

# Bitkisel İlaçların Farmakokinetik-Biyoyararlanım Değerlendirmeleri ve Ruhsat Aşamaları: Geleneksel Derleme

## Pharmacokinetics-Bioavailability Assessments and Registration Stages of Herbal Medicines: Traditional Review

<sup>1</sup>Burcu TİMUR<sup>a,b</sup>, <sup>2</sup>Zeynep Şafak TEKSİN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Biyofarmasötik ve Farmakokinetik BD, Ankara, Türkiye

<sup>b</sup>Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Zonguldak, Türkiye

**ÖZET** Tıbbi değere sahip bitkilerden hareketle üretilen bitkisel ilaç ve geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerin kullanımı günümüzde giderek artmaktadır. Bitkisel ilaçlar ve geleneksel bitkisel tıbbi ürünler, konvansiyonel ilaçlarda aranan kalite, etkinlik ve güvenilirlik özelliklerini taşıması ve iyi üretim uygulamaları kurallarına göre üretilmesinin yanı sıra Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan iyi tarım uygulamaları gerekliliklerini de sağlamalıdır. Bitkisel ilaç ve geleneksel tedavide uzun yıllar kullanılan tıbbi bitkilerin güvenilirliği göz önünde bulundurularak ruhsatlandırılan geleneksel bitkisel tıbbi ürünler için standardize edilmiş halde kullanıma sunulmaları, içerik ve etkinliklerinin kanıtlanması, farmakokinetik özelliklerinin ve biyoyararlanımlarının belirlenmesi, doz-cevap ilişkilerinin ortaya konulması, konvansiyonel ilaçlarla olan etkileşimlerinin belirlenmesi oldukça önemli ve gerekli noktalar. Bazı bitkisel bileşikler, düşük çözünürlük veya permeabilite nedeniyle düşük biyoyararlanıma sahiptir. Düşük biyoyararlanım göstermesi nedeniyle yetersiz terapötik etkinliğe sahip bitkisel bileşiklerin tedaviye kazandırılması için yenilikçi formülasyon yaklaşımları uygulanmakta ve bitkisel bileşiklerin farmakokinetik özellikleri iyileştirilmeye çalışılmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemler ile bitkisel bileşiklerin biyoyararlanımlarında belirgin artış gözlenmektedir. Bitkisel ürünler için yasal düzenlemeler ise ülkelere göre farklılık göstermektedir. Türkiye’de bitkisel ürünlerin üretimi ve pazara çıkışıyla ilgili düzenlemeler; Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ile Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı mevzuatlarına göre farklı yürütülmektedir. Bu çalışmada, bitkisel bileşiklerin farmakokinetik ve biyoyararlanım özellikleri, bitkisel ürün formülasyonları ve bu ürünlerin ruhsatlandırma aşamaları değerlendirilmiştir.

**ABSTRACT** The use of herbal medicine and traditional herbal medicinal products produced from medicinal plants has been increasing day by day. Herbal medicines and traditional herbal medicinal products must ensure to the requirements of good agricultural practice published by the World Health Organization besides they have the quality, efficacy, and safety sought in conventional medicines and produced according to good manufacturing practice. Providing standardized use, proving their content and efficacy, determining their pharmacokinetic properties and bioavailability, revealing dose-response relationships, and determining their interactions with conventional drugs are important and necessary points for herbal medicine and traditional herbal medicinal products that are licensed considering the reliability of medicinal plants used in traditional treatment for many years. Some herbal compounds have poor bioavailability due to low solubility or permeability. For this purpose, innovative formulation approaches have also been applied to bring herbal compounds with insufficient therapeutic activity due to low bioavailability into treatment and the pharmacokinetic properties of herbal compounds have been tried to be improved. Significant enhancement in bioavailability of herbal compounds is observed with drug carrier systems. The legal regulations for herbal products differ in countries. Regulations regarding the production and marketing of herbal products in Turkey are carried out differently according to the regulations of the Turkish Medicines and Medical Devices Agency and the Ministry of Food, Agriculture and Livestock. In this study, pharmacokinetics and bioavailability properties of herbal compounds, herbal products formulations, and registration stages of these products have been evaluated.

**Anahtar Kelimeler:** Bitkisel ilaç; farmakokinetik; biyoyararlanım; dozaj şekilleri; ruhsatlandırma

**Keywords:** Herbal medicine; pharmacokinetics; bioavailability; dosage forms; drug registration

Geleneksel tedavi sistemlerine ve bitkisel ilaçlara olan ilgi son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Günümüzde özellikle koronavirus hastalığı-2019

[coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisi sürecinde, bu ürünlerin kullanımı da giderek artan bir eğilim göstermiştir.<sup>1</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ),

**Correspondence:** Zeynep Şafak TEKSİN

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Biyofarmasötik ve Farmakokinetik BD, Ankara, Türkiye

**E-mail:** zsteksins@gazi.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 08 Oct 2021

**Received in revised form:** 12 Nov 2021

**Accepted:** 09 Dec 2021

**Available online:** 17 Dec 2021

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

bitkisel ilaçları “Etkili kısım olarak, bitkilerin toprak altı veya üstü bölümlerini veya başka bitkisel droglar ile karışımlarını olduğu gibi (ham halde) veya bitkisel preparat halinde taşıyan, çağdaş ilaç tanımına uygun, iyi üretim uygulamaları [good manufacturing practices (GMP)] kuralları ile üretilmiş, bitmiş, etiketlenmiş, tıbbi ürünler veya müstahzarlardır.” şeklinde tanımlayarak kabul etmiştir.<sup>2,3</sup>

Bitkisel ilaçlar, kendilerini sentetik ilaçlardan farklı kılan özelliklere sahiptir; birden fazla aktif bileşik içerirler ve çoğunlukla ekstre halinde bulunurlar. Atropin, morfin, kodein, kafein veya efedrin gibi bitkilerden kimyasal işlemlerle elde edilen saf bileşikler ise bitkisel ilaç olarak değerlendirilmemektedir.<sup>4,5</sup> Bitkisel ilaçların farmakolojik etkisi tek bir bileşene bağlanamamaktadır; etki drog veya ekstre nin tamamından kaynaklanmaktadır. Ancak bitkisel ilaçların da konvansiyonel ilaçlarda aranan farmasötik kalite, terapötik etkinlik ve güvenilirlik unsurlarını taşıması, GMP koşullarına bağlı bir şekilde üretilmesi, ürünün stabilitesinin belirlenmiş olması, farmakolojik ve klinik bulguların yanı sıra toksikolojik verilerinin de saptanmış olması istenmektedir.<sup>3,6,7</sup>

Bitkisel ilaçların geliştirilmesinde; ham bitkisel örneklerin eldesi, ekstraksiyon, saflaştırma, dozaj şeklinin formülasyonu gibi üretim süreçlerinin her aşamasında kimyasal içeriğin stabilizasyonu kalite, etkinlik ve güvenilirliği sağlamak için son derece önemlidir.<sup>5</sup> Ham tıbbi bitki örnekleri ve bitmiş ürün içerikleri, intrinsik (genetik) veya ekstrinsik (yükseklik, toprağın mineral dengesi gibi çevresel etkenler, iklim, ekim, hasat sonrası işleme ve depolama uygulamaları) etkenlere bağlı olarak değişmektedir.<sup>8</sup> Bu durum, seriler arasında değişkenlik ve zayıf tekrarlanabilirliğe yol açabilir. Bu problemlerin üstesinden gelmek için DSÖ, Tıbbi Bitkiler İçin İyi Tarım Uygulamaları adını taşıyan kalite güvencesi bağlamında ilaç olarak sınıflandırılan bitkisel ürünlerin sürdürülebilir üretimi ve kaliteli tıbbi bitki örnekleri elde etmek için teknik rehberlik sağlamayı amaçlayan bir kılavuz yayımlamıştır.<sup>9</sup>

Bitkisel ilaçların ve geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerin üretimi, başlangıç drog bileşiminin çeşitli koşullara göre değişmesi, bu durumun önüne geçmek

için standardizasyon gerekliliği, çeşitli çevresel bulaş (ağır metal, aflatoksin, pestisit kalıntısı, mikrobiyal bulaş vb.) ihtimali gibi nedenlerle sentetik ilaçlara göre daha kapsamlı bir çalışma gerektirir. Ancak ruhsatlandırma aşamaları sentetik ilaçlarla aynı şekilde yapılmaktadır. Geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerin etkinliği ve güvenilirliği ise uzun süreli geleneksel kullanım üzerine kurulmuştur. Geleneksel kullanıma sahip tıbbi bitkilerden hazırlanan bitkisel tıbbi ürünlerin ve bitkisel preparatların ruhsatlandırılması 6 Ekim 2010 tarih ve 27721 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan “Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği”ne göre Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yapılmaktadır.<sup>10</sup>

Bitkisel ekstratlar; uygun yardımcı madde, teknoloji ve kalite kontrol ile katı, yarı katı ve sıvı preparatlar halinde hazırlanmaktadır. Türkiye’de eczanelerde bulunan bitkisel preparatların dozaj şekillerine göre sınıflandırılması Tablo 1’de sunulmuştur.

Bu derlemede, bitkisel tıbbi ürünlerin; kalite, etkinlik ve güvenilirlikleri tartışılarak, farmasötik dozaj şekilleri, bu ürünlerin farmakokinetik özellikleri, biyoyararlanımları, dünyada ve ülkemizdeki ruhsatlandırma aşamalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## ■ BİTKİSEL ÜRÜNLERİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ VE BİYİYARARLANIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Farmakokinetik çalışmalar, sentetik ve bitkisel ilaç geliştirme ve ruhsatlandırma aşamasında zorunlu iken geleneksel kullanımın güvenilirliği göz önünde bulundurulduğundan geleneksel bitkisel tıbbi ürünler için genellikle gerekli değildir.

Literatür araştırmaları, yaygın olarak kullanılan az sayıda bitkisel ilaç haricinde bitkisel ekstratların çoğu için insanlarda *in vivo* farmakokinetik verilerin mevcut olmadığını göstermiştir. Durumun en önemli nedenlerinden biri çok bileşenli ekstratlerde etkiden sorumlu bileşenlerin bilinmemesidir. Ek olarak, yapılan *in vivo* çalışmalarda etkiden sorumlu bileşiklerin biyoyararlanımlarının düşük olmasından dolayı sistemik dolaşımında aktif madde miktarlarının ölçülmesinin zorluğu vardır.<sup>14</sup>

**TABLO 1:** Türkiye'de eczanelerde bulunan bitkisel ürünlerin dozaj şekilleri ve içerikleri.<sup>1,4,11-13</sup>

Dozaj şekli	Bitkisel ürün	Ürün içeriği
<b>Tablet</b>	Agnucaston Tablet (Bionorica, Almanya)	<i>Agni casti fructus</i> ekstresi
	Alora Tablet (Nobel, Türkiye)	<i>Passiflora</i> ekstresi
	Bronchitabs Film Kaplı Tablet (Bionorica, Almanya)	<i>Primula veris</i> , <i>Primula elatior</i> radix ekstresi <i>Thymus vulgaris</i> , <i>Thymus zygis</i> ekstresi
	Cirkulin Valerian Tablet (Roha Arzneimittel, Almanya)	<i>Valeriana</i> radix ekstresi
	Eucarbon Tablet (Santa Farma, Türkiye)	<i>Carbo ligni officinalis</i> <i>Foeniculi aetheroleum</i> <i>Menthae aetheroleum</i> <i>Rhei rhizoma</i> ekstresi <i>Sennae folium</i> tozu
	Gineksin-F Tablet (Deva, Türkiye)	<i>Ginkgo biloba folium</i> ekstresi
	Gingobil Special Tablet (Tripharma, Türkiye)	<i>Ginkgo biloba folium</i> ekstresi
	Gingus İntens Film Tablet (Drogsan, Türkiye)	<i>Ginkgo biloba folium</i> ekstresi
	Harpago Tablet (Drogsan, Türkiye)	<i>Harpagophyti</i> radix ekstresi
	Hepadrin Tablet (Mikro-gen, Türkiye)	<i>Cardui mariae fructus</i> ekstresi
	İmupret Kaplı Tablet (Bionorica, Almanya)	<i>Althaea officinalis</i> radix ekstresi <i>Quercus robur/Quercus petraea/Quercus pubescens</i> cortex ekstresi <i>Matricaria recutita</i> flos ekstresi <i>Taraxacum officinale</i> ekstresi <i>Equisetum arvense</i> herba ekstresi <i>Achillea millefolium</i> herba ekstresi
	Klimadynon Film Tablet (Bionorica, Almanya)	<i>Actaea racemosa</i> rizom ekstresi
	Kondromin Art Tablet (Assos, Türkiye)	Kurkumin <i>Boswellia serrata</i> resin ekstresi <i>Zingiber officinale</i> radix ekstresi <i>Maritime pine bark</i> ekstresi
	Natracalm Tablet (Perrigo, İngiltere)	<i>Passiflora incarnata</i> ekstresi
	Nutraxin Artroflex Tablet (Biota, Türkiye)	<i>Harpagophytum procumbens</i> radix ekstresi
	Palora Film Tablet (Nobel, Türkiye)	<i>Passiflora incarnata</i> ekstresi
	Palora Ultra Film Tablet (Nobel, Türkiye)	<i>Passiflora incarnata</i> ekstresi
	Remifemin Tablet (Schaper Brümmer, Almanya)	<i>Cimicifugae racemosae</i> rhizoma ekstresi
	Remixin Tablet (Mikro-gen, Türkiye)	<i>Cimicifugae racemosae</i> rhizoma ekstresi
	Sennalax Tablet (Tripharma, Türkiye)	Senna ekstresi
	Senokot Tablet (Reckitt Benckiser, İngiltere)	Senna ekstresi
	Serebil Film Kaplı Tablet (Koçak Farma, Türkiye)	<i>Ginkgo biloba folium</i> ekstresi
	Sinupret Forte Kaplı Tablet (Bionorica, Almanya)	<i>Sambucus nigra</i> flos tozu <i>Gentiana lutea</i> radix tozu <i>Primula veris</i> , <i>Primula elatior</i> tozu <i>Rumex</i> sp. herba tozu <i>Verbena officinalis</i> herba tozu
	Swiss Bork Move Up Tablet (Bork Health, Türkiye)	<i>Liquiritiae</i> radix ekstresi
	Tebokan Fort Film Tablet (Abdi İbrahim, Türkiye)	<i>Ginkgo biloba folium</i> ekstresi
	Tebokan Special Tablet (Abdi İbrahim, Türkiye)	<i>Ginkgo biloba folium</i> ekstresi
	Tribestan Film Kaplı Tablet (Sopharma, Bulgaristan)	<i>Tribulus terrestris</i> herba extractum siccum
	Umca Tablet (Abdi İbrahim, Türkiye)	<i>Pelargonii</i> radix sıvı ekstresi
	Venotrex Retard Film Kaplı Tablet (Abdi İbrahim, Türkiye)	<i>Hippocastani</i> semen ekstresi

devam...→

**TABLO 1:** Türkiye’de eczanelerde bulunan bitkisel ürünlerin dozaj şekilleri ve içerikleri (*devamı*).<sup>1,4,11-13</sup>

Dozaj şekli	Bitkisel ürün	Ürün içeriği	
<b>Kapsül</b>	Antiflash Kapsül (Adeka, Türkiye)	Glisin max ekstresi <i>Trifolium pratense</i> ekstresi	
	Antistax Sert Jelatin Kapsül (Boehringer Ingelheim, Almanya)	<i>Vitis viniferae</i> folium ekstresi	
	Dismegyn Kapsül (Adeka, Türkiye)	<i>Vitex agnus castus</i> kuru etanolik ekstresi	
	Ginger Kapsül (Adeka, Türkiye)	<i>Rhizoma zingiberis</i>	
	Harpadol Kapsül (Arkopharma, Fransa)	<i>Harpagophyti</i> radix tozu	
	İnodail Sarımsak Kapsül (Arkopharma, Fransa)	<i>Allium sativum</i> tozu	
	Legalon Fort Kapsül (Meda Pharma, İsveç)	<i>Silybum marianum</i> fructus ekstresi	
	Passiflora Kapsül (Arkopharma, Fransa)	<i>Passiflora</i> tozu	
	Piascledine Kapsül (Laboratoires Expanscience, Fransa)	Sabunlaşmamış avokado yağı Sabunlaşmamış soya yağı	
	Pomme Life Omega 5 Yumuşak Kapsül (Mepas, Türkiye)	<i>Punica granatum</i> çekirdeği yağı	
	Prostagood Mono Kapsül (Abdi İbrahim, Türkiye)	<i>Serenoa repens</i> ekstresi	
	Valériane Kapsül (Arkopharma, Fransa)	<i>Valerianae</i> radix ekstresi	
	Zade Vital Corvital Yumuşak Kapsül (Helvacizade, Türkiye)	<i>Linum usitissimum</i> tohumu yağı	
	Zade Vital Cucurmin Yumuşak Kapsül (Helvacizade, Türkiye)	<i>Cucurbita pepo</i> çekirdeği yağı	
	Zade Vital Nigelin Yumuşak Kapsül (Helvacizade, Türkiye)	<i>Nigella sativa</i> tohumu yağı	
Zade Vital Punimin Yumuşak Kapsül (Helvacizade, Türkiye)	<i>Punica granatum</i> çekirdeği yağı		
<b>Draje</b>	Bekunis (Abdi İbrahim, Türkiye)	Senna ekstresi	
	Cirkulin Sarımsak Draje (Roha Arzneimittel, Almanya)	<i>Allium sativum</i> tozu	
	Carsil Draje (Sopharma, Bulgaristan)	<i>Silybum marianum</i> fructus ekstresi	
<b>Çözelti</b>	Buğumentol Buğu (Drogsan, Türkiye)	<i>Menthae piperitae</i> aetheroleum <i>Terebinthinae</i> aetheroleum	
	Buğuseptil İnhalasyon (Santa Farma, Türkiye)	<i>Terebinthinae</i> aetheroleum	
	İmupret Oral Damla (Bionorica, Almanya)	<i>Althaea officinalis</i> radix ekstresi <i>Quercus robur/Quercus petraea/Quercus pubescens</i> cortex ekstresi <i>Matricaria recutita</i> flos ekstresi <i>Taraxacum officinale</i> ekstresi <i>Equisetum arvense</i> herba ekstresi <i>Achillea millefolium</i> herba ekstresi	
	Pelumm Oral Çözelti (Talu İlaç, Türkiye)	<i>Pelargonium sidoides</i> DC kökü ekstresi	
	Serebil Oral Damla, (Koçak Farma, Türkiye)	<i>Ginkgo biloba</i> folium ekstresi	
	Strath Damla (Bio-Strath, İsviçre)	<i>Valeriana officinalis</i> radix sıvı ekstresi <i>Passiflora incarnata</i> herba sıvı ekstresi <i>Mentha X piperita</i> folium sıvı ekstresi	
	Tebokan Fort Damla (Abdi İbrahim, Türkiye)	<i>Ginkgo biloba</i> folium ekstresi	
	Umca Solüsyon (Abdi İbrahim, Türkiye)	<i>Pelargonii</i> radix sıvı ekstresi	
	<b>Şurup</b>	Alora Şurup (Nobel, Türkiye)	<i>Passiflora</i> kuru ekstresi
		Bronchipret Şurup (Bionorica, Almanya)	<i>Hedera helix</i> folium sıvı ekstresi <i>Thymus vulgaris</i> herba sıvı ekstresi
		Hederal Şurup (Delass Natural Products, Ürdün)	<i>Hedera helix</i> folium ekstresi
		Palora Ultra Şurup (Nobel, Türkiye)	<i>Passiflora</i> sıvı ekstresi
		Passiflora Şurup (Sandoz, İsviçre)	<i>Passiflora</i> sıvı ekstresi
		Prospan Şurup (Abdi İbrahim, Türkiye)	<i>Hedera helix</i> folium ekstresi
		Umca Şurup (Abdi İbrahim, Türkiye)	<i>Pelargonii</i> radix sıvı ekstresi

*devamı...→*

TABLO 1: Türkiye'de eczanelerde bulunan bitkisel ürünlerin dozaj şekilleri ve içerikleri (devamı).<sup>1,4,11-13</sup>

Dozaj şekli	Bitkisel ürün	Ürün içeriği
<b>Merhem</b>	Algo-Wax Pomad (Şifa Kimya, Türkiye)	<i>Capsici oleoresin</i> <i>Eucalyptus aetheroleum</i> <i>Lavandulae aetheroleum</i> <i>Terebinthinae aetheroleum</i> <i>Thymi aetheroleum</i>
	Algo-Wax Simple Pomad (Şifa Kimya, Türkiye)	<i>Eucalyptus aetheroleum</i> <i>Lavandulae aetheroleum</i> <i>Terebinthinae aetheroleum</i> <i>Thymi aetheroleum</i>
	Hametan Pomad (Abdi İbrahim, Türkiye)	<i>Hamamelis virginiana</i> distilatı
	Madecassol Merhem (Bayer, Almanya)	<i>Centella asiatica</i> (Gotu kola) ekstresi
<b>Krem</b>	Pregnacare (Vitabiotics, İngiltere)	<i>Aloe vera</i> ekstresi
	Arnica Krem (Talu ilaç, Türkiye)	<i>Arnica montana</i> flos ekstresi
	Fito Krem (Tripharma, Türkiye)	<i>Triticum vulgare</i> sulu ekstresi
	Hametan Krem (Abdi İbrahim, Türkiye)	<i>Hamamelis virginiana</i> distilatı
<b>Jel</b>	Antistax Jel (Boehringer Ingelheim, Almanya)	<i>Vitis viniferae</i> folium
	Reparil Jel N (Meda Pharma, İsveç)	Essin

Bitkisel preparatların çoğu topikal etkili olmakla beraber birçoğu oral olarak kullanılmaktadır. Oral emilim, bitkisel bileşiklerin (fitokimyasal) biyoyararlanımı için belirleyici bir parametre olduğundan, emilim hızı ve mekanizmasını etkileyen faktörlerin anlaşılması gereklidir. Bitkisel bileşikler, konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi membranlardan geçerek emilmektedirler. Bitkisel bileşenlerin oral emiliminin sentetik ilaçlara benzediği düşünülmekle birlikte, diğer etkenler de dikkate alınmalıdır. Zira bitkisel ekstreler bağırsakta birbirleriyle etkileşime girebilecek farklı fizikokimyasal özelliklere sahip birden fazla bitkisel bileşiğin karışımıdır.<sup>15</sup> Bitkisel bileşiklerin biyoyararlanımı; molekülün büyüklüğü, mide-bağırsak sıvılarındaki çözünürlüğü, partiyon katsayısı, iyonizasyon derecesi, mide-bağırsak sisteminde parçalanması, emilim bölgesinin pH'sı, emilimin gerçekleşeceği yüzey alanı ve membran geçirgenliği, taşıyıcı aracılı (P-glikoprotein) efluks ve intestinal influks, presistemik hepatik metabolizasyon başta olmak üzere çeşitli fizikokimyasal ve biyolojik etkenler ile ilişkilidir.<sup>15,16</sup> Örneğin kurkuminin biyoyararlanımı çok düşüktür. İnsanlarda tek doz 2-8 g kurkumin ölçülemeyen ya da çok düşük plazma seviyesine ulaşmıştır. Ek olarak, güçlü antiinflama-

tuar ve vazoprotektör etkiye sahip birçok flavonoid polifenolik yapı nedeniyle zayıf biyoyararlanım göstermektedir.<sup>17</sup>

Büyük moleküler yapıya sahip olan fitokimyasallar, pasif difüzyon ile emilemezler, ancak aktif taşıma ile taşıyıcılar aracılığıyla emilebilirler. İnfluks ve efluks taşıyıcılar, çözülmüş molekülleri hücre içine ya da hücre dışına taşırlar. Bağırsak lümenindeki absorptif epitel hücrelerinin apikal alanına yerleşmiş besin influks taşıyıcıları, çözülmüş moleküllerin difüzyonunu kolaylaştırabilmektedir. Bu tür bir influks taşıyıcı glukoz transporter 2'dir. Kersetin glukozitleri, glukoz spesifik taşıyıcılar vasıtasıyla bağırsakta emilmektedirler. ATP bağlayıcı kasette taşıyıcılar, enterositlerin hem luminal hem de bazolateral plazma membranlarında bulunur ve her iki taraftaki substratların efluksuna yol açar. Dolayısıyla bu taşıyıcıların bitkisel bileşiklerin emiliminde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bazı bitkisel bileşikler, bağırsak apikalinde yüksek seviyelerde eksprese edilen ve ilacın lümenine geri atılmasını sağlayan P-glikoprotein (P-gp) substratı olarak tanımlanmıştır. Bağırsağı kaplayan epitel hücrelerinde P-gp yüksek derişimleri bitkisel ilaçların emilimini ve biyoyararlanımı değiştirebilmektedir.<sup>15,16</sup>

Teksin ve ark.nın yaptığı çalışmada, *Salvia divinorum* bitkisinin yapraklarından elde edilen potent halusinojenik etkili salvinorin A bileşiğinin transport, farmakokinetik, metabolizma özellikleri ile P-gp substratı olup olmadığı incelenmiştir. Çalışma sonucunda, salvinorin A bileşiğinin P-gp substratı olduğu gösterilmiş ve kan-beyin bariyerini geçerek etki gösteren bu bitkisel bileşiğin etkinliğinin hızlı ve kısa süreli olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>18</sup>

Bitkisel bileşikler emildikten sonra hepatik mikrozomal sistemde sitokrom P450 (CYP 450) enzimlerinin katalizlediği Faz I ve Faz II metabolizasyon basamaklarından geçmektedir. Birçok bitkisel bileşik CYP1, CYP2 ve CYP3 tarafından metabolize edilmektedir.<sup>19</sup> Örneğin galanjin ve kemferit CYP1A1, 1A2 ve 2C9 ile metabolize edilir.<sup>20</sup> Ayrıca pek çok bitkisel bileşik üridin difosfat glukuronil transferaz (UGT) ile konjuge edilir. Özellikle UGT1A1 flavonoidler, antrakınonlar, kumarinler, çay kateşinleri, kurkuminoidler, soya fasulyesi izoflavonları genistein ve daidzein de dahil olmak üzere birçok molekülün glukuronizasyonuna önemli katkıda bulunur.<sup>21,22</sup> Resveratrol-3-*O* ve 4'-*O* konumlarına glukoz konjugasyonunu katalize eden enzimler UGT1A1 ve 1A9'dur.<sup>23</sup> Kurkuminoidlerin fenolik glukuronizasyonu ağırlıklı olarak hepatik UGT1A1 ve intestinal UGT1A8 ve 1A10 ile kataliz edilmektedir.<sup>21</sup> Aloe-emodin, aloesin, aloin, apigenin, epikateşin, kersetin ve resveratrol gibi bazı bitkisel bileşikler ise çeşitli sitozolik sülfotransferazlar tarafından konjuge edilmektedir.<sup>23</sup>

Metabolizasyon işlemi, sindirim sistemi enzimlerini veya bağırsak mikroflorasını da kapsamaktadır. Birçok flavonoid, bağırsak duvarından aglikon şeklinde doğrudan emilebilir, ancak flavonoid glukozitlerin bağırsak emiliminden önce hidroliz edilmesi gereklidir.<sup>24</sup> Glukoz, ramnoz, galaktoz, arabinoz, ksiloz veya glukuronik asit gibi 1-3 şeker molekülleri ile glikolize flavonol, izoflavon, flavon ve antosiyanin gibi flavonoidler genellikle ince bağırsaktaki enzimler (glukozidaz) ile hidroliz edilirler. Ek olarak, ginseng saponinleri oral olarak alındıktan sonra bağırsak bakterileri tarafından karmaşık biyolojik dönüşümden geçer bu nedenle ginsengin metabolizasyonu bağırsak florası ile ilişkilidir.<sup>16</sup>

## BITKİSEL ÜRÜN FORMÜLASYONU GELİŞTİRME ZORLUKLARI VE BITKİSEL BİLEŞİKLERİN BİYOPYARLANIMINI ARTIRMAK AMACIYLA GELİŞTİRİLEN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Bitkisel ilaçlarla tedavi için uygun dozaj şekillerinin geliştirilmesinde zorluklar bulunmaktadır. Bu durum farmakolojik olarak etkili, umut verici bitkisel ekstraların kullanımını kısıtlamaktadır. En büyük zorluk, bitkisel bileşiklerin düşük biyopyarlanım göstermeleridir. Zayıf biyopyarlanım için temel nedenler sınırlı çözünürlük ve düşük membran permeabilitesidir.<sup>25</sup> Örneğin flavonoid ve tanenler gibi yapılarında suda çözünürlüğü yüksek polifenolik halkalar ihtiva eden bitkisel ekstraların birçoğunun oral biyopyarlanımı düşüktür.

Bu problemler, bitkisel bileşiklerin optimum kan derişimi ve biyopyarlanımları için yenilikçi formülasyon yaklaşımlarının araştırılmasına yönelik ihtiyacı ortaya çıkarmıştır.<sup>16</sup> Lipozom, fitozom, niozom, transferzom gibi kesecik sistemler, mikroküre/mikrokapsül, nanopartikül ve nanoemülsiyon gibi mikro ve nano boyuta sahip yapılar umut verici yeni formülasyon yaklaşımlarıdır. Yeni taşıyıcı sistemler, geleneksel formülasyonlara kıyasla artmış stabilite ve biyopyarlanım, iyileştirilmiş farmakolojik etki, hedeflendirme ve azaltılmış toksisite gibi belirgin avantajlara sahiptir.<sup>16,26</sup> Taşıyıcı sistemler, terapötik etkinliği artırmak ve bitkisel ilaçlara atfedilen sorunların üstesinden gelmek için uygun bir yöntem sunmaktadır. Bu sistemler aşağıda değerlendirilmiştir.

### FİTOZOM (FİTO-FOSFOLİPID KOMPLEKSİ)

Biyopyarlanım artışı için suda çözünür bileşikler içeren bitki ekstralarının fosfolipidlerle kompleksleştirilmesi ilk olarak İtalyan farmasötik ve nutrasötik şirketi olan Indena tarafından geliştirilmiştir.<sup>27,28</sup> Bu teknoloji, aynı şirket tarafından Phytosome® (İndena, İtalya) olarak patentlenmiştir. Fitozom, polifenolik bileşik içeren standardize ekstralar ile lesitin kombinasyonundan oluşan, emilimi büyük ölçüde iyileştiren ve içerik bakımından memeli hücre membranına benzer bir yapıdır.<sup>28</sup> Fito-fosfolipid kompleksleştirme tekniği yapılarında fosfatidilkolin içeren fosfolipid moleküllerini, polifenolik yapı içeren bitkisel ekstre

veya bileşik ile kompleks oluşturmak üzere birleştirir. Lipozomlarda kimyasal bağ yoktur ve yapılarında binlerce fosfatidilkolin molekülü olabilir. Fitozomda ise fosfatidilkolin ve bitki bileşenleri 1:1 veya 2:1 oranında kimyasal bağ içeren moleküler kompleks oluştururlar.<sup>29</sup>

Suda çözünür bitkisel bileşiklerin fosfolipid kompleksine dahil edilmesi lipid membranlardan penetrasyonu artırarak biyoyararlanımlarını iyileştirirken, zayıf suda çözünür bitkisel bileşikler için ise fosfolipid kompleksi mide-bağırsak sıvılarındaki çözünürlüğün artışına bağlı olarak biyoyararlanım artışı sağlar. Ayrıca oluşan kompleks yapı stabiliteyi de artırır.<sup>16</sup>

Bitkisel bileşiklerin fito-fosfolipid kompleksleştirme tekniği kullanılarak taşıyıcı sistem içinde verilmesi, sudaki çözünürlüğü yüksek olan çoğu polifenolik yapıdaki flavonoid, yağdaki çözünürlüğü düşük alkaloid, terpenoid ve bazı saponinler gibi konvansiyonel dozaj şekilleriyle uygulandıklarında düşük biyoyararlanım gösteren birçok bitkisel bileşiğin farmakokinetik ve farmakodinamik profilini iyileştirerek uygulanmasını mümkün kılmıştır. Fito-fosfolipid kompleksinin bitkisel bileşiklerin farmakokinetiğine olan etkisi **Tablo 2**'de verilmiştir.

Son yıllarda birçok araştırmacı tarafından bitkisel ekstre ve bileşik kullanılarak bir dizi fito-fosfolipid kompleksi geliştirilmiştir. Bazı fitokimyasalların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerindeki iyileşme **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

## LİPOZOM

Lipozomlar, kolesterol ve fosfolipidlerden oluşan küresel keseciklerdir.<sup>31</sup> Çift tabaka fosfolipid içeren bu yapı hidrofilik bölgede suda çözünen moleküllerin, lipofilik bölgede suda az çözünen moleküllerin enkapsülasyonunu sağlamaktadır. Biyolojik olarak uyumlu bu sistem, hedeflendirilmiş veya bölgeye özgü ilaç taşınımı, ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin iyileştirilmesi gibi avantajlar sunmaktadır.<sup>32</sup> **Tablo 4**'te çeşitli bitkisel lipozomal formülasyonlar incelenmiştir.

Zhang ve ark., *Astragalus membranaceus* bitkisinin kök droğunda bulunan astragalus polisakkaritinin immünomodülatör etkinliğini artırmak için astragalus polisakkarit lipozomu (APSL) geliştirmişlerdir. Sonuçlar APSL'nin makrofaj fagositozunu, makrofajlarda interlökin (IL)-6 ve IL-2 içeriğini, nitrik oksit ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz sekresyonunu önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Aynı zamanda dendritik hücre prekürsörlerinin çoğalmasını artırmış ve dendritik hücrelerde yüzey belirleyicisi olan CD80 ve CD86 üretimini iyileştirmiştir. Bulgular, lipozom formülasyonunun astragalus polisakkaritine kıyasla immünomodülatör etkinliği önemli ölçüde artırdığını ve lipozomun etkili taşıyıcı sistem potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir.<sup>34</sup>

Kumar ve ark. yaptığı bir çalışmada, hepatoprotektif bir fitokimyasal olan silimarinin oral biyoyararlanımını artırmak, gelişmiş hepatoproteksiyon sağlamak ve karaciğere özgü hale getirmek için lipozomal yaklaşım ile geliştirdikleri taşıyıcı sistemi incelemişlerdir.

**TABLO 2:** Bitkisel bileşiklerin farmakokinetiği üzerine fosfolipid kompleksinin etkisi.<sup>16</sup>

Fitokimyasal		C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg.saatt/mL)	Bağıl biyoyararlanım
Kersetin	Saf	6,56±0,42	28,05±1,95	-
	Kompleks	9,86±0,52	113,52±6,23	%125,56
Naringenin	Saf	6,32±0,41	38,45±2,44	-
	Kompleks	9,35±0,62	107,48±6,10	%118,55
Kurkumin	Saf	0,50	1,68	-
	Kompleks	1,20	8,73	%125,80
Hesperidin	Saf	6,1±0,30	31,24±2,54	-
	Kompleks	9,2±0,41	151,90±8,43	%133,31
Resveratrol	Saf	5,9	4,47	-
	Kompleks	7,2	10,10	%141,91

C<sub>max</sub>: Maksimum plazma konsantrasyonu; AUC: Plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alan.

Fito kimyasal		Kaynak	iyileştirilmiş farmakolojik profiline sahip fito-fosfolipid kompleksleri <sup>28,30</sup>			Farmakolojik etki
			Farmakokinetik	iyileştirilmiş farmakolojik profil		
				Farmakodinamik		
Gimmernik asit	<i>Gymnema sylvestre</i>	-	-	Kardiyomyopatiye miyokardiyal koruma artışı	Antiapoptotik ve kardiyoprotektif	
Galilik asit	Alma, üzüm	Sudaki çözünürlük 10,86'dan 18,12'ye n-oktanoldeki çözünürlük 6,63'ten 11,66'ya yükselmiştir.		Serbest radikal süpürücü etkinlik artışı	Antioksidan	
Ermodin	Ravent	Su ve n-oktanol çözünürlüğü 2,25'ten 9,97'ye yükselmiştir.		Biyojik etkinlik artışı	Antioksidan Antikanser	
Oleanolik asit	<i>Olea europaea</i>	Suda çözünürlük 300 kat ve n-oktanoldeki çözünürlük 1,2 kat artış göstermiştir.		Biyojik etkinlik artışı	Antiinflamatuar Antidiyabetik Antiviral	
Kurkumin	<i>Curcuma longa</i>	$C_{max}$ 3,1 kat artmıştır.		Efikasite artışı	Hepatoprotektif	
Embelin	<i>Embellia ribes</i>	Sudaki çözünürlük 1 µg/mL'den 40 µg/mL'ye, n-oktanoldeki çözünürlük 4 µg/mL'den 38 µg/mL'ye yükselmiştir.		Biyojik etkinlik artışı	Antiülser Antiinflamatuar Antidiyabetik	
Glisirik asit	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Fosfolipid kompleksinin $C_{max}$ 2,14 kat, AUC değeri 1,74 kat artmıştır.		Antiinflamatuar etkinlik artışı	Antiinflamatuar	
Glisirik asit	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	-		Glisirik asit yükü pegile nanofitozomlarla tedavi sonucunda, LIM-2405 hücre hattında hücre proliferasyonu ve proliferasyon hızı %7,4 azalmıştır.	Antikarsinojenik	
<i>Kaempferia galanga</i> rizom ekstresi	<i>Kaempferia galanga</i>	-		Ekskre ağrıya karşı %50,58 koruma sağlarken; fosfolipid kompleksi, ağrıya karşı %70,84 koruma sağlamıştır.	Antinöromatizmal	
Bergenin	<i>Bergenia crassifolia</i>	Kompleks ile n-oktanoldeki çözünürlük 179,32 kat, sudaki çözünürlük 7,03 kat artmıştır. Kompleksin bağlı biyoyararlanımı, saf bergeniye göre %439 artmıştır.		Biyojik etkinlik artışı	Hepatoprotektif Antiinflamatuar	
Naringenin	<i>Citrus paradisi</i>	N-oktanolde çözünürlük 1,06, sudaki çözünürlük 1,81 kat artmıştır. Saf naringenin %27 salım gösterirken fosfolipid kompleksi %99,8 salım göstermiştir.		Biyojik etkinlik artışı	Antikarsinojenik Antiinflamatuar	
Oksimatin	<i>Sophora alopecuroides</i>	Kompleksin biyoyararlanımı saf bileşiğe göre %329'dur. Siçanlarda $C_{max}$ 2,67 kat artmıştır.		Biyojik etkinlik artışı	Antiviral Hepatoprotektif	
Elajik asit	<i>Quercus alba</i>	Siçanlarda etki süresinde artış ile birlikte 0,21-0,54 µg/mL arasında iyileşmiş $C_{max}$ gözlemlenmiştir.		Hepatoprotektif etkinlik artışı	Hepatoprotektif Antioksidan	
Salvanolik asit	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Su ve yağda çözünürlük artışı gözlemlenmiştir.		Biyojik cevap artışı	Antioksidatif ajan Serbest radikal süpürücü	
Karsenin	Farklı meyve ve sebzeler	-		Ekskre göre 2 kat efikasite artışı	Hepatoprotektif	

$C_{max}$ : Maksimum plazma konsantrasyonu; AUC: Plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alan.



TABLO 4: Bitkisel ekstre/bileşik içeren lipozom formülasyonları.<sup>29,33</sup>

Formülasyon	Fitokimyasal/Ekstre	Biyolojik etkinlik	Çalışma sonucu	Hazırlama yöntemi
Silimarın içeren lipozom	Silimarın	Antioksidan, hepatoprotektif	Silimarınin hepatik hedeflendirilmesi	İnce tabaka hidrasyon yöntemi
Kersetin içeren deforme olabilen lipozom	Kersetin	Antioksidan	Ultraviyole B tedavisi	Etanol enjeksiyon yöntemi
Propolis flavonoidlerini içeren lipozom	Propolis flavonoidleri	Antiinflamatuar, antioksidan, hepatoprotektif	İmmünojenik etkinlik artışı	Etanol enjeksiyon yöntemi
$\alpha$ -Tokoferol, yeşil çay ekstresi lipozomu	$\alpha$ -Tokoferol, yeşil çay ekstresi, epikateşin, kateşin	Antioksidan	Endojen antioksidan etkinliğini artırılması	Solvan uzaklaştırma
Ginseng lipozomu	Ginseng	Antioksidan	Mitokondriyal membran potansiyelinin depolarizasyonunun etkili bir şekilde bastırılması	İnce tabaka hidrasyon yöntemi
Resveratrol içeren lipozom	Resveratrol	Antioksidan	Parkinsonlu sıçanlarda dopaminerjik nöronların korunması	Solvan uzaklaştırma
Kurkumin lipozomu	Kurkumin	Antikanser	Dolaşımda kalış süresinin artışı	Etanol enjeksiyon yöntemi

Lipozom formülasyonunun *in vitro* ilaç salımı pH 1,2 ve pH 7,4'te yapılmış olup, silimarinle kıyasla daha iyi salım profili göstermiştir. *In vivo* çalışmalar, silimarin ile karşılaştırıldığında, formülasyonun daha yüksek hepatoprotektif etkinliğe sahip olduğunu (1,5 kat) ve reaktif oksijen türleri üretimini daha iyi önlediğini (10 kat) göstermiştir. Karaciğeri parasetamol toksisitesine karşı korumada lipozom formülasyonu silimarin süspansiyonundan daha etkili bulunmuştur. Wistar sıçanlarda yapılan farmakokinetik çalışmada, lipozomal formülasyon, silimarin süspansiyonuna kıyasla 3,5 kat daha yüksek biyoyararlanım göstermiştir. Taşıyıcı sistem olarak lipozom formülasyonunun kullanılması oral biyoyararlanımı artırmış ve silimarin süspansiyonuna göre daha iyi hepatoprotektif ve antiinflamatuar etki sağlamıştır.<sup>35</sup>

## DİĞER YENİ VEZİKÜLER SİSTEMLER

**Niozomlar**, kolesterol ve esas olarak noniyonik yüzey etkin maddelerden oluşan keseciklerdir. Yapılarındaki tek zincirli yüzey etkin maddeler amfifilik özelliklerine bağlı olarak çifte tabaka oluşturur. Etkin maddelerin oral biyoyararlanımını ve deriden penetrasyonlarını artırır. Üretimleri ilk olarak kozmetik endüstrisinde başlamıştır ve daha sonra ilaç taşıyıcı sistem olarak uygulamaları araştırılmıştır.<sup>36</sup> Junyaprasert ve ark., düşük çözünürlük ve düşük permeabilitesi nedeniyle kullanımı kısıtlı, güçlü antioksidan etkinliğe sahip fitokimyasal olan ellajik asitin dermal uygulanması amacıyla Span 60 ve Tween 60 karışımlarından oluşan niozom formülasyonu geliştirmiştir. Deri dağılım çalışmasında, ellajik asit çözeltisine kıyasla ellajik asit yüklü niozomlar ellajik asitin insan epidermis ve dermisinden geçişinde daha yüksek verim göstermiştir.<sup>37</sup> Alam ve ark. yaptıkları bir çalışmada, *Embelia ribes*'ten elde edilen embelinin ince film hidrasyon tekniği kullanarak oral niozom formülasyonunu geliştirmiş ve antidiyabetik etkinliğini incelemiştir. Diyaliz yöntemi kullanılarak *in vitro* salım profili incelendiğinde, niozom formülasyonu serbest embeline göre 2,5 kat daha yüksek salım göstermiştir. Streptozotisin ile indüklenen diyabetli Wistar sıçanlarda antidiyabetik değerlendirme yapıldığında niozom formülasyonu antidiyabetik etkili bileşik olan repaglinid ile karşılaştırılabilir oranda önemli bir hipoglisemik etki göstermiştir. Embelin yüklü niozom formülasyonunun Wistar sıçanların diyabet tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>38</sup>

**Transferzom**, sodyum kolat gibi yüzey etkin madde ve az miktarda etanol içeren ana bileşen olarak fosfolipidlerden oluşan elastik veya deforme olabilen veziküler sistemdir. Derideki hidrasyon veya osmotik kuvvetin bir sonucu olarak stra-

TABLO 5: Bitkisel ekstre/bileşik içeren niozom, etozom ve transferzom formülasyonları.<sup>40-46</sup>

Formülasyon	Fitokimyasal/Ekstre	Biyolojik etkinlik	Çalışma sonucu	Uygulama yolu
Kapsaisin içeren transferzom	Kapsaisin	Anajlezik	Deri penetrasyonunun artışı	Topikal
Matrin etozomu	Matrin	Antiinflamatuvar	Perkütan permeasyonun iyileştirilmesi	Topikal
Kurkumin etozomu	Kurkumin	Antiinflamatuvar	<i>In vitro</i> ve <i>in vivo</i> kurkumin permeasyonunun artışı	Transdermal
Amonyum glisinizat niozomu	Amonyum glisinizat	Antiinflamatuvar	Antiinflamatuvar etkinliğin artırılması	Topikal
<i>Ginkgo biloba</i> ekstresi içeren niozom	<i>Ginkgo biloba</i> ekstresi	Bellek işlevselliğinin artırılması	Oral biyoyararlanım artışı	Oral
Monin hidrat içeren niozom	Biflavonoid	Antioksidan/antikanser	Farmakokinetik özelliklerin iyileştirilmesi	Parenteral
Resveratrol içeren niozom	Resveratrol	Kemopreventif/antioksidan	Deri penetrasyonunun artışı	Topikal

tum korneum tabakasından permeasyona uğrayabilmektedir. **Etozom** başlıca fosfolipid, etanol ve sudan oluşan, etanol içeriği nedeniyle deri tabakalarına penetrasyonu ve ardından sistemik dolaşıma ulaşımı artıran diğer veziküler sistemdir. Şekil değiştirebilme özelliğine sahip etozomlar özellikle topikal veya transdermal uygulama için elverişlidir.<sup>39</sup> Bu tip kesecik sistemlerin bitkisel ilaç uygulaması ile ilgili çalışmaları **Tablo 5**'te özetlenmiştir.

### MİKROPARTİKÜL

Mikrokapsülasyon, çok küçük katı partikül veya sıvı damlacıklarının polimer madde ile kaplanması işlemidir. Bu işlem sonucunda, mikroküre veya mikrokapsül elde edilir. Mikroküre ve mikrokapsüller çapları 1-1.000 µm arasında değişebilen biyoparçalanabilir veya parçalanmayan polimerlerle hazırlanan mikropartiküler sistemlerdir. Resveratrol, kersetin, rutin, lektin ve *Cynara scolymus* gibi birçok bitkisel etkin madde veya ekstre mikroküre haline getirilmiştir.<sup>47,48</sup> Bu mikro boyuttaki ilaç taşıyıcı sistemler bitkisel etkin maddelerin terapötik etkinliğini artırmıştır.

### NANOPARTİKÜL

Nanopartiküller, polimerlerin yanı sıra lipid, protein ve karbonhidrat kullanılarak üretilen 10 ile 1.000 nm boyutlarında kolloidal partiküllerdir. Nanopartiküller enkapsüle edilmiş etkin maddelerin terapötik etkinliğini, enzimatik parçalanmadan koruyarak, farmakokinetik özelliklerini değiştirerek, hedefleme ile toksisiteyi azaltarak veya kontrollü salım sağlayarak iyileştirir. Han ve ark., *Ginkgo biloba* ekstraktının çeşitli bileşenlerini (ginkgolid A, B, C ve bilobalid) içeren mPEG-PLGA-mPEG (PELGE) enjekte edilebilir nanopartikül formülasyonu geliştirmişlerdir. PELGE nanopartikül formülasyonu 36 saat sonunda kümülatif %70 ginkgo terpen salımı göstermiştir. *In vivo* sonuçlara bakıldığında, ginkgo terpen nanopartikül formülasyonunun  $AUC_{0-t}$  değeri çözeltiyle karşılaştırıldığında 6 kat daha yüksek bulunmuştur.<sup>49</sup> Bunların yanı sıra katı lipid nanopartiküller de bitkisel bileşiklerin uygulanması için kullanılmıştır. Xue ve ark., otoimmün ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda kullanılan geleneksel Çin tıbbına ait *Tripterygium wilfordii* hook F bitkisinin toksisite çalışmalarını sunmuştur. Çalışmada, triptolid için katı lipid partiküller geleneksel formülasyonlara göre AUC ve  $t_{max}$  gibi farmakokinetik parametrelerde iyileşmeler sağlamıştır.<sup>50</sup> Bitkisel bileşiklerin nano boyutlu formülasyonları çözünürlük ve emilim artışı, dozun azaltılması gibi çeşitli avantajlar sağlamıştır. Bitkisel bileşiklerin nano formülasyonlar ile ilgili uygulamaları **Tablo 6**'da sunulmuştur.

### MİKROEMÜLSİYON VE NANOEMÜLSİYON

Mikroemülsiyon ve nanoemülsiyonlar; yağ, yüzey etkin madde ve yardımcı yüzey etkin madde/yardımcı çözücünün izotropik karışımlarıdır.<sup>60</sup> Bugüne kadar *Centella asiatica* L., *Cassia occidentalis*, *Beta*

TABLO 6: Bitkisel ekstre/bileşik içeren nanopartikül formülasyonları.<sup>51-59</sup>

Formülasyon	Fitokimyasal/Ekstre	Biyolojik etkinlik	Çalışma sonucu
Berberin yüklü nanopartikül	Berberin	Antikanser	Sürekli salım
Kersetin yüklü nanopartikül	Kersetin	Antioksidan	Antioksidan etkinlik artışı ve 74 kat daha fazla ilaç salımı
Kamptotesin yüklü nanopartikül	Kamptotesin	Antikanser	Uzatılmış kan sirkülasyonu ve tümörlü hücre birikiminde artış
Altın nanopartikül	Flavonoid içeren <i>Euphorbia hirta</i> L. yaprak ekstresi	Antibakteriyel ve antifungal	Antibakteriyel ve antifungal etkinliğin kontrol edilmesi
Demir oksit nanopartikül	<i>Grewia optiva</i> ve <i>Prunus persica</i> yaprak ekstresi	Antibakteriyel ve antioksidan	Antibakteriyel ve antioksidan etkinliğin kontrol edilmesi
<i>Catharantus roseus</i> ekstrelerini içeren nanopartikül	<i>Catharantus roseus</i>	Antidiyabetik ve antioksidan	Hipoglisemik, kısmen yenilenmiş veya korunmuş pankreas $\beta$ -hücresi ve $\alpha$ -glukozidaz inhibisyonu
Altın nanopartikül	<i>Eclipta alba</i> ekstresi	Antidiyabetik	Pankreas $\beta$ -hücre hasarının önlenmesi
Kurkumin ve tenovofir yüklü nanopartikül	Kurkumin	Anti-HIV	Anti-HIV mikrobisidal etkinlik

*vulgaris* L., *Kaempferia parviflora*, naringenin, kersetin, kemferol, gentiopikrin, berberin, apigenin, silimarin, silibin, kurkumin, kolşisin ve ferulik asit gibi bitkisel ekstre ve bileşiklerin biyoyararlanımının iyileştirilmesi için mikro ve nano boyuta sahip emülsiyonların hazırlanmasıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır.<sup>61-71</sup> Liu ve ark., baisalein içeren kendiliğinden mikroemülsifiye ilaç taşıyıcı sistem [self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS)] geliştirmiştir. Formülasyonda kaprilik kaprik trigliserid (%25) yağ, Cremophor® RH 40 (BASF, Almanya) (%53) yüzey etkin madde, Transcutol® P (Gattefossé, Fransa) (%21,43) yardımcı yüzey etkin madde olarak kullanılmıştır. SMEDDS'den baisalein salımı (10 saat içinde %80) süspansiyon formülasyonu (10 saat içinde %65) ile karşılaştırıldığında artış göstermiştir. Sıçanlarda yapılan biyoyararlanım çalışmasında ise SMEDDS formülasyonunun süspansiyona göre bağlı biyoyararlanımı %200 bulunmuştur.<sup>72</sup> Yoo ve ark. ise karotenoid lutein içeren katı kendiliğinden nanoemülsifiye ilaç taşıyıcı sistem [solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS)] geliştirilmesi üzerine çalışmıştır. Tavşanlarda yapılan biyoyararlanım çalışması sonucunda, ticari formülasyona kıyasla SNEDDS'nin 2,86 kat, S-SNEDDS'nin ise 2,74 kat biyoyararlanım artışı sağladığı gözlenmiştir. Çalışma, geliştirilen emülsiyon formülasyonunun, yaşa bağlı makular dejenerasyon ve körlük gibi oküler hastalıkların önlenmesi için umut verici bir taşıyıcı sistem olduğunu göstermiştir.<sup>73</sup>

## BİTKİSEL ÜRÜN FORMÜLASYONU AMACIYLA GELİŞTİRİLEN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERDE STABİLİTE

Bitkisel tıbbi ürünler, sadece bir bitkisel ekstre içerse bile içeriğindeki bileşenlerin çok çeşitli olması nedeniyle sentetik ilaçlardan oldukça farklılık gösterir. Bu ürünler için yalnızca aktiviteden sorumlu fitokimyasalların stabilite tayini yeterli görülmemektedir. Preparatta bulunan diğer fitokimyasallara ait stabilite verileri de istenmektedir.<sup>11</sup>

İlaç taşıyıcı sistemler için kimyasal stabiliteyi kapsayan hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testlerinin yanında karakterizasyon çalışmaları da yapılmaktadır. Lipozom ve niozom gibi kesecik sistemler ve mikro/nanopartiküller için partikül büyüklüğü ve partikül büyüklüğü dağılımı, ilaç yükleme kapasitesinin belirlenmesi, zeta potansiyel ölçümü, morfolojik özelliklerinin ve salım profilinin belirlenmesi, sıcaklık, nem ve ortamdaki stabilite değerlendirmeleri gibi çalışmalar, mikro ve nanoemülsiyonlar için ise partikül büyüklüğü ve dağılımı, ilaç yükleme kapasitesi, mide-bağırsak sıvılarındaki stabilite, donma-çözme, ısıtma-soğutma gibi çalışmaları kapsayan termodinamik stabilite testleri, zeta potansiyel ölçümü ve morfolojik çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalar, ilaç taşıyıcı sistemlerin çözünürlük ve biyoyararlanım artışı sağlamanın yanı sıra bitkisel bileşik veya ekstrelerin fiziksel stabilitesini, mide-bağırsak sisteminde sindirim enzimleri aracılığıyla parçalanmasını önleyerek kimyasal ve terapötik stabilitesini artırdığını göstermiştir.<sup>32</sup>

## BITKİSEL ÜRÜNLER KONUSUNDA DÜNYADA VE TÜRKİYE'DEKİ YASAL UYGULAMALAR

DSÖ, 2001 yılında bitkisel ürünlerin güvenilirlik, etkinlik ve kalite kontrolüne yönelik endişelerden dolayı 191 ülkeyi kapsayan küresel bir araştırma başlatmıştır. Araştırma üye ülkelerin %37'sinin bitkisel ilaçlar için yasa ve yönetmeliklere sahip olduğunu ve yaklaşık %35'inde bitkisel ilaçların tedavide reçetelendirildiğini ve yaklaşık %51'lik kısım için konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi GMP kurallarının bitkisel ilaçların üretilmesinde de geçerli olduğunu ortaya koymuştur.<sup>5</sup>

Bitkisel ürünler ile ilgili yasal düzenlemeler ülkelere göre farklılık göstermektedir. Genel kurallara uyulmakla birlikte bitkisel ürünlerin ruhsat değerlendirilmeleri, başvuru ülkelerin kanun ve yönetmelikleri ışığında yapılmaktadır. Toplumların bitkisel veya doğal ürünleri kullanma eğilimindeki farklılık göz önüne alındığında DSÖ ve Avrupa Birliği (AB) bitkisel ilaçlar için ayrı düzenlemeler getirmiştir. Hazırlanan farmakopelerin yanında Amerika'da Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)], Avrupa'da Avrupa İlaç Kurumu [European Medicines Agency (EMA)], Alman Komisyon E ve Avrupa Bilimsel Fitoterapi Kooperatifi [European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)] gibi kuruluşlar uzman gruplar kurarak tıbbi bitkisel ürünlerin güvenli kullanılması ve standardizasyonları için belgeler hazırlamakta ve bunları düzenli aralıklarla güncellemektedir.<sup>74</sup>

AB üyesi ülkelerde, bitkisel ürünler bitkisel ilaç olarak değerlendirilmekte ve eczanelerde reçeteli veya reçetesiz ürünler olarak satılmaktadır. Bu ülkelerde, bitkisel ilaçlarda yer alan bitkisel drog veya preparatlarının farmakope monograflarına uyması gerekir. Bu ülkeler bitkisel ürünlere yönelik çalışmalarında Avrupa Farmakopesi'ni esas almakta; gerektiğinde ESCOP ve DSÖ Monografları'ndan da yararlanmaktadır.<sup>6</sup> Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler için ise EMA tarafından kurulan Tıbbi Bitkisel Ürünler Komitesi basitleştirilmiş başvuru geliştirmiştir. Ürünün etkinliği ve güvenilirliği üzerine test ve deneylere ihtiyaç duyulmaksızın AB ülkelerinde en az 15 yıldır diğer ülkelerde 30 yıldır

tıbbi amaçla kullanıldığının kanıtlanması yeterli görülmektedir.<sup>75</sup>

Bitkisel ürünler, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1994 Gıda Takviyesi Sağlık ve Eğitim Yasası'na göre ruhsatlandırılmaktadır. Ancak üretici firma FDA onay vermeden dosyasındaki bilgilere herhangi bir ekleme yapamamaktadır. Bitkisel ilaç ürünü ise yeni/kısıtlanmış ilaç başvurusu sonucunda onaylanmış olarak pazarlanabilmektedir.<sup>5,74</sup>

Türkiye'de kronolojik olarak bitkisel ürünlerin hazırlanması ve pazara sunulması ile ilgili yasal uygulamalar 1985 yılında aktarlarda bulunan bitkisel drogların zehirli olanlarının satışının yasaklanması ve kontrollerinin Sağlık Bakanlığı tarafından yapılmasına ait yönetmelik düzenlemesi ile başlamıştır. 1990 yılında Almanya'da beşeri ilaçların değerlendirilmesi amacıyla oluşturulan klinik danışma grupları Sağlık Bakanlığı tarafından da uygulanmıştır. Bitkisel ürünlerin ruhsat başvuruları oluşturulan çalışma grubunca düzenli olarak incelenmiştir. Bu uygulama 1992 yılına kadar devam etmiştir. 1999 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan ve Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren Tıbbi Farmasötik Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin ilgili maddesine göre Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik kapsamında bitkisel ilaç başvuruları tekrar Sağlık Bakanlığı tarafından değerlendirilmeye başlamıştır. Bu yönetmelik ile bitkisel ürünler, ara ürün kapsamında Bitkisel Farmasötik Ürünler, Topik Uygulanan Tedaviye Yardımcı Farmasötik Ürünler ve Topik Uygulanan İlaç Dışı Ürünler başlıkları altında incelenmiştir.<sup>4,74</sup> Yapılan son düzenlemede, 6 Ekim 2010 tarih ve 27721 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği" ile insan sağlığını koruyucu, tedavi edici etkileri olan ve geleneksel kullanıma sahip tıbbi bitkilerden hazırlanan bitkisel tıbbi ürünlerin ve bitkisel ürünlerin ruhsatlandırılması Sağlık Bakanlığına verilmiştir. 13 Eylül 2018 tarihinde geleneksel kullanıma sahip ürünler için Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği taslağı yayımlanmış ancak henüz yürürlüğe girmemiştir. Taslak yönetmelikte, bitkisel tıbbi ürünlerin istenen etkinliğe, güvenliliğe ve gereken kaliteye sahip olmalarını sağlamak üzere ruhsatlandırma, ambalajlama ve dağıtım işlemlerinde uygulanacak usul ve esaslar ile ruhsatlandırılmış geleneksel bitkisel tıbbi

ürünlere ilişkin uygulamalar belirtilmiştir. Bitkisel tıbbi ürünün etkinliği, güvenilirliği ve kalitesiyle doğrudan ilişkili olan başlangıç maddeleri için spesifikasyonlar, üretim yöntemi, iyi tarım uygulamaları doğrultusunda yetiştirilmiş olmasının kanıtlanması, fizikokimyasal, biyolojik veya mikrobiyal testlerin sonuçları, Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası veya ulusal/uluslararası herhangi bir farmakopeye uygunluğunu gösteren analiz sonuçları ve kabul limitlerinin Ortak Teknik Doküman [Common Technical Document (CTD)] dosyasında ayrıntılı olarak sunulması gerekmektedir. Ruhsatlandırma kriterleri, kalitenin uygun teknolojik ve farmasötik özellikler ile gösterilmiş olmasını ve öngörülen kullanım şartlarındaki etkililiğin ve güvenliliğin kanıtlanmış olmasını gerektirmektedir.<sup>11</sup>

Türkiye’de bitkisel ürünler ile ilgili farklı uygulamalar mevcuttur. Bu uygulamalar temel olarak 3 başlık altında toplanmaktadır. İlk olarak, bitkisel içerikli ürün belirli bir endikasyona sahip olarak ruhsatlandırılabilir. Bu durum, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından “yeni ilaç” başvurusu olarak değerlendirilmekte ve Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği kapsamında işlem görmektedir. Kuruma yapılan başvuru dosyaları CTD formatına uygun hazırlanmaktadır. Başvurunun komisyonlarca değerlendirilmesi sonucunda bitkisel ilacın ruhsatlandırma işlemleri başlatılmaktadır.<sup>3</sup>

Diğer bir ruhsatlandırma şeklinde endikasyonu olan bitkisel ürünler geleneksel kullanılışa sahip ise Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği esas alınmaktadır. Geleneksel kullanıma dayanarak yapılan başvuruların da CTD formatında yapılması zorunlu olup, etkinlik ve güvenilirliğe ait literatürlerin derlenmesiyle oluşturulan uzman raporunun, Türkiye’de veya AB üye ülkelerde en az 15 yıldır, diğer ülkelerde ise 30 yıldır kullanıldığını gösteren bilimsel kanıtların, bitmiş ürünün tüm üretim basamakları için üretim yerine ait kurum tarafından ya da Türkiye ile karşılıklı tanıma anlaşması olan ülkelerin resmi otoritelerince verilmiş iyi üretim uygulamaları çerçevesinde üretim yapabileceğini gösterir belgenin ya da Türkiye’de imal edilecek geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerde üretim yeri izin belgesinin başvuruda sunulması gerekmektedir. Ürünün elde edildiği bitkinin doğru teşhis edilmesinden ve iyi tarım uygulamaları doğrultusunda yetiştiril-

miş olmasından ruhsat sahibi sorumlu tutulmaktadır.<sup>10</sup> Bu süreç sonunda, ruhsatlandırılmış geleneksel bitkisel tıbbi ürün endikasyon belirterek ve diğer ilaçlarda olduğu gibi ürün ile birlikte Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunca onaylı kullanma talimatı içerecek şekilde sadece eczanelerde satılabilmektedir.

Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı ise bitkisel ürünlerin ruhsatlandırılmasını kendi mevzuatına göre yürütmektedir. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığına yapılan başvurular Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği çerçevesinde incelenmektedir. Bu ürünlerde endikasyon belirtilmemektedir. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından denetlenen bitkisel ürünlerin analiz edilmesi gibi bir zorunluluk yoktur. Sonuç olarak, eczanelerde bulunan bitkisel ürünler ruhsat alınan bakanlık/kuruma göre 2 gruba ayrılmaktadır.

## SONUÇ

Son yıllarda geleneksel tedaviye ve bitkisel ilaçlara karşı olan ilgi artmış ve özellikle günümüz COVID-19 pandemisinde bu tarz ürünlerin kullanımları da belirgin derecede artış göstermiştir. Buna bağlı olarak kullanılan bitkisel ilaçların etkili, kaliteli ve güvenilir olmasının kanıtlanması zorunlu hale gelmiştir. Konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi bitkisel ilaçlarda da aranan bu 3 özellik bitkisel drog ve ekstre ile de birebir ilgilidir. Kalite güvencesi bağlamında içerikleri pek çok faktöre göre değişebilen ekstralar içeren bu ürünlerde standardizasyon, GMP kurallarına uygun üretim, gerekli fizikokimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik testlerin yapılması temel koşul haline gelmiştir.

Bitkisel ilaçların tedavide gerçek anlamda yer almamasındaki önemli nedenler, bu ilaçlarla ilgili yeterli farmakolojik ve klinik bulguların olmaması, klinik çalışmaları yapılmış bitkisel ilaçların terapötik etki gösterecek düzeyde biyoyararlı olmamaları, yan etkilerinin ve özellikle ilaç etkileşimlerinin dikkatli şekilde incelenmemiş olmasıdır. Konvansiyonel dozaj formuna sahip olan bitkisel ilaçlarda görülen bu biyoyararlanım ve toksisite problemlerini en aza indirmek için çözünürlük, biyoyararlanım ve etkinlik artışı sağlayan mikro/nano boyutlu yeni taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi büyük moleküler boyut ve düşük çözünürlüğe sahip bitkisel bileşiklerin tedavide kullanılmasında etkin bir rol oynamıştır.

Yasal otoriteler tarafından yayımlanan kılavuzlar kapsamında, geliştirilen ürünlerde farmakokinetik parametrelerde iyileştirme, artırılmış biyoyararlanım, olası ilaç ve bitki etkileşimlerinin incelenmesi sonucunda bitkisel ilaçların ve geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerin bilimsel ve kanıta dayalı veriler kapsamında piyasaya sunulması oldukça önemlidir.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

## KAYNAKLAR

- Orhan IE, Senol Deniz FS. Natural products as potential leads against coronaviruses: could they be encouraging structural models against SARS-CoV-2? *Nat Prod Bioprospect*. 2020;10(4):171-86. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- World Health Organization. World Health Organization: Regulatory situation of herbal medicines: a worldwide review. World Health Organization. 1998. [Link]
- Dişli M, Yeşilada E. Türkiye'de bitkisel tıbbi ürünler (Türkiye'de bitkisel ürünlerin standardizasyonu, üretimi ve taşıması) [Herbal medicinal products in Turkey (Standardization, production and adulteration of herbal products in Turkey)]. *J Biotechnol Strateg Health Res*. 2019;3 (Özel Sayı):13-21. [Crossref]
- Süzgeç-Selçuk S, Eyisan S. Türkiye'deki eczanelerde bulunan bitkisel ilaçlar [Herbal medicines in the pharmacies in Turkey]. *Marmara Pharm J*. 2012;16(3):164-80. [Link]
- Sahoo N, Manchikanti P, Dey S. Herbal drugs: standards and regulation. *Fitoterapia*. 2010; 81(6):462-71. [Crossref] [PubMed]
- Ersöz T. Bitkisel ilaçlar ve gıda takviyeleri ile ilgili genel yaklaşım ve sorunlar [General approach and problems related to herbal medicines and food supplements]. *MİSED Türk Eczacıları Birliği Yayını/Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*. 2012(27-28):11-21. [Link]
- Busse W. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. *Drug Inf J*. 2000;34(1):15-23. [Crossref]
- Steinhoff B. Review: Quality of herbal medicinal products: State of the art of purity assessment. *Phytomedicine*. 2019;60:153003. [Crossref] [PubMed]
- Silva RML, Couto AG, Bresolin TMB. Medicinal plants and pharmaceutical technology. In: Cechinel-Filho V, editor. *Plant bioactives and drug discovery: principles, practice, and perspectives*. 17th ed. New Jersey, USA: John Wiley & Sons; 2012. p.373-7.
- Resmî Gazete (6.10.2010, Sayı: 27721) sayılı Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği; 2010. [Erişim tarihi: 6 Ekim 2021]. Erişim linki: [Link]
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu [Internet]. Copyright © Tıck-Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu [Erişim tarihi: 7 Ekim 2021]. Erişim linki: [Link]
- Yılmaz G. *Cassia acutifolia-Cassia angustifolia*. Demirezer LÖ, editör. *FFD Monografları: Tedavide Kullanılan Bitkiler*. 1. Baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi; 2011. p.109-12.
- Orhan İ. *Centella asiatica*. Demirezer LÖ, editör. *FFD Monografları: Tedavide Kullanılan Bitkiler*. 1. Baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi; 2011. p.113-28.
- Obodozie OO. Pharmacokinetics and drug interactions of herbal medicines: a missing critical step in the phytomedicine/drug development process. In: Noreddin A, editor. *Readings in Advanced Pharmacokinetics-Theory, Methods and Applications*. 1st ed. Croatia: InTech; 2012. p.127-58.
- He SM, Chan E, Zhou SF. ADME properties of herbal medicines in humans: evidence, challenges and strategies. *Curr Pharm Des*. 2011;17(4):357-407. [Crossref] [PubMed]
- Mukherjee PK, Harwansh RK, Bhattacharyya S. Bioavailability of herbal products: approach toward improved pharmacokinetics. Mukherjee PK, editor. *Evidence-Based Validation of Herbal Medicine*. 1st ed. USA: Elsevier; 2015. p.217-45. [Crossref]
- Zhang W, Yang S, He H, Liu C, Chen W, Tang X. Technology for improving the bioavailability of small molecules extracted from traditional Chinese medicines. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009;6(11):1247-59. [Crossref] [PubMed]
- Teksin ZS, Lee IJ, Nemieboka NN, Othman AA, Upreti VV, Hassan HE, et al. Evaluation of the transport, in vitro metabolism and pharmacokinetics of Salvinorin A, a potent hallucinogen. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;72(2): 471-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zhou S, Gao Y, Jiang W, Huang M, Xu A, Paxton JW. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab Rev*. 2003;35(1):35-98. [Crossref] [PubMed]
- Otake Y, Walle T. Oxidation of the flavonoids galangin and kaempferide by human liver microsomes and CYP1A1, CYP1A2, and CYP2C9. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(2): 103-5. [Crossref] [PubMed]
- Hoehle SI, Pfeiffer E, Metzler M. Glucuronidation of curcuminoids by human microsomal and recombinant UDP-glucuronosyltransferases. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(8):932-8. [Crossref] [PubMed]
- Pritchett LE, Atherton KM, Mutch E, Ford D. Glucuronidation of the soybean isoflavones genistein and daidzein by human liver is related to levels of UGT1A1 and UGT1A9 activity and alters isoflavone response in the MCF-7 human breast cancer cell line. *J Nutr Biochem*. 2008;19(11):739-45. [Crossref] [PubMed]
- He SM, Li CG, Liu JP, Chan E, Duan W, Zhou SF. Disposition pathways and pharmacokinetics of herbal medicines in humans. *Curr Med Chem*. 2010;17(33):4072-113. [Crossref] [PubMed]

24. Knaup B, Kahle K, Erk T, Valotis A, Scheppach W, Schreier P, et al. Human intestinal hydrolysis of phenol glycosides - a study with quercetin and p-nitrophenol glycosides using ileostomy fluid. *Mol Nutr Food Res*. 2007; 51(11):1423-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Nandhini S, Ilango K. Development and characterization of a nano-drug delivery system containing vasaka phospholipid complex to improve bioavailability using quality by design approach. *Res Pharm Sci*. 2020;16(1):103-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Rahman HS, Othman HH, Hammadi NI, Yeap SK, Amin KM, Abdul Samad N, et al. Novel drug delivery systems for loading of natural plant extracts and their biomedical applications. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:2439-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Karpuz M, Gunay MS, Ozer AY. Liposomes and phytosomes for phytoconstituents. In: Singh M, Singh D, Kanwar J, Chauhan N, eds. *Advances and Avenues in the Development of Novel Carriers for Bioactives and Biological Agents*. 1st ed. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2020. p.525-53. [[Crossref](#)]
28. Khan J, Alexander A, Ajazuddin, Saraf S, Saraf S. Recent advances and future prospects of phyto-phospholipid complexation technique for improving pharmacokinetic profile of plant actives. *J Control Release*. 2013; 168(1):50-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Ajazuddin, Saraf S. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. *Fitoterapia*. 2010;81(7):680-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Hatami A. Preparation, description and evaluation of the lethality acid loaded liposomal nanoparticles against in vitro colon and liver cancer. *J Chem Rev*. 2021;3(2):121-33. [[Crossref](#)]
31. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifehpour Y, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett*. 2013;8(1):102. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Sogut O, Sezer UA, Sezer S. Liposomal delivery systems for herbal extracts. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020:102147. [[Crossref](#)]
33. Alexander A, Ajazuddin, Patel RJ, Saraf S, Saraf S. Recent expansion of pharmaceutical nanotechnologies and targeting strategies in the field of phytopharmaceuticals for the delivery of herbal extracts and bioactives. *J Control Release*. 2016;241:110-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Zhang W, Ma W, Zhang J, Song X, Sun W, Fan Y. The immunoregulatory activities of astragalus polysaccharide liposome on macrophages and dendritic cells. *Int J Biol Macromol*. 2017;105(Pt 1):852-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Kumar N, Rai A, Reddy ND, Raj PV, Jain P, Deshpande P, et al. Silymarin liposomes improves oral bioavailability of silybin besides targeting hepatocytes, and immune cells. *Pharmacol Rep*. 2014;66(5):788-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Moghassemi S, Hadjizadeh A. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: an illustrated review. *J Control Release*. 2014;185:22-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Junyaprasert VB, Singhsa P, Suksiriworapong J, Chantasart D. Physicochemical properties and skin permeation of Span 60/Tween 60 niosomes of ellagic acid. *Int J Pharm*. 2012; 423(2):303-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Alam MS, Ahad A, Abidin L, Aqil M, Mir SR, Mujeeb M. Embelin-loaded oral niosomes ameliorate streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. *Biomed Pharmacother*. 2018; 97:1514-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Elsayed MM, Abdallah OY, Naggat VF, Khalafallah NM. Lipid vesicles for skin delivery of drugs: reviewing three decades of research. *Int J Pharm*. 2007;332(1-2):1-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Modi C, Bharadia P. Transfersomes: new dominants for transdermal drug delivery. *Int J Pharmtech Res*. 2012;2(3):71-91. [[Link](#)]
41. Khogta S, Patel J, Barve K, Londhe V. Herbal nano-formulations for topical delivery. *J Herb Med*. 2020;20:100300. [[Crossref](#)]
42. Pathan IB, Jaware BP, Shelke S, Ambekar W. Curcumin loaded ethosomes for transdermal application: formulation, optimization, in-vitro and in-vivo study. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2018;44:49-57. [[Crossref](#)]
43. Marianecchi C, Rinaldi F, Mastriota M, Pieretti S, Trapasso E, Paulino D, et al. Anti-inflammatory activity of novel ammonium glycyrrhizinate/niosomes delivery system: human and murine models. *J Control Release*. 2012;164(1): 17-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Jin Y, Wen J, Garg S, Liu D, Zhou Y, Teng L, et al. Development of a novel niosomal system for oral delivery of Ginkgo biloba extract. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:421-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Waddad AY, Abbad S, Yu F, Munyendo WL, Wang J, Lv H, et al. Formulation, characterization and pharmacokinetics of Morin hydrate niosomes prepared from various non-ionic surfactants. *Int J Pharm*. 2013;456(2):446-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Pando D, Matos M, Gutiérrez G, Pazos C. Formulation of resveratrol entrapped niosomes for topical use. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015;128:398-404. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Scalia S, Trotta V, Iannuccelli V, Bianchi A. Enhancement of in vivo human skin penetration of resveratrol by chitosan-coated lipid microparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015;135:42-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Scalia S, Haggi M, Losi V, Trotta V, Young PM, Traini D. Quercetin solid lipid microparticles: a flavonoid for inhalation lung delivery. *Eur J Pharm Sci*. 2013;49(2):278-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Han L, Fu Y, Cole AJ, Liu J, Wang J. Co-encapsulation and sustained-release of four components in ginkgo terpenes from injectable PELGE nanoparticles. *Fitoterapia*. 2012;83(4):721-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Xue M, Zhao Y, Li XJ, Jiang ZZ, Zhang L, Liu SH, et al. Comparison of toxicokinetic and tissue distribution of triptolide-loaded solid lipid nanoparticles vs free triptolide in rats. *Eur J Pharm Sci*. 2012;47(4):713-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Li DC, Zhong XK, Zeng ZP, Jiang JG, Li L, Zhao MM, et al. Application of targeted drug delivery system in Chinese medicine. *J Control Release*. 2009;138(2):103-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Yeruva SL, Kumar P, Deepa S, Kondapi AK. Lactoferrin nanoparticles coencapsulated with curcumin and tenofovir improve vaginal defense against HIV-1 infection. *Nanomedicine (Lond)*. 2021;16(7):569-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Ben-Shabat S, Yarmolinsky L, Porat D, Dahan A. Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies. *Drug Deliv Transl Res*. 2020;10(2):354-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Wu TH, Yen FL, Lin LT, Tsai TR, Lin CC, Cham TM. Preparation, physicochemical characterization, and antioxidant effects of quercetin nanoparticles. *Int J Pharm*. 2008;346(1-2):160-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Min KH, Park K, Kim YS, Bae SM, Lee S, Jo HG, et al. Hydrophobically modified glycol chitosan nanoparticles-encapsulated camptothecin enhance the drug stability and tumor targeting in cancer therapy. *J Control Release*. 2008;127(3):208-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Annamalai A, Christina VL, Sudha D, Kalpana M, Lakshmi PT. Green synthesis, characterization and antimicrobial activity of Au NPs using *Euphorbia hirta* L. leaf extract. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013;108:60-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Mirza AU, Kareem A, Nami SAA, Khan MS, Rehman S, Bhat SA, et al. Biogenic synthesis of iron oxide nanoparticles using *Agrewia optiva* and *Prunus persica* phyto species: Characterization, antibacterial and antioxidant activity. *J Photochem Photobiol B*. 2018; 185:262-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Amjad S, Jafri A, Sharma A, Serajuddin M. A novel strategy of nanotized herbal drugs and their delivery in the treatment of diabetes: present status and future prospects. *J Herb Med*. 2019:100279. [[Crossref](#)]

59. Vijayakumar S, Vinayagam R, Anand MAV, Venkatachalam K, Saravanakumar K, Wang MH, et al. Green synthesis of gold nanoparticle using *eclipta alba* and its antidiabetic activities through regulation of Bcl-2 expression in pancreatic cell line. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020;101786. [[Crossref](#)]
60. Harwansh RK, Patra KC, Pareta SK. Nanoemulsion as potential vehicles for transdermal delivery of pure phytopharmaceuticals and poorly soluble drug. *Int J Drug Deliv*. 2011;3(2):209-18. [[Link](#)]
61. Jain S, Jain AK, Pohekar M, Thanki K. Novel self-emulsifying formulation of quercetin for improved in vivo antioxidant potential: implications for drug-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity. *Free Radic Biol Med*. 2013;65: 117-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Bhia M, Motallebi M, Abadi B, Zarepour A, Pereira-Silva M, Saremnejad F, et al. Naringenin nano-delivery systems and their therapeutic applications. *Pharmaceutics*. 2021; 13(2):291. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Kassem AA, Abd El-Alim SH, Salman AM, Mohammed MA, Hassan NS, El-Gengaihi SE. Improved hepatoprotective activity of *Beta vulgaris* L. leaf extract loaded self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS): in vitro and in vivo evaluation. *Drug Dev Ind Pharm*. 2020;46(10):1589-603. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Hayati F, Chabib L, Fauzi IS, Awaluddin R, Sumayya, Faizah WS, et al. Effects of Pegagan (*Centella asiatica* L.) Ethanolic Extract SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems) on the Development of Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos. *J Pharm Bioallied Sci*. 2020;12(4):457-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
65. Zhu JX, Tang D, Feng L, Zheng ZG, Wang RS, Wu AG, et al. Development of self-microemulsifying drug delivery system for oral bioavailability enhancement of berberine hydrochloride. *Drug Dev Ind Pharm*. 2013;39(3): 499-506. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Chairuk P, Tubtimsri S, Jansakul C, Sriamornsak P, Weerapol Y. Enhancing oral absorption of poorly water-soluble herb (*Kaempferia parviflora*) extract using self-nanoemulsifying formulation. *Pharm Dev Technol*. 2020;25(3): 340-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Zhao L, Zhang L, Meng L, Wang J, Zhai G. Design and evaluation of a self-microemulsifying drug delivery system for apigenin. *Drug Dev Ind Pharm*. 2013;39(5):662-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Chouhan N, Mittal V, Kaushik D, Khatkar A, Raina M. Self emulsifying drug delivery system (SEDDS) for phytoconstituents: a review. *Curr Drug Deliv*. 2015;12(2):244-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Liu CS, Chen L, Hu YN, Dai JL, Ma B, Tang QF, et al. Self-microemulsifying drug delivery system for improved oral delivery and hypnotic efficacy of ferulic acid. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:2059-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
70. Pal S, Mittapelly N, Husain A, Kushwaha S, Chattopadhyay S, Kumar P, et al. A butanolic fraction from the standardized stem extract of *cassia occidentalis* L delivered by a self-emulsifying drug delivery system protects rats from glucocorticoid-induced osteopenia and muscle atrophy. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
71. Sermkaew N, Plyduang T. Self-microemulsifying drug delivery systems of *Moringa oleifera* extract for enhanced dissolution of kaempferol and quercetin. *Acta Pharm*. 2020;70(1):77-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Liu W, Tian R, Hu W, Jia Y, Jiang H, Zhang J, et al. Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery system of *baica lein*. *Fitoterapia*. 2012;83(8):1532-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Yoo JH, Shanmugam S, Thapa P, Lee ES, Balakrishnan P, Baskaran R, et al. Novel self-nanoemulsifying drug delivery system for enhanced solubility and dissolution of lutein. *Arch Pharm Res*. 2010;33(3):417-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Başaran AA. Ülkemizdeki bitkisel ilaçlar ve ürünlerde yasal durum [Legal status of herbal medicines and products in our country]. *MİSED Türk Eczacıları Birliği Yayını/Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*. 2012(27-28):22-6. [[Link](#)]
75. Qu L, Zou W, Wang Y, Wang M. European regulation model for herbal medicine: The assessment of the EU monograph and the safety and efficacy evaluation in marketing authorization or registration in Member States. *Phytomedicine*. 2018;42:219-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]