



OPTIMDRUG RESEARCH PROJECT

Raport final

**Contractul de finanțare nr. 760068, cod
134/15.11.2022**



OPTIMDRUG RESEARCH PROJECT

a) Descrierea tehnică cu punerea în evidență a rezultatelor și a gradului de realizare a obiectivelor;

Anestezia generală este o problemă complexă prezentă în diverse aplicații medicale ale sistemelor computerizate de gestionare a medicamentelor. Aceasta necesită atenuarea riscurilor induse de comorbiditate și stimulare chirurgicală, ținând cont în același timp de incertitudinea răspunsului pacientului și de efectele medicamentelor. Practica actuală se așteaptă ca anestezistul să calculeze și să prevadă în timp real doza optimă pentru a face față evenimentelor viitoare. Sarcina de optimizare multivariabilă devine foarte complexă pentru orice expert uman care închide bucla și depinde de expertiza personală, de stres, de oboseală și de riscurile de comorbiditate subiacente ale pacientului.

Scopul principal al proiectului a fost de a oferi o platformă completă orientată către pacient, împreună cu un algoritm multi-obiectiv, pentru perfuzia optimă și continuă de medicamente. Obiectivele sunt originale în conținut, abordând provocările actuale identificate în urma evenimentelor recente la nivel mondial.

- **Obiectivul 1** a vizat proiectarea și implementarea unui simulator software pentru pacienți care să imite stările chirurgicale din timpul anesteziei generale.
- **Obiectivul 2** a propus o metodologie de proiectare și implementare a mai multor algoritmi de control pentru a optimiza dozarea mai multor medicamente pentru a contracara interacțiunile dinamice puternice și a reduce incertitudinile.
- **Obiectivul 3** a urmărit dezvoltarea unei soluții integrate și de încredere pentru anestezia controlată de calculator pentru demonstrator clinic, pentru a crea o conștientizare și o pregătire de primă mână a tinerilor profesioniști.

Obiectivele principale ale proiectului au fost realizate în totalitate. În cadrul rapoartelor de progres s-au detaliat activitățile necesare implementării simulatorului de pacient precum și implementarea acestuia în mediul de programare Simulink, Matlab (**Obiectiv 1**). Simulatorul de pacient este complet funcțional, atât în modul manual, cât și în modul automat. De asemenea, s-au evidențiat diferite metode noi de proiectarea a unor regulatoare de ordin fracționar, multivariabile, robuste la variațiile parametrilor pacienților. S-au implementat, analizat și comparat diverse strategii de control (descentralizat sau cu decuplare): PID, PID de ordin fracționar, metode de tip feedforward, predictive, adaptive, inclusiv o abordare bazată pe evenimente (**Obiectiv 2**). La finalul proiectului, s-a dezvoltat și implementat o interfață grafică, complet funcțională atât în modul manual, cât și în modul automat, realizându-se astfel un demonstrator clinic pentru anestezie. S-a propus o curricula cu 12 cursuri și 6 laboratoare practice și s-au organizat sesiuni speciale (în cadrul a 4 conferințe), precum și un workshop (organizat în 2 iunie) pentru a crea conștientizare. Proiectul și rezultatele obținute au fost prezentate și în cadrul Conferinței Cercetării și Inovării UTCN 2026, ce a avut loc în 21 mai 2026 (**Obiectiv 3**).



OPTIMDRUG RESEARCH PROJECT

În primele etape de implementare ale proiectului s-au realizat activități de documentare legate de modelarea componentelor anesteziei, cu predilecție componentele de hipnoză și analgezie, fiind analizate și colectate informații legate de diversele modele farmacocinetice (PK)- farmacodinamice (PD), disponibile în literatura de specialitate. S-au studiat și definit caracteristicile clinice ale pacientului, relevante pentru modelarea PK-PD, atât pentru propofol – BIS (hipnoză), cât și pentru remifentanil – RASS (analgezie). S-au implementat în Simulink, Matlab modelele matematice Schnider pentru propofol și Minto pentru remifentanil, precum și modelele pentru sistemul hemodinamic (MAP și CO).

S-au realizat în paralel multiple sesiuni online de training, fie la nivel de echipă, sub-echipe sau unul-la-unul, în vederea formării tinerilor profesioniști ce vor fi implicați în implementarea proiectului. Pe durata proiectului au avut loc multiple întâlniri de monitorizare a progresului. Pentru atingerea obiectivului 3, s-au realizat paginile social media ale proiectului, precum și un website al proiectului unde s-au anunțat livrabilele și stadiul de execuție al proiectului. S-a organizat un eveniment online de informare a publicului, pentru a atrage interesul comunității academice și medicale asupra proiectului și a simulatorului ce urmează să fie implementat. Tot din această perspectivă, conceptul de simulator de pacient a fost prezentat în cadrul mai multor saloane de inventică din țară.

S-au analizat studii clinice disponibile în literatura de specialitate în ceea ce privește protocoalele chirurgicale, pentru a se realiza o digitalizare a acestora sub forma unui stimul chirurgical ce a fost înglobat în simulator. S-au realizat simulări în buclă deschisă în diverse scenarii pentru a analiza nivelurile de interacțiune între buclele de reglare, definindu-se constrângerile, limitele de siguranță și evenimentele de alarmă, precum și efectul perturbațiilor asupra BIS. S-au implementat în demonstrator protocoalele de declanșare a alarmei de siguranță și de anulare manuală, în ceea ce privește variabilele anestezice și hemodinamice considerate critice.

În etapele ulterioare de implementare, s-a proiectat un instrument online pentru extragerea caracteristicilor pacientului în timpul fazei de inducție și de modelare PK-PD a răspunsului pacientului în timpul intervenției chirurgicale generale. S-a realizat un algoritm software pentru estimarea timpului mort aparent al pacientului în faza de inducție și un algoritm bazate pe filtre Kalman care să estimeze parametrii PD ai pacientului.

Simulatorul de pacient a fost utilizat pentru generarea de date sintetice în baza cărora s-au determinat modele simplificate, adecvate proiectării reguletoarelor. A fost dezvoltată totodată și o metoda de identificare frecvențială, ce poate fi utilizată pentru a determina modele simplificate ale pacientului. S-au proiectat și implementat într-o primă fază diferite strategii de control PID sau predictiv. S-au determinat modele personalizate pentru BIS, în urma datelor din faza de inducție. Aceste modele personalizate au fost utilizate în proiectarea reguletoarelor PID și de ordin fracționar. Regulatorul predictiv fost comparat cu strategia de control multivariabilă de ordin fracționar. Pentru proiectarea regulatorului de control predictiv multivariabil s-a optat pentru optimizarea multi-obiectivă, realizându-se numeroase teste și validări pe pacienți simulați. S-a proiectat și implementat controlul multivariabil cu decuplare bazat pe evenimente. Au fost proiectate reguletoare de ordin fracționar, iar ulterior acestea au fost implementate într-o abordare bazată pe evenimente. S-a dezvoltat și o metodă de proiectare a unor reguletoare



OPTIMDRUG RESEARCH PROJECT

de ordin fracționar robuste la variația constantelor de timp, regulatoare de ordin fracționar adaptive, regulatoare cu autoacordare în prezența zgomotelor. S-a studiat și stabilit și schema bloc de supraveghere, componentele principale, funcționalitatea acestora, avantajele sistemului de supraveghere. Pentru analiza stabilității, s-au realizat teste cu diferite tipuri de modele de pacienți, precum și teste Monte Carlo, urmărindu-se efectul variației greutății pacientului. S-au realizat comparații, în diferite scenarii, atât pentru faza de inducție cât și pentru cea de menținere, a rezultatelor obținute cu strategiile de control propuse, majoritatea lucrărilor diseminate incluzând astfel de analize comparative. Regulatoarele au fost testate din prisma capacității de a rejecta perturbații de diferite tipuri, inclusiv perturbații realizate prin intermediul echipamentelor achiziționate, folosite ca și simulator pentru roboți chirurgicali.

S-a dezvoltat aplicația software autonomă (demonstrator), prin implementarea modelului pacientului, a procesării semnalelor și a arhitecturii de control, integrându-se și alarmele analizate în etapele anterioare ale proiectului. De asemenea, s-au demarat activitățile pentru realizarea interfeței grafice, cu două modalități de funcționare: modul manual și modul automat. S-a testat funcționarea interfeței grafice.

S-au elaborat propuneri de proiect eligibile pentru competițiile Orizont (2) și a numeroase propuneri pentru competițiile naționale (7). 4 astfel de propuneri au fost depuse la începutul proiectului, în competițiile naționale lansate în 2023, iar 3 propuneri au fost elaborate și urmează a fi depuse la momentul deschiderii apelurilor respective. Toate aceste propuneri continuă activitățile proiectului sau conțin teme legate de ingineria biomedicală. S-a elaborat și depus la OSIM o propunere de brevet ce are la bază simulatorul de pacient dezvoltat în cadrul proiectului.

În vederea diseminării rezultatelor proiectului, s-a organizat un workshop cu prezență fizică și online în 2 iunie 2026, 4 sesiuni speciale, s-au actualizat paginile social media ale proiectului, precum și websiteul proiectului. Proiectul și rezultatele obținute au fost prezentate și în cadrul Conferinței Cercetării și Inovării UTCN 2026, ce a avut loc în 21 mai 2026. Membrii echipei au participat la numeroase conferințe de prestigiu și au publicat sau au în evaluare lucrări la reviste de prestigiu (Q1 sau Q2). Toate rezultatele obținute și indicatorii de rezultat sunt detaliate în secțiunea următoare a acestui raport.

Toate activitățile aferente proiectului nr. 760068, cod 134/15.11.2022 au fost realizate în proporție de 100%. Nu s-au întâmpinat probleme, nici întârzieri de la planul de lucru. Nu au fost necesare acțiuni corective.

b) Prezentarea rezultatelor obținute, a indicatorilor de rezultat, a nerealizărilor înregistrate față de rezultatele estimate prin cererea de finanțare, dacă e cazul, cu justificarea acestora;

Rezultate: simulator pacient (program software realizat în Matlab, funcțional 100%) cu interfață grafică, programe digitalizare perturbații, programe Matlab proiectare algoritmi de control, programe estimare parametri Hill și timp mort, programe pentru proiectarea algoritmilor de control.



OPTIMDRUG RESEARCH PROJECT

Livrabilele prevăzute în planul de realizare al proiectului și cele realizate până în prezent sunt:

Livrabile estimate	Livrabile realizate
Raport științific și financiar	realizat 100%
Actualizare Website proiect	realizat 100%
10 lucrări reviste ISI Q1 (open access) publicate sau în recenzie	17 lucrări reviste ISI Q1 (14 lucrări publicate factor de impact cumulat 83.7, 3 în recenzie) 3 lucrări reviste ISI Q2 (2 lucrări publicate, 1 lucrare în recenzie)
10 lucrări conferințe publicate sau în recenzie	28 lucrări conferință (15 lucrări publicate și indexate ISI proceedings, 4 lucrări ISI proceedings în curs de indexare, 8 lucrări conferințe IEEE, 1 lucrare conferință internațională.)
Software program	simulator pacient, programe digitalizare perturbații, programe Matlab proiectare algoritmi de control, programe estimare parametri Hill și timp mort, programe pentru proiectarea algoritmilor de control, demonstrator funcțional (simulator pacient) realizat integral, interfață grafică realizată integral
2 sesiuni speciale	4 sesiuni speciale organizate (detaliile se regăsesc mai jos).
Minim 2 mobilități de cercetare	- Mobilitate cercetare cu scopul planificării activităților ulterioare din cadrul proiectului și având ca rezultat un draft pentru cererea de brevet, Mureșan Cristina Ioana, mobilitate în perioada 4-11.06.2025 în cadrul Universității din Gent, Belgia. - Mobilitate de cercetare cu scopul realizării unor cercetări colaborative în domeniul reguletoarelor de ordin fracționar și comparații ale acestora cu alte metode, precum și prezentarea simulatorului realizat, networking și participarea la conferința ARCAI 2025, având ca rezultat un premiu Best Oral Presentation Award
1 propunere brevet	A00544/20.11.2025 cu titlul "Stand experimental. Generator de date sintetice și instrument pentru training în anestezie", depus la OSIM.
1 curricula pentru training	1 curricula pentru training "Modeling and Control for TIVA"
1 workshop	1 workshop organizat în data 2 iunie 2026, diseminarea proiectului și a rezultatelor în cadrul Conferinței Cercetării și Inovării UTCN 2026 (21 mai 2026).
1 eveniment online de informare a publicului	1 eveniment online (platforma Teams, 18.12.2023), newsletter, chestionar realizate în primul an de implementare a proiectului
1 propunere de proiect Horizon eligibilă	2 propuneri de proiect Horizon eligibile (dir Clara Ionescu, dir. Isabela Birs)
3 propuneri de granturi cercetare naționale	3 propuneri de granturi de cercetare (1 Cec de inovare dir. Eva Dulf, 1 PED dir. Cristina Muresan, 1 PCE dir. Cristina Muresan) 4 propuneri depuse în cadrul competițiilor PCE 2023, TE 2023 și PED 2024.



OPTIMDRUG RESEARCH PROJECT

Echipa de implementare a proiectului a prezentat conceptul demonstratorului de pacient în cadrul unor saloane de invenție pentru a atrage interesul comunității academice și medicale. Conceptul a fost premiat în cadrul mai multor saloane de invenție după cum urmează: Diploma de Excelență și Medalia de Aur în cadrul salonului Proinvent 25-27.10.2023, Cluj-Napoca; Medalia de bronz în cadrul salonului UGAL INVENT, Salonul Inovării și cercetării 9-10.11.2023, Galați, Medalia de aur în cadrul International Exhibition Inventcor, 14-16.09.2023, Deva.

Diseminarea rezultatelor s-a realizat în următoarele lucrări. În fiecare caz în parte, lucrările au fost menționate în rapoartele științifice anterioare fiind corelate cu activitățile realizate în cadrul proiectului.

Publicații reviste ISI Q1:

1. A.R. Ynineb, D. Copot, E. Yumuk, R. De Keyser, H. Farbakhsh, G. Ben Othman, C. Muresan, I. Birs, S. Ladaci, M. Neckebroek, C.M. Ionescu (2025), Pharmacokinetic modelling during long term anesthesia: minimizing the gap, *Journal of Advanced Research*, doi: 10.1016/j.jare.2025.06.047 (**ISI Q1, impact factor 13.0**)
2. E.T. Hegedüs, I.R. Birs, C.M. Ionescu, C.I. Muresan (2024), A novel decentralized-decoupled fractional order control strategy for complete anesthesia-hemodynamic stabilization in patients undergoing surgical procedures, *Fractal and Fractional*, 8, 623. <https://doi.org/10.3390/fractalfract8110623> (**ISI Q1, impact factor 3.3**)
3. M. D. Marcian, I. Birs, E. Hegedus, A. Ynineb, D. Copot, R. De Keyser, C.M. Ionescu, S. Ladaci, C.I. Muresan, M. Neckebroek (2025), Online and Personalised Control of the Depth of Hypnosis during Induction using Fractional order PID, *Journal of Advanced Research*, <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.03.05> (**ISI Q1, impact factor 13**)
4. C. I. Muresan, M. D. Mihai, E. Hegedus, N. Badau, I. R. Birs, R. De Keyser (2026), A Robust Fractional Order PI Controller for Time Constant Variations, *Fractional Calculus and Applied Analysis*, doi: 10.1007/s13540-026-00488-8 (**ISI Q1, impact factor 2.9**)
5. Mihai, M.D.; Birs, I.R.; Badau, N.E.; Hegedus, E.T.; Ynineb, A.; Muresan, C.I. Personalised Fractional-Order Autotuner for the Maintenance Phase of Anaesthesia Using Sine-Tests. *Fractal Fract.* 2025, 9, 317. <https://doi.org/10.3390/fractalfract9050317> (**ISI Q1, impact factor 3.3**)
6. Malița, A.-C.; Muresan, C.I.; Duarte-Mermoud, M.A.; Ceballos Benavides, G. Adaptive Fractional Order Control for Bispectral Index Regulation During Anaesthesia. *Fractal Fract.* 2025, 9, 330. <https://doi.org/10.3390/fractalfract9060330> (**ISI Q1, impact factor 3.3**)
7. N.E. Badau, T.M. Popescu, M. D. Mihai, I.R. R. Birs, C. I. Muresan (2025), A robust fractional order controller for biomedical applications, *Fractal and Fractional*, 9, 597, doi: 10.3390/fractalfract9090597 (**ISI Q1, impact factor 3.3**)
8. T.M. Popescu, N.E. Badau, A.M. Tudor, A.C. Malita, I. R. Birs, C.I. Muresan (2025), Preliminaries on Mean Arterial Pressure Regulation Using Closed Loop Norepinephrine Infusion, *Fractal and Fractional*, 9(10):657, doi:10.3390/fractalfract9100657 (**ISI Q1, impact factor 3.3**)
9. R. De Keyser, I.R. Birs, C.I. Muresan, C.M. Ionescu (2025), Revisiting the impulse response creates an improved PID autotuner, *Scientific Reports*, 15, 36203, doi: 10.1038/s41598-025-20027-4 (**ISI Q1, impact factor 3.9**)
10. Badau, N.E.; Tudor, A.M.; Muresan, C.I. Experimental Validation of a Robust [FO-PID]^λ Controller. *Mathematics* 2026, 14, 592. <https://doi.org/10.3390/math14040592> (**ISI Q1, impact factor 2.2**)
11. De Keyser, R.; Mihai, M.D.; Birs, I.R.; Muresan, C.I. Straightforward Design of a Robust Fractional-Order Controller. *Fractal Fract.* 2026, 10, 330. <https://doi.org/10.3390/fractalfract10050330> (**ISI Q1, impact factor 3.3**)



OPTIMDRUG RESEARCH PROJECT

12. R. D. Keyser, C. I. Muresan, I. R. Birs and C. M. Ionescu (2026), A General and Efficient Low-Order Approximation Method for Fractional-Order Systems with Improved Accuracy–Complexity Trade-Off, in *IEEE Transactions on Automation Science and Engineering*, doi: 10.1109/TASE.2026.3699554 (**ISI Q1, impact factor 6.4**)
13. M.D. Mihai, R. De Keyser, I.R. Birs, C.M. Ionescu, C.I. Muresan (2026), A Novel Fractional-Order PID Autotuning Method with Robustness to Time Constant Variation, *IEEE/CAA Journal of Automatica Sinica*, 0.1109/JAS.2026.126236 (**ISI Q1, impact factor 19.2, Top 1**)
14. Tudor, A.M.; Malita, A.C.; Mihai, M.D.; Hegedus, E.T.; Birs, I.R.; Muresan, C.I. (2026), A Patient Simulator to Enable the Design of Fractional-Order PID Controllers for Depth of Hypnosis, *Fractal Fract.*, 10, 407. <https://doi.org/10.3390/fractalfract10060407> (**ISI Q1, impact factor 3.3**)
15. Robin De Keyser, Isabela R. Birs, Cristina I. Muresan and Clara M. Ionescu (2025), Transient Relay Test for Controller Tuning, *IEEE/CAA Journal of Automatica Sinica*, în recenzie (**ISI Q1**)
16. E. Hegedus, I. Birs, M. Mihai, B. Khoumeri, C. Ionescu, C. Muresan (2026), Effective Dimensionality of Adaptive Anesthesia Depth Estimation, *IEEE Journal Of Biomedical And Health Informatics*, în recenzie (**ISI Q1**)
17. R. De Keyser, I. Birs, C. I. Muresan, C. M. Ionescu (2026), Transient Relay Excitation for Frequency-Response and Slope Estimation in Closed-Loop PID Auto-Tuning, *Journal of the Franklin Institute*, în recenzie (**ISI Q1**)

Publicații reviste ISI Q2:

1. E. Hegedüs, I. Birs, C. Ionescu, M. Mihai, C.I. Muresan, Event-Based Fractional Order Control for Multi-Drug Anesthesia Systems: Improved Performance with Computational Efficiency, *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol.122, 110427, 10.1016/j.bspc.2026.110427 (**ISI Q2, impact factor 4.9**)
2. A.M. Tudor, A.C. Malita, I. R. Birs, C. I. Muresan (2026), A Survey of Patient Simulators for Safe Anesthesia: Advancing Closed-Loop Control Systems, *Applied Sciences*, 16, 5647. <https://doi.org/10.3390/app16115647> (**ISI Q2, impact factor 2.5**)
3. Paul A. Pintea, Eva-H. Dulf (2026), Robust Feedback Linearization for Personalised Anaesthesia Control, *Optimal Control Applications and Methods*, în recenzie (**ISI Q2**)

Publicații ISI Proceedings:

1. P.A. Pintea, E. Dulf (2024), Weight Matrix Syntheses Using the Controllability Gramian for LQR Anaesthesia Control, *IEEE International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics - AQTR 2024*, May 16-18, 2024, Cluj-Napoca, Romania, pp. 1-6, doi: 10.1109/AQTR61889.2024.10554112. (**ISI Proceedings**, WOS:001253157800012)
2. P.A. Pintea, E. H. Dulf, C.I. Muresan, C.M. Ionescu (2024), Inducing Anaesthesia via Exact Feedback Linearization control, *4th IFAC Conference on Advances in Proportional-Integral-Derivative Control (PID 2024)*, June 12-14, Almería, Spain, vol. 58 (7), pp.246-251, doi: [10.1016/j.ifacol.2024.08.069](https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2024.08.069) (**ISI Proceedings**, WOS:001302114600042)
3. E. Hegedus, M.D. Mihai, I.R. Birs, H. Farbakhsh, E. Yumuk, D. Copot, E.H. Dulf, R. De Keyser, C.M. Ionescu, C.I. Muresan (2024), Analysis and Preliminary Results of a Feedback-Feedforward Controller for Depth of Anesthesia, *4th IFAC Conference on Advances in Proportional-Integral-Derivative Control (PID 2024)*, June 12-14, Almería, Spain, vol. 58 (7), pp.216-221, doi: [10.1016/j.ifacol.2024.08.037](https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2024.08.037) (**ISI Proceedings**, WOS:001302114600037)
4. M.D. Mihai, I.R. Birs, E. Hegedus, D. Copot, M. Neckebroek, R. De Keyser, C.M. Ionescu, C.I. Muresan (2024), First-Hand Design of a Fractional order PID for Controlling the Depth of Hypnosis during Induction, *4th IFAC Conference on Advances in Proportional-Integral-Derivative Control (PID 2024)*, June 12-14, Almería, Spain, vol. 58 (7), pp.186-191, doi: [10.1016/j.ifacol.2024.08.032](https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2024.08.032) (**ISI Proceedings**, WOS: 001302114600032)



OPTIMDRUG RESEARCH PROJECT

5. A.R. Ynineb, M.D. Mihai, E. Yumuk, H. Farbakhsh, G. Ben Othman, R. De Keyser, C.I. Muresan, I.R. Birs, D. Copot, C. M. Ionescu (2024), Fractional Order PID Control of Propofol Dosage and Optimization in Lean and Obese Patients, *4th IFAC Conference on Advances in Proportional-Integral-Derivative Control (PID 2024)*, June 12-14, Almeria, Spain, vol. 58 (7), pp. 228-233, doi: [10.1016/j.ifacol.2024.08.039](https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2024.08.039) (**ISI Proceedings**, WOS:001302114600039)
6. E. Hegedus, M.D. Mihai, I.R. Birs, H. Farbakhsh, E. Yumuk, D. Copot, R. De Keyser, C.M. Ionescu, C.I. Muresan (2024), A Decoupled Fractional Order Control Strategy to Increase Patient Safety During Anesthesia-Hemodynamic Interactions, *22nd European Control Conference*, June 25-28, Stockholm, Sweden, pp. 3039-3044, doi: 10.23919/ECC64448.2024.10591046 (**ISI Proceedings**, WOS:001290216502129)
7. C.M. Ionescu, R. De Keyser, D. Copot, E. Yumuk, I.R. Birs, E. Hegedus, C.I. Muresan, M. Neckebroek (2024), Minimizing Epistemic Uncertainty for Predictive Control of General Anesthesia, *12th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems*, IFAC-PapersOnLine, Vol. 58(24), pp. 490-495, <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2024.11.086>. (**ISI Proceedings**, WOS:001359709100085)
8. T. Popescu, N. Badau, M. Mihai, E. Hegedus, I. Birs, D. Copot, E. H. Dulf, C.I. Muresan (2024), Advancing Anesthesia Education: Training on Modeling and Control for Enhanced Patient Care, *4th Workshop on Internet Based Control Education*, IFAC-PapersOnLine, Vol. 58(26), pp. 152-157, <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2024.10.287> (**ISI Proceedings**, WOS: 001354678800027)
9. E.-H. Dulf, P. A. Pintea, C. I. Muresan (2024), Anesthesia Control using Fractional Order Controller, *The IEEE 18th International Conference on Control, Automation, Robotics and Vision (ICARCV 2024)*, 12-15 December 2024, Dubai UAE, pp. 1178-1181, doi: 10.1109/ICARCV63323.2024.10821592 (**ISI Proceedings**, WOS:001435120000188)
10. E. Hegedus, A. Maxim, M. Mihai, I.R. Birs, N. Badau, C.I. Muresan (2025), Multivariable control in general anesthesia: A comparative study of model predictive control and fractional order control, *IEEE 12th International Joint Conference on Cybernetics and Computational Cybernetics, Cyber-Medical Systems (ICCC 2025)*, April 9-11 2025, Seychelle Islands, pp. 27-32, doi: 10.1109/ICCC64928.2025.10999109 (**ISI Proceedings**, WOS:001510286600005)
11. I. Birs, C. Rizel, M. Mihai, C. Muresan and R. De Keyser, Validation of a short relay test PID autotuner on a nonlinear process with stochastic disturbances, *2025 33rd Mediterranean Conference on Control and Automation (MED)*, Tangier, Morocco, 2025, pp. 305-310, doi: 10.1109/MED64031.2025.11073414 (**ISI Proceedings**, WOS:001556094800052)
12. A. C. Malița and C. I. Mureșan, Optimisation of Fractional Order Controllers using Genetic Algorithms for Bispectral Index Regulation, *2025 33rd Mediterranean Conference on Control and Automation (MED)*, Tangier, Morocco, 2025, pp. 126-131, doi: 10.1109/MED64031.2025.11073313 (**ISI Proceedings**, WOS:001556094800022)
13. A. M. Tudor and C. I. Muresan, Multi-objective genetic algorithm optimization applied on hemodynamic system control, *2025 33rd Mediterranean Conference on Control and Automation (MED)*, Tangier, Morocco, 2025, pp. 417-422, doi: 10.1109/MED64031.2025.11073231 (**ISI Proceedings**, WOS:001556094800071)
14. C. I. Muresan, M. D. Mihai, E. Hegedus, N. Badau, T. Popescu and I. R. Birs, Robust Fractional Order Control of a Multivariable Hemodynamic System, *2025 33rd Mediterranean Conference on Control and Automation (MED)*, Tangier, Morocco, 2025, pp. 678-683, doi: 10.1109/MED64031.2025.11073354 (**ISI Proceedings**, WOS:001556094800115)
15. Nesrine Izemrane, Samir Ladaci, Erwin T. Hegedus, Cristina Muresan (2025), Fractional-order Model Predictive Control Design for Anesthesia-Hemodynamic Stabilization During Surgical Procedures, *13th IFAC Conference on Fractional Differentiation and its Applications*, Algiers, Algeria, December 16-18, 2025, IFAC-Papers Online, Vol. 59 (37), pp. 256-261 (**ISI Proceedings**, WOS:001680117000045)
16. Cristina I. Muresan, Marcian D. Mihai, Erwin T. Hegedus, Isabela R. Birs, Clara M. Ionescu, Robin De Keyser (2025), A Simplified Robust Fractional Order PID for Dead Time Processes, *The 2nd International Conference on Advanced Robotics, Control, and Artificial Intelligence (ARCAI 2025)*, November 24-27, 2025, Denarau, Nadi, Fiji, prezentat (**ISI Proceedings**, în curs de indexare)
17. Nicoleta E. Badau, Robin De Keyser, Ghada Ben Othman, Clara M. Ionescu, Marcian D. Mihai, Cristina I. Muresan (2026), A robust fractional order PID controller for FOPDT and SOPDT systems, *23rd IFAC*



OPTIMDRUG RESEARCH PROJECT

World Congress, 23-26 August 2026, Busan, South Korea, acceptat (**ISI Proceedings**, în curs de indexare)

18. Erwin Hegedüs, Isabela R. Birs, Bouchra Khoumeri, Ghada Ben Othman, Clara M. Ionescu, Marcian D. Mihai, Cristina I. Muresan (2026), Event-Based Control of Multivariable Anesthesia System: Reducing Dynamic Coupling Through Temporal Decorrelation, *23rd IFAC World Congress*, 23-26 August 2026, Busan, South Korea, acceptat (**ISI Proceedings**, în curs de indexare)
19. N. Badau, C. Muresan, E. Yumuk (2026), A robust [FO-PID] λ controller for computer-controlled chemotherapy, *IEEE International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics, AQTR 2026 (THETA 25)*, Băile Felix, Romania, on May 21-23, 2026, acceptat (**ISI Proceedings**, în curs de indexare)

Publicații conferințe IEEE:

1. P. A. Pinteau, E. H. Dulf (2024), Disturbance modelling in Anaesthesia Control using Regression Models based on Gauss Processes, *2024 IEEE 22nd Jubilee International Symposium on Intelligent Systems and Informatics (SISY)*, Pula, Croatia, pp. 000411-000414, doi: 10.1109/SISY62279.2024.10737550 (**IEEE**)
2. E. T. Hegedus, M.D. Mihai, G. Ben Othman, D. Copot, I.R. Birs, C.I. Muresan (2024), Comparative analysis for the maintenance phase of depth of anesthesia: decentralized or decoupled?, *The International Conference on Electrical, Computer, Communications and Mechatronics Engineering*, 4-6 November 2024, Male, Maldives, pp. 01-06, doi: 10.1109/ICECCME62383.2024.10797115. (**IEEE**)
3. R. D. Keyser, I. R. Birs, C. I. Muresan and C. M. Ionescu (2025), A practical closed loop transfer function estimation method to enable better control performance, *2025 11th International Conference on Control, Decision and Information Technologies (CoDIT)*, Split, Croatia, 2025, pp. 1-6, doi: 10.1109/CoDIT66093.2025.11321876 (**IEEE**)
4. N. Badau, T. Popescu, M. Mihai, I. Birs and C. Muresan (2025), Personalized Control using Fractional Calculus for Patients Experiencing Surgical Stimuli, *2025 29th International Conference on System Theory, Control and Computing (ICSTCC)*, Cluj-Napoca, Romania, 2025, pp. 480-485, doi: 10.1109/ICSTCC66753.2025.11240297 (**IEEE**)
5. M. D. Mihai, I. R. Birs, E. T. Hegedus and C. I. Muresan (2025), Event-Based PID Control for The Depth of Anesthesia System, *2025 5th International Conference on Electrical, Computer, Communications and Mechatronics Engineering (ICECCME)*, Zanzibar, Tanzania, United Republic of, 2025, pp. 1-6, doi: 10.1109/ICECCME64568.2025.11277978 (**IEEE**)
6. E. Hegedüs, I. Birs, M. Mihai and C. Muresan (2025), Event-based fractional-order PI control for reduced computational load in decoupled Anesthesia-Hemodynamic systems, *2025 5th International Conference on Electrical, Computer, Communications and Mechatronics Engineering (ICECCME)*, Zanzibar, Tanzania, United Republic of, 2025, pp. 1-5, doi: 10.1109/ICECCME64568.2025.11277760 (**IEEE**)
7. A. Berciu, L. Kovacs, E. Dulf, Hybrid Supervisory Control for Multi-Input General Anesthesia: Fuzzy PI vs. Rule-Based Control of Cardiac Output, *30th International Conference on System Theory, Control and Computing*, Iași, Romania, on October 21st-24th, 2026, în recenzie (**IEEE**)
8. I. Birs, M. Mihai, E. Hegedus, N. Badau and C. Muresan (2025), Comparative Analysis of Hill-Based Interaction Models for Predicting BIS During General Anesthesia, *2025 5th International Conference on Electrical, Computer, Communications and Mechatronics Engineering (ICECCME)*, Zanzibar, Tanzania, United Republic of, 2025, pp. 1-6, doi: 10.1109/ICECCME64568.2025.11277674 (**IEEE**)

Publicații conferință internațională:

1. P.A. Pinteau, E. Dulf (2024), Modelling Nonlinear Systems For Drug Administration Via Koopman Operator, *International Conference on Mathematical Analysis and Applications in Science and Engineering*, June 20-22, Porto, Portugalia (conferință internațională, lucrarea urmează să fie publicată în editura Springer)

Sesiuni speciale organizate:



OPTIMDRUG RESEARCH PROJECT

1. C.M. Ionescu, A. Visioli, C.I. Muresan, Special session on “Drug dosing control in anesthesia”, *4th IFAC Conference on Advances in Proportional-Integral-Derivative Control (PID 2024)*, June 12-14, Almería, Spain
2. C.I. Muresan, D. Copot, E. Yumuk, M. Neckebroek, Special session on “Multi-Drug Control and Optimization”, *22nd European Control Conference*, June 25-28, Stockholm, Sweden
3. E. H. Dulf, C. I. Muresan, L. Kovacs, Special Session on “An Insight into Innovative Approaches In Biomedical Engineering”, *29th International Conference on System Theory, Control and Computing*, October 9-11 2025, Cluj-Napoca, Romania
4. M. Mihai, A.G. Berciu, E. Yumuk, Special Session on „Intelligent Systems and Advanced Control Strategies in Biomedical Engineering”, *IEEE International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics, AQTR 2026 (THETA 25)*, May 21-23 2026, Băile Felix, Romania

Proiecte Horizon elaborate și depuse:

1. *Marie Skłodowska-Curie Actions, Doctoral Networks cod HORIZON-MSCA-2025-DN-01*. Propunerea are titlul *Resilient Tuning and Uncertainty Management in Next-Generation Control Systems* și acronim ReTUNE, ID 101311231, director: Prof.Dr.Ing. Clara Ionescu
2. *HORIZON-ERC, ERC Starting Grant, ERC-2026-STG*. Propunerea are titlul *Next Generation Anesthesia: Data Centric Patient Simulation Enables Fractional Order PK-PD Modeling on Large Scale Real-Life Data* și acronym AnestheSIM, ID 101303245, director: Sl.Dr.Ing. Isabela Birs

Proiecte naționale depuse:

1. Proiecte de Cercetare Exploratorie (PCE). Proiect depus în competiția 2023, având titlul “Sistem Inteligent de Decizie Personalizată Pentru Cancerul Colorectal”, cod depunere PN-IV-P1-PCE-2023-0543, director: Prof. Dr. Ing. Eva Dulf.
2. Tinere Echipe (TE). Proiect depus în competiția 2023, având titlul “Digitalizarea Protocolului Chirurgical Bazat pe Evenimente Pentru Identificarea Sistemului și Control Robust În Anestezia Generală”, cod depunere PN-IV-P2-2.1-TE-2023-0831, director: Sl. Dr. Ing. Isabela Birs (finantat).
3. Proiect Experimental Demonstrativ (PED). Proiect depus în competiția 2024, având titlul “Detectarea Și Evaluarea Fibrozei prin Tehnologie Asistată de Calculator”, cod depunere PN-IV-P7-7.1-PED-2024-0189, partener, responsabil: Prof. Dr. Ing. Eva Dulf
4. Proiect Experimental Demonstrativ (PED). Proiect depus în competiția 2024, având titlul “Revolutionarea Farmaciilor prin Introducerea unui Sistem Automat de Numărare și Recunoaștere a Cutiilor de Medicamente”, cod depunere PN-IV-P7-7.1-PED-2024-0506, director: Prof. Dr. Ing. Eva Dulf

Proiecte naționale elaborate (urmând a fi depuse la deschiderea apelurilor):

1. Voucher (cec) de inovare. Propunerea are titlul HeartAI-5D: Soluție Automată pentru Rezonanță Magnetică Cardiovasculară în Cinci Dimensiuni (5D-Flow CMR), director: Prof. Dr. Ing. Eva Dulf
2. Proiect Experimental Demonstrativ (PED). Propunerea are titlul “A cybermedical anesthesia-hemodynamic system for life support, tailored for sedated ICU patients”, director: Prof. Dr. Ing. Cristina Muresan
3. Proiect de Cercetare Exploratorie (PCE). Propunerea are titlul “A Cyber-Medical System for Personalized and AI-Driven Closed Loop Anesthesia”, director: Prof. Dr. Ing. Cristina Muresan

c) Un rezumat executiv al activităților realizate în perioada de implementare (max. 1 pag.). Acesta poate fi publicat de către coordonatorul de reforme și/sau investiții pe pagina web a ministerului;



OPTIMDRUG RESEARCH PROJECT

Pandemia recentă a scos la iveală fragilitatea sistemelor de sănătate, medicii și anesteziștii fiind copleșiți de numărul tot mai mare de pacienți critici. Conform Federației Mondiale a Societăților de Anestezie (WFSA), în perioada 2021-2023, numărul de anesteziști calificați a variat de la 30-40 la 100.000 de locuitori în Elveția sau Germania, până la mai puțin de 1 (sau chiar 0.2) în unele zone din Africa subsahariană și Asia. Prin urmare, pacienții din aceste regiuni au o probabilitate de 1000 de ori mai mare de a muri din cauza complicațiilor asociate anesteziei. Același studiu al WFSA a indicat faptul că dezvoltarea anesteziei a fost depriorităzată în mod sistematic în raport cu chirurgia. Cu toate acestea, anestezia este direct legată de chirurgie; un mediu chirurgical sigur este practic imposibil de realizat fără acces la o anestezie sigură.

Anestezia generală administrată prin sisteme computerizate implică o optimizare multivariabilă complexă, dificil de gestionat manual din cauza stresului, oboselii și incertitudinii răspunsului pacienților. Pentru a elimina dependența de factorul uman, acest proiect propune o platformă completă, orientată către pacient. Aceasta utilizează un algoritm multivariabil original pentru perfuzia optimă și continuă de medicamente, răspunzând direct provocărilor medicale actuale.

În prima etapă, s-a dezvoltat și implementat în Matlab/Simulink un simulator de pacient complet funcțional, având două moduri de funcționare: manual și automat. Varianta de funcționare în mod manual permite utilizatorului introducerea datelor biometrice ale pacientului, setarea dozelor de medicamente, ajustarea online a acestora, precum și vizualizarea grafică a semnalelor monitorizate ale pacientului. În cadrul proiectului au fost dezvoltate și noi strategii de proiectarea a reguletoarelor de ordin fracționar, acestea fiind comparate cu alte tipuri de strategii de control (PID, feedforward, predictiv, adaptiv și bazat pe evenimente). S-a analizat robustețea acestor algoritmi de control prin testarea lor pe diverși pacienți virtuali. Modul automat de funcționare al simulatorului de pacient închide bucla de reglare. Utilizatorul poate introduce datele pacientului, seta valorile de referință pentru semnalele monitorizate ale pacientului și vizualiza grafic evoluția acestora atât în faza de inducție, cât și în cea de menținere. Strategia de control poate fi modificată, simulatorul permițând înlocuirea reguletoarelor implementate cu altele. În ambele moduri de funcționare, utilizatorul poate crea noi pacienți virtuali sau utiliza pacienții existenți, definiți de către echipa de implementare a proiectului. Modele matematice utilizate sunt cele acceptate la nivel clinic, însă simulatorul permite înlocuirea acestora cu alte modele disponibile în literatura de specialitate. Proiectul s-a finalizat prin crearea unei interfețe grafice integrate, o interfață ușor de utilizat, create, la fel ca și simulatorul de pacient, folosind mediul de programare Matlab.

Simulatorul de pacient a constituit baza unei propuneri de brevet, depusă la OSIM, accentul principal punându-se pe idea utilizării simulatorului ca și instrument pentru training în anestezie, precum și ca generator de date sintetice pentru proiectarea, implementarea, testarea și validarea algoritmilor de control.

Rezultatul final al proiectului constă dintr-un simulator de pacient funcțional, ce poate fi utilizat ca și instrument pentru training în anestezie, atât în varianta de funcționare manual, cât și în cea automata.



OPTIMDRUG RESEARCH PROJECT

d) Modul de atribuire și exploatare de către beneficiari a drepturilor de proprietate (intelectuală, de producție, difuzare, comercializare etc.) asupra rezultatelor proiectului;

Rezultatele proiectului sunt reprezentate de algoritm software implementat în Matlab, dreptul de proprietate fiind atribuit beneficiarului cu posibilitatea distribuirii acestuia către persoane terțe interesate (fără a se percepe taxe suplimentare). Lucrările științifice rezultate sunt protejate de copyright-ul revistelor și a editurilor. Simulatorul de pacient și utilitatea acestuia pentru a genera date sintetice și pentru a fi utilizat în training specializat este inclus în cerera de patent depusă la OSIM.

e) Impactul estimat al rezultatelor obținute, cu sublinierea celui mai semnificativ rezultat obținut;

Rezultatul cel mai semnificativ constă în dezvoltarea unui simulator de pacient funcțional, ce poate fi utilizat în training în anestezie, fiind echipat cu o interfață grafică ce facilitează utilizarea acestuia de către personal nespecializat. În plus, s-au dezvoltat numeroase noi strategii de proiectare a reguletoarelor de ordin fracționar multivariabile, în implementare de tip event-based, feed-forward și standard. Echipa proiectului este prima care a propus o astfel de implementare multivariabilă, bazată pe evenimente, la nivel general și cu aplicabilitate în anestezie. Mai mult, echipa proiectului este printre primele care au propus o abordare personalizată a controlului în anestezie, dezvoltând algoritmi pentru estimarea online a parametrilor pacienților. Echipa proiectului a dezvoltat totodată și strategii noi de proiectare a reguletoarelor de ordin fracționar pentru a fi robuste la variații ale constantelor de timp (există foarte puține astfel de abordări în literatura de specialitate). Din această perspectivă, rezultatele obținute pot avea un impact semnificativ, deschizând drumul către noi abordări în controlul automat al anesteziei. Simulatorul dezvoltat oferă beneficii directe în controlul combinat al variabilelor anestezice și hemodinamice, facilitând testarea în buclă deschisă sau închisă și îmbunătățind înțelegerea acestei paradigme complexe. Indirect, utilizarea sa, în training și ca premisă pentru crearea unui sistem validat clinic, se traduce prin efecte clinice pozitive pentru pacienți, o pregătire superioară a personalului medical și reducerea costurilor asociate dozării medicamentelor.

f) Link-ul către pagina web a proiectului unde sunt prezentate succint rezultatele obținute (un text pe înțelesul publicului), astfel încât coordonatorul de reforme și/sau investiții să poată referenția proiectul în studii, rapoarte și comunicare publică.

Website proiect: <https://control.utcluj.ro/projects/optimdrug/>.

Prezență social media: <https://www.facebook.com/optimdrug.research.project>

<https://www.linkedin.com/showcase/optimdrug-research-project>