

# UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

**Peperiksaan Semester Pertama  
Sidang Akademik 1997/98**

**September 1997**

**FTF 321.4 - Rekabentuk Dos I**

**Masa: 3 jam**

---

Kertas ini mengandungi **ENAM (6)** soalan dan 20 muka surat yang bertaip.

Jawab **LIMA (5)** 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 .....

**IA. Jawab semua soalan dengan menandakan (✓) bagi pernyataan yang benar dan (X) bagi pernyataan yang tidak benar. Sebahagian markah akan ditolak bagi jawapan yang salah.**

- i. ( ) Teori pemampatan yang dikemukakan oleh Heckel boleh digunakan untuk mencirikan sifat formulasi tablet.
- ii. ( ) Daya pemampatan yang digunakan di dalam pentabletan boleh mempengaruhi masa kelarutan dan pengecaian.
- iii. ( ) Kekerasan dan ketumpatan tablet tidak bergantung kepada daya pemampatan yang digunakan.
- iv. ( ) Daya pemampatan yang dipindahkan ke acuan dan penebuk bawah boleh disukat dengan menggunakan alat tegapan rengangan.
- v. ( ) Plot kurva edaran pemampatan daya radial melawan daya aksial menggambarkan ciri keternampatan serbuk.

.....3/-

(FPT 321)

**ANGKA GILIRAN .....**

- vi. ( ) Faktor aliran serbuk boleh dihitung dengan menggunakan persamaan Warren Spring.
  
- vii. ( ) Kajian oleh York dan Pilpel (1976) yang menggunakan sel ricilan dipanaskan membuktikan bahawa berlaku perleburan permukaan semasa pemampatan.
  
- viii. ( ) Data-data yang diperolehi hasil dari proses pemampatan mesin tablet berinstrumen boleh digunakan untuk menilai kecekapan bahan pelincir.
  
- ix. ( ) Nilai alah yang diperolehi dari kebalikan kecerunan plot Heckel ialah nilai faktor aliran suatu serbuk.
  
- x. ( ) Daya tolakan yang dialami oleh penebuk bawah dalam satu mesin tablet beralat adalah suatu petunjuk kekerasan tablet.

(5 markah)

.....4/-

ANGKA GILIRAN .....

**IB. 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.

1. Semasa pengeringan granul basah dalam “oven”, faktor-faktor seperti yang berikut mempengaruhi keberkesanan pengeringan.

- (i) Luas permukaan terdedah.
- (ii) Masa pengeringan.
- (iii) Ketebalan granul basah dalam tray.
- (iv) Pekali kekonduktifan suhu.

..... (A) (i), (ii)

..... (B) (i), (ii), (iii)

..... (C) (i), (iii), (iv)

..... (D) (i), (ii), (iii), (iv)

.....5/-

ANGKA GILIRAN .....

2. Kaedah pengeringan beku (freeze drying) dipilih khas untuk mengeringkan bahan-bahan yang termolabil. Yang manakah di antara pernyataan-pernyataan berikut adalah **benar**.
- ..... (A) Semasa pengeringan beku, air dibekukan sebelum ditukar menjadi cecair dan dihilangkan sebagai wap air.
  - ..... (B) Suhu tinggi perlu digunakan.
  - ..... (C) Proses pengeringan dijalankan dalam keadaan vakum.
  - ..... (D) Tekanan tinggi perlu digunakan.
3. Salah satu pernyataan berikut adalah **benar**.
- ..... (A) Hablur primastik susah dimampatkan menjadi tablet.
  - ..... (B) Proses penyejukan cepat biasanya menghasilkan hablur berbentuk amorfus.
  - ..... (C) Drug bentuk anhidrous mempunyai keterlarutan yang lebih tinggi daripada bentuk amorfus.
  - ..... (D) Hablur berlainan tetapi mempunyai sifat-sifat fizikal yang sama dikenali polimorfisma.

.....6/-

ANGKA GILIRAN .....

4. Pilih pernyataan-pernyataan yang betul.

- (i) Penentuan nilai pKa penting untuk drug terionkan pada julat pH 1-10.
- (ii) Keterlarutan drug terionkan bergantung kepada pKa kumpulan berfungsi terionkan sahaja dan tidak bergantungkan keterlarutan intrinsik bentuk tidak terionkan.
- (iii) Saiz partikel drug menentukan keterlarutannya.
- (iv) Keterlarutan bentuk garam HCl drug berbes (misalnya doksisisiklin HCl) menurun dalam perut.

- ..... (A) (i), (ii)
- ..... (B) (i), (ii), (iii)
- ..... (C) (i), (iii), (iv)
- ..... (D) (i), (ii), (iii), (iv)

.....7/-

ANGKA GILIRAN .....

5. Persamaan Arrhenius tidak sesuai digunakan untuk meramal kestabilan produk-produk seperti yang berikut:

- (i) Protein.
- (ii) Emulsi.
- (iii) Ampaian.
- (iv) Suppositori.

- ..... (A) (i), (ii)
- ..... (B) (i), (ii), (iii)
- ..... (C) (i), (iii), (iv)
- ..... (D) (i), (ii), (iii), (iv)

6. Bahan-bahan berikut dapat berfungsi sebagai agen antipengoksidaan.

- (i) Vit. E.
- (ii) Vit. A.
- (iii) Asid galik.
- (iv) Hidrosianisol terbutil.

- ..... (A) (i), (ii)
- ..... (B) (i), (ii), (iii)
- ..... (C) (ii), (iii), (iv)
- ..... (D) (i), (ii), (iii), (iv)

.....8/-

ANGKA GILIRAN .....

7. Sekiranya suatu drug diberikan melalui infusi i.v. pada kadar tetap, kepekatan plasma yang dicapai adalah dipengaruhi oleh

- (i) kadar infusi.
- (ii) masa separuh hayat drug itu.
- (iii) volum taburan drug itu.

- ..... (A) (i)
- ..... (B) (ii)
- ..... (C) (ii), (iii)
- ..... (D) (i), (ii), (iii)

8. Sekiranya suatu drug diberikan secara berulang pada selang masa pendosan yang tetap, kepekatan plasma minimum yang dicapai pada keadaan mantap adalah dipengaruhi oleh

- (i) dos.
- (ii) selang masa pendosan.
- (iii) masa separuh hayat drug itu.
- (iv) volum taburan drug itu.

- (A) (i)
- (B) (iii)
- (C) (i), (iii), (iv)
- (D) (i), (ii), (iii), (iv)



ANGKA GILIRAN .....

9. Yang mana di antara pernyataan-pernyataan berikut adalah benar?
- ..... (A) Suatu drug yang mengalami sekresi tubular aktif akan mempunyai nilai klearans renal yang tinggi.
  - ..... (B) Suatu drug yang mengalami metabolisme lintasan pertama yang tinggi akan mempunyai nilai klearans renal yang rendah.
  - ..... (C) (A) dan (B).
  - ..... (D) Tiada jawapan di atas yang benar.
10. Suatu drug diberikan dua kali sehari. Sekiranya paras plasma keadaan mantap dicapai pada hari keenam, anggarkan masa separuh hayat drug itu.
- ..... (A) 6 jam.
  - ..... (B) 12 jam.
  - ..... (C) 18 jam.
  - ..... (D) 24 jam.

.....10/-

ANGKA GILIRAN .....

11. Yang mana di antara pernyataan-pernyataan berikut adalah **benar**?
- (i) Pemalar kadar penyerapan biasanya adalah lebih besar daripada pemalar kadar eliminasi.
  - (ii) Model flip-flop ialah keadaan di mana pemalar kadar eliminasi menjadi lebih besar daripada pemalar kadar penyerapan.
  - (iii) Fenomena flip-flop selalunya berlaku apabila suatu drug diberikan melalui suntikan intra-otot.

- ..... (A) (i), (ii)
- ..... (B) (ii), (iii)
- ..... (C) (i), (iii)
- ..... (D) (i), (ii), (iii)

12. Yang mana di antara pernyataan-pernyataan berikut adalah **benar**?
- ..... (A) Aminoglikosid seperti gentamisin tidak diberikan secara oral kerana ia mengalami metabolisme lintasan pertama yang tinggi.
  - ..... (B) Suatu drug boleh menunjukkan farmakokinetik bukan linear jika penyerapannya berlaku melalui proses pengangkutan aktif.
  - ..... (C) Suatu drug yang mengalami penyerapan semula yang tinggi akan mempunyai nilai klearans renal yang tinggi.
  - ..... (D) Tiada jawapan di atas yang betul.

.....11/-

ANGKA GILIRAN .....

13. Yang mana di antara andaian-andaian berikut dibuat semasa menggunakan kaedah feathering.

- (i) Pemalar kadar eliminasi adalah lebih kecil daripada pemalar kadar penyerapan.
- (ii) Penyerapan drug berlaku mengikut kinetik tertib pertama.
- (iii) Eliminasi drug berlaku mengikut kinetik tertib pertama.

- ..... (A) (i)
- ..... (B) (ii)
- ..... (C) (i), (ii)
- ..... (D) (i), (ii), (iii)

14. Yang mana di antara pernyataan-pernyataan berikut adalah **benar**?

- (i) Makanan akan meningkat masa transit suatu bentuk dos dalam usus kecil.
- (ii) Makanan boleh meningkatkan masa transit orocaecal kerana ia melambatkan pengosongan gastrik.
- (iii) Penyerapan drug yang kurang larut ditingkatkan oleh makanan.

- ..... (A) (i)
- ..... (B) (ii)
- ..... (C) (i), (iii)
- ..... (D) (ii), (iii)

**ANGKA GILIRAN .....**

15. Yang mana di antara pernyataan-pernyataan berikut adalah **benar**?
- ..... (A) Perhitungan Wagner-Nelson berasaskan model farmakokinetik dua-kompartmen.
  - ..... (B) Andaian dalam perhitungan Wagner-Nelson, ialah penyerapan drug berlaku mengikut kinetik tertib pertama.
  - ..... (C) Prosedur dekonvolusi membenarkan pelarutan in-vivo ditentukan jika data larutan digunakan sebagai fungsi pemberat.
  - ..... (D) Semua jawapan di atas adalah benar.

(15 markah)

.....13/-

(FTF 321)

II. (A) Dalam kilang farmaseutik, granul basah sentiasa dikeringkan sebelum dimampatkan menjadi tablet. Apakah tujuan pengeringan?

(6 markah)

(B) Untuk drug yang termolabil, kaedah pengeringan tanpa menggunakan haba boleh digunakan. Senaraikan cara-cara pengeringan tanpa haba yang sesuai.

(2 markah)

(C) Sebelum dikeringkan, berat granul basah adalah 100 kg dan selepas pengeringan selama satu jam pada suhu 60°C dalam Fluidized Bed Dryer, berat granul menjadi 80 kg. Kira kandungan kelembapan (MC) dan kehilangan kelembapan semasa pengeringan (LOD) untuk granul itu.

(2 markah)

(D) Data kestabilan kimia tablet perlu ditunjukkan semasa pendaftaran produk. Selain itu, tarikh luput juga perlu dianggarkan. Ujian kestabilan tercepatkan biasanya digunakan. Terangkan bagaimana ujian tercepatkan untuk kestabilan kimia dijalankan dan tarikh luput ditetapkan. Terangkan juga ujian cara biasa kerana data itu juga diperlukan.

(10 markah)

.....14/-

(FTF 321)

- III. (A) Dengan memberikan contoh-contoh yang sesuai, terangkan matlamat suatu proses pencampuran.  
(5 markah)
- (B) Terangkan bagaimana darjah pencampuran serbuk dinilai.  
(2 markah)
- (C) Terangkan dengan ringkas kaedah-kaedah yang boleh digunakan untuk menyukat nilai sudut diam suatu serbuk mengalir bebas.  
(6 markah)
- (D) Terangkan bagaimana hasil kajian ciri-aliran serbuk membantu proses pentabletan.  
(4 markah)
- (E) Bincangkan dengan ringkas perbezaan di antara teori pemampatan yang dikemukakan oleh Train dan teori pemampatan yang dikemukakan oleh Heckel.  
(5 markah)

.....15/-

(FTF 321)

IV. (A) Dua sediaan tablet generik suatu drug yang kurang larut didapati berbeza dalam biokeperolehan selepas pemberian oral. Terangkan secara ringkas, faktor-faktor yang mungkin boleh menyebabkan perbezaan biokeperolehan itu.

(10 markah)

(B) Terangkan secara ringkas, bagaimana nilai-nilai parameter  $V_m$  dan  $K_m$  dapat ditentukan bagi seorang pesakit yang dirawat dengan fenitoin. Terangkan juga bagaimana nilai-nilai itu boleh digunakan untuk menghitung suatu regimen dos individu bagi pesakit berkenaan.

(10 markah)

.....16/-

(FTF 321)

- V. (A) Data kepekatan plasma berikut diperolehi daripada seorang sukarelawan sihat selepas disuntikkan 100 mg drug Z secara intravena.

Masa (jam)	Kepekatan plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )
0.5	10.9
1.0	10.0
2.0	8.7
3.0	7.6
4.0	6.8
6.0	5.3
8.0	4.7
12.0	3.9
16.0	3.2

- (i) Apakah persamaan yang dapat menghuraikan profil kepekatan plasma itu?
- (ii) Hitungkan  $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ,  $K_{13}$  and  $V_c$  bagi drug Z.
- (iii) Sekiranya sukarelawan itu diberikan 100 mg drug Z pada tiap-tiap 12 jam, apakah kepekatan minimum yang akan dicapai pada keadaan mantap.

(11 markah)

- (B) Terangkan kegunaan prosedur penyesuaian Bayesian untuk menghitung regimen dos individu.

(9 markah)

.....17/-



VI. (A) Pemilihan pembungkus adalah penting dalam farmaseutik. Nyatakan jenis-jenis interaksi drug dengan pembungkus. Bincangkan salah satu jenis interaksi secara terperinci termasuk faktor-faktor yang mempengaruhinya.

(10 markah)

(B) Seorang pesakit diberikan 100 mg drug P melalui suntikan intravena bolus. Paras serum yang disukatkan pada 3 dan 6 jam selepas suntikan ialah 4.5 dan 2.0  $\mu\text{g/ml}$  masing-masing. Andaikan drug P dapat dicirikan oleh model farmakokinetik satu-kompartmen:

- (i) Hitungkan masa separuh hayat dan volum taburan drug P.
- (ii) Hitungkan dos yang patut diberikan pada tiap-tiap 6 jam untuk mencapai suatu kepekatan serum minimum sebanyak 3.0  $\mu\text{g/ml}$  pada keadaan mantap.
- (iii) Apakah kepekatan serum maksimum yang akan dicapai pada keadaan mantap dengan regimen dos ini?
- (iv) Terangkan secara ringkas kelemahan-kelemahan kaedah ini bila digunakan untuk menghitung regimen dos individu.

(10 markah)

.....18/-

Anda diberikan

I. Model Satu Kompartmen - Dos I.V. Tunggal

$$\text{Persamaan : } C_t = C_0 e^{-k_e t}$$

$$V = \frac{D}{C_0}$$

$$\text{AUC}^{0 \rightarrow \infty} = \frac{C_0}{k_e}$$

II. Model Satu Kompartmen - Dos I.V. Berganda

$$\text{Persamaan : } C_t = \frac{D}{V} \frac{(1 - e^{-nk_e \tau})}{(1 - e^{-k_e \tau})} e^{-k_e t'}$$

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

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

III. Model Satu Kompartmen - Dos Ekstravaskular Tunggal

$$\text{Persamaan : } C_t = B e^{-k_e t} - A e^{-k_a t}$$

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

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

$$V_{\text{darea}} = \frac{f.D}{k_e \text{AUC}^{0 \rightarrow \infty}}$$

IV. Model Satu Kompartmen - Dos Ekstravaskular Berganda

$$\text{Persamaan : } C_t^n = B \frac{(1 - e^{-nk_e\tau})}{(1 - e^{-k_e\tau})} e^{-k_e t'} - A \frac{(1 - e^{-nk_a\tau})}{(1 - e^{-k_a\tau})} e^{-k_a t'}$$

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

$$C_{\min}^{\infty} = B \frac{(e^{-k_e\tau})}{(1 - e^{-k_e\tau})}$$

$$C_{\max}^{\infty} = \frac{f D}{V} \frac{(e^{-k_e t_p})}{(1 - e^{-k_e\tau})}$$

V. Model Satu Kompartmen - Infusi I.V. Kadar Tetap

$$\text{Persamaan : } C_t = \frac{k_o}{k_e V} (1 - e^{-k_e t})$$

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

$$D_L = C_{ss} V$$

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

VI. Model Dua Kompartmen - Dos I.V. Tunggal

$$\text{Persamaan : } C_t = B e^{-\beta t} + A e^{-\alpha t}$$

$$A = \frac{D (\alpha - k_{21})}{V_c (\alpha - \beta)}$$

$$B = \frac{D (k_{21} - \beta)}{V_c (\alpha - \beta)}$$

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

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

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

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

$$V_{darea} = \frac{D}{\beta \text{AUC}^{0 \rightarrow \infty}}$$

$$\text{AUC}^{0 \rightarrow \infty} = \frac{B}{\beta} + \frac{A}{\alpha}$$

VII. Model Dua Kompartmen - Dos I.V. Berganda

$$\text{Persamaan : } C_t = B \frac{(1 - e^{-n\beta\tau})}{(1 - e^{-\beta\tau})} e^{-\beta t} + A \frac{(1 - e^{-n\alpha\tau})}{(1 - e^{-\alpha\tau})} e^{-\alpha t}$$

$$A = \frac{D(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$B = \frac{D(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$C_{\min}^{\infty} = B \frac{(e^{-\beta\tau})}{(1 - e^{-\beta\tau})}$$

$$C_{\max}^{\infty} = A + B \frac{1}{(1 - e^{-\beta\tau})}$$

VIII. Lain-lain

$$R_o = \frac{V_m C_{ss}}{k_m + C_{ss}}$$

$$D_L = D_m \frac{1}{(1 - e^{-k_e\tau})}$$

ooo000ooo