**Phát triển mô hình dược động học dựa trên sinh lý của Ethionamide ở trẻ em bằng cách tích hợp sự trưởng thành của**

**Flavin-Containing Monooxygenase 3 theo thời gian**

Phuong Thi Thu Nguyen MD, MS 1,2, Md Masud Parvez Ph.D1,3, Min Jung Kim Ph.D1, Jung Ho Lee MD, Ph.D. 1, Sangzin Ahn MD, Ph.D. 1, Jong-Lyul Ghim MD, Ph.D. 1,4, Jae-Gook Shin MD, Ph.D. 1,4

1Department of Pharmacology and PharmacoGenomics Research Center, Inje University College of Medicine, Busan, Republic of Korea

2Faculty of Pharmacy, Hai Phong University of Medicine and Pharmacy, Vietnam

3Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto, Toronto, Canada

4Department of Clinical Pharmacology, Inje University Busan Paik Hospital, Busan, Republic of Korea

**TÓM TẮT**

Hiện nay, ethionamide là thuốc chống lao hàng hai được kê toa thường xuyên nhất ở trẻ em. Sau khi trao đổi chất rộng rãi bởi Flavin-Containing Monooxygenase (FMO) 3 trong gan, thuốc có thể gây ra các tác dụng gây độc tế bào. So sánh trẻ em ở các nhóm tuổi khác nhau cho thấy sự gia tăng đáng kể liên quan đến tuổi trong việc loại bỏ ethionamide trong cơ thể. Tuy nhiên, cho đến nay, cơ chế chính xác gây ra sự gia tăng mạnh mẽ trong việc thải trừ ethionamide vẫn chưa được làm sáng tỏ. Chúng tôi đưa ra giả thuyết rằng sự thay đổi phụ thuộc vào tuổi trong việc loại trừ ethionamide chủ yếu là kết quả của sự trưởng thành về biểu hiện gene và khả năng trao đổi chất của FMO3 trong thời thơ ấu. Để kiểm tra giả thuyết này, một mô hình dược động học dựa trên sinh lý (PBPK) của ethionamide được thiết lập và thẩm định ở người lớn thông qua việc kết hợp toàn diện con đường chuyển hóa và vận chuyển, và sau đó mở rộng đến trẻ em qua sự tích hợp các thay đổi theo độ tuổi của FMO3 theo thời gian. Cuối cùng, một mô hình PBPK dự đoán đã được thẩm định thành công ở cả người lớn và trẻ em và sau đó được áp dụng để chứng minh sự đóng góp quan trọng của FMO3 trong con đường đào thải của ethionamide. Ngoài ra, một mối tương quan đáng kể giữa tốc độ thải trừ và tuổi tác đã được quan sát thấy ở trẻ em bằng cách tính toán sự trưởng thành của FMO3, có thể cung cấp một sự hiểu biết cơ chế về những thay đổi liên quan đến tuổi trong việc thải trừ ethionamide. Tóm lại, nghiên cứu này nhấn mạnh những lợi ích của ngoại suy in vitro-in vivo và phương pháp PBPK định lượng để điều tra sự tương tác enzyme vận chuyển trong phân bố ethionamide và sự biểu hiện gene của sự trưởng thành FMO3 ở trẻ em.