

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201991778 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки  
2018.01.23

(51) Int. Cl. G06F 19/00 (2018.01)  
A61K 38/37 (2006.01)  
A61K 38/48 (2006.01)  
G06N 7/00 (2006.01)  
C07K 14/755 (2006.01)  
C12N 9/64 (2006.01)

(54) ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ МОНИТОРИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(31) 62/451,391

(32) 2017.01.27

(33) US

(86) PCT/US2018/014772

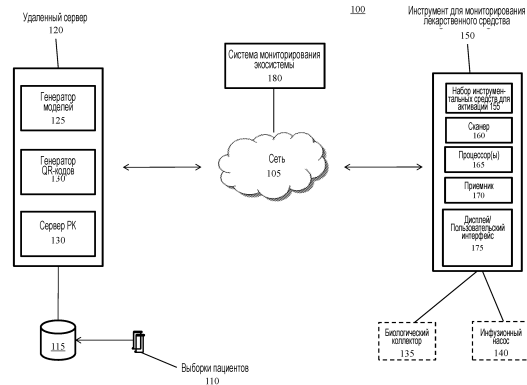
(87) WO 2018/140373 2018.08.02

(71) Заявитель:  
ШАЙР ХЬЮМАН ДЖЕНЕТИК  
ТЕРАПИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Нельсон Майкл, Пичлер Роман,  
Споттс Джералд (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Варианты осуществления по настоящему описанию относятся к инструменту для мониторинга лекарственного средства. Инструмент для мониторинга лекарственного средства содержит приемник данных и интерактивный пользовательский интерфейс. Приемник данных имеет конфигурацию для приема фармакокинетического (PK) профиля пациента. Интерактивный пользовательский интерфейс имеет конфигурацию для отображения для пациента на дисплее изменяющегося со временем уровня терапевтического белка из плазмы у пациента. Изменяющийся со временем уровень терапевтического белка из плазмы основан на введенной дозе фактора свертывания VIII и PK профиле пациента.



A1

201991778

201991778

A1

**ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ МОНИТОРИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

## РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет Предварительной заявки США No. 62/451391, поданной 27 января 2017 г. Полное содержание вышеуказанной заявки включено в настоящее описание посредством ссылки.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Фактор свертывания крови VIII представляет собой белок свертывания крови, активируемый в ответ на ранение или кровотечение. Индивидуумы с относительно низкими уровнями фактора свертывания VIII являются подверженными случаям внутреннего или внешнего длительного кровотечения в результате ранения и/или спонтанного кровотечения без причины. В то время как кровотечения кожи не являются тяжелыми, внутреннее кровотечение в суставах, мышцах и органах может вызвать постоянное повреждение, увечье или даже смерть.

Пациенты с гемофилией А имеют генетическую недостаточность, приводящую к низким уровням фактора свертывания VIII. Количество фактора свертывания VIII у пациента выражают как процент относительно нормального уровня. Пациентов с 5-40% фактора свертывания VIII рассматривают как имеющих мягкую форму гемофилии А, в то время как пациентов с 1-5% фактора свертывания VIII рассматривают как имеющих умеренную форму гемофилии А. Пациентов с менее чем 1% фактора свертывания VIII рассматривают как имеющих тяжелую форму гемофилии А.

Лечение пациентов с гемофилией А (или пациентов, по иным причинам имеющих низкие уровни фактора свертывания VIII) включает обеспечение этим пациентам периодических инфузий концентрата фактора свертывания (например, терапевтического белка из плазмы). Концентрат фактора свертывания действует в качестве замены или дополнения природного фактора свертывания VIII пациента. Одним примером такого терапевтического белка из плазмы является лекарственное средство ADVATE от Shire. В некоторых случаях, пациентам вводят терапевтический белок из

плазмы в ответ на наличие неконтролируемого внутреннего кровотечения. Альтернативно, пациентам можно предписывать профилактический режим лечения терапевтическим белком из плазмы для уменьшения вероятности будущих кровотечений. Чтобы избежать любого шанса падения уровня у пациента ниже установленного порога, многие поставщики медицинских услуг разрабатывают режимы лечения, требующие введения пациентам инфузии терапевтического белка из плазмы каждые одни, двое, трое или более суток. В настоящее время пациентов обеспечивают электронными ежедневниками для регистрации сеансов инфузии. К сожалению, такие ежедневники не предоставляют данных для руководства к действию, по которым пациент может планировать уровни активности. Например, при использовании современных систем пациенты не могут определить риск кровотечения, если пациент собирается участвовать в активной деятельности, такой как игра в футбол, в какой-либо временной точке после сеанса инфузии. В частности, при использовании современных электронных ежедневников пациенты не могут определять уровень у них фактора в любой данной временной точке после сеанса профилактической инфузии, что значительно ограничивает полезность информации, предоставляемой из таких источников.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Варианты осуществления по настоящему описанию относятся к предоставлению инструмента для мониторинга лекарственного средства, позволяющего пациенту наблюдать персонафицированные показатели уровней фактора свертывания VIII в реальном времени после сеанса профилактической инфузии. Преимущественным образом, описанный инструмент для мониторинга лекарственного средства позволяет пациенту значительно уменьшать количество случаев кровотечения. Например, показатель фактора свертывания VIII в реальном времени, предоставленный инструментом для мониторинга лекарственного средства, позволяет пациенту принимать информированные решения, связанные с продолжительностью и/или интенсивностью физической активности в любой данной временной точке. В примере, в котором инструмент для мониторинга лекарственного средства предоставляет

показание низкого уровня фактора свертывания VIII, пациент может воздержаться от участия в требующей физического напряжения деятельности, такой как спорт, принять решение о самостоятельном введении непрофилактической дозы фактора свертывания VIII, чтобы участвовать в требующей физического напряжения деятельности, или выбирать деятельность с низким риском кровотечения (например, малоподвижную деятельность, такую как чтение книг) до следующей профилактической инфузии. Таким образом, инструмент для мониторинга лекарственного средства преимущественным образом исключает случаи кровотечения у пациента из-за отсутствия информации для руководства к действию.

В одном варианте осуществления, инструмент для мониторинга лекарственного средства содержит приемник данных, имеющий конфигурацию для приема фармакокинетического (PK) профиля пациента. Инструмент содержит также интерактивный пользовательский интерфейс, имеющий конфигурацию для представления пациенту изменяющегося со временем уровня концентрации лекарственного средства у пациента. Изменяющийся со временем уровень концентрации лекарственного средства основан на введенной дозе рассматриваемого лекарственного средства и PK профиле пациента.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к инструменту для мониторинга лекарственного средства. Инструмент содержит приемник данных, имеющий конфигурацию для приема фармакокинетического (PK) профиля пациента. Кроме того, инструмент содержит интерактивный пользовательский интерфейс, имеющий конфигурацию для отображения на дисплее для пациента изменяющегося со временем уровня терапевтического белка из плазмы у пациента. Изменяющийся со временем уровень терапевтического белка из плазмы основан на введенной дозе фактора свертывания VIII и PK профиле пациента.

В одном аспекте варианта осуществления, PK профиль пациента может быть основан на байесовской модели PK профилей для включенных в выборки пациентов и основан по меньшей мере на одном из массы тела, уровня фактора фон Виллебранда («vWF») и/или возраста пациента.

В другом аспекте приемник данных может представлять собой камеру, имеющую конфигурацию для сканирования двумерного матричного штрих-кода (QR), сохраняющего информацию о пациенте, включающую по меньшей мере информацию о РК профиле. Кроме того, инструмент для мониторингования лекарственного средства может дополнительно содержать процессор для QR-кодов, имеющий конфигурацию для извлечения и переработки информации о пациенте, сохраняемой в QR-коде.

В некоторых аспектах, приемник данных может представлять собой интерфейс связи, имеющий конфигурацию для приема РК профиля с защищенного сервера. В этом аспекте, принятый РК профиль может быть зашифрован, и интерфейс связи может дополнительно иметь конфигурацию для расшифровки зашифрованного РК профиля.

Инструмент для мониторингования лекарственного средства, в другом примере вариантов осуществления, может дополнительно содержать генератор QR-кодов, имеющий конфигурацию для создания QR-кода, имеющего информацию о пациенте, зашифрованную с использованием шифрования AES-256 с блочной передачей зашифрованного текста (CBC) и заполнением с использованием стандартов шифрования с открытым ключом (PKCS). Генератор QR-кодов может находиться на защищенном сервере, удаленном от инструмента для мониторингования лекарственного средства.

QR-код может включать по меньшей мере одно из или любую комбинацию из: идентификационной информации пациента, физиологических данных пациента, информации о дозировании для пациента и/или информации о РК профиле пациента. Информация о дозировании для пациента может включать режим профилактического дозирования для конкретного лекарственного средства на основе фактора свертывания VIII

В другом аспекте инструмент для мониторингования лекарственного средства может дополнительно содержать набор инструментальных средств для активации, имеющий конфигурацию для обеспечения доступа к функциональным средствам инструмента для мониторингования лекарственного средства в ответ по меньшей мере на одно из: приема РК профиля пациента и/или приема

логарифмического графика первой профилактической инфузии фактора свертывания VIII.

В других аспектах, интерактивный пользовательский интерфейс может иметь конфигурацию для отображения на дисплее графического представления изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента в любое данное время. Графическое представление может изображать зоны, ассоциированные с изменяющимся со временем количеством терапевтического белка из плазмы. Каждая зона может быть ассоциирована с конкретным диапазоном концентраций изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента.

Интерактивный пользовательский интерфейс может также включать графический элемент управления, имеющий конфигурацию для приема ввода пациентом, соответствующего запросу изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента в конкретное время. Интерактивный пользовательский интерфейс может дополнительно иметь конфигурацию для отображения на дисплее графического представления изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента в конкретное время.

Следующий вариант осуществления относится к способу мониторинга лекарственного средства, осуществляемому посредством инструмента для мониторинга лекарственного средства. Способ включает прием фармакокинетического (PK) профиля пациента. Кроме того, способ включает обеспечение доступа к интерактивному пользовательскому интерфейсу для отображения на дисплее для пациента изменяющегося со временем уровня терапевтического белка из плазмы у пациента. Изменяющийся со временем уровень терапевтического белка из плазмы основан на введенной дозе фактора свертывания VIII и PK профиле пациента.

В одном аспекте варианта осуществления, PK профиль пациента может быть основан на байесовской модели PK профилей для включенных в выборки пациентов и основан по меньшей мере на одном из массы тела, уровня фактора фон Виллебранда («vWF») и/или возраста пациента.

В другом аспекте способ может включать сканирование двумерного матричного штрих-кода (QR), сохраняющего информацию о пациенте, включающую по меньшей мере информацию о РК профиле. Кроме того, способ может включать извлечение и переработку информации о пациенте, сохраняемой в QR-коде.

В других аспектах, способ может включать прием РК профиля с защищенного сервера. Принятый РК профиль может быть зашифрован. Соответственно, способ может также включать расшифровку зашифрованного РК профиля.

В дополнительных аспектах, способ может включать создание QR-кода с наличием информации о пациенте, зашифрованной с использованием шифрования AES-256 с блочной передачей зашифрованного текста (CBC) и заполнением с использованием стандартов шифрования с открытым ключом (PKCS).

В конкретных аспектах, QR-код включает по меньшей мере одно из или любую комбинацию из: идентификационной информации пациента, физиологических данных пациента, информации о дозировании для пациента и/или информации о РК профиле пациента. Информация о дозировании для пациента может включать режим профилактического дозирования для конкретного лекарственного средства на основе фактора свертывания VIII.

Также, способ может включать обеспечение доступа пациента к функциональным средствам инструмента для мониторинга лекарственного средства в ответ по меньшей мере на: прием РК профиля пациента и/или прием логарифмического графика первой профилактической инфузии.

В следующих аспектах, способ может включать отображение на дисплее графического представления изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента в любое данное время. Графическое представление изображает зоны, ассоциированные с изменяющимся со временем количеством терапевтического белка из плазмы. Каждая зона ассоциирована с конкретным диапазоном концентраций изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента.

Другой вариант осуществления по настоящему описанию относится к системе для мониторинга лекарственного средства.

Система для мониторинга лекарственного средства содержит устройство для осуществления режима дозирования терапевтического белка из плазмы и инструмент для мониторинга лекарственного средства.

Устройство для осуществления режима дозирования терапевтического белка из плазмы содержит генератор моделей, имеющий конфигурацию для создания байесовской модели фармакокинетических (PK) профилей для включенных в выборки пациентов. Байесовская модель включает (i) выведение терапевтического белка из плазмы и (ii) зависимость объема распределения для терапевтического белка из плазмы на основании по меньшей мере одного из возраста или массы тела пациента. Устройство для осуществления режима дозирования терапевтического белка из плазмы содержит также PK сервер. PK сервер имеет конфигурацию для определения приблизительного PK профиля пациента на основании байесовской модели, времени полужизни терапевтического белка из плазмы у пациента, и по меньшей мере одного из возраста пациента или массы тела пациента. PK сервер имеет также конфигурацию для определения режима дозирования терапевтического белка из плазмы, включая дозу и уровень терапевтического белка из плазмы в пределах какого-либо периода времени, на основании приблизительного PK профиля пациента, для модификации режима дозирования терапевтического белка из плазмы в ответ на прием интервала дозирования для введения дозы пациенту, и для передачи модифицированного режима дозирования терапевтического белка из плазмы на клиентское устройство.

Инструмент для мониторинга лекарственного средства содержит приемник данных, имеющий конфигурацию для приема фармакокинетического (PK) профиля пациента. Кроме того, инструмент для мониторинга лекарственного средства содержит интерактивный пользовательский интерфейс, имеющий конфигурацию для отображения на дисплее для пациента изменяющегося со временем уровня терапевтического белка из плазмы у пациента. Изменяющийся со временем уровень терапевтического белка из плазмы основан на введенной дозе фактора свертывания VIII и PK профиле пациента.



## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

Вышеописанное станет очевидным из следующего более конкретного описания примеров вариантов осуществления этого описания, как проиллюстрировано на сопровождающих чертежах, на которых одинаковые условные обозначения относятся к одинаковым частям на различных проекциях. Чертежи не обязательно приведены в масштабе, вместо этого сделан акцент на иллюстрации вариантов осуществления по настоящему описанию.

На ФИГ. 1 проиллюстрирован пример фармакокинетического (РК) окружения, в котором действует инструмент для мониторинга лекарственного средства, в соответствии с примером варианта осуществления по настоящему описанию.

ФИГ. 2 представляет собой схему последовательности технологических операций способа получения РК профиля конкретного пациента в соответствии с примером варианта осуществления по настоящему описанию.

ФИГ. 3 представляет собой схему последовательности технологических операций способа конвертации РК профиля в QR-код в соответствии с примером варианта осуществления по настоящему описанию.

На ФИГ. 4 проиллюстрирован интерактивный пользовательский интерфейс инструмента для мониторинга лекарственного средства в соответствии с примером варианта осуществления по настоящему описанию.

ФИГ. 5 представляет собой подробную блок-диаграмму примера удаленного сервера, инструмента для мониторинга лекарственного средства и системы мониторинга экосистемы в соответствии с примером варианта осуществления по настоящему описанию.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

Ниже следует описание примеров вариантов осуществления настоящего описания.

Настоящее описание относится к инструменту для мониторинга лекарственного средства, позволяющему пациенту наблюдать персонифицированные показатели уровней фактора свертывания VIII в реальном времени после сеанса

профилактической инфузии. Например, инструмент для мониторинга лекарственного средства включает измеритель фактора, позволяющий пользователю определять уровень фактора свертывания VIII в реальном времени. Вооруженные такой информацией, пациенты получают лучшее обеспечение, например, для определения того, должны они или нет участвовать в требующей физического напряжения деятельности (например, в спорте, таком как футбол). Соответственно, инструмент для мониторинга лекарственного средства позволяет пациентам принимать информированные решения, связанные с уровнями их активности, на основании точной информации об уровнях у них фактора свертывания VIII. Кроме того, измеритель фактора, представленный в инструменте для мониторинга лекарственного средства, позволяет пациентам определить изменяющегося со временем количества фактора свертывания VIII в их системе в любое данное время после сеанса профилактической инфузии. Преимущественным образом, пациенты затем являются способными планировать уровни активности в будущем на основании прогнозируемых уровней фактора свертывания VIII.

Как применяют в настоящем описании, термин «фактор свертывания VIII», «FVIII», или «rAHF» относится к любой молекуле FVIII, которая имеет по меньшей мере часть интактного домена В и которая имеет биологическую активность, ассоциированную с нативным FVIII. В одном варианте осуществления описания, молекула FVIII представляет собой полноразмерный FVIII. Молекула FVIII представляет собой белок, кодируемый последовательностями ДНК, способными к гибридизации с ДНК, кодирующей FVIII:C. Такой белок может содержать делеции аминокислот в различных участках между или внутри доменов A1-A2-B-A3-C1-C2. Молекула FVIII может также представлять собой аналог нативного фактора свертывания FVIII, где один или несколько аминокислотных остатков заменены посредством сайт-направленного мутагенеза.

Термин «рекомбинантный Фактор VIII» (rFVIII) может включать любой rFVIII, гетерологичный или природный, полученный способом рекомбинантной ДНК, или его биологически активное производное.

Как применяют в настоящем описании, «эндогенный FVIII» включает FVIII, происходящий из млекопитающего, предназначенного для подвергания лечению. Термин включает также FVIII, транскрибированный с трансгена или любой другой чужеродной ДНК, присутствующей у млекопитающего. Как применяют в настоящем описании, «экзогенный FVIII» или терапевтический белок из плазмы включает фактор свертывания FVIII, не происходящий из млекопитающего.

Молекула FVIII существует в природе и в терапевтических препаратах в форме гетерогенного распределения полипептидов, происходящих из одного продукта гена. Термин «фактор свертывания VIII», как применяют в настоящем описании относится ко всем таким полипептидам, либо происходящим из плазмы крови, либо полученным с использованием способов рекомбинантной ДНК и включает, но без ограничения, миметики FVIII, конъюгаты fc-FVIII, FVIII, химически модифицированный с использованием водорастворимых полимеров, и другие формы или производные FVIII. Коммерчески доступные примеры терапевтических препаратов, содержащих FVIII, включают препараты, продаваемые под торговыми наименованиями ADVATE, HEMOFIL M и RECOMBINATE (доступные из Shire, Bannockburn, Ill., U.S.A.). Другие препараты содержат в первую очередь одну субпопуляцию молекул FVIII, лишенных части домена В из молекулы.

Молекулы FVIII, которые можно использовать по настоящему описанию, включают полноразмерный белок, предшественники белка, биологически активные или функциональные субъединицы или фрагменты белка, и/или их функциональные производные, так же как их варианты, как описано в настоящем описании ниже. Ссылка на фактор свертывания FVIII предназначена для включения всех потенциальных форм таких белков и при этом каждая из форм FVIII имеет по меньшей мере часть или всю из интактной последовательности домена В.

«Интервал дозирования», как применяют в настоящем описании, обозначает время, истекающее между введением множества доз пациенту. Интервал дозирования для введения терапевтического белка из плазмы, включая фактор свертывания VIII, может

составлять по меньшей мере приблизительно каждые одни, двое, трое, четверо, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать или четырнадцать суток, или дольше. Интервал дозирования можно изменять на основании изменения условий/характеристик для пациента, изменений минимально допустимой (например, целевой минимальной) концентрации терапевтического белка из плазмы у пациента и/или изменений дозы.

На ФИГ. 1 проиллюстрирован пример фармакокинетического (РК) окружения 100, в котором действует инструмент для мониторингования лекарственного средства 150, в соответствии с примером варианта осуществления по настоящему описанию. Окружение 100 включает удаленный сервер 120, включающий генератор моделей 125, генератор QR-кодов 132 и РК сервер 130. Удаленный сервер 120 связан коммуникациями с хранилищем данных 115, в котором хранят медицинские образцы от пациентов 110.

Генератор моделей 125 имеет конфигурацию для получения одной или нескольких фармакокинетических (РК) моделей для пациента на основании данных для выборок пациентов 110. Окружение 100 включает также фармакокинетический («РК») сервер 130, имеющий конфигурацию для предоставления пациентам, поставщикам медицинских услуг и/или торговым представителям графического фармакокинетического инструмента для дозирования лекарственного средства 150 на основе одной или нескольких фармакокинетических моделей. В иллюстративном варианте осуществления, РК сервер 130 передает РК модель для пациента в инструмент для мониторингования лекарственного средства 150 через сеть 114 (например, интернет). В других вариантах осуществления, РК сервер 130 хранит РК профиль, который является доступным для инструмента для мониторингования лекарственного средства 150. В этих других вариантах осуществления, РК сервер 130 может включать отдельный сервер, или альтернативно, может быть распределен в облачной компьютерной сети.

Пример РК сервера 130 и/или генератора моделей 125 может быть связан коммуникациями с базой данных 115, имеющей конфигурацию для хранения фармакокинетических (РК) моделей для

пациентов. База данных 115 может включать любой тип машиночитаемого носителя, включая RAM, ROM, флеш-память, магнитные или оптические диски, оптическую память или другой носитель для хранения. Пример базы данных 115 может также хранить информацию, полученную в ответ на использование пользователями инструмента 150, включая, например, информацию о пациенте, режимы дозирования и т.д. В некоторых случаях, базой данных 115 может управлять отдельный сторонний поставщик услуг по хранению данных.

В некоторых случаях, ПК сервер 130 и/или генератор моделей 125 могут быть представлены одним и тем же сервером (например, удаленным сервером 120) и/или процессором, и/или находиться под управлением одного объекта. В этих случаях, функциональные средства генератора моделей 125 могут действовать во взаимодействии с функциональными средствами ПК сервера 130. Например, генератор моделей 125 может периодически обновлять фармакокинетические модели с использованием информации о дозировании терапевтического белка из плазмы и/или информации о пациенте, принятой на ПК сервере 130 от инструмента 150.

В некоторых примерах вариантов осуществления, фармакокинетическую (ПК) модель используют для аппроксимации фармакокинетических (ПК) профилей пациентов. Например, современные способы определения специфического для пациента фармакокинетического профиля для гемофилии А включают проведение множества анализов крови. Эти анализы крови включают проведение исходного отбора крови для определения фона фактора свертывания VIII у пациента. Затем, после введения терапевтического белка из плазмы, проводят пять или более отборов крови в течение 48-часового периода после инфузии. Как можно понять, такой способ является особенно затратным для пациента, поставщика медицинских услуг и лаборатории из-за многочисленных отдельных отборов крови. Соответственно, пример генератора моделей 125 имеет конфигурацию для создания относительно точных фармакокинетических моделей на основе выборки пациентов с различным возрастом, массой тела, полом и уровнями активности. Затем эти модели используют для определения или аппроксимации

фармакокинетического профиля пациента без необходимости подвергать пациента всем отборам крови и последующему анализу.

В одном варианте осуществления, РК модели определяют с использованием выборок пациентов 110, выбранных из одного или нескольких наборов данных пациентов. Образцы от пациентов 110 можно, например, выбирать среди пациентов, уже зарегистрированных для терапевтического режима дозирования с использованием вышеописанного способа отбора крови. Выборки пациентов 110 могут также включать пациентов, специфически отобранных для участия в способе отбора крови с целью создания моделей. Выборки пациентов 110 могут включать пациентов из одной больницы или медицинской системы и/или пациентов, связанных с множеством больниц, медицинских систем, географических регионов и т.д.

Выборки пациентов 110 включают данные для пациентов с различным возрастом, массой тела (или индексом массы тела («BMI»)), медицинскими состояниями, клиническими лабораторными данными, полом и/или уровнями активности. В примере, описанном в настоящем описании, возраст в выборке пациентов меняется между возрастом 2 и 100 лет. В некоторых вариантах осуществления, данные для пациентов можно разделять на группы по возрасту для детей и взрослых, так что отдельную модель создают для каждой группы. Данные для пациентов можно дополнительно или альтернативно разделять на основании массы, пола и/или уровня активности.

Как упомянуто, пример выборок пациентов 110 включает определение фактора свертывания VIII до инфузии терапевтического белка из плазмы пациентов. Затем, после инфузии образцы крови собирают от каждого пациента после определенных интервалов времени. Следует понимать, что в других примерах, образцы крови можно собирать в отличные интервалы времени, и/или что количество собранных образцов крови может быть меньше или больше. Например, меньшее количество образцов крови можно собирать у детей.

Пример генератора моделей 125 создает РК модель для пациента посредством проведения байесовского анализа, в котором

используют предшествующие знания о факторе свертывания VIII у включенных в выборки пациентов с течением времени после инфузии терапевтического белка из плазмы. В некоторых случаях, генератор моделей 125 имеет конфигурацию для анализа анамнеза дозирования у каждого включенного в выборки пациента в сочетаниями с уровнями фактора свертывания VIII после инфузии, так что данные выведения не являются необходимыми для конструирования РК моделей. В других вариантах осуществления, генератор моделей 125 может использовать данные выведения для пациента в сочетании с уровнями фактора свертывания VIII после инфузии для создания одной или нескольких фармакокинетических моделей. Данные выведения для пациента соответствуют фону, когда пациент не включает терапевтический белок из плазмы в свою систему.

Пример генератора моделей 125 создает одну или несколько РК моделей с использованием, например, данных выборки пациентов. Генератор моделей 125 может объединять образцы от индивидуальных пациентов 110 в один или несколько профилей популяций (например, группы возраста, группы массы, группы уровня активности, группы уровня эндогенного фактора свертывания VIII и т.д.), которые затем используют в качестве основы для соответствующей фармакокинетической модели. Например, генератор моделей 125 может группировать образцы от пациентов 110 по различному возрасту, массе и/или уровням активности в различные группы. Затем генератор моделей 125 выполняет ковариацию и статистическое моделирование сгруппированных образцов от пациентов 110 из каждой группы для создания фармакокинетической модели популяции для этой группы, как описано в официальном описании, озаглавленном «Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII - the relationships of pharmacokinetics to возрастом and массой тела», от Björkman et al., полное содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Следует понимать, однако, что генератор моделей 125 может создавать модели для данных образцов 110 с использованием других способов байесовского анализа (например, наивного классификатора Байеса).

В проиллюстрированном примере, модель ковариации, использованная в генераторе моделей 125, определяет взаимосвязи между фармакокинетическими параметрами (например, скоростью, с которой терапевтический белок из плазмы подвергается метаболизму, уровнем эндогенного фактора свертывания VIII и т.д.) и характеристиками пациента (например, возрастом, массой тела, клиническими лабораторными данными, полом, уровнем активности и т.д.). Генератор моделей 125 использует статистическую модель для определения дисперсии фармакокинетических параметров среди выборки пациентов в дополнение к остаточной дисперсии в результате биологической изменчивости между пациентами, погрешностей измерения и погрешностей при установлении соответствия данных для образцов 110 фармакокинетической модели.

Пример генератора моделей 125 имеет конфигурацию для выполнения ковариации и статистического моделирования с использованием способа нелинейных моделей со смешанными эффектами с интегральной аппроксимацией первого порядка, как представлено в программном обеспечении SAS® (способ NLMIXED). В проиллюстрированном примере, в генераторе моделей 125 используют двухкамерную модель. В других примерах, в генераторе моделей 125 можно использовать однокамерную модель или модель с тремя или более камерами. В проиллюстрированном двухкамерном примере, первая камера включает фармакокинетические параметры выведения («CL») и объема распределения (V1). CL относится к периоду времени, за который терапевтический белок из плазмы подвергается метаболизму у пациента, в миллилитрах («мл») в час на килограмм («кг»). Иными словами, выведение является мерой эффективности и скорости, с которыми терапевтический белок из плазмы удаляется или уничтожается у пациента.

В ответ на создание одной или нескольких фармакокинетических моделей, генератор моделей 125 предоставляет фармакокинетическую модель (модели) ПК серверу 130. Передача может происходить через частную сеть, такую как локальная компьютерная сеть, или через публичную сеть, такую как интернет.



Генератор моделей 125 может также сохранять модели в базе данных 115, которая также является доступной для ПК сервера 130 через один или несколько интерфейсов. В других случаях, генератор моделей 125 может быть интегрирован в ПК сервер 130.

Пример генератора моделей 125 может уточнять модели для каждого пациента. Например, ПК сервер 130 может получать конкретную информацию о пациенте, включая массу, возраст, пол, уровень эндогенного фактора свертывания VIII, и уровень дозирования для предшествующих циклов лечения. Генератор моделей 125 использует информацию о предшествующем лечении (например, уровни дозирования, интервалы и т.д.) для уточнения или коррекции модели таким образом, чтобы рекомендации относительно дозирования и фармакокинетический профиль более соответствовали конкретному пациенту, но все еще учитывали потенциальную дисперсию для пациента. Генератор моделей 125 передает специфическую для пациента модель на ПК сервер 130.

Альтернативно, ПК сервер 130 может иметь конфигурацию для создания специфических для пациентов моделей с использованием фармакокинетической модели, предоставленной генератором моделей 125, для учета специфической для пациента фармакокинетической дисперсии. Таким образом, одну или несколько базовых моделей уточняют или корректируют на ПК сервере 130 в ответ на получение информации о предшествующем лечении для конкретного пациента. ПК сервер 130 может иметь конфигурацию для хранения специфической для пациента модели в базе данных 115 для последующего использования тем же самым поставщиком медицинских услуг или другие поставщики медицинских услуг.

После получения ПК профиля для пациента, ПК серверу придают конфигурацию для передачи ПК профиля инструменту для мониторинга лекарственного средства 150. В некоторых вариантах осуществления, ПК сервер 130 может шифровать данные перед передачей. Шифрование может быть специфическим для конкретного пациента, так что инструмент для мониторинга лекарственного средства 150 может открывать и перерабатывать полученный ПК профиль, только если инструмент 150 имеет специфический для пациента ключ аутентификации.

В других вариантах осуществления, ПК сервер 130 может предоставлять ПК профиль генератору QR-кодов 132. Генератор QR-кодов 132 может создавать двумерный матричный штрих-код (QR), который можно сканировать с использованием инструмента для мониторинга лекарственного средства 150 посредством сканера 160. QR-код также может быть зашифрован с использованием известных способов шифрования QR-кодов или способов, которые еще станут известными. В некоторых примерах, шифрование QR-кода является специфическим для пациента, для которого получен ПК профиль. Соответственно, инструмент для мониторинга лекарственного средства 150 может сканировать и перерабатывать QR-код, только если инструмент для мониторинга лекарственного средства 150 включает соответствующие защитный ключ(и) и логические схемы расшифровки. В частности, QR-код может быть представлен пользователю инструмента для мониторинга лекарственного средства 150. Затем пользователь сканирует QR-код с использованием сканера 160. В некоторых вариантах осуществления, инструмент для мониторинга лекарственного средства включает набор инструментальных средств для активации 155. Набор инструментальных средств для активации 155 имеет конфигурацию для обеспечения доступа к функциональным средствам инструмента для мониторинга лекарственного средства 150 в ответ по меньшей мере на: прием ПК профиля пациента и/или прием логарифмического графика первой профилактической инфузии.

После активации инструмента для мониторинга лекарственного средства 150, инструмент 150, посредством процессора (процессоров) 165, создает интерактивный пользовательский интерфейс 175 для отображения на дисплее инструмента 150. Пример пользовательского интерфейса 175 далее описан в настоящем описании применительно, например, к ФИГ. 5. Пользовательский интерфейс 175 имеет конфигурацию для отображения на дисплее графического представления изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента в любое данное время. Графическое представление изображает зоны, ассоциированные с изменяющимся со временем

количеством терапевтического белка из плазмы. Каждая зона ассоциирована с конкретным диапазоном концентраций изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента.

Инструмент для мониторинга лекарственного средства 150 может быть связан коммуникациями с инфузионным насосом 140 и биологическим коллектором 135. Инфузионный насос 140 может иметь конфигурацию для автоматического введения конкретного лекарственного средства на основе фактора свертывания VIII, на основании режима дозирования/расписания лечения. В некоторых вариантах осуществления, инфузионный насос 140 может иметь конфигурацию для введения дозы конкретного лекарственного средства на основе фактора свертывания VIII в ответ на результаты для биологического образца, собранного биологическим коллектором 135. Например, коллектор 135 может отбирать образец крови и определять уровень фактора VIII у пациентов. В ответ на это количество, инфузионный насос 140 может вводить дозу конкретного лекарственного средства на основе фактора свертывания VIII.

Кроме того, окружение 100 может включать систему мониторинга экосистемы 180, соединенную с сетью 105 и связанную коммуникациями как с удаленным сервером 120, так и с инструментом для мониторинга лекарственного средства. Система 180 может предоставлять уведомление фармацевту для подготовки конкретного лекарственного средства на основе фактора свертывания VIII для закупки пациентом. Например, система 180 может определять, что у пациента осталось пороговое количество лекарственного средства, так что пациенту будет необходимо лекарственное средство в ближайшем будущем. Подобным образом, система 180 может контактировать с терапевтом для обеспечения того, чтобы терапевт имел информацию в реальном времени, ассоциированную с пациентом. Соответственно, терапевт может предпринимать немедленные действия для помощи пациенту, если возникнет необходимость.

ФИГ. 2 представляет собой схему последовательности технологических операций способа 200 для получения РК профиля

конкретного пациента в соответствии с примером варианта осуществления по настоящему описанию. Способ 200, на стадии 205, включает сбор информации о пациенте (например, выборка пациентов 110, анамнез и т.д.). На стадии 210, способ 200 включает получение РК профиля 210 для пациента. РК профиль можно получать, как описано в Патентной заявке США No. 14/311133, поданной 20 июня 2014 г. (в настоящее время опубликованной как публикация Патента США No. 2014/0379629 от 25 декабря 2014 г.), полное объяснение которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Способ 200, на стадии 215, включает кодирование РК профиля. В некоторых примерах, РК профиль может быть закодирован посредством РК сервера 130 с использованием известных способов кодирования электронных данных или способов, которые еще станут известными. На стадии 220, способ 200 включает передачу РК профиля инструменту для мониторинга лекарственного средства 150.

ФИГ. 3 представляет собой схему последовательности технологических операций способа 300 для конвертации РК профиля в QR-код в соответствии с примером варианта осуществления по настоящему описанию. Способ 300, на стадии 310, включает извлечение существенных точек данных из РК профиля. Например, в таблице 1 ниже идентифицирована информация, закодированная в QR-коде для примера пациента:

Наименование поля	Положение	Описание	Пример UTF8
Версия схемы	0	Идентификатор формата сообщения.	1
Клинический ID пациента	1	ID пациента из муPKFiT	153213465
Масса	2	Масса в килограммах	100,0
Альфа	3	Константы для оценки FVIII.	0,15305152251119972
Бета	4	Константы для оценки FVIII.	0,04031213652124507
K21	5	Константы для оценки FVIII.	0,12959298505994027
V1	6	Константы для оценки FVIII.	90,9144113054100
Продолжительность	7	Перечисление типа расписания, см. ниже.	Каждые 2 суток

Наименование поля	Положение	Описание	Пример UTF8
Интервал дозирования, понедельник	8	Пользовательское расписание с инфузией в понедельник. 1 обозначает активно. 0 обозначает неактивно.	0
Интервал дозирования, вторник	9	Пользовательское расписание с инфузией во вторник. 1 обозначает активно. 0 обозначает неактивно.	1
Интервал дозирования, среда	10	Пользовательское расписание с инфузией в среду. 1 обозначает активно. 0 обозначает неактивно.	0
Интервал дозирования, четверг	11	Пользовательское расписание с инфузией в четверг. 1 обозначает активно. 0 обозначает неактивно.	1
Интервал дозирования, пятница	12	Пользовательское расписание с инфузией в пятницу. 1 обозначает активно. 0 обозначает неактивно.	0
Интервал дозирования, суббота	13	Пользовательское расписание с инфузией в субботу. 1 обозначает активно. 0 обозначает неактивно.	1
Интервал дозирования, воскресенье	14	Пользовательское расписание с инфузией в воскресенье. 1 обозначает активно. 0 обозначает неактивно.	0
Фон FVIII	15	Фон природного фактора VIII для отображения на дисплее измерителя фактора.	5,0
Целевая минимальная концентрация	16	Целевая минимальная концентрация для отображения на дисплее измерителя фактора.	19,1
Время выше	17	Время выше/порога зеленой зоны для отображения на дисплее измерителя фактора.	79,9
Время ниже	18	Время ниже/порога красной зоны для отображения на дисплее измерителя фактора.	10,1
Метка времени отчета	19	Дата оценки мурКFiT для идентификации отчета. Формат ISO-8601. Ссылка на Всемирное координированное время.	2015-01-27T 04:41:32.000000Z

ТАБЛИЦА 1

Затем способом 300, на стадии 320, создают QR-код с использованием информации из таблицы 1 выше. Способом 300 можно создавать QR-код с наличием информации о пациенте, зашифрованной с использованием шифрования AES-256 с блочной передачей зашифрованного текста (CBC) и заполнением с использованием стандартов шифрования с открытым ключом (PKCS).

На ФИГ. 4 проиллюстрирован интерактивный пользовательский интерфейс 400 инструмента для мониторинга лекарственного

средства (например, инструмента 150 из ФИГ. 1) в соответствии с примером варианта осуществления по настоящему описанию. Интерактивный пользовательский интерфейс имеет конфигурацию для отображения на дисплее графического представления 405 изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента в любое данное время. В этом примере, представлением является представление в виде батареи. Специалисту в данной области понятно, что любое представление можно использовать для выражения изменяющегося со временем характера уровня лекарственного средства. Графическое представление 405 изображает зоны 415а-с, ассоциированные с изменяющимся со временем количеством терапевтического белка из плазмы. Например, зона безопасности 415а показывает, что уровни фактора свертывания VIII считают безопасными для множества ожидаемых уровней активности. Зона предупреждения 415b предоставляет пациенту указание на то, что он должен осторожно выбирать уровень активности для предотвращения случая кровотечения. Зона опасности 415с показывает, что пациент должен ввести следующую дозу конкретного лекарственного средства на основе фактора свертывания VIII в ближайшем будущем. Зона опасности 415с также предоставляет пациенту указание на то, что уровни активности следует поддерживать на минимуме.

Интерфейс 400 включает также представление текущего уровня лекарственного средства (например, уровня фактора) для лекарственного средства (например, конкретного лекарственного средства на основе фактора свертывания VIII). Интерфейс 400 дополнительно включает графический элемент управления 410, имеющий конфигурацию для приема ввода пациентом, соответствующего запросу изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента в конкретное время. Интерактивный пользовательский интерфейс 400 имеет конфигурацию, чтобы в ответ на сдвигание пациентом графического элемента управления 410 отображать на дисплее изменяющееся со временем количество терапевтического белка из плазмы у пациента в конкретное время, соответствующее положению графического элемента управления 410.

ФИГ. 5 представляет собой подробную блок-диаграмму примера компьютерного устройства 3000. Компьютерное устройство 3000 может представлять собой любое коммуникационное устройство, такое как настольный компьютер, ноутбук, система сервера, облачная вычислительная система, беспроводной блок приема/передачи (WTRU) (например, смартфон, планшетный компьютер, мобильный телефон, карманный персональный компьютер (PDA) и т.д.). Соответственно, компьютерное устройство 3000 может представлять собой, например, удаленный сервер 120, инструмент для мониторинга лекарственного средства 150 и/или систему мониторинга экосистемы 180.

В этом примере, устройство 3000 включает основное устройство 3102. Основное устройство 3102 предпочтительно включает один или несколько процессоров 3104, связанных коммуникациями посредством шины адреса/данных 3106 с одним или несколькими устройствами памяти 3108, другой компьютерной схемой 3110 и одной или несколькими схемами интерфейса 3112. Процессор 3104 может представлять собой любой подходящий процессор, такой как микропроцессор из семейства микропроцессоров INTEL PENTIUM® или CORE™. Память 3108 предпочтительно включает энергозависимую память и неэнергозависимую память. Предпочтительно, память 3108 сохраняет программу из пакета программного обеспечения, которая взаимодействует с другими устройствами в окружении 100, как описано выше. Эту программу можно исполнять посредством процессора 3104 любым подходящим способом. В одном примере варианта осуществления, память 3108 может являться частью «облака», так что облачные вычисления могут быть использованы устройством 3000. Память 3108 может также сохранять цифровые данные, являющиеся показателями документов, файлов, программ, веб-страниц, выборок пациентов, фармакокинетических моделей, фармакокинетических профилей пациентов и т.д., полученных от (или загруженных посредством) устройства 3000.

Примеры устройств памяти 3108 сохраняют инструкции программ 3123, выборки пациентов/фармакокинетические модели 3124, интерфейсы приложений 3126, функции пользовательского

интерфейса, доступы, протоколы, коды идентификации, информацию о содержимом, регистрационную информацию, информацию о сеансах, и/или конфигурации. Устройства памяти 3108 могут также сохранять функции интерфейса, доступы, протоколы, конфигурацию и/или информацию о предпочтении сети или системы 3128 для использования устройством 3000. Понятно, что множество других полей данных и записей можно сохранять в устройстве памяти 3108 для облегчения реализации способов и устройства, описанных в настоящем описании. Кроме того, понятно, что любой тип подходящей структуры данных (например, структуры данных на основе плоских файлов, реляционной базы данных, древовидной структуры данных и т.д.) можно использовать для облегчения реализации способов и устройства, описанных в настоящем описании.

Схема интерфейса 3112 может быть реализована с использованием любого подходящего стандарта интерфейса, такого как интерфейс Ethernet и/или интерфейс универсальной последовательной шины (USB). Одно или несколько устройств ввода 3114 могут быть соединены со схемой интерфейса 3112 для ввода данных и команд в основное устройство 3102. Например, устройство ввода 3114 может представлять собой клавиатуру, мышь, сенсорный экран, сенсорную панель, шаровой манипулятор, манипулятор isopoint, датчик изображения, устройство для распознавания символов, сканер штрих-кодов, микрофон и/или систему распознавания речи или голоса.

Один или несколько дисплеев, принтеров, динамиков и/или других устройств вывода 3116 также могут быть соединены с основным устройством 3102 посредством схемы интерфейса 3112. Дисплей может представлять собой катодно-лучевую трубку (CRT), жидкокристаллический дисплей (LCD) или любой другой тип дисплея. Дисплей создает визуальные отображения, образованные в ходе действия устройства 3000. Например, дисплей может обеспечивать пользовательский интерфейс и может отображать одну или несколько web-страниц, принятых от устройства 3000. Пользовательский интерфейс может включать приглашения для ввода человеком - пользователем устройства 3000, включая ссылки, кнопки, вкладки,



поля для установки флажка, пиктограммы, текстовые поля, выпадающие окна и т.д., и может обеспечивать различные выводы в ответ на вводы пользователем, такие как текст, статические изображения, видео, аудио и мультипликацию.

Одно или несколько устройств хранения 3118 также могут быть соединены с основным устройством 3102 посредством схемы интерфейса 3112. Например, жесткий диск, CD-привод, DVD-привод, и/или другие устройства хранения могут быть соединены с основным устройством 3102. Устройства хранения 3118 могут сохранять любой тип данных, такой как идентификаторы, коды идентификации, регистрационная информация, выборки пациентов, информация о пациентах, фармакокинетические модели, фармакокинетические профили пациентов, режимы лечения, статистические данные, данные о безопасности и т.д., которые может использовать устройство 3000.

Компьютерное устройство 3000 может также обмениваться данными с другими сетевыми устройствами 3120 посредством связи с сетью 3121 (например, интернет) или беспроводного приемопередатчика 3122, связанного с сетью 3121. Сетевые устройства 3120 могут включать один или несколько серверов, которые можно использовать для хранения определенных типов данных, и в частности, больших объемов данных, которые можно хранить в одном или нескольких хранилищах данных. Сервер может осуществлять переработку или управление для любого вида данных, включая базы данных, программы, файлы, библиотеки, идентификаторы, коды идентификации, регистрационную информацию, информацию о содержимом, выборки пациентов, информацию о пациентах, фармакокинетические модели, фармакокинетические профили пациентов, режимы лечения, статистические данные, данные о безопасности и т.д. Сервер может сохранять и выполнять различные приложения, относящиеся к приему, передаче, переработке и хранению больших объемов данных. Следует понимать, что различные конфигурации одного или нескольких серверов можно использовать для поддержки, сопровождения или реализации устройства 3000 из окружения 100. Например, серверами могут управлять многочисленные различные субъекты, включая операторов

ПК сервера 108, больничные системы, пациентов, производителей лекарственных средств, поставщиков услуг и т.д. А также, на устройстве 3000 можно хранить определенные данные, которые хранятся также на сервере, либо временно, либо постоянно, например, в памяти 3108 или устройстве хранения 3118. Сетевое соединение может представлять собой любой тип сетевого соединения, такой как соединение Ethernet, цифровая абонентская линия (DSL), телефонная линия, коаксиальный кабель, беспроводное соединение и т.д.

Доступ к устройству 3000 можно контролировать посредством соответствующего программного обеспечения системы безопасности или средств системы безопасности. Доступ индивидуального стороннего клиента или потребителя можно определять посредством устройства 3000 и ограничивать определенными данными и/или действиями. Соответственно, от пользователей из окружения 100 может требоваться регистрация с использованием компьютерного устройства 3000.

В то время как это описание конкретно показано и описано со ссылками на примеры вариантов его осуществления, специалистам в данной области понятно, что различные изменения формы и деталей можно вносить без отклонения от объема настоящего описания, охваченного прилагаемой формулой изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Инструмент для мониторингования лекарственного средства, содержащий:

приемник данных, имеющий конфигурацию для приема фармакокинетического (PK) профиля пациента; и

интерактивный пользовательский интерфейс, имеющий конфигурацию для отображения на дисплее для пациента изменяющегося со временем уровня терапевтического белка из плазмы у пациента на основе введенной дозы фактора свертывания VIII и PK профиля пациента.

2. Инструмент для мониторингования лекарственного средства по п.1, где PK профиль пациента основан на байесовской модели PK профилей для включенных в выборки пациентов и основан по меньшей мере на одном параметре из массы тела, уровня фактора фон Виллебранда («vWF») и/или возраста пациента.

3. Инструмент для мониторингования лекарственного средства по п.1, где:

приемник данных представляет собой камеру, имеющую конфигурацию для сканирования двумерного матричного штрих-кода (QR), хранящего информацию о пациенте, включающую по меньшей мере информацию о PK профиле; и

инструмент для мониторингования лекарственного средства дополнительно содержит процессор для QR-кодов, имеющий конфигурацию для извлечения и переработки информации о пациенте, сохраняемой в QR-коде.

4. Инструмент для мониторингования лекарственного средства по п.1, где приемник данных представляет собой интерфейс связи, имеющий конфигурацию для приема PK профиля с защищенного сервера, причем принятый PK профиль зашифрован, и интерфейс связи дополнительно имеет конфигурацию для расшифровки зашифрованного PK профиля.

5. Инструмент для мониторингования лекарственного средства по п.3, дополнительно содержащий генератор QR-кодов, имеющий конфигурацию, дающую возможность создания QR-кода, содержащего информацию о пациенте, зашифрованную с использованием шифрования AES-256 с блочной передачей зашифрованного текста (CBC) и

заполнением с использованием стандартов шифрования с открытым ключом (PKCS).

6. Инструмент для мониторинга лекарственного средства по п.5, где генератор QR-кодов находится на защищенном сервере, удаленном от инструмента для мониторинга лекарственного средства.

7. Инструмент для мониторинга лекарственного средства по п.3, где QR-код включает по меньшей мере один из следующих видов информации или любую комбинацию из них: идентификационной информации пациента, физиологических данных пациента, информации о дозировании для пациента и/или информации о РК профиле пациента, где информация о дозировании для пациента включает режим профилактического дозирования для конкретного лекарственного средства на основе фактора свертывания VIII.

8. Инструмент для мониторинга лекарственного средства по п.1, дополнительно содержащий набор инструментальных средств для активации, имеющий конфигурацию для обеспечения доступа к функциональным средствам инструмента для мониторинга лекарственного средства в ответ по меньшей мере на: прием РК профиля пациента и/или прием записи о первой профилактической инфузии.

9. Инструмент для мониторинга лекарственного средства по п.1, где интерактивный пользовательский интерфейс имеет конфигурацию, позволяющую отображение на дисплее графического представления изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента в любое данное время, причем графическое представление изображает зоны, ассоциированные с изменяющимся со временем количеством терапевтического белка из плазмы, где каждая зона ассоциирована с конкретным диапазоном концентраций изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента.

10. Инструмент для мониторинга лекарственного средства по п.9, где интерактивный пользовательский интерфейс включает графический элемент управления, имеющий конфигурацию для приема вводимого пациентом соответствующего запросу изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента

в конкретное время; и где интерактивный пользовательский интерфейс имеет конфигурацию, позволяющую отображать на дисплее графическое представление изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента в конкретное время.

11. Инструмент для мониторингования лекарственного средства, содержащий:

приемник данных, имеющий конфигурацию для приема фармакокинетического (PK) профиля пациента; и

интерактивный пользовательский интерфейс, имеющий конфигурацию для представления пациенту изменяющегося со временем уровня концентрации лекарственного средства у пациента, причем данный уровень концентрации лекарственного средства основан на введенной дозе рассматриваемого лекарственного средства и PK профиле пациента.

12. Способ мониторингования лекарственного средства, осуществляемый посредством инструмента для мониторингования лекарственного средства, включающий:

прием фармакокинетического (PK) профиля пациента; и

обеспечение доступа к интерактивному пользовательскому интерфейсу для отображения пациенту на дисплее изменяющегося со временем уровня терапевтического белка из плазмы у пациента, основанного на введенной дозе фактора свертывания VIII и PK профиле пациента.

13. Способ по п.12, где PK профиль пациента основан на байесовской модели PK профилей для включенных в выборки пациентов и основан по меньшей мере на одном параметре из массы тела, уровня фактора фон Виллебранда («vWF») и/или возраста пациента.

14. Способ по п.12, где:

прием PK профиля включает сканирование двумерного матричного штрих-кода (QR), хранящего информацию о пациенте, включающую по меньшей мере информацию о PK профиле; и

извлечение и переработку информации о пациенте, сохраняемой в QR-коде.

15. Способ по п.12, дополнительно включающий прием РК профиля с защищенного сервера, причем полученный РК профиль зашифрован; и расшифровку зашифрованного РК профиля.

16. Способ по п.14, дополнительно включающий создание QR-кода, содержащего информацию о пациенте, зашифрованную с использованием шифрования AES-256 с блочной передачей зашифрованного текста (CBC) и заполнением с использованием стандартов шифрования с открытым ключом (PKCS).

17. Способ по п.14, где QR-код включает по меньшей мере один из следующих видов информации или любую комбинацию из них: идентификационной информации пациента, физиологических данных пациента, информации о дозировании для пациента, и/или информации о РК профиле пациента, где информация о дозировании для пациента включает режим профилактического дозирования для конкретного лекарственного средства на основе фактора свертывания VIII.

18. Способ по п.12, дополнительно включающий обеспечение доступа пациента к функциональным средствам инструмента для мониторингования лекарственного средства в ответ по меньшей мере на: прием РК профиля пациента и/или прием записи о первой профилактической инфузии.

19. Способ по п.12, дополнительно включающий отображение на дисплее графического представления изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента в любое данное время, где графическое представление изображает зоны, ассоциированные с изменяющимся со временем количеством терапевтического белка из плазмы, где каждая зона ассоциирована с конкретным диапазоном концентраций изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента.

20. Способ по п.19, дополнительно включающий:

обеспечение графического элемента управления, имеющего конфигурацию для приема вводимого пациентом, соответствующего запросу изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента в конкретное время; и

отображение на дисплее графического представления изменяющегося со временем количества терапевтического белка из плазмы у пациента в конкретное время.

21. Система для мониторингования лекарственного средства, содержащая:

устройство для осуществления режима дозирования терапевтического белка из плазмы, содержащее:

генератор моделей, имеющий конфигурацию для создания байесовской модели фармакокинетических (PK) профилей для включенных в выборки пациентов, где байесовская модель включает (i) выведение терапевтического белка из плазмы и (ii) зависимость объема распределения для терапевтического белка из плазмы на основании по меньшей мере одного параметра из возраста или массы тела пациента, и

PK сервер, имеющий конфигурацию, позволяющую осуществлять:

определение приблизительного PK профиля пациента на основании байесовской модели, времени полужизни терапевтического белка из плазмы у пациента, и по меньшей мере одного параметра из возраста пациента или массы тела пациента,

определение режима дозирования терапевтического белка из плазмы, включая дозу и уровень терапевтического белка из плазмы в течение какого-либо периода времени, на основании приблизительного PK профиля пациента,

модификации режима дозирования терапевтического белка из плазмы в ответ на прием интервала дозирования для введения дозы пациенту, и

передачи модифицированного режима дозирования терапевтического белка из плазмы на клиентское устройство; и

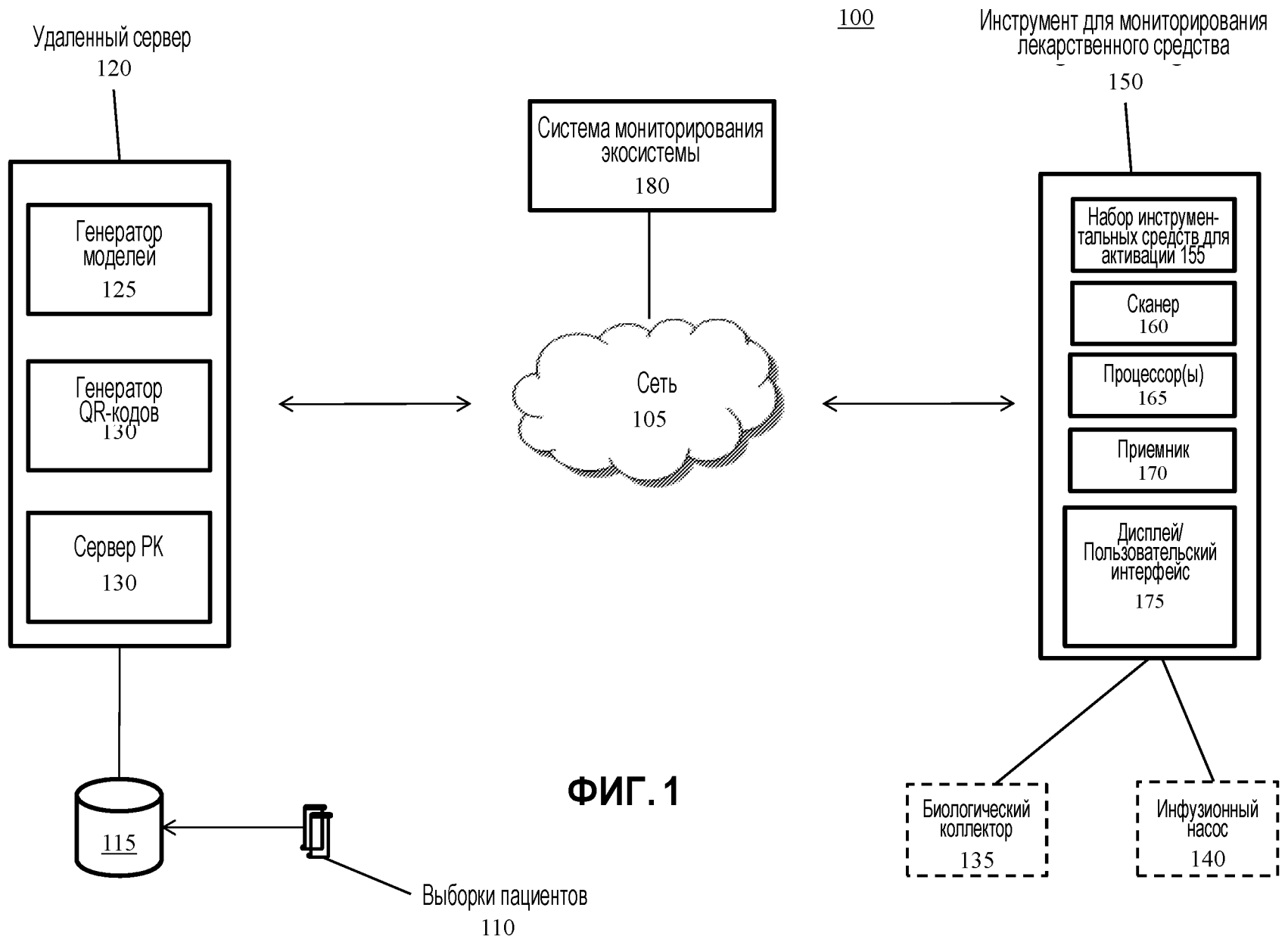
инструмент для мониторингования лекарственного средства, содержащий:

приемник данных, имеющий конфигурацию для приема фармакокинетического (PK) профиля пациента, и

интерактивный пользовательский интерфейс, имеющий конфигурацию для отображения на дисплее для пациента изменяющегося со временем уровня терапевтического белка из плазмы у пациента, причем данный уровень терапевтического белка

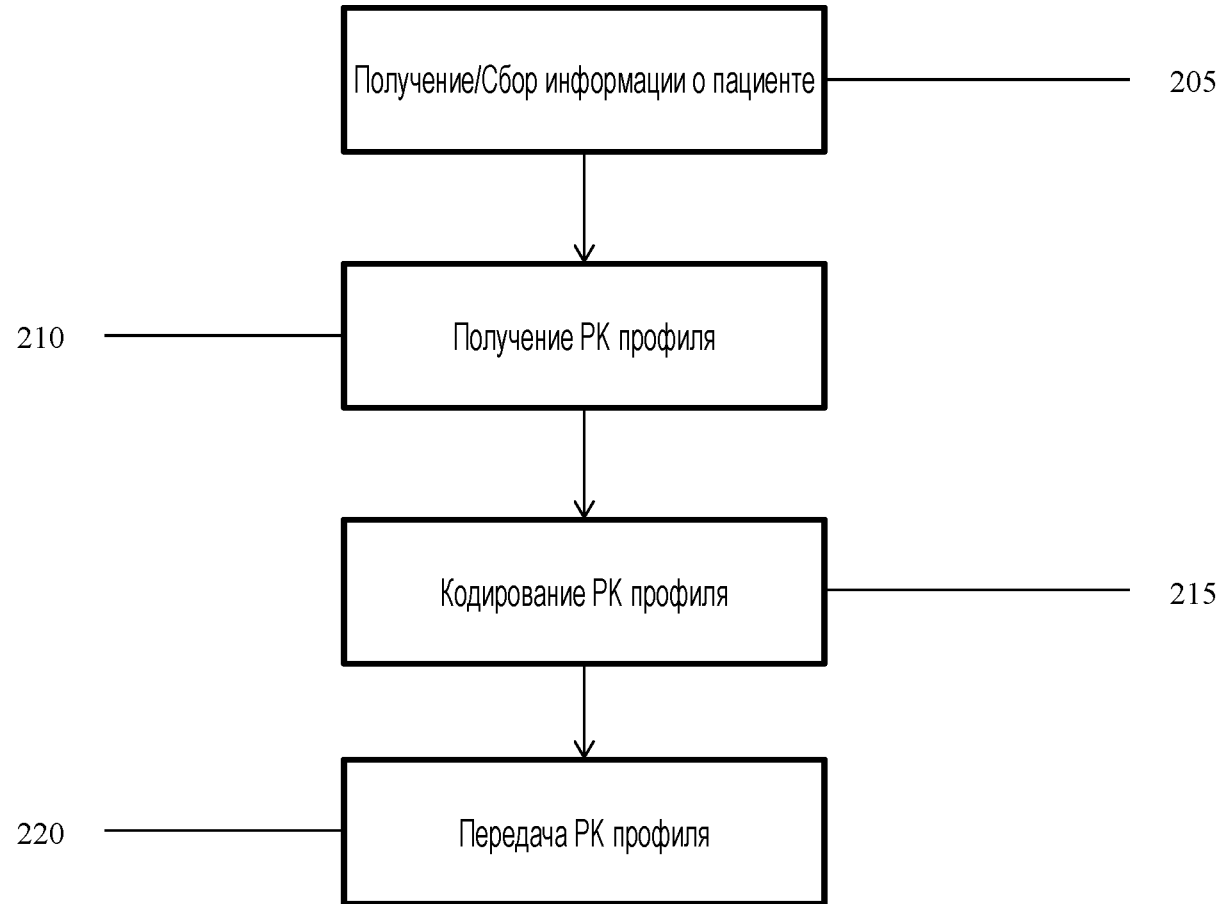
из плазмы основан на введенной дозе фактора свертывания VIII и РК профиле пациента.





ФИГ. 1

200

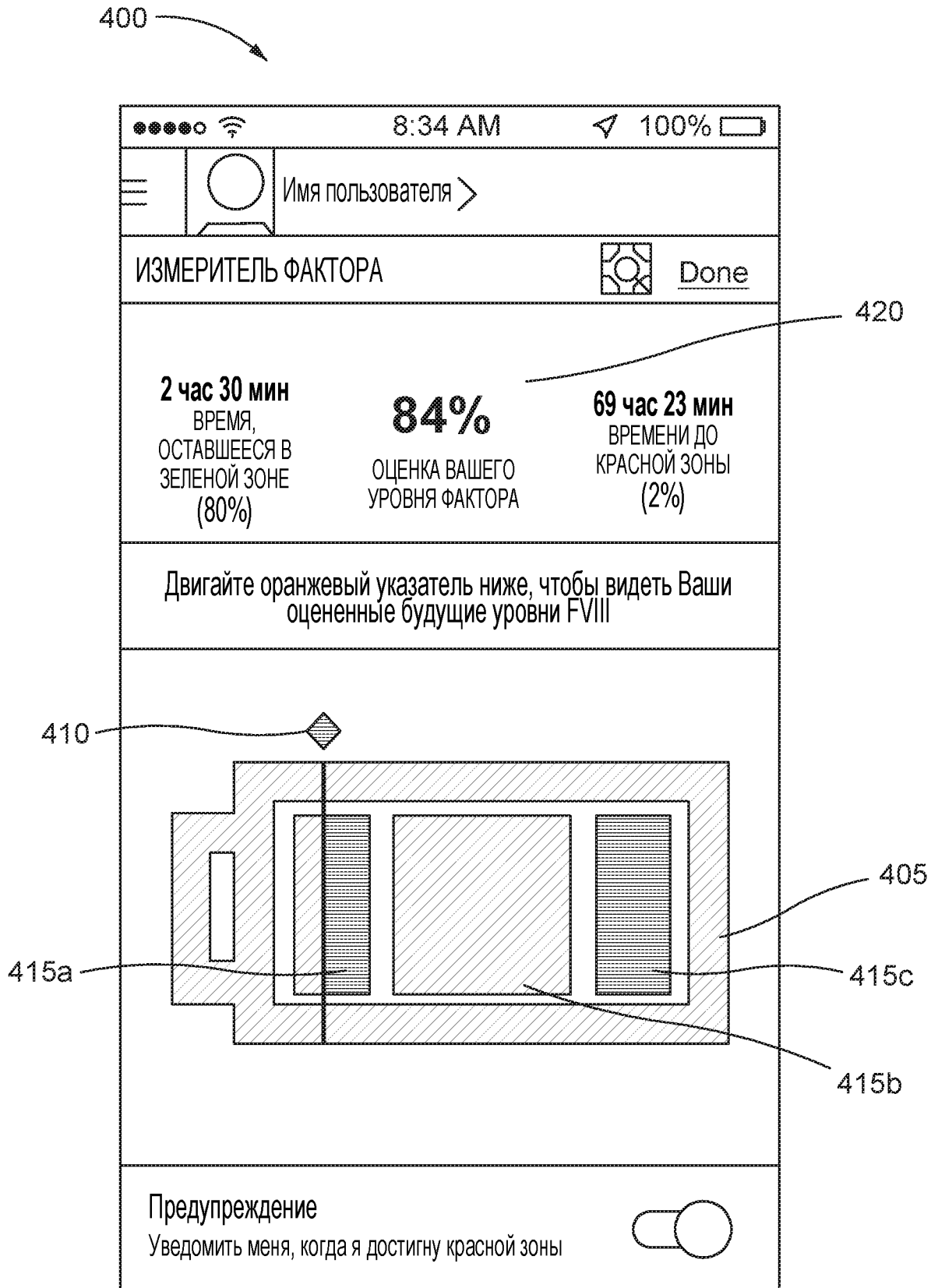


**ФИГ. 2**

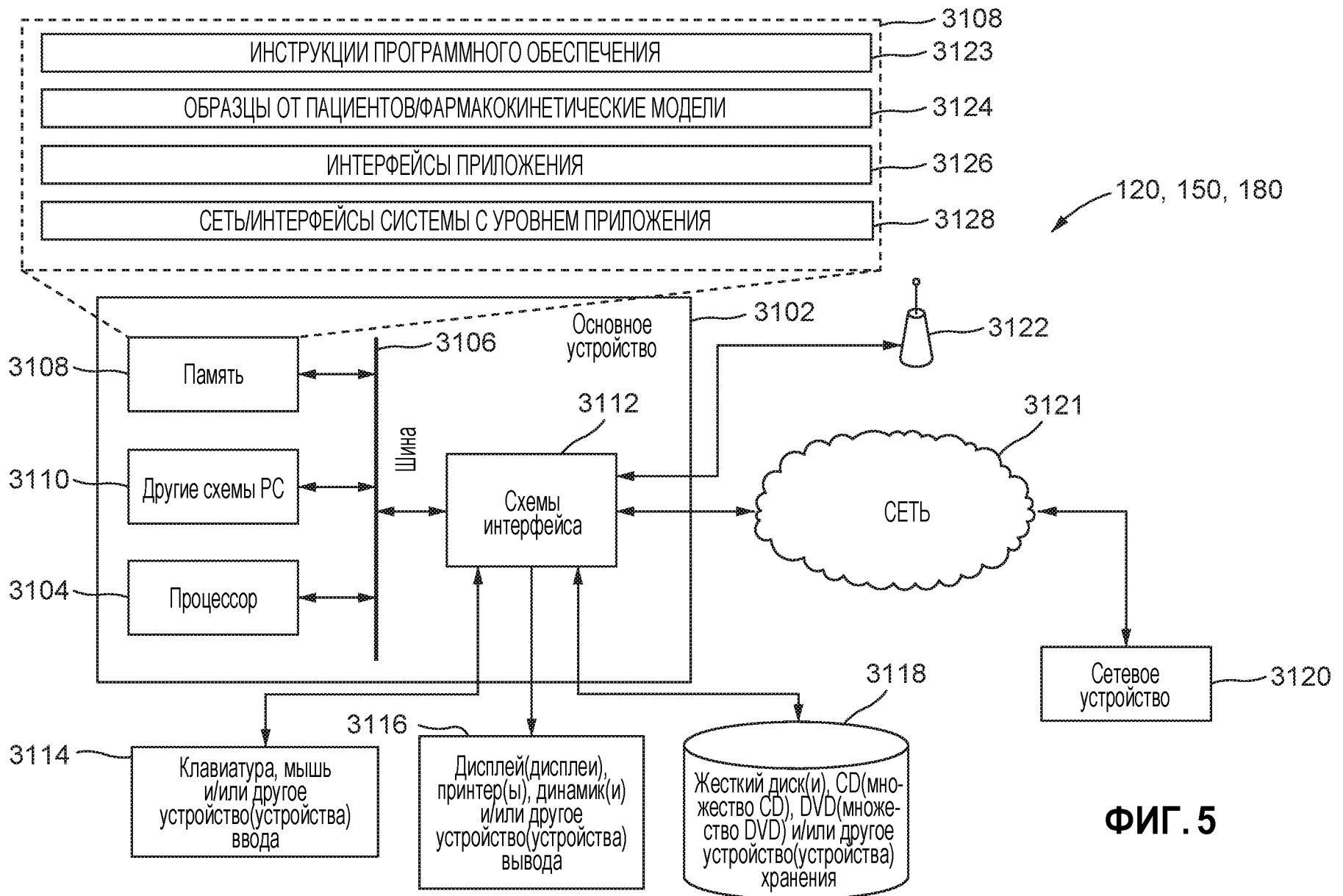
300



**ФИГ. 3**



ФИГ. 4



**ФИГ. 5**