

UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

Peperiksaan Semester I,

Sidang 1988/89

Biokeperolehan dan Farmakokinetik

FPT 421.4

Tarikh: 27 Oktober 1988

Masa: 2.15 ptg. - 5.15 ptg.
(3 jam)

Kertas ini mengandungi LIMA soalan.

Jawab EMPAT (4) soalan sahaja.

Soalan 1 adalah wajib dan mesti dijawab di atas skrip yang disediakan.

Semua soalan mesti dijawab dalam Bahasa Malaysia.

...2/-

ANGKA GILIRAN: _____

1. Soalan Pilihan Berganda. Jawab semua soalan dengan menandakan (✓) 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) Dua formulasi drug parasetamol A dan B mencapai penyerapan yang sempurna apabila diberikan secara oral. Bagaimanapun kadar penyerapan formulasi A adalah dua kali ganda formulasi B. Yang mana di antara pernyataan-pernyataan berikut adalah benar

- (a) AUC formulasi A adalah dua kali ganda AUC formulasi B.
- (b) Paras puncak dan AUC formulasi A adalah lebih besar dari formulasi B
- (c) AUC kedua-dua formulasi adalah sama tetapi paras puncak formulasi B adalah lebih besar
- (d) Tiada jawapan di atas yang betul

ANGKA GILIRAN: _____

(B) Di dalam pemberian infusi pada kadar tetap, paras keadaan mantap adalah dipengaruhi oleh

..... (a) kadar infusi

..... (b) masa separuh hayat drug itu

..... (c) volum taburan drug itu

..... (d) semua jawapan di atas adalah betul

(C) Di dalam pemberian dos berganda, bilangan dos yang diperlukan untuk mencapai keadaan mantap dipengaruhi oleh

(i) dos

(ii) selang masa pendosan

(iii) masa separuh hayat drug itu

..... (a) ii

..... (b) i, ii

..... (c) ii, iii

..... (d) i, ii, iii

...4/-

ANGKA GILIRAN: _____

(D) Kadar perubahan kepekatan drug di dalam darah dipengaruhi oleh

- (i) kadar taburan
- (ii) kadar penyerapan
- (iii) kadar metabolisme
- (iv) kadar ekskresi renal

..... (a) i, ii, iii

..... (b) ii, iii, iv

..... (c) i, iii, iv

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

(E) Sekiranya kadar pemberian infusi ditingkatkan

..... (a) paras keadaan mantap ditingkatkan

..... (b) masa untuk mencapai keadaan mantap dikurangkan

..... (c) masa untuk mencapai keadaan mantap ditingkatkan

..... (d) a dan b

...5/-

ANGKA GILIRAN: _____

(F) Suatu drug diberikan secara infusi pada kadar tetap dan paras keadaan mantap dicapai di dalam masa 13 jam. Anggarkan masa separuh hayat drug tersebut.

..... (a) 1 jam

..... (b) 2 jam

..... (c) 3 jam

..... (d) 4 jam

(G) Di dalam kegunaan kaedah Sawchuk dan Zaske untuk perhitungan regimen dos individu

(i) drug mesti diberikan secara infusi jangkamasa pendek

(ii) drug mesti diberikan secara intraotot

(iii) perhitungan ialah berasaskan model farmakokinetik satu kompartmen

(iv) perhitungan ialah berasaskan model farmakokinetik dua kompartmen

..... (a) i, ii

..... (b) i, iii

..... (c) ii, iii

..... (d) ii, iv

ANGKA GILIRAN: _____

(H) Drug-drug berikut menunjukkan farmakokinetik bukan-linear

(i) etanol

(ii) aspirin

(iii) parasetamol

(iv) gentamisin

..... (a) i, ii

..... (b) i, iii

..... (c) ii, iii

..... (d) ii, iv

...7/-

ANGKA GILIRAN: _____

(I) Seorang pesakit diberikan 500 mg drug Z setiap 8 jam sehingga keadaan mantap dicapai. Regimen dos itu kemudian ditukarkan ke 500 mg setiap 12 jam.

..... (a) Kedua-dua C_{\max}^{SS} dan C_{\min}^{SS} regimen dos baru menjadi lebih rendah

..... (b) C_{\max}^{SS} tidak ubah tetapi C_{\min}^{SS} regimen dos baru akan menjadi lebih rendah

..... (c) Kedua-dua C_{\max}^{SS} dan C_{\min}^{SS} bagi regimen dos baru menjadi lebih tinggi

..... (d) C_{\min}^{SS} tidak ubah tetapi C_{\max}^{SS} regimen dos baru menjadi lebih rendah

...8/-

ANGKA GILIRAN: _____

(J) Sekiranya suatu drug menunjukkan ciri farmakokinetik model dua kompartmen, masa separuh hayatnya dipengaruhi oleh

(i) K_{13}

(ii) K_{12}

(iii) K_{21}

..... (a) i, ii

..... (b) ii, iii

..... (c) i, iii

..... (d) i, ii, iii

...9/-

ANGKA GILIRAN: _____

(K) Seorang pesakit sedang dirawatkan dengan suatu drug Y secara intravena pada dos berganda. Doktor mencadangkan pesakit itu diberikan suatu drug Z lagi yang akan mengurangkan masa separuh hayat drug Y.

..... (a) Kedua-dua C_{\max}^{SS} dan C_{\min}^{SS} drug Y akan diturunkan

..... (b) Perbezaan di antara C_{\max}^{SS} dan C_{\min}^{SS} tidak diubahkan

..... (c) Perbezaan di antara C_{\max}^{SS} dan C_{\min}^{SS} menjadi lebih besar

..... (d) a dan b

...10/-

ANGKA GILIRAN: _____

(L) Sekiranya hanya angkatap kadar penyerapan (K_a)
suatu drug dikurangkan

(i) C_{\max}^{SS} akan dikurangkan

(ii) C_{\min}^{SS} akan ditingkatkan

(iii) masa untuk mencapai paras puncak
dikurangkan

..... (a) i, ii

..... (b) i, iii

..... (c) ii, iii

..... (d) i, ii, iii

...11/-

ANGKA GILIRAN: _____

(M) Seorang pesakit mengalami ketoksikan drug dan suatu sampel darah diambil. Selepas analisis kepekatan plasma drug itu ialah $60 \mu\text{g/ml}$. Sekiranya $t_{1/2}$ drug tersebut ialah 8 jam, hitungkan masa untuk paras itu diturunkan ke $15 \mu\text{g/ml}$.

..... (a) 12 jam

..... (b) 16 jam

..... (c) 24 jam

..... (d) 28 jam

(N) Sekiranya K_u dan K_m suatu drug ialah 0.5 hr^{-1} dan 0.7 hr^{-1} , peratus drug tersebut yang disingkirkan di dalam bentuk tak bertukar melalui air kencing ialah

..... (a) 28.6

..... (b) 41.6

..... (c) 71.4

..... (d) 79.3

ANGKA GILIRAN: _____

(O) Sekiranya volum taburan bagi drug yang disebutkan di soalan atas ialah 20L, klearans renalnya ialah

..... (a) 125. ml min⁻¹

..... (b) 166.6 ml min⁻¹

..... (c) 233.33 ml min⁻¹

..... (d) 255.5 ml min⁻¹

(P) Sekiranya farmakokinetik suatu drug adalah linear

(i) C_p adalah berkadar dengan dose

(ii) t_p adalah berkadar dengan dose

(iii) AUC adalah berkadar dengan dose

..... (a) i, ii

..... (b) i, iii

..... (c) ii, iii

..... (d) i, ii, iii

...13/-

ANGKA GILIRAN: _____

(Q) Hipotesis sekatan pH menerangkan

- (a) proses pelarutan drug
- (b) proses penyerapan drug melalui kulit
- (c) proses penyerapan drug melalui saluran gastrousus dimana bentuk takterionkan sahaja yang dapat diserap
- (d) proses penyerapan drug daripada tapak pemberian secara suntikan

(R) Sekiranya hanya kadar penyerapan suatu drug ditingkatkan

- (i) keluasan di bawah keluk paras darah tidak berubah
 - (ii) paras darah puncak yang lebih tinggi akan dicapai
 - (iii) masa yang diambil untuk mencapai paras darah puncak juga adalah lebih panjang
- (a) i, ii
 - (b) i, iii
 - (c) ii, iii
 - (d) i, ii, iii

ANGKA GILIRAN: _____

(S) Pilih pernyataan-pernyataan yang TIDAK BENAR.

Penyerapan drug daripada cara pemberian suntikan intraotot dan subkutin dapat ditingkatkan melalui:-

- (a) pemberian serentak dengan enzim hialuronidase
- (b) pemberian sediaan yang membentuk hablur di kawasan tapak suntikan
- (c) pemberian larutan berair berbanding dengan larutan berminyak
- (d) pemberian pada kawasan 'deltoid' berbanding dengan kawasan 'gluteus'

(T) Pesakit epilepsi M menerima rawatan fenitoin 300mg sehari semenjak setahun yang lalu. Paras serum keadaan mantap didapati 8mg/l. Keadaan sawan masih tidak terkawal. Andaikan $k_m = 4\text{mg/l}$. Anggarkan nilai V_m bagi pesakit ini.

- (a) 350 mg/hari
- (b) 400 mg/hari
- (c) 450 mg/hari
- (d) 500 mg/hari

ANGKA GILIRAN: _____

(U) Kirakan dos baru fenitoin untuk mendapatkan paras sebanyak 16mg/l bagi pesakit ini.

..... (a) Fenitoin 330mg/hari

..... (b) Fenitoin 400mg/hari

..... (c) Fenitoin 500mg/hari

..... (d) Fenitoin 360mg/hari

(V) Yang mana di antara paras serum drug bebas berubah jika pesakit mengalami hipoalbuminemia

(i) Karbamazepin

(ii) Teofilin

(iii) Digoksin

(iv) Fenitoin

..... (a) i dan iii sahaja

..... (b) i, ii dan iii sahaja

..... (c) ii dan iv sahaja

..... (d) iv sahaja

...16/-

ANGKA GILIRAN: _____

(W) Yang mana di antara drug berikut mempunyai sifat kinetik penyingkiran Michaelis-Menten.

(i) Fenobarbiton

(ii) Teofilin

(iii) Digoksin

(iv) Fenitoin

..... (a) i dan ii sahaja

..... (b) ii dan iv sahaja

..... (c) i, ii dan iii sahaja

..... (d) iv sahaja

...17/-

ANGKA GILIRAN: _____

- (X) Dalam kaedah immunoesei pengutuban pendafluor,
- (a) pengutuban cahaya pancaran meningkat apabila antigen terlabel berikat dengan antibodi
 - (b) pengutuban cahaya pancaran kekal apabila antigen terlabel berikat dengan antibodi
 - (c) pengutuban cahaya pancaran terhilang apabila antigen terlabel berikat dengan antibodi
 - (d) pentutuban cahaya pancaran berubah jarakgelombangnya apabila antigen terlabel berikat dengan antibodi

ANGKA GILIRAN: _____

(Y) Di antara pernyataan berikut mengenai imunoesei, pilih yang betul

- (i) Imunoesei heterogenus tidak memerlukan langkah pengasingan
 - (ii) Imunoesei enzim adalah satu imunoesei homogenus
 - (iii) Radioimunoesei adalah satu imunoesei heterogenus
 - (iv) Dalam imunoesei heterogenus, keaktifan label tidak berubah dalam keadaan bebas atau keadaan berkompleks dengan antibodi
-
- (a) i, ii dan iv
 - (b) i, iii dan iv
 - (c) iii dan iv
 - (d) ii, iii dan iv

(25 markah)

...19/-

2. (A) Terangkan prinsip dan cara kegunaan diuresis terpaksa di dalam rawatan ketoksikan drug. Namakan drug-drug di mana diuresis terpaksa adalah sesuai digunakan.

(10 markah)

- (B) Suatu drug telah disuntikan secara intravena ke dalam seorang subjek pada dos 1000 mg. Berikut adalah data darah yang diperolehi

<u>Masa (jam)</u>	<u>Kepekatan ($\mu\text{g/ml}$)</u>
0.5 -----	49.7
1.0 -----	39.5
1.5 -----	33.2
2.0 -----	29.1
3.0 -----	24.5
5.0 -----	20.2
7.0 -----	17.5
9.0 -----	15.2
12.0 -----	12.3

- (i) Terangkan model farmakokinetik yang dapat mencirikan drug tersebut.
- (ii) Tentukan persamaan keluk darah serta semua parameter-parameter farmakokinetik bagi drug tersebut.
- (iii) Sekiranya drug tersebut diberikan kepada subjek itu pada dos 100 mg setiap 12 jam secara intravena hitungkan $C_{\text{max}}^{\text{SS}}$ dan $C_{\text{min}}^{\text{SS}}$ yang akan dicapai.

(15 markah)

3. (A) Terangkan apa yang anda faham tentang parameter $t_{\frac{1}{2}}$ serta kepentingannya di dalam terapi drug.

(5 markah)

- (B) Terangkan prinsip-prinsip kaedah analisis imunoesei enzim homogenus.

(6 markah)

- (C) Kepekatan plasma keadaan mantap seorang pesakit yang menerima 150 mg/hari dan 200 mg/hari fenitoin ialah 5 $\mu\text{g/ml}$ dan 8 $\mu\text{g/ml}$ masing-masing. Apakah dos yang diperlukan untuk mencapai paras keadaan mantap pada 15 $\mu\text{g/ml}$?

(5 markah)

- (D) Sekiranya pesakit di soalan atas tersilap mengambil dos fenitoin yang disarankan dan ketoksikan berlaku. Paras toksik yang disukatkan ialah 65 $\mu\text{g/ml}$. Hitungkan masa bagi paras ini diturunkan ke 20 $\mu\text{g/ml}$.

(3 markah)

...21/-

- (E) Suatu drug mempunyai ciri farmakometrik model satu kompartmen dan berikut adalah parameter-parameter farmakokinetiknya bagi seorang pesakit:

$$V = 20 \text{ L}, \quad t_{1/2} = 4 \text{ jam.}$$

- (i) Hitungkan dos yang patut diberikan setiap 6 jam supaya suatu paras plasma purata keadaan mantap pada $4.8 \mu\text{g/ml}$ dicapai.
- (ii) Jika paras purata keadaan mantap $4.8 \mu\text{g/ml}$ di atas ingin dikekalkan dengan suatu dos 200 mg apakah selang masa pendosan yang patut digunakan?
- (iii) Apakah kelemahan kaedah ini jika digunakan untuk menghitung regimen dos individu?

(6 markah)

...22/-

4. (A) Terangkan penyerapan drug-drug yang diberi secara oftalmik.

(10 markah)

- (B) Bincangkan tatacara-tatacara kebioperolehan relatif di antara tablet A dengan suatu tablet piawai serta parameter-parameter yang dapat digunakan untuk perbandingan tersebut.

(15 markah)

....23/-

5. (A) Seorang lelaki Melayu berumur 45 tahun (tinggi 5 kaki 4 inci; dan berat badan 60kg) telah didiagnosiskan sebagai mengidapi epilepsi tonik-klonik. Serangan sawan dilaporkan berlaku sebanyak 5 kali sebelum dimasukkan ke hospital. Rawatan antiepilepsi dimulakan dengan fenobarbiton 90mg setiap hari, mulai hari ini.
- (a) Tentukan bagaimana anda dapat memastikan bahawa regimen fenobarbiton 90mg setiap hari itu mencukupi bagi pesakit ini.
- (3 markah)
- (b) Doktor meminta paras serum fenobarbiton ditentukan bagi pesakit ini. Nyatakan masa yang sesuai untuk mengambil sampel darah pesakit dan nyatakan perkara yang perlu dipertimbangkan untuk menentukan masa ini.
- (3 markah)
- (c) Paras serum fenobarbiton telah ditentukan sebagai 18 mg/l, sebulan sesudah pesakit menerima rawatan. Serangan sawan berlaku sebanyak 5 kali setelah menerima rawatan ini. Anggarkan kadar klearans fenobarbiton dan kemudian kirakan dos baru fenobarbiton untuk mencapai paras 30 mg/l.
- (5 markah)

(B) Pesakit M, seorang lelaki India berumur 40 tahun (tinggi 5 kaki 4 inci; berat badan 50kg) telah didiagnosis sebagai mengidapi kegagalan jantung kongestif. Doktor ingin memulakan terapi digoksin bagi pesakit ini.

(a) Nyatakan matlamat terapi digoksin bagi pesakit ini.

(2 markah)

(b) Tentukan dos muatan digoksin IV untuknya dan nyatakan bagaimana dos muatan ini perlu diberikan.

(3 markah)

(c) Andaikan kreatinin serum pesakit adalah 1.5 mg/100ml, kirakan dos pengekalannya yang cukup bagi pesakit ini.

(5 markah)

(d) Secara amnya, nyatakan bagaimana paras serum digoksin boleh dipengaruhi.

(4 markah)

...25/-

Anda diberikan

(1) Model Satu Kompartmen, Dos I.V. Tunggal

persamaan keluk darah: $C_t = C_0 e^{-ket}$

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

$$V_{d_{area}} = \frac{D}{k_e AUC^{0+\infty}}$$

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

persamaan keluk urin: $\frac{dAu}{dt} = K_u D e^{-ket}$

(2) Model Satu Kompartmen, Dos I.V. Berganda

persamaan keluk darah: $C_t^n = \frac{D}{V_d} \frac{(1 - e^{-nket})}{(1 - e^{-ket})} e^{-ket}$

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

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

$$\bar{C}_{ss} = \frac{D}{V_d ket}$$

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

(3) Model Satu Kompartmen, Dos Ekstravaskular Tunggal

persamaan keluk darah: $C_t = B e^{-ket} - A e^{-kat}$

$$B = A = \frac{FDK_a}{V_d(K_a - K_e)}$$

$$V_{d_{area}} = \frac{FD}{K_e AUC^{0+\infty}}$$

$$AUC^{0+\infty} = \frac{B}{K_e} - \frac{A}{K_a}$$

persamaan keluk urin : $\frac{dAu}{dt} = B' e^{-ket} - A' e^{-kat}$

$$B' = A' = \frac{K_u f D K_a}{K_a - K_e}$$

(4) Model Satu Kompartmen, Dos Ekstravaskular Berganda

persamaan keluk darah:

$$C_t^n = B \left(\frac{1 - e^{-nK_e\tau}}{1 - e^{-K_e\tau}} \right) e^{-K_e t'} - A \left(\frac{1 - e^{-nK_a\tau}}{1 - e^{-K_a\tau}} \right) e^{-K_a t'}$$

$$B = A = \frac{FDK_a}{V_d(K_a - K_e)}$$

$$C_{min}^{ss} = \frac{FDK_a}{V_d(K_a - K_e)} \left(\frac{1}{1 - e^{-ket}} \right) e^{-ket}$$

$$C_{max}^{ss} = \frac{FD}{V_d} \left(\frac{1}{1 - e^{-ket}} \right) e^{-ketp}$$

$$\bar{C}_{ss} = \frac{FD}{V_d K_e \tau}$$

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

(5) Model Satu Kompartmen, I.V. Infusi Kadar Tetap

persamaan keluk darah: $C_t = \frac{k_0}{K_e V_d} (1 - e^{-k_{et}t})$

$K_0 = K_e V_d C_{ss}$

$D_L = C_{ss} V_d$

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

(6) Model Dua Kompartmen, Dos I.V. Tunggal

persamaan keluk darah: $C_t = B e^{-\beta t} + A e^{-\alpha t}$

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

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

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

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

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

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

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

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

persamaan keluk urin: $\frac{dAu}{dt} = B'e^{-\beta t} + A'e^{-\alpha t}$

$$B' = \frac{K_u D (K_{21} - \beta)}{\alpha - \beta}$$

$$K_u = \frac{A' + B'}{D}$$

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

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

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

(7) Model Dua Kompartmen, Dos I.V. Berganda

persamaan keluk darah:

$$C_t^n = B \left(\frac{1 - e^{-n\beta\tau}}{1 - e^{-\beta\tau}} \right) e^{-\beta t'} + A \left(\frac{1 - e^{-n\alpha\tau}}{1 - e^{-\alpha\tau}} \right) e^{-\alpha t'}$$

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

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

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

$$C_{\min}^{ss} = \frac{D(K_{21} - \beta)}{Vc(\alpha - \beta)} \left(\frac{1}{1 - e^{-\beta\tau}} \right) e^{-\beta\tau}$$

$$\bar{C}_{ss} = \frac{D}{Vd_{\text{area}}\beta\tau}$$

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

(8) Lain-Lain Persamaan

persamaan Michaelis-Menten: $R_o = \frac{V_m C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$

$$t = \left[K_m I_n \left(\frac{C_1}{C_2} \right) + C_1 - C_2 \right] \times \frac{V}{V_m}$$

$$CL_R = \frac{\Delta Au / \Delta t}{C_{tm}}$$