

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 591**

51 Int. Cl.:

B82Y 10/00 (2011.01)

G06F 17/11 (2006.01)

G06F 19/12 (2011.01)

G06F 19/00 (2008.01)

G01N 33/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2014 PCT/US2014/048703**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15017449**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2014 E 14831626 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 3027763**

54 Título: **Plataforma de tecnología de control de sistema de retroalimentación en tiempo real con estimulaciones que cambian dinámicamente**

30 Prioridad:

29.07.2013 US 201361859673 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.10.2018

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)
1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, YONG y
HO, CHIH-MING**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 684 591 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Plataforma de tecnología de control de sistema de retroalimentación en tiempo real con estimulaciones que cambian dinámicamente

5

CAMPO TÉCNICO

Esta divulgación se refiere a la optimización combinatoria con estimulaciones que cambian dinámicamente.

10 ANTECEDENTES

Los esfuerzos actuales de descubrimiento de fármacos se han centrado principalmente en identificar agentes que aborden dianas celulares preseleccionadas específicas. Sin embargo, en muchos casos, un solo fármaco no corrige todas las rutas de funcionamiento aberrante en una enfermedad para producir un tratamiento eficaz. Los fármacos dirigidos a una diana individual a menudo tienen una eficacia limitada y perfiles de seguridad deficientes debido a diversos factores, incluidos los cambios compensatorios en las redes celulares tras la estimulación del fármaco, la redundancia, la interferencia y las actividades inespecíficas. El uso de combinaciones de fármacos que actúan sobre dianas múltiples ha demostrado ser una estrategia de tratamiento más eficaz.

- 20 Aunque una combinación de fármacos puede ser eficaz, desarrollar combinaciones de fármacos optimizadas para ensayos clínicos puede ser extremadamente desafiante. Por ejemplo, incluso un pequeño número de diferentes fármacos (seis medicamentos), cada uno ensayado a poca concentración (siete dosificaciones) da como resultado $7^6 = 117.649$ combinaciones. El cribado de las 117.649 combinaciones a través de ensayos *in vitro* para determinar la combinación más deseable es una tarea enorme en términos de trabajo y tiempo. Además, una combinación de fármacos que sea eficaz *in vitro* no siempre indica que la misma combinación de fármacos sea eficaz *in vivo*. Tradicionalmente, cuando una combinación de fármacos se valida con éxito *in vitro*, la combinación se aplica *in vivo*, manteniendo las mismas relaciones de dosificación o ajustando la administración del fármaco para lograr los mismos niveles de fármaco en sangre que los obtenidos *in vitro*. Este enfoque puede sufrir problemas de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). ADME describe la disposición de un compuesto farmacéutico dentro de un organismo, y las cuatro características de ADME pueden influir en los niveles del fármaco, la cinética y, por lo tanto, la eficacia de una combinación de fármacos. La discontinuidad de la línea celular con respecto a un animal y de un animal con respecto a un ser humano como resultado de ADME plantea una barrera importante para identificar de manera eficiente las combinaciones de fármacos optimizadas para los ensayos clínicos.
- 35 Es por estos antecedentes que surgió la necesidad de desarrollar la técnica de optimización combinatoria descrita en el presente documento.

RESUMEN

- 40 La invención se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones de esta divulgación, un método de optimización incluye: (1) aplicar estímulos a un sistema, en el que aplicar las estimulaciones incluye modular, en el tiempo, las características de las estimulaciones; (2) medir una respuesta variable en el tiempo del sistema a las estimulaciones; (3) ajustar la respuesta variable en el tiempo del sistema en un modelo del sistema; y (4) usando el modelo del sistema, identificar una combinación optimizada de características de las estimulaciones para producir una respuesta deseada del sistema. El documento US 2009/075360 divulga un sistema y un método que usa el mismo para la manipulación automática de una muestra biológica, que comprende un fármaco, al menos un estimulador para alterar al menos un parámetro al que está expuesta la muestra; al menos un sensor para medir el parámetro; y un controlador que comprende o está conectado operativamente a un algoritmo para determinar automáticamente el estímulo dado a la muestra basado, al menos en parte, en el parámetro medido manipulando u optimizando de este modo automáticamente la muestra. Las realizaciones de dichos métodos y sistemas pueden determinar los parámetros de entrada de control apropiados para inducir las respuestas biológicas deseadas, emular las señales naturales, y/o los regímenes terapéuticos que pueden regular los procesos biológicos. El documento D1 menciona que en un control basado en modelos utilizado para practicar el método, se usa un sistema físico, como se describe en un modelo matemático. Después, un controlador, por ejemplo, LQR (regulador cuadrático lineal) o PID (derivada integral proporcional), se puede diseñar de acuerdo con los requisitos de salida. En el primer ejemplo, se determinan combinaciones casi óptimas de citocinas para regular la actividad de transcripción. Este ejemplo representa el uso de una realización del método y sistema para aplicaciones adicionales, por ejemplo, optimización de la producción de vacunas y determinación de regímenes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades.

El documento US 2009/028968 proporciona un conjunto de metodologías *in vitro* e *in silico* para predecir la farmacocinética y la farmacodinámica *in vivo* de múltiples componentes basándose en modelos matemáticos para resolver múltiples incógnitas que son linealmente independientes y/o que interactúan entre sí. Las metodologías pueden aplicarse para desarrollar fitomedicinas que contienen múltiples principios activos sin previa identificación, aislamiento y purificación de estos componentes. El proceso descrito en el documento D5 permite identificar un grupo de compuestos activos de una mezcla, identificar grupos de ingredientes, ya sean activos o inactivos, que interactúan entre sí para producir un efecto observable, estimar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los principios activos, estimar los perfiles de tiempo de concentración de los principios activos en el sitio de acción *in vivo*, estimar el perfil de tiempo de respuesta global y calcular la dosificación óptima para proporcionar el perfil de respuesta deseado. El documento D5 también menciona que un enfoque es el llamado algoritmo de proyección de gradiente (GP) para la formulación de programación cuadrática restringida a límite (BCQP) de este tipo de metodologías.

El documento US 8 463 552 divulga sistemas y métodos para determinar dosificaciones de fármacos eficaces y controlar tratamientos de fármacos terapéuticos basados en el modelado informático.

En otras realizaciones de esta divulgación, un método de optimización incluye: (1) aplicar una combinación de N fármacos a un sistema biológico, siendo $N \geq 2$ o más; (2) realizar mediciones de una variación del curso temporal de dosificaciones de los N fármacos en el sistema biológico; (3) realizar mediciones de una variación del curso temporal de un resultado terapéutico del sistema biológico en respuesta a los N fármacos; (4) ajustar los resultados de las mediciones de las dosificaciones y el resultado terapéutico en un modelo del resultado terapéutico; y (5) usando el modelo del resultado terapéutico, identificar una combinación optimizada de características de los N fármacos.

En realizaciones adicionales de esta divulgación, un método de optimización incluye: (1) aplicar al menos un fármaco a un sistema biológico; (2) realizar mediciones de una variación del curso temporal de una dosificación del fármaco en el sistema biológico; (3) realizar mediciones de una variación del curso temporal de un resultado terapéutico del sistema biológico en respuesta al fármaco; (4) ajustar los resultados de las mediciones de la dosificación y el resultado terapéutico en un modelo del resultado terapéutico; y (5) usando el modelo del resultado terapéutico, identificar una dosificación optimizada del fármaco, tal como una dosificación optimizada del fármaco frente al tiempo.

Se incluyen diversos modelos por esta divulgación, incluyendo modelos cuadráticos, así como otros modelos, tales como modelos ternarios y de orden superior, entre otros.

Se contemplan también otros aspectos y realizaciones de esta divulgación. El resumen anterior y la siguiente descripción detallada no pretenden restringir esta divulgación a ninguna realización particular, sino que están meramente destinados a describir algunas realizaciones de esta divulgación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para un mejor entendimiento de la naturaleza y los objetos de algunas realizaciones de esta divulgación, se debe hacer referencia a la siguiente descripción detallada tomada junto con los dibujos adjuntos.

La Figura 1 muestra un ejemplo de perfiles de tiempo de dosificaciones de fármaco $C_i(t)$ (panel superior), dosificaciones acumuladas de fármaco $D_i(t)$ (panel central), y un resultado terapéutico $E(t)$ (panel inferior) para el caso de una combinación de 2 fármacos (fármaco 1 y fármaco 2) aplicada a un sujeto de ensayo en el transcurso de múltiples ciclos de tratamiento, de acuerdo con una realización de esta divulgación.

La Figura 2 muestra un ejemplo de perfiles de tiempo de resultados terapéuticos para múltiples sujetos de ensayo A a D, para el caso de una combinación fija de fármaco-dosificación aplicada a los sujetos de ensayo comenzando en el tiempo T_0 , en relación con un perfil de tiempo de control en ausencia de tratamiento, de acuerdo con una realización de esta divulgación.

La Figura 3 muestra un ejemplo de perfiles de tiempo de resultados terapéuticos para múltiples sujetos de ensayo A a D, para el caso de combinaciones fármaco-dosificación optimizadas individualmente aplicadas respectivamente a los sujetos de ensayo comenzando en el tiempo T_2 , en relación con un perfil de tiempo de control en ausencia de tratamiento, de acuerdo con una realización de esta divulgación.

La Figura 4 muestra otro ejemplo de perfiles de tiempo de dosificaciones de fármaco $C_i(t)$ (panel superior), dosificaciones acumuladas de fármaco $D_i(t)$ (panel central), y un resultado terapéutico $E(t)$ (panel inferior) para el caso de una combinación de 2 fármacos (fármaco 1 y fármaco 2) aplicada a un sujeto de ensayo en el transcurso de múltiples ciclos de tratamiento, de acuerdo con una realización de esta divulgación.

La Figura 5 muestra una unidad de procesamiento implementada de acuerdo con una realización de esta divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5

Descripción general

Las realizaciones de esta divulgación están dirigidas a identificar combinaciones optimizadas de entradas para un sistema complejo. El objetivo de la optimización de algunas realizaciones de esta divulgación puede ser una
 10 cualquiera o cualquier combinación de reducción de mano de obra, reducción de costes, reducción de riesgo, aumento de la fiabilidad, aumento de la eficacia, reducción de efectos secundarios, reducción de toxicidades y alivio de la resistencia a fármacos, entre otros. En algunas realizaciones, se usa un ejemplo específico de tratamiento de enfermedades de un sistema biológico con combinaciones de fármacos optimizadas (o fármacos combinatorios) y dosificaciones respectivas para ilustrar ciertos aspectos de esta divulgación. La identificación de combinaciones de
 15 fármacos optimizadas también puede incluir la identificación de casos respectivos de la aplicación de fármacos de acuerdo con ciertos aspectos de esta divulgación. Un sistema biológico puede incluir, por ejemplo, una célula individual, una colección de células, tal como un cultivo celular o una línea celular, un órgano, un tejido o un organismo multicelular, tal como un animal (por ejemplo, una mascota o ganado), un paciente humano individual o un grupo de pacientes humanos. Un sistema biológico también puede incluir, por ejemplo, un sistema de múltiples
 20 tejidos tal como el sistema nervioso, el sistema inmune o el sistema cardiovascular.

Más generalmente, las realizaciones de esta divulgación pueden optimizar variedades amplias de otros sistemas complejos mediante la aplicación de estímulos farmacéuticos, químicos, nutricionales, físicos o de otro tipo. Las aplicaciones de realizaciones de esta divulgación incluyen, por ejemplo, optimización de combinaciones de
 25 fármacos, combinaciones de vacunas o vacunas, síntesis química, química combinatoria, selección de fármacos, terapia de tratamiento, cosméticos, fragancias e ingeniería de tejidos, así como otros escenarios en los que un grupo de las entradas optimizadas del sistema son de interés. Por ejemplo, otras realizaciones pueden usarse para 1) optimizar el diseño de una molécula (por ejemplo, una molécula de fármaco o plegamiento de proteína y aptámero), 2) optimizar el acoplamiento de una molécula a otra molécula para la detección de biomarcadores, 3) optimizar la
 30 fabricación de materiales (por ejemplo, deposición química de vapor (CVD) u otro sistema químico), 4) optimizar las propiedades de una aleación (por ejemplo, superconductores de alta temperatura), 5) optimizar una dieta o un régimen nutricional para conseguir los beneficios de salud deseados, 6) optimizar ingredientes y cantidades respectivas en el diseño de cosméticos y fragancias, 7) optimizar una ingeniería o un sistema informático (por ejemplo, un sistema de recolección de energía, una red informática o Internet), 8) optimizar un sistema de recolección de energía, y 9) optimizar un sistema de energía híbrida vehicular (por ejemplo, optimización del combustible, eficiencia de la batería, o ambos), y 10) optimizar un mercado financiero.

Las entradas del sistema pueden ser estímulos terapéuticos para tratar enfermedades o promover de otro modo una mejora de la salud, tales como farmacéuticos (por ejemplo, fármaco individual o fármacos combinatorios, incluyendo
 40 los fármacos existentes y desarrollados posteriormente, que se aplican a los productos terapéuticos existentes, reutilización, y optimización de fármacos desarrollados posteriormente), biológicos (por ejemplo, productos terapéuticos de proteínas, productos terapéuticos de ADN o ARN, o agentes inmunoterapéuticos, tales como citocinas, quimiocinas y células efectoras inmunes tales como linfocitos, macrófagos, células dendríticas, células asesinas naturales y linfocitos T citotóxicos), químicos (por ejemplo, compuestos químicos, agentes iónicos y compuestos de origen natural, tales como compuestos medicinales orientales tradicionales), físicos (por ejemplo, luz,
 45 calor, estímulos eléctricos, tales como corriente o pulsos eléctricos, y estímulos mecánicos, tales como presión, fuerza de cizalladura, o energía térmica, tal como a través del uso de nanotubos, nanopartículas u otras nanoestructuras), entre otros. Los agentes de formación de imágenes pueden considerarse fármacos en algunas realizaciones, y estos agentes pueden optimizarse también. Los ejemplos de agentes de formación de imágenes
 50 incluyen agentes de contraste para obtención de imágenes por resonancia magnética ("MRI") (por ejemplo, a base de gadolinio, a base de sulfato de magnesio, y a base de óxido de hierro, entre otros), agentes de tomografía computarizada ("CT"), agentes tomografía axial computarizada ("CAT"), agentes de tomografía por emisión de positrones ("PET"), agentes de infrarrojo cercano, agentes fluorescentes, agentes basados en nanotecnología, glucosa y agentes a base de bario, entre otros. La optimización de los regímenes de inmunoterapia o quimioterapia
 55 se incluye por esta divulgación, tal como la inmunoterapia de linfocitos T (por ejemplo, la terapia de linfocitos T del receptor de antígenos quiméricos ("CAR") y los linfocitos T citotóxicos ("CTL"), entre otros) con combinaciones optimizadas para promover o mantener la activación de los linfocitos T contra el cáncer. Además, junto con los regímenes de inmunoterapia o quimioterapia, también se puede lograr una optimización rápida de la terapia farmacológica de acuerdo con dichos regímenes. Por ejemplo, se puede aplicar inmunoterapia de linfocitos T con

combinaciones de fármacos optimizadas para optimizar la eficacia y la seguridad terapéutica. Además, la inmunoterapia de linfocitos T con combinaciones optimizadas de diversos compuestos se puede utilizar para optimizar la activación de los linfocitos T para mejorar la eficacia y la seguridad del tratamiento.

- 5 Las enfermedades pueden incluir, por ejemplo, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares, aterosclerosis, diabetes, trastornos metabólicos, enfermedades genéticas, enfermedades virales (por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y virus herpes simple-1), enfermedades bacterianas y enfermedades fúngicas, entre otras. Más generalmente, la técnica de optimización de las realizaciones de esta divulgación es aplicable prácticamente a todas las clases de enfermedades, dado que las enfermedades median el cambio fenotípico que es un resultado que la técnica de optimización usa para obtener resultados terapéuticos óptimos. La optimización puede incluir una optimización completa en algunas realizaciones, pero también puede incluir una optimización sustancialmente completa o parcial en otras realizaciones.

Las realizaciones de esta divulgación proporcionan una serie de beneficios. Por ejemplo, los esfuerzos actuales de descubrimiento de fármacos se basan en gran medida en el cribado de alto rendimiento ("HTS"), que aplica el cribado combinatorio de millones de pruebas químicas, genéticas o farmacológicas. Dicha técnica tiene un alto coste, requiere mucha mano de obra y genera una gran cantidad de desechos y datos de baja densidad de información. Además de la mano de obra intensiva y el coste involucrados en el cribado de fármacos *in vitro* actual, otro problema con el actual cribado de fármacos radica en la transferencia de conocimiento entre los estudios *in vitro* e *in vivo*. Un problema de los estudios experimentales *in vitro* es que los resultados *in vitro* a veces no se pueden extrapolar a sistemas *in vivo* y pueden conducir a conclusiones erróneas. También hay casos en los que las enzimas metabólicas en el cuerpo funcionan de manera muy diferente entre *in vitro* e *in vivo*, y estas diferencias pueden alterar tremendamente la actividad del fármaco y potencialmente aumentar el riesgo de subestimación de la toxicidad. Algunas realizaciones de esta divulgación pueden eludir las desventajas señaladas anteriormente del cribado de fármacos actual. Específicamente, algunas realizaciones pueden reemplazar eficazmente los procedimientos intensivos de mano de obra y coste del cribado de fármacos *in vitro* con una cantidad mínima o reducida de estudios *in vivo* (por ejemplo, estudios en animales o estudios clínicos o humanos), mejorando así la fiabilidad y la aplicabilidad de los resultados experimentales.

- 30 Las pruebas en animales se usan como una herramienta durante el desarrollo del fármaco, tal como para ensayar la eficacia del fármaco, identificar efectos secundarios potenciales, e identificar la dosificación segura en seres humanos. Sin embargo, los resultados de las pruebas en animales pueden ser muy diferentes de los ensayados en un paciente humano. Además, las pruebas en animales pueden ser muy laboriosas y costosas. Algunas realizaciones de esta divulgación pueden minimizar o reducir el uso de animales para ensayar fármacos y minimizar o reducir la dependencia de los resultados de pruebas en animales aplicando la técnica experimental divulgada, que es asistida por modelado, para identificar combinaciones óptimas durante los estudios clínicos con pacientes humanos.

Los esfuerzos actuales para identificar combinaciones de fármacos optimizadas se han centrado en gran medida en 2 o 3 fármacos con algunas dosis en una base de ensayo y error. Cuando aumenta el número de fármacos y dosificaciones, el desarrollo de fármacos combinatorio actual se vuelve prohibitivo. El desafío de la optimización de fármacos combinatoria se agrava adicionalmente cuando se considera optimizar los casos respectivos de la aplicación de fármacos en una combinación de fármacos. Uno de los beneficios de algunas realizaciones de esta divulgación es que la técnica divulgada proporciona un enfoque sistemático para identificar combinaciones fármaco-dosificación optimizadas, así como combinaciones optimizadas de fármaco-dosificación-instancia.

Además, a diferencia de los esfuerzos de desarrollo de fármacos actuales, que a menudo se centran en rutas de señalización individuales o interacciones moleculares, las realizaciones de esta divulgación pueden centrarse en respuestas sistémicas, impulsadas por fenotipo, que pueden considerarse resultados del sistema que se miden o se derivan en el tiempo durante el transcurso de un estudio clínico. Por lo tanto, las realizaciones de esta divulgación pueden constituir complejas interacciones sinérgicas y antagónicas dentro de sistemas biológicos que pueden revelarse apenas en el cribado de fármacos tradicional, incluyendo, por ejemplo, procesos de ruta de señalización intracelular, interacciones lineales y no lineales, interacciones intermoleculares, interacciones intercelulares, e interacciones y procesos genotípicos. Además, al centrarse en respuestas sistémicas, impulsadas fenotípicamente, la técnica experimental divulgada puede aplicarse para optimizar resultados terapéuticos para una amplia gama de enfermedades sin depender de la información sobre el mecanismo biológico subyacente, la diana o las de fármacos, la farmacocinética, las interacciones genotípicas, o las rutas de señalización.

Además, se realizan esfuerzos considerables para diseñar combinaciones de fármacos para el tratamiento clínico de

enfermedades, tales como infecciones virales, enfermedades cardiovasculares y cáncer, entre otros. Si bien las combinaciones de fármacos se pueden diseñar de acuerdo con los enfoques tradicionales, estos enfoques generalmente no tienen en cuenta un amplio espectro de manifestaciones de la enfermedad. Al centrarse en una parte del espectro, una combinación de fármacos fija puede ignorar la heterogeneidad entre los diferentes pacientes humanos, así como otros posibles tratamientos. En consecuencia, un segmento de pacientes humanos puede no responder bien a una combinación de fármacos fija, o un componente de la combinación de fármacos puede ser demasiado tóxico o costoso como para ser parte de un tratamiento eficaz. Ventajosamente, las realizaciones de esta divulgación proporcionan la optimización de combinaciones de fármacos específicos del caso, proporcionando así una base para la medicina personalizada y, más específicamente, medicina personalizada fenotípica. En algunas realizaciones, la técnica divulgada permite el diseño de diferentes combinaciones de fármacos basadas en diferentes manifestaciones de la enfermedad. Por ejemplo, ajustando las dosificaciones respectivas (o relaciones de dosificación) de fármacos en una combinación de fármacos, se puede diseñar una combinación de fármacos para satisfacer una manifestación individual del paciente. A través de este diseño de fármaco específico del caso, el diseño de combinaciones de fármacos puede comprometer y equilibrar los diferentes criterios de diseño de fármacos, identificando así combinaciones de fármacos óptimas caso por caso, tal como paciente por paciente.

Además, algunas realizaciones de la técnica divulgada se pueden aplicar midiendo o derivando variaciones del curso temporal de dosificaciones de fármacos y un resultado terapéutico (por ejemplo, tamaño de tumor, toxicidades de fármacos, o una combinación de ambos), de tal forma que un número de sujetos de ensayo puede minimizarse o reducirse. Dado que un número muy pequeño de sujetos de ensayo, incluso hasta uno, puede estar implicado en algunas realizaciones, la técnica divulgada puede minimizar o reducir en gran medida el tiempo y el coste de las pruebas clínicas, y puede usarse para identificar combinaciones óptimas durante la prueba clínica. La técnica divulgada también puede realizar medicina personalizada o medicina fenotípica personalizada de manera eficiente.

Además de la terapia de combinación optimizada, la técnica divulgada se puede usar para optimizar la dosificación para una única terapia farmacológica. Las lecturas de una administración de fármaco individual dinámica se pueden usar para proporcionar una dosificación optimizada para pruebas o tratamientos adicionales con ese único fármaco.

Combinaciones optimizadas de entradas para un sistema complejo

Las estimulaciones se pueden aplicar para dirigir un sistema complejo hacia un estado deseado, tal como la aplicación de fármacos para tratar a un paciente humano que tiene una enfermedad. Los tipos y características de las estimulaciones son parte de las entradas del sistema que pueden afectar a la eficiencia para llevar el sistema al estado deseado, donde las características de las estimulaciones pueden incluir sus amplitudes (por ejemplo, dosificaciones de fármacos o relaciones de dosis) y características temporales (por ejemplo, cualquiera, o ambas, instancias de tiempo y frecuencias de aplicación de fármacos). Sin embargo, N tipos de diferentes fármacos con M dosificaciones posibles para cada fármaco darán lugar a M^N posibles combinaciones de fármaco-dosificación. Y, N tipos de diferentes fármacos con M dosis posibles para cada fármaco y cada uno aplicado en K instantes de tiempo posibles darán lugar a M^{NK} combinaciones posibles. Identificar una combinación optimizada o incluso casi optimizada mediante múltiples ensayos en todas las combinaciones posibles es prohibitivo en la práctica. Por ejemplo, no es práctico realizar todas las combinaciones posibles de fármaco-dosificación (o todas las combinaciones posibles de fármaco-dosificación-instancia) en ensayos clínicos y animales para encontrar una combinación de fármacos eficaz a medida que aumenta el número de fármacos, dosificaciones e instancias de tiempo.

Algunas realizaciones de esta divulgación proporcionan una técnica que permite una búsqueda rápida de combinaciones optimizadas de entradas del sistema para guiar problemas de ingeniería, medicina, financieros e industriales multidimensionales (o multivariantes), así como el control de otros sistemas complejos con múltiples entradas hacia sus estados deseados. Se puede usar una técnica de optimización para identificar al menos un subconjunto, o todas, las combinaciones optimizadas o subcombinaciones de entradas que producen estados deseados de un sistema complejo. Tomando el caso de fármacos combinatorios, por ejemplo, se puede evaluar una combinación de N fármacos para identificar rápidamente las dosificaciones optimizadas de los N fármacos, donde N es mayor que 1, tal como 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más, o 10 o más. La técnica de optimización también se puede usar para optimizar una administración de fármaco individual, de modo que N , más generalmente, puede ser 1 o mayor de 1.

Algunas realizaciones de esta divulgación se basan en un hallazgo sorprendente de que un resultado de un sistema complejo en respuesta a múltiples entradas puede representarse mediante una ecuación de bajo orden, tal como una ecuación de segundo orden (o cuadrática), aunque también se contemplan una ecuación de primer orden (o

lineal), así como una ecuación de tercer orden (o cúbica) como posibles ecuaciones de bajo orden. Además, se contemplan ecuaciones de orden superior para otras realizaciones. Tomando el caso de fármacos combinatorios, por ejemplo, un resultado terapéutico E puede representarse en función de las dosificaciones de fármacos de la siguiente manera:

$$E(t) = E_0(t) + \sum_i \int_0^t a_i(\tau) C_i(t-\tau) d\tau + \sum_{i,i'} \int_0^t \int_0^t a_{ii'}(\tau, \tau') C_i(t-\tau) C_{i'}(t-\tau') d\tau d\tau' + O(C_i C_j C_k) \quad (1)$$

5 donde $E(t)$ es el resultado terapéutico variable en el tiempo (por ejemplo, eficacia del fármaco y opcionalmente uno o más criterios de optimización adicionales) para un sujeto de ensayo (por ejemplo, un paciente humano) en el tiempo t , $E_0(t)$ es un resultado terapéutico inicial variable en el tiempo (por ejemplo, sin aplicación de fármacos) para el sujeto de ensayo en el momento t , $C_i(t)$ es una concentración o dosificación variable en el tiempo (por ejemplo, una
10 dosificación externa como se administrada al sujeto de ensayo o una dosificación interna en el sujeto de ensayo, tal como un nivel en sangre, saliva o suero del fármaco) de un i -ésimo fármaco en el tiempo t , $a_i(\tau)$ es una función de transferencia de primer orden variable en el tiempo entre el resultado terapéutico y el i -ésimo fármaco, $a_{ii'}(\tau, \tau')$ es una función de transferencia de segundo orden variable en el tiempo entre el resultado terapéutico y el i -ésimo e i' -ésimo fármacos que representan la interacción fármaco-fármaco, y las sumas se resumen en N correspondiente al
15 número total de fármacos en una combinación de fármacos que se evalúa.

Si se omiten los términos cúbico y otros de orden superior, entonces el resultado terapéutico $E(t)$ puede representarse mediante un modelo cuadrático en función de las dosificaciones de fármaco $C_i(t)$. Como se ha indicado anteriormente, también se contemplan otros modelos, incluidos modelos ternarios y de orden superior o el
20 uso de un modelo de regresión lineal. Además, aunque se usa un ejemplo específico de fármacos combinatorios, debe observarse que la ecuación (1) anterior puede usarse más generalmente para representar una amplia diversidad de otros sistemas complejos en función de múltiples entradas del sistema.

En algunas realizaciones, el resultado terapéutico $E(t)$ puede medirse o derivarse como una combinación ponderada
25 o una suma ponderada de los criterios de optimización de la siguiente manera:

$$E(t) = \sum_{k=1}^n [w_k \times OC_k(t)] \quad (2)$$

donde $OC_k(t)$ es un k -ésimo criterio de optimización para el sujeto de ensayo en el tiempo t , w_k es un factor de ponderación que se puede ajustar para determinar un peso relativo de $OC_k(t)$ en la optimización del resultado terapéutico $E(t)$, n es un número total de diferentes criterios de optimización que se evalúan, y n es 1 o mayor de 1,
30 tal como 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más, o 10 o más. En algunas realizaciones, la suma de todos los factores de ponderación es 1 (por ejemplo, $w_1 + w_2 \dots + w_n = 1$), aunque un valor de esta suma se puede variar para otras realizaciones. Además de la ecuación (2) anterior, se contemplan y se incluyen por esta divulgación otras representaciones del resultado terapéutico $E(t)$.

35 Tomando el caso de fármacos combinatorios, por ejemplo, $OC_k(t)$ es el k -ésimo criterio de optimización en el diseño de la combinación de N fármacos. Los ejemplos de criterios de optimización incluyen la eficacia del fármaco, la toxicidad del fármaco, la seguridad del fármaco, los efectos secundarios del fármaco, la tolerancia al fármaco, el margen terapéutico y el coste del fármaco, entre otros. En la ecuación (2) anterior, el resultado terapéutico $E(t)$ representa un resultado global o respuesta a optimizar (por ejemplo, reducida o minimizada, o mejorada o maximizada), y es una suma ponderada de los n criterios de optimización diferentes. En algunas realizaciones, al
40 menos uno de los n criterios de optimización diferentes puede corresponder a una respuesta fenotípica del sujeto de ensayo que está sujeto a la combinación de N fármacos. Por ejemplo, al menos un criterio de optimización puede corresponder a la eficacia del fármaco, y al menos otro criterio de optimización puede corresponder a la seguridad o toxicidad del fármaco. Un criterio de optimización puede corresponder directamente a una respuesta fenotípica del
45 sujeto de ensayo, o puede calcularse o derivarse de otro modo a partir de una o más respuestas fenotípicas, tal como mediante la aplicación de transformaciones apropiadas para ajustar un intervalo y escala de las respuestas fenotípicas.

Ciertas respuestas fenotípicas son deseables, tales como la eficacia del fármaco o la seguridad del fármaco,
50 mientras que otras respuestas fenotípicas son indeseables, tales como la toxicidad del fármaco o los efectos secundarios del fármaco. En el caso de las últimas respuestas fenotípicas, sus factores de ponderación sirven como factores de penalización en la optimización de la combinación de N fármacos. Diversos factores de ponderación en la ecuación (2) anterior pueden ajustarse para reflejar la importancia relativa de los criterios de optimización

deseables y los criterios de optimización indeseables, y el ajuste puede realizarse en una base caso por caso para producir diferentes dosificaciones optimizadas de los N fármacos dependiendo del sujeto de la ensayo en particular. Además, el ajuste de los factores de ponderación se puede realizar en el tiempo a fin de incorporar retroalimentación durante el transcurso de un tratamiento.

5

Los ejemplos de mediciones o lecturas de respuestas fenotípicas incluyen:

- 10 (1) Uso de cabello, materia fecal, sudor, moco, frotis de mejillas, cerumen, lágrimas, esperma, células o raspaduras cutáneas, y otras excreciones o materiales biológicos para detectar marcadores de respuesta al tratamiento de tumor, incluyendo proteínas y fragmentos de proteínas, células, sangre y ácidos nucleicos (por ejemplo, ARN interferente pequeño ("ARNsi"), microARN ("miARN"), ARN largo no codificante, ADN, exosomas, y otras clases de ácidos nucleicos ribosómicos y desoxirribosómicos);
- 15 (2) Temperatura corporal, presión arterial, dilatación de la pupila, peso corporal, ingesta o excreción de líquidos y palpación del paciente;
- (3) Extracciones de sangre para controlar los niveles de marcadores tumorales circulantes (por ejemplo, citocinas, anticuerpos, proteínas séricas, electrolitos, niveles de hematocrito y marcadores de proteínas y biológicos generales) que sirven como indicadores para la respuesta tumoral al tratamiento;
- 20 (4) Análisis de orina para controlar los niveles de electrolitos, proteínas, posible presencia de sangre u otros marcadores que sirven como indicadores para la respuesta tumoral al tratamiento - Los marcadores adicionales incluyen proteínas y fragmentos de proteínas, células y ácidos nucleicos (por ejemplo, ARNsi, miARN, ARN largo no codificante, ADN, exosomas y otros ácidos nucleicos relevantes);
- 25 (5) Análisis de esputo para evaluar el número de espermatozoides para el tratamiento de la infertilidad y marcadores relevantes asociados con la respuesta tumoral al tratamiento (por ejemplo, proteínas y fragmentos de proteínas, células, sangre y ácidos nucleicos, tales como ARNsi, miARN, ARN largo no codificante, ADN, exosomas y otras clases de ácidos nucleicos ribosómicos y desoxirribosómicos);
- 30 (6) Análisis de saliva para evaluar los marcadores relevantes asociados con la respuesta tumoral al tratamiento (por ejemplo, proteínas y fragmentos de proteínas, células, sangre y ácidos nucleicos, tales como ARNsi, miARN, ARN largo no codificante, ADN, exosomas y otras clases de ácidos nucleicos ribosómicos y desoxirribosómicos);
- 35 (7) Uso de técnicas de formación de imágenes, tales como rayos X, PET, TC, CAT, MRI (por ejemplo, MRI convencional, MRI funcional u otros tipos de MRI), espectroscopía de fluorescencia, espectroscopía de infrarrojo cercano, espectroscopía Raman, espectroscopía de correlación de fluorescencia, técnicas de imagen acústica, microscopía de tejido, biopsia y otras técnicas de imagen para controlar el tamaño del tumor o para controlar el flujo de líquido y sangre hacia y desde un tumor como indicador de respuesta tumoral al tratamiento;
- 40 (8) Técnicas de procesamiento de imágenes para cuantificar la respuesta tumoral al tratamiento mediante técnicas de imágenes (por ejemplo, recuento de píxeles, mapas de calor u otras técnicas). Las técnicas de procesamiento de imágenes también pueden incluir análisis de imágenes para tinción con hematoxilina y eosina u otras tinciones celulares o tisulares para cuantificar respuesta tumoral, cuantificación de marcador fluorescente para evaluar la respuesta tumoral y cuantificación de muestras de biopsia (por ejemplo, aspiración con aguja fina) y otros materiales biológicos relevantes para cuantificar la respuesta tumoral al tratamiento; y
- (9) Análisis de la piel para acceder al color, lípidos y circulación sanguínea para tratamientos cosméticos.

45 Haciendo referencia de nuevo a la ecuación (1), si se asume que la variación temporal del resultado terapéutico inicial y las funciones de transferencia de primer orden y segundo orden son pequeñas o insignificantes, entonces el resultado terapéutico $E(t)$ se puede representar de la siguiente manera:

$$E(t) = E_0 + \sum_i a_i D_i(t) + \sum_{ii'} a_{ii'} D_i(t) D_{i'}(t) \quad (3)$$

50 donde E_0 es un parámetro (por ejemplo, una constante) correspondiente al resultado terapéutico inicial, a_i es un parámetro (por ejemplo, una constante) correspondiente a la función de transferencia de primer orden entre el resultado terapéutico y el i -ésimo fármaco, $a_{ii'}$ es un parámetro (por ejemplo, una constante) correspondiente a la función de transferencia de segundo orden entre el resultado terapéutico y los i -ésimo e i' -ésimo fármacos, y $D_i(t)$ es una concentración o dosificación acumulativa (por ejemplo, una integración de la dosificación del fármaco $C_i(t)$ en el tiempo, tal como una integración de un nivel en suero o sangre de fármaco en el tiempo) del i -ésimo fármaco

55 aplicado al sujeto de ensayo en el tiempo t , y las sumas se resumen en N . También se contempla que puede usarse una ecuación similar a la ecuación (3) para representar el resultado terapéutico $E(t)$ en función de las dosificaciones de fármaco $C_i(t)$ en el tiempo t , y la técnica de optimización se puede aplicar de manera similar como se explica a continuación.

Para el caso de $N = 1$ (un total de 1 fármaco), entonces:

$$E(t) = E_0 + a_1 D_1(t) + a_{11} D_1(t) D_1(t) \quad (4)$$

con un total de tres parámetros, E_0 , a_1 , y a_{11} .

5

Para el caso de $N = 2$ (un total de 2 fármacos), entonces:

$$E(t) = E_0 + a_1 D_1(t) + a_2 D_2(t) + a_{12} D_1(t) D_2(t) + a_{11} D_1(t) D_1(t) + a_{22} D_2(t) D_2(t) \quad (5)$$

con un total de seis parámetros, E_0 , a_1 , a_2 , a_{12} , a_{11} , y a_{22} .

10 Más generalmente, para N fármacos totales, un número total de parámetros m es $1 + 2N + (N(N - 1))/2$. Si una dosificación de fármaco (o su perfil de tiempo) se mantiene invariable en el estudio, el número de parámetros m puede reducirse adicionalmente a $1 + 2(N - 1) + ((N - 1)(N - 2))/2$, para $N > 1$. La Tabla 1 a continuación expone un número total de parámetros en un modelo cuadrático del resultado terapéutico en función de un número total de fármacos que se evalúan.

15

Tabla 1

Fármacos (N)	Parámetros (m)	Parámetros (m) (si una dosificación de fármaco se mantiene invariable)
1	3	-
2	6	3
3	10	6
4	15	10
5	21	15
6	28	21

Aprovechando este sorprendente hallazgo, se pueden realizar un pequeño número de mediciones o lecturas de dosificaciones de fármacos y respuestas fenotípicas en el tiempo para modelar una superficie de respuesta de resultado terapéutico-dosificación, y este modelo de entrada/salida puede usarse para identificar combinaciones de fármaco-dosificación optimizadas. Además, midiendo o derivando las variaciones del curso temporal de las dosificaciones del fármaco y las respuestas fenotípicas, el número de sujetos de ensayo se puede minimizar o reducir, incluso hasta uno, realizando de este modo la medicina personalizada o la medicina fenotípica personalizada en un entorno clínico.

25

Tomando el caso del modelo cuadrático del resultado terapéutico $E(t)$, por ejemplo, se pueden realizar múltiples mediciones o lecturas de las dosificaciones del fármaco y el resultado terapéutico en el tiempo para el sujeto de la prueba de la siguiente manera:

$$E(t_1) = E_0 + \sum_i a_i D_i(t_1) + \sum_{ii'} a_{ii'} D_i(t_1) D_{i'}(t_1) \quad (6)$$

$$E(t_2) = E_0 + \sum_i a_i D_i(t_2) + \sum_{ii'} a_{ii'} D_i(t_2) D_{i'}(t_2)$$

...

$$E(t_p) = E_0 + \sum_i a_i D_i(t_p) + \sum_{ii'} a_{ii'} D_i(t_p) D_{i'}(t_p)$$

30 donde $E(t_j)$ es el resultado terapéutico medido o derivado en el tiempo t_j de un total de p instancias de medición, y $D_i(t_j)$ es la dosificación acumulativa del i -ésimo fármaco medida o derivada en el tiempo t_j del total de p instancias de medición. A partir de las p instancias de medición, se pueden derivar los m parámetros E_0 , a_i , y a_{ij} , con $p \geq m$, concretamente siendo el número de instancias de medición el mismo que, o superior al número de parámetros en el modelo cuadrático de algunas realizaciones. En algunas realizaciones, se puede realizar un número reducido de instancias de medición, tal como con $p = m$. Si una dosificación de fármaco (o su perfil de tiempo) se mantiene invariable en el estudio, el número de instancias de medición p puede reducirse aún más a $1 + 2(N - 1) + ((N - 1)(N - 2))/2$, para $N > 1$. Además, en algunas realizaciones, el número de instancias de medición p puede reducirse adicionalmente, usando la interpolación para derivar uno o más valores de resultado terapéutico a partir de valores de resultado terapéutico medidos, usando interpolación para derivar uno o más valores de dosificación a partir de valores de dosificación medidos, o ambos. También se contempla que pueden usarse ecuaciones similares a la ecuación (6) para representar el resultado terapéutico $E(t_j)$ en función de las dosificaciones de fármaco $C_i(t_j)$ en instancias de medición particulares, y la técnica de optimización puede aplicarse de forma similar.

40

La Figura 1 muestra un ejemplo de perfiles de tiempo de dosificaciones de fármaco $C_i(t)$ (panel superior),

dosificaciones acumuladas de fármaco $D_i(t)$ (panel central), y un resultado terapéutico $E(t)$ (panel inferior) para el caso de una combinación de 2 fármacos (fármaco 1 y fármaco 2) aplicada a un sujeto de ensayo en el transcurso de múltiples ciclos de tratamiento, de acuerdo con una realización de esta divulgación. Los perfiles de tiempo de dosificación para el fármaco 1 están representados por curvas de línea continua, mientras que los perfiles de tiempo de dosificación para el fármaco 2 están representados por curvas de línea discontinua. En este ejemplo, la técnica de optimización se aplica para identificar dosificaciones optimizadas de los 2 fármacos que se adaptan individualmente para el sujeto de ensayo y se aplican al sujeto de ensayo en ciclos de tratamiento posteriores, en base a las mediciones realizadas en el sujeto de ensayo durante uno o más iniciales ciclos de tratamiento. Aquí, las instancias (o instancias relativas) de aplicación de los 2 fármacos se mantienen invariables durante el curso del tratamiento, aunque el ajuste y la optimización de las instancias de aplicación del fármaco también se contemplan como se explica con más detalle a continuación. Aunque el ejemplo de 2 fármacos se explica con referencia a la Figura 1, se entenderá que la técnica de optimización se puede aplicar a una cantidad de fármacos que es más o menos de 2.

Con referencia a la Figura 1, las dosificaciones iniciales del fármaco 1 y el fármaco 2 se aplican al sujeto de ensayo en el ciclo de tratamiento 1, y las dosis iniciales del fármaco 1 y el fármaco 2 se mantienen en el ciclo de tratamiento 2. Durante los ciclos de tratamiento 1 y 2, los valores de las dosificaciones $C_i(t)$ para el fármaco 1 y el fármaco 2 se miden en múltiples instancias de medición, aquí 6 valores para cada uno del fármaco 1 y el fármaco 2 en t_1 a t_6 , y los valores de las dosificaciones $C_i(t)$, a su vez, se usan para derivar los valores de las dosificaciones del fármaco acumulativas $D_i(t)$ para el fármaco 1 y el fármaco 2, en aquí 6 valores para cada uno del fármaco 1 y el fármaco 2 en t_1 a t_6 . También durante los ciclos de tratamiento 1 y 2, los valores del resultado terapéutico $E(t)$ se miden en múltiples instancias de medición, aquí 6 valores en t_1 a t_6 . Aunque este ejemplo expone 6 instancias de medición de las dosificaciones del fármaco y 6 instancias de medición del resultado terapéutico, se pueden realizar menos de 6 instancias de medición para cualquiera de, o ambas, dosificaciones del fármaco y el resultado terapéutico, con los valores restantes derivados de un conjunto reducido de valores medidos a través de interpolación.

Una vez que se realizan las mediciones de las variaciones del curso temporal de las estimulaciones y un resultado de un sistema complejo en respuesta a las estimulaciones variables en el tiempo, los resultados experimentales de las mediciones se ajustan entonces a un modelo del sistema usando un ajuste multidimensional, como análisis de regresión. Basándose en el rendimiento de ajuste entre los resultados experimentales y el modelo, se pueden realizar mediciones adicionales para mejorar la precisión del modelo. Una vez que se logra el modelo con la precisión deseada, las combinaciones optimizadas de las estimulaciones y sus características optimizadas se pueden identificar usando una técnica de localización extrema adecuada, tal como ubicando los máximos globales o locales en una superficie de respuesta. Tomando el caso del modelo cuadrático del resultado terapéutico $E(t)$, por ejemplo, las dosificaciones optimizadas pueden identificarse una vez que los parámetros E_0 , a_i , y a_{ij} se derivan a través de un ajuste multidimensional:

$$E_{max}(t) = E_0 + \sum_i \hat{a}_i \hat{D}_i(t) + \sum_{ii'} \hat{a}_{ii'} \hat{D}_i(t) \hat{D}_{i'}(t) \quad (7)$$

donde $D_i(t)$ es una dosificación acumulativa optimizada del i -ésimo fármaco aplicado al sujeto de ensayo hasta el tiempo t .

Haciendo referencia de nuevo al ejemplo de la Figura 1, los 6 parámetros E_0 , a_1 , a_2 , a_{12} , a_{11} , y a_{22} del modelo cuadrático del resultado terapéutico $E(t)$ pueden derivarse de los 6 valores medidos o derivados de las dosificaciones acumuladas del fármaco $D_1(t)$ en t_1 a t_6 , los 6 valores medidos o derivados de las dosificaciones acumuladas del fármaco $D_2(t)$ en t_1 a t_6 , y los 6 valores medidos o derivados del resultado terapéutico $E(t)$ en t_1 a t_6 .

Usando el modelo cuadrático del resultado terapéutico $E(t)$, se pueden identificar las dosificaciones optimizadas del fármaco 1 y el fármaco 2, y las dosificaciones optimizadas se pueden aplicar al sujeto de ensayo en un posterior ciclo de tratamiento, aquí el ciclo de tratamiento 3. En este ejemplo, las dosificaciones optimizadas del fármaco 1 y del fármaco 2 identificadas para el sujeto de ensayo tienen una dosificación inferior del fármaco 1 y una dosificación mayor del fármaco 2, en relación con las dosificaciones iniciales del fármaco 1 y del fármaco 2. Además, el modelo cuadrático del resultado terapéutico y las dosificaciones optimizadas del fármaco 1 y del fármaco 2 pueden actualizarse continuamente durante el transcurso del tratamiento usando un enfoque de ventana de tiempo en movimiento, de tal forma que se pueden adaptar las respuestas fenotípicas variables en el tiempo del sujeto de ensayo, y las dosificaciones del fármaco se pueden optimizar de acuerdo con el último o actual fenotipo del sujeto de ensayo. De acuerdo con el enfoque de ventana de tiempo en movimiento, por ejemplo, las dosificaciones de fármaco aplicadas al sujeto de ensayo en un próximo ciclo de tratamiento 4 pueden optimizarse al menos en parte en base a las mediciones realizadas en el sujeto de ensayo durante el ciclo de tratamiento 3 inmediatamente anterior, las dosificaciones del fármaco aplicadas al sujeto de ensayo en un posterior ciclo de tratamiento 5 pueden optimizarse,

al menos en parte, en base a las mediciones realizadas en el sujeto de ensayo durante el ciclo de tratamiento 4 inmediatamente anterior, y así sucesivamente.

Un beneficio adicional de la técnica de optimización divulgada es que las dosificaciones de fármaco optimizadas se pueden adaptar individualmente para un sujeto de ensayo basándose en respuestas fenotípicas del sujeto de ensayo para realizar medicina personalizada fenotípica, y las dosificaciones de fármaco optimizadas individualmente para un sujeto de ensayo pueden diferir de las optimizadas individualmente para otro sujeto de ensayo. La Figura 2 muestra un ejemplo de perfiles de tiempo de resultados terapéuticos para múltiples sujetos de ensayo A a D, para el caso de una combinación fija de fármaco-dosificación aplicada a los sujetos de ensayo comenzando en el tiempo T_0 , en relación con un perfil de tiempo de control en ausencia de tratamiento, de acuerdo con una realización de esta divulgación. En este ejemplo, los resultados terapéuticos se caracterizan en términos del tamaño del tumor. El uso de la misma combinación fija de fármaco-dosificación entre los diferentes sujetos de ensayo puede ignorar la heterogeneidad entre los sujetos de ensayo, y puede no dar cuenta de un amplio espectro de manifestaciones de la enfermedad. En consecuencia, los sujetos de ensayo pueden responder en diversos grados a la combinación fija de fármaco-dosificación, como se evidencia por una creciente divergencia o dispersión de los resultados terapéuticos comenzando en el tiempo T_1 . Por otro lado, la Figura 3 muestra un ejemplo de perfiles de tiempo de resultados terapéuticos para múltiples sujetos de ensayo A a D, para el caso de combinaciones fármaco-dosificación optimizadas individualmente aplicadas respectivamente a los sujetos de ensayo comenzando en el tiempo T_2 , en relación con un perfil de tiempo de control en ausencia de tratamiento, de acuerdo con una realización de esta divulgación. Ajustando las dosificaciones del fármaco (o las relaciones de dosificación del fármaco) de acuerdo con los fenotipos individuales, se puede diseñar una combinación de fármaco-dosificación optimizada individualmente para adaptarse a una manifestación de enfermedad individual. En consecuencia, puede haber una divergencia o dispersión reducida de los resultados terapéuticos, y un cambio hacia mejores resultados en los sujetos de ensayo. Se pueden lograr mejoras adicionales en los resultados terapéuticos actualizando de manera continua e individual las combinaciones optimizadas de fármaco-dosificación, de acuerdo con el enfoque de ventana de tiempo en movimiento.

En algunas realizaciones, un resultado de un sistema complejo en respuesta a estimulaciones puede ser sensible a las características temporales (por ejemplo, cualquiera de, o tanto las frecuencias como las instancias de tiempo) de las estimulaciones, junto con, o en lugar de, la sensibilidad a amplitudes de las estimulaciones. Ventajosamente, la técnica de optimización de esta divulgación proporciona una solución para identificar una estimulación simple o múltiple optimizada con amplitudes, instancias de tiempo y frecuencias apropiadas, con órdenes de magnitud de ahorro en esfuerzo, tiempo y coste. Específicamente, las estimulaciones que se aplican dinámicamente cambian con el tiempo durante el curso de un estudio, tal como modulando una o ambas, instancias de tiempo y frecuencias a las que se aplican las estimulaciones, y se realizan mediciones en las variaciones del curso temporal de las estimulaciones. Las amplitudes de las estimulaciones también pueden modularse en el tiempo durante el transcurso del estudio. Además, los tipos de estimulaciones pueden modularse en el tiempo durante el transcurso del estudio. Se mide el correspondiente resultado de cambio dinámico del sistema, y los resultados experimentales de las mediciones se ajustan entonces en un modelo del sistema, tal como mediante el uso de un ajuste multidimensional. Basado en una correlación entre el resultado del sistema y la modulación de las amplitudes, instancias de tiempo y frecuencias (y opcionalmente tipos de estimulaciones), pueden identificarse combinaciones optimizadas de amplitudes, instancias de tiempo y frecuencias (y opcionalmente tipos de estimulaciones).

Tomando el caso de fármacos combinatorios, por ejemplo, un resultado terapéutico $E(t)$ puede ser sensible a instancias de tiempo y frecuencias a las que se aplican los fármacos respectivos en una combinación de N fármacos, y la técnica de optimización divulgada se puede usar para identificar instancias de tiempo y frecuencias optimizadas para aplicar los fármacos. Modulando cualquiera de, o ambas, instancias de tiempo y frecuencias a las que se aplican los fármacos y midiendo las variaciones del curso temporal de las dosificaciones del fármaco y el resultado terapéutico, se puede analizar una correlación entre el resultado terapéutico y las instancias de tiempo y las frecuencias. Además, las funciones de transferencia entre el resultado terapéutico y la modulación de las instancias de tiempo y las frecuencias durante el estudio pueden derivarse utilizando, por ejemplo, un modelo cuadrático. También se contemplan otros modelos, incluidos los modelos ternarios y de orden superior. Con las funciones de transferencia, se pueden identificar las instancias de tiempo y las frecuencias optimizadas de aplicación de los fármacos.

Con referencia a la ecuación (1) anterior, las funciones de transferencia de primer y segundo orden pueden derivarse desvinculando los resultados experimentales de las mediciones de la siguiente manera:

$$a_i(\tau) = \left[\int_0^T E(t) \Delta C_i(t-\tau) dt \right] / \int_0^T [\Delta C_i(t)]^2 dt \quad (8)$$

$$a_{ii}(\tau, \tau') = \frac{1}{2} \int_0^T E(t) \Delta C_i(t-\tau) \Delta C_i(t-\tau') dt / \int_0^T [\Delta C_i(t)]^2 [\Delta C_i(t)]^2 dt$$

donde T es un periodo de tiempo durante el cual se realizan las mediciones,

$$\Delta C_i(t) = C_i(t) - \bar{C}_i$$

donde C_i es un valor promedio en el tiempo de $C_i(t)$ durante el periodo de tiempo T, y $E(t)$ en la ecuación anterior (8) puede reemplazarse por $\Delta E(t)$, dado como $E(t)$ menos un valor promedio en el tiempo de $E(t)$ durante el periodo de tiempo T, cuando el valor promedio en el tiempo de $E(t)$ es distinto de cero.

Una vez que se derivan las funciones de transferencia de primer y segundo orden, las instancias de tiempo optimizado y las frecuencias a las que se aplican los fármacos pueden derivarse de la siguiente manera:

$$Max E(t) = E_0(t) + \sum_i \int_0^t a_i(\tau) \hat{C}_i(t-\tau) d\tau + \sum_{i,i'} \int_0^t \int_0^t a_{ii'}(\tau, \tau') \hat{C}_i(t-\tau) \hat{C}_{i'}(t-\tau') d\tau d\tau' \quad (9)$$

10 donde $\hat{C}_i(t)$ es una dosificación optimizada del i -ésimo fármaco aplicado al sujeto de ensayo en el tiempo t .

La Figura 4 muestra otro ejemplo de perfiles de tiempo de dosificaciones de fármaco $C_i(t)$ (panel superior), dosificaciones acumuladas de fármaco $D_i(t)$ (panel central), y un resultado terapéutico $E(t)$ (panel inferior) para el caso de una combinación de 2 fármacos (fármaco 1 y fármaco 2) aplicada a un sujeto de ensayo en el transcurso de múltiples ciclos de tratamiento, de acuerdo con una realización de esta divulgación. Los perfiles de tiempo de dosificación para el fármaco 1 están representados por curvas de línea continua, mientras que los perfiles de tiempo de dosificación para el fármaco 2 están representados por curvas de línea discontinua. En este ejemplo, la técnica de optimización se aplica para identificar instancias de tiempo optimizadas de aplicación de los 2 fármacos que se adaptan individualmente para el sujeto de ensayo y se aplican al sujeto de ensayo en ciclos de tratamiento posteriores, en base a las mediciones realizadas en el sujeto de ensayo durante uno o más iniciales ciclos de tratamiento. Aquí, se optimiza un intervalo de tiempo relativo entre la aplicación de los 2 fármacos, caracterizado, por ejemplo, según un intervalo de tiempo Δt entre los respectivos picos de los perfiles de tiempo de dosificación $C_i(t)$ de los 2 fármacos, aunque pueden usarse otros puntos de referencia de los perfiles de tiempo de dosificación. También en este ejemplo, las amplitudes y frecuencias de aplicación de los 2 fármacos se mantienen invariables durante el curso del tratamiento, aunque también se contemplan el ajuste y la optimización de amplitudes y frecuencias, tal como modulando una frecuencia de aplicación de fármaco a más de una vez por ciclo. Aunque el ejemplo de 2 fármacos se explica con referencia a la Figura 4, se entenderá que la técnica de optimización se puede aplicar a una cantidad de fármacos que es más o menos de 2.

30 Con referencia a la Figura 4, el fármaco 1 y el fármaco 2 se aplican al sujeto de ensayo con un intervalo de tiempo inicial en el ciclo de tratamiento 1, y este intervalo de tiempo se modula en el ciclo de tratamiento 2. Durante los ciclos de tratamiento 1 y 2, los valores de las dosificaciones $C_i(t)$ para el fármaco 1 y el fármaco 2 se miden en múltiples instancias de medición, y los valores de las dosificaciones $C_i(t)$, a su vez, se pueden usar para derivar valores de las dosis acumulativas del fármaco $D_i(t)$ para el fármaco 1 y fármaco 2. También durante los ciclos de tratamiento 1 y 2, los valores del resultado terapéutico $E(t)$ se miden en múltiples instancias de medición. Se contempla que se puede realizar un número reducido de mediciones para cualquiera de, o ambas, dosificaciones del fármaco y el resultado terapéutico, con los valores restantes derivados de un conjunto reducido de valores medidos mediante interpolación.

40 En base a los valores medidos o derivados de las dosificaciones del fármaco $C_i(t)$ y el resultado terapéutico $E(t)$, se pueden derivar las funciones de transferencia del modelo cuadrático del resultado terapéutico $E(t)$. Utilizando el modelo cuadrático del resultado terapéutico $E(t)$, se puede identificar un intervalo de tiempo optimizado entre la aplicación del fármaco 1 y el fármaco 2, y el intervalo de tiempo optimizado se puede aplicar al sujeto de ensayo en un posterior ciclo de tratamiento, aquí ciclo de tratamiento 3. El modelo cuadrático del resultado terapéutico y el intervalo de tiempo optimizado entre el fármaco 1 y el fármaco 2 pueden actualizarse continuamente a lo largo del tratamiento usando un enfoque de ventana de tiempo en movimiento, de tal forma que se pueden adaptar las respuestas fenotípicas variables en el tiempo del sujeto de ensayo, y el intervalo de tiempo se puede optimizar de

acuerdo con el último o actual fenotipo del sujeto de ensayo Además, el intervalo de tiempo optimizado se puede adaptar individualmente para el sujeto de ensayo basándose en las respuestas fenotípicas del sujeto de ensayo, y el intervalo de tiempo optimizado individualmente para el sujeto de ensayo puede diferir de los optimizados individualmente para otro sujeto de ensayo.

5

Los aspectos y ventajas adicionales de algunas realizaciones de esta divulgación incluyen:

Estimulaciones: Las estimulaciones pueden cambiar dinámicamente en el tiempo durante el transcurso de un estudio o tratamiento (por ejemplo, las estimulaciones se pueden aplicar de forma variable en el tiempo).

10 **Optimización:** Una combinación optimizada de las estimulaciones (por ejemplo, dosificaciones de fármacos administradas externamente; concentraciones de fármaco en sangre, saliva o suero; instancias de tiempo; y frecuencias) puede identificarse basándose en un modelo durante el transcurso del estudio o tratamiento.

Ventajas:

15

(1) Permite la optimización de uno o varios objetivos (por ejemplo, eficacia, seguridad, dosificación óptima y otros parámetros considerados durante el transcurso del estudio o tratamiento) de una estimulación durante el transcurso del estudio o tratamiento.

(2) Reduce drásticamente el tiempo, el número y el coste de las pruebas para la optimización.

20

(3) Permite la identificación de una estimulación optimizada y variable en el tiempo.

(4) Permite la identificación de estimulaciones optimizadas individualmente para diferentes sujetos de ensayo (por ejemplo, fármaco personal) durante el transcurso del estudio o tratamiento.

(5) No depende de la disponibilidad de información detallada para un sistema complejo bajo control.

25

(6) Basándose en una respuesta del sistema a las estimulaciones diseñadas variables en el tiempo, las estimulaciones combinatorias optimizadas se pueden identificar en un número reducido o mínimo de ciclos de ensayo, incluso en hasta un ciclo de prueba.

(7) Las estimulaciones se pueden aplicar en instancias de tiempo diferentes, y se pueden identificar intervalos de tiempo optimizados entre la aplicación de diversas estimulaciones.

(8) Permite la optimización directa en ensayos clínicos y en animales.

30

Unidad de procesamiento

La Figura 5 muestra una unidad de procesamiento 500 implementada de acuerdo con una realización de esta divulgación. Dependiendo de la aplicación específica, la unidad de procesamiento 500 puede implementarse como, por ejemplo, un dispositivo electrónico portátil, un ordenador cliente, o un ordenador servidor. Con referencia a la Figura 5, la unidad de procesamiento 500 incluye una unidad de procesamiento central ("CPU") 502 que está conectada a un bus 506. Los dispositivos de entrada/salida ("I/O") 504 también están conectados al bus 506, y pueden incluir un teclado, ratón, pantalla, y similares. Un programa ejecutable, que incluye un conjunto de módulos de software para ciertos procedimientos descritos anteriormente, se almacena en una memoria 508, que también está conectada al bus 506. La memoria 508 también puede almacenar un módulo de interfaz de usuario para generar presentaciones visuales.

35

40

Una realización de esta divulgación se refiere a un medio de almacenamiento legible por ordenador no transitorio que tiene un código informático en el mismo para realizar diversas operaciones implementadas en ordenador. El término "medio de almacenamiento legible por ordenador" se usa en el presente documento para incluir cualquier medio que sea capaz de almacenar o codificar una secuencia de instrucciones o códigos informáticos para realizar las operaciones descritas en el presente documento. El medio y el código informático pueden ser aquellos especialmente diseñados y contruidos para los fines de esta divulgación, o pueden ser del tipo ya conocido y disponible para los expertos en la técnica de software. Los ejemplos de medios de almacenamiento legibles por ordenador incluyen, pero sin limitación: medios magnéticos tales como discos duros, disquetes y cinta magnética; medios ópticos tales como CD-ROM y dispositivos holográficos; medios magneto-ópticos tales como discos flópticos; y dispositivos de hardware que están especialmente configurados para almacenar y ejecutar código de programa, tales como circuitos integrados específicos de aplicación ("ASIC"), dispositivos lógicos programables ("PLD") y dispositivos ROM y RAM. Los ejemplos de código informático incluyen código de máquina, tal como el producido por un compilador, y archivos que contienen código de nivel superior que son ejecutados por un ordenador usando un intérprete o un compilador. Por ejemplo, una realización de la invención puede implementarse usando Java, C++ u otro lenguaje de programación orientado a objetos y herramientas de desarrollo. Los ejemplos adicionales de código informático incluyen código encriptado y código comprimido. Además, una realización de esta divulgación puede descargarse como un producto de programa informático, que puede transferirse desde un ordenador remoto (por

45

50

55

ejemplo, un ordenador servidor) a un ordenador solicitante (por ejemplo, un ordenador cliente o un ordenador servidor diferente) a través de un canal de transmisión. Otra realización de esta divulgación se puede implementar en una circuitería cableada en lugar de, o en combinación con, instrucciones de software ejecutables por máquina.

- 5 Como se usa en el presente documento, los términos singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a un objeto puede incluir múltiples objetos, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

- 10 Como se usa en el presente documento, los términos "sustancialmente" y "aproximadamente" se usan para describir y explicar pequeñas variaciones. Cuando se usan junto con un evento o circunstancia, los términos pueden referirse a instancias en las que el evento o circunstancia ocurre de manera precisa, así como a instancias en las que el evento o circunstancia se produce en una aproximación cercana. Por ejemplo, los términos pueden referirse a menos de o igual a $\pm 5\%$, tal como menos de o igual a $\pm 4\%$, menos de o igual a $\pm 3\%$, menos de o igual a $\pm 2\%$, menos de o igual a $\pm 1\%$, menos de o igual a $\pm 0,5\%$, menos de o igual a $\pm 0,1\%$, o menos de o igual a $\pm 0,05\%$.

- 15 Aunque la divulgación se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas de la misma, los expertos en la técnica deben entender que se pueden realizar diversos cambios y se pueden sustituir equivalentes sin apartarse del alcance de la divulgación como se define por las reivindicaciones adjuntas. Además, se pueden hacer muchas modificaciones para adaptar una situación, material, composición de materia, método, operación u operaciones
20 particulares, al alcance de la divulgación. Todas estas modificaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. En particular, aunque ciertos métodos pueden haberse descrito con referencia a operaciones particulares realizadas en un orden particular, se entenderá que estas operaciones se pueden combinar, subdividir o reordenar para formar un método equivalente sin apartarse de las enseñanzas de la divulgación. Por consiguiente, a menos que se indique específicamente en el presente documento, el orden y el
25 agrupamiento de las operaciones no es una limitación de la divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un método, que comprende:

- 5 (a) realizar mediciones de una variación del curso temporal de una dosificación de al menos un fármaco en un sistema biológico al que se ha aplicado el fármaco;
 (b) realizar mediciones de una variación del curso temporal de un resultado terapéutico del sistema biológico en respuesta al fármaco;
 10 (c) ajustar los resultados de las mediciones de la dosificación y el resultado terapéutico en un modelo del resultado terapéutico; y
 (d) usando el modelo del resultado terapéutico, identificar una dosis optimizada del fármaco,

en el que:

- 15 el al menos un fármaco es una combinación de N fármacos, siendo $N \geq 2$ o más;
 la realización en (a) incluye realizar mediciones de una variación del curso temporal de dosificaciones de los N fármacos en el sistema biológico;
 la realización en (b) incluye realizar mediciones de una variación del curso temporal de un resultado terapéutico del sistema biológico en respuesta a los N fármacos;
 20 el ajuste en (c) incluye ajustar los resultados de las mediciones de las dosificaciones y el resultado terapéutico en un modelo del resultado terapéutico; y
 la identificación en (d) incluye, usando el modelo del resultado terapéutico, identificar una combinación optimizada de características de los N fármacos,

25 en el que el modelo del resultado terapéutico es una función cuadrática de las dosificaciones de los N fármacos, en el que:

- la función cuadrática incluye m parámetros, con $m = 1 + 2N + (N(N - 1))/2$, y ajustar los resultados de las mediciones incluye derivar los m parámetros; o
 30 la función cuadrática incluye m parámetros, con $m = 1 + 2(N - 1) + ((N - 1)(N - 2))/2$, y ajustar los resultados de las mediciones incluye derivar los m parámetros.

2. El método de la reivindicación 1, en el que la identificación de la combinación optimizada de características de los N fármacos incluye identificar dosificaciones optimizadas de los N fármacos.

3. El método de la reivindicación 1, en el que la identificación de la combinación optimizada de características de los N fármacos incluye identificar relaciones de dosificación optimizadas de los N fármacos.

4. El método de la reivindicación 1, en el que la identificación de la combinación optimizada de características de los N fármacos incluye identificar instancias de tiempo optimizadas de aplicación de los N fármacos.

5. El método de la reivindicación 1, en el que la identificación de la combinación optimizada de características de los N fármacos incluye identificar frecuencias optimizadas para aplicar los N fármacos.

45

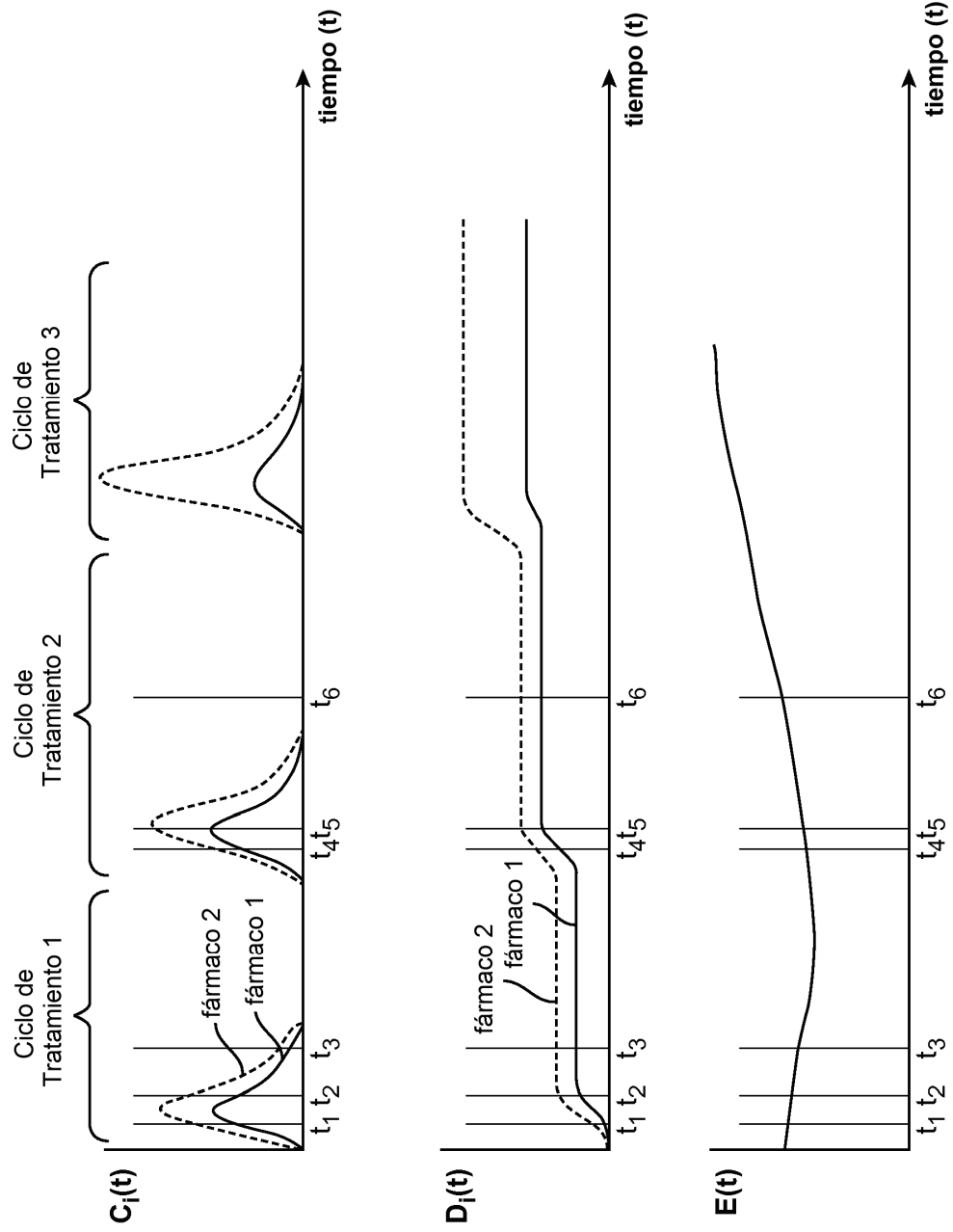


FIG. 1

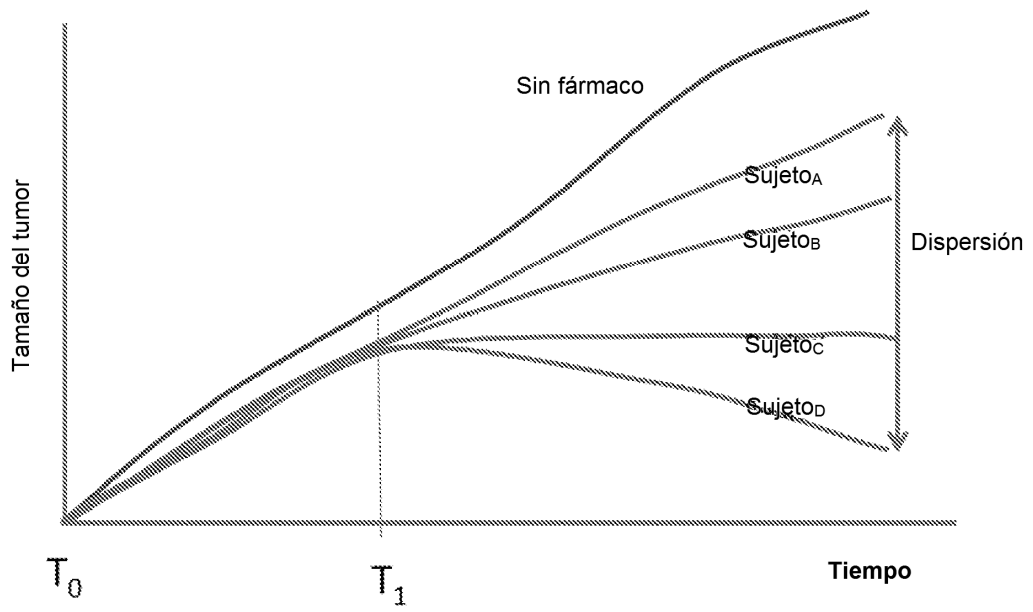


FIG. 2

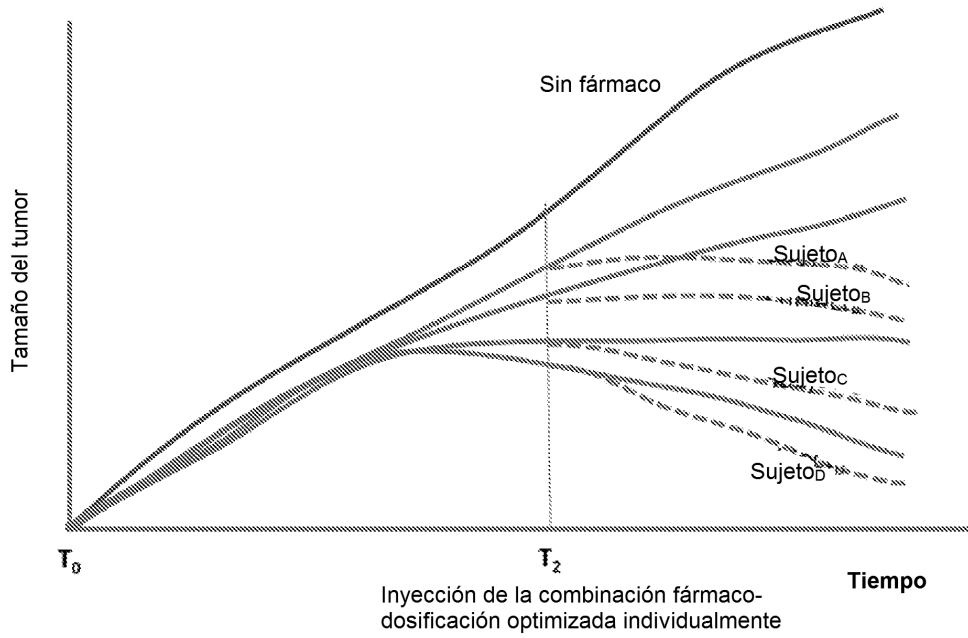


FIG. 3

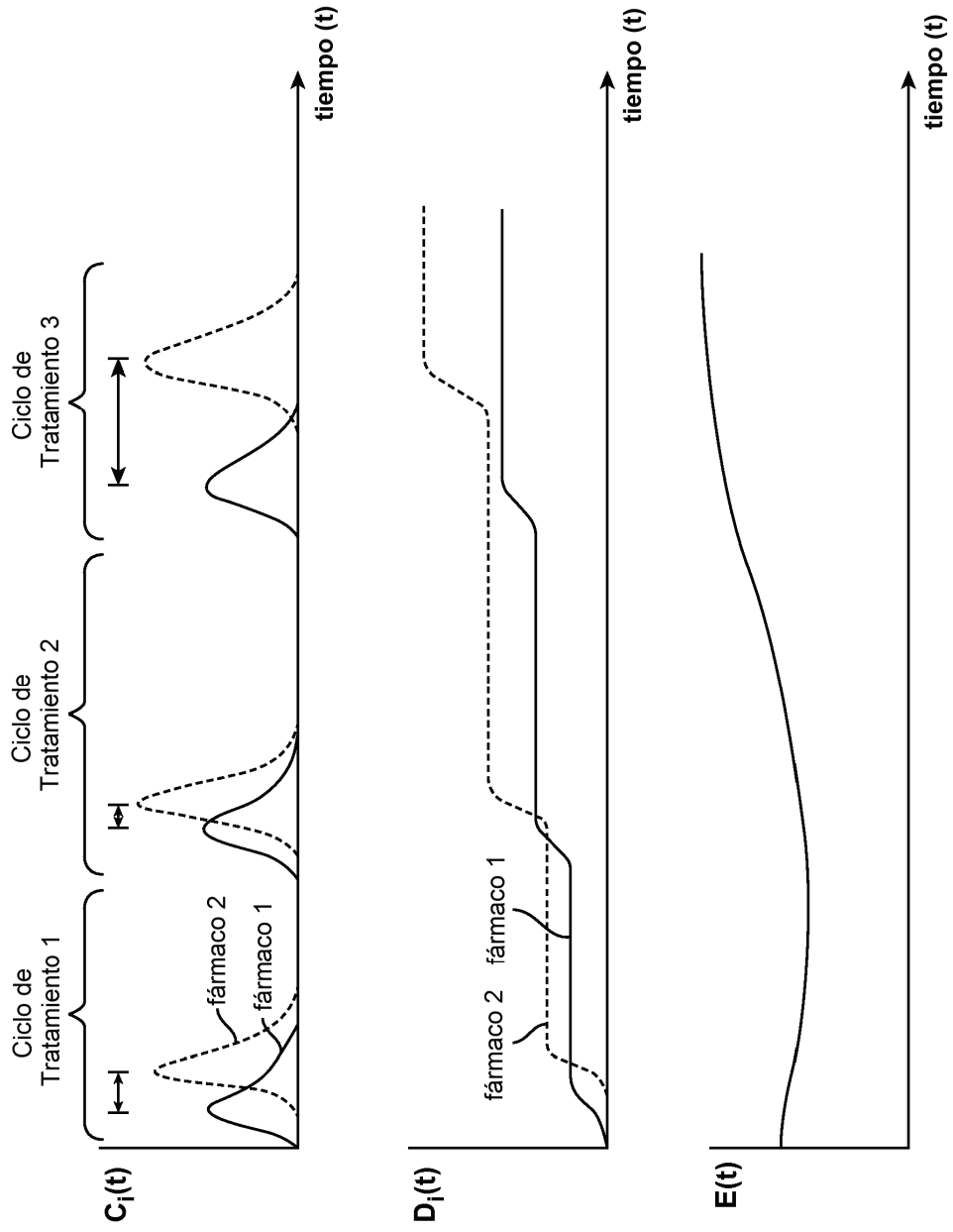


FIG. 4

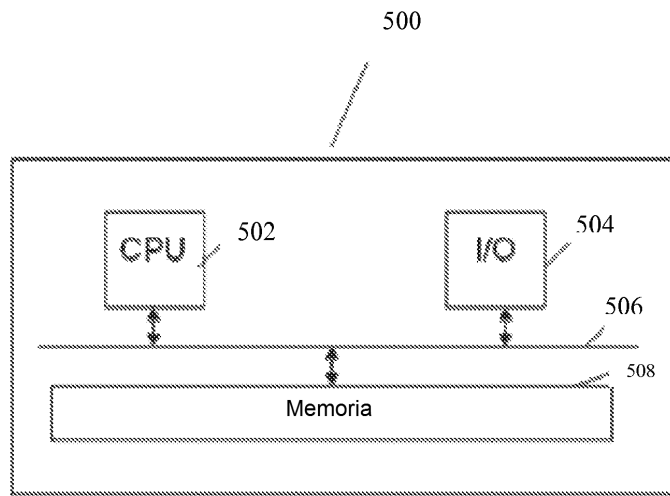


FIG. 5