

UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

Peperiksaan Semester Tambahan
Sidang 1990/91

Jun 1991

FCP 457 Biokeperolehan dan Farmakokinetik

Masa: (3 jam)

Kertas ini mengandungi LIMA soalan.

Jawab EMPAT (4) soalan sahaja.

Semua soalan mesti dijawab di dalam Bahasa Malaysia.

1. 450 mg drug Z telah diberikan secara intravena bolus kepada seorang subjek kajian. Data urin berikut telah diperolehi.

Masa (Jam)	Amaun drug tak bertukar dalam urin, ΔU (mg)
0 - 1.0	33.92
1 - 2.0	30.09
2 - 4.0	50.35
4 - 6.0	X
6 - 10.0	55.67
10 - 16.0	46.48
16 - 24.0	27.14

Drug Z diketahui mempunyai pengikatan protein sebanyak 60% dan berdistribusi ke dalam volum tunggal 20.5L yang homogenous.

(A) Dengan menggunakan graf tentukan nilai k_a dan k_e

(B) Hitungkan parameter-parameter berikut :

- (i) Kepekatan puncak di dalam plasma.
- (ii) Masa setengah hayat ($t_{1/2}$).

...3/-

- (iii) Klearans total (TBC).
- (iv) Klearans metabolik.
- (v) Amaun drug tak bertukar infiniti (U_{∞}).

(15 markah)

- (C) Sampel urin X tidak dapat dikumpulkan semasa menjalankan percubaan. Anggarkan amaun drug tak bertukar dalam sampel tersebut.

(5 markah)

- (D) Jika drug Z mempunyai nilai parameter farmakokinetik yang sama seperti di dalam soalan 1(B) dan diberikan secara infusi berterusan;

- (i) hitungkan kadar infusi yang diperlukan untuk mencapai keadaan mantap pada 50 mcg/ml.
- (ii) berapakah masa yang diperlukan untuk menurunkan kepekatan mantap tersebut ke paras 10 mcg/ml jika infusi mantap diberhentikan?

(5 markah)

...4/-

2. 750 mg drug Y telah diberikan secara oral kepada seorang subjek kajian. Data darah berikut telah diperolehi.

Masa (Jam)	Cb (mcg/ml)
0.5	10.99
1.0	15.65
1.5	17.34
4.0	15.33
6.0	12.60
10.0	8.45
14.0	5.66
24.0	2.08

Drug Y diketahui tidak terikat kepada protein plasma dan diserap melalui gastrousus sebanyak 65% daripada dos oral tunggal yang diberikan.

- (A) Plot darah di atas dan tentukan nilai k_a dan k_e .
- (B) Hitungkan 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 oral (AUC oral).

(15 markah)

(C) Bincangkan secara kualitatif kesan perubahan nilai ka dan ke di dalam dos oral tunggal terhadap parameter-parameter berikut :

- (i) Kadar cepat penyerapan.
- (ii) Kepekatan puncak.
- (iii) Masa untuk mencapai kepekatan puncak.
- (iv) Luas di bawah keluk oral.
- (v) Jangkamasa tindakan.

(10 markah)

3. Pegawai perubatan di wad perubatan meminta anda mencadangkan suatu regimen dos teofilin untuk Encik AB yang mengalami serangan asma akut. Daripada fail Encik AB di makmal TDM, anda memperolehi data berikut:

$$\begin{aligned} K_e &= 0.07 \text{ jam}^{-1} \\ V_d &= 40 \text{ L} \\ C_{Po} \text{ (semasa kemasukan)} &= 0 \text{ mg/l.} \end{aligned}$$

...6/-

- (A) Hitungkan dos muatan yang diperlukan untuk mencapai kepekatan teofilin srum 15 ug/ml. (Dos muatan perlu diberi dalam tempoh 30 minit).

(5 markah)

- (B) Apakah kadar infusi tetap yang sesuai untuk mengekalkan kepekatan teofilin serum keadaan mantap 15 ug/ml. (Infusi ini harus diberi sebaik sahaja selesai pemberian dos muatan).

(5 markah)

- (C) Anggarkan kepekatan teofilin serum 12 jam setelah infusi diberikan.

(10 markah)

- (D) Apakah dos teofilin oral yang sesuai untuk Encik AB?

(5 markah)

...7/-

4. (A) Bincangkan faktor-faktor yang mempengaruhi penyampaian drug ke tapak penyerapan pada saluran gastrousus.

(10 markah)

- (B) Suatu drug hipotetikal yang diberi secara infusi I.V. didapati tertabur di dalam jumlah yang tinggi pada paru-paru sebelum drug disebarkan ke organ-organ lain.

Terangkan perubahan klearans drug yang berlaku di dalam paru-paru semasa dan selepas infusi intravena.

(15 markah)

5. JK, seorang lelaki berumur 45 tahun, berat badan 90 kg telah diberikan rawatan drug A untuk mengawal penyakitnya. Fail pemantauan pesakit bagi drug A memberikan data berikut:

...8/-

**Kepekatan Purata Drug A Dalam Keadaan Mantap Sebagai Fungsi
Dos Harian Total Diberikan Pada Selang Masa 8 Jam.**

Dos (mg/hari)	C^{SS} purata (mg/l)
90	1.20
210	3.36
300	5.41
390	8.13
540	15.4
600	20.3

(A) Tentukan ciri farmakokinetik drug A.

(3 markah)

(B) Terangkan maksud ciri-ciri farmakokinetik yang ditunjukkan oleh drug A dan nyatakan implikasinya.

(10 markah)

...9/-

(C) Sekiranya pengubahsuaian dos hendak dilakukan, nyatakan serta tentukan parameter-parameter farmakokinetik yang diperlukan.

(7 markah)

(D) Berdasarkan kepada jawapan kepada soalan 5(C), anggarkan dos yang diperlukan untuk mencapai paras serum keadaan mantap sebanyak 12 mg/l.

(5 markah)

...10/-

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

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

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

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

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

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

persamaan keluk darah:

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

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

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

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

$$K_0 = k_e V C_{SS}$$

$$D_L = C_{SS} V$$

persamaan keluk: $C_b = \frac{K_0}{k_e V} (1 - e^{-k_e t})$

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

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

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

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

$$k_e = \frac{Dos}{AUC V_c}$$

$$K_{TP} = \frac{\alpha\beta}{ke_{TP}}$$

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

$$V_{d_{area}} = \frac{D}{\beta AUC^{0-\alpha}}$$

(vii) Persamaan-persamaan Lain

- TBC - Klearans total
- Ko - Kadar Infusi
- V_d - Volum distribusi
- C_{p1} - Kepekatan pada masa t₁
- C_{p2} - Kepekatan pada masa t₂

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

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

k_e = angkatap kadar eliminasi

C_{pmax} - kepekatan darah puncak

C_{po} - kepekatan darah pada masa sifar

t - masa infusi

LD - Dos muatan

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

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

-ooOoo-