

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042824**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.03.28**

(51) Int. Cl. **G16H 50/00** (2006.01)  
**G06N 20/00** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**202100121**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.03.31**

---

(54) **СПОСОБ ПРОВЕДЕНИЯ ВИРТУАЛЬНОГО КЛЭМП-ИССЛЕДОВАНИЯ ИНСУЛИНА И СПОСОБ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИМ ПЕРСОНАЛОМ КЛЭМП-ИССЛЕДОВАНИЯ ИНСУЛИНА В ОТНОШЕНИИ СУБЪЕКТА ИССЛЕДОВАНИЯ**

---

(43) **2022.10.31**

(96) **2021000037 (RU) 2021.03.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ  
"ГЕРОФАРМ" (RU)**

(56) **MAGHOUL Pooya MSc et al. Computer Simulation Model to Train Medical Personnel on Glucose Clamp Procedures. Can J Diabetes 41 (2017) 485-490, doi:10.1016/j.cjcd.2017.08.004, реферат, с. 486 "Introduction"  
WO-A1-2018126254  
US-A1-20130196301**

(72) Изобретатель:  
**Драй Роман Васильевич, Лунев  
Иван Сергеевич, Зиннатулина  
Белла Раифовна, Кулеш Виктория  
Сергеевна (RU)**

---

(57) Изобретение относится к области медицины и фармации, в частности к клиническим исследованиям инсулина и/или его аналогов, а именно к способу обучения медицинского персонала проведению клэмп-исследований с использованием машинного обучения и системно-фармакологического моделирования. Обучение медицинского персонала "проведению клэмп-исследования" происходит на "виртуальных" пациентах, содержащих обученную системно-фармакологическую модель гомеостаза глюкозы, умеющую моделировать поведение глюкозы в организме пациента и обученный предиктор, способный давать рекомендации обучаемому по величине скорости инфузии глюкозы, которую нужно установить для удержания уровня глюкозы в плазме крови в норме. Для обучения системно-фармакологической модели и предиктора используют отформатированные данные, полученные в реальной практике клэмп-исследования определенного инсулина, содержащие концентрации инсулина, значения уровней глюкозы плазмы и скоростей инфузии глюкозы в каждой временной точке. Для обучения предиктора могут быть использованы также и данные, полученные с применением моделирования. Техническим результатом изобретения является повышение эффективности обучения медицинского персонала проведению клэмп-исследований, а также расширение возможностей обучения проведению клэмп-исследований.

---

**042824**  
**B1**

**042824**  
**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Изобретение относится к области медицины и фармации, в частности к клиническим исследованиям инсулина и/или его аналогов, а именно к способу проведения виртуального клэмп-исследования инсулина и способу проведения медицинским персоналом клэмп-исследования инсулина в отношении субъекта исследования.

### **Предшествующий уровень техники**

Процедура зажима глюкозы (клэмп-исследование) является наиболее надежным способом количественной оценки фармакокинетики и фармакодинамики инсулина. Проведение клэмпов обязательно для выведения препаратов инсулина на рынок в Европе, США и других странах с высоким уровнем регуляторных требований, в том числе и в РФ [1-3].

В клэмп-исследовании в условиях стационара под присмотром команды врачей-исследователей добровольцам (здоровым или больным сахарным диабетом 1-го типа) вводится поочередно с перерывом в 1-2 недели тестируемый и референтный инсулин. Задачей такого рода исследований является удержание уровня гликемии в определенном диапазоне независимо от введенного препарата. После начала действия инсулина у добровольца начинается уровень глюкозы в плазме крови. Для того, чтобы не допустить падения до неприемлемого уровня и "зажать" уровень глюкозы крови в определенных рамках, исследователь начинает внутривенное введение глюкозы с определенной скоростью. По мере усиления действия инсулина (вплоть до достижения пика действия) скорость инфузии глюкозы увеличивается. Основная задача клинической команды при этом - поддерживать уровень глюкозы крови в заранее заданных пределах, например, 4,4-5,6 ммоль/л. Когда инсулин прекращает свое действие, исследователь постепенно снижает скорость инфузии глюкозы до полной отмены. Изменение скорости инфузии глюкозы на фоне введенного инсулина отражает выраженность его действия (данные фармакодинамики). Параллельно проводятся заборы крови у добровольцев для определения концентрации инсулина в крови с целью изучения его фармакокинетики.

Таким образом, в одном таком клэмп-исследовании на одной популяции в 20-50 человек одновременно изучаются зависимости "концентрация - время" и "эффект - время" тестируемого и референтного инсулинов. Это позволяет с высокой точностью изучить действие инсулина и доказать его аналогичность референтному препарату [4].

Для качественного проведения такого исследования необходимо, чтобы медицинский персонал обладал достаточным количеством знаний и, по возможности, опытом правильного и безопасного проведения клэмп-исследования. Неверно установленная скорость инфузии глюкозы может повлечь опасность наступления гипо- или гипергликемии у пациента клэмп-исследования.

Как известно из уровня техники, в качестве эффективного способа обучения медицинского персонала проведению клэмп-исследования используются заранее обученные и протестированные алгоритмы.

В статье [5] описан способ такого обучения, который заключается в компьютерном моделировании виртуальных пациентов, которое включает в себя алгоритм на основе системно-фармакологической модели гомеостаза глюкозы, способный прогнозировать уровень глюкозы в организме виртуального пациента в зависимости от изменения исследователем скорости инфузии глюкозы. Недостатками описанного способа являются отсутствие обучающего элемента для исследователя, а именно отсутствие механизма обратной связи, способного подсказывать, как правильно корректировать скорость инфузии глюкозы, вследствие чего обучение происходит медленно, методом проб и ошибок.

Также из уровня техники известен автоматический глюкометр ("ProSciento", США) [6], позволяющий полностью автоматизировать процедуру проведения клэмп-исследования. Принцип работы такого глюкометра основан на алгоритме, который автоматически корректирует скорость инфузии глюкозы на основе измерений уровня глюкозы в организме пациента поминутно или через каждые 5 мин. Основной недостаток автоматического проведения клэмп-исследования заключается в его малой доступности по причине высокой стоимости описанного глюкометра. Во всем мире есть только 3 исследовательских центра, способных провести автоматический клэмп. Алгоритм, применяемый в работе такого глюкометра, является точным только для небольших временных интервалов. При проведении клэмп-исследований вручную медицинский персонал измеряет уровень глюкозы и корректирует скорость ее инфузии через различные промежутки времени, в том числе и более длительные, чем 1-5 мин, в связи с чем разработка алгоритма, способного предсказывать скорость инфузии глюкозы для разных временных интервалов, является актуальной. Способ обучения медицинского персонала, основанный на таком алгоритме, может способствовать повышению качества и скорости обучения, уменьшению вероятности гипо- и гипергликемии у пациентов, связанных с ошибками при проведении исследования.

Одним из основных недостатков известных способов проведения клэмп-исследований инсулина является высокий уровень ошибок, совершаемых медицинским персоналом при установлении величины скорости инфузии глюкозы в зависимости от уровня глюкозы в организме субъекта исследования, что с одной стороны может быть обусловлено недостаточной опытностью медицинского персонала, проводящего такие клэмп-исследования инсулина, а с другой стороны может быть обусловлено человеческим фактором (например, усталостью или рассеянностью медицинского персонала, отвлечением внимания медицинского персонала на внешние факторы, ухудшением состояния здоровья или самочувствия медицинского персонала и т.п.).

Таким образом, очевидна потребность в дальнейшем совершенствовании способов проведения клэмп-исследований инсулина, в частности для уменьшения количества ошибок, совершаемых медицинским персоналом при установлении величины скорости инфузии глюкозы в зависимости от уровня глюкозы в организме субъекта исследования, и, следовательно, уменьшении вероятности наступления нежелательных последствий для здоровья субъекта исследования, в отношении которого проводят клэмп-исследования инсулина.

Следовательно, техническая проблема, решаемая настоящим изобретением, состоит в создании способов проведения клэмп-исследования инсулина, в которых, по меньшей мере частично, устранен обозначенный выше недостаток известных способов проведения клэмп-исследования инсулина, заключающийся в том, что они несут повышенный уровень риска для здоровья субъекта исследования, в отношении которого проводят такие клэмп-исследования инсулина.

#### **Изложение сущности изобретения**

Техническая задача настоящего изобретения состоит в разработке способов проведения клэмп-исследований инсулина, решающих, по меньшей мере, обозначенную выше проблему.

Поставленная задача решена в первом аспекте настоящего изобретения благодаря тому, что в предложенном способе проведения виртуального клэмп-исследования инсулина, выполняемом на вычислительном устройстве:

(i) моделируют поведение глюкозы в организме виртуального пациента с использованием системно-фармакологической модели гомеостаза глюкозы, предварительно обученной на основе фармакодинамических данных и фармакокинетических данных реальных клэмп-исследований инсулинов для организма пациентов и данных о пациентах;

(ii) в каждой временной точке виртуального клэмп-исследования принимают от медицинского персонала скорректированную величину скорости инфузии глюкозы, устанавливаемую медицинским персоналом в зависимости от уровня глюкозы в указанной временной точке для удержания в норме уровня глюкозы в организме виртуального пациента, с обеспечением возможности корректирования, посредством указанной системно-фармакологической модели гомеостаза глюкозы, значения уровня глюкозы в организме виртуального пациента для следующей временной точки виртуального клэмп-исследования на основании указанной установленной величины скорости инфузии глюкозы; и

(iii) выдают медицинскому персоналу рекомендации по целевой величине скорости инфузии глюкозы, которую медицинскому персоналу рекомендуется устанавливать в каждой временной точке виртуального клэмп-исследования для удержания в норме уровня глюкозы в организме пациента в течение всего виртуального клэмп-исследования, с использованием предиктора, предварительно обученного на основе фармакодинамических данных клэмп-исследований инсулинов для организма пациентов.

Поставленная задача решена и во втором аспекте настоящего изобретения благодаря тому, что в предложенном способе проведения медицинским персоналом клэмп-исследования инсулина в отношении субъекта исследования параллельно указанному способу проводят виртуальное клэмп-исследование инсулина, которое осуществляется вычислительным устройством в отношении виртуального пациента и для которого используют полученные медицинским персоналом данные по уровню глюкозы в организме субъекта исследования, при этом при осуществлении виртуального клэмп-исследования указанные данные по уровню глюкозы в организме субъекта исследования используют в качестве входных данных для предиктора, предварительно обученного на основании фармакодинамических данных клэмп-исследований инсулина для организма пациентов, для выдачи рекомендаций медицинскому персоналу по величине скорости инфузии глюкозы, которую медицинскому персоналу необходимо установить для удержания в норме уровня глюкозы в организме субъекта исследования.

Способ проведения виртуального клэмп-исследования инсулина согласно первому аспекту настоящего изобретения и способ проведения медицинским персоналом клэмп-исследования инсулина в отношении субъекта исследования согласно второму аспекту настоящего изобретения обеспечивают каждый основной технический результат, заключающийся в повышении безопасности проведения реальных клэмп-исследований инсулина в организме субъектов исследования.

В частности, вышеуказанный основной технический результат достигается в первом аспекте настоящего изобретения благодаря использованию предварительно обученной системно-фармакологической модели гомеостаза глюкозы и предварительно обученного предиктора, что соответственно позволяет обучать медицинский персонал устанавливать скорость инфузии глюкозы во всевозможных случаях поведения глюкозы в организме виртуального пациента, моделируемых с помощью указанной системно-фармакологической модели гомеостаза глюкозы, и инструктировать медицинский персонал как правильно установить скорость инфузии глюкозы в каждой из указанных ситуаций на протяжении всего виртуального клэмп-исследования благодаря рекомендациям, выдаваемым медицинскому персоналу с помощью указанного предиктора для каждой временной точки, когда медицинскому персоналу необходимо установить значение скорости инфузии глюкозы для удержания в норме уровня глюкозы в организме пациента. Таким образом, обученный медицинский персонал будет правильно и точно устанавливать скорость инфузии глюкозы в каждой временной точке при проведении реального клэмп-исследования во всевозможных случаях поведения глюкозы в организме реального пациента, что позво-

лит исключить или минимизировать случаи неправильной или неточной установки медицинским персоналом значений скорости инфузии глюкозы в течение проводимого реального клэмп-исследования и, следовательно, исключить или минимизировать случаи ухудшения самочувствия субъекта исследования по время или после реального клэмп-исследования, вызванные неправильно или неточно установленными медицинским персоналом значениями скорости инфузии глюкозы в разные временные точки проводимого реального клэмп-исследования.

Кроме того, вышеуказанный технический результат достигается и во втором аспекте настоящего изобретения благодаря использованию предварительно обученного предиктора, что позволяет инструктировать медицинский персонал как правильно установить скорость инфузии глюкозы в реальном клэмп-исследовании в каждом из всевозможных случаев поведения глюкозы в организме реального пациента благодаря рекомендациям, выдаваемым медицинскому персоналу с помощью указанного предиктора. Таким образом, при проведении реального клэмп-исследования медицинский персонал вне зависимости от его опыта, уровня квалификации и текущего состояния здоровья будет видеть правильные значения скорости инфузии глюкозы в каждой временной точке проводимого клэмп-исследования глюкозы, что позволит исключить или минимизировать случаи неправильной или неточной установки медицинским персоналом значений скорости инфузии глюкозы в течение проводимого реального клэмп-исследования и, следовательно, исключить или минимизировать случаи ухудшения самочувствия субъекта исследования по время или после клэмп-исследования, вызванные неправильно или неточно установленными медицинским персоналом значениями скорости инфузии глюкозы в разные временные точки проводимого клэмп-исследования.

Кроме того, способ проведения виртуального клэмп-исследования инсулина согласно первому аспекту настоящего изобретения и способ проведения медицинским персоналом клэмп-исследования инсулина в отношении субъекта исследования согласно второму аспекту настоящего изобретения обеспечивают каждый дополнительный технический результат, заключающийся в расширении арсенала средств для проведения клэмп-исследований инсулина.

#### **Перечень фигур, чертежей и иных материалов**

На фиг. 1 показана блок-схема обучения системно-фармакологической модели (QSP) и предиктора, используемых в способе обучения персонала проведению клэмп-исследований.

На фиг. 2 показана схема, описывающая взаимосвязь установленной скорости инфузии глюкозы и уровня глюкозы в организме пациента (процесс клэмп-исследования).

#### **Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения**

Ниже приведены термины и определения, необходимые для подробного раскрытия осуществляемого изобретения.

Под "качеством проведения клэмп-исследования" в настоящем изобретении следует понимать близость значений уровня глюкозы пациента во время проведения клэмп-исследования целевому значению глюкозы. В качестве функции, измеряющей "качество проведения клэмп-исследования", может быть использована любая функция расхождения между двумя векторами значений.

Под системой подразумевается компьютерная система или автоматизированная система, или электронно-вычислительная машина, или числовое программное управление, или программируемый логический контроллер, или компьютеризированная система управления или любые другие устройства, способные выполнять заданную, четко определенную последовательность вычислительных операций (действий, инструкций).

Под устройством обработки данных подразумевается электронный блок, либо интегральная схема (микропроцессор), исполняющая машинные инструкции (программы).

Устройство обработки данных считывает и выполняет машинные инструкции (программы) с одного или более устройства хранения данных. В роли устройства хранения данных могут выступать, без ограничения, жесткий диск, твердотельный накопитель, flash-память, оптический диск, гибридные накопители, оперативное запоминающее устройство, удаленная компьютерная система, удаленное хранилище данных.

Под "системно-фармакологической моделью гомеостаза глюкозы" (quantitative systems pharmacology, QSP модель [8]) в настоящем изобретении следует понимать модель, которая включает в себя:

1) системно-фармакологическую комплексную модель глюкоза-инсулин (integrated glucose-insulin, IGI [9-11]), включающую математическое описание таких физиологических процессов, как глюконеогенез в печени, продукцию инсулина поджелудочной железой, эффект глюкозы на глюконеогенез и продукцию инсулина, клиренс глюкозы и распределение глюкозы в ткани, эффект инсулина на всасывание глюкозы тканями;

2) фармакокинетическую модель инсулина;

3) скорость инфузии глюкозы.

Под "предиктором" в настоящем изобретении следует понимать алгоритм моделирования какого-либо процесса, способный по значениям входных данных (данных по начальному состоянию процесса) предсказывать значения выходных данных (данных по завершению процесса). Под входными данными в настоящем изобретении следует понимать фармакодинамические данные, на основе которых устанавли-

вается скорость инфузии глюкозы, под выходными данными - значения скорости инфузии глюкозы. Предиктор имеет большое количество параметров, которые часто настраивают с помощью K-fold кросс-валидации. В качестве предиктора используют такие алгоритмы машинного обучения, как регрессия, случайный лес, бустинг, нейронная сеть. Каждый предиктор имеет свои собственные параметры.

Тренировочная выборка - часть всех данных по входным и выходным значениям, которая используется для настройки параметров предиктора (обучение).

Тестовая выборка - оставшаяся часть данных по входным и выходным значениям, на которой происходит тестирование текущего предиктора.

K-fold кросс-валидация - способ настраивания параметров предиктора, основанный на следующем алгоритме: фиксируют набор параметров предиктора, тренировочную выборку делят на K частей, предиктор обучают на K-1 части, на последней части проводят тестирование, процедуру повторяют K раз, в итоге тестирование проводят на каждой из K частей. В результате проведения такой валидации оценка эффективности выбранных параметров проводится с наиболее равномерным использованием имеющихся данных.

Системно-фармакологическую модель гомеостаза глюкозы обучают на фармакокинетических и фармакодинамических данных, полученных в реальной практике клэмп-исследований определенного инсулина.

Предиктор обучают на фармакодинамических данных клэмп-исследований определенного инсулина. Данные могут быть получены исследователями в реальной клинической практике или моделированием, например, за счет симуляции построенной фармакокинетической-фармакодинамической модели [12].

Предиктор способен прогнозировать скорость инфузии глюкозы в клэмп-исследованиях определенного инсулина по совокупности следующих параметров: по временной точке исследования, по текущему значению уровня глюкозы, по нескольким предыдущим значениям уровня глюкозы и по нескольким ранее установленным скоростям инфузии глюкозы.

На фиг. 1 в виде блок-схемы приведен способ обучения системно-фармакологической модели (QSP-модели) и предиктора. Для обучения QSP-модели и предиктора используют данные клэмп-исследования, полученные как из реальной практики, так и моделированием, такие как:

PD-данные (фармакодинамические данные) - данные по уровню глюкозы в организме человека и данные по установленной скорости инфузии глюкозы в каждой временной точке;

PK-данные (фармакокинетические данные) - данные по концентрации инсулина в каждой временной точке;

данные о типе инсулина, его дозе и весе пациента.

На основе имеющихся данных проводят обучение QSP-модели путем настройки ее внутренних параметров, при этом значения внутренних параметров подбирают для определенного инсулина и типа диабета у пациента, а также с использованием литературных данных. Внутренние параметры включают в себя также и случайные эффекты. Оценку этих параметров осуществляют с помощью специального программного обеспечения. QSP-модель является оценкой  $\widehat{Gluc}$  функции Gluc, где Gluc - это функция, описывающая поведение уровня глюкозы в организме.

Фармакодинамические данные для каждого пациента (реального или виртуального) имеют структуру, представленную на фиг. 2. В начальный момент времени  $t_0$  вводят дозу инсулина, которая со временем понижает уровень глюкозы ( $Gluc(t)$ ). Для того чтобы уровень  $Gluc(t)$  был в норме, скорость инфузии глюкозы ( $GIR(t)$ ) устанавливают в каждой временной точке, при этом  $GIR(t_0)=0$ . Измеряют уровень глюкозы ( $Gluc(t_1)$ ) во временной точке  $t_1$ . На основе значения ( $Gluc(t_1)$ ) устанавливают  $GIR(t_1)$ . Установленная  $GIR$  начинает действовать на организм, отчего Gluc тоже реагирует на  $GIR$ . В следующей временной точке  $t_2$  снова измеряют уровень глюкозы ( $Gluc(t_2)$ ), по которому снова устанавливают скорость инфузии глюкозы ( $GIR(t_2)$ ). Так продолжают до конца исследования.

Формат данных:

строки  $(t_1, Gluc(t_1), GIR(t_1))$ ,

где  $t_1$  пробегает  $(t_0, \dots, t_T)$ ;

данные по всем пациентам объединяют в один файл.

На основе фармакодинамических данных определенного инсулина выбирают и настраивают предиктор, который является оценкой  $\widehat{GIR}$  функции  $GIR$ . Выбор и настройку предиктора осуществляют, как описано ниже. На первом этапе данные каждого пациента представляют в формате:

строки  $(t_1, Gluc(t_{1-m}), \dots, Gluc(t_{i-2}), Gluc(t_{i-1}), Gluc(t_1), GIR(t_{1-m}), \dots, GIR(t_{i-2}), GIR(t_{i-1}))$ ,

где  $i$  пробегает от  $m$  до  $T$ ;

$m$  - количество предыдущих значений, участвующих в обучении,  $m \geq 1$ .

Данные по всем пациентам объединяют и делят на тренировочную и тестовую выборки.

Используют несколько разных предикторов, для каждого из них настраивают параметры с помощью K-fold кросс-валидации на тренировочной выборке путем минимизации ошибки. Для каждого предиктора вычисляют ошибку на тестовой выборке, выбирают предиктор с минимальной ошибкой, который и является оценкой  $\widehat{GIR}$  функции  $GIR$ .

Во время обучения и тестирования в качестве ошибки может быть использована среднеквадратиче-

ская ошибка:

$$MSE = \sum_{t=t_m}^{t_T} \frac{1}{T-m+1} (\widehat{GIR}(t) - GIR(t))^2$$

Выход системно-фармакологической модели ( $\widehat{Gluc}$ ) и предиктора ( $\widehat{GIR}$ ) сохраняют в отдельный файл или в виде программного кода для дальнейшего использования.

Способ обучения проведению клэмп-исследования с использованием машинного обучения и системно-фармакологического моделирования.

Используют заранее обученную модель  $\widehat{Gluc}$ , позволяющую моделировать поведение глюкозы в организме пациента и обученный предиктор  $\widehat{GIR}$ , способный давать рекомендации обучаемому по величине скорости инфузии глюкозы, которую нужно установить для удержания ее уровня в плазме крови в норме.

При указании начальных данных "Вес пациента", "Препарат", "Доза" за счет случайного эффекта в  $\widehat{Gluc}$  система генерирует случайного "виртуального" пациента, который содержит в себе  $\widehat{Gluc}$  и  $\widehat{GIR}$ . Для того чтобы уровень глюкозы у "виртуального" пациента после введения дозы инсулина оставался со временем в норме, в ходе эксперимента исследователю необходимо корректировать скорость ее инфузии  $\widehat{GIR}$  в каждой временной точке. На основании установленной исследователем скорости инфузии глюкозы  $\widehat{GIR}$  системно-фармакологическая модель гомеостаза глюкозы  $\widehat{Gluc}$  корректирует уровень глюкозы в организме "виртуального" пациента для следующей временной точки. На основании нового значения уровня глюкозы исследователь снова корректирует скорость инфузии глюкозы. В течение всего исследования предиктор  $\widehat{GIR}$  определяет ("подсказывает") скорость инфузии глюкозы, которую нужно установить, чтобы глюкоза плазмы в следующей временной точке была в норме. При этом предиктор подсказывает или может подсказывать, какой должна быть скорость инфузии глюкозы как до ее установления исследователем, в качестве рекомендации, так и после, в качестве проверки. С помощью такой обратной связи и происходит обучение персонала. На основании сопоставления значений уровня глюкозы пациента ( $\widehat{Gluc}$ ) во время проведения клэмп-исследования с целевым значением глюкозы система оценивает качество проведения виртуального клэмп-исследования.

После такого обучения повышается квалификация и уверенность персонала, за счет чего повышается качество всего клэмп-исследования.

#### Список литературы

1. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev.1.2015/. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-cHnical-development-similar-biological-medicinal-products-containing\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-cHnical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf) (дата обращения: 08.01.21).
2. Руководство по экспертизе лекарственных средств/ Под ред. Миронова А.Н., Кукуеса В.Г., Меркулова В.А. и др. (том IV). - М.: Полиграф-Плюс, 2014. Глава 3. Разработка биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов, содержащих в качестве фармацевтической субстанции генно-инженерный инсулин человека или аналоги инсулина человека. С. 54-75.
3. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии № 89 от 03.11.2016 г.) /URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207925](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207925) (дата обращения: 07.03.2021).
4. Бабенко А.Ю., Драй Р.В., Каронова Т.Л., Макаренко И.Е. Подходы доказательной медицины при разработке и регистрации фармакологических препаратов для лечения сахарного диабета. Российский медицинский журнал. 2018; 1 (I): 48-54.
5. Maghoul P., Boulet B., Tardif A., Haidar A. Computer simulation model to train medical personnel on glucose clamp procedures. Canadian Journal of Diabetes. 2017; 41(5): 485-490. doi:10.1016/j.cjcd.2017.08.004.
6. Automated Glucose Clamp Procedures/URL: <https://prosciento.com/clinical-research-methods/glucose-clamp-procedures/> (дата обращения 07.03.21).
7. Bradshaw E.L., Spilker M.E., Zang R., Bansal L., He H. et al., Applications of Quantitative Systems Pharmacology in Model-Informed Drug Discovery: Perspective on Impact and Opportunities. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology. 2019; 8(11):777-791. doi: 10.1002/psp4.12463.
8. Silber H.E., Jauslin P.M., Frey N., Gieschke R., Simonsson U.S., Karlsson M.O. An integrated model for glucose and insulin regulation in healthy volunteers and type 2 diabetic patients following intravenous glucose provocations. The Journal of Clinical Pharmacology. 2007; 47(9):1159-1171. doi: 10.1177/0091270007304457.
9. Silber H.E., Jauslin P.M., Frey N., Karlsson M.O. An integrated model for the glucose-insulin system. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2010;106(3):189-194. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00510.x.
10. Jauslin P.M., Frey N., Karlsson M.O. Modeling of 24-hour glucose and insulin profiles of patients with type 2 diabetes. The Journal of Clinical Pharmacology. 2011; 51(2):153-164. doi: 10.1177/0091270010362536.

11. Schneck K., Tham L.S., Ertekin A., Reviriego J. Toward Better Understanding of Insulin Therapy by Translation of a PK-PD Model to Visualize Insulin and Glucose Action Profiles. The Journal of Clinical Pharmacology. 2019; 59(2):258-270. doi: 10.1002/jcph.1321.

12. Bonate P.L. et al., Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation. - New York: Springer, 2011. - Т. 20.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ проведения виртуального клэмп-исследования инсулина, выполняемый на вычислительном устройстве, при этом согласно указанному способу

моделируют поведение глюкозы в организме виртуального пациента с использованием системно-фармакологической модели гомеостаза глюкозы, предварительно обученной на основе фармакодинамических данных и фармакокинетических данных реальных клэмп-исследований инсулинов для организма пациентов и данных о пациентах,

в каждой временной точке виртуального клэмп-исследования принимают от медицинского персонала скорректированную величину скорости инфузии глюкозы, устанавливаемую медицинским персоналом в зависимости от уровня глюкозы в указанной временной точке для удержания в норме уровня глюкозы в организме виртуального пациента, с обеспечением возможности корректирования, посредством указанной системно-фармакологической модели гомеостаза глюкозы, значения уровня глюкозы в организме виртуального пациента для следующей временной точки виртуального клэмп-исследования на основании указанной установленной величины скорости инфузии глюкозы, и

выдают медицинскому персоналу рекомендации по целевой величине скорости инфузии глюкозы, которую медицинскому персоналу рекомендуется устанавливать в каждой временной точке виртуального клэмп-исследования для удержания в норме уровня глюкозы в организме пациента в течение всего виртуального клэмп-исследования, с использованием предиктора, предварительно обученного на основе фармакодинамических данных клэмп-исследований инсулинов для организма пациентов.

2. Способ по п.1, согласно которому для обучения предиктора используют фармакодинамические данные реального клэмп-исследования определенного инсулина или данные, полученные моделированием.

3. Способ по любому из пп.1 и 2, согласно которому предиктор прогнозирует скорости инфузии глюкозы в клэмп-исследовании определенного инсулина по совокупности следующих параметров: по временной точке, по текущему значению уровня глюкозы, по нескольким предыдущим значениям уровня глюкозы и скорости инфузии глюкозы.

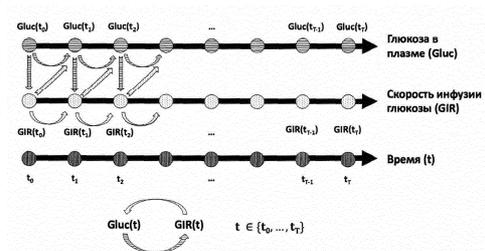
4. Способ по любому из пп.1-3, согласно которому в качестве предиктора используют один из следующих алгоритмов машинного обучения: регрессия, случайный лес, бустинг и нейронная сеть.

5. Способ по любому из пп.1-4, согласно которому данные предиктора сохраняют на устройство хранения данных, выполненное в виде одного из следующих носителей информации: жесткий диск, твердотельный накопитель, flash-память, оптический диск, гибридный накопитель, оперативное запоминающее устройство, удаленная компьютерная система и удаленное хранилище данных.

6. Способ проведения медицинским персоналом клэмп-исследования инсулина в отношении субъекта исследования, согласно которому указанный способ проводят параллельно с виртуальным клэмп-исследованием инсулина, которое осуществляется вычислительным устройством в отношении виртуального пациента и для которого используют полученные медицинским персоналом данные по уровню глюкозы в организме субъекта исследования, при этом при осуществлении виртуального клэмп-исследования указанные данные по уровню глюкозы в организме субъекта исследования используют в качестве входных данных для предиктора, предварительно обученного на основании фармакодинамических данных клэмп-исследований инсулина для организма пациентов, для выдачи рекомендаций медицинскому персоналу по величине скорости инфузии глюкозы, которую медицинскому персоналу необходимо установить для удержания в норме уровня глюкозы в организме субъекта исследования.



Фиг. 1



Фиг. 2

