

UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

Peperiksaan Semester Pertama
Sidang Akademik 1992/93

Oktober/November 1992

FCP 457 Biokeperolehan dan Farmakokinetik

Masa: (3 jam)

Kertas ini mengandungi LIMA (5) soalan dan 20 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.

ANGKA GILIRAN : _____

1. Soalan Pilihan Berganda. Jawab semua soalan dengan menandakan (✓) pada ruang yang dikhaskan bertentangan dengan jawapan atau pernyataan adalah benar 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 parameter berikut boleh meningkatkan paras serum drug keadaan mantap apabila nilai parameter ini ditingkatkan.

- (i) Biokeperolehan drug
- (ii) Volum taburan
- (iii) Setengah-hayat drug
- (iv) Selang masa pendosan

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

(B) Drug Y mematuhi kinetik tertib pertama. Dos 200mg P.O menghasilkan paras serum puncak 20mg/l. Sekiranya setengah hayat drug ini adalah 2.5 jam, jumlah jam yang diperlukan bagi 75% daripada drug ini disingkirkan dari badan ialah:

...3/-

ANGKA GILIRAN : _____

- (a) 1 jam
- (b) 2 jam
- (c) 2.5 jam
- (d) 3 jam

(C) Dos muatan 300mg drug K telah diberikan kepada pesakit. Jika nilai F adalah 1 dan volum taburannya adalah 25liter, paras serum yang akan dapat dicapai dengan dos itu ialah:

- (a) 300 mg/l
- (b) 25 mg/l
- (c) 12 mg/l
- (d) 6 mg/l

(D) Yang manakah di antara yang berikut mempengaruhi Klearans badan total (TBC)?

- (i) Kepekatan serum keadaan mantap (C_{pss})
- (ii) Setengah-hayat drug
- (iii) Selang masa pendosan
- (iv) Volum taburan

...4/-

ANGKA GILIRAN : _____

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

(E) Yang mana di antara drug-drug antikonvulsi berikut tidak mengikuti kinetik tertib pertama ?

- (a) Fenobarbiton
- (b) Etosuksimid
- (c) Karbamazepin
- (d) Fenitoin

(F) Kelemahan kaedah Sawchuk-Zaske dalam penyesuaian regimen dos individu ialah

- (a) hanya model farmakokinetik dua-kompartmen digunakan
- (b) kaedah ini adalah tidak tepat sekiranya digunakan untuk pemberian intraotot
- (c) Jika (a) dan (b) sahaja adalah benar
- (d) Jika (a), (b) dan (c) yang benar

...5/-

ANGKA GILIRAN : _____

(G) Biokeperolehan suatu drug

- (i) ialah suatu ukuran kadar penyerapan dan amaun drug yang diserap.
- (ii) dijejaskan oleh kesan lintasan pertama
- (iii) dipengaruhi oleh saluran pemberian

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

(H) Kadar eliminasi dapat ditingkatkan melalui diuresis paksa sekiranya drug itu

- (i) mempunyai nilai klearans renal yang < 125 ml/min
- (ii) mempunyai nilai klearans renal yang > 125 ml/min
- (iii) diekskresikan tak bertukar dalam urin pada kadar yang tinggi.

...6/-

ANGKA GILIRAN : _____

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

(I) Yang mana di antara pernyataan berikut adalah benar mengenai pemberian drug secara infusi kadar tetap.

- (i) Semakin pendek $t_{1/2}$ drug itu, semakin cepat paras keadaan mantap dicapai.
- (ii) Semakin cepat kadar infusi semakin cepat paras keadaan mantap dicapai.
- (iii) Semakin kecil volum taburan drug itu, semakin rendah paras keadaan mantap.

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

(J) Farmakokinetik bukan-linear

- (i) berlaku kerana enzim yang terlibat dalam eliminasi drug itu ditepukan.
- (ii) adalah keadaan di mana paras darah berkadar terus dengan dos.
- (iii) dapat dihuraikan oleh kinetik tertib sifar

...7/-

ANGKA GILIRAN : _____

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

(K) Dalam pemberian dos berganda

- (a) bilangan dos untuk mencapai paras keadaan mantap bergantung kepada angkatap kadar eliminasi dan selang masa pemberian.
- (b) paras keadaan mantap akan menjadi lebih tinggi daripada paras dos pertama sekiranya selang masa pemberian adalah lebih kecil daripada $t_{1/2}$ drug itu
- (c) dos muatan tidak diperlukan jika selang-masa pemberian adalah lebih besar daripada $t_{1/2}$ drug itu dengan tiga kali ganda
- (d) Jika (a), (b) dan (c) adalah betul.

(L) Suatu drug A diberikan secara I.V. Kepekataannya dalam darah 8 jam dan 12 jam selepas suntikan ialah 18.4 ug/ml dan 9.2 ug/ml masing-masingnya. Angkatap kadar eliminasi drug tersebut ialah

- (a) 0.173/j
- (b) 0.252/j
- (c) 0.346/j
- (d) 0.581/j

...8/-

ANGKA GILIRAN : _____

(M) Pernyataan-pernyataan berikut adalah benar kecuali

- (a) Untuk proses eliminasi tertib pertama, plot $\ln C$ lawan t berbentuk linear
- (b) Untuk proses eliminasi tertib zero, plot C lawan t berbentuk linear
- (c) untuk proses eliminasi tertib pertama plot C lawan t berbentuk linear
- (d) Semua pernyataan di atas adalah tidak benar

(N) Pernyataan-pernyataan berikut adalah benar untuk separuh hayat:

- (i) Ia ditakrifkan sebagai $0.693/k$
 - (ii) Ia menakrifkan masa diperlukan untuk amaun drug menjadi separuh nilai asal
 - (iii) Ia digunakan untuk menghitung faktor akumulasi
 - (iv) Ia ditakrifkan sebagai $\ln(0.5)/k$
-
- (a) Jika (i) sahaja adalah benar
 - (b) Jika (i), (ii), (iii) sahaja adalah benar
 - (c) Jika (i), (ii), (iii) dan (iv) adalah benar
 - (d) Tiada pernyataan di atas adalah benar

...9/-

ANGKA GILIRAN : _____

- (O) Pertalian di antara amaun drug dalam badan dengan kepekatan plasmanya ditunjukkan oleh:
- (a) kadar eliminasi
 - (b) volum taburan
 - (c) setengah hayat
 - (d) klearans
- (P) Yang mana di antara pernyataan berikut mengenai klearans drug adalah benar?
- (a) Ia menggambarkan amaun drug yang tersingkir dari badan dalam satu unit masa
 - (b) Walaupun ia suatu parameter yang akan bergantung kepada model farmakokinetik, ia boleh dikaitkan dengan volum taburan
 - (c) Ia diperlukan untung menghitung dos muatan
 - (d) Ia tidak bergantung kepada kadar eliminasi drug
- (Q) Untuk kebanyakan drug, kegagalan organ utama untuk eliminasinya akan menyebabkan:
- (a) pengurangan klearansnya
 - (b) perubahan ikatan protein
 - (c) perubahan biokeperolehan
 - (d) (a), (b) dan (c) adalah benar

...10/-

ANGKA GILIRAN : _____

(R) Yang mana di antara drug berikut perlu diubahsuaikan dosnya bila diberi kepada pesakit dengan C_{Cr} 20 ml/min?

- (a) eritromisin
- (b) kloramfenikol
- (c) ampicilin
- (d) nafsilin

(S) Diberikan $A_{max} = (Dos)e^{-kT}$. Pernyataan-pernyataan berikut yang berkaitan adalah benar:

- (i) persamaan boleh digunakan untuk drug-drug seperti digoksin, teofilin dan fenitoin
- (ii) Ia tidak boleh digunakan untuk drug-drug yang dicirikan oleh model dua kompartmen
- (iii) pemakaiannya tidak memerlukan selang dos yang kekal

- (a) Jika (i) sahaja adalah sahaja benar
- (b) Jika (i) dan (iii) adalah sahaja benar
- (c) Jika (ii) dan (iii) sahaja adalah benar
- (d) Tiada jawapan yang benar

...11/-

ANGKA GILIRAN : _____

(T) Amaun drug Z diekskresikan tak bertukar dalam urin satu jam selepas pemberian I.V. ialah 42 mg. Sekiranya kepekatan plasma pada 0.5 jam selepas pemberian ialah 10 ug/ml, nilai klearans renalnya ialah

- (a) 42 ml/min
- (b) 70 ml/min
- (c) 84 ml/min
- (d) 125 ml/min

(V) Kepekatan drug dalam plasma selepas suatu dos tertentu dapat dipengaruhi oleh

- (a) volum taburan
- (b) kadar penyerapan dan eliminasi
- (c) kadar penaburannya ke tisu-tisu ekstra-vaskular
- (d) (a), (b) dan (c) adalah betul.

(W) Kepekatan mantap dalam pemberian infusi kadar tetap adalah dipengaruhi oleh

- (a) kadar infusi
- (b) volum taburan
- (c) kadar eliminasi
- (d) (a), (b) dan (c) adalah betul.

...12/-

ANGKA GILIRAN : _____

(X) Yang mana di antara pernyataan-pernyataan berikut adalah benar mengenai ciri farmakokinetik karbamazepin?

- (i) ia mempunyai sifat auto-induksian
- (ii) ia mematuhi ciri farmakokinetik tertib sifar.
- (iii) penyerapannya ususnya adalah perlahan dan tidak menentu.
- (iv) ia dieliminasi oleh ginjal

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

(Y) Paras darah total drug berikut akan menurun apabila dosnya terus ditingkatkan

- (i) fenobarbiton
- (ii) fenitoin
- (iii) etosuksimid
- (iv) asid valproik

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

...13/-

ANGKA GILIRAN : _____

2. (A) Drug X telah diberikan secara I.V. kepada seorang sukarelawan sihat pada dos 1000 mg. Berikut ialah data yang diperolehi dari sukarelawan itu.

<u>Masa (jam)</u>	<u>Kepekatan plasma (ug/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

- (a) Hitungkan parameter a , B , V_c , k_{12} , k_{21} , dan k_{13} bagi drug ini.

(12 Markah)

- (b) Sekiranya 1000 mg drug ini diberikan setiap 8 jam kepada sukarelawan itu,

- (i) apakah bilangan dos yang diperlukan untuk mencapai paras keadaan mantap?
- (ii) apakah kepekatan minimum yang akan dicapai pada keadaan mantap?
- (iii) hitungkan dos muatan untuk mencapai paras keadaan mantap dengan serta-merta.

(6 Markah)

...14/-

ANGKA GILIRAN : _____

3. (A) 4 mg/kg suatu antibiotik baru telah diberi secara bolus intravena kepada lima sukarelawan berumur di antara 23 -38 tahun yang mempunyai purata berat badan 75 kg.

Kelok kepekatan serum lawan masa didapati sesuai dengan model satu kompartmen dan persamaan yang dihasilkan ialah

$$C_p = 78e^{-0.46t}$$

- (i) Hitung C_p dan amaun drug di dalam badan 4 jam selepas dos bolus itu

(3 Markah)

- (ii) Andaikan antibiotik tersebut tidak berkesan pada kepekatan serum kurang dari 2 mg/ml. Bilakah dos selanjutnya patut diberi untuk mengekalkan kepekatan ini?

(5 Markah)

- (B) Terangkan apa yang dimaksudkan dengan kesan lintasan pertama dan apakah kepentingannya dalam kegunaan drug ?

(7 Markah)

...15/-

ANGKA GILIRAN : _____

(C) Suatu drug Z menunjukkan ciri-ciri farmakokinetik model satu kompartmen. Volum taburannya bagi seorang pesakit ialah 10L dan setengah hayatnya ialah 3 jam. Apabila drug ini diberikan secara infusi pada kadar (tetap) 100 mg sejam, pesakit itu mengalami kesan toksik, dan infusi dihentikan 6 jam selepas ianya dimulakan.

- (i) Apakah paras darahnya pada masa infusi itu dihentikan?
- (ii) Sekiranya paras toksik ialah 20 ug/ml, berapa lamakah masa diambil untuk paras itu turun ke 20 ug/ml.
- (iii) Jika paras terapeutik ialah 15 ug/ml, hitungkan kadar infusi untuk mencapai paras ini pada keadaan mantap.

(8 Markah)

(D) Mengapa suatu suntikan I.V. lebih baik diberikan dengan perlahan-lahan?

(2 Markah)

...16/-

ANGKA GILIRAN : _____

4. Saranan pendosan dari risalah bungkusan untuk sediaan digoksin jenama Lanoxin^R adalah seperti berikut:

Dos permulaan 1.5 mg;
Dos tambahan 0.25 atau 0.5 mg setiap 6 jam
 jika dan atau bila diperlukan.
Juga diberikan $V_d = 7 \text{ l/kg}$, $F = 0.8$ dan $T_{1/2} = 36 \text{ jam}$.

- (A) Hitung keperluan dos muatan digoksin untuk menghasilkan kepekatan plasma 1.5 ng/ml seorang dalam pesakit 37 tahun yang mempunyai fungsi renal normal dan berat badan 50 kg. Bandingkan jawapan anda dengan saranan risalah di atas (bincangkan kesesuaian saranan seumpama dalam pesakit Malaysia).

(10 markah)

- (B) Hitung keperluan dos harian untuk mengekalkan $C_{pss} = 1.5 \text{ ng/ml}$.

(2 markah)

- (C) Untuk dos yang anda sarankan dalam (B) hitung C_{pmakss} dan C_{pminss} pada keadaan mantap

(5 markah)

...17/

ANGKA GILIRAN : _____

(D) Bincangkan faktor-faktor yang mempengaruhi reka bentuk regimen dos.

(8 markah)

5. Drug X mempunyai ciri kinetik Michaelis Menten. Dos oral 200mg menghasilkan paras plasma mantap 4mg/l. Dos ditingkatkan ke 300mg sehari. Paras serum mantap dari peningkatan dos drug X ialah 12mg/l.

(A) Dengan menggunakan graf, anggarkan nilai K_m dan V_m bagi subjek ini. Andaikan nilai $F=1$.

(5 markah)

(B) Jika isipadu taburan (V_d) adalah 50L. Anggarkan setengah hayat pada kepekatan plasma 0, 4, 12 dan 15mg/l.

(5 markah)

(C) Anggarkan nilai maksimum "TBC" bagi subjek ini.

(5 markah)

...18/-

- (D) Kirakan nilai TBC serta paras serum keadaan mantap yang akan dicapai dengan dos harian sebanyak 500mg.

(5 markah)

- (E) Nyatakan sama ada naik, turun atau tidak berubah kepada parameter berikut jika kepekatan serum drug pada keadaan mantap ditingkatkan, berdasarkan model yang anda gunakan.

$t_{1/2}$

TBC

V_d

K_m

V_m

(5 markah)

...19/-

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

(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:

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

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

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

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

(f) Lain-Lain Persamaan

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

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