



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127734** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 38/37 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
C07K 14/755 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01)
G06N 7/01 (2023.01)
G06V 10/10 (2022.01)
G06V 10/84 (2022.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

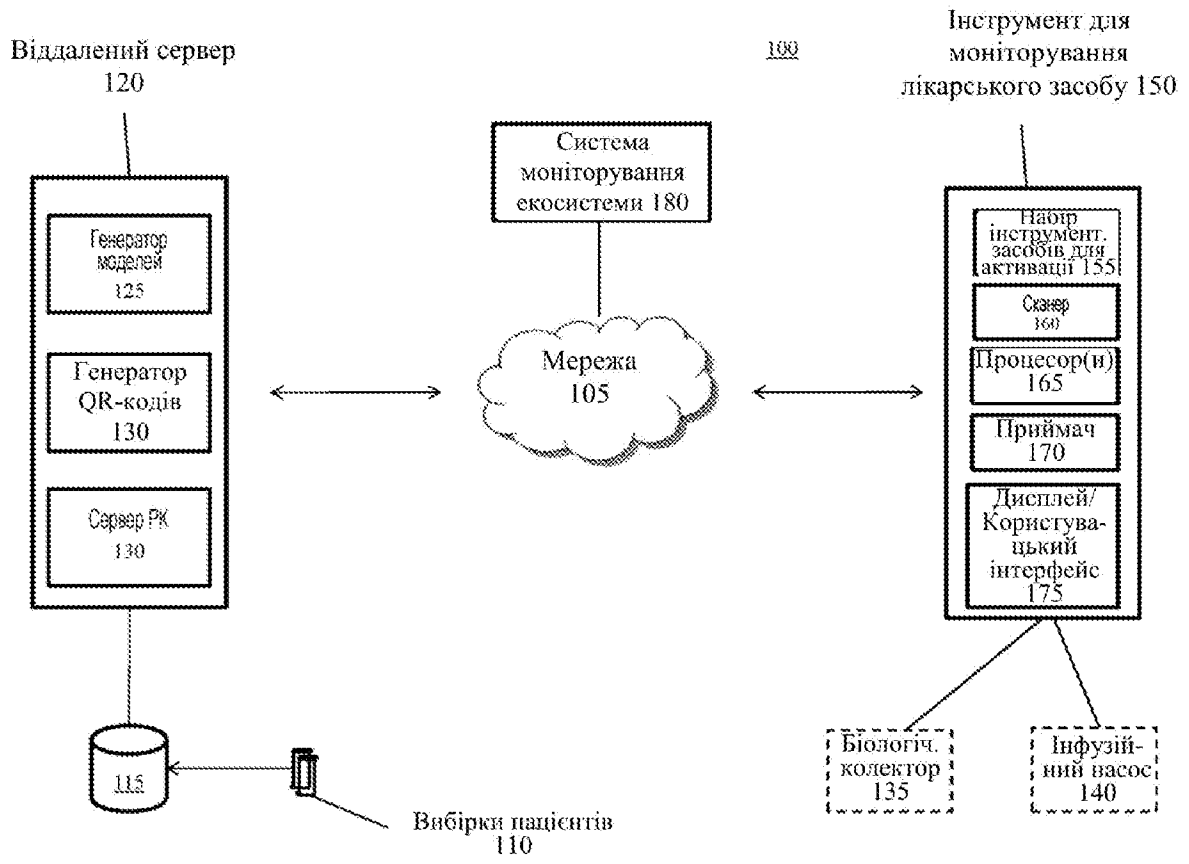
<p>(21) Номер заявки: а 2019 09493</p> <p>(22) Дата подання заявки: 23.01.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 21.12.2023</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/451,391</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 27.01.2017</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 26.12.2019, Бюл.№ 24</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 20.12.2023, Бюл.№ 51</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2018/014772, 23.01.2018</p>	<p>(72) Винахідник(и): Нельсон Міхаель (US), Піхлер Роман (US), Споттс Джеральд (US)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan (JP)</p> <p>(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2016306945 A1, 20.10.2016</p>
--	---

(54) ІНСТРУМЕНТ ДЛЯ МОНІТУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

(57) Реферат:

Інструмент для монітування лікарського засобу містить приймач даних і інтерактивний користувацький інтерфейс. Приймач даних має конфігурацію для прийому фармакокінетичного (PK) профілю пацієнта. Інтерактивний користувацький інтерфейс має конфігурацію для відображення для пацієнта на дисплеї змінюваного з часом рівня терапевтичного білка з плазми у пацієнта. Змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми оснований на введений дозі фактора згортання VIII і PK профілю пацієнта.

UA 127734 C2



Фіг. 1

По даній заявці вимагається пріоритет Попередньої заявки США No. 62/451391, поданої 27 січня 2017 р. Повний зміст вищезгаданої заявки включений в даний опис за допомогою посилання.

Рівень техніки

5 Фактор згортання крові VIII являє собою білок згортання крові, що активується у відповідь на поранення або кровотечу. Індивідууми з відносно низькими рівнями фактора згортання VIII є схильними до випадків внутрішньої або зовнішньої тривалої кровотечі внаслідок поранення і/або спонтанної кровотечі без причини. У той час як кровотечі шкіри не є тяжкими, внутрішня кровотеча в суглобах, м'язах і органах може викликати постійне пошкодження, каліцтво або

10 навіть смерть.
Пацієнти з гемофілією А мають генетичну недостатність, що приводить до низьких рівнів фактора згортання VIII. Кількість фактора згортання VIII у пацієнта виражають як процент відносно нормального рівня. Пацієнтів з 5-40 % фактора згортання VIII розглядають як таких, що мають м'яку форму гемофілії А, в той час як пацієнтів з 1-5 % фактора згортання VIII розглядають як такі, що мають помірну форму гемофілії А. Пацієнтів з менше ніж 1 % фактора згортання VIII розглядають як таких, що мають тяжку форму гемофілії А.

Лікування пацієнтів з гемофілією А (або пацієнтів, які з інших причин мають низькі рівні фактора згортання VIII) включає забезпечення цим пацієнтам періодичних інфузій концентрату фактора згортання (наприклад, терапевтичного білка з плазми). Концентрат фактора згортання діє як заміна або доповнення природного фактора згортання VIII пацієнта. Одним прикладом такого терапевтичного білка з плазми є лікарський засіб ADVATE від Shire. У деяких випадках, пацієнтам вводять терапевтичний білок з плазми у відповідь на наявність неконтрольованої внутрішньої кровотечі. Альтернативно, пацієнтам можна приписувати профілактичний режим лікування терапевтичним білком з плазми для зменшення ймовірності майбутніх кровотеч. Щоб уникнути будь-якого шансу падіння рівня у пацієнта нижче встановленого порога, багато постачальників медичних послуг розробляють режими лікування, що вимагають введення пацієнтам інфузії терапевтичного білка з плазми кожну одну, дві, три або більше діб. У цей час пацієнтів забезпечують електронними щоденниками для реєстрації сеансів інфузії. На жаль, такі щоденники не надають даних для посібника до дії, по яких пацієнт може планувати рівні активності. Наприклад, при використанні сучасних систем пацієнти не можуть визначити ризик кровотечі, якщо пацієнт має намір брати участь в активній діяльності, такій як гра в футбол, в якій-небудь годинній точці після сеансу інфузії. Зокрема, при використанні сучасних електронних щоденників пацієнти не можуть визначити рівень у них фактора в будь-якій даній годинній точці після сеансу профілактичної інфузії, що значно обмежує корисність інформації, яка надається з таких джерел.

Суть винаходу

Варіанти здійснення за даним описом стосуються надання інструмента для моніторингу лікарського засобу, що дозволяє пацієнту спостерігати персоніфіковані показники рівнів фактора згортання VIII в реальному часі після сеансу профілактичної інфузії. Переважним чином, описаний інструмент для моніторингу лікарського засобу дозволяє пацієнту значно зменшувати кількість випадків кровотечі. Наприклад, показник фактора згортання VIII в реальному часі, наданий інструментом для моніторингу лікарського засобу, дозволяє пацієнту приймати інформовані рішення, пов'язані з тривалістю і/або інтенсивністю фізичної активності в будь-якій даній годинній точці. У прикладі, в якому інструмент для моніторингу лікарського засобу надає показники низького рівня фактора згортання VIII, пацієнт може утриматися від участі у діяльності, яка вимагає фізичного напруження, такій як спорт, прийняти рішення про самостійне введення непрофілактичної дози фактора згортання VIII, щоб брати участь у діяльності, яка вимагає фізичного напруження, або вибирати діяльність з низьким ризиком кровотечі (наприклад, малорухливу діяльність, таку як читання книг) до наступної профілактичної інфузії. Таким чином, інструмент для моніторингу лікарського засобу переважним чином виключає випадки кровотечі у пацієнта через відсутність інформації для керівництва до дії.

У одному варіанті здійснення, інструмент для моніторингу лікарського засобу містить приймач даних, що має конфігурацію для прийому фармакокінетичного (РК) профілю пацієнта. Інструмент містить також інтерактивний користувацький інтерфейс, що має конфігурацію для представлення пацієнту змінюваного з часом рівня концентрації лікарського засобу у пацієнта. Змінюваний з часом рівень концентрації лікарського засобу оснований на введеній дозі лікарського засобу, що розглядається, і РК профілю пацієнта.

У іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується інструмента для моніторингу лікарського засобу. Інструмент містить приймач даних, який має конфігурацію для прийому

фармакокінетичного (PK) профілю пацієнта. Крім того, інструмент містить інтерактивний користувацький інтерфейс, що має конфігурацію для відображення на дисплеї для пацієнта змінюваного з часом рівня терапевтичного білка з плазми у пацієнта. Змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми оснований на введений дозі фактора згортання VIII і PK профілю пацієнта.

У одному аспекті варіанту здійснення, PK профіль пацієнта може бути оснований на байєсівській моделі PK профілів для включених у вибірки пацієнтів і оснований щонайменше на одному з маси тіла, рівня фактора фон Віллебранда ("vWF") і/або віку пацієнта.

У іншому аспекті приймач даних може являти собою камеру, що має конфігурацію для сканування двовимірного матричного штрих-коду (QR), що зберігає інформацію про пацієнта, яка включає щонайменше інформацію про PK профіль. Крім того, інструмент для моніторингу лікарського засобу може додатково містити процесор для QR-кодів, що має конфігурацію для витягання і переробки інформації про пацієнта, що зберігається в QR-коді.

У деяких аспектах, приймач даних може являти собою інтерфейс зв'язку, що має конфігурацію для прийому PK профілю із захищеного сервера. У цьому аспекті, прийнятий PK профіль може бути зашифрований, і інтерфейс зв'язку може додатково мати конфігурацію для розшифрування зашифрованого PK профілю.

Інструмент для моніторингу лікарського засобу, в іншому прикладі варіантів здійснення, може додатково містити генератор QR-кодів, що має конфігурацію для створення QR-коду, що має інформацію про пацієнта, зашифровану з використанням шифрування AES-256 з блоковою передачею зашифрованого тексту (CBC) і заповненням з використанням стандартів шифрування з відкритим ключем (PKCS). Генератор QR-кодів може знаходитися на захищеному сервері, віддаленому від інструмента для моніторингу лікарського засобу.

QR-код може включати щонайменше одне з або будь-яку комбінацію з: ідентифікаційної інформації пацієнта, фізіологічних даних пацієнта, інформації про дозування для пацієнта і/або інформації про PK профіль пацієнта. Інформація про дозування для пацієнта може включати режим профілактичного дозування для конкретного лікарського засобу на основі фактора згортання VIII.

У іншому аспекті інструмент для моніторингу лікарського засобу може додатково містити набір інструментальних засобів для активації, що має конфігурацію для забезпечення доступу до функціональних засобів інструмента для моніторингу лікарського засобу у відповідь щонайменше на одне з: прийому PK профілю пацієнта і/або прийому логарифмічного графіка першої профілактичної інфузії фактора згортання VIII.

У інших аспектах, інтерактивний користувацький інтерфейс може мати конфігурацію для відображення на дисплеї графічного представлення змінюваної з часом кількості терапевтичного білка з плазми у пацієнта в будь-який даний час. Графічне представлення може зображати зони, асоційовані зі змінюваною з часом кількістю терапевтичного білка з плазми. Кожна зона може бути асоційована з конкретним діапазоном концентрацій змінюваної з часом кількості терапевтичного білка з плазми у пацієнта.

Інтерактивний користувацький інтерфейс може також включати графічний елемент керування, що має конфігурацію для прийому введення пацієнтом, відповідного запиту змінюваної з часом кількості терапевтичного білка з плазми у пацієнта в конкретний час. Інтерактивний користувацький інтерфейс може додатково мати конфігурацію для відображення на дисплеї графічного представлення змінюваної з часом кількості терапевтичного білка з плазми у пацієнта в конкретний час.

Наступний варіант здійснення стосується способу моніторингу лікарського засобу, здійснюваного за допомогою інструмента для моніторингу лікарського засобу. Спосіб включає прийом фармакокінетичного (PK) профілю пацієнта. Крім того, спосіб включає забезпечення доступу до інтерактивного користувацького інтерфейсу для відображення на дисплеї для пацієнта змінюваного з часом рівня терапевтичного білка з плазми у пацієнта. Змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми оснований на введений дозі фактора згортання VIII і PK профілю пацієнта.

У одному аспекті варіанту здійснення, PK профіль пацієнта може бути оснований на байєсівській моделі PK профілів для включених у вибірки пацієнтів і оснований щонайменше на одному з маси тіла, рівня фактора фон Віллебранда ("vWF") і/або віку пацієнта.

У іншому аспекті спосіб може включати сканування двовимірного матричного штрих-коду (QR), що зберігає інформацію про пацієнта, яка включає щонайменше інформацію про PK профіль. Крім того, спосіб може включати витягання і переробку інформації про пацієнта, що зберігається в QR-коді.

У інших аспектах, спосіб може включати прийом PK профілю із захищеного сервера.

Прийнятий РК профіль може бути зашифрований. Відповідно, спосіб може також включати розшифрування зашифрованого РК профілю.

У додаткових аспектах, спосіб може включати створення QR-коду з наявністю інформації про пацієнта, зашифрованої з використанням шифрування AES-256 з блоковою передачею зашифрованого тексту (CBC) і заповненням з використанням стандартів шифрування з відкритим ключем (PKCS).

У конкретних аспектах, QR-код включає щонайменше одне з або будь-яку комбінацію з: ідентифікаційної інформації пацієнта, фізіологічних даних пацієнта, інформації про дозування для пацієнта і/або інформації про РК профіль пацієнта. Інформація про дозування для пацієнта може включати режим профілактичного дозування для конкретного лікарського засобу на основі фактора згортання VIII.

Також, спосіб може включати забезпечення доступу пацієнта до функціональних засобів інструмента для моніторингування лікарського засобу у відповідь щонайменше на: прийом РК профілю пацієнта і/або прийом логарифмічного графіка першої профілактичної інфузії.

У наступних аспектах, спосіб може включати відображення на дисплеї графічного представлення змінюваної з часом кількості терапевтичного білка з плазми у пацієнта в будь-який даний час. Графічне представлення зображає зони, асоційовані з змінюваною з часом кількістю терапевтичного білка з плазми. Кожна зона асоційована з конкретним діапазоном концентрацій змінюваної з часом кількості терапевтичного білка з плазми у пацієнта.

Інший варіант здійснення за даним описом стосується системи для моніторингування лікарського засобу. Система для моніторингування лікарського засобу містить пристрій для здійснення режиму дозування терапевтичного білка з плазми і інструмент для моніторингування лікарського засобу.

Пристрій для здійснення режиму дозування терапевтичного білка з плазми містить генератор моделей, що має конфігурацію для створення байєсівської моделі фармакокінетичних (РК) профілів для включених у вибірки пацієнтів. Байєсівська модель включає (i) виведення терапевтичного білка з плазми і (ii) залежність об'єму розподілу для терапевтичного білка з плазми на основі щонайменше одного з віку або маси тіла пацієнта. Пристрій для здійснення режиму дозування терапевтичного білка з плазми містить також РК сервер. РК сервер має конфігурацію для визначення приблизного РК профілю пацієнта на основі байєсівської моделі, часу напівжиття терапевтичного білка з плазми у пацієнта, і щонайменше одного з віку пацієнта або маси тіла пацієнта. РК сервер має також конфігурацію для визначення режиму дозування терапевтичного білка з плазми, включаючи дозу і рівень терапевтичного білка з плазми в межах якого-небудь періоду часу, на основі приблизного РК профілю пацієнта, для модифікації режиму дозування терапевтичного білка з плазми у відповідь на прийом інтервалу дозування для введення дози пацієнту, і для передачі модифікованого режиму дозування терапевтичного білка з плазми на клієнтський пристрій.

Інструмент для моніторингування лікарського засобу містить приймач даних, що має конфігурацію для прийому фармакокінетичного (РК) профілю пацієнта. Крім того, інструмент для моніторингування лікарського засобу містить інтерактивний користувацький інтерфейс, що має конфігурацію для відображення на дисплеї для пацієнта змінюваного з часом рівня терапевтичного білка з плазми у пацієнта. Змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми оснований на введеній дозі фактора згортання VIII і РК профілю пацієнта.

Короткий опис креслень

Вищеописане стане очевидним з наступного більш конкретного опису прикладів варіантів здійснення цього опису, як проілюстровано на супровідних кресленнях, на яких однакові умовні позначення стосуються однакових частин на різних проекціях. Креслення не обов'язково наведені в масштабі, замість цього зроблений акцент на ілюстрації варіантів здійснення за даним описом.

На Фіг. 1 проілюстрований приклад фармакокінетичного (РК) оточення, в якому діє інструмент для моніторингування лікарського засобу, відповідно до прикладу варіанту здійснення за даним описом.

Фіг. 2 являє собою схему послідовності технологічних операцій способу отримання РК профілю конкретного пацієнта відповідно до прикладу варіанту здійснення за даним описом.

Фіг. 3 являє собою схему послідовності технологічних операцій способу конвертації РК профілю в QR-код відповідно до прикладу варіанту здійснення за даним описом.

На Фіг. 4 проілюстрований інтерактивний користувацький інтерфейс інструмента для моніторингування лікарського засобу відповідно до прикладу варіанту здійснення за даним описом.

Фіг. 5 являє собою докладну блок-діаграму прикладу віддаленого сервера, інструмента для моніторингування лікарського засобу і системи моніторингування екосистеми відповідно до прикладу

варіанту здійснення за даним описом.

Детальний опис

Нижче йде опис прикладів варіантів здійснення даного опису.

Даний опис стосується інструмента для моніторингу лікарського засобу, який дозволяє пацієнту спостерігати персоніфіковані показники рівнів фактора згортання VIII в реальному часі після сеансу профілактичної інфузії. Наприклад, інструмент для моніторингу лікарського засобу включає вимірник фактора, що дозволяє користувачеві визначати рівень фактора згортання VIII в реальному часі. Озброєні такою інформацією, пацієнти отримують краще забезпечення, наприклад, для визначення того, повинні вони чи ні брати участь у діяльності, яка вимагає фізичного напруження (наприклад, в спорті, такому як футбол). Відповідно, інструмент для моніторингу лікарського засобу дозволяє пацієнтам приймати інформовані рішення, пов'язані з рівнями їх активності, на основі точної інформації про рівні у них фактора згортання VIII. Крім того, вимірник фактора, представлений в інструменті для моніторингу лікарського засобу, дозволяє пацієнтам визначення змінюваної згодом кількості фактора згортання VIII в їх системі в будь-який даний час після сеансу профілактичної інфузії. Переважним чином, пацієнти потім здатні планувати рівні активності в майбутньому на основі прогнозованих рівнів фактора згортання VIII.

Як застосовують в даному описі, термін "фактор згортання VIII", "FVIII", або "rAHF" стосується будь-якої молекули FVIII, яка має щонайменше частину інтактного домена В і яка має біологічну активність, асоційовану з нативним FVIII. У одному варіанті здійснення опису, молекула FVIII являє собою повнорозмірний FVIII. Молекула FVIII являє собою білок, що кодується послідовностями ДНК, здатними до гібридизації з ДНК, що кодує FVIII:C. Такий білок може містити делеції амінокислот в різних ділянках між або всередині доменів A1-A2-B-A3-C1-C2. Молекула FVIII може також являти собою аналог нативного фактора згортання FVIII, де один або декілька амінокислотних залишків замінені за допомогою сайт-направленого мутагенезу.

Термін "рекомбінантний фактор VIII" (rFVIII) може включати будь-який rFVIII, гетерологічний або природний, отриманий способом рекомбінантної ДНК, або його біологічно активне похідне. Як застосовують в даному описі, "ендогенний FVIII" включає FVIII, що походить від ссавця, призначеного для піддавання лікуванню. Термін включає також FVIII, транскрибований з трансгена або будь-якої іншої чужорідної ДНК, присутньої у ссавця. Як застосовують в даному описі, "екзогенний FVIII" або терапевтичний білок з плазми включає фактор згортання FVIII, що не походить від ссавця.

Молекула FVIII існує в природі і в терапевтичних препаратах в формі гетерогенного розподілу поліпептидів, які походять від одного продукту гена. Термін "фактор згортання VIII", як застосовують в даному описі стосується всіх таких поліпептидів, або які походять від плазми крові, або отримані з використанням способів рекомбінантної ДНК і включає, але без обмеження, міметики FVIII, кон'югати fc-FVIII, FVIII, хімічно модифікований з використанням водорозчинних полімерів, і інші форми або похідні FVIII. Комерційно доступні приклади терапевтичних препаратів, що містять FVIII, включають препарати, які продаються під торговими найменуваннями ADVATE, HEMOFIL M і RECOMBINATE (доступні з Shire, Vannockburn, Ill., U.S.A.). Інші препарати містять насамперед одну субпопуляцію молекул FVIII, позбавлених частини домена В з молекули.

Молекули FVIII, які можна використовувати за даним описом, включають повнорозмірний білок, попередники білка, біологічно активні або функціональні субодиниці або фрагменти білка, і/або їх функціональні похідні, так само як їх варіанти, як описано в даному описі нижче. Посилання на фактор згортання FVIII призначене для включення всіх потенційних форм таких білків і при цьому кожна з форм FVIII має щонайменше частину або всю з інтальної послідовності домена В.

"Інтервал дозування", як застосовують в даному описі, означає час, що закінчується між введенням множини доз пацієнту. Інтервал дозування для введення терапевтичного білка з плазми, включаючи фактор згортання VIII, може складати щонайменше приблизно кожен одну, дві, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, одинадцять, дванадцять, тринадцять або чотирнадцять діб, або довше. Інтервал дозування можна змінювати на основі зміни умов/характеристики для пацієнта, змін мінімально допустимої (наприклад, цільової мінімальної) концентрації терапевтичного білка з плазми у пацієнта і/або змін дози.

На Фіг. 1 проілюстрований приклад фармакокінетичного (PK) оточення 100, в якому діє інструмент для моніторингу лікарського засобу 150, відповідно до прикладу варіанту здійснення за даним описом. Оточення 100 включає віддалений сервер 120, що включає генератор моделей 125, генератор QR-кодів 132 і PK сервер 130. Віддалений сервер 120

пов'язаний комунікаціями зі сховищем даних 115, в якому зберігають медичні зразки від пацієнтів 110.

5 Генератор моделей 125 має конфігурацію для отримання однієї або декількох фармакокінетичних (РК) моделей для пацієнта на основі даних для вибірок пацієнтів 110. Оточення 100 включає також фармакокінетичний ("РК") сервер 130, що має конфігурацію для надання пацієнтам, постачальникам медичних послуг і/або торговим представникам графічного фармакокінетичного інструмента для дозування лікарського засобу 150 на основі однієї або декількох фармакокінетичних моделей. У ілюстративному варіанті здійснення, РК сервер 130 передає РК модель для пацієнта в інструмент для моніторингу лікарського засобу 150 через мережу 114 (наприклад, інтернет). У інших варіантах здійснення, РК сервер 130 зберігає РК профіль, який є доступним для інструмента для моніторингу лікарського засобу 150. У цих інших варіантів здійснення, РК сервер 130 може включати окремий сервер, або альтернативно, може бути розподілений в хмарній комп'ютерній мережі.

15 Приклад РК сервера 130 і/або генератора моделей 125 може бути пов'язаний комунікаціями з базою даних 115, що має конфігурацію для зберігання фармакокінетичних (РК) моделей для пацієнтів. База даних 115 може включати будь-який тип машиночитаного носія, включаючи RAM, ROM, флеш-пам'ять, магнітні або оптичні диски, оптичну пам'ять або інший носій для зберігання. Приклад бази даних 115 може також зберігати інформацію, отриману у відповідь на використання користувачами інструмента 150, включаючи, наприклад, інформацію про пацієнта, режими дозування і т.д. В деяких випадках, базою даних 115 може керувати окремий сторонній постачальник послуг зі зберігання даних.

20 У деяких випадках, РК сервер 130 і/або генератор моделей 125 можуть бути представлені одним і тим же сервером (наприклад, віддаленим сервером 120) і/або процесором, і/або знаходиться під керуванням одного об'єкта. У цих випадках, функціональні засоби генератора моделей 125 можуть діяти у взаємодії з функціональними засобами РК сервера 130. Наприклад, генератор моделей 125 може періодично оновлювати фармакокінетичні моделі з використанням інформації про дозування терапевтичного білка з плазми і/або інформації про пацієнта, прийнятої на РК сервері 130 від інструмента 150.

25 У деяких прикладах варіантів здійснення, фармакокінетичну (РК) модель використовують для апроксимації фармакокінетичних (РК) профілів пацієнтів. Наприклад, сучасні способи визначення специфічного для пацієнта фармакокінетичного профілю для гемофілії А включають проведення множини аналізів крові. Ці аналізи крові включають проведення початкового відбору крові для визначення фону фактора згортання VIII у пацієнта. Потім, після введення терапевтичного білка з плазми, проводять п'ять або більше відборів крові протягом 48-годинного періоду після інфузії. Як можна зрозуміти, такий спосіб є особливо витратним для пацієнта, постачальника медичних послуг і лабораторії через численні окремі відбори крові. Відповідно, приклад генератора моделей 125 має конфігурацію для створення відносно точних фармакокінетичних моделей на основі вибірки пацієнтів з різним віком, масою тіла, статтю і рівнями активності. Потім ці моделі використовують для визначення або апроксимації фармакокінетичного профілю пацієнта без необхідності піддавати пацієнта всім відборам крові і подальшому аналізу.

30 У одному варіанті здійснення, РК моделі визначають з використанням вибірок пацієнтів 110, вибраних з одного або декількох наборів даних пацієнтів. Зразки від пацієнтів 110 можна, наприклад, вибирати серед пацієнтів, вже зареєстрованих для терапевтичного режиму дозування з використанням вищеописаного способу відбору крові. Вибірки пацієнтів 110 можуть також включати пацієнтів, специфічно відібраних для участі в способі відбору крові з метою створення моделей. Вибірки пацієнтів 110 можуть включати пацієнтів з однієї лікарні або медичної системи і/або пацієнтів, пов'язаних з множною лікарень, медичних систем, географічних регіонів і т.д.

35 Вибірки пацієнтів 110 включають дані для пацієнтів з різним віком, масою тіла (або індексом маси тіла ("BMI"), медичними станами, клінічними лабораторними даними, статтю і/або рівнями активності. В прикладі, описаному в даному описі, вік у вибірці пацієнтів змінюється між віком 2 і 100 років. В деяких варіантах здійснення, дані для пацієнтів можна розділяти на групи за віком для дітей і дорослих, так що окрему модель створюють для кожної групи. Дані для пацієнтів можна додатково або альтернативно розділяти на основі маси, статі і/або рівня активності.

40 Як згадано, приклад вибірок пацієнтів 110 включає визначення фактора згортання VIII до інфузії терапевтичного білка з плазми пацієнтів. Потім, після інфузії зразки крові збирають від кожного пацієнта після певних інтервалів часу. Потрібно розуміти, що в інших прикладах, зразки крові можна збирати у відмінні інтервали часу, і/або що кількість зібраних зразків крові може бути меншою або більшою. Наприклад, меншу кількість зразків крові можна збирати у дітей.

Приклад генератора моделей 125 створює РК модель для пацієнта за допомогою проведення байєсівського аналізу, в якому використовують попередні знання про фактор згортання VIII у включених у вибірки пацієнтів з плином часу після інфузії терапевтичного білка з плазми. У деяких випадках, генератор моделей 125 має конфігурацію для аналізу анамнезу дозування у кожного включеного у вибірки пацієнта в сполученні з рівнями фактора згортання VIII після інфузії, так що дані виведення не є необхідними для конструювання РК моделей. У інших варіантах здійснення, генератор моделей 125 може використовувати дані виведення для пацієнта в поєднанні з рівнями фактора згортання VIII після інфузії для створення однієї або декількох фармакокінетичних моделей. Дані виведення для пацієнта відповідають фоні, коли пацієнт не включає терапевтичний білок з плазми в свою систему.

Приклад генератора моделей 125 створює одну або декілька РК моделей з використанням, наприклад, даних вибірки пацієнтів. Генератор моделей 125 може об'єднувати зразки від індивідуальних пацієнтів 110 в один або декілька профілів популяції (наприклад, групи віку, групи маси, групи рівня активності, групи рівня ендogenous фактора згортання VIII і т.д.), які потім використовують як основу для відповідної фармакокінетичної моделі. Наприклад, генератор моделей 125 може групувати зразки від пацієнтів 110 за різним віком, масою і/або рівнями активності в різні групи. Потім генератор моделей 125 виконує коваріацію і статистичне моделювання згрупованих зразків від пацієнтів 110 з кожної групи для створення фармакокінетичної моделі популяції для цієї групи, як описано в офіційному описі, озаглавленому "Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII-the relationships of pharmacokinetics to age and body weight", від Björkman et al., повний зміст якого приведений в даному описі як посилання. Потрібно розуміти, однак, що генератор моделей 125 може створювати моделі для даних зразків 110 з використанням інших способів байєсівського аналізу (наприклад, наївного класифікатора Байєса).

У проілюстрованому прикладі, модель коваріації, використана в генераторі моделей 125, визначає взаємозв'язки між фармакокінетичними параметрами (наприклад, швидкістю, з якою терапевтичний білок з плазми піддається метаболізму, рівнем ендogenous фактора згортання VIII і т.д.) і характеристиками пацієнта (наприклад, віком, масою тіла, клінічними лабораторними даними, статтю, рівнем активності і т.д.). Генератор моделей 125 використовує статистичну модель для визначення дисперсії фармакокінетичних параметрів серед вибірки пацієнтів в доповнення до залишкової дисперсії внаслідок біологічної мінливості між пацієнтами, погрішностей вимірювання і погрішностей при встановленні відповідності даних для зразків 110 фармакокінетичної моделі.

Приклад генератора моделей 125 має конфігурацію для виконання коваріації і статистичного моделювання з використанням способу нелінійних моделей зі змішаними ефектами з інтегральною апроксимацією першого порядку, як представлено в програмному забезпеченні SAS® (спосіб NLMIXED). В проілюстрованому прикладі, в генераторі моделей 125 використовують двокамерну модель. В інших прикладах, в генераторі моделей 125 можна використовувати однокамерну модель або модель з трьома або більше камерами. В проілюстрованому двокамерному прикладі, перша камера включає фармакокінетичні параметри виведення ("CL") і об'єму розподілу (V1). CL стосується періоду часу, за який терапевтичний білок з плазми піддається метаболізму у пацієнта, в мілілітрах ("мл") на годину на кілограм ("кг"). Іншими словами, виведення є мірою ефективності і швидкості, з якими терапевтичний білок з плазми видаляється або знищується у пацієнта.

У відповідь на створення однієї або декількох фармакокінетичних моделей, генератор моделей 125 надає фармакокінетичну модель(моделі) РК серверу 130. Передача може відбуватися через приватну мережу, таку як локальна комп'ютерна мережа, або через публічну мережу, таку як інтернет. Генератор моделей 125 може також зберігати моделі в базі даних 115, яка також є доступною для РК сервера 130 через один або декілька інтерфейсів. У інших випадках, генератор моделей 125 може бути інтегрований в РК сервер 130.

Приклад генератора моделей 125 може уточнювати моделі для кожного пацієнта. Наприклад, РК сервер 130 може отримувати конкретну інформацію про пацієнта, включаючи масу, вік, стать, рівень ендogenous фактора згортання VIII, і рівень дозування для попередніх циклів лікування. Генератор моделей 125 використовує інформацію про попереднє лікування (наприклад, рівні дозування, інтервали і т.д.) для уточнення або корекції моделі таким чином, щоб рекомендації відносно дозування і фармакокінетичний профіль більш відповідали конкретному пацієнту, але все ще враховували потенційну дисперсію для пацієнта. Генератор моделей 125 передає специфічну для пацієнта модель на РК сервер 130.

Альтернативно, РК сервер 130 може мати конфігурацію для створення специфічних для пацієнтів моделей з використанням фармакокінетичної моделі, наданої генератором моделей

125, для урахування специфічної для пацієнта фармакокінетичної дисперсії. Таким чином, одну або декілька базових моделей уточнюють або коректують на ПК сервері 130 у відповідь на отримання інформації про попереднє лікування для конкретного пацієнта. ПК сервер 130 може мати конфігурацію для зберігання специфічної для пацієнта моделі в базі даних 115 для подальшого використання тим же самим постачальником медичних послуг або інші постачальники медичних послуг.

Після отримання ПК профілю для пацієнта, ПК серверу надають конфігурацію для передачі ПК профілю інструменту для моніторингу лікарського засобу 150. У деяких варіантах здійснення, ПК сервер 130 може шифрувати дані перед передачею. Шифрування може бути специфічним для конкретного пацієнта, так що інструмент для моніторингу лікарського засобу 150 може відкривати і переробляти отриманий ПК профіль, тільки якщо інструмент 150 має специфічний для пацієнта ключ аутентифікації.

У інших варіантах здійснення, ПК сервер 130 може надавати ПК профіль генератору QR-кодів 132. Генератор QR-кодів 132 може створювати двовимірний матричний штрих-код (QR), який можна сканувати з використанням інструмента для моніторингу лікарського засобу 150 за допомогою сканера 160. QR-код також може бути зашифрований з використанням відомих способів шифрування QR-кодів або способів, які ще стануть відомими. У деяких прикладах, шифрування QR-коду є специфічним для пацієнта, для якого отриманий ПК профіль. Відповідно, інструмент для моніторингу лікарського засобу 150 може сканувати і переробляти QR-код, тільки якщо інструмент для моніторингу лікарського засобу 150 включає відповідні захисний ключ(і) і логічні схеми розшифрування. Зокрема, QR-код може бути представлений користувачеві інструмента для моніторингу лікарського засобу 150. Потім користувач сканує QR-код з використанням сканера 160. У деяких варіантах здійснення, інструмент для моніторингу лікарського засобу включає набір інструментальних засобів для активації 155. Набір інструментальних засобів для активації 155 має конфігурацію для забезпечення доступу до функціональних засобів інструмента для моніторингу лікарського засобу 150 у відповідь щонайменше на: прийом ПК профілю пацієнта і/або прийом логарифмічного графіка першої профілактичної інфузії.

Після активації інструмента для моніторингу лікарського засобу 150, інструмент 150, за допомогою процесора(процесорів) 165, створює інтерактивний користувацький інтерфейс 175 для відображення на дисплеї інструмента 150. Приклад користувацького інтерфейсу 175 далі описаний в даному описі застосовно, наприклад, до Фіг. 5. Користувацький інтерфейс 175 має конфігурацію для відображення на дисплеї графічного представлення змінюваної з часом кількості терапевтичного білка з плазми у пацієнта в будь-який даний час. Графічне представлення зображає зони, асоційовані зі змінюваною з часом кількістю терапевтичного білка з плазми. Кожна зона асоційована з конкретним діапазоном концентрацій змінюваної з часом кількості терапевтичного білка з плазми у пацієнта.

Інструмент для моніторингу лікарського засобу 150 може бути пов'язаний комунікаціями з інфузійним насосом 140 і біологічним колектором 135. Інфузійний насос 140 може мати конфігурацію для автоматичного введення конкретного лікарського засобу на основі фактора згортання VIII, на основі режиму дозування/розкладу лікування. У деяких варіантах здійснення, інфузійний насос 140 може мати конфігурацію для введення дози конкретного лікарського засобу на основі фактора згортання VIII у відповідь на результати для біологічного зразка, зібраного біологічним колектором 135. Наприклад, колектор 135 може відбирати зразок крові і визначати рівень фактора VIII у пацієнтів. У відповідь на цю кількість, інфузійний насос 140 може вводити дозу конкретного лікарського засобу на основі фактора згортання VIII.

Крім того, оточення 100 може включати систему моніторингу екосистеми 180, сполучену з мережею 105 і пов'язану комунікаціями як з віддаленим сервером 120, так і з інструментом для моніторингу лікарського засобу. Система 180 може надавати повідомлення фармацевту для підготовки конкретного лікарського засобу на основі фактора згортання VIII для закупівлі пацієнтом. Наприклад, система 180 може визначати, що у пацієнта залишилася порогова кількість лікарського засобу, так що пацієнту буде необхідний лікарський засіб в найближчому майбутньому. Подібним чином, система 180 може контактувати з терапевтом для забезпечення того, щоб терапевт мав інформацію в реальному часі, асоційовану з пацієнтом. Відповідно, терапевт може робити негайні дії для допомоги пацієнту, якщо виникне необхідність.

Фіг. 2 являє собою схему послідовності технологічних операцій способу 200 для отримання ПК профілю конкретного пацієнта відповідно до прикладу варіанту здійснення за даним описом. Спосіб 200, на стадії 205, включає збір інформації про пацієнта (наприклад, вибірка пацієнтів 110, анамнез і т.д.). На стадії 210, спосіб 200 включає отримання ПК профілю 210 для пацієнта. ПК профіль можна отримувати, як описано в Патентній заявці США No. 14/311133, поданій 20

червня 2014 р. (в цей час опублікованої як публікація Патенту США No. 2014/0379629 від 25 грудня 2014 р.), повне пояснення яких наведено в даному описі як посилання. Спосіб 200, на стадії 215, включає кодування РК профілю. У деяких прикладах, РК профіль може бути закодований за допомогою РК сервера 130 з використанням відомих способів кодування електронних даних або способів, які ще стануть відомими. На стадії 220, спосіб 200 включає передачу РК профілю інструменту для моніторингу лікарського засобу 150.

Фіг. 3 являє собою схему послідовності технологічних операцій способу 300 для конвертації РК профілю в QR-код відповідно до прикладу варіанту здійснення за даним описом. Спосіб 300, на стадії 310, включає витягання істотних точок даних з РК профілю. Наприклад, в таблиці 1 нижче ідентифікована інформація, закодована в QR-коді для прикладу пацієнта:

Таблиця 1

Найменування поля	Положення	Опис	Приклад UTF8
Версія схеми	0	Ідентифікатор формату повідомлення.	1
Клінічний ID пацієнта	1	ID пацієнта з муPKFiT	153213465
Маса	2	Маса в кілограмах	100,0
Альфа	3	Константи для оцінки FVIII.	0,15305152251119972
Бета	4	Константи для оцінки FVIII.	0,04031213652124507
K21	5	Константи для оцінки FVIII.	0,12959298505994027
V1	6	Константи для оцінки FVIII.	90,9144113054100
Тривалість	7	Перелік типу розкладу, див. нижче.	Кожні 2 діб
Інтервал дозування, понеділок	8	Розклад користувача з інфузією в понеділок. 1 означає активно. 0 означає неактивно.	0
Інтервал дозування, вівторок	9	Розклад користувача з інфузією у вівторок. 1 означає активно. 0 означає неактивно.	1
Інтервал дозування, середа	10	Розклад користувача з інфузією в середу. 1 означає активно. 0 означає неактивно.	0
Інтервал дозування, четвер	11	Розклад користувача з інфузією в четвер. 1 означає активно. 0 означає неактивно.	1
Інтервал дозування, п'ятниця	12	Розклад користувача з інфузією в п'ятницю. 1 означає активно. 0 означає неактивно.	0
Інтервал дозування, субота	13	Розклад користувача з інфузією в суботу. 1 означає активно. 0 означає неактивно.	1
Інтервал дозування, неділя	14	Розклад користувача з інфузією в неділі. 1 означає активно. 0 означає неактивно.	0
Фон FVIII	15	Фон природного фактора VIII для відображення на дисплеї вимірника фактора.	5,0
Цільова мінімальна концентрація	16	Цільова мінімальна концентрація для відображення на дисплеї вимірника фактора.	19,1
Час вище	17	Час вище/поріг зеленої зони для відображення на дисплеї вимірника фактора.	79,9
Час нижче	18	Час нижче/поріг червоної зони для відображення на дисплеї вимірника фактора.	10,1
Мітка часу звіту	19	Дата оцінки муPKFiT для ідентифікації звіту. Формат ISO-8601. Посилання на Всесвітній координований час.	2015-01-27T 04:41:32.000000Z

Потім способом 300, на стадії 320, створюють QR-код з використанням інформації з таблиці 1 вище. Способом 300 можна створювати QR-код з наявністю інформації про пацієнта, зашифрованої з використанням шифрування AES-256 з блоковою передачею зашифрованого тексту (CBC) і заповненням з використанням стандартів шифрування з відкритим ключем (PKCS).

На Фіг. 4 проілюстрований інтерактивний користувацький інтерфейс 400 інструмента для моніторингу лікарського засобу (наприклад, інструмента 150 з Фіг. 1) відповідно до прикладу варіанту здійснення за даним описом. Інтерактивний користувацький інтерфейс має конфігурацію для відображення на дисплеї графічного представлення 405 змінюваної з часом кількості терапевтичного білка з плазми у пацієнта в будь-який даний час. У цьому прикладі, представленням є представлення у вигляді батареї. Фахівцеві в даній галузі техніки зрозуміло, що будь-яке представлення можна використовувати для вираження характеру змінюваного з часом рівня лікарського засобу. Графічне представлення 405 зображає зони 415a-c, асоційовані зі змінюваною з часом кількістю терапевтичного білка з плазми. Наприклад, зона безпеки 415a показує, що рівні фактора згортання VIII вважають безпечними для множини очікуваних рівнів активності. Зона попередження 415b надає пацієнту вказівку на те, що він повинен обережно вибирати рівень активності для запобігання випадку кровотечі. Зона небезпеки 415c показує, що пацієнт повинен ввести наступну дозу конкретного лікарського засобу на основі фактора згортання VIII в найближчому майбутньому. Зона небезпеки 415c також надає пацієнту вказівку на те, що рівні активності потрібно підтримувати на мінімумі.

Інтерфейс 400 включає також представлення поточного рівня лікарського засобу (наприклад, рівня фактора) для лікарського засобу (наприклад, конкретного лікарського засобу на основі фактора згортання VIII). Інтерфейс 400 додатково включає графічний елемент керування 410, що має конфігурацію для прийому введення пацієнтом, відповідного запиту змінюваної з часом кількості терапевтичного білка з плазми у пацієнта в конкретний час. Інтерактивний користувацький інтерфейс 400 має конфігурацію, щоб у відповідь на зсування пацієнтом графічного елемента керування 410 відобразити на дисплеї змінювану з часом кількість терапевтичного білка з плазми у пацієнта в конкретний час, відповідний положенню графічного елемента керування 410.

Фіг. 5 являє собою детальну блок-діаграму прикладу комп'ютерного пристрою 3000. Комп'ютерний пристрій 3000 може являти собою будь-який комунікаційний пристрій, такий як настільний комп'ютер, ноутбук, систему сервера, хмарну обчислювальну систему, бездротовий блок прийому/передачі (WTRU) (наприклад, смартфон, планшетний комп'ютер, мобільний телефон, кишеньковий персональний комп'ютер (PDA) і т.д.). Відповідно, комп'ютерний пристрій 3000 може являти собою, наприклад, віддалений сервер 120, інструмент для моніторингу лікарського засобу 150 і/або систему моніторингу екосистеми 180.

У цьому прикладі, пристрій 3000 включає основний пристрій 3102. Основний пристрій 3102 переважно включає один або декілька процесорів 3104, пов'язаних комунікаціями за допомогою шини адреси/даних 3106 з одним або декількома пристроями пам'яті 3108, іншою комп'ютерною схемою 3110 і однією або декількома схемами інтерфейсу 3112. Процесор 3104 може являти собою будь-який прийнятний процесор, такий як мікропроцесор з сімейства мікропроцесорів INTEL PENTIUM® або CORE™. Пам'ять 3108 переважно включає енергозалежну пам'ять і неенергозалежну пам'ять. Переважно, пам'ять 3108 зберігає програму з пакету програмного забезпечення, яка взаємодіє з іншими пристроями в оточенні 100, як описана вище. Цю програму можна виконувати за допомогою процесора 3104 будь-яким відповідним способом. У одному прикладі варіанту здійснення, пам'ять 3108 може бути частиною "хмари", так що хмарні обчислення можуть бути використані пристроєм 3000. Пам'ять 3108 може також зберігати цифрові дані, що є показниками документів, файлів, програм, web-сторінок, вибірок пацієнтів, фармакокінетичних моделей, фармакокінетичних профілів пацієнтів і т.д., отриманих від (або завантажених за допомогою) пристрою 3000.

Приклади пристроїв пам'яті 3108 зберігають інструкції програм 3123, вибірки пацієнтів/фармакокінетичні моделі 3124, інтерфейси додатків 3126, функції користувацького інтерфейсу, доступи, протоколи, коди ідентифікації, інформацію про вміст, реєстраційну інформацію, інформацію про сеанси, і/або конфігурації. Пристрої пам'яті 3108 можуть також зберігати функції інтерфейсу, доступи, протоколи, конфігурацію і/або інформацію про перевагу мережі або системи 3128 для використання пристроєм 3000. Зрозуміло, що множини інших полів даних і записів можна зберігати в пристрої пам'яті 3108 для полегшення реалізації способів і пристрою, описаних в даному описі. Крім того, зрозуміло, що будь-який тип відповідної структури даних (наприклад, структури даних на основі плоских файлів, реляційної

бази даних, деревовидної структури даних і т.д.) можна використовувати для полегшення реалізації способів і пристрою, описаних в даному описі.

Схема інтерфейсу 3112 може бути реалізована з використанням будь-якого прийнятного стандарту інтерфейсу, такого як інтерфейс Ethernet і/або інтерфейс універсальної послідовної шини (USB). Один або декілька пристроїв введення 3114 можуть бути з'єднані зі схемою інтерфейсу 3112 для введення даних і команд в основний пристрій 3102. Наприклад, пристрій введення 3114 може являти собою клавіатуру, мишу, сенсорний екран, сенсорну панель, кульовий маніпулятор, маніпулятор isopoint, датчик зображення, пристрій для розпізнавання символів, сканер штрих-кодів, мікрофон і/або систему розпізнавання мови або голосу.

Один або декілька дисплеїв, принтерів, динаміків і/або інших пристроїв виведення 3116 також можуть бути з'єднані з основним пристроєм 3102 за допомогою схеми інтерфейсу 3112. Дисплей може являти собою катодно-променеву трубку (CRT), рідкокристалічний дисплей (LCD) або будь-який інший тип дисплея. Дисплей створює візуальні відображення, утворені в ході дії пристрою 3000. Наприклад, дисплей може забезпечувати користувацький інтерфейс і може відображати одну або декілька web-сторінок, прийнятих від пристрою 3000. Користувацький інтерфейс може включати запрошення для введення людиною-користувачем пристрою 3000, включаючи посилання, кнопки, вкладки, поля для установки прапорця, піктограми, текстові поля, спливаючі вікна і т.д., і може забезпечувати різні висновки у відповідь на введення користувачем, такі як текст, статичні зображення, відео, аудіо- і мультиплікація.

Одне або декілька пристроїв зберігання 3118 також можуть бути з'єднані з основним пристроєм 3102 за допомогою схеми інтерфейсу 3112. Наприклад, жорсткий диск, CD-привід, DVD-привід, і/або інші пристрої зберігання можуть бути з'єднані з основним пристроєм 3102. Пристрої зберігання 3118 можуть зберігати будь-який тип даних, такий як ідентифікатори, коди ідентифікації, реєстраційну інформацію, вибірки пацієнтів, інформацію про пацієнтів, фармакокінетичні моделі, фармакокінетичні профілі пацієнтів, режими лікування, статистичні дані, дані про безпеку і т.д., які може використовувати пристрій 3000.

Комп'ютерний пристрій 3000 може також обмінюватися даними з іншими мережевими пристроями 3120 за допомогою зв'язку з мережею 3121 (наприклад, інтернет) або бездротового приймача-передавача 3122, зв'язаним з мережею 3121. Мережеві пристрої 3120 можуть включати один або декілька серверів, які можна використовувати для зберігання певних типів даних, і зокрема, великих об'ємів даних, які можна зберігати в одному або декількох сховищах даних. Сервер може здійснювати переробку або керування для будь-якого виду даних, включаючи бази даних, програми, файли, бібліотеки, ідентифікатори, коди ідентифікації, реєстраційну інформацію, інформацію про вміст, вибірки пацієнтів, інформацію про пацієнтів, фармакокінетичні моделі, фармакокінетичні профілі пацієнтів, режими лікування, статистичні дані, дані про безпеку і т.д. Сервер може зберігати і виконувати різні додатки, що стосуються прийому, передачі, переробки і зберігання великих об'ємів даних. Потрібно розуміти, що різні конфігурації одного або декількох серверів можна використовувати для підтримки, супроводу або реалізації пристрою 3000 з оточення 100. Наприклад, серверами можуть керувати численні різні суб'єкти, включаючи операторів ПК сервера 108, лікарняні системи, пацієнтів, виробників лікарських засобів, постачальників послуг і т.д. А також, на пристрої 3000 можна зберігати певні дані, які зберігаються також на сервері, або тимчасово, або постійно, наприклад, в пам'яті 3108 або пристрої зберігання 3118. Мережеве з'єднання може являти собою будь-який тип мережевого з'єднання, такого як з'єднання Ethernet, цифрова абонентська лінія (DSL), телефонна лінія, коаксіальний кабель, бездротове з'єднання і т.д.

Доступ до пристрою 3000 можна контролювати за допомогою відповідного програмного забезпечення системи безпеки або засобів системи безпеки. Доступ індивідуального стороннього клієнта або споживача можна визначати за допомогою пристрою 3000 і обмежувати певними даними і/або діями. Відповідно, від користувачів з оточення 100 може вимагатися реєстрація з використанням комп'ютерного пристрою 3000.

У той час як цей опис конкретно показано і описано з посиланнями на приклади варіантів його здійснення, фахівцям в даній галузі техніки зрозуміло, що різні зміни форми і деталей можна вносити без відхилення від об'єму даного опису, охопленого прикладеною формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Інструмент для моніторингу лікарського засобу, який містить:
 5 приймач даних, що має конфігурацію для прийому фармакокінетичного (PK) профілю пацієнта із захищеного сервера, де даний захищений сервер містить:
- (I) байєсівську модель PK-профілів для включених у вибірки пацієнтів, причому дана байєсівська модель включає (i) виведення терапевтичного білка з плазми і (ii) залежність об'єму розподілу для терапевтичного білка з плазми на основі щонайменше одного параметра з віку або маси тіла пацієнта, і (II) PK-сервер, який має конфігурацію, яка дозволяє визначати PK-профіль пацієнта на основі байєсівської моделі і щонайменше одного параметра з маси тіла,
 10 рівня фактора фон Віллебранда ("vWF") і/або віку пацієнта; і
 інтерактивний користувацький інтерфейс, що має конфігурацію, яка дозволяє:
 відображати на дисплеї для пацієнта у графічному представленні прогнозований змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми у пацієнта, причому рівень терапевтичного білка з плазми визначається за допомогою інструмента для моніторингу лікарського засобу на основі
 15 введеної дози фактора згортання VIII і PK-профілю пацієнта; і
 зображати в графічному представленні множину зон, асоційованих зі змінюваним з часом рівнем терапевтичного білка з плазми, причому множина зон включає щонайменше:
 зону безпеки, яка показує пацієнту, що змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми знаходиться у межах першого діапазону концентрацій, який вважається безпечним для фізичної активності; і
 20 зону небезпеки, яка показує пацієнту, що змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми знаходиться в межах другого діапазону концентрацій і фізична активність повинна бути обмежена.
2. Інструмент для моніторингу лікарського засобу за п. 1, який **відрізняється** тим, що приймач даних являє собою камеру, що має конфігурацію для сканування двовимірного матричного штрих-коду (QR), що зберігає інформацію про пацієнта, яка включає щонайменше інформацію про PK-профіль; і
 25 інструмент для моніторингу лікарського засобу додатково містить процесор для QR-кодів, що має конфігурацію для витягання і переробки інформації про пацієнта, що зберігається в QR-коді.
3. Інструмент для моніторингу лікарського засобу за п. 1, який **відрізняється** тим, що приймач даних являє собою інтерфейс зв'язку, що має конфігурацію для прийому PK-профілю із захищеного сервера, причому прийнятий PK-профіль зашифрований, і інтерфейс зв'язку
 30 додатково має конфігурацію для розшифрування зашифрованого PK-профілю.
4. Інструмент для моніторингу лікарського засобу за п. 2, який **відрізняється** тим, що додатково містить генератор QR-кодів, що має конфігурацію, яка дає можливість створення QR-коду, що містить інформацію про пацієнта, зашифровану з використанням шифрування AES-256 з блоковою передачею зашифрованого тексту (CBC) і заповненням з використанням стандартів шифрування з відкритим ключем (PKCS).
- 40 5. Інструмент для моніторингу лікарського засобу за п. 4, який **відрізняється** тим, що генератор QR-кодів знаходиться на захищеному сервері, віддаленому від інструмента для моніторингу лікарського засобу.
6. Інструмент для моніторингу лікарського засобу за п. 2, який **відрізняється** тим, що QR-код
 45 включає щонайменше один з наступних видів інформації або будь-яку комбінацію з них: ідентифікаційної інформації пацієнта, фізіологічних даних пацієнта, інформації про дозування для пацієнта і/або інформації про PK-профіль пацієнта, де інформація про дозування для пацієнта включає режим профілактичного дозування для конкретного лікарського засобу на основі фактора згортання VIII.
7. Інструмент для моніторингу лікарського засобу за п. 1, який **відрізняється** тим, що
 50 додатково містить набір інструментальних засобів для активації, що має конфігурацію для забезпечення доступу до функціональних засобів інструмента для моніторингу лікарського засобу у відповідь щонайменше на: прийом PK-профілю пацієнта і/або прийом запису про першу профілактичну інфузію.
8. Інструмент для моніторингу лікарського засобу за п. 1, який **відрізняється** тим, що
 55 інтерактивний користувацький інтерфейс включає графічний елемент керування, що має конфігурацію для прийому відповідного запиту змінюваного з часом рівня терапевтичного білка з плазми у пацієнта, що вводиться пацієнтом, у конкретний час, вибраний пацієнтом; і де інтерактивний користувацький інтерфейс має конфігурацію, що дозволяє відображати на
 60 дисплеї графічне представлення змінюваного з часом рівня терапевтичного білка з плазми у

пацієнта в цей конкретний час.

9. Інструмент для моніторингу лікарського засобу за п. 8, який **відрізняється** тим, що графічний елемент керування є таким, що зсувається між множиною зон.

5 10. Інструмент для моніторингу лікарського засобу за п. 1, який **відрізняється** тим, що графічне представлення забезпечує показ оцінки кількості часу до того, як змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми досягне небезпечної зони.

11. Спосіб моніторингу лікарського засобу, здійснюваний за допомогою інструмента для моніторингу лікарського засобу, який включає:

10 прийом на пристрій користувача РК-профілю пацієнта відносно терапевтичного білка з плазми, що проводиться з системи сервера, яка визначає вказаний РК-профіль пацієнта на основі байєсівської моделі для включених у вибірки пацієнтів і щонайменше одного параметра з маси тіла, рівня фактора фон Віллебранда ("vWF") і/або віку пацієнта; і

15 визначення, за допомогою пристрою користувача, змінюваного з часом рівня терапевтичного білка з плазми, який, як прогнозується з використанням вказаного РК-профілю пацієнта, буде у пацієнта, зважаючи на введену дозу терапевтичного білка з плазми; і

зображення, за допомогою інтерактивного призначеного для користувача інтерфейсу пристрою користувача, змінюваного з часом рівня терапевтичного білка з плазми, який прогнозується для пацієнта, що знаходиться в межах множини зон, причому змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми розташований в межах:

20 або зони безпеки, яка показує пацієнту, що змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми знаходиться в межах першого діапазону концентрацій, який вважається безпечним для фізичної активності;

25 або зони небезпеки, яка показує пацієнту, що змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми знаходиться в межах другого діапазону концентрацій і фізична активність повинна бути обмежена.

12. Спосіб моніторингу лікарського засобу за п. 11, який **відрізняється** тим, що прийом РК-профілю включає сканування двовимірного матричного штрих-коду (QR), що зберігає інформацію про пацієнта, яка включає щонайменше інформацію про РК-профіль; і

30 витягання і переробку інформації про пацієнта, що зберігається в QR-коді.

13. Спосіб моніторингу лікарського засобу за п. 11, який **відрізняється** тим, що додатково включає прийом РК-профілю у зашифрованому форматі і розшифрування зашифрованого РК-профілю.

14. Спосіб моніторингу лікарського засобу за п. 12, який **відрізняється** тим, що додатково включає створення QR-коду, що містить інформацію про пацієнта, зашифровану з використанням шифрування AES-256 з блоковою передачею зашифрованого тексту (CBC) і заповненням з використанням стандартів шифрування з відкритим ключем (PKCS).

15. Спосіб моніторингу лікарського засобу за п. 12, який **відрізняється** тим, що QR-код включає щонайменше один з наступних видів інформації або будь-яку комбінацію з них: ідентифікаційної інформації пацієнта, фізіологічних даних пацієнта, інформації про дозування для пацієнта і/або інформації про РК-профіль пацієнта, де інформація про дозування для пацієнта включає режим профілактичного дозування для конкретного лікарського засобу на основі фактора згортання VIII.

16. Спосіб моніторингу лікарського засобу за п. 11, який **відрізняється** тим, що додатково включає забезпечення доступу пацієнта до функціональних засобів інструмента для моніторингу лікарського засобу у відповідь щонайменше на: прийом РК-профілю пацієнта і/або прийом запису про першу профілактичну інфузію.

17. Спосіб моніторингу лікарського засобу за п. 11, який **відрізняється** тим, що кожна зона асоційована з конкретним діапазоном концентрацій змінюваної з часом кількості терапевтичного білка з плазми у пацієнта.

18. Спосіб моніторингу лікарського засобу за п. 17, який **відрізняється** тим, що додатково включає:

забезпечення графічного елемента керування, що має конфігурацію для прийому відповідної запиту змінюваної з часом кількості терапевтичного білка з плазми у пацієнта, що вводиться пацієнтом, в конкретний час; і

55 відображення на дисплеї графічного представлення змінюваної з часом кількості терапевтичного білка з плазми у пацієнта в конкретний час.

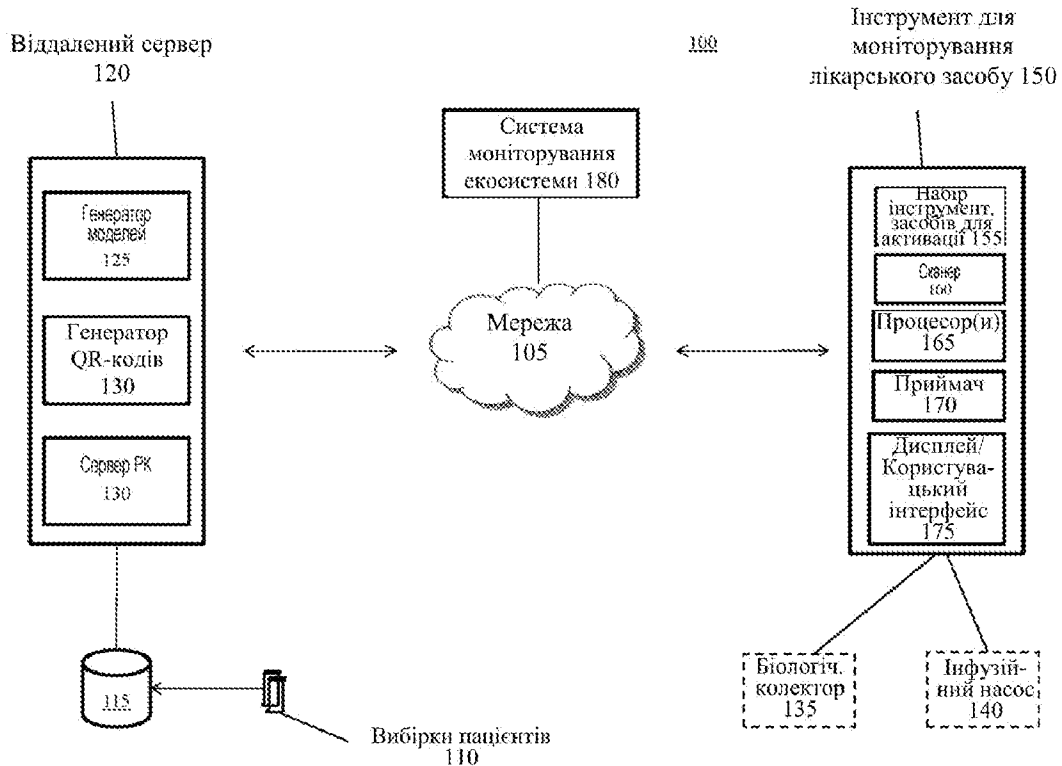
19. Спосіб моніторингу лікарського засобу за п. 18, який **відрізняється** тим, що графічний елемент керування є таким, що зсувається між множиною зон.

20. Система для моніторингу лікарського засобу, яка містить:

60 пристрій для здійснення режиму дозування терапевтичного білка з плазми, що містить:

генератор моделей, що має конфігурацію для створення байєсівської моделі РК-профілів для включених у вибірки пацієнтів, де байєсівська модель включає (i) виведення терапевтичного білка з плазми і (ii) залежність об'єму розподілу для терапевтичного білка з плазми на основі щонайменше одного параметра з віку або маси тіла пацієнта, і

- 5 РК-сервер, що має конфігурацію, яка дозволяє здійснювати:
 визначення приблизного РК-профілю пацієнта на основі байєсівської моделі, часу напівжиття терапевтичного білка з плазми у пацієнта і щонайменше одного параметра з віку пацієнта або маси тіла пацієнта,
 10 визначення режиму дозування терапевтичного білка з плазми, включаючи дозу і рівень терапевтичного білка з плазми протягом якого-небудь періоду часу, на основі приблизного РК-профілю пацієнта,
 модифікацію режиму дозування терапевтичного білка з плазми у відповідь на прийом інтервалу дозування для введення дози пацієнту, і
 15 передачі модифікованого режиму дозування терапевтичного білка з плазми на клієнтський пристрій; і
 інструмент для моніторингу лікарського засобу, який містить:
 приймач даних, що має конфігурацію для прийому РК-профілю пацієнта, і
 інтерактивний користувацький інтерфейс, що має конфігурацію, яка дозволяє:
 20 відображати на дисплеї для пацієнта у графічному представленні змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми у пацієнта, причому даний рівень терапевтичного білка з плазми оснований на введеній дозі фактора згортання VIII і РК-профілю пацієнта; і
 зображати в графічному представленні множину зон, асоційованих зі змінюваним з часом рівнем терапевтичного білка з плазми, причому множина зон включає щонайменше:
 25 зону безпеки, яка показує пацієнту, що змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми знаходиться в межах першого діапазону концентрацій, який вважається безпечним для фізичної активності; і
 зону небезпеки, яка показує пацієнту, що змінюваний з часом рівень терапевтичного білка з плазми знаходиться в межах другого діапазону концентрацій і фізична активність повинна бути обмежена.



Фиг. 1

200

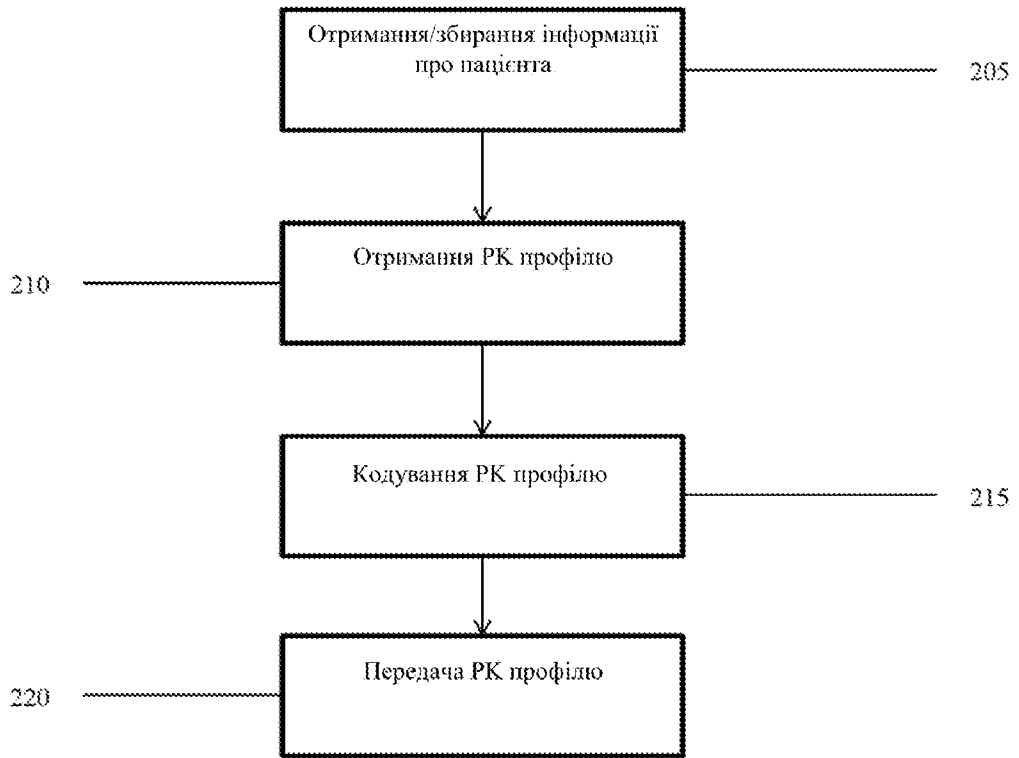


Fig. 2

300

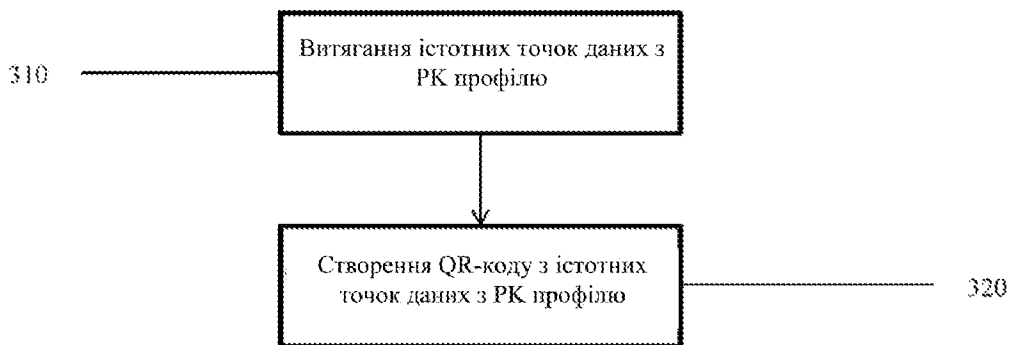
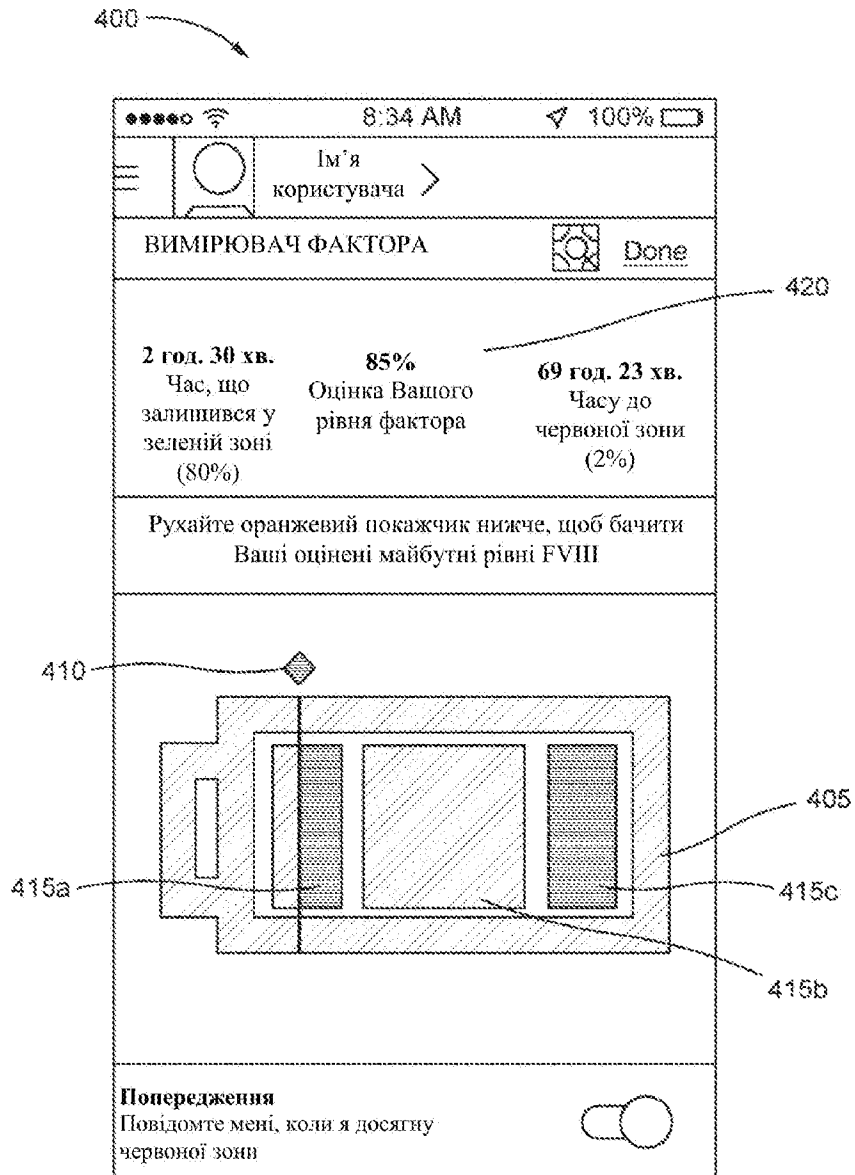
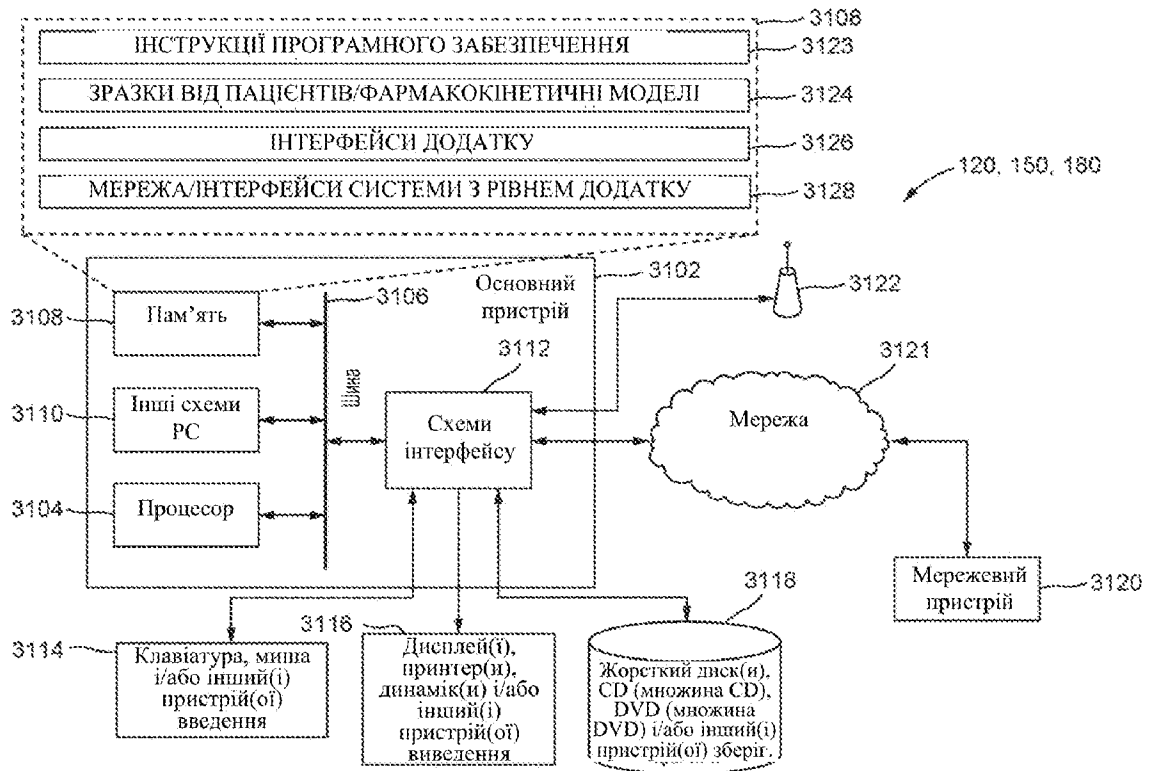


Fig. 3



Фіг. 4



Фіг. 5