



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0034011

(51)^{2020.01} B23P 17/04; A61M 5/31

(13) B

(21) 1-2020-06905

(22) 20/06/2014

(62) 1-2015-05017

(86) PCT/US2014/043517 20/06/2014

(87) WO 2015/006033 15/01/2015

(30) 61/837,421 20/06/2013 US; 61/840,969 28/06/2013 US; 61/881,214 23/09/2013 US

(45) 25/11/2022 416

(43) 25/02/2021 395

(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan

(72) LOEW-BASELLI, Alexandra (AT); SPOTTS, gerald Dickey (US); OH, MyungShin (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỆ THỐNG VÀ PHƯƠNG PHÁP CUNG CẤP CHẾ ĐỘ DÙNG PROTEIN HUYẾT TƯƠNG TRỊ LIỆU

(57) Sáng chế đề cập đến hệ thống và phương pháp cung cấp chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu bao gồm bước xác định profin được động học ở bệnh nhân bằng cách sử dụng mô hình Bayes về profin được động học của các bệnh nhân đã lấy mẫu. Hệ thống và phương pháp làm ví dụ này cũng bao gồm bước xác định chế độ dùng liều thứ nhất cho khoảng cách giữa các lần dùng liều đã xác định thứ nhất bao gồm (i) liều thứ nhất và (ii) mức protein huyết tương trị liệu thứ nhất ở bệnh nhân trong một khoảng thời gian dựa trên ít nhất là profin được động học và bước xác định chế độ dùng liều thứ hai cho khoảng cách giữa các lần dùng liều đã xác định thứ hai bao gồm (i) liều thứ hai và (ii) mức protein huyết tương trị liệu thứ hai ở bệnh nhân trong khoảng thời gian này dựa trên ít nhất là profin được động học. Hệ thống và phương pháp này còn bao gồm việc hiển thị chế độ dùng liều thứ nhất và chế độ dùng liều thứ hai trên thiết bị khách sao cho chế độ dùng liều thứ nhất được hiển thị kết hợp với chế độ dùng liều thứ hai.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hệ thống và phương pháp cung cấp chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Yếu tố đông máu VIII là protein đông máu được hoạt hóa khi đáp lại sự tổn thương hoặc chảy máu. Các cá thể có mức yếu tố đông máu VIII tương đối thấp rất dễ gặp phải các tình huống chảy máu bên trong hoặc bên ngoài kéo dài do tổn thương và/hoặc chảy máu tự phát mà không có nguyên nhân. Trong khi sự chảy máu ở da không nghiêm trọng, thì sự chảy máu bên trong ở các khớp, cơ và cơ quan lại có thể gây tổn thương, biến dạng vĩnh viễn, hoặc thậm chí là tử vong.

Bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu A có khiếm khuyết di truyền gây ra mức yếu tố đông máu VIII thấp. Lượng yếu tố đông máu VIII ở bệnh nhân được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm so với mức bình thường. Bệnh nhân có lượng yếu tố đông máu VIII nằm trong khoảng từ 5% đến 40% được xem là mắc bệnh ưa chảy máu A dạng nhẹ trong khi bệnh nhân có lượng yếu tố đông máu VIII nằm trong khoảng từ 1% đến 5% được xem là mắc bệnh ưa chảy máu A dạng trung bình. Bệnh nhân có lượng yếu tố đông máu VIII nhỏ hơn 1% được xem là mắc bệnh ưa chảy máu A dạng nghiêm trọng.

Việc điều trị đối với bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu A (hoặc bệnh nhân có mức yếu tố đông máu VIII thấp) bao gồm việc cung cấp sản phẩm cô đặc yếu tố đông máu (ví dụ, protein huyết tương trị liệu) cho bệnh nhân này bằng việc truyền định kỳ. Sản phẩm cô yếu tố đông máu hoạt động như là chất thay thế hoặc chất bổ sung cho yếu tố đông máu VIII có trong tự nhiên của bệnh nhân. Một ví dụ về protein huyết tương trị liệu như vậy là thuốc ADVATE của Baxter Healthcare. Trong một số trường hợp, bệnh nhân nhận protein huyết tương trị liệu khi đáp ứng với hiện tượng chảy máu bên trong không kiểm soát. Theo cách khác, bệnh nhân có thể được kê đơn chế độ điều trị dự phòng bằng protein huyết tương trị liệu để làm giảm khả năng chảy máu trong tương lai. Thông thường, chế độ này đòi hỏi bệnh nhân phải thăm khám nhà cung cấp

dịch vụ chăm sóc sức khỏe và/hoặc tự truyền protein huyết tương trị liệu ba hoặc nhiều hơn ba lần mỗi tuần để điều trị.

Mục tiêu của chế độ điều trị là lên lịch trình thăm khám cho bệnh nhân sao cho yếu tố đông máu VIII, khi được tạo ra bởi protein huyết tương trị liệu, không thấp hơn ngưỡng đã định trước, ví dụ như một phần trăm (1%). Tuy nhiên, lượng protein huyết tương trị liệu cần ở bệnh nhân phụ thuộc vào lượng dùng và sự chuyển hóa của bệnh nhân. Ngoài ra, do sự chuyển hóa protein huyết tương trị liệu thay đổi nhiều giữa các bệnh nhân, nên nhiều bệnh nhân có thể không được dùng liều thích hợp để duy trì nồng độ đích thấp nhất được dự định. Vì thế, cần phải xác định sự chuyển hóa của protein huyết tương trị liệu, hoặc profin được động học ở bệnh nhân cụ thể để đảm bảo liều thích hợp được truyền với khoảng cách giữa các lần dùng liều đã chọn.

Để kê đơn chế độ điều trị, hiện nay nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe xác định liều protein huyết tương trị liệu đã dùng được chuyển hóa như thế nào bởi bệnh nhân trong thời gian điều trị để nhận biết profin được động học của bệnh nhân. Thông thường việc xác định profin được động học của bệnh nhân cần lấy máu năm lần hoặc nhiều hơn năm lần để xác định mức hoặc nồng độ của protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân tại các thời điểm khác nhau kể từ lần dùng protein huyết tương trị liệu đầu tiên (ví dụ, xác định protein huyết tương trị liệu được chuyển hóa theo thời gian như thế nào). Việc lấy máu nhiều lần như vậy đòi hỏi bệnh nhân phải ở tại trung tâm chăm sóc sức khỏe nhiều ngày hoặc thăm khám ở trung tâm chăm sóc sức khỏe nhiều lần. Việc thăm khám nhiều lần và/hoặc lấy máu nhiều lần gây áp lực cho cả bệnh nhân lẫn trung tâm chăm sóc sức khỏe.

Để tránh trường hợp bất kỳ khi bệnh nhân có yếu tố đông máu nằm dưới ngưỡng đã định trước, nhiều nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe đã thiết kế chế độ điều trị yêu cầu bệnh nhân phải truyền protein huyết tương trị liệu mỗi một, hai, ba ngày hoặc nhiều ngày hơn. Chế độ một ngày một lần hoặc hai ngày một lần gây áp lực cho bệnh nhân do yêu cầu họ phải truyền khá thường xuyên. Chế độ một ngày một lần hoặc hai ngày một lần cũng có thể không cần thiết với một số bệnh nhân. Tuy nhiên, chế độ một ngày một lần hoặc hai ngày một lần khiến cho việc truyền thực hiện dễ dàng hơn và khả thi hơn đối với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe để duy trì mức protein huyết tương trị liệu cao hơn ở các bệnh nhân trên mức protein huyết tương trị liệu đích cụ thể.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hệ thống, phương pháp và thiết bị làm ví dụ, dùng để xác định chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu cho bệnh nhân. Hệ thống, phương pháp và thiết bị làm ví dụ này xác định chế độ dùng bằng cách sử dụng profin được động học ở bệnh nhân thu được từ mô hình được động học của nhóm bệnh nhân và/hoặc thông tin của bệnh nhân cụ thể được lấy mẫu trước đó. Profin được động học ở bệnh nhân có thể được tinh chỉnh hoặc được thay đổi dựa trên việc điều trị bằng protein huyết tương trị liệu trước đó cho bệnh nhân và/hoặc đặc điểm cụ thể của bệnh nhân như độ tuổi, thể trọng, mức protein huyết tương khác, mức độ hoạt động thể chất, giới tính, tình trạng bệnh, v.v. Hệ thống, phương pháp, và thiết bị này cung cấp giao diện đồ họa của profin được động học ở bệnh nhân cho phép người dùng điều chỉnh liều, khoảng cách giữa các lần dùng liều, và nồng độ của protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân ở mức tối thiểu chấp nhận được để xem thay đổi chế độ dùng liều như thế nào. Cấu hình này cho phép nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe xác định được chế độ dùng liều tối ưu để làm giảm (hoặc ngăn ngừa) nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân có mức yếu tố đông máu VIII thấp.

Theo một phương án làm ví dụ, phương pháp bao gồm bước xác định profin được động học ước tính của bệnh nhân bằng cách sử dụng mô hình Bayes về profin được động học của các bệnh nhân đã lấy mẫu, profin được động học ước tính này dựa trên ít nhất một thông số trong số thể trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân. Phương pháp làm ví dụ này cũng bao gồm bước xác định chế độ dùng liều thứ nhất cho khoảng cách giữa các lần dùng liều đã xác định thứ nhất bao gồm (i) liều thứ nhất và (ii) mức protein huyết tương trị liệu thứ nhất ở bệnh nhân trong một khoảng thời gian dựa trên ít nhất là profin được động học ước tính này và bước xác định chế độ dùng liều thứ hai cho khoảng cách giữa các lần dùng liều đã xác định thứ hai bao gồm (i) liều thứ hai và (ii) mức protein huyết tương trị liệu thứ hai ở bệnh nhân trong khoảng thời gian này dựa trên ít nhất là profin được động học ước tính này. Phương pháp này còn bao gồm việc hiển thị chế độ dùng liều thứ nhất và chế độ dùng liều thứ hai trên thiết bị khách sao cho chế độ dùng liều thứ nhất được hiển thị kết hợp với chế độ dùng liều thứ hai.

Theo một phương án làm ví dụ khác, thiết bị bao gồm bộ tạo mô hình được tạo cấu hình để tạo ra mô hình Bayes về profin được động học của các bệnh nhân đã lấy mẫu, mô hình Bayes này bao gồm (i) độ thanh thải protein huyết tương trị liệu và (ii)

mối quan hệ phân phối thể tích của protein huyết tương trị liệu dựa trên ít nhất một thông số trong số độ tuổi hoặc thể trọng của bệnh nhân. Thiết bị làm ví dụ này còn bao gồm máy chủ được động học được tạo cấu hình để xác định profin được động học gần đúng của bệnh nhân dựa trên mô hình Bayes và ít nhất một thông số trong số độ tuổi của bệnh nhân hoặc thể trọng của bệnh nhân và xác định chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu bao gồm liều và mức protein huyết tương trị liệu trong một khoảng thời gian dựa trên profin được động học gần đúng của bệnh nhân. Máy chủ được động học cũng được tạo cấu hình để thay đổi chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu nhằm đáp lại sự tiếp nhận về khoảng cách giữa các lần dùng liều được sử dụng cho bệnh nhân và truyền chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu đã thay đổi đến thiết bị khách.

Theo một phương án làm ví dụ khác nữa, thiết bị có thể truy cập bằng máy bao gồm các lệnh được lưu trữ trên đó được tạo cấu hình, khi thực hiện, khiến cho máy ít nhất là nhắc người dùng nhập ít nhất một thông số trong số thể trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân và sử dụng mô hình Bayes về profin được động học của các bệnh nhân đã lấy mẫu để xác định profin được động học gần đúng của bệnh nhân dựa trên mô hình Bayes và ít nhất một thông số trong số thể trọng hoặc độ tuổi bệnh nhân được nhập, mô hình Bayes bao gồm (i) độ thanh thải protein huyết tương trị liệu và (ii) mối quan hệ phân phối thể tích của protein huyết tương trị liệu dựa trên ít nhất một thông số trong số thể trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân đã được nhập. Lệnh làm ví dụ này cũng khiến cho máy xác định được chế độ dùng liều cho bệnh nhân này dựa trên profin được động học gần đúng của bệnh nhân, chế độ dùng liều bao gồm liều và khoảng cách giữa các lần dùng liều. Lệnh làm ví dụ này còn có thể khiến cho máy thay đổi chế độ dùng liều nhằm đáp lại sự tiếp nhận về khoảng cách giữa các lần dùng liều khác để sử dụng liều cho bệnh nhân và cho phép chế độ dùng liều và mức protein huyết tương trị liệu theo thời gian dựa trên chế độ dùng liều được hiển thị cho người dùng.

Các khía cạnh của đối tượng được mô tả trong bản mô tả này có thể là hữu dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh khác được mô tả trong bản mô tả này. Không nhằm giới hạn phần mô tả ở trên, theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, phương pháp cung cấp chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu bao gồm bước xác định, thông qua bộ xử lý, profin được động học ước tính của bệnh nhân bằng cách sử dụng mô hình Bayes về profin được động học của các bệnh nhân đã lấy mẫu, profin

được động học ước tính này dựa trên ít nhất một thông số trong số thể trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân, xác định, thông qua bộ xử lý, chế độ dùng liều thứ nhất cho khoảng cách giữa các lần dùng liều đã xác định thứ nhất bao gồm (i) liều thứ nhất và (ii) mức protein huyết tương trị liệu thứ nhất ở bệnh nhân trong một khoảng thời gian dựa trên ít nhất là profin được động học, xác định, thông qua bộ xử lý, chế độ dùng liều thứ hai đối với khoảng cách giữa các lần dùng liều đã xác định thứ hai bao gồm (i) liều thứ hai và (ii) mức protein huyết tương trị liệu thứ hai ở bệnh nhân trong khoảng thời gian này dựa trên ít nhất là profin được động học, và hiển thị chế độ dùng liều thứ nhất và chế độ dùng liều thứ hai trên thiết bị khách sao cho chế độ dùng liều thứ nhất được hiển thị kết hợp với chế độ dùng liều thứ hai.

Theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với khía cạnh thứ nhất, phương pháp này còn bao gồm bước điều chỉnh, thông qua bộ xử lý, profin được động học ước tính này của bệnh nhân dựa trên lần điều trị trước đó của bệnh nhân.

Theo khía cạnh thứ ba của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, khoảng cách giữa các lần dùng liều đã xác định thứ hai dài hơn khoảng cách giữa các lần dùng liều đã xác định thứ nhất.

Theo khía cạnh thứ tư của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, khoảng cách giữa các lần dùng liều đã xác định thứ nhất là 48 giờ và khoảng cách giữa các lần dùng liều đã xác định thứ hai là 72 giờ.

Theo khía cạnh thứ năm của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, mức ngưỡng tối thiểu là nhỏ hơn 20%.

Theo khía cạnh thứ sáu của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, liều thứ nhất được xác định sao cho mức protein huyết tương trị liệu thứ nhất ở bệnh nhân trong khoảng thời gian này không nằm dưới mức ngưỡng tối thiểu.

Theo khía cạnh thứ bảy của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, mức protein huyết tương

trị liệu thứ nhất ở bệnh nhân được dựa trên ít nhất một thông số trong số mức ngưỡng tối thiểu, liều thứ nhất, hoặc khoảng cách giữa các lần dùng liều đã xác định thứ nhất, và mức protein huyết tương trị liệu thứ hai ở bệnh nhân được dựa trên ít nhất một thông số trong số mức ngưỡng tối thiểu, liều thứ hai, hoặc khoảng cách giữa các lần dùng liều đã xác định thứ hai.

Theo khía cạnh thứ tám của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, mô hình Bayes bao gồm mô hình hai ngăn có ngăn thứ nhất tương ứng với thời gian chuyển hóa protein huyết tương trị liệu và ngăn thứ hai tương ứng với liều để đạt được lượng protein huyết tương trị liệu nhất định trong bệnh nhân.

Theo khía cạnh thứ chín của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, thiết bị cung cấp chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu cho thiết bị khách bao gồm bộ tạo mô hình được tạo cấu hình để tạo ra mô hình Bayes về profin được động học của các bệnh nhân đã lấy mẫu, mô hình Bayes bao gồm (i) độ thanh thải protein huyết tương trị liệu và (ii) mối quan hệ phân phối thể tích của protein huyết tương trị liệu dựa trên ít nhất một thông số trong số độ tuổi hoặc thể trọng của bệnh nhân và máy chủ được động học được tạo cấu hình để xác định profin được động học gần đúng của bệnh nhân dựa trên mô hình Bayes và ít nhất một thông số trong số độ tuổi của bệnh nhân hoặc thể trọng của bệnh nhân, xác định chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu bao gồm liều và mức protein huyết tương trị liệu trong một khoảng thời gian dựa trên profin được động học gần đúng của bệnh nhân, thay đổi chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu nhằm đáp lại sự tiếp nhận về khoảng cách giữa các lần dùng liều được sử dụng cho bệnh nhân, và truyền chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu đã thay đổi cho thiết bị khách.

Theo khía cạnh thứ mười của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, khoảng cách giữa các lần dùng liều là khoảng cách dùng liều hai ngày một lần, và trong đó máy chủ được động học được tạo cấu hình để cũng thay đổi chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu trong đáp lại sự tiếp nhận về khoảng cách giữa các lần dùng liều là ba ngày một lần thay vì khoảng cách giữa các lần dùng liều là hai ngày một lần.

Theo khía cạnh thứ mười một của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, máy chủ được động học được tạo cấu hình để truyền công cụ định liều thuốc đến thiết bị khách, công cụ định liều thuốc này được tạo cấu hình để xác định chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu và chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu đã thay đổi.

Theo khía cạnh thứ mười hai của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, máy chủ được động học cũng được tạo cấu hình để thay đổi chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu dựa trên hoạt động hằng ngày của bệnh nhân.

Theo khía cạnh thứ mười ba của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, máy chủ được động học còn được tạo cấu hình để truyền chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu đã thay đổi đến bơm truyền để dùng protein huyết tương trị liệu cho bệnh nhân.

Theo khía cạnh thứ mười bốn của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, profin được động học gần đúng là profin được động học gần đúng thứ nhất được xác định cho việc điều trị protein huyết tương trị liệu thứ nhất của bệnh nhân, và trong đó máy chủ được động học còn được tạo cấu hình để xác định profin được động học gần đúng thứ hai cho bệnh nhân để điều trị protein huyết tương trị liệu thứ hai cho bệnh nhân dựa trên chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu đã thay đổi.

Theo khía cạnh thứ mười lăm của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, mối quan hệ phân phối thể tích đối với protein huyết tương trị liệu là mối quan hệ của ít nhất một yếu tố đông máu VIII và các dạng thay đổi của yếu tố đông máu VIII.

Theo khía cạnh thứ mười sáu của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, thiết bị có thể truy cập bằng máy bao gồm các lệnh được lưu trữ trên đó được tạo cấu hình, khi thực hiện, khiến cho máy ít nhất là nhắc người dùng nhập ít nhất một thông số trong số thể trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân, sử dụng mô hình Bayes về profin được động học của các bệnh nhân đã lấy mẫu để xác định profin được động học gần đúng của bệnh nhân dựa trên mô hình Bayes và ít nhất một thông số trong số thể trọng hoặc độ tuổi bệnh nhân

được nhập, mô hình Bayes bao gồm (i) độ thanh thải protein huyết tương trị liệu và (ii) mối quan hệ phân phối thể tích đối với protein huyết tương trị liệu dựa trên ít nhất một thông số trong số thể trọng hoặc độ tuổi bệnh nhân được nhập, xác định chế độ dùng liều cho bệnh nhân này dựa trên profin được động học gần đúng của bệnh nhân, chế độ dùng liều bao gồm liều và khoảng cách giữa các lần dùng liều, thay đổi chế độ dùng trong đáp lại sự tiếp nhận về khoảng cách giữa các lần dùng liều khác để sử dụng liều cho bệnh nhân, và cho phép chế độ dùng liều và mức protein huyết tương trị liệu thay đổi theo thời gian dựa trên chế độ dùng liều được hiển thị cho người dùng.

Theo khía cạnh thứ mười bảy của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, thiết bị có thể truy cập bằng máy còn bao gồm các lệnh được lưu trữ trên đó được tạo cấu hình khi thực hiện khiến cho máy xác định được chế độ dùng liều thứ nhất đối với khoảng cách dùng liều hai ngày một lần, xác định chế độ dùng liều thứ hai đối với khoảng cách dùng liều ba ngày một lần, và cho phép hiển thị chế độ dùng liều thứ nhất kết hợp với chế độ dùng liều thứ hai.

Theo khía cạnh thứ mười tám của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, thiết bị có thể truy cập bằng máy còn bao gồm các lệnh được lưu trữ trên đó được tạo cấu hình khi thực hiện khiến cho máy hiển thị biểu thị đồ họa của lượng protein huyết tương trị liệu theo thời gian ở bệnh nhân, bao gồm ít nhất một chỉ định liều của protein huyết tương trị liệu được cung cấp cho bệnh nhân.

Theo khía cạnh thứ mười chín của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, thiết bị có thể truy cập bằng máy còn bao gồm các lệnh được lưu trữ trên đó được tạo cấu hình khi thực hiện khiến cho máy hiển thị tính năng đồ họa cho phép người dùng thay đổi ít nhất một thông số trong số (i) ngưỡng nồng độ tối thiểu, (ii) khoảng cách giữa các lần dùng liều, hoặc (iii) liều protein huyết tương trị liệu.

Theo khía cạnh thứ hai mươi của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, thiết bị có thể truy cập bằng máy còn bao gồm các lệnh được lưu trữ trên đó được tạo cấu hình khi thực

hiện khiến cho máy thay đổi chế độ dùng liều trong đáp lại sự tiếp nhận sự thay đổi của thông số bất kỳ trong các thông số (i), (ii), hoặc (iii).

Theo khía cạnh thứ hai mươi một của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, thiết bị có thể truy cập bằng máy còn bao gồm các lệnh được lưu trữ trên đó được tạo cấu hình khi thực hiện khiến cho máy hiển thị biểu thị đồ họa của sự thay đổi về lượng protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân theo thời gian dựa trên sự thay đổi của thông số bất kỳ trong các thông số (i), (ii), hoặc (iii).

Theo khía cạnh thứ hai mươi hai của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, thiết bị có thể truy cập bằng máy còn bao gồm các lệnh được lưu trữ trên đó được tạo cấu hình khi thực hiện khiến cho máy nhận ngưỡng nồng độ tối thiểu và hiển thị khoảng thời gian mức protein huyết tương trị liệu dưới ngưỡng nồng độ tối thiểu.

Theo khía cạnh thứ hai mươi ba của sáng chế, mà có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, thiết bị có thể truy cập bằng máy còn bao gồm các lệnh được lưu trữ trên đó được tạo cấu hình khi thực hiện khiến cho máy tiếp nhận dữ liệu xét nghiệm máu của bệnh nhân trong phòng thí nghiệm bao gồm nồng độ protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân sau thời điểm protein huyết tương trị liệu được dùng cho bệnh nhân và thay đổi protein được động học gần đúng dựa trên dữ liệu xét nghiệm máu của bệnh nhân trong phòng thí nghiệm.

Theo khía cạnh thứ hai mươi tư của sáng chế, cấu trúc và chức năng bất kỳ được minh họa và được mô tả trong các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.31 có thể được sử dụng kết hợp với cấu trúc và chức năng bất kỳ được minh họa và được mô tả trong hình bất kỳ trong số các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.31 nêu trên và với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện sơ đồ môi trường dùng liều theo dược động học của thuốc ví dụ, theo phương án làm ví dụ của sáng chế.

Fig.2 thể hiện sơ đồ của dữ liệu của mẫu bệnh nhân của nhiều bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu A, theo phương án làm ví dụ của sáng chế.

Các hình vẽ từ Fig.3 đến Fig.13 thể hiện sơ đồ bao gồm giao diện người dùng ví dụ được cung cấp bởi công cụ định liều thuốc trên Fig.1 để xác định khuyến nghị dùng liều và profin được động học ước tính cho bệnh nhân cụ thể, theo phương án làm ví dụ của sáng chế.

Các hình vẽ từ Fig.14 đến Fig.18 thể hiện các sơ đồ bao gồm giao diện người dùng được cung cấp công cụ định liều thuốc trên Fig.1 trong phương án về công cụ tiếp thị, theo phương án làm ví dụ của sáng chế.

Fig.19 và Fig.20 thể hiện các sơ đồ bao gồm lưu đồ minh họa quy trình ví dụ để xác định chế độ dùng, theo phương án làm ví dụ của sáng chế.

Fig.21 và Fig.22 thể hiện các sơ đồ bao gồm phương án làm ví dụ khi profin được động học cho bệnh nhân cụ thể đã hiệu chỉnh dựa trên mức độ hoạt động.

Các hình vẽ từ Fig.23 đến Fig.30 thể hiện các sơ đồ về bảng và đồ thị tương quan nồng độ giữa protein huyết tương trị liệu được sử dụng và nguy cơ chảy máu ở các bệnh nhân khác nhau, theo phương án làm ví dụ của sáng chế.

Fig.31 thể hiện sơ đồ khối chi tiết bộ tạo mô hình, máy chủ, và/hoặc thiết bị khách ví dụ của môi trường dùng liều theo được động học của thuốc trên Fig.1, theo phương án làm ví dụ của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Nói chung, sáng chế đề xuất phương pháp, hệ thống, và thiết bị để cung cấp chế độ dùng thuốc, và cụ thể, cung cấp chế độ dùng liều theo được động học của thuốc dựa trên mô hình về profin được động học của các bệnh nhân đã lấy mẫu. Chế độ dùng liều theo được động học của thuốc được mô tả trong bản mô tả này cung cấp việc sử dụng protein huyết tương trị liệu một cách có hiệu quả về chi phí, có thể được thiết kế cho bệnh nhân cụ thể. Như vậy, chế độ dùng liều theo được động học của thuốc làm ví dụ được mô tả trong bản mô tả này cung cấp cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe công cụ cho phép khuyến nghị dùng liều cho bệnh nhân một cách tương đối nhanh chóng và chính xác mà không cần phải xác định profin được động học cụ thể của bệnh nhân (chỉ) dựa vào xét nghiệm máu. Sáng chế cũng dự tính, sản phẩm yếu tố đông máu FVIII được thay đổi để kéo dài thời gian lưu trú trung bình trong bệnh nhân hơn so với

FVIII nguyên thể, ví dụ, sử dụng protein tan trong nước hoặc kỹ thuật dung hợp FC, và phác đồ/khoảng cách giữa các lần dùng liều dài hơn ba ngày.

Hiện nay, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe lập công thức chế độ điều trị cho bệnh nhân với mức yếu tố đông máu VIII có trong tự nhiên thấp bằng cách xác định profin được động học cụ thể của bệnh nhân để xác định bệnh nhân chuyển hóa protein huyết tương trị liệu theo thời gian như thế nào. Để xác định profin được động học ở bệnh nhân, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe thực hiện việc lấy máu cơ sở ban đầu trước khi bệnh nhân được dùng protein huyết tương trị liệu. Việc lấy máu cơ sở này là để xác định lượng yếu tố đông máu VIII có trong tự nhiên trong cơ thể. Sau đó, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe dùng protein huyết tương trị liệu và thực hiện lấy máu ba hoặc nhiều hơn ba lần trong khoảng thời gian 48 giờ sau điều trị. Qua thời gian này, bệnh nhân chuyển hóa protein huyết tương trị liệu sao cho nồng độ yếu tố đông máu VIII trong bệnh nhân trở về nồng độ tự nhiên của chính bệnh nhân đó. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe phân tích máu được lấy từ bệnh nhân bằng thiết bị phân tích phòng thí nghiệm để xác định lượng yếu tố đông máu VIII trong bệnh nhân trong mỗi lần lấy máu. Dữ liệu phòng thí nghiệm của máu được phân tích cho phép nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe xác định được bệnh nhân chuyển hóa protein huyết tương trị liệu nhanh chóng như thế nào.

Một nguyên tắc chung là hầu hết nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe thiết lập ngưỡng đích sao cho yếu tố đông máu VIII trong bệnh nhân không dưới 1%. Bệnh nhân có yếu tố đông máu VIII nhỏ hơn 1% được xem là dễ bị chảy máu không kiểm soát hoặc tự phát. Khi thực hiện phương pháp này tại một số thời điểm, nhiều bệnh nhân diễn ra sự thay đổi trong sự chuyển hóa và/hoặc xu hướng chảy máu của họ hàng ngày, hàng tuần, hoặc thậm chí hàng tháng, và có thể cần mức yếu tố đông máu FVIII khác nhau để duy trì không chảy máu. Sự thay đổi này thường liên quan đến thể trọng, độ tuổi, sức khỏe chung, và mức độ hoạt động thể chất của bệnh nhân. Chế độ dùng liều được xác định cho bệnh nhân này thường không tính đến sự thay đổi này, do đó khiến cho bệnh nhân có thể bị chảy máu nếu yếu tố đông máu VIII nằm dưới ngưỡng cơ sở tự nhiên thường được chấp nhận là 1%, và/hoặc thấp hơn mà cần để ngăn chặn việc chảy máu trong khoảng thời gian nguy cơ/hoạt động thể chất cao.

Phương pháp, hệ thống, và thiết bị làm ví dụ này được mô tả trong bản mô tả này giải thích cho sự thay đổi được động học ở bệnh nhân bằng cách tạo ra profin bệnh

nhân cụ thể không chỉ dựa trên lập trình được động học chuyên sâu của chính bệnh nhân, mà cả mô hình (Bayes) sử dụng lập trình được động học của tập hợp các bệnh nhân lấy mẫu đại diện và/hoặc số lượng giới hạn của các điểm dữ liệu mẫu máu của bệnh nhân kết hợp với thông tin tối thiểu của bệnh nhân. Phương pháp, hệ thống, và thiết bị làm ví dụ này được mô tả trong bản mô tả này cho phép nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe tinh chỉnh được mô hình dựa trên lần điều trị trước đó của bệnh nhân và/hoặc mức độ hoạt động của bệnh nhân. Cấu hình như vậy cho phép nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe tạo ra chế độ dùng liều được cá nhân hóa dựa trên kiến thức về nhóm các bệnh nhân đã lấy mẫu có các đặc điểm tương tự như bệnh nhân đã trải qua điều trị, nhờ đó làm giảm tác động của sự thay đổi được động học cụ thể của bệnh nhân và làm giảm (hoặc ngăn ngừa) số lần chảy máu ở bệnh nhân khi điều trị dự phòng.

Phần bộc lộ bao gồm hai phương án chính. Phương án chính thứ nhất bao gồm công cụ định liều thuốc sử dụng dữ liệu của bệnh nhân được thu thập trước đó để thiết lập một hoặc nhiều mô hình được động học. Phương pháp, hệ thống, và thiết bị làm ví dụ này sử dụng mô hình này để xác định sự thay đổi protein huyết tương trị liệu theo thời gian ở bệnh nhân dựa trên thuộc tính vật lý của bệnh nhân (ví dụ, độ tuổi, thể trọng, giới tính, mức độ hoạt động, mức yếu tố đông máu VIII nội sinh, v.v.) và việc điều trị dùng liều trước đó. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể sử dụng mô hình này để xác định liều thuốc và khoảng cách giữa các lần dùng liều cho bệnh nhân này.

Phương án chính thứ hai bao gồm công cụ định liều thuốc, như ứng dụng (“App”) hoạt động trên máy tính di động (ví dụ, điện thoại thông minh hoặc máy tính bảng). Ứng dụng này được tạo cấu hình cho phép người dùng (ví dụ, người bán hàng) cung cấp cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe giao diện đồ họa hiển thị cách thức protein huyết tương trị liệu cụ thể (ví dụ, yếu tố đông máu VIII ví dụ như Baxter’s ADVATE) hoạt động dưới các điều kiện khác nhau. Công cụ định liều theo được động học của thuốc làm ví dụ của phương án thứ hai này sử dụng mô hình được động học của các bệnh nhân đã lấy mẫu cho phép người dùng nêu bật lợi ích của việc sử dụng, ví dụ, phác đồ dùng liều ba ngày một lần, phác đồ dùng liều bốn ngày một lần, phác đồ dùng liều năm ngày một lần, v.v. thay vì phác đồ dùng liều một ngày một lần hoặc hai ngày một lần đối với protein huyết tương trị liệu. Công cụ định liều thuốc

này sử dụng mối quan hệ giữa nồng độ protein huyết tương trị liệu, mức độ dùng liều protein huyết tương trị liệu, thời gian dùng liều protein huyết tương trị liệu, và các thông số của bệnh nhân để tính sự thay đổi nồng độ protein huyết tương trị liệu theo thời gian đối với bệnh nhân trên lý thuyết.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “yếu tố đông máu VIII”, “FVIII”, hoặc “rAHF” chỉ phân tử FVIII bất kỳ có ít nhất một phần của miền B nguyên vẹn, và biểu hiện hoạt tính sinh học liên quan đến FVIII nguyên thể. Theo một phương án của sáng chế, phân tử FVIII là FVIII chiều dài đầy đủ. Phân tử FVIII là protein được mã hóa bởi trình tự ADN có thể lai hóa với ADN mã hóa FVIII:C. Protein như vậy có thể chứa đột biến mất axit amin ở các vị trí khác nhau giữa hoặc trong các miền A1-A2-B-A3-C1-C2. Phân tử FVIII cũng có thể là chất tương tự của yếu tố đông máu FVIII nguyên thể, trong đó một hoặc nhiều gốc axit amin được thay thế bởi đột biến định hướng điểm.

Thuật ngữ “yếu tố VIII tái tổ hợp” (rFVIII) có thể bao gồm rFVIII bất kỳ, khác loại hoặc có trong tự nhiên, thu được thông qua kỹ thuật ADN tái tổ hợp, hoặc thể phát sinh có hoạt tính sinh học của nó. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “FVIII nội sinh” bao gồm FVIII có nguồn gốc từ động vật có vú được dự định để tiếp nhận việc điều trị. Thuật ngữ này còn bao gồm FVIII được phiên mã từ gen chuyển hoặc ADN lạ khác bất kỳ có mặt trong động vật có vú này. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “FVIII ngoại sinh” hoặc protein huyết tương trị liệu bao gồm yếu tố đông máu FVIII không có nguồn gốc từ động vật có vú.

Phân tử FVIII tồn tại trong tự nhiên và trong chế phẩm điều trị bệnh dưới dạng phân bố khác loại của polypeptit phát sinh từ một sản phẩm gen. Thuật ngữ “yếu tố đông máu VIII” như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ tất cả các polypeptit như vậy, thu được từ huyết tương của máu hoặc được tạo ra thông qua việc sử dụng kỹ thuật ADN tái tổ hợp và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chất mô phỏng FVIII, thể liên hợp fc-FVIII, FVIII được thay đổi về mặt hóa học với polyme tan trong nước, và các dạng khác hoặc thể phát sinh của FVIII. Ví dụ về chế phẩm điều trị bệnh có bán trên thị trường chứa FVIII bao gồm các chế phẩm được bán dưới tên thương mại là ADVATE, HEMOFIL M, và RECOMBINATE (sản có từ Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Ill., Mỹ). Các chế phẩm khác chủ yếu chứa một nhóm phụ của phân tử FVIII, thiếu phần miền B của phân tử này.

Phân tử FVIII hữu dụng cho sáng chế bao gồm protein có chiều dài đầy đủ, tiền chất của protein, cấu trúc siêu phân tử có hoạt tính sinh học hoặc chức năng hoặc mảnh protein, và/hoặc thể phát sinh chức năng của nó, cũng như biến thể của nó như được mô tả dưới đây trong bản mô tả này. Khi nói đến yếu tố đông máu FVIII có nghĩa là bao gồm tất cả dạng tiềm năng của protein này và trong đó mỗi dạng của FVIII có ít nhất một phần hoặc tất cả trình tự miền B nguyên thể nguyên vẹn.

“Khoảng cách giữa các lần dùng liều”, như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là khoảng thời gian trôi qua giữa nhiều liều được dùng cho bệnh nhân. Khoảng cách giữa các lần dùng liều để dùng protein huyết tương trị liệu bao gồm yếu tố đông máu VIII có thể ít nhất là khoảng mỗi một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, hoặc mười bốn ngày hoặc dài hơn mười bốn ngày một lần. Khoảng cách giữa các lần dùng liều có thể thay đổi dựa trên việc thay đổi tình trạng/đặc điểm của bệnh nhân, thay đổi nồng độ chấp nhận được tối thiểu (ví dụ, nồng độ đích thấp nhất) của protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân, và/hoặc thay đổi liều.

Môi trường dùng liều dựa trên dược động học của thuốc

Fig.1 thể hiện sơ đồ môi trường dùng liều theo dược động học của thuốc 100 làm ví dụ có thể được thực hiện theo một hoặc cả hai phương án được mô tả ở trên. Môi trường 100 này bao gồm bộ tạo mô hình 102 được tạo cấu hình để tạo ra một hoặc nhiều mô hình dược động học ở bệnh nhân 106 dựa trên dữ liệu của bệnh nhân đã lấy mẫu 104. Môi trường 100 còn bao gồm máy chủ dược động học (“PK”) 108 được tạo cấu hình để cung cấp cho bệnh nhân, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe, và/hoặc người bán hàng công cụ định liều dạng đồ họa dựa vào dược động học của thuốc 110 dựa trên một hoặc nhiều mô hình dược động học 106. Theo phương án minh họa, máy chủ PK 108 truyền công cụ 110 đến thiết bị khách 112 thông qua mạng 114 (ví dụ, Internet). Theo các phương án khác, máy chủ PK 108 làm chủ công cụ 110, mà có thể truy cập được bởi thiết bị khách 112. Theo các phương án khác này, máy chủ PK 108 có thể bao gồm một máy chủ, hoặc theo cách khác, có thể được phân phối bên trong chương trình khung điện toán đám mây.

Máy chủ PK 108 và/hoặc bộ tạo mô hình 102 làm ví dụ có thể kết nối truyền thông với cơ sở dữ liệu 116 được tạo cấu hình để lưu trữ mô hình dược động học ở

bệnh nhân 106. Cơ sở dữ liệu 116 này có thể bao gồm loại vật ghi đọc được bằng máy tính bất kỳ, bao gồm RAM, ROM, bộ nhớ chớp, đĩa từ hoặc đĩa quang, bộ nhớ quang, hoặc vật ghi lưu trữ khác. Cơ sở dữ liệu 116 làm ví dụ cũng có thể lưu trữ thông tin được tạo ra để đáp lại người dùng bằng cách sử dụng công cụ 110 bao gồm, ví dụ, thông tin của bệnh nhân, chế độ dùng liều, v.v. Trong một số trường hợp, cơ sở dữ liệu 116 có thể được quản lý bởi nhà cung cấp lưu trữ bên thứ ba riêng biệt.

Trong một số trường hợp, máy chủ PK 108 và/hoặc bộ tạo mô hình 102 có thể được cung cấp bởi cùng một máy chủ và/hoặc bộ xử lý và/hoặc được vận hành bởi cùng một thực thể. Trong các trường hợp này, chức năng của bộ tạo mô hình 102 có thể hoạt động kết hợp với chức năng của máy chủ PK 108. Ví dụ, bộ tạo mô hình 102 có thể cập nhật định kỳ mô hình được động học với thông tin dùng liều protein huyết tương trị liệu và/hoặc thông tin của bệnh nhân được nhận trong máy chủ PK 108 thông qua công cụ 110.

Thiết bị khách 112a, 112b, và/hoặc 112c làm ví dụ có thể bao gồm thiết bị bất kỳ có khả năng hiển thị hoặc vận hành công cụ 110. Ví dụ về thiết bị khách 112 bao gồm điện thoại thông minh, máy tính bảng, máy tính xách tay, máy tính để bàn, máy trạm, máy chủ, bộ xử lý, kính mắt thông minh, đồng hồ thông minh, v.v. Trong một số trường hợp, công cụ 110 có thể được cài đặt trên thiết bị khách 112. Trong các trường hợp khác, công cụ 110 cung cấp giao diện (ví dụ, trình duyệt web) để được tạo cấu hình về mặt chức năng để lưu trữ tại máy chủ PK 108. Trong các trường hợp này, máy chủ PK 108 có thể bao gồm một hoặc nhiều giao diện lập trình ứng dụng (“API”) được tạo cấu hình cho phép công cụ 110 truy cập dữ liệu và/hoặc chức năng mong muốn.

Bộ tạo mô hình

Theo các phương án được mô tả trong bản mô tả này, mô hình được động học được sử dụng để ước tính hoặc lập profin được động học gần đúng của bệnh nhân do profin được động học chính xác cụ thể của bệnh nhân khá phức tạp hoặc khó xác định. Ví dụ, các phương pháp xác định profin được động học cụ thể của bệnh nhân hiện nay đối với bệnh ưa chảy máu A bao gồm việc thực hiện nhiều xét nghiệm máu. Các xét nghiệm máu này bao gồm bước lấy máu ban đầu để xác định đường cơ sở yếu tố đông máu VIII ở bệnh nhân. Sau đó, sau khi protein huyết tương trị liệu được dùng, tiến hành năm hoặc hơn năm lần lấy máu trong khoảng thời gian 48 giờ sau khi truyền. Có

thể đánh giá được là quy trình này đang đặc biệt gây thách thức với bệnh nhân, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe, và phòng thí nghiệm do cần nhiều lần lấy máu riêng biệt. Do đó, bộ tạo mô hình 102 được tạo cấu hình để tạo ra mô hình được động học khá chính xác dựa trên mẫu bệnh nhân với độ tuổi, thể trọng, giới tính, và mức độ hoạt động khác nhau. Các mô hình này sau đó được sử dụng để xác định hoặc ước tính profin được động học ở bệnh nhân mà không cần thực hiện tất cả các lần lấy máu trên bệnh nhân và phân tích sau đó.

Theo một phương án, mô hình được động học 106 được xác định bằng cách sử dụng mẫu bệnh nhân 104 được chọn từ một hoặc nhiều nhóm dữ liệu của bệnh nhân. Mẫu bệnh nhân 104 có thể, ví dụ, được chọn trong số các bệnh nhân đã được đăng ký chế độ dùng liều điều trị bệnh bằng cách sử dụng quy trình lấy máu được mô tả ở trên. Mẫu bệnh nhân 104 cũng có thể bao gồm bệnh nhân đặc biệt được chọn để thực hiện quy trình lấy máu nhằm mục đích tạo mô hình. Mẫu bệnh nhân 104 có thể bao gồm bệnh nhân từ một bệnh viện hoặc hệ thống y tế và/hoặc bệnh nhân liên quan từ nhiều bệnh viện, hệ thống y tế, vùng địa lý, v.v.

Mẫu bệnh nhân 104 bao gồm các dữ liệu của bệnh nhân bao gồm độ tuổi, thể trọng (hoặc chỉ số khối lượng cơ thể (“BMI”)), tình trạng y tế, dữ liệu xét nghiệm lâm sàng, giới tính, và/hoặc mức độ hoạt động khác nhau. Trong ví dụ được mô tả trong bản mô tả này, tuổi của mẫu bệnh nhân thay đổi từ 2 đến 100 tuổi. Theo một số phương án, dữ liệu cho các bệnh nhân này có thể được tách thành nhóm tuổi của trẻ em và người lớn sao cho mô hình riêng biệt được tạo ra cho mỗi nhóm. Ngoài ra hoặc theo cách khác, dữ liệu của bệnh nhân có thể được phân chia dựa trên khối lượng, giới tính, và/hoặc mức độ hoạt động.

Như đã đề cập, mẫu bệnh nhân 104 làm ví dụ bao gồm việc xác định yếu tố đông máu VIII trước khi protein huyết tương trị liệu được truyền cho bệnh nhân. Sau đó, mẫu máu sau khi truyền được thu gom từ mỗi bệnh nhân sau khoảng thời gian nhất định. Đánh giá được rằng trong các ví dụ khác, các mẫu máu có thể được thu gom ở các thời điểm khác nhau và/hoặc số lượng mẫu máu được thu gom có thể ít hơn hoặc nhiều hơn. Ví dụ, mẫu máu ít hơn có thể được thu gom từ trẻ em.

Fig.2 thể hiện sơ đồ của đồ thị 200 bao gồm dữ liệu của mẫu bệnh nhân 104 cho 152 bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu A. Dữ liệu mẫu 104 được thể hiện là mức yếu

tổ đông máu VIII theo đơn vị quốc tế (“IU”) trong mỗi dextil (“dl”). Mẫu được thu gom tại thời điểm trước khi truyền (được thể hiện tại thời điểm 0) và sau khi truyền ở khoảng cách 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 3 giờ, 6 giờ, 9 giờ, 24 giờ, 28 giờ, 32 giờ, và 48 giờ. Đánh giá được rằng lượng yếu tố đông máu VIII được cung cấp bởi protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân giảm theo thời gian do bệnh nhân chuyển hóa protein huyết tương trị liệu đã truyền vào.

Bộ tạo mô hình 102 làm ví dụ tạo ra mô hình dược động học ở bệnh nhân bằng cách thực hiện phân tích Bayes sử dụng kiến thức về yếu tố đông máu VIII trước đó ở các bệnh nhân đã lấy mẫu theo thời gian sau khi truyền protein huyết tương trị liệu. Trong một số trường hợp, bộ tạo mô hình 102 được tạo cấu hình để phân tích từng lịch sử dùng liều được lấy mẫu của bệnh nhân kết hợp với mức yếu tố đông máu VIII trước khi truyền, sao cho dữ liệu trước khi dùng liều không cần thiết để xây dựng mô hình dược động học 106. Theo các phương án khác, bộ tạo mô hình 102 có thể sử dụng dữ liệu trước khi dùng liều của bệnh nhân kết hợp với mức yếu tố đông máu VIII sau khi truyền để tạo ra một hoặc nhiều mô hình dược động học 106. Dữ liệu trước khi dùng liều của bệnh nhân tương ứng với đường cơ sở khi bệnh nhân chưa dùng protein huyết tương trị liệu trong hệ thống của họ.

Bộ tạo mô hình 102 làm ví dụ tạo ra một hoặc nhiều mô hình dược động học 106 bằng cách sử dụng, ví dụ, dữ liệu của mẫu bệnh nhân được thể hiện trong đồ thị 200. Bộ tạo mô hình 102 có thể kết hợp mẫu bệnh nhân cụ thể 104 vào trong một hoặc nhiều phân nhóm (ví dụ, nhóm tuổi, nhóm khối lượng, nhóm mức độ hoạt động, mức yếu tố đông máu VIII nội sinh, v.v.), mà sau đó được sử dụng làm cơ sở cho mô hình dược động học tương ứng 106. Ví dụ, bộ tạo mô hình 102 có thể nhóm các mẫu bệnh nhân 104 cho độ tuổi, thể trọng, và/hoặc mức độ hoạt động khác nhau thành các nhóm khác nhau. Bộ tạo mô hình 102 sau đó thực hiện tạo mô hình đồng tham số và thống kê trên mẫu bệnh nhân 104 được tạo nhóm của mỗi nhóm để tạo ra mô hình dược động học nhóm 106 cho nhóm đó, như được mô tả trong tài liệu giấy có tên “Population pharmacokinetic of recombinant factor VIII – the relationships of pharmacokinetics to age and body weight”, bởi Björkman et al., toàn bộ tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Tuy nhiên, được đánh giá rằng bộ tạo mô hình 102 có thể tạo mô hình dữ liệu được lấy mẫu 104 bằng cách sử dụng kỹ thuật phân tích Bayes khác (ví dụ, thiết bị phân loại Bayes nguyên gốc).

Trong ví dụ minh họa này, mô hình đồng tham số được sử dụng bởi bộ tạo mô hình 102 xác định mối quan hệ giữa các thông số được động học (ví dụ, protein huyết tương trị liệu được chuyển hóa nhanh chóng như thế nào, mức yếu tố đông máu VIII nội sinh, v.v.) và đặc điểm của bệnh nhân (ví dụ, độ tuổi, thể trọng, dữ liệu xét nghiệm lâm sàng, giới tính, mức độ hoạt động, v.v.). Bộ tạo mô hình 102 sử dụng mô hình thống kê để xác định sự thay đổi các thông số được động học giữa các bệnh nhân đã lấy mẫu ngoài phương sai thặng dư là kết quả của sự thay đổi sinh học giữa các bệnh nhân, sai số đo lường, và sai số trong khi lắp dữ liệu được lấy mẫu 104 vào mô hình được động học.

Bộ tạo mô hình 102 làm ví dụ được tạo cấu hình để thực hiện việc tạo mô hình đồng tham số và thống kê bằng cách sử dụng việc tạo mô hình hiệu ứng hỗn hợp phi tuyến tính với phương pháp tích phân gần đúng thứ tự đầu tiên, như được cung cấp trong phần mềm SAS® (quy trình NLMIXED). Trong ví dụ minh họa này, bộ tạo mô hình 102 sử dụng mô hình hai ngăn. Trong các ví dụ khác, bộ tạo mô hình 102 có thể sử dụng mô hình một ngăn hoặc mô hình ba hoặc nhiều hơn ba ngăn. Trong ví dụ hai ngăn được minh họa, ngăn thứ nhất bao gồm các thông số được động học của độ thanh thải ("CL") và thể tích phân bố (V1).

CL chỉ khoảng thời gian mà bệnh nhân cần để chuyển hóa protein huyết tương trị liệu theo mililit ("mL") trong mỗi giờ trên mỗi kilogram ("kg"). Nói cách khác, độ thanh thải là thông số đo lường hiệu quả và tốc độ mà tại đó protein huyết tương trị liệu được giảm xuống hoặc được loại trừ ra khỏi bệnh nhân. Bộ tạo mô hình 102 sử dụng phương trình (1) làm ví dụ để xác định CL, trong đó BW là thể trọng, i là số bệnh nhân cụ thể được lấy mẫu, và η là sự thay đổi giữa các bệnh nhân về mặt thống kê.

$$CL_i (mL / h) = 193 * \left(\frac{BW_i}{56} \right)^{0,80} * (1 - 0,0045 * (Độ\ tuổi_i - 22)) * \exp(\eta_i^{CL}) \quad (1)$$

V1 chỉ thể tích theo lý thuyết mà protein huyết tương trị liệu phải chiếm giữ để cung cấp nồng độ tương đương khi nó có trong máu của bệnh nhân. Thể tích theo lý thuyết này cung cấp sự ước tính liều để đạt được mức yếu tố đông máu VIII nhất định. Bộ tạo mô hình 102 sử dụng phương trình (2) làm ví dụ để xác định V1. Trong ví dụ được mô tả trong bản mô tả này, V1 là khoảng 0,04 L/kg.

$$V1_i(L) = 2,22 * (\frac{BW_i}{56})^{0,95} * \exp(\eta_i^{V1}) \quad (2)$$

Thành phần thứ hai của mô hình được minh họa bao gồm độ thanh thải giữa các gian (“Q”) và thể tích phân bố thứ hai (“V2”), không giải thích cho sự thay đổi giữa các bệnh nhân. Bộ tạo mô hình 102 sử dụng phương trình (3) để xác định Q và phương trình (4) để xác định V2. Độ thanh thải giữa các gian Q được sử dụng kết hợp với độ thanh thải CL để xác định mối quan hệ tỷ lệ giữa thể tích phân bố thứ hai V2 và thể tích phân bố thứ nhất V1. Trong ví dụ này, độ thanh thải giữa các gian Q không liên quan đáng kể đến thể trọng, chỉ ra rằng V1 và V2 là lũy tích để xác định thể tích phân bố ở trạng thái ổn định. Nói cách khác, tổng thể tích phân bố được xác định bằng cách cộng V1 và V2. Theo một cách thực hiện, tổng thể tích phân bố trung bình của mẫu bệnh nhân được phát hiện là khoảng 0,053 L/kg.

$$Q_i(mL/h) = 147 \quad (3)$$

$$V2_i(L) = 0,73 * (\frac{BW_i}{56})^{0,76} \quad (4)$$

Sau khi tạo ra mô hình 106 được tạo ra từ các phương trình từ (1) đến (4) làm ví dụ ở trên, bộ tạo mô hình 102 làm ví dụ có thể xác nhận mô hình bằng cách xác định các giá trị riêng lẻ của CL, Q, V1, V2, và V1+V2 cho mỗi bệnh nhân đã lấy mẫu và so sánh kết quả với mô hình này. Việc so sánh này cung cấp dấu hiệu về sự chính xác của mô hình. Trong một số ví dụ, bộ tạo mô hình 102 có thể xác định sự phân bố thống kê của dữ liệu của bệnh nhân đã lấy mẫu để xác định mô hình có chính xác hay không. Trong trường hợp trong đó mô hình có vẻ không chính xác, thì bộ tạo mô hình 102 có thể biên dịch mẫu bệnh nhân 104 bổ sung và/hoặc thực hiện kỹ thuật tạo mô hình khác.

Để đáp lại việc tạo ra một hoặc nhiều mô hình được động học 106, bộ tạo mô hình 102 cung cấp (các) mô hình được động học 106 cho máy chủ PK 108. Việc truyền có thể diễn ra qua mạng riêng, như mạng cục bộ, hoặc qua mạng công cộng, như Internet. Bộ tạo mô hình 102 cũng có thể lưu trữ mô hình 106 vào cơ sở dữ liệu 116, mà cũng có thể được truy cập bằng máy chủ PK 108 thông qua một hoặc nhiều giao diện. Trong các trường hợp khác, bộ tạo mô hình 102 có thể được tích hợp với máy chủ PK 108.

Ngoài việc tạo ra mô hình dược động học 106 dựa trên các phương trình từ (1) đến (4) ở trên khi được áp dụng cho các mẫu bệnh nhân ngẫu nhiên, bộ tạo mô hình 102 có thể tinh chỉnh việc tạo mô hình cho mỗi bệnh nhân người mà có việc dùng liều protein huyết tương trị liệu được tính toán bằng cách sử dụng công cụ định liều thuốc. Ví dụ, máy chủ PK 108 có thể nhận thông tin cụ thể của bệnh nhân bao gồm, thể trọng, độ tuổi, giới tính, mức yếu tố đông máu VIII nội sinh, và mức dùng liều cho lần điều trị trước đó. Bộ tạo mô hình 102 sử dụng thông tin điều trị trước đó (ví dụ, lượng dùng liều, khoảng cách, v.v.) để tinh chỉnh hoặc điều chỉnh mô hình sao cho khuyến nghị dùng liều và profin dược động học được phù hợp hơn với bệnh nhân cụ thể nhưng vẫn giải thích cho sự thay đổi có thể giữa các bệnh nhân. Bộ tạo mô hình 102 truyền mô hình đặc trưng cho bệnh nhân đến máy chủ PK 108.

Theo cách khác, máy chủ PK 108 có thể được tạo cấu hình để tạo ra các mô hình đặc trưng cho bệnh nhân bằng cách sử dụng mô hình dược động học 106 được cung cấp bởi bộ tạo mô hình 102 tính đến sự thay đổi dược động học đặc trưng cho bệnh nhân. Theo cách này, một hoặc nhiều mô hình cơ bản 106 được tinh chỉnh hoặc được điều chỉnh bằng máy chủ PK 108 đáp lại sự tiếp nhận thông tin điều trị trước đó cho bệnh nhân cụ thể. Máy chủ PK 108 có thể được tạo cấu hình để lưu trữ mô hình đặc trưng cho bệnh nhân vào cơ sở dữ liệu 116 để sau đó sử dụng bởi cùng nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe hoặc các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe khác.

Theo các phương án khác nữa, công cụ 110 làm ví dụ có thể được tạo cấu hình để điều chỉnh hoặc tinh chỉnh mô hình dược động học dựa trên thông tin điều trị đặc trưng cho bệnh nhân. Ví dụ, công cụ 110 có thể bao gồm các trường cho người dùng cung cấp thông tin điều trị trước đó. Công cụ 110 làm ví dụ sử dụng thông tin điều trị trước đó này khi xác định profin dược động học và khuyến nghị dùng liều cho bệnh nhân. Ngoài ra hoặc theo cách khác, công cụ 110 này có thể sử dụng thông tin điều trị từ nhiều bệnh nhân để tinh chỉnh và/hoặc điều chỉnh mô hình 106.

Phương án về công cụ định liều đặc trưng cho bệnh nhân

Như nêu trên, máy chủ PK 108 có thể được tạo cấu hình để cung cấp các phương án khác nhau của công cụ định liều thuốc 110. Các hình vẽ từ Fig.3 đến Fig.13 bao gồm sơ đồ của giao diện người dùng làm ví dụ được tạo ra bởi công cụ định liều

thuốc 110 để xác định chế độ dùng liều và profin được động học ước tính/gần đúng đối với bệnh nhân cụ thể bằng cách sử dụng một hoặc nhiều mô hình được động học 106. Đánh giá được rằng giao diện người dùng có thể được thay đổi về sự biểu hiện và/hoặc chức năng dựa trên cấu hình của công cụ định liều thuốc 110. Ví dụ, các yếu tố đồ họa của giao diện người dùng có thể được thay đổi dựa trên loại thiết bị khách 112 (ví dụ, màn hình của điện thoại thông minh, màn hình máy tính bảng, màn hình máy tính cá nhân).

Fig.3 bao gồm sơ đồ của giao diện người dùng 300 bao gồm các trường đăng ký người dùng cho phép nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe truy cập công cụ định liều thuốc 110. Giao diện 300 này bao gồm các trường dữ liệu cho thông tin người dùng (ví dụ, tên, thói quen, địa chỉ, thông tin liên lạc). Ngoài ra, giao diện người dùng 300 bao gồm trường cho số cơ quan thực thi được (“DEA”), được sử dụng bởi máy chủ PK 108 để xác nhận rằng người dùng là chuyên gia chăm sóc sức khỏe được ủy quyền. Trong trường hợp trong đó chuyên gia chăm sóc sức khỏe không có số DEA, chuyên gia này có thể liên hệ với bộ phận hỗ trợ khách hàng để tự tạo một tài khoản để sử dụng công cụ 110.

Đáp lại sự tiếp nhận thông tin được cung cấp bởi người dùng trên Fig.3 (bao gồm số DEA thích hợp), máy chủ PK 108 làm ví dụ được tạo cấu hình theo phương án minh họa để tạo ra tài khoản của người dùng, bao gồm người dùng bảng điều khiển. Fig.4 bao gồm sơ đồ về giao diện người dùng 400 cho một phần thông tin của bệnh nhân của bảng điều khiển. Giao diện người dùng 400 cũng cấp cho người dùng sự quản lý bệnh nhân dưới sự chăm sóc của người dùng. Người dùng sử dụng giao diện người dùng 400 để bổ sung bệnh nhân mới, kích hoạt lại bệnh nhân hiện tại, mở báo cáo cung cấp chi tiết về các lần điều trị trước (bao gồm profin được động học và khuyến nghị dùng liều đã xác định trước đó), hoặc mở báo cáo về thông tin của bệnh nhân. Để bổ sung bệnh nhân, công cụ định liều thuốc 110 có thể cung cấp một giao diện người dùng khác nhắc người dùng thông tin của bệnh nhân bao gồm tên, địa chỉ, thông tin bảo hiểm, độ tuổi, giới tính, thể trọng (hoặc BMI), tình trạng y tế, dữ liệu xét nghiệm lâm sàng, v.v.

Đối với bệnh nhân bất kỳ, công cụ định liều thuốc 110 cho phép người dùng xác định profin được động học ước tính/gần đúng và khuyến nghị dùng liều. Fig.5 bao gồm sơ đồ của giao diện người dùng 500 liên quan đến sự thăm khám bệnh nhân mới.

Trong ví dụ minh họa này, giao diện người dùng 500 bao gồm các trường thông tin của bệnh nhân liên quan đến việc truyền protein huyết tương trị liệu. Trong trường hợp trong đó bệnh nhân đã được đăng ký bằng công cụ 110, ít nhất là một trong số các trường có thể được nhóm trước. Ngoài ra, trường ‘liều để truyền PK’ có thể được nhóm bằng công cụ 110 đáp lại người dùng tiến hành thông qua các bước để xác định profin được động học ước tính và khuyến nghị dùng liều cho bệnh nhân này.

Công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ cũng có thể được tạo cấu hình để cảnh báo người dùng khi thông tin được cung cấp vượt quá ngưỡng đã định trước. Ví dụ, công cụ 110 có thể được tạo cấu hình để cung cấp thông điệp cảnh báo nếu mức trước khi truyền vượt quá 20 IU/kg. Cảnh báo này cung cấp chỉ dẫn cho người dùng rằng giá trị được nhập không điển hình cho trường đó. Tuy nhiên, người dùng có thể vẫn tiếp tục sử dụng công cụ 110 với thông tin gây ra cảnh báo. Theo cách khác, công cụ 110 có thể được tạo cấu hình để chỉ nhận thông tin nằm trong khoảng giá trị đã định trước.

Sau khi cung cấp tên, thể trọng, ngày sinh, ngày truyền, và thông tin trước khi dùng liều hoặc truyền của bệnh nhân, công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ nhắc người dùng tiến tới bước tiếp theo. Fig.6 bao gồm sơ đồ của giao diện người dùng 600 sau đó được hiển thị để cung cấp thông tin của người dùng vào trong giao diện người dùng 500 trên Fig.5.

Giao diện người dùng 600 làm ví dụ cung cấp sự xem xét việc điều trị và/hoặc mẫu bệnh nhân trước đó bao gồm thông tin trước khi truyền (hoặc trước khi dùng liều) và liều (tức là truyền PK). Người dùng có thể chọn sử dụng dữ liệu từ một hoặc nhiều lần điều trị và/hoặc các mẫu trước đó bằng công cụ 110 để tinh chỉnh hoặc điều chỉnh mô hình được động học 106 cho bệnh nhân. Người dùng thực hiện việc lựa chọn này bằng cách chuyển đổi qua lại nút ‘Bật/Tắt’ ở phía bên tay phải của giao diện 600. Ví dụ, người dùng có thể tắt kích hoạt các lần điều trị và/hoặc các mẫu trước đó đã diễn ra từ ba năm trước. Kết quả của việc lựa chọn này là công cụ 110 chỉ sử dụng các lần điều trị và/hoặc các mẫu trước đó được kích hoạt trong việc tinh chỉnh mô hình được động học 106. Cấu hình của công cụ 110 này nhờ đó cho phép người dùng tinh chỉnh mô hình được động học như mong muốn mà chỉ sử dụng các lần điều trị và/hoặc các mẫu bệnh nhân xác định trước đó. Trong một số trường hợp, người dùng có thể chọn để tắt kích hoạt tất cả các lần điều trị và/hoặc các mẫu trước đó, nhờ đó khiến cho công

cụ 110 sử dụng mô hình được động học 106 khi được cung cấp bằng bộ tạo mô hình 102.

Theo phương án minh họa, ba mẫu bệnh nhân được thể hiện điều trị bằng protein huyết tương trị liệu. Mỗi mẫu trong số các mẫu này tương ứng với sự lấy máu của bệnh nhân tại thời điểm từ khi truyền protein huyết tương trị liệu. Ví dụ, mẫu thứ nhất được thu gom 6 giờ sau khi truyền, mẫu thứ hai được thu gom 24 giờ sau khi truyền, và mẫu thứ ba được thu gom 30 giờ sau khi truyền. Thông tin về mẫu bao gồm việc xác định nồng độ của yếu tố đông máu VIII trong máu của bệnh nhân tại thời điểm mẫu được thu gom. Đánh giá được rằng sử dụng mô hình được động học 106 kết hợp với mẫu bệnh nhân đã chọn có thể tính chính profin được động học ở bệnh nhân đã xác định để đặc trưng cho bệnh nhân trong khi cũng bù trừ cho sự thay đổi phổ biến của bệnh nhân trong nhóm được lấy mẫu.

Sau khi chọn các lần điều trị và/hoặc các mẫu nào sẽ được sử dụng trong mô hình được động học 106, công cụ định liều thuốc 110 nhắc người dùng chọn nút 'Bước tiếp theo', khiến cho công cụ 110 làm ví dụ hiển thị giao diện người dùng 700 trên Fig.7. Giao diện người dùng 700 làm ví dụ cung cấp sự xem xét về các lần điều trị và/hoặc các mẫu trước đó sẽ được đưa vào trong việc xác định profin được động học ước tính và khuyến nghị dùng liều cho bệnh nhân. Các lần điều trị và/hoặc các mẫu trước đó được chọn có thể được sử dụng để cung cấp khối lượng cho chế độ dùng liều dựa trên liều được cung cấp trước đó. Giao diện người dùng 700 nhắc người dùng chọn nút 'Tính toán' khiến cho công cụ định liều thuốc 110 (hoặc máy chủ PK 108) áp dụng thông tin cụ thể của bệnh nhân cho mô hình được động học 106 để xác định ước tính hoặc gần đúng profin được động học và khuyến nghị dùng liều cho bệnh nhân này. Trong một số trường hợp, công cụ 110 có thể không tạo sẵn nút 'Tính toán' cho đến khi người dùng cung cấp ít nhất là số (ví dụ, ba) lần điều trị và/hoặc các mẫu trước đó được định trước để đảm bảo rằng việc xác định kết quả là đặc trưng hơn cho bệnh nhân. Đánh giá được rằng công cụ 110 và/hoặc máy chủ PK 108 chọn mô hình được động học của mô hình được động học sẵn có mà phù hợp nhất với thông tin về bệnh nhân được cung cấp trong giao diện người dùng 500 và/hoặc các giao diện người dùng khác mà nhắc người dùng về thông tin đặc trưng cho bệnh nhân. Ví dụ, mô hình được động học có thể được chọn dựa trên độ tuổi, thể trọng, giới tính, và/hoặc mức độ hoạt động của bệnh nhân.

Fig.8 bao gồm sơ đồ về giao diện người dùng 700 trên Fig.7, hiển thị profin được động học ở bệnh nhân được xác định sau khi tính toán bằng công cụ 110 và/hoặc máy chủ PK 108. Các trường ‘Theo lý thuyết’ tương ứng với dữ liệu mà chỉ dựa trên mô hình được động học 106 không có việc điều trị và/hoặc mẫu bệnh nhân được điều trị trước đó. Các trường ‘Đã hiệu chỉnh’ tương ứng với dữ liệu profin được động học đặc trưng cho bệnh nhân dựa trên mô hình được động học 106 đã được hiệu chỉnh với thông tin về các lần điều trị và/hoặc các mẫu trước đó. Các trường ‘khoảng dịch’ tương ứng với sự sai khác giữa các trường “Theo lý thuyết” và “Đã hiệu chỉnh” tương ứng. Trong ví dụ minh họa này, dữ liệu profin được động học bao gồm độ thanh thải protein huyết tương trị liệu, thể tích phân bố (vdBeta), nồng độ tối đa mà protein huyết tương trị liệu có thể đạt được sau khi dùng liều (CMax/Đỉnh), thời gian bán thải của protein huyết tương trị liệu (thời gian bán thải của FVIII), và thời gian đến ngưỡng tối thiểu (hoặc thấp hơn) đã xác định trước của nồng độ protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân. Đánh giá được rằng theo các phương án khác, giao diện người dùng 700 có thể bao gồm các trường nhỏ hơn hoặc các trường bổ sung với profin được động học bao gồm V1 và V2 và/hoặc loại thử nghiệm.

Trong một số trường hợp, công cụ 110 làm ví dụ có thể cung cấp cảnh báo và/hoặc báo động nếu bất kỳ trong số các dữ liệu profin được động học nằm ngoài tỷ lệ % nhất định của nhóm bệnh nhân đã lấy mẫu được sử dụng để tạo ra mô hình được động học 106. Ví dụ, công cụ 100 có thể cho thấy rằng giá trị độ thanh thải đã hiệu chỉnh có giá trị thanh thải ngoài 95% ở các bệnh nhân đã lấy mẫu trong nhóm tương tự khi bệnh nhân trải qua quá trình điều trị. Việc cảnh báo và/hoặc báo động có thể được sử dụng như cơ cấu khởi động để người dùng xác nhận thông tin được nhập vào của bệnh nhân. Việc cảnh báo và/hoặc báo động cũng có thể được sử dụng như sự biểu thị rằng chế độ dùng liều bất thường hoặc nằm ngoài chế độ dùng liều đối với các bệnh nhân đã lấy mẫu với các đặc điểm tương tự như bệnh nhân trải qua điều trị.

Ngoài việc cung cấp dữ liệu profin được động học được thể hiện trên Fig.8, công cụ 110 làm ví dụ cũng cung cấp biểu thị đồ họa của profin được động học ước tính này và khuyến nghị dùng liều. Fig.9 và Fig.10 bao gồm sơ đồ của giao diện người dùng 900 và 1000 hiển thị thông tin dùng liều và được động học (ví dụ, mức protein huyết tương trị liệu theo thời gian ở bệnh nhân (ví dụ, CL)) cho bệnh nhân cụ thể. Mức protein huyết tương trị liệu được thể hiện là tỷ lệ % nồng độ liên quan đến mức yếu tố

đồng máu VIII bình thường trong bệnh nhân. Tuy nhiên, theo các phương án khác, mức protein huyết tương trị liệu có thể được thể hiện là đơn vị đo lường.

Fig.9 bao gồm sơ đồ về giao diện người dùng 900 hiển thị dưới dạng đồ thị profin được động học ước tính hoặc gần đúng của bệnh nhân 902. Profin được động học 902 làm ví dụ thể hiện protein huyết tương trị liệu được chuyển hóa như thế nào ở bệnh nhân theo thời gian bắt đầu tại thời điểm khi protein huyết tương trị liệu được dùng. Profin được động học ở bệnh nhân 902 được ký hiệu bởi đường liền. Giao diện người dùng 900 làm ví dụ còn bao gồm việc so sánh profin được động học ở bệnh nhân 902 với profin được động học của các bệnh nhân mẫu 904 được sử dụng để tạo ra mô hình được động học 106, được ký hiệu bởi đường nét đứt. Giao diện người dùng 900 còn bao gồm dải mờ 906 thể hiện $\pm 20\%$ profin được động học của các bệnh nhân mẫu 904.

Hơn nữa, giao diện người dùng 900 làm ví dụ bao gồm biểu thị đồ họa của mẫu bệnh nhân 908 và 910 trong trường hợp khi bệnh nhân được tiếp nhận một hoặc nhiều xét nghiệm máu sau khi truyền protein huyết tương trị liệu. Mẫu bệnh nhân 908 tương ứng với mẫu không được chọn được bao gồm trong việc xác định profin được động học ở bệnh nhân 902 và mẫu bệnh nhân 910 tương ứng với mẫu được chọn để kết luận việc xác định profin được động học ở bệnh nhân 902. Các xét nghiệm máu được thực hiện để xác định lượng protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân sau lần truyền ban đầu và có thể được thực hiện để tiếp tục tinh chỉnh profin được động học ở bệnh nhân 902. Ví dụ, thay vì thực hiện năm hoặc nhiều lần lấy máu sau khi truyền, máy chủ PK 108 và/hoặc công cụ 110 làm ví dụ có thể được sử dụng để tạo ra profin được động học ở bệnh nhân 902 bằng cách sử dụng dữ liệu từ số lần lấy máu ít hơn kết hợp với profin được động học của các bệnh nhân mẫu 904 dựa trên mô hình được động học 106.

Giao diện người dùng 1000 làm ví dụ trên Fig.10 cho phép người dùng quan sát dưới dạng đồ thị sự thay đổi dùng liều dựa trên các thay đổi về khoảng cách giữa các lần dùng liều và/hoặc ngưỡng tối thiểu (thấp hơn) đã xác định của nồng độ protein huyết tương trị liệu (ví dụ, nồng độ đích thấp nhất) dựa trên profin được động học ở bệnh nhân 902 được thể hiện trên Fig.9. Ví dụ, Fig.10 thể hiện đồ thị của chế độ dùng liều mà chỉ ra bằng mắt protein huyết tương trị liệu đã dùng được chuyển hóa như thế nào dựa trên profin được động học ước tính của bệnh nhân 902. Chế độ dùng liều bao gồm khoảng cách giữa các lần dùng liều là 72 giờ sao cho nồng độ của protein huyết

tương trị liệu không nằm dưới nồng độ đích thấp nhất là 30%. Công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ sử dụng thông tin này để tính toán liều ước tính (ví dụ, 48,0 IU hoặc 0,76 IU/kg) được sử dụng mỗi 72 giờ. Công cụ 110 làm ví dụ cũng tính toán khoảng thời gian mà mức protein huyết tương trị liệu vượt quá (ví dụ, dưới) nồng độ đích thấp nhất. Trong các trường hợp khác, công cụ 110 có thể cung cấp chỉ báo về thời gian mà mức protein huyết tương trị liệu dưới nồng độ đích thấp nhất, tương ứng với khoảng thời gian bệnh nhân không được bảo vệ bởi protein huyết tương trị liệu và dễ bị chảy máu.

Công cụ 110 làm ví dụ được tạo cấu hình để cho phép người dùng điều chỉnh khoảng cách giữa các lần dùng liều và nồng độ đích thấp nhất thông qua giao diện 1000 và theo đó thay đổi chế độ dùng liều bao gồm liều và mức protein huyết tương trị liệu theo thời gian. Đánh giá được rằng việc thay đổi khoảng cách giữa các lần dùng liều hoặc nồng độ đích thấp nhất không làm thay đổi profin được động học ước tính này của bệnh nhân 902. Thay vào đó, công cụ 110 làm ví dụ áp dụng khoảng cách giữa các lần dùng liều hoặc nồng độ đích thấp nhất được chọn cho profin được động học ở bệnh nhân được xác định 902.

Cấu hình giao diện 1000 của công cụ 100 làm ví dụ cho phép nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe xác định sự thay đổi như thế nào khi dùng liều dựa trên các thay đổi về khoảng cách giữa các lần dùng liều hoặc nồng độ đích thấp nhất. Ví dụ, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể so sánh chế độ dùng liều trong khoảng cách dùng liều hai ngày một lần và khoảng cách dùng liều ba ngày một lần (hoặc khoảng cách giữa các lần dùng liều bổ sung như khoảng cách giữa các lần dùng liều một ngày một lần) để xác định khoảng cách giữa các lần dùng liều có thể được kéo dài (hoặc được giảm xuống) cho bệnh nhân hay không, nhờ đó yêu cầu ít thăm khám ở trung tâm chăm sóc sức khỏe hơn và/hoặc ít tự điều trị hơn. Nồng độ đích thấp nhất cho phép nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe xác định chế độ dùng liều được tác động như thế nào bởi mức protein huyết tương trị liệu tối thiểu mong muốn ở bệnh nhân. Ví dụ, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể xác định rằng nồng độ đích thấp nhất 10% có thể áp dụng cho bệnh nhân (tương đối hoạt động) và do đó thiết lập nồng độ đích thấp nhất trên giao diện người dùng 1000 đến 10%. Đáp lại sự tiếp nhận lựa chọn nồng độ đích thấp nhất, công cụ 110 làm ví dụ xác định liều ước tính sao cho nồng độ của yếu tố đông máu VIII không nằm dưới ngưỡng 10% trong khi vẫn

duy trì khoảng cách dùng liều ba ngày một lần. Do đó nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe sử dụng công cụ 110 để xác định chế độ dùng liều ba ngày một lần có thích hợp cho nồng độ đích thấp nhất 10% hay không sao cho liều hoặc CMax không vượt quá ngưỡng an toàn.

Công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ cũng cung cấp mức protein huyết tương trị liệu dưới dạng đồ thị theo thời gian và liều dựa trên lịch trình (ví dụ, tuần, tháng, năm, v.v.). Ví dụ, người dùng có thể chọn nút “Lịch trình” trong giao diện 1000, khiến cho công cụ 110 hiển thị ngày có thể dùng liều. Người dùng chọn ngày mà liều được cung cấp cho bệnh nhân, nhờ đó công cụ 110 xác định liều và mức protein huyết tương trị liệu theo thời gian sao cho mức protein huyết tương trị liệu không nằm dưới nồng độ đích thấp nhất. Ví dụ, Fig.11 thể hiện sơ đồ giao diện người dùng 1100 làm ví dụ cho phép người dùng chọn ngày (và/hoặc thời gian) cụ thể để cung cấp liều của protein huyết tương trị liệu. Ví dụ, người dùng có thể nhập vào công cụ 110 rằng liều 1753 IU của protein huyết tương trị liệu được cung cấp cho bệnh nhân vào ngày thứ hai, thứ tư, thứ sáu, và chủ nhật bằng cách sử dụng khoảng cách giữa các lần dùng liều là 48 giờ. Người dùng có thể chọn vị trí bất kỳ trên đường nồng độ 1102 để xem ngày/giờ và nồng độ cụ thể của yếu tố đông máu VIII trong bệnh nhân.

Fig.12 thể hiện sơ đồ của giao diện người dùng 1200 cho phép người dùng xem khoảng thời gian khi lượng yếu tố đông máu VIII ở trên một nồng độ xác định và dưới một nồng độ xác định. Ví dụ, người dùng có thể chọn ‘thời gian dưới’ là 3% và ‘thời gian trên’ là 10%. Đáp lại thông tin này, công cụ 110 và/hoặc máy chủ PK 108 làm ví dụ xác định khoảng thời gian mà lượng yếu tố đông máu VIII trên 10% và dưới 3%. Công cụ 110 làm ví dụ cũng hiển thị dưới dạng đồ thị thời gian này trên đồ thị của giao diện người dùng 1200. Thông tin này thể hiện, ví dụ, khoảng thời gian dưới 3% khi bệnh nhân có thể không được bảo vệ và dễ bị chảy máu và khoảng thời gian khi bệnh nhân được bảo vệ hoàn toàn.

Công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ cũng cho phép người dùng lưu trữ cơ sở dữ liệu 116 (và/hoặc bộ nhớ cục bộ của thiết bị khách 112) profin được động học ở bệnh nhân kết hợp với dữ liệu dùng liều và mức protein huyết tương trị liệu. Ví dụ, người dùng có thể chọn nút ‘Lưu trữ’ trong giao diện 1000 trên Fig.10, để công cụ định liều thuốc 110 lưu trữ vào bộ lưu trữ dữ liệu thông tin được mô tả kết hợp với các hình vẽ từ Fig.5 đến Fig.12. Thông tin cũng có thể được lưu trữ dưới dạng bản ghi.

Fig.13 bao gồm sơ đồ của bản ghi 1300 về thông tin đã lưu được mô tả kết hợp với các hình vẽ từ Fig.5 đến Fig.12. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể xem bản ghi 1300 để xác định chế độ dùng liều của protein huyết tương trị liệu được tính toán cho bệnh nhân.

Ngoài việc cung cấp thông tin dùng liều của bệnh nhân, công cụ 110 làm ví dụ có thể được tạo cấu hình kết hợp với máy chủ PK 108 để truyền thông tin dùng liều đến hệ thống thông tin của bệnh viện và/hoặc đến bơm truyền 120. Ví dụ, trở lại Fig.1, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể sử dụng công cụ 110 trên thiết bị khách 112c để xác định thông tin dùng liều cho bệnh nhân. Công cụ 110 có thể được tạo cấu hình để truyền thông tin dùng liều đến máy chủ PK 108. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe cũng có thể nhận biết bơm truyền sẽ cung cấp việc dùng liều. Đáp lại sự tiếp nhận thông tin dùng liều này, máy chủ PK 108 truyền thông tin dùng liều đến bơm truyền và/hoặc hệ thống thông tin của bệnh viện. Theo cách khác, máy chủ PK 108 có thể giữ lại thông tin dùng liều cho đến khi bơm truyền yêu cầu. Trong trường hợp trong đó bơm không được chỉ định, hệ thống thông tin của bệnh viện xác định bơm được cung cấp để truyền cho bệnh nhân và thông tin liều được truyền đến bơm thích hợp.

Theo cách khác, công cụ 110 làm ví dụ trên thiết bị khách 112c có thể kết nối thông tin liều trực tiếp đến bơm truyền 120 (ví dụ, thông qua công nghệ giao tiếp trường gần, Bluetooth®, v.v.). Ví dụ, công cụ 110 có thể được tạo cấu hình để tạo ra thiết bị khách 112c để thiết lập phiên giao tiếp hoặc định vị bơm được bố trí gần nhất. Khi thiết lập liên lạc với bơm 120, công cụ 110 truyền thông tin dùng liều để lập trình bơm truyền.

Ngoài ra hoặc theo cách khác, công cụ 110 có thể được sử dụng trực tiếp với bệnh nhân. Ví dụ, công cụ 110 làm ví dụ có thể được tạo cấu hình để truyền lịch trình đến bệnh nhân sau khi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe chọn chế độ dùng liều. Ví dụ, công cụ 110 có thể truyền chế độ dùng liều hoặc lịch trình đến thiết bị khách 112 của bệnh nhân để chỉ dẫn cho bệnh nhân lượng protein huyết tương trị liệu được truyền và thời điểm truyền. Chế độ dùng liều hoặc lịch trình cho biết (và có thể bao gồm trình nhắc) ngày (và/hoặc giờ) cụ thể là tuần, tháng, năm, v.v. mà bệnh nhân được nhận liều protein huyết tương trị liệu. Hơn nữa, công cụ 110 có thể sẵn có với bệnh

nhân cho phép bệnh nhân xem được lần điều trị trước đó và so sánh chế độ dùng liều thay đổi như thế nào dựa trên sự thay đổi về khoảng cách giữa các lần dùng liều.

Phương án về công cụ tiếp thị

Theo các phương án trước, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe sử dụng công cụ 110 làm ví dụ để xác định chế độ dùng liều để dùng protein huyết tương trị liệu cho bệnh nhân. Theo phương án thứ hai, công cụ 110 làm ví dụ có thể thay vào đó là được tạo cấu hình để cung cấp chế độ dùng liều được khái quát hóa (ví dụ, chế độ dùng liều cho bệnh nhân theo lý thuyết) để chứng tỏ cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe về khả năng của protein huyết tương trị liệu là một phần của phần trình chiếu chương trình bán hàng hoặc tiếp thị. Ví dụ, người bán hàng có thể chứng tỏ thuốc protein huyết tương trị liệu ADVATE thực hiện theo chế độ dùng liều hai ngày một lần và ba ngày một lần như thế nào. Công cụ 110 làm ví dụ cũng có thể so sánh nhãn hàng thứ nhất của protein huyết tương trị liệu thực hiện với bệnh nhân theo lý thuyết với nhãn hàng thứ hai của protein huyết tương trị liệu.

Các hình vẽ từ Fig.14 đến Fig.18 thể hiện giao diện người dùng được cung cấp bởi công cụ định liều thuốc 110 trong phương án công cụ tiếp thị này. Giao diện người dùng thể hiện dữ liệu bệnh nhân theo lý thuyết rằng người bán hàng có thể sử dụng để chứng tỏ cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe protein huyết tương trị liệu có thể được kê đơn dựa trên profin được động học ở bệnh nhân theo lý thuyết có xem xét đến thể trọng và thời gian bán thải của bệnh nhân theo lý thuyết như thế nào. Thời gian bán thải là thời gian thuốc cần để còn được một nửa nồng độ ban đầu của nó trong bệnh nhân.

Cụ thể, công cụ 110 làm ví dụ cho phép người bán hàng chứng tỏ cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe protein huyết tương trị liệu thực hiện như thế nào khi việc dùng liều được thực hiện hai ngày một lần đối với ba ngày một lần cho bệnh nhân theo lý thuyết cụ thể. Đánh giá được rằng giao diện người dùng được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.14 đến Fig.18 chỉ là các phương án làm ví dụ. Trong các ví dụ khác, bố cục và/hoặc chức năng của giao diện người dùng có thể thay đổi dựa trên yêu cầu của người bán hàng.

Fig.14 bao gồm sơ đồ về giao diện người dùng 1400 được cung cấp bởi công cụ định liều thuốc 110 trên thiết bị khách 112 trên Fig.1. Giao diện 1400 được tạo cấu

hình để nhắc người dùng cung cấp chế độ dùng hiện nay cụ thể cho bệnh nhân thực tế hoặc bệnh nhân theo lý thuyết. Theo phương án được minh họa, bệnh nhân theo lý thuyết được xác định là có cân nặng 60 kg và có thời gian bán thải thuốc là 12 giờ. Hơn nữa, người dùng xác định chế độ dùng liều là 2300 IU trong mỗi 48 giờ. Hơn nữa, người dùng chọn ngưỡng nồng độ đích thấp nhất (ví dụ, ngưỡng tối thiểu hoặc thấp hơn) là 1% bằng cách sử dụng thanh cuộn 1401. Nồng độ đích thấp nhất được thể hiện trong giao diện người dùng 1400 là đường 1402.

Đáp lại việc cung cấp các thông số về bệnh nhân và thuốc, công cụ định liều thuốc 110 sử dụng mô hình dược động học (ví dụ, mô hình dược động học 106 được mô tả ở trên) để xác định profin dược động học ở bệnh nhân theo lý thuyết. Công cụ định liều thuốc 110 sử dụng profin này để xác định chế độ dùng (ví dụ, liều và khoảng cách giữa các lần dùng liều). Công cụ 110 hiển thị dưới dạng đồ thị chế độ dùng liều là nồng độ của protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân theo lý thuyết trong một khoảng thời gian (được thể hiện là đường 1404). Ví dụ, tại thời điểm '0', 2300 IU của thuốc được thể hiện được phân tán trong bệnh nhân theo lý thuyết, thu được nồng độ của protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân là 76,7%. Nồng độ của protein huyết tương trị liệu giảm trong vòng 48 giờ tiếp theo dựa trên profin dược động học đã xác định của bệnh nhân theo lý thuyết.

Fig.15 thể hiện giao diện người dùng 1400 trên Fig.14 sau khi người dùng chọn nút '2 ngày'. Việc lựa chọn nút này khiến cho công cụ 110 xác định chế độ dùng liều hai ngày một lần dựa trên profin dược động học ở bệnh nhân theo lý thuyết. Chế độ này bao gồm liều (ví dụ, 600 IU) và hiển thị dưới dạng đồ thị nồng độ protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân theo lý thuyết trong khoảng thời gian này (được thể hiện là đường 1406). Công cụ 110 làm ví dụ xác định lượng liều cho khoảng cách giữa các lần dùng liều là hai ngày sao cho nồng độ của protein huyết tương trị liệu không nằm dưới nồng độ đích thấp nhất xác định 1%.

Giao diện người dùng 1400 trên Fig.15 cũng cung cấp việc so sánh chế độ dùng liều ban đầu được cung cấp bởi người dùng và chế độ dùng liều được xác định bằng công cụ 110. Trong ví dụ minh họa này, công cụ 110 chỉ ra dưới dạng đồ thị rằng người dùng chỉ được kê đơn 600 IU thay vì 2300 IU trong mỗi 48 giờ. Nói cách khác, công cụ 110 chỉ ra rằng người dùng đã ước tính liều quá cao cần để nồng độ của protein huyết tương trị liệu không nằm dưới nồng độ đích thấp nhất 1%.

Fig.16 thể hiện giao diện người dùng 1400 trên Fig.14 sau khi người dùng chọn nút '3 ngày'. Việc chọn nút này khiến cho công cụ 110 xác định chế độ dùng liều ba ngày một lần dựa trên profin được động học ở bệnh nhân theo lý thuyết. Chế độ này bao gồm liều (ví dụ, 2600 IU) và sự hiển thị dưới dạng đồ thị nồng độ protein huyết tương trị liệu theo thời gian ở bệnh nhân theo lý thuyết (được thể hiện là đường 1408). Công cụ 110 xác định chế độ dùng sao cho nồng độ không nằm dưới nồng độ đích thấp nhất đã xác định 1%.

Giao diện người dùng 1400 trên Fig.16 cũng hiển thị việc so sánh chế độ dùng liều ban đầu được cung cấp bởi người dùng và chế độ dùng liều được xác định bằng cách sử dụng công cụ 110. Trong ví dụ minh họa này, công cụ 110 chỉ ra dưới dạng đồ thị rằng nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe phải kê đơn 2600 IU mỗi 72 giờ sao cho nồng độ không nằm dưới 1% trong thời gian bất kỳ giữa các liều. Người bán hàng có thể sử dụng việc so sánh dưới dạng đồ thị này để trình bày cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe rằng liều chỉ được tăng nhẹ từ liều hiện tại được cung cấp mỗi 48 giờ để đạt được sự bảo vệ khỏi việc chảy máu tương đương trong khi tăng khoảng thời gian giữa các liều. Đánh giá được rằng việc kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng liều ít gây áp lực bệnh nhân (ví dụ, ít phải tới địa điểm của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe) và nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe (ví dụ, liều dùng ít hơn).

Người bán hàng sử dụng đồ thị được thể hiện trên Fig.15 và Fig.16 để minh họa dưới dạng đồ thị cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe chế độ dùng liều thay đổi như thế nào đối với cùng một bệnh nhân theo lý thuyết bằng cách sử dụng khoảng cách dùng liều hai ngày một lần và khoảng cách dùng liều ba ngày một lần. Người bán hàng cũng có thể sử dụng công cụ để làm nổi bật dưới dạng đồ thị lợi ích của việc sử dụng khoảng cách giữa các lần dùng liều là ba ngày một lần bằng cách thể hiện rằng protein huyết tương trị liệu có thể được dùng cho bệnh nhân ba ngày một lần mà không vi phạm ngưỡng 1%. Người bán hàng có thể hiển thị đồng thời khoảng cách giữa các lần dùng liều là ba ngày một lần và khoảng cách giữa các lần dùng liều là hai ngày một lần bằng cách chọn nút 'Cả hai' được bao gồm trong giao diện người dùng 1400.

Ngoài việc cung cấp sự hiển thị dưới dạng đồ thị về sự khác biệt giữa chế độ dùng liều hai ngày một lần và ba ngày một lần, công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ

cũng thể hiện dưới dạng đồ thị bệnh nhân theo lý thuyết không được bảo vệ trong bao lâu dựa trên các thông số xác định. Ví dụ, giao diện người dùng 1400 trên Fig.17 thể hiện chỉ báo 1410 được hiển thị bởi công cụ 110 đáp lại việc xác định nồng độ protein huyết tương trị liệu theo thời gian ở bệnh nhân theo lý thuyết (ví dụ, đường 1404) nằm dưới đường nồng độ đích thấp nhất 1402. Trong phương án này, người dùng nâng thanh cuộn 1401 sao cho nồng độ đích thấp nhất được tăng lên 13%. Công cụ 110 làm ví dụ xác định khoảng thời gian nồng độ protein huyết tương trị liệu dưới 13% và thể hiện khoảng thời gian này ở chỉ báo 1410. Công cụ 110 làm ví dụ cũng có thể xác định chế độ dùng liều mới (ví dụ, khoảng cách giữa các lần dùng liều và/hoặc liều) sao cho nồng độ protein huyết tương trị liệu không nằm dưới nồng độ đích thấp nhất 13%.

Fig.18 bao gồm sơ đồ về giao diện người dùng 1800 thể hiện chỉ báo 1802 là thời gian bệnh nhân theo lý thuyết không được bảo vệ bởi protein huyết tương trị liệu. Chỉ báo 1802 được dựa trên khoảng thời gian nồng độ protein huyết tương trị liệu nằm dưới nồng độ đích thấp nhất 13%, như được xác định kết hợp với Fig.17. Công cụ 110 làm ví dụ cũng dự đoán số lần chảy máu trong một năm dựa trên khoảng thời gian nồng độ protein huyết tương trị liệu nằm dưới nồng độ đích thấp nhất. Trong ví dụ minh họa này, chỉ báo 1802 bao gồm đồ thị thể hiện rằng bệnh nhân theo lý thuyết sẽ không được bảo vệ trong thời gian 39 giờ trong một tuần, mà có thể dẫn đến việc chảy máu 2,3 lần trong một năm. Người bán hàng có thể sử dụng thông tin được trình bày trên Fig.17 và Fig.18 để trình bày cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe thấy rằng chế độ dùng liều ba ngày một lần làm giảm (hoặc loại bỏ) thời gian tại đó bệnh nhân không được bảo vệ do lợi ích của protein huyết tương trị liệu.

Lưu đồ về phương án sử dụng công cụ định liều thuốc làm ví dụ

Fig.19 và Fig.20 thể hiện lưu đồ minh họa quy trình 1900 làm ví dụ để xác định chế độ dùng liều cho bệnh nhân (hoặc bệnh nhân theo lý thuyết), theo phương án làm ví dụ của sáng chế. Quy trình 1900 làm ví dụ có thể được thực hiện bằng, ví dụ, máy chủ PK 108 và/hoặc công cụ định liều thuốc 110 được mô tả kết hợp với các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.18. Mặc dù quy trình 1900 được mô tả với việc tham khảo lưu đồ được minh họa trên Fig.19 và Fig.20, đánh giá được rằng nhiều phương pháp khác thực hiện chức năng liên quan đến quy trình 1900 có thể được sử dụng. Ví dụ, thứ tự của nhiều khối có thể được thay đổi, các khối này có thể được kết hợp với các khối khác, và nhiều khối được mô tả tùy ý.

Quy trình 1900 bắt đầu khi công cụ định liều thuốc 110 nhận chỉ báo rằng người dùng (ví dụ, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe, người bán hàng, bệnh nhân, v.v.) mong muốn xác định chế độ dùng liều (khối 1902). Chỉ báo này có thể trùng với việc vận hành công cụ định liều thuốc 110 trên thiết bị khách 112 và/hoặc truy cập công cụ định liều thuốc trên máy chủ PK 108. Đáp lại sự tiếp nhận yêu cầu về chế độ dùng, công cụ định liều thuốc cung cấp trình nhắc về thông tin của bệnh nhân (ví dụ, thể trọng, giới tính, độ tuổi, mức độ hoạt động, v.v.) (khối 1904). Thông tin về bệnh nhân có thể tương ứng với bệnh nhân thực tế hoặc theo lý thuyết.

Công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ cũng cung cấp trình nhắc cho việc điều trị protein huyết tương trị liệu trước đó cho bệnh nhân này (khối 1908). Theo các phương án khác, công cụ định liều thuốc 110 có thể truy cập thông tin điều trị trước đó từ cấu trúc dữ liệu được lưu trữ (ví dụ, cơ sở dữ liệu 116). Công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ truy cập và tinh chỉnh mô hình dược động học (ví dụ, mô hình dược động học 106) dựa trên lần điều trị và/hoặc các mẫu trước đó (khối 1910). Đánh giá được rằng thông tin điều trị trước đó có thể không có sẵn hoặc không được cung cấp cho công cụ định liều thuốc 110. Theo các phương án này, công cụ định liều thuốc 110 sử dụng mô hình dược động học 106 mà không thay đổi. Cũng đánh giá được rằng trong quy trình 1900 này mô hình dược động học 106 đã được tạo ra và được cung cấp cho máy chủ PK 108 và/hoặc công cụ 110. Trong các ví dụ khác, mô hình dược động học 106 có thể được tạo ra từ mẫu bệnh nhân 104 bất kỳ lúc nào trong và/hoặc trước các bước đã xác định trong các khối từ 1902 đến 1910).

Công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ sử dụng mô hình dược động học (được tinh chỉnh hoặc được thay đổi) và thông tin về bệnh nhân để xác định profin được động học (ước tính hoặc gần đúng) cho bệnh nhân này (khối 1912). Công cụ định liều thuốc 110 sau đó cung cấp trình nhắc về khoảng cách giữa các lần dùng liều và/hoặc nồng độ đích thấp nhất (khối 1914). Trong một số trường hợp, công cụ định liều 110 có thể sử dụng nồng độ đích thấp nhất mặc định (ví dụ, 1%) khi nồng độ đích thấp nhất này không được cung cấp hoặc không được xác định bởi người dùng. Công cụ định liều thuốc 110 tiếp theo xác định liều protein huyết tương trị liệu và ước tính nồng độ protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân trong khoảng thời gian xác định (khối 1916). Công cụ định liều thuốc 110 cung cấp cho người dùng chế độ dùng liều dưới dạng đồ thị bao gồm dùng liều và nồng độ đã xác định theo thời gian (khối 1918).

Sau khi cung cấp chế độ dùng, công cụ định liều thuốc 110 theo phương án minh họa xác định nếu người dùng chọn khoảng cách giữa các lần dùng liều khác nhau (khối 1920). Ví dụ, người dùng có thể chọn để xem xét khoảng cách dùng liều hai ngày một lần và ba ngày một lần. Nếu người dùng cung cấp khoảng cách giữa các lần dùng liều khác nhau, thì công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ trở về khối 1916 và xác định chế độ dùng liều mới dựa trên khoảng cách giữa các lần dùng liều được chọn.

Tuy nhiên, nếu người dùng không chọn khoảng cách giữa các lần dùng liều khác nhau, thì công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ xác định người dùng chọn một nồng độ đích thấp nhất khác (khối 1922) hay không. Nếu người dùng chọn nồng độ đích thấp nhất khác, thì công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ xác định khoảng thời gian trong đó nồng độ protein huyết tương trị liệu là nhỏ hơn mức nồng độ đích thấp nhất (khối 1924). Công cụ định liều thuốc 110 sau đó cung cấp cho người dùng chỉ báo dưới dạng đồ họa khoảng thời gian này (khối 1926). Công cụ định liều thuốc 110 tiếp theo xác định nếu người dùng chọn công cụ định liều 110 để xác định chế độ dùng liều dựa trên nồng độ đích thấp nhất mới được cung cấp (khối 1928). Nếu người dùng mong muốn chế độ dùng liều dựa trên nồng độ đích thấp nhất mới, thì quy trình 1900 làm ví dụ trở về khối 1916 và công cụ định liều thuốc 110 xác định chế độ mới.

Tuy nhiên, nếu người dùng không mong muốn xem xét chế độ dùng liều mới, thì công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ cung cấp trình nhắc để lưu trữ chế độ dùng liều hiện nay (khối 1930). Đáp lại sự lưu trữ chế độ dùng liều, quy trình 1900 làm ví dụ kết thúc. Theo cách khác, (ví dụ, khi được chọn bởi người dùng) quy trình 1900 làm ví dụ trở về khối 1902 để xác định chế độ dùng liều cho một bệnh nhân khác và/hoặc chế độ dùng liều cho cùng một bệnh nhân ở một lần thăm khám khác với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe.

Phương án về mức độ hoạt động của bệnh nhân làm ví dụ

Fig.21 và Fig.22 là sơ đồ thể hiện phương án làm ví dụ khi profin được động học ở bệnh nhân cụ thể đã hiệu chỉnh dựa trên mức độ hoạt động. Fig.21 thể hiện cấu trúc dữ liệu 2100 bao gồm chế độ dùng liều thông thường trong cột thứ nhất (tức là, điều trị dự phòng (IU)), mức độ hoạt động của bệnh nhân trong cột thứ hai, và điều chỉnh chế độ dùng liều trong cột thứ ba. Mỗi dòng trong cấu trúc dữ liệu 2100 tương ứng với ngày trong tuần.

Profin được động học ước tính hoặc gần đúng và chế độ dùng liều thông thường tương ứng được xác định cho bệnh nhân cụ thể (ví dụ, bệnh nhân bị bệnh ưa chảy máu A) bằng cách sử dụng quy trình được thảo luận ở trên kết hợp với các hình vẽ từ Fig.3 đến Fig.13. Trong phương án này, máy chủ PK 108 làm ví dụ trên Fig.1 được tạo cấu hình để điều chỉnh chế độ dùng liều thông thường dựa trên sự hoạt động của bệnh nhân. Việc điều chỉnh này bù đắp cho sự tăng nguy cơ chảy máu là kết quả của mức độ hoạt động tăng, làm tăng nhu cầu duy trì mức protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân ở trên ngưỡng cao hơn. Như nêu trên, lượng hoặc nồng độ của protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân phụ thuộc vào sự chuyển hóa của bệnh nhân.

Để bù đắp cho việc gia tăng tạm thời các rủi ro, máy chủ PK 108 làm ví dụ có thể nhắc bệnh nhân hoặc nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe lịch trình hoạt động hằng tuần. Trong các trường hợp khác, máy chủ PK 108 có thể nhận lịch trình thông qua lịch điện tử hoặc nhật ký hoạt động được quản lý bởi bệnh nhân. Theo phương án này, các hoạt động được phân loại theo cường độ sao cho hoạt động cường độ thấp được tách ra khỏi các hoạt động cường độ cao hơn tương đối. Cường độ cũng có thể được dựa trên khoảng thời gian hoạt động. Máy chủ PK 108 có thể bao gồm cấu trúc dữ liệu liên quan đến các hoạt động khác nhau với mức cường độ tương ứng (với sự điều chỉnh được thực hiện trong khoảng thời gian này).

Máy chủ PK 108 làm ví dụ sử dụng các hoạt động và cường độ liên quan để điều chỉnh profin được động học bình thường của bệnh nhân để xác định profin được động học được thay đổi dựa trên khoảng thời gian có nguy cơ chảy máu tăng tạm thời. Máy chủ PK 108 sau đó so sánh profin được động học được thay đổi để xác định nếu có khoảng thời gian trong đó nồng độ protein huyết tương trị liệu tính toán nồng độ nằm dưới nồng độ đích thấp nhất. Nếu khoảng thời gian được xác định trong đó nồng độ nằm dưới nồng độ đích thấp nhất, máy chủ PK 108 xác định khi nào và bao nhiêu liều của protein huyết tương trị liệu được cung cấp thêm cho bệnh nhân. Trong các trường hợp khác, máy chủ PK 108 và/hoặc công cụ 110 có thể sử dụng mô hình được động học 106 bao gồm các bệnh nhân mẫu với lối sống hoạt động tương tự như bệnh nhân đang được chăm sóc.

Trong các ví dụ trên Fig.21 và Fig.22, máy chủ PK 108 xác định rằng hoạt động được lên kế hoạch cho thứ hai (ví dụ, đạp xe leo núi) là khá mạnh, làm tăng nhu cầu giữ nồng độ của protein huyết tương trị liệu ở trên mức nồng độ đích thấp nhất (ví dụ,

3%). Do đó, máy chủ PK 108 xác định rằng liều bổ sung thêm là 1000 IU được dùng cho bệnh nhân vào thứ hai sao cho nồng độ của protein huyết tương trị liệu không nằm dưới 3%.

Fig.22 thể hiện đồ thị 2200 của profin được động học được thay đổi dựa trên sự thay đổi tạm thời về nguy cơ chảy máu liên quan đến hoạt động. Đồ thị 2200 này thể hiện rằng trước thứ ba đầu tiên (trước khi liều bổ sung được sử dụng), nồng độ của protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân nằm dưới 3%. Đồ thị 2200 cũng thể hiện rằng trước thứ ba thứ hai, 1000 IU được cung cấp cho bệnh nhân vào thứ hai. Liều bổ sung này khiến cho nồng độ của protein huyết tương trị liệu vẫn ở trên nồng độ đích thấp nhất 3%. Theo cách này, máy chủ PK 108 làm ví dụ làm giảm cơ hội chảy máu đối với bệnh nhân tương đối hoạt động.

Phương án so sánh protein huyết tương trị liệu

Bộ tạo mô hình 102, máy chủ PK 108, và công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ được mô tả kết hợp với việc xác định chế độ dùng liều cho một loại protein huyết tương trị liệu cụ thể. Tuy nhiên, trong một số ví dụ, bộ tạo mô hình 102 có thể tạo ra mô hình được động học cho nhiều loại hoặc nhãn hàng protein huyết tương trị liệu. Điều này cho phép, ví dụ, người dùng (ví dụ, người bán hàng) so sánh nồng độ của protein huyết tương trị liệu khác nhau như thế nào với cùng một bệnh nhân với khoảng cách giữa các lần dùng liều giống nhau hoặc khác nhau.

Ví dụ, người dùng có thể cung cấp thông tin về bệnh nhân cho công cụ 110. Thông tin về bệnh nhân được kết hợp bởi công cụ 110 vào trong mô hình được động học thứ nhất đối với nhãn hàng protein huyết tương trị liệu thứ nhất và mô hình được động học thứ hai với nhãn hàng protein huyết tương trị liệu thứ hai. Người dùng sau đó có thể nhập vào công cụ 110 chế độ dùng liều được kê đơn cho protein huyết tương trị liệu thứ nhất và chế độ dùng liều được kê đơn cho protein huyết tương trị liệu thứ hai, mà khiến cho công cụ 110 hiển thị đồng thời trong giao diện người dùng nồng độ của protein huyết tương trị liệu thứ nhất và protein huyết tương trị liệu thứ hai trong một khoảng thời gian cho bệnh nhân này. Công cụ 110 làm ví dụ cũng có thể cho phép thay đổi khoảng cách giữa các lần dùng liều và/hoặc liều (đến mức được cho phép hoặc được khuyến nghị bởi nhà sản xuất protein huyết tương trị liệu) để cho biết sự thay đổi ảnh hưởng như thế nào đến nồng độ.

Cụ thể, người dùng có thể sử dụng công cụ 110 để cho thấy rằng nhãn hàng protein huyết tương trị liệu thứ nhất có thể được cung cấp ở khoảng cách dùng liều ba ngày một lần với liều là 2600 IU trong khi vẫn duy trì trên nồng độ đích thấp nhất là 3% giữa các liều. Khi so sánh, công cụ 110 thể hiện nhãn hàng protein huyết tương trị liệu thứ hai phải được cung cấp hai ngày một lần với liều là 2000 IU để duy trì trên cùng nồng độ đích thấp nhất là 3%. Trong trường hợp này, nhãn hàng protein huyết tương trị liệu thứ nhất có thể là phương án thay thế tốt hơn để dùng cho bệnh nhân để làm giảm số lần truyền được yêu cầu trong mỗi tuần trong khi vẫn giữ cho bệnh nhân an toàn không bị chảy máu.

Phương án về điều trị

Như nêu trên, công cụ định liều thuốc 110 làm ví dụ và/hoặc máy chủ PK 108 xác định lượng protein huyết tương trị liệu (ví dụ, yếu tố đông máu VIII) để dùng cho bệnh nhân. Để dùng protein huyết tương trị liệu cho bệnh nhân, theo một khía cạnh, protein huyết tương trị liệu bao gồm một hoặc nhiều chất mang được dùng. Các cụm từ được chấp nhận về mặt "dược lý" hoặc "dược lý học" được dùng để chỉ thực thể phân tử và hợp phần ổn định, ức chế sự phân hủy protein như kết tụ và sản phẩm phân tách, và ngoài ra, không gây dị ứng, hoặc các phản ứng bất lợi khác khi được dùng bằng cách sử dụng các đường dùng đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. "Chất mang được dùng" bao gồm bất kỳ và tất cả dung môi, môi trường phân tán, lớp phủ, chất diệt khuẩn và diệt nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm sự hấp thụ có tác dụng lâm sàng và các chất tương tự.

Dược phẩm được dùng qua đường miệng, khu trú, qua da, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xịt thuốc xông, âm đạo, trực tràng, hoặc bằng cách tiêm trong sọ. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ, trong bể chứa, hoặc kỹ thuật truyền. Việc dùng bằng cách trong tiêm trong tĩnh mạch, trong da, trong cơ, trong vú, trong phúc mạc, trong vỏ, sau cầu não, trong phổi và hoặc phẫu thuật cấy ghép ở vị trí cụ thể cũng được bao gồm. Thông thường, hợp phần chủ yếu không chứa chất gây sốt, cũng như các tạp chất khác mà có thể có hại cho người nhận.

Việc dùng protein huyết tương trị liệu một hay nhiều lần được thực hiện với các mức liều và mô hình được chọn bởi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Như

được thảo luận, chế độ liều cho protein huyết tương trị liệu được dựa trên các đặc điểm khác nhau của bệnh nhân bao gồm độ tuổi, giới tính, thể trọng, tình trạng bệnh, mức độ hoạt động, khẩu phần ăn, v.v. Chế độ dùng liều cũng có thể dựa trên loại bệnh được điều trị, sự nghiêm trọng và diễn biến của bệnh, protein huyết tương trị liệu được dùng cho mục đích ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hay không, liệu pháp trước đó, lịch sử lâm sàng của bệnh nhân và đáp ứng với protein huyết tương trị liệu, và chủ ý của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Chỉ nhằm mục đích ví dụ, liều điển hình của protein huyết tương trị liệu yếu tố đông máu FVIII tái tổ hợp là xấp xỉ 30 IU/kg đến 50 IU/kg.

Theo một phương án, protein huyết tương trị liệu yếu tố đông máu FVIII có thể được dùng bằng cách ban đầu tiêm nhanh một liều thuốc sau đó truyền liên tục để duy trì nồng độ tuần hoàn có tác dụng điều trị bệnh của protein huyết tương trị liệu. Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng như liều dùng một lần. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ dễ dàng tối ưu hóa liều hữu hiệu và chế độ dùng như được xác định bởi thực hành y tế tốt và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân cụ thể kết hợp với kết quả được cung cấp bởi công cụ 110 làm ví dụ. Tần suất dùng liều có thể phụ thuộc vào các thông số dược động lực của chất và đường dùng. Chế độ liều cuối cùng được xác định bởi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe, xem xét các yếu tố khác gây thay đổi tác động của thuốc, ví dụ hoạt tính đặc hiệu của thuốc, sự nghiêm trọng của sự tổn hại và các đáp ứng của bệnh nhân, độ tuổi, tình trạng, thể trọng, giới tính, và khẩu phần ăn của bệnh nhân, sự nghiêm trọng của việc lây nhiễm, thời gian dùng và các yếu tố lâm sàng khác.

Tốt hơn là liều hữu hiệu của protein huyết tương trị liệu là 15-85 IU/kg (15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, hoặc 85 IU/kg) và khoảng cách giữa các lần dùng liều là một lần trong mỗi 1-5, 2-5, 3-5, 3-6, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 hoặc nhiều hơn 8 ngày, hoặc ba lần một tuần, hoặc không nhiều hơn ba lần một tuần. Liều điều trị bệnh bổ sung có thể được sử dụng là khoảng 10 đến khoảng 150 IU/kg, tốt hơn là, khoảng 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150 IU/kg, và tốt hơn là, khoảng 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, hoặc 150 IU/kg. Liều này nên đủ cao để có tác dụng, nhưng không nên quá cao để tránh các tác dụng

bất lợi nghiêm trọng. Cửa sổ điều trị bệnh này là khác nhau với mỗi bệnh nhân, môi trường cụ thể và yếu tố di truyền.

Mối quan hệ giữa bệnh nhân và các biến số liên quan đến việc điều trị bao gồm Cmax trung bình, thời gian dưới nồng độ đích thấp nhất, và thời gian sử dụng trên ngưỡng xác định, ví dụ, 5%, 10%, 20%, 30% và 40% nồng độ protein huyết tương trị liệu ở bệnh nhân, và nguy cơ chảy máu khi điều trị dự phòng là các chỉ số mà có thể được sử dụng để tối ưu hóa chế độ dùng liều. Theo cách này, chế độ dùng liều được cá nhân hóa với các khoảng FVIII không gây chảy máu, có hiệu quả cầm máu, và có hiệu quả phòng bệnh được tăng lên được tạo ra và được bổ sung. Theo các phương án khác, tỷ lệ chảy máu hằng năm (“ABR”) giảm xuống ít nhất là 50, 60, 70, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 hoặc 99% khi, ví dụ, chế độ dùng liều được điều khiển bởi PK như được mô tả ở trên được theo dõi khi được so sánh với chế độ dùng liều theo yêu cầu.

Thời gian tăng với nồng độ protein huyết tương trị liệu dưới 1 IU dL⁽⁻¹⁾ liên quan đến cả sự xuất huyết và chứng tụ máu khớp được tăng lên ở bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu nghiêm trọng A được điều trị bằng chế độ điều trị dự phòng thường xuyên. Mức nồng độ đích thấp nhất ở $\geq 1\%$ ở trên đường cơ sở sử dụng việc dùng liều được điều khiển bởi PK ở khoảng cách giữa các lần dùng liều là 72 giờ đã được chứng tỏ là phương pháp điều trị hiệu quả. Trong khi sự hướng đích nồng độ FVIII thấp nhất ở mức $>1\%$ trên đường cơ sở thường có hiệu quả, thì mình phương pháp này có thể không thích hợp cho tất cả bệnh nhân, đặc biệt là các bệnh nhân có lịch sử ABR cao gần đây khi điều trị bệnh theo yêu cầu. Các bệnh nhân này có thể cần chế độ dùng liều thay thế bao gồm liều cao hơn và/hoặc khoảng cách giữa các lần dùng liều ngắn hơn để nồng độ protein huyết tương trị liệu đạt được nồng độ thấp nhất cao hơn và/hoặc đỉnh thường xuyên hơn.

Theo một phương án, bệnh nhân sử dụng chế độ dùng liều được điều khiển bởi PK có ABR trung bình bằng 2,0 (trong khoảng từ 0-17,1) có ABR giảm 96% từ việc điều trị bệnh theo yêu cầu. Thời gian bán thải protein huyết tương trị liệu FVIII cụ thể (trung vị: 11,7 giờ; trong khoảng: 7,3-30,7; IQR: 10,1-13,6; 5%-95% phân vị: 7,7-21,4), và vì thế, liều/truyền protein huyết tương trị liệu FVIII (trung vị 41,3 (IU/kg), trong khoảng 18,9-84,9) thay đổi lớn trong các nhóm nghiên cứu. Điều này cho phép kiểm tra vai trò của các biến số liên quan đến việc điều trị và bệnh nhân khác nồng độ

thấp nhất của protein huyết tương trị liệu FVIII trong việc đạt được ABR thấp ở bệnh nhân sử dụng chế độ dùng liều được cá nhân hóa.

Dữ liệu từ bệnh nhân được kê đơn dùng liều được điều khiển bởi PK cụ thể ba ngày một lần (n=34) được kiểm tra. Cmax trung bình cho các bệnh nhân này được ước tính bằng cách sử dụng các giá trị IVR cụ thể cho mỗi bệnh nhân và liều trung bình của họ trong mỗi lần truyền dự phòng. Nồng độ protein huyết tương trị liệu và thời gian sử dụng trên mức protein huyết tương trị liệu FVIII là 5%, 10%, 20%, 30%, hoặc 40% (tức là, nằm trong khoảng không chảy máu, có hiệu quả cầm máu) ở mỗi bệnh nhân được ngoại suy bằng cách sử dụng các thông số từ các profin PK riêng lẻ và hồ sơ truyền thực tế. Mô hình hồi quy đa biến nhị thức âm được sử dụng để phân tích với độ tuổi và BMI là các đồng tham số.

Ước tính Cmax trung bình nằm trong khoảng từ 24,3% đến 167,5% (trung vị 70,9%) ở bệnh nhân khi dùng liều được điều khiển bởi PK với lịch trình truyền ba ngày một lần. Như được thể hiện trong đồ thị 2300 trên Fig.23, mối quan hệ có ý nghĩa giữa Cmax thấp và nguy cơ chảy máu tăng được quan sát. Fig.24 bao gồm bảng 2400 thể hiện Cmax trung bình và nguy cơ chảy máu. Thời gian sử dụng trên 20% nồng độ protein huyết tương trị liệu FVIII (chỉ chảy máu khớp), thời gian sử dụng trên 30% nồng độ protein huyết tương trị liệu FVIII, và thời gian sử dụng trên 40% nồng độ protein huyết tương trị liệu thể hiện mối quan hệ có ý nghĩa với ABR thấp. Fig.25 thể hiện đồ thị 2500 là % tổng thời gian sử dụng trên 30% nồng độ protein huyết tương trị liệu FVIII liên quan đến nguy cơ chảy máu. Fig.26 là bảng 2600 thể hiện thời gian sử dụng trong khoảng không chảy máu liên quan đến nguy cơ chảy máu.

Mối quan hệ có ý nghĩa tương tự được tìm thấy trong tất cả các biến số về nồng độ protein huyết tương trị liệu được kiểm tra (ví dụ, trên 5%, 10%, và 20%). Tuy nhiên, biến số hệ số giảm xuống với nồng độ protein huyết tương trị liệu trung bình tăng lên trong thời gian một tuần. Fig.27 bao gồm sơ đồ của đồ thị 2700 gồm các nồng độ protein huyết tương trị liệu trung bình trong khoảng thời gian một tuần ("AUC") liên quan đến tỷ lệ chảy máu trong thời gian một năm. Fig.28 bao gồm bảng 2800 thể hiện nồng độ protein huyết tương trị liệu trung bình trong khoảng thời gian một tuần liên quan đến nguy cơ chảy máu của bệnh nhân. Như được thể hiện trên Fig.29, Cmax trung bình, thời gian sử dụng trên % và các biến số AUC hằng tuần đều tương quan chặt chẽ với nhau.

Việc giảm ABR đáng kể trong quá trình điều trị dự phòng được quan sát ở mỗi bệnh nhân. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân với ABR cao hơn trong khi điều trị dự phòng dường như đã có số lần chảy máu nhiều hơn trong suốt khoảng thời gian theo yêu cầu trước đó và có % giảm ABR thấp hơn khi điều trị dự phòng, như được thể hiện trong đồ thị 3000 trên Fig.30. Kết quả này chứng tỏ mối quan hệ giữa giá trị Cmax cao hơn và/hoặc thời gian sử dụng trong “hiệu quả cầm máu”, khoảng FVIII không chảy máu và hiệu quả dự phòng tốt hơn ở bệnh nhân khi dùng liều được điều khiển bởi PK ba ngày một lần. Ngược lại, thời gian sử dụng tăng trong khoảng protein huyết tương trị liệu FVIII thấp làm tăng nguy cơ chảy máu. Trong khi sự hướng đích nồng độ protein huyết tương trị liệu FVIII thấp nhất ở mức $>1\%$ trên đường cơ sở thường có hiệu quả, thì minh phương pháp này có thể không thích hợp cho tất cả bệnh nhân, đặc biệt là các bệnh nhân có lịch sử ABR gần đây cao khi điều trị bệnh theo yêu cầu. Bệnh nhân này có thể cần chế độ dùng liều thay thế bao gồm liều cao hơn và/hoặc khoảng cách giữa các lần dùng liều ngắn hơn để đạt được nồng độ thấp nhất cao hơn và/hoặc đỉnh thường xuyên hơn.

Bộ xử lý

Sơ đồ khối chi tiết về các hệ thống điện của thiết bị tính toán làm ví dụ (ví dụ, bộ tạo mô hình 102, máy chủ PK 108, và/hoặc thiết bị khách 112) được minh họa trên Fig.31. Trong ví dụ này, thiết bị 102, 108, và/hoặc 112 bao gồm bộ phận chính 3102, tốt hơn là bao gồm một hoặc nhiều bộ xử lý 3104 được kết nối truyền thông bởi bus địa chỉ/dữ liệu 3106 với một hoặc nhiều bộ nhớ 3108, hệ mạch máy tính khác 3110, và một hoặc nhiều mạch giao diện 3112. Bộ xử lý 3104 có thể là bộ xử lý thích hợp bất kỳ, như bộ vi xử lý từ họ bộ vi xử lý INTEL PENTIUM® hoặc CORE™. Bộ nhớ 3108 tốt hơn là bao gồm bộ nhớ khả biến và bộ nhớ không khả biến. Tốt hơn là, bộ nhớ 3108 lưu trữ chương trình phần mềm tương tác với các thiết bị khác trong môi trường 100, như được mô tả ở trên. Chương trình này có thể được thực hiện bởi bộ xử lý 3104 theo cách thích hợp bất kỳ. Theo một phương án làm ví dụ, bộ nhớ 3108 có thể là một phần của “đám mây” sao cho điện toán đám mây có thể được sử dụng bởi thiết bị 102, 108, và/hoặc 112. Bộ nhớ 3108 cũng có thể lưu trữ dữ liệu số biểu thị tài liệu, các tệp tin, các chương trình, trang web, mẫu bệnh nhân, mô hình dược động học, profin dược động học ở bệnh nhân, v.v. được lấy ra từ (hoặc được tải qua) thiết bị 102, 108, và/hoặc 112.

Bộ nhớ 3108 làm ví dụ lưu trữ lệnh phần mềm 3123, mẫu bệnh nhân/mô hình được động học 3124, giao diện ứng dụng 3126, tính năng giao diện người dùng, quyền hạn, giao thức, mã xác định, thông tin nội dung, thông tin đăng ký, thông tin sự kiện, và/hoặc cấu hình. Bộ nhớ 3108 cũng có thể lưu trữ mạng hoặc tính năng giao diện hệ thống, quyền hạn, giao thức, cấu hình, và/hoặc thông tin ưu tiên 3128 để sử dụng bằng các thiết bị 102, 108, và/hoặc 112. Các tác giả sáng chế đánh giá được rằng nhiều trường dữ liệu và bản ghi khác có thể được lưu trữ trong bộ nhớ 3108 để tạo điều kiện thuận lợi cho việc thực hiện các phương pháp và thiết bị được mô tả trong bản mô tả này. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đánh giá được rằng loại cấu trúc dữ liệu thích hợp bất kỳ (ví dụ, cấu trúc dữ liệu tập tin phẳng, cơ sở dữ liệu quan hệ, cấu trúc dữ liệu dạng cây, v.v.) có thể được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc thực hiện các phương pháp và thiết bị được mô tả trong bản mô tả này.

Mạch giao diện 3112 có thể được thực hiện bằng cách sử dụng tiêu chuẩn giao diện thích hợp, như giao diện Ethernet và/hoặc giao diện bus nối tiếp đa năng (universal serial bus - USB). Một hoặc nhiều thiết bị đầu vào 3114 có thể được kết nối với mạch giao diện 3112 để nhập dữ liệu và câu lệnh vào trong bộ phận chính 3102. Ví dụ, thiết bị đầu vào 3114 có thể là bàn phím, chuột, màn hình cảm ứng, bàn rê chuột, bi xoay, vùng điều khiển con trỏ, cảm biến ảnh, nhận dạng ký tự, bộ quét mã vạch, micro, và/hoặc hệ thống nhận diện lời nói hoặc giọng nói.

Một hoặc nhiều màn hình, máy in, loa, và/hoặc thiết bị đầu ra khác 3116 cũng có thể được kết nối với bộ phận chính 3102 thông qua mạch giao diện 3112. Màn hình có thể là ống tia catot (CRT), màn hình tinh thể lỏng (LCD), hoặc loại màn hình bất kỳ khác. Màn hình này tạo ra màn hình hiển thị được tạo ra trong suốt thời gian vận hành thiết bị 102, 108, và/hoặc 112. Ví dụ, màn hình có thể cung cấp giao diện người dùng và có thể hiển thị một hoặc nhiều trang web được nhận từ thiết bị 102, 108, và/hoặc 112. Giao diện người dùng có thể bao gồm trình nhắc người nhập từ người dùng của thiết bị 102, 108, và/hoặc 112 bao gồm đường nối, nút, tab, hộp đánh dấu, hình nhỏ, các trường nhập văn bản, hộp thả xuống, v.v., và có thể cung cấp các kết quả đầu ra khác nhau để đáp lại dữ liệu đầu vào của người dùng, như văn bản, hình ảnh tĩnh, video, âm thanh, và hoạt ảnh.

Một hoặc nhiều thiết bị lưu trữ 3118 cũng có thể được kết nối với bộ phận chính 3102 thông qua mạch giao diện 3112. Ví dụ, ổ cứng, đĩa CD, đĩa DVD, và/hoặc

thiết bị lưu trữ khác có thể được kết nối với bộ phận chính 3102. Thiết bị lưu trữ 3118 có thể lưu trữ loại dữ liệu bất kỳ, như thiết bị nhận dạng, mã xác định, thông tin đăng ký, mẫu bệnh nhân, thông tin của bệnh nhân, mô hình được động học, profin được động học ở bệnh nhân, chế độ điều trị, dữ liệu thống kê, dữ liệu bảo mật, v.v., mà có thể được sử dụng bởi các thiết bị 102, 108, và/hoặc 112.

Các thiết bị tính toán 102, 108, và/hoặc 112 cũng có thể trao đổi dữ liệu với thiết bị mạng khác 3120 thông qua việc kết nối mạng 3121 (ví dụ, Internet) hoặc bộ thu phát không dây 3122 được kết nối mạng 3121. Thiết bị mạng 3120 có thể bao gồm một hoặc nhiều máy chủ, mà có thể được sử dụng để lưu trữ loại dữ liệu nhất định, và cụ thể là khối lượng lớn dữ liệu có thể được lưu trữ trong một hoặc nhiều kho lưu trữ dữ liệu. Máy chủ có thể xử lý hoặc quản lý loại dữ liệu bất kỳ bao gồm các cơ sở dữ liệu, các chương trình, các tệp tin, các thư viện, thiết bị nhận dạng, mã xác định, thông tin đăng ký, thông tin nội dung, mẫu bệnh nhân, thông tin của bệnh nhân, mô hình được động học, profin được động học ở bệnh nhân, chế độ điều trị, dữ liệu thống kê, dữ liệu bảo mật, v.v. Máy chủ có thể lưu trữ hoặc vận hành các ứng dụng khác nhau liên quan đến việc nhận, truyền, xử lý, và lưu trữ khối lượng lớn dữ liệu. Đánh giá được rằng các cấu hình khác nhau của một hoặc nhiều máy chủ có thể được sử dụng để hỗ trợ, duy trì, hoặc thực hiện thiết bị 102, 108, và/hoặc 112 của môi trường 100. Ví dụ, máy chủ có thể được vận hành bởi các thực thể khác nhau, bao gồm nhà điều hành của máy chủ PK 108, hệ thống bệnh viện, bệnh nhân, nhà sản xuất thuốc, nhà cung cấp dịch vụ, v.v. Tương tự, các dữ liệu nhất định có thể được lưu trữ trong một trong các thiết bị 102, 108, và/hoặc 112 cũng được lưu trữ trên máy chủ, tạm thời hoặc vĩnh viễn, ví dụ trong bộ nhớ 3108 hoặc thiết bị lưu trữ 3118. Sự kết nối mạng có thể là loại kết nối mạng bất kỳ, như kết nối Ethernet, đường thuê bao số (DSL), đường dây điện thoại, cáp đồng trục, kết nối không dây, v.v.

Việc truy cập vào thiết bị 102, 108, và/hoặc 112 có thể được kiểm soát bằng phần mềm bảo mật hoặc các biện pháp an ninh thích hợp. Sự truy cập của khách hàng bên thứ ba là cá nhân hoặc người tiêu dùng có thể được xác định bằng thiết bị 102, 108, và/hoặc 112 và giới hạn ở dữ liệu và/hoặc hoạt động nhất định. Do đó, người dùng của môi trường 100 có thể cần đăng ký một hoặc nhiều thiết bị tính toán 102, 108, và/hoặc 112.

Các tác giả sáng chế đánh giá được rằng tất cả các phương pháp và quy trình đã bộc lộ được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng một hoặc nhiều các chương trình hoặc linh kiện máy tính. Các linh kiện này có thể được cung cấp như một chuỗi các lệnh máy tính trên vật ghi đọc được bằng máy tính thông thường bất kỳ, bao gồm RAM, ROM, bộ nhớ chớp, đĩa từ hoặc đĩa quang, bộ nhớ quang, hoặc vật ghi lưu trữ khác. Các lệnh có thể được tạo cấu hình để được thực hiện bởi bộ xử lý, mà khi thực hiện các chuỗi lệnh máy tính thực hiện hoặc tạo điều kiện thuận lợi cho việc thực hiện tất cả hoặc một phần các phương pháp và quy trình đã bộc lộ.

Nên hiểu rằng các thay đổi và cải biến khác nhau với các phương án làm ví dụ được mô tả trong bản mô tả này sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các thay đổi và cải biến này được thực hiện mà không nằm ngoài mục đích và phạm vi của các đối tượng của sáng chế và không làm giảm các ưu điểm dự định của nó. Do đó, dự định rằng các thay đổi và cải biến này được bao hàm trong phân yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hệ thống cung cấp chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu, trong đó hệ thống này bao gồm:

bộ tạo mô hình được tạo cấu hình để xác định mô hình được động học quần thể Bayes có độ thanh thải protein huyết tương trị liệu và sự phân bố thể tích protein huyết tương trị liệu đối với quần thể của bệnh nhân được lấy mẫu bằng cách kết hợp các mẫu lấy từ các bệnh nhân riêng rẽ thành một hoặc nhiều profin bệnh nhân và phân nhóm các profin này theo độ tuổi, thể trọng và mức độ hoạt động khác nhau, trong đó một hoặc nhiều profin bệnh nhân dựa trên ít nhất một thông số trong số độ tuổi hoặc thể trọng của bệnh nhân;

máy chủ được động học được tạo cấu hình để:

thu độ thanh thải protein huyết thanh và thể tích phân bố của dữ liệu protein huyết thanh trị liệu đối với bệnh nhân, dữ liệu này được xác định từ mẫu bệnh nhân thu được sau khi truyền cho bệnh nhân protein huyết thanh trị liệu;

xác định profin được động học cụ thể của bệnh nhân bằng cách chọn mô hình được động học quần thể Bayes đã phân nhóm có độ thanh thải protein huyết tương trị liệu được xác định bằng bộ tạo mô hình dựa trên độ tuổi, thể trọng và mức độ hoạt động cụ thể của bệnh nhân, điều chỉnh mô hình được động học quần thể bằng cách sử dụng các đặc điểm cụ thể của bệnh nhân có độ thanh thải protein huyết thanh và thể tích phân bố của dữ liệu protein huyết thanh trị liệu đối với bệnh nhân này; và

xác định chế độ dùng liều protein huyết thanh trị liệu thứ nhất bằng cách sử dụng profin được động học cụ thể của bệnh nhân.

2. Hệ thống theo điểm 1, trong đó máy chủ được động học còn được tạo cấu hình để:

xác định chế độ dùng liều protein huyết thanh trị liệu thứ hai bằng cách sử dụng profin được động học cụ thể của bệnh nhân đã được điều chỉnh; và

truyền chế độ dùng liều protein huyết thanh trị liệu thứ hai đến công cụ định liều thuốc.

3. Hệ thống theo điểm 1, trong đó máy chủ được tạo cấu hình để thay đổi profin được động học cụ thể của bệnh nhân bằng cách tính phương sai hằng ngày, hằng tuần và hằng tháng đối với sự chuyển hóa của bệnh nhân cụ thể.
4. Hệ thống theo điểm 1, trong đó công cụ định liều thuốc được tạo cấu hình để thu thập mức độ hoạt động của bệnh nhân cụ thể sao cho máy chủ thay đổi profin được động học cụ thể của bệnh nhân dựa trên mức độ hoạt động.
5. Hệ thống theo điểm 4, trong đó hệ thống này còn bao gồm cấu trúc dữ liệu thứ nhất, cấu trúc dữ liệu thứ nhất này được tạo cấu hình để cho phép điều chỉnh chế độ dùng liều thứ nhất hằng ngày bằng cách liên kết chế độ dùng liều thứ nhất với mức độ hoạt động của bệnh nhân cụ thể trong các ngày cụ thể của tuần.
6. Hệ thống theo điểm 4, trong đó công cụ định liều thuốc còn được tạo cấu hình để thu thập lịch trình hoạt động hằng tuần của bệnh nhân cụ thể thông qua giao diện điện tử đến ít nhất một trong số lịch điện tử hoặc nhật ký hoạt động của bệnh nhân.
7. Hệ thống theo điểm 6, trong đó hệ thống này còn bao gồm cấu trúc dữ liệu thứ hai được tạo cấu hình để liên kết các hoạt động khác nhau với mức cường độ tương ứng.
8. Hệ thống theo điểm 7, trong đó cấu trúc dữ liệu thứ hai còn được tạo cấu hình để điều chỉnh mức cường độ tương ứng của hoạt động dựa trên thời gian hoạt động.
9. Hệ thống theo điểm 6, trong đó cấu trúc dữ liệu thứ hai còn được tạo cấu hình để phân loại hoạt động bằng cường độ sao cho hoạt động cường độ thấp hơn được tách ra khỏi các hoạt động có cường độ tương đối lớn hơn trong bộ nhớ.
10. Hệ thống theo điểm 3, trong đó máy chủ được động học còn được tạo cấu hình để xác định thời điểm và nồng độ liều dư của protein huyết thanh trị liệu để bổ sung sự truyền dự phòng được xác định bởi chế độ dùng liều thứ nhất bằng cách so sánh profin được động học cụ thể của bệnh nhân với profin được động học cụ thể của bệnh nhân đã được điều chỉnh, trong đó việc so sánh này bao gồm việc xác định khoảng thời gian trong đó nồng độ protein huyết thanh trị liệu xuống dưới nồng độ đích thấp nhất.
11. Phương pháp cung cấp chế độ dùng liều protein huyết tương trị liệu bao gồm các bước:

xác định, thông qua bộ xử lý, mô hình được động học quần thể Bayes có độ thanh thải protein huyết tương trị liệu và sự phân bố thể tích protein huyết tương trị

liệu đối với quần thể của bệnh nhân được lấy mẫu bằng cách kết hợp các mẫu lấy từ các bệnh nhân riêng rẽ thành một hoặc nhiều profin bệnh nhân và phân nhóm các profin này theo độ tuổi, thể trọng và mức độ hoạt động khác nhau, trong đó một hoặc nhiều profin bệnh nhân dựa trên ít nhất một thông số trong số độ tuổi hoặc thể trọng của bệnh nhân;

xác định, thông qua bộ xử lý, profin được động học cụ thể của bệnh nhân bằng cách chọn mô hình được động học quần thể Bayes đã phân nhóm có độ thanh thải protein huyết tương trị liệu được xác định bằng bộ tạo mô hình dựa trên độ tuổi, thể trọng và mức độ hoạt động cụ thể của bệnh nhân, điều chỉnh mô hình được động học quần thể bằng cách sử dụng các đặc điểm cụ thể của bệnh nhân có độ thanh thải protein huyết thanh và thể tích phân bố của dữ liệu protein huyết thanh trị liệu đối với bệnh nhân này bằng cách phân tích mẫu máu của bệnh nhân cụ thể bằng cách sử dụng thiết bị phân tích máu; và

xác định, thông qua bộ xử lý, chế độ dùng liều protein huyết thanh trị liệu thứ nhất bằng cách sử dụng profin được động học cụ thể của bệnh nhân.

12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó phương pháp này còn bao gồm các bước:

xác định, thông qua bộ xử lý, chế độ dùng liều protein huyết thanh trị liệu thứ hai bằng cách sử dụng profin được động học cụ thể của bệnh nhân đã được điều chỉnh; và

truyền, thông qua bộ xử lý, chế độ dùng liều protein huyết thanh trị liệu thứ hai đến công cụ định liều thuốc.

13. Phương pháp theo điểm 11, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước thay đổi, thông qua bộ xử lý, profin được động học cụ thể của bệnh nhân bằng cách tính phương sai hằng ngày, hằng tuần và hằng tháng đối với sự chuyển hóa của bệnh nhân cụ thể.

14. Phương pháp theo điểm 11, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước thu thập, thông qua công cụ định liều thuốc, mức độ hoạt động của bệnh nhân cụ thể và thay đổi profin được động học cụ thể của bệnh nhân dựa trên mức độ hoạt động.

15. Phương pháp theo điểm 14, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước cho phép, thông qua bộ xử lý, điều chỉnh chế độ dùng liều thứ nhất hằng ngày bằng cách

liên kết chế độ dùng liều thứ nhất với mức độ hoạt động của bệnh nhân cụ thể trong các ngày cụ thể của tuần trong cấu trúc dữ liệu thứ nhất.

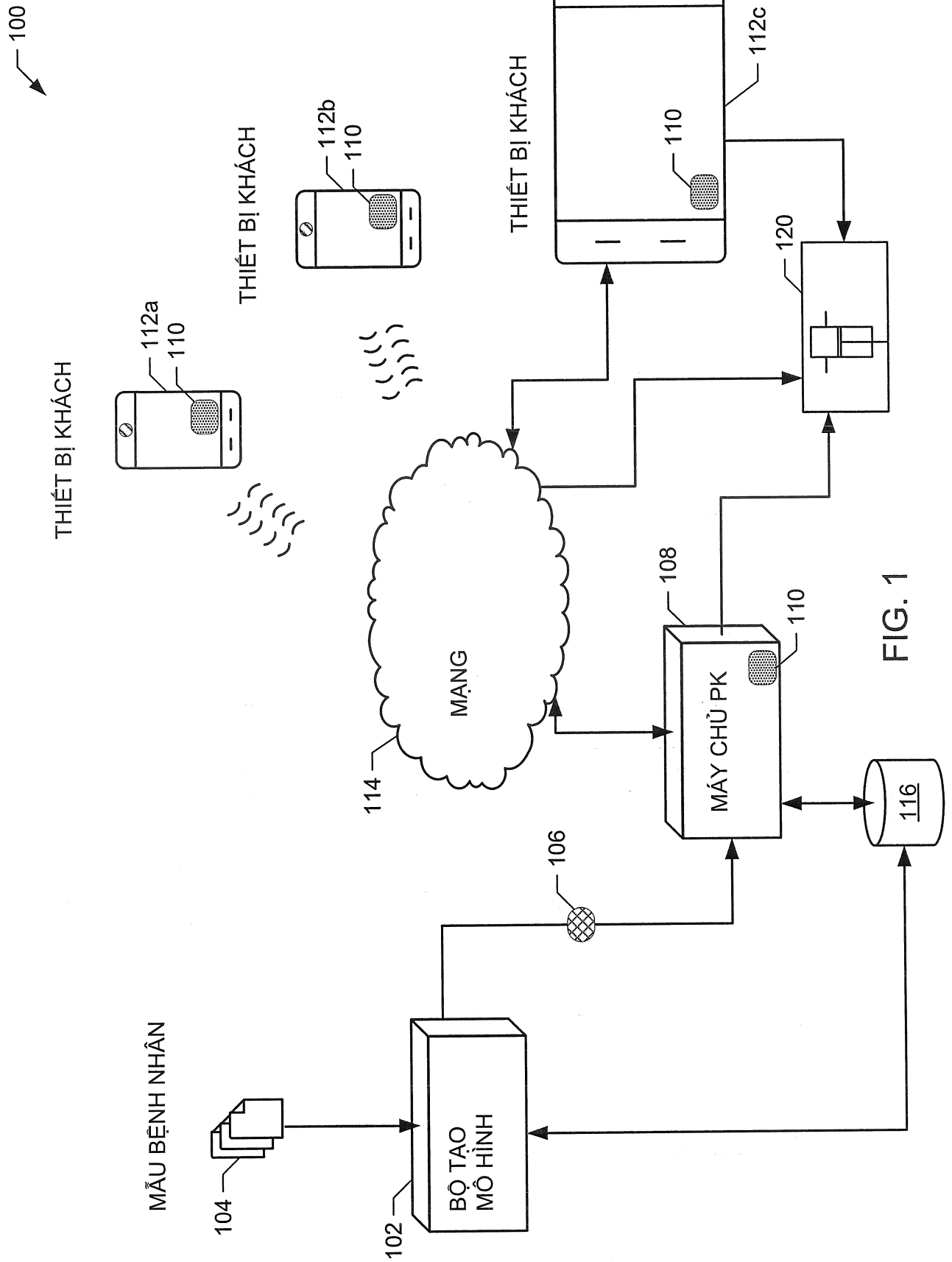
16. Phương pháp theo điểm 14, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước thu thập, thông qua công cụ định liều thuốc, lịch trình hoạt động hằng tuần của bệnh nhân cụ thể bằng cách sử dụng giao diện điện tử với ít nhất một trong số lịch điện tử hoặc nhật ký hoạt động của bệnh nhân.

17. Phương pháp theo điểm 16, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước liên kết, thông qua bộ xử lý, các hoạt động khác nhau với mức cường độ tương ứng trong cấu trúc dữ liệu thứ hai.

18. Phương pháp theo điểm 17, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước điều chỉnh, thông qua bộ xử lý, mức cường độ tương ứng của hoạt động dựa trên thời gian hoạt động trong cấu trúc dữ liệu thứ hai.

19. Phương pháp theo điểm 16, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước phân loại, thông qua bộ xử lý, các hoạt động bằng cường độ và tách, thông qua cấu trúc dữ liệu thứ hai, các hoạt động cường độ thấp hơn ra khỏi các hoạt động có cường độ tương đối lớn hơn trong bộ nhớ.

20. Phương pháp theo điểm 13, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước xác định, thông qua bộ xử lý, thời điểm và nồng độ liều dư của protein huyết thanh trị liệu để bổ sung sự truyền dự phòng được xác định bởi chế độ dùng liều thứ nhất bằng cách so sánh, thông qua bộ xử lý, profin được động học cụ thể của bệnh nhân với profin được động học cụ thể của bệnh nhân đã được điều chỉnh, trong đó việc so sánh này bao gồm việc xác định khoảng thời gian trong đó nồng độ protein huyết thanh trị liệu xuống dưới nồng độ đích thấp nhất.



2/27

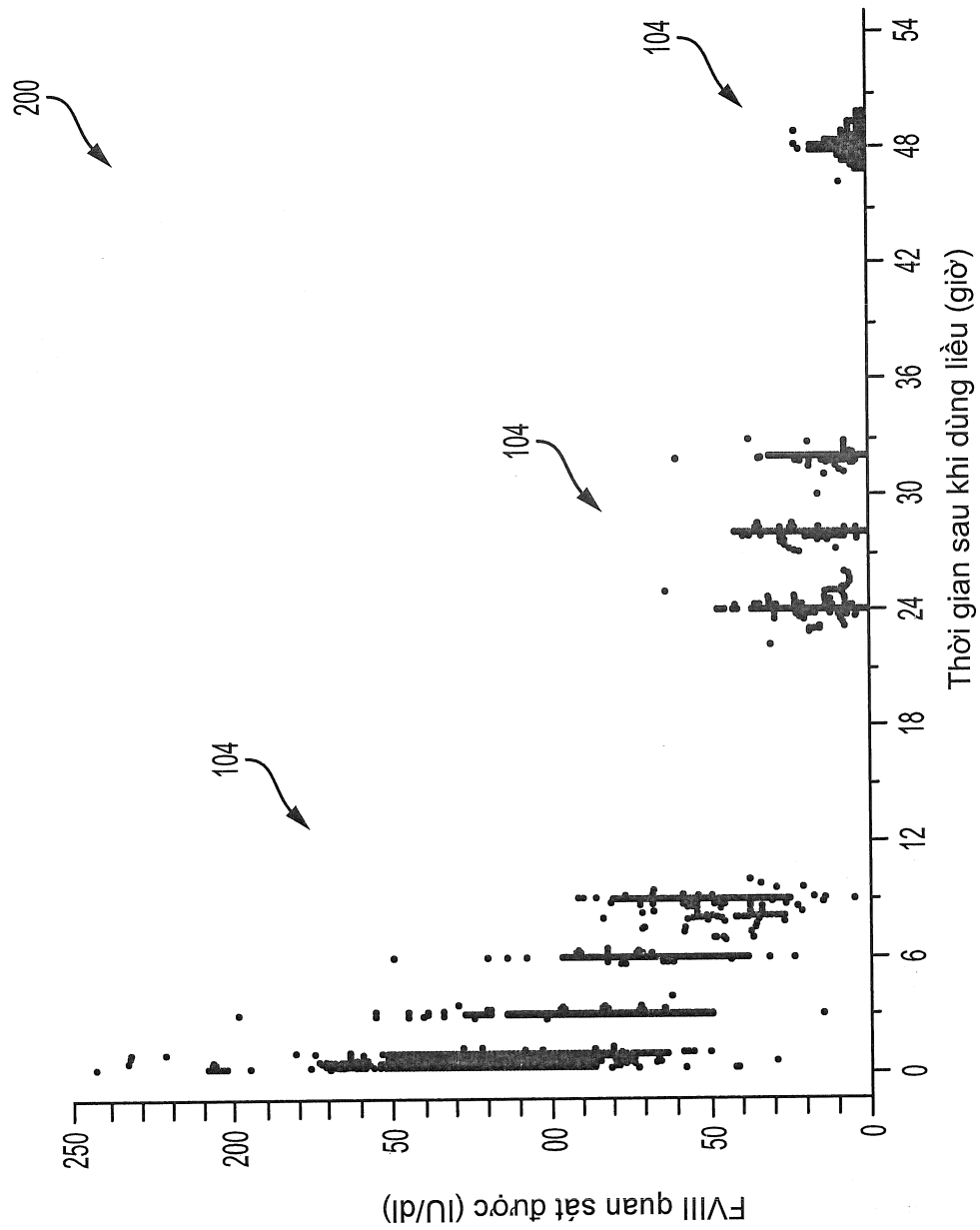


FIG. 2

300

Đăng nhập

Họ *		Thư điện tử *	
Tên *		Nhắc lại thư điện tử *	
Đặc tính *		Số điện thoại nơi làm việc	
Tên bệnh viện		Số điện thoại di động	
Địa chỉ *		Số FAX	
Thành phố *		Bạn biết đến chúng tôi bằng cách nào?	
Bang *		Bảo giấy	
Mã ZIP *		Số DEA	
Nước *		☐ Tôi khẳng định rằng số DEA của tôi có thể được sử dụng để xác nhận số định danh của tôi và tôi là một chuyên gia chăm sóc sức khỏe đã đăng ký*	
Mỹ			

FIG. 3

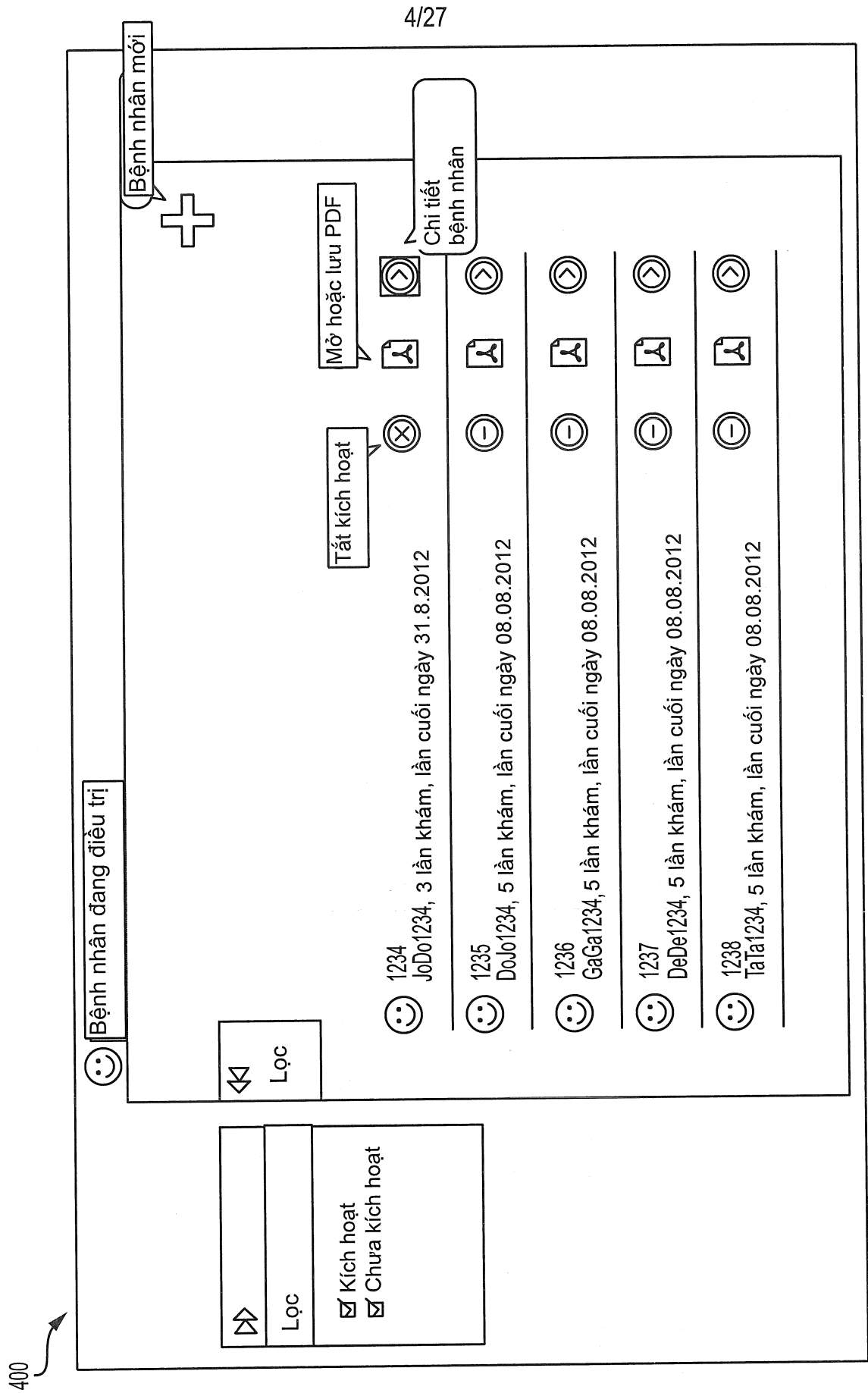


FIG. 4

500

Lần khám số A123-004 cho bệnh nhân JoDo1234 với số ID# 1234

Thông tin chung của bệnh nhân			
Tên bệnh nhân *	Thông tin trước khi dùng liều		Liều truyền PK
JoDo1234	Có Không		
Cân nặng *	Mức trước khi truyền		Ngày truyền PK FVIII
1200 Kg		IU / Kg	/ / 00:00AM
Nhập cân nặng chính xác của bệnh nhân theo Kg			
Ngày sinh *	Bước tiếp theo		
12/01/1960			
tuổi: 0 năm 0 tháng			
Bệnh sử			
Tính toán			
Liều lượng			
Lịch sử thăm khám			

FIG. 5

6/27

600

MẪU									
Thông tin trước khi dùng liều Mức FVIII trước khi truyền (IU/dL)									
Có		Không							
Đánh giá PK	Mẫu	Sửa lần cuối	Ngày/giờ lấy mẫu	Số giờ sau đó	Mức FVIII (IU/dL)	Loại thử nghiệm	Bao gồm		Loại trừ
1	1	08-05-2014 01:47	06-05-2014 16:00	6,00	57,0	một giai đoạn	Bao gồm		Loại trừ
1	2	08-05-2014 01:47	07-05-2014 10:00	24,0	15,0	một giai đoạn	Bao gồm		Loại trừ
1	3	08-05-2014 01:47	07-05-2014 16:00	30,0	10,0	một giai đoạn	Bao gồm		Loại trừ
Thêm mẫu Lưu ý: Profin PK chỉ nên được tạo ra bằng cách sử dụng loại thử nghiệm giống nhau									
					Ước tính theo Bayes				
					Độ thanh thải (dL/giờ/kg)				
					0,035				
					Thể tích ở trạng thái tĩnh (dL/kg)				
					0,5				
					Thời gian bán thải FVIII (giờ)				
					11,8				
					Thời gian trên đường cơ sở 1%				
					70,0				
Bước tiếp theo									

FIG. 6

700

Thông tin chung của bệnh nhân									
Bệnh sử									
Tính toán									
Lần khám	Mẫu số	Ngày/giờ lấy mẫu	IU/dl quan sát được	IU/dl lý thuyết	IU/dl điều chỉnh				
A123-001	01	20-12-2011 8:00am	5	4,86	4,66		Bắt		
A123-002	01	01-08-2012 8:00am	5	4,86	4,66		Bắt		
A123-002	02	05-08-2012 8:00am	5	4,83	4,50		Bắt		
Thêm mẫu									
		Lý thuyết	Điều chỉnh		Bù				
Độ thanh thải (L/giờ)									
vdBeta									
cMax / Định (IU/dL)									
Thời gian bán thải FVIII (giờ)									
thời gian đến 1% (giờ)									
Tính				Bước tiếp theo					
Liều lượng									
Lịch sử khám									

FIG. 7

700

Thông tin chung của bệnh nhân							
Bệnh sử							
Tính toán							
Lần khám	Số mẫu	Ngày/giờ lấy mẫu	IU/dl quan sát được	IU/dl lý thuyết	IU/dl điều chỉnh		
A123-001	01	20-12-2011 8:00am	5	4,86	4,66		☐ Bắt ☐
A123-002	01	01-08-2012 8:00am	5	4,86	4,66		☐ Bắt ☐
A123-002	02	05-08-2012 8:00am	5	4,83	4,50		☐ Tắt ☐
A123-004	01	05-08-2012 8:00am	10	9,86	9,66		☐ Bắt ☐
Thêm mẫu							
	Lý thuyết	Điều chỉnh	Bù				
Độ thanh thải (L/giờ)	0,68	0,67	0,01				
vdBeta	11,86	11,86	0				
cMax / Đỉnh (IU/dL)	20,65	16,86	3,79				
Thời gian bán thải FVIII (giờ)	12,07	12,18	-0,11				
Thời gian đến 1% (giờ)	1,93	1,82	0,11				
Tính				Bước tiếp theo			
Liều lượng							
Lịch sử khám							

FIG. 8

900

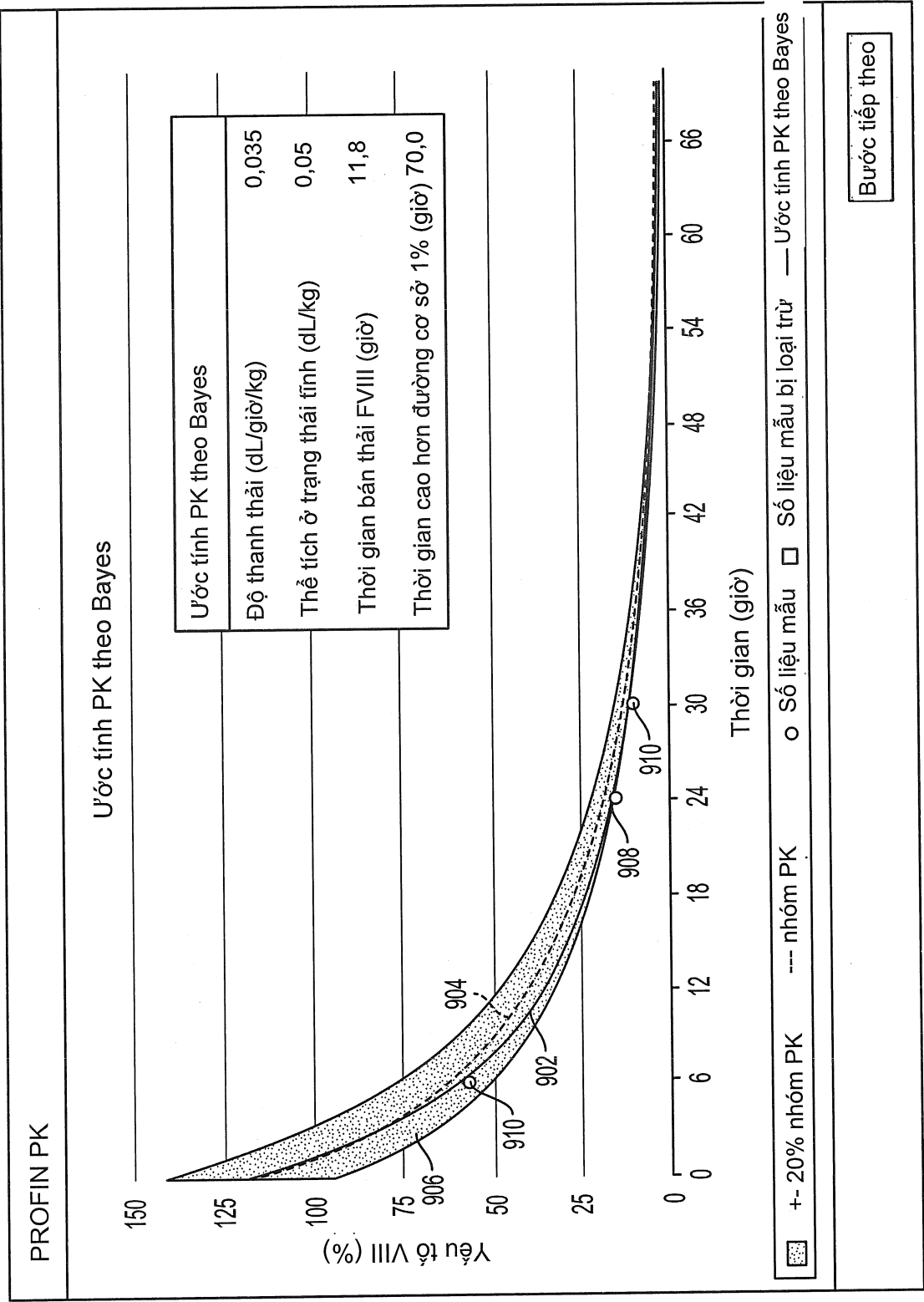


FIG. 9

10/27

1000

Thông tin chung của bệnh nhân	
Bệnh sử	
Tính toán	
Liều lượng	
Phương pháp tính liều	Nồng độ đích thấp nhất
Khoảng cách [Lịch trình	%
Lịch trình ☐ Thứ hai ☐ Thứ ba ☐ Thứ tư ☐ Thứ năm ☐ Thứ sáu Khoảng cách liều Thời gian bán thải FVIII 12,18 Giờ CMax 16,86 IU / dl	
Thời gian 48,0 IU (0,67 IU/kg mỗi 72 giờ)	Thời gian trên 30% 2117,5
Liều ước tính 48,0 IU (0,67 IU/kg mỗi 72 giờ)	Lưu
Lịch sử thăm khám	

FIG. 10

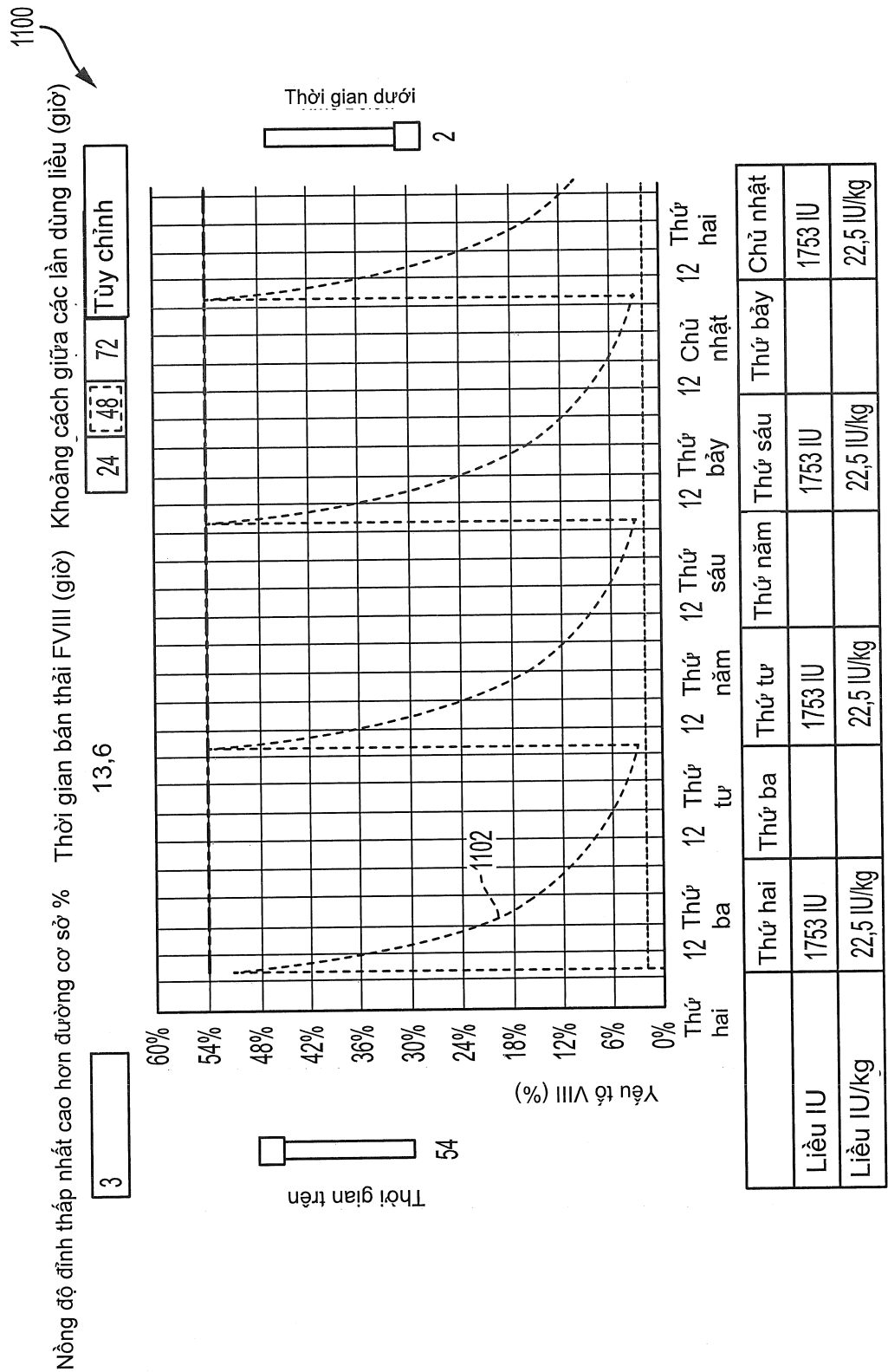


FIG. 11

12/27

1200

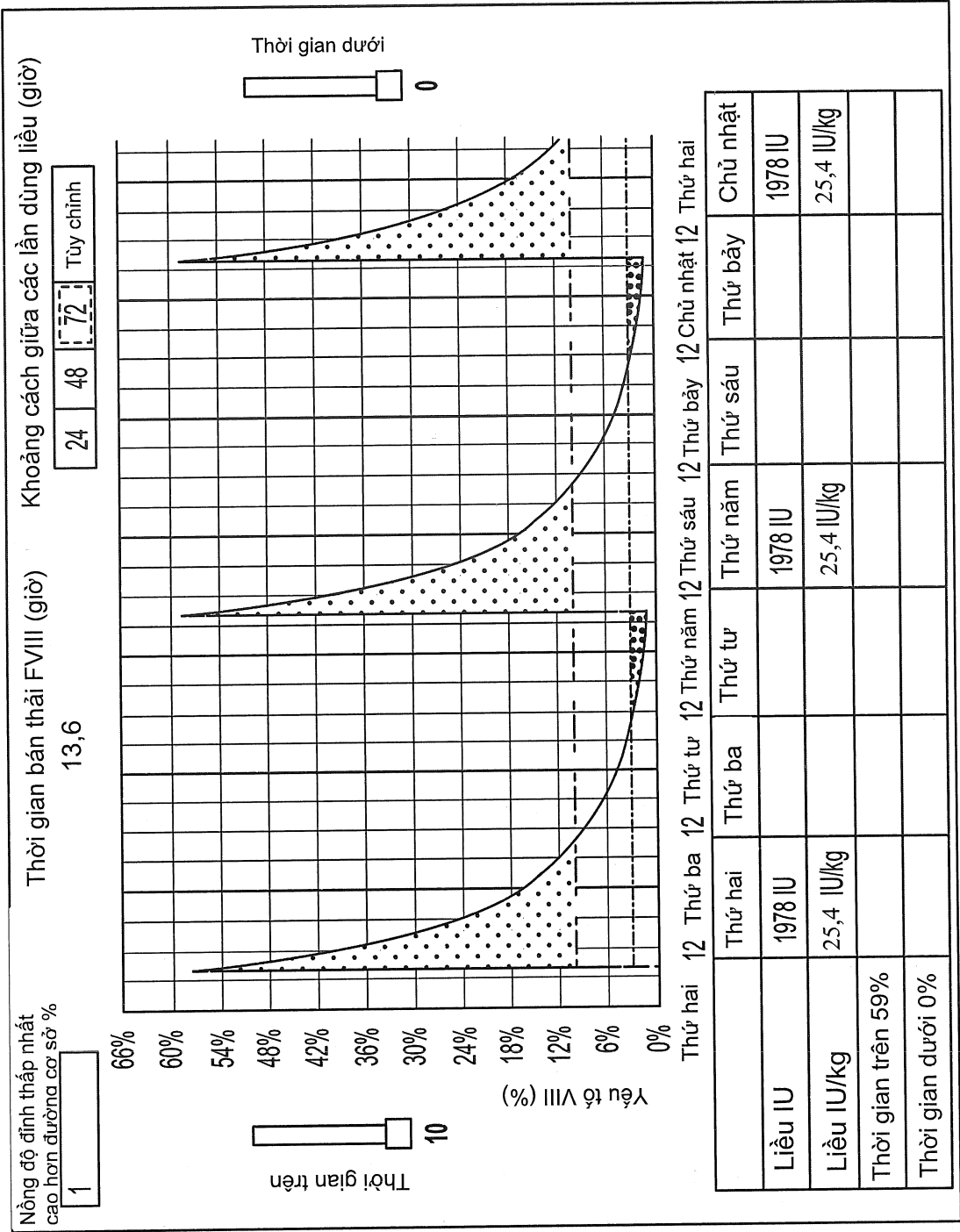


FIG. 12

13/27

1300

CHI TIẾT THĂM KHÁM A123-002

Tên bệnh nhân: JoDo1234 Cân nặng bệnh nhân: 80 Kg Thông tin trước khi dùng liều: ☒ Có ☐ Không Liều truyền PK:

Ngày sinh: 12/01/1960 Tuổi: 53 tuổi 2 tháng 1 ngày Nồng độ trước khi truyền: Ngày truyền FVIII PK: // 00:00AM

Lần khám	Mẫu số	Ngày/giờ thu thập	IU/dl quan sát được	IU/dl lý thuyết	IU/dl điều chỉnh
A123-002	01	01-08-2012 8:00am	5	4,86	4,66
A123-002	02	05-08-2012 8:00am	5	4,83	4,50

	Lý thuyết	Điều chỉnh	Bù
Độ thanh thải (l/giờ)	0,68	0,67	0,01
vdBeta	11,86	11,86	0
cMaz / Peak (IU/dL)	20,65	16,86	3,79
Thời gian bán thải (giờ)	12,07	12,18	-0,11
Thời gian trên 1% (giờ)	1,93	1,82	0,11

Phương pháp tính liều: ☒ Khoảng cách ☐ Lịch trình

Lịch trình:

☐ Thứ hai
☐ Thứ ba
☐ Thứ tư
☐ Thứ năm
☐ Thứ sáu

Khoảng cách giữa các lần dùng liều

Thời gian bán thải FVIII: 12,18 Giờ

CMax: 16,86 IU/dl

Nồng độ đích thấp nhất: %

Liều ước tính: 48,0 IU (0,67 IU/kg trong mỗi 72 giờ) Trên 30% 2117,5

FIG. 13

1400

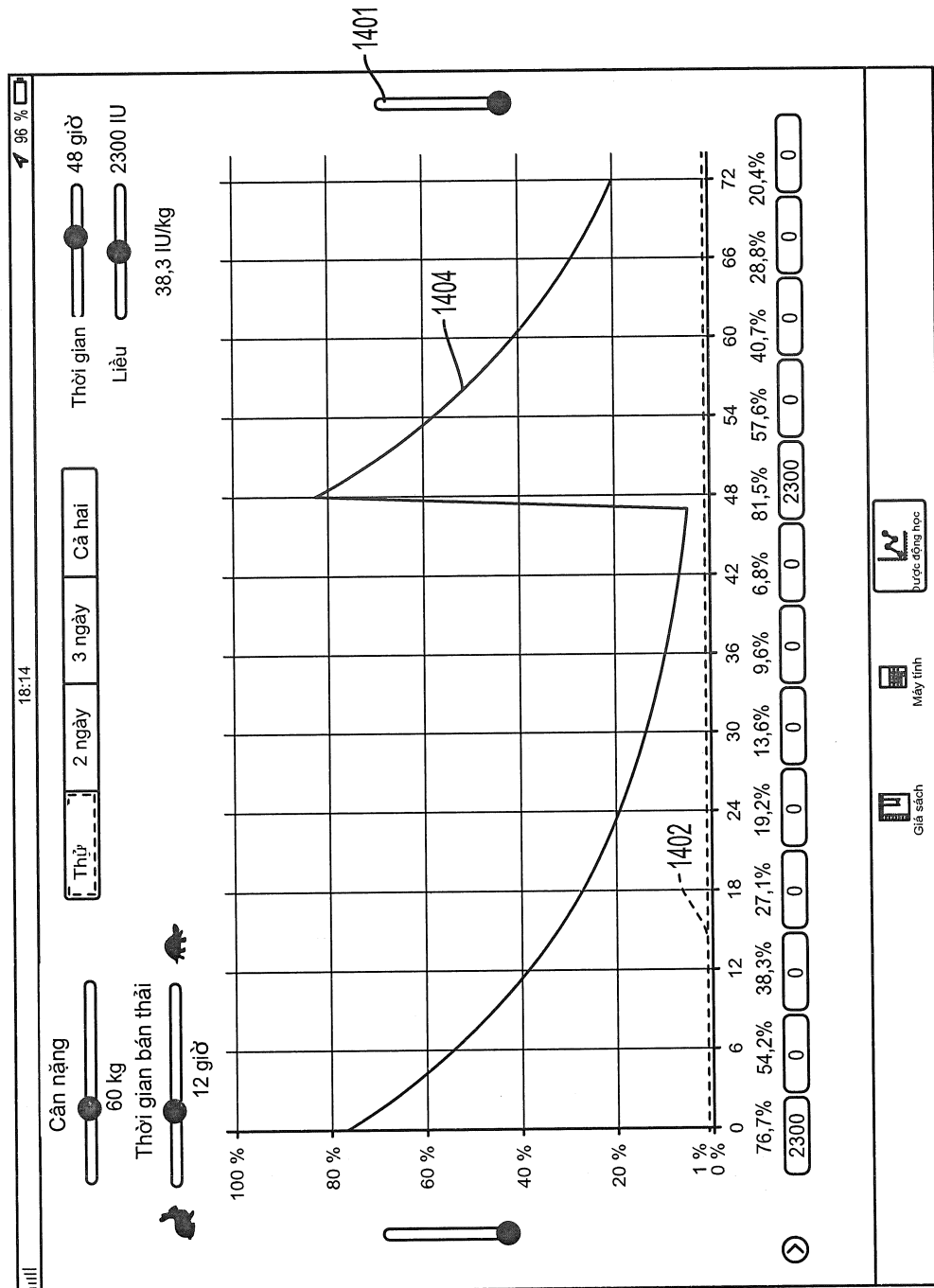


FIG. 14

1400

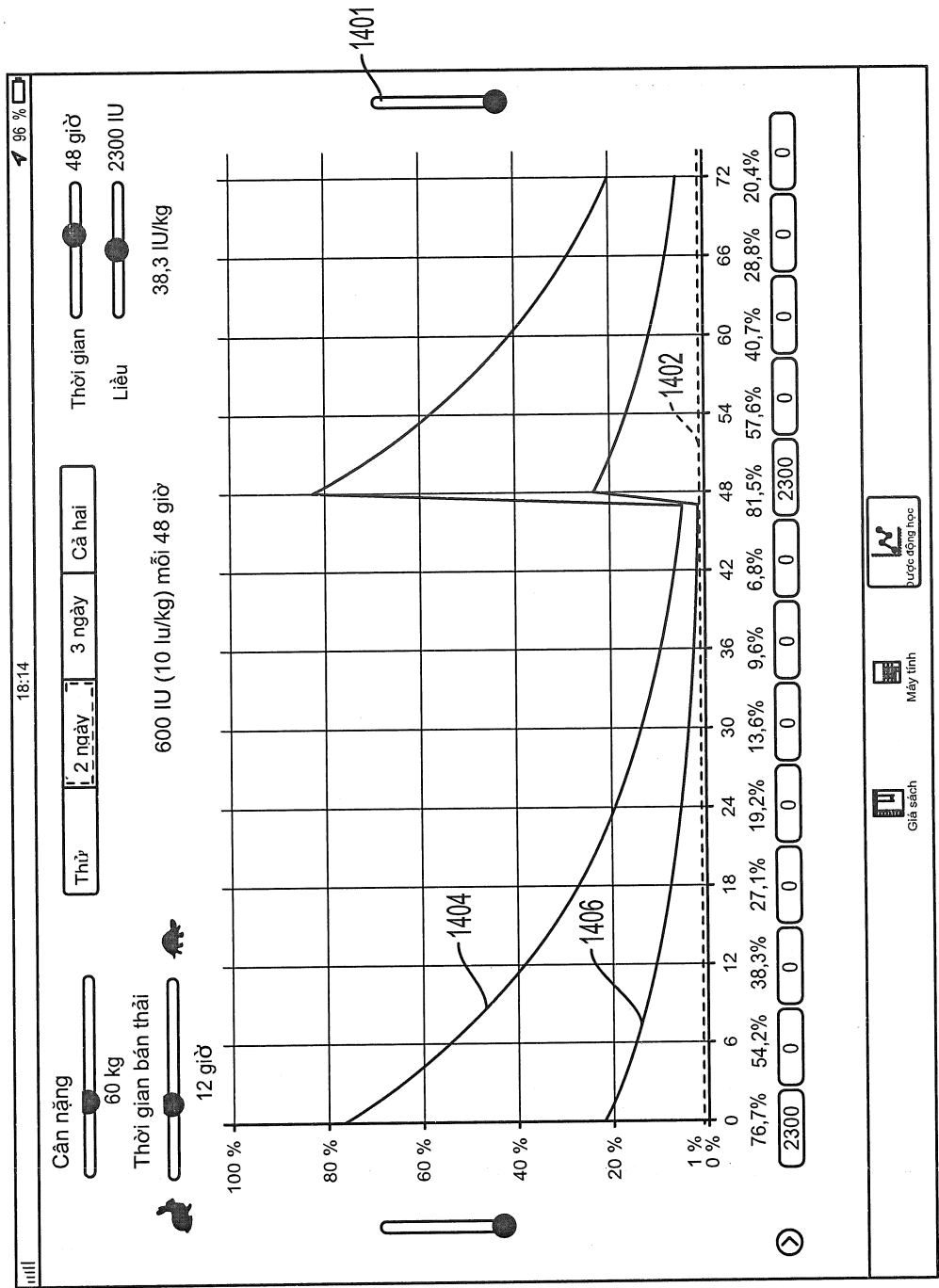


FIG. 15

1400

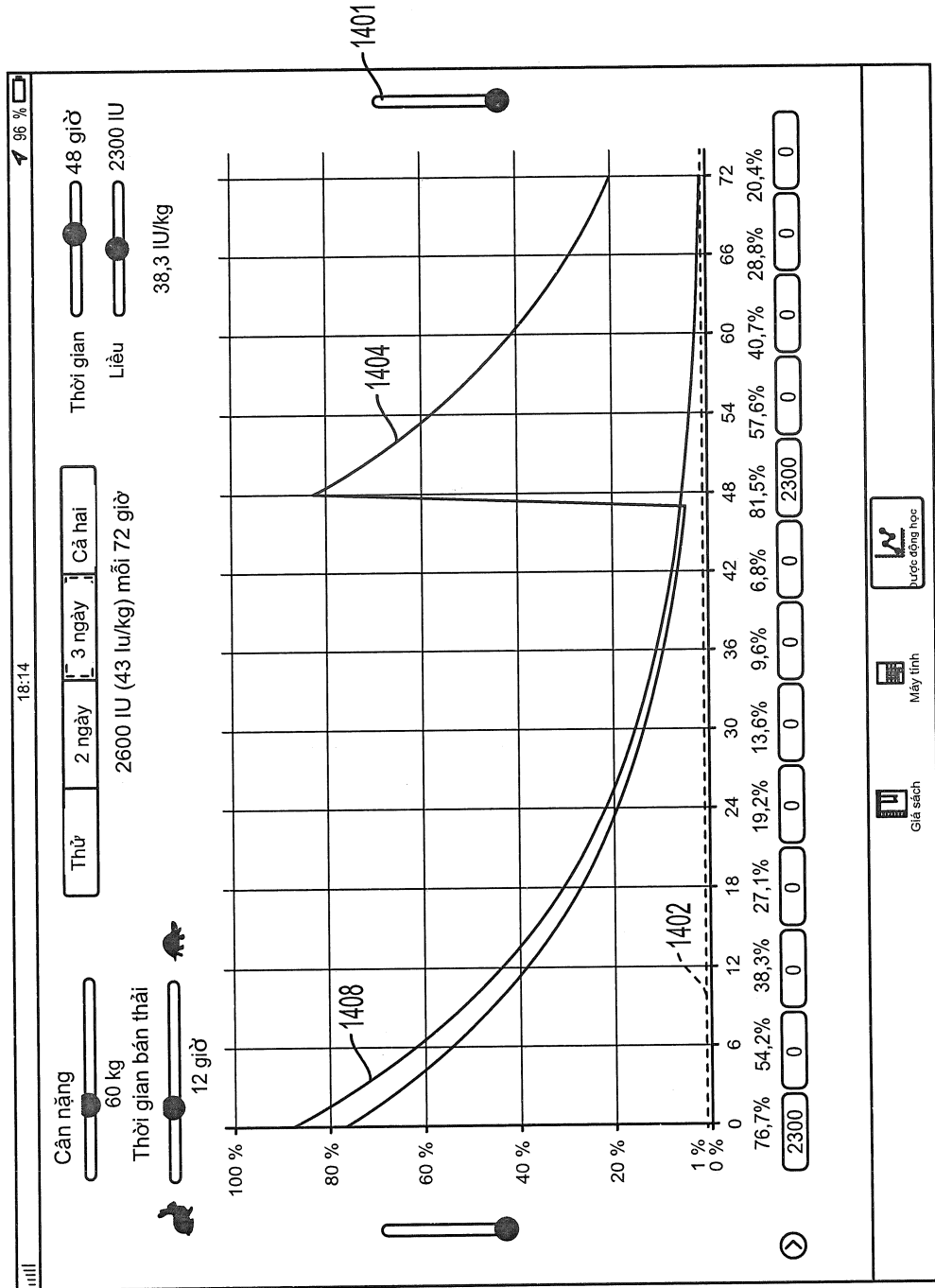


FIG. 16

1400

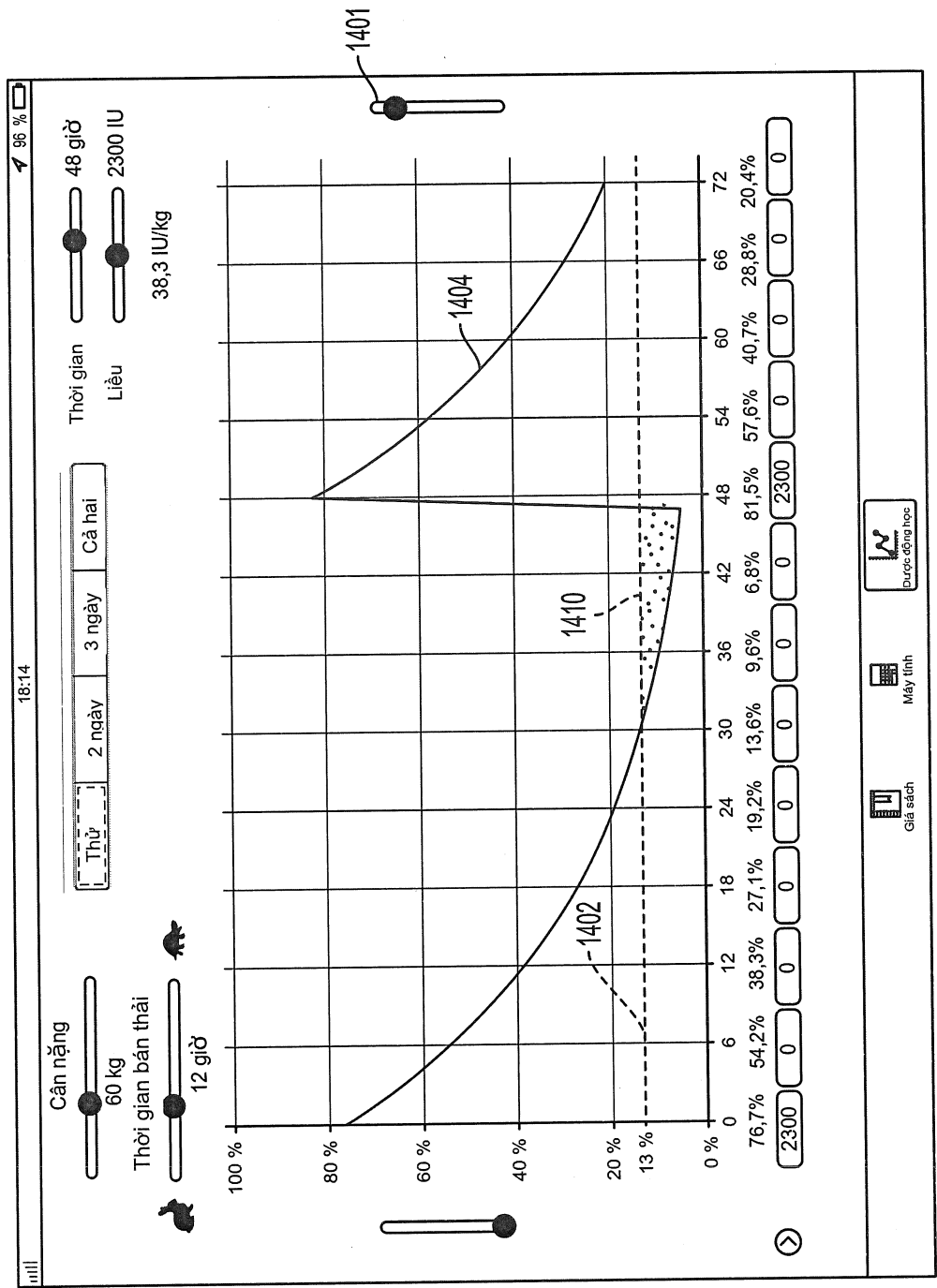


FIG. 17

1800

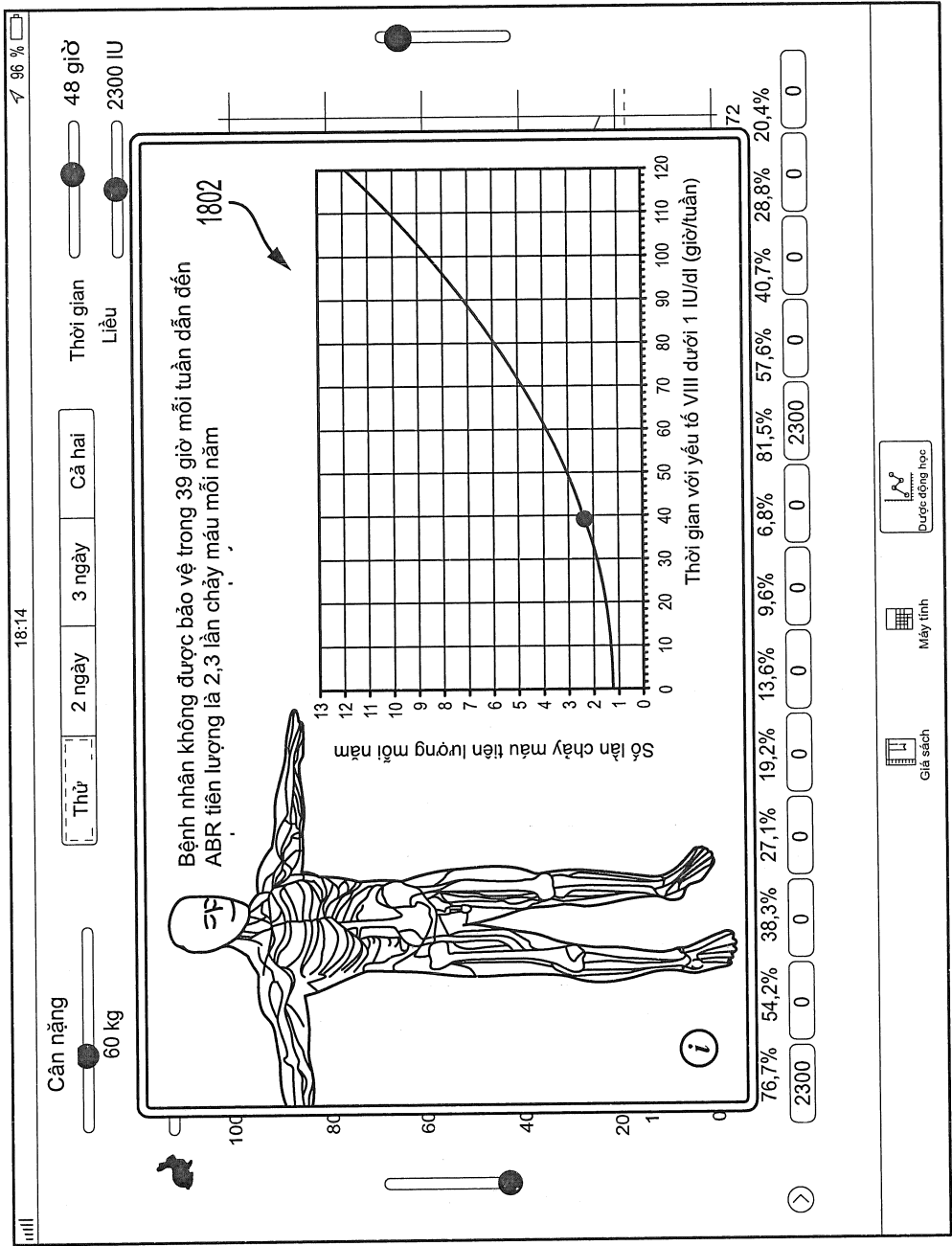


FIG. 18

19/27

CÔNG CỤ ĐỊNH
LIỀU THUỐC (110)

1900

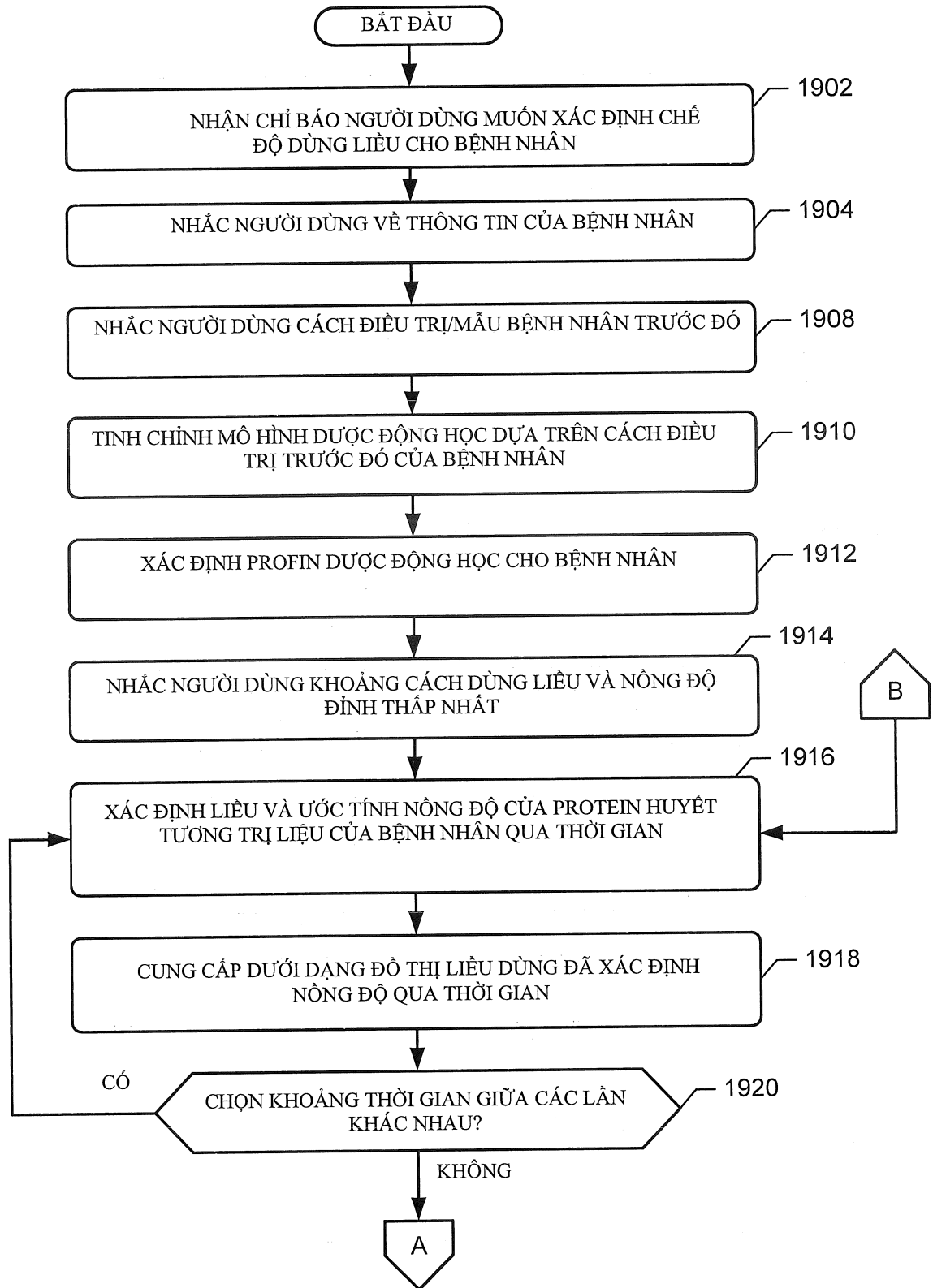


FIG. 19

20/27

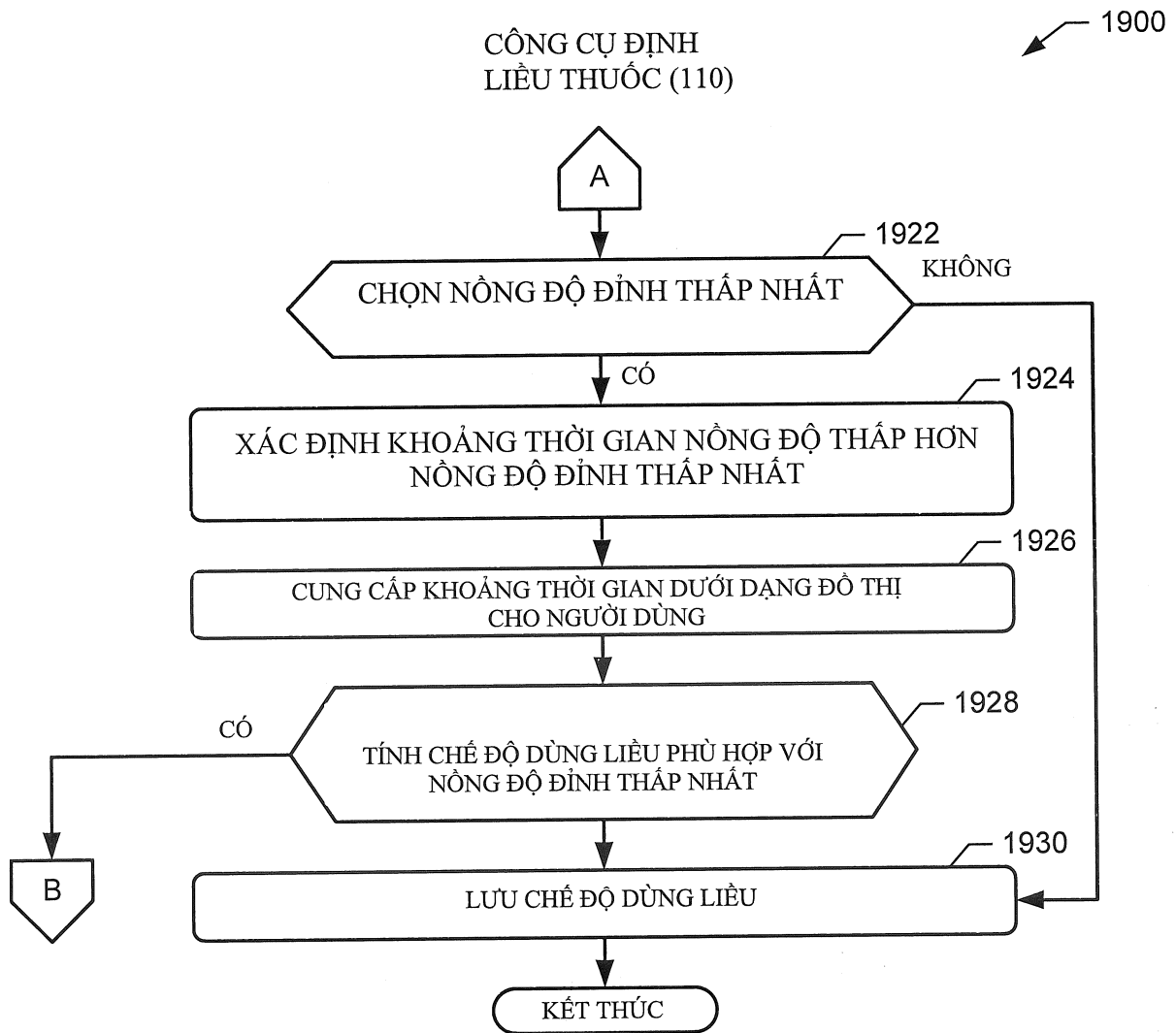


FIG. 20

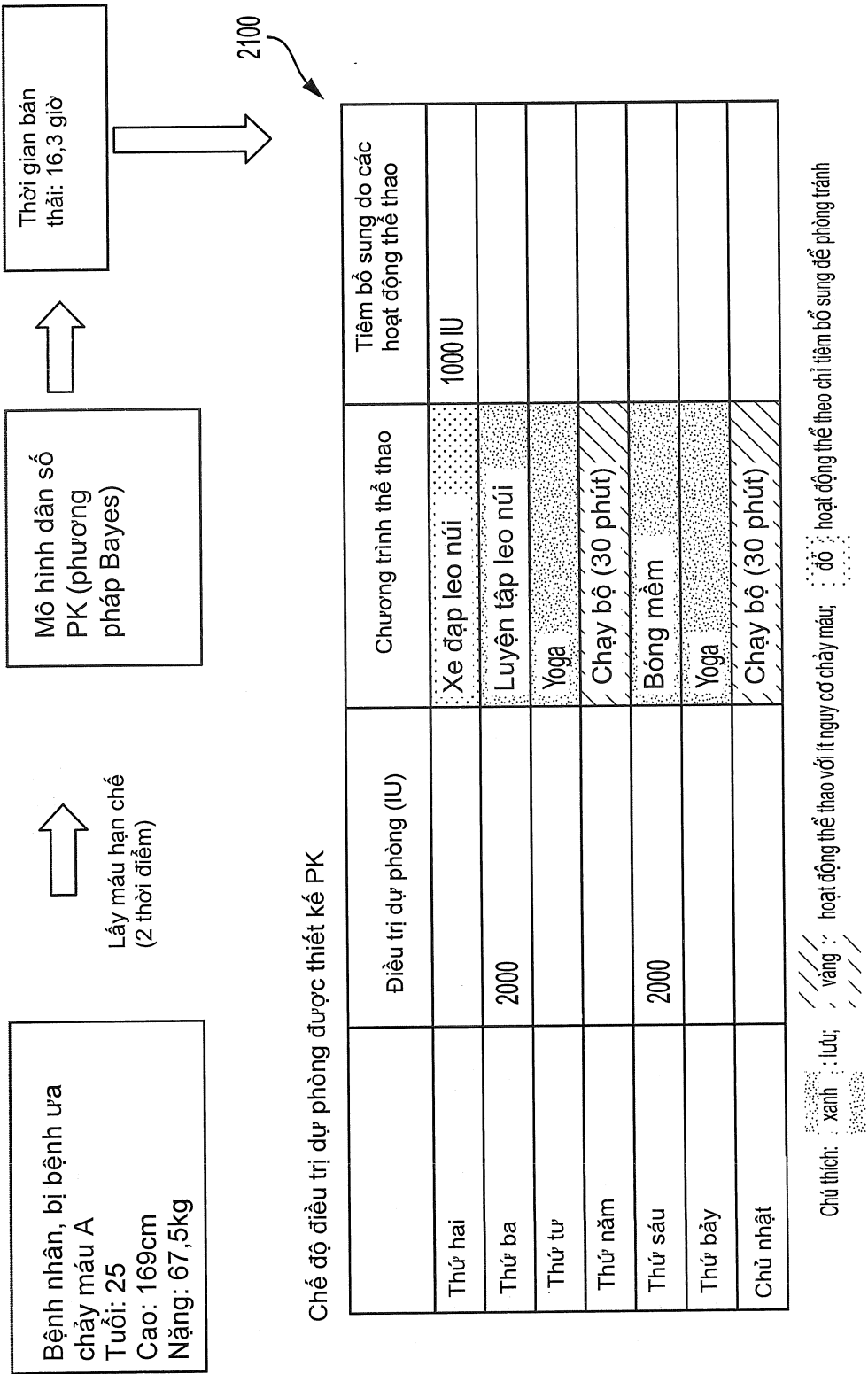


FIG. 21

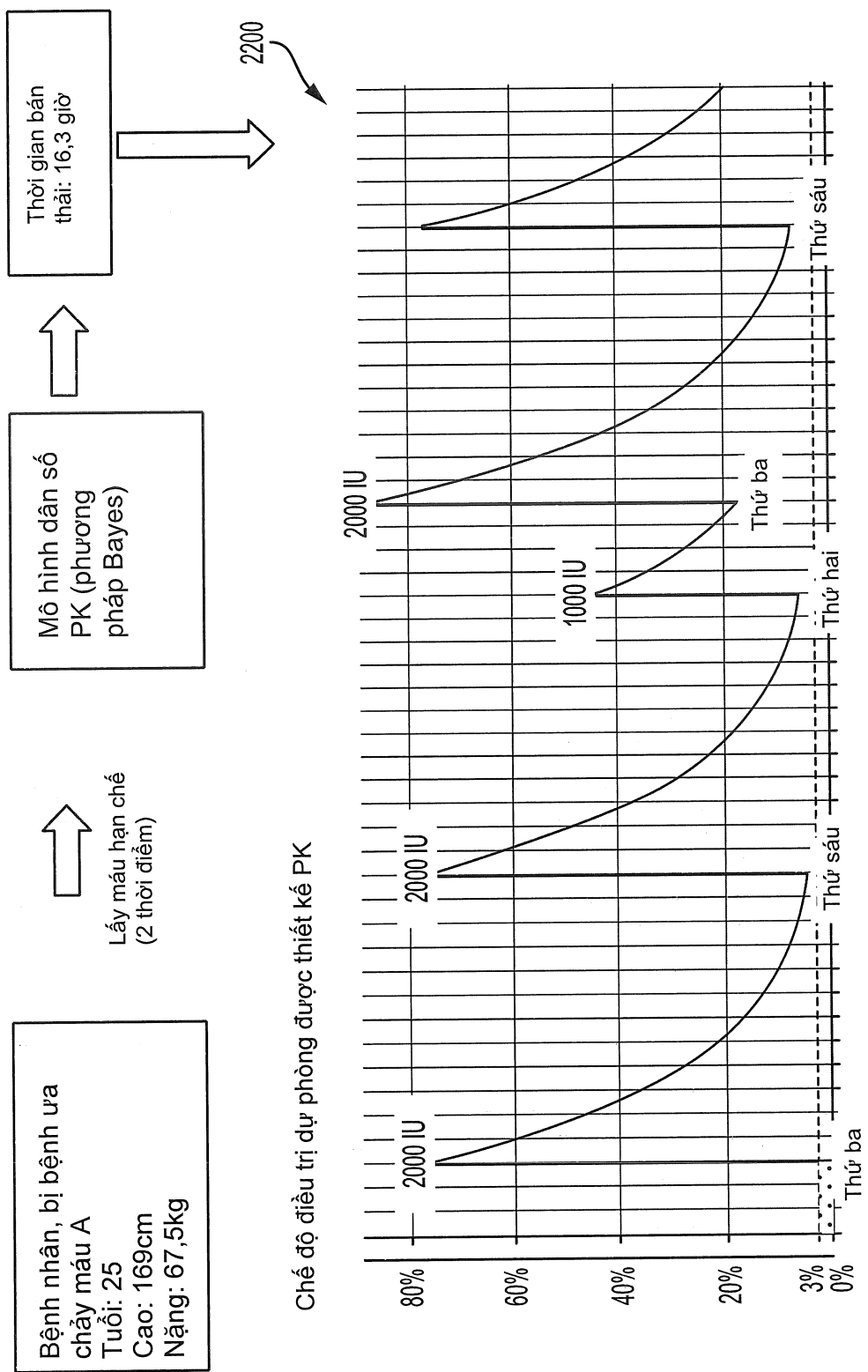


FIG. 22

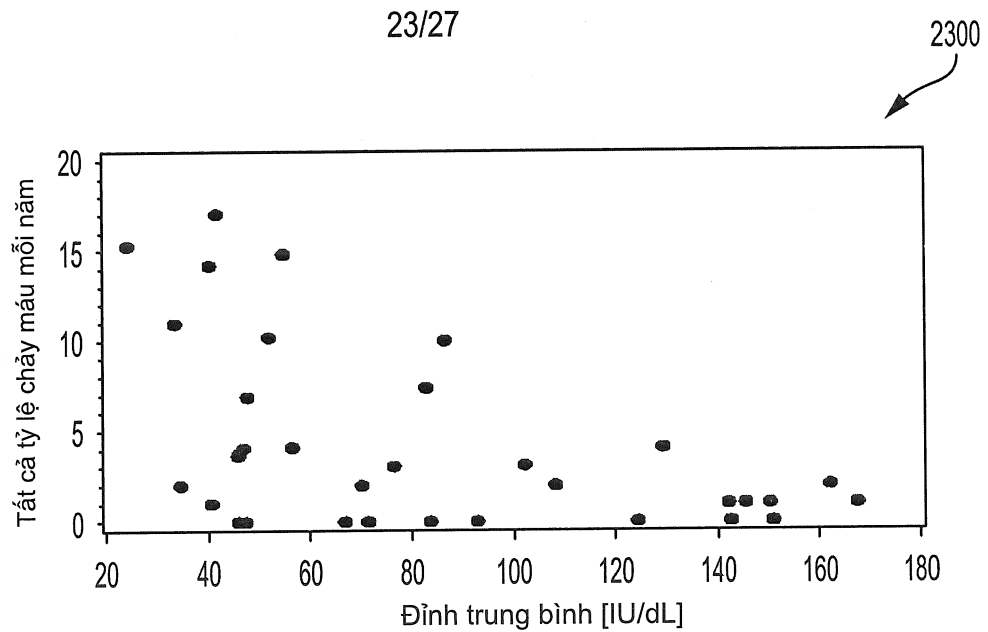


FIG. 23

0,0004

2400

	Tất cả số lần chảy máu		Chảy máu khớp	
	Hệ số	Giá trị P	Hệ số	Giá trị P
Đỉnh trung bình [IU/dL]*	-0,0174	0,0004	-0,0164	0,0013

FIG. 24

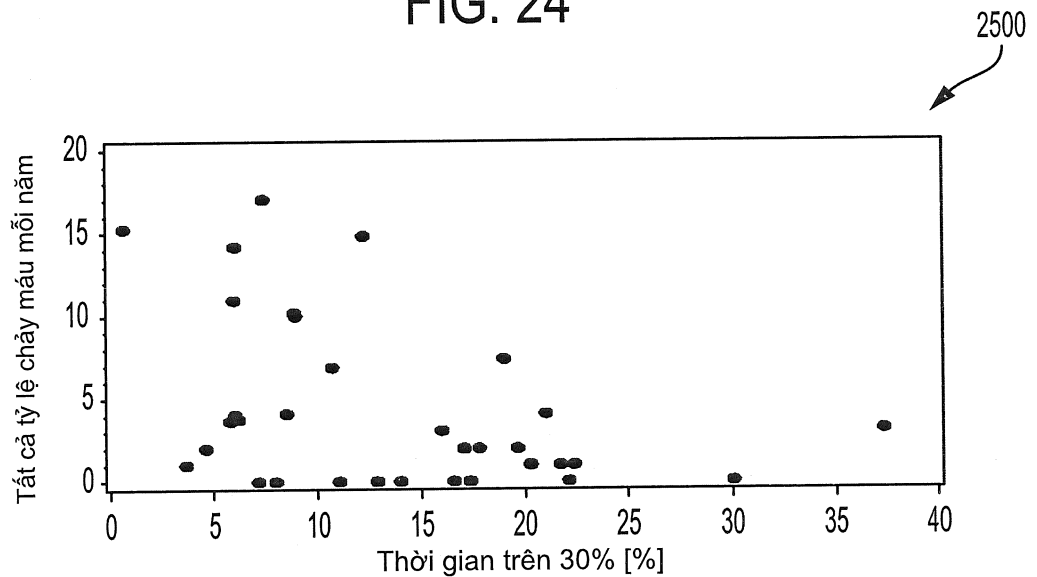


FIG. 25

24/27

2600

	Tất cả số lần chảy máu		Chảy máu khớp	
	Hệ số	Giá trị P	Hệ số	Giá trị P
Thời gian sử dụng > 10%*		NS		NS
Thời gian sử dụng > 10%*		NS	-0,0578	S
Thời gian sử dụng > 10%*	-0,0786	S	-0,0832	S
Thời gian sử dụng > 10%*	-0,0911	S	-0,0951	S

FIG. 26

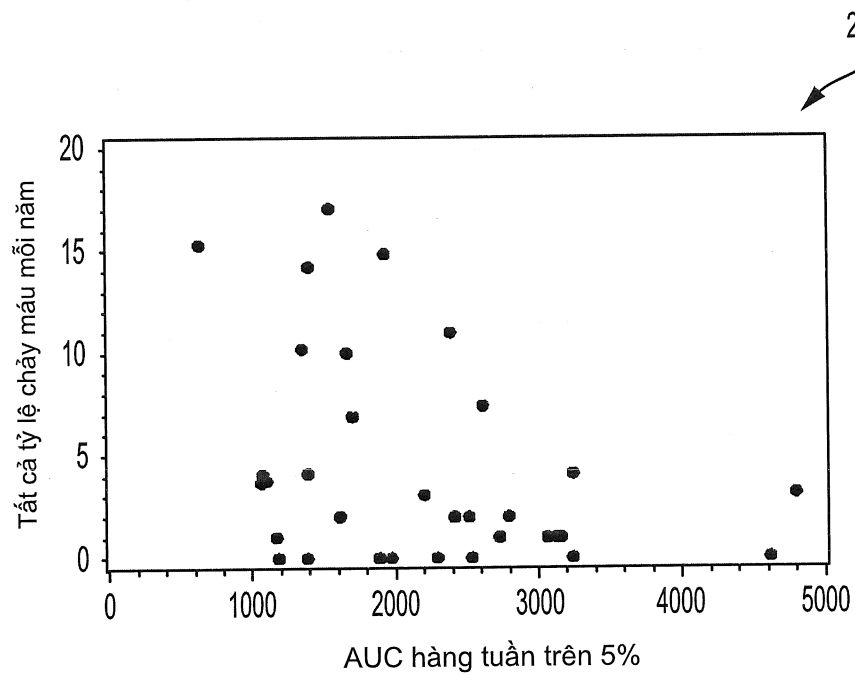


FIG. 27

25/27

2800

	Tất cả số lần chảy máu		Chảy máu khớp	
	Hệ số	Giá trị P	Hệ số	Giá trị P
Log_{10} (AUC hằng tuần > 5%)	-3,1307	S	-3,0986	S
Log_{10} (AUC hằng tuần > 10%)	-2,6189	S	-2,5856	S
Log_{10} (AUC hằng tuần > 20%)	-1,9820	S	-1,9474	S

FIG. 28

2900

Biến số	Thời gian > 5% Thời gian > 10% Thời gian > 20%	AUC>05% AUC>10% AUC>20%
Cmax trung bình	0,15 (ns) 0,43 (ns) 0,65 (s)	0,82 (s) 0,82 (s) 0,87 (s)
Thời gian > 5% Thời gian > 10% Thời gian > 20%		0,60 (s) 0,81 (s) 0,90 (s)

FIG. 29

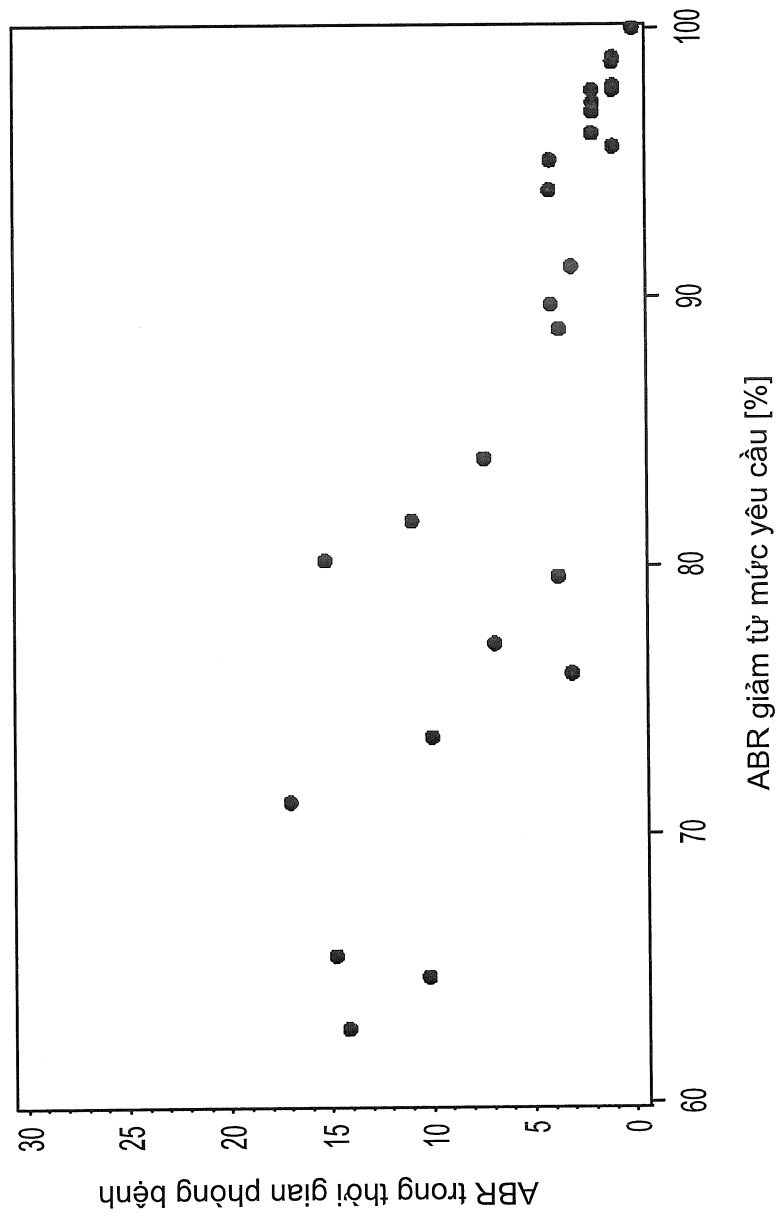
3000
↘

FIG. 30

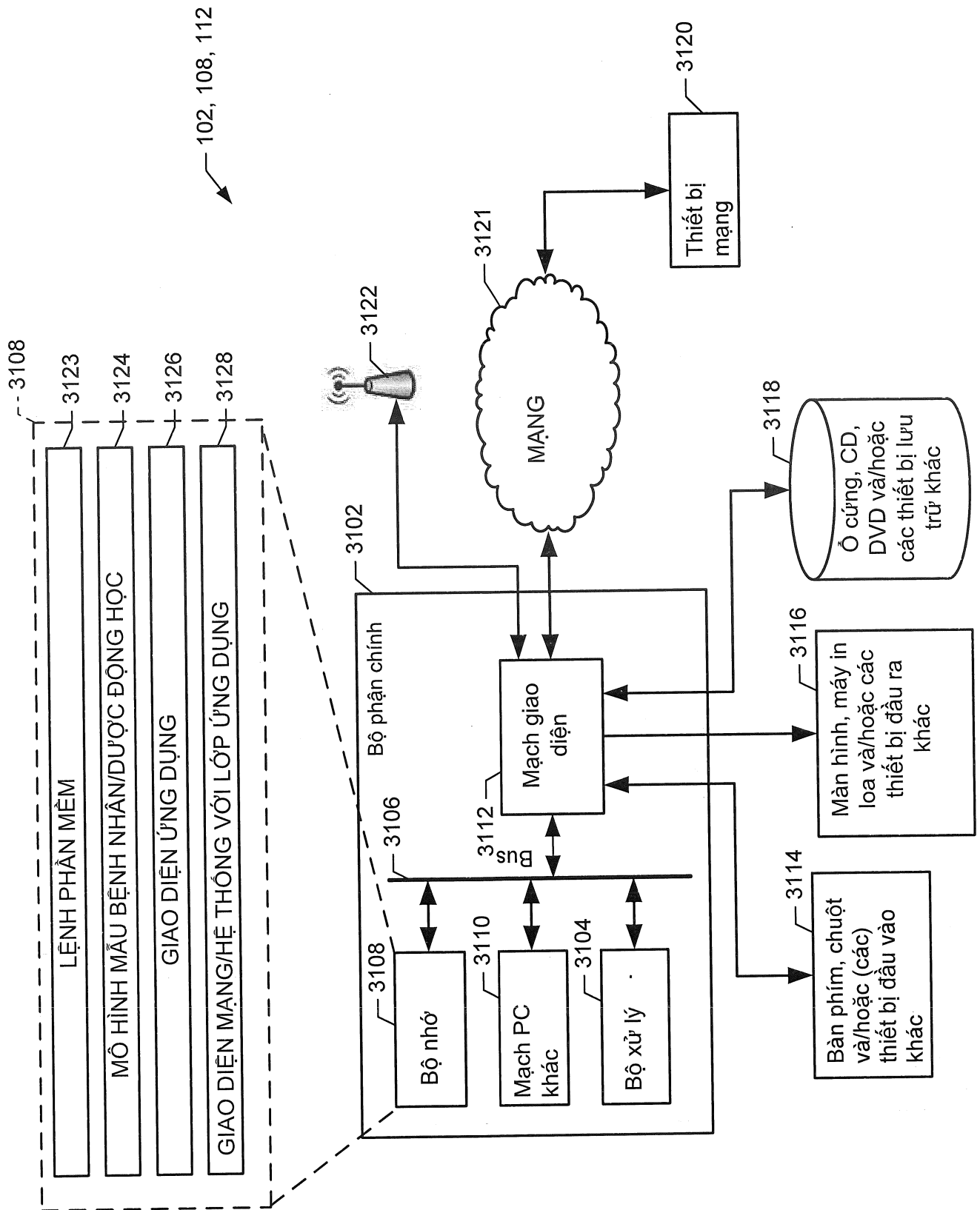


FIG. 31