



(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)



1-0039128

(51)⁷ A61P 7/04; G06N 7/00; G06F 19/12

(13) B

(21) 1-2018-05030

(22) 13/04/2017

(86) PCT/US2017/027309 13/04/2017

(87) WO 2017/180807 19/10/2017

(30) 62/323,015 15/04/2016 US

(45) 25/03/2024 432

(43) 25/01/2019 370A

(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)

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

(72) KUCHIMANCHI, Kameswara, Rao (US); LOEW-BASELLI, Alexandra (AT);

SPOTTS, Gerald (US); OH, Myungshin (US); HALE, Michael, Don (US);

WOLFSEGGGER, Martin (AT).

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

(54) PHƯƠNG PHÁP VÀ THIẾT BỊ TẠO RA CHẾ ĐỘ ĐỊNH LIỀU DƯỢC PHẨM THEO DƯỢC ĐỘNG HỌC

(57) Sáng chế đề cập đến các hệ thống và phương pháp tạo ra yếu tố đông máu VIII (CFVIII) chế độ định liều bao gồm thu gom hai mẫu máu từ bệnh nhân sau khi tiêm CFVIII và xác định CFVIII độ thanh thải dựa vào hai mẫu máu, và xác định nếu bệnh nhân có thời gian bán hủy lớn hơn ngưỡng định trước. Biểu đồ dược động học (PK) của bệnh nhân được xác định sử dụng mô hình Bayesian của các hồ sơ dược động học được động học của các mẫu bệnh nhân có thể trọng trọng hoặc độ tuổi tương tự của bệnh nhân. Thể trọng thứ nhất được áp dụng cho mô hình Bayesian của các hồ sơ dược động học được động học của các mẫu bệnh nhân nếu thời gian bán hủy của bệnh nhân lớn hơn ngưỡng định trước, và thể trọng thứ hai, ít hơn thể trọng thứ nhất, được áp dụng cho mô hình Bayesian của các hồ sơ dược động học được động học của các mẫu bệnh nhân nếu thời gian bán hủy của bệnh nhân nhỏ hơn ngưỡng định trước. Chế độ định liều được xác định cho bệnh nhân dựa trên biểu đồ PK.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chế độ định liều trị liệu và cụ thể hơn đề cập đến các phương pháp và thiết bị để tạo ra chế độ định liều được phẩm theo được động học.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Yếu tố đông máu VIII là một protein làm đông máu được hoạt hóa khi có chấn thương hoặc chảy máu. Những cá nhân có các mức yếu tố đông máu VIII tương đối thấp sẽ dễ dẫn đến chảy máu nội hoặc chảy máu ngoại kéo dài khi có chấn thương và/hoặc chảy máu tự nhiên bất chấp hệ quả. Trong khi chảy máu ngoài da không nghiêm trọng, thì chảy máu nội khớp, cơ, nội tạng có thể gây ra tổn thương, làm biến dạng lâu dài, hoặc thậm chí là dẫn đến chết.

Các bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu có khiếm khuyết về gen, gây ra các mức yếu tố đông máu VIII thấp. Lượng yếu tố đông máu VIII trong bệnh nhân được biểu thị bằng tỷ lệ phần trăm so với mức thông thường. Các bệnh nhân có từ 5 đến 40% yếu tố đông máu VIII được xem là có dạng thiếu bệnh ưa chảy máu nhẹ trong khi đó các bệnh nhân có từ 1 đến 5% yếu tố đông máu VIII được xem là có dạng thiếu bệnh ưa chảy máu vừa. Các bệnh nhân có ít hơn 1% yếu tố đông máu VIII được xem là có dạng thiếu bệnh ưa chảy máu nặng.

Điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu (hoặc mặt khác là các bệnh nhân có các mức yếu tố đông máu VIII thấp) bao gồm việc bổ trí tiêm yếu tố đông máu đậm đặc theo định kỳ cho các bệnh nhân này (ví dụ, protein huyết tương trị liệu). Yếu tố đông máu đậm đặc có tác dụng thay thế hoặc bổ sung cho yếu tố đông máu VIII phát sinh tự nhiên của bệnh nhân. Một ví dụ về protein huyết tương trị liệu này là được phẩm ADVATE của Shire. Trong một số trường hợp, các bệnh nhân tiếp nhận protein huyết tương trị liệu khi có chảy máu nội không ngừng. Mặt khác, các bệnh nhân có thể được kê đơn điều trị bằng protein huyết tương trị liệu theo chế độ phòng ngừa để giảm thiểu nguy cơ cho những lần chảy máu sau này. Thông thường, chế độ này yêu cầu bệnh nhân phải đến nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe để tiếp nhận các lần điều trị và/hoặc tự tiêm protein huyết tương trị liệu ba hoặc nhiều lần trong tuần.

Mục đích của chế độ điều trị là đặt lịch những lần bệnh nhân phải đến sao cho yếu tố đông máu VIII, được tạo ra bởi protein huyết tương trị liệu, không tụt xuống dưới ngưỡng định trước, chẳng hạn một phần trăm (1%). Tuy nhiên, lượng protein huyết tương trị liệu cần có trong bệnh nhân phụ thuộc vào liều lượng và sự chuyển hóa của yếu tố đông máu VIII bởi bệnh nhân. Ngoài ra, do có sự biến động rộng về khuynh hướng được động học trên yếu tố đông máu VIII trong dân số, nên nhiều bệnh nhân có thể không được cho dùng thuốc theo liều phù hợp để duy trì FVIII mục tiêu theo chỉ

định qua khoảng định liều. Do đó, cần phải xác định hồ sơ được động học được động học của từng bệnh nhân để đảm bảo liều lượng phù hợp được cho dùng trong khoảng thời gian được chọn.

Để quy định chế độ điều trị, hiện nay nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe xác định bao nhiêu liều lượng protein huyết tương trị liệu được cho dùng được thải ra từ bệnh nhân theo thời gian điều trị để nhận biết hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân. Thông thường việc xác định hồ sơ được động học được động học đầy đủ của bệnh nhân yêu cầu mười lần lấy máu hoặc nhiều hơn để xác định mức hoặc nồng độ của protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân tại các thời điểm khác nhau từ khi dùng liều protein huyết tương trị liệu đầu tiên (ví dụ, xác định bao nhiêu protein huyết tương trị liệu được thải ra theo thời gian). Các lần lấy máu này yêu cầu bệnh nhân phải ở trong cơ sở chăm sóc sức khỏe trong một thời gian dài hoặc đến cơ sở chăm sóc sức khỏe nhiều lần. Nhiều lần đến và/hoặc nhiều lần lấy máu này đặt ra áp lực đáng kể cho bệnh nhân và cơ sở chăm sóc sức khỏe.

Để tránh rủi ro bất kỳ dẫn đến bệnh nhân tụt xuống dưới ngưỡng định trước, nhiều nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe thiết kế các chế độ điều trị yêu cầu các bệnh nhân phải tiếp nhận việc tiêm protein huyết tương trị liệu mỗi một, hai hoặc ba ngày đúng theo một nhãn hiệu sản phẩm được phê duyệt. Chế độ mỗi một ngày hoặc hai ngày một đặt áp lực lên trên các bệnh nhân do yêu cầu họ phải tiêm tương đối thường xuyên. Các chế độ mỗi một ngày và hai ngày một có thể cũng không cần thiết đối với một số bệnh nhân. Tuy nhiên, các chế độ mỗi một ngày và hai ngày một sẽ dễ hơn và thực tiễn hơn cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe để duy trì các mức protein huyết tương trị liệu cao hơn trong bệnh nhân trên mức protein huyết tương trị liệu đỉnh cụ thể.

Một thiết kế trước đó nhằm khắc phục các vấn đề liên quan đến hồ sơ được động học và mô hình hóa điều trị yếu tố đông máu, Công bố Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 2014/0379629 của Loew-Baselli và các cộng sự mô tả các hệ thống và phương pháp “để tạo chế độ định liều protein huyết tương trị liệu bao gồm bước xác định hồ sơ được động học của bệnh nhân bằng cách sử dụng mô hình Bayesian về hồ sơ được động học của bệnh nhân được lấy mẫu.” Tuy nhiên, tài liệu tham khảo không tính đến các tình huống mà các thông số được động học được hiệu chỉnh quá mức ở một số nhóm bệnh nhân nhất định. Những nhóm bệnh nhân này bao gồm những bệnh nhân có yếu tố von Willebrand thấp, hoặc thời gian bán hủy điều trị thấp. Các hệ thống và phương pháp được mô tả ở đây được xây dựng dựa trên các phương pháp tiếp cận của Bayesian trước đây bằng cách điều chỉnh các hồ sơ được động học để tính đến các biến thể trong thời gian bán hủy của bệnh nhân, để khắc phục các hiệu chỉnh quá mức đối với trung bình dân số. Các hệ thống và phương pháp mô tả tỷ trọng dữ liệu bệnh nhân cụ thể hoặc dữ liệu dân số nặng hơn, tùy thuộc vào thời gian bán hủy điều trị, để đưa ra giải pháp cho vấn đề.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Hệ thống, phương pháp và thiết bị ví dụ được bộc lộ để xác định chế độ định liều protein huyết tương trị liệu cho bệnh nhân. Hệ thống, phương pháp và thiết bị ví dụ xác định chế độ định liều sử dụng hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân thu được từ mô hình được động học theo tập hợp bệnh nhân được lấy mẫu trước đó và/hoặc thông tin cá nhân bệnh nhân. hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân có thể được lọc hoặc được thay đổi dựa trên các điều trị protein huyết tương trị liệu trước đó của bệnh nhân và/hoặc các đặc điểm cụ thể của bệnh nhân chẳng hạn độ tuổi, thể trọng trọng, các mức protein huyết tương khác, mức độ hoạt động thể chất, giới tính, tình trạng bệnh tật, v.v.. Hệ thống, phương pháp, và thiết bị tạo ra giao diện hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân dạng đồ họa cho phép người sử dụng (ví dụ, chuyên gia chăm sóc sức khỏe) để điều chỉnh liều lượng, khoảng định liều, và nồng độ tối thiểu chấp nhận được của protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân để quan sát chế độ định liều thay đổi như thế nào. Kết cấu như vậy cho phép nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe để xác định chế độ định liều tối ưu để giảm thiểu (hoặc ngăn ngừa) rủi ro chảy máu cho bệnh nhân do có các mức yếu tố đông máu VIII thấp.

Theo một phương án ví dụ, phương pháp bao gồm bước xác định hồ sơ được động học được động học ước tính của bệnh nhân sử dụng mô hình Bayesian của các hồ sơ được động học được động học của các mẫu bệnh nhân, hồ sơ được động học được động học ước tính dựa vào ít nhất một yếu tố như thể trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân. Phương pháp ví dụ còn bao gồm bước xác định chế độ định liều thứ nhất trong khoảng định liều cụ thể thứ nhất bao gồm (i) liều lượng thứ nhất và (ii) mức protein huyết tương trị liệu thứ nhất trong bệnh nhân qua một khoảng thời gian ít nhất là dựa theo hồ sơ được động học được động học ước tính và xác định chế độ định liều thứ hai cho khoảng định liều cụ thể thứ hai bao gồm (i) liều lượng thứ hai và (ii) mức protein huyết tương trị liệu thứ hai trong bệnh nhân trong khoảng thời gian ít nhất là dựa theo hồ sơ được động học được động học ước tính. Phương pháp còn bao gồm bước hiển thị chế độ định liều thứ nhất và chế độ định liều thứ hai trên thiết bị khách sao cho chế độ định liều thứ nhất được hiển thị cùng với chế độ định liều thứ hai.

Theo một phương án ví dụ khác, thiết bị bao gồm bộ tạo mô hình được tạo kết cấu để tạo ra mô hình Bayesian của các hồ sơ được động học được động học của các bệnh nhân mẫu, mô hình Bayesian bao gồm (i) độ thanh thải protein huyết tương trị

liệu và (ii) thể tích theo tương quan phân bố cho protein huyết tương trị liệu dựa theo ít nhất một trong các yếu tố như độ tuổi của bệnh nhân hoặc thể trọng trọng. Thiết bị ví dụ còn bao gồm máy chủ được động học được tạo kết cấu để xác định hồ sơ được động học được động học gần đúng của bệnh nhân dựa theo mô hình Bayesian và ít nhất một trong các yếu tố như độ tuổi của bệnh nhân hoặc thể trọng trọng của bệnh nhân và xác định chế độ định liều protein huyết tương trị liệu bao gồm liều lượng và mức protein huyết tương trị liệu qua một khoảng thời gian dựa theo hồ sơ được động học được động học gần đúng của bệnh nhân. Máy chủ được động học còn được tạo kết cấu để thay đổi chế độ định liều protein huyết tương trị liệu đáp lại việc nhận được khoảng định liều để áp dụng liều lượng cho bệnh nhân và truyền chế độ định liều protein huyết tương trị liệu đã thay đổi đến thiết bị khách.

Theo một phương án ví dụ khác, phương tiện có thể truy cập bằng máy có các lệnh được lưu trên đó, được tạo kết cấu, khi được thực thi, sẽ làm cho máy ít nhất nhắc người sử dụng nhập vào ít nhất một trong các thông số như thể trọng trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân và sử dụng Mô hình Bayesian của các hồ sơ được động học được động học của các mẫu bệnh nhân để xác định hồ sơ được động học được động học gần đúng của bệnh nhân dựa theo mô hình Bayesian và ít nhất một trong thể trọng trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân được nhập vào, mô hình Bayesian bao gồm (i) độ thanh thải protein huyết tương trị liệu và (ii) thể tích theo tương quan phân bố cho protein huyết tương trị liệu dựa theo ít nhất một trong thể trọng trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân được nhập vào. Các lệnh ví dụ còn làm cho máy xác định chế độ định liều cho bệnh nhân dựa theo hồ sơ được động học được động học gần đúng của bệnh nhân, chế độ định liều bao gồm liều lượng và khoảng định liều. Các lệnh ví dụ còn làm cho máy thay đổi chế độ định liều đáp lại việc nhận được một khoảng định liều khác để áp dụng liều lượng cho bệnh nhân và cho phép chế độ định liều và mức protein huyết tương trị liệu thay đổi theo thời gian dựa trên chế độ định liều được hiển thị tới người sử dụng.

Các khía cạnh về đối tượng được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh khác được mô tả trong bản mô tả này. Không giới hạn phần mô tả sau đây, theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, phương pháp tạo chế độ định liều protein huyết tương trị liệu bao gồm bước xác định, qua bộ xử lý, hồ sơ được động học được động học ước tính của bệnh nhân sử dụng mô hình Bayesian của các hồ sơ được động học được động học của các mẫu bệnh nhân, hồ

sơ được động học được động học ước tính dựa vào ít nhất một yếu tố như thể trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân, xác định, nhờ bộ xử lý, chế độ định liều thứ nhất trong khoảng định liều cụ thể thứ nhất bao gồm (i) liều lượng thứ nhất và (ii) mức protein huyết tương trị liệu thứ nhất trong bệnh nhân qua một khoảng thời gian ít nhất là dựa theo hồ sơ được động học được động học, xác định, nhờ bộ xử lý, chế độ định liều thứ hai cho khoảng định liều cụ thể thứ hai bao gồm (i) liều lượng thứ hai và (ii) mức protein huyết tương trị liệu thứ hai trong bệnh nhân trong khoảng thời gian ít nhất là dựa theo hồ sơ được động học được động học, và hiển thị chế độ định liều thứ nhất và chế độ định liều thứ hai trên thiết bị khách sao cho chế độ định liều thứ nhất được hiển thị cùng với chế độ định liều thứ hai.

Theo khía cạnh thứ hai của sáng chế, khía cạnh này có thể được sử dụng kết hợp với khía cạnh thứ nhất, phương pháp còn bao gồm bước điều chỉnh, qua bộ xử lý, hồ sơ được động học được động học ước tính của bệnh nhân dựa theo các điều trị trước đây của bệnh nhân.

Theo khía cạnh thứ ba của sáng chế, khía cạnh này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, khoảng định liều cụ thể thứ hai dài hơn khoảng định liều cụ thể thứ nhất.

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

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

Theo khía cạnh bảy của sáng chế, khía cạnh này 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 trong bệnh nhân được xác định dựa theo ít nhất một trong mức ngưỡng tối thiểu, liều lượng thứ nhất, hoặc khoảng định liều cụ thể thứ nhất, và mức protein huyết tương trị liệu thứ hai trong bệnh nhân được xác định dựa theo ít

nhất một trong mức ngưỡng tối thiểu, liều lượng thứ hai, hoặc khoảng định liều cụ thể thứ hai.

Theo khía cạnh thứ tám của sáng chế, khía cạnh này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, mô hình Bayesian bao gồm mô hình hai ngăn có bộ phận thứ nhất tương ứng với thời gian để chuyển hóa protein huyết tương trị liệu và bộ phận thứ hai tương ứng liều lượng để thu được lượng protein huyết tương trị liệu nhất định bên trong bệnh nhân. Theo một số phương án, mô hình Bayesian có thể mô tả khuynh hướng được động học của yếu tố đông máu FVIII bằng toán học khi được cho dùng với bệnh nhân.

Theo khía cạnh thứ chín của sáng chế, khía cạnh này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, thiết bị tạo chế độ định liều protein huyết tương trị liệu cho thiết bị khách bao gồm bộ tạo mô hình được tạo kết cấu để tạo ra mô hình Bayesian của các hồ sơ được động học được động học của các bệnh nhân mẫu, mô hình Bayesian bao gồm (i) độ thanh thải protein huyết tương trị liệu và (ii) thể tích theo tương quan phân bố cho protein huyết tương trị liệu dựa theo ít nhất một trong các yếu tố như độ tuổi của bệnh nhân hoặc thể trọng trọng và máy chủ được động học được tạo kết cấu để xác định hồ sơ được động học được động học gần đúng của bệnh nhân dựa theo mô hình Bayesian và ít nhất một trong các yếu tố như độ tuổi của bệnh nhân hoặc thể trọng trọng của bệnh nhân, xác định chế độ định liều protein huyết tương trị liệu bao gồm liều lượng và mức protein huyết tương trị liệu qua một khoảng thời gian dựa theo hồ sơ được động học được động học gần đúng của bệnh nhân, thay đổi chế độ định liều protein huyết tương trị liệu đáp lại việc nhận được khoảng định liều để áp dụng liều lượng cho bệnh nhân, và truyền chế độ định liều protein huyết tương trị liệu đã thay đổi đến thiết bị khách.

Theo khía cạnh thứ mười của sáng chế, khía cạnh này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, khoảng định liều là khoảng định liều hai ngày, và trong đó máy chủ được động học được tạo kết cấu để còn thay đổi chế độ định liều protein huyết tương trị liệu đáp lại việc nhận được khoảng định liều ba ngày thay cho khoảng định liều hai ngày.

Theo khía cạnh thứ mười một của sáng chế, khía cạnh này 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 kết cấu để truyền dụng cụ định liều được phẩm đến thiết bị

khách, dụng cụ định liều được phẩm được tạo kết cấu để xác định chế độ định liều protein huyết tương trị liệu và chế độ định liều protein huyết tương trị liệu đã thay đổi.

Theo khía cạnh thứ mười hai của sáng chế, khía cạnh này 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 kết cấu để thay đổi chế độ định liều protein huyết tương trị liệu dựa trên các hoạt động thường ngày của bệnh nhân.

Theo khía cạnh thứ mười ba của sáng chế, khía cạnh này 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 kết cấu để truyền chế độ định liều protein huyết tương trị liệu đã thay đổi đến bơm tiêm để cho dùng protein huyết tương trị liệu cho bệnh nhân. Theo khía cạnh này và khía cạnh khác bất kỳ, thầy thuốc, qua máy chủ được động học, có thể điều khiển bơm tiêm từ xa hoặc trong nội bộ sao cho bệnh nhân chỉ được cho liều (tức là, được cho dùng) với lượng protein huyết tương trị liệu phù hợp với chế độ định liều hiện tại dựa trên hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân. Ngoài ra, thầy thuốc, qua dụng cụ định liều được phẩm, có thể theo dõi từ xa và cung cấp cho bệnh nhân một đơn protein huyết tương trị liệu mới dựa trên số lượng lần điều trị tính đến hiện tại.

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

Theo khía cạnh thứ mười lăm của sáng chế, khía cạnh này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, thể tích theo tương quan phân bố đối với protein huyết tương trị liệu là tương quan đối với 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, khía cạnh này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, phương tiện có thể truy cập bằng máy có các lệnh được lưu trên đó, được tạo kết cấu, khi được

thực thi, sẽ làm cho máy ít nhất nhắc người sử dụng nhập vào ít nhất một trong các thông số như thể trọng trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân, sử dụng mô hình Bayesian của các hồ sơ được động học được động học của các mẫu bệnh nhân để xác định hồ sơ được động học được động học gần đúng của bệnh nhân dựa theo mô hình Bayesian và ít nhất một trong thể trọng trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân được nhập vào, mô hình Bayesian bao gồm (i) độ thanh thải protein huyết tương trị liệu và (ii) thể tích theo tương quan phân bố cho protein huyết tương trị liệu dựa theo ít nhất một trong thể trọng trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân được nhập vào, xác định chế độ định liều cho bệnh nhân dựa theo hồ sơ được động học được động học gần đúng của bệnh nhân, chế độ định liều bao gồm liều lượng và khoảng định liều, thay đổi chế độ định liều đáp lại việc nhận được một khoảng định liều khác để áp dụng liều lượng cho bệnh nhân, và cho phép chế độ định liều và mức protein huyết tương trị liệu thay đổi theo thời gian dựa trên chế độ định liều được hiển thị tới người sử dụng.

Theo khía cạnh thứ mười bảy sáng chế, khía cạnh này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, phương tiện có thể truy cập bằng máy còn bao gồm các lệnh được lưu trên đó, được tạo kết cấu để khi được thực thi khiến cho máy xác định chế độ định liều thứ nhất cho khoảng định liều hai ngày, xác định chế độ định liều thứ hai cho khoảng định liều ba ngày, và cho phép hiển thị chế độ định liều thứ nhất cùng với chế độ định liều thứ hai.

Theo khía cạnh thứ mười tám của sáng chế, khía cạnh này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, phương tiện có thể truy cập bằng máy còn bao gồm các lệnh được lưu trên đó, được tạo kết cấu để khi được thực thi khiến cho máy hiển thị sự trình bày dạng đồ thị về lượng protein huyết tương trị liệu thay đổi theo thời gian bên trong bệnh nhân, bao gồm ít nhất một chỉ báo về liều lượng của protein huyết tương trị liệu được cung cấp cho bệnh nhân.

Theo khía cạnh thứ mười chín của sáng chế, khía cạnh này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, phương tiện có thể truy cập bằng máy còn bao gồm các lệnh được lưu trên đó, được tạo kết cấu để khi được thực thi khiến cho máy hiển thị dấu hiệu dạng đồ thị để cho phép người sử dụng thay đổi ít nhất một trong (i) ngưỡng nồng độ tối thiểu, (ii) khoảng định liều, hoặc (iii) liều lượng protein huyết tương trị liệu.

Theo khía cạnh thứ hai mươi của sáng chế, khía cạnh này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, phương tiện có thể truy cập bằng máy còn bao gồm các lệnh được lưu trên đó, được tạo kết cấu để khi được thực thi khiến cho máy thay đổi chế độ định liều đáp lại việc nhận được thay đổi của mục bất kỳ trong số các mục (i), (ii), hoặc (iii).

Theo khía cạnh thứ hai mươi của sáng chế, khía cạnh này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, phương tiện có thể truy cập bằng máy còn bao gồm các lệnh được lưu trên đó, được tạo kết cấu để khi được thực thi khiến cho máy hiển thị sự trình bày dạng đồ thị thay đổi về lượng protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân theo thời gian dựa trên thay đổi của mục bất kỳ trong số các mục (i), (ii), hoặc (iii).

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

Theo khía cạnh thứ hai mươi ba của sáng chế, khía cạnh này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh nêu trên, phương tiện có thể truy cập bằng máy còn bao gồm các lệnh được lưu trên đó, được tạo kết cấu để khi được thực thi khiến cho máy tiếp nhận dữ liệu xét nghiệm đo máu của bệnh nhân bao gồm nồng độ của protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân sau thời gian kể từ khi protein huyết tương trị liệu được cho dùng với bệnh nhân và thay đổi hồ sơ được động học được động học gần đúng dựa trên dữ liệu xét nghiệm đo máu của bệnh nhân.

Theo khía cạnh thứ hai mươi bốn của sáng chế, bất kỳ kết cấu và chức năng nào được minh họa và được mô tả cùng với các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.31 có thể được sử dụng kết hợp với bất kỳ kết cấu và chức năng nào được minh họa và được mô tả cùng với hình vẽ bất kỳ trong số các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.31 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 về môi trường định liều được phẩm theo được động học ví dụ, theo phương án ví dụ của sáng chế.

Fig.2 thể hiện sơ đồ về dữ liệu mẫu của bệnh nhân đối với một số bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu A, theo phương án ví dụ của sáng chế.

Fig.3 đến Fig.13 thể hiện sơ đồ bao gồm các giao diện người sử dụng ví dụ được tạo ra bởi dụng cụ định liều được phẩm trên Fig.1 để xác định khuyến nghị định liều và hồ sơ được động học được động học ước tính cho một bệnh nhân cụ thể, theo phương án ví dụ của sáng chế.

Fig.14 đến Fig.18 thể hiện các sơ đồ bao gồm các giao diện người sử dụng được tạo ra bởi dụng cụ định liều được phẩm trên Fig.1 theo phương án về dụng cụ tiếp thị, theo phương án 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 định liều, theo phương án ví dụ của sáng chế.

Fig.21 và Fig.22 thể hiện các sơ đồ bao gồm phương án ví dụ, trong đó hồ sơ được động học được động học cho một bệnh nhân cụ thể được điều chỉnh dựa trên mức hoạt hóa.

Fig.23 đến Fig.30 thể hiện các sơ đồ các bảng và các đồ thị tương quan giữa nồng độ protein huyết tương trị liệu được cho dùng với rủi ro chảy máu đối với các bệnh nhân khác nhau, theo phương án ví dụ của sáng chế.

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

Fig.32 thể hiện sơ đồ lượng thời gian trong đó yếu tố đông máu VIII ở trên ngưỡng 1 IU/dL đối với mẫu của các bệnh nhân có thời gian bán hủy dài hơn.

Fig.33 thể hiện sơ đồ lượng thời gian trong đó yếu tố đông máu VIII ở trên ngưỡng 1 IU/dL đối với mẫu của các bệnh nhân có thời gian bán hủy dài hơn (tức là, thời gian bán hủy ít hơn 12 giờ).

Fig.34 thể hiện sơ đồ độ thanh thải yếu tố đông máu FVIII cho 27 bệnh nhân khác nhau theo thời gian.

Fig.35 thể hiện sơ đồ lượng thời gian trong đó yếu tố đông máu VIII ở trên ngưỡng 1 IU/dL đối với các bệnh nhân, trong đó bước lặp trước được sử dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập chung đến phương pháp, hệ thống, và thiết bị để tạo chế độ định liều dược phẩm, và cụ thể là tạo chế độ định liều dược phẩm theo dược động học dựa theo mô hình về các hồ sơ dược động học dược động học của các mẫu bệnh nhân. Chế độ định liều dược phẩm theo dược động học được mô tả trong bản mô tả này tạo ra việc sử dụng protein huyết tương trị liệu có hiệu quả về chi phí, là việc gắn liền với cá thể bệnh nhân. Do đó, chế độ định liều dược phẩm theo dược động học ví dụ được mô tả trong bản mô tả này cung cấp cho các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe một dụng cụ cho phép đưa ra các khuyến nghị định liều cho bệnh nhân tương đối nhanh và chính xác mà không cần phải xác định hồ sơ dược động học dược động học cụ thể của bệnh nhân, (chỉ) dựa theo xét nghiệm máu. Phần bộc lộ cũng ước tính, các sản phẩm yếu tố đông máu FVIII được điều chỉnh để kéo dài thời gian lưu trú trung bình trong bệnh nhân dựa vào thời gian lưu trú của FVIII tự nhiên thông qua, ví dụ, việc sử dụng các protein dạng dung dịch nước hoặc công nghệ tiêm FC, và các đồ biểu/khoảng định liều dài hơn ba ngày.

Hiện nay, các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe lập công thức chế độ điều trị cho bệnh nhân có các mức yếu tố đông máu VIII phát sinh tự nhiên thấp bằng cách xác định hồ sơ dược động học dược động học cụ thể của bệnh nhân để nhận biết bệnh nhân chuyển hóa protein huyết tương trị liệu theo thời gian như thế nào. Để xác định hồ sơ dược động học dược động học của bệnh nhân, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe thực hiện lấy máu làm chuẩn ban đầu trước khi bệnh nhân được cho dùng protein huyết tương trị liệu. Việc lấy máu làm chuẩn được sử dụng để xác định liều yếu tố đông máu VIII phát sinh tự nhiên trong cơ thể. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe sau đó cho dùng protein huyết tương trị liệu và thực hiện ba hoặc nhiều lần lấy máu trong khoảng thời gian 48 giờ sau điều trị. Theo thời gian này, bệnh nhân chuyển hóa protein huyết tương trị liệu do đó nồng độ của yếu tố đông máu VIII bên trong bệnh nhân quay trở về mức phát sinh tự nhiên của riêng bệnh nhân này. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe phân tích máu được lấy ra của bệnh nhân qua máy xét nghiệm để xác định liều yếu tố đông máu VIII bên trong bệnh nhân theo mỗi một lần lấy máu. Dữ liệu xét nghiệm máu đã phân tích này cho phép nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe để xác định bệnh nhân chuyển hóa protein huyết tương trị liệu nhanh bao nhiêu.

Theo quy tắc chung, hầu hết các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe đặt ra ngưỡng mục tiêu (được chấp nhận rộng rãi) sao cho yếu tố đông máu VIII bên trong bệnh nhân không tụt xuống dưới 1% (tức là, 1IU/dL). Các bệnh nhân có ít hơn 1% yếu tố đông máu VIII được xem là dễ bị chảy máu tự nhiên hoặc mất kiểm soát. Trong khi phương pháp này mất một số thời gian, nhiều bệnh nhân có những thay đổi theo ngày, theo tuần hoặc thậm chí là theo tháng trong sự chuyển hóa và/hoặc các xu hướng chảy máu của họ, và có thể cần các mức yếu tố đông máu FVIII khác nhau để duy trì không bị chảy máu. Những thay đổi này thông thường có liên quan đến thể trọng, độ tuổi, sức khỏe khớp xương, và mức độ hoạt động thể chất của bệnh nhân. Chế độ định liều được xác định cho bệnh nhân thường không tính toán những thay đổi này, việc này có nguy cơ để cho bệnh nhân đối mặt với những lần chảy máu nếu yếu tố đông máu VIII tụt xuống dưới ngưỡng chuẩn tự nhiên thông thường được chấp nhận là 1%, và/hoặc thấp hơn mức cần có để ngăn ngừa chảy máu trong những thời gian có rủi ro cao hơn/hoạt động thể chất.

Phương pháp, hệ thống, và thiết bị ví dụ được bộc lộ trong bản mô tả này liên quan đến việc tính toán thay đổi về dược động học của bệnh nhân bằng cách tạo ra các biểu đồ cho cá thể bệnh nhân không chỉ dựa trên việc lập hồ sơ dược động học được động học chuyên sâu riêng bệnh nhân, mà còn dựa trên mô hình (Bayesian), là mô hình sử dụng các hồ sơ dược động học được động học theo tổ hợp mẫu các bệnh nhân tiêu biểu và/hoặc và một số lượng dữ liệu mẫu máu giới hạn của các điểm bệnh nhân cùng với thông tin tối thiểu về bệnh nhân. Phương pháp, hệ thống, và thiết bị ví dụ được bộc lộ trong bản mô tả này cho phép nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe sàng lọc mô hình dựa trên các điều trị trước đây của bệnh nhân và/hoặc mức hoạt hóa của bệnh nhân. Kết cấu như vậy cho phép các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe để tạo ra các chế độ định liều được định rõ dựa trên kiến thức về tập hợp các mẫu bệnh nhân có các đặc tính tương tự với bệnh nhân đang trải qua điều trị, nhờ đó giảm thiểu các tác dụng của việc thay đổi riêng biệt về dược động học của bệnh nhân và giảm thiểu (hoặc ngăn ngừa) số lượng những lần chảy máu phải trải qua bởi bệnh nhân trong khi đang phòng bệnh.

Bộc lộ ví dụ bao gồm hai phương án cơ sở. Phương án cơ sở thứ nhất bao gồm dụng cụ định liều được phẩm sử dụng dữ liệu bệnh nhân được thu thập trước đây để thiết lập một hoặc nhiều mô hình dược động học. Phương pháp, hệ thống, và thiết bị ví

dự sử dụng mô hình này để xác định protein huyết tương trị liệu thay đổi như thế nào theo thời gian trong bệnh nhân dựa theo thuộc tính vật lý của bệnh nhân (ví dụ, độ tuổi, thể trọng, giới tính, mức hoạt hóa, mức yếu tố đông máu VIII nội sinh, v.v.) và các điều trị theo định liều trước đây. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể sử dụng mô hình để xác định liều lượng được phẩm và khoảng định liều cho bệnh nhân.

Phương án cơ sở thứ hai bao gồm dụng cụ định liều được phẩm, chẳng hạn trình ứng dụng (“App”) vận hành trên máy tính di động (ví dụ, điện thoại thông minh hoặc máy tính bảng). Trình ứng dụng này được tạo kết cấu để cho phép người sử dụng (ví dụ, đại diện bán được phẩm) cung cấp cho các 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 chẳng hạn ADVATE của Shire) thực hiện dưới các điều kiện khác nhau. Dụng cụ định liều được phẩm theo được động học ví dụ theo phương án thứ hai này sử dụng mô hình được động học của các mẫu bệnh nhân để cho phép người sử dụng làm nổi bật những lợi ích của việc sử dụng, ví dụ, đồ biểu định liều ba ngày một lần, đồ biểu định liều mỗi bốn ngày, đồ biểu định liều mỗi năm ngày, v.v., thay vì đồ biểu định liều mỗi một ngày hoặc hai ngày một đối với protein huyết tương trị liệu. Dụng cụ định liều được phẩm sử dụng các tương quan giữa các nồng độ protein huyết tương trị liệu, các mức liều lượng protein huyết tương trị liệu, thời gian liều lượng trị liệu protein huyết tương, và các thông số bệnh nhân để tính toán nồng độ bao nhiêu protein huyết tương trị liệu thay đổi như thế nào theo thời gian đối với bệnh nhân theo lý thuyết

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “yếu tố đông máu VIII”, “FVIII”, hoặc “rAHF” tham chiếu đến phân tử FVIII bất kỳ có ít nhất một phần tính nguyên vẹn của miền B, và thể hiện hoạt động sinh học gắn với FVIII tự nhiên. Theo một phương án của sáng chế, phân tử FVIII là FVIII có chiều dài đầy đủ. Phân tử FVIII là một protein được mã hóa bằng các chuỗi ADN có khả năng lai với ADN mã hóa FVIII:C. Protein như vậy có thể chứa các chỗ khuyết axit amin ở các phía khác nhau giữa hoặc bên trong các miền A1-A2-B-A3-C1-C2. Phân tử FVIII có thể tương tự với phân tử của yếu tố đông máu FVIII tự nhiên, trong đó một hoặc nhiều axit amin còn lại được thay thế bằng đột biến định hướng.

Thuật ngữ “Factor VIII tái tổ hợp” (rFVIII) có thể bao gồm rFVIII bất kỳ, khác loại hoặc phát sinh tự nhiên, thu được qua công nghệ tái tổ hợp ADN, hoặc dẫn suất hoạt tính sinh học của chúng. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, “FVIII nội sinh” bao gồm FVIII bắt nguồn từ loài hữu nhũ được chỉ định tiếp nhận điều trị. Thuật ngữ còn bao gồm FVIII được sao chép từ trao đổi thông tin di truyền hoặc ADN ngoại lai bất kỳ khác có trong loài hữu nhũ. Khi 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 bắt nguồn từ loài hữu nhũ.

Phân tử FVIII tồn tại tự nhiên và trong các chế phẩm trị liệu như sự phân bố không thuần nhất của các polipeptit sinh ra từ một sản phẩm gen. Thuật ngữ “yếu tố đông máu VIII” khi được sử dụng trong bản mô tả này tham chiếu đến toàn bộ các polipeptit, cho dù là thu được từ huyết tương máu hoặc được tạo ra qua việc sử dụng các kỹ thuật tái tổ hợp ADN và bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các dạng mô phỏng FVIII, các dạng tiếp hợp fc-FVIII, FVIII được thay đổi hóa học bằng các polyme tan trong nước, và các dạng khác hoặc các dẫn suất của FVIII. Các ví dụ về các chế phẩm trị liệu chứa FVIII có bán trên thị trường bao gồm các chế phẩm được bán với tên thương mại như ADVATE, HEMOFIL M, và RECOMBINATE (có bán bởi Shire PLC, Dublin, Ireland). Các chế phẩm khác bao gồm chủ yếu là một tổ hợp con của các phân tử FVIII, là phân tử thiếu phần miền B trong phân tử.

Các phân tử FVIII hữu ích theo sáng chế bao gồm protein có độ dài đầy đủ, các tiền chất của protein, các nhóm con có chức năng hoặc hoạt tính sinh học hoặc các đoạn protein, và/hoặc các dẫn suất chức năng của chúng, cũng như các biến thể của chúng như được mô tả dưới đây trong bản mô tả này. Khi tham chiếu đến yếu tố đông máu FVIII có nghĩa là bao gồm tất cả các dạng tiềm ẩn của các protein như vậy và trong đó một trong các dạng FVIII có ít nhất một phần hoặc toàn bộ miền trình tự B tự nhiên nguyên vẹn.

“Khoảng định liều”, khi được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là lượng thời gian trôi qua giữa các liều được dùng cho bệnh nhân. Khoảng định liều để cho 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 lâu hơn. Khoảng định liều này có thể thay đổi dựa trên việc thay đổi các điều kiện/các đặc tính của bệnh nhân, các thay đổi về nồng độ

của protein huyết tương trị ở mức tối thiểu chấp nhận được (ví dụ, đáy mục tiêu) liệu bên trong bệnh nhân, và/hoặc các thay đổi về liều lượng.

Môi trường định liều được phẩm theo được động học

Fig.1 thể hiện sơ đồ về môi trường định liều được phẩm theo được động học ví dụ 100 có thể được sử dụng trong một hoặc cả hai phương án được mô tả bên trên. Môi trường 100 bao gồm bộ tạo mô hình 102 được tạo kết cấu để tạo ra một hoặc nhiều mô hình được động học 106 cho bệnh nhân dựa theo dữ liệu bệnh nhân 104 được lấy mẫu. Môi trường 100 còn bao gồm máy chủ được động học 108 (“PK”) được tạo kết cấu để tạo ra cho các bệnh nhân, các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe, và/hoặc các đại diện bán hàng dụng cụ định liều được phẩm theo được động học 110 dạng đồ họa dựa theo một hoặc nhiều mô hình được động học 106. Theo phương án được minh họa, máy chủ PK 108 truyền dụng cụ 110 đến các thiết bị khách hàng 112 qua mạng 114 (ví dụ, Internet). Theo các phương án khác, máy chủ PK 108 chứa dụng cụ 110, dụng cụ này có thể truy cập được bằng các thiết bị khách hàng 112. Theo các phương án khác này, máy chủ PK 108 có thể bao gồm một máy chủ, hoặc một khác, có thể được phân bố trong khuôn khổ điện toán đám mây.

Máy chủ PK 108 và/hoặc bộ tạo mô hình 102 ví dụ có thể được ghép nối truyền thông với cơ sở dữ liệu 116 được tạo kết cấu để lưu các mô hình được động học 106 cho bệnh nhân. Cơ sở dữ liệu 116 có thể bao gồm loại phương tiện đọc được bằng máy tính bất kỳ, bao gồm RAM, ROM, bộ nhớ flash, đĩa quang hoặc đĩa từ, bộ nhớ quang, hoặc phương tiện lưu trữ khác. Cơ sở dữ liệu 116 ví dụ có thể còn lưu thông tin được tạo ra đáp lại những người sử dụng sử dụng dụng cụ 110 bao gồm, ví dụ, thông tin về bệnh nhân, các chế độ định liều, v.v.. Trong một số trường hợp, cơ sở dữ liệu 116 có thể được quản lý bởi nhà cung cấp lưu trữ của bên thứ ba riêng biệt.

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

Các thiết bị khách hàng 112a, 112b, và/hoặc 112c ví dụ có thể bao gồm phương tiện bất kỳ có khả năng hiển thị hoặc mặt khác vận hành dụng cụ 110. Các ví dụ về các thiết bị khách hàng 112 bao gồm điện thoại thông minh, máy tính bảng, máy tính xách tay, máy tính để bàn, trạm làm việc, máy chủ, bộ xử lý, kính mắt thông minh, đồng hồ thông minh, v.v.. Trong một số trường hợp dụng cụ 110 có thể được cài đặt trên thiết bị khách 112. Trong các trường hợp khác, dụng cụ 110 tạo ra giao diện (ví dụ, trình duyệt web) có chức năng được tạo kết cấu để lưu trữ tại máy chủ PK 108. Trong những trường hợp này, máy chủ PK 108 có thể bao gồm một hoặc nhiều giao diện có thể lập trình ứng dụng (application programmable interface “API”) được tạo kết cấu để cho phép dụng 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 các hồ sơ được động học được động học gần đúng của các bệnh nhân do các hồ sơ được động học được động học chính xác cụ thể của bệnh nhân là tương đối phức tạp hoặc khó để xác định mà không kèm theo nhiều lần lấy máu để xác định yếu tố đông máu VIII trong vòng tuần hoàn. Ví dụ, các phương pháp hiện thời để xác định hồ sơ được động học được động học cụ thể của bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu bao gồm bước thực hiện nhiều xét nghiệm máu. Các xét nghiệm máu này bao gồm thực hiện lấy máu ban đầu để xác định yếu tố đông máu VIII làm chuẩn trong bệnh nhân. Sau đó, sau khi protein huyết tương trị liệu được cho dùng, mười đến mười hai hoặc nhiều lần lấy máu có thể được thực hiện trong khoảng thời gian từ 48 đến 72 giờ sau tiêm truyền. Cần được hiểu rằng, quy trình như vậy đặc biệt gây ra một mối cho bệnh nhân, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe, và phòng xét nghiệm do nhiều lần lấy máu riêng biệt. Theo đó, bộ tạo mô hình 102 ví dụ được tạo kết cấu để tạo ra các mô hình được động học tương đối chính xác dựa theo mẫu của các bệnh nhân có thay đổi về độ tuổi, thể trọng trọng, giới tính, và các mức hoạt hóa. Các mô hình này sau đó được sử dụng để xác định hoặc làm gần đúng với hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân mà không làm cho bệnh nhân phải trải qua tất cả các lần lấy máu và phân tích sau đó.

Theo một phương án, các mô hình được động học 106 được xác định sử dụng các mẫu bệnh nhân 104 được chọn từ một hoặc nhiều tổ hợp dữ liệu bệnh nhân. Các mẫu bệnh nhân 104 có thể, ví dụ, được chọn trong số các bệnh nhân người đã được

đăng ký chế độ định liều trị liệu sử dụng quy trình lấy máu được mô tả bên trên. Các mẫu bệnh nhân 104 có thể còn bao gồm các bệnh nhân được chọn cụ thể để trải qua quy trình lấy máu dành cho mục đích tạo ra các mô hình. Các mẫu bệnh nhân 104 có thể bao gồm các bệnh nhân từ một bệnh viện hoặc hệ thống y tế và/hoặc các bệnh nhân được kết hợp từ nhiều bệnh viện, các hệ thống y tế, khu vực địa lý, v.v..

Các mẫu bệnh nhân 104 bao gồm dữ liệu về các bệnh nhân có thay đổi về độ tuổi, thể trọng trọng (hoặc chỉ số bước cơ thể (body mass index “BMI”), các điều kiện sức khỏe, dữ liệu xét nghiệm lâm sàng, giới tính, và/hoặc mức hoạt hóa. Theo ví dụ được mô tả trong bản mô tả này, các mẫu độ tuổi của bệnh nhân thay đổi trong khoảng từ 2 đến 100 năm tuổi. Theo một số phương án, dữ liệu về các bệnh nhân có thể được tách riêng thành khung độ tuổi người lớn và trẻ em sao cho mô hình riêng biệt được tạo ra cho mỗi một khung. Dữ liệu bệnh nhân có thể ngoài ra hoặc mặt khác được phân chia dựa trên thể trọng trọng, giới tính, và/hoặc mức hoạt hóa.

Như đã đề cập, các mẫu bệnh nhân 104 ví dụ bao gồm việc xác định yếu tố đông máu VIII trước khi protein huyết tương trị liệu được tiêm vào các bệnh nhân. Tiếp theo, sau tiêm các mẫu máu được thu thập từ mỗi một bệnh nhân sau các chu kỳ thời gian nhất định. Cần phải hiểu rằng theo các ví dụ khác, các mẫu máu có thể được thu thập tại các thời điểm khác nhau và/hoặc số lượng các mẫu máu được thu thập có thể ít hơn hoặc nhiều hơn. Ví dụ, các mẫu máu ít hơn có thể được thu thập từ trẻ em.

Fig.2 thể hiện đồ thị 200 bao gồm dữ liệu mẫu của bệnh nhân 104 về một trăm, năm mươi hai bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu A. Dữ liệu mẫu 104 được thể hiện là mức yếu tố đông máu VIII theo các đơn vị quốc tế (international unit “IU”) trên dexilit (“dl”). Các mẫu được thu thập tại thời điểm trước tiêm (thể hiện tại thời điểm 0) và sau tiêm tại các khoảng bằng 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 3 giờ, 6 giờ, 9 giờ, 24 giờ, 28 giờ, 32 giờ, và 48 giờ. Cần phải hiểu rằng lượng yếu tố đông máu VIII được tạo ra bởi protein huyết tương trị liệu trong bệnh nhân giảm theo thời gian do các bệnh nhân chuyển hóa protein huyết tương trị liệu được tiêm truyền.

Bộ tạo mô hình 102 ví dụ tạo ra mô hình được động học cho bệnh nhân bằng cách thực hiện phân tích Bayesian có sử dụng kiến thức về yếu tố đông máu VIII trước đây trên các mẫu bệnh nhân theo thời gian sau khi tiêm protein huyết tương trị liệu. Trong một số trường hợp, bộ tạo mô hình 102 được tạo kết cấu để phân tích mỗi một lịch sử định liều mẫu của bệnh nhân cùng với các mức yếu tố đông máu VIII trước

tiêm truyền, sao cho việc rũ bỏ dữ liệu là không cần thiết để tạo dựng các mô hình được động học 106. Theo các phương án khác, bộ tạo mô hình 102 có thể sử dụng dữ liệu bệnh nhân sau khi rũ bỏ cùng với mức yếu tố đông máu VIII sau tiêm để tạo ra một hoặc nhiều mô hình được động học 106. Dữ liệu bệnh nhân sau khi rũ bỏ tương ứng với một chuẩn, trong đó bệnh nhân không bao gồm protein huyết tương trị liệu trong hệ thống của họ.

Bộ tạo mô hình 102 ví dụ tạo ra một hoặc nhiều mô hình được động học 106 sử dụng, ví dụ, dữ liệu mẫu của bệnh nhân được thể hiện trên đồ thị 200. Bộ tạo mô hình 102 có thể kết hợp các mẫu bệnh nhân 104 riêng thành một hoặc nhiều tập hợp biểu đồ (ví dụ, các tổ hợp theo độ tuổi, các tổ hợp theo thể trọng trọng, các tổ hợp theo mức hoạt hóa, mức yếu tố đông máu VIII nội sinh, v.v.), sau đó được sử dụng làm cơ sở cho mô hình được động học 106 tương ứng. Ví dụ, bộ tạo mô hình 102 có thể nhóm các mẫu bệnh nhân 104 theo độ tuổi, thể trọng trọng, và/hoặc mức hoạt hóa khác nhau thành các tổ hợp khác nhau. Bộ tạo mô hình 102 sau đó thực hiện đồng tham số và lập mô hình thống kê trên các mẫu bệnh nhân 104 đã được lập nhóm của mỗi một tổ hợp để tạo ra tập hợp mô hình được động học 106 theo tổ hợp đó, như được mô tả trong sách trắng có tựa đề “Được động học của Factor VIII tái tổ hợp – các tương quan của được động học với độ tuổi và thể trọng trọng”, của Björkman và đồng tác giả, toàn bộ nội dung của tài liệu này được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Cần hiểu rằng, tuy bộ tạo mô hình 102 có thể tạo mô hình dữ liệu mẫu 104 sử dụng các kỹ thuật phân tích Bayesian khác (ví dụ, bộ phân loại naïve Bayes).

Theo ví dụ được minh họa, mô hình đồng tham số được sử dụng bởi bộ tạo mô hình 102 sẽ xác định các tương quan giữa các thông số được động học (ví dụ, protein huyết tương trị liệu được chuyển hóa nhanh như thế nào, mức yếu tố đông máu VIII nội sinh, v.v.) và các đặc tính bệnh nhân (ví dụ, độ tuổi, thể trọng trọng, dữ liệu xét nghiệm lâm sàng, giới tính, mức hoạt hóa, v.v.). Bộ tạo mô hình 102 sử dụng mô hình thống kê để xác định thay đổi trên các thông số được động học trong số các mẫu bệnh nhân ngoài thay đổi dư là kết quả của sự thay đổi sinh học giữa các bệnh nhân, các lỗi đo kiểm, các lỗi trong việc làm phù hợp dữ liệu mẫu 104 với mô hình được động học.

Bộ tạo mô hình 102 ví dụ được tạo kết cấu để thực hiện đồng tham số và lập mô hình thống kê sử dụng các hiệu ứng phối trộn phi tuyến tạo mô hình bằng phương pháp lấy gần đúng tích phân cấp một, như được tạo ra trong phần mềm SAS® (Quy

trình NLMIXED). Theo ví dụ được minh họa, bộ tạo mô hình 102 sử dụng mô hình hai ngăn. Theo các ví dụ khác, bộ tạo mô hình 102 có thể sử dụng mô hình một bộ phận hoặc các mô hình ba hoặc nhiều bộ phận. Trong bộ phận ví dụ được minh họa, bộ phận thứ nhất bao gồm các thông số được động học về độ thanh thải (clearance “CL”) và thể tích phân bố (V1).

CL tham chiếu đến lượng thời gian để bệnh nhân chuyển hóa protein huyết tương trị liệu theo mililit (“mL”) trên giờ trên kilôgam (“kg”). Nói cách khác, độ thanh thải là phép đo tốc độ tại đó protein huyết tương trị liệu được loại bỏ hoặc được thải ra từ bệnh nhân. Bộ tạo mô hình 102 sử dụng phương trình ví dụ (1) để xác định CL, trong đó BW biểu thị thể trọng, i biểu thị mẫu bệnh nhân cụ thể, và η biểu thị độ biến đổi giữa các bệnh nhân theo thống kê.

$$CL_i(mL/h) = 193 * \left(\frac{BW_i}{56}\right)^{0.80} * (1 - 0.0045 * (Age_i - 22)) * \exp(\eta_i^{CL}) \quad (1)$$

V1 tham chiếu đến Thể tích theo lý thuyết mà protein huyết tương trị liệu sẽ phải chiếm giữ để tạo ra nồng độ tương tự như nó hiện có trong máu của bệnh nhân. Thể tích theo lý thuyết này tạo ra sự ước tính về liều lượng để đạt được mức yếu tố đông máu VIII nhất định. Bộ tạo mô hình 102 sử dụng phương trình ví dụ (2) để xác định V1. Theo ví dụ được mô tả trong bản mô tả này, V1 bằng khoảng 0,04 L/kg.

$$V1_i(L) = 2.22 * \left(\frac{BW_i}{56}\right)^{0.95} * \exp(\eta_i^{V1}) \quad (2)$$

Thành phần thứ hai của mô hình được minh họa bao gồm độ thanh thải giữa các bộ phận (“Q”) và thể tích phân bố thứ hai (“V2”), thể tích này không tham gia vào biến đổi giữa các bệnh nhân. Bộ tạo mô hình 102 sử dụng phương trình ví dụ (3) để xác định Q và phương trình (4) để xác định V2. Độ thanh thải giữa các bộ phận Q được sử dụng cùng với độ thanh thải CL để xác định tương quan tỷ lệ giữa thể tích phân bố thứ hai V2 trên thể tích phân bố thứ nhất V1. Theo ví dụ này, độ thanh thải giữa các bộ phận Q không có liên quan đáng kể đến thể trọng, chỉ báo rằng V1 và V2 là lũy tích để xác định thể tích phân bố tại trạng thái ổn định. Nói cách khác, thể tích phân bố tổng cộng được xác định bằng cách cộng V1 và V2. Theo một phương án, thể tích phân bố tổng cộng trung bình của các mẫu bệnh nhân được phát hiện bằng khoảng 0,053 L/kg.

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

$$V2_i(L) = 0.73 * \left(\frac{BW_i}{56}\right)^{0.76} \quad (4)$$

Sau khi tạo ra mô hình 106 được tạo ra bởi các phương trình ví dụ từ (1) đến (4) bên trên, bộ tạo mô hình 102 ví dụ có thể kiểm tra mô hình bằng cách xác định các giá trị riêng lẻ đối với CL, Q, V1, V2, và V1+V2 cho mỗi một mẫu bệnh nhân và so sánh các kết quả với mô hình. Việc so sánh như vậy tạo ra chỉ báo như về độ chính xác của mô hình. Theo một số ví dụ, bộ tạo mô hình 102 có thể xác định phân bố thống kê của dữ liệu bệnh nhân được lấy mẫu để xác định xem liệu mô hình có chính xác hay không. Trong các trường hợp, trong đó mô hình không thể hiện chính xác, bộ tạo mô hình 102 có thể biên dịch các mẫu bệnh nhân 104 bổ sung và/hoặc thực hiện các kỹ thuật tạo mô hình khác.

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 dẫn có thể là qua mạng riêng, chẳng hạn mạng nội vùng, hoặc qua mạng công cộng, chẳng hạn như Internet. Bộ tạo mô hình 102 có thể còn lưu các mô hình 106 vào cơ sở dữ liệu 116, cơ sở dữ liệu này cũng có thể truy cập được bằng máy chủ PK 108 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 các mô hình được động học 106 dựa theo các phương trình từ (1) đến (4) bên trên khi được áp dụng với các mẫu của các bệnh nhân ngẫu nhiên, bộ tạo mô hình 102 ví dụ có thể sàng lọc các mô hình cho mỗi một bệnh nhân mà liều lượng protein huyết tương trị liệu của họ được tính toán sử dụng dụng cụ định liều được phẩm. Ví dụ, máy chủ PK 108 có thể tiếp nhận thông tin cụ thể của bệnh nhân bao gồm, thể trọng trọng, độ tuổi, giới tính, mức yếu tố đông máu VIII nội sinh, và mức định liều cho các điều trị trước đây. Bộ tạo mô hình 102 sử dụng thông tin điều trị trước đây (ví dụ, liều lượng, khoảng v.v.) để sàng lọc hoặc điều chỉnh mô hình sao cho các định liều khuyến nghị và hồ sơ được động học được động học phù hợp hơn với bệnh nhân cụ thể nhưng vẫn tính đến phương sai bệnh nhân tiềm ẩn thay đổi. Bộ tạo mô hình 102 truyền mô hình riêng theo từng bệnh nhân đến máy chủ PK 108.

Mặt khác, máy chủ PK 108 có thể được tạo kết cấu để tạo ra các mô hình riêng theo từng bệnh nhân sử dụng mô hình được động học 106 được tạo ra bởi bộ tạo mô hình 102 tính đến thay đổi riêng theo từng bệnh nhân về được động học. Theo cách thức này, một hoặc nhiều mô hình 106 cơ sở được lọc hoặc được điều chỉnh bởi máy

chủ PK 108 đáp lại việc nhận được thông tin điều trị trước đây đối với một bệnh nhân cụ thể. Máy chủ PK 108 có thể được tạo kết cấu để lưu mô hình riêng theo từng bệnh nhân vào cơ sở dữ liệu 116 để sử dụng sau này bởi cùng một 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, dụng cụ 110 ví dụ có thể được tạo kết cấu để điều chỉnh hoặc sàng lọc mô hình được động học dựa theo thông tin điều trị riêng của từng bệnh nhân. Ví dụ, dụng cụ 110 có thể bao gồm các trường để người sử dụng cung cấp thông tin điều trị trước đây. Dụng cụ 110 ví dụ sử dụng thông tin điều trị trước đây khi xác định hồ sơ được động học được động học và các định liều khuyến nghị cho bệnh nhân. Ngoài ra hoặc mặt khác, dụng cụ 110 có thể sử dụng thông tin điều trị từ nhiều bệnh nhân để sàng lọc và/hoặc điều chỉnh mô hình 106.

Phương án về dụng cụ riêng theo từng bệnh nhân

Như đã đề cập ở trên, máy chủ PK 108 có thể được tạo kết cấu tạo ra các phương án khác nhau về dụng cụ định liều được phẩm 110. Fig.3 đến Fig.13 bao gồm các sơ đồ giao diện người sử dụng ví dụ được tạo ra bởi dụng cụ định liều được phẩm 110 để xác định chế độ định liều và hồ sơ được động học được động học ước tính/gần đúng đối với một bệnh nhân cụ thể sử dụng một hoặc nhiều mô hình được động học 106. Cần phải hiểu rằng các giao diện người sử dụng có thể được thay đổi về diện mạo và/hoặc chức năng dựa theo kết cấu của dụng cụ định liều được phẩm 110. Ví dụ, các yếu tố đồ họa của các giao diện người sử dụng có thể được thay đổi dựa theo loại thiết bị khách 112 (ví dụ, điện thoại thông minh hiển thị, màn hình bảng, màn hình máy tính cá nhân).

Fig.3 bao gồm sơ đồ giao diện người sử dụng 300 bao gồm trường đăng ký người sử dụng để cho phép nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe truy cập dụng cụ định liều được phẩm 110. Giao diện 300 bao gồm các trường dữ liệu dành cho thông tin người sử dụng (ví dụ, tên, nghề nghiệp, địa chỉ, thông tin liên lạc). Ngoài ra, giao diện người sử dụng 300 bao gồm lĩnh vực cho số sử dụng thuốc bắt buộc (drug enforcement administration “DEA”), mà được sử dụng bởi máy chủ PK 108 kiểm chứng xem liệu người sử dụng có phải là chuyên gia chăm sóc sức khỏe được cho phép hay không. Trong các trường hợp trong đó, chuyên gia chăm sóc sức khỏe không có số DEA, chuyên gia có thể liên lạc bộ phận hỗ trợ khách hàng để thiết lập thủ công tính đến sử dụng dụng cụ 110.

Đáp lại việc nhận được thông tin được cung cấp bởi người sử dụng trên Fig.3 (bao gồm số DEA phù hợp), máy chủ PK 108 ví dụ được tạo kết cấu theo phương án được minh họa để tạo ra tài khoản của người sử dụng, bao gồm bảng điều khiển cho người sử dụng. Fig.4 bao gồm sơ đồ giao diện người sử dụng 400 dành cho phần thông tin về bệnh nhân trong bảng điều khiển. Giao diện người sử dụng 400 tạo ra giao diện quản lý cho người sử dụng đối với các bệnh nhân dưới sự chăm sóc của người sử dụng. Người sử dụng sử dụng giao diện người sử dụng 400 để bổ sung bệnh nhân mới, tái kích hoạt bệnh nhân hiện thời, mở báo cáo cung cấp các chi tiết liên quan đến các điều trị trước đây (bao gồm hồ sơ được động học được động học và khuyến nghị định liều được xác định trước đây), hoặc mở báo cáo về thông tin về bệnh nhân. Bổ sung bệnh nhân, dụng cụ định liều được phẩm 110 có thể tạo ra một giao diện người sử dụng khác để nhắc người sử dụng về thông tin về bệnh nhân bao gồm tên, địa chỉ, thông tin bảo hiểm, độ tuổi, giới tính, thể trọng trọng (hoặc BMI), các điều kiện sức khỏe, dữ liệu xét nghiệm lâm sàng, v.v..

Đối với bệnh nhân bất kỳ, dụng cụ định liều được phẩm 110 cho phép người sử dụng để xác định hồ sơ được động học được động học ước tính/gần đúng và khuyến nghị định liều. Fig.5 bao gồm sơ đồ giao diện người sử dụng 500 gắn với bệnh nhân mới thăm khám. Theo ví dụ được minh họa, giao diện người sử dụng 500 bao gồm các trường dành cho thông tin về bệnh nhân liên quan đến tiêm protein huyết tương trị liệu. Trong các trường hợp, trong đó bệnh nhân đã được đăng ký bằng dụng cụ 110, ít nhất một số trong các trường có thể được đặt sẵn. Ngoài ra, trường 'Liều lượng dùng cho tiêm PK' có thể được đặt bằng dụng cụ 110 đáp lại tiến hành của người sử dụng qua các bước để xác định hồ sơ được động học được động học ước tính và khuyến nghị định liều cho bệnh nhân.

Dụng cụ định liều được phẩm ví dụ 110 có thể còn được tạo kết cấu cảnh báo người sử dụng nếu thông tin được tạo ra vượt quá ngưỡng định trước. Ví dụ, dụng cụ 110 có thể được tạo kết cấu tạo ra tin nhắn cảnh báo nếu mức tiêm trước vượt quá 20 IU/kg. Cảnh báo này tạo ra chỉ báo cho người sử dụng rằng giá trị được nhập vào không đặc trưng cho trường đó. Tuy nhiên, người sử dụng có thể tiếp tục sử dụng dụng cụ 110 với thông tin đã làm cho cảnh báo được tạo ra. Mặt khác, dụng cụ 110 có thể được tạo kết cấu để chỉ chấp nhận thông tin trong khoảng định trước.

Sau khi cung cấp tên bệnh nhân, thể trọng trọng, ngày sinh, ngày tiêm truyền, và rữ bỏ hoặc thông tin về mức tiêm trước, dụng cụ định liều được phẩm ví dụ 110 nhắc người sử dụng chuyển sang bước tiếp theo. Fig.6 bao gồm sơ đồ giao diện người sử dụng 600 mà sau đó được hiển thị theo quy định của người dùng của thông tin vào giao diện người sử dụng 500 trên Fig.5.

Giao diện người sử dụng 600 ví dụ cung cấp sự xem lại về các điều trị trước đó và/hoặc các mẫu của bệnh nhân bao gồm thông tin và liều lượng tiêm trước đó (hoặc rữ bỏ) (tức là, tiêm PK). Người sử dụng có thể chọn để sử dụng dữ liệu từ một hoặc nhiều điều trị và/hoặc các mẫu trước đây bằng dụng cụ 110 để sàng lọc hoặc điều chỉnh mô hình được động học 106 cho bệnh nhân. Người sử dụng thực hiện việc chọn này nhờ việc chuyển đổi các nút ‘bật/tắt’ trên phía tay phải của giao diện 600. Ví dụ, người sử dụng có thể thôi kích hoạt các điều trị và/hoặc các mẫu trước đây phát sinh trong khoảng ba năm trước. Kết quả của việc lựa chọn này là, dụng cụ 110 chỉ sử dụng các điều trị và/hoặc các mẫu trước đây được hoạt hóa theo mô hình được động học 106 sàng lọc. Với kết cấu này của dụng cụ 110 nhờ đó cho phép người sử dụng để sàng lọc mô hình được động học như mong muốn chỉ sử dụng các điều trị trước đó và/hoặc các mẫu riêng biệt của bệnh nhân. Trong một số trường hợp, người sử dụng có thể chọn để thôi kích hoạt toàn bộ các điều trị và/hoặc các mẫu trước đây, nhờ đó làm cho dụng cụ 110 sử dụng mô hình được động học 106 như được tạo ra bởi bộ tạo mô hình 102.

Theo phương án được minh họa, ba mẫu bệnh nhân được thể hiện dùng cho điều trị bằng protein huyết tương trị liệu. Mỗi một trong số các mẫu này tương ứng với một lần lấy máu của bệnh nhân tại thời điểm từ khi tiêm điều trị bằng protein huyết tương trị liệu. Ví dụ, mẫu thứ nhất được thu thập 6 giờ sau khi tiêm truyền, mẫu thứ hai được thu thập 24 giờ sau khi tiêm truyền, và mẫu thứ ba được thu thập 30 giờ sau khi tiêm truyền. Thông tin mẫu bao gồm xác định nồng độ của yếu tố đông máu VIII bên trong máu của bệnh nhân tại thời điểm mẫu được thu thập. Cần phải hiểu rằng việc sử dụng mô hình được động học 106 cùng với các mẫu bệnh nhân nhất định được chọn có thể sàng lọc hồ sơ được động học được động học bệnh nhân đã xác định để là riêng biệt cho một bệnh nhân trong khi cũng bù trừ cho sự khác nhau theo bệnh nhân trong số tập hợp mẫu.

Sau khi chọn các điều trị và/hoặc các mẫu nào được đưa vào trong mô hình được động học 106, dụng cụ định liều được phẩm 110 nhắc người sử dụng chọn nút

‘bước tiếp theo’, làm cho dụng cụ 110 ví dụ hiển thị giao diện người sử dụng 700 trên Fig.7. Giao diện người sử dụng ví dụ 700 tạo ra sự xem lại về các điều trị và/hoặc các mẫu trước đây được đưa vào theo sự xác định hồ sơ được động học được động học ước tính và khuyến nghị định liều dành cho bệnh nhân. Các điều trị và/hoặc các mẫu trước đây được chọn có thể được sử dụng để cung cấp thể trọng trọng cho chế độ định liều dựa theo các liều lượng đã được tạo ra trước đây. Giao diện người sử dụng 700 nhắc người sử dụng chọn nút ‘tính toán’ để làm cho dụng cụ định liều được phẩm 110 (hoặc máy chủ PK 108) để áp dụng thông tin cụ thể của bệnh nhân cho mô hình được động học 106 để xác định hồ sơ được động học được động học và khuyến nghị định liều ước tính hoặc gần đúng dành cho bệnh nhân. Trong một số trường hợp, dụng cụ 110 có thể không tạo ra nút ‘tính toán’ cho đến khi người sử dụng cung cấp ít nhất một số lượng định trước (ví dụ, ba) của các điều trị và/hoặc các mẫu trước đây để đảm bảo xác định thu được là cụ thể hơn cho bệnh nhân. Cần phải hiểu rằng dụng cụ 110 và/hoặc máy chủ PK 108 chọn mô hình được động học trong số các mô hình được động học hiện có mà nó phù hợp nhất với thông tin về bệnh nhân được tạo ra trong giao diện người sử dụng 500 và/hoặc các giao diện người sử dụng khác để nhắc người sử dụng về thông tin cụ thể của bệnh nhân. Ví dụ, mô hình được động học có thể được chọn dựa trên độ tuổi, thể trọng trọng, giới tính, và/hoặc mức hoạt hóa của bệnh nhân.

Fig.8 bao gồm sơ đồ giao diện người sử dụng 700 trên Fig.7, giờ đây hiển thị hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân được xác định sau khi tính toán bằng dụng cụ 110 và/hoặc máy chủ PK 108. Các trường ‘lý thuyết’ tương ứng với dữ liệu thuần túy dựa trên mô hình được động học 106 mà không có các điều trị trước đó và/hoặc các mẫu của bệnh nhân. Các trường ‘được điều chỉnh’ tương ứng với dữ liệu của hồ sơ được động học được động học cụ thể cho bệnh nhân dựa theo mô hình được động học 106 được điều chỉnh bằng điều trị và/hoặc thông tin mẫu trước đây. Các trường ‘độ lệch’ tương ứng với các chênh lệch giữa các trường ‘lý thuyết’ và ‘được điều chỉnh’ tương ứng. Theo ví dụ được minh họa, dữ liệu của hồ sơ được động học 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 định liều (CMax/Đỉnh), thời gian bán hủy của protein huyết tương trị liệu (thời gian bán hủy của FVIII) và thời điểm đến ngưỡng nồng độ của protein huyết tương trị liệu tối thiểu (hoặc thấp hơn) được chỉ định trước bên trong bệnh nhân. Cần phải hiểu rằng theo các

phương án khác, giao diện người sử dụng 700 có thể bao gồm ít hơn các trường hoặc các trường bổ sung cho hồ sơ được động học được động học bao gồm V1 và V2 và/hoặc loại xét nghiệm.

Trong một số trường hợp, dụng cụ 110 ví dụ có thể tạo ra cảnh báo và/hoặc báo động nếu bất kỳ dữ liệu nào trong số dữ liệu của hồ sơ được động học được động học nằm ngoài tỷ lệ phần trăm nhất định của tập hợp mẫu bệnh nhân được sử dụng để tạo ra mô hình được động học 106. Ví dụ, dụng cụ 100 có thể chỉ báo rằng giá trị độ thanh thải được điều chỉnh vượt quá 95% các giá trị về độ thanh thải của các mẫu bệnh nhân trong cùng bộ tập hợp với bệnh nhân đang trải qua điều trị. Cảnh báo và/hoặc báo động có thể được sử dụng như kích hoạt bởi người sử dụng để kiểm tra thông tin về bệnh nhân được nhập vào. Cảnh báo và/hoặc báo động có thể còn có thể được sử dụng làm chỉ báo rằng chế độ định liều là bất thường hoặc nằm ngoài các chế độ định liều dành cho các mẫu bệnh nhân có các đặc tính tương tự với bệnh nhân đang trải qua điều trị.

Ngoài việc tạo ra dữ liệu theo hồ sơ được động học được động học thể hiện trên Fig.8, dụng cụ 110 ví dụ còn tạo ra sự trình bày dạng đồ thị về hồ sơ được động học được động học ước tính và định liều khuyến nghị. Fig.9 và Fig.10 bao gồm các sơ đồ giao diện người sử dụng 900 và 1000 hiển thị thông tin định liều và được động học (ví dụ, mức protein huyết tương trị liệu thay đổi theo thời gian trong bệnh nhân (ví dụ, CL)) đối với một bệnh nhân cụ thể. Mức protein huyết tương trị liệu được thể hiện là nồng độ theo tỷ lệ phần trăm so với mức yếu tố đông máu VIII thông thường bên trong bệnh nhân. Tuy nhiên, theo các phương án khác, mức protein huyết tương trị liệu có thể được thể hiện bằng đơn vị đo.

Fig.9 bao gồm sơ đồ giao diện người sử dụng 900 hiển thị dưới dạng đồ họa hồ sơ được động học được động học ước tính hoặc gần đúng của bệnh nhân 902. Biểu đồ được động học 902 ví dụ thể hiện protein huyết tương trị liệu được chuyển hóa như thế nào trong bệnh nhân theo thời gian bắt đầu từ thời điểm khi protein huyết tương trị liệu được cho dùng. Biểu đồ được động học của bệnh nhân 902 được biểu thị bằng đường nét liền. Giao diện người sử dụng ví dụ 900 còn bao gồm phần so sánh giữa hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân 902 với hồ sơ được động học được động học của các mẫu bệnh nhân 904 được sử dụng để tạo ra mô hình được động học 106, biểu đồ này được biểu thị bằng đường nét đứt. Giao diện người sử dụng 900 còn bao

gồm dải được tô bóng 906 thể hiện $\pm 20\%$ hồ sơ được động học được động học của các mẫu bệnh nhân 904.

Hơn nữa, giao diện người sử dụng ví dụ 900 bao gồm sự trình bày dạng đồ thị về các mẫu bệnh nhân 908 và 910 trong các trường hợp, trong đó bệnh nhân tiếp nhận một hoặc nhiều xét nghiệm máu sau khi tiêm protein huyết tương trị liệu. Mẫu bệnh nhân 908 tương ứng với mẫu không được chọn để bao gồm trong việc xác định hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân 902 và các mẫu bệnh nhân 910 tương ứng với các mẫu được chọn để đi đến việc xác định hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân 902. Các xét nghiệm máu được thực hiện để xác định liều protein huyết tương trị liệu trong bệnh nhân sau tiêm ban đầu và có thể được thực hiện sàng lọc thêm hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân 902. Ví dụ, thay vì thực hiện năm hoặc nhiều lần lấy máu sau khi tiêm truyền, máy chủ PK 108 và/hoặc dụng cụ 110 ví dụ có thể được sử dụng để tạo ra hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân 902 sử dụng dữ liệu từ ít lần lấy máu hơn cùng với hồ sơ được động học được động học của các mẫu bệnh nhân 904 dựa trên mô hình được động học 106.

Giao diện người sử dụng ví dụ 1000 trên Fig.10 cho phép người sử dụng quan sát các thay đổi định liều dưới dạng đồ họa dựa theo các thay đổi về khoảng định liều và/hoặc ngưỡng tối thiểu (hoặc thấp hơn) của nồng độ protein huyết tương trị liệu (ví dụ, đáy mục tiêu) dựa trên hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân 902 thể hiện trên Fig.9. Ví dụ, Fig.10 thể hiện đồ thị của chế độ định liều chỉ báo theo cách nhìn thấy được cho dùng protein huyết tương trị liệu được cho dùng, được chuyển hóa như thế nào dựa theo hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân ước tính 902. Chế độ định liều bao gồm khoảng định liều bằng 72 giờ sao cho nồng độ của protein huyết tương trị liệu không tụt xuống dưới đáy mục tiêu bằng 30%. Dụng cụ định liều được phẩm ví dụ 110 sử dụng thông tin này để tính toán liều lượng ước tính (ví dụ, 48,0 IU hoặc 0,76 IU/kg) được cho dùng mỗi 72 giờ. Dụng cụ 110 ví dụ còn tính toán lượng thời gian để mức protein huyết tương trị liệu vượt quá (ví dụ, ở bên dưới) đáy mục tiêu. Trong các trường hợp khác, dụng cụ 110 có thể tạo ra chỉ báo về thời điểm mức protein huyết tương trị liệu ở dưới đáy mục tiêu, việc này tương ứng với lượng thời gian mà bệnh nhân không được bảo vệ bằng protein huyết tương trị liệu và dễ bị chảy máu.

Dụng cụ 110 ví dụ được tạo kết cấu để cho phép người sử dụng điều chỉnh khoảng và đáy mục tiêu qua giao diện 1000 và theo đó thay đổi chế độ định liều bao gồm liều lượng và mức protein huyết tương trị liệu theo thời gian. Cần phải hiểu rằng việc thay đổi khoảng hoặc đáy mục tiêu không thay đổi hồ sơ dược động học được động học ước tính của bệnh nhân 902. Thay vào đó, dụng cụ 110 ví dụ áp dụng khoảng hoặc đáy mục tiêu được chọn cho hồ sơ dược động học được động học của bệnh nhân được xác định 902.

Giao diện 1000 kết cấu của dụng cụ 100 ví dụ cho phép nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe để xác định các thay đổi định liều ra sao dựa theo các thay đổi về khoảng hoặc đáy mục tiêu. Ví dụ, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể so sánh các chế độ định liều theo khoảng định liều hai ngày một và khoảng định liều ba ngày một (hoặc các khoảng bổ sung chẳng hạn khoảng định liều hàng ngày) để xác định xem liệu khoảng định liều có thể được kéo dài (hoặc được giảm bớt) cho bệnh nhân hay không, nhờ đó đòi hỏi ít lần đến cơ sở chăm sóc sức khỏe và/hoặc ít lần tự điều trị hơn. Đáy mục tiêu cho phép nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe để xác định chế độ định liều bị ảnh hưởng như thế nào bởi mức protein huyết tương trị liệu mong muốn tối thiểu trong bệnh nhân. Ví dụ, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể xác định rằng 10% đáy mục tiêu là chấp nhận được cho (tương đối hoạt hóa) bệnh nhân và theo đó thiết đặt đáy mục tiêu trên giao diện người sử dụng 1000 đến 10%. Đáp lại việc nhận được sự lựa chọn đáy mục tiêu, dụng cụ 110 ví dụ xác định liều lượng ước tính sao cho nồng độ yếu tố đông máu VIII không tụt xuống dưới 10% ngưỡng trong khi duy trì khoảng định liều ba ngày một. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe theo đó sử dụng dụng cụ 110 để xác định xem liệu chế độ định liều ba ngày một có phù hợp cho 10% đáy mục tiêu sao cho liều lượng hoặc CMax không vượt quá ngưỡng an toàn.

Dụng cụ định liều được phẩm ví dụ 110 còn tạo ra mức protein huyết tương trị liệu dưới dạng đồ thị theo thời gian và liều dùng dựa theo lịch biểu (ví dụ, tuần, tháng, năm, v.v.). Ví dụ, người sử dụng có thể chọn nút 'Lịch biểu' trên giao diện 1000, làm cho dụng cụ 110 để hiển thị những ngày sẵn sàng cho việc dùng thuốc theo liều dùng. Người sử dụng chọn những ngày mà liều dùng được cung cấp cho bệnh nhân, làm cho dụng cụ 110 xác định liều dùng và mức protein huyết tương trị liệu theo thời gian sao cho mức protein huyết tương trị liệu không tụt xuống dưới đáy mục tiêu. Ví dụ, Fig.11

thể hiện sơ đồ giao diện người sử dụng ví dụ 1100 cho phép người sử dụng chọn những ngày cụ thể (và/hoặc các thời điểm) để cung cấp liều dùng protein huyết tương trị liệu. Ví dụ, người sử dụng có thể nhập vào dụng cụ 110 1753 IU liều dùng protein huyết tương trị liệu cần được cung cấp cho bệnh nhân vào ngày thứ hai, thứ tư, thứ sáu, và chủ nhật sử dụng khoảng thời gian dùng thuốc theo định liều 48 giờ. Người sử dụng có thể chọn bất kỳ chỗ nào trên đường nồng độ 1102 để xem ngày tháng/thời gian và nồng độ yếu tố đông máu VIII cụ thể bên trong bệnh nhân.

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

Dụng cụ định liều được phẩm ví dụ 110 còn cho phép người sử dụng lưu vào cơ sở dữ liệu 116 (và/hoặc bộ nhớ cục bộ trong thiết bị khách hàng 112) dữ liệu về các hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân cùng với định liều và mức protein huyết tương trị liệu. Ví dụ, người sử dụng có thể chọn nút ‘lưu’ trên giao diện 1000 trên Fig.10, làm cho dụng cụ định liều được phẩm 110 lưu vào thiết bị lưu trữ dữ liệu thông tin được mô tả cùng với các hình vẽ từ Fig.5 đến Fig.12. Thông tin có thể còn được lưu làm báo cáo. Fig.13 bao gồm sơ đồ báo cáo 1300 của thông mô tả được lưu cùng với các hình vẽ từ Fig.5 đến Fig.12. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể xem báo cáo 1300 để xác định chế độ định liều protein huyết tương trị liệu được tính toán như thế nào cho bệnh nhân.

Ngoài việc tạo ra thông tin định liều cho bệnh nhân, dụng cụ 110 ví dụ có thể được tạo kết cấu cùng với máy chủ PK 108 để truyền thông tin định liều đến hệ thống thông tin bệnh viện và/hoặc đến bơm tiêm 120. Ví dụ, tham khảo đến Fig.1, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể sử dụng dụng cụ 110 trên thiết bị khách hàng 112c để xác định thông tin định liều cho bệnh nhân. Dụng cụ 110 có thể được tạo kết cấu để truyền thông tin định liều đến máy chủ PK 108. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc

sức khỏe có thể còn nhận biết bơm tiêm sẽ cung cấp việc dùng thuốc theo định liều. Đáp lại việc nhận được thông tin định liều, máy chủ PK 108 truyền thông tin định liều đến bơm tiêm và/hoặc hệ thống thông tin bệnh viện. Mặt khác, máy chủ PK 108 có thể giữ lại thông tin định liều cho đến khi được yêu cầu bởi bơm tiêm truyền. Trong các trường hợp trong đó bơm là không cụ thể, hệ thống thông tin bệnh viện xác định bơm nào được thực hiện việc tiêm cho bệnh nhân và làm cho thông tin liều dùng được truyền đến bơm thích hợp.

Mặt khác, dụng cụ 110 ví dụ trên thiết bị khách hàng 112c có thể truyền thông tin liều dùng trực tiếp đến bơm tiêm 120 (ví dụ, qua truyền thông trường gần, Bluetooth®, v.v.). Ví dụ, dụng cụ 110 có thể được tạo kết cấu để làm cho thiết bị khách hàng 112c dễ thiết lập phiên truyền thông hoặc đặc bơm đặc ở vị trí gần. Theo sau việc thiết lập truyền thông với bơm 120, dụng cụ 110 truyền thông tin định liều để lập trình bơm tiêm truyền.

Ngoài ra hoặc mặt khác, dụng cụ 110 có thể được sử dụng trực tiếp với bệnh nhân. Ví dụ, dụng cụ 110 ví dụ có thể được tạo kết cấu để truyền lịch biểu đến bệnh nhân sau khi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe đã chọn chế độ định liều. Ví dụ, dụng cụ 110 có thể truyền chế độ định liều hoặc lịch biểu đến thiết bị khách hàng 112 của bệnh nhân là thiết bị chỉ dẫn cho bệnh nhân bao nhiêu protein huyết tương trị liệu cần tiêm và khi nào thì tiêm truyền. Chế độ định liều hoặc lịch biểu chỉ báo (và có thể bao gồm các phần nhắc) các ngày cụ thể (và/hoặc các thời điểm) trong tuần, tháng, năm, v.v. mà bệnh nhân cần được tiếp nhận liều dùng protein huyết tương trị liệu. Ngoài ra, dụng cụ 110 có thể là sẵn sàng cho bệnh nhân để cho phép bệnh nhân xem các điều trị trước đây và so sánh chế độ định liều thay đổi như thế nào dựa theo thay đổi về khoảng thời gian dùng thuốc theo định liều.

Phương án về dụng cụ tiếp thị

Theo phương án trên, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe sử dụng dụng cụ 110 ví dụ để xác định chế độ định liều để dùng protein huyết tương trị liệu cho bệnh nhân. Theo phương án thứ hai, dụng cụ 110 ví dụ có thể thay vào đó được tạo kết cấu tạo chế độ định liều chuẩn hóa (ví dụ, chế độ định liều dành cho bệnh nhân lý thuyết) để trình bày cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe các khả năng của protein huyết tương trị liệu như một phần của việc thuyết trình tiếp thị hoặc bán hàng. Ví dụ, đại diện bán hàng có thể trình bày được phẩm protein huyết tương trị liệu ADVATE

hoạt động như thế nào dưới các chế độ định liều nhai ngày một và ba ngày một. Dụng cụ 110 ví dụ có thể còn so sánh nhãn hiệu protein huyết tương trị liệu thứ nhất hoạt động như thế nào đối với một bệnh nhân lý thuyết so với nhãn hiệu protein huyết tương trị liệu thứ hai.

Các hình vẽ từ Fig.14 đến Fig.18 hiển thị các giao diện người sử dụng được tạo ra bởi dụng cụ định liều được phẩm 110 theo phương án về dụng cụ tiếp thị này. Các giao diện người sử dụng thể hiện dữ liệu bệnh nhân lý thuyết mà đại diện bán hàng có thể sử dụng để trình bày cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe bao nhiêu protein huyết tương trị liệu có thể được kê đơn dựa theo hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân lý thuyết có tính đến thể trọng của bệnh nhân lý thuyết và thời gian bán hủy. Thời gian bán hủy là thời gian tiêu tốn để được phẩm đạt một nửa nồng độ ban đầu của nó trong bệnh nhân.

Đặc biệt là, dụng cụ 110 ví dụ cho phép đại diện bán hàng trình bày cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe protein huyết tương trị liệu hoạt động như thế nào khi việc dùng thuốc theo định liều được thực hiện hai ngày một đối lập với ba ngày một đối với một bệnh nhân lý thuyết cụ thể. Cần phải hiểu rằng các giao diện người sử dụng thể hiện trên Fig.14 đến Fig.18 chỉ là các phương án ví dụ. Theo các ví dụ khác, bố cục và/hoặc chức năng của các giao diện người sử dụng có thể thay đổi dựa theo các yêu cầu của các đại diện bán hàng.

Fig.14 bao gồm sơ đồ giao diện người sử dụng 1400 được tạo ra bởi dụng cụ định liều được phẩm 110 trên thiết bị khách hàng 112 trên Fig.1. Giao diện 1400 được tạo kết cấu để nhắc người sử dụng tạo chế độ định liều hiện tại là cụ thể cho bệnh nhân thực tế hoặc bệnh nhân lý thuyết. Theo phương án minh họa, bệnh nhân lý thuyết được chỉ rõ là nặng 60 kg và có thời gian bán hủy được phẩm là 12 giờ. Ngoài ra, người sử dụng cũng chỉ rõ chế độ định liều là 2300 IU mỗi 48 giờ. Hơn nữa, người sử dụng chọn ngưỡng đáy (ví dụ, ngưỡng thấp hơn hoặc ngưỡng tối thiểu) là 1% sử dụng thanh cuộn 1401. Đáy được thể hiện trong giao diện người sử dụng 1400 là đường 1402.

Đáp lại việc tạo ra các thông số về bệnh nhân và được phẩm, dụng cụ định liều được phẩm 110 sử dụng mô hình được động học (ví dụ, mô hình được động học 106 được mô tả bên trên) để xác định hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân lý thuyết. Dụng cụ định liều được phẩm 110 sử dụng biểu đồ này để xác định chế độ định liều (ví dụ, liều dùng và khoảng thời gian). Dụng cụ 110 hiển thị chế độ định liều

dưới dạng đồ họa như nồng độ của protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân lý thuyết qua một khoảng thời gian (thể hiện bằng đường 1404). Ví dụ, tại thời điểm '0', 2300 IU được phẩm được thể hiện được phân bố cho bệnh nhân lý thuyết, dẫn đến 76,7% nồng độ của protein huyết tương trị liệu trong bệnh nhân. Nồng độ của protein huyết tương trị liệu giảm qua 48 giờ tiếp theo dựa theo hồ sơ được động học được động học xác định của bệnh nhân lý thuyết.

Fig.15 thể hiện giao diện người sử dụng 1400 trên Fig.14 sau khi người sử dụng chọn nút '2 ngày'. Việc chọn nút này làm cho dụng cụ 110 xác định chế độ định liều hai ngày một dựa theo hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân lý thuyết. Chế độ này bao gồm liều dùng (ví dụ, 600 IU) và màn hình đồ họa về nồng độ protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân lý thuyết trong khoảng thời gian (thể hiện bằng đường 1406). Dụng cụ 110 ví dụ xác định liều liều dùng cho khoảng thời gian dùng thuốc theo định liều hai ngày sao cho nồng độ của protein huyết tương trị liệu không tụt xuống dưới 1% đáy mục tiêu được chỉ định.

Giao diện người sử dụng 1400 trên Fig.15 còn cung cấp phần so sánh giữa chế độ định liều được tạo ra đầu tiên bởi người sử dụng và chế độ định liều được xác định bằng dụng cụ 110. Theo ví dụ được minh họa, dụng cụ 110 chỉ báo dưới dạng đồ họa rằng người chỉ sử dụng phải kê toa 600 IU thay vì 2300 IU mỗi 48 giờ. Nói cách khác, dụng cụ 110 chỉ báo rằng người sử dụng đã ước tính quá liều dùng được yêu cầu sao cho nồng độ của protein huyết tương trị liệu không tụt xuống dưới 1% đáy mục tiêu.

Fig.16 thể hiện giao diện người sử dụng 1400 trên Fig.14 sau khi người sử dụng chọn nút '3 ngày'. Việc chọn nút này làm cho dụng cụ 110 xác định chế độ định liều ba ngày một dựa theo hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân lý thuyết. Chế độ này bao gồm liều dùng (ví dụ, 2600 IU) và hiển thị dưới dạng đồ họa về thay đổi theo thời gian của nồng độ protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân lý thuyết (thể hiện bằng đường 1408). Dụng cụ 110 xác định chế độ sao cho nồng độ không tụt xuống dưới 1% đáy mục tiêu được chỉ định.

Giao diện người sử dụng 1400 trên Fig.16 còn hiển thị sự so sánh giữa chế độ định liều được tạo ra đầu tiên bởi người sử dụng và chế độ định liều được xác định sử dụng dụng cụ 110. Theo ví dụ được minh họa, dụng cụ 110 chỉ báo dưới dạng đồ họa rằng nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe phải kê toa 2600 IU mỗi 72 giờ sao cho nồng độ không tụt xuống dưới 1% trong thời điểm bất kỳ giữa các liều dùng. Đại diện

bán hàng có thể sử dụng sự so sánh dưới dạng đồ họa này để thể hiện cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe rằng liều dùng chỉ cần phải tăng đôi chút liều dùng hiện tại được cung cấp mỗi 48 giờ để đạt được sự bảo vệ tương tự khỏi chảy máu trong khi làm tăng thêm lượng thời gian giữa các liều dùng. Cần phải hiểu rằng sự mở rộng khoảng thời gian dùng thuốc theo định liều đặt ít áp lực hơn lên bệnh nhân (ví dụ, ít lần đến nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe) và lên nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe (ví dụ, ít liều dùng hơn cho cho dùng).

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

Ngoài việc tạo ra các màn hình đồ họa về các chênh lệch giữa các chế độ định liều mhai ngày một và ba ngày một, dụng cụ định liều được phẩm ví dụ 110 cũng thể hiện dưới dạng đồ họa bao lâu bệnh nhân lý thuyết bị bỏ không được bảo vệ dựa theo các thông số cụ thể. Ví dụ, giao diện người sử dụng 1400 trên Fig.17 thể hiện chỉ báo 1410 được hiển thị bằng dụng cụ 110 đáp lại để xác định rằng thay đổi theo thời gian của nồng độ protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân lý thuyết (ví dụ, đường 1404) tụt xuống dưới đáy mục tiêu đường 1402. Theo phương án này, người sử dụng nâng thanh cuộn 1401 sao cho đáy mục tiêu được tăng đến 13%. Dụng cụ 110 ví dụ xác định chu kỳ thời gian mà nồng độ protein huyết tương trị liệu ở bên dưới 13% và thể hiện chu kỳ này tại chỉ báo 1410. Dụng cụ 110 ví dụ có thể còn xác định chế độ định liều mới (ví dụ, khoảng và/hoặc liều dùng) sao cho nồng độ protein huyết tương trị liệu không tụt xuống dưới đáy mục tiêu 13%.

Fig.18 bao gồm sơ đồ giao diện người sử dụng 1800 để hiển thị chỉ báo 1802 cho thấy bao lâu bệnh nhân lý thuyết bị bỏ không được bảo vệ bởi protein huyết tương trị liệu. Chỉ báo 1802 là dựa theo chu kỳ thời gian mà nồng độ protein huyết tương trị

liệu ở dưới đáy mục tiêu 13%, như được xác định cùng với Fig.17. Dụng cụ 110 ví dụ cũng dự đoán số lượng lần chảy máu trong năm dựa theo chu kỳ thời gian mà nồng độ protein huyết tương trị liệu ở dưới đáy mục tiêu. Theo ví dụ được minh họa, chỉ báo 1802 bao gồm đồ thị thể hiện rằng bệnh nhân lý thuyết sẽ bị bỏ không được bảo vệ khoảng 39 giờ trong tuần, việc này có thể dẫn đến 2,3 lần chảy máu trong năm. Đại diện bán hàng có thể sử dụng thông tin được trình bày trên Fig.17 và Fig.18 để thể hiện cho các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe chế độ định liều ba ngày một giảm thiểu (hoặc loại bớt) bao nhiêu thời gian tại đó bệnh nhân không được bảo vệ từ các lợi ích của protein huyết tương trị liệu.

Lưu đồ của phương án sử dụng dụng cụ định liều được phẩm ví dụ

Fig.19 và Fig.20 thể hiện lưu đồ minh họa quy trình ví dụ 1900 để xác định chế độ định liều cho bệnh nhân (hoặc bệnh nhân lý thuyết), theo phương án ví dụ của sáng chế. Quy trình ví dụ 1900 có thể được thực hiện bởi, ví dụ, máy chủ PK 108 và/hoặc dụng cụ định liều được phẩm 110 được mô tả cùng với các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.18. Mặc dù quy trình 1900 được mô tả có tham chiếu đến lưu đồ được minh họa trên Fig.19 và Fig.20, cần phải hiểu rằng nhiều phương án khác trong việc thực hiện các chức năng gắn với quy trình 1900 có thể được sử dụng. Ví dụ, thứ tự của nhiều bước có thể được thay đổi, các bước nhất định có thể được kết hợp với các bước khác, và nhiều bước được mô tả là tùy chọn.

Quy trình 1900 bắt đầu khi dụng cụ định liều được phẩm 110 tiếp nhận chỉ báo rằng người sử dụng (ví dụ, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe, đại diện bán hàng, bệnh nhân, v.v.) mong muốn để xác định chế độ định liều (bước 1902). Chỉ báo có thể trùng khớp với việc vận hành dụng cụ định liều được phẩm 110 trên thiết bị khách hàng 112 và/hoặc việc truy cập dụng cụ định liều được phẩm trên máy chủ PK 108. Đáp lại việc nhận được yêu cầu đối với chế độ định liều, dụng cụ định liều được phẩm tạo ra nhắc về thông tin về bệnh nhân (ví dụ, thể trọng, giới tính, độ tuổi, mức hoạt hóa, v.v.) (bước 1904). Thông tin về bệnh nhân có thể tương ứng với bệnh nhân thực tế hoặc bệnh nhân lý thuyết.

Dụng cụ định liều được phẩm ví dụ 110 còn tạo ra nhắc về các điều trị protein huyết tương trị liệu trước đó dành cho bệnh nhân (bước 1908). Theo một số phương án, dụng cụ định liều được phẩm 110 có thể truy cập thông tin điều trị trước đây từ kết cấu dữ liệu được lưu (ví dụ, cơ sở dữ liệu 116). Dụng cụ định liều được phẩm ví dụ

110 truy cập và sàng lọc mô hình được động học (ví dụ, mô hình được động học 106) dựa theo các điều trị và/hoặc các mẫu trước đây (bước 1910). Cần phải hiểu rằng thông tin điều trị trước đây có thể không sẵn có hoặc được cung cấp cho dụng cụ định liều được phẩm 110. Theo các phương án này, dụng cụ định liều được phẩm 110 sử dụng mô hình được động học 106 mà không thay đổi. Cần hiểu rằng, trong quy trình 1900 này, mô hình được động học 106 đã được tạo ra và cấp cho máy chủ PK 108 và/hoặc dụng cụ 110. Theo các ví dụ khác, mô hình được động học 106 có thể được tạo ra từ bệnh nhân từ các mẫu này 104 thời điểm bất kỳ trong và/hoặc trước các công đoạn được xác định trong các bước từ 1902 đến 1910).

Dụng cụ định liều được phẩm ví dụ 110 sử dụng mô hình được động học (được lọc hoặc được thay đổi) và thông tin về bệnh nhân để xác định hồ sơ được động học được động học (được ước tính hoặc làm gần đúng) cho bệnh nhân (bước 1912). Dụng cụ định liều được phẩm 110 sau đó tạo ra việc nhắc nhở khoảng thời gian dùng thuốc theo định liều và/hoặc đáy mục tiêu (bước 1914). Trong một số trường hợp, dụng cụ định liều 110 có thể sử dụng đáy mục tiêu mặc định (ví dụ, 1%) khi đáy không được tạo ra hoặc được chỉ ra bởi người sử dụng. Dụng cụ định liều được phẩm 110 tiếp đến xác định liều dùng protein huyết tương trị liệu và sự ước tính nồng độ của protein huyết tương trị liệu trong bệnh nhân trong khoảng thời gian quy định (bước 1916). Dụng cụ định liều được phẩm 110 tạo ra dưới dạng đồ họa chế độ định liều cho người sử dụng bao gồm việc định liều và nồng độ định trước theo thời gian (bước 1918).

Sau khi tạo ra chế độ định liều, dụng cụ định liều được phẩm 110 theo phương án được minh họa xác định xem người sử dụng có chọn khoảng thời gian dùng thuốc theo định liều khác hay không (bước 1920). Ví dụ, người sử dụng có thể chọn để xem khoảng thời gian dùng thuốc theo định liều hai ngày một và ba ngày một. Nếu người sử dụng tạo ra khoảng khác, dụng cụ định liều được phẩm ví dụ 110 quay trở về bước 1916 và xác định chế độ định liều mới dựa theo khoảng đã chọn.

Tuy nhiên, nếu người sử dụng không chọn khoảng khác, dụng cụ định liều được phẩm ví dụ 110 xác định xem liệu người sử dụng có chọn đáy mục tiêu khác hay không (bước 1922). Nếu người sử dụng chọn đáy khác, dụng cụ định liều được phẩm ví dụ 110 xác định chu kỳ thời gian trong đó nồng độ protein huyết tương trị liệu ít hơn đáy mức (bước 1924). Dụng cụ định liều được phẩm 110 sau đó tạo ra cho người sử dụng chỉ báo dưới dạng đồ họa của chu kỳ này (bước 1926). Dụng cụ định liều

được phẩm 110 tiếp đến xác định xem người sử dụng có chọn dụng cụ định liều 110 hay không để xác định chế độ định liều dựa theo đây mục tiêu được tạo ra mới (bước 1928). Nếu người sử dụng muốn chế độ định liều dựa vào đây mới, quy trình ví dụ 1900 quay trở về bước 1916 và dụng cụ định liều được phẩm 110 xác định chế độ mới.

Tuy nhiên, nếu người sử dụng không muốn xem chế độ định liều mới, dụng cụ định liều được phẩm ví dụ 110 tạo ra lời nhắc lưu chế độ định liều hiện tại (bước 1930). Đáp lại việc lưu chế độ định liều, quy trình ví dụ 1900 kết thúc. Mặt khác, (ví dụ, khi được chọn bởi người sử dụng) quy trình ví dụ 1900 quay trở về bước 1902 để xác định chế độ định liều cho bệnh nhân khác và/hoặc chế độ định liều cho cùng bệnh nhân cho lần sau đến nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe.

Phương án ví dụ về mức hoạt hóa của bệnh nhân

Fig.21 và Fig.22 là các sơ đồ thể hiện phương án ví dụ, trong đó hồ sơ được động học được động học cho một bệnh nhân cụ thể được điều chỉnh dựa trên mức hoạt hóa. Fig.21 thể hiện kết cấu dữ liệu 2100 bao gồm chế độ định liều bình thường ở cột thứ nhất (tức là, Phòng bệnh (IU)), mức hoạt hóa cho bệnh nhân ở cột thứ hai, và sự điều chỉnh đến chế độ định liều ở cột thứ ba. Mỗi hàng trong kết cấu dữ liệu 2100 tương ứng với một ngày trong tuần.

Biểu đồ được động học ước tính hoặc gần đúng và chế độ định liều bình thường tương ứng được xác định đối với một bệnh nhân cụ thể (ví dụ, Hem A) sử dụng các quy trình thảo luận ở trên cùng với các hình vẽ từ Fig.3 đến Fig.13. Theo phương án này, máy chủ PK 108 ví dụ trên Fig.1 được tạo kết cấu để điều chỉnh chế độ định liều bình thường dựa vào hoạt động của bệnh nhân. Việc điều chỉnh này bù trừ cho sự gia tăng rủi ro chảy máu là kết quả của mức hoạt hóa gia tăng, mà gia tăng nhu cầu duy trì mức protein huyết tương trị liệu trong bệnh nhân trên ngưỡng cao hơn. Như đã đề cập ở trên, lượng hoặc nồng độ của protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân phụ thuộc vào sự chuyển hóa của bệnh nhân.

Để bù trừ cho sự gia tăng rủi ro tạm thời này, máy chủ PK 108 ví dụ có thể nhắc bệnh nhân hoặc nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe lịch biểu hoạt động hàng tuần. Trong các trường hợp khác, máy chủ PK 108 có thể tiếp nhận lịch biểu 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 về cường độ sao cho với các hoạt động có cường độ thấp được tách riêng từ các hoạt động với cường độ tương đối lớn. Cường độ có thể còn

dựa vào chu kỳ hoạt động. Máy chủ PK 108 có thể bao gồm kết cấu dữ liệu mà liên quan đến các hoạt động khác nhau với các mức cường độ tương ứng (với sự điều chỉnh theo chu kỳ).

Máy chủ PK 108 ví dụ sử dụng các hoạt động và các cường độ kết hợp để điều chỉnh hồ sơ được động học được động học bình thường của bệnh nhân để xác định được thay đổi hồ sơ được động học được động học dựa trên các khoảng tạm thời rủi ro chảy máu gia tăng. Máy chủ PK 108 sau đó so sánh hồ sơ được động học được động học thay đổi để xác định xem khoảng thời gian trong đó nồng độ protein huyết tương trị liệu tính được có tụt xuống dưới đáy mục tiêu hay không. Nếu khoảng thời gian được xác định trong đó nồng độ tụt xuống dưới đáy mục tiêu, máy chủ PK 108 xác định khi và bao nhiêu liều dùng protein huyết tương trị liệu thêm cần được cung cấp cho bệnh nhân. Trong các trường hợp khác, máy chủ PK 108 và/hoặc dụng cụ 110 có thể sử dụng mô hình được động học 106 bao gồm các bệnh nhân mẫu với các kiểu sống hoạt động tương tự như bệnh nhân cần chăm sóc sức khỏe.

Theo ví dụ trên Fig.21 và Fig.22, máy chủ PK 108 xác định rằng hoạt động được lập kế hoạch cho thứ hai (ví dụ, leo núi) là tương đối mệt, gia tăng nhu cầu duy trì nồng độ của protein huyết tương trị liệu bên trên đáy mục tiêu mức (ví dụ, 3%). Máy chủ PK 108 theo đó xác định rằng liều dùng thêm là 1000 IU cần được dùng cho bệnh nhân vào thứ hai, sao cho nồng độ của protein huyết tương trị liệu không tụt xuống dưới 3%.

Fig.22 thể hiện đồ thị 2200 của hồ sơ được động học được động học thay đổi dựa vào sự thay đổi tạm thời về rủi ro chảy máu liên quan đến hoạt động. Đồ thị 2200 thể hiện rằng, trước thứ ba thứ nhất (trước khi liều dùng thêm được áp dụng), nồng độ của protein huyết tương trị liệu trong bệnh nhân tụt xuống dưới 3%. Đồ thị 2200 cũng thể hiện rằng trước thứ ba thứ hai, 1000 IU được cấp cho bệnh nhân vào thứ hai. Liều dùng thêm khiến cho nồng độ của protein huyết tương trị liệu để duy trì bên trên 3% đáy mục tiêu. Theo cách thức này, máy chủ PK 108 ví dụ giảm thiểu các cơ hội chảy máu cho các bệnh nhân tương đối tăng động.

Phương án so sánh protein huyết tương trị liệu

Bộ tạo mô hình 102 ví dụ, máy chủ PK 108, và dụng cụ định liều được phẩm 110 được mô tả cùng với xác định chế độ định liều cho một loại cụ thể của protein huyết tương trị liệu. Tuy nhiên, theo một số ví dụ, bộ tạo mô hình 102 có thể tạo ra các

mô hình được động học cho nhiều loại hoặc các loại protein huyết tương trị liệu. Điều đó cho phép, ví dụ, người sử dụng (ví dụ, đại diện bán hàng) so sánh các nồng độ của các protein huyết tương trị liệu khác nhau đối với cùng bệnh nhân trong các khoảng thời gian dùng thuốc theo định liều giống nhau và khác nhau như thế nào.

Ví dụ, người sử dụng có thể tạo ra cho dụng cụ 110 thông tin về bệnh nhân. Thông tin về bệnh nhân được kết hợp bằng dụng cụ 110 vào mô hình được động học thứ nhất cho loại protein huyết tương trị liệu thứ nhất và mô hình được động học thứ hai cho loại protein huyết tương trị liệu thứ hai. Người sử dụng có thể sau đó nhập vào dụng cụ 110 được kê đơn chế độ định liều cho protein huyết tương trị liệu thứ nhất và được kê đơn chế độ định liều cho protein huyết tương trị liệu thứ hai, khiến cho dụng cụ 110 hiển thị đồng thời bên trong giao diện người sử dụng nồng độ của protein huyết tương trị liệu thứ nhất và protein huyết tương trị liệu thứ hai qua một khoảng thời gian cho bệnh nhân. Dụng cụ 110 ví dụ có thể còn cho phép các khoảng thời gian dùng thuốc theo định liều và/hoặc các liều cần được thay đổi (tới mức cho phép hoặc được khuyến nghị bởi nhà sản xuất protein huyết tương trị liệu) thể hiện các thay đổi ảnh hưởng đến nồng độ như thế nào.

Đặc biệt là, người sử dụng có thể sử dụng dụng cụ 110 để thể hiện rằng loại protein huyết tương trị liệu thứ nhất có thể được tạo ra tại các khoảng thời gian dùng thuốc theo định liều ba ngày với liều dùng là 2600 IU trong lúc duy trì trên đáy mục tiêu 3% giữa các liều. Trong khi so sánh, dụng cụ 110 thể hiện loại thứ hai của protein huyết tương trị liệu được tạo ra hai ngày một với liều dùng của 2000 IU để duy trì bên trên liều 3% đáy mục tiêu. Trong trường hợp này, loại protein huyết tương trị liệu thứ nhất có thể là tốt hơn thay cho việc cho bệnh nhân dùng để giảm thiểu số lần tiêm cần trong một tuần trong lúc giữ cho bệnh nhân an toàn không bị chảy máu.

Phương án điều trị

Như đã đề cập ở trên, dụng cụ định liều được phẩm ví dụ 110 và/hoặc máy chủ PK 108 xác định liều của protein huyết tương trị liệu (ví dụ, yếu tố đông máu VIII) cho bệnh nhân dùng. Để cho bệnh nhân dùng protein huyết tương trị liệu, theo một khía cạnh, protein huyết tương trị liệu bao gồm một hoặc nhiều chất mang được dụng. Các thuật ngữ “dược phẩm” hoặc “dược lý” chấp nhận được là các thực thể và các hợp phần phân tử ổn định, ngăn ngừa sự thoái biến protein chẳng hạn sự kết tụ và phân chia các sản phẩm, và ngoài ra, không sinh ra dị ứng hoặc các phản ứng bất lợi khác

khi được cho dùng các đường dùng đã biết trong lĩnh vực. “Chất mang được dùng” bao gồm bất kỳ hoặc tất cả các dung môi hữu ích trong lâm sàng, phương tiện phân tán, lớp phủ, các chất diệt khuẩn và diệt nấm, các chất làm trễ đẳng trương và hấp thụ và tương tự.

Các chế phẩm được dùng qua đường miệng, cục bộ, qua da, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xông, dùng trong âm đạo, trong trực tràng, hoặc bằng cách tiêm trong nội sọ. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa khi được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm trong bắp lớn, hoặc tiêm các kỹ thuật. Việc dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch, trong da, tiêm bắp, gian vú, trong màng bụng, trong màng dưới mạng nhện não, sau nhãn cầu, tiêm trong phổi và hoặc cấy ghép phẫu thuật ở các vị trí cụ thể được ước tính kỹ. Nói chung, các chế phẩm về cơ bản không có các pyrogen, cũng như các tạp chất khác mà gây hại đến người nhận.

Việc cho dùng một hoặc nhiều lần protein huyết tương trị liệu được thực hiện với các mức và mẫu định liều được chọn bởi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Như đã thảo luận, liều dùng chế độ cho protein huyết tương trị liệu dựa trên các đặc tính khác nhau của bệnh nhân bao gồm lứa tuổi, giới tính, thể trọng, tình trạng, mức hoạt hóa, chế độ kiêng khem, v.v.. Chế độ định liều có thể còn dựa vào loại bệnh cần được điều trị, mức độ nghiêm trọng và quá trình tiến triển của bệnh, xem liệu protein huyết tương trị liệu có được cho dùng nhằm mục đích phòng hoặc điều trị hay không, trị liệu trước đó, lịch sử lâm sàng của bệnh nhân và đáp lại protein huyết tương trị liệu, và quyết định của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Lấy ví dụ, liều điển hình của tái tổ hợp yếu tố đông máu FVIII protein huyết tương trị liệu là làm gần đúng 30 IU/kg đến 50 IU/kg.

Theo một phương án, yếu tố đông máu FVIII protein huyết tương trị liệu có thể được cho dùng bởi một liều ban đầu tiếp theo là tiêm liên tục để duy trì các mức tuần hoàn điều trị của protein huyết tương trị liệu. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng là liều lượng một lần. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng tối ưu hóa hiệu quả của các liều dùng và các chế độ sử dụng như được xác định bởi điều kiện thực tế và lâm sàng tốt của cá thể bệnh nhân cùng với các kết quả được tạo ra bởi dụng cụ 110 ví dụ. Tần suất định liều có thể phụ thuộc vào các thông số dược động học của các đại lý và đường dùng. Liều dùng chế độ cuối cùng

được xác định bởi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe, coi các yếu tố khác nhau mà làm thay đổi tác dụng của thuốc, ví dụ hoạt động cụ thể của thuốc, độ nghiêm trọng của tổn thương và các phản ứng của bệnh nhân, độ tuổi, tình trạng bệnh, thể trọng, giới tính, và điều kiện kiêng khem của bệnh nhân, tính nghiêm trọng của lây nhiễm bất kỳ, thời gian sử dụng và các yếu tố lâm sàng khác.

Tốt hơn là, liều dùng hiệu quả 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, 62, 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 thời gian dùng thuốc theo định liều cứ 1-5, 2-5, 3-5, 3-6, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 hoặc nhiều ngày hơn một lần, hoặc ba lần một tuần, hoặc không nhiều hơn ba lần một tuần. Các liều lượng điều trị phụ có thể được sử dụng là từ khoảng 10 đến khoảng 150 IU/kg, cụ thể hơn, khoảng 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150 IU/kg, và cụ thể hơn, khoảng 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, hoặc 150 IU/kg. Liều dùng cần phải đủ cao để có hiệu quả, nhưng không quá cao để tránh các ảnh hưởng bất lợi nghiêm trọng. Cửa sổ điều trị là khác nhau đối với mỗi bệnh nhân, các yếu tố gen và môi trường đã cho.

Tương quan giữa bệnh nhân và các biến số liên quan đến điều trị bao gồm Cmax trung bình, thời gian bên dưới đáy mục tiêu, và thời gian dành cho ngưỡng quy định, ví dụ, 5, 10, 20, 30% và 40% của nồng độ của protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân, và rủi ro cho sự chảy máu đến phòng bệnh là các chỉ số mà có thể được sử dụng để tối ưu hóa chế độ định liều. Theo cách thức này, các chế độ riêng với các phạm vi FVIII có hiệu quả cầm máu, không tan máu và có hiệu quả điều trị tăng được tạo ra và thực hiện. Các phương án khác nhau, các tốc độ chảy máu hàng năm (“ABR”) giảm ít nhất 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 định liều được định hướng PK như được mô tả bên trên là như được so sánh với chế độ định liều trên da.

Thời gian gia tăng với nồng độ protein huyết tương trị liệu bên dưới 1 IU dL(-1) được gắn với tổng mức xuất huyết tăng và tụ máu khớp trong bệnh do chảy máu nghiêm ngặt trong các bệnh nhân được điều trị bằng các chế độ phòng bệnh thông thường. Các mức đáy mục tiêu ở $\geq 1\%$ trên đường cơ bản sử dụng sự định liều được định hướng PK ở các khoảng 72 giờ được trình bày là chiến lược điều trị hiệu quả.

Trong lúc đấy FVIII mục tiêu ở $>1\%$ trên đường cơ bản nói chung là hiệu quả, thì chiến lược này một mình có thể là không phù hợp cho toàn bộ các bệnh nhân, cụ thể là chiến lược với lịch sử của các ABR cao đến điều trị theo yêu cầu. Các bệnh nhân này có thể cần các chế độ định liều thay thế bao gồm các liều lượng cao và/hoặc các khoảng liều lượng ngắn để đạt được các đấy cao hơn và /hoặc nhiều đỉnh tần số của nồng độ protein huyết tương trị liệu.

Theo một phương án, các bệnh nhân sử dụng chế độ định liều được định hướng PK trải qua ABR trung bình của 2,0 (phạm vi là 0-17,1) thể hiện việc giảm 96% ABR từ việc điều trị theo yêu cầu. FVIII protein huyết tương trị liệu thời gian bán hủy riêng (trung bình: 11,7 giờ; phạm vi: 7,3-30,7; IQR: 10,1-13,6; 5-95% phần trăm: 7,7-21,4), và do đó, liều/tiêm trị liệu FVIII protein huyết tương (trung bình 41,3 (IU/kg), phạm vi 18,9-84,9) được thay đổi một cách rộng rãi trong thuần tập nghiên cứu. Điều này cho phép xem xét vai trò của các biến liên quan đến việc điều trị và bệnh nhân khác với các đấy đấy FVIII protein huyết tương trị liệu trong các ABR thấp thu được ở các bệnh nhân sử dụng các chế độ riêng.

Dữ liệu từ các bệnh nhân được kê đơn định liều được định hướng PK mọi ngày thứ ba ($n=34$) được xem xét. Cmax trung bình đối với các bệnh nhân này được ước tính sử dụng các giá trị IVR riêng đối với mỗi bệnh nhân và liều dùng trung bình của họ theo sự tiêm điều trị. Nồng độ của protein huyết tương trị liệu và thời gian trên 5, 10, 20, 30, hoặc 40% các mức protein huyết tương trị liệu FVIII (tức là, trong hiệu quả cầm máu, phạm vi không ưa chảy máu) trong mỗi bệnh nhân được ngoại suy sử dụng các thông số từ các biểu đồ PK riêng và ghi nhận tiêm 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.

Dự tính đối với Cmax trung bình nằm trong khoảng từ 24,3 đến 167,5% (trung bình 70,9%) trong các bệnh nhân định liều định hướng PK với lịch biểu tiêm cứ ba ngày một lần. Như được thể hiện trên đồ thị 2300 trên Fig.23, tương quan đáng kể giữa Cmax thấp và rủi ro tăng cho việc chảy máu được nhận thấy. Fig.24 bao gồm bảng 2400 mà tạo ra Cmax trung bình và rủi ro chảy máu. Thời gian là trên 20% nồng độ của protein huyết tương trị liệu FVIII (chỉ chảy máu khớp), thời gian là trên 30% nồng độ của protein huyết tương trị liệu FVIII, và thời gian là trên 40% nồng độ của protein huyết tương trị liệu thể hiện mối tương quan đáng kể với ABR thấp. Fig.25 thể hiện đồ thị 2500 của phần trăm của tổng thời gian là trên 30% nồng độ của protein huyết tương

trị liệu FVIII so với rủi ro chảy máu. Fig.26 thể hiện bảng 2600 thời gian trong phạm vi không ưa chảy máu so với rủi ro chảy máu.

Tương quan đáng kể tương tự được phát hiện trong tất cả các biến nồng độ protein huyết tương trị liệu được thử nghiệm (ví dụ, trên 5%, 10%, và 20%). Tuy nhiên, biến hệ số giảm với việc tăng các nồng độ trung bình của protein huyết tương trị liệu tất nhiên trong tuần. Fig.27 bao gồm sơ đồ của đồ thị 2700 của các nồng độ protein huyết tương trị liệu trung bình tất nhiên trong tuần (“AUC”) so với tốc độ chảy máu tất nhiên của năm. Fig.28 bao gồm bảng 2800 mà thể hiện các nồng độ protein huyết tương trị liệu trung bình tất nhiên trong tuần so với rủi ro chảy máu cho bệnh nhân. Như được thể hiện trên Fig.29, Cmax trung bình, thời gian bên trên % và các biến AUC theo tuần tất cả có sự tương quan chặt chẽ.

Sự giảm cơ bản ABR trong khi phòng bệnh được thấy trong mỗi bệnh nhân. Tuy nhiên nhiều bệnh nhân có ABR cao đến phòng bệnh như có nhiều đợt chảy máu hơn trong khoảng thời gian trước theo yêu cầu và có sự giảm % ABR thấp đến phòng bệnh, như được thể hiện trong đồ thị 3000 trên Fig.30. Các kết quả này thể hiện tương quan giữa các giá trị Cmax cao hơn và/hoặc thời gian dành cho “hiệu quả cầm máu”, phạm vi FVIII không tan máu và tác dụng điều trị tốt hơn ở các bệnh nhân định liều được định hướng PK ở mọi ngày thứ ba. Ngược lại, sự gia tăng thời gian dành cho phạm vi FVIII protein huyết tương trị liệu thấp hơn gia tăng rủi ro chảy máu. Trong lúc nhằm mục đích đạt FVIII protein huyết tương trị liệu ở >1% trên đường cơ bản nói chung là hiệu quả và được chấp nhận rộng rãi ở cộng đồng khoa học, một mình chiến lược này không thể thích hợp với toàn bộ các bệnh nhân, đặc biệt là các bệnh nhân có lịch sử ABR cao đến điều trị theo yêu cầu. Các bệnh nhân này có thể yêu cầu các chế độ định liều khác bao gồm các liều lượng cao hơn và/hoặc các khoảng liều lượng ngắn hơn để đạt được các đáy cao hơn và /hoặc nhiều đỉnh tần suất hơn.

Bộ xử lý

Sơ đồ khối chi tiết của các hệ thống điện của phương tiện điện toán ví dụ (ví dụ, bộ tạo mô hình 102, máy chủ PK 108, và/hoặc thiết bị khách hàng 112) được minh họa trên Fig.31. Theo ví dụ này, các phương tiện 102, 108, và/hoặc 112 bao gồm bộ phận chính 3102, tốt hơn bao gồm một hoặc nhiều bộ xử lý 3104 được nối thông nhờ địa chỉ/bus dữ liệu 3106 với một hoặc nhiều phương tiện nhớ 3108, mạch máy tính khác 3110, và một hoặc nhiều mạch giao diện 3112. Bộ xử lý 3104 có thể là bộ xử lý phù

hợp bất kỳ, chẳng hạn bộ vi xử lý thuộc dòng INTEL PENTIUM® hoặc CORE™ của các bộ vi xử lý. Bộ nhớ 3108 tốt hơn bao gồm bộ nhớ khả biến và bộ nhớ bất khả biến. Tốt hơn là, bộ nhớ 3108 lưu trữ chương trình phần mềm mà tương tác với các phương tiện khác trong môi trường 100, như được mô tả bên trên. Chương trình này có thể được thực thi bởi bộ xử lý 3104 theo cách phù hợp. Theo một phương án ví dụ, bộ nhớ 3108 có thể là phần “đám mây” sao cho điện toán đám mây có thể được sử dụng bởi các phương tiện 102, 108, và/hoặc 112. Bộ nhớ 3108 có thể còn lưu chỉ báo dữ liệu dạng số của các tài liệu, các tệp, các chương trình, các trang web, các mẫu bệnh nhân, các mô hình được động học, các hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân, v.v., được truy hồi từ (hoặc nạp qua) các phương tiện 102, 108, và/hoặc 112.

Thiết bị nhớ ví dụ 3108 lưu trữ các lệnh phần mềm 3123, các mẫu bệnh nhân/ các mô hình được động học 3124, các giao diện ứng dụng 3126, các dấu hiệu của giao diện người sử dụng, permissions, các giao thức, các mã nhận diện, thông tin nội dung, thông tin đăng ký, thông tin sự việc, và/hoặc các kết cấu. Thiết bị nhớ 3108 cũng có thể lưu trữ mạng hoặc các dấu hiệu của hệ thống giao diện, permissions, các giao thức, kết cấu, và/hoặc thông tin ưu tiên 3128 để sử dụng bởi phương tiện 102, 108, và/hoặc 112. Cần hiểu rằng, nhiều trường dữ liệu và bản ghi khác có thể được lưu trong phương tiện nhớ 3108 để hỗ trợ thực hiện các phương pháp và thiết bị được bộc lộ trong bản mô tả này. Ngoài ra, cần hiểu rằng, loại kết cấu dữ liệu phù hợp bất kỳ (ví dụ, kết cấu dữ liệu dạng tệp tin thô, cơ sở dữ liệu tương ứng, kết cấu dữ liệu dạng cây, v.v.) có thể được sử dụng để hỗ trợ thực hiện các phương pháp và thiết bị được bộc lộ trong bản mô tả này.

Mạch giao diện 3112 có thể được thực hiện sử dụng tiêu chuẩn giao diện phù hợp bất kỳ, chẳng hạn giao diện Ethernet và/hoặc giao diện bus nối tiếp vạn năng (Universal Serial Bus - USB). Một hoặc nhiều phương tiện đầu vào 3114 có thể được nối với mạch giao diện 3112 để đưa dữ liệu và các lệnh vào bộ phận chính 3102. Ví dụ, phương tiện đầu vào 3114 có thể là bàn phím, chuột, màn hình cảm ứng, bàn rê, bi xoay, đăng điểm (isopoint), cảm biến hình ảnh, nhận biết ký tự, máy quét mã vạch, micro, và/hoặc hệ thống nhận biết tiếng hoặc giọng nói.

Một hoặc nhiều màn hình, máy in, loa, và/hoặc các phương tiện đầu ra khác 3116 có thể còn được nối với bộ phận chính 3102 qua mạch giao diện 3112. Màn hình có thể là ống tia catốt (cathode ray tube - CRT), màn hình tinh thể lỏng (liquid crystal

display - LCD), hoặc loại màn hình bất kỳ khác. Màn hình tạo ra hiển thị nhìn thấy được được tạo ra trong suốt quá trình hoạt động của phương tiện 102, 108, và/hoặc 112. Ví dụ, hiển thị có thể tạo ra giao diện người sử dụng và có thể hiển thị một hoặc nhiều trang web được tiếp nhận từ phương tiện 102, 108, và/hoặc 112. Giao diện người sử dụng có thể bao gồm lời nhắc cho người sử dụng nhập từ người sử dụng các phương tiện 102, 108, và/hoặc 112 bao gồm các mối nối, các nút, các tab, các hộp đánh dấu, các hình nhỏ, các trường văn bản, các hộp thả xuống, v.v., và có thể tạo ra các dữ liệu đầu ra khác nhau đáp lại các đầu vào người sử dụng, chẳng hạn văn bản, các ảnh tĩnh, các video, audio, và các hoạt ảnh.

Một hoặc nhiều phương tiện lưu trữ 3118 có thể còn được nối với bộ phận chính 3102 qua mạch giao diện 3112. Ví dụ, ổ cứng, ổ đĩa CD, ổ đĩa DVD, và/hoặc phương tiện lưu trữ khác có thể được nối với bộ phận chính 3102. phương tiện lưu trữ 3118 có thể lưu trữ loại dữ liệu bất kỳ, chẳng hạn các bộ nhận diện, các mã nhận diện, thông tin đăng ký, các mẫu bệnh nhân, thông tin về bệnh nhân, các mô hình được động học, các hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân, các chế độ điều trị, dữ liệu thống kê, dữ liệu an toàn, v.v., có thể được sử dụng bởi các phương tiện 102, 108, và/hoặc 112.

Phương tiện tính toán 102, 108, và/hoặc 112 có thể còn trao đổi dữ liệu với các phương tiện mạng khác 3120 qua kết nối với mạng 3121 (ví dụ, Internet) hoặc bộ thu vô tuyến 3122 được nối với mạng 3121. Các phương tiện mạng 3120 có thể bao gồm một hoặc nhiều máy chủ, mà có thể được sử dụng để lưu các loại dữ liệu nhất định, và các dung tích dữ liệu đặc biệt lớn có thể được lưu trong một hoặc nhiều kho 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, các thư viện ảnh, các bộ nhận diện, các mã nhận diện, thông tin đăng ký, thông tin nội dung, các mẫu bệnh nhân, thông tin về bệnh nhân, lịch sử điều trị liên quan đến yếu tố đông máu VIII, các mô hình được động học, các hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân, các chế độ điều trị, dữ liệu thống kê, dữ liệu an toàn, v.v. Máy chủ có thể lưu trữ và vận hành các ứng dụng khác nhau liên quan đến việc thu, truyền, xử lý và lưu giữ các dung tích dữ liệu lớn. Cần phải hiểu rằng, các kết cấu khác nhau của một hoặc nhiều máy chủ có thể được sử dụng để hỗ trợ, duy trì, hoặc thực hiện các phương tiện 102, 108, và/hoặc 112 của môi trường 100. Ví dụ, các máy chủ có thể được vận hành bởi các thực thể khác nhau, bao gồm những người

vận hành của máy chủ PK 108, các hệ thống bệnh viện, các bệnh nhân, các nhà sản xuất thuốc, các nhà cung cấp dịch vụ, v.v.. Cũng vậy, dữ liệu nhất định có thể được lưu theo một trong các phương tiện 102, 108, và/hoặc 112 mà cũng được lưu trên máy chủ, hoặc tạm thời, hoặc vĩnh viễn, ví dụ trong bộ nhớ 3108 hoặc phương tiện lưu giữ 3118. Kết nối mạng có thể loại kết nối mạng bất kỳ, chẳng hạn kết nối Ethernet, đường thuê bao kỹ thuật số (digital subscriber line - DSL), đường điện thoại, cáp đồng trục, kết nối không dây, v.v..

Việc truy cập vào các phương tiện 102, 108, và/hoặc 112 có thể được điều khiển bởi phần mềm hoặc các phép đo an ninh phù hợp. Truy cập bởi người sử dụng hoặc bên thứ ba cá nhân có thể được xác định bởi phương tiện 102, 108, và/hoặc 112 và được giới hạn ở dữ liệu và/hoặc các hành động nhất định. Theo đó, những người sử dụng của môi trường 100 có thể được yêu cầu để đăng ký với một hoặc nhiều phương tiện tính toán 102, 108, và/hoặc 112.

Phương án tạo ra mô hình bệnh nhân phụ

Như đã đề cập ở trên cùng với Fig.1 và Fig.2, bộ tạo mô hình 102 ví dụ được tạo kết cấu để xác định hoặc làm gần đúng với hồ sơ dược động học dược động học của bệnh nhân sử dụng mô hình Bayesian (ví dụ, mô hình được mô tả trong Sheiner và đồng tác giả Journal của Pharmaceutical Sciences 1982) của các hồ sơ dược động học dược động học (PK) của các bệnh nhân mẫu (tức là, mô hình dược động học (PK) dân số Björkman được phát triển từ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng liên quan đến 152 đối tượng nghiên cứu ở độ tuổi từ 1 đến 66 tuổi). Việc sử dụng mô hình Bayesian cho phép ít rút ít mẫu máu của bệnh nhân hơn để xác định hồ sơ dược động học dược động học của bệnh nhân. Ví dụ, Society of Thrombosis and Haemostasis ("ISTH") khuyến nghị rằng mười mẫu máu được thu thập từ bệnh nhân truyền thông trong khoảng thời gian 48 giờ sau tiêm yếu tố đông máu VIII. Tuy nhiên, sự thu gom mười mẫu trong khoảng thời gian 48 giờ là phi thực tế và trở nên gánh nặng lên các bệnh nhân và các bác sĩ lâm sàng.

Bộ tạo mô hình 102 ví dụ được tạo kết cấu để sử dụng ít nhất là hai mẫu bệnh nhân cùng với mô hình Bayesian để xác định hoặc làm gần đúng với hồ sơ dược động học dược động học của bệnh nhân. Nói chung, số lần thug om mẫu là liên quan đến việc yếu tố von Willebrand (von Willebrand factor "vWF") gắn với yếu tố đông máu VIII như thế nào trong khi tuần hoàn máu. vWF là glycoprotein trong máu mà gắn với

các protein khác bao gồm yếu tố đông máu VIII để giúp bám dính tiểu cầu (ví dụ, đông máu) trong khi khoảng chảy máu. Yếu tố đông máu VIII không gắn kết có thời gian bán hủy tương đối ngắn được làm gần đúng là từ 1 đến 1,5 giờ. vWF gắn kết với yếu tố đông máu VIII (tức là, vWF/FVIII phức tạp) có thời gian bán hủy được làm gần đúng là từ 12 đến 24 giờ. Dựa trên thông tin này, các mô hình bệnh nhân tương đối chính xác có thể được xác định khi mẫu thứ nhất được thu thập ở thời gian được làm gần đúng từ 1,5 đến 4 giờ sau khi tiêm của yếu tố đông máu VIII, tương ứng với thời gian bán hủy của yếu tố đông máu VIII không gắn kết và mẫu thứ hai được thu thập ở thời gian từ 23 đến 36 giờ sau khi tiêm truyền, tương ứng với thời gian bán hủy của vWF/FVIII phức tạp. Cụ thể hơn, mẫu thứ nhất được thu thập ở thời gian được làm gần đúng từ 3 đến 4 giờ (± 30 phút) giờ sau khi tiêm của yếu tố đông máu VIII và mẫu thứ hai được thu thập ở thời gian từ 24 đến 32 giờ (± 30 phút) sau khi tiêm truyền.

Các bệnh nhân khác nhau có sự chuyển hóa duy nhất riêng của nó và sự sắp xếp yếu tố đông máu VIII. Bộ tạo mô hình 102 ví dụ trên Fig.1 được tạo kết cấu để so sánh hai mẫu được thu thập từ bệnh nhân vào mô hình nhân khẩu Björkman để xác định các bệnh nhân với các đặc tính chuyển hóa tương tự. Bộ tạo mô hình 102 có thể chọn mô hình nhân khẩu từ các các mô hình nhân khẩu được lưu trong cơ sở dữ liệu dựa trên hồ sơ nhân khẩu của bệnh nhân (ví dụ, độ tuổi, thể trọng, chiều cao, BMI, v.v.). Theo ví dụ này, mỗi mô hình nhân khẩu có thể được gắn với tập hợp cụ thể của các đặc tính nhân khẩu của nhóm các cá nhân sao cho bộ tạo mô hình 102 chọn mô hình nhân khẩu gắn với các đặc tính nhân khẩu mà phù hợp với các đặc tính nhân khẩu này của bệnh nhân. Theo ví dụ khác, bộ tạo mô hình 102 có thể được tạo ra một cách động mô hình nhân khẩu bằng cách kéo được lưu dữ liệu mẫu của bệnh nhân gắn với biểu đồ nhân khẩu của bệnh nhân này tương tự với biểu đồ của bệnh nhân. Bộ tạo mô hình 102 được tạo kết cấu để sử dụng tính tương tự này trong việc xác định hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân (tức là, tính tương tự về nhân khẩu giữa bệnh nhân và những cá nhân được trình bày lại trong mô hình nhân khẩu Björkman). Bộ tạo mô hình 102 ví dụ theo đó có thể xác định chế độ định liều tối ưu (ví dụ, liều dùng và tần suất) cho các bệnh nhân khác nhau để duy trì mức có tác dụng điều trị của yếu tố đông máu VIII trong khoảng thời gian dùng thuốc theo định liều hầu như trong bệnh nhân bất kỳ.

Như đã đề cập ở trên, rủi ro chảy máu xuất hiện để gia tăng đột ngột khi yếu tố đông máu VIII đạt các mức thấp giữa các lần tiêm truyền. Duy trì yếu tố đông máu

VIII trên 1 IU/dL, hoặc các cơ hội giảm thiểu cao đáng kể của máu trong bệnh nhân. Tuy nhiên, ngưỡng 1 IU/dL thay đổi giữa các bệnh nhân và có thể nằm trong khoảng từ 1-10 IU/dL là ngưỡng điều trị hiệu quả để định liều thường xuyên cứ từ 1 đến 3 ngày một lần. Đáng kể là, ngưỡng 1 IU/dL của bệnh nhân cụ thể có thể đáng kể từ các bệnh nhân này được trình bày lại trong mô hình nhân khẩu có các hồ sơ nhân khẩu tương tự là bệnh nhân cụ thể. Đặc biệt, các bệnh nhân này có thời gian bán hủy của yếu tố đông máu VIII ngắn hơn có thể có rủi ro chảy máu cao hơn và có thể theo đó được định liều thường xuyên hơn, và/hoặc ở các mức định liều cao hơn. Ví dụ, Fig.32 thể hiện sơ đồ lượng thời gian trong đó yếu tố đông máu VIII ở trên ngưỡng 1 IU/dL đối với mẫu của các bệnh nhân có thời gian bán hủy dài hơn. Trong khi so sánh, Fig.33 thể hiện sơ đồ lượng thời gian trong đó yếu tố đông máu VIII ở trên ngưỡng 1 IU/dL đối với các bệnh nhân có thời gian bán hủy dài hơn (tức là, thời gian bán hủy ít hơn 12 giờ). Như được minh họa trên Fig.32 và Fig.33, các bệnh nhân có thời gian bán hủy dài hơn có rủi ro tụt xuống dưới ngưỡng 1 IU/dL rất thấp trong khi đó các bệnh nhân có thời gian bán hủy dài hơn có nhiều rủi ro tụt xuống dưới ngưỡng 1 IU/dL hơn. Lượng liều dùng và tần suất theo đó là quan trọng trong việc cân bằng sự thuận tiện đối lập với rủi ro chảy máu và tính đến yếu tố đông máu VIII của bệnh nhân thời gian bán hủy.

Việc xét nghiệm đã phát hiện ra rằng, các bệnh nhân có vWF rất thấp, và ví thể thời gian bán hủy ngắn hơn, thường có các thông số PK mà được hiệu chỉnh quá mức bởi bộ tạo mô hình 102 về trung bình dân số. Sự hiệu chỉnh quá mức được đổ cho việc không đặt đủ trọng số (ví dụ, tương đối quan trọng) lên mức hoạt hóa của yếu tố đông máu VIII quan sát được của cá thể bệnh nhân. Sự hiệu chỉnh quá mức có nghĩa là một số bệnh nhân có vWF thấp được khuyến nghị liều lượng thấp hơn liều lượng cần được kê đơn, nhờ đó khiến các bệnh nhân gặp rủi ro chảy máu cao hơn. Tuy nhiên, vWF điển hình không được đo trong thực tế lâm sàng thường trình và do đó không có trong các mô hình dân số. Để tính vWF mà không đo trực tiếp vWF, bộ tạo mô hình 102 ví dụ được tạo kết cấu để tính đến sự góp phần của vWF và được động học của nó sử dụng giai đoạn ráp trước hoặc đánh giá để xác định nếu nhiều trọng số (ví dụ, tương đối quan trọng) nên được trao cho hai hoặc nhiều mẫu bệnh nhân và ít trọng số (ví dụ, tương đối quan trọng) với dữ liệu dân số. Việc sử dụng giai đoạn ráp trước hoặc việc đánh giá bởi bộ tạo mô hình 102 tạo ra hồ sơ được động học được động học chính xác

hơn cho một bệnh nhân, nhờ đó cho phép liều lượng và tần suất thích hợp được xác định.

Giai đoạn ráp trước hoặc sự đánh giá được bởi bộ tạo mô hình 102 ví dụ đánh giá sự biến mất, sự chuyển hóa, hoặc độ thanh thải của yếu tố đông máu VIII của bệnh nhân theo thời gian. bệnh nhân với mức vWF thấp sẽ có ít phức vWF/FVIII, dẫn đến hoạt động hoặc sự chuyển hóa đo được thấp. Độ thanh thải của yếu tố đông máu VIII được gắn với các mức vWF thấp, với tương quan tuyến tính gần đúng, cho tới khi các phép đo vWF nằm trong khoảng từ 100 đến 120 IU/dL. Sau đó, không có ảnh hưởng rõ ràng của vWF lên yếu tố đông máu FVIII độ thanh thải.

Việc ráp sơ bộ ví dụ sử dụng phương pháp không ngăn (non-compartmental approach - NCA) để ráp dữ liệu mẫu bệnh nhân. Cụ thể, phương pháp này sử dụng sự hồi quy tuyến tính của các mức hoạt hóa của yếu tố đông máu VIII (FVIII) đối lập với thời gian. Các mức hoạt hóa đối lập với dữ liệu thời gian có thể là các thời điểm lớn hơn hoặc bằng lượng thời gian định trước (ví dụ, 2,5 giờ) sau khi tiêm truyền. Hồi quy có thể được thực hiện sử dụng hồi quy vuông bình thường nhất (ordinary least square - OLS). Nói cách khác, bộ tạo mô hình 102 tạo ra mô hình hồi quy tuyến tính có hàm loga tương ứng chặn của các mức hoạt hóa FVIII đối với thời điểm thực cho các mẫu bệnh nhân. Các thời điểm tương ứng với các mẫu bệnh nhân này có sẵn sau, ví dụ, 2,5 giờ từ khi tiêm (ví dụ, tiêm PK). Bộ tạo mô hình 102 tính toán ước tính thực nghiệm, λ_z , hằng số tốc độ loại bỏ FVIII của bệnh nhân bằng cách thu được giá trị tuyệt đối của độ dốc hồi quy tuyến tính.

Ngoài ra, bộ tạo mô hình 102 ráp dữ liệu mẫu của bệnh nhân sử dụng mô hình Björkman dân số sử dụng chức năng mục tiêu Bayes. Bộ tạo mô hình 102 biểu thị, như β hằng số tốc độ hạng nhất được ước tính cho quy trình loại trừ FVIII (ví dụ, hằng số tốc độ loại trừ dân số của FVIII) được xác định bằng cách ráp dữ liệu mẫu của bệnh nhân với mô hình Björkman dân số.

Bộ tạo mô hình sau đó xác định tương quan giữa ước tính thực nghiệm, λ_z , và hằng số tốc độ loại trừ dân số, β . Theo một khía cạnh, tương quan được tính toán ở tỷ lệ ước tính thực nghiệm, λ_z , so với hằng số tốc độ loại trừ dân số, β (ví dụ, tương quan = " λ_z/β "). Nếu tỷ lệ này nhỏ hơn hoặc bằng 1, bộ tạo mô hình 102 xác định rằng trọng lượng đầy đủ (ví dụ, tầm quan trọng tương đối đầy đủ) được áp dụng cho dữ liệu mẫu bệnh nhân so với mô hình nhân khẩu. Do đó, bộ tạo mô hình 102 tạo ra biểu đồ

PK của bệnh nhân sử dụng mô hình Björkman dân số tiêu chuẩn. Nếu tỷ lệ này lớn hơn 1, bộ tạo mô hình xác định rằng trọng lượng không đủ (ví dụ, tầm quan trọng tương đối quá thấp) được áp dụng cho dữ liệu mẫu bệnh nhân so với mô hình Björkman dân số. Theo đó, bộ tạo mô hình 102 gia tăng trọng số tác dụng lên các dữ liệu mẫu của bệnh nhân so với mô hình Björkman dân số. Điều này có thể xảy ra nhờ việc gia tăng trọng số tác dụng lên dữ liệu mẫu bệnh nhân so với mô hình Björkman dân số, việc giảm trọng số tác dụng lên mô hình Björkman dân số so với dữ liệu mẫu bệnh nhân, hoặc một số kết hợp của hai sao cho trọng số tương đối tác dụng lên dữ liệu mẫu của bệnh nhân được tăng lên từ trọng số hiện hành. Theo một ví dụ cụ thể, dữ liệu mẫu của bệnh nhân có thể được ráp với mô hình Björkman qua chức năng mục tiêu Bayes sử dụng hằng số nhân thêm trong thuật ngữ đối với độ thanh thải. Hằng số nhân thêm này có thể là tỷ lệ được xác định bằng " λ_z/β ".

Bước lắp đặt trước ví dụ khác sử dụng hồi quy tuyến tính của độ thanh thải của yếu tố đông máu VIII đo được hoặc hoạt động đối lập với thời gian, sử dụng ít nhất hai mẫu mẫu được chọn kỹ, thu được ước tính thực nghiệm của λ_z . Cần lưu ý rằng, λ_z đóng vai trò làm ước tính sơ bộ và có thể chỉ được sử dụng tiềm năng bởi bộ tạo mô hình 102 để cập nhật mô hình Bayesian trước khi tạo ra hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân.

Sau bước lắp đặt trước, bộ tạo mô hình 102 ví dụ được tạo kết cấu để sử dụng thuật toán Bayesian hoặc mô hình để xác định các thông số ước tính của bệnh nhân, như đã đề cập ở trên cùng với các phương trình (1) đến (4). Bộ tạo mô hình 102 được tạo kết cấu để so sánh ước tính thực nghiệm của λ_z từ cá thể bệnh nhân đến ước tính Bayesian của hằng số tốc độ loại bỏ. Nếu tỷ lệ so sánh nhỏ hơn hoặc bằng 1, bộ tạo mô hình 102 kết luận phân tích bằng cách thông báo Bayesian ráp các ước tính và xác định hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân. Tuy nhiên, nếu tỷ lệ này lớn hơn 1, bộ tạo mô hình 102 được tạo kết cấu để sử dụng ước tính thực nghiệm của λ_z để cập nhật tạm thời mô hình Bayesian và ráp lại dữ liệu mẫu bệnh nhân với dữ liệu dân số.

Fig.34 thể hiện sơ đồ độ thanh thải yếu tố đông máu FVIII cho 27 các bệnh nhân khác nhau theo thời gian. Cần phải hiểu rằng các mức vWF định liều trước là có sẵn đối với tập hợp dữ liệu này. Để ước tính λ_z (tức là, hằng số tốc độ pha đầu cuối hoặc giới hạn) đối với mỗi bệnh nhân, bộ tạo mô hình 102 ví dụ được tạo kết cấu để xác định độ dốc của đường thanh thải yếu tố đông máu FVIII ở pha đầu cuối hoặc giới

hạn, tiêu biểu sau 24 giờ. Độ dốc của đường sau pha đầu cuối của yếu tố đông máu FVIII mức hoạt hóa tương ứng với hằng số tốc độ. Bộ tạo mô hình 102 sau đó so sánh ước tính thực nghiệm của hằng số tốc độ này đến ước tính Bayesian của hằng số tốc độ loại bỏ để xác định nếu tỷ lệ của ước tính thực nghiệm đến ước tính Bayesian của hằng số tốc độ loại bỏ lớn hơn hoặc bằng 1. Bộ tạo mô hình 102 được tạo kết cấu để sử dụng ước tính thực nghiệm của λ_z để cập nhật tạm thời mô hình Bayesian và ráp lại dữ liệu mẫu bệnh nhân với dữ liệu dân số nếu tỷ lệ này lớn hơn 1. Nếu không, bộ tạo mô hình 102 thực hiện việc ráp Bayesian phân tích để xác định hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân.

Ngoài ra hoặc mặt khác, bộ tạo mô hình 102 có thể sử dụng dữ liệu mẫu của bệnh nhân để xác định thời gian bán hủy cho bệnh nhân. Các bệnh nhân với thời gian bán hủy lớn hơn 12 giờ không được hiệu chỉnh quá mức. Đối với các bệnh nhân này, bộ tạo mô hình 102 được tạo kết cấu để lấy trọng số dữ liệu dân số nặng hơn dữ liệu mẫu bệnh nhân. Tuy nhiên, các bệnh nhân với thời gian bán hủy ít hơn 12 giờ thường được sửa quá mức thành trung bình dân số. Đối với các bệnh nhân rủi ro cao này, bộ tạo mô hình 102 được tạo kết cấu để lấy trọng số dữ liệu mẫu của bệnh nhân nặng hơn dữ liệu dân số. Trọng số của dữ liệu mẫu của bệnh nhân có thể được kết hợp bằng cách sử dụng biến (ví dụ, yếu tố trọng số) mà được gán giá trị số. Giá trị số cho phép bộ tạo mô hình 102 để xác định tầm quan trọng tương đối của dữ liệu mẫu bệnh nhân với tầm quan trọng của dữ liệu dân số. Do đó, giá trị tuyệt đối của giá trị số có thể xác định mức trọng số của dữ liệu mẫu bệnh nhân so với dữ liệu dân số.

Fig.35 thể hiện sơ đồ lượng thời gian trong đó yếu tố đông máu VIII ở trên ngưỡng 1 IU/dL đối với các bệnh nhân trong đó bước lắp đặt trước được sử dụng bởi bộ tạo mô hình 102. Như được minh họa trên Fig.35, việc sử dụng bước lắp đặt trước các kết quả ít nhất là 90% hoặc hơn của các bệnh nhân để có ít nhất 80% của các khoảng thời gian dùng thuốc theo định liều bên trên ngưỡng 1 IU/dL của chúng bất kể thời gian bán hủy của FVIII yếu tố đông máu của bệnh nhân. Việc sử dụng bước lắp đặt trước theo đó tính đến bất kỳ sự hiệu chỉnh quá mức nào cho các bệnh nhân với mức thấp của của vWF.

Cần phải hiểu rằng theo các phương án khác, các mức vWF có thể được đo bằng cách thực hiện việc lấy máu trước khi dùng yếu tố đông máu FVIII. Ngoài ra, hoạt động của vWF và yếu tố đông máu FVIII có thể được xác định từ các mẫu máu

được lấy ra sau khi tiêm truyền. Đồng thời, các giá trị đo này có thể tạo ra độ thanh thải vWF theo thời gian, có thể được sử dụng bởi bộ tạo mô hình 102 để cập nhật và/hoặc sàng lọc mô hình Bayesian và/hoặc sàng lọc hồ sơ được động học được động học của bệnh nhân. Ví dụ, mô hình Bayesian có thể tính đến vWF là đồng tham số liên quan đến độ thanh thải của yếu tố đông máu FVIII tạo ra hướng dẫn cho liều dùng lượng FVIII, cho tần suất định liều đã cho và mục tiêu duy trì hoạt động ngưỡng.

Rõ ràng là tất cả các phương pháp được bộc lộ và các quy trình được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện sử dụng một hoặc nhiều chương trình hoặc thành phần máy tính. Các thành phần này có thể được tạo ra là một loạt lệnh chương trình máy tính lên phương tiện đọc được bằng máy tính thông thường bất kỳ, bao gồm RAM, ROM, bộ nhớ flash, đĩa quang hoặc đĩa từ, bộ nhớ quang, hoặc phương tiện lưu trữ khác. Các lệnh có thể được tạo kết cấu để được thực thi bởi bộ xử lý, mà khi thực thi một loạt lệnh thực hiện trên máy tính hoặc làm dễ dàng thực hiện tất cả hoặc một phần của các phương pháp và các quy trình được bộc lộ.

Cần hiểu rằng các thay đổi và các cải biến khác nhau với các phương án ví dụ được mô tả trong bản mô tả này sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các thay đổi và các cải biến này được tạo ra mà không trệch khỏi mục đích và phạm vi của sáng chế và mà không làm giảm bớt các lợi ích dự định của nó. Do đó, dự định là các thay đổi và vv cải biến này được bao hàm bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp tạo ra chế độ định liều yếu tố đông máu VIII bao gồm các bước:

xác định độ thanh thải của yếu tố đông máu VIII cho bệnh nhân dựa vào hai mẫu máu được thu gom từ bệnh nhân sau khi tiêm yếu tố đông máu VIII;

xác định xem bệnh nhân có thời gian bán thải lớn hơn ngưỡng định trước hay không;

xác định, qua bộ xử lý, hồ sơ dược động học ước tính của bệnh nhân sử dụng mô hình Bayesian của các hồ sơ dược động học của các mẫu bệnh nhân, hồ sơ dược động học ước tính dựa vào ít nhất một yếu tố như thể trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân sao cho:

yếu tố trọng số thứ nhất được áp dụng cho mô hình Bayesian của các hồ sơ dược động học của các mẫu bệnh nhân nếu thời gian bán thải của bệnh nhân lớn hơn ngưỡng định trước, và

yếu tố trọng số thứ hai, ít hơn yếu tố trọng số thứ nhất, được áp dụng cho mô hình Bayesian của các hồ sơ dược động học của các mẫu bệnh nhân nếu thời gian bán thải của bệnh nhân nhỏ hơn ngưỡng định trước;

xác định, nhờ bộ xử lý, chế độ định liều trong khoảng định liều quy định bao gồm (i) liều lượng và (ii) độ thanh thải của yếu tố đông máu VIII ước tính cho bệnh nhân qua một khoảng thời gian ít nhất là dựa theo hồ sơ dược động học ước tính; và

hiển thị chế độ định liều trên thiết bị khách.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước hiệu chỉnh, nhờ bộ xử lý này, hồ sơ dược động học ước tính của bệnh nhân dựa vào các lần điều trị trước của bệnh nhân.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó khoảng định liều quy định là 48 giờ hoặc 72 giờ.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó liều lượng được xác định sao cho độ thanh thải của yếu tố đông máu VIII ước tính trong bệnh nhân trong một khoảng thời gian không tụt xuống dưới mức ngưỡng tối thiểu.

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó mức ngưỡng tối thiểu là nhỏ hơn 20%.

6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó độ thanh thải của yếu tố đông máu VIII ước tính trong bệnh nhân được xác định dựa theo ít nhất một trong mức ngưỡng tối thiểu, liều lượng, hoặc khoảng định liều quy định.

7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó mô hình Bayesian của các hồ sơ dược động học của các mẫu bệnh nhân bao gồm mô hình hai ngăn có ngăn thứ nhất tương ứng với thời gian để chuyển hóa yếu tố đông máu VIII và ngăn thứ hai tương ứng liều lượng để thu được lượng nhất định của yếu tố đông máu VIII trong bệnh nhân.

8. Thiết bị tạo ra chế độ định liều protein huyết tương trị liệu cho thiết bị khách, thiết bị này bao gồm:

bộ tạo mô hình được tạo kết cấu để tạo ra mô hình Bayesian của các hồ sơ dược động học của các bệnh nhân mẫu, mô hình Bayesian bao gồm (i) độ thanh thải protein huyết tương trị liệu và (ii) thể tích theo tương quan phân bố cho protein huyết tương trị liệu dựa theo ít nhất một trong các yếu tố như độ tuổi của bệnh nhân hoặc thể trọng; và

máy chủ dược động học được tạo kết cấu để:

xác định hồ sơ dược động học ước tính của bệnh nhân dựa theo mô hình Bayesian, thời gian bán thải của protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân, và ít nhất một trong độ tuổi của bệnh nhân hoặc thể trọng của bệnh nhân;

xác định chế độ định liều protein huyết tương trị liệu bao gồm liều lượng và mức protein huyết tương trị liệu qua một khoảng thời gian dựa theo hồ sơ dược động học gần đúng của bệnh nhân;

thay đổi chế độ định liều protein huyết tương trị liệu đáp lại việc nhận được khoảng định liều để áp dụng liều lượng cho bệnh nhân; và

truyền chế độ định liều protein huyết tương trị liệu đã thay đổi đến thiết bị khách.

9. Thiết bị theo điểm 8, trong đó khoảng định liều là khoảng định liều hai ngày, và trong đó máy chủ dược động học được tạo kết cấu để còn thay đổi chế độ định liều protein huyết tương trị liệu đáp lại việc nhận được khoảng định liều ba ngày thay cho khoảng định liều hai ngày.

10. Thiết bị theo điểm 8, trong đó máy chủ được động học được tạo kết cấu để truyền dụng cụ định liều được phẩm đến thiết bị khách, dụng cụ định liều được phẩm được tạo kết cấu để xác định chế độ định liều protein huyết tương trị liệu và chế độ định liều protein huyết tương trị liệu đã thay đổi.

11. Thiết bị theo điểm 8, trong đó máy chủ được động học còn được tạo kết cấu để thay đổi chế độ định liều protein huyết tương trị liệu dựa trên các hoạt động thường ngày của bệnh nhân.

12. Thiết bị theo điểm 8, trong đó máy chủ được động học còn được tạo kết cấu để truyền chế độ định liều protein huyết tương trị liệu đã thay đổi tới bơm tiêm để truyền protein huyết tương trị liệu cho bệnh nhân.

13. Thiết bị theo điểm 8, trong đó hồ sơ được động học ước tính là hồ sơ được động học gần đúng thứ nhất được xác định cho lần điều trị thứ nhất bằng protein huyết tương trị liệu của bệnh nhân, và trong đó máy chủ được động học còn được tạo kết cấu để xác định hồ sơ được động học gần đúng thứ hai cho bệnh nhân đối với lần điều trị thứ hai bằng protein huyết tương trị liệu của bệnh nhân dựa trên chế độ định liều protein huyết tương trị liệu đã thay đổi.

14. Thiết bị theo điểm 8, trong đó thể tích theo tương quan phân bố đối với protein huyết tương trị liệu là tương quan đối với ít nhất một trong yếu tố đông máu VIII và các dạng thay đổi của yếu tố đông máu VIII.

15. Thiết bị truy cập được bằng máy có các lệnh được lưu trên đó, được tạo kết cấu, khi được thực thi, sẽ làm cho máy thực hiện ít nhất các bước:

nhắc người sử dụng nhập vào ít nhất một trong thể trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân;

sử dụng mô hình Bayesian của các hồ sơ được động học của các mẫu bệnh nhân để xác định hồ sơ được động học gần đúng của bệnh nhân dựa theo mô hình Bayesian, thời gian bán hủy của protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân, và ít nhất một trong số thể trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân được nhập vào, mô hình Bayesian bao gồm (i) độ thanh thải protein huyết tương trị liệu và (ii) thể tích theo tương quan phân bố cho protein

huyết tương trị liệu dựa theo ít nhất một trong số thể trọng hoặc độ tuổi của bệnh nhân được nhập vào;

xác định chế độ định liều cho bệnh nhân dựa theo hồ sơ dược động học gần đúng của bệnh nhân, chế độ định liều bao gồm liều lượng và khoảng định liều;

thay đổi chế độ định liều đáp lại việc nhận một khoảng định liều khác để áp dụng liều lượng cho bệnh nhân; và

cho phép chế độ định liều và mức protein huyết tương trị liệu thay đổi theo thời gian dựa vào chế độ định liều được hiển thị cho người sử dụng.

16. Thiết bị truy cập được bằng máy theo điểm 15, trong đó thiết bị này còn có các lệnh được lưu trên đó được tạo kết cấu để khi được thực thi khiến máy thực hiện các bước:

xác định chế độ định liều thứ nhất cho khoảng định liều hai ngày;

xác định chế độ định liều thứ hai cho khoảng định liều ba ngày; và

cho phép hiển thị chế độ định liều thứ nhất cùng với chế độ định liều thứ hai.

17. Thiết bị truy cập được bằng máy theo điểm 15, trong đó thiết bị này còn có các lệnh được lưu trên đó được tạo kết cấu để khi được thực thi khiến máy hiển thị sự trình bày dạng đồ thị về lượng protein huyết tương trị liệu thay đổi theo thời gian bên trong bệnh nhân, bao gồm ít nhất một chỉ báo về liều lượng của protein huyết tương trị liệu được cung cấp cho bệnh nhân.

18. Thiết bị truy cập được bằng máy theo điểm 15, trong đó thiết bị này còn có các lệnh được lưu trên đó được tạo kết cấu để khi được thực thi khiến máy hiển thị dấu hiệu dạng đồ thị mà cho phép người sử dụng thay đổi ít nhất một trong số:

(i) ngưỡng nồng độ tối thiểu;

(ii) khoảng định liều; hoặc

(iii) khoảng định liều; hoặc.

19. Thiết bị truy cập được bằng máy theo điểm 18, trong đó thiết bị này còn có các lệnh được lưu trên đó được tạo kết cấu để khi được thực thi khiến máy thay đổi chế độ định liều đáp lại việc nhận được thay đổi của mục bất kỳ trong số các mục (i), (ii), hoặc (iii).

20. Thiết bị truy cập được bằng máy theo điểm 19, trong đó thiết bị này còn có các lệnh được lưu trên đó được tạo kết cấu để khi được thực thi khiến máy hiển thị sự trình bày dạng đồ thị thay đổi về lượng protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân theo thời gian dựa trên thay đổi của mục bất kỳ trong số các mục (i), (ii), hoặc (iii).

21. Thiết bị truy cập được bằng máy theo điểm 19, trong đó thiết bị này còn có các lệnh được lưu trên đó được tạo kết cấu để khi được thực thi khiến máy tiếp nhận ngưỡng nồng độ tối thiểu, và hiển thị lượng thời gian mức protein huyết tương trị liệu ở dưới ngưỡng nồng độ tối thiểu.

22. Thiết bị truy cập được bằng máy theo điểm 15, trong đó thiết bị này còn có các lệnh được lưu trên đó được tạo kết cấu để khi được thực thi khiến máy thực hiện các bước:

tiếp nhận dữ liệu xét nghiệm đo máu của bệnh nhân bao gồm nồng độ của protein huyết tương trị liệu bên trong bệnh nhân sau thời gian kể từ khi protein huyết tương trị liệu được cho dùng với bệnh nhân; và

thay đổi hồ sơ được động học gần đúng dựa trên dữ liệu xét nghiệm đo máu của bệnh nhân.

23. Dụng cụ định liều được phẩm, dụng cụ này bao gồm:

các mạch giao diện được tạo kết cấu để tiếp nhận hai mẫu máu được thu thập từ bệnh nhân sau khi tiêm yếu tố đông máu VIII;

một hoặc nhiều bộ xử lý được ghép nối với bộ nhớ, một hoặc nhiều bộ xử lý được tạo kết cấu để:

xác định hằng số tốc độ loại bỏ thứ nhất của yếu tố đông máu VIII dùng cho bệnh nhân dựa vào hai mẫu máu;

xác định hằng số tốc độ loại bỏ thứ hai sử dụng mô hình Bayesian của các hồ sơ được động học (PK) của các mẫu bệnh nhân, mỗi mẫu bệnh nhân được lưu trong bộ nhớ, trong đó tốc độ loại bỏ thứ hai là tốc độ loại bỏ kết hợp của yếu tố đông máu VIII của dân số được xác định bởi các mẫu bệnh nhân, dân số có độ tuổi và thể trọng tương tự của bệnh nhân;

xác định tương quan giữa hằng số tốc độ loại bỏ thứ nhất và hằng số tốc độ loại bỏ thứ hai và cập nhật mô hình Bayesian dựa trên tương quan này;

xác định biểu đồ pK được ước tính của bệnh nhân sử dụng mô hình Bayesian được cập nhật;

xác định chế độ định liều trong khoảng định liều quy định bao gồm (i) liều lượng và (ii) độ thanh thải của yếu tố đông máu VIII ước tính cho bệnh nhân qua một khoảng thời gian ít nhất là dựa theo hồ sơ dược động học ước tính; và

điều khiển bơm tiêm để cho dùng yếu tố đông máu VIII dựa trên hồ sơ dược động học ước tính.

1/31

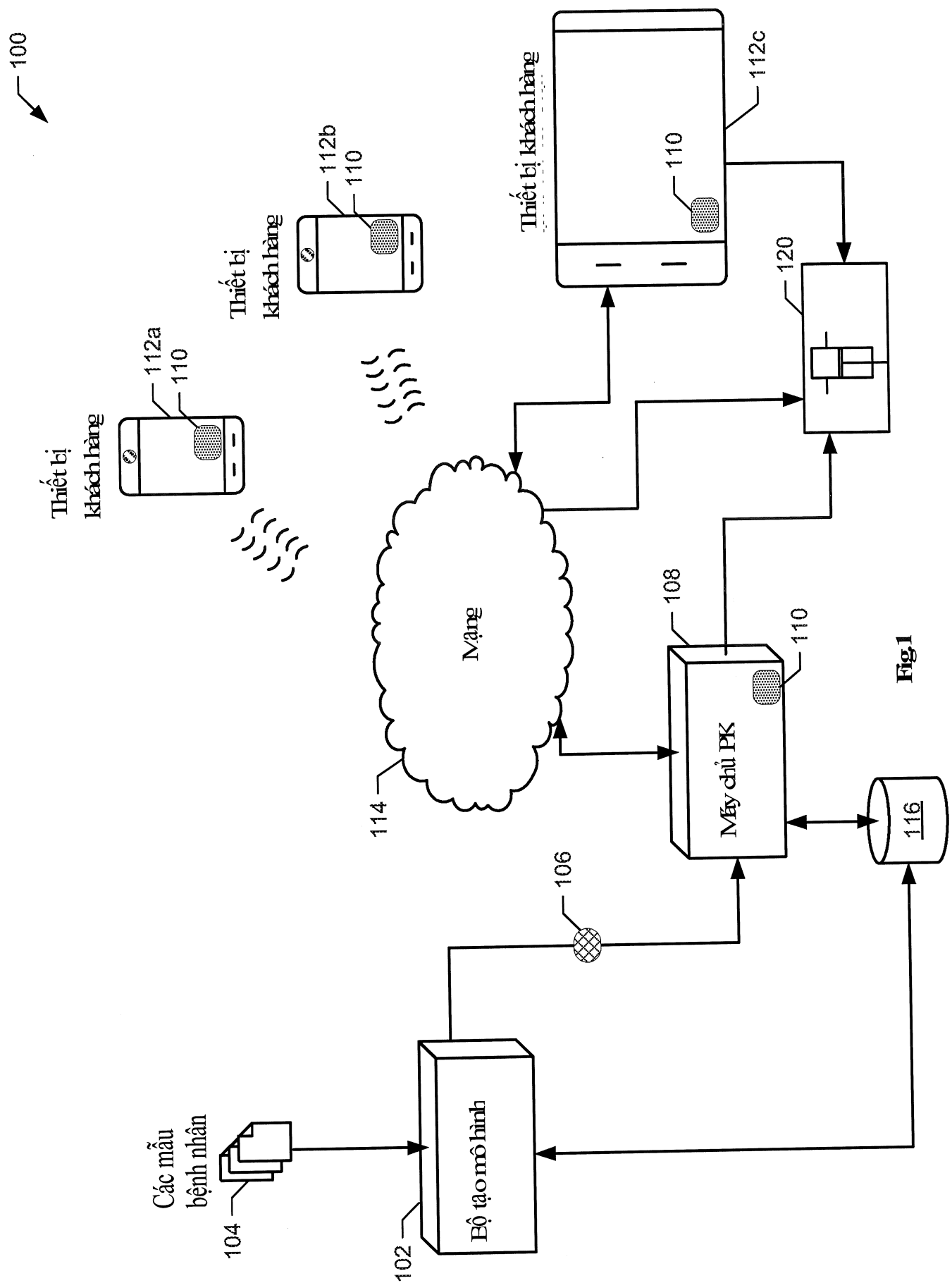


Fig.1

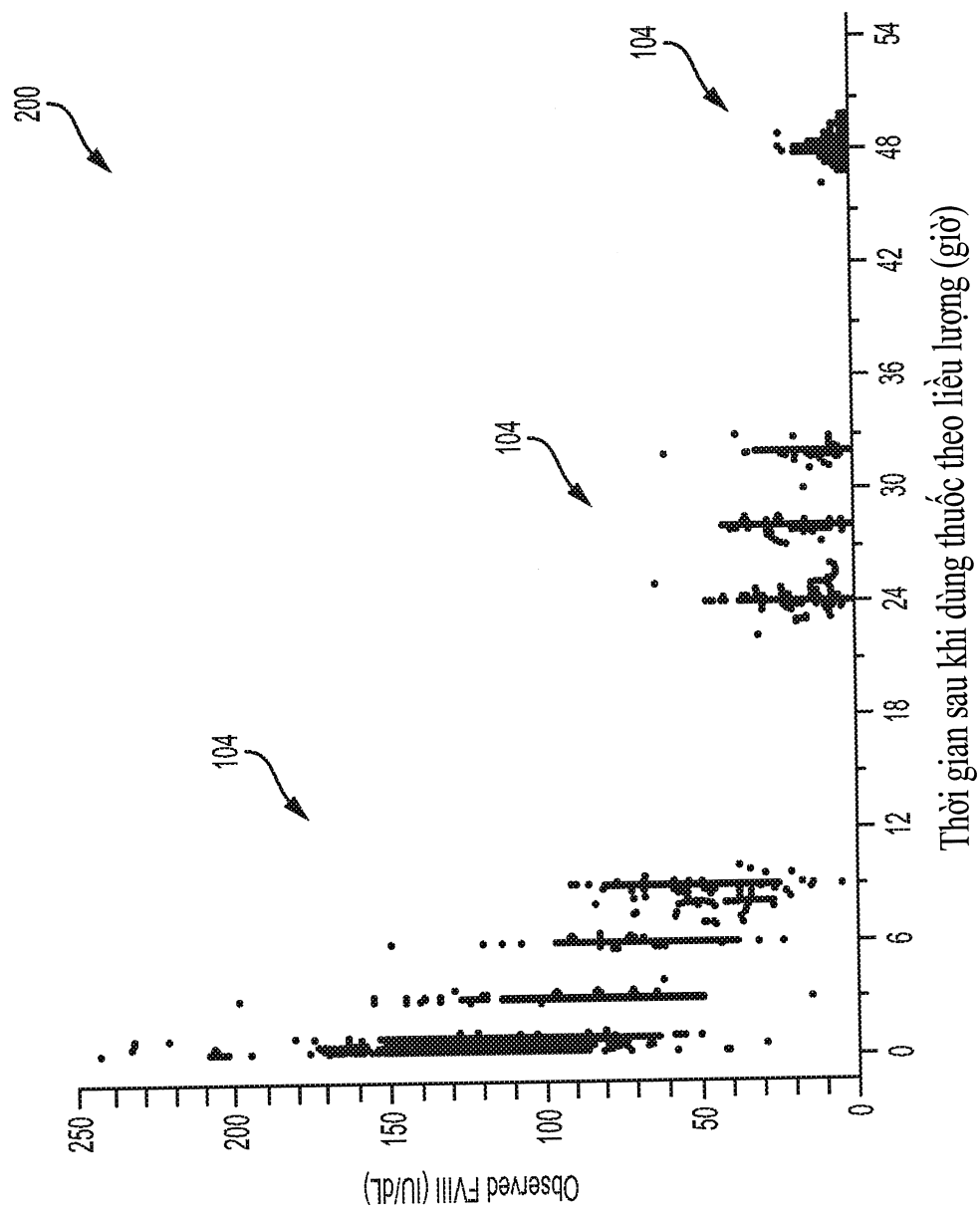


Fig.2

300

Truy cập	
Tên *	Email *
Họ *	Lập lại email *
Chuyên môn *	Điện thoại trong giờ hành chính
Địa chỉ Bệnh Viện	Điện thoại di động
Địa chỉ *	Số Fax
Thành phố *	Bạn biết về chúng tôi bằng cách nào
Tỉnh *	Báo chí
Mã bưu điện *	Số DEA *
Quốc gia *	☐ Tôi xác nhận rằng số DEA của tôi có thể được dùng để kiểm tra danh tính của tôi và tôi đã được đăng ký là chuyên gia chăm sóc sức khỏe *
Nước Mỹ	

Fig.3

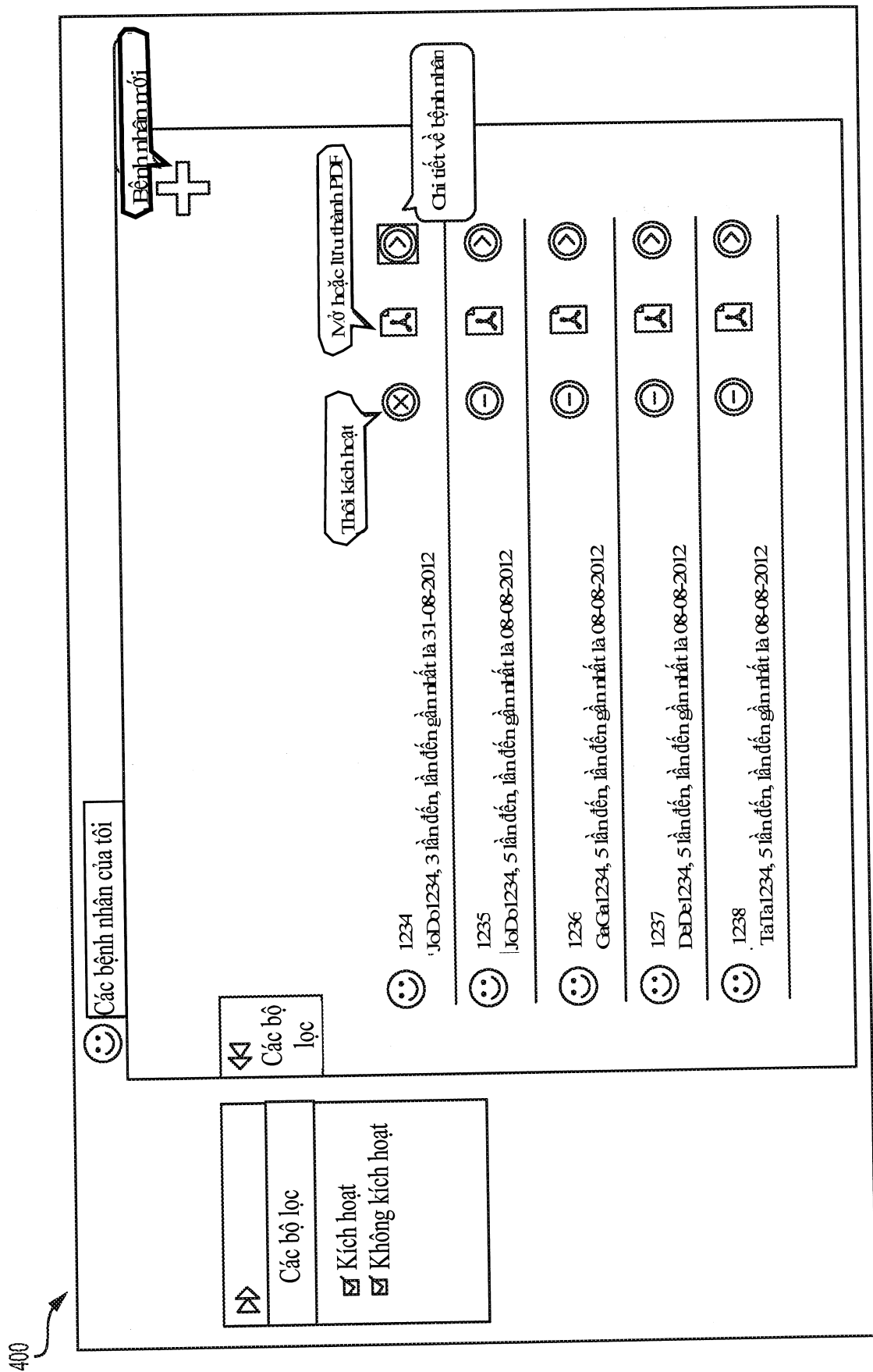


Fig.4

500

Đến thăm khám#A123-004 dành cho Bệnh nhân JoDo1234 với ID#1234

Thông tin chung về bệnh nhân

Tên bệnh nhân *

JoDo1234

Làm mới

Có

Không

Liều dùng cho tiêm truyền PK

IU / KG

Trọng lượng cơ thể *

1200

Kg

Ngày sinh *

12/01/1960

Liều dùng

IU / KG

Ngày tiêm truyền PK FVIII

/ / 00:00AM

Liều dùng vào trọng lượng bệnh nhân chính xác theo Kg

Ngày sinh *

12/01/1960

Tuổi tác: 0 năm 0 tháng

Bước tiếp theo

Lịch sử bệnh nhân

Tính toán

Liều dùng

Lịch sử thăm khám

Fig.5

-62-

600

Các mẫu									
Mức FVIII tiềm truyền theo chỉ định (IU/dL)									
Làm mới									
Có	Không								
Đánh giá PK	Mẫu	Sửa đổi lần cuối	Ngày tháng & Thời gian tập hợp	Các giờ sau	Mức FVIII (IU/dL)	Loại xét nghiệm			
1	1	08/05/2014 01:47	06/05/2014 16:00	6,00	57,0	Một giai đoạn	Bao gồm	Không bao gồm	
1	2	08/05/2014 01:47	07/05/2014 16:00	24,00	15,0	Một giai đoạn	Bao gồm	Không bao gồm	
1	3	08/05/2014 01:47	06/05/2014 16:00	30,00	10,0	Một giai đoạn	Bao gồm	Không bao gồm	
Thêm mẫu Nhắc: Các biểu đồ PK chỉ nên được tạo ra sử dụng cùng một loại xét nghiệm									
					Loại tính Bayesian Độ thanh thải (dL/giờ/Kg) 0,035 Thể tích trong trạng thái ổn định (dL/Kg) 0,5 FVIII bán hủy (giờ) 11,8 Thời điểm đến 1% trên chuẩn (giờ) 70,0				
Liên tục tiếp theo									

Fig 6

700

Thông tin chung về bệnh nhân						
Lịch sử bệnh nhân						
Tính toán						
Lần thăm khám #	Mẫu #	Ngày tháng/thời gian thu thập	Theo dõi IU/dl	Lý thuyết IU/dl	Điều chỉnh IU/dl	
A123-001	01	20-12-2011 8:00 sáng	5	4,86	4,66	 ON 1
A123-002	01	01-08-2012 8:00 sáng	5	4,86	4,66	 ON 1
A123-002	02	05-08-2012 8:00 sáng	5	4,83	4,50	 ON 1
Thêm mẫu						
Độ thanh thải (L/giờ)		Lý thuyết		Điều chỉnh		Độ lệch
vdBeta						
cMax/đỉnh (IU/dl)						
FVIII bán hủy (giờ)						
Thời gian đến 1% (giờ)						
Tính Bước tiếp theo						
Liều dùng						
Lịch sử thăm khám						

Fig.7

Thông tin chung về bệnh nhân						
Lịch sử bệnh nhân						
Tính toán						
Thăm #	Mẫu #	Ngày tháng/thời gian thu thập	Theo dõi IU/dl	Lý thuyết IU/dl	Điều chỉnh IU/dl	
A123-001	01	20-12-2011 8:00 sáng	5	4,86	4,66	☐ ON ☐
A123-002	01	01-08-2012 8:00 sáng	5	4,86	4,66	☐ ON ☐
A123-002	02	05-08-2012 8:00 sáng	5	4,83	4,50	☐ OFF ☐
A123-004	01	05-08-2012 8:00 sáng	10	9,86	9,66	☐ ON ☐
Thêm mẫu						
	Lý thuyết	Điều chỉnh	Độ lệch			
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			
FVIII bán hủy (giờ)	12,7	12,18	-0,11			
Thời gian đến 1% (giờ)	1,93	1,82	0,11			
Tính toán				Bước tiếp theo		
Liều dùng						
Lịch sử thăm khám						

Fig.8

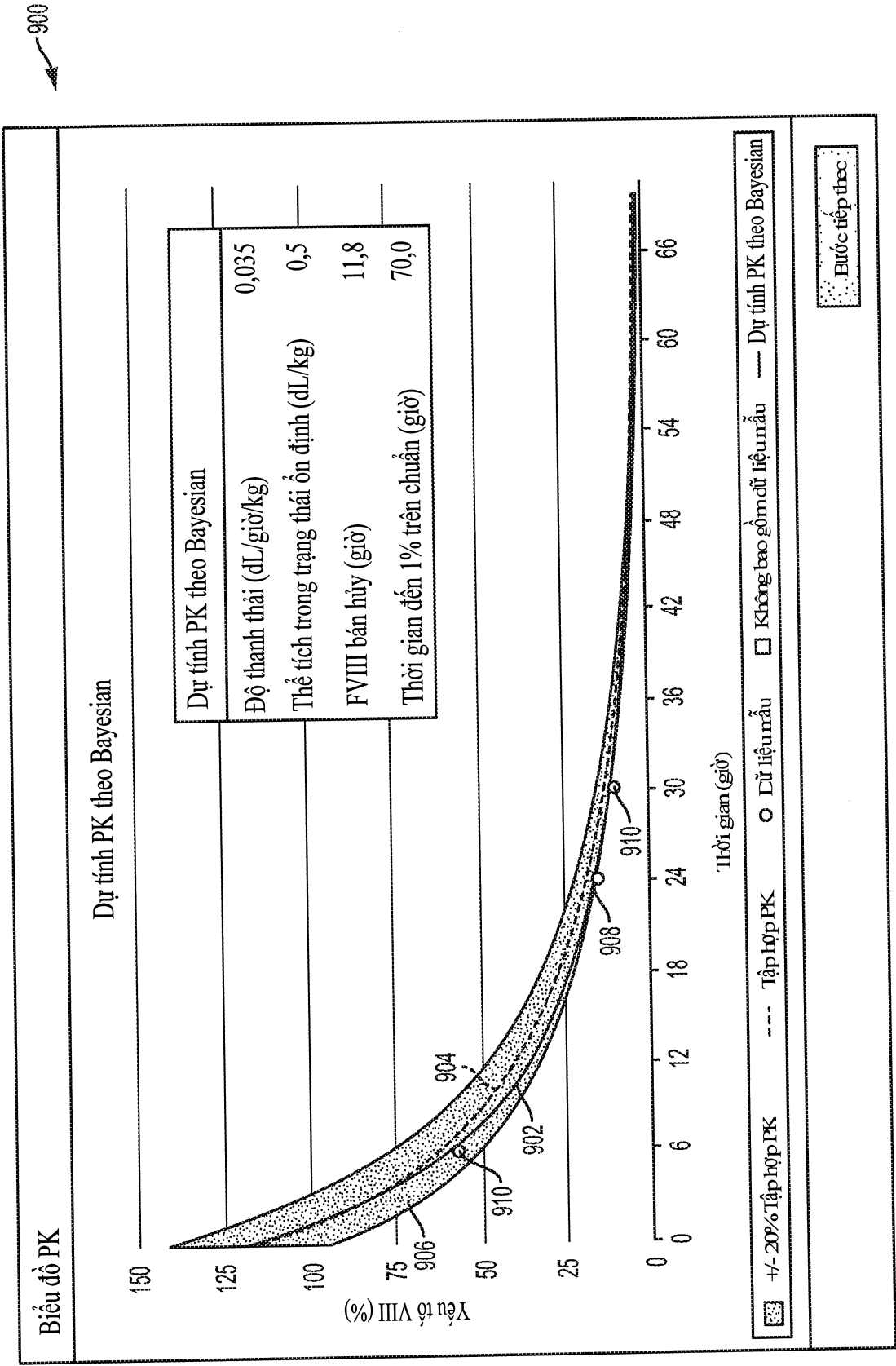


Fig.9

1000

Thông tin chung về bệnh nhân			
Lịch sử bệnh nhân			
Tính toán			
Liều dùng			
Phương pháp tính toán liều ☐ Khoảng ☐ Lịch trình		Đáy mục tiêu _____ %	
Lịch trình ☐ Thứ hai ☐ Thứ ba ☐ Thứ tư ☐ Thứ năm ☐ Thứ sáu	Khoảng thời gian dùng thuốc theo định lượng		
FVIII bán hủy [12.18] Giờ	CMax [16.86] IU / dl	Liều dùng dự tính [48,0 IU (0,67 IU/kg mỗi 72 giờ)]	Thời gian trên 30% [2117.5]
Giờ		Lưu	
Lịch sử thăm khám			

Fig.10

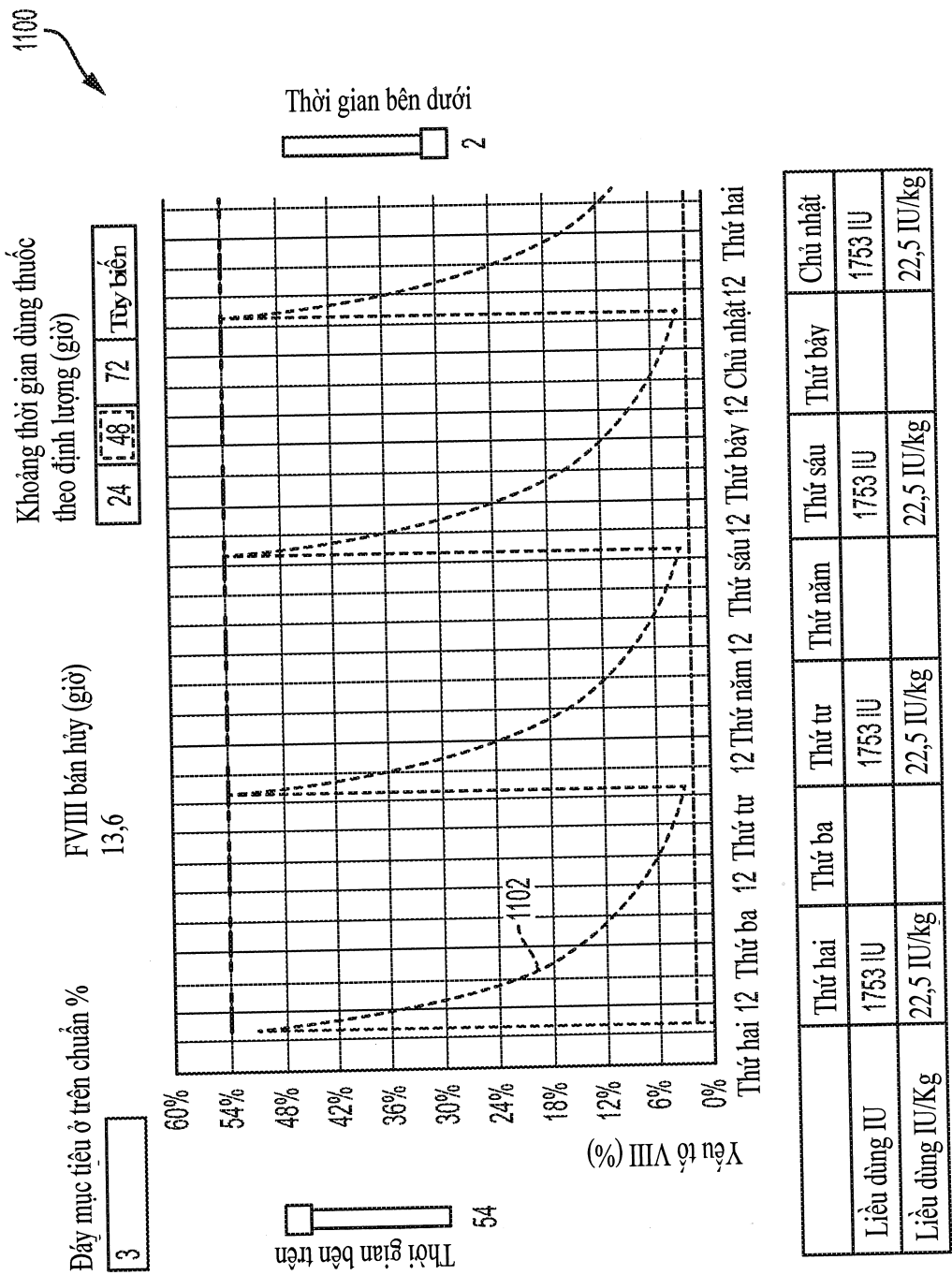


Fig.11

1200

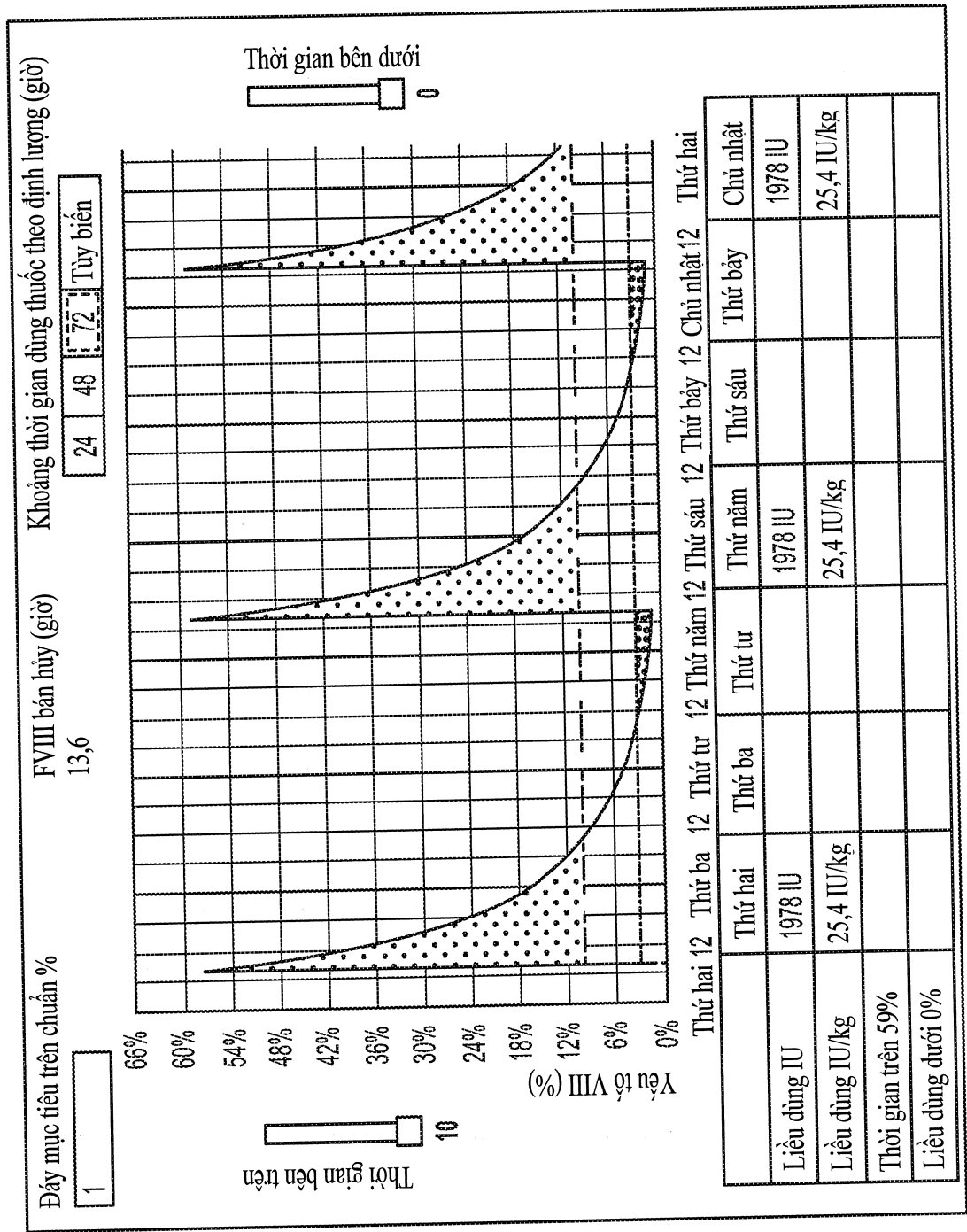


Fig.12

1300

Chi tiết cho thăm khám A123-002

Tên bệnh nhân	Thể trọng hiện tại	Làm mới	Liều tiêm truyền PK
JoDo1234	80 Kg	☒ Có ☐ Không	
Ngày sinh *	Độ tuổi: 53 năm 2 tháng 1 ngày	Các mức tiêm truyền chỉ định	Ngày tiêm truyền PK RVIII
12/01/1960			// 00:00AM

Visit#		Ngày/thời gian thu thập	Quan sát được IU/dl	Lý thuyết IU/dl	Điều chỉnh IU/dl
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	Độ lệch
Độ thanh thải (L/giờ)	0,68	0,67	0,01
vdBeta	11,86	11,86	0
cMaz/đỉnh (IU/dl)	20,6	16,86	3,79
FVIII bán hủy (giờ)	12,07	12,18	-0,11
Thời gian đến 1% (giờ)	1,93	1,82	0,11

Phương pháp tính liều dùng

☒ Khoảng ☐ Lịch trình

Lịch trình

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

Khoảng dùng thuốc theo định lượng

FVIII bán hủy

12,18 Giờ

CMax

16,86 IU / dl Giờ

Đáy mục tiêu

%

Liều dùng dự tính 48,0 IU (0,67 IU/Kg mỗi 72 giờ)

Thời gian trên 2117,5 30%

Fig.13

1400

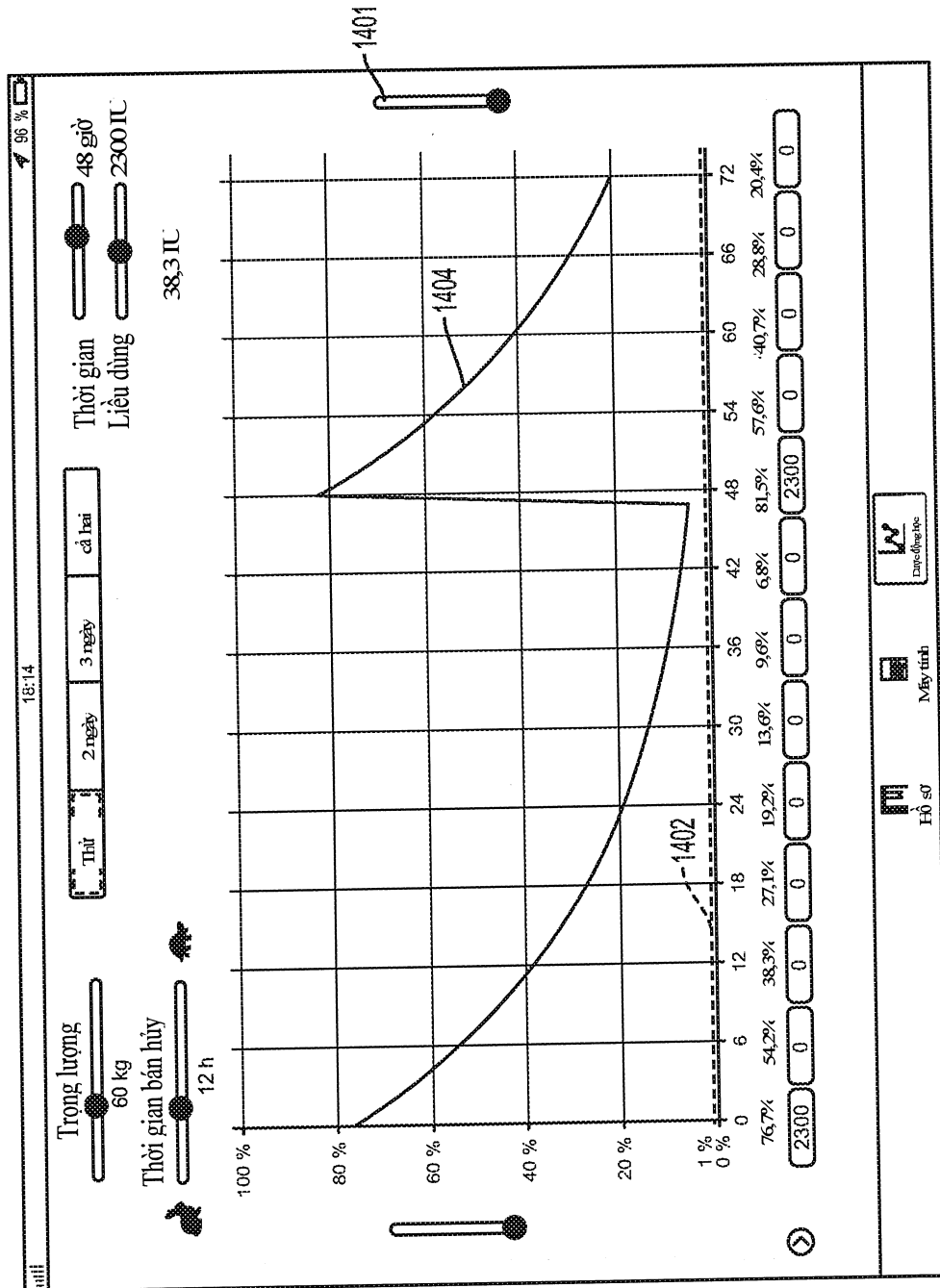


Fig.14



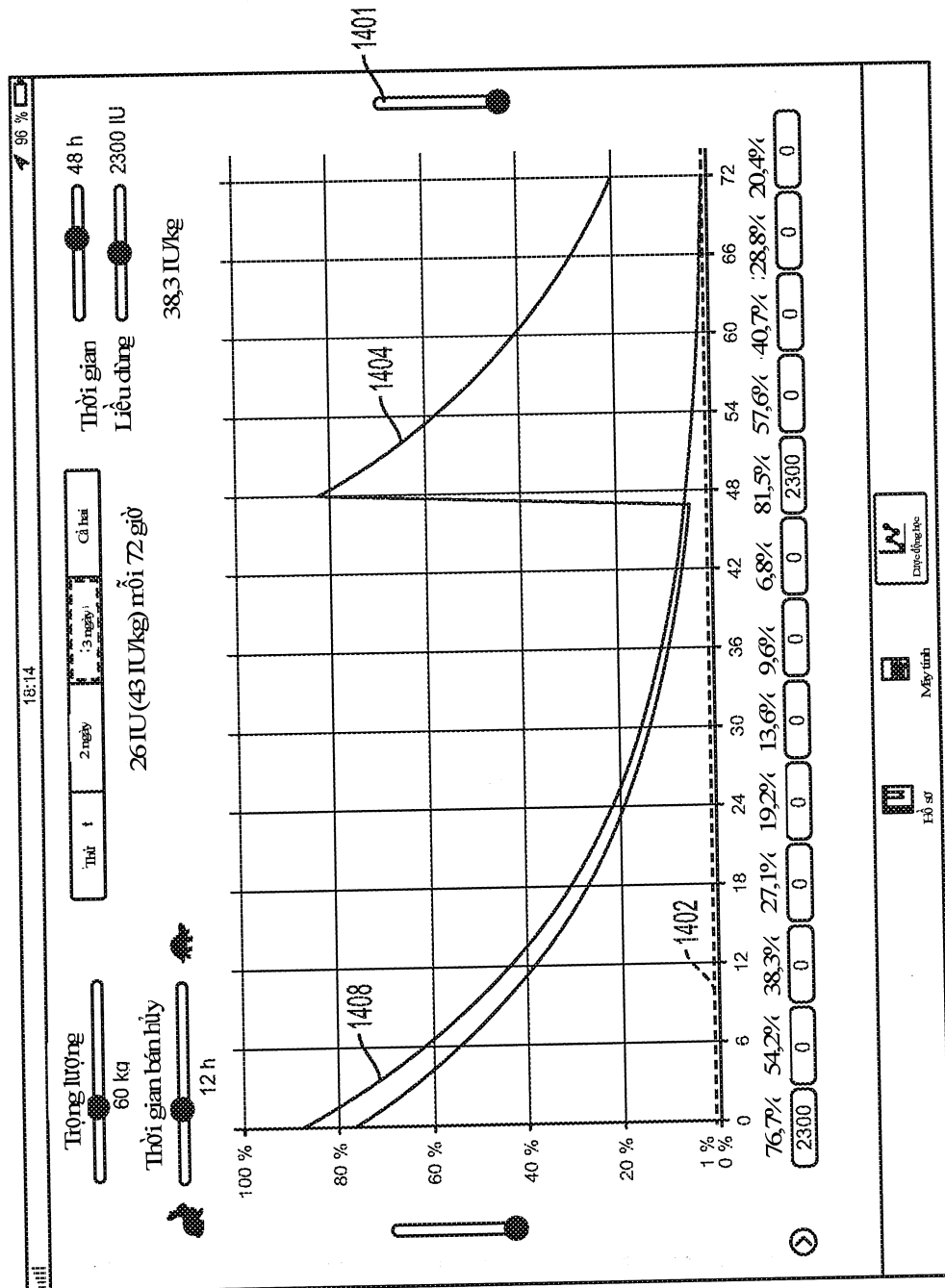


Fig. 16

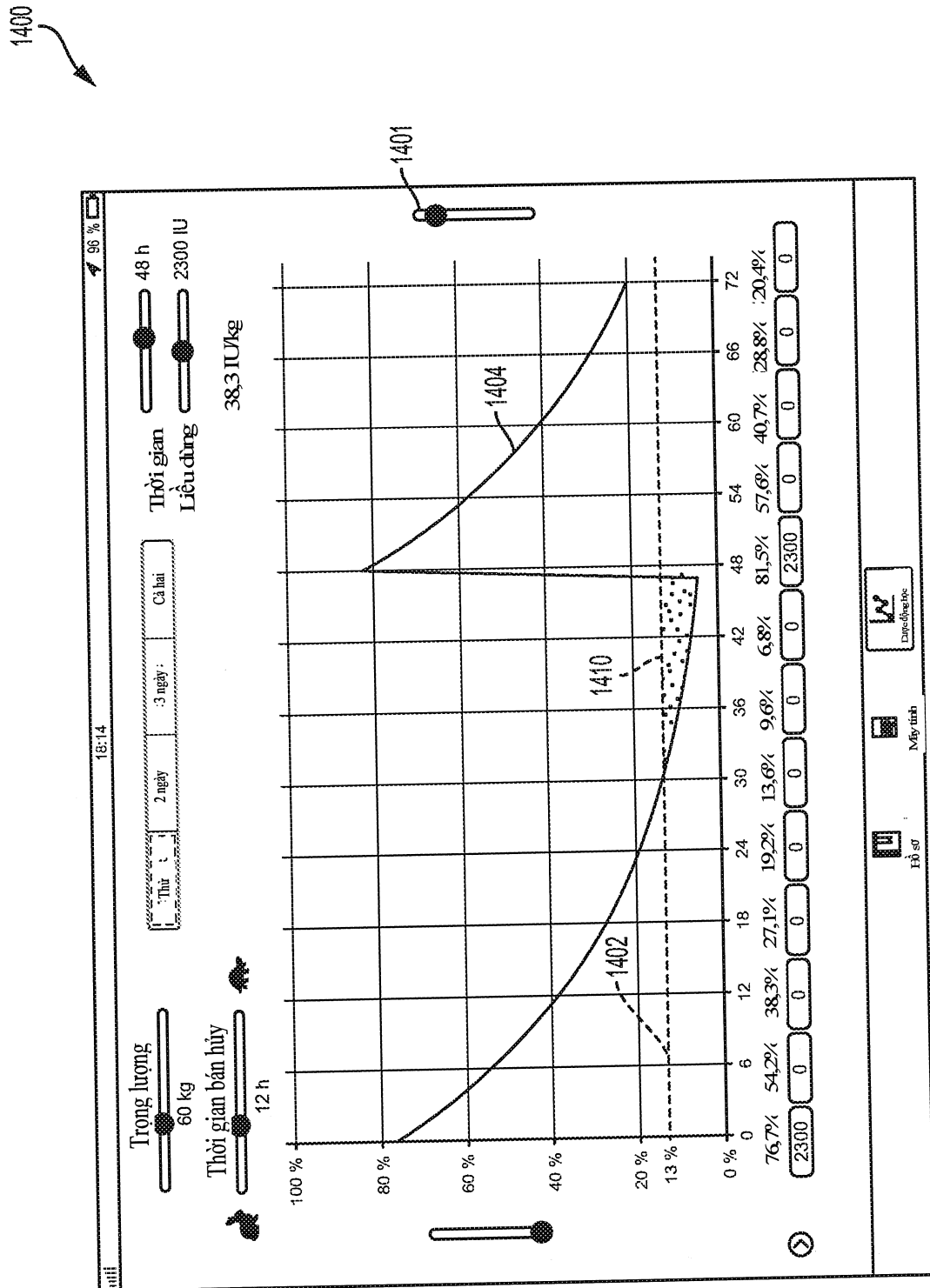


Fig 17

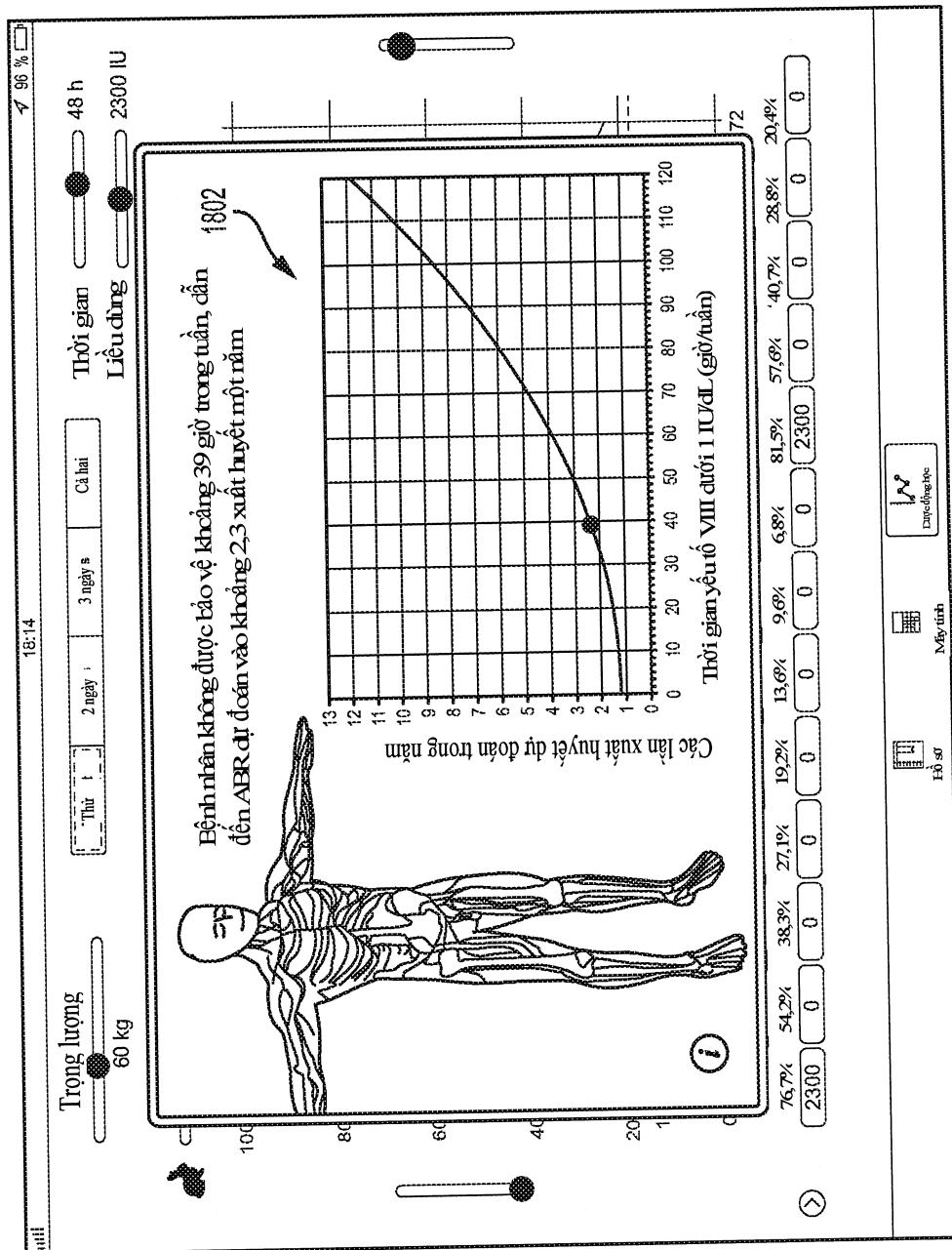
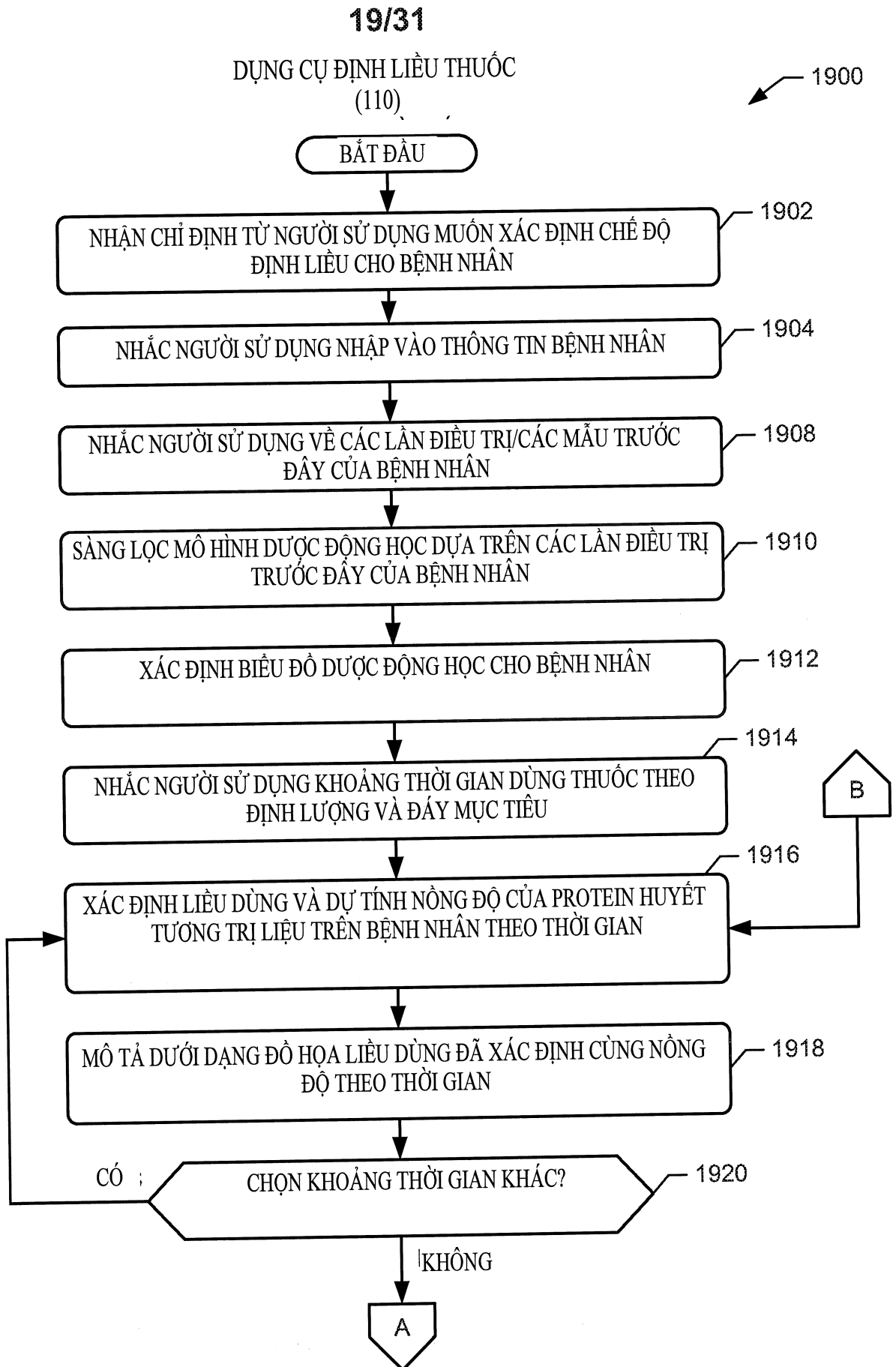


Fig. 18



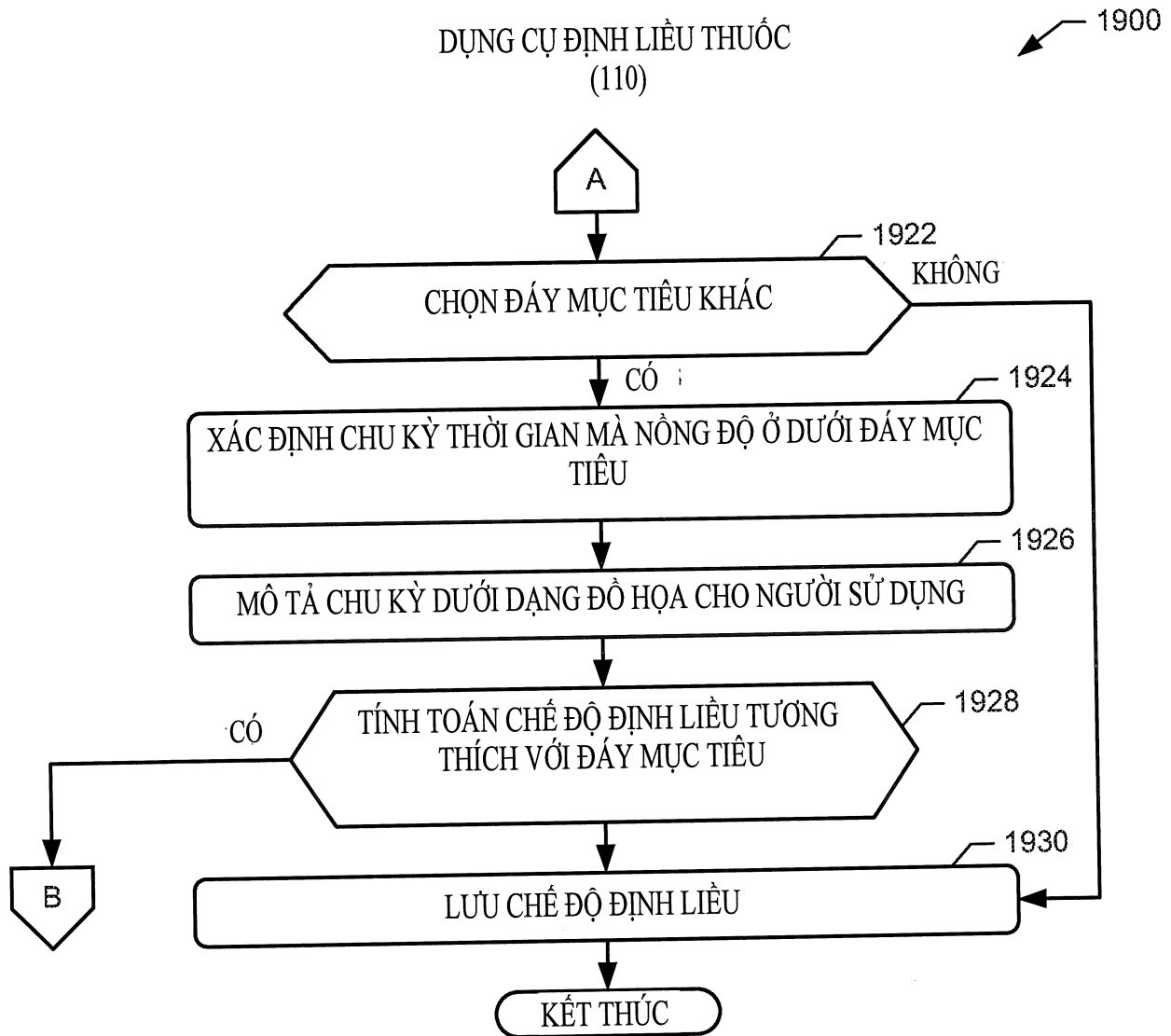


Fig.20

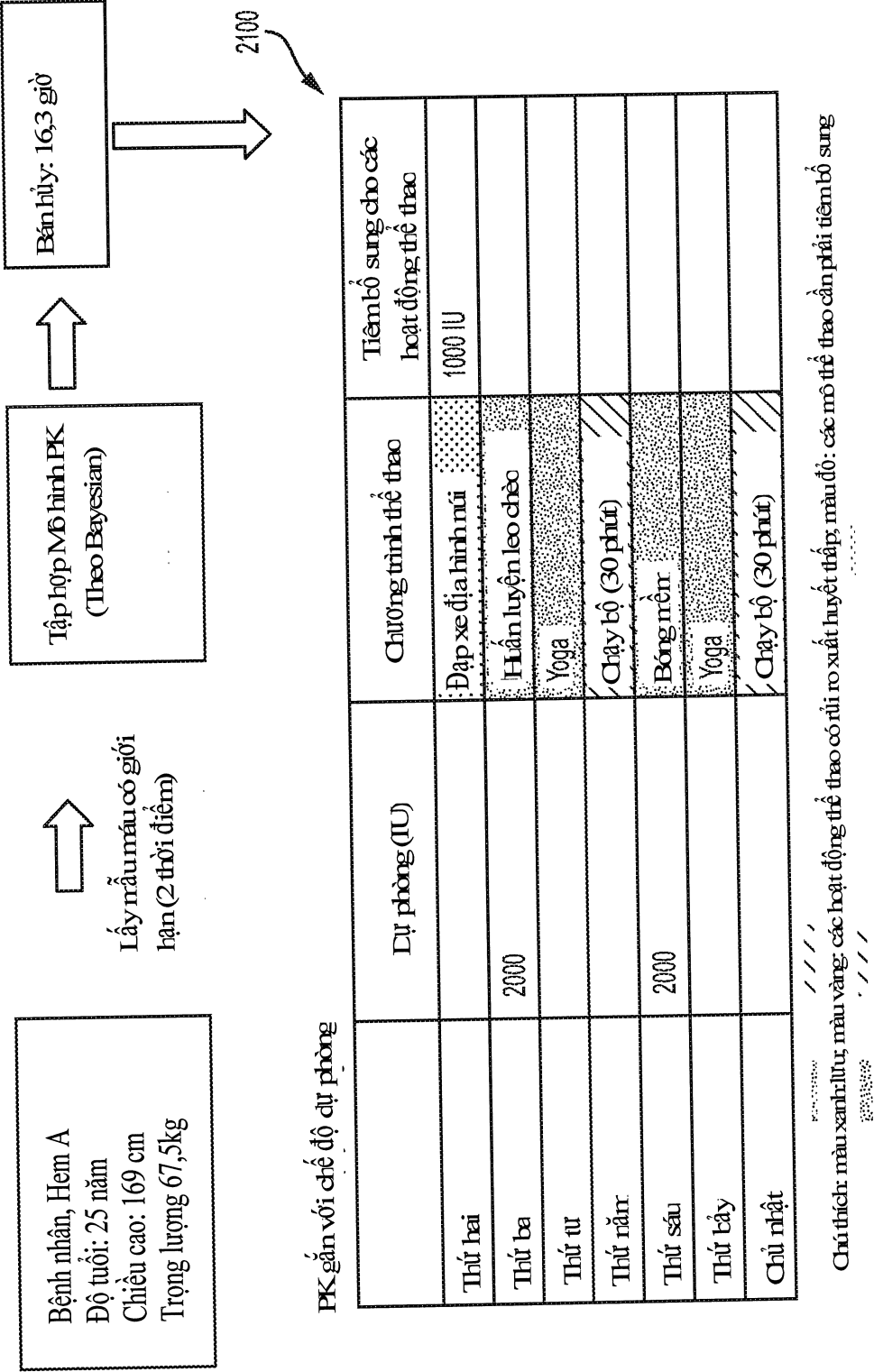


Fig.21

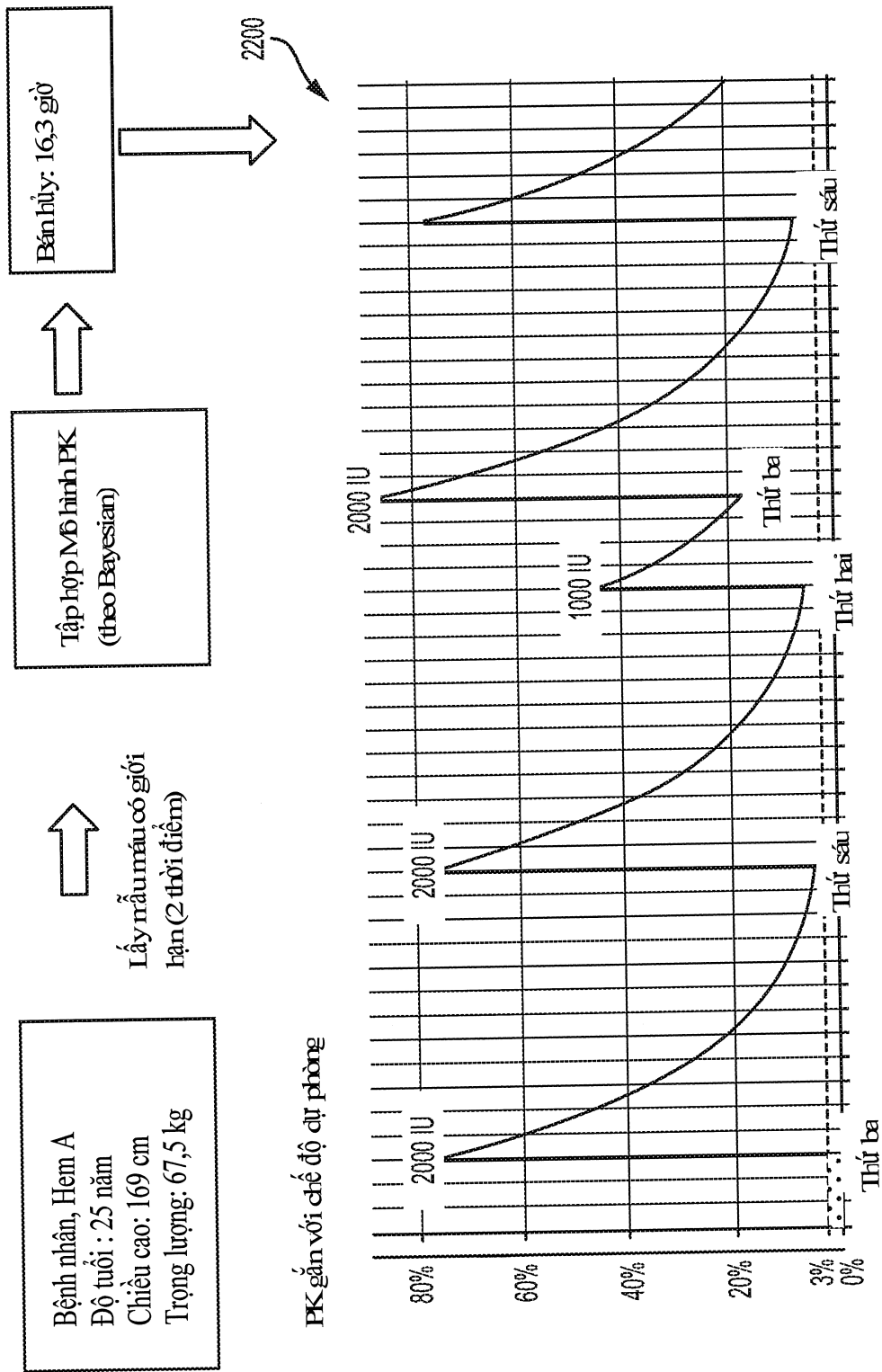


Fig.22

23/31

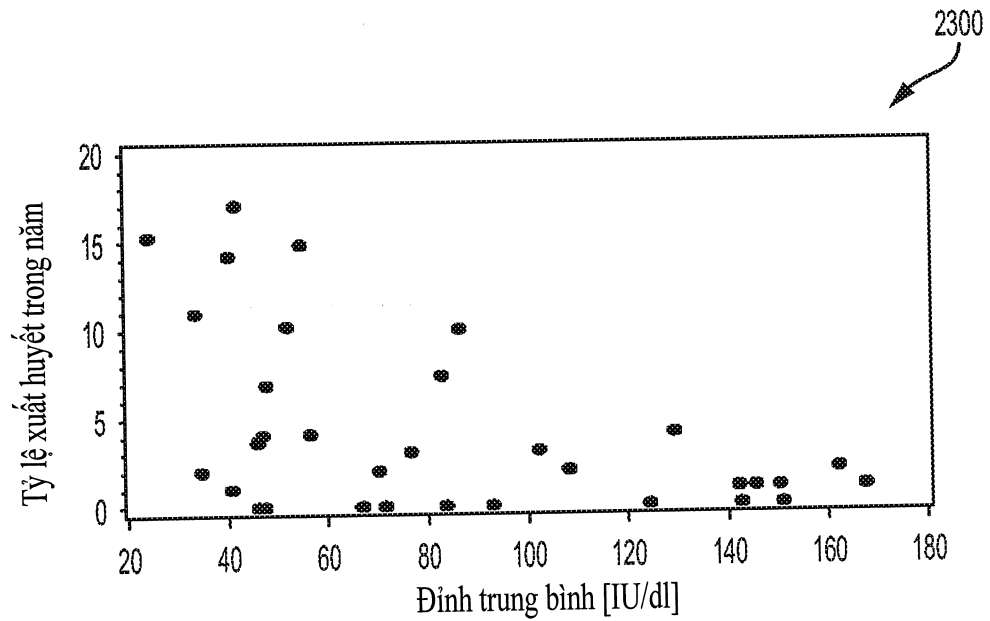


Fig.23

2400

	Toàn bộ các lần xuất huyết		Xuất huyết 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

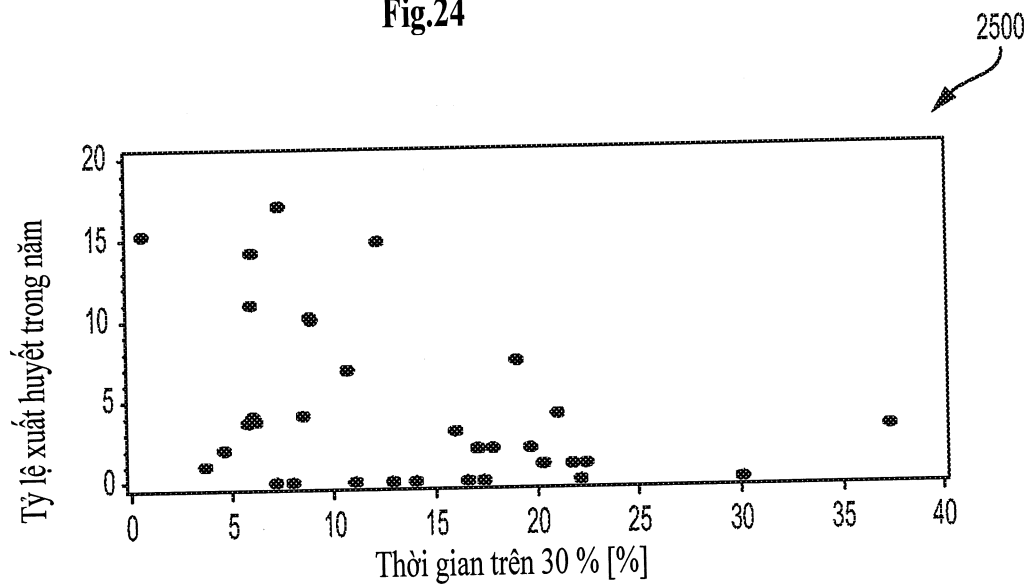


Fig.25

24/31

2600

	Toàn bộ các lần xuất huyết		Xuất huyết khớp	
	Hệ số	Giá trị P	Coeff.	Giá trị P
Thời gian đã trải qua >10*		NS		NS
Thời gian đã trải qua >20*		NS	~0,0578	S
Thời gian đã trải qua >30*	~0,0786	S	~0,0832	S
Thời gian đã trải qua >40*	~0,0911	S	~0,0951	S

Fig.26

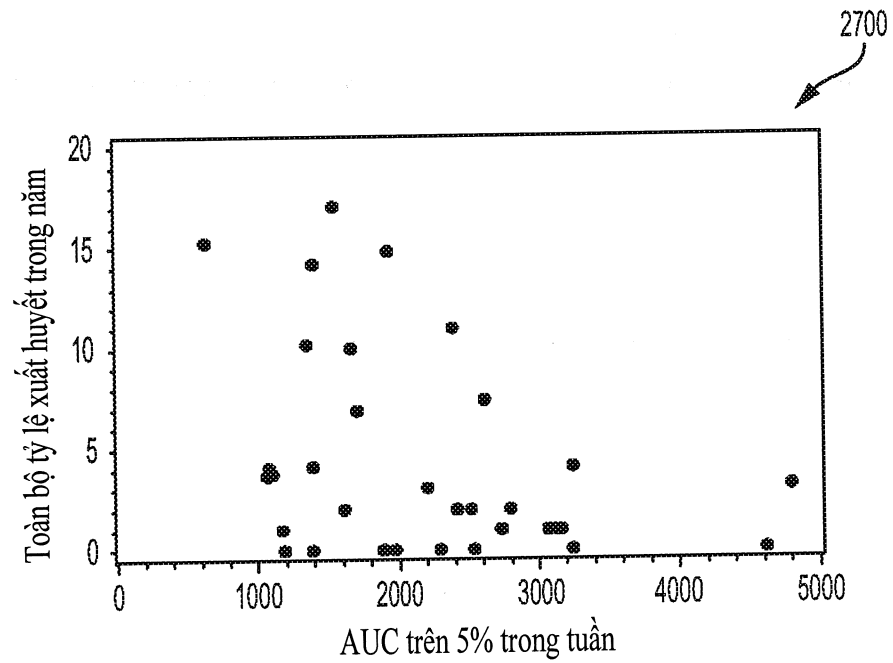


Fig.27

2800

	Toàn bộ các lần xuất huyết		Xuất huyết khớp	
	Hệ số	Giá trị P	Hệ số	Giá trị P
$\log_{10}(\text{AUC} > 5\%)$ theo tuần	~3,1307	S	~3,0986	S
$\log_{10}(\text{AUC} > 10\%)$ theo tuần	~2,6189	S	~2,5856	S
$\log_{10}(\text{AUC} > 20\%)$ theo tuần	~1,9820	S	~1,9474	S

Fig.28

2900

Biến động	Thời gian >05% Thời gian >10% Thời gian >20%	AUC >5% AUC >10% AUC >20%
C _{max} Trung bình	0,15 (ns) 0,43 (ns) 0,65 (ns)	0,82 (s) 0,82 (s) 0,87 (s)
Thời gian >05% Thời gian >10% Thời gian >20%		0,60 (s) 0,81 (s) 0,90 (s)

Fig.29

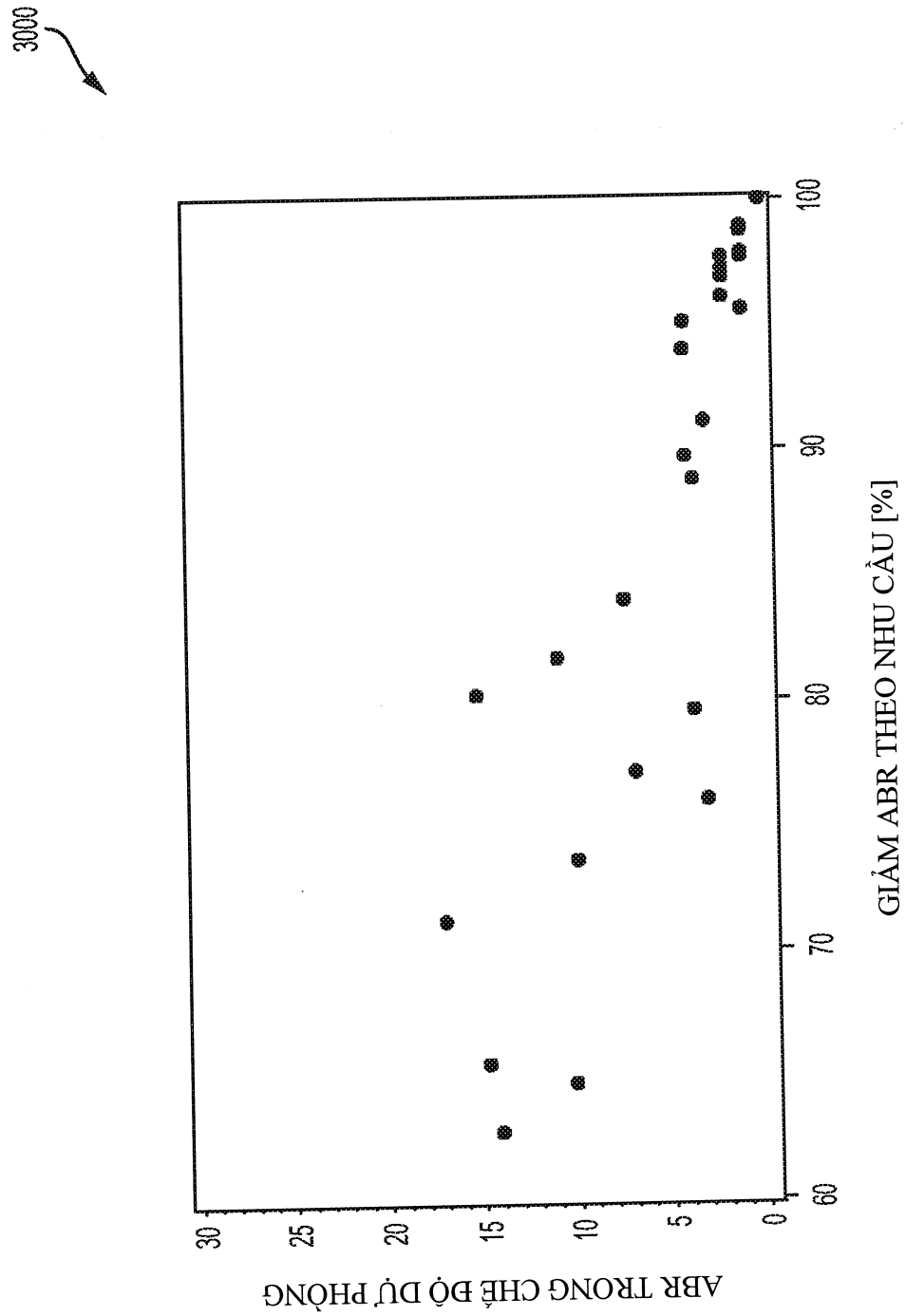


Fig.30

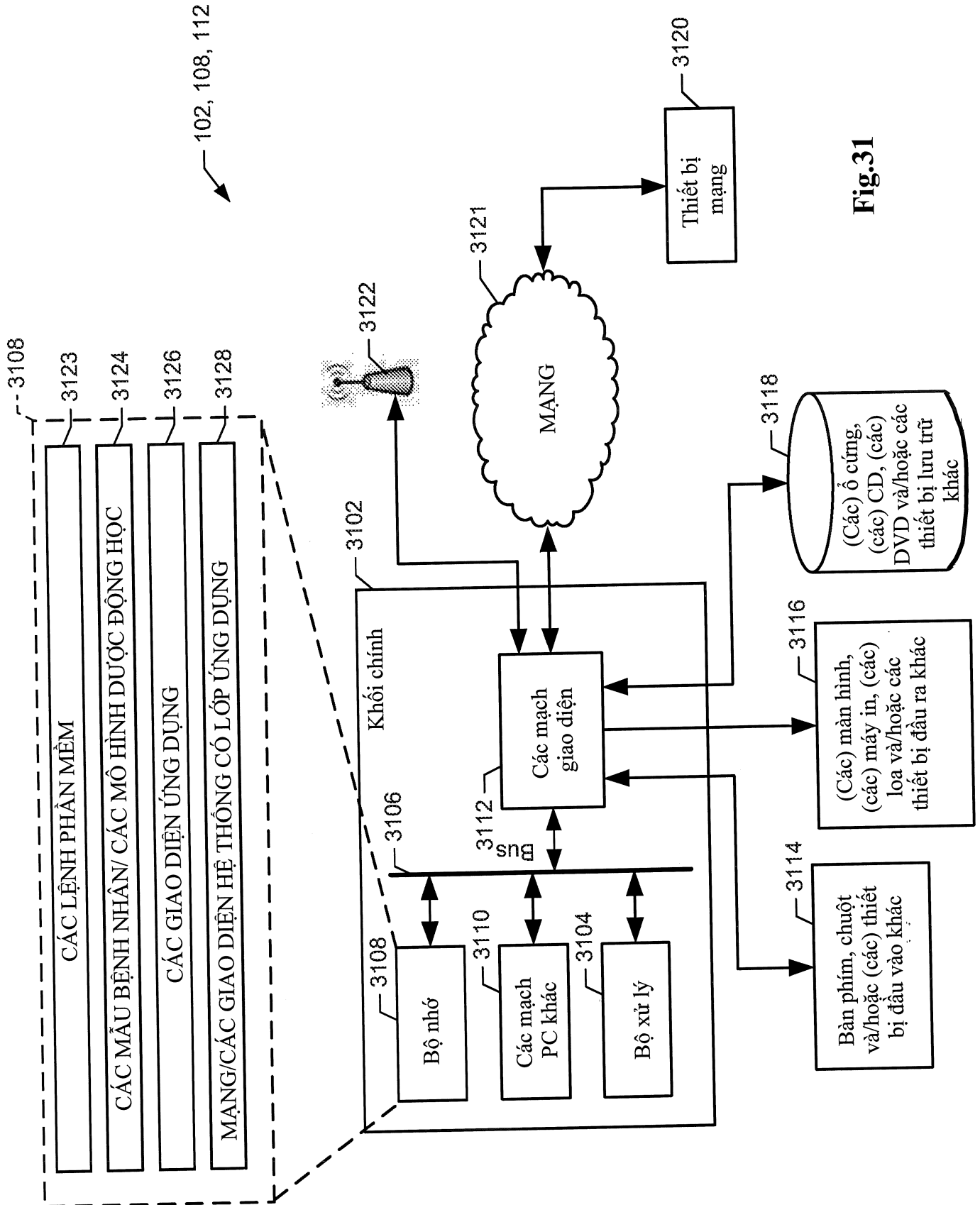
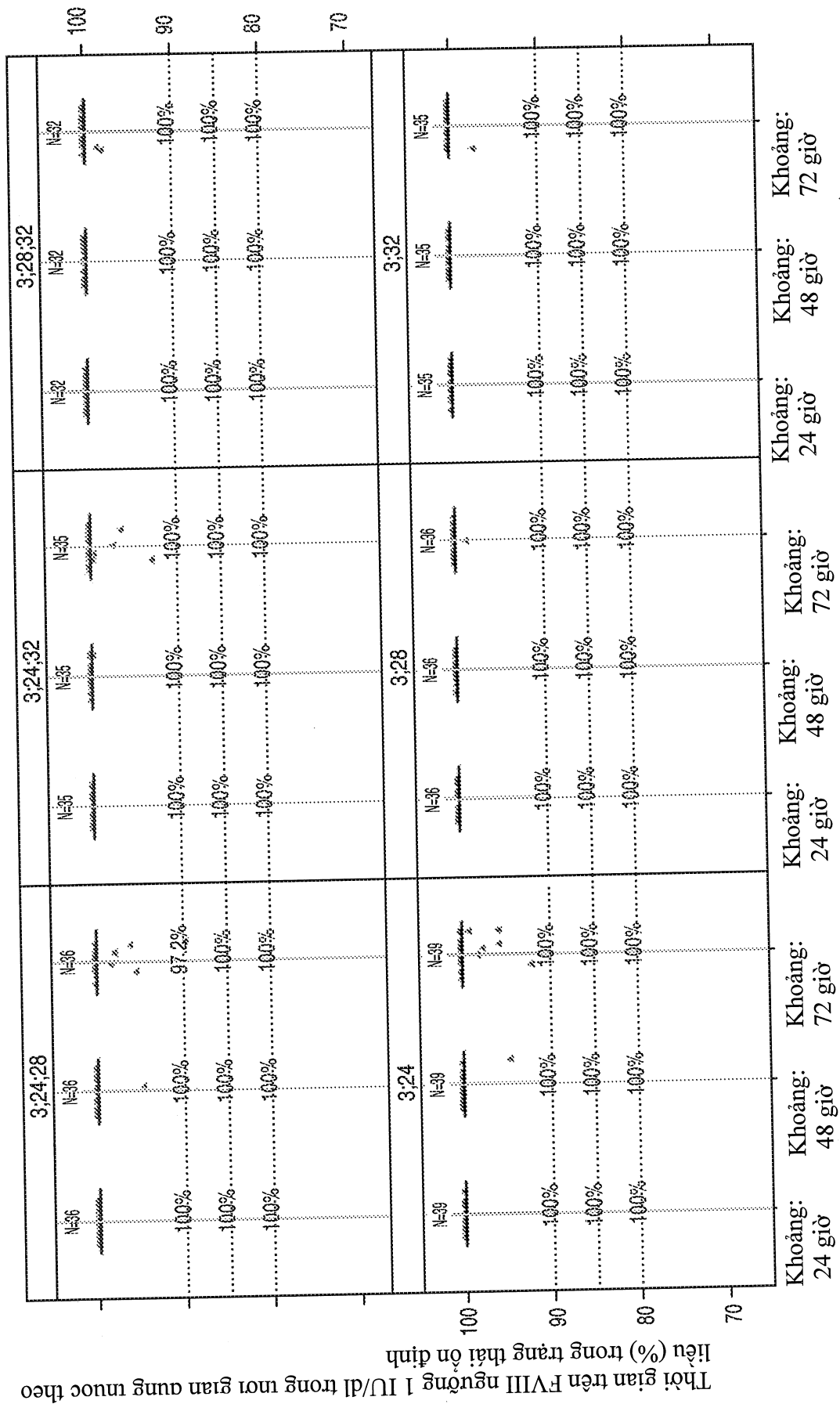


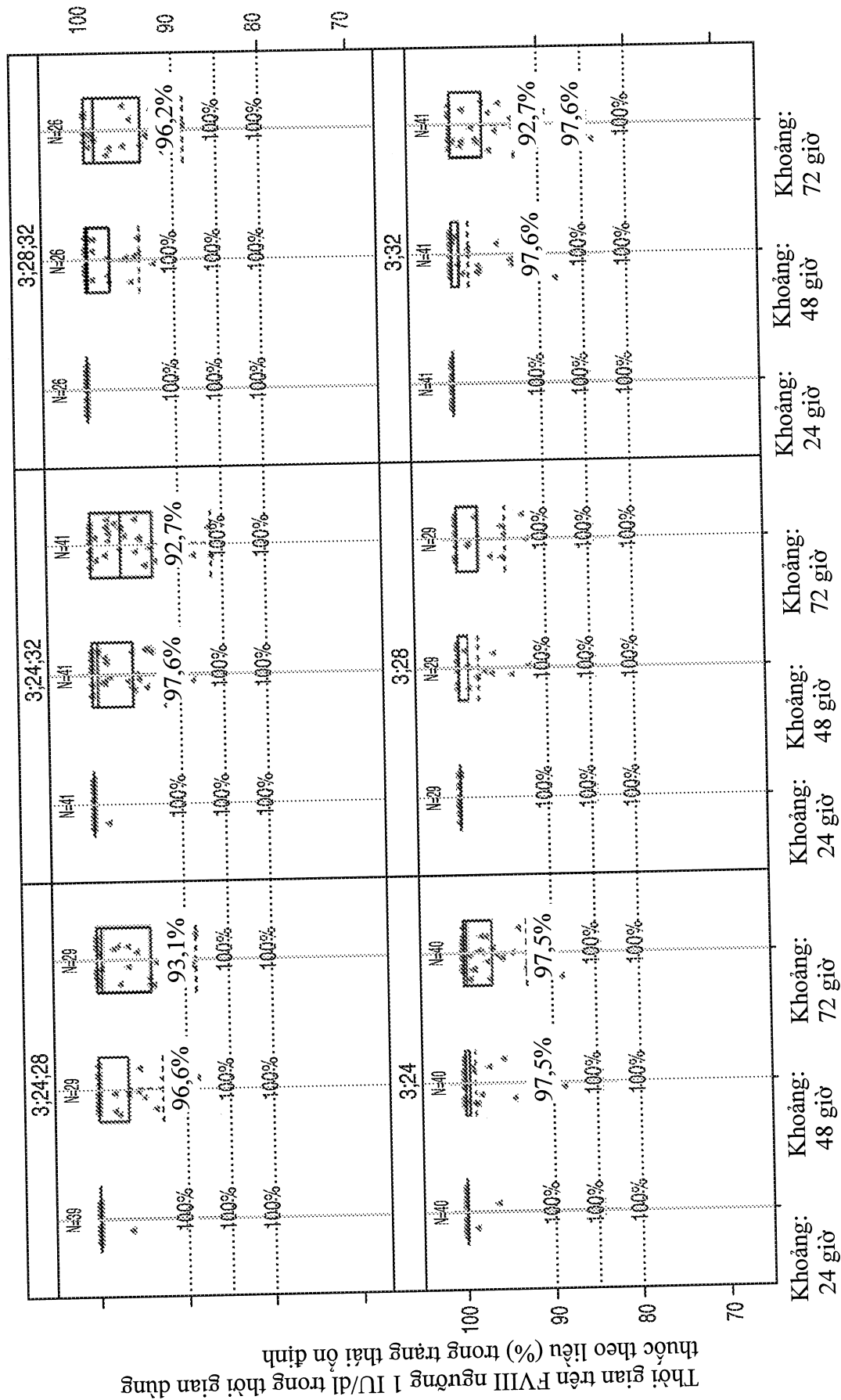
Fig.31



Các kết quả dựa trên các biểu đồ lấy mẫu thừa đã qua được kiểm tra về độ tin cậy

Fig.3.2

Cơ sở; các kết quả từ thuật toán Bayesian trên toàn bộ các mẫu hiện có có thể xác định số lượng



Các kết quả dựa trên các biểu đồ lấy mẫu thừa đã qua được kiểm tra về độ tin cậy

Fig. 33

Cơ sở; các kết quả từ thuật toán Bayesian trên toàn bộ các mẫu hiện có có thể xác định số lượng

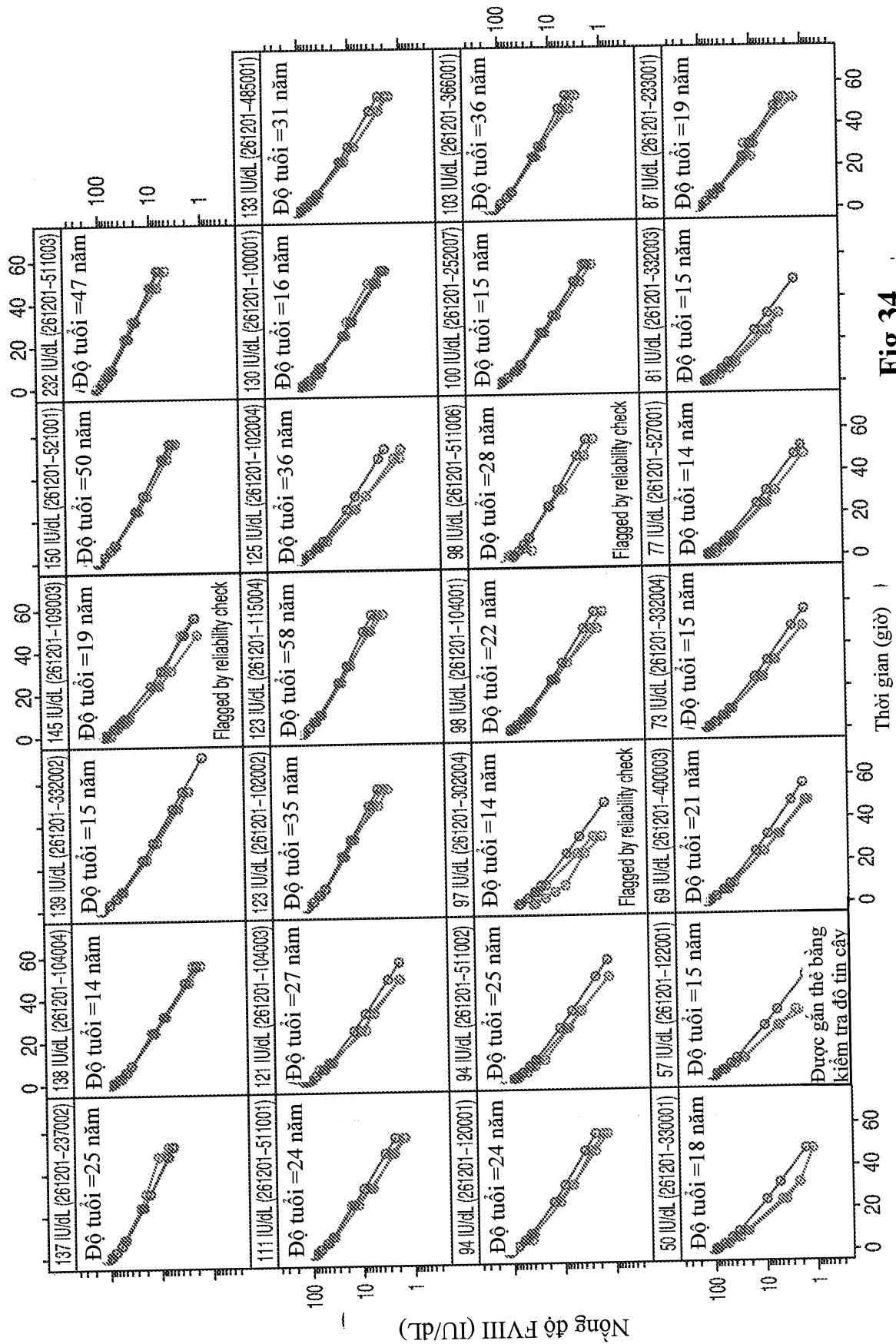
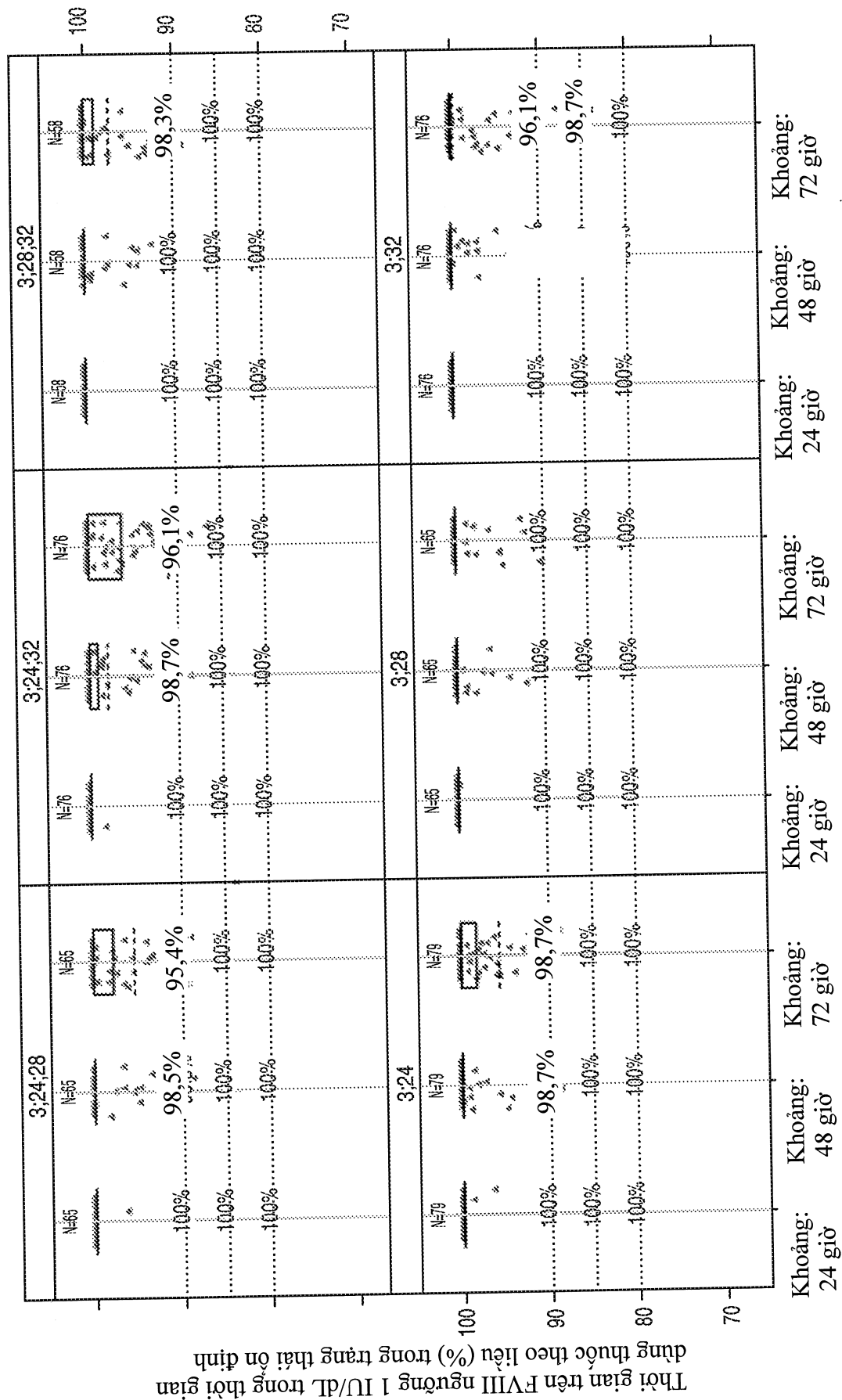


Fig.34



Cơ sở: các kết quả từ thuật toán Bayesian trên toàn bộ các mẫu hiện có có thể xác định số lượng

Fig.3.5

Các kết quả dựa trên các biểu đồ lấy mẫu thừa đã qua được kiểm tra về độ tin cậy