

UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

Peperiksaan Semester Pertama
Sidang Akademik 1993/94

Oktober/November 1993

FCP 457 Biofarmaseutik dan Farmakokinetik

Masa : (3 jam)

Kertas ini mengandungi LIMA (5) soalan 19 muka surat yang bertaip.

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) Anggarkan kepekatan gentamisin 8 jam setelah memberi dos muatan yang memberi kepekatan puncak 8 mcg/ml. (Kadar eliminasi 0.15 jam^{-1}).

..... (a) 1.46 mcg/ml.

..... (b) 2.14 mcg/ml.

..... (c) 2.41 mcg/ml.

..... (d) 2.46 mcg/ml.

(B) Organ(-organ) badan yang termasuk dalam kompartmen pusat adalah

..... (a) jantung.

..... (b) ginjal.

..... (c) paru-paru.

..... (d) Semua di atas.

(C) Parameter farmakokinetik yang menunjukkan perhubungan antara jumlah drug dalam badan dengan kepekatan yang disukat adalah

..... (a) klearans.

..... (b) masa setengah-hayat.

..... (c) kadar eliminasi.

..... (d) isipadu taburan.

...3/-

ANGKA GILIRAN : _____

(D) Untuk kebanyakan drug, kegagalan organ-organ eliminasi akan menyebabkan

- (a) pengurangan klearans renal.
- (b) perubahan biokeperolehan.
- (c) perubahan pengikatan protein.
- (d) Semua di atas.

(E) Sekiranya klearans renal sesuatu drug menjadi kurang tetapi isipadu taburannya tidak berubah, pengubahsuaian dos harus melibatkan

- (a) kurangkan dos dan panjangkan selangan dos.
- (b) kurangkan dos dan pendekkan selangan dos.
- (c) tetapkan dos dan panjangkan selangan dos.
- (d) tetapkan dos dan pendekkan selangan dos.

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

- (a) Klearans drug merujuk kepada jumlah drug yang disingkirkan dalam suatu unit masa.
- (b) Bagi drug yang mengikut farmakokinetik tertib sifar, jumlah drug yang disingkirkan berubah dalam satu unit masa.
- (c) Klearans drug adalah suatu parameter bebas dan tidak bergantung kepada masa setengah-hayat drug tersebut.
- (d) Apabila klearans drug berubah maka isipadu taburan turut berubah juga.

...4/-

ANGKA GILIRAN : _____

- (G) Yang mana di antara drug berikut yang tidak perlu dilakukan pengubahsuaian dos pada pesakit yang mempunyai klearans kreatinin 25 ml/min?
- (a) Ampisilin.
 - (b) Vankomisin.
 - (c) Kloramfenikol.
 - (d) Sefotaksim
- (H) Yang mana di antara pernyataan mengenai kepekatan mantap berikut adalah benar?
- (a) Kepekatan mantap sesuatu drug berkadar terus dengan kadar administrasi.
 - (b) Kepekatan mantap sesuatu drug berkadar songsang dengan kadar administrasi.
 - (c) Kepekatan mantap sesuatu drug berkadar terus dengan kadar eliminasi.
 - (d) Kepekatan mantap sesuatu drug tidak bergantung kepada kadar eliminasi.
- (I) Sesuatu drug yang diinfusi pada kadar 30 mg/jam menghasilkan kepekatan mantap 15 mcg/ml. Jika kepekatan mantap yang diperlukan ialah 30 mcg/ml, berapakah kadar infusi yang baru?
- (a) Berikan kadar infusi yang sama.
 - (b) Kurangkan kadar infusi kepada 15 mg/jam.
 - (c) Tingkatkan kadar infusi menjadi 60 mg/jam.
 - (d) Tingkatkan kadar infusi menjadi 120 mg/jam.

...5/-

ANGKA GILIRAN : _____

(J) Lima belas (15) jam diperlukan untuk mencapai kepekatan mantap 15 mcg/ml bagi suatu drug dalam soalan (I). Berapa lamakah masa diperlukan untuk mencapai kepekatan mantap 30 mcg/ml?

..... (a) 15 jam.

..... (b) 30 jam.

..... (c) 45 jam.

..... (d) 60 jam.

(K) Yang mana di antara pernyataan mengenai kinetik tak linear berikut adalah benar?

..... (a) Penyingkiran drug meningkat apabila keadaan tepu dicapai.

..... (b) Penyerapan drug meningkat apabila keadaan tepu dicapai.

..... (c) Masa separuh hayat meningkat apabila keadaan tepu dicapai.

..... (d) Kepekatan plasma meningkat secara tak berkadaran apabila keadaan tepu dicapai.

(L) Yang mana di antara pernyataan berikut berkenaan kaedah baki adalah benar?

..... (a) Kaedah baki digunakan untuk menentukan kadar proses penyerapan.

..... (b) Kaedah baki digunakan untuk menentukan kadar proses distribusi.

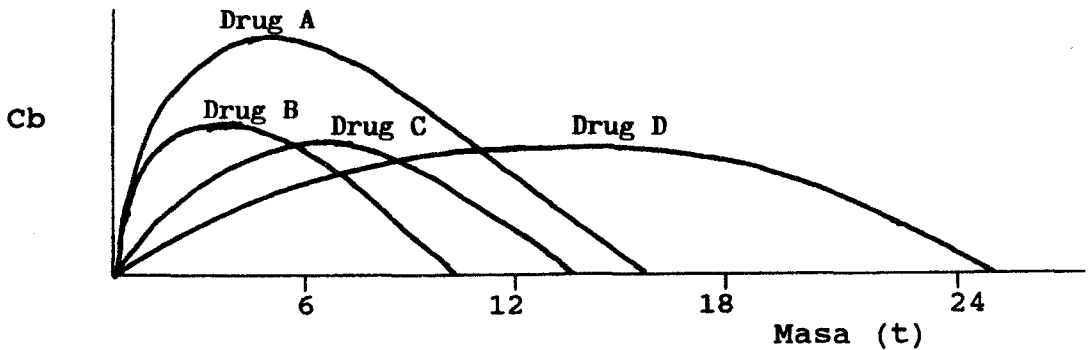
..... (c) Kaedah baki diguna untuk membezakan proses penyerapan dengan distribusi.

..... (d) Kaedah baki diguna untuk membezakan proses penyerapan dengan penyingkiran.

...6/-

ANGKA GILIRAN : _____

Soalan M - Q merujuk kepada gambarajah berikut



(M) Drug yang manakah menunjukkan kadarcepat penyerapan paling lambat?

- (a) Drug A.
- (b) Drug B.
- (c) Drug C.
- (d) Drug D.

(N) $AUC_{1-\infty}$ untuk dos 250 mg bagi setiap sediaan adalah seperti berikut; drug A = 500 mgJamL^{-1} , B = 250 mgJamL^{-1} , C = 350 mgJamL^{-1} dan D = 575 mghL^{-1} . Drug manakah yang mempunyai biokeperolehan relatif tertinggi?

- (a) Drug A.
- (b) Drug B.
- (c) Drug C.
- (d) Drug D.

...7/-

ANGKA GILIRAN : _____

- (O) Yang manakah di antara faktor-faktor berikut menyebabkan perbezaan utama profil drug A dengan drug B?
- (a) Kadarcepat penyerapan drug A lebih cepat daripada drug B.
 - (b) Jumlah drug terserap drug A lebih tinggi daripada drug B.
 - (c) Drug B merupakan sediaan rembesan bertahan.
 - (d) Drug A mempunyai masa separuh hayat lebih panjang daripada drug C.
- (P) Yang manakah di antara drug-drug tersebut kurang sesuai diberikan kepada neonat?
- (a) Drug A.
 - (b) Drug B.
 - (c) Drug C.
 - (d) Drug D.
- (Q) Sekiranya drug-drug A, B, C dan D tersebut diberikan secara intraotot, drug manakah yang merupakan sediaan suspensi?
- (a) Drug A.
 - (b) Drug B.
 - (c) Drug C.
 - (d) Drug D.

ANGKA GILIRAN : _____

- (R) Yang mana di antara berikut mempunyai ciri autoinduksi?
- (a) Karbamazepin.
 - (b) Kloramfenikol.
 - (c) Simetidin.
 - (d) Teofilin.
- (S) Yang mana di antara pernyataan berkenaan interaksi digoksin-kuinidin adalah benar?
- (a) Kuinidin meningkatkan klearans digoksin dengan meningkatkan kadar metabolismenya.
 - (b) Kuinidin mengurangkan klearans digoksin melalui pengurangan penurasan glomerular.
 - (c) Kuinidin tidak mengubah paras digoksin serum walaupun digunakan dengan dos melebihi 500 mg sehari.
 - (d) Kuinidin menyebabkan peningkatan paras digoksin keadaan mantap melalui pengurangan klearans renal dan klearans bukan renal.
- (T) Yang mana di antara pernyataan berkenaan interaksi drug-drug berikut adalah benar?
- (a) Interaksi drug-drug berlalu disebabkan oleh perubahan farmakokinetik sahaja.
 - (b) Interaksi drug-drug berlalu disebabkan oleh perubahan faktor farmakodinamik sahaja.
 - (c) Interaksi drug-drug berlaku disebabkan oleh perubahan farmakokinetik atau farmakodinamik atau gabungan kedua-dua perubahan tersebut.
 - (d) Interaksi drug-drug tidak mempunyai kepentingan klinikal kecuali paras serum drug diubahkan.

...9/-

ANGKA GILIRAN : _____

- (U) Yang mana di antara interaksi drug-drug berikut adalah interaksi farmakokinetik?
- (a) Digoksin - klorotiazid.
 - (b) Klorfenaramin - alkohol.
 - (c) Digoksin - profantelin.
 - (d) Warfarin - vitamin K₁
- (V) Volum distribusi bagi sesuatu drug
- (a) selalunya berkadar terus dengan berat badan.
 - (b) adalah suatu perhubungan matematik di antara amaun drug dalam badan dan kepekatannya dalam darah.
 - (c) biasanya tidak dipengaruhi oleh cara pemberian.
 - (d) (a), (b) dan (c).
- (W) Sekiranya dos berulang diberikan pada selang pendosan yang tetap, berapa peratuskah keadaan mantap dicapai selepas pemberian tiga kali ganda masa separuh hayat drug tersebut?
- (a) 50 peratus.
 - (b) 75 peratus.
 - (c) 87.5 peratus.
 - (d) 96.5 peratus.

...10/-

ANGKA GILIRAN : _____

(X) Masa untuk mencapai paras puncak kepekatan darah dapat digunakan untuk menganggarkan kadar

- (a) penyerapan.
- (b) eliminasi.
- (c) distribusi.
- (d) penyerapan, eliminasi dan distribusi.

(Y) Yang mana di antara pernyataan berikut mengenai pengaruh perubahan nilai pemalar kadar eliminasi (K_e) terhadap luas di bawah keluk oral (AUC_{oral}) adalah benar?

- (a) Peningkatan nilai K_e meningkatkan nilai AUC_{oral}.
- (b) Penurunan nilai K_e menurunkan nilai AUC_{oral}.
- (c) Peningkatan nilai K_e menurunkan nilai AUC_{oral}.
- (d) Peningkatan nilai K_e tidak mengubah nilai AUC_{oral}.

(25 Markah)

...11/-

2. A. Encik Ta (58 tahun, 75 kg) telah diberikan antibiotik X secara infusi intravena.

Parameter farmakokinetik antibiotik X :

$t_{1/2}$ 8 jam
 V_d 1.5 L/Kg
Sediaan antibiotik X : Ampul 15 mg/ml.
Kepekatan terapeutik : 20 mcg/ml

- (i) Anggarkan kepekatan antibiotik serum pada keadaan mantap sekiranya doktor memulakan infusi IV pada kadar 0.2 ml/kg/jam.

(2 Markah)

- (ii) Sekiranya kepekatan antibiotik yang disukat didapati tinggi daripada yang dianggarkan, apakah punca yang dapat menyebabkan keadaan seperti ini?

(5 Markah)

- B. Encik PP (56 tahun, 75 kg) akan diberi suatu agen antiaritmik secara intravena.

Parameter farmakokinetik : (Model satu kompartmen)

$t_{1/2}$ 2.0 jam.
 V_d 173 ml/kg.
Kepekatan terapeutik 5 mcg/ml.

- (i) Hitungkan dos muatan IV dan kadar infusi IV agen tersebut yang sesuai untuk Encik PP.

(2 Markah)

...12/-

- (ii) Encik PP tidak menunjukkan gerakbalas baik dan kepekatan serum yang disukat setelah 12 jam infusi diberikan adalah 2.0 mcg/ml. Cadangkan dos infusi IV yang sesuai untuk mencapai kepekatan terapeutik dan berikan alasan anda kenapa kepekatan yang disukat lebih rendah daripada yang dijangkakan.

(6 markah)

- C. Semasa anda menyemak rekod pengubatan pesakit di Farmasi satelit, anda temui pesanan drug berikut:

Tablet Digoksin	0.25 mg OD
Tablet Simetidin	300 mg TID dan HS
Tablet Frusemid	40 mg OD
KCL 20%	10 ml OD

Anda memperolehi maklumat berikut daripada wad :

Umur : 69 tahun (lelaki)
Berat badan : 55 kg.
Kalium : 3.5 mMol/L
Kreatinin : 278 Mmol/L
(Digoksin : $t_{1/2}$ normal = 42 jam, Fe = 0.72 ;
Simetidin : $t_{1/2}$ normal = 2.1 jam, Fe = 0.77)

Berikan komen anda mengenai pendosan digoksin dan simetidin bagi pesakit tersebut.

(10 Markah)

...13/-

3. A. Selepas pemberian 750 mg drug Z kepada seorang pesakit secara IV data urin berikut diperolehi :

Masa (Jam)	Drug tak bertukar dalam urin, U (mg)
0 - 1.0	68.87
1.0 - 2.0	57.93
2.0 - 4.0	90.21
4.0 - 8.0	(hilang=X)
8.0 - 11.0	43.98
11.0 - 14.0	26.18

Drug Z diketahui mempunyai pengikatan protein sebanyak 80 peratus dan berdistribusi ke dalam volum tunggal yang homogenus yang mempunyai nilai 50 L.

- (i) Dengan menggunakan graf tentukan nilai K_u dan K_e .
(5 Markah)
- (ii) Lakarkan plot 'sigma-minus' bagi data urin di atas.
(3 Markah)
- (iii) Hitung nilai-nilai berikut ;
- (a) Pemalar kadar metabolisme drug Z.
 - (b) Amaun drug Z tak bertukar yang terkumpul di dalam sampel urin X.
 - (c) Amaun drug Z tak bertukar infiniti (U^∞)
 - (d) Klearans total yang tidak diperbaiki.
 - (e) Klearans renal yang diperbaiki.

(10 Markah)

...14/-

B. Jika drug Z yang mempunyai parameter farmakokinetik yang diperolehi di dalam soalan 3A diberikan secara infusi intravena berterusan dengan kadar infusi 3.333 mg/min.

- (i) Hitung nilai kepekatan keadaan mantap yang akan dicapai dengan kadar infusi tersebut.
- (ii) Setelah kepekatan mantap dicapai infusi drug Z telah dihentikan kerana pesakit mengalami kesan toksik. Hitung nilai kepekatan drug Z selepas 4 jam infusi itu dihentikan.

(7 Markah)

4. 100 mg aminoglikosid baru telah diberikan secara suntikan intra otot kepada seorang subjek kajian yang mempunyai berat badan 70 kg. Data darah berikut telah diperolehi.

Masa (Jam)	C_p (mcg/ml)
0.2	1.65
0.4	2.33
0.6	2.55
0.8	2.51
1.0	2.40
1.5	2.00
2.5	1.27
4.0	0.63
5.0	0.39
6.0	0.25
7.0	0.16

...15/-

(A) Plot data darah di atas dan tentukan masa separuh hayat eliminasi dan masa separuh hayat penyerapan.

(B) Hitung nilai parameter-parameter berikut:

- (i) Volum distribusi ketara (V_d).
- (ii) Masa untuk mencapai kepekatan puncak (t_{maks})
- (iii) Kepekatan puncak (C_{maks}).
- (iv) Luas di bawah keluk intraotot (AUC_{im})

(15 Markah)

(C) Jika nilai luas di bawah keluk dos IV 100mg aminoglikosid baru ialah 30 mcgJam/ml. Berapakah nilai biokeperolehan dos intra otot?

(5 Markah)

(D) Jika kajian intravena menunjukkan 85% daripada dos IV diekskresi dalam bentuk tak bertukar, berapakah nilai masa separuh hayat aminoglikosid ini pada keadaan kegagalan renal total?

(5 Markah)

...16/-

5. Berikut adalah merupakan data paras darah yang diperolehi daripada pemberian oral 250mg sediaan generik A yang mempunyai nama dagangan AA dan AB.

Masa (Jam)	Kepekatan Darah (ug/l)	
	AA	AB
0	0	0
1	10	5
2	30	15
3	120	60
5	180	100
8	200	120
12	100	130
16	50	130
20	20	63
25	10	30
30	4	12
35	2	5
40	1	2

- (A) Kirakan biokeperolehan bandingan sediaan dagangan AA dan AB.

(10 Markah)

- (B) Terangkan dengan ringkas, faktor-faktor biofarmaseutik yang menyebabkan perbezaan biokeperolehan tersebut?

(7.5 Markah)

- (C) Sekiranya sediaan AA dan AB diberikan kepada kanak-kanak di bawah 5 tahun, apakah perubahan-perubahan biokeperolehan yang mungkin berlaku?

(7.5 Markah)

...17/-

Anda Diberikan:

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

persamaan keluk darah; $C_b = C_{0e^{-ket}}$

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

$$AUC^{0-\infty} = \frac{C_0}{K_e}$$

Kadarcepat ekstresi drug tak bertukar $= \frac{du}{dt} = k_u A_{0e^{-ket}}$

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

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

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

$$C_{SS} = \frac{D}{Vket}$$

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

Persamaan keluk : $C_b = \frac{D}{V} \left(\frac{1 - e^{-nket}}{1 - e^{-ket}} \right) e^{-ket}$

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

$$k_0 = k_e V C_{SS}$$

$$DL = C_{SS} V$$

Persamaan keluk : $C_b = \frac{k_0}{k_e V} (1 - e^{-ket})$

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

persamaan keluk darah : $C_b = Be^{-k_{et}t} - Ae^{-k_{at}t}$

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

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

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

persamaan keluk darah :

$$C_b^n = \frac{fDk_a}{V(k_a - k_e)} \left(\frac{1 - e^{-nk_e\tau}}{1 - e^{-k_e\tau}} \right) e^{-k_{et}t} - \left(\frac{1 - e^{-nk_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) e^{-k_{at}t}$$

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

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

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

(f) Lain-Lain Persamaan

TBC - Klearans total

Ko - Kadar infusi

Vd - Volum distribusi

Cp1 - Kepekatan pada masa t1

Cp2 - Kepekatan pada masa t2

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

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

ke - angkatap kadar eliminasi

Cpmax - kepekatan darah puncak

Cpo - kepekatan darah pada masa sifar

t - masa infusi

LD - Dos muatan

$$k_e (C_{max} - C_{oe}^{-ket}) = \frac{k_o (1 - e^{-ket^1})}{Vd}$$

$$C_{max} - C_{oe}^{-ket} = \frac{k_o (1 - e^{-ket^1})}{K_e Vd}$$