

İÇİNDEKİLER

SUNUŞ	3
ONURSAL BAŞKAN	5
ÇALIŞTAY BAŞKANI.....	5
DÜZENLEME KURULU.....	5
DANIŞMA KURULU	5
BİLİM KURULU.....	6
KATILIMCILAR.....	8
Üniversite Katılımcıları.....	8
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ.....	8
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ	8
ANKARA ÜNİVERSİTESİ	8
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ	8
BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ.....	8
GAZİ ÜNİVERSİTESİ.....	8
KONYA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ.....	8
LOKMAN HEKİM ÜNİVERSİTESİ.....	8
MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ	8
UPPSALA ÜNİVERSİTESİ	8
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ.....	8
Özel Sektör Katılımcıları.....	9
ATABAY KİMYA SANAYİ TİCARET A.Ş.....	9
BİOSAN KİMYA ELEKTRONİK VE GIDA SAN.TİC.LTD.ŞTİ.	9
İLKO İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.....	9
SEM LAB. CİHAZLARI PAZ. SAN. VE TİC. A.Ş.	9
ZADE & ZADE VİTAL İBN-İ SİNA AR-GE MERKEZİ	9
Diğer Kurum Katılımcıları.....	9
TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ.....	9
KONYA ECZACI ODASI	9
ÇALIŞTAY PROGRAMI	10
AÇILIŞ KONUŞMALARI.....	12
Ecz. Adem AÇIKGÖZ	12
Prof. Dr. Hüseyin KARA	13
<i>“Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Maddelerinin Eldesi ve Geliştirilecek Yeni Formülasyonların In-Vitro/In-Vivo Değerlendirilmesi” Başlıklı TÜBİTAK 1004 Projesinin Tanıtımı</i>	13

SUNUMLAR	42
1. OTURUM	43
1. SUNUM: Dr. Ecz. Adem ŞAHİN	44
“İlaç Sektörünün Yapısı, Stratejileri ve Pazarlama Sürecini Etkileyen Faktörler”	44
2. SUNUM: Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN	48
“Doğal Kaynaklardan İlaç Üretiminde Yeni Yaklaşımlar”	48
2. OTURUM	82
1. SUNUM: Prof. Dr. Bülent GÜMÜŞEL adına Dr. Öğr. Üyesi Fırat YERLİKAYA	83
“Milli ve Yerli İlaç Üretiminde Ar-Ge, Kamu, Üniversite ve Sanayi İşbirliğinin Önemi”	83
2. SUNUM: Prof. Dr. Serdar DURDAĞI	100
“Doğal Kaynaklardan İlaç Eldesinde Bilgisayar Destekli Tasarım Yöntemlerinin Kullanımı”	100
3. SUNUM: Prof. Dr. Hüseyin KARA	118
“Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Madde İzolasyonu, Saflaştırılması ve Standardizasyonu”.	118
3. OTURUM	137
1. SUNUM: Yasemin GÖDEKOĞLU	138
“Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaç Etken Maddeleri ve İyi Üretim Uygulamaları”	138
2. SUNUM: Prof. Dr. Hesham El-Seedi	150
“Drug Discovery From Natural Products: An Endless Frontier”	150
KAPANIŞ KONUŞMASI	174
Prof. Dr. Hüseyin KARA	174
SONUÇ BİLDİRGESİ	176
ÇALIŞTAYDAN KARELER	178
SPONSORLAR	192

SUNUŞ

“Doğal Kaynaklardan İlaç Geliştirilmesi Çalıştayı” Selçuk Üniversitesi ev sahipliğinde, 25 Ocak 2019 tarihinde Konya Bayır Diamond Hotel`de gerçekleştirildi. 2017 yılında Selçuk Üniversitesi ev sahipliğinde birincisi düzenlenen “İlaç ve Aşı Çalıştayı”, akademisyen, araştırmacı ve sektör temsilcilerinin bir araya gelmesiyle gerçekleştirilmiş olup, ilgili sektörlerin ihtiyaçlarına yönelik bilgi ve deneyimlerin paylaşıldığı ve Sektör ile Üniversite arasındaki işbirliklerinin artırılmasına yönelik görüşmelerin yapıldığı bir platform olmuştur.

“Yeni İlaçların Keşfi”, ”Doğal Kaynaklı Ürünler”, “Pre-klinik Çalışmalar”, ”Klinik Çalışmalar” ve ”Biyoteknolojik İlaçlar ve Aşı” olmak üzere 5 ana başlık kapsamında düzenlenen “İlaç ve Aşı Çalıştayı”nda ele alınan başlıklar arasından “Doğal Kaynaklı Ürünler” konusu, SÜ Eczacılık Fakültesi ve SÜ İlaç Mükemmeliyet Araştırma ve Uygulama Merkezi`nin öncelikli çalışma alanlarından biri olarak belirlenmiştir. Buna yönelik olarak; Ülkemizin ve Bölgemizin tıbbi ve aromatik bitkiler bakımından zenginliği ve doğal kaynakların tedavide yaygın olarak kullanılması dikkate alınmış ve “Doğal Kaynaklardan Milli ve Yerli İlaç Geliştirilmesi“ hedeflenmiştir. Bu kapsamda gerçekleştirilecek çalışmalar, Türkiye 10. ve 11. Kalkınma Planları`nda belirlenen “yenilikçi, yerli ve milli üretime dayalı, yüksek teknoloji ürünü ürünlerin elde edilmesi” hedefleri ile de örtüşmektedir.

Üniversitemiz tarafından “TÜBİTAK 1004 Programı”nda yer alan “Yüksek Teknoloji Platformları Çağrısı”na, “Doğal Kaynaklardan İlaç Etkin Maddelerinin Eldesi ve Geliştirilecek Yeni Formülasyonların in-Vitro/in-Vivo Değerlendirilmesi” başlıklı Proje ile başvurulmuş, Proje önerisi I. Faz çalışmaları için desteklenmeye uygun görülmüştür.

Projenin tanıtılması, yeni işbirliklerinin kurulması ve 1. Faz çalışmalarının etkin bir şekilde yürütülebilmesi için, alanında uzman akademisyen, araştırmacı ve sektör temsilcilerinin bir araya getirilmesiyle yapılan “Doğal Kaynaklardan İlaç Geliştirilmesi Çalıştayı”nda, proje kapsamında belirlenen hedeflere ulaşma noktasında Ülkemiz, Kurumumuz ve Paydaşlarımız adına faydalı sonuçlar sağlanmıştır.

Selçuk Üniversitesi`nin “Araştırma Üniversitesi olmasına yönelik Öncelikli Alanlardan biri olarak belirlenen “İlaç ve Aşı” konusunda yapılmış olan bu Çalıştayda; akademisyen,

araştırmacı ve sektör temsilcilerinin bir araya getirilmiş, ilgili sektörlerin ihtiyaçlarına yönelik değerlendirmelerde bulunulmuş, bilgi ve deneyimleri paylaşılmış ve Sektör ile Üniversite arasındaki işbirliklerinin artırılmasına yönelik çalışmalar planlanmıştır.

Türkiye 10. Kalkınma Planı'nda yer alan ve Ülkemizin öncelikli alanlarından olan İlaç ve Aşı konusunda Ülkemizin rekabet edebilirliğine katkı sağlayacak ve katma değeri yüksek ürünlerin geliştirilmesine yön verecek fikir ve projelerin üretilmesi gerektiği göz önünde bulundurulduğunda; gerçekteşirilen bu Çalıştayın, planlanan kalkınma hedeflerine ulaşma noktasında bir platform niteliği taşıması ve ileride yürütülecek çalışmalara zemin oluşturması beklenmektedir. "Yeni İlaçların Keşfi", "Doğal Kaynaklı Ürünler", "Pre-klinik Çalışmalar", "Klinik Çalışmalar", ve "Biyoteknolojik İlaçlar ve Aşı" olmak üzere 5 ana başlıkta gerçekteşirilmiş olan bu Çalıştayın, yeni işbirliklerinin önünü açması, Ülkemiz, Kurumumuz ve Paydaşlarımız adına faydalı sonuçlar sağlaması beklenmektedir.

Prof. Dr. Hüseyin KARA

Çalıştay Başkanı/S. Ü. Rektör Yardımcısı



ONURSAL BAŞKAN

Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN (Selçuk Üniversitesi Rektörü)

ÇALIŞTAY BAŞKANI

Prof. Dr. Hüseyin KARA (Selçuk Üniversitesi Rektör Yrd.)

DÜZENLEME KURULU

Prof. Dr. Yavuz BAĞCI (S.Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Botanik ABD)

Prof. Dr. Osman TUGAY (S.Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Botanik ABD)

Doç. Dr. Esra MALTAŞ ÇAĞIL (S.Ü. Eczacılık Fak. Biyokimya ABD)

Doç. Dr. H. Filiz AYYILDIZ (S.Ü. Eczacılık Fak. Analitik Kimya ABD)

Doç. Dr. Kaan KÜÇÜKOĞLU (S.Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya ABD)

Dr. Öğr. Üyesi Nuraniye ERUYGUR (S.Ü. Eczacılık Fak. Farmakognozi ABD)

Dr. Öğr. Üyesi Fatma AYZ (S.Ü. Eczacılık Fak. Farmakognozi ABD)

Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Göver (S.Ü. Eczacılık Fak. Analitik Kimya ABD)

Arş. Gör. Cengizhan CEYLAN (S.Ü. Eczacılık Fak. Klinik Eczacılık ABD)

DANIŞMA KURULU

Dr. Hakkı GÜRSÖZ (T.C. Sağlık Bakanlığı TITCK Başkanı)

Prof. Dr. Bülent GÜMÜŞEL (Lokman Hekim Üniv. Rektör Yrd.)

Prof. Dr. Temel ÖZEK (Anadolu Üniv. Bitki İlaç ve Bilimsel Araş. Merk. "BİBAM" Müd.)

Prof. Dr. Yücel KADIOĞLU (Atatürk Üniv. Ecz Fak. Dekanı)

Dr. Beril KOPARAL (Zade Vital Genel Müdürü)

Ecz. Adem AÇIKGÖZ (Konya Eczacı Odası Başkanı)

Ramazan BAKAL (İLKO Kalite Operasyonları Müdürü & Fabrika Mesul Müdürü)

Adil KAYA (ATABAY İlaç Fabrikaları Genel Müdürü)

BİLİM KURULU

Dr. Öğr. Üyesi Abdulilah ECE (Biruni Üniv. Ecz. Fak.)

Doç. Dr. Abdullah SİVRİKAYA (Selçuk Üniv. Tıp Fak.)

Dr. Ecz. Adem ŞAHİN (İLKO İlaç San. ve Tic. A.Ş)

Adil Kaya (ATABAY Kimya Sanayi Ticaret A.Ş.)

Doç. Dr. Alptuğ ATİLA (Atatürk Üniv. Ecz. Fak.)

Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL (Lokman Hekim Üniv. Ecz. Fak.)

Dr. Beril KOPARAL (Zade Vital)

Prof. Dr. Betül DEMİRCİ (Anadolu Üniv. Ecz. Fak.)

Prof. Dr. Bülent GÜMÜŞEL (Lokman Hekim Üniv. Ecz. Fak.)

Arş. Gör. Cengizhan CEYLAN (Selçuk Üniv. Ecz. Fak.)

Doç. Dr. Eray TULUKCU (Selçuk Üniv. Çumra MYO)

Prof. Dr. Erden BANOĞLU (Gazi Üniv. Ecz. Fak.)

Doç. Dr. Esra MALTAŞ ÇAĞIL (Selçuk Üniv. Ecz. Fak.)

Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ (Anadolu Üniv. Ecz. Fak.)

Dr. Öğr. Üyesi Fatma AYZAZ (Selçuk Üniv. Ecz. Fak.)

Dr. Öğr. Üyesi Fırat YERLİKAYA (Lokman Hekim Üniv. Ecz. Fak.)

Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY (Ankara Üniv. Ecz. Fak.)

Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN (Ankara Üniv. Ecz. Fak.)

Prof. Dr. Gülden Z. OMURTAG (Ecz. Fak. Dekanı)

Doç. Dr. H. Filiz AYYILDIZ (Selçuk Üniv. Ecz. Fak.)

Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ (Atatürk Üniv. Fen. Fak.)

Prof. Dr. Hesham El-Seedi (Uppsala Univ. Uppsala Biomedical Center)

Prof. Dr. Hüseyin KARA (Selçuk Üniv. Fen Fak.)

Prof. Dr. İlhan Çiftçi (Selçuk Üniv. Tıp Fak.)

Doç. Dr. Kaan KÜÇÜKOĞLU (Selçuk Üniv. Ecz. Fak.)

Doç. Dr. Mustafa TOPKAFA (Konya Teknik Üniv. TBMYO)

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ (Selçuk Üniv. Fen Fak.)

Dr. Öğr. Üyesi Nuraniye ERUYGUR (Selçuk Üniv. Ecz. Fak.)

Prof. Dr. Osman TUGAY (Selçuk Üniv. Ecz. Fak.)

Prof. Dr. Ramazan ŞEVİK (Afyon Kocatepe Üniv. Mühendislik Fak.)

Ramazan BAKAL (İLKO İlaç San. ve Tic. A.Ş)

Prof. Dr. Serdar DURDAĞI (Bahçeşehir Üniv. Tıp. Fak.)

Taner Türkan (SEM Lab. Cihazları Paz. San. ve Tic. A.Ş.)

Prof. Dr. Temel ÖZEK (Anadolu Üniv. Ecz. Fak.)

Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe GÖVER (Selçuk Üniv. Ecz. Fak.)

Yasemin GÖDEKOĞLU (Zade Vital)

Prof. Dr. Yavuz BAĞCI (Selçuk Üniv. Ecz. Fak.)

Prof. Dr. Yücel KADIOĞLU (Atatürk Üniv. Ecz. Fak.)

KATILIMCILAR

Üniversite Katılımcıları

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

- Prof. Dr. Ramazan ŞEVİK

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

- Prof. Dr. Temel ÖZEK (Bitki İlaç ve Bilimsel Araş. Merk. “BİBAM” Müd.)

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

- Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY (Ecz. Fak. Dekanı)
- Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

- Prof. Dr. Yücel KADIOĞLU (Ecz. Fak. Dekanı)
- Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ (Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uyg. ve Araş. Merk. “DAYTAM” Müd.)

BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ

- Prof. Dr. Serdar DURDAĞI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

- Prof. Dr. Erden BANOĞLU

KONYA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

- Doç. Dr. Mustafa TOPKAFİ (Doğal Ürünler Uyg. ve Araş. Merk. “DUAMER” Müd. Yrd.)

LOKMAN HEKİM ÜNİVERSİTESİ

- Dr. Öğr. Üyesi Fırat YERLİKAYA

MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

- Prof. Dr. Gülden Z. OMURTAG (Ecz. Fak. Dekanı)

UPPSALA ÜNİVERSİTESİ

- Prof. Dr. Hesham El-Seedi (Uppsala Biomedical Center)

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

- Prof. Dr. Hüseyin KARA (Rektör Yrd. / Ecz Fak. Dekan V.)
- Prof. Dr. Mustafa YILMAZ (Fen Bilimleri Enst. Müd.)
- Prof. Dr. İlhan Çiftçi (Deneysel Tıp Uyg. ve Araş. Merk. Müd.)

- Prof. Dr. Yavuz BAĞCI
- Prof. Dr. Osman TUGAY (Güzel Sanatlar Fak. Dekan V.)
- Doç. Dr. H. Filiz AYYILDIZ (İlaç Mükemmeliyet Araş. ve Uyg. Merk. Müd.)
- Doç. Dr. Kaan KÜÇÜKOĞLU
- Doç. Dr. Abdullah SİVRİKAYA (İleri Teknoloji Araş. ve Uyg. Merk. “İLTEK” Müd.
- Doğal Ürünler Uyg. ve Araş. Merk. “DUAMER” Müd.)
- Doç. Dr. Eray TULUKCU (Ali Rıza Ercan MYO Müd.)
- Dr. Öğr. Üyesi Nuraniye ERUYGUR
- Dr. Öğr. Üyesi Fatma AYZ
- Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe GÖVER
- Arş. Gör. Cengizhan CEYLAN

Özel Sektör Katılımcıları

ATABAY KİMYA SANAYİ TİCARET A.Ş

- Bahadır KURAN (ATABAY Şirketler Grubu - Resmi İlişkiler Müdürü)

BİOSAN KİMYA ELEKTRONİK VE GIDA SAN.TİC.LTD.ŞTİ.

- Halis ATLIOĞLU (BİOSAN Firma Yetkilisi)

İLKO İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş

- Dr. Ecz. Adem ŞAHİN (İLKOGEN Klinik Araştırma Proje Koordinatörü)

SEM LAB. CİHAZLARI PAZ. SAN. VE TİC. A.Ş.

- Taner TÜRKAN (SEM Lab. Cihazları Paz. San. ve Tic. A.Ş. Bölge Müdürü)

ZADE & ZADE VİTAL İBN-İ SİNA AR-GE MERKEZİ

- Yasemin GÖDEKOĞLU (Zade Vital / Ar-Ge & Mesul Sorumlu Müdürü)

Diğer Kurum Katılımcıları

TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ

- Ecz. Vural TUNALI (TEB Denetleme Kurulu Üyesi)

KONYA ECZACI ODASI

- Ecz. Adem AÇIKGÖZ (Konya Eczacı Odası Başkanı)

ÇALIŞTAY PROGRAMI

25 Ocak 2019, Cuma

-
- 10:30-11:00** Kayıt (*Bayır Diamond Otel*)
- 11:00-12:00** Açılış ve Protokol Konuşmaları
Ecz. Adem AÇIKGÖZ (Konya Eczacı Odası Bşk.)
Türkiye`de Eczacılık Mesleğinin Mevcut Durumu
Prof. Dr. Hüseyin Kara (Çalıştay Bşk./S.Ü. Rektör Yrd./Ecz. Fak. Dekan V.) “Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Maddelerinin Eldesi ve Geliştirilecek Yeni Formülasyonların in-Vitro/in-Vivo Değerlendirilmesi” başlıklı TÜBİTAK 1004 Projesinin Tanıtımı
- 12:00-14:00** Öğle Yemeği
- 14:00-15:30** **1. Oturum:**
Moderatör: Prof. Dr. Erden BANOĞLU
- 14:00-14:10** **1. Sunum:** *İlaç Sektörünün Yapısı, Stratejileri ve Pazarlama Sürecini Etkileyen Faktörler* (Dr. Ecz. Adem ŞAHİN)
- 14:10-14:20** **2. Sunum:** *Doğal Kaynaklardan İlaç Üretiminde Yeni Yaklaşımlar* (Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN)
- 14:20-15:30** Tartışma ve Genel Değerlendirme
- 15:30-15:50** Çay / Kahve Arası
- 15:50-17:20** **2. Oturum:**
Moderatör: Prof. Dr. Gülbin ÖZÇELİKAY
- 15:50-16:00** **1. Sunum:** *Milli ve Yerli İlaç Üretiminde Ar-Ge, Kamu, Üniversite ve Sanayi İşbirliğinin Önemi* (Dr. Öğr. Üyesi Fırat YERLİKAYA)
- 16:00-16:10** **2. Sunum:** *Doğal Kaynaklardan İlaç Eldesinde Bilgisayar Destekli Tasarım Yöntemlerinin Kullanımı* (Prof. Dr. Serdar DURDAĞI)
- 16:10-16:20** **3. Sunum:** *Yüksek Teknoloji Kullanımı ile Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Madde İzolasyonu, Saflaştırılması ve Standardizasyonu* (Prof. Dr. Hüseyin KARA)
- 16:20-17:20** Tartışma ve Genel Değerlendirme
- 17:20-17:30** Çay / Kahve Arası
- 17:30-18:30** **3 Oturum:**
Moderatör: Prof. Dr. Yücel KADIOĞLU
- 17:30-17:40** **1. Sunum:** *Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaç Etken Maddeleri ve İyi Üretim Uygulamaları* (Yasemin GÖDEKOĞLU)
- 17:40-17:50** **2. Sunum:** *Drug Discovery from Natural Products: An Endless Frontier* (Prof. Dr. Hesham El-Seedi)
- 17:50-18:30** Tartışma ve Genel Değerlendirme
- 18:30-18:45** Kapanış Konuşması: Prof. Dr. Hüseyin KARA
- 19:00-20:15** Akşam Yemeği (*Bayır Diamond Otel*)

AÇILIŞ KONUŞMALAR



AÇILIŞ KONUŞMALARI

Ecz. Adem AÇIKGÖZ

(Konya Eczacı Odası Bşk.)



Konya Eczacı Odası Başkanı Ecz. Adem Açıkgöz Beyefendinin konuşması ile başlayan **“Doğal Kaynaklardan İlaç Geliştirilmesi Çalıştayı”** nda Ecz. Adem Açıkgöz; bu tür Çalıştayların Türkiye ve eczacılık mesleği adına son derece önemli olduğunu dile getirerek, Sektörün, ve eczacılık mesleğinin ciddi anlamda çok büyük sıkıntıları olduğunu söyledi. Sözlerine “İlaç geliştirilmesiyle alakalı bir Çalıştay olsa da, eczacılık sektörünün hem kamuda hem serbestte sıkıntılarını dile getirmemiz gerekiyor ki, bu sıkıntılar her gün bir tık daha üzerine koyarak devam ediyor. Şuan ki görüntü şunu gösteriyor; serbest eczanelerde çok ciddi sıkıntılar var” cümleleriyle devam eden Açıkgöz, “Biz elimizden ne geliyorsa yapmaya çalışacağız. Ben bu vesile ile yapılacak olan Çalıştayı, Ülkemize ve mesleğimize faydalar sağlamasını arzu ediyorum” diye konuştu.

Prof. Dr. Hüseyin KARA

(Selçuk Üniv. Rektör Yrd. / Ecz. Fak. Dekan V. / Çalıştay Bşk.)

“Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Maddelerinin Eldesi ve Geliştirilecek Yeni Formülasyonların *In-Vitro/In-Vivo* Değerlendirilmesi” Başlıklı TÜBİTAK 1004 Projesinin Tanıtımı



Selçuk Üniversitesi Rektör Yardımcısı, Ecz. Fak. Dekan V. ve Çalıştay Başkanı Prof. Dr. Hüseyin Kara'nın konuşması ile devam eden Çalıştay Programında, Prof. Dr. Hüseyin Kara “Öncelikle, yapmış olduğumuz davete teşekkürlerinizden dolayı her birinize ayrı ayrı teşekkür ediyor, Üniversitemiz ve Ülkemiz açısından son derece önemli olacağını düşündüğümüz “Doğal Kaynaklardan İlaç Geliştirilmesi Çalıştayı” na yapacağınız katkılarınızdan dolayı şükranlarımı sunuyorum” dedi.

Prof. Dr. Hüseyin Kara konuşmasına şu cümlelerle devam etti. “Bu Çalıştay, Üniversitemiz tarafından “TÜBİTAK 1004 Programı”nda yer alan “Yüksek Teknoloji Platformları Çağrısı”na yaptığımız “Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Maddelerinin Eldesi ve Geliştirilecek Yeni Formülasyonların *in-Vitro/in-Vivo* Değerlendirilmesi” başlıklı Projemizin 1. Faz çalışmaları için desteklenmeye uygun bulunmasına istinaden, siz değerli uzman, akademisyen, araştırmacı ve sektör temsilcilerimize Projemizin tanıtılması, yeni işbirliklerinin kurulabilmesi ve 1. Faz çalışmalarının etkin bir şekilde yürütülebilmesinin sağlanması amacıyla gerçekleştirilmiştir”.

“Hepimizin bildiği gibi, TÜBİTAK tarafından oluşturulan birçok destek programı bulunmaktadır. Yüksek Öğretim Kurumumuzun önerileri ile de her geçen gün artmakta olan bu destek programlarından sonuncusu, bizim de başvuru yapmış olduğumuz Mükemmeliyet Merkezi Destek Programı (1004 Programı) Programıdır. TÜBİTAK 1004 Programı tarafından açılmış bu çağrı, sadece araştırma üniversitelerinin dâhil olduğu bir destek programıydı. Bu programa yapılan başvuruların **18 tanesi** 1. Faz Çalışmaları için desteklenmeye uygun görüldü. Desteklenen kurumlar arasında Selçuk Üniversitesi'nin de yer alıyor olması şahsım ve Üniversitem adına büyük bir sevinç ve gurur kaynağıdır”.

“TÜBİTAK 1004 Destek Programı kapsamında; yükseköğretim kurumları araştırma altyapılarının özel sektör Ar-Ge/Tasarım merkezleri ve kamu Ar- Ge birimleri ile iş birliği yaparak geliştirdikleri ürün/teknolojileri özel sektöre transfer edebilecekleri yüksek teknoloji platformlarının oluşturulması hedeflenmektedir. Çağrı kapsamında desteklenmeye uygun görülen projeler **iki fazlı olarak** desteklenecektir. **Birinci fazda**; yüksek teknoloji platformuna yönelik iş birliği ağının (Araştırma Programı Yöneticisi Kuruluş-APYÖK ve Araştırma Programı Yürütücüsü Kuruluş APYK'ların işbirliği) kurulması ve ikinci faza hazırlık faaliyetleri desteklenecektir. Bu kapsamda yapılacak faaliyetler sonucunda, oluşturulacak işbirliği ağı tarafından stratejik araştırma programının hazırlanması ve geliştirilecek teknolojinin kullanımına yönelik kilit adımları içeren teknoloji kazanım yol haritası ile işbirliği platformunun yönetim modelinin sunulması beklenmektedir. **İkinci fazda**; söz konusu teknoloji kazanım yol haritası doğrultusunda yürütülecek Ar-Ge ve yenilik faaliyetleri desteklenecektir”.

“Şimdi, Tübitak 1004 Destek Programı ve 1. Faz çalışmaları için desteklenmeye uygun görülen Proje Önerimize ilişkin bahsettiğim bu hususları, yapacağım sunumla biraz daha detaylandırmak istiyorum”. [*\(Sunum içeriği aşağıda yer almaktadır\)*](#)



TÜBİTAK
1004 PROGRAMI
YÜKSEK TEKNOLOJİ PLATFORMLARI ÇAĞRISI

ARAŞTIRMA PROGRAMI
BİRİNCİ FAZ ÖNERİ FORMU

1004-TBTK-01-2018

< Araştırma Programı Adı >

**Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Maddelerinin Eldesi ve Geliştirilecek
Yeni Formülasyonların *In-Vitro* / *In-Vivo* Değerlendirilmesi**

<Hedeflenen Uygulama Alanı "Nace kodu" >

21

<Program Kısa Adı "Acronym" >

DİLGEP

ARAŞTIRMA PROGRAMI YÖNETİCİSİ KURULUŞU (APYÖK): Selçuk Üniversitesi

Öncelikli Teknolojik Alanlar

- Tübitak 1004 Proje Çağrısında **NACE 2 kodu 21** olarak belirlenmiş "**Temel eczacılık ürünlerinin ve eczacılığa ilişkin malzemelerin imalatı**"na ilişkin alt başlıklarda yer alan:
- "**Temel eczacılık ürünleri imalatı**" alanında **NACE 2 kodu 21.10** olan "ilaçların imalatında farmakolojik özelliklerinden yararlanmak üzere tıbbi olarak etken maddelerin imalatı"
- "**Eczacılığa ilişkin ilaçların imalatı**" alanında **NACE 2 kodu 21.20** olan "Örnek Ar-Ge Çalışmaları: kontrollü ilaç salınımına ilişkin nanoteknolojik yöntemler/ürünler; ilaç hedeflendirmeye yönelik biyoteknolojik ve nanoteknolojik ürünler"

NACE 2 Kodu	Tanım	Kapsam ve Örnek Ürünler
21	Temel eczacılık ürünlerinin ve eczacılığa ilişkin malzemelerin imalatı	Bu bölüm, temel eczacılık ürünlerinin ve eczacılığa ilişkin malzemelerin imalatını kapsamaktadır.
21.1	Temel eczacılık ürünleri imalatı	Bu sınıf aşağıdakileri kapsamaktadır: * İlaçların imalatında farmakolojik özelliklerinden yararlanmak üzere tıbbi olarak etken maddelerin imalatı: antibiyotikler, temel vitaminler, salisilik ve O-asetil salisilik asitler ve benzeri ürünler * Kanın işlenmesi.
21.10	Temel eczacılık ürünleri imalatı	Örnek Ar-Ge Çalışmaları: Yenileyici hücre tedavisi, yeni biyoteknolojik ilaçlar, kan ve kan ürünleri, gen tedavisi, terapötik/diyagnostik formülasyonlar; kontrollü ilaç salınımına ilişkin nanoteknolojik yöntemler/ürünler; ilaç hedeflendirmeye yönelik biyoteknolojik ve nanoteknolojik; biyomalzemeler, dokü mühendisliği ürünleri, doku rejenerasyonunu hedefleyen ürünler
21.2	Eczacılığa ilişkin ilaçların imalatı	Bu sınıf aşağıdakileri kapsamaktadır: * İlaçların imalatı: antiserum (panzehir) ve diğer kan fraksiyonları, aşılar, çeşitli ilaçlar (benzeri ile tedavi olunan hastalığa ait olan preparatlar dahil) * Tıbbi teşhise yönelik malzemelerin imalatı (gebelik testleri de dahil) * Canlılar için radyoaktif teşhise yönelik müstahzarların imalatı * Biyoteknolojik eczacılıkla ilgili ürünlerin imalatı
21.20	Eczacılığa ilişkin ilaçların imalatı	Örnek Ar-Ge Çalışmaları: Yenileyici hücre tedavisi, yeni biyoteknolojik ilaçlar, kan ve kan ürünleri, gen tedavisi, kanser aşısı, terapötik/diyagnostik formülasyonlar, biyobenzer ilaçlar, viral hastalıklara karşı aşılar, bakteriyel patojenlere karşı aşılar, parazitlere karşı aşılar, adjuvanlar, hücre bazlı aşılar, biyokimyasal tanı kitleri ve/veya referans materyalleri; mikrobiyoloji, immünoloji ve seroloji tanı kitleri ve/veya referans materyaller, histopatoloji, sitoloji ve flow sitometri kitleri: belirli hedeflere yönelik enzim/antikor/peptid/nükleik asit üretimi ve işaretlenen malzemelerin kullanıldığı kitler, doğum öncesi ve sonrası tarama ve tanı kit/cihaz/yazılımları; kontrollü ilaç salınımına ilişkin nanoteknolojik yöntemler/ürünler; ilaç hedeflendirmeye yönelik biyoteknolojik ve nanoteknolojik; biyomalzemeler, dokü mühendisliği ürünleri, doku rejenerasyonunu hedefleyen ürünler



T.C.
TÜRKİYE BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA KURUMU BAŞKANLIĞI
Araştırma Destek Programları Başkanlığı

Sayı : 40900083-115.01-E.225092
Konu : 1004 Programı - Yüksek Teknoloji
Platformları Çağrısı Başvurusu hk.

12/11/2018

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜNE

TÜBİTAK Mükemmeliyet Merkezi Destek Programı (1004 Programı) kapsamında 1004-TBTK-01-2018 numaralı ve "Yüksek Teknoloji Platformları Çağrısı"na sunduğunuz "Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Maddelerinin Eldesi ve Geliştirilecek Yeni Formülasyonların in-Vitro-in-Vivo Değerlendirilmesi" başlıklı araştırma programı öneriniz, kom uzmanlarının katılımıyla oluşturulan panel tarafından değerlendirilmiştir.

Yapılan değerlendirme sonucunda araştırma programı önerinizin I. Faz çalışmaları için desteklenmesi uygun görülmüştür. Bu bağlamda, I. Faz çalışmaları için 75.000 TL destek bütçesi ve 9 ay süre verilmesi kararlaştırılmıştır.

Destek sürecinin başlatılabilmesi için Ek-1'de yer alan I. Faz Sözleşmesinin 2 nüsha olarak imzalanması ve Ek-2'de yer alan doküman doğrultusunda gerekli işlemler yapılarak en geç 23 Kasım 2018 tarihine kadar Kurumunuza gönderilmesi gerekmektedir.

Ayrıca, daha sonra tarafınıza iletilecek olan I. Faz Başvuru (Rapor) Formunun Ek-3'te sunulan panel görüşleri de dikkate alınarak hazırlanması gerekmektedir.

Bilgilerinize ve gereğini saygılarımla arz ederim.

Prof. Dr. Hasan MANDAL
Başkan

HİZMETE ÖZEL

18AG004


TÜBİTAK

**1004 MÜKEMMELİYET MERKEZİ
DESTEK PROGRAMI
I. FAZ SÖZLEŞMESİ**

ÇAĞRI BAŞLIĞI
"Yüksek Teknoloji Platformları Çağrısı"

ARAŞTIRMA PROGRAMI BAŞLIĞI
"Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Maddelerinin Eldesi ve Geliştirilecek
Yeni Formülasyonların in-Vitro-in-Vivo Değerlendirilmesi"

ARAŞTIRMA PROGRAMI YÖNETİCİLİK KURULUSU PROGRAM NO: 18AG004

ARAŞTIRMA PROGRAMI BAŞLAMA TARİHİ:

BAĞLANTI AKLI ELEKTRONİK İMZA ALANI

HİZMETE ÖZEL

1/12

HİZMETE ÖZEL

18AG004

26. UYUŞMAZLIKLAREN HALLİ

Tarafar arasında imzalanmış sözleşmenin yurand ve icrasından doğacak uyuşmazlıklar karşılıklı müzakereler ile halledilmeye çalışılacaktır. Bu suretle görülenlerin dışı uyuşmazlıklarında T.C. Ankara Mahkemeleri ve İcra Daireleri yetkilisi olarak, Türkiye Cumhuriyeti Kanun ve Mevzuatı uygulanacaktır.

İkiye sözleşme (20) maddeli (12) sayılıdan ibaret olup; taraflarca okunmuş, imzalanmış ve (1) orijinal nüshası taraflarca alınmıştır.

Araştırma Programı Yöneticisi Kurumu/Kuruluş (APYÖK)
Selçuk Üniversitesi

Prof. Dr. Hasan MANDAL
Başkan


Prof. Dr. Hasan MANDAL

TÜBİTAK
12.11.2018



I. Faz Projeye Dahil olan Kurumlar ve projeleri

- Yüksek Teknoloji Platformları Çağrısı I. Faz Desteği Almaya Hak Kazanan Araştırma Programları
- **Araştırma Programı No** **Araştırma Programı Yönetici Kuruluşu** **Araştırma Programı Adı**
- **1 18AG001** Boğaziçi Üniversitesi Endüstri 4.0 Teknolojileri
- **2 18AG002** Ortadoğu Teknik Üniversitesi Türkiye Fotovoltaik Güneş Enerjisi Platformu
- **3 18AG003** Ege Üniversitesi Ülkemizde ve Dünyada Halk Sağlığını En Fazla Tehdit Eden HIV, HPV ve Influenza Kaynaklı Enfeksiyonlara Karşı Tanı Kitleri, İlaç Formülasyonları ve Aşı Geliştirilmesi
- **4 18AG004** Selçuk Üniversitesi Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Maddelerinin Eldesi ve Geliştirilecek Yeni Formülasyonların in-Vitro/in-Vivo Değerlendirilmesi
- **5 18AG005** İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Kritik Teknolojiler İçin İleri Fonksiyonel Malzemeler Mükemmeliyet Merkezi: İleri ve Yenilikçi Teknolojik Sensörler
- **6 18AG006** Ankara Üniversitesi Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları ve Uygulamaları
- **7 18AG007** Bilkent Üniversitesi Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM) İleri Malzeme Yüksek Teknoloji Platformları ile Elektronik ve Optik Bileşen Üretimi için Stratejik Ar-Ge Birliği
- **8 18AG008** Gebze Teknik Üniversitesi Manyetik Malzemeler ve Teknolojik Uygulamaları
- **9 18AG009** Hacettepe Üniversitesi Kişiselleştirilmiş Tıp Uygulamalarına Yönelik Yüksek Sağlık Teknolojileri Platformu
- **10 18AG011** Sabancı Üniversitesi Nanoteknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUNUM) Tümleşik, Ölçeklenebilir, İşlevsel Nanoyapılar ve Sistemler
- **11 18AG012** İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (İBG) Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler
- **12 18AG013** İstanbul Üniversitesi İnflamazom Aracılı Otoenflamatuvar Hastalıkların Takip ve Tedavisine Yönelik Biyogösterge ve İleri Teknoloji Ürünü İlaçların Geliştirilmesi
- **13 18AG014** Erciyes Üniversitesi İnsanlarda Enfeksiyon Hastalıklarına ve Kansere Karşı İleri Teknoloji Kullanarak Prototip Aşıların Geliştirilmesi
- **14 18AG015** ODTÜ MEMS Merkezi Terahertz Sensör Sistemleri ve Bileşenleri Araştırma Programı
- **15 18AG016** İstanbul Teknik Üniversitesi Mikrodalga Teknolojisine Dayalı Tıbbi Tanı ve Tedavi Cihazlarının Geliştirilmesi
- **16 18AG017** Gazi Üniversitesi Yeni Nesil 3 Boyutlu Yazıcı İmalat Teknolojileri Platformu
- **17 18AG018** Bursa Uludağ Üniversitesi Lazer Tabanlı İleri Üretim Teknolojileri
- **18 18AG019** Yıldız Teknik Üniversitesi Ultrasonik, Yüksek Manyetik Alan ve RF Teknolojileri Platformu

Yüksek Teknoloji Platformları Çağrısı I. Faz Desteği Almaya Hak Kazanan Araştırma Programları			
	Araştırma Programı No	Araştırma Programı Yönetici Kuruluşu	Araştırma Programı Adı
1	18AG001	Boğaziçi Üniversitesi	Endüstri 4.0 Teknolojileri
2	18AG002	Ortadoğu Teknik Üniversitesi	Türkiye Fotovoltaik Güneş Enerjisi Platformu
3	18AG003	Ege Üniversitesi	Ülkemizde ve Dünyada Halk Sağlığını En Fazla Tehdit Eden HIV, HPV ve İnfluenza Kaynaklı Enfeksiyonlara Karşı Tanı Kitleri, İlaç Formülasyonları ve Aşı Geliştirilmesi
4	18AG004	Selçuk Üniversitesi	Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Maddelerinin Eldesi ve Geliştirilecek Yeni Formülasyonların in-Vitro/in-Vivo Değerlendirilmesi
5	18AG005	İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü	Kritik Teknolojiler İçin İleri Fonksiyonel Malzemeler Mükemmeliyet Merkezi: İleri ve Yenilikçi Teknolojik Sensörler
6	18AG006	Ankara Üniversitesi	Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları ve Uygulamaları
7	18AG007	Bilkent Üniversitesi Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM)	İleri Malzeme Yüksek Teknoloji Platformları ile Elektronik ve Optik Bileşen Üretimi İçin Stratejik Ar-Ge Birliği
8	18AG008	Gebze Teknik Üniversitesi	Manyetik Malzemeler ve Teknolojik Uygulamaları
9	18AG009	Hacettepe Üniversitesi	Kişiselleştirilmiş Tıp Uygulamalarına Yönelik Yüksek Sağlık Teknolojileri Platformu
10	18AG011	Sabancı Üniversitesi Nanoteknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi(SUNUM)	Tümleşik, Ölçeklenebilir, İşlevsel Nanoyapılar ve Sistemler
11	18AG012	İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi (IBG)	Hedefe Özgü Pan-Kanser Terapiler
12	18AG013	İstanbul Üniversitesi	İnflamazom Aracılı Otoenflamatuvar Hastalıkların Takip ve Tedavisine Yönelik Biyogösterge ve İleri Teknoloji Ürünü İlaçların Geliştirilmesi
13	18AG014	Erciyes Üniversitesi	İnsanlarda Enfeksiyon Hastalıklarına ve Kansere Karşı İleri Teknoloji Kullanarak Prototip Aşıların Geliştirilmesi
14	18AG015	ODTÜ MEMS Merkezi	Terahertz Sensör Sistemleri ve Bileşenleri Araştırma Programı
15	18AG016	İstanbul Teknik Üniversitesi	Mikrodalga Teknolojisine Dayalı Tıbbi Tanı Ve Tedavi Cihazlarının Geliştirilmesi
16	18AG017	Gazi Üniversitesi	Yeni Nesil 3 Boyutlu Yazıcı İmalat Teknolojileri Platformu
17	18AG018	Bursa Uludağ Üniversitesi	Lazer Tabanlı İleri Üretim Teknolojileri
18	18AG019	Yıldız Teknik Üniversitesi	Ultrasonik, Yüksek Manyetik Alan ve RF Teknolojileri Platformu



Mükemmeliyet Merkezi Destek Programı (1004 Programı)

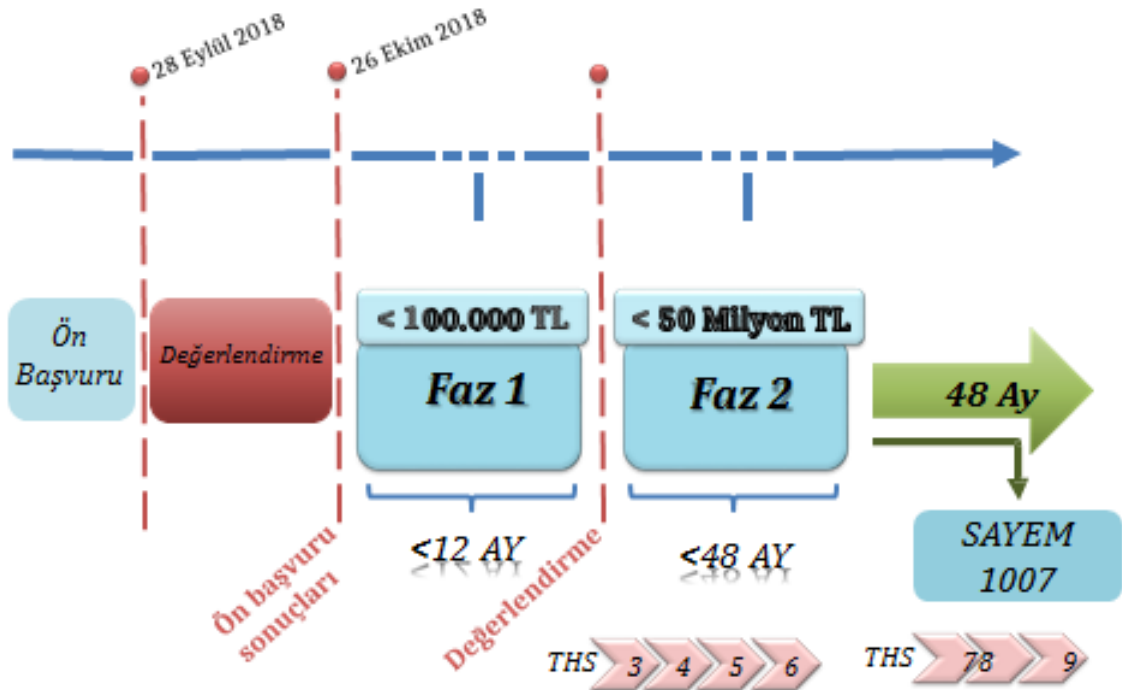
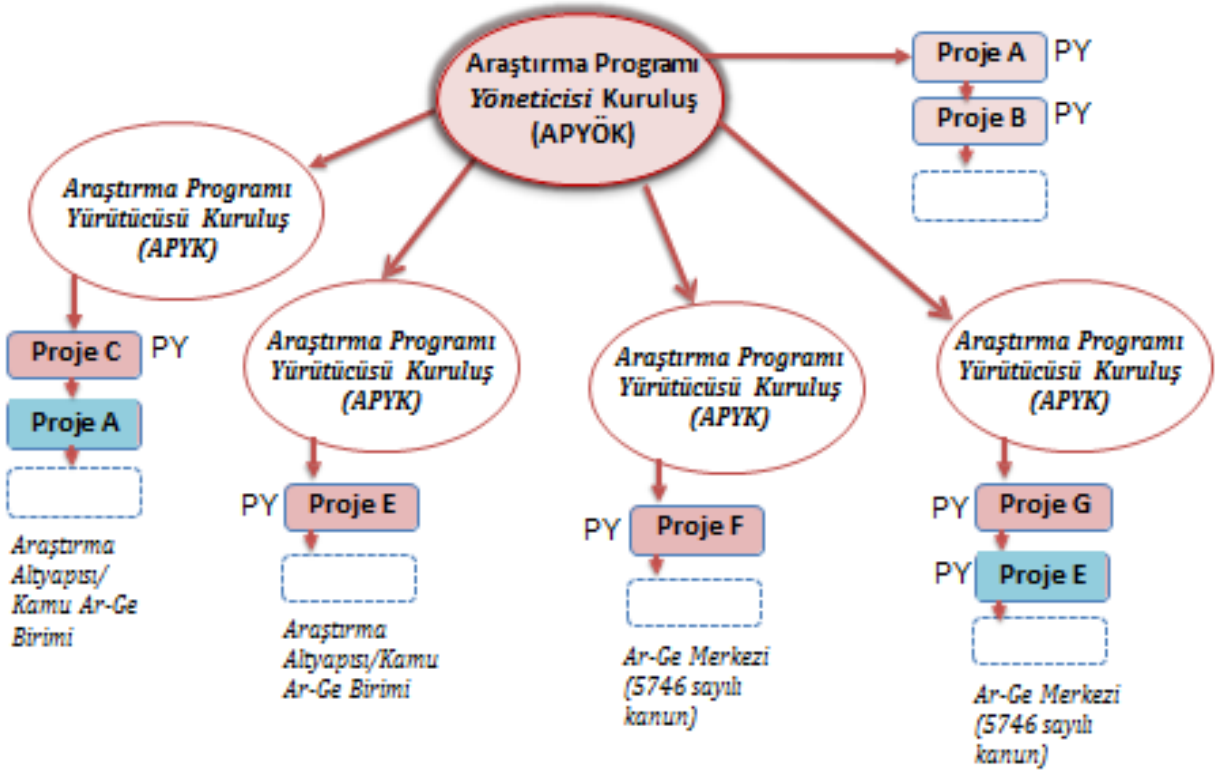
1004-TBTK-2018-01 YÜKSEK TEKNOLOJİ PLATFORMLARI ÇAĞRISI

- *Ulusal hedef ve politikalar kapsamında belirlenen öncelikli alanlarda, izlenebilir hedefleri olan, ticarileşme potansiyeli yüksek projeler demetini içeren Araştırma Programları desteklenir.*
 - *Araştırma programı ile; yükseköğretim kurumlarındaki araştırma altyapılarının, özel sektör Ar-Ge merkezleri ve kamu Ar-Ge birimleri ile iş birliği yaparak geliştirdikleri ürün/teknolojileri özel sektöre transfer edebilecekleri **yüksek teknoloji platformlarının** oluşturulması amaçlanmaktadır.*
 - *Ar-Ge ve yenilik faaliyetlerinin;*
 - *Teknoloji Hazırlık Seviyesi (THS) 3-6 düzeyinde ve*
 - *Yüksek teknoloji alanlarında*
- olması beklenir.*

Yönetim Planı

- **Araştırma Programı Yöneticisi Kuruluş (APYÖK):** Araştırma Programının yönetilmesinden sorumlu kuruluş
- **Araştırma Programı Yürütücüsü Kuruluş (APYK):** En az bir projenin yürütülmesinden sorumlu olan, araştırma programı yürütme grubunda yer alan, araştırma altyapısı, Ar-Ge merkezlerini ve/veya kamu Ar-Ge birimini

*Araştırma Üniversiteleri bünyesindeki araştırma altyapıları
*6550 Sayılı Kanun kapsamındaki altyapılar





- Araştırma programı başvuruları, yalnızca yüksek teknoloji sınıfında yapılabilir
- 1. Faz için sadece APYÖK başvuru yapılabilir
- 1. Faz sonunda APYÖK, APYK'lar ile konsorsiyum oluşturularak;
 - Teknoloji kazanım yol haritası
 - Yönetişim modeli
 - Çıktıların ticarileştirme planı
 - Fikri ve sınai hakların kullanımı/paylaşımı/yönetimi

Bilgilerini içeren rapor hazırlar

- Değerlendirme sonucunda uygun bulunan başvurular 2. faz başvurusu yapmaya hak kazanır
- Birinci faz için verilen bütçe; hizmet alımı, sarf, seyahat kalemleri için harcanır



- 2. Fazda, projelerin bilgisini içeren detaylı başvuru alınır
- 2. Fazda, hazırlanan teknoloji kazanım yol haritası doğrultusunda yürütülecek Ar-Ge ve yenilik faaliyetleri desteklenir.
- Süresi en fazla 48 aydır.



- 2. Fazın ilk 4 yılını başarıyla tamamlamış olan araştırma programları, hazırlayacakları yeni araştırma programı ile desteklenmeye devam edilir.
- Süresi en fazla 48 aydır.

- İlgili alanda teknolojik hazırlık seviyesinin ilerletilmesi
- Teknoloji kazanım yol haritasının uygunluğu
- Yapılabilirlik/Yetkinlik
 - Kuruluşların mevcut altyapıları
 - Mevcut araştırmacı sayısı ve niteliği
- Yetiştirilecek nitelikli insan kaynağı potansiyeli
- Program yürütme ve yönetim yapısı
- APYÖK'ün proje yönetim becerisi, projeler arası bütünsellik
- Ulusal kazanıma dönüşüm (ürünleşme/ticarileştirme potansiyeli vb. kriterler)

Desteklenen Harcama kalemleri:

- Alet, makine, teçhizat, yazılım ve yayın alımı
- Sarf malzemesi
- Danışmanlık ve hizmet alımı
- Seyahat
- Personel
- Bursiyer
- PTİ
- Kurum hissesi
- Araştırma programı önerisi hazırlama gideri (1. Faz)
- Proje çıktı ve sonuçları paylaşım ve yayım gideri
- Genel giderler

Makine-teçhizat, laboratuvar kurulumu, bina yapımı gibi sadece altyapı oluşturmaya yönelik başvurular desteklenmez

Araştırma programı yürütücüsü bazında;

- **Makine teçhizat**
Makine-teçhizat ve/veya sistemin üretim amaçlı kullanılması durumunda desteklenme oranı özel kuruluş için, % 40'ı geçemez.
- **Sarf Malzemesi**
- **Hizmet Alımı**
Toplam bütçenin (kurum hissesi hariç) %25 'ini geçemez.
Yurt içinden yapılacak Ar-Ge nitelikli hizmet alımı, toplam bütçenin (kurum hissesi hariç) %5'ini geçemez. Yurt dışından yapılacak hizmet alımı, Toplam bütçenin (kurum hissesi hariç) %15' ini geçemez.
- **Seyahat**
- **Personel**
Vakıf üniversiteleri bünyesinde proje başvuru tarihi itibarıyla en az 6 ay sözleşmeli çalışan kişiler kadrolu personel olarak değerlendirilecektir.



KURUM HİSSESİ

- Yükseköğretim Kurumları
- Kamu Ar-Ge Birimleri için

%10

- 6550 sayılı Kanun kapsamında yeterli alan araştırma altyapıları

%12

GENEL GİDER DESTEĞİ

- Ar-Ge Merkezleri ve özel kuruluşlara

%30

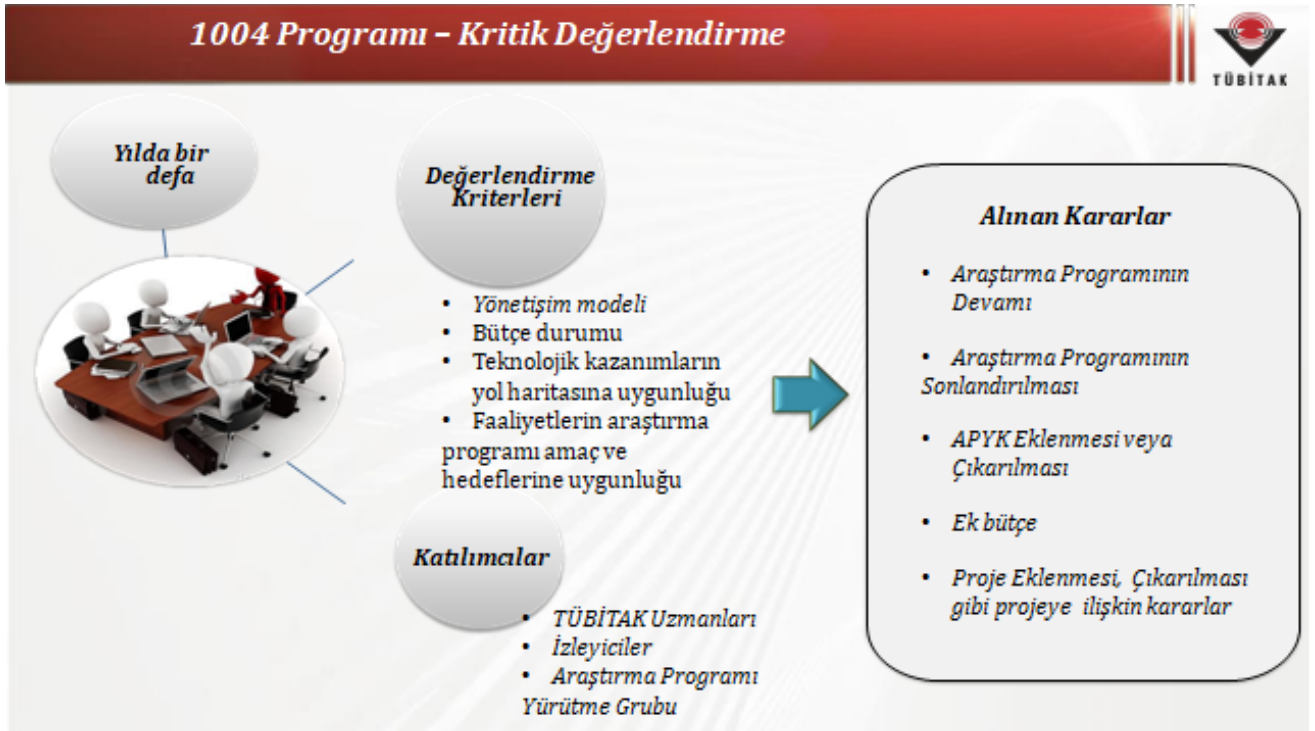
- Araştırma programı kapsamında ortaya çıkacak fikri ve sınai haklar APYÖK/APYK'lara aittir.
- Hakların paylaşımı aralarında yapılacak Protokolde belirlenir.
- TÜBİTAK'ın talebi üzerine TÜBİTAK lehine lisans hakkı saklıdır.
- TÜBİTAK sahip olacağı lisans hakkını sadece kamu yararı olması durumunda kullanır.
- Özel hükümler gerekirse sözleşme ile belirlenebilir.

Rutin izleme

- Gelişme raporları (6 ay)

Kritik Değerlendirme

- Araştırma programı kritik değerlendirmesi yılda bir defa yapılır



Önemli Notlar

- *APYK'larda görev almayan üniversiteler, araştırma altyapıları ve kamu Ar-Ge birimlerinde çalışan araştırmacılar araştırma programlarında görev alabilir.*
- *Yabancı gerçek ve tüzel kişilerden hizmet alımı (danışmanlık dâhil) yapılabilir.*
- *Yurtdışı araştırma birimleri ile iş birliği yapan araştırma programları, değerlendirme aşamasında tercih sebebi olabilir. Bu durumda yurtdışındaki Ar-Ge biriminin bütçesi araştırma programı bütçesinden karşılanmaz.*
- *Araştırma programı kapsamında yabancı uyruklu personel çalıştırılabilir.*
- *Bütçe harcama kolaylığı:*
 - APYK'lara personel sayısı ve niteliği değiştirme yetkisi*
 - Seyahat sayısı ve seyahat yeri değişikliği yetkisi*
 - Toplam sarf bütçesi üzerinden bütçe takibi*
 - Makine teçhizat alımlarında esneklik*
 - Bursiyer sayısı ve niteliği değiştirme yetkisi*

1004 Proje Başlığı

Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Maddelerinin Eldesi ve Geliştirilecek Yeni Formülasyonların *in-Vitro / in-Vivo* Değerlendirilmesi

Tübitak 1004 Proje

- Çağrısında
- **“Temel eczacılık ürünlerinin ve eczacılığa ilişkin malzemelerin imalatı”**
- alt başlığında yer alan **“Temel eczacılık ürünleri imalatı”** alanında önerilmiş olup,
- doğal kaynaklardan,
- üretim talebi yüksek, bazı ilaç etken maddelerin
- yüksek teknolojilerle elde edilmesini, saflaştırılmasını ve
- katma değeri yüksek uygun formülasyonlara dönüştürülmesini
- ve elde edilen maddelerden yeni öncü ilaç moleküllerin belirlenmesini amaçlamaktadır.

Araştırma Yapısı

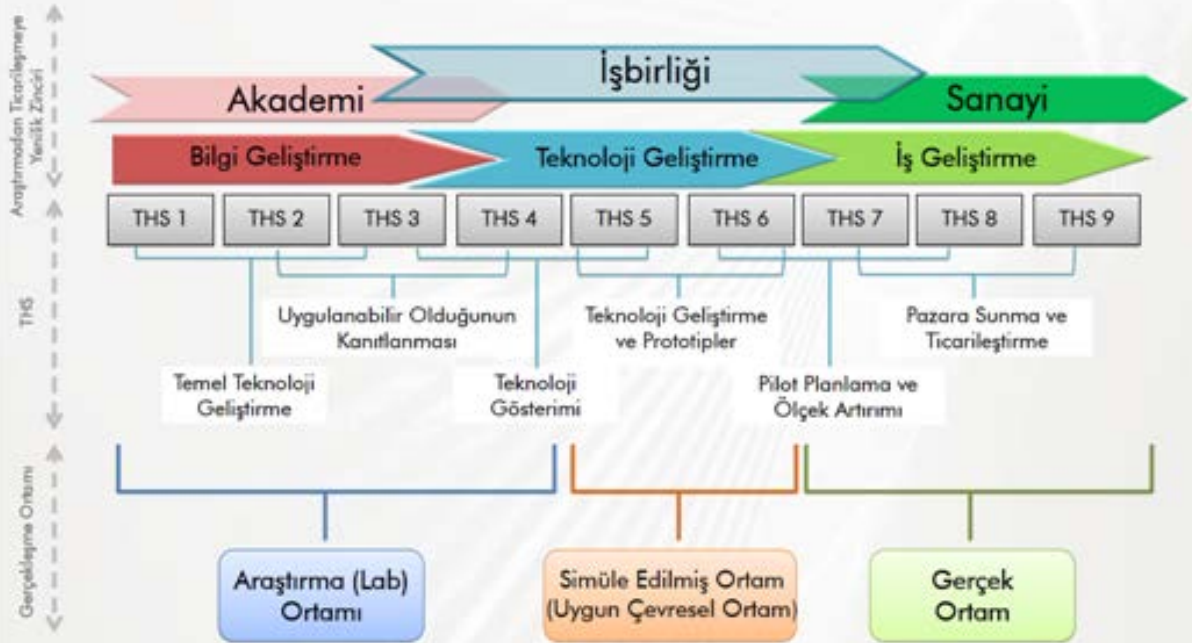
- **Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi**
- **Uluslararası İlaç Mükemmeliyet Araştırma ve Uygulama (APYÖK)** yöneticiliğinde oluşturulan bu Proje kapsamında,
 - Üniversiteler,
 - Sanayi kuruluşları
 - ve Ar-Ge merkezleri
 - ile işbirliğine dayalı bir platform oluşturulacak olup
- Türkiye ilaç sektörünün büyümesine ve Yüksek teknolojik ürün üretimindeki eksikliğin giderilmesine önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

Proje Kapsamı

- doğal kaynaklardan ilaç etken maddesi eldesinde kullanılacak tıbbi ve aromatik bitkilerin Ülkemizin tarımsal üretim deseni içerisine alınması,
 - bu bitkilerdeki ilaç etken maddelerin, yüksek saflık ve kalitede elde edilmesi ve yine yüksek teknolojiler kullanılarak yeni ilaç adayları bileşiklere dönüştürülmesi hedeflenmekte,
 - Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu (SFE)
 - Preparatif Süperkritik Akışkan Kromatografisi (Prep-SFC) metotları ile ayrıştırılıp
- böylece Ülke ekonomisine katkı sağlayacak ve dışa bağımlılığı azaltacak ilaç prototiplerinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.
- Önerilen projenin planlanan kalkınma hedeflerine ulaşma noktasında bir platform niteliği taşıması ve ileride yürütülecek çalışmalara da zemin oluşturması beklenmektedir.

Teknoloji Hazırlık Seviyesi (THS) Bilgilendirme

Yenilik Zinciri: Bilimden Ticarileştirmeye THS Ayrımı



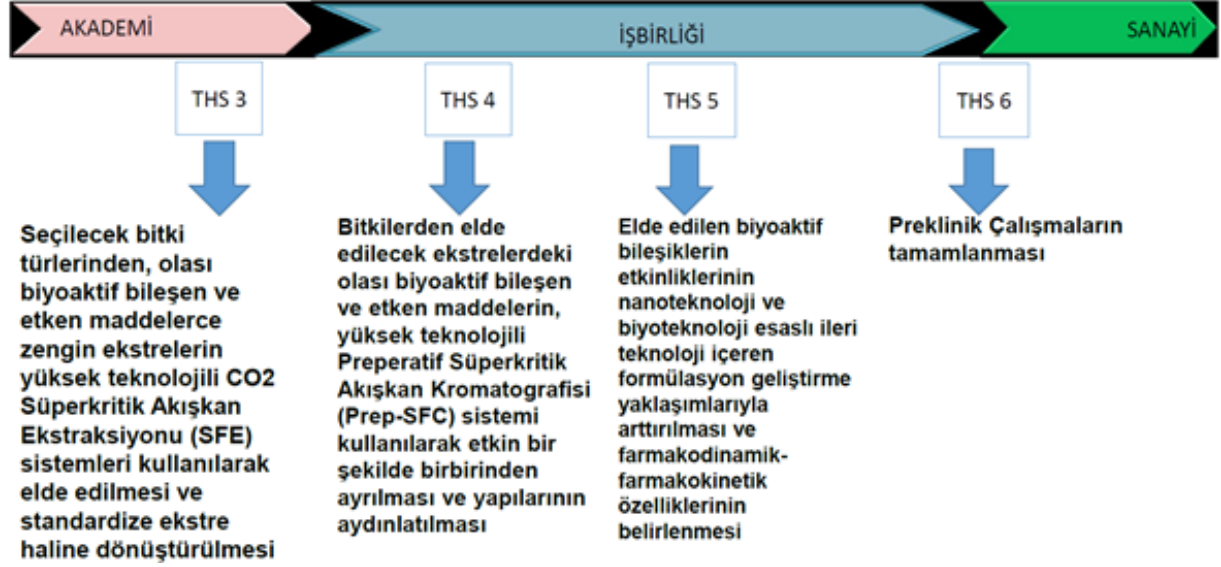
Teknoloji Hazırlık Seviyeleri (THS) ve Açıklamaları



THS	Temel Açıklama	Detay
THS 1	Temel ilkeler gözlemlendi ve raporlandı.	En düşük teknoloji hazırlık seviyesidir. Daha çok teknolojinin <u>temel özelliklerinin kâğıt üzerinde gösterimini içerir</u> . Bu seviyede <u>temel araştırma prensipleri, bir gözlem veya bir rapor</u> ile ortaya konur.
THS 2	Teknoloji konsepti veya uygulaması formüle edildi.	Teori ve bilimsel prensipler, belirli bir uygulama alanındaki <u>konseptin tanımlanmasına</u> odaklanır. Uygulamaların karakteristik özellikleri tanımlanır. Uygulamaların <u>analizi veya simülasyonu için analitik araçlar geliştirilir</u> . Herhangi deneysel bir kanıt veya detaylı bir analiz bu aşamada yoktur. <u>Yeni konsept, fiziksel ve matematiksel prensiplere dayanmaktadır</u> .
THS 3	Analitik ve tecrübeye dayalı olarak, kritik işlev ve/veya özellik kanıtlandı.	<u>Konsept gösteriminin onaylandığı aşamadır</u> . Teknoloji olgunlaşma sürecinin bu adımında aktif Ar-Ge, analitik ve laboratuvar çalışmaları ile başlamıştır. Bu seviyede <u>THS 2'de ortaya atılan fikirler, deneysel ve analitik olarak kanıtlanmalıdır</u> .
THS 4	<u>Laboratuvar ortamında tezgâh üstü, bileşen ve alt bileşen doğrulaması yapıldı</u> . Laboratuvar ortamında prototip elde edildi.	Prototipin tüm aksamaları ile entegre edildiği ve test ile doğrulanmasının yapıldığı aşamadır. Teknoloji alt bileşenleri veya temel teknolojilerinin tümü prototip üzerine entegre edilmiştir. Test aşamasında, tüm temel teknolojileri ve alt bileşenleri entegre edilmiş olan prototip, tam ölçekli problem ve veri setleri ile test edilir. <u>Laboratuvar ortamında prototip elde edilmiştir</u> .
THS 5	<u>Laboratuvar prototipinin (tezgâh üstü tasarım veya bileşen) uygun çevresel ortamda doğrulaması yapıldı</u> .	Laboratuvar prototipinin veya temsili modelin <u>uygun çevresel ortamda (gerçek ortamı temsil eden ortamda) ilk denenmesinin ve doğrulanmasının yapıldığı aşamadır</u> . THS 4 ve THS 5 in arasındaki temel fark geliştirilmekte olan sistemin doğruluğunun (fidelity) bir kademe daha artmış olmasıdır. Prototip uygulamaları, hedef çevre ve ara yüzleri karşılamalıdır.
THS 6	<u>Sistem/alt sistem modeli ya da prototipi, uygun çevresel ortamda gösterildi</u> .	Tam ölçekte karşılaşılabilecek olası tüm gerçek problemlerin, uygun çevresel ortam şartlarında temsili model veya prototipe uygulandığı aşamadır. Bu aşamada prototip veya temsili model <u>örneğin uçmak veya uzaya gönderilmek zorunda değildir</u> . Bu ortamları simüle eden, <u>uygun çevresel ortamda testler yapılmalıdır</u> . Seri üretim prototipi bu aşamanın sonunda ortaya çıkarılabilir.
THS 7	Prototip operasyonel ortamda (<u>gerçek ortam</u>) gösterildi.	Operasyon ortamında (<u>gerçek ortamda</u>) sistem prototipi gösterimi aşamasıdır. Sistem veya prototip, <u>gerçek ölçekte veya gerçek ölçüğe yakın boyutta, tüm fonksiyonların deneme gösterimi ve testler için uygundur</u> . Operasyonel ortamda doğrulama yapılmıştır (örn. Uçuş testleri yapılması veya ilaçlar için Faz 2 çalışmasının yapılması ve Faz 3 klinik araştırması için FDA'den onay alınmış olması veya geliştirilen bir otomatik hastane yatağının hastanede belli bir süre denenmesi vb). Seri üretim prototipinde iyileştirmeler yapılır. Prototip, tamamlayıcı ve ana sistemlerle iyi şekilde entegre olmuştur. Tasarım onayları ve testleri yapılmıştır.
THS 8	Sistem tamamlandı ve performans değerlendirmesi test ve gösterimle yapıldı (üretim hattına ilişkin hazırlıklar tamamlandı).	Sistem geliştirilmenin son aşamasıdır. Çoğu <u>kullanıcı dokümanları, eğitim dokümanları ve bakım dokümanları</u> tamamlanmıştır. Nihai üretim çizimleri tamamlanmıştır. Tüm fonksiyonel testler operasyon ortamında farklı senaryolar ile test edilmiştir (uluslararası sertifikasyonlar örn: Amerikan Federal Havacılık Dairesi sertifikasyonu). <u>Kalite belgeleri tamamlanmıştır</u> .
THS 9	Sistem ticarileşti .	Sistem ömür devri planlamaları tamamlanmıştır (üretim/yatırım, işletme ve idame maliyet kalemleri, vb.). <u>Optimum maliyet kalemleri</u> planlanmıştır. Ürün/sistem ticarileştirilmiştir; <u>pazara sunulmuştur</u> .

* NASA THSTanımları; Avrupa Teknoloji ve Yenilik Enstitüsü Teknoloji Hazırlık Seviyesi Rehberi (European Institute of Technology and Innovation-EIT A Guide to Technology readiness Levels), Horizon2020 Teknoloji Hazırlık Seviyesi Tanımları, Savunma Sanayi Müşteriliği: Savunma Sanayii için Teknoloji Hazırlık Seviyesi Klavuzu; TÜBİTAK BTYPDB Tarafından uyarlanmıştır.

TEKNOLOJİK KAZANIM YOL HARİTASI



Proje Önerisine İlişkin Yüksek Teknoloji Hedefleri

- Seçilecek bitki türlerinden, olası biyoaktif bileşen ve etken maddelerce zengin ekstraların yüksek teknolojili CO₂ Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu (SFE) sistemleri kullanılarak elde edilmesi ve standardize ekstre haline dönüştürülmesi
- Bitkilerden elde edilecek ekstradaki olası biyoaktif bileşen ve etken maddelerin, yüksek teknolojili Preperatif Süperkritik Akışkan Kromatografisi (Prep-SFC) sistemi kullanılarak etkin bir şekilde birbirinden ayrılması ve yapılarının aydınlatılması

Proje Önerisine İlişkin Yüksek Teknoloji Hedefleri

- Prep-SFC sistemi ile saf olarak elde edilecek maddelerin biyolojik tarama testleriyle (*in-vitro* ve *in-vivo* çalışmalar) tespit edilmesi, aktivitelerinin belirlenmesi ve biyolojik tarama testleriyle terapötik özelliği tespit edilen bileşiklerin bilgisayar destekli ilaç tasarımı programları ile ilaç öncü bileşiklere dönüştürülmesi
- Elde edilen biyoaktif bileşiklerin etkinliklerinin nanoteknoloji ve biyoteknoloji esaslı ileri teknoloji içeren formülasyon geliştirme yaklaşımlarıyla artırılması
- Prelinik Çalışmalar

Seçilecek Bitki Türlerinden, Olası Biyoaktif Bileşen Ve Etken Maddelerce Zengin Ekstrelerin Yüksek Teknolojili CO₂ Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu (SFE) Sistemleri Kullanılarak Elde Edilmesi Ve Standardize Ekstre Haline Dönüştürülmesi

- CO₂ çözücü sistemi temelinde gerçekleştirilecek SFE uygulamaları, su gibi polar bileşiklerin de sisteme dahil edilmesiyle polaritesi ayarlanabilir, yoğunluğu ve sıcaklığı denetlenebilir bir hale getirilecektir. SFE sistemleri, bitki özütlerinin (ekstrelerin) çözücü kalıntılarında tamamen arındırılmış bir halde elde edilmesini, istenilen türdeki bileşenlerin yüksek verimle bir arada toplanmasını ve organik çözücü kullanımını bertaraf eden, çevreye dost bir yöntem olması gibi üstün özellikleri sebebiyle, konvansiyonel ekstraksiyon metotlarına kıyasla avantaj sağlayacaktır.
- Ayrıca, proje kapsamında kullanılacak SFE sistemleri, havadan emilimle sağlanan CO₂'i kullanarak bu gazın atmosferdeki konsantrasyonunu azaltmayı sağlayacak ve uygulama esnasında sistemden açığa çıkan atık CO₂'in tekrar tekrar kullanımına imkân verecek bir yöntem olup, sera etkisi ve C ayak izinin azaltılmasında da önemli katkılar sağlayacaktır. Sera etkisi sonucu açığı çıkan CO₂ 'in SFE yöntemiyle tekrar kullanılarak ekstrelerin elde edilmesi sayesinde C ayak izini azaltıcı fayda sağlayarak yeşil ARGE'ye katkı sağlayacaktır.

Bitkilerden Elde Edilecek Ekstrelerdeki Olası Biyoaktif Bileşen Ve Etken Maddelerin, Yüksek Teknolojili Preperatif Süperkritik Akışkan Kromatografisi (Prep-sfc) Sistemi Kullanılarak Etkin Bir Şekilde Birbirinden Ayrılması Ve Yapılarının Aydınlatılması

- Prep-SFC sistemlerinde geleneksel preperatif kolonların yanı sıra, yüksek akış hızı ve ayırma özelliği sağlayan monolitik kolonlar da kullanılarak ekstrelerdeki olası biyoaktif bileşen ve etken maddelerin etkin bir ayrımı sağlanacak yapılacak ve elde edilen saf bileşiklerin enstrumental yöntemler (IR, UV, NMR, MS, X-Ray, vb.) ile saf bileşiklerin yapılarının aydınlatılması sağlanacaktır.

Prep-sfc Sistemi İle Saf Olarak Elde Edilecek Maddelerin Biyolojik Tarama Testleriyle (*In-vitro* Ve *In-vivo* Çalışmalar) Tespit Edilmesi, Aktivitelerinin Belirlenmesi Ve Biyolojik Tarama Testleriyle Terapötik Özelliği Tespit Edilen Bileşiklerin Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı Programları İle İlaç Öncü Bileşiklere Dönüştürülmesi

- Elde edilen etken maddelerden *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla **terapötik özellik** gösteren yeni öncü ilaç etken bileşiklerin bilgisayar destekli ilaç tasarım programları kullanarak Kantitatif Yapı-Etki ilişkilerine ilişkin (QSAR) analiz yapılacaktır. Ayrıca farmakofor analizlerinin yapılarak hedef ve efektör tabanlı ilaç tasarım çalışmaları gerçekleştirilecek, böylece toplam bileşik sayısında indirgeme yapılacaktır.

Elde Edilen Biyoaktif Bileşiklerin Etkinliklerinin Nanoteknoloji Ve Biyoteknoloji Esaslı İleri Teknoloji İçeren Formülasyon Geliştirme Yaklaşımlarıyla Arttırılması

- Elde edilen biyoaktif bileşiklerin özelliklerine göre etkinliğini arttırmaya uygun formülasyon geliştirme yaklaşımı seçilerek, katma değeri yüksek üstün özelliklere sahip ilaçlar geliştirilecektir. Biyoaktif bileşenlerin etkinliğini arttırmaya yönelik çalışmaların temelini nanoteknoloji esaslı yaklaşımlarla hedeflendirmenin sağlanması, kontrollü salım sistemlerinin geliştirilmesi ve antikor-ilaç konjugatlarının geliştirilmesi gibi yaklaşımlar oluşturmaktadır.
- Bu aşamada, İLKO İLAÇ bu geliştirme yaklaşımlarında yürüttüğü biyobenzer ürün geliştirme projeleri (1007, TEYDEB), TÜBİTAK destekli nanobiyoteknoloji projesi (1003) ve EURONANOMED projelerinden edindiği tecrübe ile destek sağlayacaktır.
- Nano boyutta olmaları ve hedeflendirilebilmeleri - Yüzey modifikasyonlarının yapılmasına uygun olmaları – Yan etkilerin azaltılması ile daha güvenilir bir tedavi sağlanması - İlacın biyoyararlanımının arttırılması ile etkin bir ilaç tedavisi sağlanması

Pre-Klinik Çalışmalar

- Hazırlanan farmasötik formülasyonlara ilişkin ilaç prototipleri
- Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi
-
-
- akut, subakut ve kronik toksisite, çalışmaları,
- genel ve spesifik organlara olan etkileri,
- mutajenite ve karsinogenitesine ilişkin analizler gerçekleştirilecektir.
- Böylece ilacın farmakodinamik ve farmakokinetik etkilerinin belirlenip klinik çalışmalara zemin hazırlanması sağlanacaktır

Yaygın Etki

- Bu projeden elde edilecek çıktılar, 11. Kalkınma Planı'nda yer alan hedeflere yönelik olarak Bölgemizin ve Ülkemizin gelişmesine katkılar sağlayacaktır.
- İlaç etken maddelerinin üretiminde Türkiye'nin doğal kaynaklarını değerlendirerek, yeni/yerli ilaç etken maddelerin üretimine yönelik faaliyetlerin gerçekleştirilmesi,

Yönetici Kuruluş

- **Selçuk Üniversitesi**

- İleri Teknoloji Merkezi (İLTEK)
- Uluslararası İlaç Mükemmeliyet UAM
- Aşı Geliştirme UAM
- DeneySEL Tıp UAM
- Doğal Ürünler UAM (Zade Vital – Selçuk Üniversitesi)

Projede Yer Alan Üniversiteler

- **Selçuk Üniversitesi** (Akademisyen ve UAM)
- Afyon Kocatepe Üniversitesi (UAM)
- Anadolu Üniversitesi (Akademisyen, UAM)
- Lokman Hekim Üniversitesi (Akademisyen, UAM)
- Atatürk Üniversitesi (Akademisyen, UAM)
- Gazi Üniversitesi (Akademisyen)
- Uppsala University (Akademisyen)

Üniversite Yürütücü Kuruluşlar

- **Anadolu Üniversitesi**

Bitki, ilaç ve bilimsel araştırma merkezi (BİBAM)

- **ATATÜRK Üniversitesi**

Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)

- **Afyon Kocatepe Üniversitesi**

- **Lokman Hekim Üniversitesi**

Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi (LHUGETAM)

Özel Sektör AUM Yürütücü Kuruluşlar

İBNİ SİNA UAM

- Dr. Beril KOPARAL
- Yasemin GÖDEKOĞLU

İLKO-ARGEM

- Prof. Dr. Yılmaz ÇAPAN
- Dr. Ec. Adem ŞAHİN
- Dr. Ec. Onur PINARBAŞLI

SAFA TARIM AR-GE

ELİXİR İLAÇ ARAŞTIRMA VE GELİŞTİRME A.Ş.

Özel Sektör Yürütücü Kuruluşlar

- İLKO İlaç San. ve Tic. A.Ş.
 - Ramazan BAKAL
- ZADE-VİTAL
 - Beril KOPARAL
- ELİXİR İlaç Araştırma ve Geliştirme A.Ş.
 - Dr. Fırat YERLİKAYA
- SAFA TARIM
- ATABAY KİMYA
 - Adil KAYA

Akademisyen Paydaşlarımız

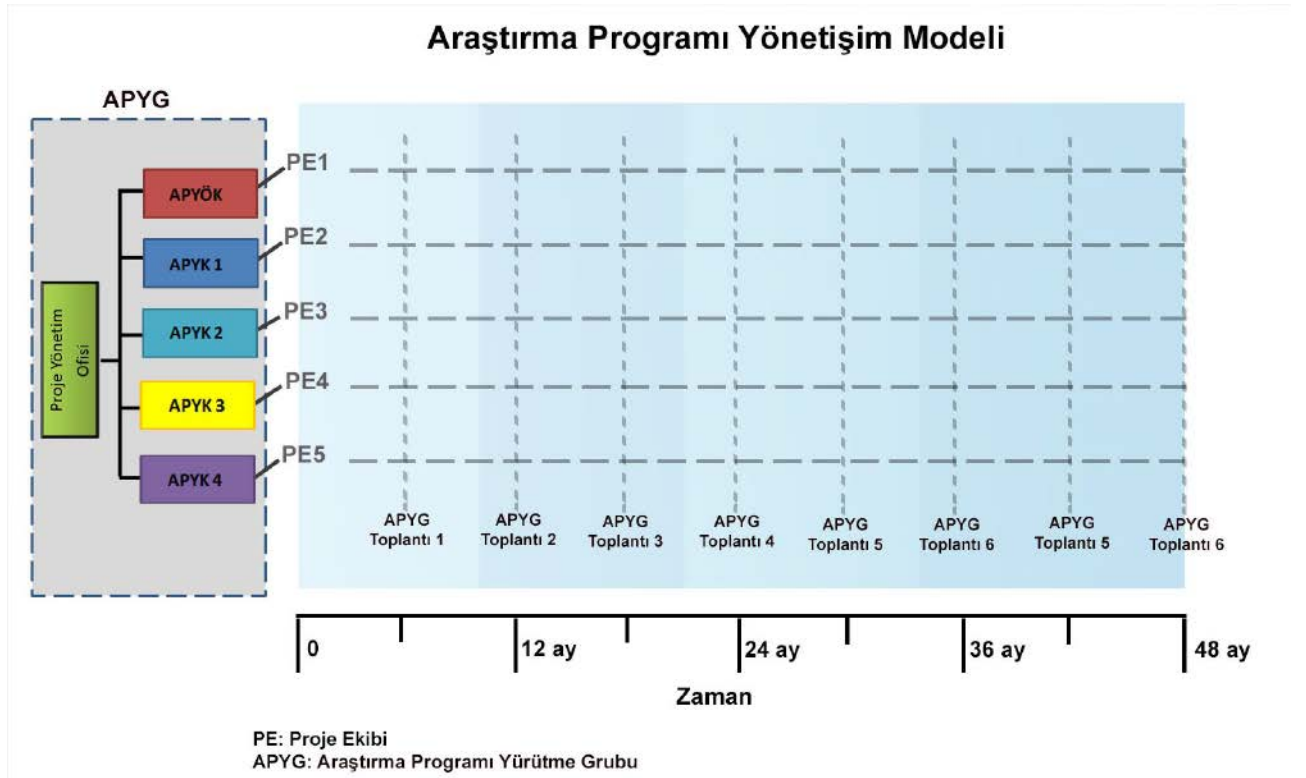
- **Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi**
 - Prof. Dr. Erden Banoğlu
- **Ankara Üniversitesi**
 - Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN
- **Uppsala Üniversitesi**
 - Prof. Dr. Hesham El-Seedi

Yürütücü Kuruluşlar

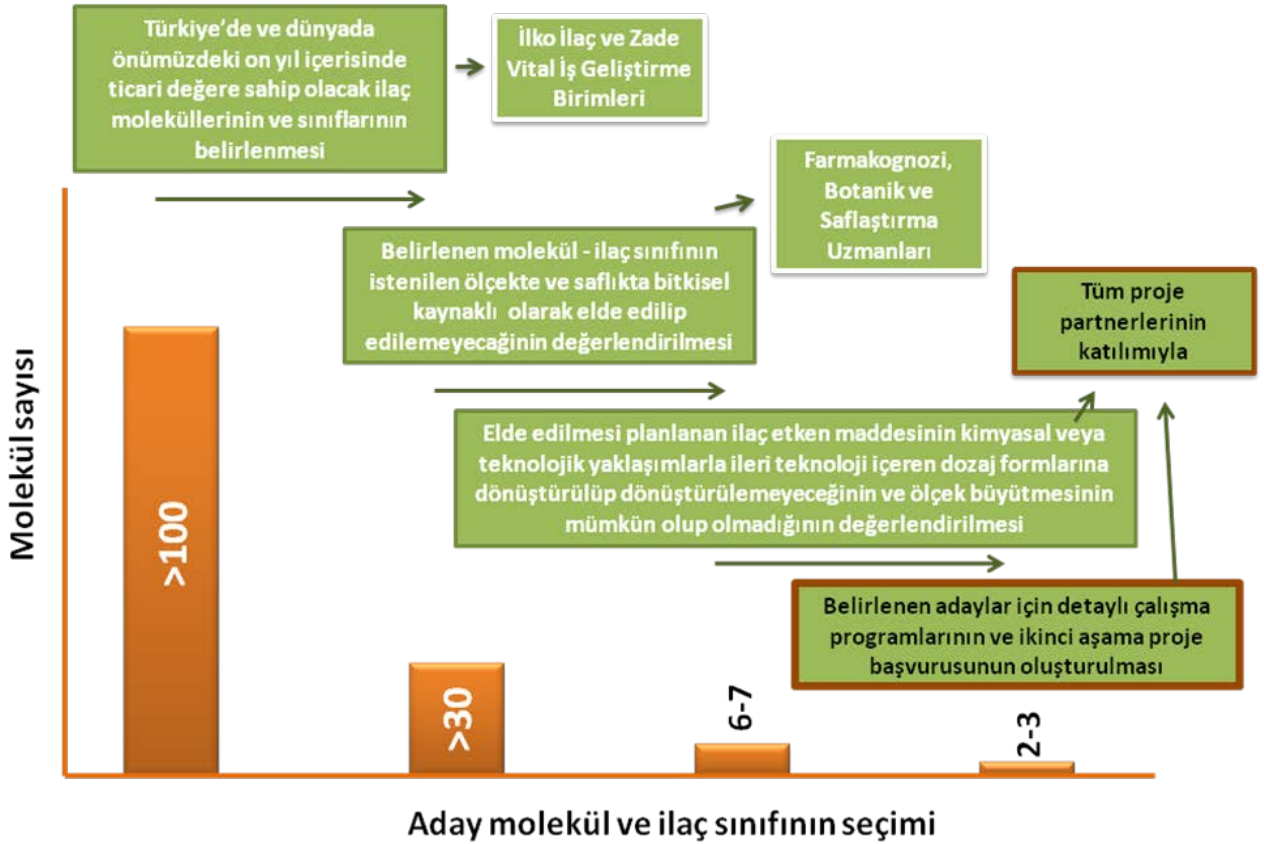
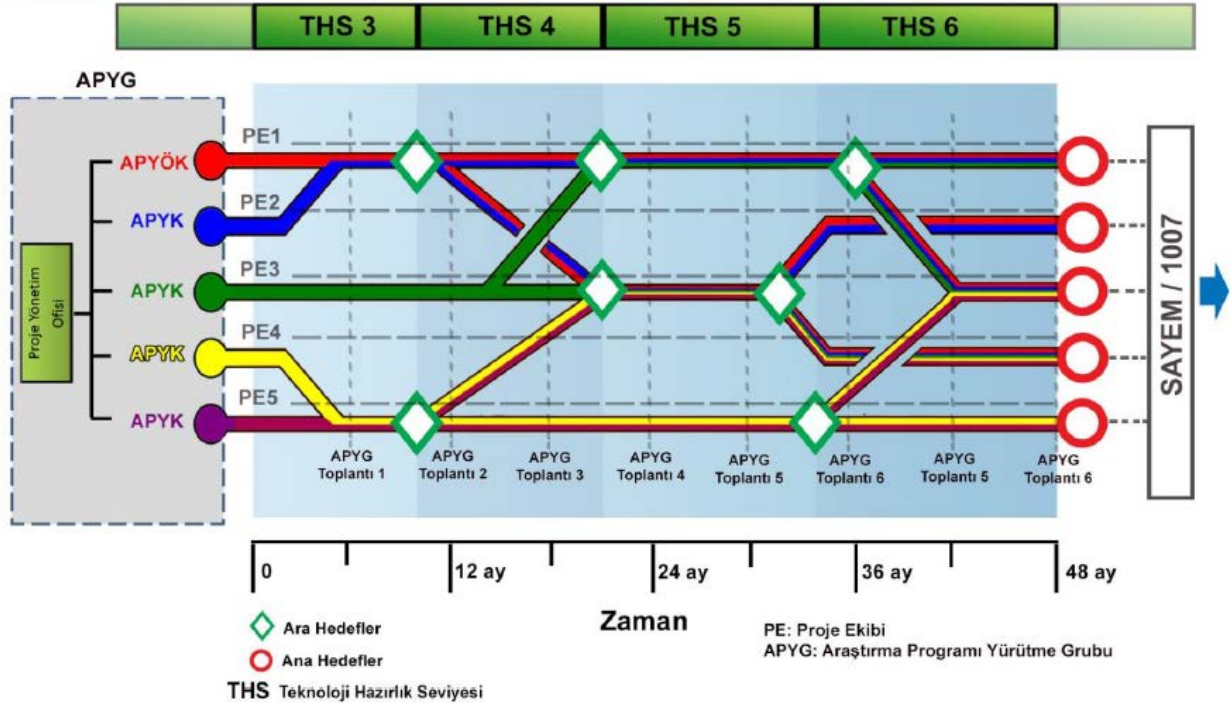
- **Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi**
 - Prof. Dr. Zafer Asım Kaplancıklı
 - Prof. Dr. Fatih Demirci
 - Prof. Dr. Betül Demirci
- **Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi (BİBAM)**
 - Prof. Dr. Temel Özek
- **Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi**
 - Prof. Dr. Bülent Gümüşel
 - Prof. Dr. Belma Gümüşel
 - Dr. Öğr. Üyesi Fırat Yerlikaya
- **Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi**
 - Prof. Dr. Yücel KADIOĞLU
- **Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)**
 - Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ
 - Doç. Dr. Alptuğ ATILA

Projeye katılan SELÇUK ÜNİVERSİTESİ Akademisyenleri

- Prof. Dr. Hüseyin Kara (S.Ü. Rektör Yrd. – Eczacılık Fakültesi Dekan V.)
 - Prof. Dr. Mustafa Yılmaz (S.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü)
- Prof. Dr. Yavuz Bağcı (S.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik ABD)
- Prof. Dr. Osman Tugay (S.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik ABD)
- Doç. Dr. Hamide Filiz Ayyıldız (S.Ü. Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya ABD)
 - Doç. Dr. Esra Maltaş Çağıl (S.Ü. Eczacılık Fakültesi Biyokimya ABD)
 - Doç. Dr. Abdullah Sivrikaya (S.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Abd- İltak)
- Doç. Dr. Eray Tulukcu (Çumra MYO Tıbbi ve Aromatik Bitki Yetiştiriciliği)
 - Doç. Dr. İlhan ÇİFTÇİ (S.Ü. Deneysel Tıp UAM)
- Dr. Öğr. Üyesi Fatma Ayaz (S.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Abd)
- Dr. Öğr. Üyesi Nuraniye Eruygur (S.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Abd)
- Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Göver (S.Ü. Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Abd)
- Arş. Gör. Cengizhan Ceylan (S.Ü. Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Abd)



Teknoloji Kazanım Yol Haritası İle Yönetişim Modelinin Birleşik Hali



*Kullanılacak metod ve yaklaşımların patent ihlaline sebep olmaması için tüm süreç boyunca patent taramaları sürdürülmelidir.

2013 to >2018

Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics



Institutions in Turkey

[+ Add to Reporting](#) [Export](#)

163 of the 202 Institutions in Turkey have publications within Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics (2013 to >2018):

Institution	Publications ↓	Authors	Field-Weighted Citation Impact	Citations	Citations per Publication ↓
1. Hacettepe University	622 ▲	720 ▲	0.82	2,993	4.8
2. Ankara University	607 ▲	606 ▲	0.71	2,350	3.9
3. Istanbul University	576 ▲	944 ▲	0.79	2,867	5.0
4. Ataturk University	559 ▲	555 ▲	2.01	5,567	10.0
5. Gazi University	493 ▲	543 ▲	0.81	2,683	5.4
6. Ege University	429 ▲	594 ▲	0.79	2,041	4.8
7. Anadolu University	401 ▲	271 ▲	0.90	1,842	4.6
8. Marmara University	296 ▲	393 ▲	0.81	1,331	4.5
9. Selcuk University	216 ▲	198 ▼	1.78	1,290	6.0
10. Erciyes University	208 ▼	268 ▼	0.67	1,044	5.0
11. Ministry of Health Turkey	205 ▲	334 ▲	0.70	1,093	5.3
12. Karadeniz Technical University	170	232 ▲	1.07	1,036	6.1
13. Inonu University	169 ▲	234 ▼	0.91	775	4.6

2015 to >2018

Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics



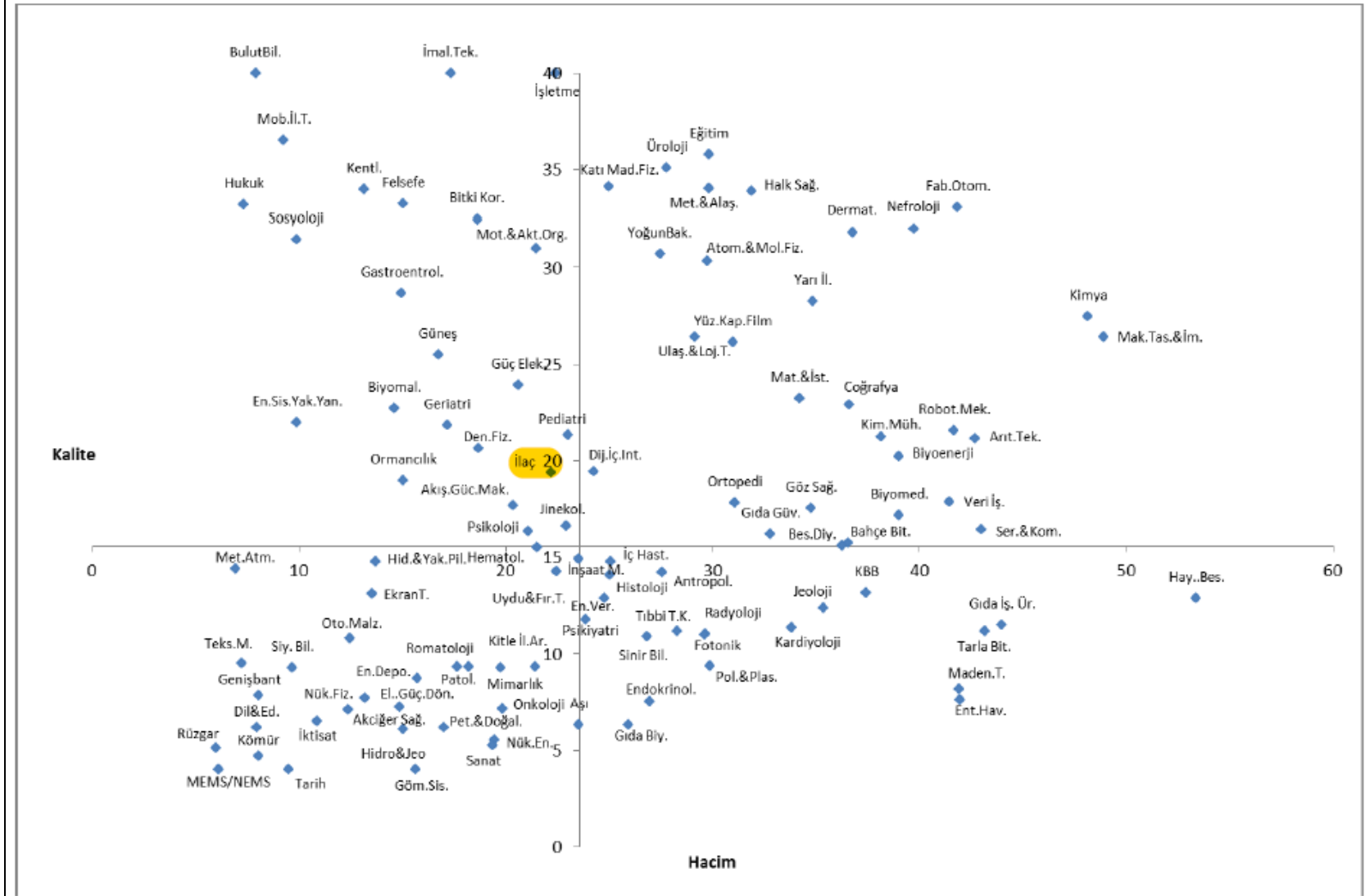
Institutions in Turkey

[+ Add to Reporting](#) [Export](#)

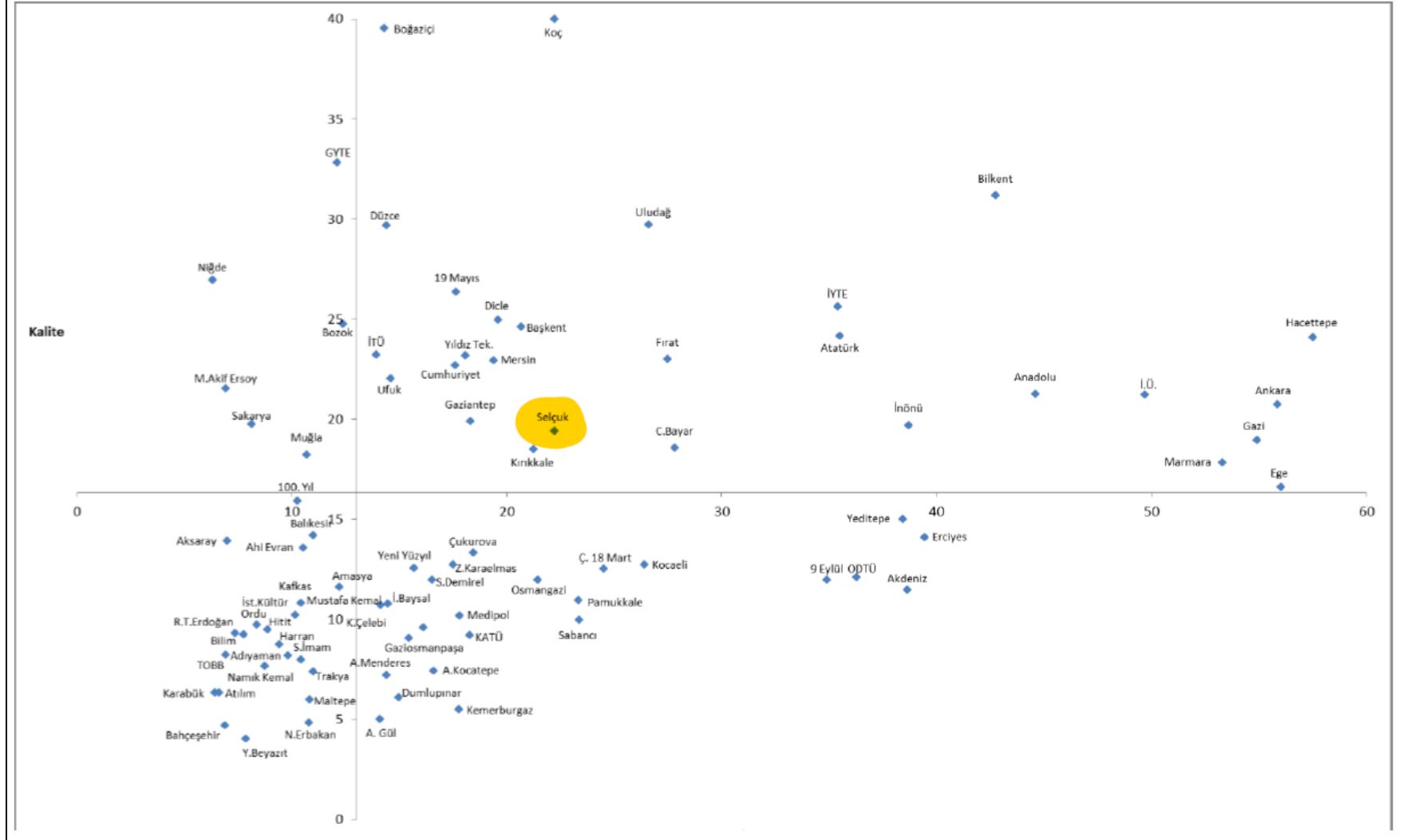
158 of the 201 Institutions in Turkey have publications within Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics (2015 to >2018):

Institution	Publications ↓	Authors	Field-Weighted Citation Impact	Citations	Citations per Publication ↓
1. Hacettepe University	461 ▲	589 ▲	0.81	1,453	3.2
2. Ankara University	432 ▲	499 ▲	0.73	1,000	2.3
3. Istanbul University	429 ▲	755 ▼	0.77	1,352	3.2
4. Ataturk University	406 ▲	440 ▼	2.29	3,512	8.7
5. Gazi University	339 ▲	422 ▲	0.79	1,254	3.7
6. Anadolu University	311 ▲	232 ▲	0.90	962	3.1
7. Ege University	298 ▲	462 ▲	0.77	948	3.2
8. Marmara University	221 ▼	322 ▼	0.89	780	3.5
9. Selcuk University	176 ▲	130 ▼	1.96	839	4.8
10. Erciyes University	135 ▲	194 ▼	0.61	390	2.9
11. Inonu University	132 ▲	185 ▼	0.97	506	3.8
12. Ministry of Health Turkey	131 ▲	228 ▲	0.59	352	2.7
13. Karadeniz Technical University	124 ▲	184 ▲	1.09	463	3.7
14. Yeditepe University	111 ▲	135 ▲	0.55	283	2.5 ?

Grafik 2-116. Selçuk Üniversitesi Yetkinlik Haritası



Grafik 1-72. Sağlık-İlaç Alanında Üniversitelerin Dağılımı



SUNUMLAR

SUNUMLAR



1. OTURUM

1. OTURUM



1. SUNUM: Dr. Ecz. Adem ŞAHİN

(İLKOGEN Klinik Araştırma Proje Koordinatörü)

“İlaç Sektörünün Yapısı, Stratejileri ve Pazarlama Sürecini Etkileyen Faktörler”



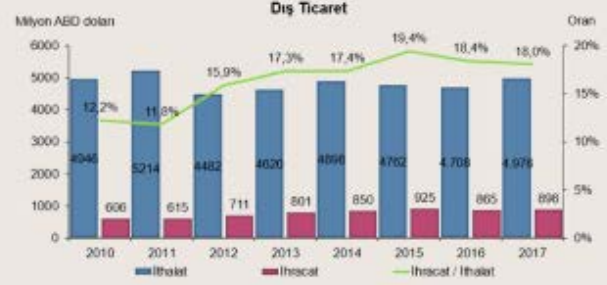
İLKO
İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.

İlaç Sektörünün Yapısı, Stratejileri
ve Pazarlama Sürecini Etkileyen
Faktörler

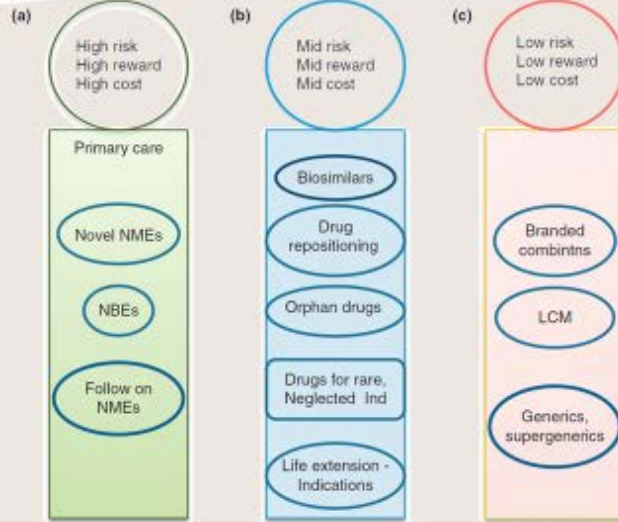
Dr. Ecz. Adem Şahin
Klinik Araştırmalar - Proje Yöneticisi

Sağlıklı bireyler, mutlu aileler...

SELÇUKLU HOLDİNG



- Ürünün Ticari Potansiyeli
- Satış Ekibi
- Patent Koruması
- Proje Maliyeti
- Üretim Altyapısı



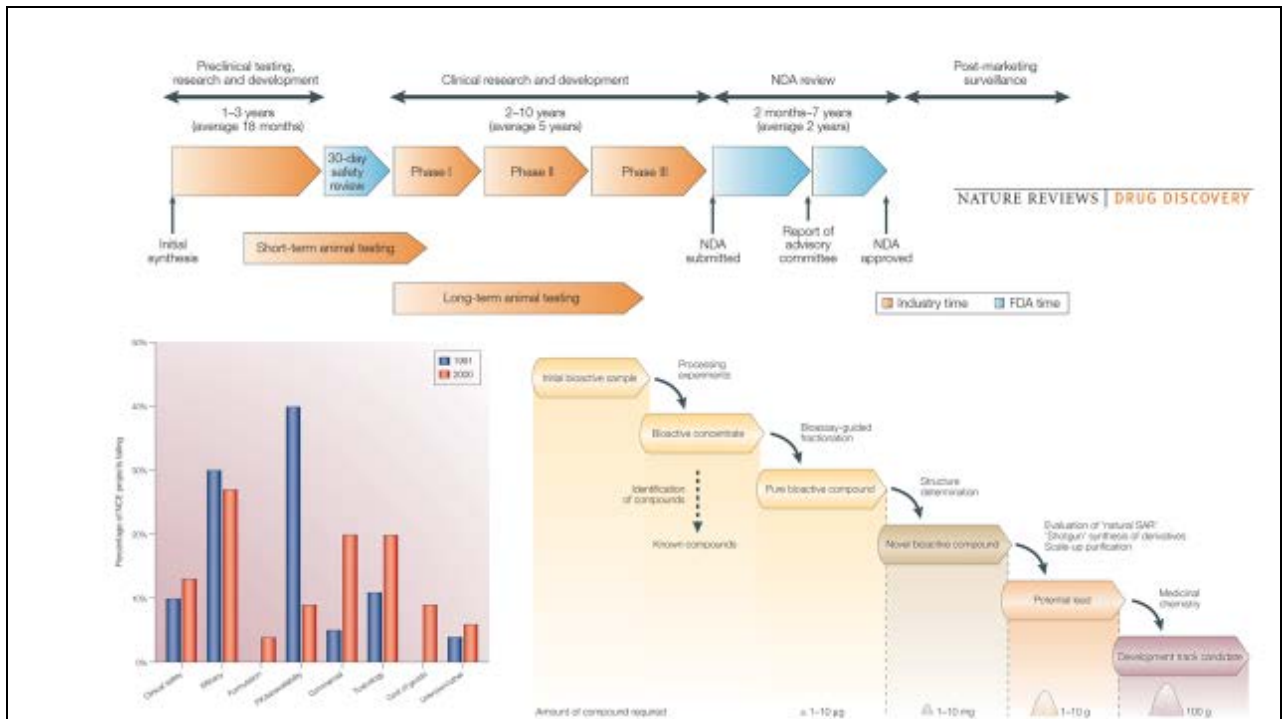
Government and Industry Roles in Research & Development

Government and biopharmaceutical industry research complement one another.



*NIH spending is for FY 2012. PhRMA member companies' spending is estimated for CY 2012. PhRMA member companies account for the majority of private biopharmaceutical R&D spending. Non-member company data are not included.

SOURCES: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. "PhRMA Annual Membership Survey," 2013; National Institutes of Health (NIH).



Right target

- Strong link between target and disease
- Differentiated efficacy
- Available and predictive biomarkers

Right tissue

- Adequate bioavailability and tissue exposure
- Definition of PD biomarkers
- Clear understanding of preclinical and clinical PK/PD
- Understanding of drug-drug interactions

Right safety

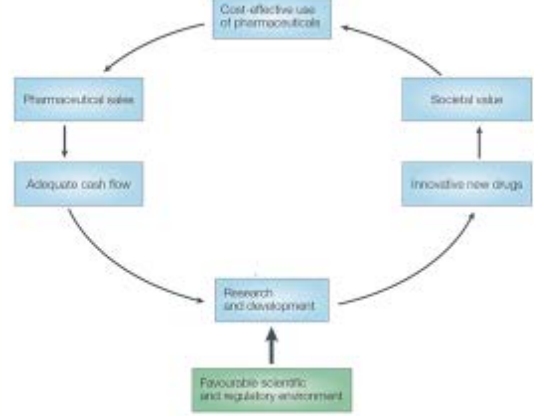
- Differentiated and clear safety margins
- Understanding of secondary pharmacology risk
- Understanding of reactive metabolites, genotoxicity and drug-drug interactions
- Understanding of target liability

Right patient

- Identification of the most responsive patient population
- Definition of risk-benefit for a given population

Right commercial potential

- Differentiated value proposition versus future standard of care
- Focus on market access, payer and provider
- Personalized health-care strategy, including diagnostics and biomarkers



- Üniversite** : Araştırmacı yetiştirilmesi, araştırmacı-sanayi bağlantısının kurulması
Sanayi : Bilgi birikiminin artması, üniversitelerin araştırma potansiyelinin değerlendirilmesi
Kamu : Üniversite ve sanayinin bir araya gelmesini sağlamak, riskli yatırım için fon oluşturmak
Ortak Hedefler: *Ülkemizin bilgi birikiminin artması, yerli ilaç geliştirmiş olmanın prestiji, ithalat-ihracat dengesinin sağlanması, ticari kazanç.*

- Beklenti** : Yeni ilaç keşfinin hedeflenmesi (Yüksek Risk)
Alternatif : Maliyeti yüksek ilaç etkin maddelerinin üretilmesi (Orta Risk)
Alternatif : Ülkemizde hali hazırda mevcut, katma değere sahip ürünlerin ilaçlar haline dönüştürülmesi (Düşük Risk)

2. SUNUM: Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN

(Ankara Üniv. Ecz. Fak. Öğr. Üyesi)

"Doğal Kaynaklardan İlaç Üretiminde Yeni Yaklaşımlar"



İÇERİK

2



Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019

Doğal Ürünler

3

Tarih öncesi çağlardan beri, insanlar hastalıkları hafifletmek ve tedavi etmek için bitkiler, hayvanlar, mikroorganizmalar ve denizel organizmalar gibi doğal ürünleri ilaç olarak kullanmışlardır. Fosil kayıtları incelendiğinde ise insanların bitkileri ilaç olarak kullanmalarının en az 60.000 yıl önceye dayandığı görülmektedir.



DOĞAL ÜRÜNLER

5

- Bitkisel ilaçlar, sağlık alanında başta gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere dünya nüfusunun yaklaşık % 75 - 80'inin öncelikli tedavi şeklini oluşturmaktadır. Bu durumun nedeni öncelikle bitkilerin ve bitkisel kaynaklı ürünlerin herhangi bir yan etkisi olmadığı inancı ile bitkisel ürünlerin bölgesel olarak bulunabilirliğinin nispeten kolay olmasından kaynaklanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, dünya genelinde bitkilerin tedavi amacıyla kullanımı konvansiyonel ilaçların yaklaşık iki ile üç mislidir.
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayımlanan «tedavide kullanılan temel ilaçlar listesinde» yer alan ilaçların %11'i bitkisel kaynaklıdır.
- Ancak, doğal ürünlerin hiç kullanılmadığı hastalık grupları da mevcuttur.
- Ancak, sanıldığı gibi aksine bitkisel ürünler tamamıyla istenmeyen etkilerden uzak değildir. Diğer bir deyişle, farmakovijilans sadece sentetik farmasötik ilaçlarla sınırlı olmayıp, bitkisel ve diğer geleneksel ilaçları da içine alan bir kavramdır.

Doğal Ürünlerin Kullanım Alanları

6

Botanik içerikler (Milk Thistle, Cinnamon, Garlic, Ginger, Curcuma longa...)

Kozmetikler (Ginger oil, Collagen...)

Hazır formülasyonlar (Aloe vera gel, Tetrahydrocurcumin...)

Nano formlar (Nano curcumin, Nano Vitamin D3)

Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019

Doğal Ürünlerin Kullanım Amaçları

7

- Karaciğer desteği
- Kilo kontrolü
- Kan şekeri kontrolü
- İştah açıcı
- Stres ve anksiyete
- Uyku bozuklukları
- Hafıza ve beyin desteği
- İmmün sistem desteği
- Genel sağlık
- Saç, deri ve tınak sağlığı
- Eklemler sağlığı ve enflamasyon
- Öksürük, boğaz enfeksiyonları

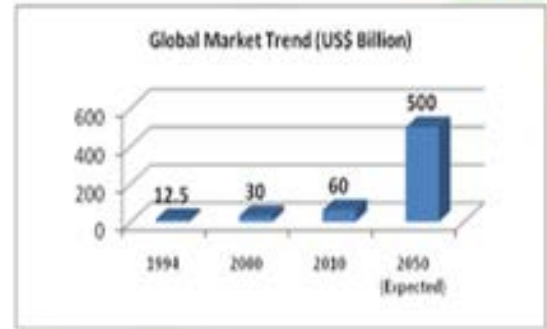


Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019

Bitkisel Ürünlerin Ekonomik Önemi



Bitkisel ürünlerin dünyadaki pazar payı yıllık yaklaşık 83 Milyar USD (Amerika'da 20 Milyar USD) olup, bu oranın %50'sini Avrupa'da pazarlanan ürünler oluşturmaktadır.



Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019

Bitkisel Ürünlerin Pazar Payının Artış Nedenleri

- Dünya nüfusunun giderek yaşlanması sonucu;
 - Bilinç artışıyla doğru orantılı olarak bitkisel ilaçlara olan ilginin artışı
 - Bitkisel ilaçların içerdikleri farklı yapıdaki kimyasal bileşikler nedeniyle çoklu biyolojik etkileri olması ve bu nedenle çoklu ilaç kullanımına tercih edilmesi
 - Bitkisel ilaçların yan etkilerinin konvansiyonel ilaçlara göre daha az olması
 - **Doğal ürünlerin ticari hacminin 2023 yılına kadar 111 Milyar Doları bulması (7.2% büyüme) beklenmektedir.**

Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019



Büyük Sorun !!!



11



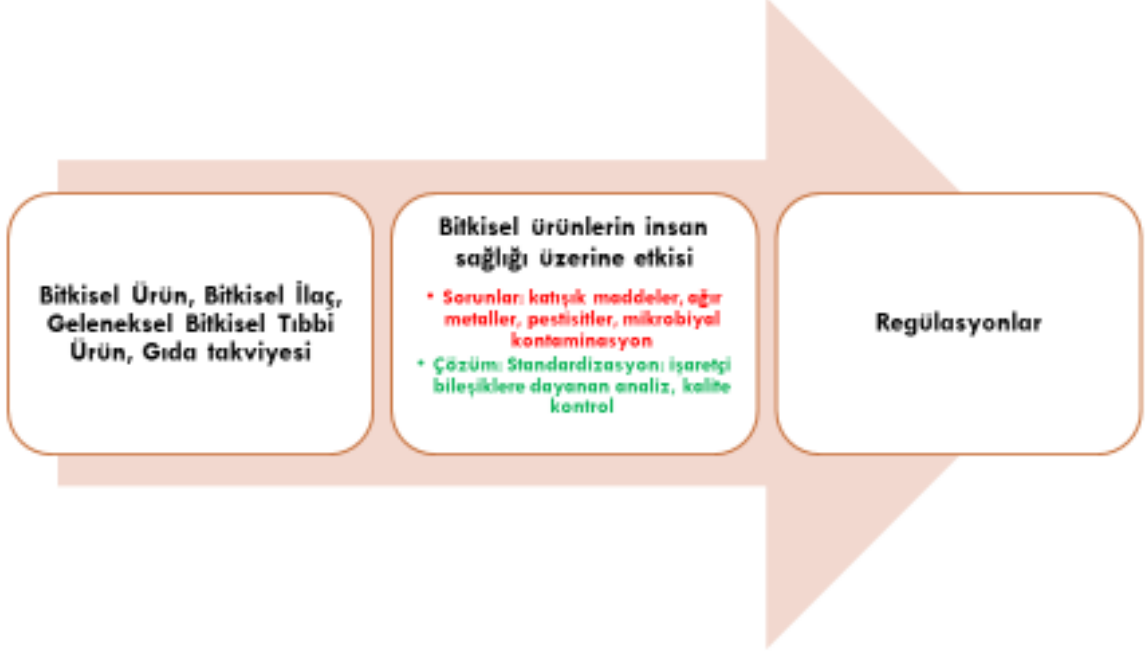
**BİTKİSEL ÜRÜN
BİTKİYİ TOZ
EDİP KAPSÜLE
KOYMAK
DEMEK
DEĞİLDİR!**

**TÜRKİYE'DE
SIKLIKLA
GÖRÜLDÜĞÜ GİBİ
İTHAL EKSTRELERİ
KARIŞTIRIP KLİNİK
ÖNCESİ VE SONRASI
ÇALIŞMALAR İLE
DESTEKLENMEDEN
TİCARETİNİ YAPMAK
DA DEĞİLDİR!**



Doğal Ürünler

12



ÇÖZÜM



Bitkisel Ürünlerin Standardizasyonu

14

- ❑ Bitkisel ilaçları kimyasallardan ayıran en önemli özellik; **bir veya daha fazla aktif bileşiğe** ve biyolojik etkilere sahip olmalarıdır.
- ❑ Bu nedenle standardizasyonda markerlar esastır.
- ✓ **İşaretçi bileşiklere dayanan analiz**
- ✓ **Kalite kontrol**
- ✓ Üretimin tüm aşamalarında (ekstraksiyon, stabilite, yarılanma ömrü, safsızlık) kontrol altına alınan fitokimyasal açılarından tutarlılık tıbbi olarak etkinliği ve güvenilirliği sağlar.



Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019

İşaretçi bileşiklere dayanan analiz

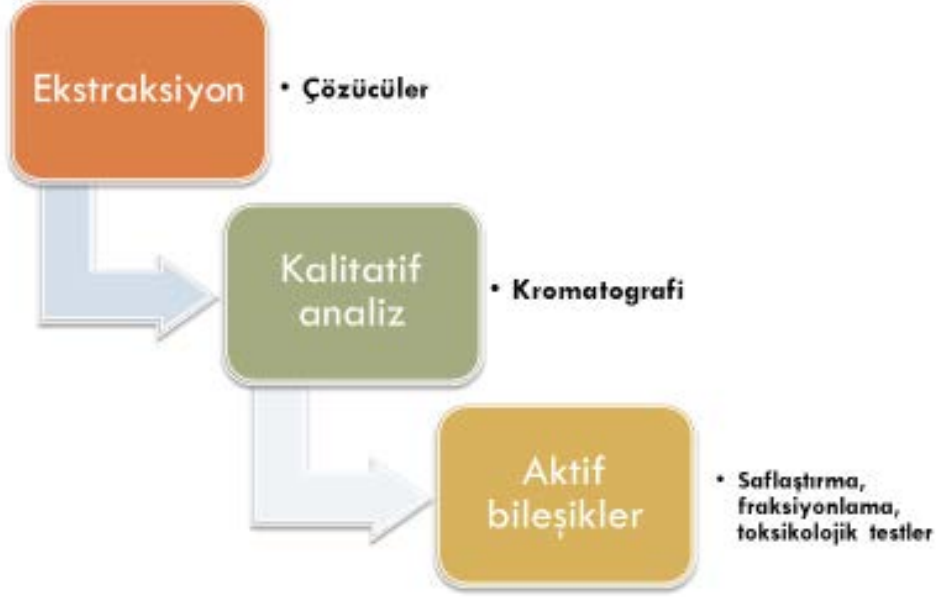
15



Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019

İşaretçi bileşiklere dayanan analiz

16



Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019

İşaretçi bileşiklere Dayanan Analiz Yöntemleri

17

- Morfolojik ve anatomik tayin
- Kimyasal analiz teknikleri (TLC, HPTLC, HPLC, LC/MS, Kapiler elektroforez, HPLC/MS, Protein analizleri, Moleküler marker'lar)



Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019

İşaretçi bileşikler



18

- **European Medicines Agency (EMA)**'ya göre **KİMYASAL İşaretleyiciler**; bitkisel tıbbi ürünün aktivitesinden sorumlu, yapısı kimyasal olarak açıklanmış bileşiklerdir.
- Kimyasal işaretleyiciler 2'ye ayrılır.
 - **Analitik işaretleyiciler**: Sadece analitik amaçla kullanılır.
 - **Aktif işaretleyiciler**: Terapötik etkiye katkısı olan bileşik veya gruplardır.
 - Eğer aktif bileşik veya marker tanımlanamıyorsa «**çözücü ile ekstre edilebilen madde yüzdesi**» tanımlanır.

Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019

Kalite Kontrol

19

- Bitkiler ve bitkisel ürünlerde kalite güvencesi klinik çalışmaların ön koşuludur.
- Bu amaçla istenen sertifikasyonda teşhis, su miktarı, aktif metabolitlerin kimyasal tayini, inorganik safsızlıklar, toksik metaller, mikotoksin ve pestisit limitleri gereklidir.
- Bitkisel formülasyonlarda ise ilave olarak; dağılım, çözünme, sertlik, kırılma, dazaj formu istenir.

Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019

Kalite Kontrol

20

- Buna rağmen, bitkisel ürünün açıklanamayan bir yapısı varsa, **PHYTOEQUIVALANCE: Fitoeşdeğerlik** kavramından yola çıkılarak bitkideki kimyasal profil «kromatografik fingerprint» olarak değerlendirilip, klinikte kullanılan referans ürün ile karşılaştırılır.



Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019

Bitkisel İlaçların İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

21

- Bitkisel ürünler tamamıyla istenmeyen etkilerden uzak değildir. Diğer bir deyişle, farmakovijilans sadece sentetik farmasötik ilaçlarla sınırlı olmayıp, bitkisel ve diğer geleneksel ilaçları da içine alan bir kavramdır.
- Fitofarmakovijilans başlığı altında bitkisel ilaçların güvenliğinin sistematik olarak araştırılması, önemli ve aydınlatılması gereken bir konudur

Bitkisel İlaçların İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

22

WHO veri tabanlarında 16.000 şüpheli bitkisel vaka kayıtlıdır.

En çok rapor edilen advers etkiler

Hipertansiyon

Hepatoit

Dermatit

Şişkinlik

Konjüktivitis

Trombositopeni

Türkiye'de Bitkisel Ürünler

23

Bitkisel Ürünler

Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün

Sağlık Bakanlığı
Endikasyon belirtilir

Bitkisel İlaç

Sağlık Bakanlığı
Endikasyon belirtilir

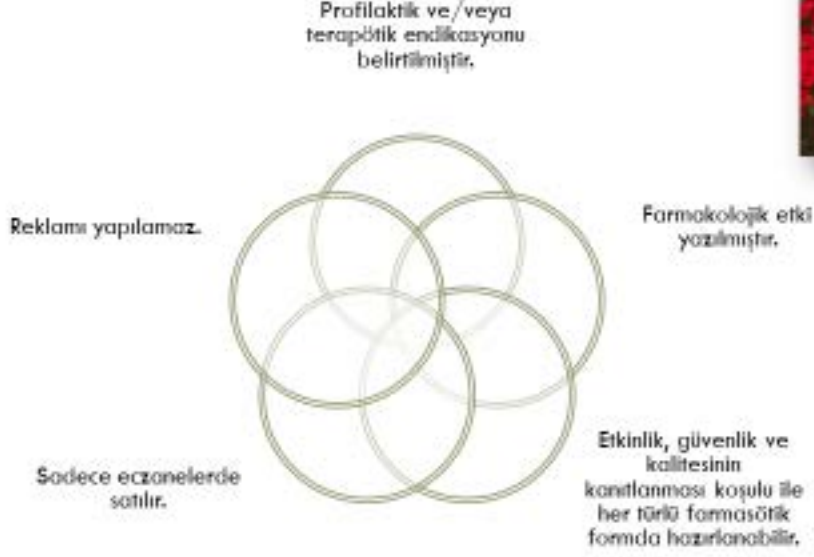
Gıda Takviyesi

Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı

Endikasyon belirtilmez

Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün (GBTÜ)

24



Bitkisel İlaç olarak ruhsat almak için

25



Bitkisel Ürünlerin Ruhsatlandırılması

26

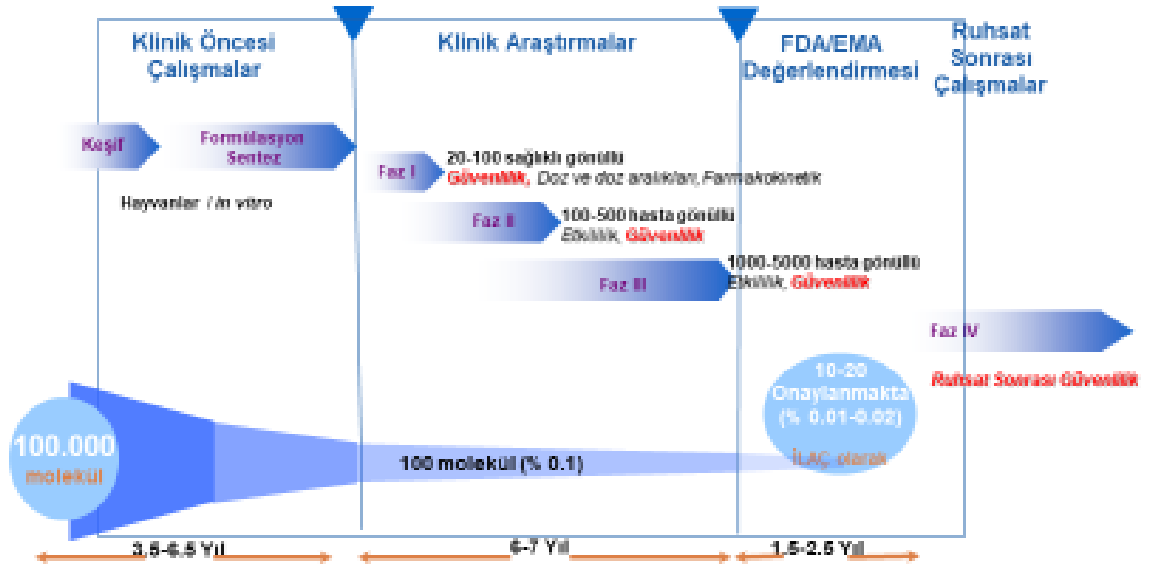
1. Bitkisel İlaç

Preparat içinde yer alan bitkilerin etkinliği, güvenliliği ve geleneksel kullanımı bibliyografik çalışmalar ile desteklenemiyor ise etkinlik ve güvenlilik için prelinik ve klinik çalışma gereklidir.

2. Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün

Tıbbi ürün içinde yer alan bitkiler halk arasında Avrupa Birliği ülkelerinde 15 yıl, bu ülkeler dışında 30 yıl kullanılıyorsa ve etkinlik ile güvenliliği kanıtlayan bibliyografik çalışmalar mevcutsa prelinik ve klinik çalışmaların gerekli değildir. Basitleştirilmiş başvuru yapılabilir.

İlaç Geliştirme Aşamaları





TALİDOMİT BEBEKLERİ

Talidomit

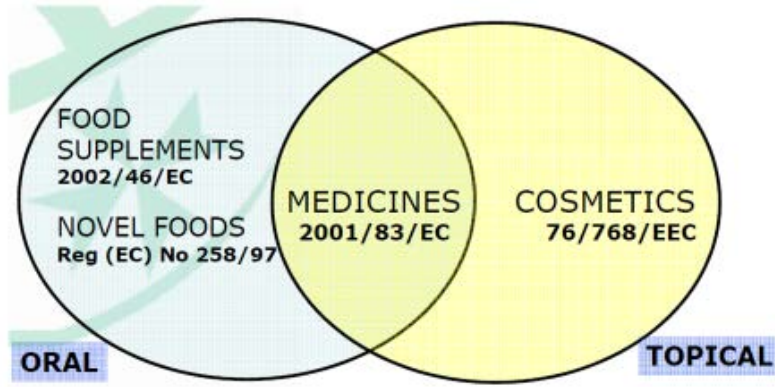
- 1956 yılında Almanya'da çıktı.
- Hamilelikte sedatif olarak ve sabah mide bulantıları için kullanılıyordu.
- Kullanılmaya başlandıktan sonra kullananların kısa ve kolsuz bebek doğum yaptıkları gözlemlendi.
- Tüm dünyada 10,000 civarında bebek bu ilaçtan etkilendi.
- 1961'de piyasadan çekildi.
- O güne kadar koruyucu olarak kabul edilen plasentanın böyle bir özelliği olmadığı görüldü.
- Bu olaydan sonra FDA yeni ilaçları için üreme toksikolojisi testler/teratojenite testlerinin prelinik toksisite testleri arasına alınmasını zorunlu kıldı.

WELL-ESTABLISHED MEDICINAL USE

29

- **KABUL GÖREN TIBBİ KULLANIM**
- Geleneksel kullanıma göre hazırlanmış ilaçlar; uzun zamandan beri kullanılan, dozu ve endikasyonu tam olarak tanımlanmış, farmasötik kalite ve güvenilirliğe sahip ilaçlardır.
- Bu gruptaki bitkisel ilaçların “güvenli” kabul edilmesi için Avrupa Birliği ülkelerinde en az 30 yıl kullanılır olması, AB dışındaki ülkelere gelenlerin ise en az 15 yıldır Avrupa'da bulunduğu kanıtlanması gereklidir.

Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019



Bitkisel Ürünler



31

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2003 yılında Güney Doğu Asya'da yapılan ve bitkisel ürünlerdeki regülasyonları konu alan çalıştaylarda bitkisel ilaçlar 4 sınıfa ayrılmıştır.

Yerel olarak kullanılanlar
Tedavi sistemlerinde kullanılanlar
Gelişmiş bitkisel ilaçlar
İthal ürünler

Katıştırma ve Karıştırma (Adulteration)

32

- İşlenmemiş tıbbi bitki ticaretinde hammaddeye katılan, deklare edilmemiş kimyasal veya sentetik maddeler veya başka aktif bileşikler **Adulterants** (katışık madde) olarak adlandırılır.
- Bitki ticaretinde maliyeti etkileyen bu unsur advers etkilere neden olabilir.
- Bitkisel ürünlerin bir veya daha çok sentetik madde ile katıştırılması da dünyanın farklı bölgelerinde çok rastlanan bir durumdur.

Katıştırma ve Karıştırma (Adulteration)

33

- *Hypericum perforatum*, Avrupa pazarında yaygın olarak satılan türdür. *H. pantulum* da aynı isimle satılır.
- Morfolojik olarak birbirine çok benzeyen American Ginseng (*Radix Panacis Quinquefolii*) ile daha kıymetli olan Asya Ginsengi (*Radix Ginseng*) sıklıkla karıştırılır. Etken bileşikler birbirinden oldukça farklıdır.



Ağır metaller



34

- **Kurşun**, **civa**, **bakır** ve **arsenik** en sık bulunan kontaminantlardır.
- Hint Yarımadası, Kuzey Amerika, Orta Doğu, Batı Avrupa ve Avustralya'yı kapsayan dünyanın farklı bölgelerinde ağır metal zehirlenmelerini konu alan 50'nin üstünde rapor yayımlanmıştır.
- 31 adet Ayurvedik formülasyon civa içeriği açısından incelenmiş, bir ürün dışında yasal limit olan 1 ppm değerinin aşıldığı görülmüştür. Bu preparatların 16'sında ise limitin 100 kat fazlası civaya rastlanmıştır.

Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019

Pestisitler

35

- Bitkisel kaynaklarda bulunan pestisit artıkları da bitkisel ürünlerin uluslararası dolaşımını etkileyen önemli bir sorundur.
- Pestisit artıkları bitkilerde olduğu kadar, infüzyon, dekoksasyon, tentür gibi formülasyonlarda ve uçucu yağlarda önemli bir sorundur.
- Geleneksel Çin İlacı (TCM) olarak incelenen 280 örnekten 30'unda %75.8 oranında pestisit artığı bulunmuştur.

Pestisitler

36

Pestisit artıklarından kurtulmak için metot geliştirmek kolay değildir;

- Bitkilerin kompleks kimyasal yapıları bulunmaktadır.
- Pestisitlerin yapısı kimyasal olarak çok çeşitlidir.
- Temizleme işlemleri sırasında kullanılan çözücülerden safsızlık oluşabilir.
- Çözücülerin etkisiyle bitkilerdeki etken bileşikler kaybolabilir.



Mikrobiyal kontaminasyon

37

- Hasat, toplama, depolama, üretim ve dağıtım sırasında mantar enfeksiyonu olabilir.
- USP max. 2×10^2 CFU/g fungus kontaminasyon limitini kabul etmektedir.
- *Aspergillus* (179 izolat) en sık rastlanan mikroorganizmadır.
- *Penicillium*'a da (44 izolat) sık rastlanır.

Küresel Doğal Ürün Pazarı

Common Name of Herbal Substrate	Product Code	Botanical Name of Plant	Drug Related Active Ratio	Reference / Substrate	Extraction Medium
Beachberry leaf dry extract	90000	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	3.5 - 5.0 : 1	Arbutin (HPLC), batch specific	Etanol 40% (v/v)
Beachberry leaf dry extract	900000	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	3.5 - 5.0 : 1	Arbutin (HPLC), 16 - 24 % (w/w)	Etanol 40% (v/v)
Devil's claw root dry extract	90001	<i>Harpagophytum procumbens</i> DC, <i>Harpagophytum procumbens</i> DC var.	4 - 5 : 1	Harpagogenin (HPLC), batch specific	Etanol 40% (v/v)
Echinacea pressed juice dry extract	900004	<i>Echinacea purpurea</i> Moench.	40 - 50 : 1	5-O-p-D-Erythrofuransesides (HPLC), 3.340 % (w/w); Alkylresorcinols (HPLC), batch specific; Caffeoyl acid, batch specific	Etanol 40% (v/v)
Ginseng root dry extract	90002	<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer	4 - 4 : 1	Ginsenoside Rg1 (HPLC), 0.075 % (w/w); Water Rg1/Rg2, 0.50	Etanol 40% (v/v)
Guy leaf dry extract	90003	<i>Medicago falcata</i> L.	4 - 7 : 1	Medicagenin C (HPLC), 0.02 % (w/w)	Etanol 40% (v/v)
Guy leaf dry extract	900030	<i>Medicago falcata</i> L.	4 - 8 : 1	Medicagenin C (HPLC), 0.02 % (w/w)	Etanol 40% (v/v)
Passiflora herb dry extract	900007	<i>Passiflora incarnata</i> L.	4 - 7 : 1	Flavonoids (in ethanol), 4.6 % (w/w)	Etanol 40 % (v/v)
Polypodium root dry extract	90000	<i>Polypodium vulgare</i> DC, <i>Polypodium vulgare</i> Curt.	4 - 7 : 1	Silver chloride and bromide, 0.00045 g/g as preparation at 800 mg / 0.05 - 0.08 mg	Etanol 40% (v/v)
Peppermint leaf dry extract	900004	<i>Mentha piperita</i> L.	3 - 4 : 1	Menthol, 0.02 % (w/w)	Etanol 40% (v/v)
Phloxacin seed dry extract	900000	<i>Cucurbita pepo</i> L.	21 - 34 : 1	Phloxacin, 0.000000 g/g (w/w); Cucurbitacin (HPLC), 0.00 % (w/w)	Etanol 40% (v/v)
Road vine leaf dry extract	90000	<i>Vitis rotundifolia</i> L.	4 - 4 : 1	Polycoumarin (phloracetophenol), 0.000 % (w/w); Anthraquinone (phloracetophenol), 0.00 % (w/w); Flavon - Resveratrol (HPLC), 0.0 mg / 100 g	Water
Thyme herb dry extract	90000	<i>Thymus vulgaris</i> L., <i>Thymus serpyllifolius</i> L.	7 - 12 : 1	Essential oil: 15-20 mg/g; Rosmarinic acid, batch specific; Thymol: 0.05 g/g	Water
Valerian root dry extract	900000	<i>Valeriana off.</i>	4 - 4 : 1	Valerenolactone, 0.000000 g/g; Valerenic acid (HPLC), 0.0	Etanol 40 % (v/v)

Piyasa ürünleri----Analiz sertifikası

39

IVY LEAF

Product Range



Indications:
 Relieves cough and soothes sore throat
 • Help relieve nasal congestion
 • Loosens and remove mucus and relieves chesty cough
 • Improves breathing

Directions:
Ivy Leaf Syrup:
 Children:
 Below 6 years - 2.5ml - 2 times daily
 6-12 years: 5ml 3 times daily
 Adults:
 12 years & above - 5 to 7.5ml - 3 times daily
Ivy Leaf Lozenges:
 Children: One Lozenge 3 times daily
 Adult: Two Lozenges 3 to 4 times daily

Preparation:
Syrup:
 Available in 120ml (4oz) & 150ml (5oz) Pack Size
Lozenges:
 Available in 8's, 9's, 16's & 18's Pack Size

Ingredients:
 Ivy Leaf Single ingredient,
 Hedera helix.
 Ivy Leaf with Thyme
 Hedera helix, Thymus vulgaris,
 Glycyrrhiza glabra

Classification:
 Pediatric Drugs

Indications:
 Relieves cough and soothes sore throat
 • Help relieve nasal congestion
 • Loosens and remove mucus and relieves chesty cough
 • Improves breathing

Directions:
Ivy Leaf Syrup:
 Children:
 Below 6 years - 2.5ml - 2 times daily
 6-12 years: 5ml 3 times daily
 Adults:
 12 years & above - 5 to 7.5ml - 3 times daily
Ivy Leaf Lozenges:
 Children: One Lozenge 3 times daily
 Adult: Two Lozenges 3 to 4 times daily

Preparation:
Syrup:
 Available in 120ml (4oz) & 150ml (5oz) Pack Size
Lozenges:
 Available in 8's, 9's, 16's & 18's Pack Size

Ingredients:
 Ivy Leaf Single ingredient,
 Hedera helix.
 Ivy Leaf with Thyme
 Hedera helix, Thymus vulgaris,
 Glycyrrhiza glabra

Classification:
 Pediatric Drugs

40

IVY Pro

Expectorant and Anti-Invasive Action

Botanical blend comprises all:
 Hedera helix Leaves PE, Glycyrrhiza glabra Roots PE, &
 Thymus vulgaris Leaves PE.



Benefits:

- Supports and strengthens lung function,
- Acts as an antitussive and soothing agent by reducing throat irritation and dry cough.
- Relieves chest congestion and removes excessive mucus in bronchial tree.
- Acts as a bronchodilator and expectorant,

Suggested Use Levels:

150 mg / capsule
 150 mg / tablet or
 150 mg / 10ml syrup

Appearance:
 Ochraceous dark to light

eUSEHEALTH® active ingredient extract					
Plant/Herb	Local name / Latin name	Part	Active principle	Product	Product range
	Green coffee / <i>Coffea arabica</i> L.	Seed	Chlorogenic acid 100-150% Caffeine up to 40% Chlorogenic acid	HPCL HPCL HPCL	eUSEOX® Antioxidant range
	Hamamelis / <i>Hamamelis virginica</i> L.	Flower	Flavonoid compounds 1,8% Hamamelin	HPCL HPCL	eUSEAN® Respiratory and circulatory range
ERP	Hirtshound / <i>Halictus viridis</i> L.	Whole herb	Flavonoid compounds	HPCL	
	Microchloretum / <i>Microchloretum</i> L. (herb)	Herb	Flavonoid compounds	HPCL	eUSEOX® Anti-inflammatory range
	Horsetail / <i>Equisetum arvense</i> L.	Whole herb 4:1	Silica	HPCL	
	Lemon / <i>Citrus limon</i> L.	Fruit	CSOL, oils	HPCL	
	Lemon Balm / <i>Melissa officinalis</i> L.	Leaf	2% - 5% Citronellal, acid 4% Citronellal, acid	HPCL HPCL	eUSEAN® Respiratory and circulatory range
	Maca / <i>Lepidium meyenii</i> L.	Root	4:1	HPCL	

EMA (European Medicines Agency)

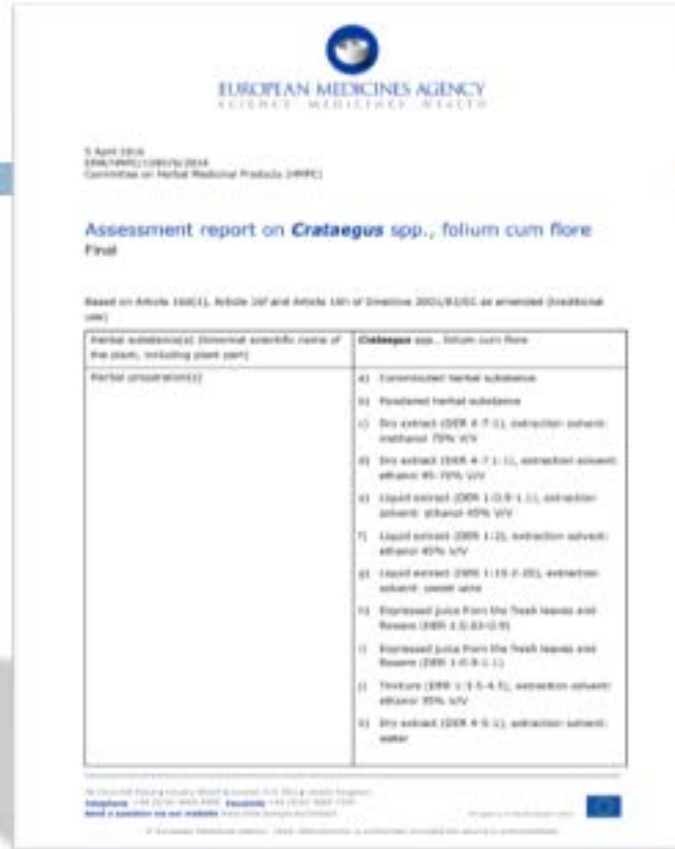
- Avrupa Birliği'ne üye ülkelerde sentetik, yarı sentetik ve bitkisel ilaçların AB ülkeleri arasındaki eşgüdümünü sağlamak üzere insan ve hayvan sağlığını korumak üzere görev yapan otoritedir.
- Halk sağlığını korumak amacıyla farmakovijilans (ilaç güvenilirliği) ve kontraendikasyonlar üzerinde düzenli denetim yapar.
- İlaç endüstrisi için AR-GE çalışmalarını teşvik eder.

HMPC

43

- **Committee on Herbal Medicinal Products**
- Her AB ülkesinden bir üye olarak teşkil etmiş olan EMA alt komitesidir.
- Avrupa ülkelerinde geleneksel kullanımı olan tıbbi bitkilerin bilimsel platforma taşınmasını sağlar (Well Established Medicinal Use).
- 2004/24/EC direktifine göre bitkisel ilaçların ruhsatlandırılmasını kolaylaştırır.

44



Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019

Aktif Farmasötik İçerik (API)

45

- İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ PAZARINDA KALİTE VE GÜVENLİK EN ÖNEMLİ PARAMETRELERDİR.
- OTORİTE REGÜLASYONLARI DÜNYA GENELİNDE GİDEREK SERTLEŞTİĞİ İÇİN, BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLER, AKTİF FARMASÖTİK İÇERİKLERİ AÇISINDAN EN YÜKSEK STANDARTLARI KARŞILAMAK ZORUNDADIR.
- UYGULANAN VE YENİ GELİŞTİRİLMEKTE OLAN ETKİN VE YENİLİKÇİ TEDAVİNİN TEMELİNİ OLUŞTURUR.
- KALİTE VE ÜRETİM UYGULAMALARINDA UYGUNLUK KLİNİK ÇALIŞMALAR İLE DESTEKLENDİĞİ TAKDİRDE KİLİT PARAMETRELERİ OLUŞTURMAKTADIR.



46




MicroActive® Curcumin
Product Specifications:

- 20% curcumin concentration
- Made with organic turmeric
- Curcumin powder in a micro-sized sustained release matrix
- 90% total curcuminoids (Curcumin, Demethoxycurcumin, and Bisdemethoxycurcumin)
- No Cholesterol and/or sugar
- Improved physical characteristics that allow for easier processing into finished product
- Shelf life of 3 years when stored at room temperature

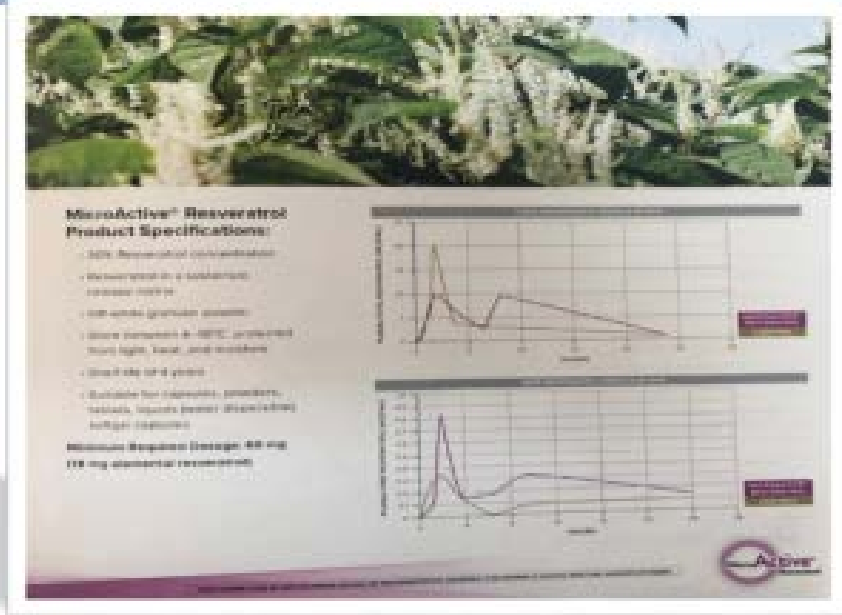
Minimum Required Dose: 500 mg (125 mg elemental curcumin)

MicroActive® Curcumin is available only in certain markets. Please contact your Maypro representative for further details.



Curcumin Concentration (%)

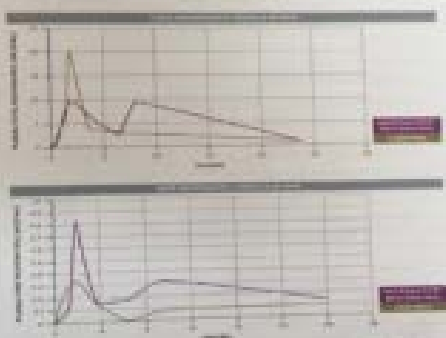

Months



MicroActive® Resveratrol Product Specifications:

- 40% Resveratrol concentration
- Resveratrol in a bioavailable, natural matrix
- 100% white grapevine extract
- 100% trans-resveratrol (95% trans-resveratrol, 5% cis-resveratrol)
- 100% purity of 99.9%
- Suitable for capsules, powders, tablets, liquids (water, alcohol-free), softgels, etc.

Minimum Required Storage: 90-110 mg (100 mg standard concentration)


HEALTHY 8211g | **Health & Wellness**

HEART & CIRCULATION

aron
PROACTIVELY MANAGE
CARDIOVASCULAR RISK
FACTORS

Aron™ has been clinically shown to improve endothelial function and improve cardiovascular risk factors.

KEY FEATURES

- PREMIUM QUALITY EXTRACTS**
 - Native to France, America
 - Harvested in Eastern Europe
 - Harvested when it is bursting with a natural burst of active polyphenols in late harvest
- OPTIMIZED SLOW RELEASE**
 - Aron™ is Aron® Powder standardized to 40% polyphenols (Aron® resveratrol, Aron® resveratrol)
- CLINICALLY PROVEN BENEFITS**
 - Daily dosage of 300mg
 - Helps improve endothelial function
 - Helps improve blood pressure
 - Helps lower total cholesterol and LDL cholesterol
 - Helps lower triglycerides



SCIENTIFIC EVIDENCE

IMPROVES BLOOD FLOW

REDUCES BLOOD PRESSURE

IMPROVES BLOOD PRESSURE AND BLOOD LIPIDS

The poster displays three bar charts comparing Gilaburu Plus Power against other products. The first chart, 'IMPROVES BLOOD FLOW', shows a significant increase in blood flow for Gilaburu Plus Power. The second chart, 'REDUCES BLOOD PRESSURE', shows a decrease in blood pressure. The third chart, 'IMPROVES BLOOD PRESSURE AND BLOOD LIPIDS', shows improvements in both blood pressure and blood lipids. A cluster of red berries is shown on the right side of the poster.

GILABURU PLUS POWER unique genotype of gilaburu

The advertisement features a close-up photograph of a cluster of bright red, round berries hanging from a green stem with leaves. The text 'GILABURU PLUS POWER' is written in white on a black background to the left of the image, with 'unique genotype of gilaburu' written in smaller text below it.



33



34





active ingredient
Chlorogenic Acid

Unique Combination!

Chlorogenic Acid, a natural with many health benefits, forms 70% of the active ingredients component of Gilaburu. Unique combination of Chlorogenic acid with 11 other minor active ingredients provides the effective power of Gilaburu.

This unique combination which is critically important for kidney health is now available for you with its fast acting, effective and simple use formula.

Gilaburu + PP

GILABURİNE®

GILABURİNE® FİLM TABLETİ
NATURAL GELİŞTİRİLMİŞTİR

Böbrek taşı tedavinizde, en doğal hakkınızı kullanın!

"ANKARA ÜNİVERSİTESİ TEKNOKENT
KOZYİĞİNE İLAÇ FİLM TABLETİ İZLENİMLERİ İYİLE, SAĞLIKLI TİCARİT A.Ş.
LABORATUVARLARINDA GELİŞTİRİLMİŞTİR"



GILABURİNE®

Standardize Gilaburu (*Viburnum opulus L.*)
Ekstresi içeren 1000 mg 30 Film Tablet.

Kullanım Önerisi:

Günde 3 kez 2'er tablet, yemeklerle birlikte bol suyla alınabilir.

Saklama Koşulları:

- ✓ Çocukların ulaşamayacağı yerlerde saklayınız.
- ✓ Kuru ve nemden uzak yerde, oda sıcaklığında muhafaza ediniz.

Sadece Eczanelerde Satılır.

Detaylı bilgi için firmamıza başvurunuz.

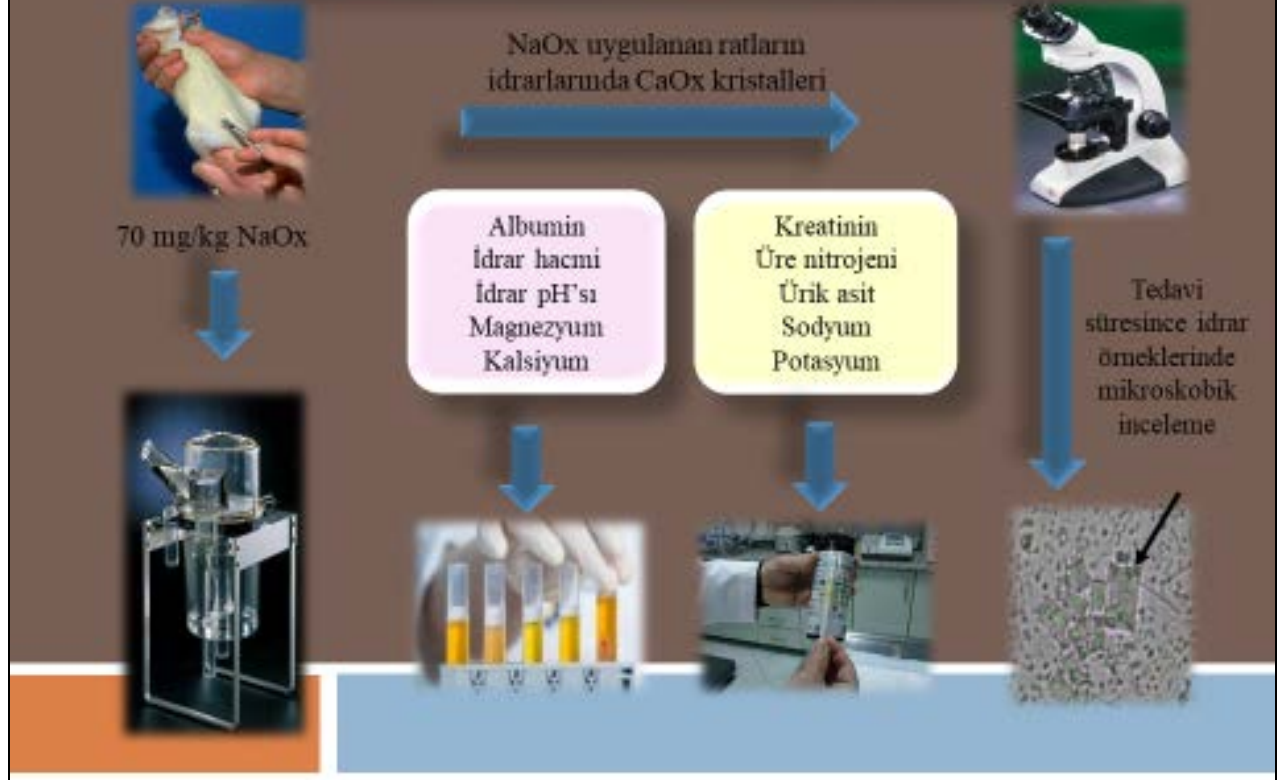


www.nhp.com.tr

ÜROLİTİAZİS RAT MODELİ

Prof. Dr. Gülçin SALTAN İSCAN, KOZYİĞİ-2019

58



Biyokimyasal Parametreler

59

Group	Vehicle	NaOx	Diethylene Glycol Group (Ethac)	Diethylene Glycol Group (Ethc)	Sample 1	Sample 2	Sample 3	Sample 4	Sample 5
Creatinine (mg/dL)	2.10 ±0.11	4.13 ±0.22	2.01 ±0.11	2.13±0.05	1.23±0.12	1.87±0.17	3.22 ±0.35	3.99±0.56	4.27±0.13
Urea nitrogen (mg/dL)	15.13±1.43	21.34±2.14	13.54±1.22	16.22±1.47	8.89±0.73	12.48±1.61	18.71±1.52	21.34±3.64	25.13±1.99
BUN (mg/dL)	0.28±1.07	2.39±1.10	0.44±0.18	0.67±1.03	0.37±0.45	0.73±0.55	1.98±1.02	1.68±0.36	1.73±0.56
Sodium (mEq/L)	122.75±4.02	148.89±4.97	108.13±3.39	100.34±3.18	65.22±1.98	90.13±3.12	137.02±3.74	128.34±1.19	129.02±2.13
Potassium (mEq/L)	70.01±4.11	118.09±5.13	61.43±2.04	73.79±3.25	88.97±1.22	63.29±3.20	84.13±3.11	110.85±1.78	134.99±2.04
Chloride (mEq/L)	90.24±3.86	172.34±3.26	71.42±1.48	104.13±3.43	83.12±1.77	71.06±2.36	97.03±2.93	108.15±2.14	102.73±2.15
Calcium (mg/dL)	3.92±0.74	14.87±1.82	2.18±0.26	3.66±0.47	3.18±0.23	1.97±0.27	6.21±0.52	7.29±1.37	10.04±0.26
Micronized (mg/L)	3.07±0.19	9.22±1.34	1.33±0.13	3.27±0.12	0.43±0.22	1.45±0.19	3.98±0.97	3.13±0.31	3.98±0.37
Quinine (mg/dL)	1.89±0.34	3.02±0.93	1.32±0.05	1.63±0.30	0.77±0.13	0.86±0.21	2.52±0.13	2.68±0.49	2.06±0.38
Magnesium (mg/L)	0.37±0.13	0.11±0.05	0.38±0.07	0.41±0.11	0.31±0.04	0.35±0.04	0.19±0.09	0.21±0.13	0.15±0.02
Volume of Urine (ml)	9.13±1.56	10.12±1.97	13.89±1.04	11.07±1.91	17.34±1.36	15.33±0.27	8.15±1.79	8.35±0.17	9.83±1.41
pH of Urine	8.87±0.72	9.33±1.14	8.12±0.06	9.19±0.43	9.11±0.30	8.33±0.13	9.07±0.31	8.03±0.51	9.76±0.54
Stoney weight (g)	1.32±0.05	4.07±0.93	1.51±0.12	1.56±0.11	1.27±0.05	1.44±0.03	2.03±0.08	3.88±0.24	3.97±0.09

Mikroskopik Analiz

60

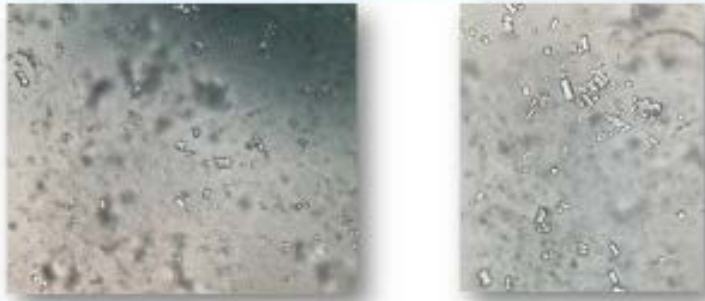


Figure 1. Microscopic view of urine samples (the original magnification is x 400)

Data are representative of 6 animals per group; NaOx administered animals
Arrow pointing the calcium oxalate crystals



V. opulus liyofilize ekstresinin önemli ölçüde antiürolitiatik etki gösterdiği belirlenmiştir.

Meteryel	CF	Cdt	D	I	H	O	F	C	Hc
NaOx	+++	+ / +++	++	+	-	- / +	+	+ / +++	-
LVO	+ / +++	++	++	+ / +++	+	+	+	+++	-
Cystone	-	-	-	-	-	-	-	-	-

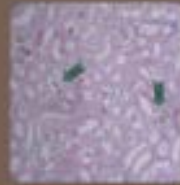
CF: kistal parçalan; Cdt: tübülerin kistik dilatasyonu; D: dejenerasyon; I: enflamasyon; H: hemoraj; O: ödem; F: fibroza; C: kapsül; Hc: hyalin ateroskleroz. LVO: Liyofilize *V. opulus* ekstresi; NaOx: Sodyum oksalat



Tedavi öncesi



Tedavi sonrası



Tedavi öncesi

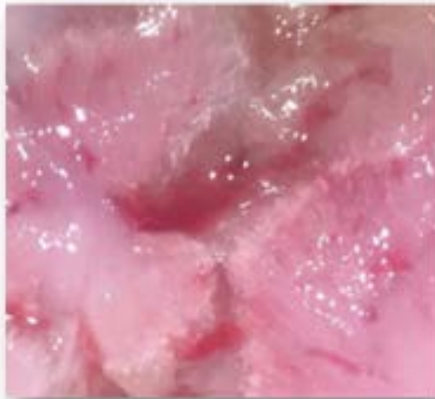


Tedavi sonrası

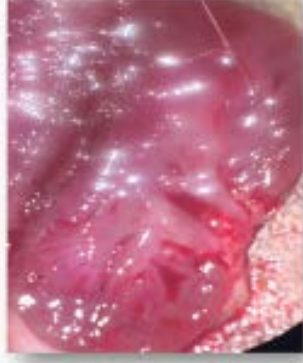
İlhan, M, Ergene, B, Sostar, I, Özbilgin, S, Saltan Çitoğlu, G, Demirel, M.A, Keleş, H, Altun, L, Kipeçi Akkol, E. (2014). Preliminary evaluation of antiarthritic activity of *Viburnum opulus* L. on sodium oxalate-induced uric acid rat model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014

Histopatolojik İnceleme

62



Macroscopic view of kidney samples
Data is representative of 6 animals per group; NaOx administered animals



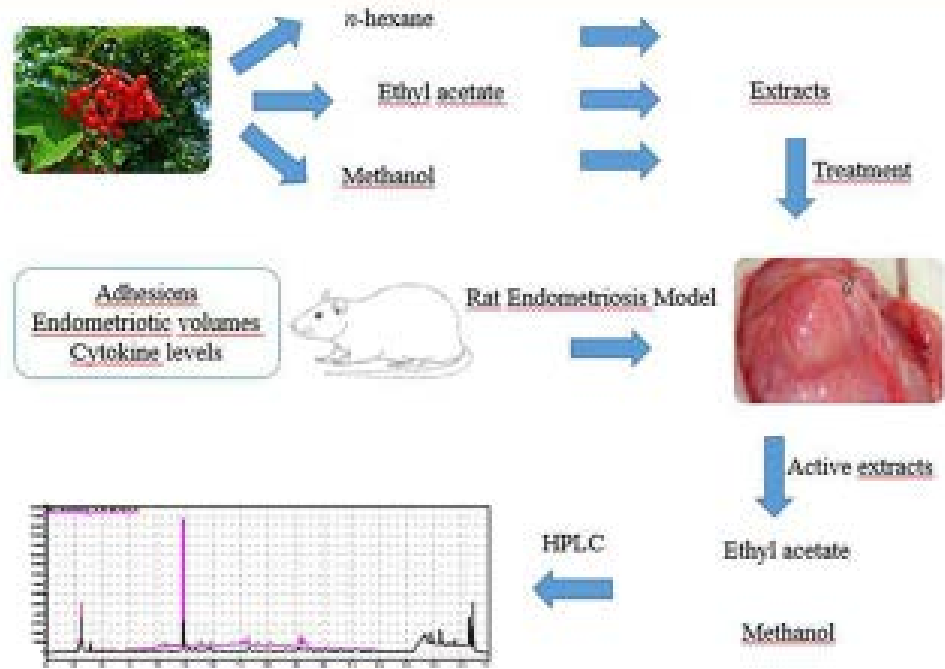
Macroscopic view of kidney samples
Data is representative of 6 animals per group

Antiuroolitik Aktivite

64



Sodyum oksalat nedenli böbrek taşı oluşturulmuş sıçanlarda gilaburu meyvelerinin böbrek taşı düşürücü etkisinin nedeninin; meyve suyunun diüretik etkisinin yanı sıra, oksalat ve serbest radikal üretimini inhibe edici etkisinden ileri gelebileceği sonucuna varıldı.



Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN, KONYA-2019 66





HERBAMED VİTAL A.Ş. ANKARA üniversitesi Teknoloji Geliştirme Bölgesi'nde 2015 yılı Ocak ayında kurulmuştur.

Sn. Abdullah YEŞİL
 Prof. Dr. H. Gülçin SALTAN İŞCAN
 Doç. Dr. Özlem BAHADIR ACIKARA
 Dr. Ecz. Burçin ERGENE ÖZ
 Dr. Ecz. Serkan ÖZBİLGİN



Klinik Çalışma

67

LM10-0: Medical expulsive therapy using Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) extract in patients with lower ureteral stones less than 10mm: A prospective randomized study
 Mehmet Akif ÖZ FİDAN¹, Tuğrul Karayazgan ÖZ FİDAN², Ergül Çiftçi ÖZ FİDAN³
 Health Sciences University, Istanbul, Turkey, and Istanbul University, Department of Urology, Istanbul, Turkey
 1) Health Sciences University, Istanbul, Turkey, and Istanbul University, Department of Urology, Istanbul, Turkey

Abstract
 Introduction: Lower ureter stones, the most common urological condition, affected by urologists in the emergency setting. Most of the stones are less than 10mm and have a spontaneous passage rate up to 50%. With conservative treatment (MET) the stone passage within the optimal period of 4 weeks is 40%. MET (Medical Expulsive Therapy) is being recommended to facilitate stone passage in cases where active stone removal is not indicated. In current guidelines, only α -blockers are recommended in the MET of ureteral stones. However, α -blockers have several side-effects. Many studies have shown that Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) has antilithiatic and antispasmodic effects. We carried out a prospective randomized study to evaluate the efficacy of Ciliaburu extract as a MET for lower ureteral stones ≤ 5 mm and ≤ 10 mm.

Methods
 Patients who were diagnosed with non-contrast computed tomography (NCCT) as unilateral ureteral stone between 5-10mm were enrolled into the study. Eligible patients were randomized into two groups. The first group received Ciliaburu extract 400mg/day and diclofenac 100mg/day on demand up to 4 weeks. The control group received only diclofenac on demand. All patients were followed with weekly kidney-urinary-bladder (KUB) x-ray. At the end of 4 weeks, the stone status was confirmed with NCCT. The endpoint was expulsion of the stone or treatment with ureteroscopic stone removal (URS) or extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) after 4 weeks. Expulsion rate, mean expulsion time, emergency room admitting, side effects, need for analgesia and need for treatment with URS or ESWL were recorded and statistically compared.

Results
 Among 60 patients, 30 patients in Ciliaburu group and 30 patients in the control group completed the study and were taken to the evaluation. There were no difference in age, gender, stone size and stone location between the two groups. In Ciliaburu group spontaneous passage rate was higher. The time of hospital stay, the total emergency room admission was lower and the need for treatment with URS/ESWL was lower compared to the control (Table 1). Both groups were comparable in terms of complications including side effects.

Parameter	Ciliaburu (n=30)	Control (n=30)	P-value
Age (years)	45.2 ± 12.1	46.1 ± 11.8	0.85
Gender (M/F)	22/8	21/9	0.92
Stone size (mm)	6.5 ± 2.3	6.8 ± 2.1	0.78
Stone location	18/12	19/11	0.95
Spontaneous passage rate (%)	70	40	0.01
Mean expulsion time (days)	12.5 ± 3.2	18.7 ± 4.5	0.02
Emergency room admission	15	25	0.03
Need for URS/ESWL	5	15	0.04
Side effects	2	3	0.65

Conclusion
 The present study found that MET using Ciliaburu extract was significantly effective in facilitating the ureteral stone spontaneous passage and with less hospital stays. It was safe and well tolerated by the patients. The optimum extract dose for a month still needs to be determined.

References
 1. Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) extract in patients with lower ureteral stones: A prospective randomized study. *Urology* 2018; 112: 112-117.
 2. Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) extract in patients with lower ureteral stones: A prospective randomized study. *Urology* 2018; 112: 112-117.
 3. Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) extract in patients with lower ureteral stones: A prospective randomized study. *Urology* 2018; 112: 112-117.
 4. Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) extract in patients with lower ureteral stones: A prospective randomized study. *Urology* 2018; 112: 112-117.
 5. Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) extract in patients with lower ureteral stones: A prospective randomized study. *Urology* 2018; 112: 112-117.
 6. Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) extract in patients with lower ureteral stones: A prospective randomized study. *Urology* 2018; 112: 112-117.
 7. Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) extract in patients with lower ureteral stones: A prospective randomized study. *Urology* 2018; 112: 112-117.
 8. Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) extract in patients with lower ureteral stones: A prospective randomized study. *Urology* 2018; 112: 112-117.
 9. Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) extract in patients with lower ureteral stones: A prospective randomized study. *Urology* 2018; 112: 112-117.
 10. Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) extract in patients with lower ureteral stones: A prospective randomized study. *Urology* 2018; 112: 112-117.

Klinik Çalışma

68

Journal of Urology
 Volume 191, Supplement 5, September 2014
 © 2014 American Urological Association
 DOI: 10.1097/JU.0000000000000111

LM10-0: Medical expulsive therapy using Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) extract in patients with lower ureteral stones less than 10mm: A prospective randomized study
 M. Akif ÖZ FİDAN¹, Tuğrul Karayazgan ÖZ FİDAN², Ergül Çiftçi ÖZ FİDAN³
 Health Sciences University, Istanbul, Turkey, and Istanbul University, Department of Urology, Istanbul, Turkey

Introduction & Objective: Most of the urinary stones are less than 5mm and have a high spontaneous passage rate with conservative treatment only. For stones between 5-10mm, the estimated spontaneous passage rate is 47%. Medical expulsive therapy (MET) is being recommended to facilitate stone passage in cases where active stone removal is not indicated. In current guidelines on urolithiasis, only α -blockers are recommended in the MET of ureteral stones ≥ 5 mm. However, α -blockers have several side-effects. Many studies have shown that Ciliaburu (*Viburnum opulus L.*) has antilithiatic and antispasmodic effects. We carried out a prospective randomized study to evaluate the efficacy of Ciliaburu extract as a MET for lower ureteral stones ≤ 5 mm and ≤ 10 mm.

Methods: Patients who diagnosed with non-contrast computed tomography (NCCT) as unilateral ureteral stone between 5-10mm were enrolled into the study. Eligible patients were randomized into two groups. The first group received Ciliaburu extract 400mg/day and diclofenac 100mg/day on demand up to 4 weeks. The control group received only diclofenac on demand. All patients were followed with weekly kidney-urinary-bladder (KUB) x-ray. At the end of 4 weeks, the stone status was confirmed with NCCT. The endpoint was expulsion of the stone or treatment with ureteroscopic stone removal (URS) or extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) after 4 weeks. Expulsion rate, mean expulsion time, emergency room admitting, side effects, need for analgesia and need for treatment with URS or ESWL were recorded and statistically compared.



SONUÇ

70

- Bitkisel drogların etkinlik ve güvenilirliği uzun süreli kullanımlarına dayanmaktadır.
- Son yıllarda kimyasal içeriği iyi bilinen droglarda randomize ve çift kör klinik çalışmalara ağırlık verildiği görülmektedir.
- Bitkisel ürünlerde bulunan kimyasal bileşiklerin teşhis ve tayini, bu bileşenler ile bitkinin biyolojik etkisinin ilişkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır.

SONUÇ

71

- Bitkisel ilaç ve bitkisel ilaç preparatlarının kontrolüne izin vermek için gereken prosedür konvansiyonel ilaçlardan daha fazla kriteri içermektedir.
- Avrupa Komisyonu Uygulama Direktifleri 2001/83/EC ve değiştirilmiş haliyle 2001/82/EC bitkisel ilaçlar için de geçerlidir.

SONUÇ



72

- Bitkisel ürünlerin uzun süreli kullanımları bu ürünleri etkin ve güvenilir kılmakta ise de gelişmiş ülkelerde ürünlerin toksik/yan etkileri konusunda endişe vardır.
- Standardizasyon konusunda **Avrupa Ülkeleri**, güvenlik konusunda ise **ABD** lider konumda olan ülkeler.
- Özellikle Asya'daki üreticiler bu ürünler ile ilgili endişeleri ürünlerin **safliğini kanıtlayarak** gidermeye çalışmaktadır. Bu konuda Hindistan, Güney Doğu Asya ülkeleri arasında Farmakope standartlarını ve mevcut regülasyonları geliştirme konusunda önderlik yapmaktadır.

İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER

74



Kaynaklar

73

- Gülcin Saltan İşcan, Kamuran İleri, Bitkisel ürünlerde fitofarmakovijilans, Türkiye Klinikleri, Veterinary Sciences, 86-88, 2018.
- Niharika Sahoo, Padmavati Manchikanti, Satyahari Day, Herbal drugs and regulation, Fitoterapia, 81, 462-71, 2010.
- Wieland Peschel, The use of community herbal monographs to facilitate registrations and authorizations of herbal medicinal products in the European Union 2004-2012, Journal of Ethnopharmacology, 158, 47-486, 204.
- Olavi Pelkonen, Qihe Xu, Tai- Ping Fan, Why is research on herbal medicinal products important and how can we prove its quality, Journal of Traditional and Complementary Medicine, 4 (1), 1-7, 2014.
- Tuula Heinonen, Wilhelm Gus, Cross matching observations on toxicological and clinical data for the assesment of tolerability and safety of Ginkgo biloba leaf extract, Toxicology, 2014.

2. OTURUM

2. OTURUM



İşbirliklere Örnekler ve Öneriler

1. Ankara Kalkınma Ajansı ile
2. Bilim Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı ve Keymen ile
3. Sağlık Bakanlığı ve İlko ile
4. Kalkınma Bakanlığı ile
5. TANAP ile
6. Öneriler

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi İlaç ve Kozmetik AR-GE ve Kalite Kontrol Laboratuvarı'nın Kurulması (HÜNİKAL)

Ankara Kalkınma Ajansı
"İleri teknolojilerde ihracat
odaklı kalkınma mali
destek programı (İLTEK)"
24 Mart 2014- Başvuru



TR51/14/İLTEK/0068
18 Haziran 2014- Kabul edildi
Proje bütçesi **816.000 TL**
Ankara Kalkınma Ajansı ve H.Ü. BAB eş finansmanı

HÜNİKAL'in Açılışı (15 Ocak 2015)

- AKA ve BAP eş finansmanlı proje tamamlandı.



www.hunikal.hacettepe.edu.tr



- MİKTAR TAYİNLERİ
- İÇERİK TEKDÜZELİĞİ
- SAFLIK VE TEŞHİS KONTROLLERİ
- NEM TAYİNİ
- FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI
- KOZMETİK ÜRÜN ANALİZLERİ
- MİKROBİYOLOJİK KONTROLLER
- BİYOTEKNOLOJİK ve BİYOBENZER ÜRÜN ANALİZLERİ
- RADYOFARMAŞÖTİK ÜRÜN ANALİZ VE KONTROLLERİ
- TIBBİ GEREÇLERE UYGULANAN BİYOLOJİK TESTLER
- SU ANALİZLERİ
- GLUKOMETRE ÇİHAZLARININ VERİFİKASYONU
- EĞİTİM
- TIBBİ BİTKİSEL ÜRÜN ANALİZLERİ
- DANIŞMANLIK
- AR-GE ve ÜR-GE ÇALIŞMALARI

Tanıtım broşürü





Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
İlaç ve Kozmetik Araştırma, Geliştirme ve Kalite Kontrol
00160 Sıhhiye - Ankara
 T: 0 312 368 20 20 F: 0 312 368 20 19
 E: hünikal@hacettepe.edu.tr - eczacilik@hacettepe.edu.tr
www.hunikal.hacettepe.edu.tr





Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
İlaç ve Kozmetik Araştırma, Geliştirme ve Kalite Kontrol
Laboratuvarı (HÜNİKAL)



Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
 İlaç ve Kozmetik Araştırma, Geliştirme ve Kalite Kontrol
 00160 Sıhhiye - Ankara
 Telefon: 0 312 368 20 19 Faks: 0 312 368 20 19
 E-Posta: hunc@hacettepe.edu.tr - eczacilik@hacettepe.edu.tr
www.hunikal.hacettepe.edu.tr




HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ İLAÇ ve KOZMETİK ARAŞTIRMA GELİŞTİRME ve KALİTE KONTROL LABORATUVARI

<div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">HAM MADDE ANALİZLERİ</div> <p>Farmakope monografi tabanlı yapısal, netlik kontrolü, fizikokimyasal testler, potansiyel, kalıtsızlık, kalite kontrolü, ağır metaller</p> <div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">KOMPARATİF İLAÇ ANALİZLERİ</div> <p>İçerik tek ölçümlü, eşitlik, testler kontrolü, stabilite analizleri</p> <div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">BİYOTEKNOLOJİK ve BİYOBENZER ÜRÜN ANALİZLERİ</div> <p>Potansiyel, saflik tayini, ilgili potansiyel analizler, toplam protein miktarı, kalite kontrolü (Zenginlik ölçümü ve antibiyotik)</p> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">RADYOFARMAŞÖTİK ÜRÜN ANALİZLERİ</div> <p>Kalite kontrol analizleri, stabilite çalışmalarları, radyasyonla stabilizasyon çalışmalarları</p> <div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">TIBBİ BİTKİSEL ÜRÜN ANALİZLERİ</div> <p>Farmakope analizleri, kalite kontrolü, etkin madde ve miktar, mikrop miktar tayini, yabancı bulaşık aramaları, fizyolojik çalışmalar</p>	<div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">TIBBİ GEREÇLERE UYGULANAN BİYOLOJİK TESTLER</div> <p>Projeleme, in vitro ve in vivo sterilizasyon ve in vitro sterilitate testi, implantasyon testi</p> <div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">BİYOKİMYASAL TESTLER</div> <p>Aktifite testleri (antibiyotikler, antiparazitik ilaçlar, serolojikler), mikrobiyolojik analizler, immünoanalizler, radikal ölçümler, hormon testleri (jiradilogen, FSH), kalite kontrolü, gönüllü testler</p> <div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">TOXİKOLOJİK TESTLER</div> <p>Sistemik (akut) toksisite, akut toksisite, genotoksikite, akut toksisite</p> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">MİKROBİYOLOJİK KONTROLLER</div> <p>Bakteriyel mutasyonlar, antibiyotik direnç testleri, biyomedikal cihaz analizleri, yüksek kalite ve hijyen kontrolü</p> <div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">SU ANALİZLERİ</div> <p>Harcama testleri (potansiyel tayini ve stabilite analizleri)</p>	<div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI</div> <p>Ön formülasyonlar, arınma testleri ve geliştirme, kalite kontrolü (potansiyel, kalite, stabilite vs.)</p> <div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">AR-GE ve ÜR-GE ÇALIŞMALARI</div> <p>Formülasyon çalışmalarları (ön formülasyonlar, arınma testleri ve geliştirme, analitik potansiyel geliştirme ve validasyon)</p> <div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">EĞİTİM ve DANIŞMANLIK</div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">KOZMETİK ÜRÜN ANALİZLERİ</div> <p>Fiziksel ve kimyasal testler, ağır metal analizleri, mikrobiyolojik testler, in vitro sterilitate testleri, in vitro aktif inaktivasyon testleri, in vitro aktif koruyucu testler, stabilite çalışmalarları</p> <div style="background-color: #f08080; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">GLUKOMETRE ÇİHAZLARININ VERİFİKASYONU</div>
---	---	---

Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından Yetkilendirme



Hacettepe Üniversitesi Aşı AR-GE Laboratuvarı'nın Kurulması

Uluslararası kalite standartlarında ülkemizde
"Aşı Ar-Ge" si için gerekli altyapıyı oluşturmak



Bakteri ve virüs aşıları
(HepA, Td, HBsAg)
üretmek

Türkiye’de bir ilk... TİTCK Analiz Yetki Belgesi



Biyoyoumluluk çalışmaları dahil 4 test için yetkilendirme

Ar-Ge'nin yürütüldüğü kurum:
Hacettepe Üniversitesi (HÜ)



Proje ortağı firma:
Keymen İlaç San ve Tic. A.Ş.



Finansmanını nasıl gerçekleştirdik?

- “Aşı geliştirme ve analiz çalışmaları”

H.Ü. BAP Altyapı projesi (3088)

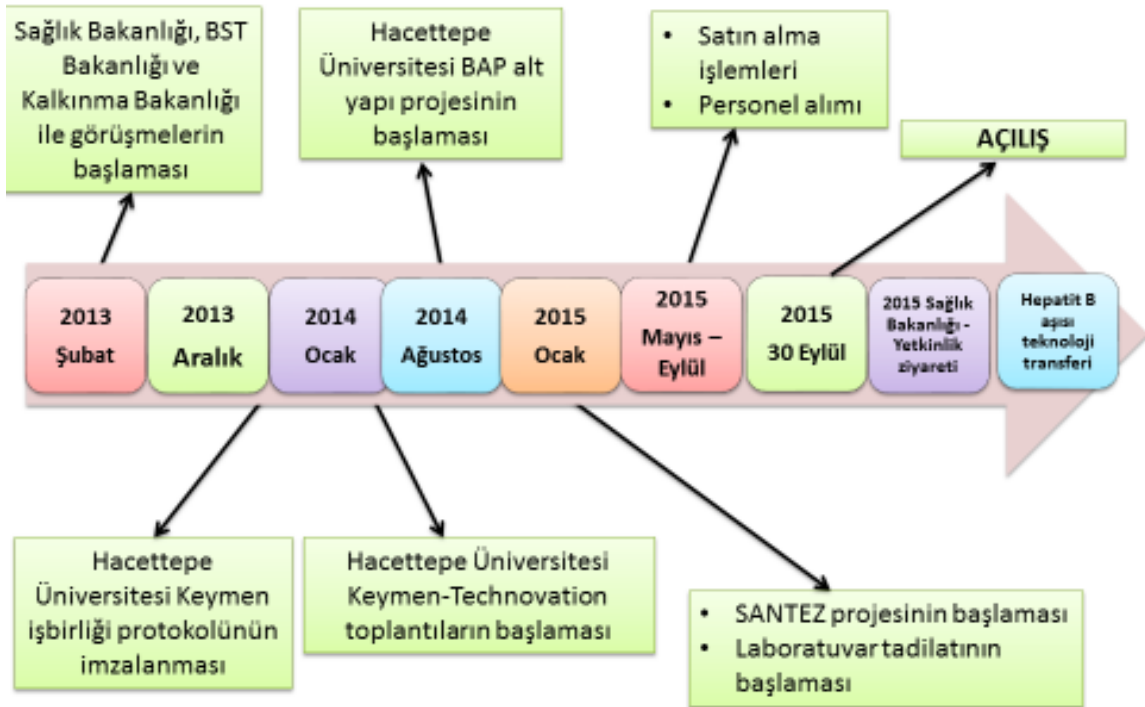
BAB Aşı ARGE altyapı kurulumu: 1.050.000 TL

- “Yerli aşı geliştirme ve analiz çalışmaları”

T.C. Bilim Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı

SANTEZ-projesi (0687.STZ.2014)

SAN-TEZ Aşı ARGE altyapı kurulumu: 2.618.844 TL



Aşı Ar-Ge Lab. Açılışı (30 Eylül 2015)



Hacettepe Üniversitesi Aşı Ar-Ge Laboratuvarı (BSL-2)

- Aşı Ar-Ge ve üretim tesisi kurulumunda deneyimli uluslararası bir danışman firma eşliğinde kurulmuştur.
- Hepatit B aşısının teknoloji transferi uluslararası bir firma eşliğinde gerçekleştirilmiştir.

Morfin Tabletlerin Türkiye’de Geliştirilmesi ve Üretilmesi

Türkiye’de Opioid Kullanımı

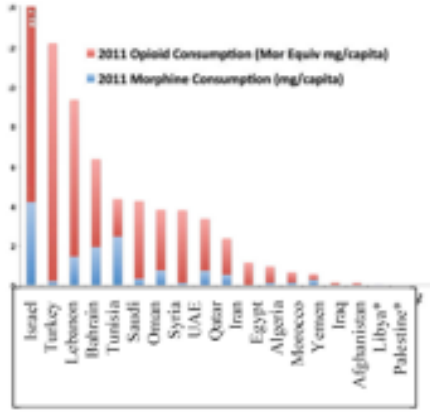


Figure 1: Rank order of opioid consumption 1 (morphine Equivalence, mg/capita) for surveyed Middle East countries. Opioids included: fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, pethidine²

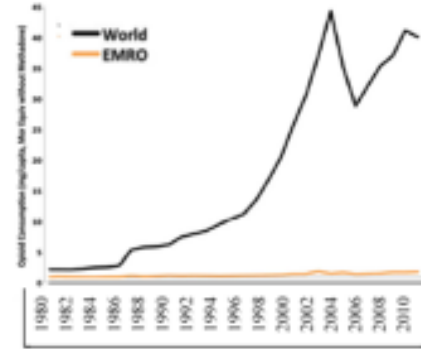


Figure 2: Comparison of opioid consumption (mg/capita) of morphine equivalence without methadone) for the world versus the Middle East Regional Organization (EMRO) countries from 1980 to 2010².

Morfin Tablet Üretilme Girişimi

- SB Kanser Dairesi, TİTCK, Hacettepe Üniversitesi
- Eczacılık Fakültesi, İLKO İlaç ile 2013 yılında ilk toplantı
- İşbirliği ile yerli morfin tabletlerin üretimi

İlaç	Özellik
Morfin MIR 15 mg	Oral, Hızlı Salınım
Morfin MIR 30 mg	Oral, Hızlı Salınım
Morfin MCR 15 mg	Oral, Yavaş Salınım
Morfin MCR 30 mg	Oral, Yavaş Salınım
Morfin MCR 60 mg	Oral, Yavaş Salınım
Morfin MCR 100 mg	Oral, Yavaş Salınım

Hacettepe Üniversitesi – İlko İlaç Protokolü



- 2013 yılında: “Morfin tabletlerin geliştirilmesi, üretilmesi ve ruhsatlandırılmasında” işbirliği yapılmasına ilişkin protokol imzalandı.
- **İLKO: Sosyal Sorumluluk Projesi**

Yerli Morfin Tabletlerin Geliştirilmesi

- Bolvadin Afyon Alkaloidleri Fabrikası
Morfin etken maddesi (pharmaceutical grade)



Yerli Morfin Tabletlerin Geliştirilmesi

- İlko Ar-Ge Merkezinde ön-formülasyon ve formülasyonunun geliştirilmesi
- BE çalışmaları için “Referans Ürünün” TEB’den getirilmesi
- BE çalışmalarının tamamlanması

Yerli Morfin Tabletlerin Üretilmesi ve Ruhsatlandırılması

- 9 ay içerisinde çalışmaların tamamlanması
- Ruhsat başvuru dosyasının TİTCK sunumu

- 16 Aralık 2014 tarihinde

Morfia 15 ve 30 mg/30 Tb ruhsatlandırılması

Sağlık Bakanlığı THSK Teşvik Ödülü



Eczacılık Fakültesi ve İLKO İlaç

“Hemen Salım Sağlayan ve Kontrollü Salım Sağlayan Morfin Sülfat Tabletlerin Formülasyonlarının Türkiye’de Geliştirilip Ruhsatlandırılması”

(1 Nisan 2015)

22 Şubat 2016 da SGK Geri Ödeme Listesine girmesi



Türkiye'deki Mevcut Durum

- Ülkemizde Faz 1 ve BY/BE alanında faaliyet gösteren İKU Merkezleri'nin sayısı oldukça az ve doluluk oranları yüksektir.
- Sıra bekleniyor
- Zaman kaybı
- Ruhsatlandırma sürecinde uzama
- Türkiye'den kaçış

BY/BE ve Faz I Klinik İlaç Araştırma Birimi Kurulması

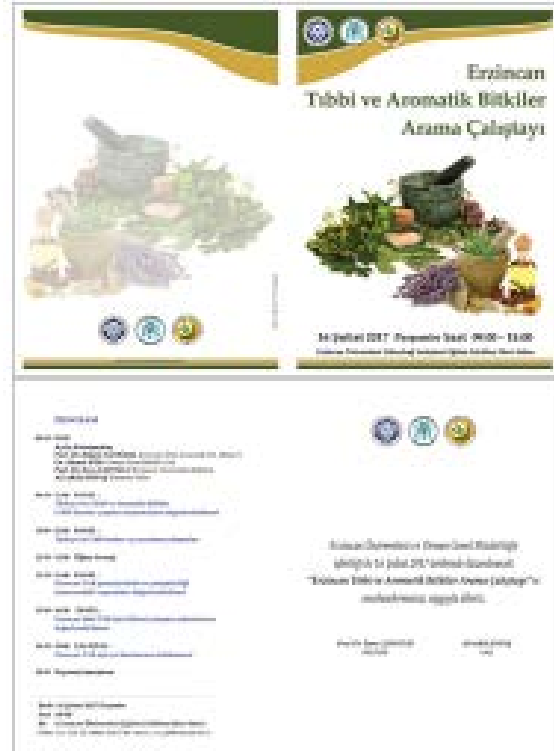
- Hacettepe Üniversitesi- Novagenix ile birlikte Faz I Klinik İlaç Araştırma Merkezi kurulması ve faaliyete geçirilmesi
- **Merkezde yürütülmesi planlanan faaliyetler:**
 - Faz I klinik ilaç araştırmaları (Konvansiyonel, biyoteknolojik/biyobenzer ilaçlar ve aşılar)
 - Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik çalışmaları

Erzincan Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin Kurulması



Erzincan Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Arama Çalıştayı

16 Şubat 2017 Perşembe Saat 09.00 - 18.00
Erzincan Üniversitesi Yabancı Dil ve Yabancı Dil Öğretmenliği Fakültesi Mavi Salon
İletişim : Doç. Fak. Tel: 041440 224 9344 - e-posta : erz_tbbk@erdincanuniv.edu.tr



Erzincan Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Arama Çalıştayı

16 Şubat 2017 Perşembe Saat 09.00 - 18.00
Erzincan Üniversitesi Yabancı Dil ve Yabancı Dil Öğretmenliği Fakültesi Mavi Salon

Organizatörler:
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA

Organizatörler:
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA
Doç. Dr. Mustafa Kemal ÇETİNKAYA

TAB Çalıştay Kitabının Hazırlanması ve Dağıtımı



Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin Kurulması

ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Uygulama ve Araştırma Merkezi
Kuruluş Kararı

1. AMAÇ
Bu kararın amacı, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin kurulmasını, görevlerini, yetkilerini ve çalışma alanlarını belirlemektir.

2. KURULUŞUN GÖREVLERİ
Merkezin görevleri aşağıdaki gibidir:
a) Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin yetiştirilmesini sağlamak.
b) Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin kimyasal analizini yapmak.
c) Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin farmakolojik etkilerini araştırmak.
d) Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin geleneksel kullanım alanlarını belirlemek.
e) Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin kalite kontrolünü sağlamak.
f) Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin pazarlama ve dağıtımını sağlamak.

3. KURULUŞUN YERİ
Merkezin kurulacağı yer, Üniversite Kampüsü içerisindeki boş alanlardır.

4. KURULUŞUN KURUCULARI
Merkezin kurucuları, Üniversite Rektörü, Sağlık Fakültesi Dekanı ve Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Uygulama ve Araştırma Merkezi Başkanı olacaktır.

5. KURULUŞUN BÜYÜK KURULU
Merkezin büyük kurulu, Üniversite Rektörü başkanlığında, Sağlık Fakültesi Dekanı, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Uygulama ve Araştırma Merkezi Başkanı ve diğer üyelerden oluşacaktır.

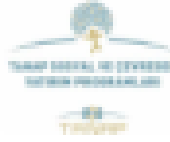
6. KURULUŞUN BÜTÇESİ
Merkezin bütçesi, Üniversite bütçesinden ayrılmıştır.

7. KURULUŞUN YÜRÜRLÜK SÜRESİ
Bu kararın yürürlük süresi, kararın kabul edildiği tarihten itibaren geçerlidir.



TANAP Projesinin Hazırlanması

TANAP SEİP DOĞRUDAN HİBE FONLAMA MEKANİZMASI



SOSYAL VE ÇEVRESEL YATIRIM PROGRAMLARI (SEİP)

DOĞRUDAN HİBE FONLAMA MEKANİZMASI

EK I: ORTA ÖLÇEKLİ HİBE BAŞVURU FORMU

TANAP/2017/01/DG

Sözleşme Makamı: TANAP DOĞALGAZ İLETİM A.Ş.

Son Başvuru Tarihi: 20/04/2017

Proje'nin Adı:	ERZİNCAN TIBBİ VE AROMATİK BİTKİLERİNİN YEREL EKONOMİYE KAZANDIRILMASI	
Başvun (Sosyal veya Çevresel):	<input type="checkbox"/> Sosyal	<input checked="" type="checkbox"/> Çevresel
Proje'nin Uygulama Yer(ler)i:	Erzincan Merkez, Çayırcı, Otuzbeş, Refahiye, Tercan İlçeleri	
Başvuru Sahabının Adı:	Prof. Dr. İlyas ÇAMOĞLU	
	Doğuş NO	C01-EM/00442

[\(Form kullanımı için\)](#)

ÖNEMLİ NOT

Formu dikkatle okuyunuz ve doldurunuz. Eksiklikler sonradan tamamlanamaz. Herhangi bir bilgi veya belgeyi eksik olması halinde başvurularuz reddedilecektir. Sözleşme makamı gerekli görüldüğü takdirde ilave doküman talebinde bulunabilir.



Öneriler

- 1. Pre-klinik ilaç araştırmalarının** yapılabileceği İyi Laboratuvar Uygulamaları sertifikasına sahip laboratuvarın kurulması (ilaç endüstrisi işbirlikleri ile).
- 2. Klinik ilaç araştırmalar birimleri kurulması**
 - Hematoloji Klinik Araştırma Birimi
 - Onkoloji Klinik Araştırma Birimi
 - Kardiyoloji Klinik Araştırma Birimi (ilaç endüstrisi işbirlikleri ile)
- 3. Ar-Ge Merkezlerin kurulması** (ilaç endüstrisi işbirlikleri ile)
 - Yetim ilaç
 - Biyoteknolojik ilaç



Muhtaç olduğun kudret, damarlarındaki asil kanda mevcuttur !

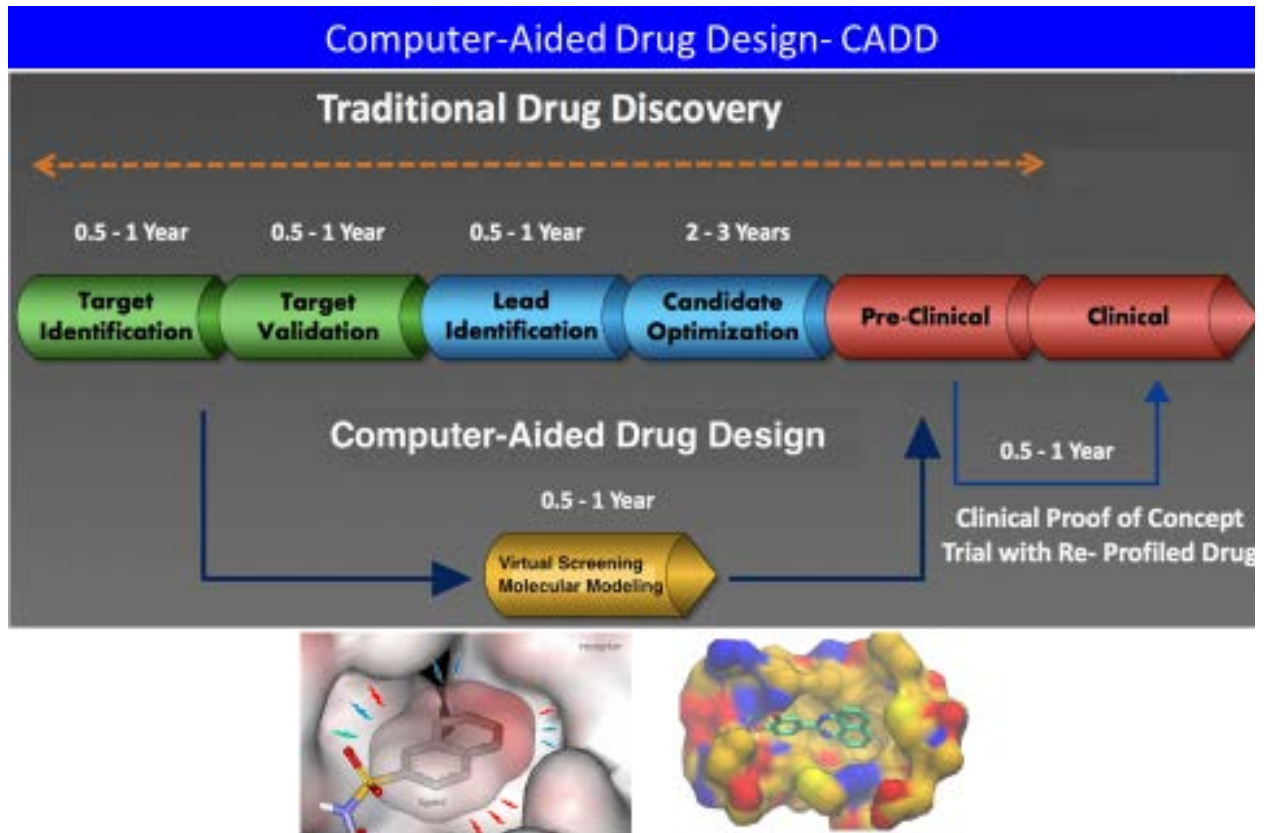
*Mustafa Kemal Atatürk
20 Ekim 1927*

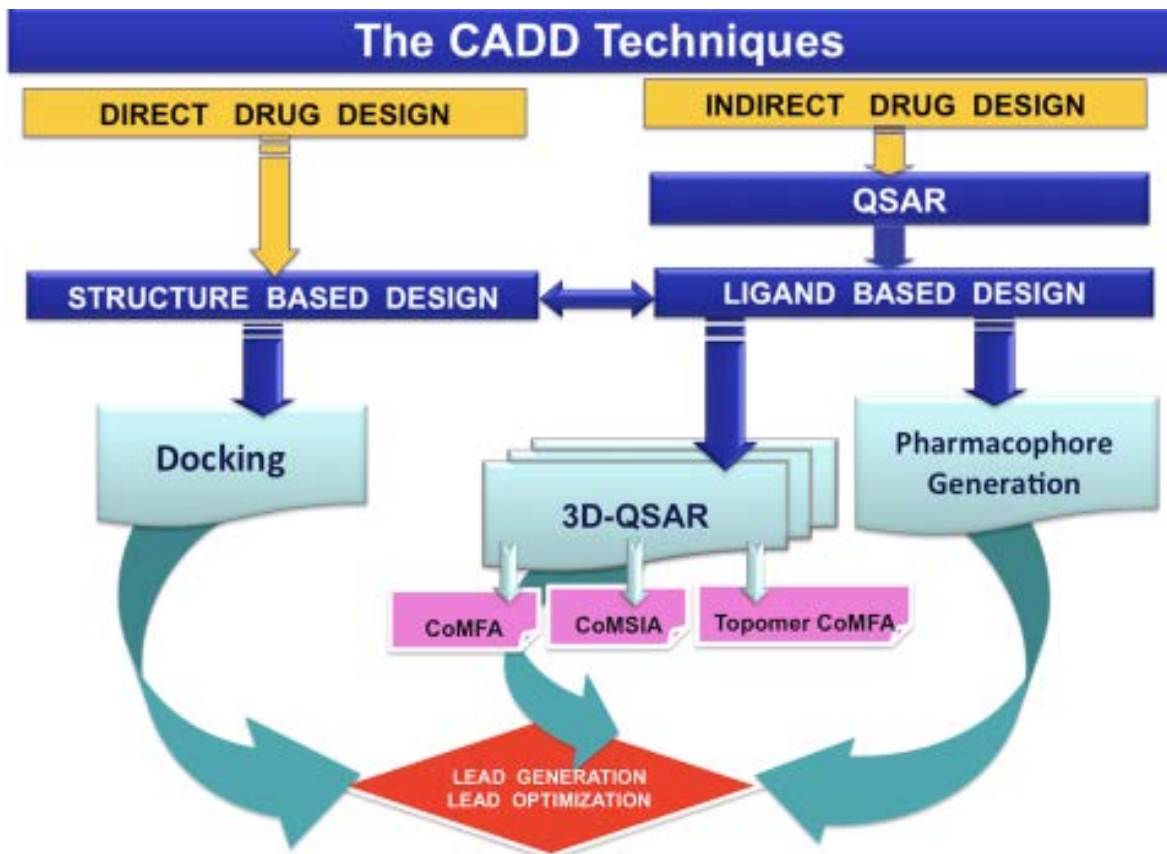
Teşekkür ederim.

2. SUNUM: Prof. Dr. Serdar DURDAĞI

(Bahçeşehir Üniv. Tıp Fak. Öğr. Üyesi)

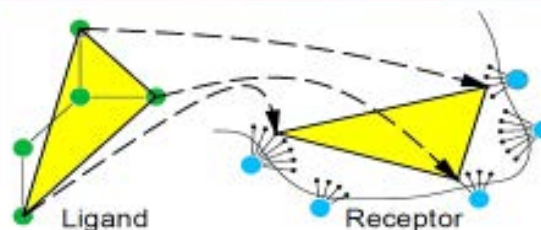
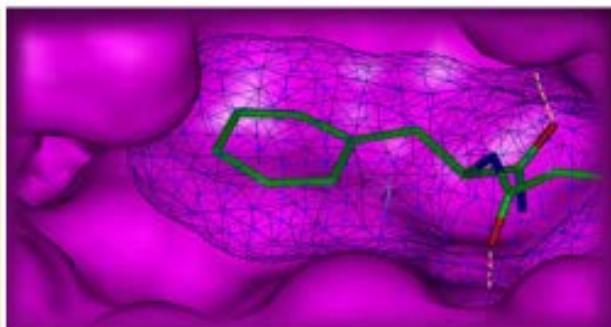
"Doğal Kaynaklardan İlaç Eldesinde Bilgisayar Destekli Tasarım Yöntemlerinin Kullanımı"





Molecular Docking

- Docking is an energy-based operation for exploring the binding modes of two interacting molecules. (e.g., protein/ligand; protein/protein docking)
- A docking procedure is used as guide to identify the preferred orientation of a ligand interacting with macromolecule.
- The ligand can accommodate small conformational changes to avoid steric clashes and produce favorable interactions with target.



$$\Delta G_{bind} = \Delta G_0 + \Delta G_{H-bonds} \sum_{H-bonds} f(\Delta r, \Delta \alpha) + \Delta G_{ionic} \sum_{ionic} f(\Delta r, \Delta \alpha) + \Delta G_{arom} \sum_{arom} f(\Delta r, \Delta \alpha) +$$

$$\Delta G_{lipo} \sum_{lipo} |A_{lipo}| + \Delta G_{rot} N_{rot}$$

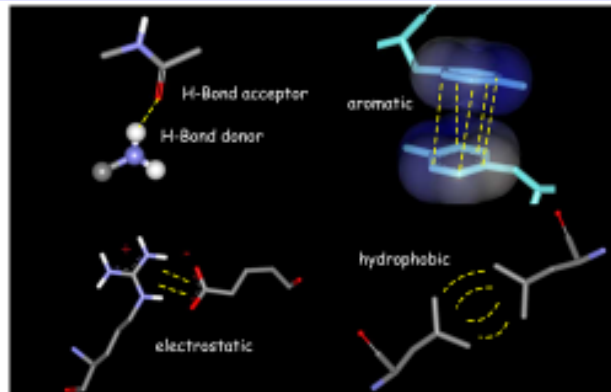
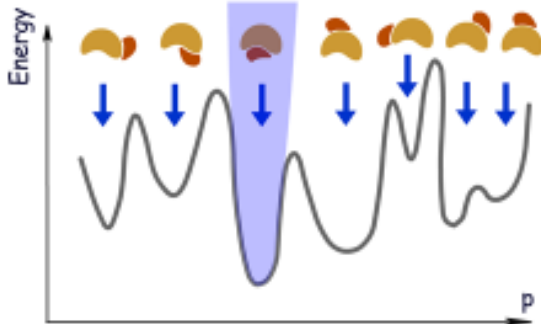
Molecular Docking

Molecular Complementary

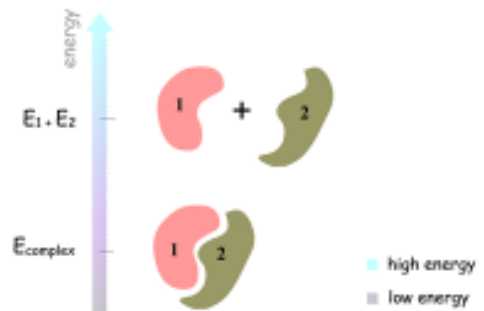
Shape complementarity



Chemical complementarity



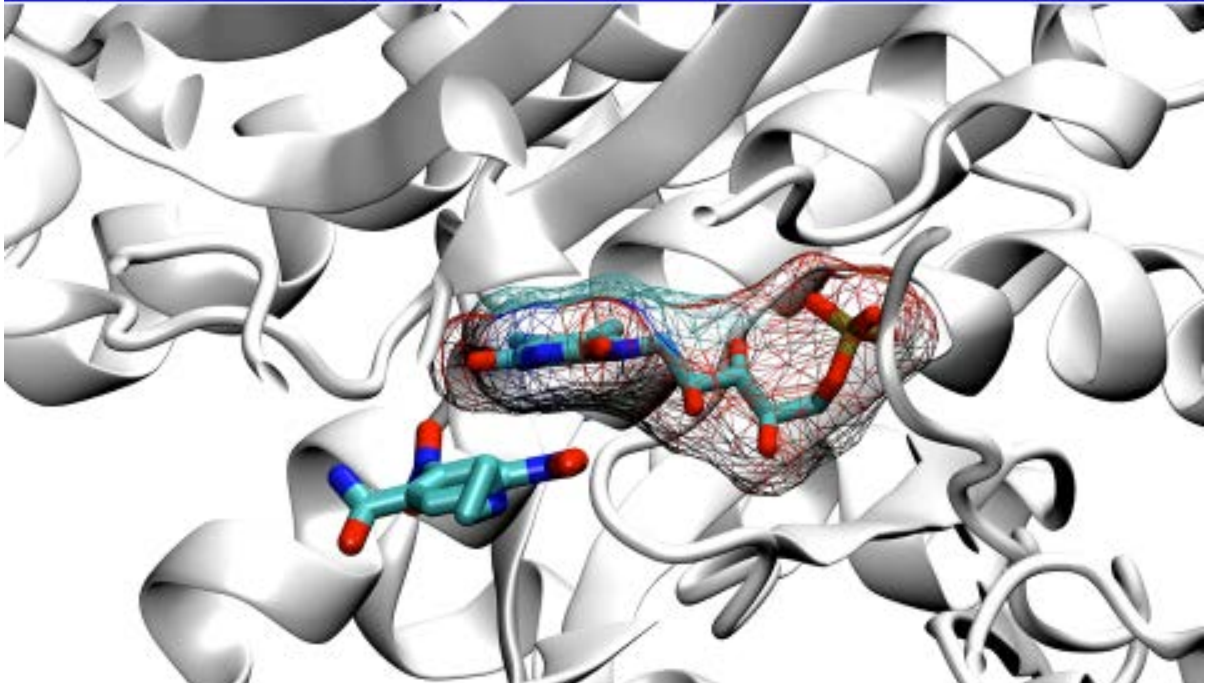
Energy is measured by "scoring function"



$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{\text{B}} + \Delta G_{\text{R bonds}} \sum_{\text{R bonds}} f(\Delta r, \Delta \alpha) + \Delta G_{\text{nonR}} \sum_{\text{nonR}} f(\Delta r, \Delta \alpha) + \Delta G_{\text{con}} \sum_{\text{con}} f(\Delta r, \Delta \alpha) +$$

$$\Delta G_{\text{spo}} \sum_{\text{spo}} |A_{\text{spo}}| + \Delta G_{\text{rot}} N_{\text{rot}}$$

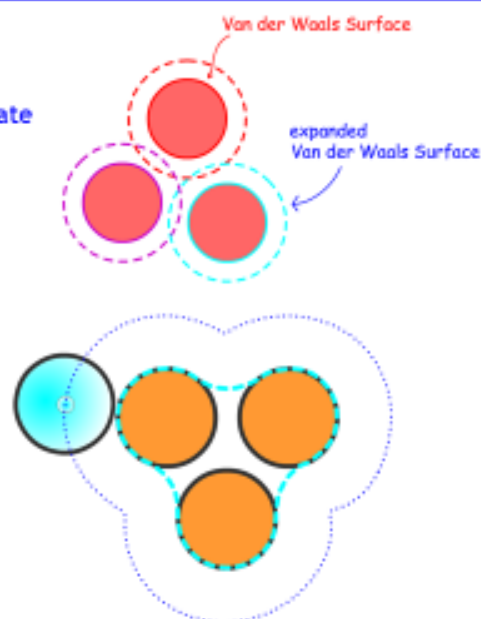
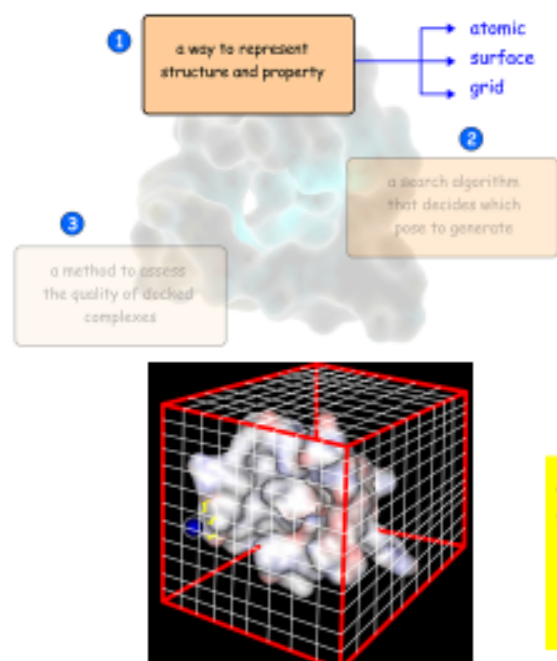
Molecular Docking



Molecular Docking

Three Components of Docking Software

1. A way to represent structure and property
2. A search algorithm that decides which pose to generate
3. A method to assess the quality of docked complexes



Molecules can be represented by their surface or preferably by their so-called "solvent accessible surface-SAS".

SAS is kind of expanded vdW surface

Computational Approach to Protein Dynamics

- Although the variety of the 3D architectures (i.e., folds) results in versatile functions, the static arrangement of amino acids cannot fulfill even the simplest biological activity.
- Proteins are not rigid, all atoms move around their equilibrium positions due to **thermal energy**. Protein motions could be local or collective and cover a wide range of timescale from **femto-second to second**.
- Local motions allow the selection of different side chain conformers (rotamers), which are optimal for binding of chemical conversion of the substrate.

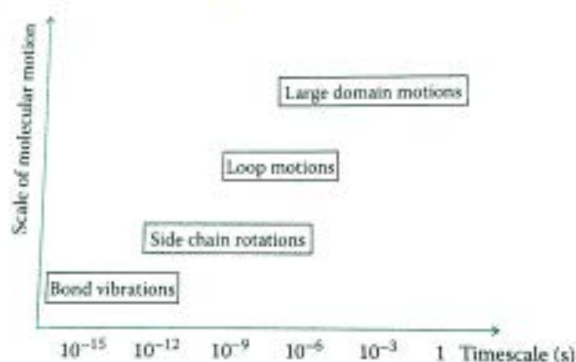
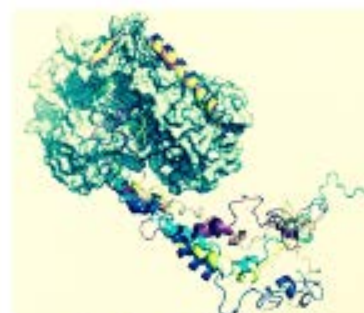
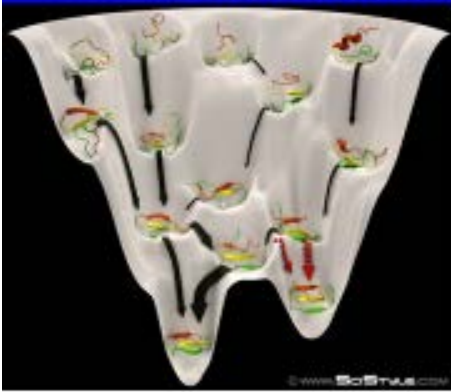


Figure 1.1 Timescales of molecular motions. Formation of individual secondary structure elements is on μs timescale, while folding of whole protein structures is on μs - ms timescale.



Conformational ensemble of p27Kip1 as bound to the Cdk-cyclin complex as determined by NMR and SAXS.

Computational Approach to Protein Dynamics



Static and/or average structures may not be representative of conformations critical to function!

Function from static structure?



Dynamics necessary for function



Computational Approach to Protein Dynamics



Snapshots

Molecular Dynamics: Time dependent integration of classical equations of motion for molecular systems.

$$F = -\frac{\partial U}{\partial x}$$

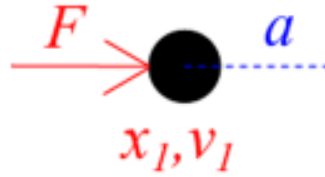
$$F = ma$$

$$a = \frac{v_2 - v_1}{\partial t}$$

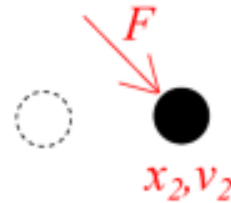
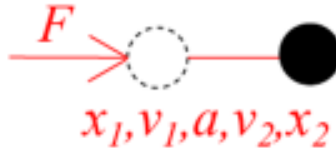
$$v = \frac{x_2 - x_1}{\partial t}$$

$$E = U + K$$

$$\partial t = 2 \text{ fs}$$

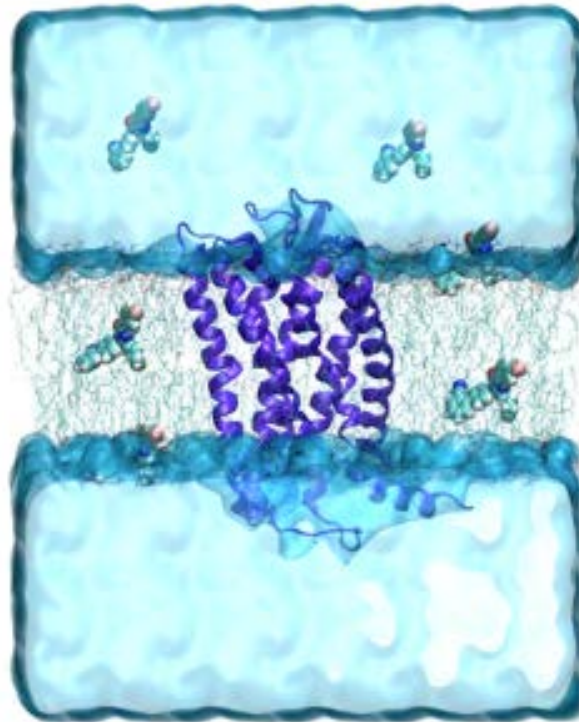


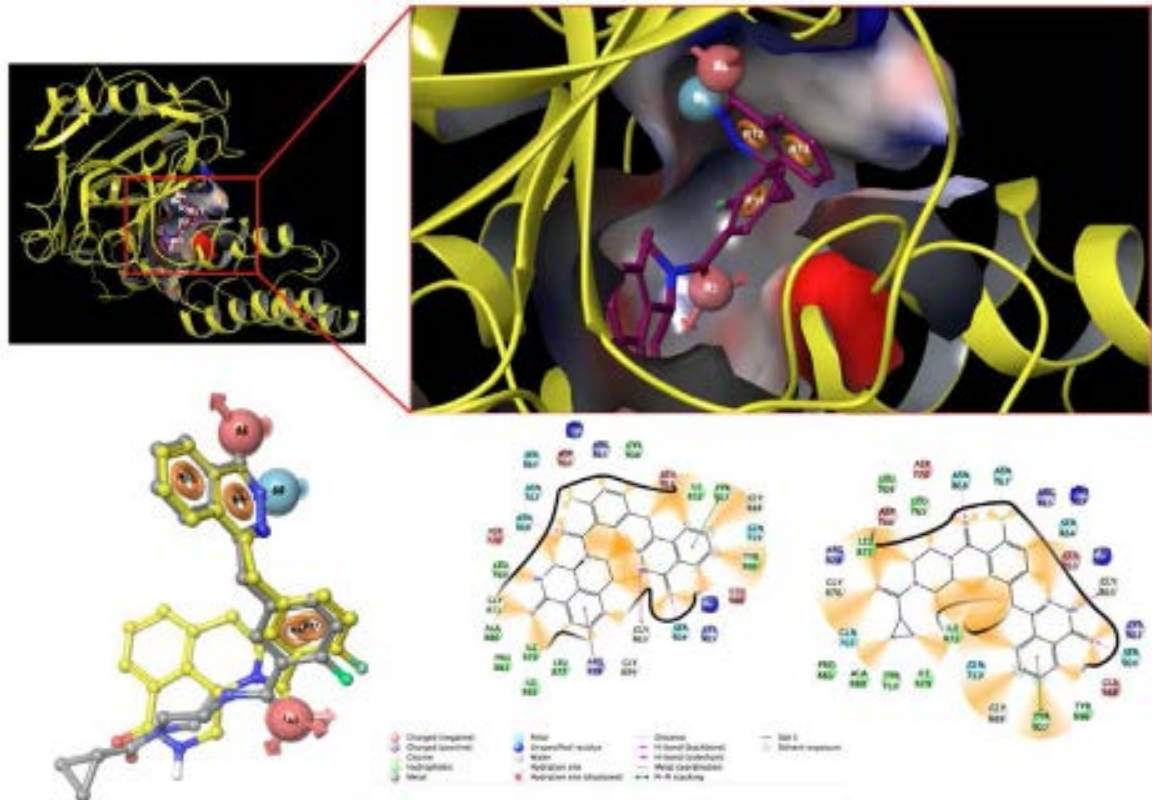
Time dependent integration



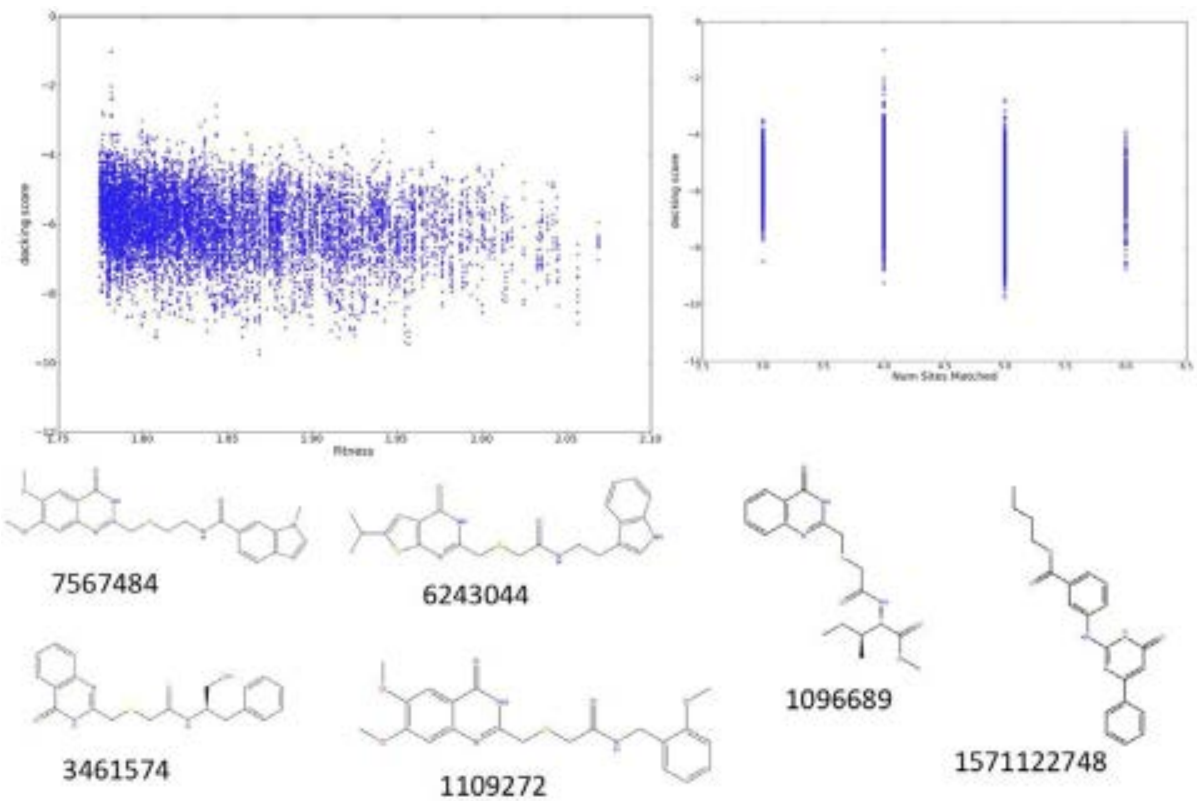
- Evaluate forces and perform integration for every atom
- Each picosecond of simulation time requires 500 iterations of cycle
- E.g. a system of 50,000 atoms, each ps simulation involves 25,000,000 evaluations

Biophysical Profiles



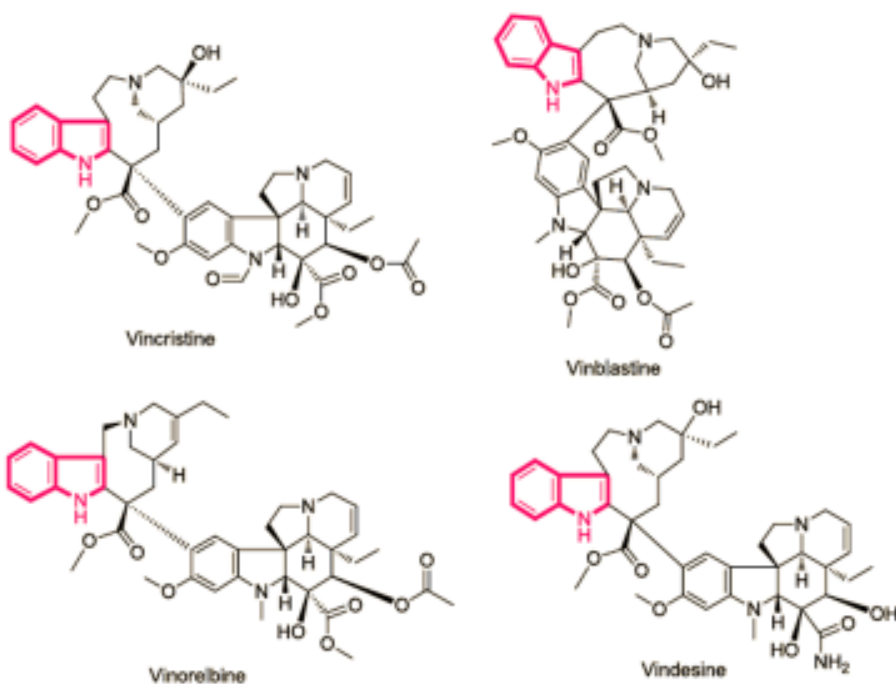


E-pharmacophore modeling resulted 6-sited AAADRR hypothesis as top-scored hypothesis for both known PARP-1 inhibitors CHEMBL2322618 and olaparib

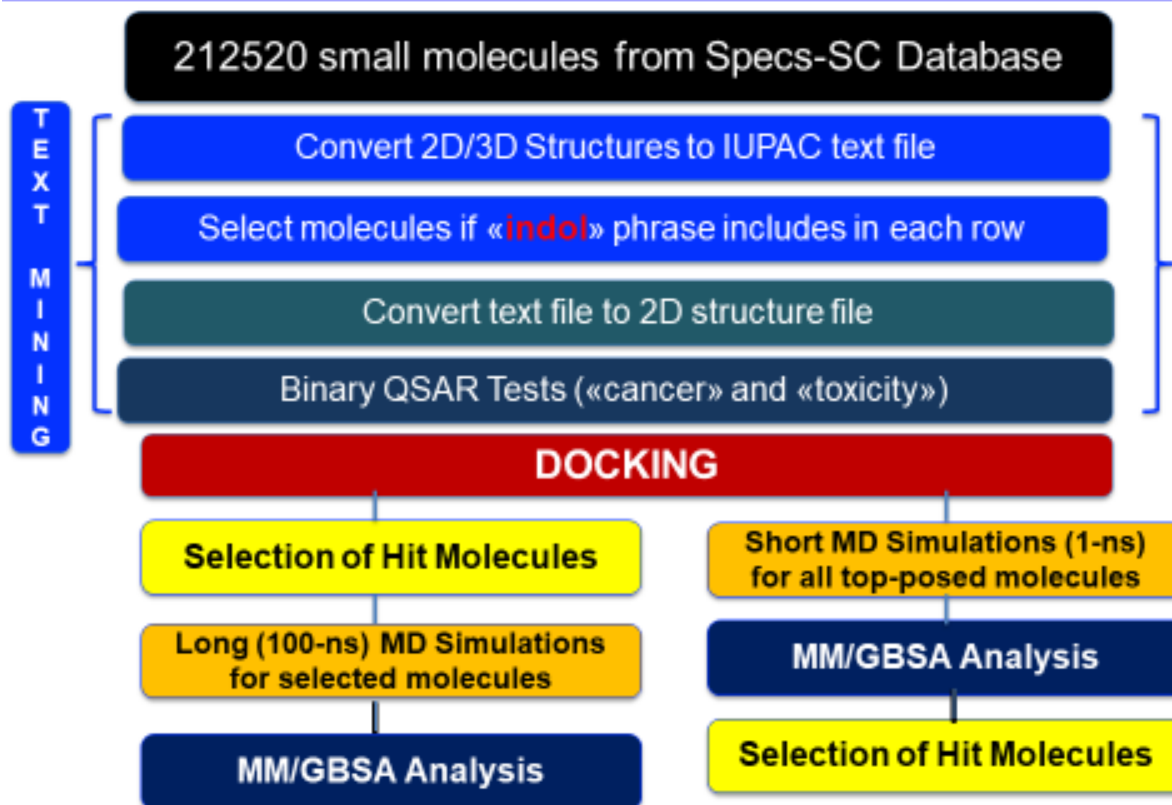


Motivation and Aims of the Project

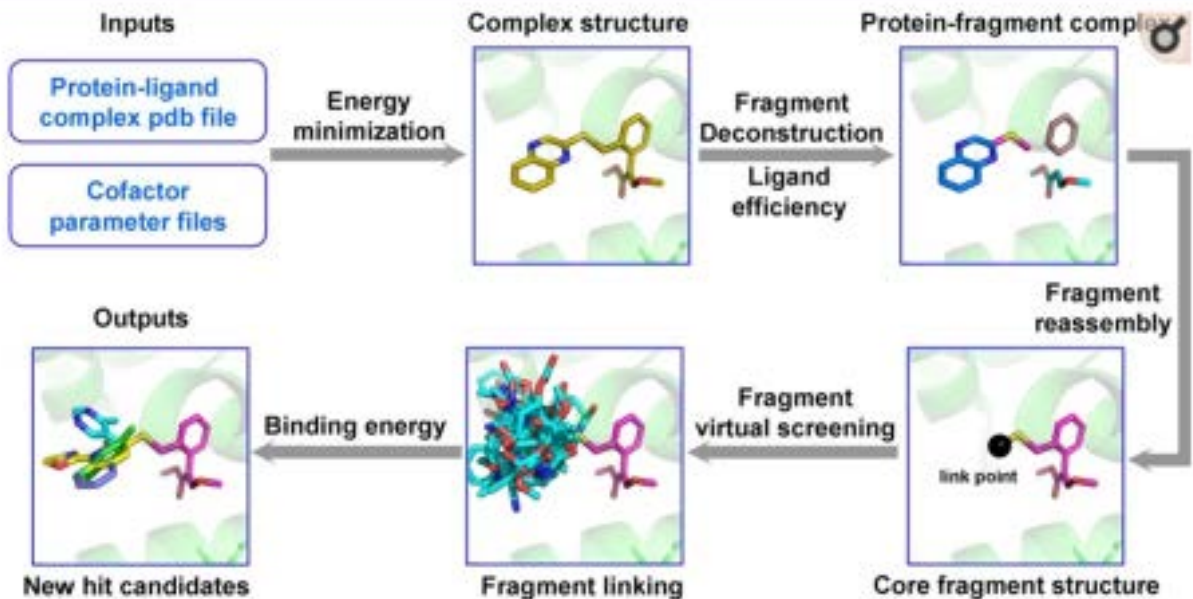
“Indol” as crucial finger prints in many different approved anti-cancer drugs



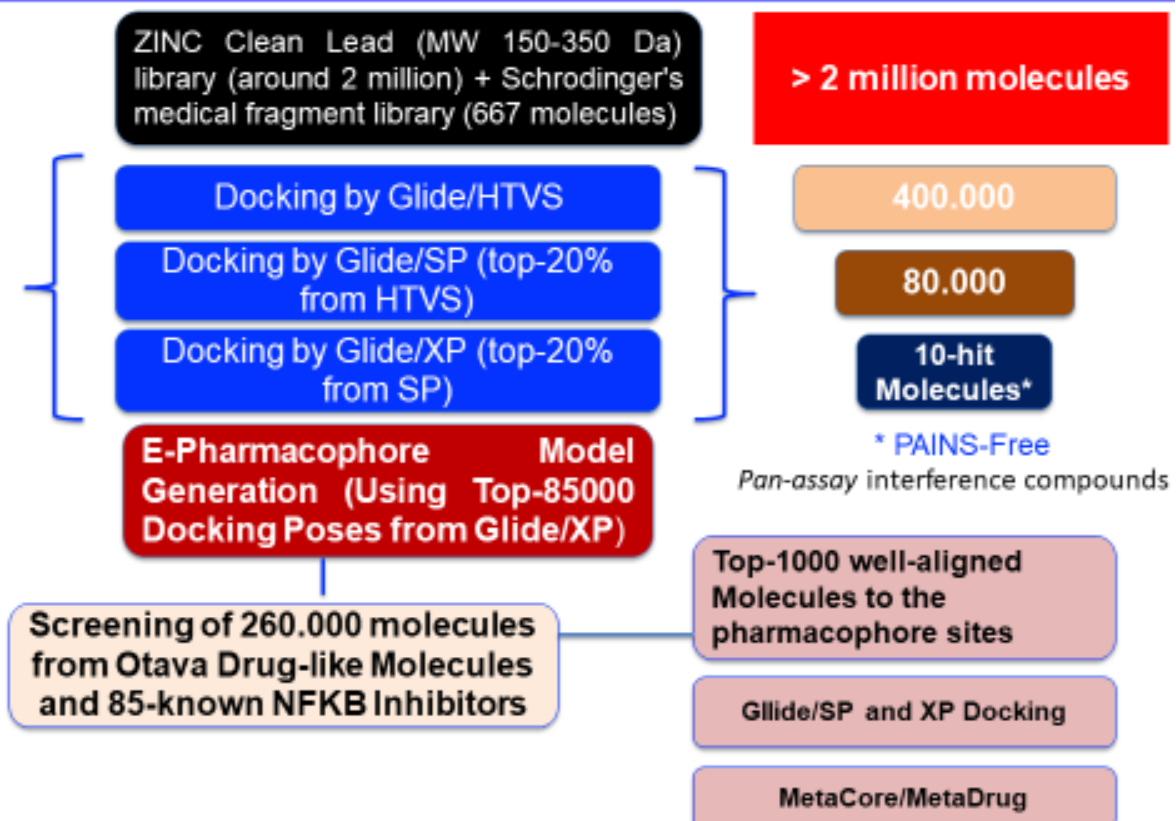
Integration of Text-Mining with HTVS



FRAGMENT-BASED DRUG DESIGN ROBOT

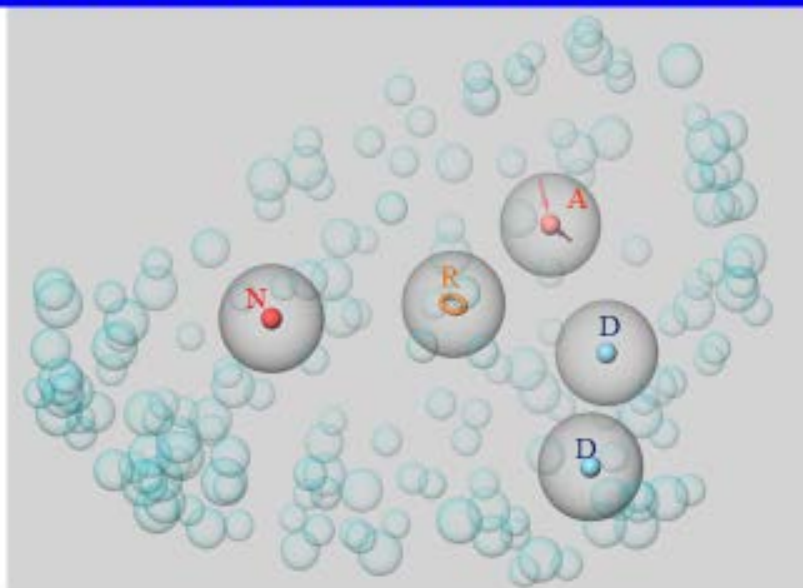


Fragment-based e-pharmacophore modeling studies



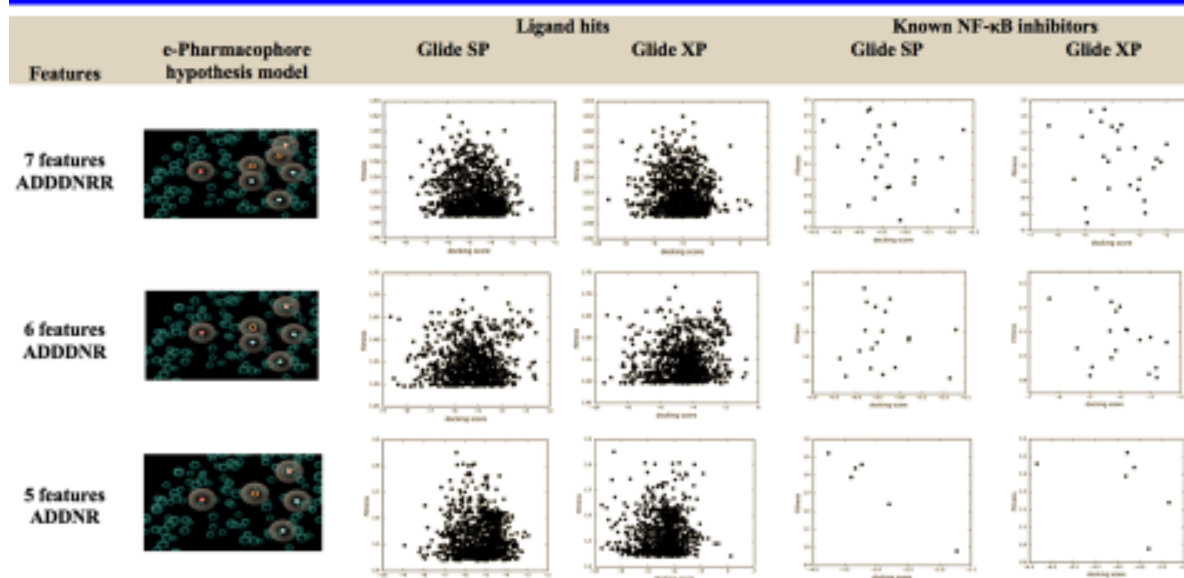
Fragment-based e-pharmacophore modeling studies

5-sited
ANRDD
model



The 5-sited (ANRDD) receptor cavity e-pharmacophore model of the NF- κ B (p50/p65)/I κ B α complex via the projected points donor methodology.

Fragment-based e-pharmacophore modeling studies



- Fragment-based e-pharmacophore model hypotheses derived for the NF- κ B (p50/p65)/I κ B α complex.
- Graphs show the **fitness** and **Glide/XP docking scores** of molecules that have successfully met the **minimum requirement of matching at least 4 featured ligand sites for the known NF- κ B inhibitors** (right) and **compounds from the OTAVA chemicals library collection** (left). The hypothesis models were generated via the projected points donor methodology. Blue circles in the background indicate receptor-based excluded volume


MetaCore/MetaDrug Analysis

- **Similarity search** is a method of searching for compounds structurally similar to the uploaded compound by querying the MetaCore/MetaDrug database and ranking based on *similarity (%)*.
- In MetaDrug, the similarity is based on **2D fingerprint method**. Fingerprints* are arrays generated for each molecule and containing as its elements binary hashes representing particular substructures (patterns) within that molecule. Patterns are generated for:

Descriptor	Fragment
1	AR
2	CCOCCN
3	Me
9	NH2

[1]

Fingerprint





```







1000000010...
1010000010...
1000000011...
| | |
Ar Me NH2 CO
                    
```

[2]

Similarity Searching

1	1	1	0	1	1	0	1	0
2	1	1	0	1	0	0	0	0

A = Number of bits set in both = 2
 B = Number of bits set in (1), but not in (2) = 2
 C = Number of bits set in (2), but not in (1) = 0

TANIMOTO COEFFICIENT = $\frac{A}{A+B+C}$
 = $\frac{2}{2+2+0} = 0.5$ or 50%

*Fingerprint is a vector encoding the presence ("1") or absence ("0") of fragment substructure in a molecule.

MetaCore/MetaDrug Analysis: Therapeutic Activity Predictions

	Ligand hits			Control
	6248112	7132624	1426436	DHMEQ
Allergy	0.5	0.53		
Alzheimer	0.53	0.57	0.51	
Angina				
Arthritis	0.58	0.56	0.67	0.58
Asthma	0.72	0.84	0.77	0.64
Bacterial				
Cancer	0.55	0.59		
Depression	0.79	0.74	0.83	
Diabetes		0.67		0.53
HIV	0.67	0.54	0.65	0.6
Heart failure	0.88	0.66	0.57	0.54
Hyperlipidemia			0.56	0.57
Hypertension	0.63	0.76	0.53	
Inflammation				
Migraine	0.72	0.71	0.58	
Mycosis				0.56
Obesity	0.65		0.96	0.9
Osteoporosis				
Pain			0.57	
Parkinson	0.52	0.62		
Psoriasis		0.53	0.58	
Schizophrenia			0.5	
Skin diseases			0.64	0.69
Thrombosis			0.59	
Viral	0.84	0.77	0.83	

The therapeutic activity and docking scores of ligands selected from the virtual screening compared to a known inhibitor from literature. The values greater than 0.50 indicate that the molecules are active as per the scores from the QSAR models. The coloring scheme increases in intensity with greater therapeutic values.

85 known inhibitors and 88 selected top hits screened were subjected to MetaCore/MetaDrug analysis to predict their therapeutic activity and toxicity with the help of available ADME, disease and toxicity QSAR models.

With a cutoff value for therapeutic activity of 0.5, the selected hit molecules showed a significant therapeutic potential for **heart failure, viral infections, asthma and depression**, conditions in which NF- κ B plays a strong role.

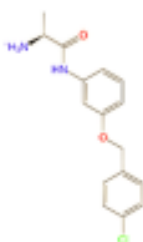
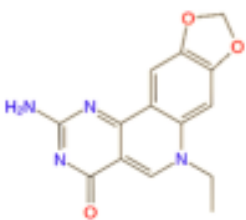
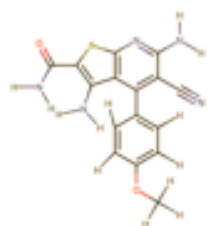
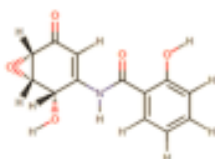
Toxicity and ADME Predictions

	Ligand hits			Control
	6248112	7132624	1426436	DHMEQ
AMES	0.57	0.61		
Anemia				
carcinogenicity				
carcinogenicity mouse female				
carcinogenicity mouse male			0.56	0.51
carcinogenicity rat female				
carcinogenicity rat male			0.53	0.56
cardiotoxicity	0.51			
Cytotoxicity model, -log GI50 (M)				
Epididymis toxicity				
Genotoxicity	0.55			
Hepatotoxicity				
Kidney Necrosis		0.53		0.78
Kidney Weight Gain				0.73
Liver Cholestasis			0.52	0.56
Liver Lipid Accumulation				
Liver Necrosis				0.78
Liver Weight Gain				
MRTD*				0.66
Nasal pathology				
Nephron Injury				0.63
Nephrotoxicity				
Neurotoxicity				0.51
Pulmonary toxicity				
SkinSens, EC3				
Testicular toxicity				
Reactive**	OK	OK	R	R
Rule of 5***	OK	OK	OK	OK

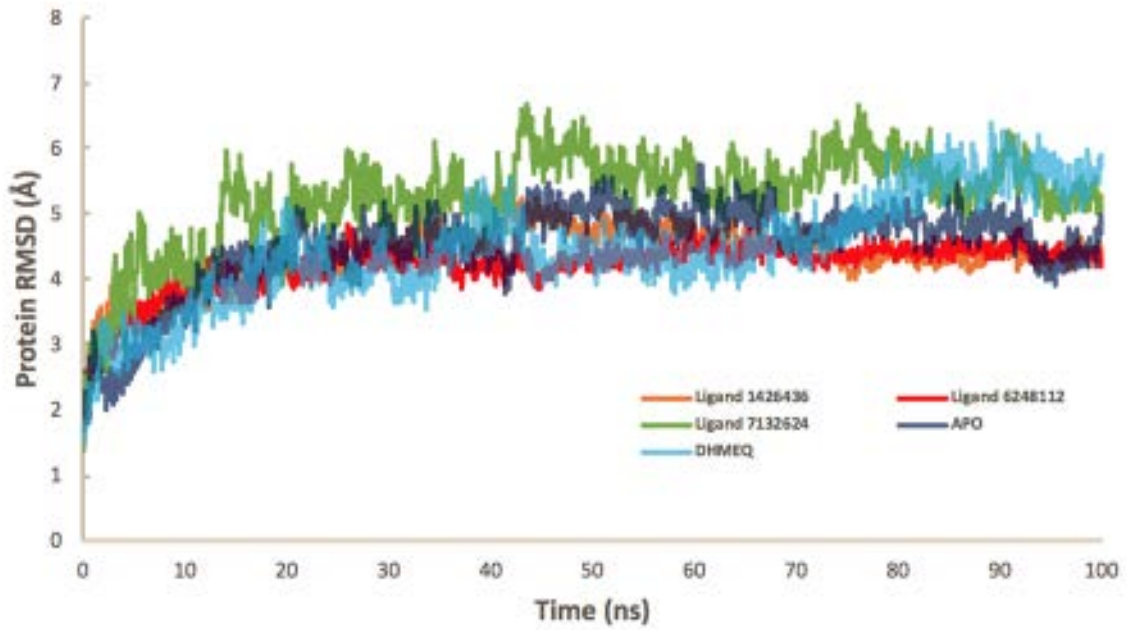
* Maximum Recommended Therapeutic Dose, log mg/kg/day, range is from -9 to 3. Cutoff is 0.5. Chemicals with high log MRTD can be classified as mildly toxic compounds, chemicals with low log MRTD as highly toxic compounds.
 ** Molecular weight contains reactive groups
 *** Rule of 5 (likely to be orally bioavailable)

The predicted toxicity effects of ligands selected from the virtual screening compared to a known NF-κB inhibitor from literature. The values greater than 0.50 indicate that the molecules are toxic as per the scores from the QSAR models. Gray boxes indicate no toxicity or toxicity lower than 0.50 which is nonsignificant. The coloring scheme increases in intensity with greater toxicity values.

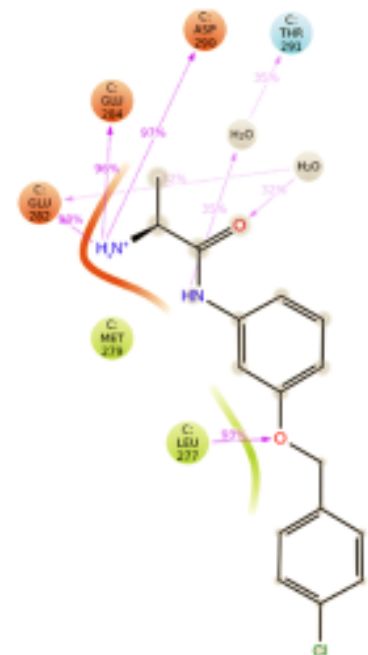
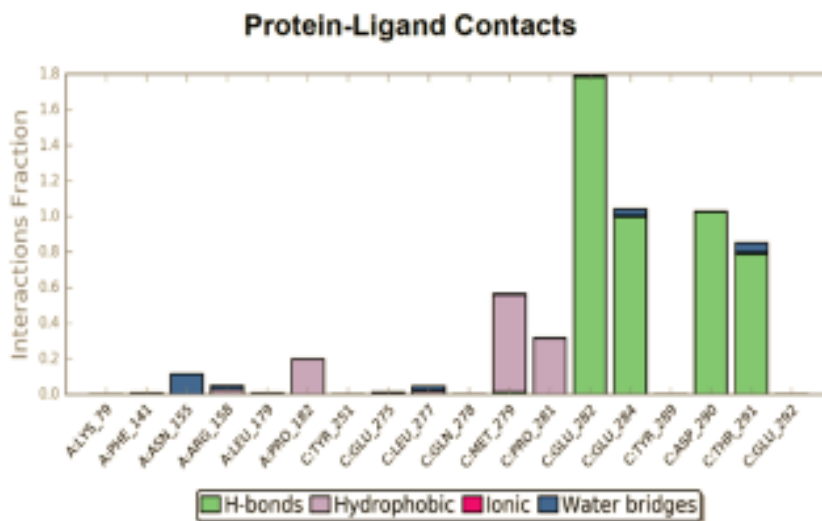
Pharmacokinetic Predictions

	Ligand hits			Reference
	1426436	6248112	7132624	DHMEQ
Chemical formula	C ₁₆ H ₁₈ ClN ₂ O ₂	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	C ₁₃ H ₁₁ NO ₅
				
BBB, log ratio	-0.24	-0.33	-0.22	-0.61
Prot-bind, log t	-0.25	-0.17	-0.08	-0.33
Prot-bind, %	38.02	43.08	40.59	56.20
G-logP	2.26	0.75	1.78	2.77
WSol, log mg/L	1.34	1.92	3.28	2.06

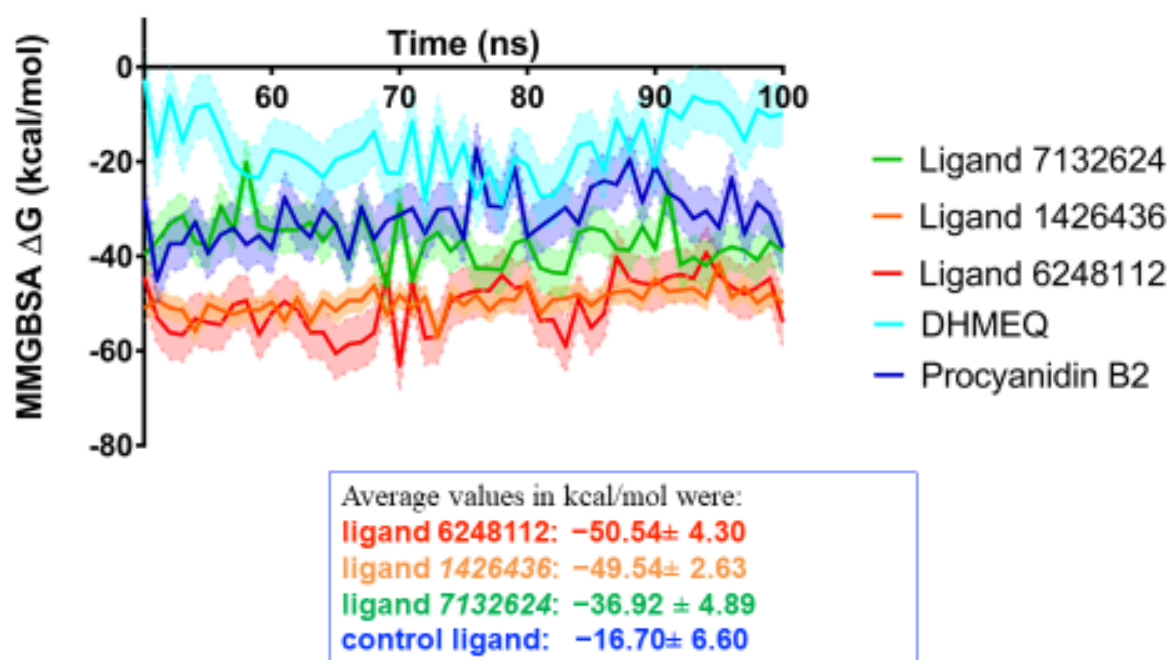
MD Simulations



MD Simulations



MD Simulations

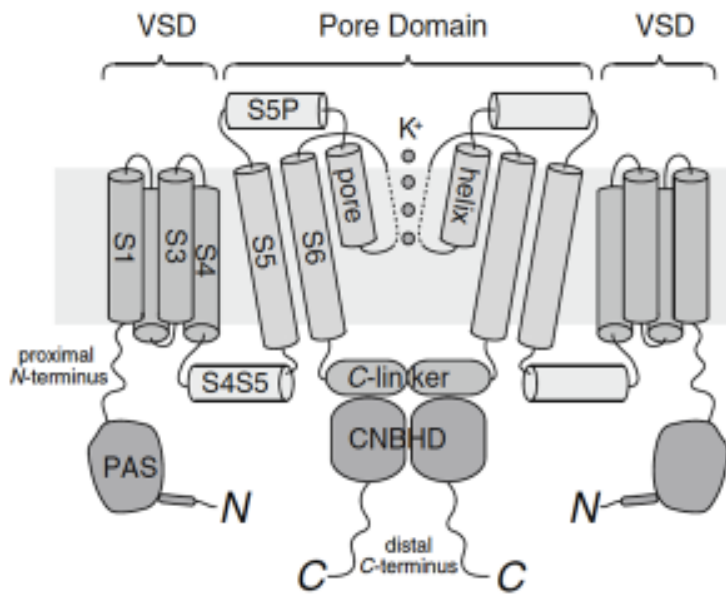


MM/GBSA free energy analysis for the hit ligands and known control at the binding pocket of NF- κ B/ I κ B α throughout the last half of the MD simulations. Average values were plotted for the potent ligands 1426436 and 6248112 from triplicate MD simulations.

Conclusions

- Inhibition of the NF- κ B pathway is a highly promising strategy for therapeutic use since it presents the link between inflammation and cancer. It is a target for cancer, inflammation, autoimmune diseases and even viral infections.
- A growing list of known inhibitors is available in the literature, and the number of experiments is expanding, however, there is no clear consensus as to the mechanism or detailed biochemical interactions with the NF- κ B/I κ B α complex.
- In this study, the complex of NF- κ B and its inhibitor I κ B α were targeted and analyzed in detail. To conduct an in-depth in-situ analysis of this complex, it was essential to utilize a full-length protein-protein complex structure and known binding ligands to generate energetic-optimized e-pharmacophore models. This method creates an energetic map emphasizing the potential interactions of the complex by utilizing fragments of molecules. Then, a library with 260k molecules were screened by virtual screening approaches.

hERG-blocking Affinities



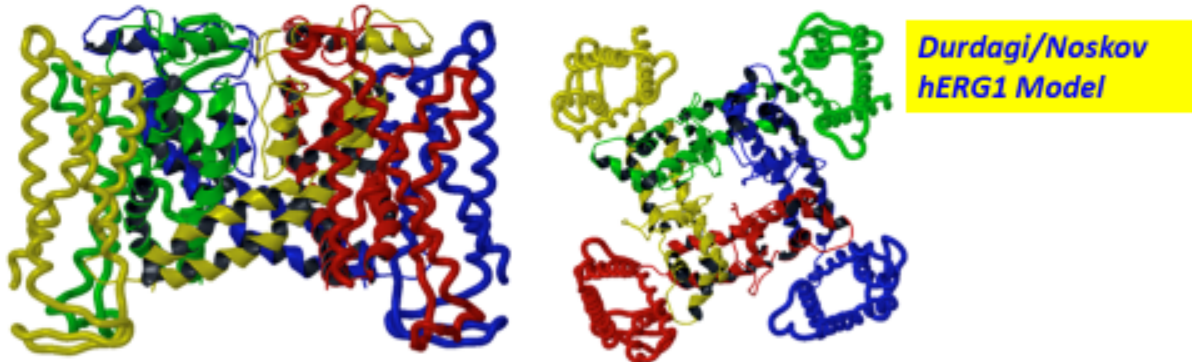
human ether-a-go-go related gene 1 (hERG1)

hERG potassium channels are essential for normal electrical activity in the heart.

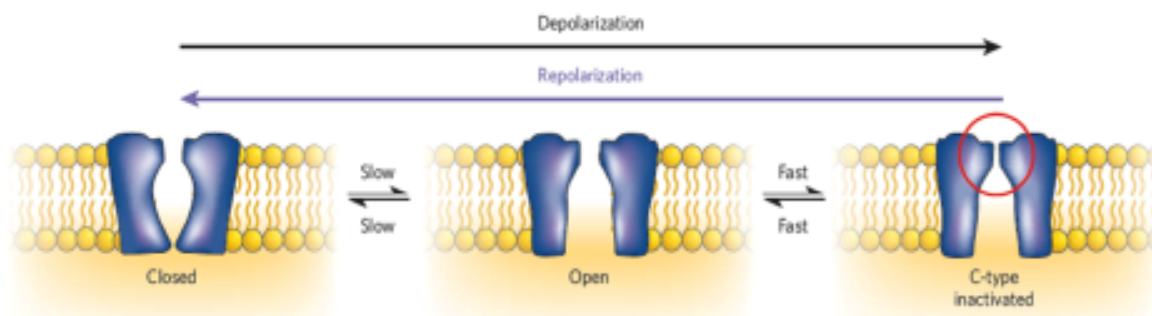
Inherited mutations in the hERG, genetic defects or drug block of the K current causes delayed repolarization of cardiac action potentials, which appears as prolongation of QT interval on the body surface electrocardiography LQTS.

No Crystal Structure of hERG available!

hERG-blocking Affinities



hERG1 S1-S6 Trans-Membrane Domains 3D Models



hERG-blocking Affinities

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED PHYSICISTS
 475, North Tenth Street
 Pittsburgh, Pennsylvania 15241-0150
 Telephone: (412) 626-7000
 Fax: (412) 626-7001
 E-mail: office@iupap.org
 Website: www.iupap.org

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTS
 475, North Tenth Street
 Pittsburgh, Pennsylvania 15241-0150
 Telephone: (412) 626-7000
 Fax: (412) 626-7001
 E-mail: office@iupac.org
 Website: www.iupac.org

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED PHYSICISTS AND CHEMISTS
 475, North Tenth Street
 Pittsburgh, Pennsylvania 15241-0150
 Telephone: (412) 626-7000
 Fax: (412) 626-7001
 E-mail: office@iupap.org
 Website: www.iupap.org

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED PHYSICISTS AND CHEMISTS
 475, North Tenth Street
 Pittsburgh, Pennsylvania 15241-0150
 Telephone: (412) 626-7000
 Fax: (412) 626-7001
 E-mail: office@iupap.org
 Website: www.iupap.org

Biophysical Journal Volume 108 March 2015 1309-1311

New and Notable

Activation of hERG Channels: Opening New Applications for the Biophysics of Antiarrhythmic Therapy

Randall L. Rasmusson¹
 and Justus M. Anumonwo^{2,3,*}
¹Department of Physiology and Biophysics,
 State University of New York, University at
 Buffalo, Buffalo, New York; and
²Department of Internal Medicine-
 Cardiovascular Medicine, and ³Department
 of Molecular and Integrative Physiology,
 University of Michigan Medical School,
 Ann Arbor, Michigan

The elegance of this model notwithstanding, a number of limitations are immediately evident, some of which were not acknowledged by the investigators. In their conclusions, the investigators recognize that their contention may be an oversimplification of the rather complex molecular rearrangements that must precede opening of the activation gate of the channel. Nevertheless, the two contributions indeed provide compelling arguments for underlying mechanistic principles that possibly govern NS1643-dependent activation of Kv11.1 channels. These studies, based on a multidisciplinary approach, clearly provide exciting pointers that will be quite valuable for further studies on hERG channel activators and long-QT therapeutic intervention.

Durdagi/Noskov hERG1 Model



5VA1

Cryo-EM structure of the human ether-a-go-go related K⁺ channel

Wang, W., Mackinnon, R.

(2017) Cell 169 422-430.e10

Released: 5/3/2017

Method: Electron Microscopy

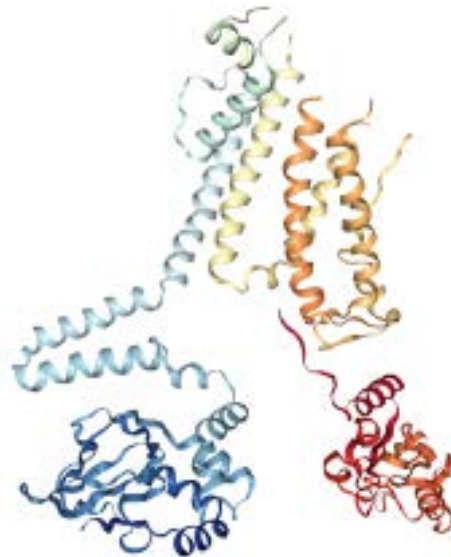
Resolution: 3.7 Å

Residue Count: 795

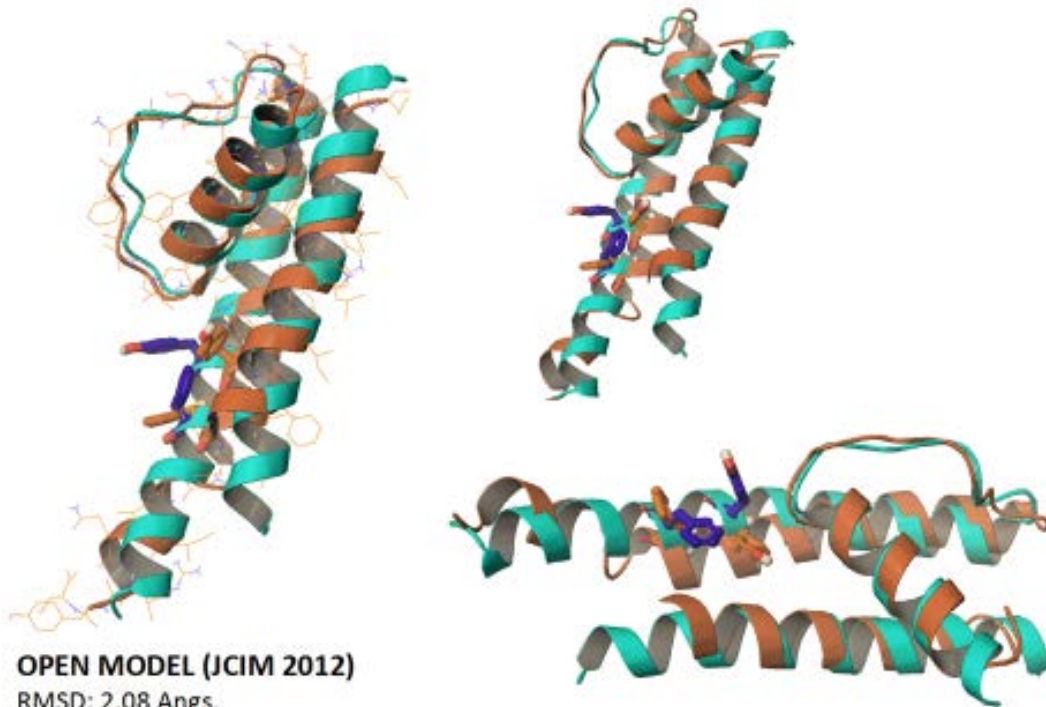
Macromolecule:

Potassium voltage-gated channel su ... (protein)

Unique Ligands: --



Download File View File



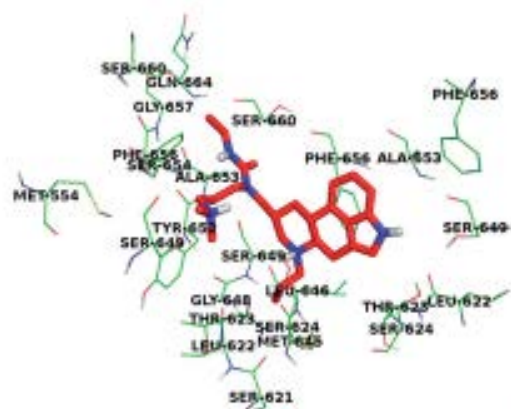
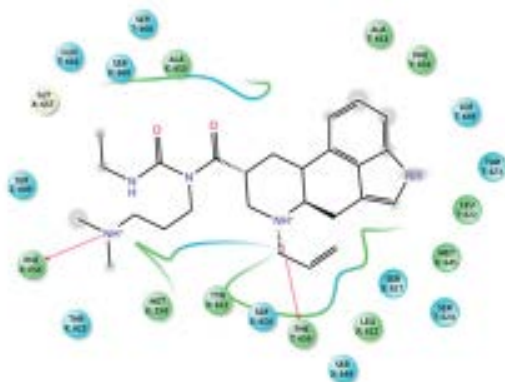
OPEN MODEL (JCIM 2012)

RMSD: 2.08 Angs.

Alignment: 0.17 (smaller is better);

ORANGE: MODEL

CYAN: CRYO EM; Residues show Y652 and F656



90°



Future Directions

- Application of Text Mining for Massive Small Molecule Databases
- Integration of Binary-QSAR Models with Text Mining Applications
- Integration of diverse cheminformatics and target-driven approaches
- Construction of **Ultra-Filtered Molecular Databases (U-FMD)** (in progress)

Journal of Molecular Graphics and Modelling xxx (2018) xxx–xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Graphics and Modelling

journal homepage: www.elsevier.com



Targeting the NF- κ B/I κ B α complex via fragment-based E-Pharmacophore virtual screening and binary QSAR models

Tarek Kanan^{a,b}, Dusa Kanan^{a,b}, Ismail Eroglu^c, Samira Yazdi^{d,1}, Matthias Stein^{d,1*}, Serdar Durdagi^{b,c,*}

^a School of Medicine, Bahcesehir University, Istanbul, Turkey

^b Computational Biology and Molecular Simulations Laboratory, Department of Biophysics, School of Medicine, Bahcesehir University, Istanbul, Turkey

^c Department of Chemistry, Gazi Technical University, Erciyes, Turkey

^d Molecular Simulations and Design Group, Max Planck Institute for Dynamics and Complex Technical Systems, Magdeburg, Germany

* Neuroscience Program, Institute of Health Science, Bahcesehir University, Istanbul, Turkey

 **frontiers**
in Molecular Biosciences

ORIGINAL RESEARCH
published: 23 June 2015
doi: 10.3389/fmmb.2015.00032

Structural modeling of the N-terminal signal-receiving domain of I κ B α

Samira Yazdi¹, Serdar Durdagi^{1*}, Michael Naumann² and Matthias Stein^{1*}

¹ Molecular Simulations and Design Group, Max Planck Institute for Dynamics and Complex Technical Systems, Magdeburg, Germany, ² Medical Faculty, Institute of Experimental Internal Medicine, Otto von Guericke University, Magdeburg, Germany

3. SUNUM: Prof. Dr. Hüseyin KARA

(Selçuk Üniv. Rektör Yrd. / Ecz. Fak. Dekan V.)

“Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Madde İzolasyonu, Saflaştırılması ve Standardizasyonu”

Ekstraksiyon Yöntemleri

- Hidrodamıtma
 - Soğuk preslenmiş ekstraksiyon
 - Buhar damıtma
 - Çözücü ekstraksiyon
 - Soxhlet
 - Maserasyon / ayrımsal damıtma
 - Süzme
-
- ✓ Hızlandırılmış çözücü ekstraksiyonu
 - ✓ Mikrodalga destekli ekstraksiyon
 - ✓ Ultrason destekli ekstraksiyon
 - ✓ **Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu**

Yeni Ekstraksiyon Yöntemleri

❖ Hızlandırılmış çözücü ekstraksiyonu

- Basınçlı ekstraksiyon: yüksek basınç (3000 psi) ve sıcaklık
- İyi performans: çözünen - matris etkileşimlerinin kesilmesi

❖ Mikrodalga destekli ekstraksiyon

- Daha az çözücü tüketimi, daha kısa süre, daha yüksek verim,
- Mikrodalga artı çözücü ekstraksiyon: verimliliği artırır.

❖ Ultrasonik çözücü ekstraksiyonu

- Etkili temas (numune / çözücü): verimi artırır
- Hücre duvarlarının bozulmasından dolayı ekstraksiyonu hızlandırır

Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu

Katı maddeler için çevresel olarak güvenli ve verimli ekstraksiyon tekniği süperkritik akışkan ekstraksiyonudur (SFE).

SFE, bir karışımdan çözünebilir bileşenleri ekstrakte etmek amacıyla, maddenin süper kritik koşullardaki bir akışkan içinde çözünmesi ve daha sonra basıncının azaltılarak ürünün akışkandan ayrılması olarak tanımlanan bir işlemdir.

Doğal Ürünler

❖ Doğal olarak oluşan bileşikler veya madde grubu

❖ Kaynaklar:

- Bitkiler, meyveler, hayvanlar, mikroorganizmalar, mantarlar vb.
- Biyolojik faaliyetler

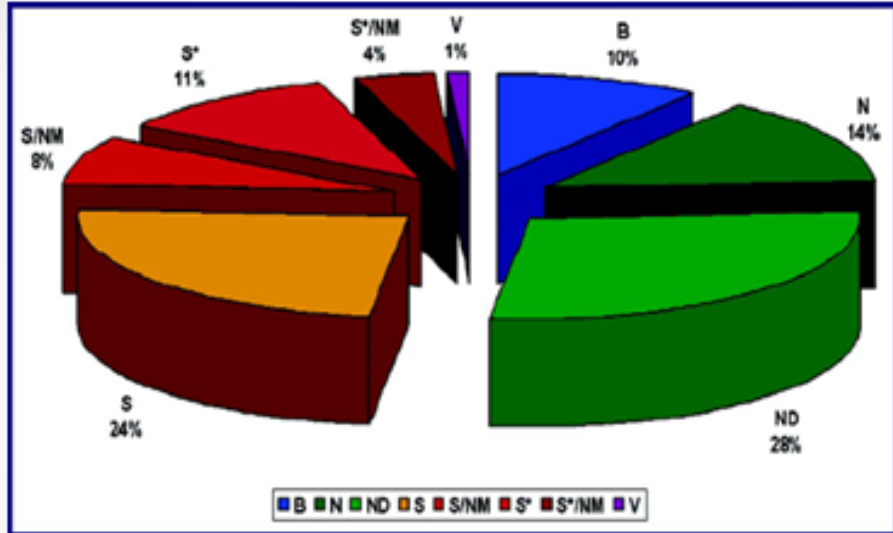
❖ İlgili alanlar:

- Tıp, gıda, tatlandırıcı ve besin takviyesi

❖ İlaçlar ve doğal ürünler?

- 1184 yeni kimyasal madde onaylandı (1981 - 2006)
 - ✓ % 52 doğal ürün
 - ✓ % 18'i biyolojiktir
 - ✓ % 30 tamamen sentetik

Antikanser İlaçları



Mevcut tüm antikanser ilaçları

- B (Biyolojik): organizma / hücreden izole veya biyoteknolojik olarak üretilen
- N: Doğal ürün
- ND: Doğal bir üründen elde edildi türevlendirildi
- S: Sentetik ilaç
- S*: Sentetik, fakat doğal ürüne benzer
- V: Aşı

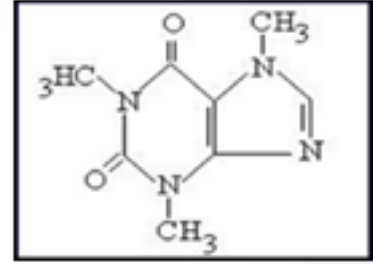
Önemli Gruplar

❖ Alkaloidler: yüksek biyolojik aktivite
Anti-tümör, anti-spazmodik.

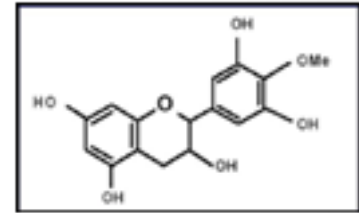
❖ Flavonoidler: Çiçek ve meyvelerde bulunur
Kan damarları koruyucuları, iltihap sökücü

❖ Uçucu yağlar: Aromatik bileşikler
Anti-septik ve uyarıcı ilaç

❖ Tanenler: Fenolik bileşikler
Sert, bakteri öldürücü madde ve (yara) iyileşme



Alkaloid: kafein



Flavonoid

Süperkritik akışkanlar nasıl oluşur?

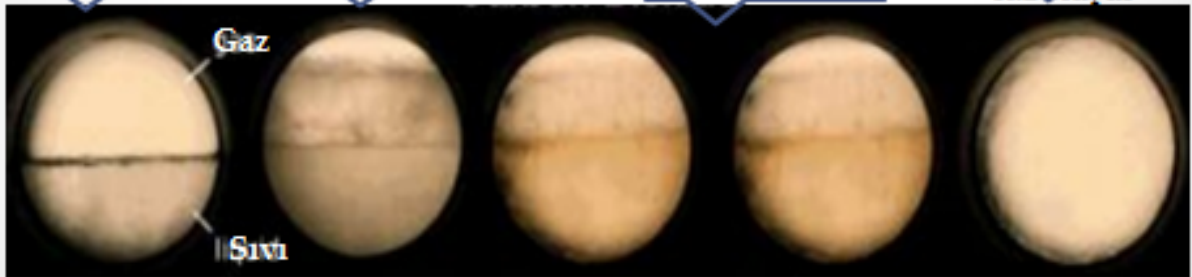
CO₂

CO₂
menisküsünün
ayrı aşamaları
kolayca gözlenir

Artan sıcaklık;
menisküs
azalmaya
başlar

Gaz ve sıvı
yoğunlukları
daha benzer hale
gelir

Menisküs
artık
görülmedi;
bir homojen
faz oluşur



artan sıcaklık ve basınç

Süperkritik
akışkan

Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu (SFE): Alternatif

❖ Klasik yöntemler:

- Sınırlamalar: zaman ve çözücü tüketimi ve enerji maliyetleri

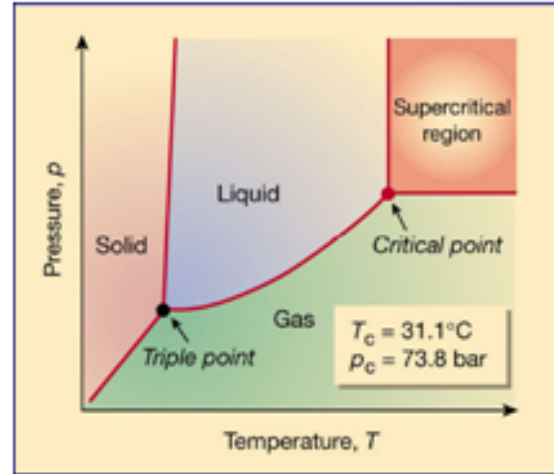
❖ SFE:

✓ Ürün kalitesi:

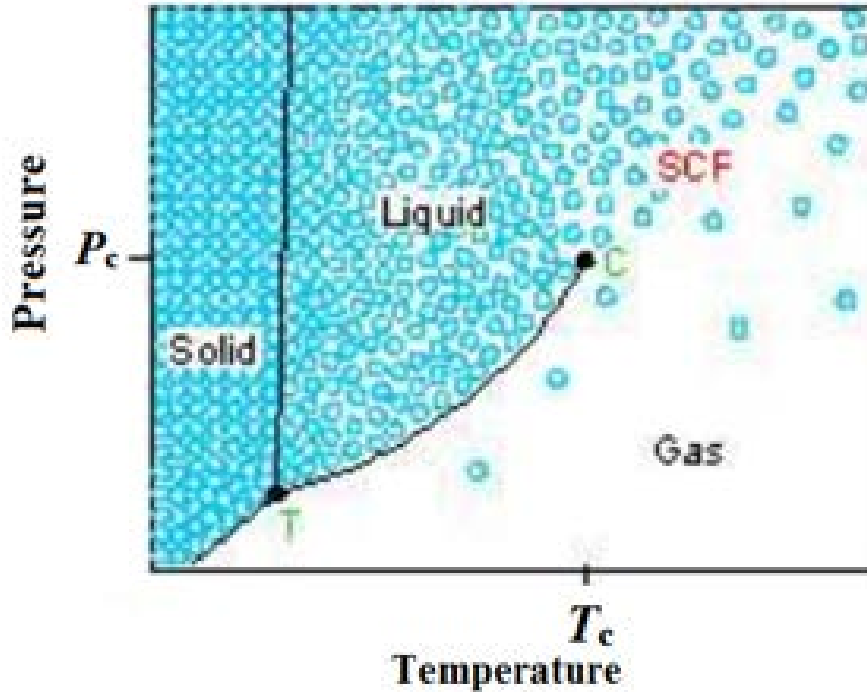
- Çözücü içermez
- Termal bozulmasız

✓ Enerji tasarrufu:

- Ekstraksiyon + ayırma



Süperkritik Akışkan



Fazların Karşılaştırılması

	GAZ	SÜPERKRİTİK AKIŞKAN	SIVI
Yoğunluk (g/cm ³)	(0.6 - 0.2).10 ⁻³	0.2 - 0.5	0.6 - 1.6
Difüzyon Katsayısı (cm ² /s)	(1 - 4).10 ⁻¹	10 ⁻³ - 10 ⁻⁴	(0.2 - 2).10 ⁻⁵
Viskozite (g/cm.s)	(1 - 3).10 ⁻⁴	(1 - 3).10 ⁻⁴	(0.2 - 3).10 ⁻²

• 0.4– 0.9

3,9·10⁻⁵

0,2·10⁻⁴

Fazların Karşılaştırılması

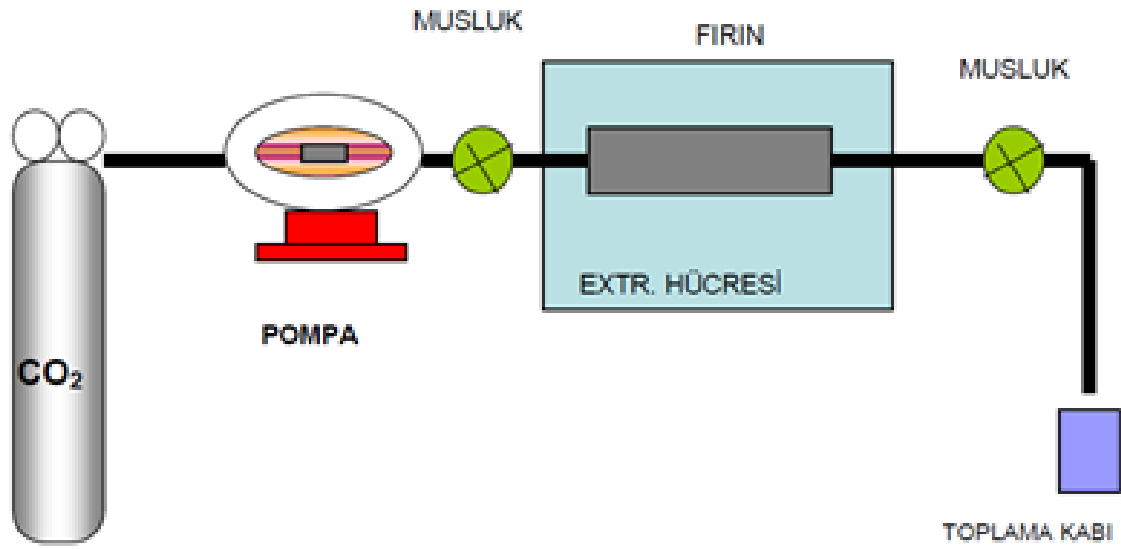
	Gaz	Süperkritik Akışkan		Sıvı
	1 ATM 298 K	P _c , T _c	4P _c , T _c	0,1 MPa 288 K
ρ kg/m ³	1	200 - 500	400 - 900	1000
η kg/(ms)	10 ⁻⁵	1,3·10 ⁻⁵	3,9·10 ⁻⁵	10 ⁻³
D m ² /s	10 ⁻⁵	0,7·10 ⁻⁷	0,2·10 ⁻⁷	10 ⁻⁹

Çözücüler

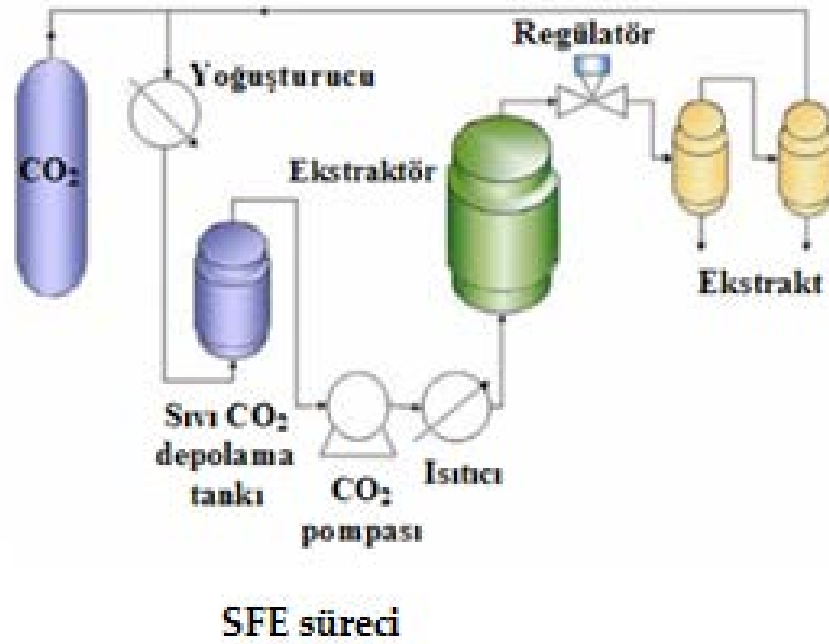
Çözücü	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Kritik Sıcaklık (K)	Kritik Basınç MPa (atm)	Kritik Yoğunluk (g/cm ³)
CO ₂	44,01	304,1	7,38 (72,8)	0,469
H ₂ O	18,015	647	22,064 (217,755)	0,322
Metan	16,04	190,4	4,60 (45,4)	0,162
Etan	30,07	305,3	4,87 (48,1)	0,203
Propan	44,09	369,8	4,25 (41,9)	0,217
Etilen	28,05	282,4	5,04 (49,7)	0,215
Propilen	42,08	364,9	4,60 (45,4)	0,232
Metanol	32,04	512,6	8,09 (79,8)	0,272
Etanol	46,07	513,9	6,14 (60,6)	0,276
Aseton	58,08	508,1	4,70 (46,4)	0,278

Bir SFE cihazı,

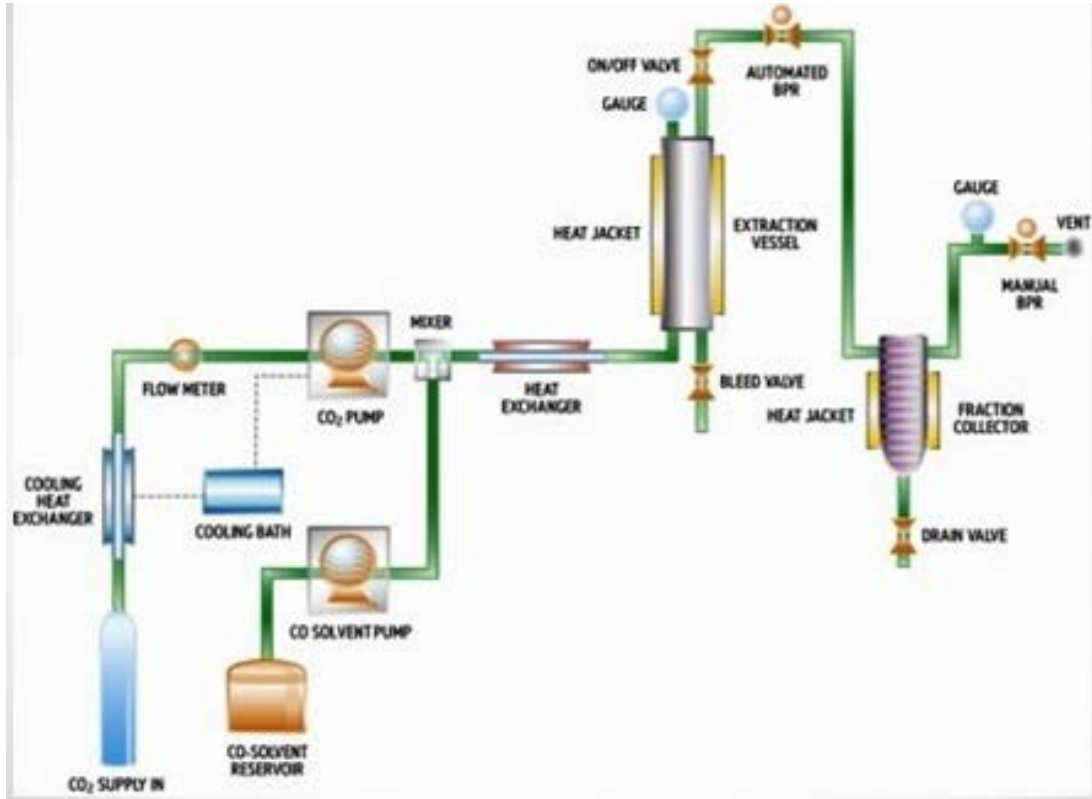
- Dinamik ekstraksiyon modunda, ekstraksiyon hücresi ile çıkış arasındaki musluk hep açıktır.
- Statik ekstraksiyon modunda ise, ekstraksiyon hücresi ile çıkışı arasındaki musluk kapalıdır ve ekstraksiyon hücresi, statik şartlarda istenen basınca getirilir. Uygun bir süre beklendikten sonra, bu musluk açılır ve ekstraksiyon hücresindeki süperkritik çözelti toplama kabına gider.



Şekil 2. Süperkritik karbondioksit ekstraksiyon (SFE) şeması



SFE süreci



Süperkritik Akışkan Seçimi

SFC tekniğinde bugüne kadar en yaygın kullanılan madde karbondioksit ve düşük oranda organik bir madde ile çözme gücü geliştirilebilmektedir.

En iyi akışkanın seçimi birçok faktöre bağlıdır. Bunlar arasında,

- analitlerin ve matrisin polaritesi ve çözünürlüğü,
- analitlerin derişimi,
- numunedeki nem oranı
- kinetik parametreler gösterilebilir.

CO₂, apolar maddeler için çok iyi bir çözücüdür.

- Alkanlar
- Terpenler

Polarlığı orta düzeyde olan,

- polisiklik aromatik hidrokarbonlar,
- poliklorlanmış bifeniller,
- aldehitler,
- esterler,
- alkoller,
- organik kloropestisitler
- yağlar
-

çözücülük gücü orta düzeyde olan CO₂ kullanılmıştır

SF karbondioksitin çözücülük gücünü
modifiye etmek için,

- Düşük mol kütleli alkoller,
 - Propilen karbonat,
 - 2-metoksi etanol,
 - Metilen klorür
- Bazı organik asitler
 - Metanol

Çözücüler

EC yönerge 84/344/EEC

Propan	Etanol
Bütan	Karbon Dioksit
Bütilasetat	Aseton
Etilasetat	Azot Oksit

Azot, Su

Karışımlar

SFE: Modifiye edici, değiştirici

- ❖ SFE performansını artırır: verim ve seçicilik
- ❖ Seçim: İlgilenilen bileşikleri çözme yeteneği;
- ❖ Yaygın örnekler:
 - EtOH, EtAc, BtOH

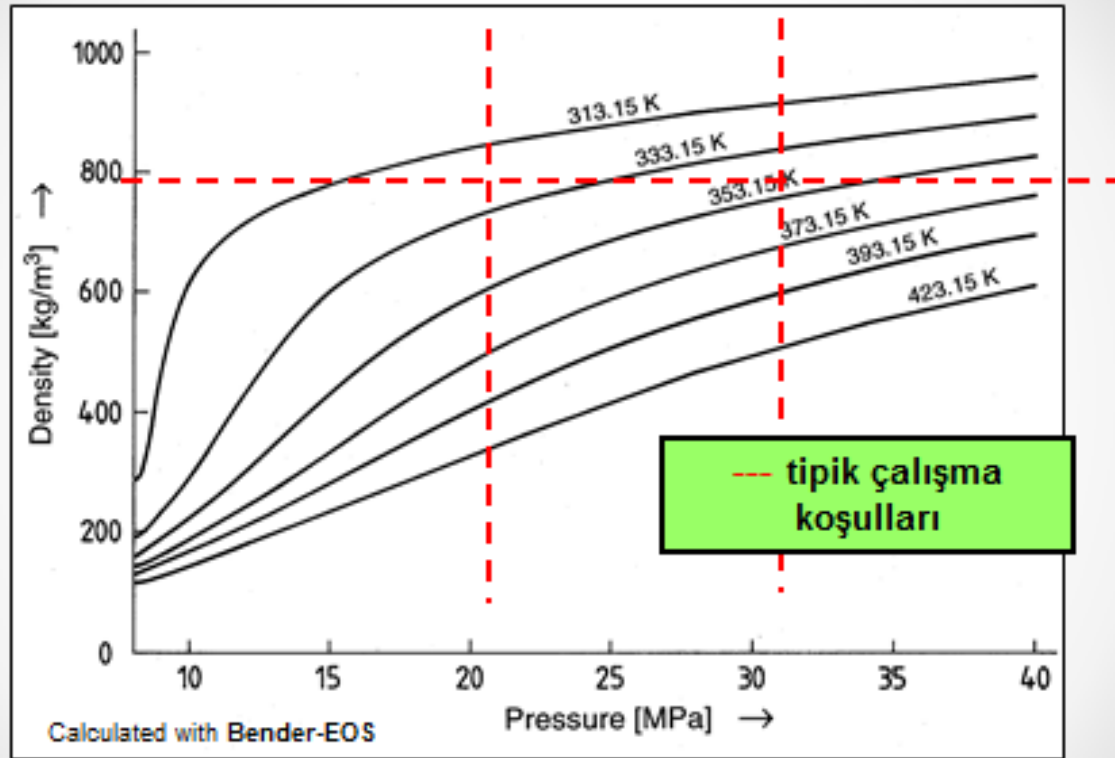
LATESC grubu:

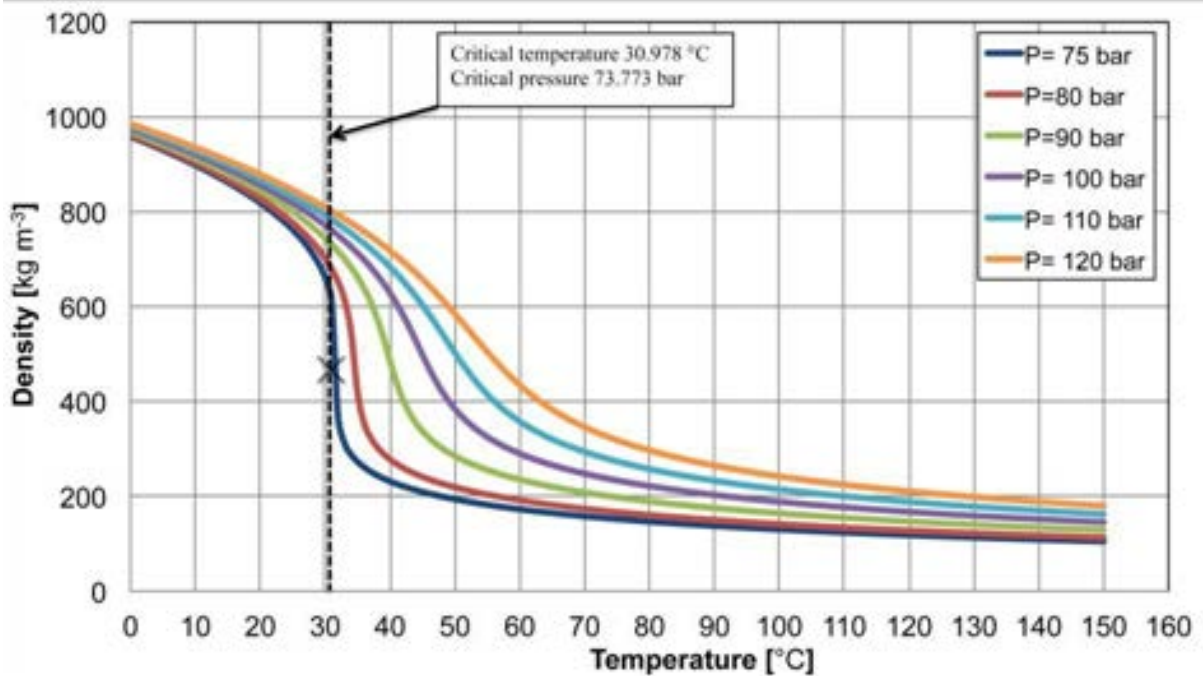
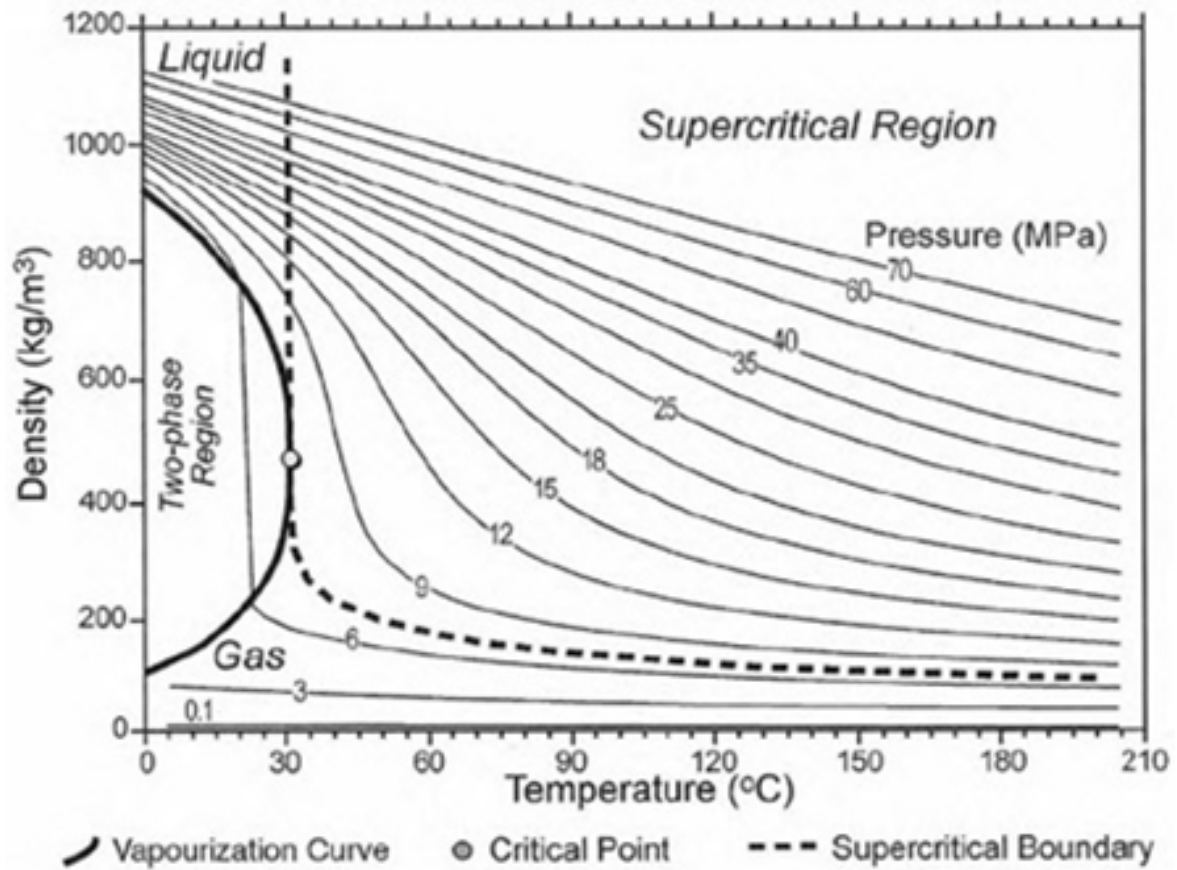
- Campos et al. (2008): SFE from *C. sauvignon* grape pomace
% 15 EtOH kullanarak % 2,7'den % 9,2'ye kadar verim artışı
- Biscaia & Ferreira (2009): SFE from propolis
% 5 EtOH kullanarak % 8,6'dan % 24,8'e kadar verim artışı
- Michielin et al. (2009): SFE from *C. Verbenacea*
% 5 EtOH kullanarak % 5,0'dan % 7,7'ye kadar verim artışı
- Mezzomo et al. (2010): SFE from peach almond
% 5 EtOH kullanarak % 22'den % 24'e kadar verim artışı.

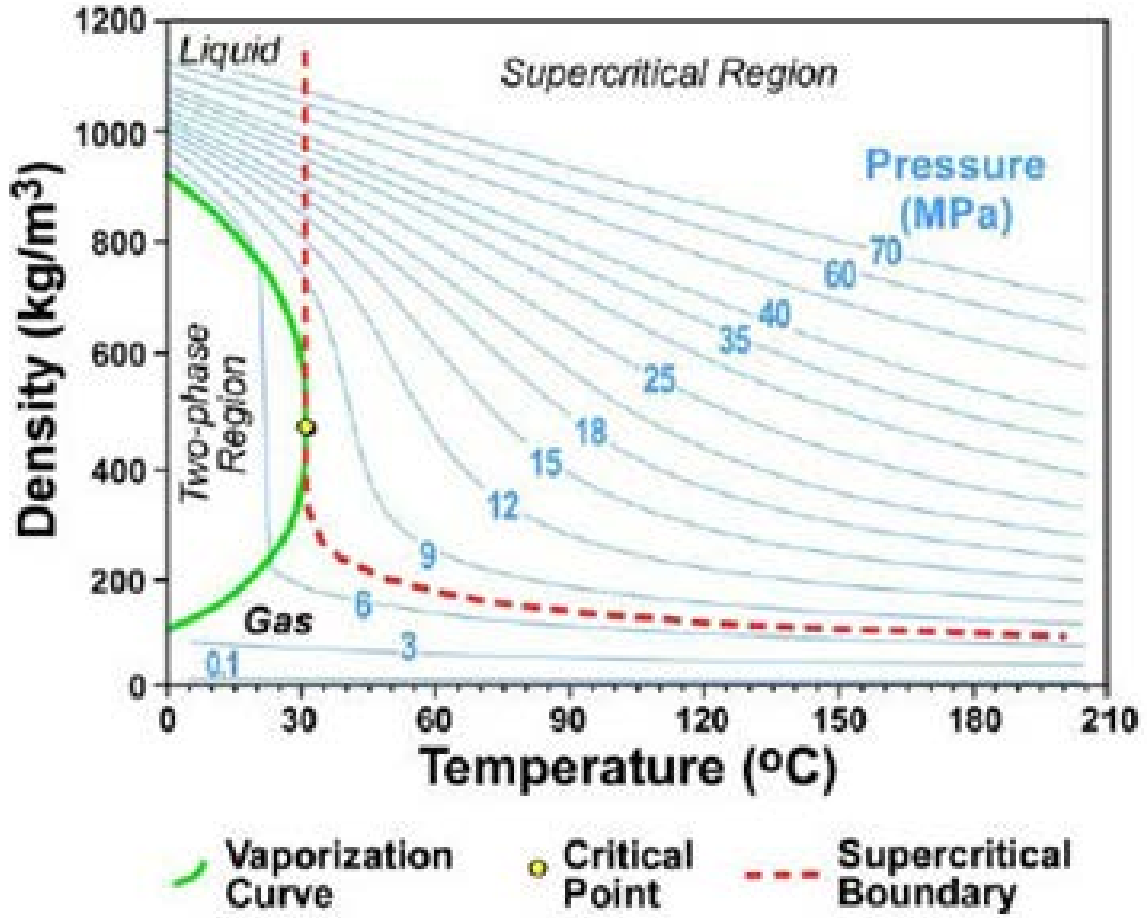
SFE: Yardımcı Çözücüler

- ❖ CO₂: polar olmayan
 - Polar olmayan çözülür
- ❖ Etanol, metanol, propan ...
 - EtOH: yasal olarak kabul edildi
 - % 1'den % 5'e (w / w)
- ❖ Yardımcı çözücüler:
 - Çözünen madde / SCF arasındaki uçuculuk
 - Çözünürlüğü artırmak
 - Hedef bileşikler
 - Seçiciliği etkiler
- ❖ Etki:
 - Bileşim, yapı
 - Biyolojik aktivite
 - Ekstraksiyon verimi

Karbondiyoksit Yoğunluğu



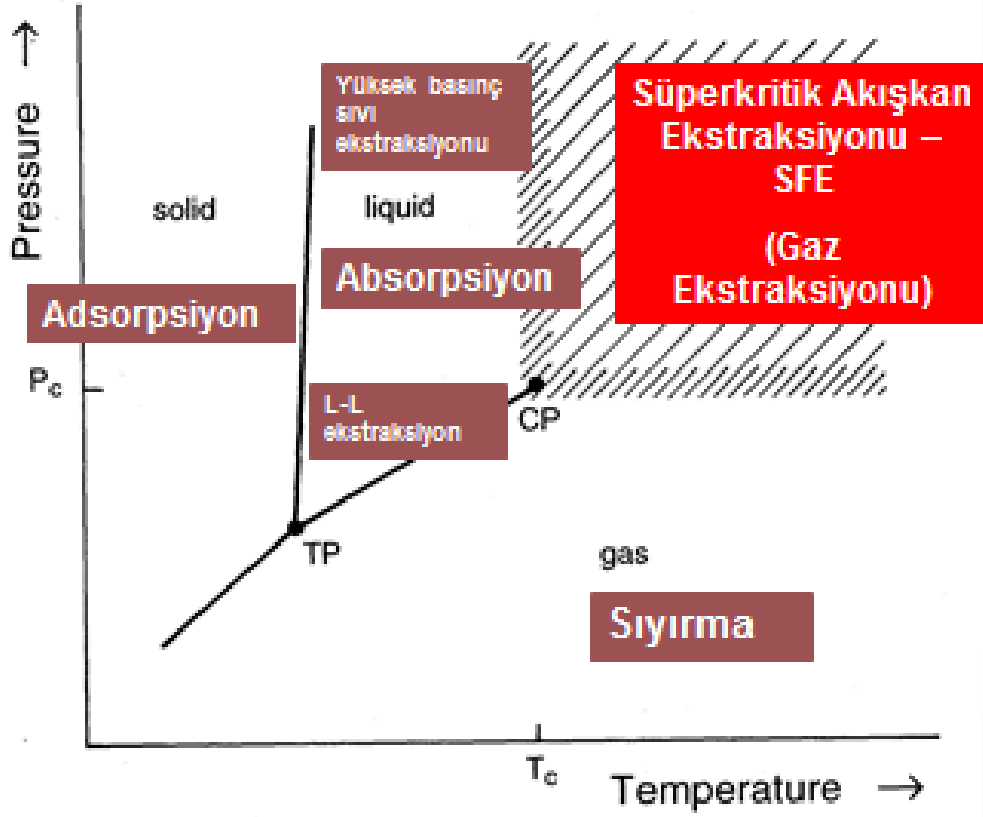




Süperkritik Akışkan Teknolojisinde (SCFT) Temel Teknikler

- Süperkritik akışkanların ani genişmesi sistemi
- Süperkritik anti-çözücü çökeltme tekniği
- Gaz doygun çözeltilerinden parçacıklar
- Gaz antisolvent sistem
- Sıkıştırılmış antisolvent kullanarak çöktürme
- Aerosol çözücü ekstraksiyon sistemi
- Süperkritik akışkanlar ile çözelti geliştirilmiş dağılım
- Gelişmiş kütle transferi ile süperkritik antisolvent sistemi
- Polimerlerin biyoaktif maddelerle emprenye edilmesi veya infüzyonu

Çözücü Durumu



“Süperkritik Akışkanlar”, Neden?

Yeni, daha iyi ürünler

Temiz ürünler

Yeni, daha temiz işlemler

Süperkritik Akışkanların Avantajları

- Sıvı çözücülere kıyaslanabilir çözücü gücü
- Basınç ve sıcaklık değişimleri ile ayarlanabilen çözücü gücü
- Çözünmüş maddelere kıyasla çok yüksek uçuculuk
- Ekstrat ve artılmıştan çözücünün tamamen ayrılması
- Tüm durumlarda ulaşılabilecek ikinci faz
- yüksek yayılma, düşük viskozite
- CO₂: zehirsiz, yanıcı değil, ucuz, kolay temin edilir

Süperkritik Akışkan Uygulamaları

- Çözücü değişimi
- Ekstraksiyonlar
- Kurutma işlemleri
- Polimerizasyonlar
- Çevre uygulamaları
- Süperkritik su oksidasyonu
- Hızlı genleşme toz oluşumu
 - İlaç ve gıda işlemi

SFC Mobil Fazlar

- Genellikle düşük ila orta kritik özelliklere sahip polar olmayan bileşikler
 - CO₂, N₂O, etan, pentan
- Normal faz tipi ayrımlar
 - polar olmayan mp ve düşük polariteli sp (substrat + amino, diol veya siyano grupları)
- Elüsyon = moleküler kütle ve polarite fonksiyonu

Karbondiyoksit: SFC Çözücü

- Düşük T_c
 - 40°C'ye kadar düşük
- Orta P_c and ρ_c of 0.448g/cm³
 - reach high ρ with P < 40 Mpa ile ρ yüksek değere ulaşır
- Kullanıma uygun
 - toksik olmayan, yanmaz, aşındırıcı olmayan, inert
- Dedektör uyumlu
- Geniş ρ aralığı

Diğer SFC Solventleri

- Azot Oksit- Çözme ve ayırma özelliklerinde CO₂'ye benzer
- Alkanlar- CO₂'den daha az güvenli ve dedektör uyumlu değil
-polar olmayan çözünen maddeler için daha iyi çözücü özellikler
- Halokarbonlar, ksenon vb. - yalnızca özel uygulamalar
- Yüksek polar ve yüksek moleküler ağırlıklı bileşikler için daha fazla polar çözücü

Çözücü Değiştiriciler

Eklenen organik değiştiriciler > çözücü gücü

- Metanol
- İzopropanol
- Diklorometan
- THF
- Asetonitril

KAYNAKLAR

- Büyükikiz, C. 2007. Süperkritik Karbondioksit İle Zeytinyağı Eldesi Ve Biyofenolik İle Triglicerid Bileşimleri Açısından Konvansiyonel Teknolojilerle Eldede Edilen Zeytinyağlar İle Kıyaslanması. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çukurova Üniversitesi, Adana.
- Sihvonen, M., Jarvenpaa, E., Hietaniemi, V., Huopalahti, R., "Advances in supercritical carbon dioxide technologies", *Trends in Food Science & Technology*, 10: 217-222 (1999).
- Galip, F. 2007. Böğürtlen (*Rubus Sp.*) Meyvesinin Karbon Dioksit İle Süper Kritik Ekstraksiyonundan Doğal Boyar Madde Eldesi Ve Uygulanabilirliği. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gazi Üniversitesi, Ankara.
- Çolak, N.; Tülek, Y., Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu, *Gıda*, cilt 3, no.28, pp. 313-320, 2003.
- www.supercriticalconsulting.com/SC3_fichiers/, A.L. Consulting – The supercritical expertise, Erişim tarihi: 4 Temmuz 2007.
- McHugh, M. A., Krukonis, V. J., "Supercritical Fluid Extraction", *Butterworths*, Boston, 5-18 (1986).
- Başoğlu, F. N., "Süperkritik Karbondioksit Ekstraksiyonuyla Anason Esansiyel Yağı Eldesinde Tepki-Yüzey Yönteminden Yararlanılarak Optimum Koşulların Belirlenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 54-55 (1998).
- Vemavarapu C, Mollan MJ, Lodaya M, Needhamb TE. Design and process aspects of laboratory scale SCF particle formation systems. *Int J Pharm.* 2005; 292: 1-16.
- Gupta RD, Chatap VK, Gupta VB, Sharma K, Parial SD. A review: Supercritical fluid extraction technology. *Pharm Rev.* 2008 Vol 6, Issue 2, Pharmainfo.net
- Liu H, Pan WS, Zhou LL, Guo H. Supercritical fluid technology and its application in pharmaceuticals. *Acta pharmaceu Sinica.* 2007; 41: 1123-1129.
- Sekhon B. S. Supercritical Fluid Technology: An Overview of Pharmaceutical Applications . *International Journal of PharmTech Research* .2010; 2(1), 810-826.
- Sihvonen, M., Jarvenpa, E., Hietaniemi, V. and Huopalahti, R. 1999. Advances in supercritical carbon dioxide technologies. *Trends in food sciend and technology*, 10; 217-222
- Vasukumar, K. and Bansal, A.K. 2003. Supercritical fluids technology in pharmaceutical research, *CRIPS* 4 (2); 8-12.
- Tom, J.W. and Debenadetti, P. G. 1991. Particle formation with supercritical fluids-A review. *J. Aerosol Science*, 22; 555-584
- Jung, J. and Perrut, M. 2001. Particle desing using supercritical fluids: Literature and patent survey. *Journal of Supercritical Fluids*, 20; 179-219.
- Fages, J., Lochar, H., Letourneau, J.J., Sauceau, M. and Rodier, E. 2004. Particle generation for pharmaceutical applications using supercritical fluid technology. *Powder Technology*, 141; 219- 226
- Tuna, Ş. 2006. Süperkritik Akışkan Ortamında Farmasötik Maddelerin Tanecik Oluşumunun İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara Üniversitesi, Ankara.

3. OTURUM

3. OTURUM



1. SUNUM: Yasemin GÖDEKOĞLU

(Zade Vital / Ar-Ge & Mesul Sorumlu Müd.)

**"Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaç Etken Maddeleri
ve İyi Üretim Uygulamaları"**



Doğal Kaynaklardan Elde Edilen Bitkisel
İlaç Hammaddesi & GMP

- Hipokrat,

"Medicus curat, natura sanat"



Doktor tedavi eder, doğa iyileştirir

Doğal Kaynaklardan Elde Edilen Bitkisel İlaç Hammaddesi & GMP

İbn-i Sina

«Şifasız hastalık yoktur;
irade eksikliğinden
başka. Değersiz bitki
yoktur;
tanınmamasından
başka»



Doğal Kaynaklardan Elde Edilen Bitkisel İlaç Hammaddesi & GMP

Yüzyıllar öncesinden bitkilerle tedavinin yok sayılamayacak kadar önemli olduğunu belirtmişler ve modern tıbbın temelini oluşturmuşlardır.



Doğal Kaynaklardan Elde Edilen Bitkisel İlaç Hammaddesi & GMP

MÖ 3000	Bu otu şarkı ve dualar ile ye
MS 1-1640	Şarkı ve duaları unut, artrit için söğüt kabuğu, sıtma için kinakına kabuğu al
1820-1838	Kinakına kabuğu ve söğüt kabuğunu unut, kinin ve salisilik asit al
1940	O bitkisel maddeler kötü, bu hapları ve antibiyotikleri yut
1965	O haplar doğal değil, bu bitkileri kullan
2000	Bu bitkilerin etkisi az, bu bitkilerden elde edilen ürünleri kullan
2012	Kinin artık etkili değil, <i>Artemisia annua</i> kullan
2525	Bu bitkileri şarkı ve dualar ile kullan



Doğal Kaynaklardan Elde Edilen Bitkisel İlaç Hammaddesi & GMP

Tıbbi bitkilerin önem ve kullanımları 20.yüzyılın ilk yarısında sanayileşmenin ilaç sektörüne de yansması sonucu, sentetik ilaç hammaddeleri dolayısıyla bir süre azalmış, fakat 1950 lerden itibaren yeniden büyük önem kazanmış ve böylece yeni bir dönem başlamıştır.

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜNE GÖRE BİTKİSEL İLAÇ

- Hastalıkları tedavi etmek veya hastalıklardan korunmak amacı ile hazırlanmış,
- Etkin madde olarak bitkisel drogları veya bitkisel prepartları ve/veya bunların kombinasyonlarını içeren,
- Bitmiş, etiketlenmiş tıbbi ürün veya müstahzardır.

6 Ekim 2010 tarih ve 27721 sayılı resmi gazetede yayımlanan «Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Yönetmeliği»

- İnsan sağlığını koruyucu ve tedavi edici etkileri olan geleneksel kullanıma sahip tıbbi bitkilerden hazırlanan bitkisel tıbbi ürünlerin ve bitkisel preparatların;
- ruhsatlarını vermek,
- Etkililik,
- Güvenlilik ve kalitesi ile ilgili uyulması gereken usul ve esasları belirtmek amacıyla hazırlanmıştır.

BİTKİLERLE TEDAVİNİN GELİŞİMİ

- Günümüzde tedavide kullanılan çoğu sentetik etkin maddenin geliştirilmesinde başlangıç noktası doğadır.
- *Aspirin keşfiyle*
- Literatürde ilk gözlemlerin 1700'lü yılların sonunda bir din adamının söğüt ağacı kabuklarının ateşi düşürmesiyle yapılmış,
- Bilimdeki gelişmelerin ışığında söğütten asetil salisilik asit (aspirinin etken maddesi) izole edilmiş, yapısı aydınlatılarak ve tamamen sentetik olarak elde edilerek 1890 yılında piyasaya sunulmuştur.



Tıbbi ve aromatik bitkiler Kullanım Alanları

- ✓ Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün (GBTÜ),
- ✓ DOĞRUDAN BİTKİ EKSTRESİNİN MÜSTAHZAR HALİNDE KULLANILMASI
- ✓ İLAÇ ETKEN MADDESİ ELDESİ (VİNBİLASTİN)
- ✓ İLAÇ YARDIMCI MADDESİ ELDESİ
- ✓ YARİSENTEZLE FARKLI İLAÇ HAMMADDESİ ELDESİ (KODEİN)
- ✓ SENTETİK İLAÇLARA MODEL OLUŞTURMAK
- ✓ Gıda destek ürünleri, gıda katkı maddeleri, fonksiyonel gıdalar,
- ✓ sabun, kozmetik ve parfüm sanayii,
- ✓ yapışkan, boya,
- ✓ bitki çayları,
- ✓ bitkisel yağ,
- ✓ biyo-plastik,
- ✓ agro-kimyasallar,
- ✓ yem katkı maddeleri
- ✓ veteriner hekimlik

TIBBİ BİTKİLERDEN ETKEN MADDE ELDESİ

1) Ekstraksiyon

a) Mekanik

-Soğuk Press

b) Çözücülerle

- Katı-Sıvı (Maserasyon, perkolasyon vs.)

- SIVI- SIVI

2) Distilasyon

- Su Distilasyonu

- Doğrudan Buhar Distilasyonu

-Su ve Buhar Distilasyonu

3) Süper Kritik Ekstraksiyon

TIBBİ BİTKİLERDE BULUNAN ETKEN MADDE GRUPLARI

- ❖ ALKALOİTLER (atropin, efedrin, morfin vs.)
- ❖ FLAVONOZİTLER (rutin, hesperidin vs.)
- ❖ KARDİYOAKTİF HETEROZİTLER (digoksin)
- ❖ ANTRASENOZİTLER (sennozit)
- ❖ SAPONOZİTLER
- ❖ TANENLER
- ❖ UÇUCU YAĞLAR
- ❖ SABİT YAĞLAR
- ❖ VİTAMİNLER
- ❖ REÇİNELER

TÜRKİYE'DE BİTKİSEL ÜRÜNLER İLE İLGİLİ DURUM



Traditional Herbal Medicinal Products Directive (THMPD)

Mart 2004 Kabul edildi – 31 Ekim 2005 Uygulanmaya başlandı

•Basitleştirilmiş İlaç Ruhsatlandırma Yöntemi

•Dosya Gereklilikleri

Geleneksel Kullanım: Endikasyonlar “tarihsel – geleneksel kullanıma” **dayandırılarak ayarlanır.**

Güvenlilik: Amaçlanan kullanım için, literatür verileri yeterlidir.

Kalite: İlaçtaki Standardlar Uygulanır(GMP).

•Endikasyon: **Reçetesiz İlaç endikasyonlarıdır.**

TÜRKİYE'DE &AVRUPA'DA GELENEKSEL BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLER

- AB ülkelerinde 2004-2015 yılları arasında onaylanan GBTÜ sayısı 1577 dir.
- Federal İlaç Endüstrisi Birliği tarafından hazırlanan bir rapora göre, 2010 yılında biyofarmasötikler, fitofarmaka ve homeopatik ilaçların payı, Alman ilaç pazarındaki toplam satışların yaklaşık % 20' sini oluşturmaktadır.
- USA pazarı ise 133.1 milyar dolar 2016 yılına kadar olduğu deklere edilmiştir.

TÜRKİYE'DE &AVRUPA'DA GELENEKSEL BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLER

- Türkiye son 5 yılda en hızlı büyüyen pazarlardan biri.
- Türkiye ilaç ve tıbbi cihaz kurumu (TİTCK) verilerine göre 25 adet ruhsatlı **Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün**
- Pazarın tahmini büyüklüğü 2012 yılı verilerine göre 150-200 milyon dolar arasındadır (dunya.com., istanbuleczaciodasi.org., www.zaman.com.tr)
- Buna doğal kozmetikler eklendiğinde 300-500 milyona dolara ulaşıyor
- Türkiye pazarı 2020 yılında 205 milyon Euro'ya ulaşacağı öngörülmektedir (www.nutraingredients.com)

Doğadan İnovasyona

GBTÜ' den Zade Vital olarak ruhsatladığımız bitkisel ilaç hammaddelerimiz ve ürünlerimiz



ZADE VİTAL NİGELİN

900 mg Yumuşak Kapsül

- *Nigella sativa Seed Oil*

Çörek otu (*Nigella sativa* L.)

- **İLK GELENEKSEL BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜN RUHSATI 21.01.2014**



Çörek otu (*Nigella sativa* L.)



Çörek otu (*Nigella sativa* L.)

ZADE VİTAL NİGELİN
900 mg Yumuşak Kapsül

DOZLAMA

ERİŞKİNLERDE	Günde 2-4 kapsül. (1800-3600 mg/gün dozda) oral yolla alınır.*
6 YAŞ ÜSTÜ KAPSÜL YUTABİLEN ÇOCUKLARDA	Günde 1-3 kapsül. (40-80 mg/kg/gün dozda) oral yolla alınır.*

Çörek otu (Nigella sativa L.)

Zade Vital NIGELIN 900 mg Yumuşak Kapsul, esansiyel yağ asitlerinden zengin olup bağışıklık sistemini güçlendirici, kan lipidlerini düzenleyici, antioksidan olarak ve alerjik rinit tedavisine yardımcı olarak kullanılır.

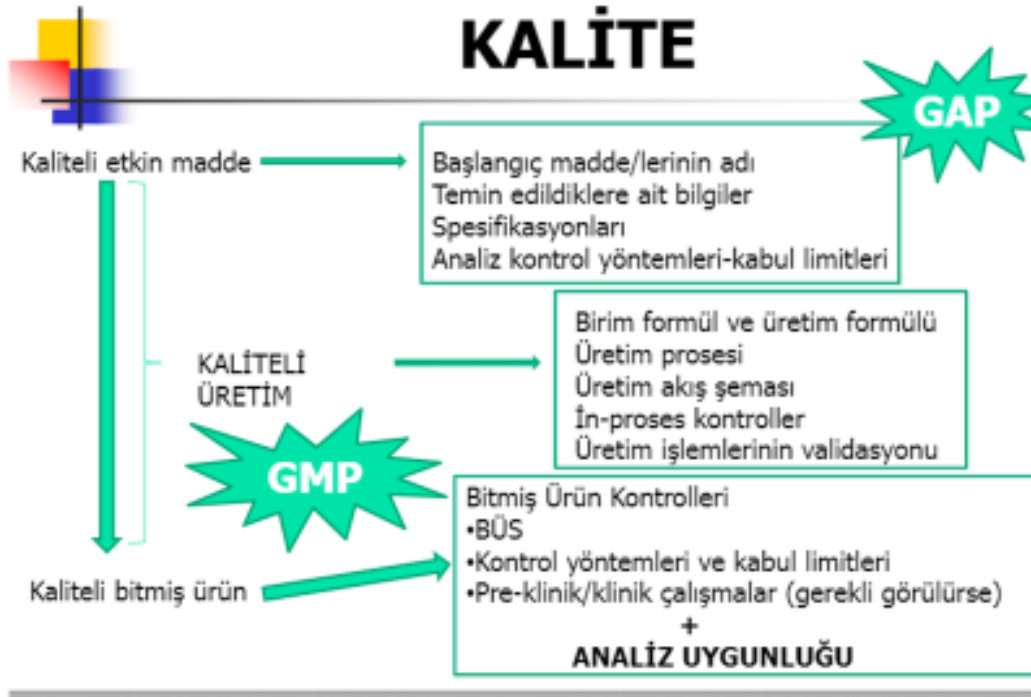


Doğal Antikanser Ajanı: *Taxus brevifolia* Nutt. Pasifik Porsuk Ağacı

- Doğal antikanser bileşikler ABD'de yetişen *Taxus brevifolia*'nın kabuğundan 1971 yılında izole edilmiştir.
- FDA tarafından 1992 yılı içinde ovaryum ve 1994 yılında meme kanserli hastalara verilmek üzere ruhsatlandırılmıştır



Tüylü Yüksük otu (*Digitalis lanata* Ehrh.)



2. SUNUM: Prof. Dr. Hesham El-Seedi

(Uppsala University, Uppsala Biomedical Center)

**“Drug Discovery From Natural Products:
An Endless Frontier”**



Collaboration:
working together for a common objective.



Cooperation:
openly sharing, without any *quid pro quo*.

High IF Publication // How to get a product?

Hesham El-Seedi_2018



Hanem H. Sakr, Amel H. Marei Abdel Nasser El Gendy, E. E. Hafez, **Kemal H. C. Baser**,

Hesham R. El-Seedi

Chemical composition of essential oils of some medicinal plants and their possible role in the immune system of *Spodoptera littoralis* (Lepidoptera: Noctuidae) larvae



Hesham R. El-Seedi, Aida A. Abd El-Wahed, Bassem Y. Sheikh, Shaden A. M. Khalifa, Aamer Saeed, **Ufuk Koca-Caliskan**, Rob Verpoorte



Bee Venom Composition; Unravelling The Biodiversity And The Potential Biological Activities

C. Dönmez, G. D. Durbilmez, H. El-Seedi, U. Koca Çalışkan,

HYALURONIDASE and GELATINASE (MMP-2, MMP-9) INHIBITOR PLANTS”, “Advances in Phytopharmaceuticals for Human Health”, Durgesh Nandini Chauhan., Apple Academic (CRC) Press, New Jersey-USA

Regulation of traditional healers (Traditional Health Practitioners) practices and rights

✓ **What traditional practitioners have gained from the last 25 years of ethnopharmacological research??***

- ✓ Has ethnopharmacological research improved traditional medicine?
 - ✓ Traditional medicine versus industrial medicine
 - ✓ **Do we exchange information with healers?**
 - ✓ **What should be done?**

*Jäger A. K., Is traditional medicine better of 25 years later?, Journal of Ethnopharmacology, 2005, 100, 3-4.
Hesham El-Seedi_2018



Use of medicinal plants is the strongest link between people and nature

- > More preferable than synthetic drugs.
- > Used to treat both acute and chronic ailments.
- > 80% of the world's people depend on traditional plant-derived medicines.

Hesham El-Seedi_2019



- > 40% of conventional drugs from plant or animal products
- > 2% of the world's plant species (estimated 2 million) are used in traditional medicine
- > Developing countries are home to many of those medicinal plants species

Hesham El-Seedi_2018

BUT?!



Poverty

Hesham El-Seedi_2018

Challenge 1

Drugs from Traditional Medicinal plants





ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Ethnopharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jep



The traditional medical uses and cytotoxic activities of sixty-one Egyptian plants: Discovery of an active cardiac glycoside from *Urginea maritima*

Hesham R. El-Seedi^{a,b,*}, Robert Burman^a, Ahmed Mansour^c, Zaki Turki^d, Loutfy Boulos^e, Joachim Gullbo^f, Ulf Göransson^a

^a Division of Pharmacognosy, Department of Medicinal Chemistry, Uppsala University, Biomedical Centre, Box 574, 751 23 Uppsala, Sweden

^b Department of Chemistry, Faculty of Science, El-Menoufia University, 32512 Shebin El-Kom, Egypt

^c Saint Catherine, Sinai, Egypt

^d Department of Botany, Faculty of Science, El-Menoufia University, 32512 Shebin El-Kom, Egypt

^e Department of Botany, Faculty of Science, Alexandria University, 21561 Alexandria, Egypt

^f Division of Clinical Pharmacology, Department of Medical Sciences, Uppsala University, 751 85 Uppsala, Sweden

Hesham El-Seedi_2018



SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Chemopreventive effects of *Strobilanthes crispus* leaf extract on azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rat colon

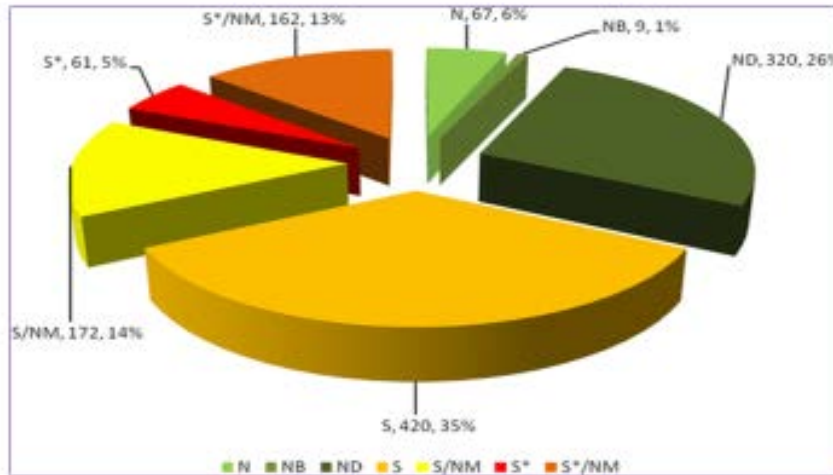
Received: 29 January 2015

Accepted: 22 July 2015

Published: 26 August 2015

Nawal Al-Henhen^a, Shaden A. M. Khalifa^a, Rozaida Poh Yuen Ying^d,
Posya Hassandarwish^e, Elham Boufroukh^b, Nahla Saeed Al-Wajeeh^b, Habibah Mohd Aif,
Mahmood Arneen Abdulla^f & Hesham R. El-Seedi^{a,b,*}

Natural products in drug discovery



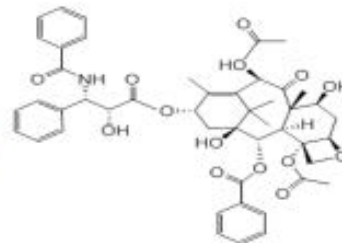
Approved drugs (1981–2014s; n = 1211)

B: Biological macromolecule; N: Unaltered natural product; NB: Botanical drug (defined mixture); ND: Natural product derivative; S: Synthetic drug, S*: Synthetic drug (NP pharmacophore); NM: Mimic of natural product

Hesham El-Seedi_2018



Taxus baccata L. ; Taxus



Paclitaxel



Natural Anti-Cancer Drugs



Noble Prize in Physiology or Medicine 2015



Photo: A. Mahmoud
William C. Campbell
Prize share: 1/4



Photo: A. Mahmoud
Satoshi Omura
Prize share: 1/4

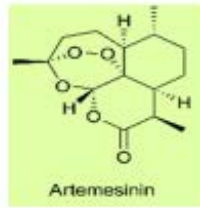


Photo: A. Mahmoud
Youyou Tu
Prize share: 1/2

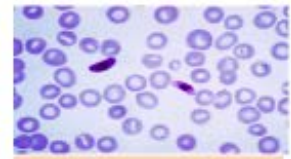
Artemisinin, Isolated from *Artemisia annua*, is highly effective against the malaria parasite



Artemisia annua



Artemisinin



Plasmodium falciparum malaria

Hesham El-Seedi_2018

Nature as a source of drugs for millennia

- Egyptian** over 700 drugs in “Ebers Papyrus”, • mostly of plant origin “1500 BCE
- Chinese** 52 prescription”, 1100 BEC 365 • drugs”, 100BC. 850 drugs”, 659CE
- Indian** 341 and 516 drugs respectively, • before 1000 BCE.
- Greeks and Romans** contributed in development of • the use of herbal drugs in the ancient western world

David J. Newman, Gordon M. Cragg and Kenneth M. Snader. *Nat. Prod. Rep.*, 2000, 17, 215–234

Hesham El-Seedi_2018

Natural products

Sources:



Plants



Marine



Insect

Over 700 drugs, mostly of Egyptian plants origin were recorded in the "Ebers Papyrus" from 1500 BC (Borchardt, 2002).

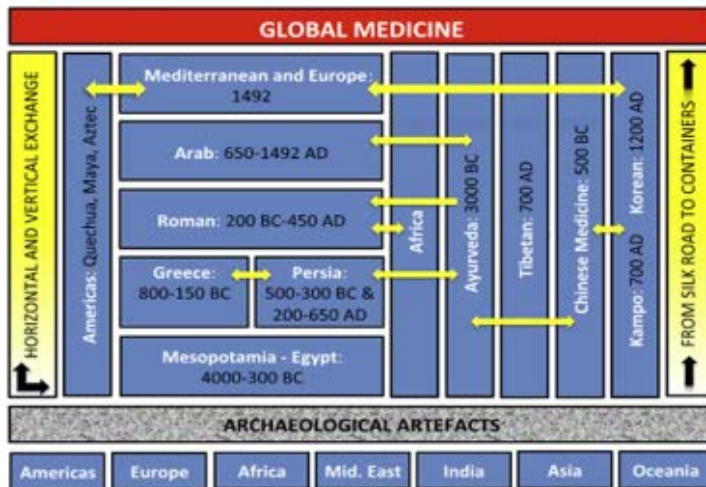
US Food and Drug Administration

between 1981 and 2002, 28% of the 1.031 new drugs from natural products*



*Cragg and Newman., 2013. *Biochimica et Biophysica Acta* 1830, 3670-3695. Hesham El-Soofi_2013

Ethnopharmacology and Egyptian medicinal plants



Leonti, M. and Verpoorte, R., 2017. Traditional Mediterranean and European herbal medicines. *Journal of Ethnopharmacology*, 199, pp.161-167.

Hesham El-Soofi_2018

Challenge 2

Mescaline usage for 5700 years

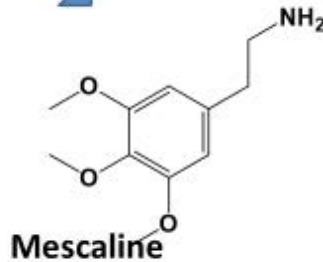
Mescaline use for 5700 years



Sophora secundiflora



Peyote cactus



Hasham El-Seedi_2018

The samples were retrieved and radiocarbon-dated to AD 810-1070

Radiocarbon dating showed a mean age of 5700 years

Still containing bio-active compound

Freshly prepared peyote can contain up to 8% of total alkaloids

The previously studied 1000-year-old sample had a lower content, around 2.25%, but in our analysis, alkaloid content had fallen to 2%.

Hasham El-Seedi_2018



Mescaline

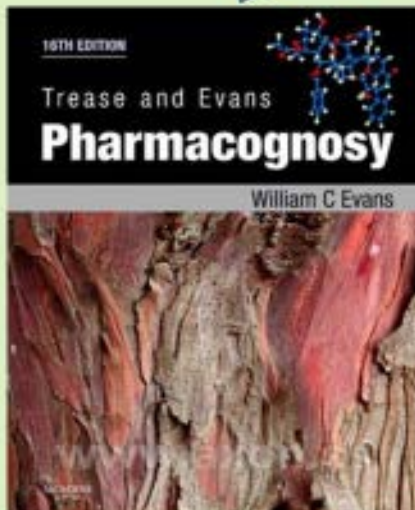
- ❖ Isolated from peyote as long as 5700 years ago
- ❖ Displayed psychotropic properties
- ❖ Peyote samples appear to be the oldest plant drug yielding a major bioactive compound

The Lancet
IF(2016)=47.831

Brülin J.G., Smet P.A., El-Seedi H.R., Beck O. Mescaline uses for 5700 years, The Lancet, 2002, 359, 1866-1867.

Hesham El-Seedi_2018

Hesham El-Seedi

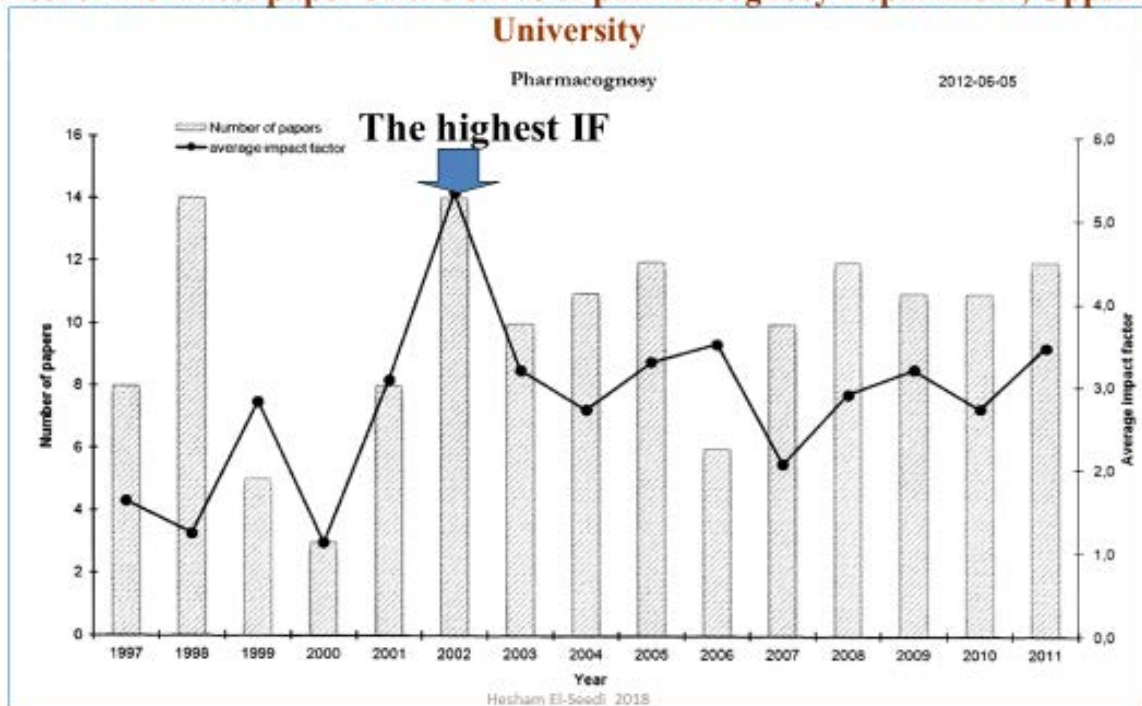


PEYOTE

Certain cacti are of pharmaceutical and pharmacological interest, as they contain protoalkaloids, some of which have marked hallucinogenic properties. One of these is the cactus *Lophophora williamsii* which has long been used by Mexican Indians. It is known as peyotl, anhalonium or mescal buttons. The latter name is derived from the cactus stems, which are cut into slices about 20–50 mm in diameter. An interesting report (H. R. El-Seedi *et al.*, *J. Ethnopharm.*, 2005, 101, 238) sheds more light on its possible use by native N. Americans some 5700 years ago; two specimens from the Witte Museum in San Antonio were radiocarbon-dated to 3780–3600 BCE and, on analysis (TLC and GC-MS), gave alkaloids (2%) in which mescaline was identified, making these the oldest examples of a plant drug to yield a major bioactive compound. The chief active constituent is the alkaloid mescaline. The chemistry dates back to 1888, in which year Lewin isolated anhalonine, a crystalline tetrahydroisoquinoline alkaloid. By 1973 some 56 alkaloids had been characterized from the cactus and these could be classified as (1) mono-, di- and trioxxygenated phenethylamines and their amides; (2) tetrahydroisoquinoline alkaloids and their amides; (3) phenethylamine conjugates with Krebs's cycle acids; (4) pyrrole derivatives. Examples of these groups are given in Fig. 39.2. The alkaloids can arise in the plant from dopamine, and grafting experiments involving *Trichocereus pachanoi* ('San Pedro') (a mescaline-producing species) and *T. spachianus* (no mescaline) have indicated that biosynthesis of the hallucinogen is confined to the aerial parts.

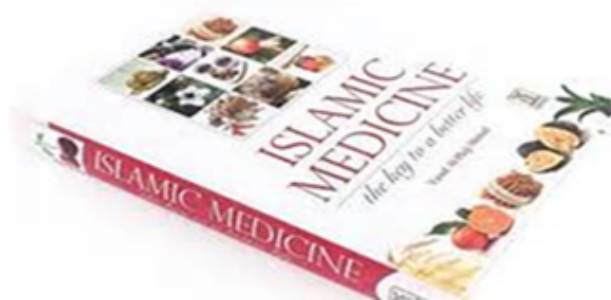
Hesham El-Seedi_2018

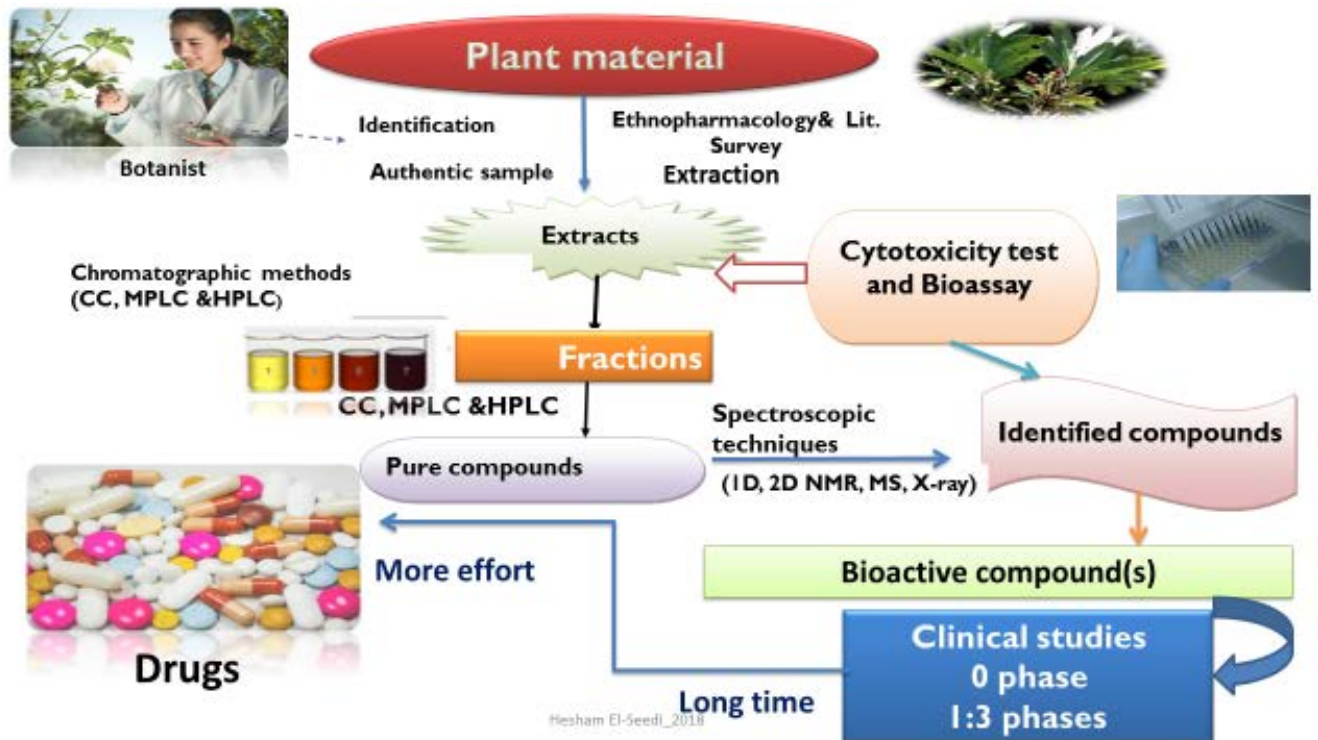
Effect of the lancet paper on the curve of pharmacognocy Department, Uppsala University



Challenge 3

Drugs from Plants mentioned in Islamic Medicine





ISLAMIC MEDICINE *the key to a better life* **23**

MELONS

It was narrated that Wisyah, may Allah be pleased with her, said: "The Messenger of Allah, blessings and peace of Allah be upon him, used to eat melon with fresh dates" (Narrated by Abu Dawood and Al-Tirmidhi, who classed it as saheeh); Abu Dawood added, and he used to say: "We break the heat of this with the coolness of this" (Its seed is saheeh).

read more about this medicine that is the description of the post...

facebook.com/clarusstem.ara

ISLAMIC MEDICINE *the key to a better life* **21**

POMEGRANATE

Pomegranate is one of the fruits of Paradise which Allah, the Exalted, singled out for mention because of what it has to offer to His believing slaves. He says: "In them (both) will be fruits, and olive palms and pomegranates" (Soorah Al-Rahman, 35:9-10).

read more about this medicine that is the description of the post...

facebook.com/clarusstem.ara

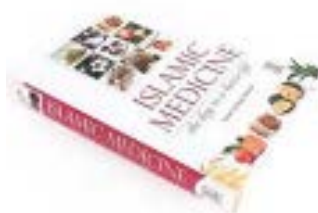
ISLAMIC MEDICINE *the key to a better life* **372**

BANANA

The banana is one of the fruits of Paradise which Allah, the Exalted, has provided to His believing slaves. Allah says: "And Olives on the Right Hand — from (Paradise) will be Olives on the Right Hand? They will feed among themselves like grapes, and among Talls (bananas) trained with fruits grained like olive branches, and its shade being abundant" (Soorah Al-Waqiah, 54: 27-30).

read more about this medicine that is the description of the post...

facebook.com/clarusstem.ara



Hesham El-Seedl_2018

ISLAMIC MEDICINE 10
the key to a better life

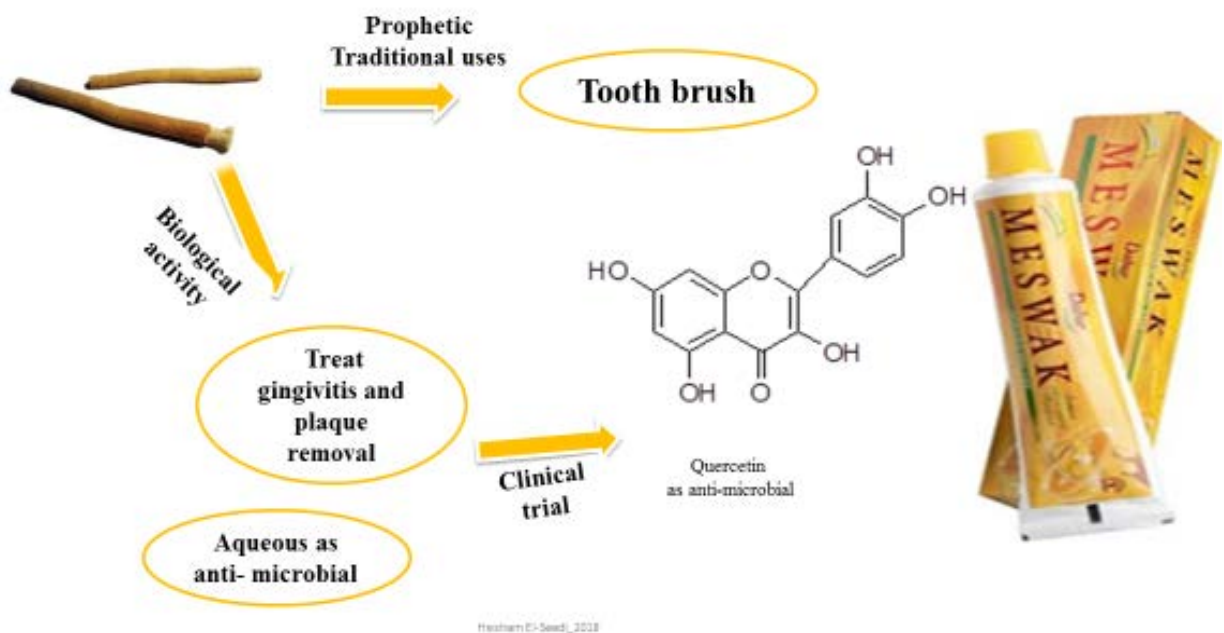
SIWAK: CLINICAL & CHEMICAL STUDY
 It has been proved that siwak is effective in stopping the growth of bacteria in the mouth due to its chemical composition. Vitamin C & sitosterol strengthen the capillaries that nourish the gums. It contains a resinous substance that strengthens the gums. It contains chloride and silica which is known to increase the whiteness of the teeth. In fact this little herbal stick guarantees complete oral health.

read more facts about Miswak in description of the post...



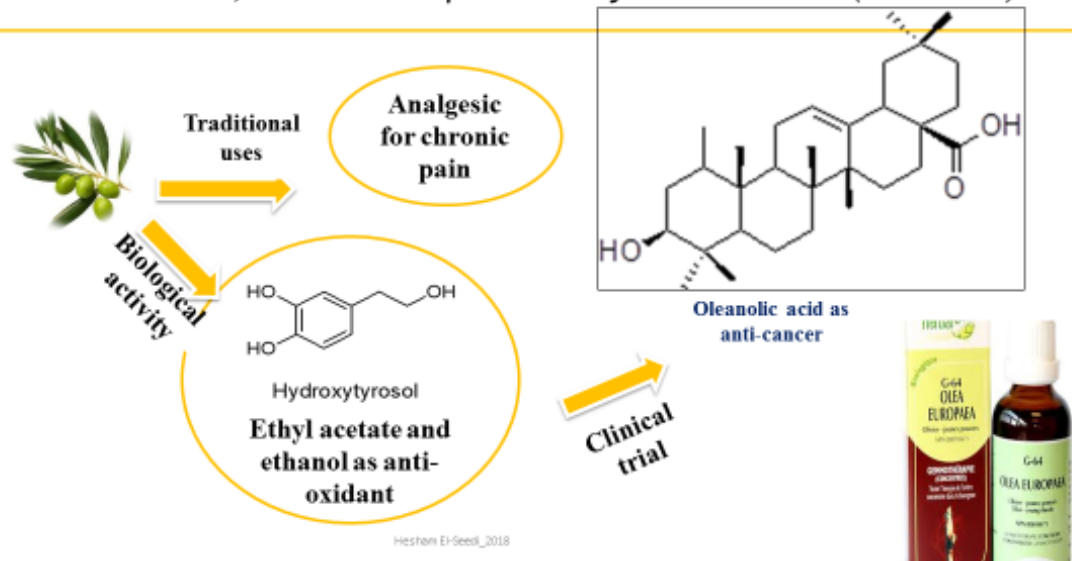
facebook.com/darussalam.sns

Salvadora persica L. (Tooth brush tree, Meswak)



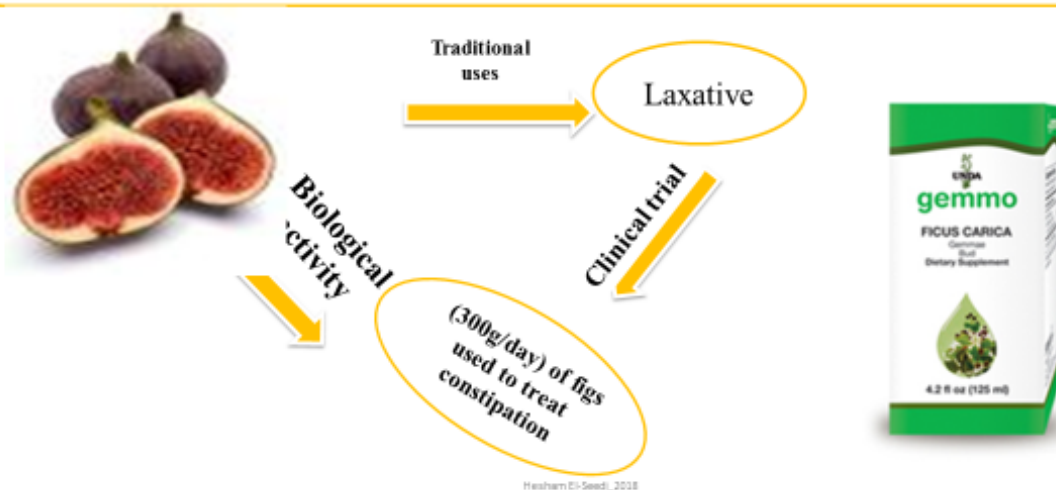
Olea europea L. (Olive, Zaiytoon)

The Prophet Mohammed (PBUH) said to his followers: "Eat the Zait (oil) and use it as ointment with it, because it is produced by a blessed tree (olive tree).

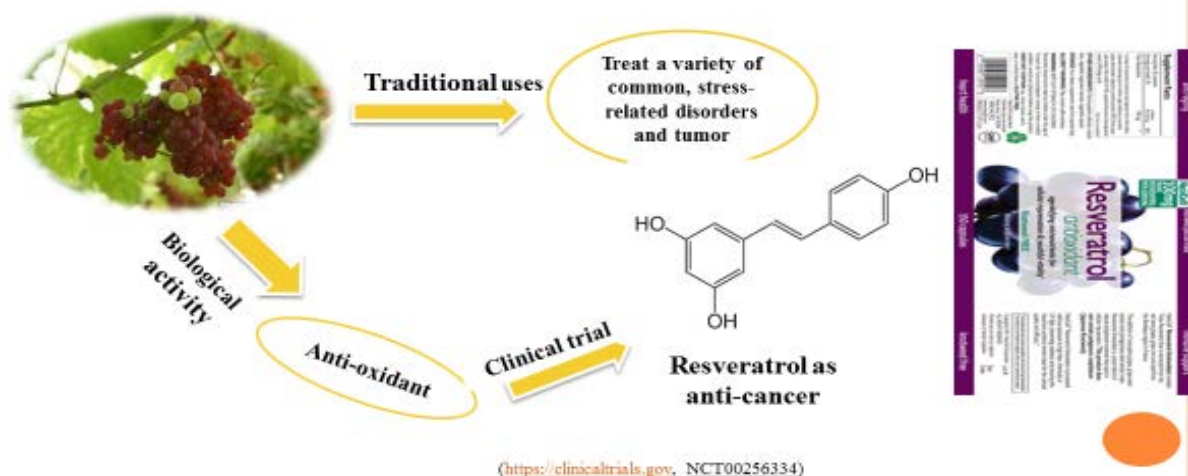


Ficus carica L. (Figs, Teen)

In *Canon of Medicine* book, figs recommended to treat swelling, pharyngitis, parotitis, cough, roughness of the pharynx and used as a laxative.



Vitis vinifera L. (Grapes, Anab)



Plants mentioned in the Islamic Scriptures (Holy Qur'ân and Ahadith): their medicinal importance in contemporary times and the role of Islamic scholars in developing the medical science

From: Michael Heinrich (Journal of Ethnopharmacology) [Evisesupport@elsevier.com]

Sent: Saturday, November 24, 2018 7:39 AM

To: Hesham El-Seedi

Subject: Invitation to revise manuscript JEP_2018_2446_R1

Ref: JEP_2018_2446_R1

Title: Plants mentioned in the Islamic Medicine (Holy Qur'ân and Ahadith): their medicinal importance in contemporary times

Journal: Journal of Ethnopharmacology

Dear Professor El-Seedi,

Thank you for submitting your manuscript to Journal of Ethnopharmacology. We have completed the review of your



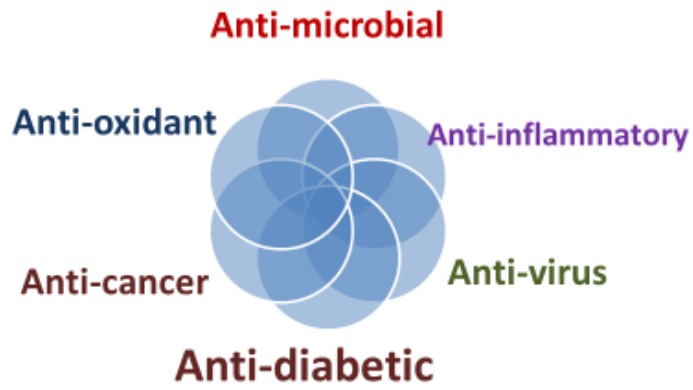
Plants mentioned in the Islamic Scriptures (Holy Qur'ân and Ahadith): their medicinal importance in contemporary times and the role of Islamic scholars in developing the medical science

Hesham R. El-Seedi*, S. A. M. Khalifa, N. Yosri, A. Khatib, L. Chen, A Saeed, T. Efferth

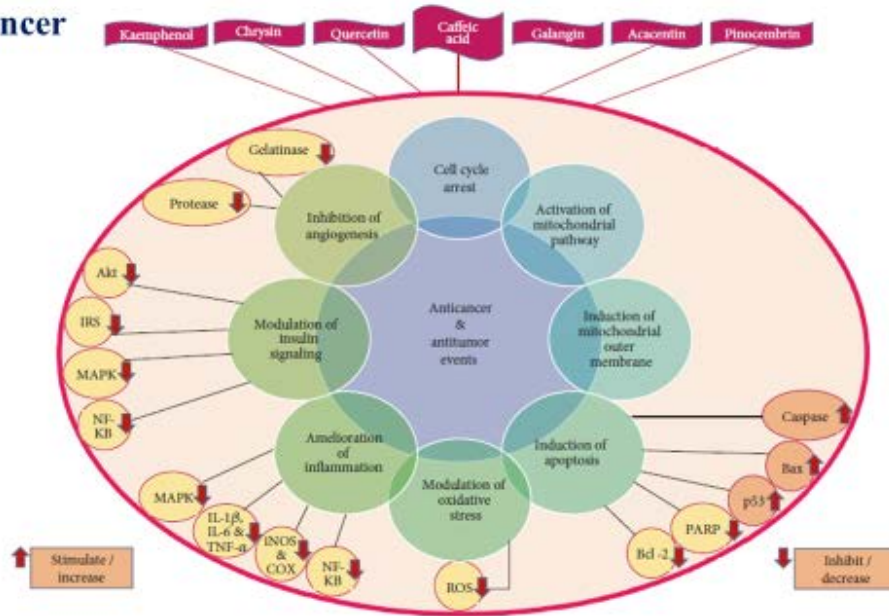
Challenge 4



Most promising biological activities of bee products



As anticancer



Rao Pasunleti et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017, 2017:1-21



Fig. 4.4 Wound healing activity of honey. Case 1 (a–e): Diabetic neuropathic ulcer with 3 weeks time to healing. Case 2: (a–c): Varicose ulcer with 6 weeks time to healing (Mohamed et al. 2015)



Nutritional supplement
<https://goo.gl/5QSMid>



France



Apiven
Facial cream as anti
wrinkle

<https://goo.gl/Xx3tik>

German



Rheumatism

<https://goo.gl/E5G9tR>

<https://goo.gl/2NUcuk>



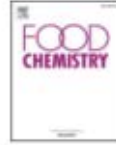
APIVITA is the first natural cosmetics company in Greece since 1979, The name 'APIVITA' means the life of the bee and it uses the bee products as natural source.



Contents lists available at ScienceDirect

Food Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/foodchem



Comparative analysis of *Hibiscus sabdariffa* (roselle) hot and cold extracts in respect to their potential for α -glucosidase inhibition



Dalia M. Rasheed^a, Andrea Porzel^b, Andrei Frolov^b, Hesham R. El Seedi^{c,d}, Ludger A. Wessjohann^b, Mohamed A. Farag^{e,f,*}

^a Pharmacognosy Department, Faculty of Pharmacy, October 6 University, Egypt
^b Department of Bioorganic Chemistry, Leibniz Institute of Plant Biochemistry, Weinberg 3, D 06120 Halle Saale, Germany
^c Division of Pharmacognosy, Department of Medicinal Chemistry, Uppsala University, Box 574, SE-75 123 Uppsala, Sweden
^d Department of Chemistry, Faculty of Science, El-Mehadia University, 32512 Shubra El-Khayma, Egypt
^e Pharmacognosy Department, College of Pharmacy, Cairo University, 11562 Cairo, Egypt
^f Department of Chemistry, School of Sciences & Engineering, The American University in Cairo, New Cairo 11835, Egypt



* Corresponding author. Tel.: +202 2611 5555; fax: +202 2611 5555.
E-mail addresses: hesham.el-seedi@uac.edu.eg (H.R. El Seedi), farag@auca.edu.eg (M.A. Farag).

Questions
1 Challenge 5



Better to use of Aswan as a source for roselle, owing to its higher anthocyanins levels in comparison to Sudan



Aswan, Egypt Hesham ElSeedi_2018



Cold maceration proved to better preserve the anti-hyperglycemic properties of roselle.



Contents lists available at ScienceDirect

Food Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com



Variation in *Ceratonia siliqua* pod metabolome in context of its different geographical origin, ripening stage and roasting process

Mohamed A. Farag^{a, b, *}, Dina M. El-Kersh^c, Anja Ehrlich^d, Mouchira Shokry^a, Hesham El-Seedi^e, Andrei Frolov^{d, f}, Ludger A. Wessjohann^d

anti-hyperlipidemic



Anti-diabetic



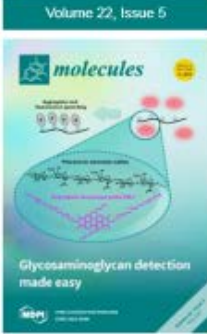
Anti-diarrheal



3. Onion and Garlic



Hesham El-Seedi_2018



Article Versions
= Abstract

Molecules 2017, 22(5), 761; doi:10.3390/molecules22050761

Open Access

Article

Phytochemical Profiles and Antimicrobial Activities of *Allium cepa* Red cv. and *A. sativum* Subjected to Different Drying Methods: A Comparative MS-Based Metabolomics

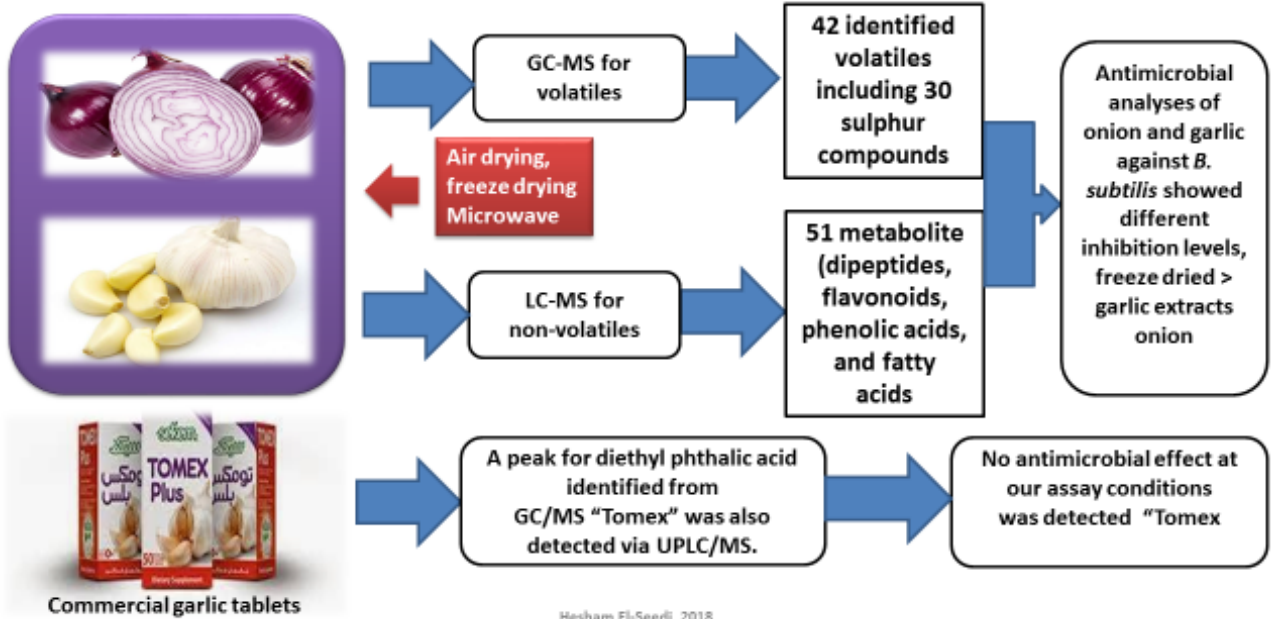
Mohamed A. Farag ^{1,4}, Sara E. Ali ², Rashad H. Hodaya ³,
Hesham R. El-Seedi ^{4,5}, Haider N. Sultani ⁶, Annegret Laub ⁶,
Tarek F. Eissa ⁷, Fouad O. F. Abou-Zaid ³ and Ludger A. Wessjohann ^{6,*}



©m El-Seedi, 2018



Can we use commercial garlic tablets (TOMEX) instead of dried garlic and onion?





Truffles: From Islamic culture to current times

Hesham R. El-Seedi, Mohamed F. AlAjmi, Nermeen Yosri, Shaden A. M. Khalifa, Aamer Saeed, Mohammad Faragh, Wafaa Taha, Syed Ghulam Musharraf, Seema Patel



From: Paul Finglas [Evisesupport@elsevier.com]

Sent: Friday, January 25, 2019 1:12 PM

To: Hesham El-Seedi

Subject: Revision requested for TIFS_2018_296

Ref: TIFS_2018_296

Title: Truffles: From Islamic culture to current times

Journal: Trends in Food Science & Technology

Dear Prof. Dr. El-Seedi,

Thank you for submitting your manuscript to Trends in Food Science & Technology. I have received comments from reviewers on your manuscript. Your paper should become acceptable for publication pending suitable minor revision

Hesham El-Seedi_2018

Acknowledgment

- The Swedish International Development Agency – Middle East and North Africa [SIDA- MENA]
- Pharmacognosy Division, Uppsala University, Sweden
- Chemistry Department, KTH, Stockholm, Sweden
- Natural Products group, Keio University, Japan
- Natural Products, Institute of Biology, Leiden University, The Netherlands
- Chemistry Department of El-Menoufia University, Egypt.
- University of Malaya, Malaysia



Hesham El-Seedi_2018



KAPANIŞ KONUŞMASI

KAPANIŞ KONUŞMASI



Prof. Dr. Hüseyin KARA

(Selçuk Üniv. Rektör Yrd. / Ecz. Fak. Dekan V. / Çalıştay Bşk.)

“Doğal Kaynaklardan İlaç Geliştirilmesi Çalıştayı”, Prof. Dr. Hüseyin KARA'nın Çalıştay katılımcılarına teşekkürünü ve Tübitak 1004 Projesine verdikleri/verecekleri destekten ötürü duyduğu minnettarlığı belirten sözleri ile sona erdi.

SONUÇ BİLDİRGESİ



SONUÇ BİLDİRGESİ

Selçuk Üniversitesi tarafından, “Doğal Kaynaklardan İlaç Etken Maddelerinin Eldesi ve Geliştirilecek Yeni Formülasyonların in-Vitro/in-Vivo Değerlendirilmesi” başlığı ile “Yüksek Teknoloji Platformları Çağrısı”na, başvurusu yapılan ve I. Faz çalışmaları için desteklenmeye uygun görülen TÜBİTAK 1004 Projesinin tanıtılması, alanında uzman akademisyen, sektör temsilcisi ve araştırmacıların bilgi ve tecrübelerinin paylaşılması ve 1. Faz çalışmalarının etkin bir şekilde yürütülebilmesi amaçları doğrultusunda gerçekleştirilen “Doğal Kaynaklardan İlaç Geliştirilmesi Çalıştayı”, Proje kapsamında belirlenen hedeflere ulaşabilmek için dikkate alınması gereken hususların ve takip edilmesi gereken yol ve yöntemlerin analiz edilmesi ve etkin yol haritalarının oluşturulması noktasında önemli katkılar sağlamıştır.

Çalıştay süresince edinilen bilgiler ve katılımcılardan gelen görüş/öneriler doğrultusunda ulaşılan bazı önemli sonuçlar ve alınan kararlar şöyledir:

- Dünyada ve Ülkemizde doğal kaynaklı ürünlerin ve özellikle bitki kaynaklarının ilaca dönüştürülmesine yönelik çalışmaların giderek artmakta olduğu göz önünde bulundurularak, oldukça zengin bir floraya sahip olan Ülkemiz doğal kaynaklarının değerlendirilmesi ve bu zengin floranın, tarımsal üretim deseni içerisine alınarak yüksek teknoloji ve katma değerli ürünlere dönüştürülmesi noktasındaki çalışmalara hız verilmelidir.
- Türkiye'nin ilaç hammaddesi ithalatını azaltarak, dışa bağımlılığını en aza indirecek nitelikteki milli ve yerli ürünlerin üretimine ağırlık verilmelidir. Bu noktada, üniversite-kamu-sanayi arasında gerçekleştirilecek işbirlikleri oldukça önem arz etmekte olup, gerek sentetik üretim esaslı gerekse doğal kaynaklardan elde edilecek katma değeri yüksek ilaç hammaddelerinin üretimi gerçekleştirilmelidir.
- Etnobotanik çalışmalar, deneme yanılma yoluyla edinilmiş ve uzun bir zaman süreci sonucunda nesilden nesile aktararak günümüze kadar ulaşan çok değerli bilgiler olup, bu çalışmaların içerikleri etnobotanik açıdan kullanılan bitkilerin bilimsel olarak değerlendirilmelerinde önemli katkılar sağlamaktadır. Bu sebeple, bitkisel kaynaklardan ilaç hammadde elde edilmesi çalışmalarında, ilk olarak dikkate alınması gereken hususlardan biri de etnobotanik kayıtlardır. Söz konusu kayıtlar sayesinde, insanlar ve bitkiler arasında uzun yıllardır mevcut olan ilişkiler, bitki türleri ve bunların kültürel

kullanımları ve kullanım sürecindeki etkileşim ve ilişkileri algılayabilmek mümkün olabilmektedir. Bu bağlamda, Ülkemizdeki bitki türlerine ait etnobotanik kayıtlar sürekli olarak güncellenmeli ve ekonomiye katkı sağlayacak milli ve yerli üretime yönelik faaliyetlerde bu kayıtlardan faydalanılmalıdır.

- Çin ve Hindistan gibi 3. Dünya ülkelerinden temin edilen ilaç ham maddelerinin büyük oranda safsızlık içerdiği bilinmektedir. Bu bağlamda, meydana gelecek sağlık problemlerinin önüne geçilebilmesi için çözücü kalıntısı bırakmayan, verimli ekstraksiyon ve saflaştırma yöntemlerine ihtiyaç vardır. Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu (SFE) gerek yüksek saflıkta ekstre eldesine olanak sağlaması, gerek çözücü kalıntısı bırakmaması, gerekse çevre dostu bir yöntem olması sebebiyle, geleneksel yöntemlerde karşılaşılan birçok probleme çözüm olabilecek niteliktedir. Preperatif Süperkritik Akışkan Kromatografisi (Prep-SFC) ise, elde edilecek ekstratların saflaştırılarak elde edilmesi noktasında son derece etkin ve yüksek teknolojiye sahip bir tekniktir. Bu sebeple, gerek SFE gerekse (Prep-SFC) tekniklerinin, doğal kaynaklardan ilaç elde etme çalışmalarındaki kullanımının artırılması ve yaygınlaştırılması gerekmektedir.
- İlaç eldesinde oldukça önemli bir kaynak olan bitkilerden elde edilen ürünler (çekirdek, ekstre vb.), birçok hastalığın tedavisinde kullanılmakta olup, bitkisel kaynaklı ürünlerin etkili olduğu hastalık grupları arasında çağımızın hastalığı olarak kabul edilen kanser de yer almaktadır. Bu sebeple, gerek literatür çalışmaları gerekse epidemiyolojik yaklaşımlar etkin bir şekilde değerlendirilmeli, kanser ile mücadelede etkili olabilecek bitki türlerinin tespiti ve bunlardan etkin madde eldesi çalışmalarına ağırlık verilmelidir.
- Yeni ilaç etken maddelerinin bulunmasında ve geliştirilmesinde önemli hususlardan biri de, bileşiklerin kimyasal yapıları ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerin tanımlanmasıdır. Fakat söz konusu ilişkinin tanımlanabilmesi, oldukça uzun zaman alan ve çok basamaklı işlemler gerektiren durumdur. Bu sebeple araştırmacılar son zamanlarda, yeni, etkili, güvenli ilaçların keşfi, tasarımı ve optimizasyonunu sağlayabilmek için in silico (bilgisayar ortamında uygulanan) hesaplama tekniklerinden ve bilgisayar donanımlarından faydalanmaya başlamışlardır. Maddi külfeti düşürerek, zamandan kazanç sağlayan ve modern teknolojinin bir parçasını oluşturan bilgisayar destekli ilaç tasarımının ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında kullanılması, etkin ve kayda değer sonuçlar elde etmek açısından son derece önemlidir.

ÇALIŞTAYDAN KARELER

ÇALIŞTAYDAN KARELER





























SPONSORLAR

