

## TERAPÖTİK BİLEŞİMLERİN ETKİNLİĞİNİ, KAPSİLME VE BİR BİYOMATERYAL TAŞIYICISINA KOVALENT BAĞLARI ARTTIRILABİLİR. HÜMİK MADDELERLE KOMPLEKS OLUŞTURMA, DOĞAL ÜRÜNLERİN BİYOAKTİVİTESİNİN GELİŞTİRİLMESİ İÇİN DEĞERLİ TEKNİKLERDİR. HÜMİK MADDELERİN FRAKTAL YAPILARI DA BİTİŞİK KARBOKSİL VE HİDROKSİL GRUPLARINA SAHİPTİR. HÜMİK MADDELERİN MOLEKÜLER BAĞLANMA ÖZELLİĞİNİN YANISIRA İNDİRGEME-OKSİDASYON VE BİRLEŞTİRME-AYRILMA KAPASİTELERİ, DÖNÜŞÜM, DİĞER MOLEKÜLLER VE MADDELER İÇİN BİR BİYOMATERYAL OLARAK KABUL EDİLİR. İNŞAN VÜCUDUNDA HÜMİK ASİDİN BAĞLI KİMLİK SİSTEMİ TEPKİLERİNİ UYARIR. BUNUNLA BİRLİKTE, HÜMİK MADDELERİN FARMASÖTİK ÖNEMİ, KANITLANMIŞ ETKİNLİK TALEPLERİ VE KULLANILAN MÜSTAHZARLARIN AÇIKÇA TANIMLANMIŞ BİR KİMYASAL BİLEŞİMİ. TOKSİKOLOJİK GÜVENLİK STANDARTLARI DA DEĞERLENDİRİLMELİDİR. BU DERLEME, HÜMİK MADDELERİN FARMASÖTİK AÇIDAN ÖNEMLİ BİYOMATERYAL OLARAK UYGULANMASINI ÖZETLEMEDİR. BU BÖLGE ÜZERİNE YAPILAN ARAŞTIRMALAR, FARMAKOGONAZİDE HÜMİK MADDELER İÇİN BİR UYGULAMA ALANI AÇTI.

KALA K. JACOB<sup>1\*</sup>, PRASHOB PETER K. J.2, CHANDRAMOHANAKUMAR N.1

<sup>1</sup>Inter Üniversite Deniz Biyoteknolojisini Geliştirme Merkezi, Cochin Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Kerala, 682016 Hindistan, Kimyasal Oşinografi Bölümü, Cochin Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Kerala, 682016 Hindistan E-posta: kalajacob@cusat.ac.in

Geliş Tarihi: 16 Aralık 2018, Revize ve Kabul Tarihi: 18 Mart 2019

### SOYUT

Terapötik bileşimlerin etkinliği, kapsülleme ve bir biyomateryal taşıyıcıya kovalent bağlarla artırılabilir. Hümik maddelerle kompleks oluşturma, doğal ürünlerin biyoaktivitesinin geliştirilmesini içeren değerli tekniklerdir. Hümik maddelerin fraktal yapıları da bitişik karboksil ve hidroksil gruplarına sahiptir. Hümik maddelerin moleküler bağlanma özelliğinin yanı sıra indirgeme-oksidasyon ve birleştirme-ayrılma kapasiteleri, dönüşüm, diğer moleküller ve maddeler için bir biyomateryal olarak kabul edilir. İnsan vücudunda hümik asidin bağlı kimlik sistemi tepkilerini uyarır. Bununla birlikte, hümik maddelerin farmasötik önemi, kanıtlanmış etkinlik talepleri ve kullanılan müstahzarların açıkça tanımlanmış bir kimyasal bileşimi. Toksikolojik güvenlik standartları da değerlendirilmelidir. Bu derleme, hümik maddelerin farmasötik açıdan önemli biyomateryal olarak uygulanmasını özetlemektedir. Bu bölge üzerine yapılan araştırmalar, farmakogonazide hümik maddeler için bir uygulama alanı açtı.

Anahtar Kelimeler: Hümik maddeler, Biyomateryal, İlaç salımı, Humik asit, Fulvik asit

© 2019 Yazarlar. Innovare Academic Sciences Pvt Ltd tarafından yayınlanmıştır. Bu, CC BY lisansı (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) altında açık erişimli bir makaledir. DOI: <http://dx.doi.org/10.22159/ijap.2019v11i3.31421>

### GİRİŞ

Biyoyoumlu ve etkili ilaçların aranması, ilaç geliştirme en önemli gerekliliktir. Çeşitli ilaç kombinasyonlarında, fulvik ve hümik asit gibi biyomalzemeler çözünürlük, geçirgenlik ve çözünmeyi artırır [1]. Kolay ilaç çözünmesi ve absorpsiyon profili ile ilaçların daha fazla hasta uyumu, matris oluşumundaki güçlü biyomateryal taşıyıcı kombinasyonları yoluyla kolaylaştırılabilir [2]. Formülasyon bileşimlerinin aralığı ve işleme yöntemleri, saf ilaçların çözünme hızına önemli katkıda bulunabilir [3]. Geniş düzenleyici kabul, arzu edilen ilaç salım profili ve maliyet etkinliği, matris sistemlerde uygun, hidrofilik yapıya sahip biyoyoumlu polimerik malzemeleri yapar [4].

Formülasyonlarda ilacın kristalleşmesi ve çözünmesi azaltılabilir ve istenirlik artırılabilir [5]. Aktif bileşimlerin katı halde inert bir matris içinde dağılması, gelişmiş çözünme hızına, ilaçların sabit salımına ulaşılmasına yardımcı olur [6]. Hümik maddeler, nispeten yüksek moleküler ağırlıklı kahverengi ila siyah renkli seriler olan ikincil sentetik reaksiyonlarla kalıplanır. Çözünürlük özelliklerine göre elde edilen fraksiyonları [7, 8]. Birçok ülkede geleneksel tıp sistemleri onu uyarıcı bir ajan olarak kullandı [9]. Hümik maddeler, fulvik asidin en biyoaktif bileşimi olarak hareket ettirdiği Ayurveda ve Siddha tıp sistemlerinde ayrılmaz bir bileşim olan shilajitin ana bileşimidir. Bu çok bileşimli doğal mineral madde, Hindistan menşelidir ve güvenli besin takviyelerinde kullanılır. Wilson ve iş arkadaşları, shilajitin geleneksel kullanımını gözden geçirdiler ve yirmi dört tescilli ilaçta kullandığını buldular. Sastrik formülasyonlar ayrıca tedavinin etkinliğini artırmak için shilajit içerir [10].

### Hümik maddelere genel bakış

Hümik asit, fulvik asit ve huminler, biyolojik ve jeokimyasal reaksiyonların birleşmesinden oluşan hümik malzemelerin üç temel fraksiyonudur. Bu nedenle, hücre dışı ayrışma ürünleri olarak biyokütle standında farklılık gösterirler. Kuvvetli baz ekstraktı asitleştirildiğinde hümik asitler pıhtılaşırken fulvik asitler çözünür halde kalır. Hümik ve fulvik asitlerin tortu ve topraklardan geri kazanımı için genel alkali ekstraksiyon yöntemi izlenir.

Fulvik asidin hidrofilik yapısı bunların tüm pH koşullarında çözünmesine yardımcı olur, izolasyon için XAD-4 reçinesi tercih edilir. Hümik asit çözünürlüğü için daha yüksek pH koşulları gerektirir, XAD-8 reçinesi izolasyon için uygundur. Buna karşılık, humin tüm pH'larda çözünmez.

Tüm bu fraksiyonlarda moleküler ağırlık ve bağlanma grupları değışkendir [11, 12]. Bu polimer bileşimlerini, daha fazla mikrobiyal bozulmaya ve değışik kombinasyonlara karşı oldukça dirençlidir.

organik moleküllerin. Tanınabilir düzeyde lignin türevli kimyasal parçacıklar genellikle karasal ve tatlı su hümik maddelerinde gözlenirken, deniz hümik maddeleri liginin yarımında eksiktir. Nehir ağızları "elek", deniz ve kara hümik maddelerinin izotopik bileşiminde farklılık göstermesini sağlar. 80 milyon yıl boyunca, uygun jeolojik koşullar ve organik bileşimlerin tam bileşimi hümik maddeleri çok özel kılmaktadır [13].

### Hümik ve fulvik asidin tıbbi yönleri

Hümik maddelerin tıbbi uygulamaları hakkında birçok bilgi yayınlanmıştır. 15. yüzyıl Ming Hanedanlığına kadar uzanan Çin Materia Medica farmakolojik özeti, bu alandaki önemli ve en eski raporlardan biridir [14]. 1978'de yayınlanan Çin tıbbi literatüründe çok kullanılıyordu ve "altın ilaç" anlamına gelen "Wujinsan" olarak adlandırılıyordu. Klinik verilerin eksikliği nedeniyle, terapötik mekanizmasına ilişkin çok az araştırma geçmiştir. Hümik maddelerin terapötik kullanımına ilişkin yanlı kanılara yol açmıştır. Çin ilaç idaresi hümik asitli ilaçları onayladı [14]. Hümik ve fulvik ekstraktın toksik olmaması, dahili ve harici kullanım için tavsiye edilir [14, 15]. 1761'de Wallerius [16] hümik asit kelimesini tanıttı, ancak 1786'da Archard tarafından sistematik olarak incelendi [17].

Ayurvedik tıbbın transkripti, üç bin yıl öncesine dayanan hümik maddeyi güçlü bir şekilde ifade eder [18]. Hümik ve fulvik asitler, vücudumuzda kolayca çözümlenebilir ve çeşitli spesifik ve spesifik olmayan biyolojik fonksiyonları uyaraabilen mineral zenginliği idir [19, 20]. Doğal tıp kapsamlı veritabanında, hümik maddeler, çeşitli biyoaktif potansiyele sahip bir terapötik ajan olarak hakimdir. Bunlar diyet takviyeleri olarak ve hatta kozmetik ürünlerde tavsiye edilmektedir [21].

### Soğuk algınlığı, ateş ve bronşiti hafifletir

Bronşit tedavisinde fulvik/hümik asit ilaç kombinasyonları konvansiyonel ilaç tedavilerinden daha iyi sonuç vermektedir [22]. Hümik özler, pıhtıları ortadan kaldıran, kanamayı durduran ve dolaşımı geri kazandıran hemorajik ateşte de güçlüdür [23].

### Hümik asitlerin antikanser doğası

Hümik ekstrakt yemek borusu tümörlerini %100 başarıyla önleyebilir. Ayrıca tiroid tümörlerinde hümik madde enjeksiyonlarının oldukça etkili (%90'a varan) olduğu görülmüştür. Fulvik asit lavmanı, kronik ülserli kolon enfeksiyonlarının tedavisinde çok faydalıdır [24]. Maskeler, lapalar ve banyo terapisi gibi bu maddeler ülserler ve cilt dahil olmak üzere cilt durumlarını iyileştirmeye yardımcı olur.

hastalıklar. Hatta ülseler için fulvik/hümk mineral banyolarında %90 baş arı oranı bildirilmiş tir, bu etki internal ülselerde de gözlenmiş tir [25]. Hümk asit enjeksiyonu, tiroid tümörü büyümesini durdurdu ve tümörün boyutunu küçülttü [24]. İnsan rahim ağ zı kanseri hücrelerinde hümk maddelerin anti-proliferatif doğ ası, Hseu ve arkadaş ları tarafından yapılan çalış malarda kanıtlanmış tir . [26]. Hümk asidin insan meme adenokarsinom hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi ilk olarak Aykac ve ark. [27]. Shilajit kaynaklı fulvik asit, albino sıç anlarda antiülserojenik etkiyi indüklemekle potansiyeli göstermiş tir [28].

Hümk maddelerin antiviral özelliğ i

Ş ap hastalığ ina karşı turba ile pozitif mücadele toz, hümk maddelerin antiviral etkisine iliş kin araş tırmaları baş latır [28]. Hem çıplak hem de zarflı DNA virüslerine karşı aktivite , Coxsackie A9 virüsü, Influenza A virüsü ve Herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1) ile in vitro çalış malarda zaten kanıtlanmış tir. Hümk asit, bazı insan virüsleri immün yetmezlik virüsü tip 1(HIV-1) ve tip 2(HIV-2), sitomegalovirüs (CMV) ve Vaccinia virüsüne karşı seçici olarak bir inhibisyon etkisine sahiptir [29, 30]. Araş tırmalar, virüs replikasyonunun erken evresindeki vakaların çoğ unda özellikle hümk maddeler tarafından inhibe edildiğ ini ortaya koymuş tur [31]. Hümk asit polimerinin herpesvirüs replikasyonunun erken evresi üzerindeki etkisi, hayvan deneylerinin sonuçlarıyla doğ rulanmış tir. Hidrokinondan sentezlenen hümk asidin HIV-1'i güçlü bir ş ekilde inhibe ettiğ i bulunmuş tur [32].

Sonuç lar birlikte ele alındığ ında, hümk maddelerin özellikle viral hastalıkların tedavisi için terapötik olmaktan çok profilaktik umut vaat eden adaylar olduğ unu göstermektedir.

Hümk maddelerin antiinflamatuvar etkileri ve proinflamatuvar özellikleri

Hümk maddelerin anti-enflamatuvar aktivitesi, turba tedavisinin çeş itli iyileş tirici etkilerine bağ landı. Taugner (1963) [33], sodyum humatın çeş itli ödemlerin geliş imini önemli ölçüde engellediğ ini gösterdi. Hücre zarının ayrılmaz bir parçası olan araş idonik asit zincirinin lipoksijenaz yolundaki inhibisyon ile kanıtlanan hümk asit tipi maddelerin zar koruyucu aktiviteleri. İnsan nörofilini aktive eden sentetik düşük moleküler ağırlıklı hümk maddeler 1500, proinflamatuvar aktivitede yer alır [34]. Çözünmüş çamurdan elde edilen fulvik asit ekstraktının anti-enflamatuvar ve antialerjik etkilerinin, immünooglobülin-E ile duyarlılaş tırılmış mast hücreleri ve bazofil hücrelerinde B heksosaminidaz ve histamin salınımını azalttığ ı gösterilmiş tir. Yamada ve ark. fulvik asidin bağ ışı ıklık bozukluklarına, özellikle egzamaya karşı etkinliğ ini açıkladı.

Fulvik asit, farklılaş mış insan monositlerinde (U937) proinflamatuvar mediatörlerin salınımını ve tümör nekroz faktörü alfa ekspresyonunu azaltabilir. Primer insan monositlerinde, homosistein stimülasyonundan sonra, FvA'nın siklooksijenaz 2 ve prostaglandinE2 sekresyonunu azalttığ ı gösterilmiş tir [35-37].

Kan pıhtılaş ması üzerindeki etkisi

Hümk asit, doku tipi plazminojen aktivatörünün indüklenmiş salınımı ile antitrombotik savunma mekanizmasında aktif bir role sahiptir. Çözünmeyen fibrini çözümlen fibrinojen bozunma ürünlerine bden plazminojeni plazmine dönüş türür [38]. Bu arada hümk asit, bir pıhtılaş ma enzimi olan trombini inhibe ederek fibrinojenden fibrin monomerlerinin oluş umunu baskılamış tir [39, 40]. Fulvik asit oral ilaç ve enjeksiyonları akut üst gastroenterolojik kanamalı hastalarda %95.6 baş arı oranı ile çok etkilidir. Çin hükümeti, klinik tıbbi çalış maların desteğ iyle hemoroit hastalarının tedavisi için gelişt tirilen hümk ve fulvik asitleri kullanan özel farmasötik preparasyona sahiptir [40].

östrojenik aktivite

Turbanın östrojenik etkisi esas olarak hümk asidin deriye nüfuz etme kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Bu sonuçların, hümk maddelerin dermatoloji ve kozmetikte kullanımı için de etkileri olabilir [41].

Hümk maddelerin yaş lanma karşı etkilere

Fulvik asit, güçlü bir organik elektrolit gibi davranarak hücre yaş amını dengelemeye hizmet eder. Bu özelliğ in yanı sıra fulvik ve hümk, vücuttaki mineral seviyelerinin yenilenmesine yardımcı olmanın bir yoludur. Güçlü yaş lanma karşı özellik

Çin'de 60-90 yaş arası yaş lı hastalar üzerinde yapılan birçok hastane araş tırmasında fulvik asidin fulvik asit olduğ u kanıtlandı, iş tahi açıldı, daha iyi uyudu ve daha enerjik hale geldi. Bu, bunama semptomlarına da yardımcı olabilen Hindistan'dan gelen hastane çalış malarında olduğ u gibi aynıdır [24, 42].

Hümk maddelerin antioksidan ve bağ ışı ıklık güçlendirici özelliğ i

Hümk maddeler vücutta oluş an serbest radikallerin etkisini azaltır. Fülvik ve hümk asitlerin çeş itli virüslere karşı korunmaya yardımcı olabilecek çeş itli bağ ışı ıklık artırıcı özellikleri çeş itli araş tırmalarda tanımlanmış tir. Bazı klinik çalış malar tedaviye ancak hümk asit dozundan sonra olumlu yanıt verdiğ ini ortaya koymuş tur, viral solunum yolu hastalığ ı tedavisi için bir kanıttır [43]

Fulvik asit, bakterileri öldürmek için bağ ışı ıklık sistemini harekete geçirir, bu arada proinflamatuvar belirteçleri azaltır. Fulvik asidin bağ ışı ıklık modüle edici özelliğ i, redoks durumunu etkiler ve bağ ırsak sağ lıg ını etkiler [44]. Hümk maddeler ve fraksiyonlarının sergilediğ i antioksidan özellik, Avvakumova ve diğ erleri tarafından yürütülen araş tırma çalış masında kanıtlanmış tir. [45]. Hümk maddelerin antioksidan özelliğ i in vitro enzimatik iş ildayan biyoanalizde kanıtlanmış tir ve hümk maddeleri doğ al detoksifiye edici ajan olarak önmektedir [46]. Crbohidrat türevi fulvik asit, yara enfeksiyonunun ilerlemesini önleyebilir. Fulvik asitle tedavi edilen makrofajlar durumunda, hücre içi sinyalleş me artmış ve bağ ışı ıklık fonksiyonunu uyarılmış tir [47, 48].

Ş eker hastalığ ina karşı hümk maddeler

Uygun olmayan insülin sinyali ve zayıflatılmış glikoz alımı, Tip 2 Diabetes Mellitus'ta yaygın semptomlardır. Ş ilajitten ekstrakte edilen fulvik asit, pankreatik beta hücrelerinde süperoksit dismutaz aktivitesini artırabilir. Diyabetik sıç anlarda yapılan çalış malar hiperglisemiye etkili bir ş ekilde azalttığ ını belirtmektedir [49-51].

İ laç taş ıyıcı sistemdeki hümk maddeler

İ laç salım sisteminde hümk maddeler, biyoaktiviteyi arttırmak için bir taş ıyıcı madde görevi görür. Hepatoprotektif ajan andrographolide'in (AGP) çözümlenmiş ü, hümk maddelerle komplekslerde arttırıldı ve hepatoprotektif etkinliğ ini arttırdı. Kompleks AGP geliş mış çözümlenmiş ve çözümlenmiş gösterdi. Daha iyi çözümlenmiş e sahip kompleks AGP durumunda, sıç an bağ ırsak ında çözümlenmiş ve nüfuz etme yüksektir [50]. Hümk madde formülasyonları ayrıca, sıç anlarda serbest ilaca göre karbon tetrakloridinden neden olduğ u karaciğ er toksitesine karşı daha iyi hepatokoruma göstermiş tir [52]. Öte yandan, karbamazepin (CBZ) iyi bilinen bir antikonvülsan ilaçtır ve beyne eriş imi sınırlıdır. CBZ'nin biyoyararlanımı ve farmakokinetik profilleri, hümk maddelerle kompleks oluş umuyla iyileş tirilmiş tir [52]. Mirza, CBZ'nin farmakokinetik profilini ve beyne eriş imliliğ ini değ erlendirdi. Bu iki kompleks oluş turucu ajan (hümk ve fulvik asit), kompleks oluş turma ve çözümlenmiş ü, geçirgenliğ i ve çözümlenmiş artırma yetenekleri gibi çeş itli indeksler üzerinde karşı ılaştırılmış tir. Bu çalış ma aynı zamanda komplekslerin oral uygulanmasından sonra farmakodinamik ve biyokimyasal profilleri karşı ılaştırılmış tir [53]. Dondurarak kurutma, fiziksel karış ım, yoğ urma ve solvent buharlaş turma gibi çeş itli farmasötik teknikler genellikle kompleks oluş umu için seç ilmiş ve konformasyonel analiz (moleküler modelleme) için değ erlendirilmiş tir.

CBZ-hümk asit ve CBZ-fulvik asit ile kemirgenler üzerinde yapılan prelinik çalış ma, antikonvülsan ve antioksidan aktiviteleri açısından kayda değ er sonuçlar vermiş tir [53].

Hümk asitlerin boyutu, makromoleküllerin belirli bir pH'ta (asidik) çökecek mikro kümeler veya halkalar oluş turmak üzere "yuvarlanmasına" izin verirken, fulvik asitler benzer bir süreçten geçemeyecek kadar küçüktür ve bu nedenle çözümlenmiş içinde kalır. Karboksilik ve fenol grupları gibi fonksiyonel grupların varlığ ı hümk ve fulvik asitlerin Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> ve Fe<sup>3+</sup> gibi iyonlarla kompleks oluş turmasına olanak sağ lar. Hümk maddelerdeki fonksiyonel grupların varlığ ı ve diziliş i ş elat komplekslerinin oluş masını sağ lar. Hümk ş elat komplekslerinin oluş umu, metal iyonlarının biyoyararlanımını düzenlemede hümk asitlerin biyolojik rolünün önemli bir yönüdür [54]. Helal ve çalış ma arkadaş ları tarafından atomik bazda hümk fraksiyonların element karakterizasyonu, fulvik asitlerin karbon atomlarına göre %22 daha fazla hidrojene, karbona göre %21 daha fazla oksijene ve hümk asitlere göre %14 daha fazla karboksilik asit grubuna sahip olduğ unu göstermektedir. Bu, fulvik asitlerin, ağırlıklı olarak COOH olmak üzere asidik yapıya sahip daha fonks

daha çok katyonlarla reaksiyona girer [55]. Yamauchi ve arkadaşları 1984, hümkik asitlerin toplam asitliği için fulvik asitlere göre oldukça düşük olduğunu belirtmektedirler [56]. Helal ve diğerleri tarafından taşınan hümkik fraksiyonların atomik bazlı elemental karakterizasyonu . fulvik asitlerin karbon atomlarına göre %22 daha fazla hidrojene, karbona göre %21 daha fazla oksijene ve hümkik asitlere göre %14 daha fazla karboksilik asit grubuna sahip olduğunu açıklanmıştır [55]. Furosemidin düşük sulu çözünürlük oranı, fulvik ve hümkik asit ile kompleks oluşumuyla aşılabilir, yapı davranışının daha iyi anlaşılması, furosemidin sulu çözünürlüğünü, çözünme hızını ve geçirgenliğini iyileştirdi ve son olarak erkek Wistar faresi üzerindeki in-vivo diüretik etkisini artırdı. Çeşitli spektroskopik ve mikroskopik incelemeler, ilacın hümkik maddelerle amorf inklüzyon kompleksi oluşumunu onaylamaktadır [57]. Şilajitten ekstrakte edilen hümkik maddelerin biyoyararlanım artırıcı potansiyeli, miselleştirme yapısı nedeniyle fulvik ve hümkik asit ile kompleks halinde çözünme hızının önemli ölçüde arttığı ketokonazolde yürütülen çalışmada kanıtlanmıştır [58, 59]. Suda az çözünen silymarin kullanan in vitro ve in vivo çalışmaları, suda çözünen bir taş yiyici olarak fulvik asidi şiddetle tavsiye etmektedir. Silimarin ve fulvik asit arasında yapılan ikili sistem, taş yiyici konsantrasyonundaki artışla birlikte ilaç çözünürlüğünde doğrusal bir artış ortaya koymuştur [60]. Fulvik asit ve aspirin formülasyonu, aspirinin stabilite ve biyoyararlanım sorununun üstesinden gelmeye yardımcı olur. Fulvik asit içeren aspirin formülasyonu, aspirinin stabilite ve biyoyararlanım sorununun üstesinden gelmeye yardımcı olur ve saf ilaca kıyasla daha iyi antiülserojenik etki sonuçları verir [61]. Khil'ko ve Semenova'nın çalışmalarından elde edilen deneysel veriler, hümkik asit tuzları ile papaverin hidroklorür, benzoheksonyum ve B-grubu vitaminlerinden elde edilen ilaç müstahzarları arasındaki etkileşimleri göstermektedir. Doğal makromolekül ile ilaç etkileşimi esas olarak moleküler yapının yüklerine ve özelliklerine bağlıdır [62].

Farmasötik araştırmalarda hümkik maddenin gelecekteki beklentileri

Hümkik maddelerle ilgili araştırmalar, ilaç formülasyonu ve ilaç salım sisteminde hala büyük önem taşımaktadır. Hümkik maddelerin biyokimyasal ve moleküler etkilerinin toplu göstergesine dayanarak, onları kanser tedavisi için güçlü adaylar haline getirebilir. Bununla birlikte, bu bileşiklerin kanser tedavisi üzerindeki yararlı etkisine dair nispeten güçlü kanıtlara rağmen, bu bileşikler, kanser etiolojisindeki potansiyel rolleri açısından nispeten az ilgi görmüş tür. Deneysel araştırmalar her zaman gerekli olsa da, hümkik maddelerin moleküler simülasyonlarının, özellikle deneysel gözlemlerin daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılmasını sağlamak için yeni deneylerin tasarımına rehberlik etmek ve özellikleri ve fenomenleri tahmin etmek için gelecek yıllarda giderek daha yararlı hale gelmesi bekleniyor. moleküler düzeyde.

#### YAZAR KATKILARI

Tüm yazar eşit katkıda bulunmuş tür

#### ÇIKAR ÇATIŞMALARI

hiçbiri ilan

#### REFERANSLAR

- Mirza MA, Agarwal SP, Rahman MA, Rauf A, Ahmad N, Alam A, Iqbal Z. Bir antiepileptik ilacın oral ilaç iletiminde hümkik asidin rolü. *Drug Dev Ind Pharm* 2011;37:310-9.
- Manna S, Kollabathula J. Katı dispersiyonu kullanılanlarak ibuprofen kontrollü salım matris tabletlerinin formülasyonu ve değerlendirilmesi. *Int J Appl Pharm* 2019;11. DOI:https://doi.org/10.22159/ijap.2019v11i2.30503
- Kulkarni V, Patil BS, Hariprasanna RC, Borgaonkar PA, Hogada MG, Rabbani G. Katı dispersiyon tekniği ile hızlı çözünen meloksikam tabletlerinin formülasyonu ve geliştirilmesi: Diş ağrısının etkili tedavisi için. *Int J Curr Pharma Res* 2010;2:82-5.
- Syed IA, Mangamoori LN, Rao YM. Oral kontrollü ilaç dağıtımı için matris ve üç katmanlı matris tabletlerin formülasyonu ve karakterizasyonu. *Int J Pharm Pharm Sci* 2010;2:623.
- Shukla M, Rathore P, Jain A, Nayak S. Farklı çözündürme teknikleri kullanılarak glipizidinin geliştirilmiş çözünürlük çalışması. *Int J Pharm Pharm Sci* 2010;2:46-8.
- Kumar GA, Choudhary RK, Chaitanya CH. Katı dispersiyon tekniği ile irbesartanın çözünürlüğünü ve çözünme hızının artırılması. *Asya J Pharm Clin Res* 2011;4:36-40.

- Stevenson F, Humus kimyası: oluşum, bileşim, reaksiyonlar. 2. baskı Wiley ve Oğulları, New York; 1994.
- Aiken GR. Toprak, tortu ve sudaki hümkik maddeler: jeokimya, izolasyon ve karakterizasyon. Wiley Interscience, New York; 1985.
- Acharya SB, Frota MH, Goel RK, Tripathi SK, Das PK. Shilajit'in farmakolojik etkileri. *Indian J Exp Biol* 1988;26:775-7.
- Wilson E, Rajamanickam GV, Dubey GP, Klose P, Musial F, Saha FJ, et al. Geleneksel Hint tıbbında kullanılan shilajit hakkında bir inceleme. *J Ethnopharmacol* 2011;136:1-9.
- Ishiwatari R. Su sütunu ve tortulardaki makromoleküler materyal (hümkik madde). *Mar Chem* 1992;39:151-66.
- Saito B, Seçler MM. Organik-mineral gübre üretimine uygulanan turbadan hümkik maddelerin alkali ekstraksiyonu. *Braz J Chem Eng* 2014;31:675-82.
- Millero FJ, Sohn ML. Deniz suyunun ana bileşenlerinin bileşimi. Kimyasal Oşinografi. CRC Press Inc. Amerika Birleşik Devletleri; 1992. s. 59-113.
- Yuan S. Fulvik asit ve türevlerinin tarım ve tıp alanlarında uygulanması 1. baskı; 1993.
- Klocking R, Helbig B. Hümkik maddelerin tıbbi yönlere ve uygulamaları. Tıbbi ve farmasötik uygulamalar için biyopolimerler. WILEY-VCH Verlag GmbH ve C. KGaA. Weinheim; 2005. s. 3-16.
- Wallerius JG, Gyllenberg GA. Tarımın kimyasal temelleri; 1761
- Archard FW. Crell'in Kimyasal Analizi 2.391. Stevenson, FJ Humus Chemistry'de alıntılanmıştır; 1982.
- Carrasco Gallardo C, Guzman L, Maccioni RB. Shilajit: potansiyel prokognitif aktiviteye sahip doğal bir fitokompleks. *Uluslararası J Alzheimer Hastalığı* 1 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/674142>
- Marin Hum. Toprak mineral tükenmesi. İçinde: Optimum beslenme, Sonbahar; 2006.
- Schnitzer M. Hümkik maddelerin toprak mineral kolloidleri tarafından bağlanması. Toprak minerallerinin doğal organikler ve mikroplarla etkileşimlerinde. SSSA Özel Yayını 1986;17:77-101.
- Mirza MA. Farmasötik ekşiyan olarak hümkik maddelerin geleceği. *Pharma Sci Anal Res J* 2018;1:180004.
- Cao S. Fulvik asit bilgisi astım ve akciğer enfeksiyonları tüm yaş gruplarında artış gösteriyor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:227-33.
- Yinzhong C. Britannica Ansiklopedisi Editörleri, Hümkik Asit; 1991.
- Yuan, Shenyan. Fulvic Acid, 4 1988. In: Fulvik asit ve türevlerinin tarım ve tıp alanlarında uygulanması, 1. baskı; 1993.
- Pant K, Gupta A, Gupta P, Ashraf A, Yadav A, Venugopal S. Hepatik kanser hücreleri üzerinde fulvik asidin anti proliferatif ve antikanser özellikleri. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:52.
- Hseu YC, Chen SC, Chen YL, Chen JY, Lee ML, Lu FJ, et al. Kuyruklu yıldız ve kardeş kromatid değişim tahlili kullanılarak insan periferik kan lenfositlerinde hümkik asit kaynaklı genotoksisite. *J Hazard Mater* 2008;153:784-91.
- Aykaç A, Becer E, Okcanoğlu TB, Güvenir M, Süer K, Vatanserver S. Hümkik asidin insan meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri. In: Multidisipliner dijital yayıncılık enstitüsü tutanakları; 2018;2:1565.
- [Özet] 28. Ghosal S, Singh SK, Kumar Y, Srivastava R, Goel RK, Dey R, et al. Anti-ülserojenik fulvik asitler, herbisiditler ve herbisiditler. *Phytother Res* 1988;2:187-91.
- Klocking R, Sprossig M. Hümkik asitlerin antiviral özellikleri. *Hücre Mol Life Sci* 1972;28:607-8.
- Schols D, Wutzler P, Kläcking R, Helbig B, De EC. Fenolik bileşiklerden türetilen polihidroksikarboksilatların insan immün yetmezlik virüsü replikasyonuna karşı seçici inhibe edici aktivitesi. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:677-85.
- Neyts J, Snoeck R, Wutzler P, Cushman M, Kläcking R, Helbig B, et al. Sitomegalovirüs ve Herpes simpleks virüs replikasyonunun seçici inhibitörleri olarak poli (hidroksi) karboksilatlar. *Antivir Chem Chemother* 1992;3:215-22.
- Schneider J, Weis R, Maenner C, Kary B, Werner A, Stubert BJ, et al. Hücre kültüründe HIV-1'in sentetik humat tarafından inhibisyonu

- hidrokinondan türetilen analoglar: inhibisyon mekanizması. *Viroloji* 1996;218:389-95.
33. Taugner B. Sodyum humat salisilik asit banyosu üzerinde hayvanlar üzerinde deneysel çalış malar. ilaç araş tırması 1963; 13:329-33.
34. Schewe C, Kläcking R, Helbig B, Schewe T. Polifenollerin antiviral polimerik oksidasyon ürünlerinin lipoksijenaz inhibitör etkisi. *Biomed Biochim Açta* 1991;50:299-305.
35. Junek R, Morrow R, Schoenherr JI, Schubert R, Kallmeyer R, Phull S, et al. Hüyük asitlerin, farklılaş mış U937 hücrelerinden LPS ile indüklenen TNF-a salınımı üzerindeki iki modlu etkisi. *Bitki Tıbbı* 2009;16:470-6.
36. Chien SJ, Chen TC, Kuo HC, Chen CN, Chang SF. Fulvik asit, insan monositlerinde homosistein kaynaklı siklooksijenaz-2 ekspresyonunu zayıflatır. *BMC Tamamlayıcı Altern Med* 2015;15:61.
- [ PubMed ] 37. Yamada P, Isoda H, Han JK, Talorete TP, Yamaguchi T, Abe Y. Kanada sphagnum turbasından ekstrakte edilen fulvik asidin, RBL-2H3 ve KU812 hücreleri tarafından kimyasal aracı salınımı üzerindeki inhibe edici etkisi. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007;71:1294-305.
38. Klocking HP, Hoffmann A, Fareed J. Hiper sülfatlanmış laktobionik asit amidlerin doku plazminojen aktivatör salınımı üzerindeki etkisi. İ çinde: Tromboz ve hemostaz seminerleri, Thieme Medical Publishers, Inc; 1991;17:379-84.
39. Kläcking R. Potansiyel terapötik maddeler olarak hüyük maddeler. Senesi N, Miano TM. (editörler). Amsterdam, Elsevier; 1994.
40. Kläcking HP, Helbig B, Klocking R. O-difenolik baş langıç bileş iklerinden türetilen sentetik hüyük asit benzeri polimerlerin antitrombin aktivitesi. *Tromboz Hemostaz Desteğ i*; 1999. s. 299-300.
41. Klocking R, Helbig B. Hüyük maddelerin tıbbi yönlere ve uygulamaları. Tıbbi ve farmasötik uygulamalar için Biyopolimerlerde. WILEY-VCH Verlag GmbH, C KGaA Weinheim; 2005.s. 3-16.
42. Jackson WR. Hüyük, fulvik ve mikrobiyal denge: organik toprak ş artlandırma. Evergreen, Colorado: Jackson Araş tırma Merkezi; 1993.
43. Lu FJ, Tseng SN, Li ML, Shih SR. Protokatekuik asitten türetilen sentetik hüyük analoglarının in vitro anti-grip virüsü aktivitesi. *Arch Virol* 2002;147:273-84.
44. Khilko SL, Efimova IV, Smirnova OV. Kahverengi kömürden hüyük asitlerin antioksidan özellikleri. *Katı Yakıt Kimyası* 2011;45:367-71.
45. Avvakumova NP, Gerchikov AY, Khairullina VR, Zhdanova AV. Peloidlerden izole edilen hüyük maddelerin antioksidan özellikleri. *Pharm Chem J* 2011;45:192.
46. Tarasova AS, Stom DI, Kudryasheva NS. Hüyük maddelerin in vitro biyoluminesans izleme yoluyla antioksidan aktivitesi . Çevre İ zleme Değ erlendirmesi 2015;187:89.
47. Zhao Y, Paderu P, Delmas G, Dolgov E, Lee MH, Senter M, et al. Karbonhidrat türevi fulvik asit oldukça a umut verici bir topikaldir. ilaca dirençli patojenlerle enfekte olmuş yaraların iyileş mesini hızlandıran ajan. *J Travma Akut Bakım Cerrahisi* 2015;79:S121-9.
48. Gandy JJ, Snyman JR, Van Rensburg CE. Egzamanın topikal tedavisinde karbohidrat türevli fulvik asidin etkinliğ ini ve güvenliğ ini değ erlendirmek için randomize, paralel grup, çift kör, kontrollü çalış ma. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011; 4:145.
49. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR, Bergman RN. Tip 2 diabetes mellitus geliş iminde glikoz ve insülin direncinin rolü: 25 yıllık bir takip çalış masının sonuçları. *Lancet* 1992;340:925-9.
50. Donath MY, Shoelson SE. İ nflamatuar bir hastalık olarak tip 2 diyabet. *Nat Rev Immunol* 2011;11:98.
51. Winkler J, Ghosh S. Kronik enflamatuar hastalıklar ve diyabette fulvik asidin terapötik potansiyeli. *J Diabetes Res* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5391014> 52. Vetvicka V, Garcia Mina JM, Proctor M, Yvin JC. Hüyük asit ve glukoz: karbon tetrakloridinden neden olduğu u karaciğ er hasarına karş ı koruma. *J Med Gıda* 2015;18:572-7.
53. Mirza MA, Ahmad N, Agarwal SP, Mahmood D, Anwer MK, Iqbal Z. Ağ ızdan ilaç vermede hüyük maddelerin karş ılaş tırması değ erlendirmesi. *Res Pharm Sci* 2011;1:16-26.
54. Vermeer AW. Hüyük asit ve hematit arasındaki etkileş imler ve metal iyon türleş mesi üzerindeki etkileri. *Doktora tezi*; 1996.s. 1-199.
55. Helal AA, Murad GA, Helal AA. Farklı hüyük malzemelerin çeş itli analitik tekniklerle karakterizasyonu. *Arap J Chem* 2011;4:51-4.
56. Yamauchi M, Katayama S, Todoroki T, Watanabe T. Fulvik asidin toplam sentezi. *J Chem Soc Chem Comm* 1984;23:1565-6.
57. Agarwal SP, Anwer MK, Aqil M. Shilajit'ten ekstrakte edilen fulvik asit ile furosemidin kompleksleş tirilmesi: yeni bir yaklaş ım. *Drug Dev Ind Pharm* 2008;34:506-11.
58. Agarwal SP, Ansari SH, Karmarkar RR. Shilajit'ten ekstrakte edilen fulvik asit ile yeni bir kompleksleş tirme yoluyla ketokonazolün ç özünme oranının artırılması. *Asya J Chem* 2008;20:879.
59. Agarwal SP, Ansari SH, Karmarkar RR. Shilajit'ten ekstrakte edilen hüyük asit ile yeni bir kompleksleş tirme yoluyla ketokonazolün ç özünme oranının artırılması. *Asya J Chem* 2008;20:380.
60. Javed S, Kohli K, Ahsan W. Silymarin'in fulvik asit taş ıyıcı ile ç özünürlüğ ü ve ç özünmesinin artırılması. *Int J Drug Dev Res* 2016;8:9-14.
61. Anwer M, Ahmed M, Ansari M, Khan T. Katı hal aspirinin fulvik asit ile inklüzyon kompleksi: ç özünme, geç irgenlik, stabilite ve ön farmakolojik çalış malar. *J Biol Sci* 2013;13:203-312.
62. Khilko SL, Semenova RG. Hüyük asit tuzlarının ilaç müstahzarları ile etkileş imi. *Katı Yakıt Kimyası* 2016;50:390-4.