
Systemidentifiering för läkemedelsutveckling – modeller, skattning och analys.

My-dagen

28 oktober, 2013, Göteborg



Fraunhofer

CHALMERS

Research Centre

Industrial Mathematics

Jacob Leander, Industridoktorand

Avdelningen System och dataanalys

25 minuter av modellering – om vadå?

- Kort om mig och min forskargrupp: System- och dataanalys på Fraunhofer-Chalmers Research Centre.
- Hur kan en matematiker bidra i vår grupp?
- Modellering – en iterativ process.
- Hur kan vi modellera upptag av läkemedel i kroppen?
- Frågor och diskussion

Kort om mig - Jacob Leander

- Bakgrund
 - Teknisk Matematik på Chalmers (examen 2012).
- Kandidatarbete på Matematiska vetenskaper.
- Examensarbete på AstraZeneca (våren 2012).
- Forskartjänst på FCC inom forskarprogrammet AEM (Advanced Engineering Mathematics).
- Matematisk modellering
- Algoritmer, optimering, dataanalys, "big-data".
- Hur man kan väva in slump och osäkerhet i modeller och analyser.



System- och dataanalys

Avdelningen utövar forskning, tillämpningar, användande och utveckling av beräkningsmetoder, mjukvara, dataanalys och systemmodellering på olika nivåer med hjälp av tidsdiskret och spatial mätdata.

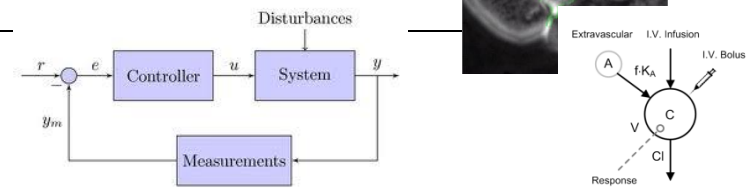
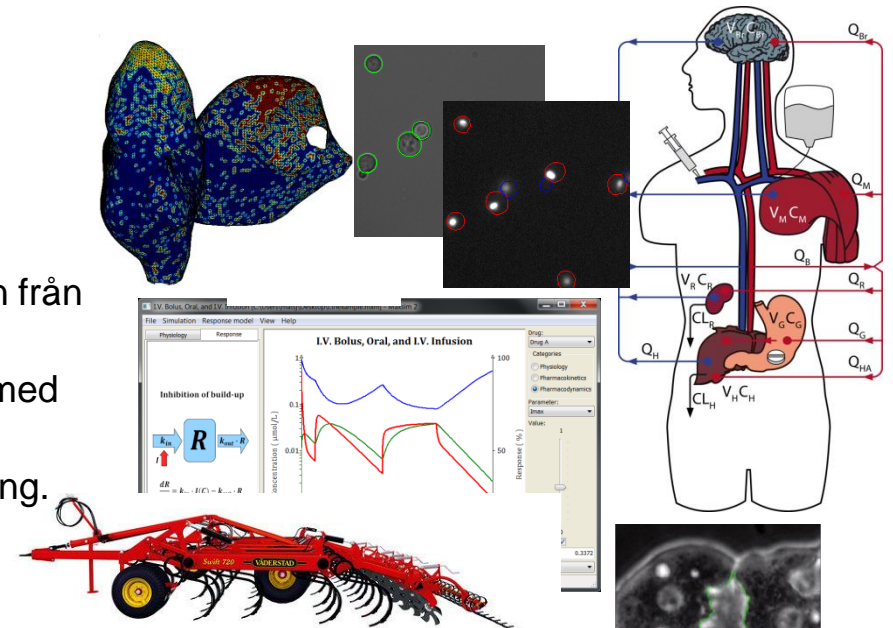
Kompetenser

- **Systemidentifiering** – att bygga matematiska modeller för dynamiska system baserat på mätdata.
- **Modellreduktion** – att minska komplexiteten i modeller.
- **Dataanalys** – att extrahera användbar information från data för att stärka slutsatser och beslutsfattande.
- **Bildanalys** – att extrahera information från bilder med användande av matematik och statistik.
- **Mjukvara** – för stöd i modellbyggande och beräkning.

Modelleringsprojekt

Metodprojekt

Beräkningsutveckling



System- och dataanalys

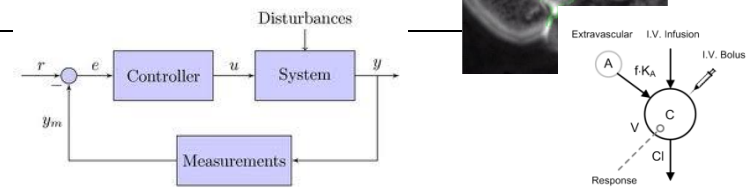
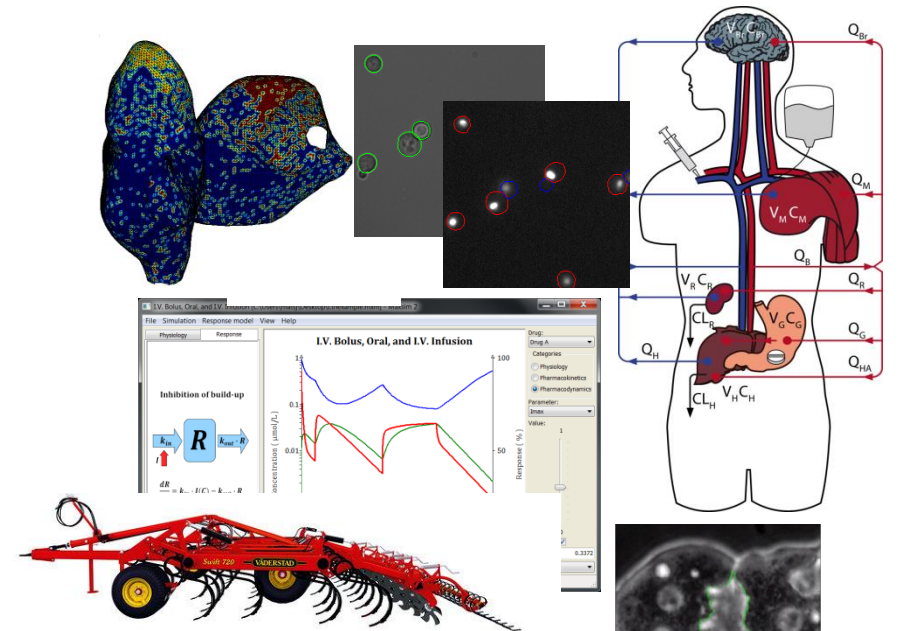
Avdelningen utövar forskning, tillämpningar, användande och utveckling av beräkningsmetoder, mjukvara, dataanalys och systemmodellering på olika nivåer med hjälp av tidsdiskret och spatial mätdata.

Bio/biomedicinska applikationer:

- Farmakokinetik/Farmakodynamik
- System och syntetisk biologi
- Proteinsyntes
- “Single Cell” bildanalys
- Medicinsk bildanalys

Tekniska applikationer

- System, prediktion och kontroll.
- Systemidentifiering (dynamiska system)
- Statistisk signalbehandling och signalanalys
- Industriell statistik och kvalitetsökning
- Bild- och videoanalys



Metoder

- System- och kontrollteori
 - Ordinära differentialekvationer
 - Stokastiska differentialekvationer
 - Modellreduktion
 - Stabilitet, känslighet
- Signal/Bildbehandling
 - Transformteori
 - Filtrering
- Sannolikhet och stokastik
 - Stokastiska processer
 - Stokastiska differentialekvationer
- Optimering
 - Gradient-baserade metoder
 - Gles linjär algebra
- Mathematica
 - Numeriskt/Symboliskt
 - Wolfram Workbench (IDE)
- MATLAB
 - Numeriskt
- C++
- Java
- R



Modellering, vad är det egentligen?

Vad menar vi med en modell?

En modell för ett system är ett verktyg för att besvara frågor kring systemet utan att behöva göra nya experiment (för varje ny fråga).



Modellering av dynamiska system

- Lagar från fysik, kemi osv..
 - Konservationslagar (massa, moment, ...)
 - Olika samband (Ohm's lag, Fick's lag, ...)

- Flexibla, parametriserade modeller
 - Neurala nätverk
 - Ordinära differentialekvationer
 - Wavelets
 - ...

Ordinära differentialekvationer tillsammans med en ekvation för mätmodellen.

$$\frac{dx_t}{dt} = f(x_t, u_t, \theta)$$

$$y_t = g(x_t, u_t, \theta)$$



Vad är systemidentifiering?

Tre viktiga faktorer:

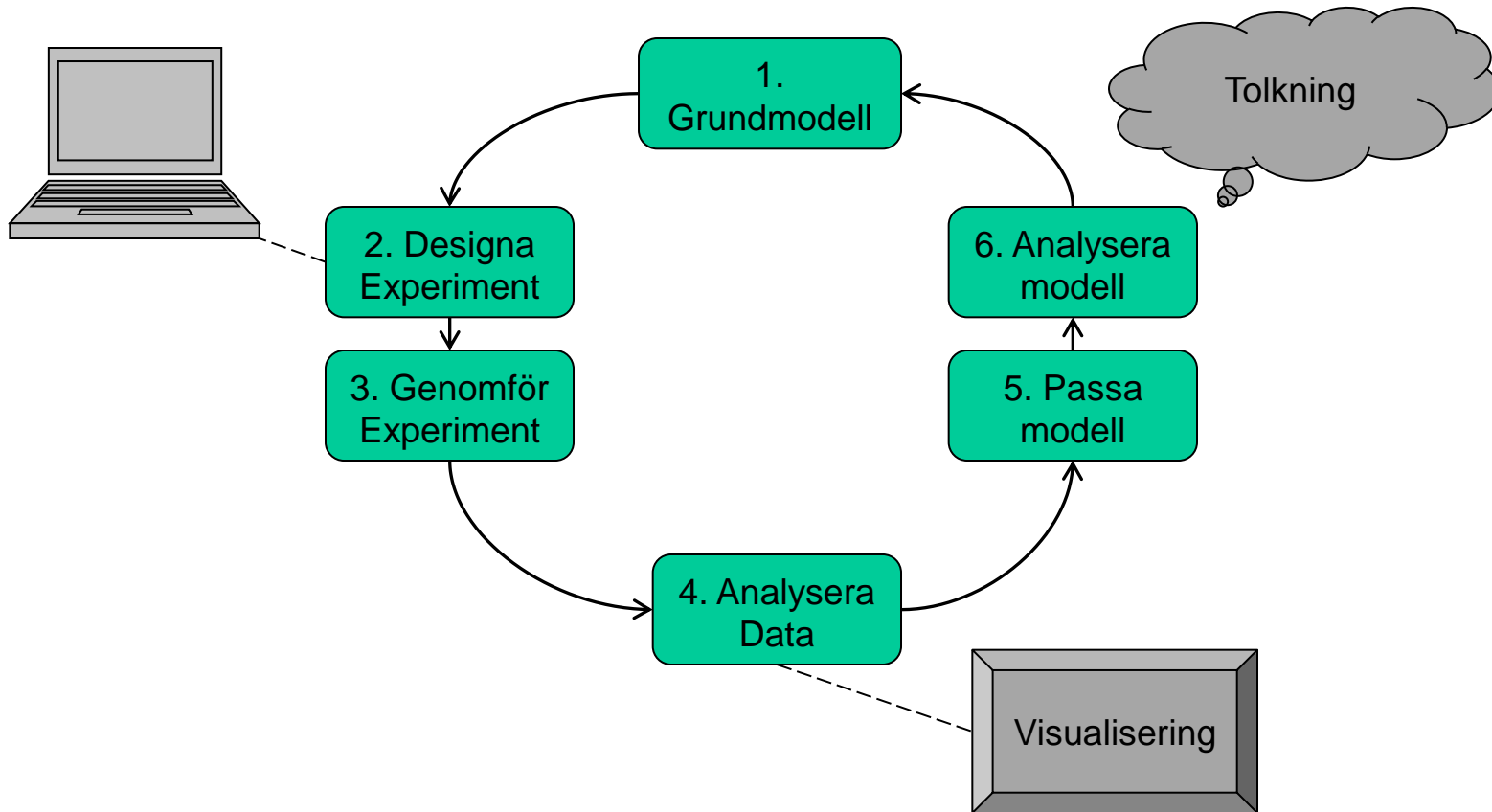
- Uppmätt data
 - In/ut data
 - Experimentdesign – *informativ* data
- En samling kandidatmodeller
 - Tidigare kunskap
- En regel för att avgöra bästa modell
 - Passar modellen uppmätt data?
 - Följer modellen antagandet?

Att skapa matematiska modeller för dynamiska system baserad på mätdata.

Validering!



Modellering - en iterativ process



Modellering av läkemedelsrespons

Farmakokinetik

Vad kroppen gör med läkemedelet

Farmakodynamik

Vad läkemedelet gör med kroppen

Exempel

- Absorption
- Distribution
- Metabolism
- Exkretion

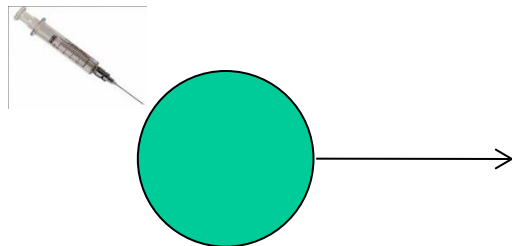
Exempel

- Hjärtfrekvens
- Temperatur
- Interaktion med proteiner

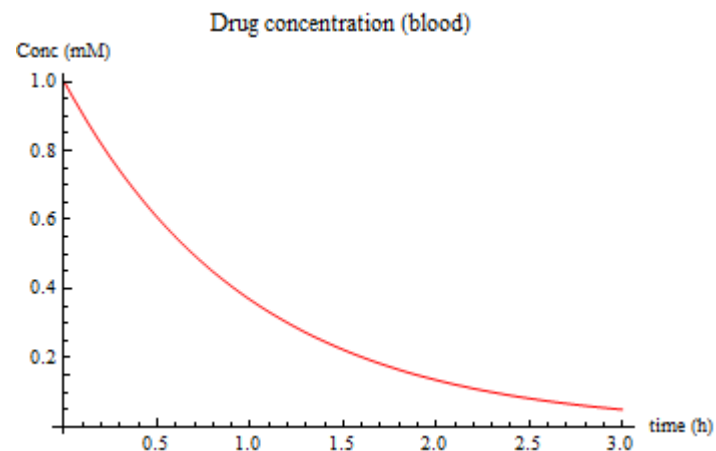


Farmakokinetiska modeller

- Den enklaste av modeller: Vi betraktar kroppen som ett system med en "komponent". Läkemedlet ges direkt in i blodet och elimineras linjärt från kroppen.



$$V \frac{d}{dt} C = -k C, \quad C(0) = d/V$$



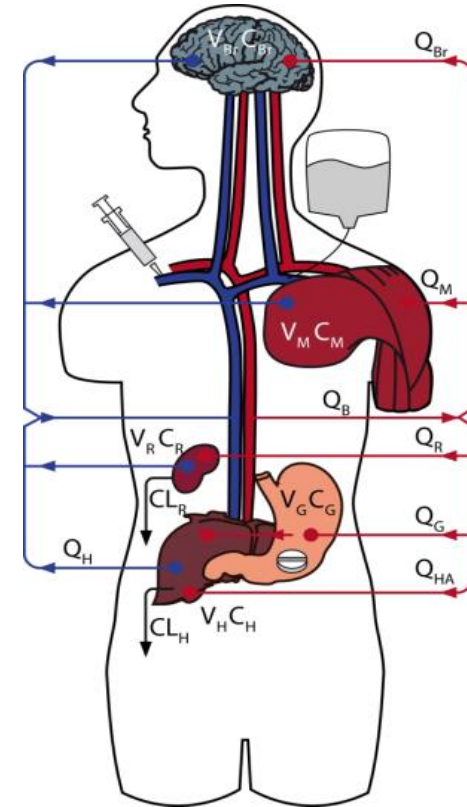
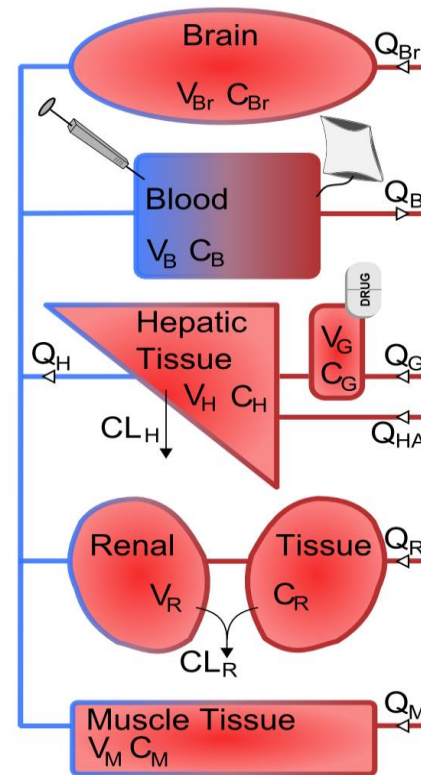
Farmakokinetiska modeller

- Upptag av läkemedel
- Distribution
- Elimination

Givet en viss dosering, t.ex. oral eller infusion:

Hur ändras koncentrationen av läkemedel över tiden?

Hur ser det ut i vävnader där vi vill se en effekt?



Den matematiska beskrivningen...

$$V_{Br} \frac{d}{dt} C_{Br} = Q_{Br} \left(C_B - \frac{C_{Br}}{K_P^{Br}} \right)$$

$$V_M \frac{d}{dt} C_M = Q_M \left(C_B - \frac{C_M}{K_P^M} \right)$$

$$V_G \frac{d}{dt} C_G = Q_G \left(C_B - \frac{C_G}{K_P^G} \right) + f_A K_{AA}$$

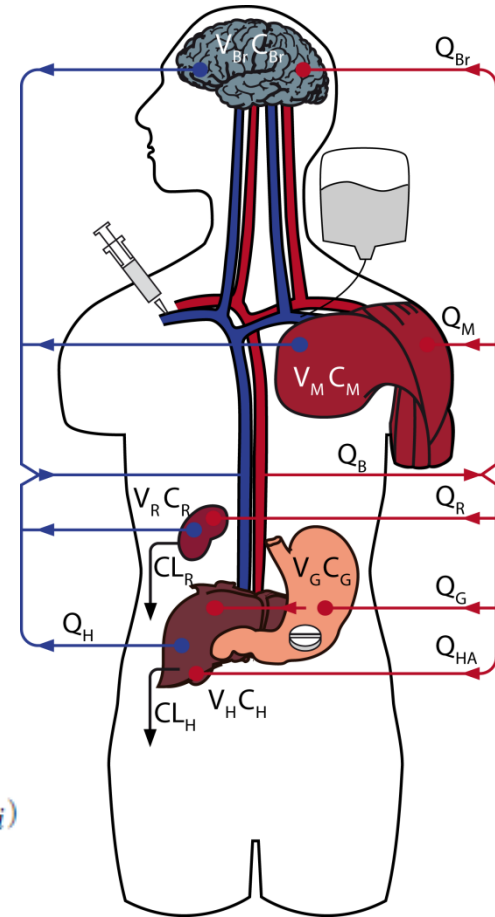
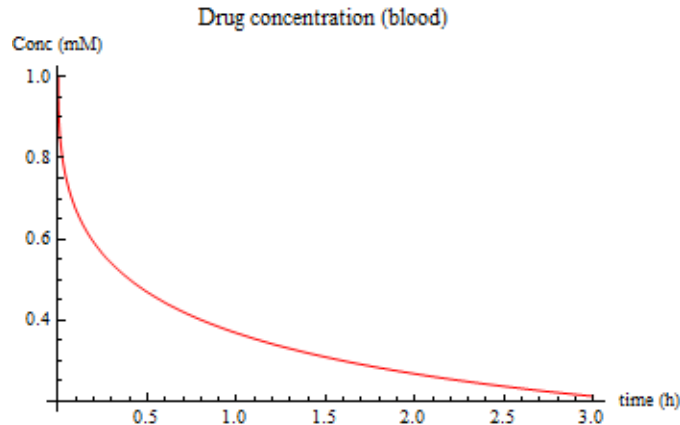
$$\frac{d}{dt} A = -K_{AA} A + \sum_i d_i^{\text{oral}} \delta(t - t_i)$$

$$V_H \frac{d}{dt} C_H = Q_G \frac{C_G}{K_P^G} + Q_{HA} C_B - \frac{C_H}{K_H^H} (Q_H + CL_{iH})$$

$$V_R \frac{d}{dt} C_R = Q_R \left(C_B - \frac{C_R}{K_P^R} \right) - CL_{iR} \frac{C_R}{K_P^R}$$

$$V_B \frac{d}{dt} C_B = Q_{Br} \frac{C_{Br}}{K_P^{Br}} + Q_H \frac{C_H}{K_H^H} + Q_R \frac{C_R}{K_P^R} + Q_M \frac{C_M}{K_P^M} - Q_B C_B + d^{\text{infusion}}(t) + \sum_i d_i^{\text{i.v. bolus}} \delta(t - t_i)$$

$$C_{Br}(0) = C_M(0) = C_G(0) = A(0) = C_H(0) = C_R(0) = C_B(0) = 0$$



Farmakodynamik

Studie av de biokemiska och fysiologiska effekterna av läkemedel och mekanismer som styr detta.

Responsmodeller

Hur är koncentrationen länkad till effekten?

- Direkta responsmodeller (statiska)
- Indirekta responsmodeller (dynamiska)

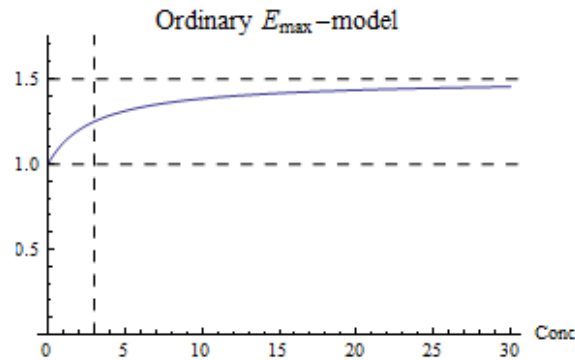


Farmakodynamiska modeller

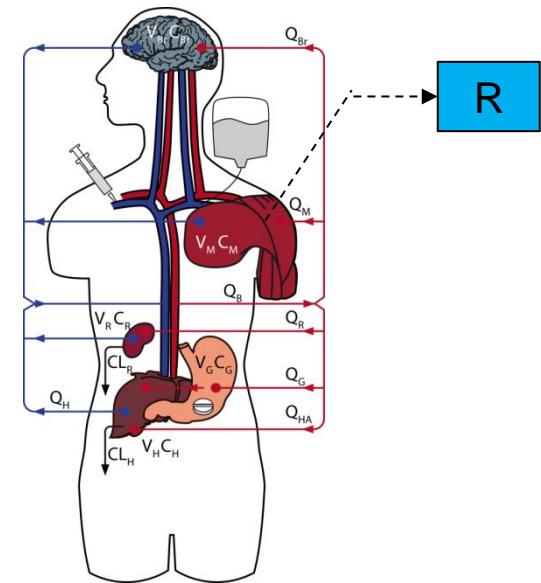
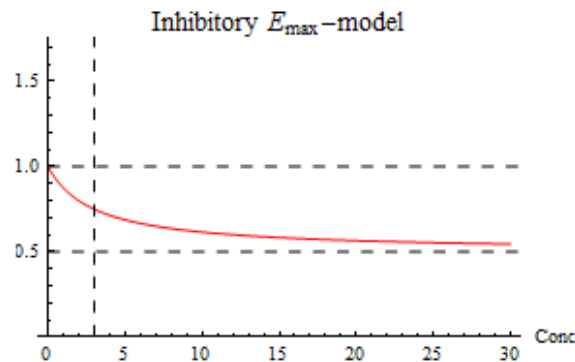
Hur länkar vi koncentrationen till effekt?

Fixerad koncentration i den så kallade "Emax-modellen"

$$R(C) = E0 + \frac{E_{max} C}{EC_{50} + C}$$

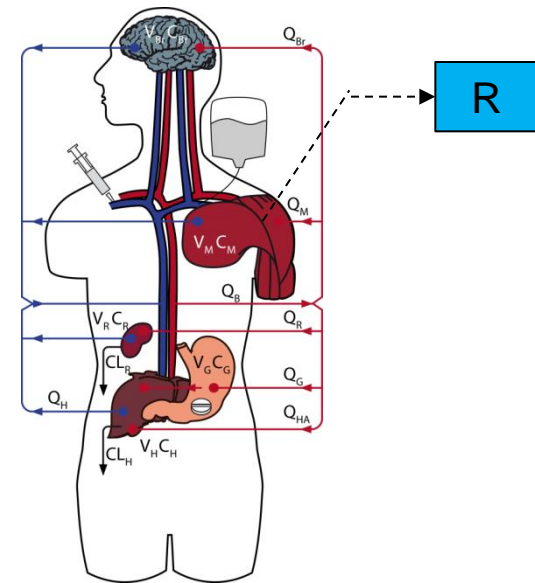
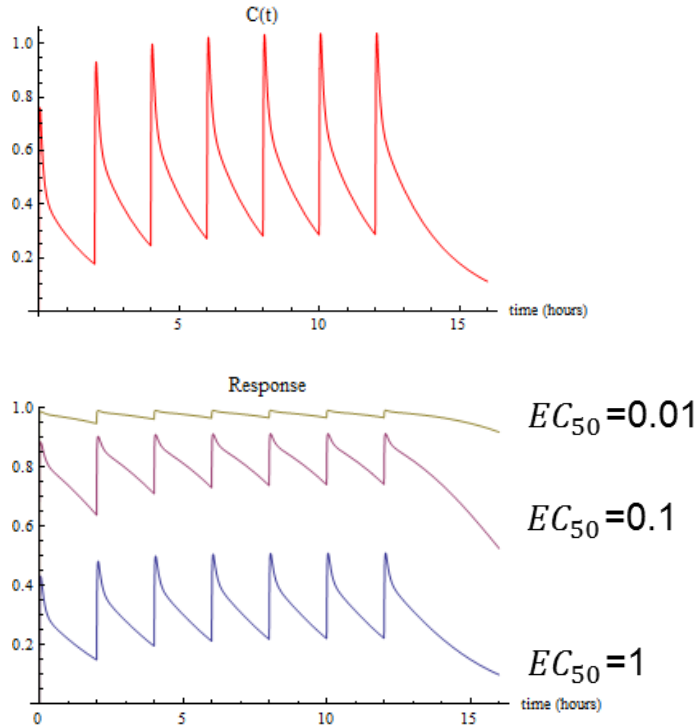


$$R(C) = E0 - \frac{E_{max} C}{EC_{50} + C}$$



Farmakodynamiska modeller

Hur länkar vi koncentrationen till effekt?
Tidsvarierande koncentration och effekt



Maxsim2 – En interaktiv PKPD-simulator

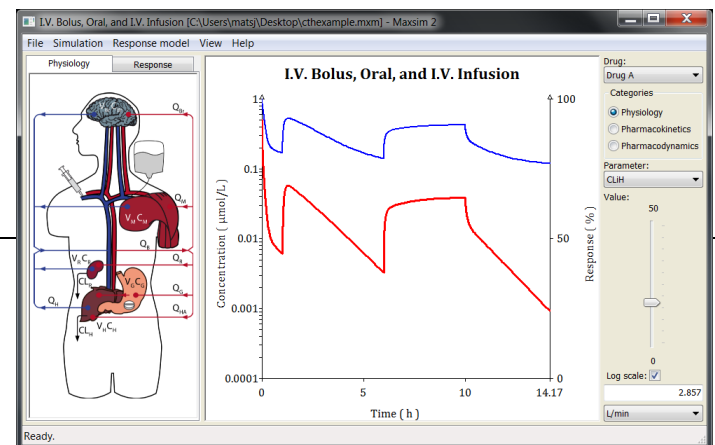
- Fysiologibaserad PK/PD
- Organ: muskler, mage, hjärna, lever, njurar och blod
- Statiska och dynamiska responsmodeller
- Interaktivt GUI
- Visuell feedback av parameterinställningar

Partners

AstraZeneca R&D Mölndal
GU, SLU



Fraunhofer
CHALMERS
Research Centre
Industrial Mathematics



Sammanfattning

- Modelleringsprocessen kräver kunskap inom många olika områden.
- Farmakokinetik – vad kroppen gör med läkemedlet.
- Farmakodynamik – vad läkemedlet gör med kroppen.
- Nästa steg:
 - Givet en modell – hur hittar vi parametrarna givet mätdatan?
 - Svåra optimeringsproblem.
- Behöver duktiga matematiker som kan förstå komplexiteten i modellerna, optimeringsproblemen och analysen.



Nu är det eran tur...

Vilka är era frågor?



Fraunhofer
CHALMERS
Research Centre
Industrial Mathematics