

UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

Peperiksaan Semester Pertama
Sidang 1991/92

Oktober/November 1991

FCP 457 Kebioperolehan Dan Farmakokinetik

Masa : (3 jam)

Kertas ini mengandungi LIMA (5) soalan.

Jawab EMPAT (4) soalan sahaja.

Soalan 1 adalah wajib dan mesti dijawab di atas skrip yang disediakan.

Semua soalan mesti dijawab di dalam Bahasa Malaysia

...2/-

ANGKA GILIRAN : _____

1. Soalan Pilihan Berganda. Jawab semua soalan dengan menandakan (/) pada ruang yang dikhaskan bertentangan dengan jawapan atau pernyataan yang BETUL ATAU PALING SESUAI bagi sesuatu soalan. Hanya SATU jawapan/ pernyataan sahaja yang betul atau paling sesuai bagi tiap-tiap soalan. Sebahagian markah akan ditolak bagi jawapan yang salah.
 - (A) Yang mana di antara pernyataan berikut mengenai klearans drug adalah benar ?
 - (a) Nilainya tidak boleh melebihi nilai kadar penurasan glomerulus (GFR).
 - (b) Boleh dipengaruhi oleh proses penyerapan semula di tubul renal.
 - (c) Mencerminkan jumlah drug yang dapat disingkir di dalam suatu unit masa.
 - (d) Ini adalah suatu parameter farmakokinetik yang penting untuk menentukan dos muatan drug.
 - (B) Untuk kebanyakan drug, apabila klearans renalnya menjadi kurang tetapi isipadu taburan tidak berubah, maka penyesuaian dos boleh dilakukan melalui.....
 - (a) pengurangan dos dan memanjangkan selangan dos
 - (b) pengurangan dos dan memendekkan selangan dos
 - (c) dos yang tidak berubah tetapi memanjangkan selangan dos
 - (d) dos yang tidak berubah tetapi memendekkan selangan dos

ANGKA GILIRAN : _____

- (C) Untuk kebanyakan drug, kegagalan sistem organ utama badan yang bertanggungjawab ke atas eliminasi akan menyebabkan...
- (a) gangguan kebioperolehan
 - (b) perubahan pengikatan drug ke atas protein plasma dan tisu
 - (c) mengurangkan klearans renal
 - (d) semua di atas.
- (D) Yang mana di antara pernyataan berikut adalah benar ?
- (a) Di antara mekanisme interaksi farmakokinetik adalah pengesaran drug daripada tisu oleh drug lain.
 - (b) Dos kloramfenikol harus di ubahsuai pada pesakit yang mempunyai klearans kreatinin 40 ml/min.
 - (c) Klearans drug yang bergantung kepada aliran darah hepar adalah tidak berubah pada pesakit yang mengalami kegagalan jantung kongestif.
 - (d) Flora mikrob di gastro-usus tidak ada kaitan dengan mekanisme interaksi drug-drug yang diberi secara oral.

ANGKA GILIRAN : _____

(E) Yang mana di antara pernyataan berikut adalah tidak benar ?

- (a) Masa untuk mencapai kepekatan puncak sesuatu drug adalah bergantung kepada kadar penyerapan, distribusi, dan eliminasi.
- (b) Untuk kebanyakan drug, gerakbalas farmakokinetik tidak akan berubah walau pun masa setengah-hayat drug tersebut berubah.
- (c) Peningkatan dos untuk sesuatu drug tidak semestinya meningkatkan tempoh tindakannya.
- (d) Onset dan tempoh tindakan sesuatu drug adalah bergantung kepada kepekatan dan taburan drug itu pada tapak reseptor.

(F) Yang mana di antara pernyataan berikut mengenai fenitoin adalah benar?

- (i) Saturasi enzim menjadi tepu apabila paras serum drug menghampiri julat terapeutik.
 - (ii) Isipadu taburan serta klearans drug meningkat semasa kehamilan.
 - (iii) Paras serum drug bebas memberikan penilaian terapeutik yang lebih bermakna dalam keadaan hipoalbuminemia.
 - (iv) Bagi setiap peningkatan dos, masa yang lebih lama diperlukan untuk mencapai keadaan mantap.
-
- (a) Jika (i) dan (ii) sahaja adalah benar.
 - (b) Jika (ii) dan (iv) sahaja adalah benar.
 - (c) Jika (i), (ii) dan (iii) sahaja adalah benar.
 - (d) Jika (i), (ii), (iii) dan (iv) sahaja adalah benar.

...5/-

ANGKA GILIRAN : _____

(G) Yang mana di antara perkara berikut merupakan ciri drug yang mengikuti kinetik Michaelis Menten ?

- (a) Setengah-hayat drug semakin pendek dengan peningkatan dos apabila sudah mencapai saturasi aktiviti enzim.
- (b) Setengah-hayat drug semakin panjang dengan peningkatan dos apabila sudah mencapai saturasi aktiviti enzim.
- (c) Setengah-hayat drug semakin panjang dengan peningkatan dos sebelum mencapai saturasi aktiviti enzim.
- (d) Setengah-hayat drug tidak berubah langsung dengan peningkatan dos.

(H) Yang mana di antara pernyataan berikut mengenai karbamazepin adalah benar ?

- (i) Dos muatan tidak perlu diberikan untuk memulakan terapi.
 - (ii) Isipadu taburannya tidak dapat ditentukan kerana ianya tidak terdapat dalam bentuk intravena.
 - (iii) Metabolit yang ditunjukkan mempunyai aktiviti anti-epileptik adalah karbamazepin 10,11 epoksid.
 - (iv) Setengah hayatnya adalah lebih singkat dengan regimen pendosan akut berbanding dengan regimen pendosan kronik.
-
- (a) Jika (i) dan (iii) sahaja adalah benar.
 - (b) Jika (ii) dan (iv) sahaja adalah benar.
 - (c) Jika (i), (ii) dan (iii) sahaja adalah benar.
 - (d) Jika (iv) sahaja adalah benar.

...6/-

ANGKA GILIRAN : _____

(I) Yang mana di antara pernyataan berikut mengenai primidon adalah benar ?

- (i) Ianya adalah hasil metabolisme fenobarbiton.
- (ii) Kebioperolehan absolut primidon tidak ditentukan.
- (iii) Ianya lebih banyak terikat kepada albumin berbanding fenobarbiton.
- (iv) Jika terapinya dimulakan, pemantauan paras serum fenobarbiton dan primidon adalah disyorkan.

- (a) Jika (i) dan (iii) sahaja adalah benar.
- (b) Jika (ii) dan (iv) sahaja adalah benar.
- (c) Jika (i), (ii) dan (iii) sahaja adalah benar.
- (d) Jika (iv) sahaja adalah benar.

(J) Yang mana di antara perkara berikut boleh meningkatkan kesan fenitoin ?

- (i) salisilat
- (ii) simetidin
- (iii) sirosis hati
- (iv) kehamilan

- (a) Jika (i) dan (iii) sahaja adalah benar.
- (b) Jika (ii) dan (iv) sahaja adalah benar.
- (c) Jika (i), (ii) dan (iii) sahaja adalah benar.
- (d) Jika (iv) sahaja adalah benar.

ANGKA GILIRAN : _____

- (K) Yang mana di antara pernyataan berikut mengenai asid valproik adalah benar ?
- (i) Ikatan protein drug adalah sebanyak 50 hingga 55 peratus.
 - (ii) Ikatan protein menjadi tepu sebelum mencapai julat terapeutik.
 - (iii) Kesan farmakologik drug dijangka tidak akan meningkat dalam penyakit sirosis hati dan renal.
 - (iv) Peningkatan dos tidak diikuti dengan peningkatan paras drug serum secara berkadar selepas mencapai paras terapeutik.
- (a) Jika (i) dan (iii) sahaja adalah benar.
- (b) Jika (ii) dan (iv) sahaja adalah benar.
- (c) Jika (i), (ii) dan (iii) sahaja adalah benar.
- (d) Jika (iv) sahaja adalah benar.

Bagi soalan L hingga N, pelajar dikehendaki merujuk kepada kes berikut :

KM berumur 35 tahun (tinggi 4 kaki 9 inci; dan berat badan 60kg) dimulakan rawatan antiepilepsi dengan fenobarbiton 30mg tiga kali sehari bagi mengawal sawan tonik-klonik. Paras serum fenobarbiton dalam keadaan mantap adalah 15 mg/l.

- (L) Bilakah masa yang paling sesuai untuk menentukan paras fenobarbiton serum ?
- (a) Minggu pertama - kedua, nilai "trough"
 - (b) Minggu pertama - kedua, nilai "peak" dan trough"
 - (c) Minggu ketiga - keempat, nilai "trough"
 - (d) Minggu ketiga - keempat, nilai "peak" dan trough"

...8/-

ANGKA GILIRAN : _____

- (M) Berapakah jumlah drug yang disingkirkan setiap hari apabila paras fenobarbiton serum telah mencapai keadaan mantap?
- (a) 30 mg sehari
 - (b) 60 mg sehari
 - (c) 90 mg sehari
 - (d) 120 mg sehari
- (N) Berapakah dos yang paling sesuai untuk meningkatkan paras fenobarbiton serum ke 25 mg/l ?
- (a) 120 mg sehari
 - (b) 150 mg sehari
 - (c) 180 mg sehari
 - (d) 210 mg sehari
- (O) Yang mana di antara pernyataan-pernyataan berikut adalah benar ?
- (a) Biokeperolehan sediaan-sediaan fenitoin di antara pembuat-pembuatnya selalunya terdapat variasi.
 - (b) Tablet kunyah atau suspensi karbamazepin diserap lebih pantas daripada tablet karbamazepin biasa.
 - (c) Asid valproik yang berbentuk sirup diserap lebih pantas daripada bentuk kapsul.
 - (d) Semua pernyataan-pernyataan yang tersebut di atas adalah benar.

ANGKA GILIRAN : _____

- (P) Yang mana di antara pernyataan berikut mengenai farmakokinetik aminoglikosid adalah benar ?
- (a) Cara pemberian intravena bolus dan infusi berterusan adalah lebih selamat daripada cara pemberian infusi jangka pendek intermiten.
 - (b) Data kepekatan serum menurun mengikut corak monoeksponen selepas pemberian dos infusi intravena jangka pendek intermiten.
 - (c) Pengikatan protein drug memainkan peranan penting di dalam menentukan kesan klinikalnya.
 - (d) Gentamisin, tobramisin dan netilmisin mempunyai kepekatan puncak dan minima yang berlainan.
- (Q) Yang mana di antara pernyataan berikut mengenai gentamisin adalah benar ?
- (a) Sebahagian kecil sahaja drug diekskresikan di dalam bentuk tak bertukar melalui penurasan glomerulus.
 - (b) Gentamisin berdistribusi dengan baik ke dalam bendalir tubuh dan mempunyai volum distribusi yang sama nilainya dengan kandungan air total tubuh.
 - (c) Pemonitoran terapeutik drug diperlukan bagi terapi gentamisin kerana kosnya mahal.
 - (d) Kepekatan puncak yang perlu dicapai di dalam terapi gentamisin ialah 5 - 10 mcg/ml.

...10/-

ANGKA GILIRAN : _____

- (R) Regimen dos vankomisin 450 mg IV setiap 12 jam menghasilkan kepekatan puncak 34 mg/L. Anda mengetahui vankomisin mempunyai masa separuh hayat 9.2 jam. Apakah nilai kepekatan minima yang dihasilkan oleh regimen ini ?
- (a) 16.0 mg/L
 - (b) 17.8 mg/L
 - (c) 13.7 mg/L
 - (d) 10.2 mg/L
- (S) Yang mana di antara pernyataan berikut mengenai farmakokinetik litium adalah benar ?
- (a) Masa pengambilan sampel yang sesuai untuk pemantauan litium mestilah suatu masa yang tetap dan sekurang-kurangnya selepas 6 jam pemberian dos.
 - (b) Klearans litium bergantung kepada keupayaan metabolisme enzim-enzim hepar di dalam sistem fungsi oksidase bercampur.
 - (c) Klearans litium bagi pesakit yang mempunyai keseimbangan natrium adalah lebih kurang 25% daripada klearans kreatininnya.
 - (d) Litium berdistribusi mengikut model satu kompartmen terbuka selepas pemberian dos oral.

ANGKA GILIRAN : _____

- (T) Pemberian kapsul kloramfenikol setiap 6 jam menghasilkan kepekatan puncak 16.0 mcg/ml dan kepekatan minima 3.5 mcg/ml pada keadaan mantap. Apakah nilai masa separuh hayat kloramfenikol tersebut ?
- (a) 2.5 jam
 - (b) 2.8 jam
 - (c) 5.0 jam
 - (d) 2.0 jam
- (U) Yang mana di antara pernyataan tentang pemberian drug secara intravena berikut adalah tidak benar?
- (a) Drug yang diadministrasikan secara intravena melalui paru-paru dan kemungkinan akan diekstrakan oleh paru-paru.
 - (b) Klearans drug oleh sesuatu organ diperolehi daripada hasil darah aliran darah kepada organ tersebut dengan nisbah ekstraksi drug oleh organ tersebut.
 - (c) Drug yang mempunyai tekanan wap tinggi tidak akan diekskresi oleh paru-paru.
 - (d) Klearans drug oleh sesuatu organ akan meningkat pada peringkat permulaan dan seterusnya akan menurun apabila ke semua drug telah diadministrasikan.

ANGKA GILIRAN : _____

- (V) Pemberian secara oral drug nitrat bertindakan panjang di dalam rawatan angina tidak disyorkan kerana
- (a) metabolisme lengkap oleh hepar.
 - (b) penguraian drug oleh bendalir gastrik.
 - (c) metabolisme drug oleh flora mikroorganisme gastro usus.
 - (d) drug tidak berupaya untuk menembusi membran gastro usus.
- (W) Penyerapan drug melalui saluran gastrousus mempunyai ciri-ciri berikut kecuali
- (a) molekul-molekul bersaiz kecil menembusi membran dengan cepat melalui liang-liang akueus.
 - (b) molekul-molekul bercabang menembusi membran dengan lebih cepat berbanding molekul-molekul linear.
 - (c) kadarcepat penembusan drug melalui membran boleh diramalkan dari pekali sekatan, K_o / K_w
 - (d) kesan penembusan membran untuk sebatian dengan kumpulan eter adalah lebih rendah berbanding dengan sebatian dengan kumpulan hidroksil.

ANGKA GILIRAN : _____

(X) Mekanisme peningkatan kebioperolehan drug, griseofulvin, di dalam pembawa trigliserida berantai panjang ialah

- (a) peningkatan keterlarutan drug di dalam pembawa trigliserida.
- (b) penyerapan drug melalui saluran limfatik.
- (c) peningkatan nisbah pekali sekatan, K_o/K_w
- (d) pembauran yang dipermudahkan.

(Y) Kadar pengosongan perut diperlambatkan oleh faktor-faktor berikut kecuali

- (a) suhu makanan yang tinggi
- (b) kehadiran lemak di dalam makanan
- (c) pengambilan drug, metoklorpramid
- (d) pengambilan makanan yang mempunyai kelikatan tinggi.

(25 Markah)

...14/-

2. (A) Masa separuh hayat $t_{1/2}$ suatu drug X ialah 3 jam dan volum taburannya ialah 10L. Ciri farmakokinetiknya adalah mengikut model satu kompartmen.
- (i) Hitungkan kadar infusi (K_0) yang patut diberikan supaya paras keadaan mantap yang dicapai ialah 16.0 ug/ml.
 - (ii) Berapa lama infusi perlu diberikan sebelum paras keadaan mantap dicapai?
 - (iii) Apakah kepekatannya 3 jam selepas infusi dimulakan.
 - (iv) Infusi dihentikan setelah paras keadaan mantap telah dicapai. Hitungkan masa yang diambil bagi paras keadaan mantap itu jatuh ke paras 4.0 ug/ml.

(10 markah)

(B) Terangkan apakah yang dimaksudkan oleh

- (i) kesan lintasan pertama?
- (ii) farmakokinetik linear dan bukan linear?

(10 markah)

(C) Sekiranya jumlah drug X yang diekskresikan dalam urin satu jam selepas pemberian ialah 75.0 mg dan kepekatan darahnya pada 0.5 jam ialah 10 ug/ml, hitungkan klearans renal bagi drug itu.

Apakah kepentingan nilai klearans renal di dalam keadaan ketoksian?

(5 markah)

...15/-

3. (A) Seratus mg drug Y telah diberikan secara oral kepada seorang subjek

<u>Masa (jam)</u>	<u>Kepekatan plasma (g/ml)</u>
1/2	2.2
1	3.6
1 1/2	4.5
2	5.0
3	5.4
4	5.2
6	4.5
8	3.6
10	2.8
14	1.8

Sekiranya penyerapan adalah sempurna dan keluk kepekatan plasma itu boleh dihuraikan oleh persamaan am berikut

$$C = \frac{F D k}{b V(k - k_a)} \left(e^{-k t} - e^{-k_a t} \right)$$

hitungkan

- (i) angkatap kadar eliminasi
- (ii) angkatap kadar penyerapan
- (iii) volum distribusi drug itu
- (iv) kepekatan minima pada keadaan mantap jika dos itu diberikan pada tiap-tiap enam jam.

Apakah andaian-andaian yang dibuat apabila kaedah feathering digunakan untuk menghitung parameter-parameter tersebut.

(12 markah)

- (B) Bincangkan faktor-faktor yang mempengaruhi penyampaian drug kepada tapak penyerapan pada saluran gastrousus.
- (C) Dengan menggunakan persamaan klearans, terangkan kebioperolehan sesuatu drug yang mengalami ekstraksi hati yang tinggi.

(13 markah)

4. TM, 50 tahun (berat 60 kg) di masukkan ke unit rawatan rapi kerana mengalami sesak nafas teruk. Beliau juga mempunyai sejarah kegagalan jantung kongestif yang sedang menerima terapi digoksin oral 0.125 mg sehari. Dos muatan aminofilin 350 mg diberi dan diikuti dengan infusi aminofilin 40 mg/jam. Dua jam kemudian, kepekatan teofilin serum yang disukat adalah 12 mg/L.

- (A) Dengan mengandaikan teofilin mengikut kinetik tertib pertama, hitungkan kepekatan teofilin dua jam setelah dos muatan dan infusi diberi. (andaikan klearans teofilin populasi untuk TM adalah 0.02 l/kg/jam dan isipadu taburan adalah 0.48 l/kg).

(5 markah)

- (B) Daripada perbandingan jawapan anda pada soalan (4A) dengan kepekatan teofilin yang disukat, apakah pendapat anda mengenai kesesuaian dos muatan dan infusi aminofilin yang diberi pada TM ?

(5 markah)

...17/-

C. 15 jam kemudian, kepekatan teofilin serum adalah 22 mg/l.

(i) Apakah pandangan anda mengenai dos infusi yang diberi ?

(ii) Berikan komen anda mengenai kesesuaian nilai klearans populasi yang diandaikan.

(iii) Apakah rancangan anda selanjutnya untuk pemantauan terapeutik teofilin bagi TM ?

(10 markah)

D. Doktor AB ingin meneruskan terapi digoksin 0.125 mg oral. Setelah menyemak rekod TM, anda memperolehi maklumat berikut:

Serum kreatinin : 202.3 Mmol/l Tinggi : 5' 4"

Anda menghubungi Unit Maklumat Drug dan memperolehi maklumat berikut :

fe untuk digoksin : 0.65

t 1/2 : 1.6 hari

dos normal : 0.125 - 0.25 mg sehari

Apakah pandangan anda ?

(5 markah)

5. CS adalah seorang pesakit hipertensi kronik yang didiagnosis-kan mengalami kegagalan jantung kongestif. Beliau telah diwadkan untuk rawatan penyakit tersebut.

Biodata :

Bangsa : Melayu Jantina : Lelaki Umur : 50 tahun

Berat badan : 65 kg Tinggi : 5' 6"

Keputusan ujian makmal :

Kreatinin serum : 1.0 mg/dl K : 3.5 mmol/L BUN : 6.0 mmol/L

Terapi drug :

Furosemid 40 mg PO b.i.d

Nifedipin 10 mg PO t.i.d

- (A) Pesakit CS perlu dirawat dengan terapi digoksin kerana keadaannya yang masih tidak terkawal. Berasaskan kepada prinsip-prinsip farmakokinetik cadangkan dos muatan dan dos pengendalian yang sesuai untuk CS.

(10 markah)

- (B) Selepas dua minggu pesakit CS mengalami simptom ketoksian digoksin dan paras digoksin serum yang ditentukan ialah 3.2 ug/ml.

- (i) Berapakah masa yang perlu di ambil untuk kepekatan toksik tersebut diturunkan ke paras 1.5 ug/ml jika pemberian digoksin dihentikan.
- (ii) Apakah cadangan anda untuk mengatasi dan mengelakkan masalah ketoksian tersebut ?

(8 markah)

...19/-

- C. Semasa mengikuti rawatan pesakit CS, anda telah ditanya oleh seorang penuntut perubatan tentang ciri-ciri farmakokinetik digoksin dan masa pengambilan sampelnya yang paling sesuai. Huraikan dengan ringkas penerangan yang anda telah berikan.

(7 markah)

...20/-

Anda Diberikan:

(a) Model Satu Kompartmen Terbuka, Dos I.V. Tunggal

persamaan keluk darah; $C_b = C_o e^{-k_e t}$

$$V = \frac{D}{C_o}$$

$$AUC^{0 \rightarrow \infty} = \frac{C_o}{k_e}$$

(b) Model Satu Kompartmen Terbuka, Dos I.V. Berganda

$$C_{\max}^{\alpha} = \frac{D}{V} \left(\frac{1}{1 - e^{-k_e \tau}} \right)$$

$$C_{\min}^{\alpha} = \frac{D}{V} \left(\frac{1}{1 - e^{-k_e \tau}} \right) e^{-k_e \tau}$$

$$\bar{C}_{SS} = \frac{D}{V k_e \tau}$$

$$D_L = D_M \left(\frac{1}{1 - e^{-k_e \tau}} \right)$$

persamaan keluk: $C_b = \frac{D}{V} \left(\frac{1 - e^{-nk_e \tau}}{1 - e^{-k_e \tau}} \right) e^{-k_e \tau}$

(c) Model Satu Kompartmen Terbuka, Infusi I.V. Tetap

$$k_o = k_e V C_{SS}$$

$$D_L = C_{SS} V$$

persamaan keluk: $C_b = \frac{k_o}{k_e V} (1 - e^{-k_e t})$

(d) Model Satu Kompartmen Terbuka, Dos Ekstravaskular Tunggal (Penyerapan Tertib Pertama)

persamaan keluk darah: $C_b = Be^{-k_e t} - Ae^{-k_a t}$

$$B = A = \frac{fDk_a}{V(k_a - k_e)}$$

$$AUC^{0 \rightarrow \infty} = \frac{B}{k_e} - \frac{A}{k_a}$$

(e) Model Satu Kompartmen Terbuka, Dos Ekstravaskular Berganda (Penyerapan Tertib Pertama)

persamaan keluk darah:

$$C_b^n = \frac{fDk_a}{V(k_a - k_e)} \left(\frac{1 - e^{-nk_e \tau}}{1 - e^{-k_e \tau}} \right) e^{-k_e t'} - \left(\frac{1 - e^{-nk_a \tau}}{1 - e^{-k_e \tau}} \right) e^{-k_a t'}$$

$$C_{\min} = \frac{k_a fD}{V(k_a - k_e)} \left(\frac{e^{-k_e \tau}}{1 - e^{-k_e \tau}} \right)$$

$$C_{\max} = \frac{fD}{V} \left(\frac{e^{-k_e t_p}}{1 - e^{-k_e \tau}} \right)$$

(f) Lain-Lain Persamaan

$$Cl_R = \frac{\Delta \Delta_u / \Delta t}{C_b}$$

$$n = \frac{t}{t_{\frac{1}{2}}} = -3.32 \log (1 - g)$$

- TBC - Kleara s total
- Ko - Kadar nfusi
- V_d - Volum istribusi
- C_{p1} - Kepeka an pada masa t₁
- C_{p2} - Kepeka an pada masa t₂

$$TBC = \frac{2K_o}{(C_{p1} + C_{p2})} + \frac{2V_d(C_{p1} - C_{p2})}{(C_{p1} + C_{p2})(t_2 - t_1)}$$

$$V_d = \frac{LD/t (1 - e^{-k_e t})}{k_e (C_{pmax} - C_{po} e^{-k_e t})}$$

k_e = angk: tap kadar eliminasi

C_{pmax} - kepekatan darah puncak

C_{po} - kepekatan darah pada masa sifar

t - ma a infusi

LD - Do muatan

$$k_e (C_{max} - C_o e^{-k_e t}) = \frac{k_o (1 - e^{-k_e t})}{V_d}$$

$$C_{max} - C_o e^{-k_e t} = \frac{k_o (1 - e^{-k_e t})}{K_e V_d}$$