Ders İzlencesi

Ders Kodu - Ders Adı	**FTE635 - Oral İlaç Absorbsiyonu ve Değerlendirme Yöntemleri**
Ders Türü	I.Yarıyıl
Teori + Uygulama	3+0
AKTS	**7.5**
Ders Dili	Türkçe
Ders Türü	Seçmeli Dersler
Öğretim Elemanları	PROF. DR. MUSTAFA SİNAN KAYNAK

Dersin Veriliş Biçimi	Bu ders sadece yüz yüze eğitim şeklinde yürütülmektedir.
Dersin Verildiği Yer	Okulda
Kullanılan Eğitim Platformları	Çevrimiçi,Yüz Yüze
Önkoşullar	Bu dersin önkoşulu ya da eş koşulu bulunmamaktadır.
Önerilen Dersler	BFK501 Biyofarmasötik, BFK502 Farmakokinetik ve FTE542 Biyofarmasötik ve Farmakokinetik dersleri önerilir. Bu derslerde işlenen gastrointestinal sistem anatomi ve fizyolojisi, biyofarmasötik sınıflandırma sistemi, biyoyararlanım-biyoeşdeğerlik ve temel farmakokinetik konuları bu derste ön bilgi olarak kabul edilir.
Önerilen Kaynaklar	BİRİNCİL KAYNAKLAR1. Dressman JB, Reppas C (ed.). Oral Drug Absorption: Prediction and Assessment, 2. baskı. Informa Healthcare, New York, 2010. ISBN 978-1-4200-7733-9.2. Dressman JB, Lennernäs H (ed.). Oral Drug Absorption: Prediction and Assessment, 1. baskı. Marcel Dekker, New York, 2000. ISBN 0-8247-0272-7. (Hayvan ve insan perfüzyon yöntemleri ile dekonvolüsyon bölümleri için birinci baskı esas alınır.)YARDIMCI KİTAPLAR3. Ducharme MP, Shargel L, Yu ABC. Shargel and Yu's Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 8. baskı. McGraw Hill, 2022.4. Taylor KMG, Aulton ME (ed.). Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 7. baskı. Elsevier, 2026.5. Derendorf H, Schmidt S (ed.). Rowland and Tozer's Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 5. baskı. Wolters Kluwer, 2019.DÜZENLEYİCİ KILAVUZLAR (derste güncel sürümleri izlenir)6. ICH M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers ve Soru-Cevap belgesi (Step 4, 2019).7. ICH M13A Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms ve Soru-Cevap belgesi (Step 4, 2024).8. ICH M13B Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Additional Strengths Biowaiver (Step 4, 2026).9. ICH M12 Drug Interaction Studies (Step 4, 2024).10. ICH M15 General Principles for Model-Informed Drug Development (Step 4, 2026).11. EMA. Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation, EMA/CHMP/458101/2016.12. FDA. The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses - Biopharmaceutics Applications for Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls (taslak kılavuz, 2020).FARMAKOPELER13. Avrupa Farmakopesi (Ph. Eur.), güncel baskı.14. USP-NF, güncel sürüm. İlgili genel bölümler: 1087 Intrinsic Dissolution, 1088 In Vitro and In Vivo Evaluation of Oral Dosage Forms, 1092 The Dissolution Procedure, 1236 Solubility Measurements.Bunlara ek olarak her hafta, işlenen yönteme ilişkin güncel hakemli literatürden seçilmiş makaleler okuma listesi olarak verilir.
Staj & Uygulama	Bu ders için uygulama zorunluluğu bulunmamaktadır.

Dersin Amacı	Bu ders, oral yoldan uygulanan ilaçların bağırsaktan emilimini belirlemede kullanılan in vitro, hücre kültürü temelli, ex vivo, in situ ve in vivo yöntemleri; fizyolojik temsil gücü, deneysel verim, veri kalitesi ve düzenleyici kabul ölçütleri açısından karşılaştırmalı olarak ele alır. Dersin amacı, öğrencinin belirli bir etkin madde ve araştırma sorusu için uygun yöntem bileşimini seçmesini ve bu seçimi güncel otorite kılavuzlarına ve literatüre dayandırarak savunmasını; elde edilen permeabilite verisini hesaplayıp belirsizlik kaynaklarıyla birlikte yorumlamasını; farklı ölçekteki yöntemler arasında ilişkilendirme kurarak insanda emilen fraksiyonu öngörmesini ve özgün bir absorpsiyon değerlendirme stratejisi tasarlamasını sağlamaktır.

Ders İzlencesi

Haftalar	Öğrenme Çıktıları	Konular	Öğretim Yöntemleri
1. hafta	ÖÇ-1 ÖÇ-3	Giriş: oral absorpsiyonun belirleyicileri ve yöntem seçimi sorunu; dersin kapsamı ve ön koşul bilgi haritası	Anlatım, Tartışma
2. hafta	ÖÇ-1	Yöntemin fizyolojiyi temsil gücü: bölgesel pH, transit süresi, yüzey alanı, taşıyıcı dağılımı, mukus tabakası ve gıda etkisi	Anlatım, Tartışma
3. hafta	ÖÇ-2	Düzenleyici çerçeve: ICH M9, M13A, M13B, M12 ve M15 kılavuzları; FDA ve EMA'nın permeabilite ve emilim belirlemeye ilişkin kabul ölçütleri; EMA gastrointestinal etkileşim taslağı	Tartışma, Eleştiri/Eleştirel Okuma, Belge/Metin/Veri İncelemesi/Analizi
4. hafta	ÖÇ-3	In vitro yöntemler I: PAMPA ve türevleri, yapay membran sistemleri; fizikokimyasal öngörü (pKa, log P, log D, pH-partisyon hipotezi)	Anlatım, Örnek Olay İncelemesi
5. hafta	ÖÇ-3 ÖÇ-6	In vitro yöntemler II: biyoilgili ortamlar (FaSSGF, FaSSIF, FeSSIF), çözünürlük-permeabilite eşleşmesi ve iki fazlı (biphasic) sistemler	Anlatım, Örnek Olay İncelemesi
6. hafta	ÖÇ-5	Hücre kültürleri I: Caco-2 modeli - hücre hattının kurulması, transepitelyal elektriksel direnç (TEER), görünür permeabilite (Papp) hesabı, yöntem validasyonu ve sınırlılıklar	Anlatım, Sorun/Problem Çözme
7. hafta	ÖÇ-5 ÖÇ-8	Hücre kültürleri II: MDCK ve MDCK-MDR1 modelleri, efluks oranı, taşıyıcı aracılı taşınım (P-gp, BCRP, PEPT1, OATP) ve inhibisyon deneyleri; organoid/enteroid ve bağırsak-çip sistemleri	Anlatım, Eleştiri/Eleştirel Okuma
8. hafta	ÖÇ-3	Ex vivo yöntemler: Ussing hücresi (Ussing chamber), ters çevrilmiş bağırsak kesesi (everted gut sac) ve doku canlılığı ölçütleri	Anlatım, Örnek Olay İncelemesi
9. hafta	ÖÇ-4	In situ yöntemler I: Doluisio tekniği ve kapalı döngü (closed loop) perfüzyonu; kuramsal temel ve kinetik çözümleme	Anlatım, Sorun/Problem Çözme
10. hafta	ÖÇ-4 ÖÇ-7	In situ yöntemler II: tek geçişli bağırsak perfüzyonu (SPIP) - deney tasarımı, perfüzyon ortamının seçimi ve belirteç (marker) seçimi	Anlatım, Proje Tasarımı/Yönetimi
11. hafta	ÖÇ-4	SPIP verisinin değerlendirilmesi: net su akışı düzeltmesi, etkin permeabilite (Peff) hesabı, bölgesel ve doza bağlı farklılıklar, belirsizlik kaynakları ve analitik yöntemin sonuç üzerindeki rolü	Sorun/Problem Çözme, Belge/Metin/Veri İncelemesi/Analizi
12. hafta	ÖÇ-3 ÖÇ-8	In vivo yöntemler: insanda bölgesel perfüzyon ve intübasyon teknikleri, kütle denge ve radyoetiketli çalışmalar, görüntüleme yöntemleri	Anlatım, Eleştiri/Eleştirel Okuma

Ders İzlencesi

Haftalar	Öğrenme Çıktıları	Konular	Öğretim Yöntemleri
13. hafta	ÖÇ-6	Emilim profilinin in vivo veriden çıkarılması: dekonvolüsyon, Wagner-Nelson ve Loo-Riegelman yöntemleri, emilen fraksiyon (Fa); in vitro-in vivo ilişkilendirme (IVIVC/IVIVR) ve PBPK/PBBM ile absorpsiyon modellemesi	Anlatım, Sorun/Problem Çözme
14. hafta	ÖÇ-7 ÖÇ-8	Yöntem seçimi vaka çalışması ve makale eleştirisi: öğrenci sunumları ve tasarlanan absorpsiyon değerlendirme stratejisinin savunulması	Tartışma, Eleştiri/Eleştirel Okuma, Araştırma-İnceleme

Öğrenme Çıktıları

#	Öğrenme Çıktıları
1	Oral absorpsiyonu belirleyen fizyolojik, fizikokimyasal ve biyofarmasötik değişkenleri, bir yöntemin bu değişkenleri ne ölçüde temsil ettiği açısından eleştirel olarak değerlendirir.
2	Güncel düzenleyici kılavuzların permeabilite ve emilim belirlemeye ilişkin kabul ölçütlerini karşılaştırır ve belirli bir etkin madde için biyomuafiyet uygunluğunu gerekçelendirir.
3	In vitro, hücre kültürü temelli, ex vivo, in situ ve in vivo permeabilite yöntemlerini fizyolojik temsil gücü, deneysel verim, maliyet ve düzenleyici kabul ölçütlerine göre karşılaştırarak belirli bir araştırma sorusuna uygun yöntemi seçer ve seçimini savunur.
4	Tek geçişli bağırsak perfüzyonu ve kapalı döngü yöntemlerinde etkin permeabiliteyi net su akışı düzeltmesiyle hesaplar ve sonucun belirsizlik kaynaklarını çözümler.
5	Hücre kültürü temelli permeabilite deneylerinde görünür permeabiliteyi, efluks oranını ve transepitelyal elektriksel direnç verilerini yorumlar; taşıyıcı aracılı taşınımı pasif difüzyondan ayırt eder.
6	Farklı ölçeklerdeki yöntemlerden elde edilen verileri in vitro-in situ-in vivo ilişkilendirme çerçevesinde bütünleştirir ve insanda emilen fraksiyonu öngörür.
7	Belirli bir etkin madde için çok basamaklı bir absorpsiyon değerlendirme stratejisi tasarlar; deney tasarımını, analitik yöntemi, örnek büyüklüğünü ve etik gereklilikleri gerekçelendirir.
8	Oral absorpsiyon yöntemleri üzerine yayımlanmış bir çalışmayı yöntem geçerliliği, veri kalitesi ve genellenebilirlik açısından eleştirel olarak değerlendirir ve bulgularını bilimsel rapor ve sunum biçiminde aktarır.

Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları

✓ Sağlık ve Kaliteli Yaşam ✓ Nitelikli Eğitim ✓ Sanayi, Yenilikçilik ve Altyapı

Dersin Teması

✓ Sağlık Bilimleri ve Medikal Teknolojiler

AKTS İş Yükü

Etkinlik	Süre (Saat)	Sayı	İş Yükü
Teorik Derse Katılım	3.00	14	42
Sınıf Dışı Çalışma (Ön Hazırlık & Pekiştirme Amaçlı)	5.50	14	70
Ödevler	6.00	2	12
Proje - Rapor - Sunum Hazırlama	26.50	1	26

AKTS İş Yükü

Etkinlik	Süre (Saat)	Sayı	İş Yükü
Ara Sınav Hazırlığı (sınav süresi dahil)	12.00	1	12
Final Sınavı Hazırlığı (sınav süresi dahil)	18.00	1	18
Uygulama (Laboratuvar, Müzik/Enstrüman Uygulaması, Atölye/Saha Çalışması vb.)	0.00	0	0
Staj Uygulaması	0.00	0	0
		Hesaplanan AKTS	**7.5**

Ölçme ve Değerlendirme

✓ Yazılı Yoklama (Açık Uçlu Sınav) ✓ Proje ✓ Ödev ✓ Sunum