

# Shilajit'ten ekstrakte edilen hümit asitli aspirinin moleküler kompleksleri ve karakterizasyonları

Md. Halid Anwer • Suraj P. Agarwal • Asgar Ali •  
Yasmin Sultana

Geliş Tarihi: 7 Mayıs 2009 / Kabul Tarihi: 3 Kasım 2009 / Online Yayın Tarihi: 18 Kasım 2009  
Springer Science+Business Media BV 2009

**Özet** Aspirin antipiretik, antiinflamatuvar, analjezik ve antiagregan aktiviteye sahiptir. Asetil salisilik asit molekülü bir karboksil grubuna ve bir ester grubuna sahiptir. Ester grubu kolayca hidrolize edilebilir, bu da tıbbi değeri azaltır ve insanlarda yan etkilere neden olur. Bu çalışmanın amacı, 1:1 ve 1:2 mol oranında liyofilizasyon ve çözücü buharlaştırma tekniği ile aspirin ve hümit arasında katı kompleksler hazırlamaktır. Aspirin ve hümit asit arasındaki moleküler etkileşim, DSC, XRD, FT-IR ve taramalı elektron mikroskopu ile incelenmiştir. Bu teknik, katı inklüzyon kompleksi oluşumunun varlığını açıkça göstermiştir. 1:2 molar oranındaki liyofilize kompleks, aspirinin kararlılığını ve çözünme oranlarını önemli ölçüde artırdı. Optimize edilmiş dondurularak kurutulmuş (1:2) aspirin kompleksinin hümit asitle tedavisinin oldukça anlamlı ( $p < 0.05$ ) bir anti-inflamatuvar etkisi, sıçan pençe ödeminin önlenmesiyle kanıtlandı ve anti-ülserojenik etki en düşük skorla (0.63) ölçüldü.  $\pm 0.10$  tek başına aspirine kıyasla ülserasyonda önemli azalma.

giriş

Ayurveda'nın harika bir ilacı olan Shilajit, ne bitki ne de hayvan kökenli, yaz aylarında ısınan Himalaya kayalarından çıkan bir mineral ziftidir [1-5]. Shilajit, geniş bir şekilde hümit ve hümit olmayan maddeler olarak sınıflandırılabilen çeşitli organik bileşikler içerir [6-9]. Hümit maddeler ayrıca hümit ve fulvik asit olarak sınıflandırılır. Hümit asit (HA) ve fulvik asit (FA'lar), literatürde bildirildiği gibi farklı çaplardaki (200–1.000 Å) boşluklar (mikro gözenekler) tarafından delinmiş nispeten açık, esnek bir yapıya sahiptir [4, 10, 11]. Bu hümit ve fulvik asitlerin içi hidrofobiktir ve bu nedenle apolar çözünen maddeler ve kararsız ilaç molekülleri ile inklüzyon kompleksleri oluşturabilmektedirler [10, 11]. Bu ilaç molekülleri, çözünürlüklerini, çözünme hızlarını ve stabiliteilerini arttırmak ve böylece biyoyararlanımlarını arttırmak için hidrofobik iç kısma hapsedilebilir [12, 13]. Yakın zamanda, hümit ve fulvik asidin, biyoyararlanımı zayıf ilaçlarla kompleks oluşturma yoluyla biyoyararlanımı artırma üzerindeki etkisini bildirdik [4, 11].

## Anahtar Kelimeler Aspirin Şilajit Hümit asit

Karakterizasyon Stabilite Biyoyararlanım

Md. K. Anwer SP Agarwal A. Ali Y. Sultana Eczacılık Bölümü,  
Jamia Hamdard Üniversitesi, Hamdard Nagar, Yeni Delhi 110062,  
Hindistan

Md. K.Cevap (&)  
Al-kharj'daki Eczacılık Fakültesi, King Saud Üniversitesi, Riyad, Suudi  
Arabistan e-posta: mkanwer2002@yahoo.co.in

Aspirin (asetilsalisilik asit) çok eski ama yine de piyasa değeri çok yüksek bir ilaçtır. Prostaglandinlerin ve tromboksanların üretiminin azalması nedeniyle antipiretik, antiinflamatuvar, analjezik ve antiagregan aktiviteye sahiptir [14]. Asetilsalisilik asit molekülü bir karboksil grubuna ve bir ester grubuna sahiptir. Ester grubu, tıbbi değeri azaltan ve insanlarda yan etkilere neden olan kolayca hidrolize edilebilir [15, 16]. Shilajit'in hümit asit boşluğunda aspirinin hidrolitik ayrışmasının nasıl önleneceği ve çözünmesinin nasıl artırılacağı tasarlanmış bir strateji. Hümit asidin aspirin (asetilsalisilik asit) üzerindeki taşıyıcı olarak çözünme hızını ve biyoyararlanımı arttırmadaki etkilerini araştırmayı öneriyoruz.

Kompleksleşme yoluyla aspirinin stabilitesini ve toksisitesini azaltır.

havan ve tokmak ve 100 gözlü elekten geçirilerek düzgün boyutlu ince bir toz elde edildi.

Malzemeler ve yöntemler

Katı komplekslerin karakterizasyonu

Malzemeler

Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC)

Shilajit nazikçe Hindistan'daki Dabur Araştırma Vakfı tarafından sağlandı ve aspirin sigma-Aldrich, Almanya'dan satın alındı. Diğer tüm kimyasallar analitik reaktif sınıfındaydı.

Aspirin ve hümkik asidin termal davranışı ve bunların inklüzyon kompleksleri bir Perkin Elmer Pyris 6 DSC kullanılarak incelenmiştir. Taşıyıcı gaz olarak inert nitrojen gazı kullanılmış ve DSC analizi 10 C/dk ısıtma hızında ve 20 mL/dk nitrojen gazı akış hızında gerçekleştirilmiştir.

Hümkik asit formu shilajit ekstraksiyonu

Numune büyüklüğü 1 mg olup, 50 ile 400 C arasındaki sıcaklık aralıklarında incelemeler yapılmıştır.

Hümkik asit, literatürde bildirildiği gibi çözücünün polaritesi arttırılarak şilajitten ekstrakte edilir [17]. Yöntem, biyoaktif bileşenleri uzaklaştırmak için artan polariteye sahip sıcak organik çözücülerle ham shilajitin art arda ekstraksiyonundan oluşuyordu. Tortu (marc), nitrojen varlığında aralıklı çalkalama ile 0.1 N NaOH içinde çözüldü. Süspansiyon süzüldü ve süzüntü, hümkik asitleri çöktürmek için 3'ün altında bir pH'a asitleştirildi. Elde edilen hümkik asit kurutulur, cam havan tokmağı içinde toz haline getirilir ve desikatörde depolanır.

Fourier kızılötesi spektroskopiyi (FT-IR) dönüştürür

Aspirin, hümkik asit ve aspirin inklüzyon komplekslerinin FT-IR spektrumları, potasyum bromür (KBr) disk tekniği kullanılarak Win-IRrez'e (Bio Rad) kaydedildi.

2 mg aspirine eşdeğer numune, temiz bir cam tokmak ve havan kullanılarak potasyum bromür (yaklaşık 100 mg) ile karıştırıldı ve bir topak elde etmek üzere sıkıştırıldı. Taban çizgisi düzeltildi ve tarama 4.000'den 400 cm<sup>-1</sup>'e yapıldı.

İnküzyon komplekslerinin hazırlanması

Katı komplekslerin X-ışını kırınımı (X-RD)

Aspirin-hümkik asit katı komplekslerinin hazırlanması 1:1 ve 1:2 molar oranlarında farklı tekniklerle gerçekleştirilmiştir.

Numunelerin X ışını kırınımı, X ışını difraktometresi (PW 1830, Phillips, Japonya) kullanılarak elde edildi. Tarama hızı 4/dk idi. Kullanılan voltaj/akım 30 kV/25 mA ve hedef/filtre (monokromatör) bakırdı.

Solvent buharlaşması (SE)

Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Aspirin ve hümkik asit kompleksi, gerekli miktarda aspirin ve hümkik asit 50 mL kloroformda çözülerek hazırlandı [18]. Karışım ultrasonik banyoya tabi tutuldu ve çözücü daha sonra döner buharlaştırıcıda (Hahn shin science Co., Hs-2001N) 60°C'de indirgenmiş basınç altında çıkarıldı. Kompleks fırında kurutuldu ve toplandı. Kompleks no.lu elekten elendi. 60 olacak şekilde vakumlu desikatörde saklandı.

Numunelerin SEM'i, 10 kV hızlandırma voltajı ile Jeol tarama Mikroskobu JSM-840 kullanılarak yapıldı. SEM için numunelerin yüzeyi daha önce bir püskürtme aparatında (İnce kat iyon püskürtme JFC-1100) altının buharlaştırılmasıyla elektriksel olarak iletken hale getirildi. 1500 büyütme kullanıldı.

Dondurarak kurutma (FD)

Aspirinin komplekslerinden salınım çalışması

Aspirin-hümkik asit kompleksi, her ikisi de gerekli miktarda çift distile suda çözülerek hazırlandı. Karışım, berrak bir çözelti elde etmek için sonike edildi ve 2 saat süreyle sonike edildi. Çözelti ultra dondurucuda 24 saat bekletilerek donduruldu ve Lyph-lock aparatında (Drywinner, DW-8-85 Heto Holten, Danimarka) 12 saat boyunca dondurularak kurutuldu.

Çözünme hızı çalışmaları, USP XXVI döner kanat tipi yöntemine göre yapıldı. 100 mg aspirine karşılık gelen numune sert jelatin kapsüllere yerleştirildi. Çözünme ortamı asetat tamponuydu (pH 4.5). Karıştırma hızı 50 rpm ve sıcaklık 37 ± 0.5 C idi. 5 mL numune, bir şırınga kullanılarak sabit bir zaman aralığında çekildi ve HPLC yöntemi ile analiz edildi.

Ortaya çıkan şekilsiz toz, cam içinde toz haline getirilir.

## Stabilite çalışmaları

Tüm kompleksler ve tek başına ASA, iyi etiketlenmiş sızdırmaz polietilen astarlı alüminyum poşetlerde paketlenmiş ve 120 gün boyunca  $\pm 40^\circ\text{C}$ 'de ve  $\%75 \pm 5$  bağıl nemde stabilite odasında saklandı. Kompleks içinde bulunan ve 100 mL etil alkol (180  $\mu\text{g/mL}$ ) içinde çözülmüş 18 mg ASA'ya eşdeğer olarak doğru şekilde tartılmıştır. Çözelti kuvvetlice çalkalandı ve erlen 15 dakika sonikatör banyosunda tutuldu.

Namuneler, 0, 30, 60, 90 ve 120. günlerde salisilik asit içeriği için HPLC ile analiz edildi.

## Farmakodinamik çalışmalar

## Antiinflamatuvar çalışmalar: sıçan pençe ödemi yöntemi

Anti-inflamatuvar aktivite, carra geenan ile indüklenen sıçan arka pençe ödem modeli kullanılarak gerçekleştirildi. Ağırlıkları 150-200 gr olan erkek wistar albino sıçanlar, her biri dörder sıçan içeren üç farklı gruba ayrıldı (n=4).

Hayvanlar gece boyunca aç bırakıldı ve sadece deney sırasında sudan mahrum bırakıldı. İlk olarak, farklı gruplardaki her bir hayvanın pençe hacmi, herhangi bir tedavi uygulanmadan önce belirlendi. Ödem, her sıçanın sağ arka ayağına  $\%1$  sodyum karboksil metil selüloz (CMC) içindeki 0.1 mL  $\%1$  karagenan süspansiyonunun alt ekim enjeksiyonu ile indüklendi. Grup I'deki hayvanlar kontrol olarak görev yaptı ve yalnızca araç aldı (10 mL/kg vücut ağırlığı,  $\%1$  CMC).

Grup II, 100 mg/kg dozunda  $\%1$  sodyum karboksil metil selüloz içinde süspanse edilmiş saf ilaç aspirini aldı ve Grup III, doz eşdeğerinde  $\%1$  sodyum karboksil metil selüloz içinde süspanse edilmiş humik asit (1:2) ile optimize edilmiş dondurularak kurutulmuş aspirin kompleksi aldı. Karragenan enjeksiyonundan 1 saat önce 100 mg/kg aspirine. Karragenan enjeksiyonundan 0, 1, 2, 3 ve 4 saat sonra pençe hacmi dijital pletismometre kullanılarak ölçüldü.

Pençe, işarete kadar şeffaf akrilik bir hücrede suya sokulur.

## Mide ülseri çalışmaları

Pilorik ligasyon ülser modeli için 140 ila 170 g ağırlığındaki erkek albino sıçanlar seçildi [19]. Sıçanlar, her biri beş hayvandan oluşan üç gruba ayrıldı. Hayvanlar 24 saat aç bırakıldı. Grup I,  $\%1$  sodyum karboksil metil selüloz ( $\%1$  Na-CMC) aldı, Grup II, 100 mg/kg dozunda  $\%1$  Na CMC içinde süspanse edilmiş saf ilaç aspirin aldı ve Grup III, humik asitle optimize edilmiş dondurularak kurutulmuş aspirin kompleksi aldı (1:2) 100 mg/kg aspirine eşdeğer dozda  $\%1$  Na-CMC içinde süspanse edilmiştir. Hayvanlar 4 saat sonra eter kullanılarak sakrifiye edildi ve gastrik sıvıyı toplamak için mide açıldı.

içerikler. Mide çıkarılır ve yemek borusu bileşkesinden  $\%1$ 'lik formalin solüsyonu enjekte edilerek hafifçe şişirilir. Daha sonra mide duvarının iç ve dış tabakasının sabitlenmesi için mide  $\%1$ 'lik formalin solüsyonunda 10 dakika bekletilir. Mide büyük eğrilik boyunca açılır ve glandüler kısımdaki lezyonların uzunluğu (soluk mavi arka plana karşı koyu mavi alanlar), kare izgaralı bir diseksiyon mikroskobu (940) altında ölçülür [20].

0,0—Normal (yaralanma yok, kanama yok ve gizli yaralanma)

0.5—Gizli yaralanma veya yaygın kanama.

1.0—Hafif yaralanma (2-3 noktali çizgi)

2.0—Ağır yaralanma (sürekli çizgili yaralanma veya 5-6 noktali yaralanma)

3.0—Çok ciddi yaralanma (birkaç sürekli çizgili yaralanma)

4.0—Geniş çizgili yaralanma veya genişlemiş yaralanma.

## Sonuçlar ve tartışma

## Katı komplekslerin karakterizasyonu

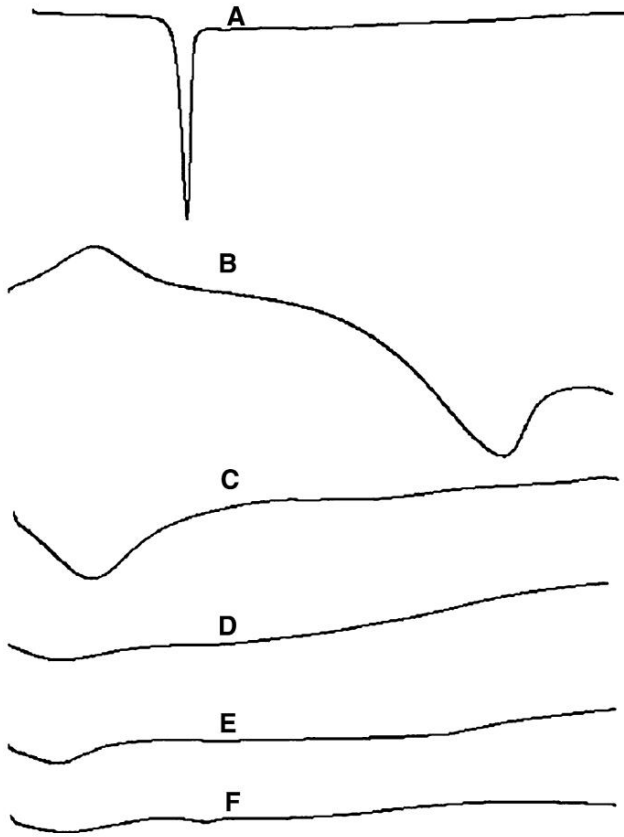
## Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC)

Saf aspirin ilaç tozunun DSC termogramı, erime sıcaklığının göstergesi olan  $135^\circ\text{C}$ 'ye yakın keskin bir endoterm gösterdi. Humik asit, keskin bir erime noktasına sahip olmadığını gösteren herhangi bir endotermik tepe noktasından yoksun bir termogram sergiler.  $330^\circ\text{C}$ 'nin üzerinde ayrışmayı gösteren bir ekzoterm gözlemlenir. Çözücünün buharlaştırılmasıyla hazırlanan aspirin-hümik asit inklüzyon komplekslerinin (1:1 ve 1:2) DSC paterni, saf aspirin piklerinin tamamen olmadığını gösterdi. Dondurularak kurutma yöntemiyle hazırlanan aspirin-humik asit komplekslerinin termogramı (1:1 ve 1:2) aspirinin karakteristik endotermik piklerinin tamamen kaybolduğunu gösterdi, bu nedenle maksimal/tam kompleks oluşumunu düşündürdü (Şekil 1).

## Fourier kızılötesi spektroskopiyi dönüştürüyor

Aspirinin FT-IR spektrumları,  $1,754\text{ cm}^{-1}$  (asetoksi C=O grubu esneme),  $1,693\text{ cm}^{-1}$  (karboksil C=O grubu esneme) ve  $1,606\text{ cm}^{-1}$  (C=C aromatik esneme)'de karakteristik bir tepe noktası gösterdi. Humik asit, yaklaşık  $3,400\text{ cm}^{-1}$ 'de (hidrojen bağlı OH grubu) geniş bant ve  $1,640\text{ cm}^{-1}$  (konjuge C=C çift bağı),  $1,400\text{ cm}^{-1}$  (karboksilik asidin OH bükülmesi) bölgesinde bir bant özelliklerini sergiledi. ) ve  $1,140\text{ cm}^{-1}$  (C-O germe).

1:1 mol oranında çözücünün buharlaştırılmasıyla hazırlanan aspirin-hümik asit kompleksi, aspirin  $1754, 1693$  ve



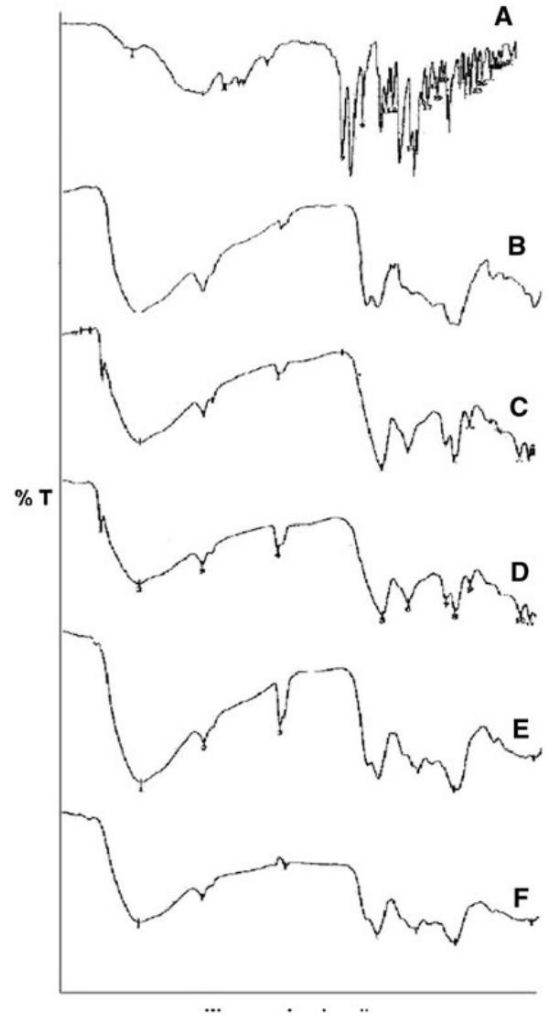
Şekil 1 Hümkik asit komplekslerinin DSC spektrumları (A) aspirin, (B) hümkik asit, (C) 1:1 SE, (D) 1:2 SE, (E) 1:1 FD, (F) 1:2 FD

1606  $\text{cm}^{-1}$  eksikti. İlaç zirvesinde 1,754'ten 1,578  $\text{cm}^{-1}$ 'e kayma gözlemlendi, bu da ilaç ve hümkik asit arasındaki etkileşimden kaynaklıdır. Oysa 1:2 mol oranında buharlaştırılmış çözücü kompleksinin FTIR spektrumları, ilacın hümkik asit içinde tamamen hapsoldüğünü gösteren ilacın tamamen kaybolduğunu gösterdi.

İlacın parmak izi bölgesindeki tüm karakteristik pikleri, dondurularak kurutulmuş 1:1 mol oranındaki komplekste yoktu, ancak C=C aromatik esneme nedeniyle 1,609  $\text{cm}^{-1}$ 'de, ilacın kompleks yapıcı madde ile güçlü etkileşimini gösterir. Bununla birlikte, dondurularak kurutulmuş 1:2 mol oranında, ilacın tüm temsili pikleri kaybolmuştur, bu da tam kompleksleşmeyi göstermektedir (Şekil 2).

#### Katı komplekslerin X-ışını kırınımı

Aspirinin X-ışını kırınım paterni, 15.5 (%100) açıda en yoğun tepeli gösterdi, ardından 15.33 (%44.4), 7.67 (%40.5), 7.79 (%35.5), 26.8 (%15.9), 27.01 (%13.1), 32,47 (%5,5). Bu yoğun zirveler, aspirinin kristal doğasını ortaya çıkarır. Bununla birlikte, hümkik asidin X-ışını kırınım paterni, 31.8 (%100), 45.53 (%32.7), 56.55 (%18.4), 26.72 (%16.9) açıda yoğun bir tepe noktası göstererek amorf yapısını ortaya koydu. İçerme

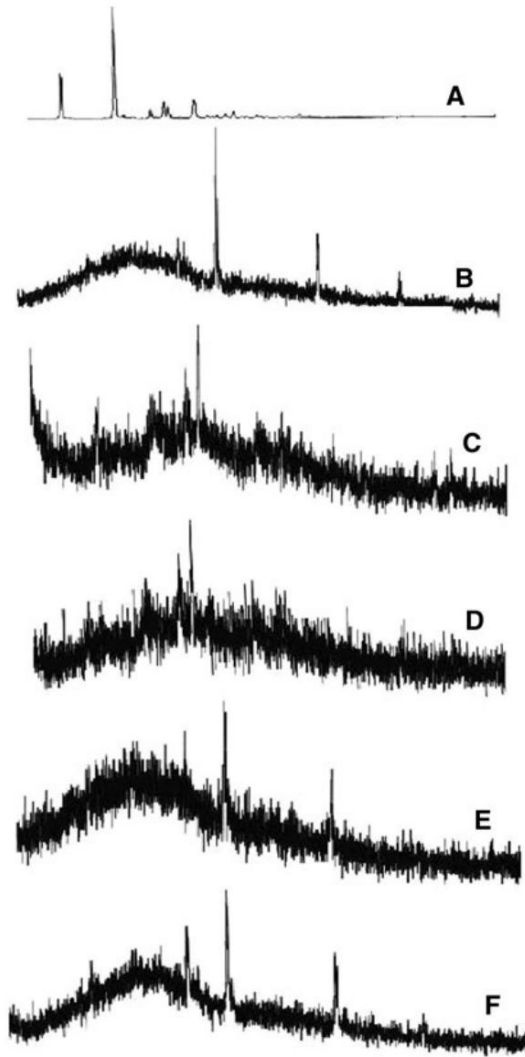


Şekil 2 Hümkik asit komplekslerinin FT-IR spektrumları (A) aspirin, (B) hümkik asit, (C) 1:1 SE, (D) 1:2 SE, (E) 1:1 FD, (F) 1:2 FD

aspirin ve hümkik asit kompleksleri, düşük yoğunluklarda tanımlanmamış, geniş, dağınık pikler gösterdi (Şekil 3). Bu amorf yapıya işaret etse de, daha düşük yoğunluklara sahip birkaç keskin pik gözlemlendi.

#### taramalı elektron mikroskobu

Taramalı elektron mikroskobu, ilacın, kompleks oluşturucu maddenin ve oluşan komplekslerin mikroskobik yönlerini incelemek için yararlı bir araçtır. Bu yöntem, kompleks oluşumunu doğrulamak için çok güvenilir bir teknik olmasa da, yine de elde edilen müstahzarlarda bulunan bir mikro partikülün varlığını değerlendirmeye yardımcı olur. Aspirin, farklı boyutlarda kristal parçacıkların varlığı ile karakterize edilir. Saf hümkik asit, düzensiz şekle sahip amorf parçacıklar olarak görünür. Aspirin-hümkik asidin optimize edilmiş dondurularak kurutulmuş kompleksi (1:2), müstahzarların tipik morfolojisini, yani kümelenmiş partikülleri gösterdi.



Şekil 3 Hümkik asit komplekslerinin XRD spektrumları (A) aspirin, (B) hümkik asit, (C) 1:1 HAC, SE, (D) 1:2 SE, (E) 1:1 FD, (F) 1:2 FD

komplekste tek bir bileşenin mevcudiyeti ile amorf bir ürünün varlığı, bu nedenle maksimum veya tam kompleks oluşumunu düşündürür (Şekil 4).

#### In vitro çözünme hızı çalışmaları

Çözücü buharlaştırma ve dondurarak kurutma yöntemiyle hazırlanan aspirin-hümkik asit sistemlerinin salım profili Şekil 5'te gösterilmiştir. İlacın çözeltide çözünmesi hakkında bilgi edinmek için komplekslerin çözünme profilleri asetat tamponunda (pH 4.5) incelenmiştir. Karın. Salım oranı profilleri, zamana karşı çözünen ilaç yüzdesi olarak çizildi. Bu sonuçlara göre tek başına aspirinin 30 dakikada çözünmesi %30 olarak bulunmuştur.

Bununla birlikte, dondurularak kurutulmuş kompleksin salınımı (1:2), 30 dakikada %65'e (2 kat) çıkmıştır, bu, kompleksin amorf yapısından kaynaklanabilir, XRD çalışmaları ile doğrulanmıştır. Çalışma açıkça gösteriyor

Aspirinin hümkik asitle kompleks oluşturduğunda çözünme hızında önemli bir artış olduğu. Ayrıca farklı molar oranlarda (1:1, 1:2) dondurularak kurutulmuş ve solvent buharlaştırılmış komplekslerin tek başına saf ilaca göre daha yüksek çözünme oranları sergilediği görülmektedir. Komplekslerden aspirin salımındaki artışın, dondurularak kurutulmuş (1:2) en yüksek çözünme hızlarını gösterdiğinden, hazırlama yöntemine ve molar oranlara bağlı olduğu bulundu.

#### Stabilite çalışmaları

Stabilite çalışmalarının sonuçları, Şekiller 1 ve 2'de gösterilmektedir. 6 ve 7 nolu aspirin-hümkik asit komplekslerinin farklı molar oranlarda farklı tekniklerle hazırlanmış stabil olduğu görülmüştür.

Aspirin hümkik asit kompleksindeki ASA degradasyonunun genel profili, salisilik asidin ortaya çıkma oranı ile gösterilen 120 gün boyunca  $\pm 40$  C ve %75  $\pm$  5 bağıl nemde incelenmiştir. Aspirinin bozunması, diğerlerinin yanı sıra çözücüyle buharlaştırılmış hümkik asit kompleksinde (1:2) hızlıydı.

Ancak 1:2 dondurularak kurutulmuş komplekste diğer hümkik asit kompleksleri arasında tek başına aspirine (%14,20) kıyasla çok daha az salisilik asit içeriği (%6,21) saptanmıştır. 1:2 dondurularak kurutulmuş aspirin-hümkik asit kompleksi ile aspirin stabilitesinde önemli bir iyileşme gözlemlendiği sonucuna varıldı. Kompleks oluşumu, aspirin molekülünün, molekülün hidrolabil ester kısmını hidrolizden koruyan hümkik asit boşluğu içinde kapsüllenmesi olarak kabul edilebilir.

#### Farmakodinamik çalışmalar

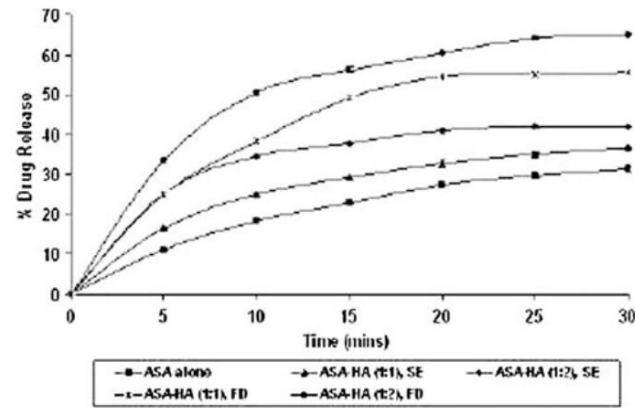
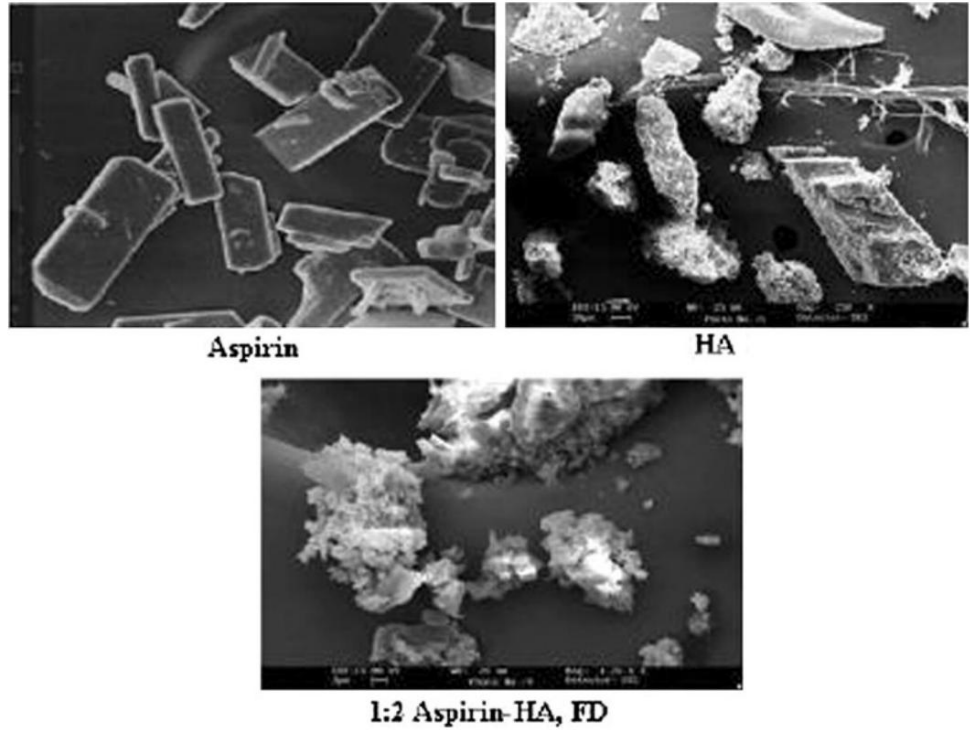
##### Antiinflamatuar çalışmalar: sıçan pençe ödemi yöntemi

Dondurarak kurutma yöntemiyle hazırlanan optimize edilmiş hümkik asit kompleksi, kontrole kıyasla (%1 CMC) daha hızlı bir anti-enflamatuar aktivite başlangıcı gösterdi ve bu da maksimum ödem inhibisyonuna işaret ediyor. 1:2 dondurularak kurutulmuş hümkik asit aspirin kompleksinde sırasıyla 1, 2, 3 ve 4 saat sonra %56, %43, %60 ve %67 enflamasyon inhibisyonu elde edilirken, aspirin için %31, %37, %31, %23 enflamasyon inhibisyonu sırasıyla 1, 2, 3 ve 4 saat sonra gözlemlendi. Optimize edilmiş dondurularak kurutulmuş (1:2) aspirin kompleksinin hümkik asitle tedavisinin oldukça anlamlı ( $p < 0.05$ ) bir anti-enflamatuar etkisi, tek başına aspirine kıyasla sıçan pençe ödeminin inhibisyonu ile kanıtlandı (Tablo 1).

##### Mide ülseri çalışmaları

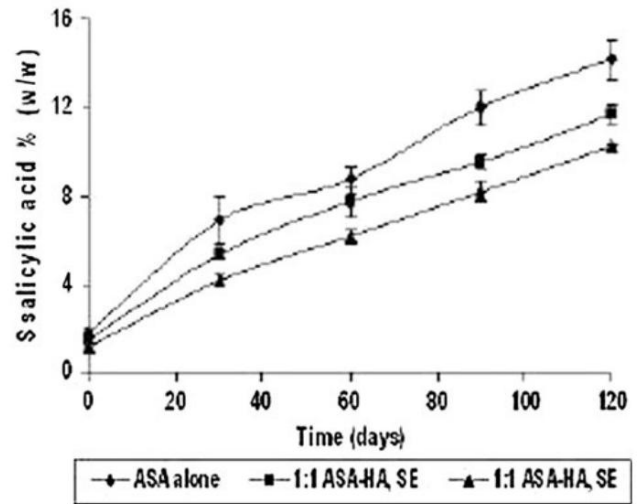
Mide suyunun ve kanın birikmesi, midede ülserasyon veya yaralanmanın indüklenmesinden sorumludur.

Şekil 4 Aspirin, hümkik asit ve optimize edilmiş hümkik asit kompleksinin SEM'i



Şekil 5 Asetat tamponunda hümkik asit komplekslerinin salım profili (pH 4.5)

pilör ligasyonu. Tablo 2, aspirine eşdeğer 100 mg/kg dozda tedaviden sonra ülserasyon derecesini göstermektedir. 1:2 mol oranında hümkik asit içeren dondurularak kurutulmuş aspirin kompleksi, tek başına aspirine kıyasla ülserasyonda önemli azalma ile en düşük skoru ( $0.63 \pm 0.10$ ) gösterdi. Mide asidinde kısmen çözünen aspirin kristalleri, mide duvarı ile daha uzun süre temas halinde kalır ve bu da tehlikeli derecede yüksek bir yerel konsantrasyona neden olur. Bu, prostaglandin sentezini inhibe ederek, asit sekresyonunu ve H<sup>+</sup> iyonları. Kompleks formda ilacın hızla çözünmesi ve hızlandırılmış bir absorpsiyon göstermesi beklenir. Ayrıca kristal haldeyken mide duvarı ile doğrudan temas etmeyecektir çünkü

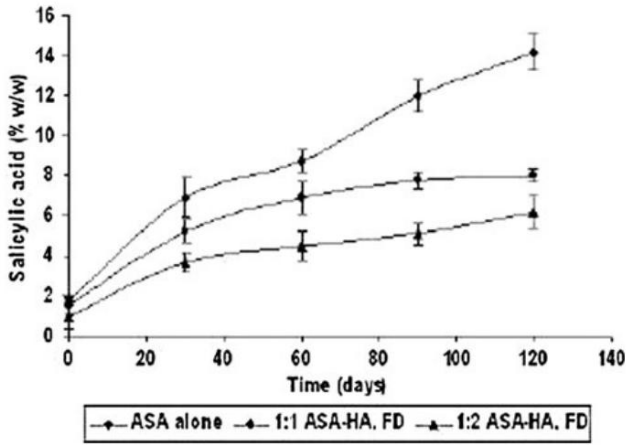


Şekil 6 Dondurularak kurutulmuş hümkik asit kompleksinde salisilik asit (w/w) içeriğinin görünümü

çözünmüş halde hümkik asit matrisi içinde kapsüllenmiş halde kalır.

#### Sonuçlar

Aspirinin çözünmesinde ve stabilitesinde arzu edilen artış hümkik asit kompleksi ile elde edilebilir. Bununla birlikte, böyle yeni bir yaklaşım, zayıf biyoyararlanım sorununun üstesinden gelmek için faydalı görünmektedir. Aspirin



Şekil 7 Solventle buharlaştırılmış hümkik asit kompleksindeki salisilik asit (w/w) içeriğinin görünümü

Tablo 1 Aspirin ve bunların optimize edilmiş kompleksleri ile sıçan pençe ödeminin inhibisyonu

Tedaviler	% İnhibisyon/süre (saat)			
	1234			
Aspirin	31.25	36.96	31.11	22.92
1:2 ASA-HA (FD)	56.25	43.48	66.67	60.42

Tablo 2 Sıçanların midesindeki yaralanma derecesi

Tedaviler	ülser skoru
Kontrol (%1) CMC	0,68 ± 0,17
ASA gibi	1,12 ± 0,08
HA-ASA 1:1 FD	0,63 ± 0,10

molekül bir karboksil grubuna ve bir ester grubuna sahiptir. Ester grubu, tıbbi yararlılığı azaltan ve insanlar üzerinde gastrointestinal yan etkilere sahip olan kolayca hidrolize edilebilir. Toksisitesini azaltmak için şilajitten ekstrakte edilen hümkik asit ile kompleksleştirme denenmiştir. Çözücü buharlaştırma ve dondurarak kurutma teknikleri ile 1:1, 1:2 mol oranında kompleksler yapılmıştır. Kompleksler FT-IR, DSC, XRD ve SEM spektral çalışmaları ile tanımlandı. 1:2 dondurularak kurutulmuş kompleksten aspirin salınımı ve stabilitesi, diğer kompleks ile karşılaştırıldığında önemli bir gelişme göstermiştir. Bu nedenle, aspirin hümkik asit ile kompleks haline getirildiğinde, ilaç çözünmesi ve stabilize gibi biyoyararlanım parametrelerinde önemli bir artış gözlemlendi. Optimize edilmiş kompleksin tedavisi ile oldukça önemli bir anti-enflamatuar ve anti-ülserojenik etki kanıtlanmıştır. Bu var

Aspirin dozaj formunun geliştirilmesi ve iyileştirilmesinde endüstriyel uygulama potansiyeli.

## Referanslar

- Frawley, D., Lad, V.: Otların Yogası, 2. baskı, s. 250. Lotus Basın, İkiz Göller (2001)
- Chopra, RA, Chopra, IC, Handa, KL: Hindistan Yerli İlaçları, s. 457–461. BM Dhar ve Oğulları, Kalküta (1958)
- Ghosal, S.: Shilajit: kökeni ve önemi. Hintli J. Indig. İle. 9, 1–3 (1992)
- Agarwal, SP, Aqil, M., Anwer, MK: Şilajitten ekstrakte edilen hümkik asit ile yeni bir kompleks oluşturma yoluyla furosemidin dis solüsyonunun ve diüretik etkisinin artırılması. Asya J. Chem. 19, 4711–4718 (2007)
- Khanna, R., Witt, M., Anwer, MK, Agarwal, SP, Koch, BP: Shilajit kaya eksüdasından ekstrakte edilen fulvik asitlerin spektroskopik karakterizasyonu. Org. Jeokimya. 39, 1719–1724 (2008)
- Ghosal, S.: Perspektif Olarak Shilajit, s. 1–8. Narosa Yayıncılık, Yeni Delhi (2006)
- Agarwal, SP, Khanna, R., Karmarkar, R., Anwer, MK, Khar, R.: Shilajit: Bir İnceleme. fitoter. Res. 21, 401–405 (2007)
- Ghosal, S., Singh, SK, Kumar, Y., Srivastava, RS, Goel, RK, Dey, R., Bhattacharya, SK: Shilajit: Bölüm 3. Fulvik asitlerin ve 4-metoksi-'nin anti-ülserojenik aktivitesi Shilajit'ten izole edilen 6-karbometoksifenil. fitoter. Res. 2, 187–191 (1988)
- Ghosal, S., Singh, SK, Srivastava, RS: Shilajit: Kısım 2. Trifolium repens kaynaklı bifenil metabolitleri. J. Chem. Res. 5, 196–197 (1988)
- Ghosal, S.: Farmasötik, besleyici ve kozmetik içerik maddeleri için dağıtım sistemi. ABD Patenti 6,558,712, 2003 11. Agarwal, SP, Aqil, M., Anwer, MK: Shilajit'ten ekstrakte edilen fulvik asit ile furose midenin kompleksleştirilmesi: yeni bir yaklaşım. İlaç Dev. San. Ecz. 34, 506–511 (2008)
- Khanna, R.: Doğal kaynaklardan elde edilen biyogüçlendiriciler. Doktora tezi, Jamia Hamdard, Yeni Delhi (2006)
- Karmarkar, RR: Doğal kaynaklardan yeni biyoyararlanım arttırıcılar. Doktora Tezi, Jamia Hamdard, Yeni Delhi (2007)
- Chang, RK, Whitworth, CW: Karışık polar solventlerde aspirin bozulması. İlaç Dev. San. Ecz. 10, 515–526 (1984)
- Gore, AY, Maik, KB, Kildsig, DO, Peck, GE, Smolen, VF, Banker, GS: Aspirin içeren katıların stabilite testinde salisilik asit süblimasyonunun önemi. J. Ecz. bilim 57, 1850–1854 (1968)
- Mario, E., Gerraugthy, RJ: Ultrason enerjisinin aspirinin hidrolizi üzerindeki etkisi. J. Ecz. bilim 54, 321–323 (1965)
- Ghosal, S.: In: Vohara, SB, Dandiya, PC (editörler) Yerli İlaçların Araştırma ve Geliştirilmesi, s. 72–80. Tıp Tarihi ve Tıbbi Araştırma Enstitüsü, Yeni Delhi (1989)
- Choi, HS: Moleküler inklüzyon kompleksleri: siklodekstrinler ve benzaldehit: siklodekstrinler ve asetilsalisilik asit. Ph.D The sis, Purdue Üniversitesi, WL, IN, ABD (1989)
- Shay, H., Komarow, SA, Fels, SS, Meranze, D., Gruenstein, M., Sipler, HA: Sıçanlarda tek tip mide ülserasyonu üretimi için basit yöntem. Gastroenteroloji 5, 43 (1945)
- Takagi, K., Okabe, S.: Gastrik lezyonların önlenmesi. ABD Patenti 3,988,466, 1976