

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037962**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.16

(51) Int. Cl. **B23P 17/04** (2006.01)
A61M 5/31 (2006.01)

(21) Номер заявки
201690048

(22) Дата подачи заявки
2014.06.20

**(54) СПОСОБ И АППАРАТ ДЛЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ СХЕМЫ ДОЗИРОВАНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

(31) 61/837,421; 61/840,969; 61/881,214

(56) WO-A2-2002023186
US-A1-20120232517
US-A-6099837

(32) 2013.06.20; 2013.06.28; 2013.09.23

(33) US

(43) 2016.05.31

(86) PCT/US2014/043517

(87) WO 2015/006033 2015.01.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАКСАЛТА ИНКОРПОРЕЙТЕД
(US); БАКСАЛТА ГМБХ (СН)**

(72) Изобретатель:
**Лев-Базелли Александра (АТ), Споттс
Джералд Дики, Ох МиунгШин (US)**

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

(57) Система и способ предоставления схемы дозирования терапевтического белка плазмы включают определение фармакокинетического профиля пациента с использованием байесовской модели фармакокинетических профилей пациентов, у которых брали образцы. Примерные система и способ также включают определение первой схемы дозирования для первого заданного интервала дозирования, которая содержит (i) первую дозу и (ii) первый уровень терапевтического белка плазмы у пациента в течение периода времени на основании, по меньшей мере, фармакокинетического профиля и определение второй схемы дозирования для второго заданного интервала дозирования, которая содержит (i) вторую дозу и (ii) второй уровень терапевтического белка плазмы у пациента в течение периода времени, на основании по меньшей мере фармакокинетического профиля. Примерные система и способ дополнительно включают отображение первой схемы дозирования и второй схемы дозирования на клиентском устройстве так, что первую схему дозирования отображают в сочетании со второй схемой дозирования.

B1

037962

037962

B1

Уровень техники

Фактор свертывания VIII представляет собой белок свертывания крови, активация которого происходит в ответ на повреждение или кровотечение. Индивидуумы с относительно низкими уровнями фактора свертывания VIII подвержены эпизодам внутреннего или внешнего длительного кровотечения, являющегося результатом повреждения и/или самопроизвольного кровотечения без причины. Хотя кожные кровотечения не представляют опасности, внутренние кровотечения в суставах, мышцах и органах могут вызывать перманентное повреждение, нарушение структуры или даже смерть.

Пациенты с гемофилией A имеют генетически обусловленную недостаточность, которая является причиной низких уровней фактора свертывания VIII. Количество фактора свертывания VIII у пациента выражают в виде процентной доли относительно нормального уровня. Считают, что пациенты с 5-40% фактора свертывания VIII имеют легкую форму гемофилии A, при этом считают, что пациенты с 1-5% фактора свертывания VIII имеют умеренную форму гемофилии A. Считают, что пациенты с меньше чем 1% фактора свертывания VIII имеют тяжелую форму гемофилии A.

Лечение пациентов с гемофилией A (или пациентами, которые в иных случаях имеют низкие уровни фактора свертывания VIII), включает предоставление этим пациентам периодических инфузий концентрата фактора свертывания (например, терапевтического белка плазмы). Концентрат фактора свертывания выполняет функцию замены или восполнения для естественно возникающего фактора свертывания VIII пациента. Один из примеров такого терапевтического белка плазмы представляет собой лекарственное средство Baxter Healthcare's ADVATE. В некоторых случаях пациенты получают терапевтический белок плазмы в ответ на наличие неконтролируемого внутреннего кровотечения. Альтернативно, пациентам можно предписывать профилактическую схему лечения терапевтическим белком плазмы для того, чтобы снижать возможность будущих кровотечений. Часто эта схема требует того, чтобы пациент посещал поставщика медицинских услуг и/или самостоятельно осуществлял инфузии терапевтического белка плазмы три или больше раз в неделю для того, чтобы принимать лечение.

Цель схемы лечения состоит в том, чтобы планировать визиты пациента так, чтобы фактор свертывания VIII, как предоставляют с помощью терапевтического белка плазмы, не падал ниже предварительно определяемого порога, такого как один процент (1%). Однако количество терапевтического белка плазмы, необходимое пациенту, зависит от дозируемого количества и метаболизма пациента. Дополнительно, поскольку в группе имеет место широкая вариабельность в метаболизме терапевтического белка плазмы, многие пациенты могут не получать дозирование должным образом, чтобы поддерживать запланированный целевой прогиб. Таким образом, необходимо определять метаболизм терапевтического белка плазмы индивидуального пациента или фармакокинетический профиль для того, чтобы гарантировать, что надлежащую дозу вливают в течение выбранного временного интервала.

Чтобы идентифицировать фармакокинетический профиль пациента для того, чтобы предписывать схему лечения, в настоящее время поставщик медицинских услуг определяет, как пациент метаболизирует введенную дозу терапевтического белка плазмы в течение времени лечения. Часто определение фармакокинетического профиля пациента требует пяти или больше взятий крови для того, чтобы определять уровень или концентрацию терапевтического белка плазмы у пациента в различные моменты времени от начального введения дозы терапевтического белка плазмы (например, чтобы определять, как протекает метаболизм терапевтического белка плазмы с течением времени). Эти множественные взятия крови требуют, чтобы пациент оставался в учреждении здравоохранения в течение определенного числа суток или посещал учреждение здравоохранения множество раз. Эти множественные визиты и/или множественные взятия крови вводят в напряжение пациента и учреждение здравоохранения.

Для того чтобы избежать какой-либо вероятности того, что у пациента произойдет снижение ниже предварительно определяемого порога, многие поставщики медицинских услуг разрабатывают схемы лечения, которые требуют, чтобы пациенты получали инфузию терапевтического белка плазмы каждые одни, двое, трое или больше суток. Схема раз-в-сутки или раз-в-двое-суток ввергает пациентов в стресс, требуя, чтобы они получали инфузии относительно часто. Схемы раз-в-сутки и раз-в-двое-суток также могут быть излишними для некоторых пациентов. Однако схемы раз-в-сутки и раз-в-двое-суток позволяют поставщику медицинских услуг более легко и более практично поддерживать более высокие уровни терапевтического белка плазмы у пациента относительно заданного пикового уровня терапевтического белка плазмы.

Краткое изложение сущности

Раскрыты примерные система, способ и аппарат, которые определяют схему дозирования терапевтического белка плазмы для пациента. Примерные система, способ и аппарат определяют схему дозирования с использованием фармакокинетического профиля пациента, который извлекают из фармакокинетической модели группы пациентов, у которых предварительно брали образцы, и/или индивидуальной информации о пациенте. Фармакокинетический профиль пациента можно уточнять или модифицировать на основании предыдущего лечения пациента терапевтическим белком плазмы и/или специфичных для пациента характеристик, таких как возраст, масса тела, уровни других белков плазмы, уровень физической активности, пол, состояние заболевания и т.д. Система, способ и аппарат предусматривают графический интерфейс фармакокинетического профиля пациента, который позволяет пользователю коррек-

тировать дозу, интервал дозирования и минимальную приемлемую концентрацию терапевтического белка плазмы у пациента, чтобы видеть, как изменяется схема дозирования. Такая конфигурация позволяет поставщику медицинских услуг определять оптимальную схему дозирования, которая уменьшает (или предотвращает) у пациента риск кровотечений в результате наличия низких уровней фактора свертывания VIII.

В примерном варианте осуществления способ включает определение расчетного фармакокинетического профиля пациента с использованием байесовской модели фармакокинетических профилей пациентов, у которых брали образцы, расчетный фармакокинетический профиль основан на по меньшей мере одном из массы тела или возраста пациента. Примерный способ также включает определение первой схемы дозирования для первого заданного интервала дозирования, включающего (i) первую дозу и (ii) первый уровень терапевтического белка плазмы у пациента в течение периода времени, на основе по меньшей мере расчетного фармакокинетического профиля и определение второй схемы дозирования в течение второго заданного интервала дозирования, включающего (i) вторую дозу и (ii) второй уровень терапевтического белка плазмы у пациента в течение периода времени, на основе, по меньшей мере, расчетного фармакокинетического профиля. Способ дополнительно включает отображение первой схемы дозирования и второй схемы дозирования на клиентском устройстве так, что первую схему дозирования отображают в сочетании со второй схемой дозирования.

В другом примерном варианте осуществления аппарат содержит генератор модели, выполненный с возможностью создавать байесовскую модель фармакокинетических профилей пациентов, у которых брали образцы, байесовская модель содержит (i) клиренс терапевтического белка плазмы и (ii) зависимость объема распределения для терапевтического белка плазмы на основании по меньшей мере одного из возраста или массы тела пациента. Примерный аппарат также содержит фармакокинетический сервер, выполненный с возможностью определять приблизительный фармакокинетический профиль пациента на основании байесовской модели и по меньшей мере одного из возраста пациента или массы пациента и определять схему дозирования терапевтического белка плазмы, содержащую дозу и уровень терапевтического белка плазмы в течение периода времени на основании приблизительного фармакокинетического профиля пациента. Фармакокинетический сервер также выполнен с возможностью модифицировать схему дозирования терапевтического белка плазмы в ответ на получение интервала дозирования для применения дозы пациенту и передавать модифицированную схему дозирования терапевтического белка плазмы на клиентское устройство.

В еще одном другом примерном варианте осуществления машиночитаемое устройство имеет инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью, при исполнении, предписывать машине, по меньшей мере подсказывать пользователю вводить по меньшей мере одно из массы или возраста пациента, и использовать байесовскую модель фармакокинетических профилей пациентов, у которых брали образцы, для того, чтобы определять приблизительный фармакокинетический профиль пациента на основании байесовской модели и по меньшей мере одного из введенной массы или возраста пациента, байесовская модель содержит (i) клиренс терапевтического белка плазмы и (ii) зависимость объема распределения для терапевтического белка плазмы на основании по меньшей мере одного из введенной массы или возраста пациента. Примерные инструкции также управляют машиной для того, чтобы определять схему дозирования для пациента на основании приблизительного фармакокинетического профиля пациента, схема дозирования содержит дозу и интервал доз. Примерные инструкции, кроме того, управляют машиной для того, чтобы модифицировать схему дозирования в ответ на получение другого интервала дозирования для применения дозы к пациенту и делать возможным отображение схемы дозирования и изменяющегося со временем уровня терапевтического белка плазмы на основании схемы дозирования пользователю.

Аспекты объекта изобретения, описанного в настоящем документе, можно использовать отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими аспектами, описанными в настоящем документе. Без ограничения приведенного выше описания в первом аспекте настоящего раскрытия способ предоставления схемы дозирования терапевтического белка плазмы включает определение, посредством процессора, расчетного фармакокинетического профиля пациента с использованием байесовской модели фармакокинетических профилей пациентов, у которых брали образцы, расчетный фармакокинетический профиль основан на по меньшей мере одном из массы тела или возраста пациента, определение, посредством процессора, первой схемы дозирования для первого заданного интервала дозирования, которая содержит (i) первую дозу и (ii) первый уровень терапевтического белка плазмы у пациента в течение периода времени, на основании по меньшей мере фармакокинетического профиля, определение посредством процессора второй схемы дозирования для второго заданного интервала дозирования, которая содержит (i) вторую дозу и (ii) второй уровень терапевтического белка плазмы у пациента в течение периода времени, на основании по меньшей мере фармакокинетического профиля, и отображение первой схемы дозирования и второй схемы дозирования на клиентском устройстве так, что первую схему дозирования отображают в сочетании со второй схемой дозирования.

В соответствии со вторым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с первым аспектом, способ дополнительно включает корректировку посредством процессора рас-

четного фармакокинетического профиля пациента на основании предыдущего лечения пациента.

В соответствии с третьим аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, второй заданный интервал дозирования длиннее, чем первый заданный интервал дозирования.

В соответствии с четвертым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, первый заданный интервал дозирования составляет 48 ч и второй заданный интервал дозирования составляет 72 ч.

В соответствии с пятым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, минимальный пороговый уровень составляет меньше чем 20%.

В соответствии с шестым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, первую дозу определяют так, что первый уровень терапевтического белка плазмы у пациента в течение периода времени не падает ниже минимального порогового уровня.

В соответствии с седьмым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, первый уровень терапевтического белка плазмы у пациента основан на по меньшей мере одном из минимального порогового уровня, первой дозы или первого заданного интервала дозирования, и второй уровень терапевтического белка плазмы у пациента основан на по меньшей мере одном из минимального порогового уровня, второй дозы или второго заданного интервала дозирования.

В соответствии с восьмым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, байесовская модель содержит двухблочную модель, которая имеет первый блок, соответствующий времени для того, чтобы метаболизировать терапевтический белок плазмы, и второй блок, соответствующий дозе для достижения определенного количества терапевтического белка плазмы у пациента.

В соответствии с девятым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, аппарат для предоставления схемы дозирования терапевтического белка плазмы клиентскому устройству содержит генератор модели, выполненный с возможностью создавать байесовскую модель фармакокинетических профилей пациентов, у которых брали образцы, байесовская модель содержит (i) клиренс терапевтического белка плазмы и (ii) зависимость объема распределения для терапевтического белка плазмы на основании по меньшей мере одного из возраста или массы тела пациента, и фармакокинетический сервер, выполненный с возможностью определять приблизительный фармакокинетический профиль пациента на основании байесовской модели и по меньшей мере одного из возраста пациента или массы пациента, определять схему дозирования терапевтического белка плазмы, которая содержит дозу и уровень терапевтического белка плазмы в течение периода времени, на основании приблизительного фармакокинетического профиля пациента, модифицировать схему дозирования терапевтического белка плазмы в ответ на получение интервала дозирования для применения дозы к пациенту и передавать модифицированную схему дозирования терапевтического белка плазмы клиентскому устройству.

В соответствии с десятым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, интервал дозирования представляет собой двухсуточный интервал дозирования, и причем фармакокинетический сервер выполнен с возможностью дополнительно модифицировать схему дозирования терапевтического белка плазмы в ответ на получение трехсуточного интервала дозирования вместо двухсуточного интервала дозирования.

В соответствии с одиннадцатым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, фармакокинетический сервер выполнен с возможностью передавать инструмент дозирования лекарственного средства клиентскому устройству, инструмент дозирования лекарственного средства выполнен с возможностью определять схему дозирования терапевтического белка плазмы и модифицированную схему дозирования терапевтического белка плазмы.

В соответствии с двенадцатым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, фармакокинетический сервер дополнительно выполнен с возможностью модифицировать схему дозирования терапевтического белка плазмы на основании суточной активности пациента.

В соответствии с тринадцатым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, фармакокинетический сервер дополнительно выполнен с возможностью передавать модифицированную схему дозирования терапевтического белка плазмы на инфузионный насос для введения терапевтического белка плазмы пациенту.

В соответствии с четырнадцатым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, приблизительный фармакокинетический профиль представляет собой первый приблизительный фармакокинетический

профиль, определяемый для первого лечения пациента терапевтическим белком плазмы, и причем фармакокинетический сервер дополнительно выполнен с возможностью определять второй приблизительный фармакокинетический профиль для пациента для второго лечения пациента терапевтическим белком плазмы на основании модифицированной схемы дозирования терапевтического белка плазмы.

В соответствии с пятнадцатым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, зависимость объема распределения для терапевтического белка плазмы представляет собой зависимость для по меньшей мере одного фактора свертывания VIII и модифицированных форм фактора свертывания VIII.

В соответствии с шестнадцатым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, машиночитаемое устройство имеет инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью, при исполнении, предписывать машине по меньшей мере подсказывать пользователю вводить по меньшей мере одно из массы или возраста пациента, использовать байесовскую модель фармакокинетических профилей пациентов, у которых брали образцы, чтобы определять приблизительный фармакокинетический профиль пациента на основании байесовской модели и по меньшей мере одного из введенной массы или возраста пациента, байесовская модель содержит (i) клиренс терапевтического белка плазмы и (ii) зависимость объема распределения для терапевтического белка плазмы на основании по меньшей мере одного из введенной массы или возраста пациента, определять схему дозирования для пациента на основании приблизительного фармакокинетического профиля пациента схема дозирования содержит дозу и интервал доз, модифицировать схему дозирования в ответ на получение другого интервала дозирования для применения дозы к пациенту, и позволять отображать схему дозирования и изменяющийся со временем уровень терапевтического белка плазмы на основании схемы дозирования пользователю.

В соответствии с семнадцатым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, машиночитаемое устройство дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью, при исполнении, предписывать машине определять первую схему дозирования для двухсуточного интервала дозирования, определять вторую схему дозирования для трехсуточного интервала дозирования, и делать возможным отображение первой схемы дозирования в сочетании со второй схемой дозирования.

В соответствии с восемнадцатым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, машиночитаемое устройство дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью, при исполнении, предписывать машине отображать графическое представление изменяющегося со временем количества терапевтического белка плазмы у пациента, включая по меньшей мере одну индикацию дозы терапевтического белка плазмы, предоставляемой пациенту.

В соответствии с девятнадцатым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, машиночитаемое устройство дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью, при исполнении, предписывать машине отображать графический признак, который позволяет пользователю изменять по меньшей мере одно из (i) минимального порога концентрации, (ii) интервала доз или (iii) дозы терапевтического белка плазмы.

В соответствии с двадцатым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, машиночитаемое устройство дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью при исполнении предписывать машине модифицировать схему дозирования в ответ на получение изменения любого одного из пунктов (i), (ii) или (iii).

В соответствии с двадцать первым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, машиночитаемое устройство дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью при исполнении предписывать машине отображать графическое представление изменения количества терапевтического белка плазмы у пациента с течением времени на основании изменения любого одного из пунктов (i), (ii) или (iii).

В соответствии с двадцать вторым аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, машиночитаемое устройство дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью при исполнении предписывать машине принимать минимальный порог концентрации и отображать количество времени, когда уровень терапевтического белка плазмы ниже минимального порога концентрации.

В соответствии с двадцать третьим аспектом настоящего раскрытия, который можно использовать в комбинации с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов, машиночитаемое устройство дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью при исполнении предписывать машине принимать лабораторные данные измерений крови пациента, которые содержат концентрацию терапевтического белка плазмы у пациента, после определенного времени, ко-

гда терапевтический белок плазмы вводили пациенту, и модифицировать приблизительный фармакокинетический профиль на основании лабораторных данных измерений крови пациента.

В соответствии с двадцать четвертым аспектом настоящего раскрытия какую-либо из структуры и функциональности, проиллюстрированной и описанной применительно к фиг. 1-31, можно использовать в комбинации с какой-либо из структуры и функциональности, проиллюстрированной и описанной применительно к какой-либо другой из фиг. 1-31 и с каким-либо одним или несколькими из предшествующих аспектов.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 представлена диаграмма примерного окружения фармакокинетического дозирования лекарственного средства, согласно примерному варианту осуществления настоящего раскрытия.

На фиг. 2 представлена диаграмма данных об образце пациента для множества пациентов с гемофилией А, согласно примерному варианту осуществления по настоящему раскрытию.

На фиг. 3-13 представлены диаграммы, которые содержат примерные пользовательские интерфейсы, предусмотренные инструментом дозирования лекарственного средства с фиг. 1, для того, чтобы определять рекомендации по дозированию и расчетный фармакокинетический профиль для конкретного пациента согласно примерному варианту осуществления по настоящему раскрытию.

На фиг. 14-18 представлены диаграммы, которые содержат пользовательские интерфейсы, предусмотренные инструментом дозирования лекарственного средства с фиг. 1, в варианте осуществления маркетингового инструмента, согласно примерному варианту осуществления по настоящему раскрытию.

На фиг. 19 и 20 представлены диаграммы, которые содержат потоковую диаграмму, которая иллюстрирует примерную процедуру для того, чтобы определять схему дозирования согласно примерному варианту осуществления по настоящему раскрытию.

На фиг. 21 и 22 представлены диаграммы, которые содержат примерный вариант осуществления, в котором фармакокинетический профиль для конкретного пациента корректируют на основании уровня активности.

На фиг. 23-30 представлены диаграммы таблиц и графиков, которые определяют корреляцию концентрации вводимого терапевтического белка плазмы с риском кровотечения для различных пациентов, согласно примерному варианту осуществления по настоящему раскрытию.

На фиг. 31 представлена детализированная блочная диаграмма примерного генератора модели, сервера и/или клиентского устройства из окружения фармакокинетического дозирования лекарственного средства с фиг. 1, согласно примерному варианту осуществления по настоящему раскрытию.

Подробное описание

Настоящее раскрытие в целом относится к способу, системе и аппарату для предоставления схемы дозирования лекарственного средства и, в частности, для предоставления фармакокинетической схемы дозирования лекарственного средства на основании модели фармакокинетических профилей пациентов, у которых брали образцы. Фармакокинетическая схема дозирования лекарственного средства, описанная в настоящем документе, обеспечивает экономически эффективное использование терапевтического белка плазмы, который можно адаптировать к индивидуальному пациенту. По существу, примерная фармакокинетическая схема дозирования лекарственного средства, описанная в настоящем документе, обеспечивает поставщиков медицинских услуг инструментом, который делает возможными относительно быстрые и точные рекомендации по дозированию пациента без необходимости определять специфичный для пациента фармакокинетический профиль на основании (только) анализа крови. Раскрытие также предусматривает продукты фактора свертывания FVIII, которые модифицируют для того, чтобы увеличивать среднее время удержания у пациента относительно нативного FVIII, например, через использование водорастворимых белков или технологии FC-слияния, и схемы дозирования/интервалы, более длительные чем трое суток.

В настоящее время поставщики медицинских услуг составляют схему лечения для пациента с низкими уровнями встречающегося в природе фактора свертывания VIII посредством определения специфичного для пациента фармакокинетического профиля для того, чтобы идентифицировать, как пациент метаболизирует терапевтический белок плазмы с течением времени. Для того чтобы определять фармакокинетический профиль пациента, поставщик медицинских услуг выполняет начальное базовое взятие крови прежде, чем пациенту вводят терапевтический белок плазмы. Это базовое взятие крови используют для того, чтобы определять в организме количество встречающегося в природе фактора свертывания VIII. Затем поставщик медицинских услуг вводит терапевтический белок плазмы и выполняет три или более взятий крови в течение 48-часового периода после лечения. В течение этого времени пациент метаболизирует терапевтический белок плазмы так, что концентрация фактора свертывания VIII у пациента возвращается к собственному встречающемуся в природе уровню пациента. Поставщик медицинских услуг анализирует взятую у пациента кровь с помощью лабораторных анализаторов для того, чтобы определять количество фактора свертывания VIII у пациента при каждом взятии крови. Эти данные лабораторного анализа крови позволяют поставщику медицинских услуг определять, насколько быстро пациент метаболизирует терапевтический белок плазмы.

В качестве общего пути большинство поставщиков медицинских услуг задают целевой порог так,

что фактор свертывания VIII у пациента не падает ниже 1%. Пациентов с меньше чем 1% фактора свертывания VIII считают подверженными неконтролируемым или самопроизвольным кровотечениям. Хотя этот подход работает в течение некоторого времени, многие пациенты имеют суточные, недельные или даже месячные вариации в их метаболизме и/или склонностях к кровотечению, и могут нуждаться в различных уровнях фактора свертывания FVIII для того, чтобы оставаться без кровотечений. Эти вариации часто связаны с массой пациента, возрастом, здоровьем суставов и уровнем физической активности. Схема дозирования, определяемая для пациента, обычно не учитывает эти вариации, что потенциально оставляет пациента подверженным кровотечениям, если фактор свертывания VIII падает ниже общепринятого естественного базового порога 1% и/или находится ниже необходимого для того, чтобы предотвратить кровотечения во время периодов более высокого риска/физической активности.

Примерные способ, система и аппарат, описанные в настоящем документе, учитывают фармакокинетические вариации пациента посредством создания индивидуальных профилей пациентов на основе не только интенсивного фармакокинетического профилирования самого пациента, но и (байесовской) модели, которая использует фармакокинетические профили набора пациентов с репрезентативными образцами и/или ограниченное число точек данных об образцах крови пациентов в сочетании с минимальной информацией о пациенте. Примерные способ, система и аппарат, описанные в настоящем документе, позволяют поставщику медицинских услуг уточнять модель на основании предыдущего лечения пациента и/или уровня активности пациента. Такая конфигурация позволяет поставщикам медицинских услуг создавать индивидуализированные схемы дозирования на основании знаний о группы пациентов, у которых брали образцы, которые имеют характеристики, схожие с пациентом, проходящим лечение, тем самым снижая эффекты индивидуальных фармакокинетических вариаций пациента и уменьшая (или делая равным нулю) число кровотечений, которым подвергается пациент во время профилактики.

Примерное раскрытие включает два основных варианта осуществления. Первый основной вариант осуществления содержит инструмент дозирования лекарственного средства, который использует предварительно собранные данные о пациенте для создания одной или нескольких фармакокинетических моделей. Примерные способ, система и аппарат используют эту модель для того, чтобы определять, как терапевтический белок плазмы изменяется с течением времени у пациента, на основании физических атрибутов пациента (например, возраст, масса, пол, уровень активности, уровень эндогенного фактора свертывания VIII и т.д.) и предыдущее лечение дозированием. Поставщик медицинских услуг может использовать модель для того, чтобы определять дозу лекарственного средства и интервал дозирования для пациента.

Второй основной вариант осуществления содержит инструмент дозирования лекарственного средства, такой как приложение ("App"), работающее на мобильном компьютере (например, смартфон или планшетный компьютер). Приложение выполнено с возможностью позволять пользователю (например, агенту по продажам лекарственного средства) предоставлять поставщикам медицинских услуг графический интерфейс, который отображает, как конкретный терапевтический белок плазмы (например, фактор свертывания VIII, такой как Baxter ADVATE) работает в различных условиях. Примерный фармакокинетический инструмент для лекарственного средства по этому второму варианту осуществления использует фармакокинетическую модель пациентов, у которых брали образцы, чтобы позволять пользователю выделять эффекты использования, например схемы дозирования раз-в-трое-суток, схему дозирования раз-в-четыре-суток, схему дозирования раз-в-пять-суток и т.д. взамен схемы дозирования раз-в-сутки или раз-в-двое-суток для терапевтического белка плазмы. Инструмент для лекарственного средства использует зависимости между концентрациями терапевтического белка плазмы, уровнями дозы терапевтического белка плазмы, временем дозы терапевтического белка плазмы и параметрами пациента для того, чтобы вычислять, как концентрация терапевтического белка плазмы изменяется с течением времени для теоретического пациента.

Как используют в настоящем документе, термин "фактор свертывания VIII", "FVIII" или "rANF" относится к какой-либо молекуле FVIII, которая имеет по меньшей мере часть интактного В домена и которая проявляет биологическую активность, которая связана с нативным FVIII. В одном из вариантов осуществления раскрытия молекула FVIII представляет собой полноразмерный FVIII. Молекула FVIII представляет собой белок, который кодируют последовательности ДНК, способные к гибридизации с ДНК, кодирующей FVIII:C. Такой белок может содержать аминокислотные делеции в различных сайтах между или внутри доменов A1-A2-B-A3-C1-C2. Молекула FVIII также может представлять собой аналог нативного фактора свертывания FVIII, где один или несколько аминокислотных остатков заменены посредством сайт-специфического мутагенеза.

Термин "рекомбинантный фактор VIII" (rFVIII) может включать какой-либо rFVIII, гетерологичный или встречающийся в природе, полученный технологией рекомбинантных ДНК, или его биологически активное производное. Как используют в настоящем документе, "эндогенный FVIII" включает FVIII, который происходит от млекопитающего, которому запланировано получение лечения. Термин также включает FVIII, транскрибированный с трансгена или какой-либо другой чужеродной ДНК, присутствующей у млекопитающего. Как используют в настоящем документе, "экзогенный FVIII" или терапевтический белок плазмы включает фактор свертывания FVIII, который не происходит от млекопитающего.

Молекула FVIII существует в природе и в терапевтических препаратах в виде гетерогенного распределения полипептидов, возникающих из одного продукта гена. Термин "фактор свертывания VIII", как используют в настоящем документе, относится ко всем таким полипептидам, как полученным из плазмы крови, так и полученным через использование способов рекомбинантной ДНК, и включает, но не ограничиваясь этим, миметики FVIII, конъюгаты fc-FVIII, FVIII, химически модифицированный водорастворимыми полимерами, и другие формы или производные FVIII. Коммерчески доступные примеры терапевтических препаратов, содержащих FVIII, включают те, которые продают под торговыми названиями Advate, Hemofil M и Recombinate (доступны в Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Ill., U.S.A.). Другие препараты содержат в первую очередь единую подпопуляцию молекул FVIII, у которых отсутствует часть В домена молекулы.

Молекулы FVIII, которые можно использовать для настоящего раскрытия, включают полноразмерный белок, предшественники белка, биологически активные или функциональные субъединицы или фрагменты белка и/или их функциональные производные, а также их варианты, как описано далее в настоящем документе. Упоминание о факторе свертывания FVIII значит, что включены все возможные формы таких белков и где каждая из форм FVIII имеет, по меньшей мере, частично или полностью нативную интактную последовательность В домена.

"Интервал дозирования", как используют в настоящем документе, обозначает количество времени, которое проходит между множественными дозами, вводимыми пациенту. Интервал дозирования для введения терапевтического белка плазмы, содержащего фактор свертывания VIII, может быть по меньшей мере приблизительно каждые одни, двое, трое, четверо, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать или четырнадцать суток или более. Интервал дозирования можно изменять на основании изменения условий/характеристик пациента, изменений в минимально приемлемой (например, целевой прогиб) концентрации терапевтического белка плазмы у пациента и/или изменений в дозе.

Окружение фармакокинетического дозирования лекарственного средства

На фиг. 1 представлена диаграмма примерного окружения 100 фармакокинетического дозирования лекарственного средства, которое можно реализовать в любом одном или обоих вариантах осуществления, описанных выше. Окружение 100 содержит генератор 102 модели, который выполнен с возможностью генерировать одну или несколько фармакокинетических моделей 106 пациента на основании данных 104 пациента, у которого брали образцы. Окружение 100 также содержит фармакокинетический ("ФК") сервер 108, который выполнен с возможностью предоставлять пациентам, поставщикам медицинских услуг и/или агентам по продажам графический инструмент 110 фармакокинетического дозирования лекарственного средства на основании одной или нескольких фармакокинетических моделей 106. В проиллюстрированном варианте осуществления ФК сервер 108 передает инструмент 110 клиентским устройствам 112 через сеть 114 (например, интернет). В других вариантах осуществления на ФК сервере 108 расположен инструмент 110, который доступен клиентским устройствам 112. В этих других вариантах осуществления ФК сервер 108 может содержать один сервер или альтернативно может быть распределен в облачной вычислительной инфраструктуре.

Примерный ФК сервер 108 и/или генератор 102 модели может быть коммуникационно связан с базой 116 данных, выполненной с возможностью хранить фармакокинетические модели 106 пациента. База 116 данных может содержать машиночитаемую среду любого типа, включая RAM, ROM, флэш-память, магнитные или оптические диски, оптическую память или другую запоминающую среду. Примерная база 116 данных также может хранить информацию, генерируемую в ответ на использование инструмента 110 пользователями, которая содержит, например, информацию о пациенте, схемы дозирования и т. д. В некоторых случаях базой 116 данных может управлять отдельная третья сторона поставщика хранилища.

В некоторых случаях ФК сервер 108 и/или генератор 102 модели можно обеспечивать с помощью одного и того же сервера и/или процессора и/или приводить в действие с помощью одного и того же объекта. В этих случаях функциональность генератора 102 модели может работать в сочетании с функциональностью ФК сервера 108. Например, генератор 102 модели может периодически обновлять фармакокинетические модели с использованием информации о дозировании терапевтического белка плазмы и/или информации о пациенте, получаемой на ФК сервере 108 через инструмент 110.

Примерные клиентские устройства 112a, 112b и/или 112c могут включать какое-либо устройство, способное отображать или иным образом работать с инструментом 110. Примеры клиентских устройств 112 включают смартфон, настольный компьютер, переносной компьютер, стационарный компьютер, рабочую станцию, сервер, процессор, умные очки, умные часы и т. д. В некоторых случаях инструмент 110 можно устанавливать на клиентском устройстве 112. В других случаях инструмент 110 предусматривает интерфейс (например, веб-браузер) для функциональности, выполненный с возможностью нахождения на ФК сервере 108. В этих случаях ФК сервер 108 может содержать один или несколько прикладных программируемых интерфейсов ("API"), выполненных с возможностью позволять инструменту 110 осуществлять доступ к желаемым данным и/или функциональности.

Генератор модели

В варианте осуществления, описанных в настоящем документе, фармакокинетическую модель используют для того, чтобы оценивать или аппроксимировать фармакокинетические профили пациентов, поскольку точные специфичные для пациента фармакокинетические профили являются относительно сложными или трудными для определения. Например, существующие способы определения специфичного для пациента фармакокинетического профиля для гемофилии А включают выполнение множества анализов крови. Эти анализы крови включают выполнение начального взятия крови для того, чтобы определять базовый уровень фактора свертывания VIII у пациента. Затем, после того как вводят терапевтический белок плазмы, пять или более взятий крови осуществляют в течение 48-часового периода после инфузии. Как можно понять, такая процедура является особенно обременительной для пациента, поставщика медицинских услуг и лаборатории, по причине множества отдельных взятий крови. Соответственно, примерный генератор 102 модели выполнен с возможностью генерировать относительно точные фармакокинетические модели на основании образцов пациентов с различными возрастами, массами тела, половой принадлежностью и уровнями активности. Затем эти модели используют для того, чтобы определять или аппроксимировать фармакокинетический профиль пациента без необходимости подвергать пациента всем взятиям крови и последующему анализу.

В одном из вариантов осуществления фармакокинетические модели 106 определяют с использованием образцов 104 пациентов, выбранных из одного или нескольких наборов данных о пациентах. Образцы 104 пациентов, например, можно выбирать среди пациентов, которым уже прописана терапевтическая схема дозирования с использованием описанной выше процедуры взятия крови. Образцы 104 пациентов также могут включать пациентов, в частности, выбранных для прохождения процедуры взятия крови с целью создания моделей. Образцы 104 пациентов могут включать пациентов из одной больницы или медицинской системы и/или пациентов, связанных с множеством больниц, медицинских систем, географических регионов и т.д.

Образцы 104 пациентов содержат данные для пациентов с различными возрастами, массами тела (или индексами массы тела ("ВМТ")), медицинскими состояниями, клиническими лабораторными данными, половой принадлежностью и/или уровнями активности. В примере, описанном в настоящем документе, возраста пациентов, у которых берут образцы, варьируют между 2 и 100 годами. В некоторых вариантах осуществления данные для пациентов можно разделять на детскую и взрослую возрастные группы так, что отдельную модель генерируют для каждой группы. Данные о пациенте дополнительно или альтернативно можно подразделять на основании массы, пола и/или уровня активности.

Как отмечено, примерные образцы 104 пациентов включают определение фактора свертывания VIII перед тем, как терапевтический белок плазмы вливают пациентам. Затем после инфузии образцы крови собирают у каждого пациента после определенной длительности времени. Следует принимать во внимание, что в других примерах образцы крови можно собирать в различные моменты времени и/или число собираемых образцов крови может быть меньше или больше. Например, меньше образцов крови можно собирать у детей.

На фиг. 2 представлена диаграмма графика 200, содержащего данные 104 об образце пациента для ста пятидесяти двух пациентов с гемофилией А. Данные 104 об образцах показаны в виде уровня фактора свертывания VIII в международных единицах ("IU") на децилитр (дл). Образцы собирали перед инфузией (показано в момент времени 0) и после инфузии с интервалами 15, 30 мин, 1, 3, 6, 9, 24, 28, 32 и 48 ч. Следует принимать во внимание, что количество фактора свертывания VIII, предоставляемого с помощью терапевтического белка плазмы, у пациента снижается с течением времени по мере того, как пациенты метаболизируют влитый терапевтический белок плазмы.

Примерный генератор 102 модели создает фармакокинетическую модель пациента посредством выполнения байесовского анализа, который использует предыдущие сведения о факторе свертывания VIII у пациентов, у которых брали образцы, с течением времени после инфузии терапевтического белка плазмы. В некоторых случаях генератор 102 модели выполнен с возможностью анализировать историю дозирования каждого пациента, у которого брали образцы, в сочетании с уровнями фактора свертывания VIII перед инфузией, чтобы данные о вымывании не требовались для построения фармакокинетических моделей 106. В других вариантах осуществления генератор 102 модели может использовать данные пациента о вымывании в сочетании с уровнями фактора свертывания VIII после инфузии для того, чтобы создавать одну или несколько фармакокинетических моделей 106. Данные пациента о вымывании соответствуют базовому уровню, где пациент не содержит терапевтический белок плазмы в их системе.

Примерный генератор 102 модели создает одну или несколько фармакокинетических моделей 106 с использованием, например, данных об образце пациента, представленных на графике 200. Генератор 102 модели может комбинировать индивидуальные образцы 104 пациентов в один или несколько групповых профилей (например, наборы по возрастам, наборы по массе, наборы по уровню активности, уровень эндогенного фактора свертывания VIII и т.д.), которые затем используют в качестве основы для соответствующей фармакокинетической модели 106. Например, генератор 102 модели может группировать образцы 104 пациентов для различных возрастов, масс и/или уровней активности в различные наборы. Затем генератор 102 модели выполняет ковариационное и статистическое моделирование на сгруппиро-

ванных образцах 104 пациентов из каждого набора для того, чтобы создавать групповую фармакокинетическую модель 106 для этого набора, как описано в "белой книге", озаглавленной "Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII - the relationships of pharmacokinetics to age and body weight", Björkman et al., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Однако следует принимать во внимание, что генератор 102 модели может моделировать выборочные данные 104 с использованием других способов байесовского анализа (например, наивный байесовский классификатор).

В проиллюстрированном примере ковариационная модель, используемая генератором 102 модели, определяет зависимости между фармакокинетическими параметрами (например, скорость метаболизма терапевтического белка плазмы, уровень эндогенного фактора свертывания VIII и т.д.) и характеристиками пациента (например, возраст, масса тела, клинические лабораторные данные, пол, уровень активности и т.д.). Генератор 102 модели использует статистическую модель для того, чтобы определять дисперсию фармакокинетических параметров среди пациентов, у которых брали образцы, в дополнение к остаточной дисперсии в результате биологической вариабельности между пациентами, ошибок измерений и ошибок подгонки выборочных данных 104 к фармакокинетической модели.

Примерный генератор 102 модели выполнен с возможностью выполнять ковариационное и статистическое моделирование с использованием моделирования нелинейных смешанных эффектов с использованием способа интегральной аппроксимации первого порядка, как предусмотрено в программном обеспечении SAS® (процедура NLMIXED). В проиллюстрированном примере генератор 102 модели использует двухблочную модель. В других примерах генератор 102 модели может использовать одноблочную модель или модели с тремя или более блоками. В проиллюстрированном двухблочном примере первый блок включает фармакокинетические параметры клиренса ("CL") и объем распределения (V1).

CL относится к количеству времени для того, чтобы пациент метаболизировал терапевтический белок плазмы, в миллилитрах (мл) в час на килограмм (кг). Другими словами, клиренс представляет собой меру эффективности и скорости, с которой терапевтический белок плазмы удаляется или элиминируется у пациента. Генератор 102 модели использует примерное уравнение (1) для того, чтобы определять CL, где BW обозначает массу тела, i обозначает конкретного пациента, у которого брали образцы, и η обозначает статистическую вариабельность между пациентами.

$$CL_i(\text{мл/ч}) = 193 * \left(\frac{BW_i}{56}\right)^{0.80} * (1 - 0.0045 * (\text{возраст}_i - 22)) * \exp(\eta_i^{CL}) \quad (1)$$

V1 относится к теоретическому объему, который терапевтический белок плазмы должен занять для того, чтобы обеспечить ту же концентрацию, которая есть в настоящее время в крови пациента. Этот теоретический объем предоставляет оценку для достижения дозой определенного уровня фактора свертывания VIII. Генератор 102 модели использует примерное уравнение (2) для того, чтобы определять V1. В примере, описанном в настоящем документе, V1 составляет приблизительно 0,04 л/кг.

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

Второй компонент проиллюстрированной модели содержит межблочный клиренс ("Q") и второй объем распределения ("V2"), который не учитывает вариабельность между пациентами. Генератор 102 модели использует примерное уравнение (3) для того, чтобы определять Q, и уравнение (4) для того, чтобы определять V2. Межблочный клиренс Q используют в сочетании с клиренсом CL для того, чтобы определять масштабное соотношение второго объема распределения V2 и первого объема распределения V1. В этом примере межблочный клиренс Q незначительно связан с массой тела, что показывает, что V1 и V2 являются кумулятивными для определения объема распределения при устойчивом состоянии. Другими словами, общий объем распределения определяют посредством суммирования V1 и V2. В одной реализации обнаружено, что средний общий объем распределения образцов пациентов составляет приблизительно 0,053 л/кг.

$$Q_i(\text{мл/ч}) = 147 \quad (3)$$

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

После генерирования модели 106, которое обеспечивают приведенные выше примерные уравнения с (1) до (4), примерный генератор 102 модели может верифицировать модель посредством определения индивидуальных значений для CL, Q, V1, V2 и V1+V2 для каждого пациента, у которого брали образцы, и сравнения результатов с моделью. Такое сравнение предоставляет показание в отношении точности модели. В некоторых примерах генератор 102 модели может определять статистическое распределение данных пациента, у которого брали образцы, для того, чтобы определять, является ли модель точной. В случаях, когда модель не выглядит точной, генератор 102 модели может компилировать дополнительные образцы 104 пациентов и/или осуществлять другие способы моделирования.

В ответ на создание одной или нескольких фармакокинетических моделей 106, генератор 102 модели предоставляет фармакокинетическую модель(модели) 106 ФК серверу 108. Передача может происходить через частную сеть, такую как локальная сеть, или через публичную сеть, такую как интернет. Генератор 102 модели также может сохранять модели 106 в базе 116 данных, которая также доступна для

ФК сервера 108 через один или несколько интерфейсов. В других случаях генератор 102 модели можно интегрировать с ФК сервером 108.

В дополнение к предоставлению фармакокинетических моделей 106 на основании приведенных выше уравнений с (1) до (4), как применяют к образцам случайных пациентов, примерный генератор 102 модели может уточнять модели для каждого пациента, для которого вычисляют дозирование терапевтического белка плазмы, с использованием инструмента дозирования лекарственного средства. Например, ФК сервер 108 может принимать специфичную для пациента информацию, которая содержит массу, возраст, пол, уровень эндогенного фактора свертывания VIII и уровень дозирования для предыдущего лечения. Генератор 102 модели использует информацию о предыдущем лечении (например, дозируемые количества, интервалы и т.д.) для того, чтобы уточнить или корректировать модель так, что рекомендации по дозированию и фармакокинетический профиль более подогнаны для конкретного пациента, но все еще учитывают возможные изменения у пациента. Генератор 102 модели передает специфичную для пациента модель на ФК сервер 108.

Альтернативно ФК сервер 108 можно выполнять с возможностью создавать специфичные для пациента модели с использованием фармакокинетической модели 106, предоставляемой генератором 102 модели, чтобы учитывать специфичные для пациента фармакокинетические вариации. Таким образом, одну или несколько базовых моделей 106 уточняют или корректируют с помощью ФК сервера 108 в ответ на получение информации о предыдущем лечении для конкретного пациента. ФК сервер 108 можно выполнять с возможностью сохранять специфичную для пациента модель в базе 116 данных для последующего использования тем же поставщиком медицинских услуг или другими поставщиками медицинских услуг.

В других вариантах осуществления примерный инструмент 110 можно выполнять с возможностью корректировать или уточнять фармакокинетическую модель на основании специфичной для пациента информации о лечении. Например, инструмент 110 может содержать поля для пользователя, чтобы предоставлять информацию о предыдущем лечении. Примерный инструмент 110 использует эту информацию о предыдущем лечении при определении фармакокинетического профиля и рекомендаций по дозированию для пациента. Дополнительно или альтернативно, инструмент 110 может использовать информацию о лечении от множества пациентов для того, чтобы уточнять и/или корректировать модель 106.

Вариант осуществления специфичного для пациента инструмента

Как рассмотрено выше, ФК сервер 108 можно выполнять с возможностью предоставлять различные варианты осуществления инструмента 110 дозирования лекарственного средства. На фиг. с 3 до 13 представлены диаграммы примерных пользовательских интерфейсов, предусматриваемых инструментом 110 дозирования лекарственного средства для того, чтобы определять схему дозирования и расчетный/приблизительный фармакокинетический профиль для конкретного пациента с использованием одной или нескольких фармакокинетических моделей 106. Следует принимать во внимание, что можно модифицировать внешний вид и/или функцию пользовательских интерфейсов на основании конфигурации инструмента 110 дозирования лекарственного средства. Например, графические элементы пользовательских интерфейсов можно модифицировать на основании типа клиентского устройства 112 (например, дисплей смартфона, дисплей планшета, дисплей персонального компьютера).

На фиг. 3 представлена диаграмма пользовательского интерфейса 300, которая содержит поля регистрации пользователя, чтобы позволять поставщику медицинских услуг осуществлять доступ к инструменту 110 дозирования лекарственного средства. Интерфейс 300 содержит поля данных для информации о пользователе (например, имя, деятельность, адрес, контактная информация). Кроме того, пользовательский интерфейс 300 содержит поле для номера Drug Enforcement Administration ("DEA"), которое использует ФК сервер 108 для того, чтобы валидировать, что пользователь является авторизованным работником здравоохранения. В тех случаях, когда работник здравоохранения не имеет номер DEA, профессионал может обратиться в клиентскую поддержку, чтобы вручную настроить учетную запись для использования инструмента 110.

В ответ на получение предоставляемой пользователем информации на фиг. 3 (включая правильный номер DEA), примерный ФК сервер 108 выполнен в проиллюстрированном варианте осуществления с возможностью создавать пользовательскую учетную запись, которая содержит пользовательскую панель управления. На фиг. 4 представлена диаграмма пользовательского интерфейса 400 для части панели управления для информации о пациенте. Пользовательский интерфейс 400 обеспечивает управление пользователем пациентами под присмотром пользователя.

Пользователь использует пользовательский интерфейс 400 для того, чтобы добавлять нового пациента, повторно активировать существующего пациента, открывать отчет, предоставляющий подробности, касающиеся предыдущего лечения (включая определенный ранее фармакокинетический профиль и рекомендацию по дозированию), или открывать отчет с информацией о пациенте. Чтобы добавлять пациента, инструмент 110 дозирования лекарственного средства может предусматривать другой пользовательский интерфейс, который запрашивает у пользователя информацию о пациенте, в том числе имя, адрес, страховую информацию, возраст, пол, массу тела (или BMI), медицинские состояния, клинические лабораторные данные и т.д.

Для любого пациента инструмент 110 дозирования лекарственного средства позволяет пользователю определять расчетный/приблизительный фармакокинетический профиль и рекомендации по дозированию. На фиг. 5 представлена диаграмма пользовательского интерфейса 500, связанного с новым визитом пациента. В этом проиллюстрированном примере пользовательский интерфейс 500 содержит поля для информации о пациенте, касающейся инфузии терапевтического белка плазмы. В тех случаях, когда пациент уже зарегистрирован с использованием инструмента 110, по меньшей мере некоторые из полей могут быть предварительно заполнены. Дополнительно поле "Dose for PK infusion" можно заполнять с помощью инструмента 110 в ответ на продвижение пользователя по этапам для того, чтобы определять расчетный фармакокинетический профиль и рекомендации по дозированию для пациента.

Примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства также может быть выполнен с возможностью предупреждать пользователя, если предоставляемая информация превышает предварительно определяемый порог. Например, инструмент 110 можно выполнять с возможностью предоставлять предупреждающее сообщение, если уровень перед инфузией превышает 20 IU/kg. Это предупреждение предусматривает индикацию пользователю о том, что введенное значение не является типичным для этого поля. Однако, тем не менее, пользователь может продолжать использовать инструмент 110 с информацией, которая вызвала создание предупреждения. Альтернативно инструмент 110 можно выполнять с возможностью только принимать информацию в пределах предварительно определяемого диапазона.

После предоставления информации об имени пациента, массе тела, дате рождения, дате инфузии и вымывании или уровне перед инфузией, примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства побуждает пользователя продвигаться к следующему этапу. На фиг. 6 представлена диаграмма пользовательского интерфейса 600, который отображают после предоставления информации пользователем в пользовательском интерфейсе 500 на фиг. 5.

Примерный пользовательский интерфейс 600 предусматривает обзор предыдущего лечения и/или образцов пациента, в том числе информация перед инфузией (или вымывание) и доза (т.е., ФК инфузия). Пользователь может выбирать использовать данные из одного или нескольких предыдущих лечений и/или образцов с инструментом 110 для того, чтобы уточнять или корректировать фармакокинетическую модель 106 для пациента. Пользователь выполняет этот выбор посредством переключения кнопок "On/Off" в правой части интерфейса 600. Например, пользователь может деактивировать предыдущие лечения и/или образцы, которые имели место более трех лет назад. В результате этого выбора инструмент 110 только использует активированные предыдущие лечения и/или образцы при уточнении фармакокинетической модели 106. Эта конфигурация инструмента 110, тем самым, позволяет пользователю уточнять фармакокинетическую модель, по желанию используя только заданные предыдущие лечения и/или образцы пациента. В некоторых случаях пользователь может выбирать деактивировать все предыдущие лечения и/или образцы, тем самым приказывая инструменту 110 использовать фармакокинетическую модель 106, как предоставлено с помощью генератора 102 модели.

В проиллюстрированном варианте осуществления показаны три образца пациента для лечения терапевтическим белком плазмы. Каждый из образцов соответствует взятию крови пациента в определенный момент времени от инфузионного лечения терапевтическим белком плазмы. Например, первый образец брали через 6 ч после инфузии, второй образец брали через 24 ч после инфузии и третий образец брали через 30 ч после инфузии. Информация об образце содержит определение концентрации фактора свертывания VIII в крови пациента в момент взятия образца. Следует принимать во внимание, что использование фармакокинетической модели 106 в сочетании с определенными выбранными образцами пациентов может уточнять определенный фармакокинетический профиль пациента, чтобы он был специфичным для пациента, и при этом также компенсировал для пациента вариации, обыкновенные в пределах группы, у которой брали образцы.

После выбора того, какие лечения и/или образцы подлежат включению в фармакокинетическую модель 106, инструмент 110 дозирования лекарственного средства побуждает пользователя выбирать кнопку "Next step", что приказывает примерному инструменту 110 отображать пользовательский интерфейс 700 с фиг. 7. Примерный пользовательский интерфейс 700 предусматривает обзор того, какие предыдущие лечения и/или образцы подлежат включению в определение расчетного фармакокинетического профиля и рекомендаций по дозированию для пациента. Выбранные предыдущие лечения и/или образцы можно использовать для того, чтобы предоставлять вес для схемы дозирования на основании предыдущих предоставленных доз. Пользовательский интерфейс 700 побуждает пользователя выбирать кнопку "Calculate", чтобы приказывать инструменту 110 дозирования лекарственного средства (или ФК серверу 108) применять специфичную для пациента информацию к фармакокинетической модели 106 для того, чтобы определять расчетный или приблизительный фармакокинетический профиль и рекомендации по дозированию для пациента. В некоторых случаях инструмент 110 может не делать кнопку "Calculate" доступной до тех пор, пока пользователь не предоставил, по меньшей мере, предварительно определяемое число (например, три) предыдущих лечений и/или образцов для того, чтобы гарантировать, что получаемое определение является более специфичным для пациента. Следует принимать во внимание, что инструмент 110 и/или ФК сервер 108 выбирает из доступных фармакокинетических моделей ту фарма-

кокинетическую модель, которая лучше всего совпадает с информацией о пациенте, предоставляемой в пользовательском интерфейсе 500 и/или других пользовательских интерфейсах, которые запрашивают у пользователя специфичную для пациента информацию. Например, фармакокинетическую модель можно выбирать на основании возраста пациента, массы, пола и/или уровня активности.

На фиг. 8 представлена диаграмма пользовательского интерфейса 700 с фиг. 7, который теперь отображает определяемый фармакокинетический профиль пациента после вычисления с помощью инструмента 110 и/или ФК сервера 108. Поля "Theoretical" соответствуют данным, которые основаны лишь на фармакокинетической модели 106 без предыдущих лечений и/или образцов пациента. Поля "Adjusted" соответствуют данным фармакокинетического профиля, специфичным для пациента на основании фармакокинетической модели 106, которые скорректированы с использованием предыдущего лечения и/или информации об образце. Поля "Offset" соответствуют разнице между соответствующими полями "Theoretical" и "Adjusted". В проиллюстрированном примере данные фармакокинетического профиля содержат клиренс терапевтического белка плазмы, объем распределения (vdBeta), максимальную концентрацию, которую терапевтический белок плазмы может достигнуть после дозирования (CMax/Peak), время полужизни терапевтического белка плазмы (время до достижения FVIII) и время до минимального (или более низкого) предварительно заданного порога концентрации терапевтического белка плазмы у пациента. Следует принимать во внимание, что в других вариантах осуществления пользовательский интерфейс 700 может содержать меньше полей или дополнительные поля для фармакокинетического профиля, в том числе V1 и V2 и/или тип анализа.

В некоторых случаях примерный инструмент 110 может предоставлять предупреждение и/или сигнал тревоги, если какие-либо данные фармакокинетического профиля находятся за пределами определенной процентной доли группы пациентов, у которых брали образцы, которую использовали для создания фармакокинетической модели 106. Например, инструмент 100 может показывать, что скорректированное значение клиренса находится за пределами 95% значений клиренса пациентов, у которых брали образцы, в том же наборе группы, что и пациент, проходящий лечение. Пользователь может использовать предупреждение и/или сигнал тревоги в качестве триггера для того, чтобы верифицировать введенную информацию о пациенте. Предупреждение и/или сигнал тревоги также можно использовать в качестве индикации того, что схема дозирования является ненормальной или находится за пределами схем дозирования для пациентов, у которых брали образцы, с характеристиками, схожими с пациентом, проходящим лечение.

В дополнение к предоставлению данных фармакокинетического профиля, представленных на фиг. 8, примерный инструмент 110 также обеспечивает графическое представление расчетного фармакокинетического профиля и рекомендации по дозированию. На фиг. 9 и 10 представлены диаграммы пользовательских интерфейсов 900 и 1000, которые отображают дозирование и фармакокинетическую информацию (например, изменяющийся со временем уровень терапевтического белка плазмы у пациента (например, CL)) для конкретного пациента. Уровень терапевтического белка плазмы показан в виде процентной доли концентрации относительно нормального уровня фактора свертывания VIII у пациента. Однако в других вариантах осуществления уровень терапевтического белка плазмы может быть показан в виде единицы измерения.

На фиг. 9 представлена диаграмма пользовательского интерфейса 900, которая графически отображает расчетный или приблизительный фармакокинетический профиль пациента 902. Примерный фармакокинетический профиль 902 показывает, как пациент метаболизирует терапевтический белок плазмы с течением времени, начиная с момента времени, когда вводят терапевтический белок плазмы. Фармакокинетический профиль пациента 902 обозначен сплошной линией. Примерный пользовательский интерфейс 900 также включает сравнение фармакокинетического профиля пациента 902 с фармакокинетическим профилем пациентов 904, у которых брали образцы, которых использовали для того, чтобы создавать фармакокинетический модель 106, который обозначен штриховой линией. Пользовательский интерфейс 900 также содержит затененную полосу 906, которая представляет $\pm 20\%$ фармакокинетического профиля пациентов 904, у которых брали образцы.

Кроме того, примерный пользовательский интерфейс 900 содержит графическое представление образцов пациентов 908 и 910 в случаях, когда пациент имел один или несколько анализов крови после инфузии терапевтического белка плазмы. Образец 908 пациента соответствует образцу, не выбранному для включения в определение фармакокинетического профиля пациента 902, и образцы 910 пациентов соответствуют образцам, выбранным для включения в определение фармакокинетического профиля пациента 902. Анализы крови осуществляют для того, чтобы определять количество терапевтического белка плазмы у пациента после начальной инфузии, и их можно осуществлять для того, чтобы дополнительно уточнять фармакокинетический профиль пациента 902. Например, взамен выполнения пяти или больше взятий крови после инфузии, примерный ФК сервер 108 и/или инструмент 110 можно использовать для того, чтобы создавать фармакокинетический профиль пациента 902 с использованием данных от меньшего числа взятий крови в сочетании с фармакокинетическим профилем пациентов 904, у которых брали образцы, на основании фармакокинетической модели 106.

Примерный пользовательский интерфейс 1000 на фиг. 10 позволяет пользователю графически ви-

деть изменения дозирования на основании изменения интервала дозирования и/или минимального (более низкого) заданного порога концентрации терапевтического белка плазмы (например, целевой прогиб) на основании фармакокинетического профиля пациента 902, показанного на фиг. 9. Например, на фиг. 10 представлен график схемы дозирования, который визуально показывает, как протекает метаболизм вводимого терапевтического белка плазмы, на основании расчетного фармакокинетического профиля пациента 902. Схема дозирования содержит интервал дозирования 72 ч, так что концентрация терапевтического белка плазмы не падает ниже целевого прогиба в 30%. Примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства использует эту информацию для того, чтобы вычислять расчетную дозу (например, 48,0 IU или 0,76 IU/kg), которая подлежит введению каждые 72 ч. Примерный инструмент 110 также вычисляет количество времени, в течение которого уровень терапевтического белка плазмы переходит границу целевого прогиба (например, ниже него). В других случаях инструмент 110 может обеспечивать индикацию времени, в течение которого уровень терапевтического белка плазмы ниже целевого прогиба и которое соответствует количеству времени, в течение которого пациент не защищен терапевтическим белком плазмы и подвержен кровотечению.

Примерный инструмент 110 выполнен с возможностью позволять пользователю корректировать интервал и целевой прогиб через интерфейс 1000 и соответствующим образом изменять схему дозирования, в том числе дозу и уровень терапевтического белка плазмы с течением времени. Следует принимать во внимание, что изменение или интервала или целевого прогиба не изменяет расчетный фармакокинетический профиль пациента 902. Вместе с тем, примерный инструмент 110 применяет выбранный интервал или целевой прогиб к определяемому фармакокинетическому профилю пациента 902.

Конфигурация интерфейса 1000 примерного инструмента 100 позволяет поставщику медицинских услуг определять, как дозирование изменяется на основании изменений в интервале или целевом прогибе. Например, поставщик медицинских услуг может сравнивать схемы дозирования для интервала дозирования раз-в-двое-суток и интервала дозирования раз-в-трое-суток (или дополнительные интервалы, такие как интервал дозирования раз-в-сутки) для того, чтобы определять, можно ли интервал дозирования продлевать (или уменьшать) для пациента, что тем самым требует меньшего числа визитов в учреждение здравоохранения и/или меньшего числа самостоятельных лечений. Целевой прогиб позволяет поставщику медицинских услуг определять, как на схему дозирования влияет желаемый минимальный уровень терапевтического белка плазмы у пациента. Например, поставщик медицинских услуг может определять, что 10% целевой прогиб приемлем для (относительно активного) пациента и, соответственно, в пользовательском интерфейсе 1000 задает целевой прогиб 10%. В ответ на получение выбора целевого прогиба примерный инструмент 110 определяет расчетную дозу так, что концентрация фактора свертывания VIII не падает ниже 10% порога, при этом сохраняя интервал дозирования раз-в-трое-суток. Поставщик медицинских услуг, соответственно, использует инструмент 110 для того, чтобы определять, подходит ли схема дозирования раз-в-трое-суток для 10% целевого прогиба так, чтобы доза или C_{Max} не превышали безопасный порог.

Примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства также предоставляет графический уровень терапевтического белка плазмы с течением времени и дозу на основании плана (например, неделя, месяц, год и т.д.). Например, пользователь может выбирать кнопку "Schedule" в интерфейсе 1000, приказывая инструменту 110 отображать доступные сутки для дозирования. Пользователь выбирает, в какие сутки следует предоставлять дозу пациенту, приказывая инструменту 110 определять дозу и уровень терапевтического белка плазмы с течением времени так, что уровень терапевтического белка плазмы не падает ниже целевого прогиба. Например, на фиг. 11 представлена диаграмма примерного пользовательского интерфейса 1100, который позволяет пользователю выбирать конкретные сутки (и/или моменты времени) для предоставления дозы терапевтического белка плазмы. Например, пользователь может вводить в инструмент 110, что доза терапевтического белка плазмы 1753 IU подлежит предоставлению пациенту в понедельник, среду, пятницу и воскресенье с использованием 48-часового интервала дозирования. Пользователь может выбирать в любом месте на линии 1102 концентрации просмотр даты/времени и конкретной концентрации фактора свертывания VIII у пациента.

На фиг. 12 представлена диаграмма пользовательского интерфейса 1200, который позволяет пользователю видеть количество времени, когда количество фактора свертывания VIII выше заданной концентрации и ниже заданной концентрации. Например, пользователь может выбирать, чтобы "time below" составляло 3% и "time above" составляло 10%. В ответ на эту информацию, примерный инструмент 110 и/или ФК сервер 108 определяет количество времени, в течение которого количество фактора свертывания VIII выше 10% и ниже 3%. Примерный инструмент 110 также графически отображает это время на графике пользовательского интерфейса 1200. Эта информация показывает, например, количество времени ниже 3%, когда пациент может оставаться без защиты и быть подверженным кровотечениям, и количество времени, когда пациент полностью защищен.

Примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства также позволяет пользователю сохранять в базе 116 данных (и/или локальной памяти клиентского устройства 112) фармакокинетические профили пациента в сочетании с данными о дозировании и уровне терапевтического белка плазмы. Например, пользователь может выбирать кнопку "Save" в интерфейсе 1000 на фиг. 10, приказывая инст-

рументу 110 дозирования лекарственного средства сохранять на накопитель данных информацию, описанную в отношении фиг. с 5 до 12. Информацию также можно сохранять в виде отчета. На фиг. 13 представлена диаграмма отчета 1300 о сохраненной информации, описанной в отношении фиг. 5-12. Поставщик медицинских услуг может просматривать отчет 1300 для того, чтобы определять, как вычисляли схему дозирования терапевтического белка плазмы для пациента.

В дополнение к предоставлению пациенту информации о дозировании, примерный инструмент 110 можно выполнять с возможностью, в сочетании с ФК сервером 108, передавать информацию о дозировании в больничную информационную систему и/или на инфузионный насос 120. Например, возвращаясь к фиг. 1, поставщик медицинских услуг может использовать инструмент 110 на клиентском устройстве 112с для того, чтобы определять информацию о дозировании для пациента. Инструмент 110 можно выполнять с возможностью передавать информацию о дозировании на ФК сервер 108. Поставщик медицинских услуг также может идентифицировать инфузионный насос, который будет обеспечивать дозирование. В ответ на получение информации о дозировании ФК сервер 108 передает информацию о дозировании на инфузионный насос и/или в больничную информационную систему. Альтернативно, ФК сервер 108 может удерживать информацию о дозировании до тех пор, пока ее не запросит инфузионный насос. В тех случаях, когда насос точно не определен, больничная информационная система определяет, какой насос обеспечивает инфузию пациенту и инициирует передачу информации о дозе на подходящий насос.

Альтернативно, примерный инструмент 110 на клиентском устройстве 112с может передавать информацию о дозе непосредственно на инфузионный насос 120 (например, через связь ближнего поля, Bluetooth® и т.д.). Например, инструмент 110 можно выполнять с возможностью управлять клиентским устройством 112с для того, чтобы создавать сеанс связи или определять местоположение близко расположенного насоса. После установления связи с насосом 120, инструмент 110 передает информацию о дозировании для того, чтобы запрограммировать инфузионный насос.

Дополнительно или альтернативно, непосредственно пациент может использовать инструмент 110. Например, примерный инструмент 110 можно выполнять с возможностью передавать план пациенту после того, как поставщик медицинских услуг выбрал схему дозирования. Например, инструмент 110 может передавать схему или план дозирования клиентскому устройству 112 пациента, который инструктирует пациента, в каком количестве и когда вливать терапевтический белок плазмы. Схема или план дозирования показывает (и может содержать напоминания) конкретные сутки (и/или моменты времени) недели, месяца, года и т.д., в которые пациент должен принимать дозу терапевтического белка плазмы. Кроме того, инструмент 110 может быть доступен пациенту для того, чтобы позволять пациенту видеть предыдущие лечения и сравнивать, как схема дозирования изменяется на основании изменения интервала дозирования.

Вариант осуществления маркетингового инструмента В предыдущем варианте осуществления поставщик медицинских услуг использует примерный инструмент 110 для того, чтобы определять схему дозирования для введения терапевтического белка плазмы пациенту. Во втором варианте осуществления примерный инструмент 110 вместо этого можно выполнять с возможностью предоставлять обобщенную схему дозирования (например, схему дозирования для теоретического пациента), чтобы демонстрировать поставщику медицинских услуг возможности терапевтического белка плазмы в качестве части продажной или маркетинговой презентации. Например, агент по продажам может демонстрировать, как лекарственное средство терапевтический белок плазмы Advate действует по схемам дозирования раз-в-двое-суток и раз-в-трое-суток. Примерный инструмент 110 также может сравнивать, как терапевтический белок плазмы первой торговой марки работает у теоретического пациента по сравнению с терапевтическим белком плазмы второй торговой марки.

На фиг. 14-18 представлены пользовательские интерфейсы, предусмотренные инструментом 110 дозирования лекарственного средства в этом варианте осуществления маркетингового инструмента. Пользовательские интерфейсы показывают теоретические данные о пациенте, которые агент по продажам может использовать для того, чтобы демонстрировать поставщику медицинских услуг, как терапевтический белок плазмы можно прописывать на основании фармакокинетического профиля теоретического пациента, учитывая массу теоретического пациента и время полужизни. Время полужизни представляет собой время, которое необходимо, чтобы лекарственное средство достигло половины своей исходной концентрации у пациента.

В частности, примерный инструмент 110 позволяет агенту по продажам демонстрировать поставщику медицинских услуг, как терапевтический белок плазмы работает, когда дозирование осуществляют каждые двое суток по сравнению с каждыми тремя сутками для заданного теоретического пациента. Следует принимать во внимание, что пользовательские интерфейсы, представленные на фиг. 14-18, лишь представляют собой примерные варианты осуществления. В других примерах раскладка и/или функциональность пользовательских интерфейсов может изменяться на основании требований агентов по продажам.

На фиг. 14 представлена диаграмма пользовательского интерфейса 1400, который предусмотрен инструментом 110 дозирования лекарственного средства, на клиентском устройстве 112 с фиг. 1. Интер-

фейс 1400 выполнен с возможностью побуждать пользователя предоставлять текущую схему дозирования, которая точно определена для фактического пациента или теоретического пациента. В этом проиллюстрированном варианте осуществления для теоретического пациента точно определена масса 60 кг и время полужизни лекарственного средства 12 ч. Кроме того, пользователь точно определяет схему дозирования 2300 IU каждые 48 ч. Кроме того, пользователь выбирает порог прогиба (например, минимальный или более низкий порог) 1%, используя полосу 1401 прокрутки. Прогиб показан в пользовательском интерфейсе 1400 в виде линии 1402.

В ответ на предоставление параметров пациента и лекарственного средства инструмент 110 дозирования лекарственного средства использует фармакокинетическую модель (например, фармакокинетическую модель 106, описанную выше) для того, чтобы определять фармакокинетический профиль теоретического пациента. Инструмент 110 дозирования лекарственного средства использует этот профиль для того, чтобы определять схему дозирования (например, дозу и интервал). Инструмент 110 графически отображает схему дозирования в виде концентрации терапевтического белка плазмы у теоретического пациента в течение периода времени (показано в виде линии 1404). Например, показано, что в момент времени "0" теоретическому пациенту следует подавать 2300 IU лекарственного средства, что ведет к концентрации терапевтического белка плазмы 76,7% у пациента. Концентрация терапевтического белка плазмы снижается в течение следующих 48 ч на основании определяемого фармакокинетического профиля теоретического пациента.

На фиг. 15 представлен пользовательский интерфейс 1400 с фиг. 14 после того, как пользователь выбрал кнопку "2 days". Выбор этой кнопки приказывает инструменту 110 определять схему дозирования раз-в-двое-суток на основании фармакокинетического профиля теоретического пациента. Эта схема содержит дозу (например, 600 IU) и графическое отображение концентрации терапевтического белка плазмы у теоретического пациента в течение периода времени (показано в виде линии 1406). Примерный инструмент 110 определяет количество дозы для двухсуточного интервала дозирования так, что концентрация терапевтического белка плазмы не падает ниже заданного целевого прогиба 1%.

Пользовательский интерфейс 1400 на фиг. 15 также предусматривает сравнение схемы дозирования, изначально предоставляемой пользователем, и схемы дозирования, определяемой с помощью инструмента 110. В проиллюстрированном примере инструмент 110 графически указывает на то, что пользователь должен предписывать только 600 IU вместо 2300 IU каждые 48 ч. Другими словами, инструмент 110 указывает на то, что пользователь переоценил дозу, необходимую для того, чтобы концентрация терапевтического белка плазмы не падала ниже целевого прогиба 1%.

На фиг. 16 представлен пользовательский интерфейс 1400 с фиг. 14 после того, как пользователь выбрал кнопку "3 days". Выбор этой кнопки приказывает инструменту 110 определять схему дозирования раз-в-трое-суток на основании фармакокинетического профиля теоретического пациента. Эта схема содержит дозу (например, 2600 IU) и графически отображает изменяющуюся со временем концентрацию терапевтического белка плазмы у теоретического пациента (показано в виде линии 1408). Инструмент 110 определяет схему с тем, чтобы концентрация не падала ниже заданного целевого прогиба 1%.

Пользовательский интерфейс 1400 на фиг. 16 также отображает сравнение схемы дозирования, изначально предоставленной пользователем, и схемы дозирования, которую определяли с использованием инструмента 110. В проиллюстрированном примере инструмент 110 графически указывает на то, что поставщик медицинских услуг должен предписывать 2600 IU каждые 72 ч с тем, чтобы концентрация не падала ниже 1% в любой момент времени между дозами. Агент по продажам может использовать это графическое сравнение для того, чтобы показывать поставщику медицинских услуг, что доза должна быть увеличена лишь слегка относительно текущей дозы, предоставляемой каждые 48 ч, чтобы достигать той же защиты от кровотечений, при этом увеличивая количество времени между дозами. Следует принимать во внимание, что увеличение интервала дозирования создает меньшее напряжение для пациента (например, меньше поездок к поставщику медицинских услуг) и поставщика медицинских услуг (например, меньше доз для введения).

Агент по продажам использует графики, представленные на фиг. 15 и 16, чтобы графически иллюстрировать поставщику медицинских услуг, как схема дозирования изменяется для того же теоретического пациента при использовании интервала дозирования раз-в-двое-суток и интервала дозирования раз-в-трое-суток. Агент по продажам также может использовать инструмент для того, чтобы графически выделять эффекты использования интервала раз-в-трое-суток, показывая, что терапевтический белок плазмы можно вводить пациенту каждые трое суток без нарушения порога 1%. Агент по продажам параллельно может отображать интервал раз-в-трое-суток и интервал раз-в-двое-суток посредством выбора кнопки "Both", содержащейся в пользовательском интерфейсе 1400.

В дополнение к предоставлению графического отображения различий между схемами дозирования раз-в-двое-суток и раз-в-трое-суток примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства также графически показывает, как долго теоретический пациент остается незащищенным, основываясь на заданных параметрах. Например, пользовательский интерфейс 1400 на фиг. 17 показывает индикацию 1410, отображаемую посредством инструмента 110 в ответ на определение того, что изменяющаяся со временем концентрация терапевтического белка плазмы у теоретического пациента (например, линия

1404) падает ниже линии 1402 целевого прогиба. В этом варианте осуществления пользователь поднимает полосу 1401 прокрутки так, что увеличивает целевой прогиб до 13%. Примерный инструмент 110 определяет длительность времени, в течение которого концентрация терапевтического белка плазмы ниже 13%, и показывает эту длительность в индикации 1410. Примерный инструмент 110 также может определять новую схему дозирования (например, интервал и/или дозу) с тем, чтобы концентрация терапевтического белка плазмы не падала ниже целевого прогиба 13%.

На фиг. 18 представлена диаграмма пользовательского интерфейса 1800, который отображает индикацию 1802 того, как долго теоретический пациент оставался незащищенным с помощью терапевтического белка плазмы. Индикация 1802 основана на длительности времени, в течение которого концентрация терапевтического белка плазмы остается ниже целевого прогиба 13%, как определяют в сочетании с фиг. 17. Примерный инструмент 110 также предсказывает число кровотечений в год на основании длительности времени, в течение которого концентрация терапевтического белка плазмы остается ниже целевого прогиба. В проиллюстрированном примере индикация 1802 содержит график, показывающий, что теоретический пациент будет оставаться незащищенным в течение 39 ч в неделю, что может вести к 2,3 кровотечения в год. Агент по продажам может использовать информацию, представленную на фиг. 17 и 18, чтобы показывать поставщикам медицинских услуг, как схема дозирования раз-в-трое-суток снижает (или устраняет) время, в течение которого пациент не защищен эффектами терапевтического белка плазмы.

Блок-схема варианта осуществления использования примерного инструмента дозирования лекарственного средства

На фиг. 19 и 20 представлена потоковая диаграмма, которая иллюстрирует примерную процедуру 1900 для того, чтобы определять схему дозирования для пациента (или теоретического пациента), согласно примерному варианту осуществления по настоящему раскрытию. Примерную процедуру 1900 можно осуществлять с помощью, например, ФК сервера 108 и/или инструмента 110 дозирования лекарственного средства, описанного в сочетании с фиг. 1-18. Несмотря на то, что процедура 1900 описана со ссылкой на потоковую диаграмму, проиллюстрированную на фиг. 19 и 20, следует принимать во внимание, что можно использовать многие другие способы выполнения функций, связанных с процедурой 1900. Например, порядок многих блоков можно изменять, определенные блоки можно комбинировать с другими блоками и многие из описанных блоков являются необязательными.

Процедуру 1900 начинают, когда инструмент 110 дозирования лекарственного средства принимает индикацию того, что пользователь (например, поставщик медицинских услуг, агент по продажам, пациент и т.д.) желает определять схему дозирования (блок 1902). Индикация может совпадать с работой инструмента 110 дозирования лекарственного средства на клиентском устройстве 112 и/или осуществлять доступ к инструменту дозирования лекарственного средства на ФК сервере 108. В ответ на получение запроса на схему дозирования, инструмент дозирования лекарственного средства предоставляет запрос информации о пациенте (например, масса тела, пол, возраст, уровень активности и т.д.) (блок 1904). Информация о пациенте может соответствовать фактическому или теоретическому пациенту.

Примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства также предоставляет запрос на предыдущее лечение терапевтическим белком плазмы для пациента (блок 1908). В некоторых вариантах осуществления инструмент 110 дозирования лекарственного средства может осуществлять доступ к информации о предыдущем лечении из сохраненной структуры данных (например, база 116 данных). Примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства осуществляет доступ к фармакокинетической модели и уточняет ее (например, фармакокинетическая модель 106) на основании предыдущих лечений и/или образцов (блок 1910). Следует принимать во внимание, что информация о предыдущем лечении может не быть доступна или предоставлена инструменту 110 дозирования лекарственного средства. В этих вариантах осуществления инструмент 110 дозирования лекарственного средства использует фармакокинетическую модель 106 без модификации. Также следует принимать во внимание, что в этой процедуре 1900 фармакокинетическая модель 106 уже создана и предоставлена ФК серверу 108 и/или инструменту 110. В других примерах, фармакокинетическую модель 106 можно создавать из образцов 104 пациентов в любой момент во время и/или перед этапами, которые заданы в блоках с 1902 до 1910).

Примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства использует (уточненную или модифицированную) фармакокинетическую модель и информацию о пациенте для того, чтобы определять (расчетный или приблизительный) фармакокинетический профиль для пациента (блок 1912). Инструмент 110 дозирования лекарственного средства после этого предоставляет запрос на интервал дозирования и/или целевой прогиб (блок 1914). В некоторых случаях инструмент 110 дозирования может использовать целевой прогиб по умолчанию (например, 1%), когда пользователь не предоставляет или не точно определяет прогиб. Инструмент 110 дозирования лекарственного средства после этого определяет дозу терапевтического белка плазмы и оценку концентрации терапевтического белка плазмы у пациента в течение заданного периода времени (блок 1916). Инструмент 110 дозирования лекарственного средства графически предоставляет пользователю схему дозирования, которая содержит определяемое дозирование и концентрацию с течением времени (блок 1918).

После предоставления схемы дозирования инструмент 110 дозирования лекарственного средства в

проиллюстрированном варианте осуществления определяет, если пользователь выбрал другой интервал дозирования (блок 1920). Например, пользователь может выбирать просмотр интервала дозирования раз-вдвое-суток и раз-втрое-суток. Если пользователь предоставляет другой интервал, примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства возвращается к блоку 1916 и определяет новую схему дозирования на основании выбранного интервала.

Однако если пользователь не выбирает другой интервал, примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства определяет, выбрал ли пользователь другой целевой прогиб (блок 1922). Если пользователь выбирает другой прогиб, примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства определяет длительность времени, в течение которого концентрация терапевтического белка плазмы составляет меньше уровня прогиба (блок 1924). Инструмент 110 дозирования лекарственного средства после этого предоставляет пользователю графическую индикацию этой длительности (блок 1926). Инструмент 110 дозирования лекарственного средства после этого определяет, если пользователь выбирает инструмент 110 дозирования, чтобы определять схему дозирования на основании вновь предоставленного целевого прогиба (блок 1928). Если пользователь желает схему дозирования на основании нового прогиба, примерная процедура 1900 возвращается к блоку 1916 и инструмент 110 дозирования лекарственного средства определяет новую схему.

Однако, если пользователь не желает видеть новую схему дозирования, примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства предоставляет подсказку сохранить текущую схему дозирования (блок 1930). В ответ на сохранение схемы дозирования происходит завершение примерной процедуры 1900. Альтернативно, (например, как выбрано пользователем) примерная процедура 1900 возвращается к блоку 1902 для того, чтобы определять схему дозирования для другого пациента и/или схему дозирования для того же пациента для другого визита к поставщику медицинских услуг.

Примерный вариант осуществления уровня активности пациента

На фиг. 21 и 22 представлены диаграммы, которые демонстрируют примерный вариант осуществления, в котором фармакокинетический профиль для конкретного пациента корректируют на основании уровня активности. На фиг. 21 представлена структура 2100 данных, которая содержит нормальную схему дозирования в первой колонке (т.е., профилактическое (IU)), уровень активности для пациента во второй колонке и корректировка схемы дозирования в третьей колонке. Каждая строка в структуре 2100 данных соответствует суткам недели.

Расчетный или приблизительный фармакокинетический профиль и соответствующую нормальную схему дозирования определяют для конкретного пациента (например, Нем А) с использованием процедур, рассмотренных выше в сочетании с фиг. 3-13. В этом варианте осуществления примерный ФК сервер 108 с фиг. 1 выполнен с возможностью корректировать нормальную схему дозирования на основании активностей пациента. Эта корректировка компенсирует увеличение риска кровотечения в результате увеличения уровня активности, которое увеличивает потребность в поддержании уровня терапевтического белка плазмы у пациента выше более высокого порога. Как рассмотрено выше, количество или концентрация терапевтического белка плазмы у пациента зависит от метаболизма пациента.

Для того чтобы компенсировать эти временные увеличения риска, примерный ФК сервер 108 может запрашивать у пациента или поставщика медицинских услуг недельный план активностей. В других случаях ФК сервер 108 может принимать план через электронный календарь или журнал активности, который ведет пациент. В этом варианте осуществления активности классифицируют по интенсивности так, что активности с более низкой интенсивностью отделены от активностей с относительно высокими интенсивностями. Интенсивность также может быть основана на длительности активности. ФК сервер 108 может содержать структуру данных, которая связывает различные активности с соответствующим уровнем интенсивности (с корректировками, выполненными для длительности).

Примерный ФК сервер 108 использует активности и связанные интенсивности для того, чтобы корректировать нормальный фармакокинетический профиль пациента, чтобы определять модифицированный фармакокинетический профиль на основании временных периодов увеличенного риска кровотечения. ФК сервер 108 после этого сравнивает модифицированный фармакокинетический профиль для того, чтобы определять, имеет ли место период времени, в котором вычисленная концентрация терапевтического белка плазмы падает ниже целевого прогиба. Если определяют период времени, в котором концентрация падает ниже целевого прогиба, то ФК сервер 108 определяет, когда и сколько дополнительной дозы терапевтического белка плазмы следует предоставлять пациенту. В других случаях ФК сервер 108 и/или инструмент 110 может использовать фармакокинетический модель 106, который включает пациентов, у которых брали образцы, с активным образом жизни, схожим с пациентом, которого ведут.

В примере на фиг. 21 и 22 ФК сервер 108 определяет, что активность, запланированная для понедельника (например, горный велосипед), является относительно интенсивной, что увеличивает необходимость поддерживать концентрацию терапевтического белка плазмы выше уровня целевого прогиба (например, 3%). Соответственно ФК сервер 108 определяет, что дополнительная доза 1000 IU подлежит введению пациенту в понедельник с тем, чтобы концентрация терапевтического белка плазмы не падала ниже 3%.

На фиг. 22 представлен график 2200 модифицированного фармакокинетического профиля на осно-

вании временных изменений риска кровотечения, связанного с активностью. График 2200 показывает, что перед первым вторником (перед применением дополнительной дозы), концентрация терапевтического белка плазмы у пациента падает ниже 3%. График 2200 также показывает, что в понедельник, перед вторым вторником, пациенту предоставляют 1000 IU. Эта дополнительная доза вызывает поддержание концентрации терапевтического белка плазмы выше целевого прогиба 3%. Таким образом, примерный ФК сервер 108 уменьшает шанс кровотечения для относительно активных пациентов.

Вариант осуществления сравнения терапевтических белков плазмы

Примерный генератор 102 модели, ФК сервер 108 и инструмент 110 дозирования лекарственного средства описаны в сочетании с определением схемы дозирования для терапевтического белка плазмы одного конкретного типа. Однако в некоторых примерах генератор 102 модели может генерировать фармакокинетические модели для терапевтических белков плазмы множества типов или торговых марок. Это позволяет, например, пользователю (например, агенту по продажам) сравнивать, как концентрации различных терапевтических белков плазмы различаются для одного и того же пациента для одного и того же или различных интервалов дозирования.

Например, пользователь может предоставлять инструменту 110 информацию о пациенте. Информацию о пациенте встраивают с помощью инструмента 110 в первую фармакокинетическую модель для терапевтического белка плазмы первой торговой марки и вторую фармакокинетическую модель для терапевтического белка плазмы второй торговой марки. Затем пользователь может вводить в инструмент 110 предписанную схему дозирования для первого терапевтического белка плазмы и предписанную схему дозирования для второго терапевтического белка плазмы, что приказывает инструменту 110 отображать одновременно в пользовательском интерфейсе концентрацию первого терапевтического белка плазмы и второго терапевтического белка плазмы в течение периода времени для пациента. Примерный инструмент 110 также может позволять модифицировать интервалы дозирования и/или дозы (до степени, разрешенной или рекомендованной производителем терапевтического белка плазмы), чтобы показать, как изменения влияют на концентрацию.

В частности, пользователь может использовать инструмент 110 для того, чтобы показывать, что терапевтический белок плазмы первой торговой марки можно предоставлять с трехсуточными интервалами дозирования в дозе 2600 IU, при этом оставаясь выше целевого прогиба 3% между дозами. При сравнении инструмент 110 показывает, что терапевтический белок плазмы второй торговой марки следует предоставлять каждые двое суток в дозе 2000 IU, чтобы оставаться выше того же целевого прогиба 3%. В этом случае первая торговая марка терапевтического белка плазмы может представлять собой более хорошую альтернативу для введения пациенту, чтобы снизить необходимое число инфузий в неделю, при этом сохраняя пациента в безопасности от кровотечений.

Вариант осуществления лечения

Как рассмотрено выше, примерный инструмент 110 дозирования лекарственного средства и/или ФК сервер 108 определяет количество терапевтического белка плазмы (например, фактор свертывания VIII) для введения пациенту. Чтобы вводить терапевтический белок плазмы пациенту, в одном из аспектов терапевтический белок плазмы содержит один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Фразы "фармацевтически" или "фармакологически" приемлемый относится к молекулярным объектам и композициям, которые являются стабильными, ингибируют разрушение белка, такое как агрегирование и продукты расщепления, и, кроме того, не вызывают аллергических или других нежелательных реакций при введении с использованием путей, хорошо известных в данной области. "Фармацевтически приемлемые носители" включают какие-либо и все клинически применимые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и задерживающие абсорбцию средства и т.п.

Фармацевтические составы вводят перорально, топически, трансдермально, парентерально, посредством ингаляционного спрея, вагинально, ректально или посредством интракраниальной инъекции. Термин парентеральный, как используют в настоящем документе, включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интракостеральные инъекционные или инфузионные способы. Также предусмотрено введение посредством внутривенной, внутрикожной, внутримышечной, интрамаммарной, интраперитонеальной, интратекальной, ретробульбарной, внутривенной инъекции и/или хирургической имплантации в конкретном месте. В целом, композиции по существу не содержат пирогены, а также другие примеси, которые могут быть вредны для реципиента.

Одинарные или множественные введения терапевтического белка плазмы осуществляют с использованием уровней дозы и паттерна, выбираемого поставщиком медицинских услуг. Как рассмотрено, схема дозирования для терапевтического белка плазмы основана на различных характеристиках пациента, включая возраст, пол, массу тела, состояние, уровень активности, диету и т.д. Схема дозирования также может быть основана на типе заболевания, подлежащего лечению, тяжести и течения заболевания, профилактических или терапевтических целях введения терапевтического белка плазмы, предыдущей терапии, клинической истории пациента и реакции на терапевтический белок плазмы, а также по усмотрению поставщика медицинских услуг. В качестве примера, типичная доза рекомбинантного терапевтического белка плазмы фактор свертывания FVIII составляет приблизительно от 30 IU/кг до 50 IU/кг.

В одном из вариантов осуществления терапевтический белок плазмы фактор свертывания FVIII можно вводить посредством начального болюса, после чего следует непрерывная инфузия, чтобы поддерживать терапевтические уровни терапевтического белка плазмы в кровообращении. В другом варианте осуществления патентоспособное соединение можно вводить в виде однократной дозы. Средние специалисты в данной области легко оптимизируют эффективные дозы и схемы введения, как определяют с помощью надлежащей медицинской практики и клинического состояния индивидуального пациента в сочетании с результатами, предоставленными примерным инструментом 110. Частота дозирования может зависеть от фармакокинетических параметров средств и пути введения. Конечную схему дозирования определяет поставщик медицинских услуг, учитывая различные факторы, которые модифицируют действие лекарственных средств, например, конкретную активность лекарственного средства, тяжесть поражения и восприимчивость пациента, возраст, состояние, массу тела, пол и диету пациента, тяжесть какой-либо инфекции, время введения и другие клинические факторы.

Предпочтительно эффективная доза терапевтического белка плазмы составляет 15-85 IU/кг (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 или 85 IU/кг) и интервал дозирования составляет один раз каждые 1-5, 2-5, 3-5, 3-6, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 или больше суток или три раза в неделю или не больше чем три раза в неделю. Дополнительные терапевтические дозы, которые можно использовать, составляют приблизительно от 10 приблизительно до 150 IU/кг, более конкретно, приблизительно 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150 IU/кг, и более конкретно, приблизительно 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145 или 150 IU/кг. Доза должна быть достаточно высокой для того, чтобы ощутить эффективность, но не слишком высокой для того, чтобы избегать тяжелых нежелательных эффектов. Это терапевтическое окно отличается для каждого пациента, с учетом экологических и генетических факторов.

Зависимость между пациентом и переменными, связанными с лечением, включая средняя Стах, время ниже целевого прогиба и время, проведенное выше заданного порога, например, 5, 10, 20, 30 и 40% концентрации терапевтического белка плазмы у пациента, и риск кровотечения при профилактике представляют собой показатели, которые можно использовать для того, чтобы оптимизировать схему дозирования. Таким образом, создают и реализуют индивидуализированные схемы с гемостатически-эффективными негемофилическими диапазонами FVIII и с увеличенной профилактической эффективностью. В различных вариантах осуществления годовые уровни кровотечения ("ABR") снижаются по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%, например, когда придерживаются ФК-ориентированной схемы дозирования, как описано, выше, по сравнению со схемой дозирования по запросу.

Увеличение времени с концентрацией терапевтического белка плазмы ниже 1 IU/дл связано с увеличенными общими геморрагиями и гемартрозами у пациентов с тяжелой гемофилией А, которых лечат с использованием обычных профилактических схем.

Продемонстрировано, что уровни целевого прогиба при $\geq 1\%$ выше базового уровня при использовании ФК-ориентированного дозирования с 72-часовыми интервалами представляют собой эффективную стратегию лечения. Хотя целевой прогиб FVIII при $> 1\%$ выше базового уровня в целом эффективен, эта стратегия отдельно может не подходить для всех пациентов, в частности, тех, кто недавно имел эпизоды высокого ABR при терапии по запросу. Таким пациентам могут требоваться альтернативные схемы дозирования, которые содержат более высокие дозы и/или более короткие интервалы дозирования, чтобы достигать более высоких прогибов и/или более частых пиков концентрации терапевтического белка плазмы.

В одном из вариантов осуществления пациенты, использующие ФК-ориентированную схему дозирования, имеют медианный ABR, равный 2,0 (диапазон 0-17,1), что представляет 96% снижение ABR относительно терапии по запросу. Индивидуальное время полужизни терапевтического белка плазмы FVIII (медиана: 11,7 ч; диапазон: 7,3-30,7; IQR: 10,1-13,6; 5-95% перцентили: 7,7-21,4), и следовательно, доза/инфузия терапевтического белка плазмы FVIII (медиана 41,3 IU/кг), диапазон 18,9-84,9) широко варьировали в исследуемой когорте. Это делает возможным изучение роли переменных, связанных с лечением и с пациентом, отличных от прогибов терапевтического белка плазмы FVIII, при достижении низких ABR у пациентов, использующих индивидуализированные схемы.

Исследовали данные от пациентов, которым предписано ФК-ориентированное дозирование, которое давали каждые третьи сутки ($n=34$). Среднюю Стах для этих пациентов оценивали с использованием индивидуальных значений IVR для каждого пациента и их средней дозы на профилактическую инфузию. Концентрацию терапевтического белка плазмы и время, проведенное выше 5, 10, 20, 30 или 40% уровней терапевтического белка плазмы FVIII (т.е., в гемостатически эффективном негемофилическом диапазоне) у каждого пациента экстраполировали с использованием параметров из индивидуальных ФК профилей и фактических инфузионных записей. Отрицательную биномиальную многомерную регрессионную модель использовали для анализа с использованием возраста и BMI в качестве ковариат.

Оценка средней Стах находилась в диапазоне от 24,3 до 167,5% (медиана 70,9%) у пациентов с

ФК-ориентированным дозированием при использовании плана инфузии раз-в-трое-суток. Как показано на график 2300 на фиг. 23, наблюдали значимую зависимость между более низкой Стах и увеличенным риском кровотечения. На фиг. 24 представлена таблица 2400, которая предоставляет среднюю Стах и риск кровотечения. Время, проведенное выше 20% концентрации терапевтического белка плазмы FVIII (только кровотечение в суставах), время, проведенное выше 30% концентрации терапевтического белка плазмы FVIII, и время, проведенное выше а 40% концентрации терапевтического белка плазмы демонстрировало значимую зависимость с более низким ABR. На фиг. 25 представлен график 2500 процентной доли всего времени, проведенного выше 30% концентрации терапевтического белка плазмы FVIII, в зависимости от риска кровотечения. На фиг. 26 представлена таблица 2600 времени, проведенного в негемофилическом диапазоне, в зависимости от риска кровотечения.

Схожие значимые зависимости найдены для всех протестированных переменных значений концентрации терапевтического белка плазмы (например, выше 5, 10 и 20%). Однако переменные коэффициентов убывали с увеличением средних концентраций терапевтического белка плазмы в течение недели. На фиг. 27 представлена диаграмма графика 2700 средних концентраций терапевтического белка плазмы в течение недели ("AUC") по отношению к уровню кровотечений в течение года. На фиг. 28 представлена таблица 2800, которая показывает средние концентрации терапевтического белка плазмы в течение недели по отношению к риску кровотечения у пациента. Как показано на фиг. 29, все переменные средняя Стах, время выше % и недельная AUC имели строгую корреляцию.

Существенное снижение ABR во время профилактики наблюдали у каждого пациента. Однако многие пациенты с более высокими ABR при профилактике оказались имевшими больше эпизодов кровотечения во время предшествующего периода по запросу и имели более низкий % снижения ABR при профилактике, как показано на графике 3000 на фиг. 30. Эти результаты демонстрируют зависимость между более высокими значениями Стах и/или временем, проведенным в "гемостатически эффективном" негемофилическом диапазоне FVIII, и более хорошей профилактической эффективностью у пациентов с ФК-ориентированным дозированием, которое давали каждые третьи сутки. Наоборот, увеличение времени, проведенного в более низком диапазоне терапевтического белка плазмы FVIII, увеличивало риск кровотечения. Хотя целевой прогиб терапевтического белка плазмы FVIII на >1% выше базового уровня в целом эффективен, отдельно эта стратегия может не быть подходящей для всех пациентов, в частности, тех, у кого недавно имели место высокие ABR при терапии по запросу. Таким пациентам могут потребоваться альтернативные схемы дозирования, включающие более высокие дозы и/или более короткие интервалы дозирования для достижения более высоких прогибов и/или более частых пиков.

Процессор

Детализированная блочная диаграмма электрических систем примерного вычислительного устройства (например, генератор 102 модели, ФК сервер 108 и/или клиентское устройство 112) проиллюстрирована на фиг. 31. В этом примере устройства 102, 108 и/или 112 содержат основной блок 3102, который предпочтительно содержит один или несколько процессоров 3104, коммуникационно связанных с помощью шины 3106 адресов/данных с одним или несколькими устройствами 3108 памяти, другой компьютерной схемой 3110 и одной или несколькими интерфейсными схемами 3112. Процессор 3104 может представлять собой любой подходящий процессор, такой как микропроцессор из семейства микропроцессоров INTEL PENTIUM® или CORE™. Память 3108 предпочтительно включает энергозависимую память и энергонезависимую память. Предпочтительно память 3108 хранит программу программного обеспечения, которая взаимодействует с другими устройствами в окружении 100, как описано выше. Эту программу можно исполнять с помощью процессора 3104 любым подходящим образом. В примерном варианте осуществления память 3108 может представлять собой часть "облака" так, что облачные вычисления можно использовать на устройствах 102, 108 и/или 112. Память 3108 также может хранить цифровые данные, отражающие документы, файлы, программы, веб-страницы, образцы пациентов, фармакокинетические модели, фармакокинетические профили пациентов и т.д., извлеченные из устройств 102, 108 и/или 112 (или загруженные через них).

Примерные устройства 3108 памяти хранят инструкции 3123 программного обеспечения, образцы пациентов/фармакокинетические модели 3124, прикладные интерфейсы 3126, признаки пользовательского интерфейса, разрешения, протоколы, идентификационные коды, информацию о содержании, регистрационную информацию, информацию о событиях и/или конфигурации. Устройства 3108 памяти также могут хранить информацию 3128 о признаках сетевых или системных интерфейсов, разрешениях, протоколах, конфигурациях и/или предпочтениях для использования на устройствах 102, 108 и/или 112. Следует принимать во внимание, что многие другие поля данных и записи можно хранить в устройстве 3108 памяти для того, чтобы содействовать реализации способов и аппарата, описанных в настоящем документе. Кроме того, следует принимать во внимание, что подходящую структуру данных любого типа (например, структуру данных плоского файла, реляционную базу данных, древовидную структуру данных и т.д.) можно использовать для того, чтобы содействовать реализации способов и аппарата, описанных в настоящем документе.

Интерфейсную схему 3112 можно реализовать с использованием любого подходящего стандарта

интерфейсов, такого как интерфейс Ethernet и/или интерфейс Universal Serial Bus (USB). Одно или несколько устройств 3114 ввода можно соединять с интерфейсной схемой 3112 для ввода данных и команд в основной блок 3102. Например, устройство 3114 ввода может представлять собой клавиатуру, мышь, чувствительный к прикосновениям экран, трекпад, трекбол, изопоинт, датчик изображения, распознавание образов, сканер штриховых кодов, микрофон и/или система распознавания речи или голоса.

Один или несколько дисплеев, принтеров, громкоговорителей и/или других устройств 3116 вывода также можно соединять с основным блоком 3102 через интерфейсную схему 3112. Дисплей может представлять собой электронно-лучевую трубку (CRT), жидкокристаллический дисплей (LCD) или дисплей какого-либо другого типа. Дисплей генерирует визуальное отображение, генерируемое во время работы устройства 102, 108 и/или 112. Например, дисплей может предоставлять пользовательский интерфейс и может отображать одну или несколько веб-страниц, получаемых от устройства 102, 108 и/или 112. Пользовательский интерфейс может содержать запрос на человеческий ввод от пользователя устройств 102, 108 и/или 112, включая ссылки, кнопки, закладки, отмечаемые кнопки, миниатюры, текстовые поля, выпадающие окна и т. д., и может обеспечивать различные выводы в ответ на пользовательский ввод, такой как текст, статические изображения, видео, аудио и анимация.

Одно или несколько запоминающих устройств 3118 также можно соединять с основным блоком 3102 через интерфейсную схему 3112. Например, жесткий диск, CD привод, DVD привод и/или другие запоминающие устройства можно соединять с основным блоком 3102. Запоминающие устройства 3118 могут хранить данные любого типа, такие как идентификаторы, идентификационные коды, регистрационная информация, образцы пациентов, информация о пациенте, фармакокинетические модели, фармакокинетические профили пациентов, схемы лечения, статистические данные, данные о безопасности и т.д., которые можно использовать на устройствах 102, 108 и/или 112.

Вычислительное устройство 102, 108 и/или 112 также может обмениваться данными с другими сетевыми устройствами 3120 через соединение по сети 3121 (например, интернет) или беспроводной приемопередатчик 3122, соединенный с сетью 3121. Сетевые устройства 3120 могут включать один или несколько серверов, которые можно использовать для того, чтобы хранить данные определенных типов и, в частности, большие объемы данных, которые можно хранить в одном или нескольких репозиториях данных. Сервер может обрабатывать данные любого типа или управлять ими, включая базы данных, программы, файлы, библиотеки, идентификаторы, идентификационные коды, регистрационную информацию, информацию о содержании, образцы пациентов, информацию о пациенте, фармакокинетические модели, фармакокинетические профили пациентов, схемы лечения, статистические данные, данные о безопасности и т.д. Сервер может хранить и исполнять различные приложения, относящиеся к приему, передаче, обработке и хранению больших объемов данных. Следует принимать во внимание, что различные конфигурации одного или нескольких серверов можно использовать для того, чтобы поддерживать, эксплуатировать или вводить в действие устройства 102, 108 и/или 112 окружения 100. Например, различные объекты, в том числе операторы ФК сервера 108, большие системы, пациенты, производители лекарственных средств, поставщики услуг и т.д., могут приводить в действие серверы. Также определенные данные можно хранить на одном из устройств 102, 108 и/или 112, которые также хранят на сервере, временно или постоянно, например в памяти 3108 или запоминающем устройстве 3118. Сетевое соединение может относиться к сетевому соединению любого типа, такому как соединение Ethernet, цифровая абонентская линия (DSL), телефонная линия, коаксиальный кабель, беспроводное соединение и т.д.

Доступом к устройствам 102, 108 и/или 112 можно управлять с помощью подходящего программного обеспечения безопасности или мер безопасности. Индивидуальный клиентский или потребительский доступ третьей стороны можно определять посредством устройства 102, 108 и/или 112 и ограничивать определенными данными и/или действиями. Соответственно пользователи окружения 100 могут быть обязаны проходить регистрацию с использованием одного или нескольких вычислительных устройств 102, 108 и/или 112.

Заключение

Следует принимать во внимание, что все раскрытые способы и процедуры, описанные в настоящем документе, можно реализовать с использованием одной или нескольких компьютерных программ или компонентов. Эти компоненты можно предоставлять в виде ряда компьютерных инструкций в какой-либо стандартной машиночитаемой среде, включая RAM, ROM, флэш-память, магнитные или оптические диски, оптическую память или другие запоминающие среды. Инструкции можно выполнять с возможностью исполнения с помощью процессора, который при исполнении ряда компьютерных инструкций выполняет или содействует выполнению всех или части раскрытых способов и процедур.

Следует понимать, что различные изменения и модификации в примерных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, будут видны специалистам в данной области. Такие изменения и модификации можно выполнять, не отступая от сущности и объема данного объекта изобретения и без уменьшения его предполагаемых преимуществ. Следовательно, подразумевают, что приложенная формула изобретения покрывает такие изменения и модификации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предоставления схемы дозирования терапевтического белка плазмы, который включает определение посредством процессора расчетного фармакокинетического профиля пациента с использованием байесовской модели фармакокинетических профилей пациентов, у которых брали образцы, расчетный фармакокинетический профиль основан по меньшей мере на одном из массы тела или возраста пациента;

определение посредством процессора первой схемы дозирования для первого заданного интервала дозирования, которая содержит (i) первую дозу и (ii) первый уровень терапевтического белка плазмы у пациента, меняющийся со временем, на основе по меньшей мере расчетного фармакокинетического профиля;

определение посредством процессора второй схемы дозирования для второго заданного интервала дозирования, которая содержит (i) вторую дозу и (ii) второй уровень терапевтического белка плазмы у пациента, меняющийся со временем, на основе по меньшей мере расчетного фармакокинетического профиля; и в ответ на прием, изменение по меньшей мере одного из минимального порога концентрации, интервала дозирования терапевтического белка плазмы; причем вторая схема дозирования отличается от первой схемы дозирования; и

определение посредством процессора для каждой из первой схемы дозирования и второй схемы дозирования количества времени, когда расчетный уровень терапевтического белка плазмы выше первой заданной концентрации для идентификации количества времени, когда пациент полностью защищен или ниже заданной концентрации для идентификации количества времени, когда пациент может оставаться без защиты и подвержен кровотечениям, причем первая заданная концентрация выше, чем вторая заданная концентрация, и

отображение первой схемы дозирования и второй схемы дозирования на клиентском устройстве так, что первую схему дозирования отображают в сочетании со второй схемой дозирования.

2. Способ по п.1, который дополнительно включает корректировку посредством процессора расчетного фармакокинетического профиля пациента по предыдущему лечению пациента.

3. Способ по п.1, в котором второй заданный интервал дозирования длиннее, чем первый заданный интервал дозирования.

4. Способ по п.1, в котором первый заданный интервал дозирования составляет 48 ч и второй заданный интервал дозирования составляет 72 ч.

5. Способ по п.1, в котором первую дозу определяют так, что первый уровень терапевтического белка плазмы у пациента не падает ниже минимального порогового уровня.

6. Способ по п.5, в котором минимальный пороговый уровень составляет меньше чем 20%.

7. Способ по п.1, в котором первый уровень терапевтического белка плазмы у пациента основан по меньшей мере на одном из минимального порогового уровня, первой дозы или первого заданного интервала дозирования, и второй уровень терапевтического белка плазмы у пациента основан по меньшей мере на одном из минимального порогового уровня, второй дозы или второго заданного интервала дозирования.

8. Способ по п.1, в котором байесовская модель содержит двухблочную модель, которая имеет первый блок, соответствующий времени для того, чтобы метаболизировать терапевтический белок плазмы, и второй блок, соответствующий дозе для достижения определенного количества терапевтического белка плазмы у пациента.

9. Аппарат для предоставления схемы дозирования терапевтического белка плазмы клиентскому устройству, причем аппарат содержит

генератор модели, выполненный с возможностью создавать байесовскую модель фармакокинетических профилей пациентов, у которых брали образцы, байесовская модель содержит (i) клиренс терапевтического белка плазмы и (ii) зависимость объема распределения для терапевтического белка плазмы на основании по меньшей мере одного из возраста или массы тела пациента; и

фармакокинетический сервер, выполненный с возможностью определять приблизительный фармакокинетический профиль пациента на основании байесовской модели и по меньшей мере одного из возраста пациента или массы пациента;

определять первую схему дозирования терапевтического белка плазмы, которая содержит дозу и уровень терапевтического белка плазмы, меняющийся со временем, на основании приблизительного фармакокинетического профиля пациента;

определять посредством процессора для каждой из первой схемы дозирования и второй схемы дозирования количество времени, когда расчетный уровень терапевтического белка плазмы выше первой заданной концентрации для идентификации количества времени, когда пациент полностью защищен или ниже заданной концентрации для идентификации количества времени, когда пациент может оставаться без защиты и подвержен кровотечениям, причем первая заданная концентрация выше, чем вторая заданная концентрация, и

модифицировать первую схему дозирования терапевтического белка плазмы в ответ на получение

интервала дозирования для применения дозы к пациенту для определения второй схемы дозирования, причем вторая схема дозирования отличается от первой схемы дозирования терапевтического белка плазмы; и

передавать модифицированную схему дозирования терапевтического белка плазмы клиентскому устройству.

10. Аппарат по п.9, в котором интервал дозирования представляет собой двухсуточный интервал дозирования и в котором фармакокинетический сервер выполнен с возможностью дополнительно модифицировать схему дозирования терапевтического белка плазмы в ответ на получение трехсуточного интервала дозирования вместо двухсуточного интервала дозирования.

11. Аппарат по п.9, в котором фармакокинетический сервер выполнен с возможностью передавать инструмент дозирования лекарственного средства клиентскому устройству, инструмент дозирования лекарственного средства выполнен с возможностью определять схему дозирования терапевтического белка плазмы и модифицированную схему дозирования терапевтического белка плазмы.

12. Аппарат по п.9, в котором фармакокинетический сервер дополнительно выполнен с возможностью модифицировать схему дозирования терапевтического белка плазмы на основании суточной активности пациента.

13. Аппарат по п.9, в котором фармакокинетический сервер дополнительно выполнен с возможностью передавать модифицированную схему дозирования терапевтического белка плазмы на инфузионный насос для введения терапевтического белка плазмы пациенту.

14. Аппарат по п.9, в котором приблизительный фармакокинетический профиль представляет собой первый приблизительный фармакокинетический профиль, который определен для первого лечения пациента терапевтическим белком плазмы, и в котором фармакокинетический сервер дополнительно выполнен с возможностью определять второй приблизительный фармакокинетический профиль для пациента для второго лечения пациента терапевтическим белком плазмы на основании модифицированной схемы дозирования терапевтического белка плазмы.

15. Аппарат по п.9, в котором зависимость объема распределения для терапевтического белка плазмы представляет собой зависимость для по меньшей мере одного фактора свертывания VIII и модифицированных форм фактора свертывания VIII.

16. Машиночитаемое устройство, которое имеет инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью при исполнении предписывать машине по меньшей мере

подсказывать пользователю вводить по меньшей мере одно из массы или возраста пациента;

использовать байесовскую модель фармакокинетических профилей пациентов, у которых брали образцы, чтобы определять приблизительный фармакокинетический профиль пациента на основании байесовской модели и по меньшей мере одного из введенной массы или возраста пациента, байесовская модель содержит (i) клиренс терапевтического белка плазмы и (ii) зависимость объема распределения для терапевтического белка плазмы на основании по меньшей мере одного из введенной массы или возраста пациента;

определять первую схему дозирования для пациента на основании приблизительного фармакокинетического профиля пациента, причем первая схема дозирования содержит дозу и интервал доз;

определять количество времени, когда расчетный уровень терапевтического белка плазмы выше первой заданной концентрации для идентификации количества времени, когда пациент полностью защищен или ниже заданной концентрации для идентификации количества времени, когда пациент может оставаться без защиты и подвержен кровотечениям, причем первая заданная концентрация выше, чем вторая заданная концентрация, и

модифицировать первую схему дозирования в ответ на получение другого интервала дозирования для применения дозы к пациенту для определения второй схемы дозирования, причем вторая схема дозирования отличается от первой схемы дозирования; и

делать возможным отображение схемы дозирования и изменяющегося со временем уровня терапевтического белка плазмы на основании схемы дозирования пользователю.

17. Машиночитаемое устройство по п.16, которое дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью при исполнении предписывать машине

определять первую схему дозирования для двухсуточного интервала дозирования;

определять вторую схему дозирования для трехсуточного интервала дозирования и

делать возможным отображение первой схемы дозирования в сочетании со второй схемой дозирования.

18. Машиночитаемое устройство по п.16, которое дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью при исполнении предписывать машине отображать графическое представление изменяющегося со временем количества терапевтического белка плазмы у пациента, включая по меньшей мере одну индикацию дозы терапевтического белка плазмы, предоставляемого пациенту.

19. Машиночитаемое устройство по п.16, которое дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью при исполнении предписывать машине отображать графиче-

ский признак, который позволяет пользователю изменять по меньшей мере одно из:

- (i) минимальный порог концентрации;
- (ii) интервал доз или
- (iii) дозы терапевтического белка плазмы.

20. Машиночитаемое устройство по п.19, которое дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью при исполнении предписывать машине модифицировать схему дозирования в ответ на получение изменения любого одного из пунктов (i), (ii) или (iii).

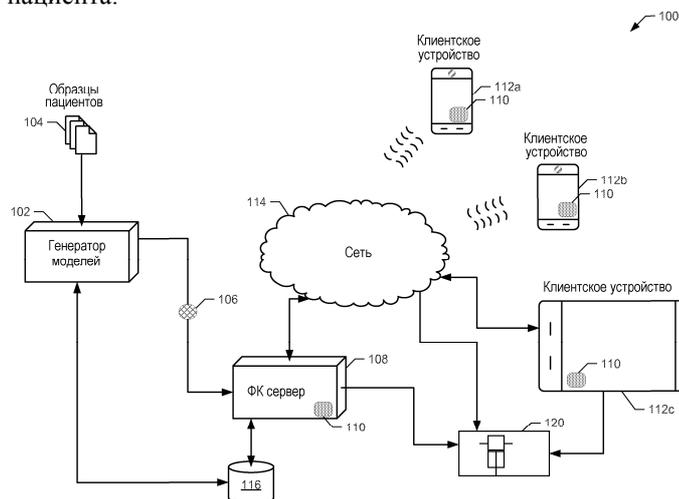
21. Машиночитаемое устройство по п.20, которое дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью при исполнении предписывать машине отображать графическое представление изменения количества терапевтического белка плазмы у пациента с течением времени на основании изменения любого одного из пунктов (i), (ii) или (iii).

22. Машиночитаемое устройство по п.20, которое дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью при исполнении предписывать машине принимать минимальный порог концентрации и отображать количество времени, когда уровень терапевтического белка плазмы ниже минимального порога концентрации.

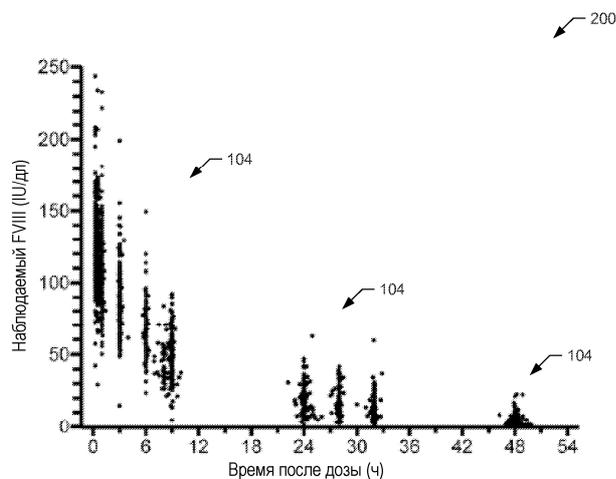
23. Машиночитаемое устройство по п.16, которое дополнительно содержит инструкции, хранимые в нем, которые выполнены с возможностью при исполнении предписывать машине

получать лабораторные данные измерений крови пациента, содержащие концентрацию терапевтического белка плазмы у пациента после определенного времени, когда терапевтический белок плазмы вводили пациенту; и

модифицировать приблизительный фармакокинетический профиль на основании лабораторных данных измерений крови пациента.



Фиг. 1



Фиг. 2

300

Login

First Name *

Last Name *

Speciality *

Hospital Name

Address *

City *

State *

Zip Code *

Country *

Email *

Repeat Email *

Day Time Phone

Mobile Number

Fax Number

How did you hear about us?

DEA Number *

I confirm that my DEA Number may be used to verify my identity and I am a registered Healthcare Professional *

Фиг. 3

400

My Patients

New Patient

Filters

- Active
- Inactive

1234 JoDo1234, 3 visits, last visit on 01-08-2012	Deactivate <input type="button" value="X"/>	Open or Save PDF <input type="button" value="PDF"/>	<input type="button" value="Details"/>
1235 Do1234, 5 visits, last visit on 08-08-2012	<input type="button" value="Deactivate"/>	<input type="button" value="PDF"/>	<input type="button" value="Details"/>
1236 GoDo1234, 5 visits, last visit on 08-08-2012	<input type="button" value="Deactivate"/>	<input type="button" value="PDF"/>	<input type="button" value="Details"/>
1237 DeDo1234, 5 visits, last visit on 08-08-2012	<input type="button" value="Deactivate"/>	<input type="button" value="PDF"/>	<input type="button" value="Details"/>
1238 To1234, 5 visits, last visit on 08-08-2012	<input type="button" value="Deactivate"/>	<input type="button" value="PDF"/>	<input type="button" value="Details"/>

Patient Details

Фиг. 4

500

Visit# A123-004 for Patient JoDo1234 with ID# 1234

General Patient Information

Patient Name *

Wash Out

Dose for PK Infusion IU / Kg

Body Weight * Kg

Pre-Infusion Levels IU / Kg

Date of PK, FVIII Infusion

Please enter a correct Patient Weight in Kg

Birth Date *

Age: 0 year 0 month

Patient History

Calculation

Dosage

Visit History

Фиг. 5

↖ 600

SAMPLES

Washout: Pre-infusion FVIII level (IU/dL):

PK Assessment	Sample	Last Edit	Collection Date & Time	Hours After	FVIII Level (IU/dL)	Assay Type		
1	1	08-May-2014 01:47	08-May-2014 19:00	6:00	5.70	One-Stage	<input type="button" value="Included"/>	<input type="button" value="Excluded"/>
1	2	08-May-2014 01:47	07-May-2014 19:00	24:00	15.0	One-Stage	<input type="button" value="Included"/>	<input type="button" value="Excluded"/>
1	3	08-May-2014 01:47	07-May-2014 18:00	30:00	10.0	One-Stage	<input type="button" value="Included"/>	<input type="button" value="Excluded"/>

Reminder: PK profiles should only be generated using the same assay type.

Bayesian Estimate	
Clearance (L/hr/kg)	0.238
Volume in steady state (dL/kg)	8.5
FVIII half-life (hours)	11.8
Time to 1% above baseline (hours)	70.0

Фиг. 6

↖ 700

General Patient Information

Patient History

Calculation

Visit#	Sample#	Collection Date/Time	Observed IU/dL	Theoretical IU/dL	Adjusted IU/dL	
A123-001	01	20-12-2011 8:00am	5	4.86	4.66	<input type="button" value="ON"/>
A123-002	01	01-08-2012 8:00am	5	4.86	4.66	<input type="button" value="ON"/>
A123-002	02	05-08-2012 8:00am	5	4.83	4.50	<input type="button" value="ON"/>

	Theoretical	Adjusted	Offset
Clearance (L/hr)			
vdBeta			
CMax / Peak (IU/dL)			
FVIII half-life (hours)			
Time to 1% (hours)			

Dosage

Visit History

Фиг. 7

↖ 700

General Patient Information

Patient History

Calculation

Visit#	Sample#	Collection Date/Time	Observed IU/dL	Theoretical IU/dL	Adjusted IU/dL	
A123-001	01	20-12-2011 8:00am	5	4.86	4.66	<input type="button" value="ON"/>
A123-002	01	01-08-2012 8:00am	5	4.86	4.66	<input type="button" value="ON"/>
A123-002	02	05-08-2012 8:00am	5	4.83	4.50	<input type="button" value="OFF"/>
A123-004	01	01-04-2012 8:00am	10	9.86	9.66	<input type="button" value="ON"/>

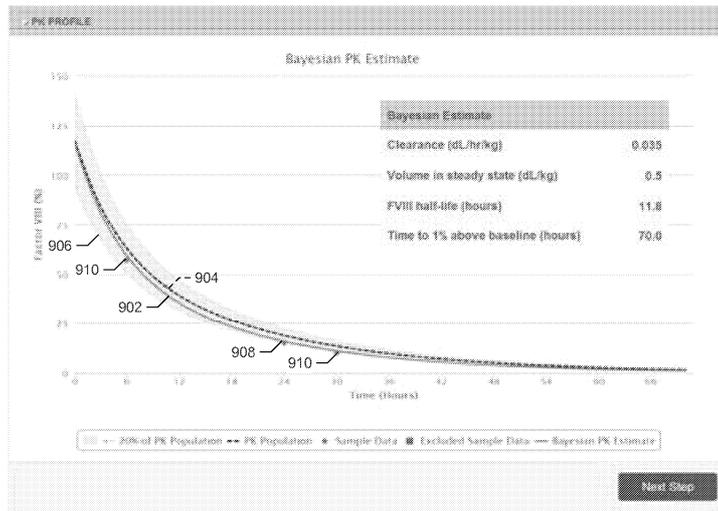
	Theoretical	Adjusted	Offset
Clearance (L/hr)	0.68	0.67	0.01
vdBeta	11.86	11.86	0
CMax / Peak (IU/dL)	20.65	16.86	3.79
FVIII half-life (hours)	12.07	12.18	-0.11
Time to 1% (hours)	1.93	1.82	0.11

Dosage

Visit History

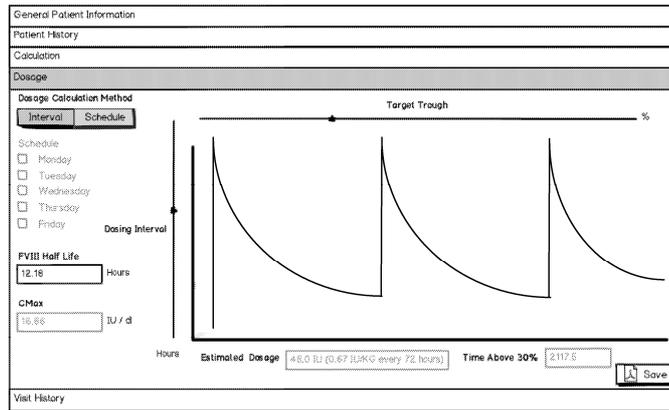
Фиг. 8

900



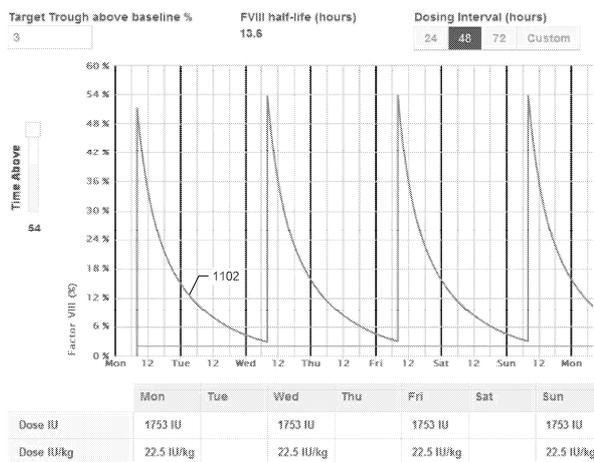
Фиг. 9

1000

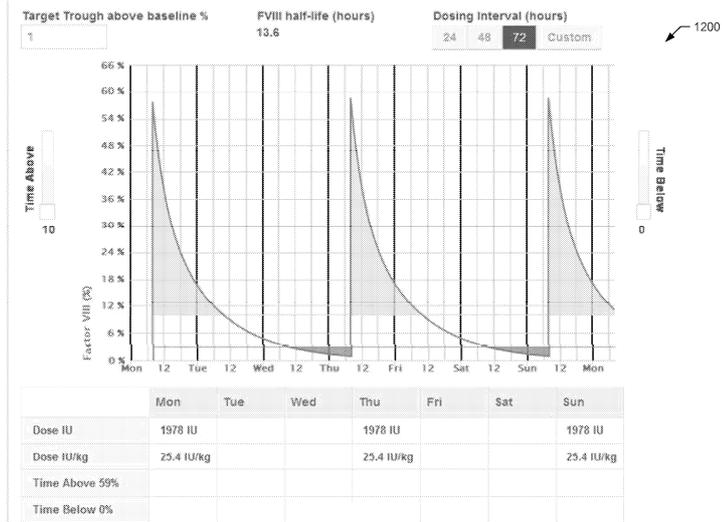


Фиг. 10

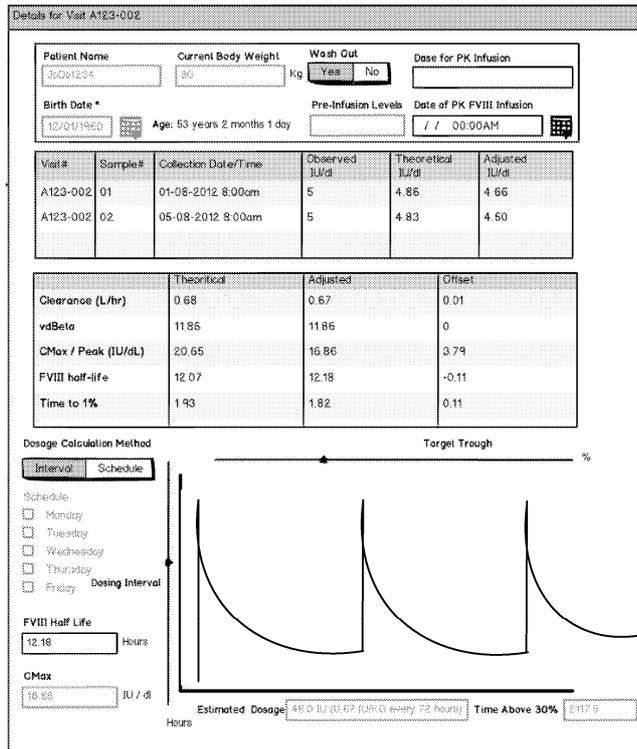
1100



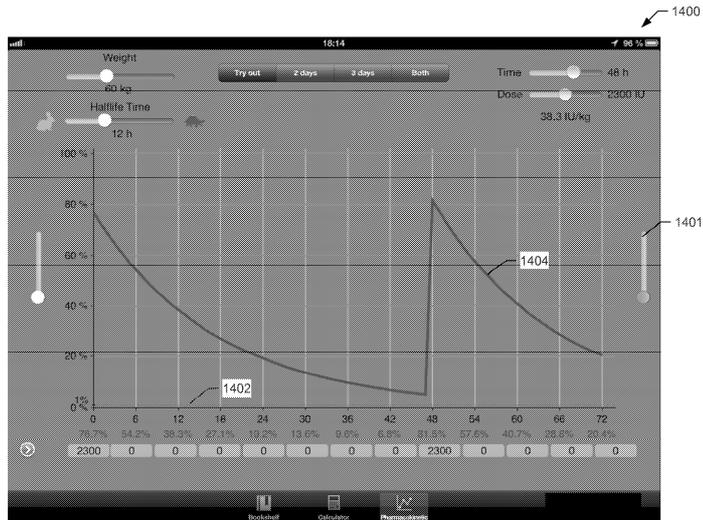
Фиг. 11



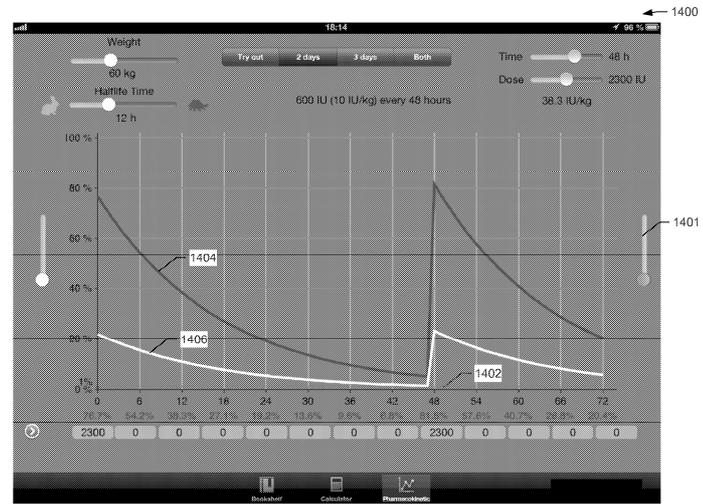
Фиг. 12



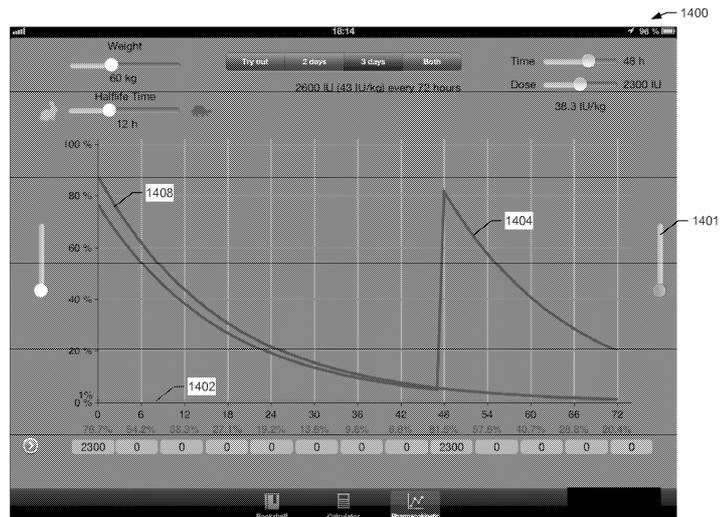
Фиг. 13



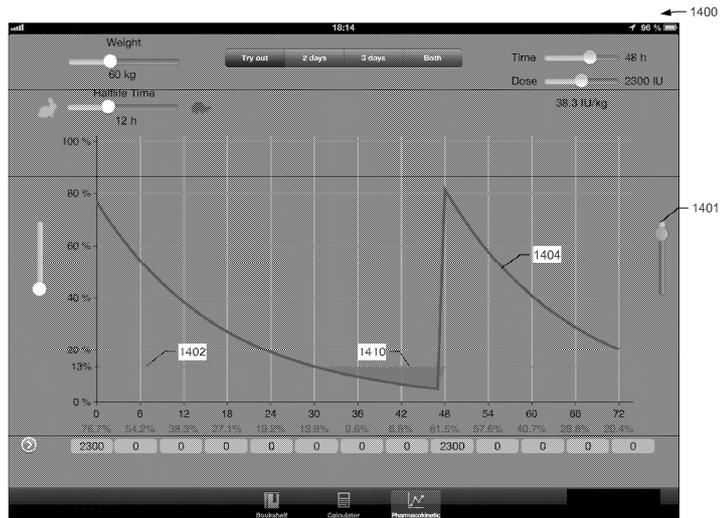
Фиг. 14



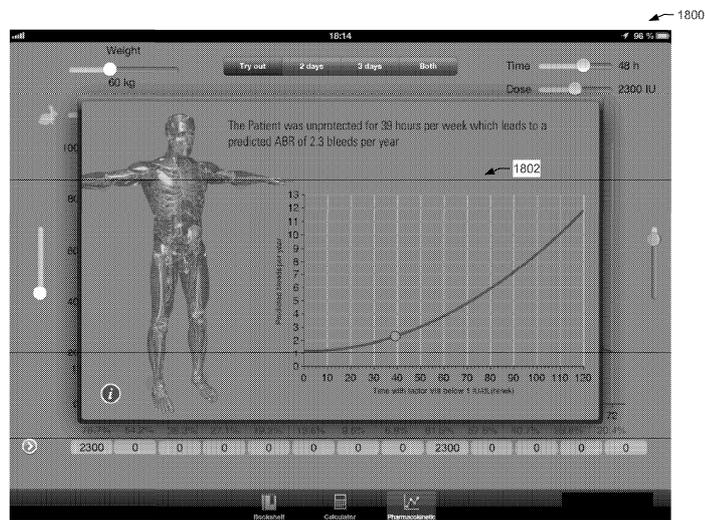
Фиг. 15



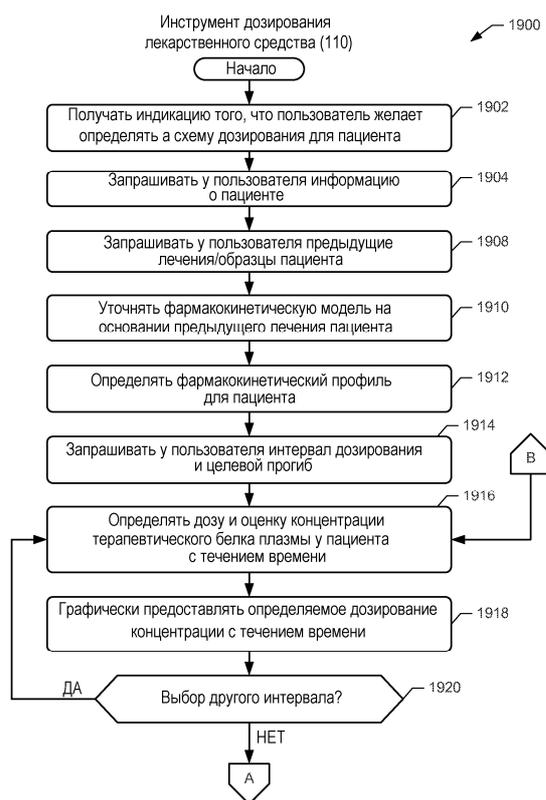
Фиг. 16



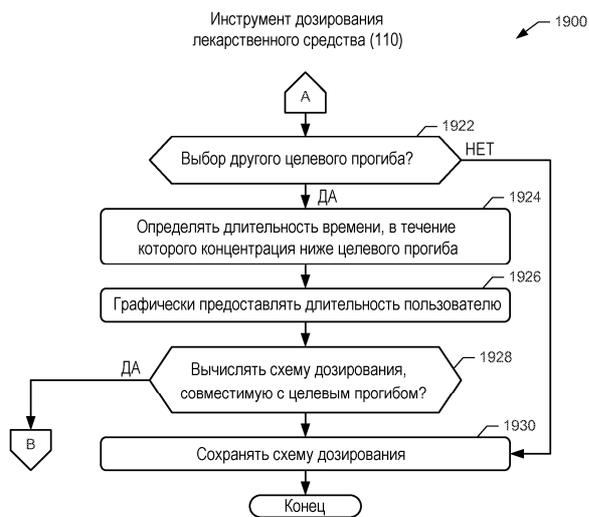
Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20



ФК-подогнанная профилактическая схема

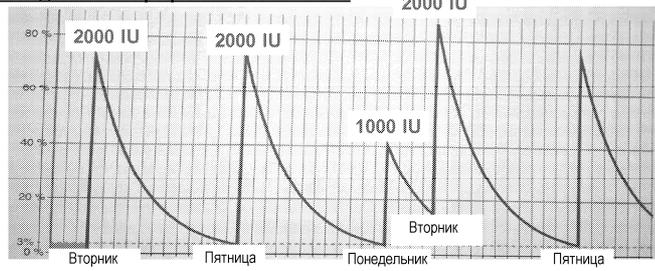
	Профилактика (IU)	Спортивная программа	Дополнительная инъекция для спортивных активностей
Понедельник		Горный велосипед	1000 IU
Вторник	2000	Тренировка по альпинизму	
Среда		Йога	
Четверг		Бег (30 мин)	
Пятница	2000	Софтбол	
Суббота		Йога	
Воскресенье		Бег (30 мин)	

Легенда. Зеленый: сохранить, желтый: спортивные активности с низким риском кровотечения; красный: спорт только с предохранением дополнительной инъекцией

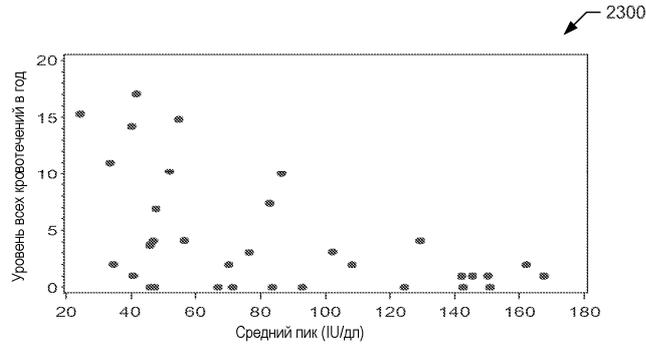
Фиг. 21



ФК-подогнанная профилактическая схема



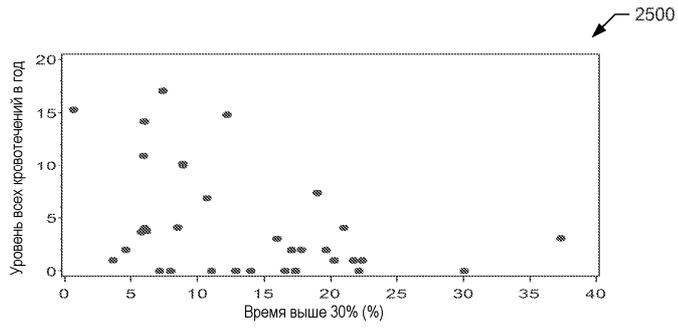
Фиг. 22



Фиг. 23

Средний пик (IU/дл)	Все кровотечения		Кровотечения в суставах	
	Кэфф.	P-значение	Кэфф.	P-значение
	-0.0174	0.0004	-0.0164	0.0013

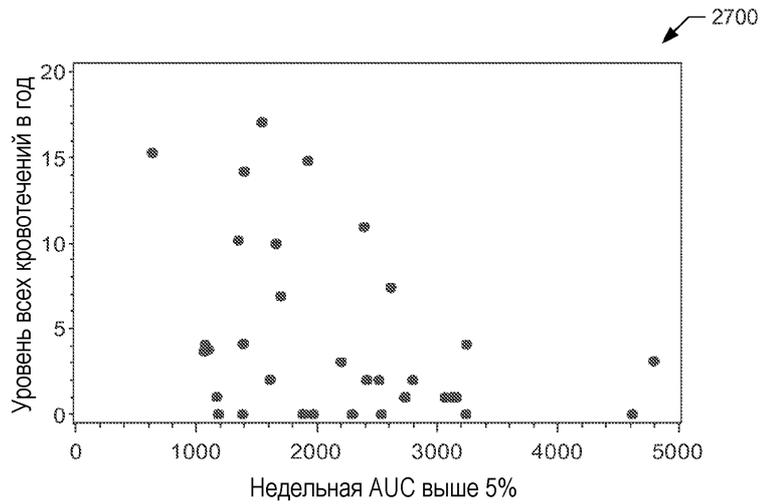
Фиг. 24



Фиг. 25

	Все кровотечения		Кровотечения в суставах	
	Козфф.	P-значение	Козфф.	P-значение
Времени проведено >10%		NS		NS
Времени проведено >20%		NS	-0.0578	S
Времени проведено >30%	-0.0786	S	-0.0832	S
Времени проведено >40%	-0.0911	S	-0.0951	S

Фиг. 26



Фиг. 27

	Все кровотечения		Кровотечения в суставах	
	Козфф.	P-значение	Козфф.	P-значение
Log ₁₀ (недельная AUC>5%)	-3.1307	S	-3.0986	S
Log ₁₀ (недельная AUC>10%)	-2.6189	S	-2.5856	S
Log ₁₀ (недельная AUC>20%)	-1.9920	S	-1.9474	S

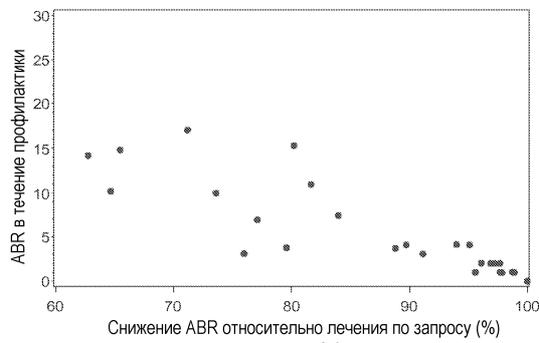
Фиг. 28

2900

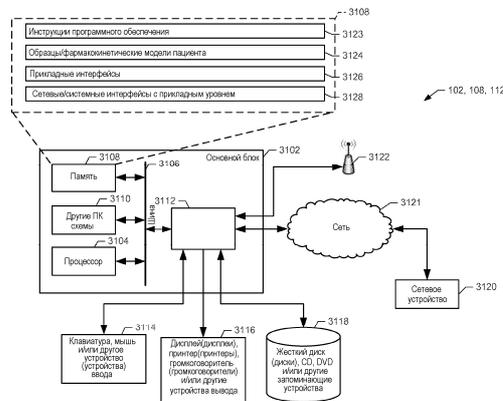
Переменная	Время>5%	AUC>5%	
	Время>10%	AUC>10%	
Средняя Стах	0.15 (ns)	0.82 (s)	
	0.43 (ns)	0.82 (s)	
	0.65 (s)	0.87 (s)	
Время>5%		0.60 (s)	
	Время>10%		0.81 (s)
		Время>20%	

Фиг. 29

3000



Фиг. 30



Фиг. 31