

## ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΗΣ ΒΕΛΤΙΣΤΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Σωτήριος Ντούσκας<sup>1</sup>, Ευαγγελία Αναγνωστοπούλου<sup>1</sup>, Παντελής Σωπασάκης<sup>1,2</sup>,  
Χαράλαμπος Σαρίμβεης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Σχολή Χημικών Μηχανικών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

<sup>2</sup>IMT Institute for Advanced Studies Lucca

Η χρήση φαρμακοκινητικών μοντέλων αποτελεί βασικό εργαλείο για την προσομοίωση της κινητικής των φαρμάκων σε οργανισμούς. Ειδικότερα τα φαρμακοκινητικά μοντέλα που βασίζονται στη φυσιολογία (Physiologically based Pharmacokinetic Models, PBPK) είναι αναλυτικά συστήματα διαφορικών εξισώσεων που λαμβάνουν υπόψη τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς. Για το λόγο αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εξατομικευμένη θεραπεία, δηλαδή για τον προσδιορισμό της βέλτιστης δοσολογίας φαρμάκου σε κάθε ασθενή, ώστε να επιτυγχάνεται η ζητούμενη συγκέντρωση του φαρμάκου στα όργανα που μας ενδιαφέρουν, ενώ ταυτόχρονα να ικανοποιούνται οι περιορισμοί τοξικότητας.

Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στο πρόβλημα της συνεχούς χορήγησης φαρμάκου. Το πρόβλημα διαμορφώνεται ως πρόβλημα προβλεπτικού ελέγχου καθοδήγησης (Tracking Model Predictive Control, MPC) όπου η δοσολογία του φαρμάκου αποτελεί την μεταβλητή εκ χειρισμού, οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στα όργανα που ενδιαφέρουν είναι οι ρυθμιζόμενες μεταβλητές, ενώ ταυτόχρονα εξασφαλίζεται η ικανοποίηση των περιορισμών τοξικότητας και τίθεται και περιορισμός στο ρυθμό χορήγησης του φαρμάκου.

Η υλοποίηση της μεθοδολογίας γίνεται σε περιβάλλον web. Ο χρήστης μπορεί να δημιουργήσει το δικό του μοντέλο περιλαμβάνοντας τον απαιτούμενο αριθμό οργάνων, ώστε να προσομοιώσει στον επιθυμητό βαθμό τον οργανισμό. Ακόμα μπορεί να περιγράψει με ακρίβεια κάθε όργανο, εισάγοντας τα κατάλληλα φυσιολογικά δεδομένα που απαιτούνται για τον σχηματισμό του μοντέλου. Επίσης, δίνεται η δυνατότητα περιγραφής νέων φαρμάκων για κάθε μοντέλο που έχει αποθηκευμένο με την εισαγωγή των φαρμακοκινητικών δεδομένων, όπως οι συντελεστές διαμέρισης ιστού αίματος (partition coefficients), οι συντελεστές διαπερατότητας (permeability coefficients), και οι ρυθμοί μεταβολισμού. Για τη διαμόρφωση του προβλήματος MPC, ο χρήστης μπορεί να εισάγει περιορισμούς στη δοσολογία, αλλά και στις συγκεντρώσεις του φαρμάκου στα διάφορα όργανα που έχουν εισαχθεί στο μοντέλο, ενώ ορίζει τις επιθυμητές τιμές (set points) των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στα όργανα που ενδιαφέρουν.

Εκτός από την προσομοίωση του συστήματος σε καθεστώς προβλεπτικού ελέγχου, η εφαρμογή δίνει τη δυνατότητα προσομοίωσης του συστήματος ανοικτού βρόχου, όπου ο χρήστης καθορίζει το ρυθμό χορήγησης του φαρμάκου ως χρονική συνάρτηση.

Για τη διευκόλυνση του χρήστη, η εφαρμογή παράγει γραφικές παραστάσεις των αποτελεσμάτων και δίνει τη δυνατότητα αποθήκευσης των μοντέλων και των αποτελεσμάτων σε βάση δεδομένων του εξυπηρετητή. Τα μοντέλα μπορούν να επαναχρησιμοποιηθούν και να τροποποιηθούν σε επόμενη χρήση. Η εφαρμογή έχει υλοποιηθεί σε python και το framework που χρησιμοποιείται είναι το django 1.7. Η εφαρμογή είναι ελεύθερη για κάθε χρήστη, απαιτεί όμως δημιουργία ονόματος χρήστη και κωδικού, ώστε κάθε χρήστης να έχει πρόσβαση μόνο στα δικά του μοντέλα και στα μοντέλα που προσφέρονται από την εφαρμογή.