

UNIVERSITI SAINS MALAYSIA

Peperiksaan Semester Tambahan  
Sidang 1989/90

Jun 1990

FCP 457 Kebioperolehan dan Farmakokinetik

Masa: (3 jam)

---

Kertas ini mengandungi LIMA soalan.

Jawab EMPAT (4) soalan sahaja.

Semua soalan mesti dijawab di dalam Bahasa Malaysia.

1. Seorang pesakit A telah dirawat dengan suntikan intravena bolus tunggal 200 mg antibiotik X. Kajian farmakokinetik X dijalankan dengan menentukan kepekataannya di dalam sampel-sampel plasma dan air kencing berikut:

Masa (Jam)	$C_b$ (mcg/mol)	Kumulatif drug tak bertukar (U) mg
0.5	18.14	0
1.0	16.82	31.37
2.0	14.15	58.50
4.0	9.5	100.11
8.0	5.01	149.89
10.0	3.55	-
14.0	1.79	182.25

- (A) Tentukan tertib proses kinetik bagi data di atas.

(3 markah)

- (B) Plotkan data darah dan data air kencing serta tentukan model farmakokinetik yang sesuai bagi data di atas.

(7 markah)

- (C) Hitungkan parameter-parameter berikut bagi antibiotik X:

- (i) Isipadu taburan ( $V_d$ )
- (ii) Masa separuh hayat ( $t_{1/2}$ )
- (iii) Luas di bawah keluk ( $AUC^{0-\infty}$ )
- (iv) Klearans total tubuh (TBC)
- (v)  $U^\infty$
- (vi) Pemalar kadar ekskresi ( $k_u$ ) dan pemalar kadar metabolisme ( $k_m$ )

2. (A) 500 mg drug Z diberikan secara suntikan intravena kepada seorang pesakit. Anda diberitahu tentang ciri-ciri farmakokinetiknya seperti berikut:

- (i) Mengikut model satu kompartmen terbuka.
- (ii) Mempunyai nilai  $km$  0.073/jam.
- (iii) Mempunyai nilai  $ku$  0.10/jam.

Hitung amaun drug Z yang dimetabolismekan.

(5 markah)

(B) Pesakit di dalam soalan 2(A) di atas yang mempunyai fungsi renal normal telah diberikan rawatan drug Z 500 mg IV setiap 4 jam. Regimen ini telah menghasilkan kepekatan terapeutik tetapi malangnya pesakit ini tiba-tiba mengalami kegagalan renal total dengan tidak mengeluarkan sebarang air kencing. Anda ketahui drug Z tidak disingkir melalui hemodialisis.

Anda diminta oleh doktor supaya menetapkan paras kepekatan Z mantap yang sama;

- (i) Jika dos 500 mg terus digunakan, apakah selang pendosan yang sesuai?
- (ii) Jika selang pendosan setiap 4 jam ditetapkan, apakah dos yang sesuai digunakan?
- (iii) Hitung nilai separuh hayat drug Z di dalam keadaan kegagalan renal total.

(10 markah)

...4/-

- (C) Bincangkan faktor-faktor yang mempengaruhi penyerapan drug yang diberikan secara intra-otot.

(10 markah)

3. (A) Huraikan mekanisme-mekanisme penyerapan drug melalui gastrousus dari segi berikut:

- (i) faktor-faktor yang mempengaruhi kadar cepat penyerapan.
- (ii) faktor-faktor yang mempengaruhi jumlah drug yang diserap.
- (iii) hubungannya dengan kebioperolehan drug.

(10 markah)

- (B) Puan MB, berumur 40 tahun dengan berat badan 70 kg telah disahkan mengalami sawan tonik-klonik. Terapi fenitoin telah dicadangkan untuk mengawal keadaannya.

- (i) Kirakan dos muatan yang diperlukan untuk mencapai kepekatan plasma sebanyak 15 mg/l.

(4 markah)

- (ii) Terangkan cara pemberian dos muatan fenitoin jika ia diberikan secara:

- (a) oral
- (b) intravena

(4 markah)

- (iii) Dos pengendalian yang diberikan kepada MB adalah sebanyak 300 mg/hari. Dua nilai kepekatan fenitoin plasma pada keadaan mantap mempunyai nilai yang sama iaitu 8 mg/l.

Kirakan dos oral yang diperlukan untuk mencapai paras fenitoin plasma keadaan mantap sebanyak 15 mg/l.

(7 markah)

4. Semasa bertugas di Makmal TDM, anda diminta untuk memberi cadangan tentang dos yang sesuai bagi gentamisin. Anda diberitahu yang drug ini diperlukan untuk seorang pesakit di wad perubatan yang mengalami pneumonia.

- (A) Apakah maklumat-maklumat lain yang anda perlukan untuk membuat saranan tentang pendosan gentamisin bagi pesakit ini.

(5 markah)

- (B) Bincangkan masa yang paling sesuai untuk melakukan penentuan kepekatan gentamisin untuk tujuan TDM pesakit ini.

(5 markah)

- (C) Selepas lima hari memulakan terapi dengan gentamisin IV 80 mg setiap 8 jam, hasil penentuan TDM menunjukkan

Kepekatan  $\frac{1}{2}$  jam sebelum dos = 2.9 mg/L

Kepekatan satu jam selepas dos = 3.5 mg/L

Hitungkan parameter farmakokinetik ( $V_d$ ,  $k_e$ ,  $Cl$ ,  $t_{\frac{1}{2}}$ ) gentamisin untuk pesakit ini.

(10 markah)

- (D) Cadangkan dos yang paling sesuai untuk menghasilkan kepekatan lembah = 0.5 mg/L dan kepekatan puncak = 7 mg/L.

(5 markah)

5. (A) Encik CT, 71 tahun (78.3 kg) seorang pesakit asma dan penyakit pulmonari obstruktif kronik (COPD) sejak 40 tahun yang lalu. Kini beliau sedang menerima rawatan di klinik pakar sejak discas dari wad 3 minggu yang lalu. Rawatan untuk masalah CT adalah:

Teofilin 300 po b.i.d. x 4/52

Salbutamol (sedutan) ii q.i.d (prn)

Semasa susulan ke klinik, kepekatan serum teofilin adalah 8 mg/L:

...7/-

- (i) Hitungkan klearans ( $Cl$ ), isipadu taburan ( $V_d$ ), masa setengah-hayat ( $t_{1/2}$ ) teofilin pada CT.
- (ii) Cadangkan dos teofilin yang sesuai untuk mencapai kepekatan mantap teofilin lebih kurang 13 mg/l.

(7 markah)

- (B) Encik AB, 45 tahun (berat badan 50 kg) telah menerima infusi aminofilin 45 mg/jam dimulakan pada jam 0800.

Nilai kepekatan teofilin serum adalah:

1100 : 12.6 mg/l

1500 : 16.3 mg/l

- (i) Hitungkan klearans tubuh total (TBC), masa separuh hayat ( $t_{1/2}$ ), dan kepekatan mantap teofilin yang mungkin tercapai.
- (ii) Encik AB masih menunjukkan tanda-tanda sesak nafas dan berwiz walaupun 12 jam menerima infusi aminofilin tersebut. Doktor hendak mulakan dos muatan aminofilin. Apakah cadangan anda sekiranya kepekatan yang dikehendaki adalah 15 mg/l?

(10 markah)

...8/-

(C) Puan BB, 65 tahun (berat badan 45 kg) telah menerima digoksin 0.25 mg setiap hari sejak 3 bulan yang lalu. Kepekatan digoksin semasa susulan klinik adalah 1.5 ng/ml.

- (i) Andaikan komplians pesakit adalah baik, hitungkan klearans dan masa separuh-hayat digoksin bagi puan BB (andaikan  $F = 0.7$ ,  $V_d = 7.3$  L/kg).
- (ii) Jika kreatinin serum adalah 250 mmol/l (2.8 mg/dl), apakah dos pengendalian digoksin yang sesuai?

(8 markah)

...9/-



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

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

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

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

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

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

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

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

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

$$V_{d_{area}} = \frac{D}{\beta AUC^{0 \rightarrow \infty}}$$

(vii) Persamaan-persamaan Lain

- TBC - Klearans total
- Ko - Kadar Infusi
- V<sub>d</sub> - Volum distribusi
- C<sub>p1</sub> - Kepekatan pada masa t<sub>1</sub>
- C<sub>p2</sub> - Kepekatan pada masa t<sub>2</sub>

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

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

$k_e$  = angkatap kadar eliminasi

$C_{pmax}$  = kepekatan darah puncak

$C_{po}$  = kepekatan darah pada masa sifar

$t$  = masa infusi

$LD$  = dos muatan

$$k_e (C_{max} - C_o e^{-k_e t}) = \frac{k_o (1 - e^{-k_e t'})}{Vd}$$

$$C_{max} - C_o e^{-k_e t} = \frac{k_o (1 - e^{-k_e t'})}{k_e Vd}$$

-ooOoo-