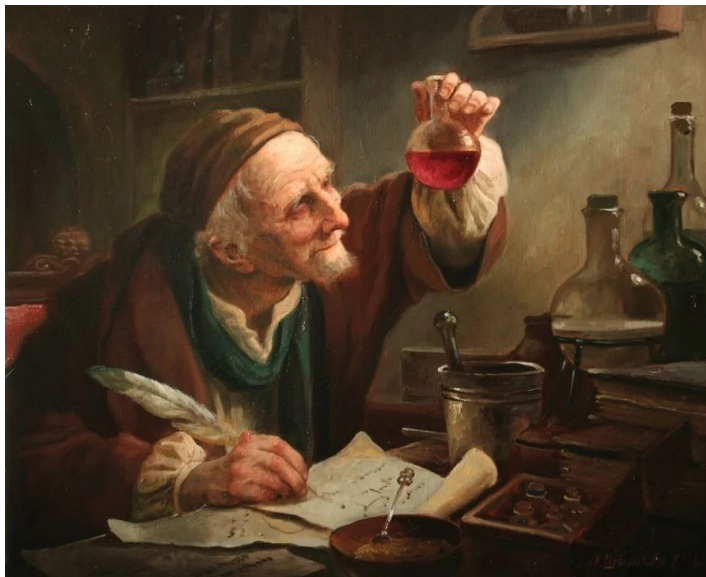


Инструментальная модель дозирования для работ по созданию лекарственных препаратов.



Моделирование представляет собой третье направление, после экспериментирования и анализа, в эффективной работе по созданию лекарственных препаратов. Оно существенно расширяет комбинаторные возможности исследователя при инновационных разработках. При продолжительных экспериментах моделирование позволяет ускорить момент получения результатов и сузить круг исследуемых вариантов.

Инструментальная модель дозирования позволяет без дополнительной подготовки использовать данное средство при практической работе по созданию лекарственных препаратов.

Ограниченное применение моделирования связано с недостаточной технологичностью при практическом использовании. Далее рассматривается модель дозирования, основанная на работе Robert Palmer (<https://blog.wolfram.com/author/robert-palmer/>). Базовая модель дополнена новыми функциональными возможностями и интерфейсом, а также формализована как инструментальное средство.

Модель распределения препарата PK/PD разрабатывается для изучения его биологического эффекта, оцениваемому по степени изменения наиболее чувствительного маркера, который участвует в механизме реализации действия препарата.

Формирование модели основывается на описании характерных для вещества фармакокинетики (адсорбции, распределении и элиминации) и фармакодинамики (взаимосвязи между его концентрацией и влиянием на маркер).

С помощью модели PK/PD можно определить дозу, которая приведёт к минимальному биологическому эффекту (МБЭ) препарата, а, следовательно, возможные начальные дозы препарата.

Представленная модель *drugTEST* основывается на следующем механизме действия: вещество *subAN* связывается с молекулами-мишени *target*, образуя комплекс *stCOM*.

Биомаркером служит **TO** (target occupancy): относительное количество *target*, связанных с *subAN*.

Настоящая модель построена с использованием компонентов **BioChem** библиотеки **SystemModeler**.

Модель включает два компартмента (с постоянным объёмом):

- *basic*-компартмент, где протекает основная реакция;
- *subsequent*-компартмент, участвующий в неспецифическом связывании или перераспределении препарата.

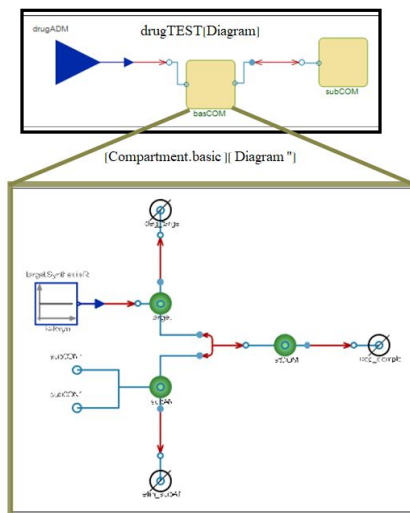


Диаграмма модели.

Для описания фармакокинетики *subAN* вводятся данные:

1. по скорости появления *subAN* в *basic* -компартменте;
2. по элиминации *subAN* путём прямого удаления и связывания мишенями с их последующей деградацией.

Фармакодинамика *subAN* описывается реакциями целевого синтеза, деградации и связывания *target*.

Особенности химических реакций (стехиометрические коэффициенты, скорости), концентрации субстратов и реагентов задаются через вводимые зависимые и независимые параметры.

В настоящей модели скорости реакций описываются параметрами, вводимыми пользователем, в том числе:

- kel* для реакции *subAN*->*elim_subAN*;
- kint* для реакции *stBIN*->*deg_complex*;
- k_{syn}* для реакции синтеза *target*;
- kdeg* для реакции *target*->*deg_target*.

Рассмотрим, как работает модель. Для упрощения представления модели предположим, что основная реакция связывания действующего вещества с молекулами-мишенями происходит в плазме крови.

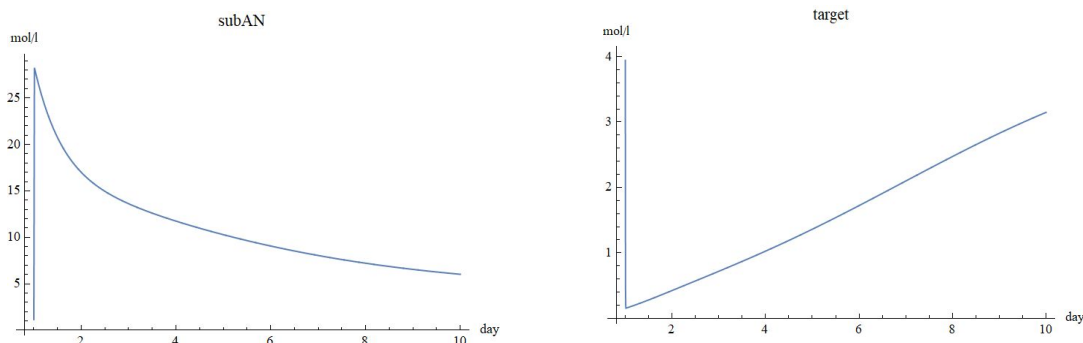
Сформируем **входной сигнал**. Понятно, что скорость появления *subAN* в *basic*-компарimente зависит от общей дозы препарата (*dose*) и способа введения. Для внутривенного вливания устанавливаем время (*infusionT*). Тогда скорость появления препарата в плазме в течение периода инфузии будет составлять (*dose/infusionT*). Поэтому формируем входной сигнал, определяя кусочную функцию, имеющую значения *dose/infusionT* до *infusionT* мин и 0 в противном случае. Выберем конкретные данные и просимулируем модель.

```
dose = 20; (*20 мг*)
infusionT = 20 (*внутривенное вливание в течение 20 мин*);
inputSignal = Function[t, Piecewise[{{dose / infusionT, t <= infusionT}}, 0]];

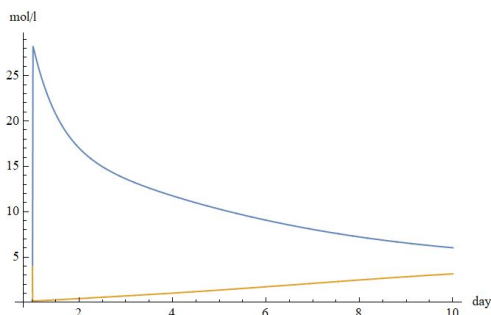
simT = 10 * 60 * 24; (*симулируем модель в течении 10 дней*)
drugTESTss = SystemModelSimulate[drugTEST, simT, <|"Inputs" -> {"drugADM" -> inputSignal}|>];
```

Рассмотрим динамику концентрации вещества и мишени в плазме.

```
subANConc = drugTESTss[{basCOM.subAN.c}, t]; (*динамика subAN*)
targetConc = drugTESTss[{basCOM.target.c}, t]; (*динамика target*)
ListLinePlot[Flatten[{{subANConc /. t -> #} & /@ Range[24 * 10 * 60]}]]
ListLinePlot[Flatten[{targetConc /. t -> #} & /@ Range[24 * 10 * 60]}]]
```



```
ListLinePlot[{Flatten[{{subANConc /. t -> #} & /@ Range[24 * 10 * 60]}, Flatten[{targetConc /. t -> #} & /@ Range[24 * 10 * 60]}]]
```

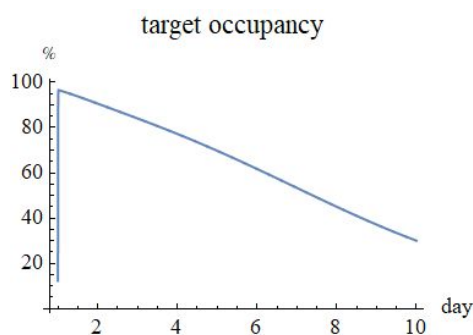


Из графиков видно, что концентрация вводимого препарата в плазме почти моментально достигает пика, затем снижается нелинейно в результате распределения и элиминации вещества. Концентрация свободных молекул-мишеней снижается, связываясь с веществом, а затем медленно возвращается к исходному уровню по мере уменьшения количества вещества.

Вычисление минимального биологического эффекта. В качестве МБЭ возьмём 10% *TO*. Тогда, определение рекомендованной начальной дозы состоит в поиске дозы *subAN*, которая даст 10% *TO*.

Оценим максимальную целевую загрузку в приведенном примере.

```
targetOCCUP[targetConc_] := (1 - targetConc / targetCONCbase) * 100
targetCONCbase = 4.5 (*максимальная концентрация молекул-мишеней, задана в модели*);
toDose1 = targetOCCUP[targetConc];
ListLinePlot[Flatten[(toDose1 /. t -> #) & /@ Range[24 * 10 * 60]]]
```



```
toDose1 = Flatten[(toDose1 /. t -> #) & /@ Range[24 * 10 * 60]];
FindMaximum[{Interpolation[toDose1][t], 1 <= t <= 60 * 24}, {t, 10}]
```

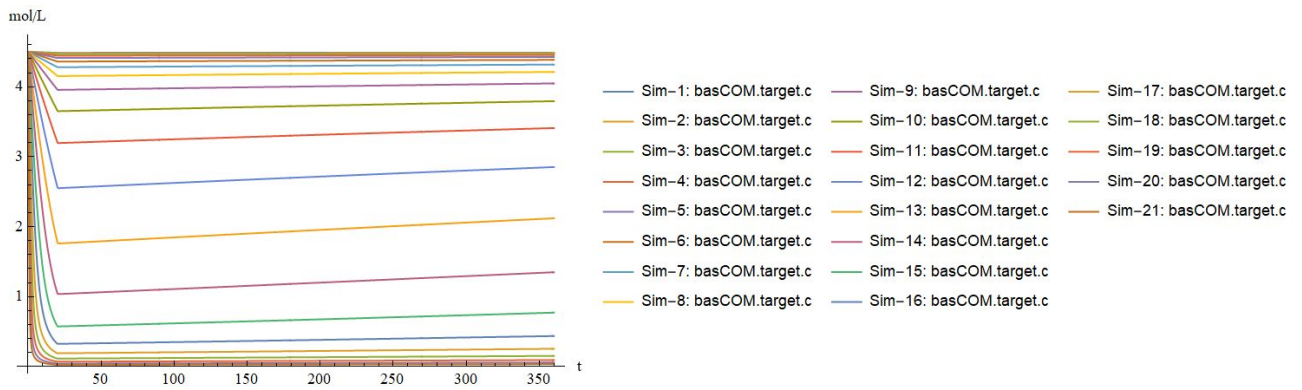
```
{96.5564, {t -> 22.3731}}
```

Максимальная целевая загрузка составляет почти 97%. Это намного выше заданных 10%, т.е. доза 20 мг слишком высока.

Подбор доз. Определим самую низкую концентрацию, при которой будет наблюдаться МБЭ, связанный с максимальной занятостью мишеней (с минимумом на графике). Для этого построим график зависимости максимальной *TO* от применяемых доз от 0 до 100 мг. Поскольку максимальный эффект наблюдается в первые часы применения, симулируем модель в течение 6 часов.

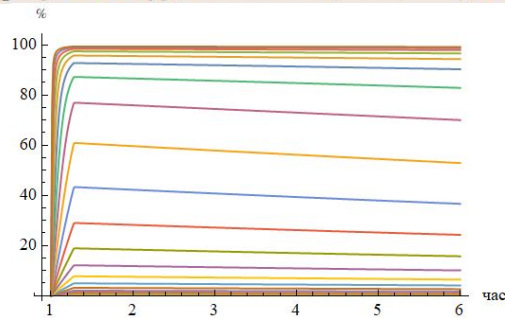
Создадим таблицу симуляций по каждой дозе.

```
mgDoses = Table[10^x, {x, -2, 2, 0.2}]; (*величина дозы через логарифмическую шкалу*)
infusionT = 20;
inputFunction[mgDose_] := Function[t, Piecewise[{{mgDose / infusionT, t < infusionT}, 0}]; (*функция скорости появления вещества в плазме*)
sT = 60 * 6; (*время симуляции - 6 часов*)
simDoses = ParallelTable[SystemModelSimulate[drugTEST, sT, <|"Inputs" -> {"drugADM" -> inputFunction[dose]}|>], {dose, mgDoses}];
systemModelPlot[simDoses, {"basCOM.target.c"}]
```



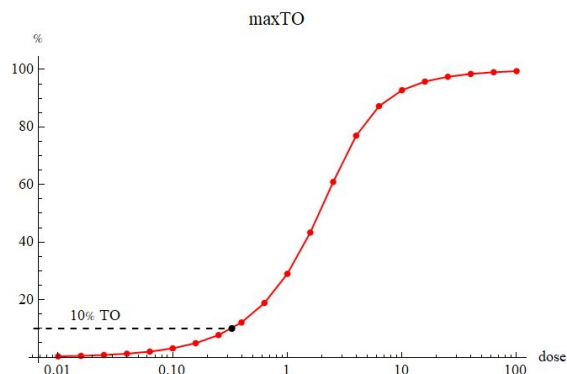
```
baselineTargetConc = 4.5 (*максимальная концентрация молекул-мишеней, задана в модели*);
```

```
ff[n_] := Module[{JJ1, JJ2, targetOccupancy},
  targetOccupancy[tt_] := (1 - tt / baselineTargetConc) * 100;
  JJ1 = simDoses[[n]][{"basCOM.target.c"}, t];
  JJ2 = Flatten[targetOccupancy[JJ1 /. t -> #] & /@Range[0, sT]]]
ListLinePlot[ff[#] & /@Range[Length[simDoses]], AxesLabel -> {"час", "%"}, PlotRange -> All, DataRange -> {1, 6}]
```



Строим график зависимости максимальных TO от изученных доз.

```
rrt = FindMaximum[{Interpolation[ff[#]] [t], 1 <= t <= 60 * 6}, {t, 180}] & /@Range[Length[simDoses]];
doseTR = Transpose[{mgDoses, rrt[All, 1]}];
id = Solve[Interpolation[doseTR][v] == 10, v][[1, 1, 2]];
Show[{ListLogLinearPlot[doseTR, PlotStyle -> Red, Joined -> True, Mesh -> All, AxesLabel -> {"dose", "%"}, PlotLabel -> "maxTO", Epilog -> {PointSize[Medium], Point[{Log[id], 10}]},
  LogLinearPlot[10, {x, -1.9, id}, PlotLabels -> Placed["10% TO", Above], PlotStyle -> Directive[Dashed, Black]]}]
```



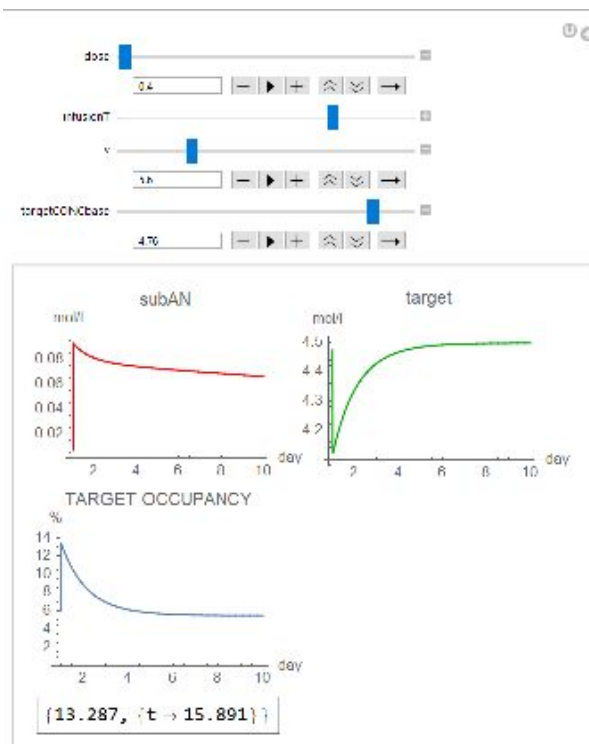
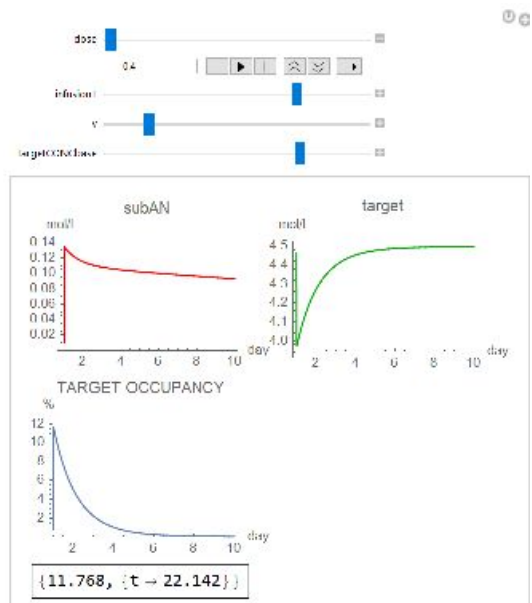
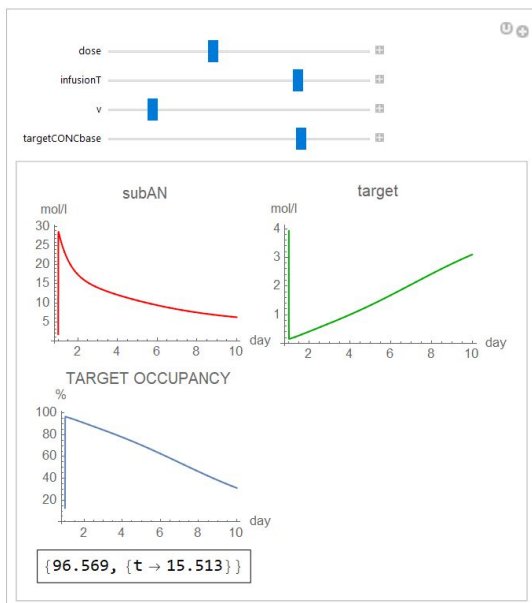
Интерполируя данные, получаем минимальную дозу, максимальный ответ на которую соответствует 10 % TO : **0.327698**.

```
toTR = Transpose[{rرت[All, 1]], mgDoses}];
Interpolation[toTR][10]
```

Для понимания того, каким образом будет протекать реакция при других параметрах ВХОДНОГО сигнала и самой модели, можно создать **интерактивную конструкцию**.

```
Manipulate[modA = SystemModelSimulate[drugTEST, simT,
<|"Inputs" -> {"drugADM" -> newVALUES[dose, infusionT]}, "ParameterValues" -> {vC -> v}|>];
subANConc = modA[{basCOM.subAN.c}, t]; targetConc = modA[{basCOM.target.c}, t];
targetOCCUP[targetConc_] := (1 - targetConc / targetCONCbase) * 100; toDose1 = targetOCCUP[targetConc];
toDose1i = Flatten[{toDose1 /. t -> #} & /@ Range[24 * 10 * 60]];
Column[{
Row[{ListLinePlot[Flatten[{subANConc /. t -> #} & /@ Range[24 * 10 * 60]]],
ListLinePlot[Flatten[{targetConc /. t -> #} & /@ Range[24 * 10 * 60]]]},
ListLinePlot[Flatten[{toDose1i /. t -> #} & /@ Range[24 * 10 * 60]], AxesLabel -> {"day", "%"}, PlotLabel -> "TARGET OCCUPANCY", PlotRange -> All, DataRange -> {1, 10}],
Framed@FindMaximum[{Interpolation[toDose1i][t], 1 <= t <= 60 * 24}, {t, 10}, WorkingPrecision -> 5]}],
{dose, 0, 50}, {infusionT, 1, 20}, {v, 1, 20}, {targetCONCbase, 3, 5},
SaveDefinitions -> True, AutoAction -> False, ContinuousAction -> None, ControlPlacement -> Top,
Initialization -> {v = 4; dose = 20; infusionT = 15; targetCONCbase = 4.5;}]
```

Она позволит оценить изменения выходных сигналов при варьировании параметров. Например, на первом рисунке показаны результаты для исходных данных, на втором: результаты при изменении дозы до 4; на третьем - результаты при изменении параметров модели (объёма компартамента и концентрации молекул-мишени):



Подобная модель может быть достаточно просто адаптирована для различных биохимических процессов, протекающих в тканях и органах организма и формализована как инструментальное средство (модель).