi i inhibuesve mbi tretësirat mikrobiale të shpërndara uniformisht me tamponim (njollat e formuara rreth kolonive janë mëse të qarta

KAPITULLI V

PERFUNDIME DHE REKOMANDIME

Nga punimi eksperimental i paraqitur me detaje në të gjithë kapitujt më sipër krijohet nje informacion shkencor mjaft i vlefshëm. Ky, i gërshetuar edhe me të rejat teorike të studimit të mikrobiologjisë së preparateve farmaceutike me përdorim të gjërë dhe produkteve ushqimore me shkallë të lartë konsumi për të vegjël dhe adultë, të blera edhe në rrjetin farmaceutik, hap një dritare të rëndësishme në fushën e kontrollit mikrobiologjik të produkteve cilësore e të sigurta. Nga studimi arrihet në një përfundim të pritshëm e të rëndësishëm, që, këto preparate, në varësi të sjelljes së personave që i konsumojnë mund të bëhen pre e shtimit të ngarkesave mikrobiologjike rethanore saprofite ose pathogjene apo që edhe karakteristikat tipike fiziko-kimike të tyre, sidomos ato të preparateve fazë e lëngët, mund t'i ndryshojnë në varësi të pranisë së grupeve të baktereve, majave e myqeve, hoste të të cilave bëhen.

Një dominancë ngarkesash bakteriale, përfshirë grupin e *Bacilleve* por edhe koket-*mikrokoke, diplokoke e sarcina* janë analizuar dhe fotografuar gjatë karakterizimit mikrobiologjik.

Në dallim nga ngarkesat bakteriale, prania e majave ishte shumë e kufizuar dhe në raste të vecanta evidentoheshin prani të *Saccharomyceteve* apo të të pigmentuarave *Rhodotorula* me efektin tipik "pasqyrë".

Ngarkesat mykore kryesisht ishin të grupeve *Ascomycetes* dhe shumë pak Bazidiomycete. në shumë raste të produkteve në ruajtje evidentohej prania e *Phycomyceteve*.

Pranitë e grupit *Aspergilus* nuk përjashtojnë raste të zhvillimit të specieve toksinë-prodhuese të kësaj gjinie (gjetur dhe fotografuar në raste të vecanta prania e *Aspergillus flavus).*

Diferenca të dukshme paraqesnin format tableta të ngurta nga supsensionet e lëngëta, megjithatë pothuaj në të gjitha rastet zhvillimi i ngarkesave përqëndrohej në periudha pas 2 javësh, pra koha e inkubimit krahasuar me produktet ushqimore ishte shumë më e gjatë.
Format e ngurta tip analgjezikësh, të cilat principin aktiv nuk e kishin me veprim baktericid, ishin më të ndjeshëm ndaj veprimit të baktereve.

Format e ngurta të inkapsuluara kishin shkallë mbrojtjeje më të lartë, po kështu format e inkapsuluara ku principi aktiv ishte veprues ndaj zhvillimeve të dukshme të mikroorganizmave-rasti i piperidinës tek Imodium.

Ngarkesa të konsiderueshme viheshin re tek preparate që përdoreshin të përgjysmuara ose me një të katërtën e dozës për konsum periodik afatgjatë. Në këto raste ngarkesat ishin tipikisht ndotës të mjedisit, por edhe forma mykore të përhapura për shkak të lagështisë së vendeve ku preparatet ruheshin e përdoreshin.

Tiranë 2014

Dominanca e të njejtit lloj bakteri vihej re pothuaj në të gjitha format e ngurta të analizuara-pra pothuaj të gjitha format ofronin një kulturë epifite shoqëruar me ndotës të ndryshëm, shpesh shoqërimet bakter-bakter ishin evidente.

Provat me hollim dhe mbjellja me gjurmë evidentonin dominancën e ngarkesave sipërfaqësore që lidhen me kontaktin *shtresë kufitare-paketim.*

Preparatet tej afatit të skadencës reflektonin prani të ngarkesave mykore, por për arësye të principeve aktive mykostatike apo mykocide në përgjithësi zhvillimi përqëndrohej në forma hifesh, por jo organesh fruktifikimi. Kjo vështirësonte edhe proceset identifikuese bazuar në karakterizimin morfologjik të shtameve dhe format e makrokolonive.

Për disa preparate të kontrolluara para dhe pas afatit të skadencës u evidentuan ngarkesa më të larta se preparatet e tjera, kështu për Grippostad, Atenolol etj. rekomandohet fuqishëm respektimi i kohës së përdorimit dhe jo përdorimi pas afatit të skadencës, gjë që për shumë të pakujdesshëm ndodh, duke u justifikuar me faktin që një bar vazhdon të ruajë efektin kurativ me intensitet më të ulët edhe pas kalimit të periudhës "shelf-life".

Për tabletat e ngurta aplikimi i teknikave të mbjelljes me gjurmë ishte shumë efikas, i shpejtë dhe krijonte mundësinë e gjurmimit të ngarkesave të ardhura nga mjedisi. I vetmi kufizim i përdorimit të kësaj teknike lidhej me fortësinë e tabletave të ngurta, pasi në raste të vecanta kish një shkrirje të shtresës sipërfaqësore mbi terren. Njohja paraprake e strukturës së barit ishte ndihmë për aplikimin e metodës.

Vlen të theksohet se ngarkesat ishin shpesh tipike të llojeve të barnave në studim, psh Zyrtec ishte mbartës i baktereve sporformuese-bacille; Atenololi i formave të pigmentuara të baktereve, shurupet mbartëse të majave për shkak të burimeve të pasura të C, sidomos shurupet multivitaminikë për fëmijë.

Bazuar në mekanizmat Ligjorë, u konfirmua mungesa e Gr- pothuaj në të gjitha rastet në studim. Gr+ dominonin në pjesën më të madhe të mostrave ku u vrojtua prani bakteresh-shëmbull Efferalgani dhe Efferalgani me kodeinë.

Në rastet kur 2 preparate kishin të njejtin princip aktiv, ndikimi i tij ish i njejtë në të dy rastet, lejonte dhe pengonte praninë e të njejtave ngarkesa. Ky përfundim tregon qartë rolin e principit aktiv krahasuar me rolin e aditivëve.

Sulfamethoxazole dhe *trimethoprim*, që se bashku njihen si *co-trimoxazole* dhe që janë antibiotikë me veprim shume të fuqishëm ndaj ngarkesave bakteriale, konfirmuan ndikimin e tyre antimikrobial në barnat ku ishin principe aktive-rasti i Septrinës.

Në raste të vecanta principet aktivë reduktonin vetëm zhvillimet mykore-rasti i atorvastatinës tek Trovacardi.

Në provat mbi kampione të ruajtura për 1 vit u evidentuan edhe pas 1 viti ruajtje, prani ngarkesash rezistente-rasti i kokeve rezistente.

Në shurupet në ruajtje, sidomos monitorimi pas 1 viti, zhvilloheshin vetëm disa lloje mikrobiale, me sa dukej osmofile, pasi përqëndrimi i sheqerit në fazë të lëngët ishte shumë i lartë (përcaktimi i përqindjes së sheqerit reduktues u bë për qëllime të tjera studimore dhe u shfrytëzua edhe për interpretimin më sipër). Kjo jo në të gjitha rastet psh. Daleroni krahasuar me Pikovit paraqeste ngarkesa më të mëdha.

Një shkallë të lartë pastërtie paraqesnin produktet fillestare tip çamçakiza apo forma te ngrira"PLU", në rastin e parë lidhet me perberjen kimike, në rastin e dytë me konsumin dhe ruajtjen në temperatura të ulta por edhe me prodhimin me fazë të lëngët që i nënshtrohej osmozës inverse. Tek grupi i parë-tipet orbit ngarkesat e pranishme ishin të shtuara dhe në mostrat e hapura.

Reduktimet e ngarkesave nga inhibuesit u studiuan në detaje dhe rezultatet ishin impresionuese. Një inhibim shumë i lartë ofrohej nga inhibuesit natyrorë-lëng boronice pa konservant. Në të ardhmen rekomandohet përcaktimi i përqëndrimeve minimale inhibuese të fazave të lëngëta inhibues natyrorë.
Aplikimi i modifikimeve të testit Kirby Bower ishte shumë efikas, sidomos hapja mbi terren duke përdorur tamponat sterilë, si dhe pikimet direkt mbi koloni.

Efektet inhibuese shtriheshin mbi zhvillimin-formimi i njollave sterile rrotull kolonive, nxitjen e formimit të sporeve , ndryshimin e pigmenteve (formimin e mutantëve), si dhe frenimin e shumimit në rastin e myqeve, ku dominonin *Ascomycetet* dhe në raste të rralla *Bazidiomycetet*

Në provat e inhibimit llojet mikrobiale sporformuese arrinin sporulime tipike që me kalimin e kohës në kushte të përshtatëshme (rimbjellje në terren, në mungesë të inhibuesit) ktheheshin në qeliza vegjetative (vrojtime mikroskopike në kushte sporulimi dhe më pas, vërtetonin zhvillimet më sipër)

Përfundimet dhe rekomandimet janë të shumta, por të detajuara paraqiten pas çdo kapitulli.

Tiranë 2014

KAPITULLI VI

REFERENCA

REFERENCA LIBRA DHE ARTIKUJ

1. Abdelaziz A, A., Ashour M.S.E., Hefni H., El-Tayeb O.M. (1989) "Microbial Contamination of Cosmetics and Personal care Items in Egypt—shaving creams and shampoos". J Clin Pharm Ther 14: 29-34.

2. Adeola Anifowoshe R. OMI, Adeleye Isaac A. (2012) "Microbial Quality of some Non-sterile Pharmaceutical Products Sourced from Some Retail Pharmacies in Lagos, Nigeria". Afr J Microbiol Res 6: 4903-4907.

3. Aguilera J. M., Stanley D. W., (1999) “Microstructural Principles of Food Processing and Engineering, Second Edition”, An Aspen Publication, Gaithersburg, Maryland, ISBN 0-8342-1256-0, pp. 71-87

4. Akerele J O, UGC (June 2002) "Aspects of Microbial Contamination of Tablets Dispensed in Hospitals and Community Pharmacies in Benin City, Nigeria". Trop J Pharm Res 1: 23-28.

5. Al-Charrakh AH (2012) "Frequency and Antimicrobial Resistance of Bacteria Isolated from Oral and Topical Medicaments from Hilla, Iraq". J Infect Dev Ctries 6: 489-494.

6. Anar et al (1997) "Microbiological Examination of some Cosmetics", Izmir: Ege University, Institute of Health Sciences. Turky

7. Anderson DW. JR. AM. (1972) "Microbiological Profile of Selected Cosmetic Products with and ëithout Preservatives after Use". J Soc. Cosmet. Chem 23: 863-873.

8. Atlas R. M. (2005) "Media for Environmental Microbiology". Taylor and Francis Group, CRC Press, Boca Raton, USA, ISBN-10: 0-8493-3560-4, p. 295-297.

9. Atlas R. M. (1984) "Microbiology. Fundamentals and Applications", Publisher-Maxëell McMillan, Canada, ISBN-9780023045509, p. 987.

10. Aulton M., Taylor K. M. G. (2013), "Aulton Pharmaceutics- The Design and Manufacture of Medicins", Churchille Livingstone Elsevier., ISBN-978-0-7020-4291-1.

11. Back W. (2005) ”Color Atlas and Handbook of Beverage Biology”, Fachverlag Hans Carl, Nurnberg, Germany, ISBN 3-418-00799-6, pp.1-317

12. Baird R (2007) "Microbial Spoilage, Infection Risk and Contamination Control". In: Denyer SP HN, Gorman SP, editor. Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology: Blackëell Science Ltd. pp. 263-284.

13. Baird RM (1977) "Microbial Contamination of Cosmetic Products". J Soc Cosmet Chem 28: 17-20.

14. Barnett H., Hunter B, (1972)- "Illustrated Genera of Imperfect Fungi"; (Third edition). Burgess Publishing Company, USA, p. 241.

15. Bassett DC, Stokes KJ, Thomas WR (1970) "Wound Infection with *Pseudomonas multivorans*. A Water-borne Contaminant of Disinfectant Solutions". Lancet 1: 1188-1191.

16. Baumberg S., Hunter I.S. & Rhodes P.M. (1989), "Microbial Products: New Symposium 44 of the Society of General Microbiology, Cambrige University Press, pp.61-95.

17. Berkelman RL, Anderson RL, Davis BJ, Highsmith AK, Petersen NJ, et al. (1984) Intrinsic Bacterial Contamination of a Commercial Iodophor Solution: Investigation of the Implicated Manufacturing Plant. Appl Environ Microbiol. 47: 752-756.

18. Bloomfield FH (2007) "Microbial contamination: Spoilage and Hazard. In: Denyer SP, Baird RRM, editors. Guide To Microbiological Control In Pharmaceuticals And Medical Devices". 2nd ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group. pp. 23-50.

19. Boddy L., (1984) "The Mico-environment of Basidiomycete Mycelia in Temperate Deciduous Woodlands.In: The Ecology and Physiology of the Fungal Mycelium" (Ed. by D.H. Jennings and A.D.M. Rayner),pp. 261-289. British Mycological Society Symposium 8, Cambridge. University Press, Cambridge.

20. Buhlmann X. (1968) "Method for Microbiological Testing of Nonsterile Pharmaceuticals", Appl. Microbiol. Dec 1968; 16(12): 1919–1923.

21. Buzzini P. (1990) Current Genetics. Eukaryotes with Emphasion on: Yeasts, Fungi, Protists, Cell Organellas. XIX International Conference on Yeasts Genetics and Molecular Biology. Rimini, Italy.

22. Campbell I., Duffus J.H. (1991) "Yeast, a Practical Approach" , IRL PRESS, Oxford, England, ISBN 0-947946-80-2, pp.1-9

23. Candace R. Shanks and Marcy A. Peteroy-Kelly (2009) " Analysis of Antimicrobial Resistance in Bacteria Found at Various Sites on Surfaces in an Urban University", BIOS 80(3):105-113.

24. Carlone N., Pompei R. (2013), "Microbiologia Farmaceutica", Edises, ISBN: 8879597361, pp. 700

25. C. E. (2008) "Guideline on the Packaging Information of Medicinal Products for Human Use Authorised by the Community", Vol 2C.

26. Cheftel J-C., Cheftel H. (1980) " Introduction a la Biochimie et a la Technologie des Aliments", Vol 1, Technique et Documentation, Entreprise Moderne d'Edition, ISBN 2-85206-071-X, pp. 3-31,

27. Cheftel J-C., Cheftel H. (1980) " Introduction a la Biochimie et a la Technologie des Aliments", Vol 2, Technique et Documentation, Entreprise Moderne d'Edition, ISBN 2-85206-071-X,pp.87-125.

28. Clementi F., Parente R., Buzzini P. (2007) "Microbiologia Generale ed Applicata alle Scienze Agrarie (Biavati B, Sorlini C. eds.), Casa Editrice Ambrosiana, Milano".

29. Clontz L. (2010) "Microbial Limit and Bioburden Tests: Validation Approaches and Global Requirements". Boca Raton: Taylor & Francis.

30. Convention USP The United States Pharmacopeia: USP 31: The National Formulary : NF 26 : by Authority of the United States Pharmacopeial Convention, Meeting at Washington, D.C., March 9-13, 2005: United States Pharmacopeial Convention Incorporated.

31. Czech E, KW, Kopp B (2001) "Microbiological Status of Commercially Available Medicinal Herbal Drugs--a Screening Study". Planta Med 67: 263-269.

32. De la Rosa M. C., Medina M. R., Vivar C. (1995), "Microbiological Quality of Pharmaceutical Raw Materials" Pharmaceutica Acta Helvetiae, vol 70, Issue 3, Elsevier, pp.227-232.

33. Denyer S.P. (1988) "Clinical Consequences of Microbial Action on Medicines". In: Houghton D.R., Smith R.N., Eggins HOW, editors. Biodeterioration 7: Springer Netherlands. pp. 146-151.

34. Durresi S. (2010) " Formular terapeutik" Botim i tretë i ripunuar dhe përditësuar, SHB Media Print, ISBN 978-99956-18-95-7, pp.1-995.

35. Durresi S., Tabaku A. (2011), "Fjalor shumëgjuhesh -Farmaci", UFO Press, pp. 1-240

36. Easter M.C. (2003) "Rapid Microbiological Methods in the Pharmaceutical Industry", ISBN-13: 9781574911411, Publisher: CRC Press, pp.288.

37. Europe C (2004) European Pharmacopoeia 5.0: Council of Europe; European Pharmacopoeia 5.6 - pp. 4451-4452.

38. Evangelisti F., Restani P. “Prodotti Dietetici- Chimica, Technologia ed Impiego”, PICCIN, pp.7-60.

39. Fantozzi P., De Stefano A., Sensidoni A., Orlando C. (1994) “ Dispense del Corso di Tecnologie Alimentari- Operacione Fondamentali, Processi)-2-Processi , printed by UNPG-Italy, pp.1-12, 181-191.;

40. Fantozzi P., De Stefano A., Sensidoni A., Orlando C. (1994) “Dispense del Corso di Tecnologie Alimentari- Operacioni Fondamentali, Processi" 1-Operacioni Fondamentali , printed by UNPG-Italy , pp.227-231

41. Farris G., Gobbetti M., et al. (2012), "Microbiologia dei Prodotti Alimentari. Microrganismi, Controllo delle Fermentazioni, Indicatori di Qualità, Igiene degli Alimenti Fermentati e Non " (2012) Editore: CEA, ISBN-13: 9788808182463, pp.1-496

42. Fellows P.J. (2003), “Food Processing Technology, Principles and Practice”, Second Edition CRC-Press, Boca Raton, USA, ISBN 1 85573 533 4, pp. 462 – 508.
43. Fidanza Flaminio” (2005) “Alimenti Caratteristiche Nutrizionali, Analisi, Controllo” Casa Editrice Idelson- Gnocchi 235-239.

44. Fotos PG, Diaz-Arnold AM, Williams VD (1990) Effect of Microbial Contamination and pH Changes in Storage Solutions during in Vitro Assays of Bonding Agents. Dent Mater 6: 154-157.

45. Gad Gamal FM, A RA, Ashour M S (2011) Microbial Evaluation of Some Non-sterile Pharmaceutical Preparations Commonly Used in the Egyptian Market. Trop J Pharm Res 10: 437-445.

46. Glencross EJ (1972) Pancreatin as a Source of Hospital-Acquired Salmonellosis. Br Med J 2: 376-378.

47. Guardino, R. F. (2005), "Early History of Microbiology and Microbiological Methods in Encyclopedia of Rapid Microbiological Methods", Michael J. Miller, Ed., Davis Healthcare International Publishing, LLC, 2005.

48. Guardino R. F., & Jones K., (2007) "Selection of Sterility Test Isolators, Contamination Control", Summer lectures.

49. Hanlon G. Hodges N. (2013) "Essential Microbiology for Pharmacy and Pharmaceutical Science", Ëiley Blackëell, SFAM, ISBN-13: 9780470665343, pp. 234.

50. Hewitt W., Hewitt H. (2003) " Microbiological Assay: A Rational Approach", ISBN-13:9780849318245, Publisher: Taylor & Francis, pp. 1-260.

51. Hills S (1946) "The isolation of Cl. Tetani from Infected Talc". N Z Med J 45: 419-423.

52. Hugbo PG, OA, Igwe I (2003) "Microbial Contamination and Preservative Capacity of Some Brands of Cosmetic Creams". Trop J Pharm Res 2: 229-234.

53. Hugo W. B., Russell A.D., et al "Pharmaceutical Microbiology 6th edition, edited by Hugo and Path, Publisher: Wiley, John & Sons, Incorporated, ISBN-13: 9780632041961, pp.1-510.

54. Itah AY, UA, Ofum MU (2004) "Bacteriological Quality of Some Pharmaceutical Products Marketed by Vendors in Uyo, Nigeria". Afr J Hlth Sci 11: 128-133.

55. Jimenez L. (2004) "Microbial Limits. Microbial Contamination Control in the Pharmaceutical Industry", CRC Press. pp. 15-44.

56. Jimenez L. (2001) "Rapid Methods for the Microbiological Surveillance of Pharmaceuticals". PDA J Pharm Sci Technol. 2001 Sep-Oct;55(5):278-85.

57. Jarvis B, RA, Rhodes AC, Armstrong M (1974) "A Survey of Microbiological Contamination in Cosmetics and Toiletries in the U.K". J Soc Cosmet Chem 25: 563-575.

58. Kallings LO, Ringertz O, Silverstolpe L (1966) "Microbiological Contamination of Medical Preparations". Acta Pharm Suec 3: 219-228.

59. Kaushik A. et al. (2011) "Textbook of Pharmaceutical Packaging Technology", CBS Publisher, ISBN: 9788123919874.

60. Lang DJ, Kunz LJ, Martin AR, Schroeder SA, Thomson LA (1967) "Carmine as a Source of Nosocomial Salmonellosis". N Engl J Med 276: 829-832.

61. Lodder J., Kreger Van Rij N.J.Ë. (1967) "The Yeasts a Taxonomic Study". North Holland Publishing Company, Amsterdam, Netherlands, p. 6-75, p.341-349.

62. Lucera A., Costa C., Del Nobile M. A. (2012) "Food Applications of Natural Antimicrobial Compounds." Frontiers in Microbiology, 3, 287.

63. Martinez JE (2002) "Microbial Bioburden on Oral Solid Dosage Forms". Pharm Technol 26: 58-70.

64. McGinnis M.R. and Tyring S.K. (1996) "Introduction to Mycology", Medical Microbiology, 4th edition, edited by Samuel Baron, Texas, ISBN-10: 0-9631172-1-1

65. Mitchell RG, Hayëard AC (1966) "Postoperative Urinary-Tract Infections Caused by Contaminated Irrigating Fluid". Lancet 1: 793-795.

66. Monds, H & Guardino, R. (2008) "Stability Program with Microbiological Points to Consider Throughout Drug Development in Microbiology in Pharmaceutical Manufacturing", Richard Prince, Ed., 2nd Edition, Davis Healthcare International Publishing, LLC, 2008.

67. Muhammed A, UV (2009) "Incidence and Effects of Microorganisms on the Quality of some Pharmaceutical Mixtures in Zaria – Nigeria". Nig Journ Pharm Sci 8: 126 – 134.

68. Mugoyela V, Mwambete KD (2010) "Microbial Contamination of Nonsterile Pharmaceuticals in Public Hospital Settings". Ther Clin Risk Manag 6: 443-448.

69. Mwambete KD, J-TM, Fazleabbas FS (2009) "Microbiological Assessment of Commercially Available Quinine Syrup and Water for Injections in Dar Es Salaam, Tanzania". Trop J Pharm Res 8: 441-447.

70. Mwambete KD, SA (2010) "Microbiological Quality and Preservative Capacity of Commonly Available Cosmetics in Dar es Salaam, Tanzania'. East Cent Afri J Pharm Sci 13: 3-11.

71. Mwambete DK (2011) "Incidence of Fungal Contamination of Tablets Available in Dar Es Salaam Market-Tanzania". J Pharm Res 4: 868-870.

72. Nahata MC, Allen LJ (2008) "Extemporaneous Drugs Formulations". Clin Ther 30: 2112-2119.

73. Na'was T, Alkofahi A (1994) "Microbial Contamination and Preservative Efficacy of Topical Creams". J Clin Pharm Ther 19: 41-46.

74. Na'was Te, Salem Ms, ëtc. (1990) "Microbial Contamination and Preservation Efficacy of Cough Preparations". J Clin Pharm Ther 15, pp. 365-369.

75. Obi CN NU (2010) "Microbiological Analyses of Drug Tablets from Selected Outlets in Umuahia, Abia State, Nigeria". Niger Res J pharm 4: 31-37.

76. Obuekwe IF OA, Obuekëe CO (2002) "Microbial Contamination of Pharmaceutical Products in a Tropical Environment". Pakistan J Sci Ind Res 45: 340-344.

77. O'Connor Louise (2014), “Diagnostic Bactereology Protocols”, Second Edition, Methods in Molecular Biology, Hum. Press.

78. Ogbulie J.N., Ibe I., Nguma C.C. (2009) "The Microbial Associates Of Unexpired And Expired Paediatric Syrups". Niger J Microbiol 23: 1817-1822.

79. Oie S, K.A. (1995) "Bacterial Contamination of Aerosol Solutions Containing Antibiotics". Microbios 82: 109-113.

80. Oie S, K.A. (1996) "Microbial Contamination of Antiseptics and Disinfectants". Am J Infect Control 24: 389-395.

81. Olajuyigbe O, O A.K, Okenyeka M.K. (2009) "Bacteriological and Antimicrobial Screening of Some Commonly Dispensed Tablets from Pharmacy Outlets in Three Major ToWns in South-West Nigeria". acta SATECH 3: 76-84.

82. Okeke In Fau - Lamikanra A.A.L. (2001) "Quality and Bioavailability of Ampicillin Capsules Dispensed in a Nigerian Semi-Urban Community". Afr J Med Med Sci 30: 47-51.

83. Onurdag F.K., Abbasoglu D. (2010) "Microbiological Investigation of Used Cosmetic Samples". Hacettepe Univ J Fac Pharm 30: 1-16.

84. Orth B., Frei R., Itin P.H., Rinaldi M.G., Speck B., et al. (1996) "Outbreak of Invasive Mycoses Caused by *Paecilomyces lilacinus* from a Contaminated Skin Lotion". Ann. Intern. Med. 125: 799-806

85. Osungunna M O, OBB, Adetuyi A. (2010) "Bacteriological and Antibiotic Sensitivity Patterns of Bacterial Isolates from Creams and Lotions Hawked in Sagamu, Ogun State". Pak J Nutr 9: 773-775.

86. Parker M.T. (1972) "The Clinical Significance of the Presence of Micro-Organismins in Pharmaceutical and Cosmetic Preparations". J Soc Cosmet Chem 23: 415-426.

87. Pelczar M.J. (1957) "Manual of Microbological Methods. Society of American Bacteriologists". McGraë-Hill Book Company, Inc. Neë York Toronto London, p. 314.

88. Petrini, L. E.; Petrini O. (2013) "Identifying Moulds. A Practical Guide", VII, ISBN 978-3-443-50038-2, pp.191.

89. Prakshan N., (2008) Pharmaceutical Microbiology Principles and Applications" ISBN 9781-81-85790-61-2, Arihant Printers.

90. Prifti D. (2007), “Mikrobiologjia Ushqimore” Pjesa e parë, SHB “Perlat Voshtina” , pp.297.

91. Prifti D., Troja R., Shabani L., Xhangolli L., Petre A., (2004), "Mikrobiologjia e Ajrit dhe Mjedisit në Tiranë”, Shtypshkronja Mihal Duri e Re, Tiranë, pp.1-74.

92. Rania El-Housseiny, Mohammad Mabrouk Aboulwafa, Walid Elkhatib, Nadia Hassouna "Recovery and Detection of Microbial Contaminants in Some Non-Sterile Pharmaceutical Products Archives in Clinical Microbiology", Vol. 4, N.6.

93. Razooki Ra. (2010) "A Study of Microbiological Contamination in Cosmetics and Toiletries in Iraq. Contamination of Talcum Poëder and Body Lotion". AJPS 8.

94. Riederer AP., Grein GO., Bogner JR. (1996) "High Prevalence of Opportunistic Infections in the Head and Neck Related to Human Immuno-Deficiency Virus. A Prospective Study of the Distribution of Otorhinolaryngologic Disorders in 250 Patients'. Infection 24: 440-446.

95. Safranek TJ, Jarvis WR, Carson LA, Cusick LB, Bland LA, et al. (1987) "Mycobacterium Chelonae Wound Infections After Plastic Surgery Employing Contaminated Gentian Violet Skin-Marking Solution". N Engl J Med 317: 197-201.

96. Sardana S. (2012), "Pharmaceutical Microbiology. Need for Quality Control", Lambert Academia Publishing, ISBN-13: 9783659241086, pp.1-76.

97. Shaikh D., Jamshed TA., Shaikh R. (1988) "Microbial Ccontamination of Pharmaceutical Preparations". Pak J Pharm Sci 1: 61-66.

98. Shunmugaperumal T. (2010), "Biofilm Eradication and Prevention: A Pharmaceutical Approach to Medical Device Infections" Edition 1, Publisher Wiley, ISBN-13:9780470479964.

99. Smart R. Sd. (1972) "Microbiological Spoilage in Pharmaceuticals and Cosmetics". J Soc. Cosmet. Chem. 23: 721-737.

100. Stanier R.Y., Doudoroff M., Adelberg E.A. (1971) "General Microbiology-Third Edition", macmillan and Company Limited –GB, pp.2-96.

101. Topley & Wilson's (2014) "Microbiology and Microbial Infections", 8 Volume Set, 10th Edition.

102. Tortora G.J., Funke B.R., Case Ch. L. (1992), "Microbiology an Introduction"ISBN-0 8053-8480-4 The Benjamin Cummings Publishing Company, Inc. California, pp. 1-671.

103. Troja E. (2014) "Vlerësimi i Proçeseve të Ekstraktimit dhe Analiza e Përbërësve Kimikë Aktivë tek Drogat Bimore" Punim për Doktoraturë, udhëhequr nga Papajani, Toska V., pp.170.

104. Troja R. (2011), " Kimia dhe Teknologjia e Ushqimeve" , SHB "Mihal Duri eRe", ISBN 978-9928-4097-2-0, pp.1-297.

105. Sandler T. (2011), "Risk Management in Pharmaceutical Microbiology. At Look at How HACCP and FMEA can Make a Difference in the Pharma Micro Lab". Microbiology and Sterility Assurance in Pharmaceuticals and Medical Devices, ripublished by Saghee, M.R., Sandle, T. and Tidswell, E.C. (Eds.) (2010), Pharma Manufacturing.com.

106. Smart R. & Spooner D.F. (1972)," Microbiological Spoilage in Pharmaceuticals and Cosmetics", Society of Cosmetic Chemists ofGreat Britain, J. Soc. Cosmet. Chem. 23 721-737.

107. Stevic T, P.S., Stankovic S, Savikin K. (2012) "Pathogenic Microorganisms of Medicinal Herbal Drugs". Arch Biol Sci 64: 49-58.

108. Vogel A. I., Tatchell A. R., Furnis B. S., Hannaford A. J., Smith P. W. G. (1996, first pub. in 1996) "Textbook of Practical Organic Chemistry", Fifth Edition, Longman Group UK Limited, ISBN-10: 0582462363, p 131-234.

109. Von Arx J.A. (1970) "The Genera of Fungi Sporulating in Pure Culture", 3301 Lehre, Verlag Von J. Cramer Publisher, Germany, p.1-248.

110. Udeze A.O., Jayeoba T, Innocent-Adiele H.C., Okerentugba P.O., Nwanze J.C. et al. (2012) "Bacteriological Assessment Of Some Selected Antacid Suspension Products In Nigeria". N Y Sci J 5.

111. Underwood E. (2007) "Ecology of Microorganisms as it Affects the Pharmaceutical Industry". In: Denyer S.P. H.N, Gorman S.P, editor. Hugo and Russell's "Pharmaceutical Microbiology": Blackëell Science Ltd. pp. 249-262.

112. US-FDA "Microbiological Pharmaceutical Quality Control Labs" (7/93), Guide to Inspections of Microbiological Pharmaceutical Quality Control Laboratories.

113. Zimmer C., (2008), "Microcosm: *E coli* and the New Science of Life", edited by Pantheon, ISBN- 037542430X, pp. 1-256.

REFERENCA-PREZANTIME, SITE ONLINE

114. "Efficacy of Antimicrobial Preservation", Pharmaceutical Microbiology & Best Practices, International Pharmaceutical Academy, June 15-16, 2010, Boston, MA; and April 12-13, 2011, Montreal, Canada.

115. www.doctorfungus.org

116. "PDA-TRI Microbiology Manufacturing and Controls of nda and bla Products Release and Stability Requirements", Presented to FDA/CDER NDA/BLA, Reviewers, Sept 23, 2008.

117. PDA- TRI Facility in Bethesda, MD. " Microbial Detection Methods and their Limitations" -International Pharmaceutical Academy, April 7-8, 2010, Toronto, Canada; June 15-16, 2010, Boston,MA and April 12- 13, 2011, Montreal, Canada.

118. "Practical Approaches to Sterility Testing, Microbiology Event of the Year", Institute of Validation Technology, June 7-11, 2004, Washington, DC; November 10, 2004, Amsterdam, Netherlands; December 9, 2004, Puerto Rico.

119. "Sterility Test Validation and Critical Parameters" -International Pharmaceutical Academy, April 7-8, 2010, Toronto, Canada.

120. "Validation of Microbiological Test Methods, Microbiology Event of the Year", Institute of Validation Technology, June 7-11, 2004, Washington, DC; November 8, 2004, Amsterdam, Netherlands; December 7 2004, Puerto Rico; FDA/CBER Presentation, Sept. 24, 2008, CBER Headquarters, Bethesda, MD; Microbiology Best Laboratory Practices, International Pharmaceutical Academy, Oct 1- 3, 2008, Montreal, Canada. International Pharmaceutical Academy, April 7-8, 2010, Toronto, Canada; June 15-16, 2010, Boston, MA; and April 12-13, 2011, Montreal, Canada.