

UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

Peperiksaan Tahun Keempat Dalam Sains Farmasi

Semester Tambahan, Sidang 1986/87

FPT 421.40 - Kebioperolehan dan Farmakokinetik

Tarikh: 22 Jun 1987

Masa: 9.00 pagi - 12.00 t/hari
(3 jam)

Kertas ini mengandungi LIMA soalan.

Jawab EMPAT (4) soalan sahaja.

Semua soalan mesti dijawab dalam Bahasa Malaysia.

...2/-

Soalan I

Terangkan secara ringkas bagaimana formulasi dan kaedah penyediaan boleh mempengaruhi biokeperolehan drug di dalam bentuk tablet.

(25 markah)

Soalan II

(A) Dua jenama tablet yang mengandungi drug dengan kuantiti yang setara didapati menghasilkan paras drug di dalam darah yang berbeza. Terangkan satu kaedah ujian in-vitro untuk mengenalpasti sebab ujudnya perbezaan ini dengan menggunakan parameter-parameter yang tertentu.

(10 markah)

...3/-

Soalan II

(B) Pesakit AA (54 tahun, 60 kg) dimasukkan ke bilik kecemasan HBPP kerana mengalami serangan asma akut. Beliau dimulakan dengan Aminofilin 6.0 mg/kg dan diikuti dengan infusi 0.9 mg/kg/jam. Tiga hari kemudian, beliau mengalami rasa loya, muntah-muntah, dan ketegaran otot. Nilai kepekatan teofilin dalam darah adalah 22 mg/L.

Pegawai perubatan yang bertugas meminta anda menilai akan terapi aminofilin bagi pesakit ini.

- (i) Hitungkan klearans (CL) dan masa separuh hayat ($t_{1/2}$) teofilin bagi pesakit ini?

(5 markah)

- (ii) Bilakah masa bagi kepekatan teofilin dalam darah menurun ke paras 15 mg/L?

(5 markah)

- (iii) Cadangkan dos infusi teofilin yang baru untuk mengekalkan kepekatan darah pada 15 mg/L?

(5 markah)

...4/-

Soalan III

Satu kajian dikendalikan untuk menentukan ciri-ciri farmakokinetik suatu drug A. Drug ini disuntikkan secara I.V. dalam dos 1G dan data berikut diperolehi:

<u>Masa (jam)</u>	<u>Kepekatan plasma ($\mu\text{g/ml}$)</u>
0.25	115
0.50	109
1.0	100
2.0	87
3.0	76
4.0	68
6.0	53
8.0	47
12.0	39
16.0	32

- (i) Hitungkan persamaan bagi keluk paras plasma drug ini.
- (ii) Hitungkan K_{12} , K_{21} dan K_{13} bagi drug ini.
- (iii) Hitungkan bilangan dos yang diperlukan untuk mencapai paras keadaan mantap sekiranya drug ini diberikan pada tiap-tiap enam jam.
- (iv) Hitungkan dos muatan untuk mencapai paras keadaan mantap pada dos pertama bagi drug ini.
- (v) Bincangkan tujuan dalam pemberian dos muatan dan terangkan sama ada pemberian dos muatan adalah sesuai bagi drug ini.

(25 markah)

...5/-

Soalan IV

- (A) Bincangkan apa yang dimaksudkan oleh
- (i) kesan lintasan pertama
 - (ii) farmakokinetik linear dan farmakokinetik bukan-linear
 - (iii) volum taburan (distribusi)

(12 markah)

- (B) Seratus (100) mg drug M telah diberikan secara oral kepada seorang subjek manusia sihat dan berikut adalah paras plasma yang diperolehi:

<u>Masa (jam)</u>	<u>Kepekatan plasma ($\mu\text{g/ml}$)</u>
$\frac{1}{2}$	2.2
1	3.6
$1\frac{1}{2}$	4.5
2	5.0
4	5.2
6	4.5
8	3.6
10	2.8
14	1.8

Andaikan ciri farmakokinetik drug M dapat diterangkan oleh Model Satu Kompartmen dan penyerapannya adalah sempurna, hitungkan

- (a) masa separuh hayat drug itu
- (b) angkatap kadar penyerapan
- (c) volum taburan (distribusi) drug M
- (d) terangkan andaian-andaian yang dibuat apabila kaedah residual digunakan untuk menentukan parameter-parameter tersebut.

(13 markah)

...6/-

Soalan V

Fenitoin dan asid valproik merupakan dua drug antiepilepsi yang biasa digunakan untuk mengawal serangan sawan tonik-klonik.

(A) Bagi setiap drug yang tersebut di atas, nyatakan faktor-faktor yang boleh mempengaruhi perkara-perkara berikut:

- (a) Biokeperolehan
- (b) Taburan dan ikatan protein serum
- (c) Penyingkiran

(8 markah)

(B) Terangkan bagaimana faktor-faktor yang disebutkan dalam (A) boleh mempengaruhi perkara-perkara (a-c) tersebut dan apakah kesannya terhadap paras darah dan tindakan farmakologi kedua drug ini.

(17 markah)

...7/-

Anda diberikan

- (i) Model Satu Kompartmen Terbuka, Dos I.V. Tunggal
 persamaan keluk darah: $C_b = C_o e^{-k_e t}$

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

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

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

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

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

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

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

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

- (iii) Model Satu Kompartmen Terbuka, Dos Ekstravaskular Tunggal (penyerapan tertib pertama)

persamaan keluk darah: $C_b = B e^{-k_e t} - A e^{-k_a t}$

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

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

$$V_{d \text{ area}} = \frac{F \cdot D}{k_e AUC^{0 \rightarrow \infty}}$$

...8/-

persamaan keluk urin:
$$\frac{dA_u}{dt} = B'e^{-k_e t} - A'e^{-k_a t}$$

$$B' = A' = \frac{k_u f D k_a}{k_a - k_e}$$

(iv) Model Satu Kompartmen Terbuka, Dos Ekstravaskular Berganda (Penyerapan tertib pertama)

persamaan keluk darah:

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

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

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

(v) Model Satu Kompartmen Terbuka, Infusi I.V. berterusan

$$K_o = k_e V C_{ss}$$

$$D_L = C_{ss} V$$

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

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

...9/-

(vi) Model Dua Kompartmen Terbuka, Dos I.V. tunggal

persamaan keluk: $C_b = Be^{-\beta t} + Ae^{-\alpha t}$

$$k_{21} = \frac{A\alpha + B\beta}{A + B}$$

$$K_{13} = \frac{\alpha\beta}{K_{21}}$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{13}$$

$$V_c = \frac{D}{A + B}$$

$$Vd_{area} = \frac{D}{\beta AUC^{0 \rightarrow \alpha}}$$

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

(vii) Persamaan-persamaan Lain

TBC - Klearans total

Ko - Kadar Infusi

Vd - Volum distribusi

C_{p1} - Kepekatan pada masa t₁

C_{p2} - Kepekatan pada masa t₂

...10/-

$$TBC = \frac{2K_0}{(C_{p1} + C_{p2})} + \frac{2Vd(C_{p1} - C_{p2})}{(C_{p1} + C_{p2})(t_2 - t_1)}$$

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

K_e - angkatap kadar eliminasi

C_{pmax} - kepekatan darah puncak

C_{po} - kepekatan darah pada masa sifar

t - masa infusi

LD - Dos muatan

$$n = \frac{6.5 t^{\frac{1}{2}}}{\tau}$$

-ooo00ooo-