

Universitatea  
Transilvania  
din Brașov

FACULTATEA DE INGINERIE ELECTRICĂ  
ȘI ȘTIINȚA CALCULATOARELOR

# PROIECT DE DIPLOMĂ

Conducător științific:

Conf. dr. ing. *COMAN Simona*

Absolvent:

Patrania Bogdan Andrei

BRAȘOV, 2023

Departamentul Automatică și Tehnologia Informației  
Programul de studii: Automatică și Informatică Aplicată


*PATRANIA Bogdan Andrei*







# Modelarea și simularea strategiei de dozare a medicamentelor

Conducător științific:  
Conf. dr. ing. *COMAN Simona*

Brașov, 2023

## FIȘA PROIECTULUI DE DIPLOMĂ

Universitatea Transilvania din Brașov	Proiect de diplomă nr. ....
Facultatea de Inginerie Electrică și Știința Calculatoarelor	
Departamentul de Automatică și Tehnologia Informației	Viza facultății
Programul de studii: <b>Automatică și Informatică Aplicată</b>	Anul universitar: 2022 - 2023
Candidat: <b>PATRANIA Bogdan Andrei</b>	Promoția: 2023
Conducător științific: <b>Conf. dr. ing. Simona COMAN</b>	
<b>PROIECT DE DIPLOMĂ</b>	
Titlul lucrării: <b><i>Modelarea și simularea strategiei de dozare a medicamentelor</i></b>	
Problemele principale tratate: <ul style="list-style-type: none"> <li>Implementarea modelelor PK/PD în Matlab/Simbiology</li> <li>Implementarea software a nivelelor de CFU ale pacientului</li> <li>Implementarea software a efectului funcției renale</li> <li>Realizarea interfeței grafice pentru stabilirea dozei optime de medicament</li> <li>Încărcarea și salvarea datelor</li> </ul>	
Locul și durata practicii: Laboratorul de Ingineria Reglării Automate (sala V III 9); 120 de ore	
Bibliografie recomandată: <ul style="list-style-type: none"> <li>[1] Demissie Alemayehu, John Quinn, Jack Cook, Mark Kunkel, Charles A. Knirsch: <i>"A Paradigm Shift in Drug Development for Treatment of Rare Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens"</i>, Viewpoints, 2012, pp.562-567;</li> <li>[2] Chetan Rathi: <i>"Translational Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation in the Development of Spectinomides, a Novel Class of Anti-Tuberculosis Agents"</i>, UTHSC Digital Commons pp. 17-49;</li> <li>[3] Montain, M., Blanco, A., Bandoni, A.: <i>"Integrated Dynamic Physiological Model for Drug Infusion Simulation Studies"</i>, Industrial Engineering and Chemical Research, 2014, pp. 17267-17281;</li> </ul>	
Aspecte particulare: În cadrul proiectului, s-a realizat o aplicație prin care se poate alege doza optimă terapeutică de medicament luându-se în considerare următoarele: a) modele PK/PD , b) tipurile de doze cu cantitatea și frecvență de administrare diferită c) implementarea simulării nivelelor de CFU, d) implementarea simulării efectului funcției renale	
Primit tema la data de:	03.10 2022
Data predării lucrării:	18.06.2023
Director departament, <i>Prof. dr. ing. Sorin Aurel MORARU</i>	Conducător științific, <i>Conf. dr. ing. Simona COMAN</i> 
Candidat, 	

PROIECT DE DIPLOMĂ – VIZE		
Data vizei	Capitole/ problemele analizate	Semnătura conducătorului
16.12.2022	Documentație bibliografică. Stabilirea soluțiilor tehnice	
10.03.2023	Implementarea modelelor PK/PD în Matlab/Simbiology	
28.04.2023	Implementarea software a dozajului de medicament	
02.06.2023	Realizarea interfeței grafice pentru stabilirea dozei optime de medicament	
18.06.2023	Analiza rezultatelor. Finalizarea lucrării scrise. Susținere preliminară a proiectului. Verificare procentaj similaritate Turnitin (total $\leq 25\%$ și o singură sursă $\leq 10\%$ ).	
APRECIEREA ȘI AVIZUL CONDUCĂTORULUI ȘTIINȚIFIC		
<p>1. <i>Nivelul competențelor în domeniul proiectului dobândite pe durata elaborării acestuia:</i> 100% Candidatul a efectuat individual activități de cercetare și documentare și a acumulat competențe suplimentare în domeniul temei proiectului.</p> <p>2. <i>Calitatea gestionării timpului alocat pregătirii proiectului:</i> 100% Candidatul a gestionat bine timpul alocat pregătirii proiectului. A participat la toate activitățile programate și a respectat termenele pentru sarcinile de lucru stabilite.</p> <p>3. <i>Gradul de implicare în rezolvarea temei de proiectare:</i> 100% Candidatul s-a implicat activ în rezolvarea temei de proiectare.</p> <p>4. <i>Gradul îndeplinirii sarcinilor prevăzute în programul de realizare al proiectului:</i> 100% Candidatul a îndeplinit sarcinile prevăzute în program.</p> <p>5. <i>Calitatea redactării lucrării scrise a proiectului de diplomă:</i> 100% Candidatul a respectat cerințele din instrucțiunile de redactare elaborate de Facultatea IESC.</p> <p>Lucrarea scrisă a fost verificată folosind Turnitin în data de 18.06.2023. Procentul de similaritate total obținut este de 5%, iar procentul de similaritate maxim pentru o singură sursă este de 2%.</p> <p>Consider că proiectul îndeplinește condițiile unui proiect de diplomă specific domeniului de studii Ingineria Sistemelor și sunt de acord cu susținerea acestuia în cadrul sesiunii iunie 2023.</p>		
Data: 18.06.2023	ADMIS pentru susținere/ RESPINS	Conducător științific Conf. dr. ing. Simona COMAN 
AVIZUL DIRECTORULUI DE DEPARTAMENT		
Data: -----	ADMIS pentru susținere/ RESPINS	Director departament, Prof. dr. ing. Sorin-Aurel MORARU
SUSȚINEREA PROIECTULUI DE DIPLOMĂ		
Sesiunea: iunie 2023		
Rezultatul susținerii	PROMOVAT cu media:	
	RESPINS <b>cu</b> refacerea lucrării:	
	RESPINS <b>fără</b> refacerea lucrării:	
Președinte de comisie, Prof. dr. ing. Constantin SUCIU		

# Cuprins

---

## Cuprins

Lista de figuri, tabele și coduri sursă.....	6
Lista de acronime .....	8
1    Introducere .....	9
1.1 Descrierea problemei .....	9
1.2 Tema proiectului.....	13
2    Obținerea modelelor în Simbiology.....	14
2.1 Descrierea modelului PK/PD.....	14
2.2 Simbiology .....	16
2.3 Modelul PK cu un singur compartiment.....	19
2.4 Modelul PK cu două compartimente .....	20
2.5 Modelul PK cu trei compartimente.....	22
2.6 Modelul PD .....	23
2.7 Definirea dozelor .....	27
2.8 Definirea compartimentelor, speciilor și a parametrilor.....	28
3    Implementarea software a dozajelor de medicament .....	32
3.1 MATLAB.....	32
3.2 Implementarea software .....	32
3.2.1 Implementare software a dozelor și a pacienților .....	33
3.2.2 Implementare software a modelului PK/PD .....	34
3.2.3 Implementare software a simulării Monte Carlo .....	35
3.2.4 Implementare software a efectului funcției renale .....	38
3.3 Rezultate simulare.....	39
4    Realizarea aplicației de stabilire a dozei optime .....	43
4.1 Simulatorul din AppDesigner .....	43
4.2 Implementarea interfeței de stabilire a dozei optime .....	44
4.2.1 Prezentarea generală a interfeței .....	44

4.2.2	Încărcare / Salvare date .....	46
4.2.3	Rulare simulare .....	48
5	Concluzii .....	50
5.1	Rezultate experimentale .....	50
5.2	Direcții viitoare de dezvoltare .....	53
6	Rezumat .....	54
7	Abstract .....	55
8	Bibliografie .....	56
	DECLARAȚIE PRIVIND ORIGINALITATEA .....	57
	Anexa 1 .....	58

## LISTA DE FIGURI, TABELE ȘI CODURI SURSĂ

### FIGURI

Figură 2.2.1 Interfață Simbiology

Figură 2.2.2 Interfață librărie pentru modelul PK

Figură 2.2.3 Exemplu model PK în Simbiology

Figură 2.3.1 Modelul PK cu un singur compartiment

Figură 2.4.1 Modelul PK cu două compartimente

Figură 2.5.1 Modelul PK cu trei compartimente

Figură 2.6.1 Modelul PD

Figură 3.2.1.1 Implementare doze și pacienți

Figură 3.2.2.1 Implementare parametrii model PK/PD

Figură 3.2.2.2 Implementare obiect SimFunction

Figură 3.2.3.1 Implementare Cluster Computing

Figură 3.2.3.2 Implementare afișare și simulare Monte Carlo

Figură 3.2.3.3 Simulare Monte Carlo pentru model PK/PD cu model PK cu două compartimente

Figură 3.2.3.4 Simulare Monte Carlo pentru model PK/PD cu model PK cu două compartimente pentru 5000 de pacienți per dozaj

Figură 3.2.4.1 Implementare efect funcție renală

Figură 3.2.4.2 Efectul funcției renale pentru model PK/PD cu model PK cu două compartimente

Figură 3.3.1 Simulare Monte Carlo pentru model PK/PD cu model PK cu un compartiment

Figură 3.3.2 Simulare Monte Carlo pentru model PK/PD cu model PK cu trei compartimente

Figură 3.3.3 Efectul funcției renale pentru model PK/PD cu model PK cu un compartiment

Figură 3.3.4 Efectul funcției renale pentru model PK/PD cu model PK cu trei compartiment

Figură 4.1.1 Interfață de start MATLAB App Designer

Figură 4.2.1.1 Aplicația "Interfata\_Stabilire\_Doza\_Optima"

Figură 4.2.1.2 Panou selecție un compartiment

Figură 4.2.1.3 Panou selecție două compartimente

Figură 4.2.1.4 Panou selecție:trei compartimente

Figură 4.2.2.1 Panou pentru incarcarea respectiv salvarea datelor

Figură 4.2.2.2 Fereastră alegere fișier

Figură 4.2.2.3 Fișier de date

Figură 4.2.2.4 Intefată cu date din încărcate din fișier

Figură 4.2.2.5 Fereastră salvare date

Figură 4.2.3.1 Rezultate simulare "Doza Pacient"

Figură 5.1.1 Rezultate simulare pacient tânăr cu model PK cu un compartiment

Figură 5.1.2 Rezultate simulare funcție renală pacient tânăr cu model PK cu un compartiment

Figură 5.1.3 Rezultate simulare pacient tânăr cu model PK cu două compartimente

Figură 5.1.4 Rezultate simulare cu parametrii PD modificați cu modelul PK cu două compartimente

Figură 5.1.5 Rezultate simulare cu parametrii PD modificați cu modelul PK cu un singur compartiment

## TABELE

Tabelul 2.7.1.Tabel date doze antibiotic.

Tabelul 2.8.1.Tabel date compartimente, specii, parametrii pentru cazul modelului PK cu un singur compartiment

Tabelul 2.8.2.Tabel date compartimente, specii, parametrii pentru cazul modelului PK cu două compartimente

Tabelul 2.8.3.Tabel date compartimente, specii, parametrii pentru cazul modelului PK cu trei compartimente

## CODURI SURSĂ

Codul 1.Metoda de schimbare a numărului compartimentelor

Codul 2.Metoda de încărcare date

Codul 3.Metoda de salvare date

Codul 4.Metoda de dozaj pacient

Codul 5.Metoda de testare a metodei de dozare



## LISTA DE ACRONIME

---

PK - Pharmacokinetics  
PD - Pharmacodynamics  
MDR – Multi Drug Resistance  
TBC - Tuberculosis  
GFR - Glomerular Filtration Rate  
ODE - Ordinary Differential Equation

# 1 INTRODUCERE

---

## Descrierea problemei

## Tema proiectului

---

### 1.1 DESCRIEREA PROBLEMEI

În contextul actual, noile clase de medicamente și în special de antibiotice au o nevoie imperioasă de a stopa răspândirea bacteriilor multidrogrezsistente (MDR) [1]. Acest lucru rămâne o serioasă problemă de sănătate publică, o adevărată provocare globală pentru profesioniștii care își desvășoară activitatea în domeniul cercetării și în cel al sănătății.

Farmacocinetica (PK) reprezintă o ramură a farmacologiei care are ca scop determinarea proceselor pe care o substanță chimică administrată unui organism viu le suferă [2]. Aceste procese sunt: absorbție, distribuție, biotransformare și eliminare din organism.

Farmacodinamica (PD) reprezintă o ramură a farmacologiei care studiază efectele moleculare, biochimice și fiziologice pe care o substanță chimică o are asupra tuturor organismelor vii [3]. Ea cercetează mecanismele de acțiune ale acestor substanțe chimice.

Modelarea PK/PD (farmacocinetică/farmacodinamică) (abreviată alternativ ca PKPD sau PK-PD) este o tehnică care combină cele două discipline farmacologice clasice, farmacocinetica și farmacodinamica [4]. Aceasta integrează o componentă a modelului farmacocinetic și o componentă a modelului farmacodinamic într-un set de expresii matematice care permite descrierea evoluției temporale a intensității efectului în răspuns la administrarea unei doze de medicament. Modelarea PK/PD este asociată cu domeniul farmacometriei.

Punctul principal al modelului PK/PD îl reprezintă relația concentrație-efect sau relația expunere-răspuns. Aceste relații pot fi descrise prin ecuații simple, ca de exemplu modelul Emax sau Emax sigmoidal. Pentru a preveni eventualele întârzieri între administrarea medicamentului și timpul în care se va obține efectul lui asupra organismului trebuie să se ia în considerare o oarecare disociere temporală. Pentru acest lucru există mai multe variante de modele PK/PD.

Modelul PK/PD a făcut pași importanți în dezvoltarea medicamentelor demonstrându-și eficacitatea și utilitatea în foarte multe afecțiuni. În Statele Unite ale Americii, FDA (Food and Drug Administration) recomandă, de exemplu, industriilor farmaceutice să țină cont de rezultatele folosirii modelului PK/PD în domeniul lor de activitate.

Analizele din modelele PK/PD (farmacocinetică/farmacodinamică) joacă un rol principal în identificarea dozei optime pentru a putea fi folosită în noile terapii. Folosirea modelului PK/PD va facilita din punct de vedere tehnic și va stabili doza rațională de medicament (antibiotic), care folosită, va da rezultatul scontat.

Modelarea și simularea farmacocinetică bazată pe fiziologie este o metodologie folosită în sprijinul profesioniștilor din medicină, pentru a se putea selecta doza optimă de medicament, în cazul nostru de antibiotic, încă din primele studii clinice. Obiectivul a fost dezvoltarea modelului PK/PD pentru a descrie studiile clinice desfășurate la început pe șoareci de laborator și extrapolarea comportamentului acestui model la studiile clinice pe subiecți umani [5]. Modelul PK/PD folosit în studiile clinice pe șoarecii de laborator măsoară concentrația medicamentului (antibioticului) în plasma subiectului. Extrapolând modelul PK/PD și aplicându-l în studiile clinice pe oameni s-au obținut rezultate folositoare și eficace pentru stabilirea dozelor fezabile pentru a putea fi folosite în terapiile umane. De exemplu: modelul PK/PD a fost folosit cu succes în stabilirea dozelor folosite în terapia împotriva TBC-ului, adică a terapiei cu tuberculostatice. Aceste rezultate extraordinare obținute în terapia TBC-ului, au făcut ca în următoarele studii clinice folosirea acestui model să fie de maxim ajutor în stabilirea și optimizarea dozei de medicament care poate oferi un echilibru perfect între dezvoltarea bacteriilor, reducerea multiplicării lor, efecte adverse și urgența creată de rezistența acestora la antibiotice [5].

Eficacitatea folosirii modelului PK/PD este dovedită de-a lungul multor ani de cercetare și de studii clinice. Prin utilizarea acestuia, se contribuie eficient la dezvoltarea industriei farmaceutice, la descoperirea de noi terapii cu antibiotice care să facă față rezistenței pe care agenții patogeni (bacterii) tind tot mai mult să o dezvolte, găsindu-se astfel soluții salvatoare în lupta cu bacteriile multidrorezistente (MDR) [1].

Proiecția asupra farmacocineticii umane din studiile preclinice și clinice, este una dintre cele mai mari provocări în procesul de dezvoltare a unui medicament nou. Modelul PK/PD este o abordare care a câștigat importanță pentru extrapolarea farmacocinetică între specii. Acesta utilizează parametrii anatomici și fiziologici ai speciei umane împreună cu posologia medicamentului, date obținute în "in silico/in vivo" sau "in vitro/in vivo" [6].

Termenul "in vivo" reprezintă modul de experimentare a unui proces fiziologic sau biologic produs în interiorul unui organism viu. Termenul "in vitro" reprezintă tehnica prin care se execută un experiment într-un mediu controlat, în afara unui organism viu, adică în laborator. Termenul "in silico" reprezintă un studiu sau experiment medical sau biologic efectuat pe calculator.

Modelul PK/PD sugerează astfel că, efectul terapeutic pe care îl are un medicament (antibiotic) trebuie să fie corelat în perfectă concordanță cu doza optimă ce urmează a se administra, obținându-se astfel rezultatul scontat [7].

Prin utilizarea modelului PK/PD în cazul antibioticelor, putem obține informații valoroase despre modul în care concentrația antibioticului în sângele pacientului evoluează în timp și cum aceasta corelează cu eficacitatea terapeutică. Modelul PK/PD permite identificarea parametrilor

cheie care influențează eficacitatea antibioticului, precum constanta de eliminare, volumul de distribuție, constanta de legare a proteinelor și rata de creștere a bacteriilor țintă.

Antibioticele (antibacterienele) reprezintă o clasă de medicamente care sunt produse de microorganisme sau sunt obținute pe cale sintetică, în laborator sau semisintetică. Ele sunt cele mai importante substanțe medicamentoase folosite în tratamentul și în profilaxia infecțiilor bacteriene de diverse tipuri. Sunt utilizate în medicina umană precum și în medicina veterinară sau în agricultură.

În mod normal, antibioticele prezintă toxicitate doar pentru microorganismele care cauzează infecții, fără a afecta organismul uman. Totuși, în rare cazuri, ele pot să producă efecte adverse ca de exemplu afectarea florei intestinale. După modul lor de acțiune, antibioticele sunt de două tipuri: bacteriostatice (opresc creșterea bacterială) și bactericide (distrug bacteria). Există și un antibiotic natural numit Penicilina. Descoperirea acesteia a permis o dezvoltare impresionantă în ceea ce privește tratamentul infecțiilor bacteriene.

Scopul principal al terapiei cu antibiotice este reprezentat de eliminarea completă a microorganismului patogen generator de infecție din organismul uman. Pentru realizarea acestui scop este necesară alegerea unei posologii care să asigure o concentrație necesară de antibiotic în focarul infecțios care va fi superioare concentrației minime la care creșterea microorganismului patogen este stopată. De asemenea, importantă este și calea de administrare a antibioticului, ținându-se seama de starea fiecărui pacient în parte.

Rata de eliminare (clearance) reprezintă un parametru farmacocinetic prin care se masoară viteza de epurare a unui medicament în funcție de concentrația acestuia în lichidele biologice. Totodată ea reprezintă raportul dintre concentrația sanguină a unei substanțe medicamentoase și eliminarea acesteia prin urină. Rata de eliminare se exprimă prin volumul de plasmă debarasat de substanța respectivă în decurs de un minut. Există mai multe tipuri de rate de eliminare: clearance renal, clearance de metabolizare.

Modelul PK/PD joacă un rol crucial în înțelegerea și prognozarea ratei de eliminare a medicamentelor din organism. Eliminarea medicamentului se referă la ritmul în care un medicament este eliminat din organism, în mod obișnuit prin metabolism și eliminare. Integrând rata de eliminare a medicamentului în modelul PK/PD, putem obține informații valoroase despre farmacocinetica și farmacodinamica unui medicament.

Rata de eliminare a unui medicament este influențată de diferiți factori, cum ar fi funcția ficatului și a rinichilor, activitatea enzimatică și caracteristicile fiziologice ale individului. Modelul PK/PD ia în considerare acești factori și ajută la determinarea schemei optime de dozare pentru a obține efectul terapeutic dorit, menținând în același timp o concentrație adecvată și sigură a medicamentului.

Componenta PK a modelului se concentrează pe procesele de absorbție, distribuție, metabolism și eliminare a medicamentului. Aceasta cuantifică concentrația medicamentului în plasmă în funcție de timp și distribuția sa în diferite compartimente ale organismului. Pe de altă

parte, componenta PD caracterizează relația dintre concentrația medicamentului și efectul farmacologic rezultat.

Prin includerea ratei de eliminare a medicamentului în modelul PK/PD, putem evalua impactul eliminării asupra expunerii totale la medicament. O rată de eliminare mai mare indică o eliminare mai rapidă a medicamentului din organism, ceea ce duce la o jumătate de viață mai scurtă și, eventual, necesitatea de a administra doze mai frecvente. În schimb, o rată de eliminare mai mică poate necesita administrarea mai puțin frecventă a dozelor.

Înțelegerea relației dintre rata de eliminare a medicamentului și parametrii PK/PD permite optimizarea schemei de dozare. Prin ajustarea dozei sau frecvenței de administrare în funcție de rata de eliminare a medicamentului, putem menține nivele terapeutice adecvate, evitând acumulările toxice sau concentrațiile subterapeutice.

În plus, modelul PK/PD poate oferi informații despre interacțiunile medicamentoase care pot afecta rata de eliminare. Administrarea concomitentă a medicamentelor care inhibă sau induc enzimele de metabolizare sau transportoarele medicamentelor poate modifica rata de eliminare, ducând la posibile interacțiuni medicamentoase și modificări ale rezultatelor terapeutice. Prin luarea în considerare a acestor factori în modelul PK/PD, profesioniștii din domeniul sănătății pot lua decizii informate referitoare la selecția medicamentelor și ajustările de dozare pentru a asigura rezultate terapeutice optime.

Creatinina serică este o analiză de sânge accesibilă și uzuală care evaluează funcția rinichilor, acele organe urmane care se ocupă cu depurarea organismului de substanțe nocive, în exces sau reziduale. Multe medicamente sunt eliminate prin rinichi, implicit și antibioticele, de aceea monitorizarea acestei funcții renale este recomandată pentru stabilirea indicațiilor terapeutice precum și pentru stabilirea sau ajustarea după caz a dozelor de substanțe medicamentoase sau antibiotice.

Modelul PK/PD, în combinație cu ratele de eliminare a creatininei, oferă informații valoroase despre farmacocinetica și farmacodinamica medicamentelor, în special în legătură cu funcția renală. Clearance-ul creatininei este o măsură a funcției renale și este utilizat pe scară largă ca indicator al ratei de filtrare glomerulară (GFR), care reprezintă ritmul în care medicamentele sunt eliminate din organism.

Prin includerea ratei de eliminare a creatininei în modelul PK/PD, putem înțelege mai bine impactul funcției renale asupra expunerii și răspunsului la medicamente. Modelul ia în considerare factori precum absorbția, distribuția, metabolismul și excreția medicamentelor, precum și rata de eliminare asociată cu filtrarea renală.

Rata de eliminare a creatininei este un parametru critic în modelul PK/PD, deoarece afectează direct eliminarea medicamentelor din organism. La persoanele cu funcție renală afectată, rata de eliminare poate fi redusă, ducând la acumularea medicamentelor și creșterea potențială a toxicității. În schimb, la persoanele cu funcție renală îmbunătățită, rata de eliminare poate fi mai mare, rezultând eliminarea mai rapidă a medicamentelor și necesitând potențial ajustări ale schemei de dozare.

Prin luarea în considerare a ratei de eliminare a creatininei în modelul PK/PD, profesioniștii din domeniul sănătății pot optimiza dozarea medicamentelor la pacienții cu diferite grade de funcție renală. Acest lucru permite ajustări personalizate și precise ale dozelor pentru a menține niveluri terapeutice ale medicamentelor și a evita efectele adverse.

Mai mult, modelul PK/PD poate ajuta și la prognozarea eficacității și siguranței medicamentelor la pacienții cu funcție renală afectată. Prin integrarea ratei de eliminare a creatininei în model, profesioniștii din domeniul sănătății pot estima expunerea și răspunsul la medicamente, luând decizii informate în privința schemelor de dozare și asigurând rezultate terapeutice adecvate.

Astfel, modelul PK/PD reprezintă o unealtă valoroasă în dezvoltarea și optimizarea terapiilor antibiotice, contribuind la crearea unor scheme de dozare individualizate, eficiente și cu un profil de siguranță sporit. Prin aplicarea acestui model în practica clinică, putem maximiza eficacitatea tratamentului și minimiza riscul de rezistență la antibiotice, asigurând astfel o luptă mai eficientă împotriva bacteriilor patogene multidrogrezistente (MDR) și o îmbunătățire a rezultatelor terapeutice pentru pacienți

## 1.2 TEMA PROIECTULUI

Obiectivul proiectului este acela de a modela și de a simula strategia de dozaj a medicamentelor. Aceasta se poate realiza printr-o metodă facilă, ușor de înțeles, simplu de utilizat pentru administrarea unei doze optime, sigure de antibiotic unui pacient cu anumiți parametri fiziologici (sex, greutate, vârstă) împreună cu parametri biologici (creatinină serică și rata de eliminare) folosind modelul PK/PD. Pentru a realiza o metodă mai ușoară de lucru utilizatorul poate alege ce tip de model PK/PD va utiliza, iar acesta va putea observa în dinamică într-o perioadă de 14 zile alegerea dozei optime pentru administrarea unui medicament la un pacient cu anumiți parametri biologici și fiziologici sau a mai multor pacienți. Toate aceste date se pot observa cu ușurință folosind o interfață accesibilă.

## 2 OBȚINEREA MODELELOR ÎN SIMBIOLOGY

---

Descrierea modelului PK/PD

Simbiology

Modelul PK cu un singur compartiment

Modelul PK cu două compartiment

Modelul PK cu trei compartimente

Modelul PD

Definirea dozelor

Definirea compartimentelor, speciilor și a parametrilor

---

### 2.1 DESCRIEREA MODELULUI PK/PD

Modelul PK/PD în Simbiology integrează informații despre modul în care medicamentul este absorbit, distribuit, metabolizat și eliminat din organism (farmacocinetica) și despre modul în care medicamentul afectează sistemul biologic și produce un răspuns terapeutic (farmacodinamica). Acest model ne permite să simulăm și să prezicem interacțiunea medicament-organism, oferind o perspectivă mai clară asupra eficacității și siguranței tratamentului.

Pentru a oferi utilizatorului posibilitatea de a alege modelul PK/PD potrivit, au fost utilizate modele PK cu un singur compartiment, cu două compartimente și cu trei compartimente.

Diferența între modelele PK (farmacocinetice) cu un singur compartiment față de cele cu două sau trei compartimente în Simbiology constă în nivelul de complexitate și în capacitatea de a reflecta mai fidel distribuția medicamentului în organism.

Modelul PK cu un singur compartiment:

- Acest model simplifică organismul ca un singur compartiment în care medicamentul se distribuie uniform.
- Se presupune că medicamentul se distribuie rapid și uniform în întregul organism și că

eliminarea sa are loc la o rată constantă.

- Acest model este potrivit pentru medicamentele cu o cinetică de eliminare liniară și care nu au o distribuție complexă în diferite țesuturi sau organe.

Modelul PK cu două compartimente:

- Acest model implică împărțirea organismului în două compartimente distincte: un compartiment central (de exemplu, plasma sanguină) și un compartiment periferic (de exemplu, țesuturile).
- Se consideră că medicamentul se distribuie inițial rapid în compartimentul central, urmat de o distribuție mai lentă în compartimentul periferic.
- Eliminarea medicamentului poate avea loc atât din compartimentul central, cât și din compartimentul periferic, cu rate specifice pentru fiecare compartiment.
- Acest model permite să se ia în considerare distribuția inegală a medicamentului în diferitele țesuturi și organe.

Modelul PK cu trei compartimente:

- Acest model adaugă un compartiment suplimentar, numit compartimentul de eliminare, în plus față de cele două compartimente menționate anterior.
- Se consideră că medicamentul se distribuie inițial în compartimentul central, apoi în compartimentul periferic și, în cele din urmă, ajunge în compartimentul de eliminare.
- Eliminarea medicamentului are loc în principal din compartimentul de eliminare, cu contribuții mai mici din celelalte două compartimente.

Modelele cu mai multe compartimente, cum ar fi cele cu două sau trei compartimente, sunt mai complexe și oferă o descriere mai detaliată a farmacocineticii medicamentului, în special în ceea ce privește distribuția și eliminarea acestuia în diferitele compartimente ale organismului. Aceste modele pot fi mai potrivite pentru medicamentele cu distribuție inegală sau cinetici de eliminare non-liniare.

În Simbiology, utilizatorii pot implementa și simula modele PK cu unul, două sau trei compartimente, personalizând ecuațiile matematice corespunzătoare și interacțiunile dintre compartimente pentru a reflecta caracteristicile farmacocinetice specifice ale medicamentului de interes.

În Simbiology, dozele în cadrul modelului PK/PD (Farmacocinetică/Farmacodinamică) reprezintă administrarea unui medicament sau a unui agent terapeutic în sistemul modelat. Dozarea este un aspect important al modelului PK/PD, deoarece determină concentrația medicamentului în organism și influențează răspunsul farmacologic ulterior.

În Simbiology, dozele pot fi definite ca evenimente discrete care reprezintă administrarea unei cantități specifice de medicament într-un moment specific. Aceste doze pot fi administrate prin diferite căi, cum ar fi orală, intravenoasă, intramusculară sau altele, în funcție de scenariul de modelare specific.

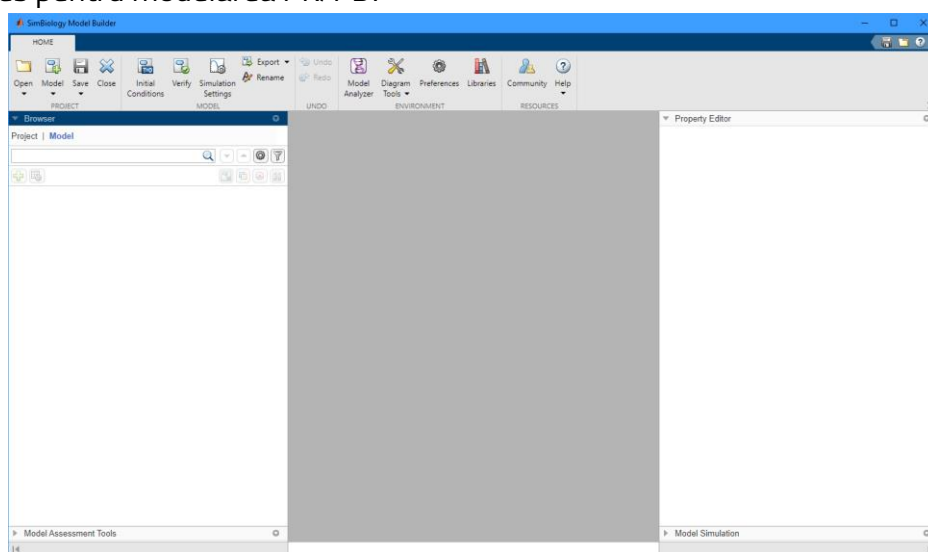


Atunci când se definește o doză în Simbiology, trebuie specificați mai mulți parametri. Acești parametri includ cantitatea dozei, momentul dozei și calea de administrare a dozei. Cantitatea dozei reprezintă cantitatea sau concentrația medicamentului care este administrat. Momentul dozei specifică când este administrată doza, care poate fi un singur moment în timp sau mai multe momente pentru dozare repetată. Calea de administrare a dozei indică modul în care medicamentul este administrat, cum ar fi oral, intravenos sau alte căi relevante.

Prin includerea dozelor în modelele PK/PD din Simbiology, se pot simula profilurile de concentrație ale medicamentului în funcție de timp și efectele farmacologice ulterioare în urma diferitelor scheme de dozare. Aceasta permite investigarea strategiilor optime de dozare, evaluarea eficacității medicamentului și explorarea potențialelor relații doză-răspuns.

## 2.2 SIMBIOLOGY

Simbiology este o platformă de modelare matematică și simulare utilizată în cercetarea farmaceutică și biomedicală. Ea permite crearea și analizarea modelului PK/PD (farmacocinetică/farmacodinamică), care joacă un rol crucial în dezvoltarea și optimizarea terapiilor medicamentoase [8]. În figura 2.2.1 se poate observa că Simbiology prezintă o interfață ușor de înțeles pentru modelarea PK/PD.



Figură 2.2.1 Interfață Simbiology

Unul dintre avantajele majore ale utilizării Simbiology în modelarea PK/PD este capacitatea sa de a integra date experimentale în modele matematice complexe. Aceasta permite calibrarea și să valideze modelele utilizând datele obținute din studii clinice și experimente de laborator. Integrarea acestor date reale în modelul PK/PD îmbunătățește precizia și relevanța predicțiilor și permite înțelegerea mai bine a comportamentului medicamentelor în organism.

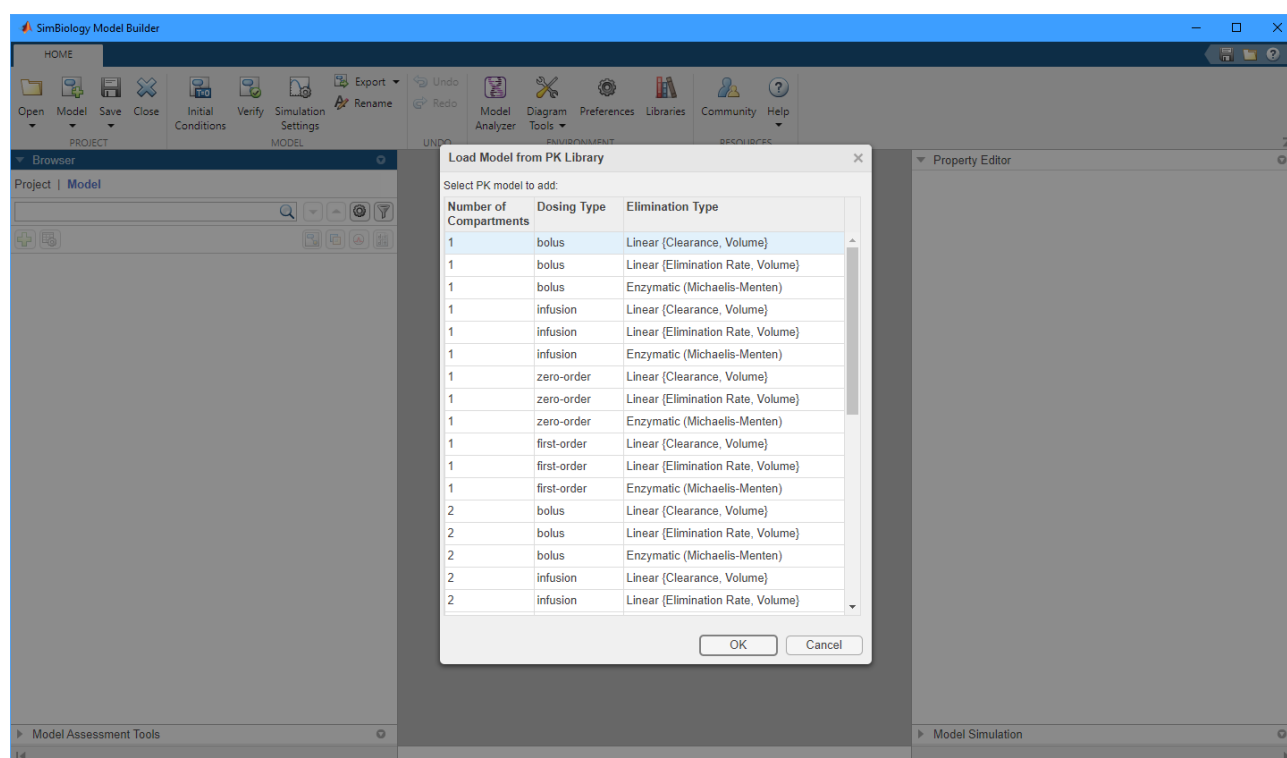
Un alt beneficiu al utilizării Simbiology este că permite explorarea interacțiunilor dintre medicamente și sistemul biologic. Prin modelarea PK/PD, se poate analiza modul în care concentrația medicamentului se schimbă în timp și cum aceasta afectează răspunsul biologic. Simbiology oferă instrumente puternice pentru simularea diferitelor scenarii de dozare și pentru

investigarea efectelor combinate ale mai multor medicamente, facilitând astfel dezvoltarea de scheme terapeutice combinate mai eficiente.

Simbiology oferă, de asemenea, o abordare modulară și flexibilă în construirea modelelor PK/PD. Se pot crea modele complexe care iau în considerare diferitele procese farmacocinetice și farmacodinamice ale medicamentului, inclusiv absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea. Această abordare modulară facilitează integrarea și adaptarea diferitelor componente ale modelului pentru a se potrivi cu caracteristicile specifice ale medicamentului și ale sistemului biologic studiat.

Modelarea PK/PD în Simbiology contribuie, de asemenea, la accelerarea procesului de dezvoltare a medicamentelor. Prin utilizarea simulărilor și analizei modelului, putându-se evalua eficacitatea și siguranța diferitelor scheme de dozare, identifica factorii cheie care influențează răspunsul terapeutic și face predicții cu privire la eficacitatea medicamentelor în diferite populații sau condiții patologice.

Pentru a crea un model PK/PD cu ușurință Simbiology prezintă o librărie cu modele PK deja predefinite ce se poate observa în figura 2.2.2. Utilizatorul poate să aleagă modelul PK bazat pe numărul de compartimente, tipul dozei, tipul de eliminare.



Figură 2.2.2 Interfață librărie pentru modelul PK

În Simbiology, modelul PK/PD este reprezentat printr-un set de componente și relații matematice care descriu modul în care un medicament acționează în organism. Aceste componente și relații sunt implementate folosind elemente specifice din cadrul platformei Simbiology, cum ar fi specii, compartimente, reacții, parametri și evenimente.

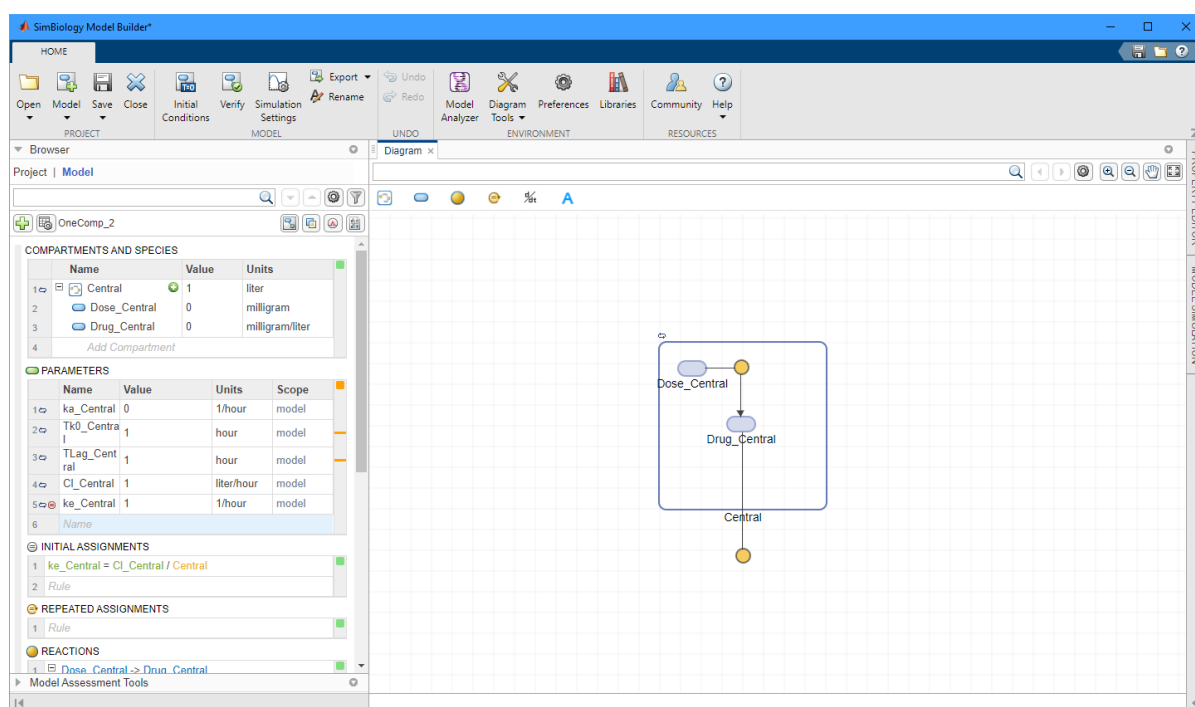
În modelul PK/PD, medicamentul și substanțele metabolice asociate sunt reprezentate ca specii în Simbiology. Aceste specii sunt definite în funcție de concentrația medicamentului în diverse compartimente anatomiche sau fiziologice, cum ar fi plasmă, țesuturi sau organe specifice.

Compartimentele reprezintă diferitele zone în care medicamentul se distribuie în organism. Acestea pot include compartimente centrale, cum ar fi sângele sau plasmă, și compartimente periferice, cum ar fi țesuturile. Prin definirea și conectarea acestor compartimente, putem simula distribuția medicamentului în organism.

Reacțiile descriu procesele farmacocinetice, cum ar fi absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea medicamentului. Aceste reacții pot fi reprezentate prin rate de schimbare a concentrației medicamentului între compartimente sau prin transformări metabolice specifice. Utilizând ecuații și funcții matematice, putem simula fluxul medicamentului în organism.

Parametrii reprezintă caracteristicile specifice ale medicamentului și ale organismului care influențează farmacocinetica și farmacodinamica. Acești parametri pot include rate de absorbție, constante de eliminare, legarea medicamentului la proteine sau factori care amplifică răspunsul biologic. Parametrii pot fi ajustați în funcție de datele experimentale sau de literatura de specialitate pentru a obține o descriere cât mai precisă a farmacocineticii și farmacodinamicii medicamentului.

Evenimentele reprezintă intervenții sau schimbări în model care pot afecta farmacocinetica sau farmacodinamica medicamentului. Acestea pot include administrarea unei doze de medicament, modificarea parametrilor sau influențarea altor variabile cheie în sistem. Evenimentele permit simulări specifice și investigarea efectelor diferitelor interacțiuni sau situații clinice. Figura 2.2.3 prezintă un exemplu de model PK/PD ales din librăria disponibilă.



Figură 2.2.3 Exemplu model PK în Simbiology

Prin conectarea și configurarea acestor componente și relații în cadrul platformei Simbiology, construim un model PK/PD care permite simularea și predicția modului în care medicamentul va acționa în funcție de doză, timp și alte variabile relevante. Aceasta oferă o unealtă puternică pentru explorarea și optimizarea terapiilor medicamentoase și pentru înțelegerea mai profundă a interacțiunilor dintre medicamente și organism.

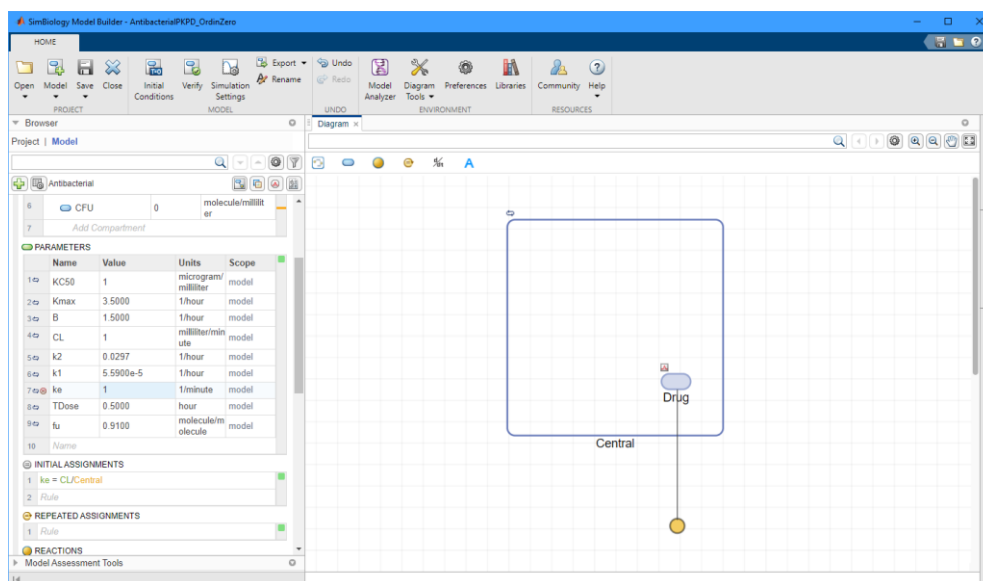
## 2.3 MODELUL PK CU UN SINGUR COMPARTIMENT

Modelele PK (farmacocinetice) cu un singur compartiment în Simbiology sunt o abordare simplificată a descrierii farmacocineticii unui medicament. Aceste modele sunt utilizate pentru a estima nivelurile plasmatice ale medicamentului în timp și pentru a evalua cum se distribuie și se elimină substanța în organism.

Aspecte cheie ale modelelor PK cu un singur compartiment în Simbiology:

- **Compartiment unic:** Modelul consideră întreg organismul ca un singur compartiment, ceea ce înseamnă că medicamentul se distribuie uniform în tot organismul și se elimină din acesta la o rată constantă. Acesta presupune că distribuția medicamentului în diferite țesuturi și organe este instantanee și omogenă.
- **Concentrație plasmatică:** Modelul se concentrează în principal pe estimarea concentrației plasmatice a medicamentului în timp. Prin simularea administrării medicamentului și a proceselor de absorbție, distribuție și eliminare, modelul PK poate oferi o predicție a variației concentrației plasmatice în funcție de doză și interval de administrare.
- **Parametri farmacocinetici:** Modelele PK cu un singur compartiment în Simbiology utilizează parametri farmacocinetici cheie, cum ar fi volumul de distribuție și clearance-ul (rata de eliminare a medicamentului din organism). Acești parametri sunt ajustați pentru a se potrivi cu datele experimentale sau pot fi estimați prin comparația rezultatelor simulării cu datele observate.

Figura 2.3.1 prezintă un exemplu de model PK cu un singur compartiment.



Figură 2.3.1 Modelul PK cu un singur compartiment

Componentele prezente acestui tip de model sunt: compartimentul (*Central*), specia (*Drug*) și reacția (reacția de eliminare). Reacția este dată de ecuația:

$$Drug\ Clearance = (k_e * Drug) * Central \quad (1)$$

Termenul  $k_e$  se referă la constanta de eliminare într-un model PK/PD (farmacocinetic/farmacodinamic). Valoarea  $k_e$  este un parametru cheie în modelarea PK/PD și este exprimată în unități de timp reciproc (de exemplu, pe oră sau pe minut). Este utilizată pentru a descrie scăderea exponențială a concentrației medicamentului în timp, datorată proceselor de eliminare. În acest caz unitatea de timp exprimată de  $k_e$  este  $1/minut$ .

Ecuația prin care se află valoarea lui  $k_e$  este:

$$k_e = CL / Central \quad (2)$$

În Simbiology,  $CL$  reprezintă clearance-ul (clearance rate) în cadrul modelului PK/PD (farmacocinetic/farmacodinamic). Clearance-ul este o măsură a ratei de eliminare a unui medicament din organism și reprezintă cantitatea de substanță eliminată per unitate de timp. Este exprimat în unități de volum pe unitate de timp, cum ar fi ml/min sau l/h.

Într-un model PK/PD, clearance-ul ( $CL$ ) este un parametru important care influențează concentrația medicamentului în organism. Reprezintă viteza la care medicamentul este eliminat din sânge sau din organism prin diferite procese, cum ar fi metabolismul hepatic sau eliminarea renală. Un clearance mai mare înseamnă o eliminare mai rapidă a medicamentului și, implicit, o scădere mai rapidă a concentrației sale în organism.

## 2.4 MODELUL PK CU DOUĂ COMPARTIMENTE

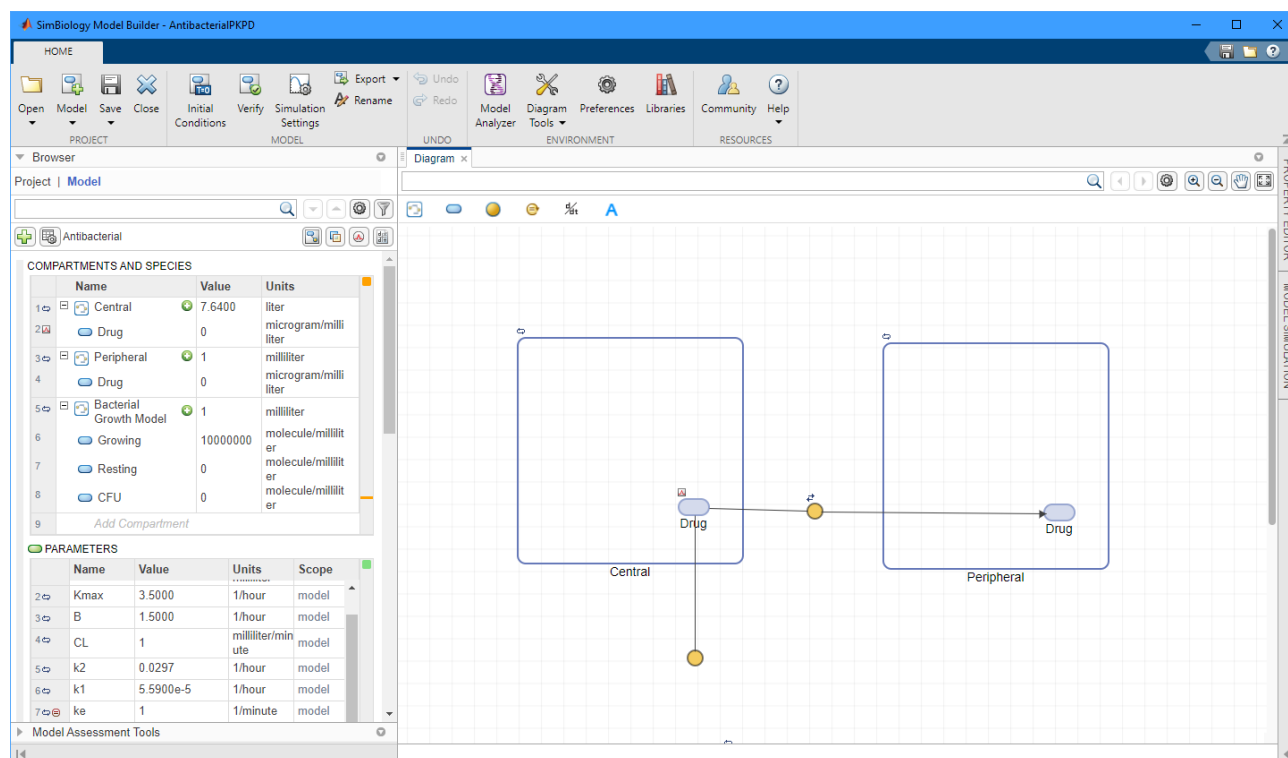
Modelele PK (farmacocinetice) cu două compartimente sunt utilizate în Simbiology pentru a descrie distribuția și eliminarea medicamentului în organism. Aceste modele reprezintă o extindere a modelelor cu un singur compartiment și oferă o reprezentare mai realistă a modului în care medicamentul se comportă în organism.

În modelele cu două compartimente, organismul este considerat a fi alcătuit din două zone distincte: compartimentul central și compartimentul periferic. Compartimentul central reprezintă zona în care medicamentul se distribuie rapid și este în echilibru cu sângele și fluidele corporale importante, cum ar fi plasmă sau lichidul interstițial. Compartimentul periferic reprezintă o zonă în care medicamentul se distribuie mai lent, cum ar fi țesuturile periferice.

Prin utilizarea modelelor cu două compartimente în Simbiology, putem lua în considerare aspecte precum absorbția și distribuția inițială a medicamentului în compartimentul central, distribuția ulterioară în compartimentul periferic și procesele de eliminare. Modelele cu două compartimente oferă o descriere mai precisă a cineticii medicamentului comparativ cu modelele cu un singur compartiment, deoarece iau în considerare procesele de distribuție și redistribuție a medicamentului în întregul organism.

Parametrii cheie în aceste modele includ volumele de distribuție pentru fiecare compartiment, ratele de transfer între compartimentul central și cel periferic, ratele de eliminare și clearance-urile. Acești parametri pot fi ajustați și optimizați utilizând date experimentale pentru

a obține o concordanță mai bună între model și comportamentul observat al medicamentului în organism. Figura 2.4.1 prezintă un exemplu de model PK cu un două compartimente.



Figură 2.4.1 Modelul PK cu două compartimente

Componentele prezente acestui tip de model sunt: cele două compartimente (*Central*, *Peripheral*), cele două specii (*Drug* al compartimentului *Central*, *Drug* al compartimentului *Peripheral*) și cele două reacții (reacția de transfer între cele două compartimente, reacția de eliminare).

Reacția de transfer între cele două compartimente este dată de ecuația:

$$Drug\ Flow = (k_{12} * Drug_{Central}) * Central - (k_{21} * Drug_{Peripheral}) * Peripheral \quad (3)$$

Parametrii  $k_{12}$  și  $k_{21}$  sunt utilizați pentru a reprezenta ratele de transfer între cele două compartimente într-un model PK/PD cu două compartimente.

Într-un model farmacocinetic cu două compartimente, medicamentul se distribuie între două zone distincte: compartimentul central și compartimentul periferic. Există o mișcare constantă a medicamentului între aceste compartimente, iar această mișcare este reglementată de două rate de transfer:  $k_{12}$  și  $k_{21}$ . Ratele de transfer  $k_{12}$  și  $k_{21}$  descriu fluxul medicamentului între compartimentul central și cel periferic și au un impact important în determinarea distribuției și redistribuției medicamentului în organism. Aceste rate sunt de obicei exprimate în unități de timp reciproce, cum ar fi pe oră sau pe minut. În acest caz specific, unitatea de timp utilizată pentru  $k_{12}$  și  $k_{21}$  este pe oră.

Reacția de eliminare este dată de ecuația:

$$Drug\ Clearance = (ke * Drug_{Central}) * Central \quad (4)$$

## 2.5 MODELUL PK CU TREI COMPARTIMENTE

În Simbiology, modelele farmacocinetice (PK) cu trei compartimente reprezintă o extindere a modelelor cu două compartimente și oferă o descriere mai detaliată și complexă a modului în care medicamentul se distribuie și se elimină în organism. Aceste modele sunt utilizate pentru a obține o înțelegere mai precisă a farmacocineticii medicamentului și pentru a face predicții mai exacte despre modul în care acesta se comportă în organism.

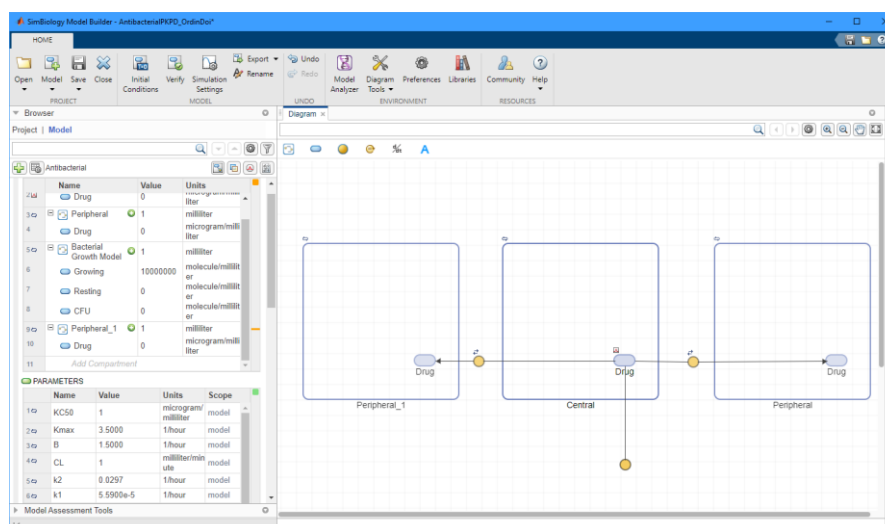
În cadrul modelelor PK cu trei compartimente din Simbiology, se poate considera prezența a două compartimente periferice suplimentare. Această abordare extinde conceptul de model cu trei compartimente prin includerea unei varietăți mai mari de compartimente în care medicamentul se distribuie și se acumulează.

Într-un astfel de model, avem următoarele compartimente principale:

- Compartimentul central: reprezintă sursa principală de medicament.
- Compartimentul periferic 1: este un compartiment suplimentar în care medicamentul se dispersează sau se acumulează într-o zonă periferică specifică a organismului.
- Compartimentul periferic 2: este un alt compartiment suplimentar în care medicamentul se dispersează sau se acumulează într-o altă zonă periferică specifică a organismului.

Într-un model cu două compartimente periferice, avem rate de transfer specifice pentru fiecare dintre aceste compartimente, cum ar fi  $k_{12}$  și  $k_{21}$  pentru transferul între compartimentul central și compartimentul periferic 1,  $k_{13}$  și  $k_{31}$  pentru transferul între compartimentul central și compartimentul periferic 2, precum și rate de eliminare specifice pentru fiecare compartiment.

Aceste modele cu două compartimente periferice sunt utilizate atunci când medicamentul se distribuie în mai multe zone periferice distincte sau când este important să se ia în considerare acumularea medicamentului în două compartimente separate. Figura 2.5.1 prezintă un exemplu de model PK cu un trei compartimente.



Prin utilizarea modelelor PK cu trei compartimente și două compartimente periferice în Simbiology, se poate evalua în mod mai detaliat distribuția și eliminarea medicamentului în organism, precum și interacțiunile acestuia cu diferitele țesuturi sau organe. Aceste modele oferă o abordare mai complexă și realistă pentru a înțelege farmacocinetica medicamentului și pot fi utile în studiul farmacodinamicii și optimizarea dozării în diverse situații clinice.

Componentele prezente acestui tip de model sunt: cele trei compartimente (*Central*, *Peripheral*, *Peripheral\_1*), cele trei specii (*Drug* al compartimentului *Central*, *Drug* al compartimentului *Peripheral*, *Drug* al compartimentului *Peripheral\_1*) și cele trei reacții (reacția de transfer între compartimentul *Central* și compartimentul *Peripheral*, reacția de transfer între compartimentul *Central* și compartimentul *Peripheral\_1*, reacția de eliminare).

Reacția de transfer între compartimentul *Central* și compartimentul *Peripheral* este dată de ecuația:

$$Drug\ Flow = (k_{12} * Drug_{Central}) * Central - (k_{21} * Drug_{Peripheral}) * Peripheral \quad (5)$$

Reacția de transfer între compartimentul *Central* și compartimentul *Peripheral\_1* este dată de ecuația:

$$Drug\ Flow = (k_{13} * Drug_{Central}) * Central - (k_{31} * Drug_{Peripheral_1}) * Peripheral_1 \quad (6)$$

În acest caz unitatea de timp exprimată de  $k_{13}$  și  $k_{31}$  este 1/oră.

Reacția de eliminare este dată de ecuația:

$$Drug\ Clearance = (k_e * Drug_{Central}) * Central \quad (7)$$

## 2.6 MODELUL PD

Modelele PD (Farmacodinamice) în Simbiology (Figura 2.6.1) reprezintă o modalitate de a descrie și de a cuantifica răspunsul biologic sau efectul unui medicament asupra organismului. Aceste modele se concentrează pe relația dintre concentrația medicamentului și răspunsul farmacologic asociat, cum ar fi modificările nivelului de enzime, receptorilor sau markerilor biologici relevanți.

Simbiology permite definirea și simularea acestor modele PD prin intermediul ecuațiilor diferențiale ordinare (ODEs) sau al altor metode de modelare, cum ar fi modelele logice sau modelele bazate pe evenimente. Aceste modele PD pot fi utilizate pentru a investiga modul în care concentrația medicamentului influențează răspunsul biologic și pentru a optimiza dozarea medicamentului în funcție de obiectivele terapeutice.

Prin utilizarea Simbiology pentru modelele PD, se poate să se:

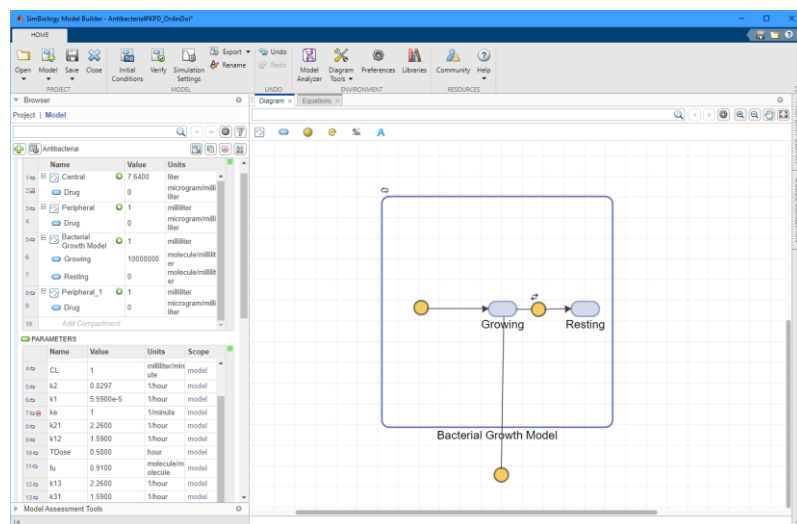


- Caracterizeze relația doză-răspuns: Modelele PD pot ajuta la determinarea relației dintre doza administrată și răspunsul farmacologic. Aceasta poate fi utilizată pentru a identifica dozele eficiente și sigure ale medicamentului.
- Studieze cinetica răspunsului biologic: Modelele PD permit evaluarea cineticii răspunsului biologic, inclusiv timpul de apariție, durata și magnitudinea răspunsului. Acest lucru poate fi util pentru a determina momentul optim pentru administrarea medicamentului și pentru a înțelege dinamica răspunsului farmacologic.
- Proiecteze scheme de dozare personalizate: Utilizând modelele PD în Simbiology, este posibil să se simuleze diferite scheme de dozare și să se optimizeze doza și intervalul de administrare pentru a obține răspunsul terapeutic dorit. Aceasta poate fi deosebit de utilă în cazul medicamentelor cu o fereastră terapeutică strânsă sau pentru pacienții cu caracteristici individuale specifice.
- Studieze interacțiunile medicament-medicament: Modelele PD pot fi utilizate pentru a evalua interacțiunile dintre mai multe medicamente și modul în care acestea pot afecta răspunsul biologic. Acest lucru poate fi util în dezvoltarea schemelor de combinație terapeutică sau în evaluarea potențialelor interacțiuni medicamentoase.

Într-un model PD, specia în creștere reprezintă celule sau entități biologice care se divid activ sau care suferă modificări în starea lor fiziologică. Această specie poate fi descrisă prin ecuații de creștere specifice sau prin constante de viteză care guvernează creșterea și diviziunea lor.

Pe de altă parte, specia în repaus reprezintă celule sau entități care se află într-o stare neîmpărțită sau într-o stare de repaus. Aceste celule pot prezenta caracteristici de răspuns diferite față de specia în creștere. Specia în repaus poate fi descrisă prin ecuații sau parametri care capturează comportamentul lor specific și răspunsul la medicament sau tratament.

Prin includerea atât a speciilor în creștere, cât și a speciilor în repaus în modelele PD, Simbiology permite o reprezentare mai completă a proceselor biologice subiacente și a răspunsului lor la intervențiile farmacologice. Această capacitate permite să se studieze și să analizeze efectele medicamentelor asupra diferitelor populații celulare dintr-un sistem și să evalueze impactul dinamicii de creștere asupra răspunsului și eficacității medicamentelor.



Figură 2.6.1 Modelul PD

Componentele prezente acestui tip de model sunt: compartimentul (*Bacterial Growth Model*), cele două specii (*Growing*, *Resting*) și cele trei reacții (creșterea bacteriană, transformarea și moartea bacteriilor dependente de medicament).

În Simbiology, modelul PD (Farmacodinamic) poate fi construit pentru a include trei reacții principale: creșterea bacteriană (*Bacterial Growth*), transformarea (*Transformation*) și moartea bacteriilor dependente de medicament (*Drug Dependent Bacterial Death*).

Reacția de creștere bacteriană descrie procesul de proliferare a bacteriilor în absența tratamentului cu medicamente. Modelarea acestei reacții permite înțelegerea și simularea modului în care bacteriile se înmulțesc într-un mediu favorabil.

Reacția de transformare modelează schimbările în compoziția sau comportamentul bacteriilor în urma expunerii la medicamente. Transformarea poate include modificări în sensibilitatea bacteriilor la medicament, dezvoltarea rezistenței sau alte modificări fenotipice. Modelarea acestei reacții permite explorarea modului în care bacteriile se adaptează și se schimbă în răspuns la tratamentul cu medicamente.

Reacția de moarte a bacteriilor dependente de medicament modelează procesul prin care bacteriile mor ca rezultat al expunerii la medicamente. Aceasta poate implica inhibarea creșterii bacteriene, distrugerea structurilor celulare sau alte mecanisme de acțiune specifice medicamentului. Modelarea acestei reacții ajută la înțelegerea și evaluarea eficacității medicamentelor împotriva bacteriilor.

Reacția de creșterea bacteriană este dată de ecuația:

$$Bacterial\ Growth = B * Growing * Bacterial\ Growth\ Model \quad (8)$$

Parametrul  $B$  în cadrul reacției de creștere bacteriană reprezintă rata de înmulțire a bacteriilor în absența tratamentului cu medicamente. Acest parametru indică cât de rapid se divide și se înmulțește populația bacteriană într-un mediu favorabil, fără influența medicamentului. În ecuațiile care modelează reacția de creștere bacteriană, parametrul  $B$  este

exprimat ca o constantă de viteză. Valoarea acestui parametru determină ritmul de creștere și diviziune al bacteriilor în absența tratamentului și poate varia în funcție de tipul de bacterii și de condițiile experimentale specifice.

Este important de menționat că parametrul  $B$  poate avea un impact semnificativ asupra rezultatelor modelului PD. Prin ajustarea acestui parametru, se poate evalua efectul tratamentului cu medicamente asupra ratei de creștere a bacteriilor și pot studia cum diferite medicamente sau doze pot influența această rată.

Reacția de transformare este dată de ecuația:

$$\text{Transformation} = (k_1 * \text{Growing}) * \text{Bacterial Growth Model} - (k_2 * \text{Resting}) * \text{Bacterial Growth Model} \quad (9)$$

Parametrii  $k_1$  și  $k_2$  sunt utilizați pentru a descrie ratele de transformare asociate cu reacțiile biochimice specifice din cadrul modelului PD (farmacodinamic).

Parametrul  $k_1$  reprezintă rata de transformare a unei substanțe în alta în cadrul modelului PD. Această transformare poate fi legată de activitatea unui medicament asupra unui receptor specific sau poate implica alte procese biochimice specifice care au loc în organism.

Pe de altă parte, parametrul  $k_2$  reprezintă rata de transformare inversă sau de eliminare a substanței transformate înapoi la starea inițială sau în alte forme metabolice în cadrul modelului PD. Acest proces poate include metabolizarea medicamentului sau eliminarea acestuia din organism prin diverse căi, precum excreția renală sau hepatică.

Reacția de moarte a bacteriilor dependente de medicament este dată de reacția:

$$\text{Drug Dependent Bacterial Death} = K_{max} * \text{Drug}_{Central} * f_u * \text{Growing} / (K_{C50} + \text{Drug}_{Central} * f_u) * \text{Bacterial Growth Model} \quad (10)$$

Parametrul  $K_{max}$ , cunoscut și ca "Constanta de rată maximă de ucidere", reprezintă rata maximă la care un medicament poate ucide bacteriile. Este o constantă care exprimă puterea medicamentului în termeni de capacitatea sa de a distruge bacteriile la rata maximă posibilă. Această constantă este exprimată de obicei în 1 pe unitate de timp.

Parametrul  $K_{C50}$ , sau "Constanta de rată Michaelis-Menten", este o constantă de rată care indică concentrația de medicament necesară pentru a atinge 50% din efectul maxim al acestuia. De obicei,  $K_{C50}$  este exprimat în unități de concentrație, cum ar fi micrograme pe mililitru (ug/ml) sau orice altă unitate adecvată. Această constantă derivă din ecuația Michaelis-Menten, care este utilizată pentru a descrie cinetica reacțiilor enzimatiche și este adesea folosită în domeniul farmacologiei pentru a cuantifica interacțiunile medicament-receptor.

Parametrul  $f_u$  reprezintă fracția nemodificată a medicamentului care circulă în sânge. Acest parametru indică proporția medicamentului care nu este legată de proteinele plasmatiche și poate exercita efectul farmacologic. Atunci când un medicament este administrat, o parte din acesta se leagă de proteinele plasmatiche, reducând astfel concentrația medicamentului activ

disponibil în sânge. Frația nemodificată, reprezentată de parametrul  $f_u$ , reflectă cantitatea de medicament care nu este legată de proteine și poate fi utilizată pentru a produce efecte farmacologice în țesuturile țintă.

În cadrul modelării biologice sau farmacologice, se utilizează ecuații diferențiale ordinare (ODE) pentru a reprezenta interacțiunile și dinamica sistemelor biologice sau farmacologice. Aceste ecuații descriu ratele de schimbare ale variabilelor de stare în funcție de ele însele și de alți parametri relevanți.

Simbiology utilizează ODE-uri pentru a modela și simula comportamentul sistemelor biologice complexe, cum ar fi reacțiile chimice, rețelele de semnalizare celulară și metabolismul substanțelor chimice. ODE-urile permit simularea și prezicerea comportamentului acestor sisteme în funcție de valorile inițiale și parametrii specificați.

Prin utilizarea ODE-urilor, Simbiology facilitează dezvoltarea și testarea modelelor matematice ale sistemelor biologice, oferind o înțelegere mai profundă a dinamicii acestor sisteme și posibilitatea de a investiga impactul intervențiilor sau modificărilor de parametri asupra rezultatelor observate.

Ecuațiile diferențiale ordinare (ODEs) sunt următoarele:

$$\frac{d(\text{Growing})}{dt} = \frac{1}{\text{Bacterial Growth Model}} * (-\text{Transformation} - \text{Drug Dependent Bacterial Death} + \text{Bacterial Growth}) \quad (11)$$

$$\frac{d(\text{Resting})}{dt} = \frac{1}{\text{Bacterial Growth Model}} * \text{Transformation} \quad (12)$$

Pe baza modelului PK, ecuațiile diferențiale ordinare (ODEs) sunt următoarele:

- Pentru modelul PK cu un singur compartiment:

$$\frac{d(\text{Drug})}{dt} = \frac{1}{\text{Central}} * (-\text{Drug Clearance}) \quad (13)$$

- Pentru modelul PK cu două compartimente:

$$\frac{d(\text{Drug}_{\text{Central}})}{dt} = \frac{1}{\text{Central}} * (-\text{Drug Flow} - \text{Drug Clearance}) \quad (14)$$

$$\frac{d(\text{Drug}_{\text{Peripheral}})}{dt} = \frac{1}{\text{Peripheral}} * \text{Drug Flow} \quad (15)$$

- Pentru modelul PK cu trei compartimente:

$$\frac{d(\text{Drug}_{\text{Central}})}{dt} = \frac{1}{\text{Central}} * (-\text{Drug Flow} - \text{Drug Clearance} - \text{Drug Flow}_1) \quad (16)$$

$$\frac{d(\text{Drug}_{\text{Peripheral}})}{dt} = \frac{1}{\text{Peripheral}} * \text{Drug Flow} \quad (17)$$

$$\frac{d(\text{Drug}_{\text{Peripheral}_1})}{dt} = \frac{1}{\text{Peripheral}_1} * \text{Drug Flow} \quad (18)$$

## 2.7 DEFINIREA DOZELOR

În timpul simulării pe perioada celor 14 zile, s-a optat pentru alegerea următoarelor tipuri de doze de antibiotic:

- 250 de miligrame de medicament administrat de două ori pe zi ( se notează cu 250mg \* 2/zi)
- 250 de miligrame de medicament administrat de trei ori pe zi ( se notează cu 250mg \* 3/zi)
- 500 de miligrame de medicament administrat de două ori pe zi ( se notează cu 500mg \* 2/zi)
- 500 de miligrame de medicament administrat de două ori pe zi ( se notează cu 500mg \* 3/zi)

În cadrul modelului PK/PD din Simbiology, parametrul "TDose" din obiectul "Doses" reprezintă momentul în care se administrează o doză de medicament în sistemul modelat. Este o valoare numerică care indică timpul (de exemplu, exprimat în ore) la care are loc administrarea dozei.

Parametrul "TDose" are rolul de a programa administrarea dozelor în cadrul modelului și influențează profilul de concentrație al medicamentului și răspunsul farmacologic asociat. Prin specificarea acestui parametru, se poate controla momentul precis al administrării dozelor și pot simula scenarii diverse de dozare, cum ar fi administrarea unei doze unice sau administrarea repetată a dozelor la intervale regulate.

În tabelul 2.7.1 se pot observa datele alese pentru fiecare tip de doză de antibiotic din Simbiology.

*Tabelul 2.7.1. Tabel date doze antibiotic.*

Doze	Denumirea țintă	Numele parametrului de durată	Doza			Unitate de măsură	
			Cantitate	Interval	Contor de repetări	Unități de cantitate	Unități de timp
250 mg bid	Central.Drug	TDose	250	12	27	miligram	oră
250 mg tid			250	8	41		
500 mg bid			500	12	27		
500 mg tid			500	8	41		

## 2.8 DEFINIREA COMPARTIMENTELOR, SPECIILOR ȘI A PARAMETRILOR

În tabelele 2.8.1, 2.8.2, 2.8.3 se pot observa datele alese pentru fiecare compartiment, specie, parametru din Simbiology. Semnul "\*" reprezintă faptul că posibilitatea utilizatorului de a alege/modifica valoarea compartimentului, speciei sau a parametrului. Datorită faptului că modelul PK poate să conțină un compartiment, două compartimente sau trei compartimente, se va întocmi câte un tabel pentru fiecare tip de model PK.

*Tabelul 2.8.1. Tabel date compartimente, specii, parametrii pentru cazul modelului PK cu un singur compartiment*

Nr. Crt.	Nume	Valoare	Unitate de măsură
1	Central	*	litru
2	Central.Drug	0	microgram/mililitru
3	Bacterial Growth Model	1	mililitru
4	Growing	10000000	moleculă/mililitru
5	Resting	0	moleculă/mililitru
6	KC50	1	microgram/mililitru
7	Kmax	*	1/oră
8	B	1.5	1/oră
9	CL	1	mililitru/minut
10	k1	*	1/oră
11	k2	*	1/oră
12	ke	1	1/minut
13	TDose	0.5	oră
14	fu	0.91	moleculă/moleculă

Tabelul 2.8.2. Tabel date compartimente, specii, parametrii pentru cazul modelului PK cu două compartimente

Nr. Crt.	Nume	Valoare	Unitate de măsură
1	Central	*	litru
2	Central.Drug	0	microgram/mililitru
3	Peripheral	1	mililitru
4	Peripheral.Drug	0	microgram/ mililitru
5	Bacterial Growth Model	1	mililitru
6	Growing	10000000	moleculă/ mililitru
7	Resting	0	moleculă/ mililitru
8	KC50	1	microgram/ mililitru
9	Kmax	*	1/oră

10	B	1.5	1/oră
11	CL	1	mililitru /minut
12	k1	*	1/oră
13	k2	*	1/oră
14	ke	1	1/minut
15	k12	*	1/oră
16	k21	*	1/oră
17	TDose	0.5	oră
18	fu	0.91	moleculă/moleculă

Tabelul 2.8.3. Tabel date compartimente, specii, parametrii pentru cazul modelului PK cu trei compartimente

Nr. Crt.	Nume	Valoare	Unitate de măsură
1	Central	*	litru
2	Central.Drug	0	microgram/mililitru
3	Peripheral	1	mililitru
4	Peripheral.Drug	0	microgram/mililitru
5	Peripheral_1	1	mililitru
6	Peripheral_1.Drug	0	microgram/mililitru
7	Bacterial Growth Model	1	mililitru
8	Growing	10000000	moleculă/mililitru
9	Resting	0	moleculă/mililitru
10	KC50	1	microgram/ mililitru
11	Kmax	*	1/oră
12	B	1.5	1/oră
13	CL	1	mililitru /minut
14	k1	*	1/oră
15	k2	*	1/oră
16	ke	1	1/minut

17	k12	*	1/oră
18	k21	*	1/oră
19	k13	*	1/oră
20	k31	*	1/oră
21	TDose	0.5	oră
22	fu	0.91	moleculă/moleculă



### 3 IMPLEMENTAREA SOFTWARE A DOZAJELOR DE MEDICAMENT

---

#### MATLAB

#### Implementarea software

#### Rezultate Simulare

---

#### 3.1 MATLAB

MATLAB(de la Matrix Laboratory) este un mediu de dezvoltare pentru calcul numeric și analiză statistică ce conține limbajul de programare cu același nume, creat de MathWorks [9].

MATLAB se concentrează pe manipularea și operațiile cu matrice și vectori. Acest lucru îl face foarte eficient în rezolvarea problemelor matematice și științifice. De asemenea, MATLAB oferă o gamă largă de funcții și instrumente încorporate pentru a rezolva diverse sarcini, cum ar fi algebra liniară, analiza numerică, procesarea semnalelor, statistica și simulările. Cu ajutorul funcțiilor și instrumentelor sale, se pot crea grafice și diagrame pentru a interpreta rezultatele într-un mod interactiv și ușor de înțeles. MATLAB permite, de asemenea, importul și exportul facil al datelor în diferite formate de fișiere, ceea ce facilitează partajarea rezultatelor cu alți utilizatori.

#### 3.2 IMPLEMENTAREA SOFTWARE

Implementarea software a fost realizată folosind o simulare Monte Carlo al unui model PK/PD pentru un agent antibacterian [10].

Simularea Monte Carlo este o metodă matematică ce se bazează pe efectuarea de eșantionări aleatorii repetate pentru a înțelege cum incertitudinea afectează caracterizarea probabilității unui rezultat. Această tehnică are la bază principii fundamentale ale teoriei probabilităților și a fost dezvoltată de un savant francez pe nume Comte de Buffon (1707-1788) [7].

Simularea Monte Carlo a devenit din ce în ce mai folosită în numeroase domenii științifice și economice/financiare ca o modalitate experimentală de a confirma teoria sau de a analiza datele [7]. Este o metodă care permite să se testeze și să se valideze ipotezele teoretice sau să obțină o înțelegere mai profundă a datelor prin generarea repetată de scenarii aleatoare. Aceasta oferă o perspectivă mai clară asupra impactului incertitudinii și a variației în rezultatele obținute.

În cadrul paradigmei actuale de dezvoltare a medicamentelor, se folosesc frecvent analizele de atingere a țintei farmacocinetice-farmacodinamice (PK-PD) pentru a evalua eficacitatea regimurilor de dozare antibacteriană, atât în etapele incipiente, cât și în cele tardive ale dezvoltării medicamentelor. Aceste analize evaluează dacă țintele non-clinice PK-PD pentru eficacitate sunt atinse în cazul pacienților simulați [7]. Datele obținute sunt utilizate pentru a oferi recomandări privind criteriile de interpretare pentru testarea susceptibilității „in vitro” a agenților antibacterieni împotriva unui anumit patogen.

### 3.2.1 Implementare software a dozelor și a pacienților

S-a utilizat un model de infuzie în două compartimente, cu eliminare liniară din compartimentul central. În ceea ce privește modelul de creștere bacteriană, s-a presupus că populația totală de bacterii este alcătuită atât din celule care se dezvoltă și sunt sensibile la medicament, cât și din celule care sunt într-o stare de repaus și insensibile la medicament [11].

Efectul antibacterian al medicamentului a fost luat în considerare în rata de distrugere a bacteriilor, prin intermediul unui model simplu de tip Emax având ecuația:

$$Killing\ Rate = \frac{K_{max} * Drug * Growing}{K_{C50} + Drug} \quad (19)$$

Această simulare Monte Carlo a fost generată folosind 4 grupe de doze de antibiotic a câte 1000 de de pacienți pentru fiecare tip de doză. Cele 4 tipuri de doze folosite sunt:

- 250 de miligrame de medicament administrat de două ori pe zi ( se notează cu 250mg \* 2/zi sau 250mg bid);
- 250 de miligrame de medicament administrat de trei ori pe zi ( se notează cu 250mg \* 3/zi sau 250mg tid);
- 500 de miligrame de medicament administrat de două ori pe zi ( se notează cu 500mg \* 2/zi sau 500mg bid);
- 500 de miligrame de medicament administrat de trei ori pe zi ( se notează cu 500mg \* 3/zi sau 500mg tid).

Pentru greutatea și vârsta pacienților s-a folosit o distribuție normală cu o medie de 50 kg, respectiv 70 ani și o deviație standard de 10 kg, respectiv 10 ani. S-a presupus că 30% din populație este de sex feminin.

Creatinina serică (Scr) a fost luată cu o valoare de 0.8 mg/dL, având un coeficient de variație (CV) de 30%. Rata de eliminare a creatininei a fost calculată folosind ecuația Cockcroft-Gault. Nivelele serice ale creatininei pot reflecta în mod indirect funcția rinichilor, deoarece o creștere a concentrației serice indică o scădere a ratei de filtrare glomerulară și, implicit, o posibilă disfuncție renală. Ratele de eliminare a creatininei ( $CrCl$ ) sunt utilizate pentru a estima funcția rinichilor. Pentru a estima rata de eliminare a creatininei din organism se va folosi ecuația Cockcroft-Gault care ia în considerare anumiți factori precum greutatea, vârsta, sexul și nivelul seric al creatininei.

Rata de eliminare folosind ecuația Cockcroft-Gault va fi:

$$CrCl_{Bărbați} = \frac{(140 - Vârsta) * Greutate}{Scr * 72} \quad (20)$$

$$CrCl_{Femei} = CrCl_{B\u00e0rba\u021bi} * 0.85 \quad (21)$$

Media ( $\mu$ ) și deviația standard ( $\sigma$ ) au fost calculate pe baza valorii tipice raportate și a coeficientului de variație al distribuției (Figura 3.2.1.1).

```
% Incarcare Model Simbiology
sbioloadproject('AntibacterialPKPD.sbproj', 'm1') ;

% Doze
doze_num = {'250 mg bid', '250 mg tid', '500 mg bid', '500 mg tid'};
for grupedoze = 1:length(doze_num)
    doseRegimens(grupedoze) = sbioselect(m1, 'Name', doze_num{grupedoze}) ;
end
nr_pacienti = 1000 ; % Numar pacienti in fiecare grupa de doza
nr_grupedoze = 4 ; % Numar de grupe de doza

mu = @(m,v) log(m^2/sqrt(v+m^2)); %Media
sigma = @(m,v) sqrt(log(v/m^2+1)); %Deviatia standard
m = @(typicalValue) typicalValue;
v = @(typicalValue,CV) typicalValue^2*CV^2;

% Date pacienti
rng('default');
Greutatea = normrnd(50, 10, nr_pacienti , nr_grupedoze ) ; % kg
Varsta = normrnd(70, 10, nr_pacienti , nr_grupedoze ) ; % ani
mu_Scr = mu(m(0.8), v(0.78,0.3));
sigma_Scr = sigma(m(0.8), v(0.78,0.3));
Scr = lognrnd(Scr_mu, Scr_sigma, nr_pacienti , nr_grupedoze ;%ml/minut

pacient_total = 1:nr_pacienti*nr_grupedoze ;
pacient_femeie = randsample(pacienti_total , round(0.3*nr_grupedoze*nr_pacienti)) ; 30% Femei

%Ecuatia Cockcroft-Gault
CrCL = (140 - Varsta).Greutate./(Scr*72); % ml/minut
CrCL(pacient_femeie) = CrCL(pacienti_femeie)*0.85; % 0.85 pentru Femei
```

Figur\u0103 3.2.1.1 Implementare doze \u0219i pacien\u021bi

### 3.2.2 Implementare software a modelului PK/PD

Parametrii PK ai modelului (*Central*,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ) au fost ale\u0219i av\u00e2nd valorile 7.5 litri, 1.6 1/or\u0103, 2.3 1/or\u0103 av\u00e2nd un coeficient de varia\u021bie (CV) de 20%.

Rata de eliminare a medicamentului (CL) depinde liniar de rata de eliminare a creatininei prezent\u0103 in ecua\u021bia:

$$CL = 1.07 * CrCl + 45.6 + \epsilon \quad (22)$$

unde  $\epsilon$  este eroarea rezidual\u0103 aditiv\u0103 cu o medie de 0 ml/minut \u0219i o devia\u021bie standard de 22 ml/minut.

Parametrii PD ai modelului ( $k_1$ ,  $k_2$ ,  $K_{max}$ ) au fost ale\u0219i av\u00e2nd valorile 0.000056 1/or\u0103, 0.03 1/or\u0103, 3.6 1/or\u0103 av\u00e2nd un coeficient de varia\u021bie (CV) de 20%.pentru  $k_1$ ,  $k_2$ , respectiv 16% pentru  $K_{max}$ .

Valoarea  $KC_{50}$  depinde liniar de concentra\u021bia minim\u0103 inhibitorie (MIC) a tulpinii bacteriene [4]. Valoarea lui  $KC_{50}$  este dat\u0103 de ecua\u021bia:

$$\log_e KC_{50} = -1.91 + 0.898 * \log_e MIC + \epsilon \quad (23)$$

unde  $\epsilon$  este eroarea rezidual\u0103 aditiv\u0103 cu o medie de 0 \u0219i o devia\u021bie standard de 1.1 ug/ml (Figura 3.2.2.1).

```
%Date model PK/PD
mu_Central = mu(m(7.5), v(7.5,0.2));
```

```

sigma_Central = sigma(m(7.5), v(7.5,0.2));
mu_k12 = mu(m(1.6), v(1.6,0.2));
sigma_k12 = sigma(m(1.6), v(1.6,0.2));
mu_k21 = mu(m(2.3), v(2.3, 0.2));
sigma_k21 = sigma(m(2.3), v(2.3, 0.2));

Central = lognrnd(mu_Central, sigma_Central, nr_pacienti, nr_grupedoze); % litri
k12 = lognrnd(mu_k12, sigma_k12, nr_pacienti, nr_grupedoze) ; % 1/ora
k21 = lognrnd(mu_k21, sigma_k21, nr_pacienti, nr_grupedoze) ; % 1/ora

CL = 1.07*CrCL + 45.6 + normrnd(0,22, nr_pacienti, nr_grupedoze);%ml/minute

mu_k1 = mu(m(5.6e-5), v(5.6e-5, 0.2));
sigma_k1 = sigma(m(5.6e-5), v(5.6e-5, 0.2));
mu_k2 = mu(m(0.03), v(0.03, 0.2));
sigma_k2 = sigma(m(0.03), v(0.03, 0.2));
mu_Kmax = mu(m(3.50), v(3.50, 0.16));
sigma_Kmax = sigma(m(3.50), v(3.50, 0.16));

k1 = lognrnd(mu_k1, sigma_k1, nr_pacienti, nr_grupedoze) ; % 1/ora
k2 = lognrnd(mu_k2, sigma_k2, nr_pacienti, nr_grupedoze) ; % 1/ora
Kmax = lognrnd(mu_Kmax, sigma_Kmax, nr_pacienti, nr_grupedoze) ; % 1/ora

% Distribuția discretă a valorilor MIC (concentrația minimă inhibitorie)
MIC_valori = [0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32];
MIC_frecventa = [5, 8, 9, 14, 7, 8, 9, 5, 2, 4];
MIC = nan(nr_pacienti, nr_grupedoze);
for grupedoze = 1: nr_grupedoze
    MIC(:,grupedoze) = randsample(MIC_valori, nr_pacienti, true, MIC_frecventa);
end

KC50 = exp(-1.91 + 0.898*log(MIC) + 1.1*randn(nr_pacienti, nr_grupedoze));% micrograme

```

*Figură 3.2.2.1 Implementare parametrilor model PK/PD*

Pentru a simula modelele PK/PD și efectua scanări de parametri în paralel se va crea un obiect SimFunction (Figura 3.2.2.2).

```

% Simulare Setup
model_parametrii = {'Central', 'k12', 'k21', 'CL', 'k1', 'k2', 'Kmax', 'KC50'};

model_obs = {'[Bacterial Growth Model].Growing',...
             '[Bacterial Growth Model].Resting'};

temp_doza = sbiodose('dose');
temp_doza.Target = 'Central.Drug';
temp_doza.AmountUnits = 'milligram';
temp_doza.TimeUnits = 'hour';
temp_doza.DurationParameterName = 'TDose';

simfunc = createSimFunction(m1, model_parametrii, model_obs, temp_doza, 'UseParallel',true);

model_p = cell(1, nr_grupedoze);
for j = 1: nr_grupedoze
    model_p{j} = [Central(:,j), k12(:,j), k21(:,j), ...
                  CL(:,j), k1(:,j), k2(:,j), ...
                  Kmax(:,j), KC50(:,j)];
end

```

*Figură 3.2.2.2 Implementare obiect SimFunction*

### 3.2.3 Implementare software a simulării Monte Carlo

Deoarece avem 4 tipuri de doze a câte 1000 de pacienți fiecare pe o durată de 14 zile se va folosi o metodă de calcul paralel numită cluster computing. Cluster computing în MATLAB se referă la utilizarea mai multor calculatoare sau resurse de calcul care lucrează împreună ca un cluster pentru a efectua sarcini intensive din punct de vedere computațional (Figura 3.2.3.1).

```

% Cluster Computing

if isempty(gcp)
    parpool;
end

timp_maxim = 0:24:336;% ora
nr_timp_puncte = length(timp_maxim);% numar de puncte

```

## Figură 3.2.3.1 Implementare Cluster Computing

Eficacitatea antibacteriană a unui medicament poate fi măsurată folosind diferite indici PK/PD [10]. Eficacitatea antibacteriană pentru fiecare regim de dozare (Figura 3.2.3.2) a fost măsurată ca fracțiune a populației care a atins criteriul de succes notându-se:

$$\Pr\{\log_{10} CFU\} < 0 \quad (24)$$

```
% Simulare Monte Carlo pentru pacienti
cfu= nan(nr_timp_puncte, nr_pacienti);
cfu_logaritm10 = cell(1, nr_grupedoze) ;

for j = 1: nr_grupedoze
    disp(['Simulare grupa', num2str(j), '...'])

    %Alegere doze
    doze_tabel = getTable(doseRegimens(j));

    % Simulare
    data_simulare = simfunc(phi{j}, [],doseTable,tObs);

    %Suma numarului de bacterii în crestere si repaus
    for i = 1:nPatients
        cfu(:,i) = sum(data_simulare(i).Data,2);
    end
    % Salvare transformari in logaritmi pentru fiecare grupa de doza
    cfu_logaritm10{i} = log10(cfu);
end

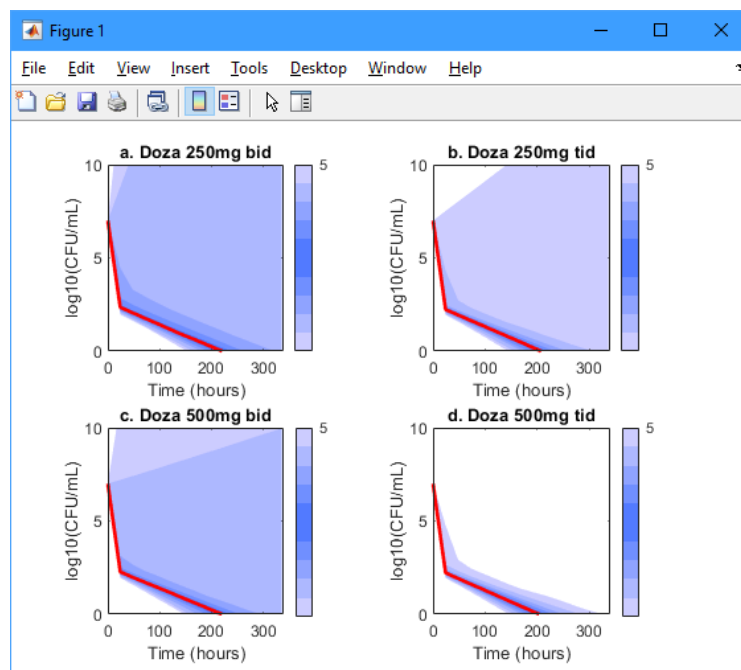
% Salvare rezultate
cfu_logaritm10_250bid = cfu_logaritm10{1};
cfu_logaritm10_250tid = cfu_logaritm10{2};
cfu_logaritm10_500bid = cfu_logaritm10{3};
cfu_logaritm10_500tid = cfu_logaritm10{4};
%Terminat Cluster Computing
delete(gcf('nocreate'));

% Afisare evolutie in timp ale numarului de bacterii

hax1(1) = subplot(2,2,1);
plotCFUCount(timp_maxim, cfu_logaritm10_250bid, 'a. Doza 250mg bid' )
hax1(2) = subplot(2,2,2);
plotCFUCount(timp_maxim, cfu_logaritm10_250tid, 'b. Doza 250mg tid' )
hax1(3) = subplot(2,2,3);
plotCFUCount(timp_maxim, cfu_logaritm10_500bid, 'c. Doza 500mg bid' )
hax1(4) = subplot(2,2,4);
plotCFUCount(timp_maxim, cfu_logaritm10_500tid, 'd. Doza 500mg tid' )
linkaxes(hax1);
```

Figură 3.2.3.2 Implementare afişare şi simulare Monte Carlo

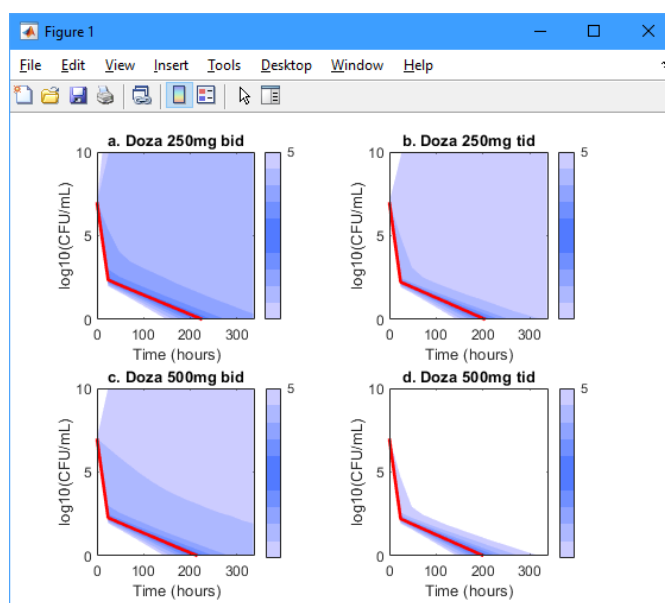
Pentru cele 4 tipuri de doze (Figura 3.2.3.3), linia rosie reprezintă mediana profilelor logaritmice ale nivelelor de *CFU*. Această mediană reprezintă valoarea centrală a distribuției de profiluri ce împarte distribuția în două părți egale: nivelele logaritmice de *CFU* mai mare de mediană și nivelele logaritmice de *CFU* mai mică de mediană. Nuanțele de albastru reprezintă cum se distribuie nivelele de *CFU* în cadrul pacienților prezente pentru fiecare tip de doză. Se poate observa că pentru toate tipurile de doză, mediana ne arată că eradicarea bacteriilor este completă în perioada impusă (14 zile sau 336 de ore).



Figură 3.2.3.3 Simulare Monte Carlo pentru model PK/PD cu model PK cu două compartimente

Se poate remarca că deși mediana respectă condiția impusă, unele tratamente nu sunt eficiente pentru toți pacienții. Pentru cazurile dozelor de 250mg bid, 250mg tid, 500mg tid eradicarea bacteriilor nu este completă, în unele cazuri ea chiar crescând. Din cele patru grafice rezultate după simularea Monte Carlo se observă că cel mai ideal caz este prezentată de doza de 500mg tid. Având aceste grafice putem deduce că administrarea unei doze cu o frecvență mai ridicată și o cantitate mai scăzută (doza de 250mg tid) este mai benefică decât administrarea unei doze cu o frecvență mai mică și cantitate mai mare (doza de 500mg bid).

Acest lucru se accentuează mai tare dacă se mărește numărul de pacienți pentru fiecare tip de doză la 5000 de pacienți și se regăsește în figura 3.2.3.4, unde se poate vedea că nivelele de CFU ce nu respectă perioada impusă sunt mai numeroase în cazul dozei de 500mg bid față de doza de 250mg tid.



Figură 3.2.3.4 Simulare Monte Carlo pentru model PK/PD cu model PK cu două compartimente pentru 5000 de pacienți per dozaj

### 3.2.4 Implementare software a efectului funcției renale

Eficacitatea tipurilor de doză de antibiotoc se vor compara și în funcție de funcția renală [11].

Funcția renală (Figura 3.2.4.1) se referă la capacitatea rinichilor de a filtra și de a elimina deșeurile, substanțele toxice și excesul de apă din sânge. Pe baza ratei de eliminare a creatininei ( $CrCL$ ), pacienții vor fi împărțiți în patru grupe:

- Funcție renală normală ( $CrCL \geq 70$ );
- Disfuncție renală moderată ( $50 \leq CrCL \leq 70$ );
- Disfuncție renală moderat-severă ( $30 \leq CrCL \leq 50$ );
- Disfuncție renală severă ( $CrCL < 30$ ).

```
%Efectul functiei renale

CrCL_grupa= false(nr_pacienti, nr_grupedoze) ;

% Style
stil_linii = {'rd:', 'r*:', 'bd:', 'b*:'} ;

titleStr = {'CrCL < 30'; '30<= CrCL<50'; '50<= CrCL<70'; 'CrCL >70'};

figura = figure;
figura.Color = 'w'

for CrCL_grupa = 1:4 % Grupele de rata de creatinina

    hax2(CrCL_grupa) = subplot(2,2, CrCL_grupa);
    title( titleStr{ CrCL_grupa } ) ;
    ylabel('Prob(cfu_logaritm10< 0)' ) ;
    xlabel('Time (ore)' ) ;

end

set(hax2, 'XTick' , 0:48:336 , ...
        'XTickLabel' , 0:48:336 , ...
        'Ylim' , [0 1] , ...
        'Xlim' , [0 336] , ...
        'NextPlot' , 'add' , ...
        'Box' , 'on' );

% Rezultate pe grupe plotare
for j = 1: nr_grupedoze

    grupaCrCl(:, 1) = CrCL(:,j) < 30 ;
    grupaCrCl(:, 2) = CrCL(:,j) >= 30 & CrCL(:,j) < 50 ;
    grupaCrCl(:, 3) = CrCL(:,j) >= 50 & CrCL(:,j) < 70 ;
    grupaCrCl(:, 4) = CrCL(:,j) >= 70 ;

    for i = 1:4

        % Calcul probabilitate
        Probabilitate= sum( ( cfu_logaritm10{j}(:, grupaCrCl(:, i)) < 0) , 2 )/sum(grupaCrCl(:,i));

        % Plot
        plot(hax2(i), timp_maxim, Probabilitate , stil_linii{j}, 'MarkerSize', 8)
    end

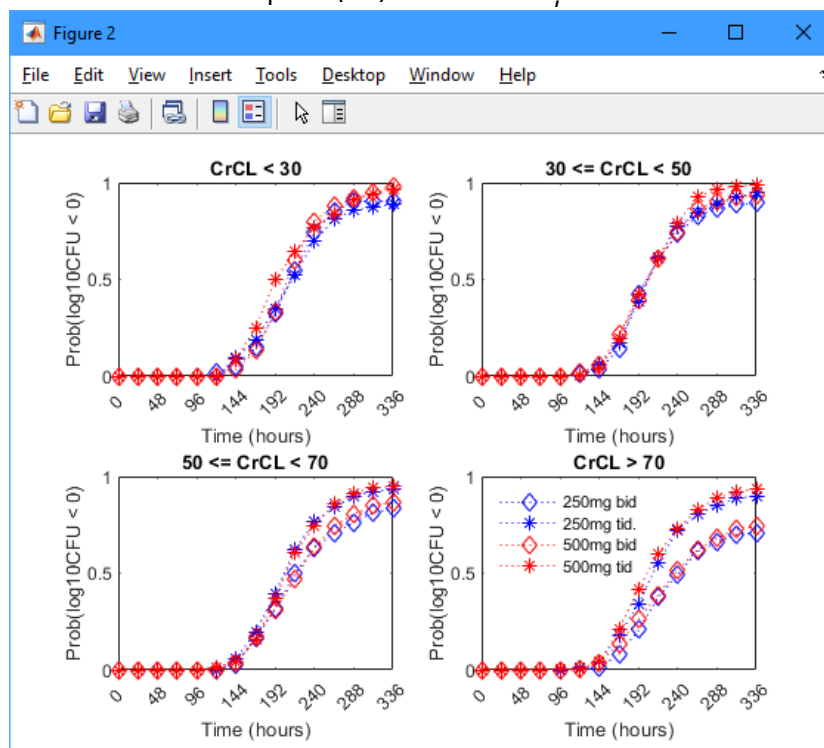
end

legend(hax2(4), {'250mg bid', '250mg tid.', '500mg bid', '500mg tid'})
legend location NorthWest
legend boxoff

linkaxes(hax2)
```

Figură 3.2.4.1 Implementare efect funcție renală

Din punct de vedere al cantității de dozaj, dozele de 250mg au fost evidențiate cu culoarea albastru în timp ce dozele de 500mg (Figura 3.2.4.2). Din punct de vedere al frecvenței de dozare, dozele administrate de două ori pe zi (bid) sunt evidențiate cu simbol de formă diamant în timp ce dozele de administrate de trei ori pe zi (tid) sunt evidențiate cu simbol de formă stea.



Figură 3.2.4.2 Efectul funcției renale pentru model PK/PD cu model PK cu două compartimente

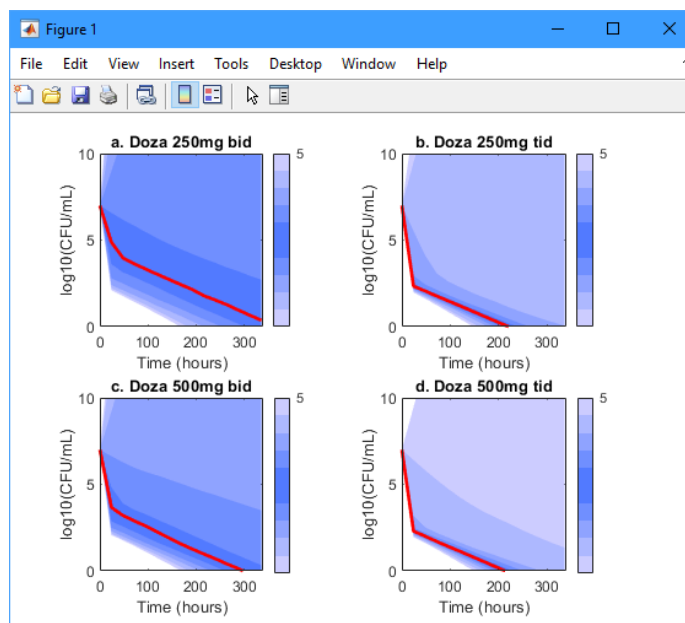
Din grafice se observă că pentru cele trei grupe ce prezintă disfuncție renală, nu există o diferență semnificativă între tipurile de dozaj, în timp ce graficul pentru grupa ce prezintă funcție renală normală, profilurile de eficacitate prezintă diferențe semnificative. În cazul grupei cu o funcție renală normală dozele administrate cu o frecvență mai mare prezintă o eficiență mai mare din punct de vedere al funcției renale față de dozele cu o frecvență mai mică. Acest lucru ne prezintă cu ideea ca pentru pacienții ce prezintă funcție renală este mai eficientă o dozare mai frecventă în timp ce pentru pacienții ce prezintă disfuncție renală o doză mai puțin frecventă sau mai mică că și cantitate produce rezultate similare ca și o doză cu frecvență mai mare sau cantitate mai mare.

Toate aceste rezultate au fost simulate pentru modelul PK/PD ce conține două compartimente pentru modelul PK.

### 3.3 REZULTATE SIMULARE

Pentru a reprezenta rezultate pentru modelele cu un singur compartiment sau trei vom introduce în cod parametrii necesari pentru fiecare caz. Rezultatele simulărilor pentru modelele cu un singur compartiment, trei compartimente se vor putea regăsi în Figura 3.3.1, respectiv Figura 3.3.2.

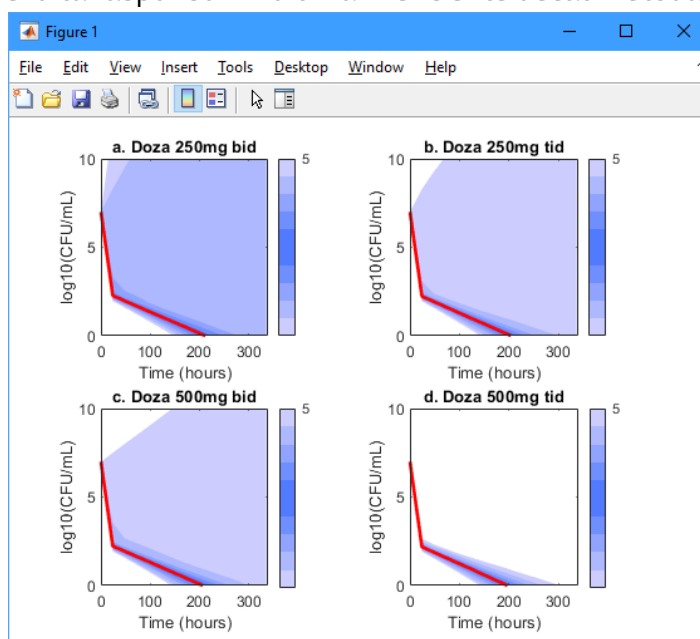




Figură 3.3.1 Simulare Monte Carlo pentru model PK/PD cu model PK cu un compartiment

În cazul modelului PK/PD cu modelul PK cu un singur compartiment se poate observa că este mult mai ineficient. Majoritatea dozelor prezintă un timp de eradicare a bacteriilor mai întârziat față de modelul prezentat în figura 3.2.3.3. Pentru doza de 250mg administrată de două ori pe zi mediana ne arată că eradicarea bacteriilor nu este completă în perioada impusă. Această ineficiență se observă în mod accentuat în cazul dozei de 500mg administrată de trei ori pe zi.

În cazul modelului PK/PD cu model PK cu două compartimente toate nivelele de CFU în cadrul pacienților respectau condiția de timp impusă spre deosebire de cazul prezentat în figura 3.2.3.3, unde există nivelele în care nu se respectă condiția de timp impusă. Din toate acestea se poate spune că deși modelul PK/PD cu modelul PK cu un singur compartiment este mai ușor de implementat acesta rezultă răspunsuri mult mai ineficiente decât metoda prezentată anterior.

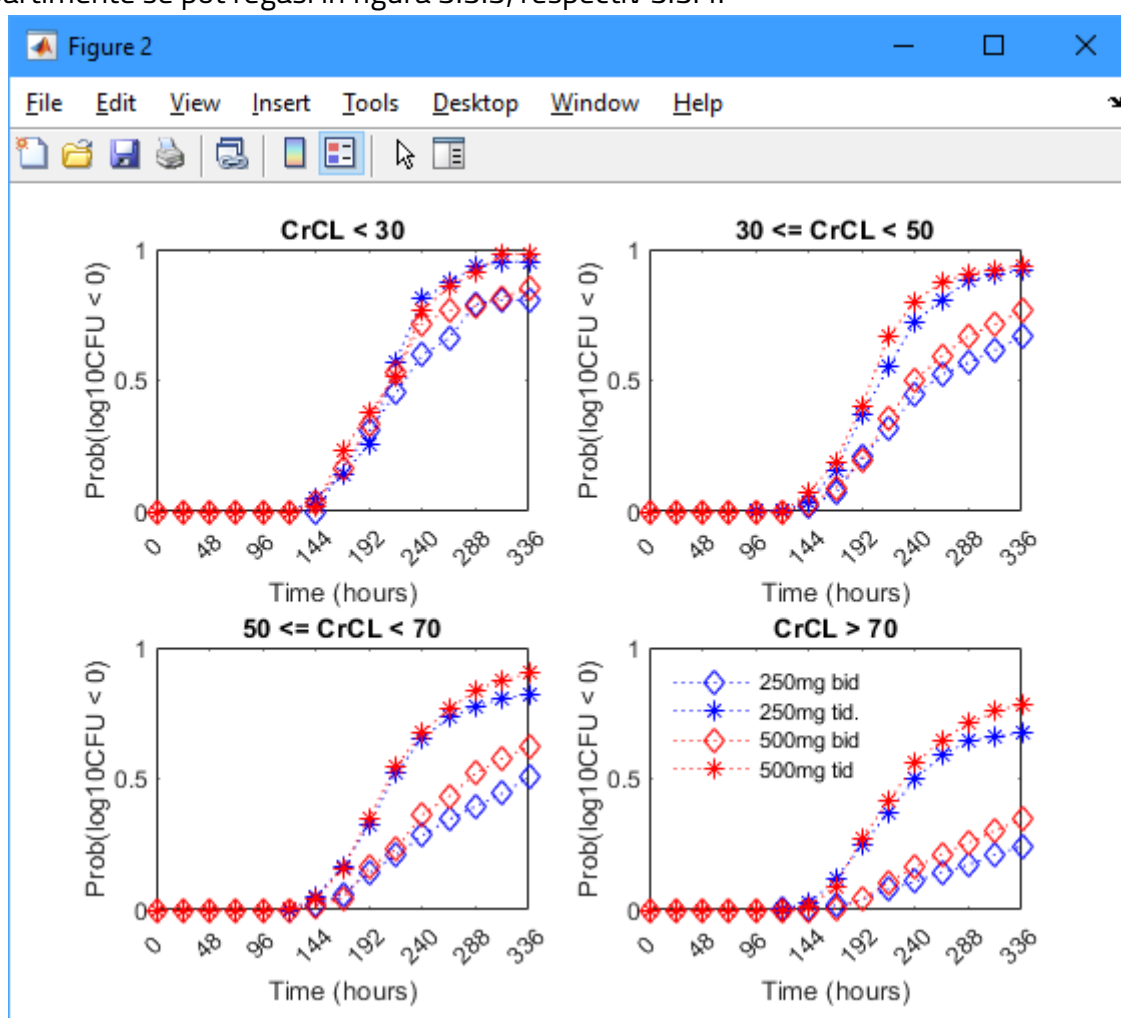


Figură 3.3.2 Simulare Monte Carlo pentru model PK/PD cu model PK cu trei compartimente

În cazul modelului PK/PD cu model PK cu trei compartimente se poate observa că mediana respectă condiția impusă. Deși această metodă prezintă mai multe nivele de CFU ce respectă condiția impusă, se poate vedea că medianele prezente în figura 3.2.3.3 nu prezintă diferențe majore față de medianele prezente în figura 3.3.2. Un lucru de notat este acela că în cazul dozei de 500mg administrată de trei ori pe zi majoritatea nivelelor de CFU încep în aceeași formă ca mediana.

În toate modelele PK/PD prezentate, un compartiment, două compartimente, trei compartimente se observă că o doză administrată cu o frecvență mai ridicată și o cantitate mai scăzută produce rezultate mai bune decât o doză administrată cu o frecvență mai scăzută și o cantitate mai mare.

Rezultatele efectului funcției renale pentru modelele cu un singur compartiment, trei compartimente se pot regăsi în figura 3.3.3, respectiv 3.3.4.

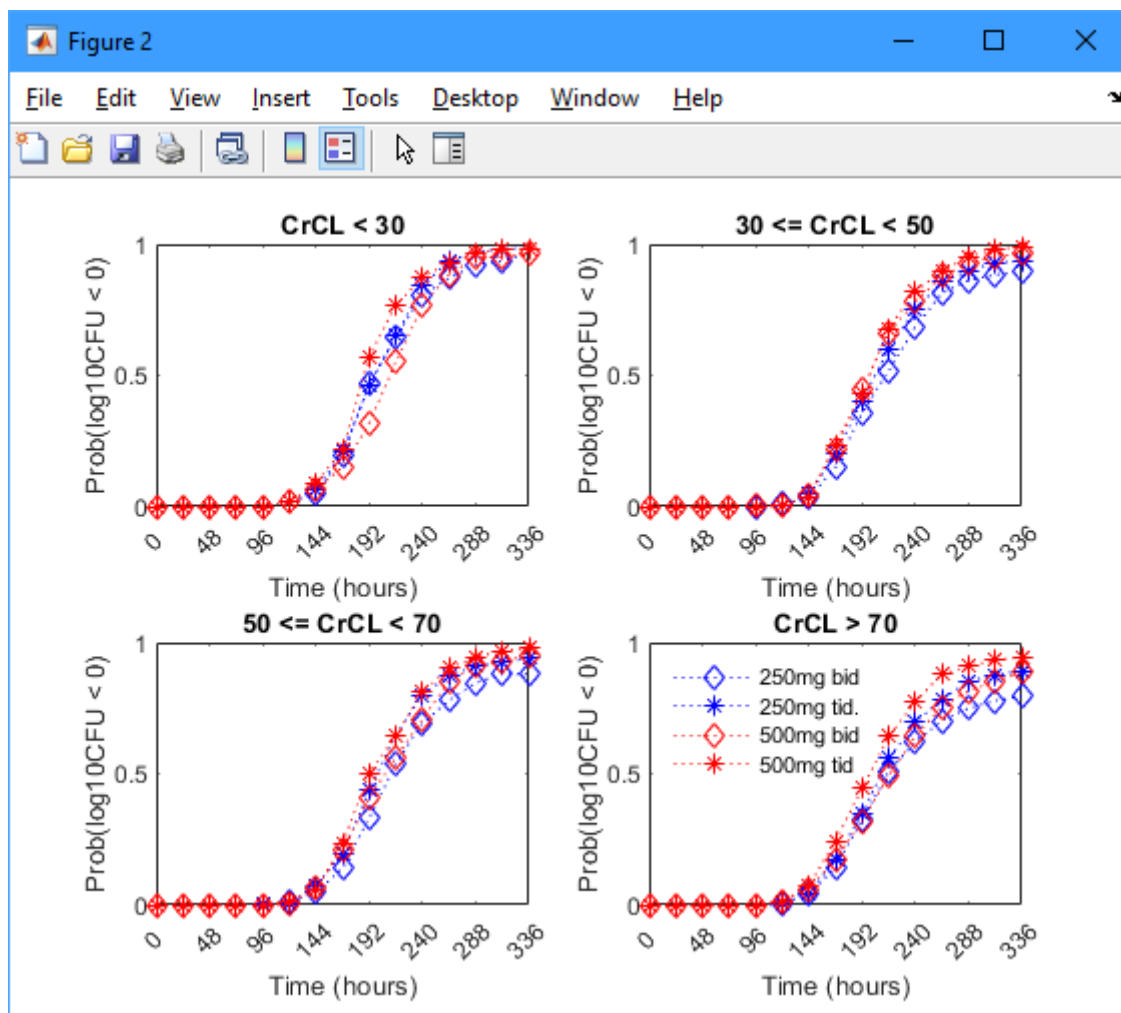


Figură 3.3.3 Efectul funcției renale pentru model PK/PD cu model PK cu un compartiment

Din punct de vedere al efectului renal, cazul cu un singur compartiment pentru modelul PK/PD prezintă diferențe semnificative față de modelul prezentat în figura 3.2.4.2. Persoanele cu o funcție renală normală ( $CrCL \geq 70$ ) se poate observa că dozele administrate cu o frecvență mai mare prezintă o eficiență mult mai mare din punct de vedere al funcției renale față de dozele cu

o frecvență mai mică. Diferența între modelele cu un singur compartiment și modelele cu două compartimente se poate observa în cazurile pacienților cu prezintă o disfuncție renală.

Față de modelele cu două compartimente unde la pacienții cu disfuncție renală nu existau diferențe semnificative între metodele de dozare, în cazul modelelor cu un compartiment indiferent de funcția renală a pacientului metoda de dozare optimă este aceea cu o frecvență ridicată.



Figură 3.3.4 Efectul funcției renale pentru model PK/PD cu model PK cu trei compartiment

Din punct de vedere al efectului renal, cazul cu un trei compartimente pentru modelul PK/PD prezintă diferențe semnificative față de modelul prezentat în figura 3.2.4.2. Deși cel mai optim răspuns este prezentat de cazul metodelor de dozare cu o frecvență mai ridicată, în cazul modelelor cu trei compartimente diferența între metodele de dozare nu este semnificativă. Acest lucru ne arată că deși pacientul se află în grupul celor cu funcție renală normală, din punct de vedere al funcției renale oricare din cele 4 metode de dozare este acceptabilă.

## 4 REALIZAREA APLICATIEI DE STABILIRE A DOZEI OPTIME

---

### Simulatorul din AppDesigner

#### Implementarea interfeței de stabilire a dozei optime

---

### 4.1 SIMULATORUL DIN APPDESIGNER

GUIs (Graphical User Interfaces) cunoscute și sub denumirea de aplicații, oferă un control prin puncte și click al aplicațiilor software, eliminând necesitatea ca alții să învețe un limbaj sau comenzi pentru a rula aplicația. Acest control prin puncte și click asupra click-ului utilizatorului se referă la faptul că programatorul știe exact în ce locații s-a dat click și ce acțiuni sunt trebuie chemate [12].

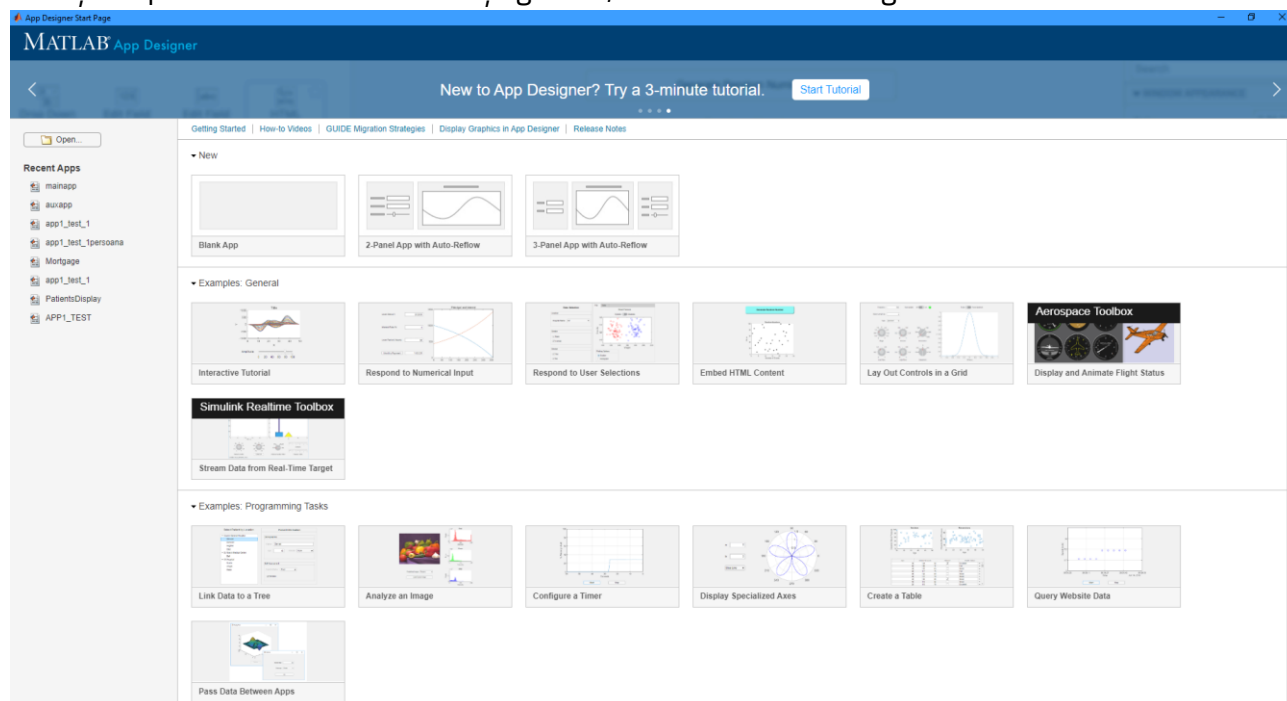
Există trei modalități prin care se poate crea o aplicație Matlab:

- Convertirea unui script într-o aplicație: folosit în cazul în care se dorește partajarea unui script cu colegii în care aceștia trebuie să aibă dreptul de a modifica anumite variabile folosind niște controale interactive.
- Crearea de aplicații interactive: este recomandată această modalitate atunci când este necesară dezvoltarea unei aplicații mai complicate utilizând un mediu drag-and-drop pentru a construi interfața cu utilizatorul.
- Crearea de aplicații programatice: această modalitate se preferă în cazurile în care programatorul dorește să scrie el cod pentru dezvoltarea interfeței cu utilizatorul.

Pentru a fi ușor de înțeles și ușor de utilizat, simulatorul a fost creat folosind MATLAB AppDesigner deoarece „App Designer permite crearea de aplicații profesionale fără a fi nevoie să fii un dezvoltator software profesionist. Trage și plasează componente vizuale pentru a configura design-ul interfeței tale grafice (GUI) și utilizează editorul integrat pentru a programa rapid comportamentul acesteia.”[13].

Matlab App Designer este un „toolbox” grafic dezvoltat de Matlab, care îți permite să creezi aplicații interactive și prietenoase cu interfețe grafice personalizate. Prin intermediul acestei unelte, poți proiecta și aranja componentele interfeței grafice (GUI) prin simpla trăgare și plasare pe ecran.[13]. Acesta oferă posibilitatea de a defini comportamentul componentelor GUI prin scrierea de cod într-un editor integrat.

Cu ajutorul MATLAB App Designer se pot realiza următoarele lucruri: crearea de meniuri specifice, mărirea sau micșorarea dimensiunilor interfeței, modificarea aspectului paginii și a componentelor, alinierea acestora [13]. Aplicația MATLAB App Designer oferă o interfață ușor de înțeles pentru crearea de interfețe grafice, observându-se în figura 4.1.1



Figură 4.1.1 Interfață de start MATLAB App Designer

## 4.2 IMPLEMENTAREA INTERFEȚEI DE STABILIRE A DOZEI OPTIME

Scopul principal al acestei interfețe este acela de a oferi utilizatorului un mod ușor de vizualizare a efectelor pentru diferitele strategii de dozare a medicamentului. Utilizând această aplicație utilizatorul va putea alege strategia de dozare optimă pentru pacientul respectiv. De asemenea utilizatorul va putea observa și efectul strategiei de dozare pentru mai mulți pacienți.

### 4.2.1 Prezentarea generală a interfeței

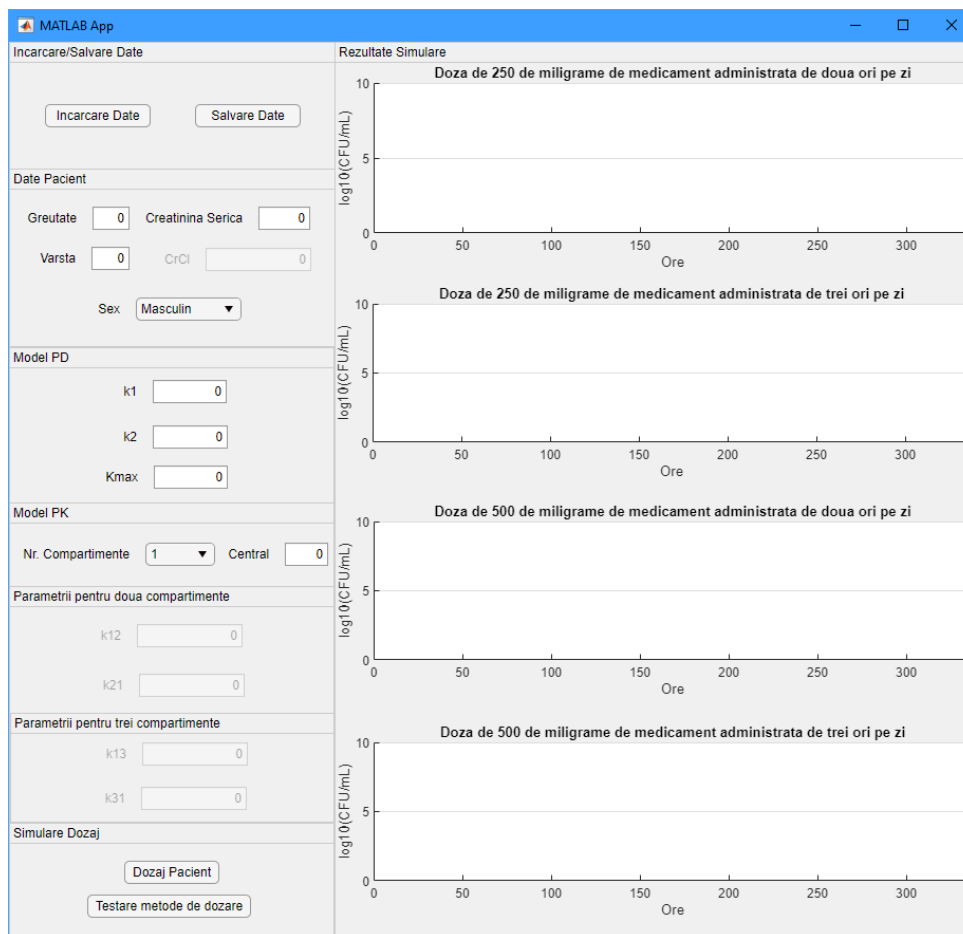
Lansarea în execuție a aplicației se realizează prin apăsarea programului din directorul fișierului în care se află. La lansarea aplicației utilizatorul este prezentat cu o interfață (figura 4.2.1.1), unde acesta poate să înceapă introducerea de date și simularea acestor pentru diverși pacienți.

Interfața prezintă șase panouri denumite sugestiv:

- Încarcare/Salvare Date: panou destinat butoanelor: "Încarcare Date" și "Salvare Date";
- Date Pacient: panou destinat introducerii valorilor pentru caracteristicile pacientului: greutate, vârstă, sex, creatinina serică. Acest panou prezintă și o metodă de a vedea valoarea ratei de eliminare a creatininei ( $CrCl$ ) bazat pe caracteristicile pacientului;
- Model PD: panou destinat introducerii valorilor specifice parametrilor modelului PD:  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $K_{max}$ ;
- Model PK: panou destinat alegerii numărului de compartimente și introducerii valorilor

specifice parametrilor modelului PK: *Central*,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{13}$ ,  $k_{31}$ .

- Simulare Dozaj: panou destinat butoanelor: "Dozaj Pacient", "Testare metode de dozare";
- Rezultate Simulare: panou destinat rezultatelor simulării pentru fiecare metodă de dozare.



Figură 4.2.1.1 Aplicația "Interfata\_Stabilire\_Dozza\_Optima"

La alegerea numărului de compartimente se va apela o funcție de callback (Anexa 1 Codul 1) și după se vor putea introduce valorile specifice parametrilor modelului PK ales. Pentru modelul PK cu un singur compartiment (figura 4.2.1.2), singurul parametru care trebuie introdus va fi *Central*.

Figură 4.2.1.2 Panou selecție un compartiment

Pentru modelul PK cu un două compartimente, reprezentat de figura 4.2.1.3, parametrii care trebuie introduși vor fi : *Central*,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ .

Figură 4.2.1.3 Panou selecție două compartimente

Pentru modelul PK cu un trei compartimente, reprezentat de figura 4.2.1.4, parametrii care trebuie introduși vor fi : *Central*,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{13}$ ,  $k_{31}$ .

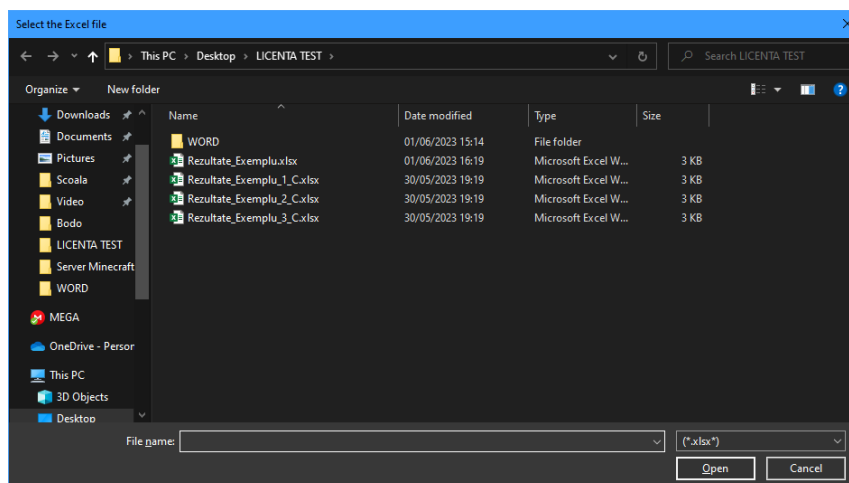
Figură 4.2.1.4 Panou selecție:trei compartimente

#### 4.2.2 Încărcare / Salvare date

Prin apăsarea butonelor de "Încărcare Date" sau "Salvare Date" (figura 4.2.2.1), utilizatorul va executa o funcție de callback specifică, (Anexa 1, Codul 2, respectiv Anexa 1, Codul 3).

Figură 4.2.2.1 Panou pentru incarcarea respectiv salvarea datelor

La apăsarea butonului "Încărcare Date" utilizatorul va fi trimis către o fereastră (figura 4.2.2.2), în care poate alege fișierul ce conține datele ce trebuie încărcate în aplicație.



Figură 4.2.2.2 Fereastră alegere fișier

Pentru a încărca datele fișierul trebuie să îndeplinească anumite condiții. Una din aceste condiții este aceea că fișierul ce conține datele trebuie să fie de tip Excel (.xlsx). O altă condiție este aceea că fișierul trebuie să conțină date despre parametrii modelului PK/PD precum și despre datele pacientului. Un model de fișier ce conține datele necesare este reprezentat în figura 4.2.2.3.

Sex	Varsta	Greutate	Creatinina_Serica	Nr_Compartimente	Central	k1	k2	Kmax	k12	k21	k13	k31
Masculin	70	50	0,78	1	7,64	0	0	3,5	0	0	0	0

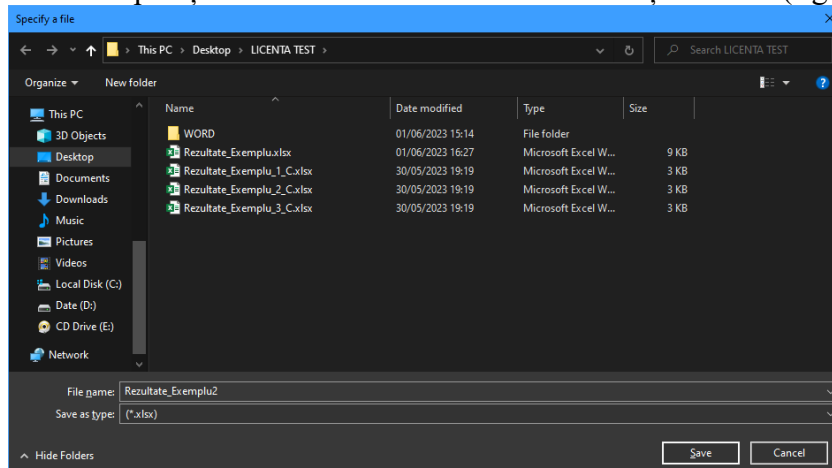
Figură 4.2.2.3 Fișier de date

Datele din fișierul Excel se vor încărca în interfață (figura 4.2.2.4).

Figură 4.2.2.4 Intefăță cu date din încărcate din fișier



Se poate realiza și operațiunea de salvare a datelor într-un fișier Excel (figura 4.2.2.5).



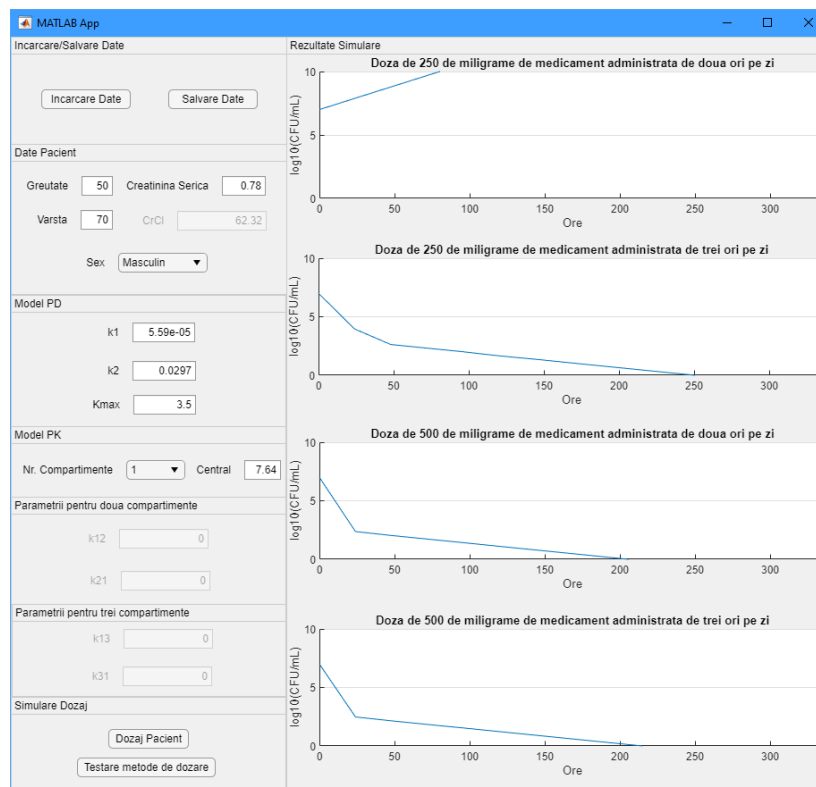
Figură 4.2.2.5 Fereastră salvare date

### 4.2.3 Rulare simulare

Pentru a porni simularea utilizatorul se va folosi de cele două butoane de simulare: "Dozaj Unic" și "Testare metode de dozare".

În momentul apăsării butonului de "Dozaj Pacient" întreaga interfață va deveni inactivă (figura 4.2.3.1). deoarece utilizatorul nu va avea voie să modifice datele în timpul rulării simulării. Prin apelarea funcției de callback, se vor trimite parametrii necesari modelului, setând valorile parametrilor specifici modelului PK/PD utilizând datele pacientului respectiv, (Anexa 1, Codul 4).

În această figura este ilustrat panoul "Rezultate Simulare" după ce simularea este completă. În această este reprezentat nivelul logaritmic de CFU al pacientului pe o durată de 336 ore sau 14 zile. În cazul de față rezultatele produse sunt asemănătoare între ele.



Figură 4.2.3.1 Rezultate simulare "Doza Pacient"

În momentul apăsării butonului de "Dozaj Pacient" întreaga interfață va deveni inactivă. Utilizatorul nu va avea voie să modifice datele în timpul rulării simulării. Prin apelarea funcției de callback , se vor trimite parametrii necesari modelului, setând valorile parametrilor specifici modelului PK/PD( Anexa 1, Codul 5). Diferența dintre butoanele de "Dozaj Pacient" și "Testare metode de dozare" este aceea ca pentru butonul "Dozaj Pacient" rezultatul simulării va corespunde datelor unui pacientului, în timp ce pentru butonul de "Testare metode de dozare" rezultatul simulării corespunde datelor a 1000 de pacienți cu date aleatorii. Pe lângă reprezentarea nivelului logaritmic de CFU este reprezentat și efectul funcției renale al modelului PK/PD ales, acestea regăsite ( Capitolul 2, figura 3.2.3.3 respectiv figura 3.2.4.2).

## 5 CONCLUZII

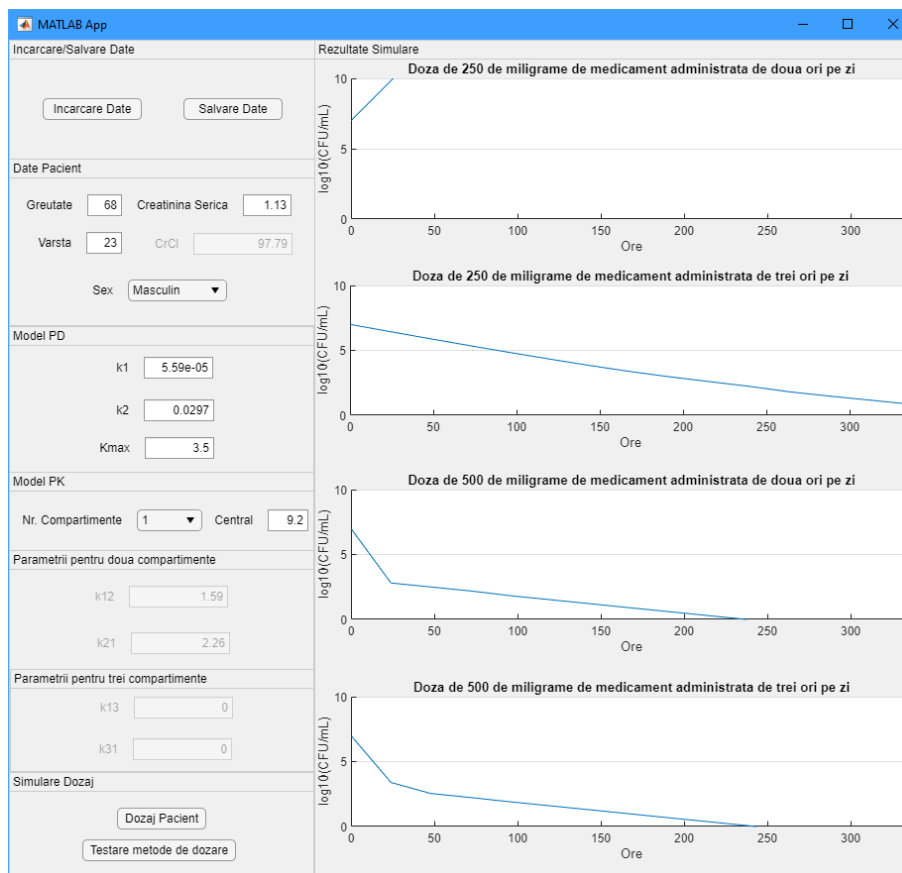
### Rezultate experimentale

### Direcții viitoare de dezvoltare

#### 5.1 REZULTATE EXPERIMENTALE

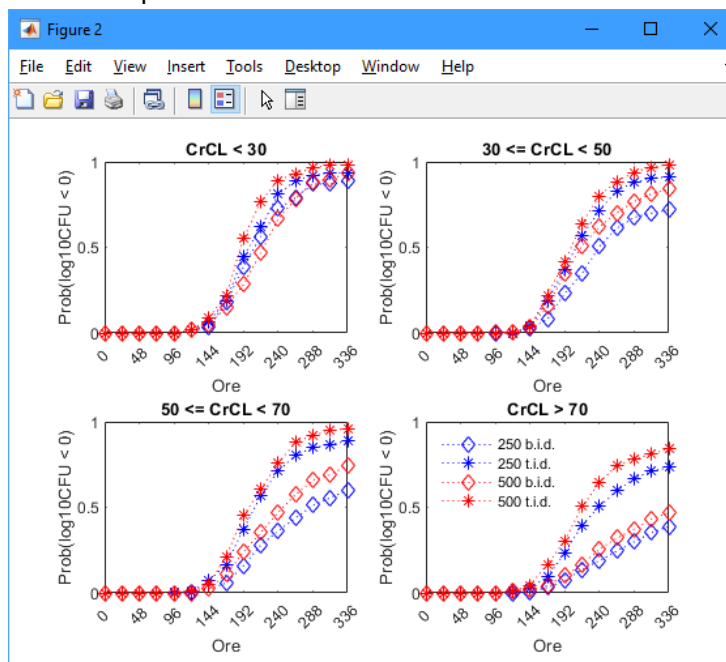
Prin modificarea extensivă a parametrilor prezenți s-au putut trage mai multe concluzii.

Una din aceasta este ca pentru un pacient mai tânăr, având o greutate și o rata de eliminare a creatininei serice normale cu un model PK/PD cu modelul PK cu un compartiment (figura 5.1.1), din punct de vedere al nivelelor de CFU al pacientului, prezintă rezultate nesatisfăcătoare pentru strategia de dozare de 250 de miligrame administrată de două ori pe zi sau 250 de miligrame administrată de trei ori zi.



Figură 5.1.1 Rezultate simulare pacient tânăr cu model PK cu un compartiment

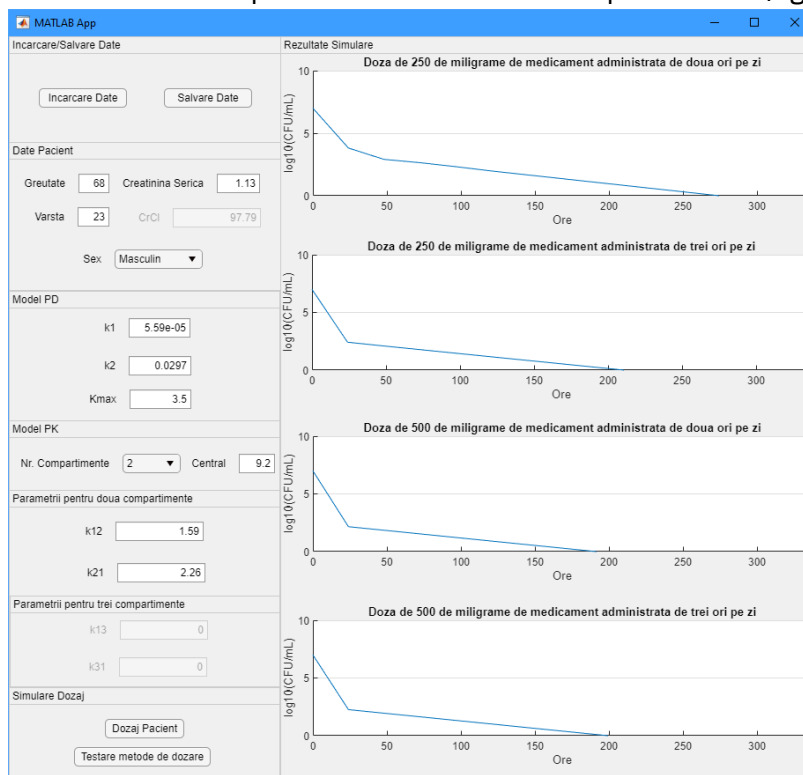
Din punct de vedere al funcției renale (figura 5.1.2), cum pacientul nu prezintă nici un tip de disfuncție renală, cele mai bune strategii de dozare sunt cea de 250 de miligrame și 500 de miligrame administrate de trei ori pe zi.



Figură 5.1.2 Rezultate simulare funcție renală pacient tânăr cu model PK cu un compartiment

Având în vedere funcția renală precum și nivelele de CFU ale pacientului, strategia optimă de dozare cu modelul PK/PD având un compartiment este aceea de 500 de miligrame administrată de trei ori pe zi.

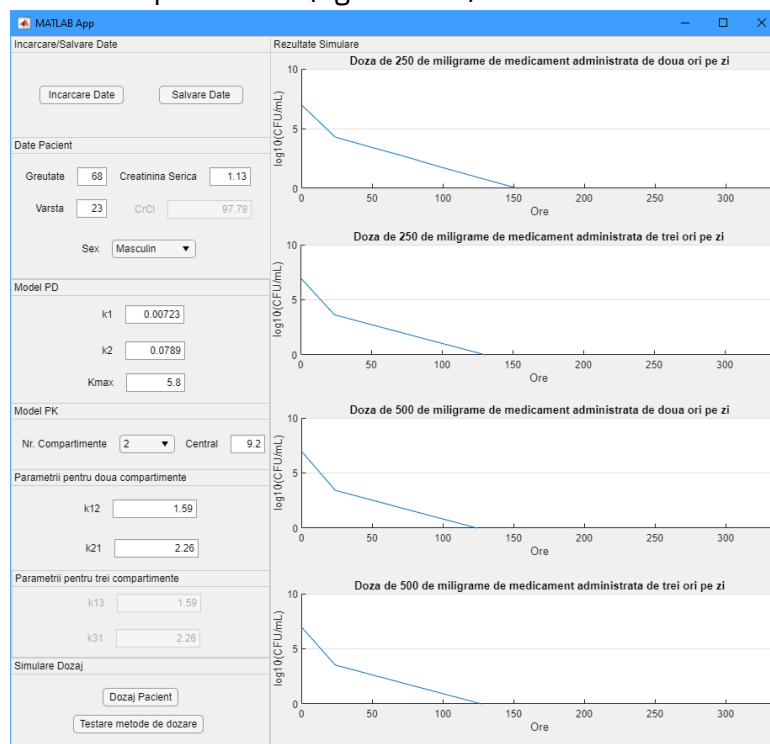
Dacă în schimb se dorește administrarea unei de 250 de miligrame pacientului utilizatorul va trebui să folosească un model PK ce prezintă două sau trei compartimente (figura 5.1.3).



Figură 5.1.3 Rezultate simulare pacient tânăr cu model PK cu două compartimente

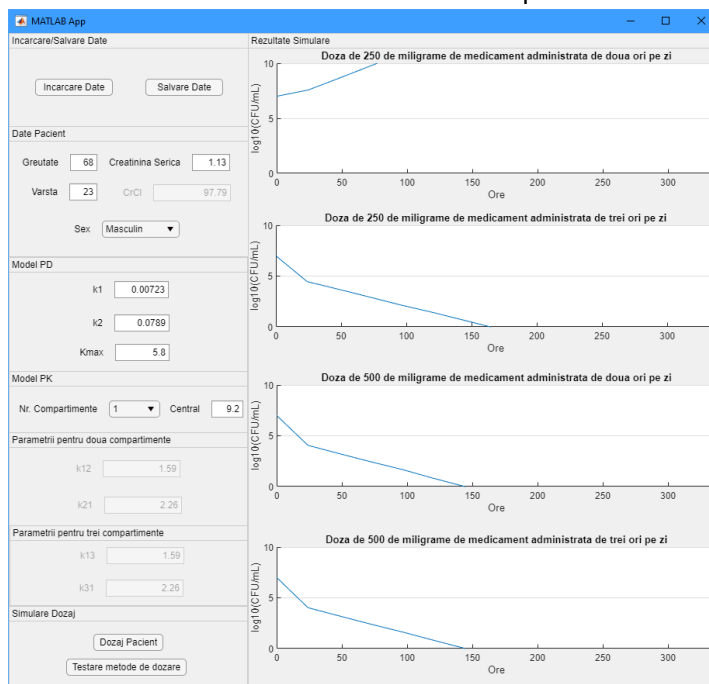
Se poate observa că folosind modelul PK, din punct de vedere al nivelelor de CFU, toate metodele de dozare prezintă rezultate satisfăcătoare.

Modificând parametrii modelului PD putem ajusta timpul în care niveletele de CFU ale pacientului ating rezultatul dorit. Continuând cu pacientul din exemplul anterior, dacă modificăm valoarea parametrilor modelului PD se pot observa rezultate mai performante din punct de vedere al nivelelor de CFU ale pacientului (figura 5.1.4).



Figură 5.1.4 Rezultate simulare cu parametrii PD modificați cu modelul PK cu două compartimente

Folosind modelul PK cu un singur compartiment cu parametrii PD modificați (figura 5.1.5) se pot observa rezultate mult mai satisfăcătoare decât cele prezentate în figura 5.1.1.



Figură 5.1.5 Rezultate simulare cu parametrii PD modificați cu modelul PK cu un singur compartiment

Deși metoda de dozare de 250 de miligrame administrată de două ori pe zi încă prezintă rezultate nesatisfăcătoare, se poate observa o îmbunătățire în celelalte metode de dozare.

## 5.2 DIRECȚII VIITOARE DE DEZVOLTARE

O direcție de dezvoltare pentru această aplicație este introducerea unei metode prin care utilizatorul poate vedea dozajul administrat pacientului pe o durată mai îndelungată de timp. Prin aceasta utilizatorul va putea vedea diferitele modele de metode de dozare care au fost administrate pacientului și efectul lor și va putea determina mai ușor modelul metodei optime de dozare.

O altă direcție de dezvoltare poate fi introducerea unui regulator. Deoarece parametrii pe baza cărora sunt simulate rezultatele ( $k_1$ ,  $k_2$ ,  $K_{max}$ ,  $Central$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{13}$ ,  $k_{31}$ , vârsta, creatinina serică, greutatea și sexul) variază în funcție de pacient, prin implementarea unui regulator este capabilă ajustarea acestora pentru fiecare pacient.

## 6 REZUMAT

---

Această lucrare prezintă modelarea și simularea strategiei de dozare a medicamentelor. Din clasa medicamentelor lucrarea de față se focusează pe prezentarea antibioticelor. Modelarea și simularea strategiei de dozare se dezvoltă prin folosirea modelelor PK/PD, modele ce joacă un rol principal în stabilirea dozei terapeutice optime de medicament administrate.

Modelele PK/PD au fost realizate în aplicația Simbiology oferită de Matlab. Lucrarea de față se axează pe utilizarea modelelor PK/PD având în vedere existența a mai multor tipuri de modele PK : cu un compartiment, cu două compartimente, cu trei compartimente.

În stabilirea dozei terapeutice optime, s-a ținut în special cont, de nivelele de CFU precum și de efectul funcției renale ale pacientului pentru fiecare tip de doză de medicament administrată. În sprijinul acestui lucru, s-au determinat simulări folosind mediul Matlab.

Pentru ca tema lucrării să fie mai ușor de înțeles, s-a realizat o interfață folosind aplicația AppDesigner din Matlab. Prin folosirea acestei interfețe, utilizatorul va putea să introducă parametrii modelului PK/PD precum și parametrii biologici ai pacientului astfel încât prin rularea și analizarea simulărilor, acesta va putea alege doza terapeutică optimă de medicament.

## 7 ABSTRACT

---

This paper presents the modeling and simulation of drug dosing strategy. From the class of medications, this paper focuses on presenting antibiotics. Modeling and simulation of dosing strategy are developed through the use of PK/PD models, which play a key role in determining the optimal therapeutic dose of administered medication.

The PK/PD models were developed in the Simbiology application provided by Matlab. This paper focuses on the use of PK/PD models, considering the existence of multiple types of PK models: one-compartment, two-compartment, and three-compartment models.

In determining the optimal therapeutic dose, particular attention was paid to the levels of CFU (colony-forming units) as well as the patient's renal function for each type of administered drug dose. To support this, simulations were conducted using the Matlab environment.

To make the topic of the paper easier to understand, an interface was created using the AppDesigner application in Matlab. By using this interface, the user will be able to input the parameters of the PK/PD model as well as the biological parameters of the patient. Through running and analyzing the simulations, the user can select the optimal therapeutic dose of the medication.



## 8 BIBLIOGRAFIE

---

- [1] Demissie Alemayehu, John Quinn, Jack Cook, Mark Kunkel, Charles A. Knirsch: *"A Paradigm Shift in Drug Development for Treatment of Rare Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens"*, Viewpoints, 2012, pp.562-567;
- [2] <https://ro.wikipedia.org/wiki/Farmacocinetic%C4%83>
- [3] <https://ro.wikipedia.org/wiki/Farmacodinamic%C4%83>
- [4] [https://en.wikipedia.org/wiki/PK/PD\\_model](https://en.wikipedia.org/wiki/PK/PD_model)
- [5] Chetan Rathi: *"Translational Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation in the Development of Spectinamides, a Novel Class of Anti-Tuberculosis Agents"*, UTHSC Digital Commons pp. 17-49;
- [6] Montain, M., Blanco, A., Bandoni, A.: *"Integrated Dynamic Physiological Model for Drug Infusion Simulation Studies"*, Industrial Engineering and Chemical Research, 2014, pp. 17267–17281;
- [7] Trang, M., Dudley, N., Bhavnani, S.: *"Use of Monte Carlo Simulation and Considerations for PK-PD Targets to Support Antibacterial Dose Selection"*, Current Opinion in Pharmacology, 2017, No. 36, pp. 107-113;
- [8] <https://www.mathworks.com/products/simbiology.html>
- [9] <https://ro.wikipedia.org/wiki/MATLAB>
- [10] <https://www.mathworks.com/help/simbio/ug/pk-pd-modeling-and-simulation-to-guide-dosing-strategy-for-antibiotics.html>
- [11] T. Katsube, Y. Yano, T. Wajima, Y. Yamano and M. Takano. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation to determine effective dosage regimens for doripenem. Journal of Pharmaceutical Sciences (2010) 99(5), 2483-91.
- [12] <https://uk.mathworks.com/discovery/matlab-gui.html>, Matlab GUI, Matlab & Simulink.
- [13] <https://www.mathworks.com/products/matlab/app-designer.html>

**DECLARAȚIE PRIVIND ORIGINALITATEA  
LUCRĂRII DE LICENȚĂ / PROIECTULUI DE DIPLOMĂ / DISERTAȚIEI**

UNIVERSITATEA TRANSILVANIA DIN BRAȘOV

FACULTATEA INGINERIE ELECTRICĂ ȘI ȘTIINȚA CALCULATOARELOR

PROGRAMUL DE STUDII ... Automatică și Informatică Aplicată..

NUMELE ȘI PRENUMELE.....Patrania Bogdan Andrei.....

PROMOȚIA.....2023.....

SESIUNEA .....IUNIE 2023.....

TEMA LUCRĂRII / PROIECTULUI/ DISERTAȚIEI

.....Modelarea și simularea strategiei de dozare a medicamentelor.....

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC ..... Conf. dr. ing. COMAN Simona

Declar pe propria răspundere că lucrarea de față este rezultatul muncii proprii, pe baza cercetărilor proprii și pe baza informațiilor obținute din surse care au fost citate și indicate conform normelor etice, în textul lucrării/proiectului, în note și în bibliografie.

Declar că nu s-a folosit în mod tacit sau ilegal munca altora și că nici o parte din teză/proiect nu încalcă drepturile de proprietate intelectuală ale altcuiva, persoană fizică sau juridică.

Declar că lucrarea/ proiectul nu a mai fost prezentat(ă) sub această formă vreunei instituții de învățământ superior în vederea obținerii unui grad sau titlu științific ori didactic.

În cazul constatării ulterioare a unor declarații false, voi suporta rigorile legii.

Data: 16.06.2023

Absolvent

Patrania Bogdan Andrei



## Codul utilizat în dezvoltarea simulatorului din MATLAB AppDesigner

### 1. Metoda de schimbare a numărului compartimentelor

```
% Value changed function: OrderDropDown
function OrderDropDownValueChanged(app, event)
    order = app.OrderDropDown.Value;
    switch order
        case '1'
            app.k12EditField.Enable = 'off';
            app.k12EditFieldLabel.Enable = 'off';
            app.k21EditField.Enable = 'off';
            app.k21EditFieldLabel.Enable = 'off';
            app.k13EditField.Enable = 'off';
            app.k13EditFieldLabel.Enable = 'off';
            app.k31EditField.Enable = 'off';
            app.k31EditFieldLabel.Enable = 'off';
        case '2'
            app.k12EditField.Enable = 'on';
            app.k12EditFieldLabel.Enable = 'on';
            app.k21EditField.Enable = 'on';
            app.k21EditFieldLabel.Enable = 'on';
            app.k13EditField.Enable = 'off';
            app.k13EditFieldLabel.Enable = 'off';
            app.k31EditField.Enable = 'off';
            app.k31EditFieldLabel.Enable = 'off';
        case '3'
            app.k12EditField.Enable = 'on';
            app.k12EditFieldLabel.Enable = 'on';
            app.k21EditField.Enable = 'on';
            app.k21EditFieldLabel.Enable = 'on';
            app.k13EditField.Enable = 'on';
            app.k13EditFieldLabel.Enable = 'on';
            app.k31EditField.Enable = 'on';
            app.k31EditFieldLabel.Enable = 'on';
    end
end
```

### 2. Metoda de încărcare date

```
% Button pushed function: IncarcareDateButton
function IncarcareDateButtonPushed(app, event)
    [file,filepath] = uigetfile({'*.xlsx*'}, 'Select the Excel file');
    filename = fullfile(filepath, file);
    t = readtable(filename);
    app.VarstaEditField.Value = t{1, "Varsta"};
    app.GreutateEditField.Value = t{1, "Greutate"};
    app.CreatininaSericaEditField.Value = t{1, "Creatinina_Serica"};
    app.k1EditField.Value = t{1, "k1"};
    app.k2EditField.Value = t{1, "k2"};
    app.KmaxEditField.Value = t{1, "Kmax"};
    app.CentralEditField.Value = t{1, "Central"};
    app.k12EditField.Value = t{1, "k12"};
    app.k21EditField.Value = t{1, "k21"};
    app.k13EditField.Value = t{1, "k13"};
    app.k31EditField.Value = t{1, "k31"};
    app.SexDropDown.Value = t{1, "Sex"};
    app.OrderDropDown.Value = t{1, "Nr_Compartimente"};
    order = app.OrderDropDown.Value;
    switch order
        case '2'
            app.k12EditField.Enable = 'on';
            app.k12EditFieldLabel.Enable = 'on';
            app.k21EditField.Enable = 'on';
            app.k21EditFieldLabel.Enable = 'on';
            app.k13EditField.Enable = 'off';
            app.k13EditFieldLabel.Enable = 'off';
            app.k31EditField.Enable = 'off';
            app.k31EditFieldLabel.Enable = 'off';
        case '3'
            app.k12EditField.Enable = 'on';
            app.k12EditFieldLabel.Enable = 'on';
            app.k21EditField.Enable = 'on';
            app.k21EditFieldLabel.Enable = 'on';
            app.k13EditField.Enable = 'on';
            app.k13EditFieldLabel.Enable = 'on';
    end
end
```

```

        app.k31EditField.Enable = 'on';
        app.k31EditFieldLabel.Enable = 'on';
    end
end

3. Metoda de salvare date
% Button pushed function: SalvareDateButton
function SalvareDateButtonPushed(app, event)
    k12 = app.k12EditField.Value;
    k21 = app.k21EditField.Value;
    k13 = app.k13EditField.Value;
    k31 = app.k31EditField.Value;
    k1 = app.k1EditField.Value;
    k2 = app.k2EditField.Value;
    Kmax = app.KmaxEditField.Value;
    Greutate = app.GreutateEditField.Value;
    Varsta = app.VarstaEditField.Value;
    Creatinina_Serica = app.CreatininaSericaEditField.Value;
    Central = app.CentralEditField.Value;
    Sex = string(app.SexDropDown.Value);
    order = app.OrderDropDown.Value;
    Nr_Compartimente = string(app.OrderDropDown.Value);

    switch order
        case '1'
            k12 = 0;
            k21 = 0;
            k13 = 0;
            k31 = 0;
        case '2'
            k13 = 0;
            k31 = 0;
    end

    Date_pacient = table(Sex, Varsta, Greutate, Creatinina_Serica, Nr_Compartimente,
Central, k1, k2, Kmax, k12, k21, k13, k31);
    % Get the name of the file that the user wants to save.
    startingFolder = pwd; % Or "c:\mydata" or wherever you want.
    defaultFileName = fullfile(startingFolder, '*.xlsx');
    [baseFileName, folder] = uiputfile(defaultFileName, 'Specify a file');
    if baseFileName == 0
        % User clicked the Cancel button.
        return;
    end
    % Get base file name, so we can ignore whatever extension they may have typed in.
    [~, baseFileNameNoExt, ~] = fileparts(baseFileName);
    fullFileName = fullfile(folder, [baseFileNameNoExt, '.xlsx']); % Force an
extension of .xlsx.
    % Now write the table to an Excel workbook.
    writetable(Date_pacient, fullFileName);

end

```

#### 4. Metoda de dozaj pacient

```

% Button pushed function: DozajPacietnButton
function DozajPacientButtonPushed(app, event)

%Clear plot
cla(app.BC250mgbidUIAxes);
cla(app.BC250mgtidUIAxes);
cla(app.BC500mgbidUIAxes);
cla(app.BC500mgtidUIAxes);

app.CentralEditField.Enable = 'off';
app.CentralEditFieldLabel.Enable = 'off';
app.k12EditField.Enable = 'off';
app.k12EditFieldLabel.Enable = 'off';
app.k21EditField.Enable = 'off';
app.k21EditFieldLabel.Enable = 'off';
app.k13EditField.Enable = 'off';
app.k13EditFieldLabel.Enable = 'off';
app.k31EditField.Enable = 'off';
app.k31EditFieldLabel.Enable = 'off';
app.KmaxEditField.Enable = 'off';
app.KmaxEditFieldLabel.Enable = 'off';
app.k1EditField.Enable = 'off';
app.k1EditFieldLabel.Enable = 'off';
app.k2EditField.Enable = 'off';
app.k2EditFieldLabel.Enable = 'off';

```

```

app.GreutateEditField.Enable = 'off';
app.GreutateEditFieldLabel.Enable = 'off';
app.VarstaEditField.Enable = 'off';
app.VarstaEditFieldLabel.Enable = 'off';
app.CreatininaSericaEditField.Enable = 'off';
app.CreatininaSericaEditFieldLabel.Enable = 'off';
app.DozaJButton.Enable = 'off';
app.OrderDropDown.Enable = 'off';
app.NrCompartimenteLabel.Enable = 'off';
app.SexDropDown.Enable = 'off';
app.SexLabel.Enable = 'off';
app.TestaremetodadedozaButton.Enable='off';
app.SalvareDateButton.Enable = 'off';
app.IncarcareDateButton.Enable = 'off';

pause(0.01);

%Incarcare date
order = app.OrderDropDown.Value;

switch order
    case '1'
        sbioloadproject('AntibacterialPKPD_OrdinZero.sbproj', 'm1') ;
    case '2'
        sbioloadproject('AntibacterialPKPD.sbproj', 'm1') ;
    case '3'
        sbioloadproject('AntibacterialPKPD_OrdinDoi.sbproj', 'm1') ;
end
% Doze

doseNames = {'250 mg bid', '250 mg tid', '500 mg bid', '500 mg tid'};

for iDoseGrp = 1:length(doseNames)

    doseRegimens(iDoseGrp) = sbioselect(m1, 'Name', doseNames{iDoseGrp}) ;

end

nPatients      = 1          ; % Numar pacienti in fiecare grupa de dozaJ
nDoseGrps      = 4          ; % Numar de grupe de dozaJ

k12_val = app.k12EditField.Value;
k21_val = app.k21EditField.Value;
k13_val = app.k13EditField.Value;
k31_val = app.k31EditField.Value;
k1_val = app.k1EditField.Value;
k2_val = app.k2EditField.Value;
Kmax_val = app.KmaxEditField.Value;
Wt_val = app.GreutateEditField.Value;
Age_val = app.VarstaEditField.Value;
Scr_val = app.CreatininaSericaEditField.Value;
Central_val = app.CentralEditField.Value;

% Date pacient
rng('default');
Wt      = [Wt_val,Wt_val,Wt_val,Wt_val] ; % kg
Age      = [Age_val, Age_val, Age_val, Age_val] ; % ani
Scr      = [Scr_val, Scr_val, Scr_val, Scr_val] ; % ml/minut

%Ecuatia Cockcroft-Gault
CrCL      = (140 - Age).*(Wt./(Scr*72)); % ml/minut

if(app.SexDropDown.Value == "Feminin")

    CrCL = CrCL * 0.85; % ml/minut

end

%Afisare CrCL
app.CrCLEditField.Value = CrCL(1);

%Date model PK/PD
Central = [Central_val, Central_val, Central_val, Central_val]; % litru

```

```

k12      = [k12_val,k12_val,k12_val,k12_val]      ; % 1/ora
k21      = [k21_val,k21_val,k21_val,k21_val]      ; % 1/ora
k13      = [k13_val,k13_val,k13_val,k13_val]      ; % 1/ora
k31      = [k31_val,k31_val,k31_val,k31_val]      ; % 1/ora

CL        = [1.07*CrCL + 45.6, 1.07*CrCL + 45.6, 1.07*CrCL + 45.6, 1.07*CrCL + 45.6]; %
ml/minut

k1        = [k1_val,k1_val,k1_val,k1_val]          ; % 1/ora
k2        = [k2_val,k2_val,k2_val,k2_val]          ; % 1/ora
Kmax      = [Kmax_val,Kmax_val,Kmax_val,Kmax_val]   ; % units: 1/ora

% Distribuția discretă a valorilor MIC (concentrația minimă inhibitoare)
micValue  = [0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32] ;
micFreq   = [ 5, 8, 9, 14, 7, 8, 9, 5, 2, 4 ] ;
MIC = nan(nPatients, nDoseGrps) ; % preallocate
for iDoseGrp = 1:nDoseGrps
    MIC(:, iDoseGrp) = randsample(micValue, nPatients, true, micFreq);
end

KC50 = [exp(-1.91 + 0.898*log(MIC)),exp(-1.91 + 0.898*log(MIC)),exp(-1.91 +
0.898*log(MIC)),exp(-1.91 + 0.898*log(MIC))] ; % units: microgram

% Simulare Setup
switch order
case '1'
    params      = {'Central', 'CL', 'k1', 'k2', 'Kmax', 'KC50'};
case '2'
    params      = {'Central', 'k12', 'k21', 'CL', 'k1', 'k2', 'Kmax', 'KC50'};
case '3'
    params      = {'Central', 'k12', 'k21', 'k13', 'k31', 'CL', 'k1', 'k2', 'Kmax',
'KC50'};
end

observables = {'[Bacterial Growth Model].Growing',...
'[Bacterial Growth Model].Resting'};

tempdose = sbiodose('dose');
tempdose.Target = 'Central.Drug';
tempdose.AmountUnits = 'milligram';
tempdose.TimeUnits = 'hour';
tempdose.DurationParameterName = 'TDose';

simfunc = createSimFunction(m1,params,observables,tempdose,'UseParallel',true);

phi = cell(1,nDoseGrps);

for i = 1:nDoseGrps
    switch order
    case '1'
        phi{i} = [Central(:,i), ...
        CL(:,i), k1(:,i), k2(:,i), ...
        Kmax(:,i), KC50(:,i)];
    case '2'
        phi{i} = [Central(:,i),k12(:,i),k21(:,i), ...
        CL(:,i), k1(:,i), k2(:,i), ...
        Kmax(:,i), KC50(:,i)];
    case '3'
        phi{i} = [Central(:,i),k12(:,i),k21(:,i),k13(:,i),k31(:,i), ...
        CL(:,i), k1(:,i), k2(:,i), ...
        Kmax(:,i), KC50(:,i)];
    end
end

% Cluster Computing

if isempty(gcp)
    parpool;
end

tObs      = 0:24:336      ; % ora
nTPoints  = length(tObs)  ; % numar puncte

% Simulare Monte Carlo pentru pacienti
cfu        = nan(nTPoints,nPatients);
log10CFU   = cell(1,nDoseGrps) ;

```

```

for i = 1:nDoseGrps
    disp(['Simulating group ', num2str(i), '...'])

    % Alegere doze
    doseTable = getTable(doseRegimens(i));

    % Simulare
    simdata = simfunc(phi{i}, [], doseTable, tObs);

    % Suma numarului de bacterii în crestere si repaus
    for j = 1:nPatients
        cfu(:,j) = sum(simdata(j).Data, 2);
    end
    % Salvare transformari in logaritmi pentru fiecare grupa de doza
    log10CFU{i} = log10(cfu);
end

% Salvare rezultate
log10CFU_250bid = log10CFU{1} ;
log10CFU_250tid = log10CFU{2} ;
log10CFU_500bid = log10CFU{3} ;
log10CFU_500tid = log10CFU{4} ;

%Convertire complex to double

log10CFU_250bid = real(log10CFU_250bid);
log10CFU_250tid = real(log10CFU_250tid);
log10CFU_500bid = real(log10CFU_500bid);
log10CFU_500tid = real(log10CFU_500tid);

%Terminare Cluster Computing
delete(gcf('nocreate'));

% Afisare evolutie in timp ale numarului de bacterii
n = numel(tObs);

for i = 1:n

    plot(app.BC250mgbidUIAxes, tObs(1:i), log10CFU_250bid(1:i));
    plot(app.BC250mgtidUIAxes, tObs(1:i), log10CFU_250tid(1:i));
    plot(app.BC500mgbidUIAxes, tObs(1:i), log10CFU_500bid(1:i));
    plot(app.BC500mgtidUIAxes, tObs(1:i), log10CFU_500tid(1:i));

    pause(0.5);

end

app.CentralEditField.Enable = 'on';
app.CentralEditFieldLabel.Enable = 'on';
app.KmaxEditField.Enable = 'on';
app.KmaxEditFieldLabel.Enable = 'on';
app.k1EditField.Enable = 'on';
app.k1EditFieldLabel.Enable = 'on';
app.k2EditField.Enable = 'on';
app.k2EditFieldLabel.Enable = 'on';
app.GreutateEditField.Enable = 'on';
app.GreutateEditFieldLabel.Enable = 'on';
app.VarstaEditField.Enable = 'on';
app.VarstaEditFieldLabel.Enable = 'on';
app.CreatininaSericaEditField.Enable = 'on';
app.CreatininaSericaEditFieldLabel.Enable = 'on';
app.DozaPacientButton.Enable = 'on';
app.OrderDropDown.Enable = 'on';
app.NrCompartimenteLabel.Enable = 'on';
app.SexDropDown.Enable = 'on';
app.SexLabel.Enable = 'on';
app.TestaremetodadedozareButton.Enable = 'on';
app.SalvareDateButton.Enable = 'on';
app.IncarcareDateButton.Enable = 'on';

switch order
    case '2'
        app.k12EditField.Enable = 'on';
        app.k12EditFieldLabel.Enable = 'on';
        app.k21EditField.Enable = 'on';
        app.k21EditFieldLabel.Enable = 'on';
        app.k13EditField.Enable = 'off';
        app.k13EditFieldLabel.Enable = 'off';

```

```

        app.k31EditField.Enable = 'off';
        app.k31EditFieldLabel.Enable = 'off';
    case '3'
        app.k12EditField.Enable = 'on';
        app.k12EditFieldLabel.Enable = 'on';
        app.k21EditField.Enable = 'on';
        app.k21EditFieldLabel.Enable = 'on';
        app.k13EditField.Enable = 'on';
        app.k13EditFieldLabel.Enable = 'on';
        app.k31EditField.Enable = 'on';
        app.k31EditFieldLabel.Enable = 'on';
    end
end
end

```

## 5. Metoda de testare a metodei de dozare

```

% Button pushed function: TestaremetodadedozareButton
function Testaremetodadedozare(app, event)

    app.CentralEditField.Enable = 'off';
    app.CentralEditFieldLabel.Enable = 'off';
    app.k12EditField.Enable = 'off';
    app.k12EditFieldLabel.Enable = 'off';
    app.k21EditField.Enable = 'off';
    app.k21EditFieldLabel.Enable = 'off';
    app.k13EditField.Enable = 'off';
    app.k13EditFieldLabel.Enable = 'off';
    app.k31EditField.Enable = 'off';
    app.k31EditFieldLabel.Enable = 'off';
    app.KmaxEditField.Enable = 'off';
    app.KmaxEditFieldLabel.Enable = 'off';
    app.k1EditField.Enable = 'off';
    app.k1EditFieldLabel.Enable = 'off';
    app.k2EditField.Enable = 'off';
    app.k2EditFieldLabel.Enable = 'off';
    app.GreutateEditField.Enable = 'off';
    app.GreutateEditFieldLabel.Enable = 'off';
    app.VarstaEditField.Enable = 'off';
    app.VarstaEditFieldLabel.Enable = 'off';
    app.CreatininaSericaEditField.Enable = 'off';
    app.CreatininaSericaEditFieldLabel.Enable = 'off';
    app.DozaJPatientButton.Enable = 'off';
    app.OrderDropDown.Enable = 'off';
    app.NrCompartimenteLabel.Enable = 'off';
    app.SexDropDown.Enable = 'off';
    app.SexLabel.Enable = 'off';
    app.Testaremetodadedozare.Enable = 'off';
    app.SalvareDateButton.Enable = 'off';
    app.IncarcareDateButton.Enable = 'off';

    pause(0.01)

    % Incarcare Model
    order = app.OrderDropDown.Value;
    switch order
        case '1'
            sbioloadproject('AntibacterialPKPD_OrdinZero.sbproj', 'm1') ;
        case '2'
            sbioloadproject('AntibacterialPKPD.sbproj', 'm1') ;
        case '3'
            sbioloadproject('AntibacterialPKPD_OrdinDoi.sbproj', 'm1') ;
    end
    % Doza

    doseNames = {'250 mg bid', '250 mg tid', '500 mg bid', '500 mg tid'};

    for iDoseGrp = 1:length(doseNames)

        doseRegimens(iDoseGrp) = sbioselect(m1, 'Name', doseNames{iDoseGrp}) ;

    end

    % Setup

    nPatients = 1000 ; % Numar pacienti in fiecare grupa de dozaj
    nDoseGrps = 4 ; % Numar de grupe de dozaj

```



```

mu      = @(m,v) log(m^2/sqrt(v+m^2));
sigma   = @(m,v) sqrt(log(v/m^2+1));
m       = @(typicalValue) typicalValue;
v       = @(typicalValue,CV) typicalValue^2*CV^2;

k12_val = app.k12EditField.Value;
k21_val = app.k21EditField.Value;
k13_val = app.k13EditField.Value;
k31_val = app.k31EditField.Value;
k1_val  = app.k1EditField.Value;
k2_val  = app.k2EditField.Value;
Kmax_val = app.KmaxEditField.Value;
Central_val = app.CentralEditField.Value;

% Date pacienti
rng('default');
Wt      = normrnd(51.6, 11.8, nPatients , nDoseGrps ) ; % kg
Age     = normrnd(71.8, 11.9, nPatients , nDoseGrps ) ; % ani
Scr_mu   = mu(m(0.78), v(0.78,0.328));
Scr_sigma = sigma(m(0.78), v(0.78,0.328));
Scr      = lognrnd(Scr_mu, Scr_sigma, nPatients , nDoseGrps ) ; % ml/minut

id       = 1:nPatients*nDoseGrps ;
idFemale = randsample(id , round(0.26*nDoseGrps*nPatients)) ; % 26% Femei

%Ecuația Cockcroft-Gault
CrCL      = (140 - Age).*Wt./(Scr*72) ; % ml/minut
CrCL(idFemale) = CrCL(idFemale)*0.85 ; % 0.85 pentru Femei

%Date model PK/PD
Central_mu   = mu(m(Central_val), v(Central_val,0.20));
Central_sigma = sigma(m(Central_val), v(Central_val,0.20));
k12_mu       = mu(m(k12_val), v(k12_val,0.20));
k12_sigma    = sigma(m(k12_val), v(k12_val,0.20));
k21_mu       = mu(m(k21_val), v(k21_val, 0.2));
k21_sigma    = sigma(m(k21_val), v(k21_val, 0.2));
k13_mu       = mu(m(k13_val), v(k13_val,0.20));
k13_sigma    = sigma(m(k13_val), v(k13_val,0.20));
k31_mu       = mu(m(k31_val), v(k31_val, 0.2));
k31_sigma    = sigma(m(k31_val), v(k31_val, 0.2));

Central = lognrnd(Central_mu , Central_sigma, nPatients , nDoseGrps); % litru
k12      = lognrnd(k12_mu, k12_sigma, nPatients , nDoseGrps) ; % 1/ora
k21      = lognrnd(k21_mu, k21_sigma, nPatients , nDoseGrps) ; % 1/ora
k13      = lognrnd(k13_mu, k13_sigma, nPatients , nDoseGrps) ; % 1/ora
k31      = lognrnd(k31_mu, k31_sigma, nPatients , nDoseGrps) ; % 1/ora

CL       = 1.07*CrCL + 45.6 + normrnd(0,22,nPatients,nDoseGrps); % ml/minut

k1_mu     = mu(m(k1_val), v(k1_val, 0.2));
k1_sigma  = sigma(m(k1_val), v(k1_val, 0.2));
k2_mu     = mu(m(k2_val), v(k2_val, 0.2));
k2_sigma  = sigma(m(k2_val), v(k2_val, 0.2));
Kmax_mu   = mu(m(Kmax_val), v(Kmax_val, 0.159));
Kmax_sigma = sigma(m(Kmax_val), v(Kmax_val, 0.159));

k1 = lognrnd(k1_mu, k1_sigma, nPatients , nDoseGrps) ; % 1/ora
k2 = lognrnd(k2_mu, k2_sigma, nPatients , nDoseGrps) ; % 1/ora
Kmax = lognrnd(Kmax_mu, Kmax_sigma, nPatients , nDoseGrps) ; % 1/ora

% Distribuția discretă a valorilor MIC (concentrația minimă inhibitorie)
micValue = [0.0625, 0.125, 0.25, 0.5 , 1 , 2 , 4 , 8 , 16 , 32 ] ;
micFreq  = [ 5 , 8 , 9 , 14 , 7 , 8 , 9 , 5 , 2 , 4 ] ;

MIC = nan(nPatients, nDoseGrps) ; % preallocate
for iDoseGrp = 1:nDoseGrps
    MIC(:, iDoseGrp) = randsample(micValue , nPatients, true , micFreq);
end

KC50 = exp(-1.91 + 0.898*log(MIC) + 1.06*randn(nPatients , nDoseGrps)) ; % units:
microgram

% Simulare Setup
switch order
case 'Zero'

```

```

        params      = {'Central', 'CL', 'k1', 'k2', 'Kmax', 'KC50'};
    case 'Unu'
        params      = {'Central', 'k12', 'k21', 'CL', 'k1', 'k2',
'Kmax', 'KC50'};
    case 'Doi'
        params      = {'Central', 'k12', 'k21', 'k13', 'k31', 'CL',
'k1', 'k2', 'Kmax', 'KC50'};
    end

    observables = {'[Bacterial Growth Model].Growing',...
        '[Bacterial Growth Model].Resting'};

    tempdose = sbiodose('dose');
    tempdose.Target = 'Central.Drug';
    tempdose.AmountUnits = 'milligram';
    tempdose.TimeUnits = 'hour';
    tempdose.DurationParameterName = 'TDose';

    simfunc = createSimFunction(m1,params,observables,tempdose,'UseParallel',true);

    phi = cell(1,nDoseGrps);

    for i = 1:nDoseGrps
        switch order
            case 'Zero'
                phi{i} = [Central(:,i), ...
                    CL(:,i), k1(:,i), k2(:,i), ...
                    Kmax(:,i), KC50(:,i)];
            case 'Unu'
                phi{i} = [Central(:,i),k12(:,i),k21(:,i), ...
                    CL(:,i), k1(:,i), k2(:,i), ...
                    Kmax(:,i), KC50(:,i)];
            case 'Doi'
                phi{i} = [Central(:,i),k12(:,i),k21(:,i),k13(:,i),k31(:,i), ...
                    CL(:,i), k1(:,i), k2(:,i), ...
                    Kmax(:,i), KC50(:,i)];
        end
    end

    % Cluster Computing

    if isempty(gcp)
        parpool;
    end

    tObs      = 0:24:336      ; % ore
    nTPoints  = length(tObs)  ; % numar de puncte

    % Simulare Monte Carlo pentru pacienti
    cfu        = nan(nTPoints,nPatients);
    log10CFU   = cell(1,nDoseGrps) ;

    for i = 1:nDoseGrps
        disp(['Simulating group ', num2str(i),'...'])

        %Alegere doze
        doseTable = getTable(doseRegimens(i));

        % Simulare
        simdata = simfunc(phi{i},[],doseTable,tObs);

        % Suma numarului de bacterii în crestere si repaus
        for j = 1:nPatients
            cfu(:,j) = sum(simdata(j).Data,2);
        end
        % Salvare transformari in logaritmi pentru fiecare grupa de doza
        log10CFU{i} = log10(cfu);
    end

    % Save rezultate
    log10CFU_250bid = log10CFU{1} ;
    log10CFU_250tid = log10CFU{2} ;
    log10CFU_500bid = log10CFU{3} ;
    log10CFU_500tid = log10CFU{4} ;

    %Convertire complex to double

```

```

log10CFU_250bid = real(log10CFU_250bid);
log10CFU_250tid = real(log10CFU_250tid);
log10CFU_500bid = real(log10CFU_500bid);
log10CFU_500tid = real(log10CFU_500tid);

%Terminare Cluster Computing
delete(gcf('nocreate'));

% Afisare evolutie in timp ale numarului de bacterii

hax1(1) = subplot(2,2,1);
plotCFUCount(tObs, log10CFU_250bid, 'a. Doza 250mg bid' )
hax1(2) = subplot(2,2,2);
plotCFUCount(tObs, log10CFU_250tid, 'b. Doza 250mg tid' )
hax1(3) = subplot(2,2,3);
plotCFUCount(tObs, log10CFU_500bid, 'c. Doza 500mg bid' )
hax1(4) = subplot(2,2,4);
plotCFUCount(tObs, log10CFU_500tid, 'd. Doza 500mg tid' )
linkaxes(hax1);

%Efectul functiei renale

% Preallocate
idCrCLGrp = false(nPatients, nDoseGrps) ;

% Line Style
ls = {'bd:', 'b*:', 'rd:', 'r*:'} ;

titleStr = {'CrCL < 30' , ...
            '30 <= CrCL < 50' , ...
            '50 <= CrCL < 70' , ...
            'CrCL > 70' };

f = figure;
f.Color = 'w';

for iCrCLGrp = 1:4 % Grupele de rata de creatinina

    hax2(iCrCLGrp) = subplot(2,2, iCrCLGrp) ;
    title( titleStr{iCrCLGrp} ) ;
    ylabel('Prob(log10CFU < 0)' ) ;
    xlabel('Ore' ) ;

end

set(hax2, 'XTick' , 0:48:336 , ...
        'XTickLabel' , 0:48:336 , ...
        'Ylim' , [0 1] , ...
        'Xlim' , [0 336] , ...
        'NextPlot' , 'add' , ...
        'Box' , 'on' );

% Plot rezultate pe grupe
for iDoseGrp = 1:nDoseGrps

    % Extract indices for renal function
    idCrCLGrp(:, 1) = CrCL(:,iDoseGrp) < 30 ;
    idCrCLGrp(:, 2) = CrCL(:,iDoseGrp) >= 30 & CrCL(:,iDoseGrp) < 50 ;
    idCrCLGrp(:, 3) = CrCL(:,iDoseGrp) >= 50 & CrCL(:,iDoseGrp) < 70 ;
    idCrCLGrp(:, 4) = CrCL(:,iDoseGrp) >= 70 ;

    for iCrCLGrp = 1:4 % Creatinine Clearance Groups

        % Calcul probabilitate
        Pr = sum( ( log10CFU{iDoseGrp}(:, idCrCLGrp(:, iCrCLGrp))' ) < 0 ) , 2
    )/sum(idCrCLGrp(:,iCrCLGrp)) ;

        % Plot
        plot(hax2(iCrCLGrp), tObs, Pr , ls{iDoseGrp}, 'MarkerSize', 7)
    end

end

legend(hax2(4), {'250 b.i.d.', '250 t.i.d.', '500 b.i.d.', '500 t.i.d.'} )
legend location NorthWest
legend boxoff

linkaxes(hax2)

```

```

app.CentralEditField.Enable = 'on';
app.CentralEditFieldLabel.Enable = 'on';
app.KmaxEditField.Enable = 'on';
app.KmaxEditFieldLabel.Enable = 'on';
app.k1EditField.Enable = 'on';
app.k1EditFieldLabel.Enable = 'on';
app.k2EditField.Enable = 'on';
app.k2EditFieldLabel.Enable = 'on';
app.GreutateEditField.Enable = 'on';
app.GreutateEditFieldLabel.Enable = 'on';
app.VarstaEditField.Enable = 'on';
app.VarstaEditFieldLabel.Enable = 'on';
app.CreatininaSericaEditField.Enable = 'on';
app.CreatininaSericaEditFieldLabel.Enable = 'on';
app.DozaJPatientButton.Enable = 'on';
app.OrderDropDown.Enable = 'on';
app.NrCompartimenteLabel.Enable = 'on';
app.SexDropDown.Enable = 'on';
app.SexLabel.Enable = 'on';
app.Testaremetodadedozare.Enable = 'on';
app.SalvareDateButton.Enable = 'on';
app.IncarcareDateButton.Enable = 'on';

switch order
case '2'
    app.k12EditField.Enable = 'on';
    app.k12EditFieldLabel.Enable = 'on';
    app.k21EditField.Enable = 'on';
    app.k21EditFieldLabel.Enable = 'on';
    app.k13EditField.Enable = 'off';
    app.k13EditFieldLabel.Enable = 'off';
    app.k31EditField.Enable = 'off';
    app.k31EditFieldLabel.Enable = 'off';
case '3'
    app.k12EditField.Enable = 'on';
    app.k12EditFieldLabel.Enable = 'on';
    app.k21EditField.Enable = 'on';
    app.k21EditFieldLabel.Enable = 'on';
    app.k13EditField.Enable = 'on';
    app.k13EditFieldLabel.Enable = 'on';
    app.k31EditField.Enable = 'on';
    app.k31EditFieldLabel.Enable = 'on';
end
end
end

```