

Studi biodistribusi ^{89}Zr -nivolumab menggunakan pemodelan Physiologically-Based Pharmacokinetics (PBPK) = Biodistribution study of ^{89}Zr -nivolumab using Physiologically-Based Pharmacokinetics (PBPK) models

Defia Alessandra Adlina, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20520873&lokasi=lokal>

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan suatu pemodelan matematis, Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) yang dapat menggambarkan biodistribusi Nivolumab pada pasien. Penelitian ini menggunakan data biodistribusi dari ^{89}Zr -nivolumab pada tikus humanized-Peripheral Blood Lymphocytes-Severe Combined Immunodeficiency (hu-PBL-SCID) atau tikus PBL. Kompartemen organ pada struktur pemodelan PBPK terdiri dari ruang vaskular, interstitial, serta endothelial. Parameter yang diestimasi adalah faktor modulasi laju transkapiler (MK) dan faktor modulasi laju pinositosis (F2) dari masing-masing organ, serta clearance dari plasma (CLePL). Setelah berhasil mendapatkan nilai parameter yang diestimasi, model PBPK akan ditranslasikan ke manusia untuk dianalisa nilai area di bawah kurva (AUCs) terkait toksisitas obat di dalam tubuh. Parameter yang tidak diketahui dalam model PBPK berhasil diestimasi dari data, ditunjukkan dengan visualisasi grafik dengan koefisien variasi dari parameter (%CV50%). Nilai parameter yang diestimasi adalah $\text{CLePL}=5,56 \times 10^{-5}$ (%CV = 25,60%), $\text{MK}=5,26 \times 10^{-1} - 4,27$ (%CV=15,09% – 24,91%), dan $\text{F2}=2,41 \times 10^{-2} - 4,31 \times 10^{-2}$ (%CV=23,84% – 29,55%) untuk hati; limpa; ginjal; dan jaringan otot. Studi simulasi menunjukkan bahwa peningkatan dosis Nivolumab yang diinjeksikan akan meningkatkan nilai AUCs toksisitas obat pada setiap organ di dalam tubuh manusia. Pemodelan matematis telah berhasil dikembangkan dan mampu menggambarkan biodistribusi dari ^{89}Zr -Df-nivolumab pada tikus.This study aimed to develop a mathematical model, Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) to describe the biodistribution of Nivolumab in patients. This study used biodistribution data from ^{89}Zr -nivolumab in humanized-Peripheral Blood Lymphocytes-Severe Combined Immunodeficiency (hu-PBL-SCID) mice or PBL mice. The organ compartments in the PBPK modeling structure consist of vascular, interstitial, and endothelial spaces. The estimated parameter were the modulation factor of transcapillary flow (MK) and modulation factor of pinocytosis rate (F2) from each organ, as well as plasma clearance (CLePL). After successfully obtaining the estimated parameter values, the PBPK model will be translated to humans to analyze the value of the Area Under the Curves (AUCs) related to drug toxicity in the body. The unknown parameters in the PBPK model was successfully estimated from the data, shown by the visualization of the graph with the coefficient of variation of the parameters (%CV50%). The values of the estimated parameters were $\text{CLePL}=5,56 \times 10^{-5}$ (%CV = 25,60%), $\text{MK}=5,26 \times 10^{-1} - 4,27$ (%CV=15,09% – 24,91%), dan $\text{F2}=2,41 \times 10^{-2} - 4,31 \times 10^{-2}$ (%CV=23,84% – 29,55%) for liver, spleen, kidney, and muscle. The simulation study showed that increasing the injected dose of Nivolumab will increase the value of AUCs and drug toxicity in the human body. Mathematical modeling has been successfully developed and was able to describe the biodistribution of ^{89}Zr -Df-nivolumab in mice.