



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110391028 A

(43)申请公布日 2019.10.29

(21)申请号 201910480856.6

(22)申请日 2011.08.15

(30)优先权数据

61/401,503 2010.08.13 US

(62)分案原申请数据

201180049177.5 2011.08.15

(71)申请人 智能医学公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 丹尼尔·L·克拉夫特

(72)发明人 丹尼尔·L·克拉夫特

(74)专利代理机构 北京德崇智捷知识产权代理

有限公司 11467

代理人 金星

(51)Int.Cl.

G16H 70/40(2018.01)

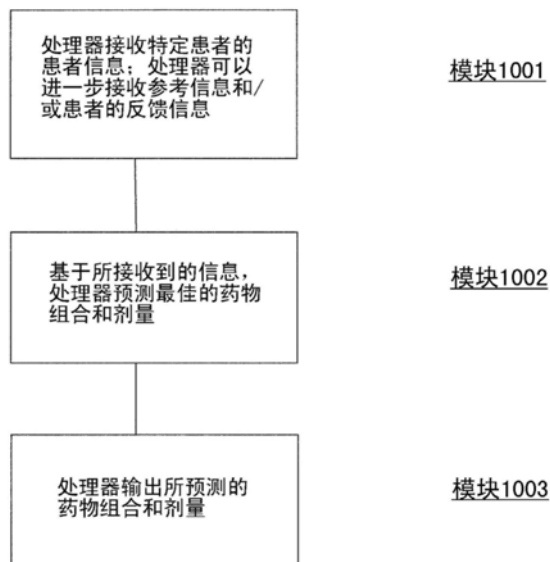
权利要求书3页 说明书20页 附图8页

(54)发明名称

用于生产个性化定制药物产品的系统和方法

(57)摘要

一种用于为特定患者的确定最佳组合药物产品的系统和方法,其包括接收患者信息并基于所接收到的信息来确定最佳组合药物产品的处理器。一种能够基于所接收到的患者信息,来提供关于预测的事件、病变和随后的缓解病情、治疗或者干预病情的指南的系统。一种药物生产设备,其包含多个药物容器,每个药物容器都连接到药物分配通道。一种控制器,其控制通过每条通道的药物分配,且从所分配的药物生产组合药物产品。一种组合药物产品,其包括多个第一药物的分离单元,和多个第二药物的分离单元。一种透皮贴剂,其包括多个药物隔室,每个药物隔室包含一定量的药物产品,和用于控制从每个隔室中释放的药物的控制器。一种反馈环元件,其能够进行迭代来优化个性化剂量。



CN 110391028 A

1. 一种用于为人类或非人类患者生产个性化药物产品的系统,其包括:

计算机处理器,其配置为接收与患者相关的信息,并基于所接收到的患者信息为所述患者预测最佳的药物选择和/或组合药物产品的给药量和剂量,所述组合药物产品包括第一药物的多个分离单元和第二药物的多个分离单元;和

药物生产设备,其与所述处理器进行通信,用于基于所述预测的最佳药物选择、组合药物产品和剂量来生产个性化药物产品,其中所述药物生产设备包括:

多个药物容器,每个药物容器配置为容纳一定量的微片剂形式的药物,每个微片剂含有特定药物的相同大小的剂量,形成每个微片剂,以使得不同的药物很接近;

多个药物分配器,每个所述药物分配器耦合到所述药物容器中的一个;

提供第一空可消化的开口胶囊半壳体和第二空可消化的开口胶囊半壳体;

控制器,配置为控制所选择的药物的所述微片剂的选择的量通过共用的斜槽分配到第一可消化的开口胶囊半壳体中,或控制输送机移动第一可消化的开口胶囊半壳体通过所述药物分配器,以控制所选择的药物的所述微片剂的选择的量分配到第一可消化的开口胶囊半壳体中;和

胶囊封闭器,用于在所选择的药物的确定量分配到第一可消化的开口胶囊半壳体中后,通过应用第二可消化的半壳体封闭所述第一可消化的开口胶囊半壳体,

其中所述组合药物产品包括第一药物的第一微片剂和第二药物的第二微片剂在封闭的一体化的可消化胶囊包装中,从所选择的分配的药物为患者定制,其中第二药物与第一药物不同。

2. 如权利要求1所述的系统,其中所述患者信息包括选自由(1)下列信息组成的组中的至少一种信息:体重;年龄;性别;BSA;体重指数;无脂肪体重、体脂肪百分数、新陈代谢;肾功能;肝酶;蛋白质组学/生物标志物、血液化学、药代动力学;疾病的风险因素;部分基因组或全基因组SNP筛选数据;全基因组或部分基因组分析;维生素缺乏;维生素水平和微量元素水平;饮食;对环境、毒素或其它物质的过敏史;患者的病史;诊断信息;锻炼活动;睡眠活动;组织表达谱;激素循环、生物标志物信息;放射性信息/图像信息,人口统计学信息;每月生理周期;地理定位、社交网络,消费信息、习惯、生理数据、脑电图记录、行为史、地理史,对毒素及其他环境因素的暴露或潜在暴露,包括对放射线的暴露,依从史和通过身体测量设备进行的个性化测试,和(2)由以下组成的组中的至少一种获得的信息:当前的药物治疗情况;其它药物/补充剂;之前对一种或多种药物的副作用史;药物基因学分析和/或药物基因组谱;药物-药物间相互作用信息;药物-饮食间相互作用信息;药物过敏症和/或药物敏感。

3. 如权利要求2所述的系统,其中所述生物标志物信息包括从下列来源组成的组中的至少一种获得的信息:患者的血液、尿液、汗液、唾液、身体组织、活组织检查或体液,和/或其中所述处理器进一步接收参考信息,并基于所接收到的患者信息和参考信息,为所述患者预测最佳的药物选择、组合药物产品和剂量。

4. 如权利要求1所述的系统,进一步包括外部测量设备,所述外部测量设备配置为测量患者信息的至少一种要素,并将所述测得的患者信息的要素传递到所述处理器上,和/或数据库,其配置为储存多种类别的信息,所述信息将患者信息与不同药物的最佳剂量相关联,所述处理器通过比较所接收到的患者信息和储存在数据库中的信息,来为所述患者预测最佳的药物选择、组合药物产品和剂量。

5. 如权利要求1所述的系统,其中所述预测的最佳药物选择、组合药物产品和剂量被输出到显示器上,或被传输到患者的电子病历和/或药房中。

6. 如权利要求1所述的系统,其中所述处理器配置为与所述药物生产设备通过无线网络通信。

7. 如权利要求1所述的系统,其中所述处理器进一步接收患者反馈信息,并基于所接收到的患者信息和患者反馈信息,来为所述患者预测最佳的药物选择、组合药物产品和剂量。

8. 如权利要求1所述的系统,其中基于从处理器接受到的关于预测的最佳药物选择、组合药物产品和剂量的信息,来生产所述组合药物产品。

9. 如权利要求1所述的系统,其中所述第一空可消化的开口胶囊半壳体为多隔室胶囊。

10. 如权利要求1所述的系统,还包括标签设备,用于在个体药物产品上打印识别标记。

11. 如权利要求1所述的系统,其中所述微片剂具有颜色或图案。

12. 一种用于为人类或非人类患者生产个性化药物产品的方法,其包括:

通过处理器接收与所述患者相关的信息;

基于所述接收到的患者信息,通过处理器为个体患者预测最佳药物选择和/或组合药物产品的给药量和剂量,所述组合药物产品包括第一药物的多个分离单元和第二药物的多个分离单元;

将为特定患者预测的最佳药物选择、组合药物产品和剂量输出到药物生产设备,所述药物生产设备包括:

多个药物容器,每个药物容器配置为容纳一定量的微片剂形式的药物,每个微片剂含有特定药物的相同大小的剂量,形成每个微片剂,以使得不同的药物很接近;

多个药物分配器,每个所述药物分配器耦合到所述药物容器中的一个;

提供第一空可消化的开口胶囊半壳体和第二空可消化的开口胶囊半壳体;

控制器,配置为控制通过每个药物分配器将所选择的药物的所述微片剂的选择的量,通过共用的斜槽分配到第一可消化的开口胶囊半壳体中,或控制输送机移动第一可消化的开口胶囊半壳体通过所述药物分配器,以控制所选择的药物的所述微片剂的选择的量分配到第一可消化的开口胶囊半壳体中;和

胶囊封闭器,用于在所选择的药物的确定量分配到第一可消化的开口胶囊半壳体中后,通过应用第二可消化的胶囊半壳体封闭所述第一可消化的开口胶囊半壳体,

通过控制器分配控制量的所选择的药物到第一空可消化的半胶囊中,所选择的药物包括至少第一药物的第一微片剂和第二药物的第二微片剂,其中第二药物与第一药物不同,和

通过应用第二可消化的胶囊半壳体封闭所述第一胶囊半壳体以产生封闭的一体化可消化的胶囊包装,所述胶囊包装包括为个体患者定制的组合药物产品。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述患者信息包括选自(1)下列信息组成的组中的至少一种信息:体重;年龄;性别;BSA;体重指数;无脂肪体重、体脂肪百分数、新陈代谢;肾功能;肝酶;蛋白质组学/生物标志物、血液化学、药代动力学;疾病的风险因素;部分基因组或全基因组SNP筛选数据;全基因组或部分基因组分析;维生素缺乏;维生素水平和微量元素水平;饮食;对环境、毒素或其它物质的过敏史;患者的病史;诊断信息;锻炼活动;睡眠活动;组织表达谱;激素循环、生物标志物信息;放射性信息/图像信息,人口统计学信息;每

月生理周期;地理定位、社交网络,消费信息、习惯、生理数据、脑电图记录、行为史、地理史,对毒素及其他环境因素的暴露或潜在暴露,包括对放射线的暴露,依从史和通过身体测量设备进行的个性化测试,和(2)由以下组成的组中的至少一种获得的信息:当前的药物治疗情况;其它药物/补充剂;之前对一种或多种药物的副作用史;药物基因学分析和/或药物基因组谱;药物-药物间相互作用信息;药物-饮食间相互作用信息;药物过敏症和/或药物敏感。

14. 如权利要求13所述的方法,其中所述生物标志物信息包括从下列来源组成的组中的至少一种获得的信息:患者的血液、尿液、汗液、唾液、身体组织、活组织检查或体液,和/或其中至少部分所述接收到的患者信息是从外部测量设备接收到的,所述设备被配置为测量至少一种患者信息的要素,并将所述患者信息的测量要素传输到处理器。

15. 如权利要求12所述的方法,其中至少部分所述接收到的患者信息,包括与严重的症状和/或副作用相关的患者报告信息。

16. 如权利要求12所述的方法,其中所述处理器通过比较接收到的患者信息和储存在数据库中将患者信息与不同药物的最佳剂量相关联的信息,来预测最佳的药物选择、组合药物产品和剂量。

17. 如权利要求12所述的方法,进一步包括将所述预测的最佳的药物选择、组合药物产品和剂量输出到显示器或患者的电子病历或药房中。

18. 如权利要求12所述的方法,进一步包括在个体生产的填充胶囊上打印识别标记的步骤。

19. 如权利要求12所述的方法,其中所述微片剂具有颜色或图案。

## 用于生产个性化定制药物产品的系统和方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于为特定患者推荐或者给予最佳治疗方案和/或最佳药物选择、组合和剂量的系统、方法和装置,特别地,通过结合利用患者信息与可用的医学信息及其他相关信息和数据集来确定、预测或推荐最佳的药物或治疗方法。本发明进一步涉及组合药物产品、系统,也就是,递送组合药物产品的方法与设备,和用于容纳用在药物生产设备中的一定量的药物的设备。尽管还能预测到其他的用途,但特别地,本发明用于生产个性化定制的药物产品,并将结合这样的用途进行描述。

### 背景技术

[0002] 个体患者对药物和治疗具有独特的需求,可以是用于基本的健康(例如维生素或其他的补充剂,或基于个体风险因素使用的预防药物,例如已知的环境和遗传因素),或用于预防或预防的目的,或用于治疗单一的或多种急性的疾病和/或通常复杂的疾病,有时是慢性病的治疗。

[0003] 医学的护理标准是用各种药物治疗患者,最通常的是以丸剂/片剂形式治疗门诊患者。通常,这会导致“药物负担”过高,有时被称为多重用药。通常伴随药物依从性差。在美国和其他国家,对药物和处方的医学健康相关的方案的依从性差,是公认的医疗问题。至少三分之一的药物相关的入院是由药物依从性差引起的,并且在美国,仅这些事件估计每年就将花费一千亿美元(PMID 18183470, *J Gen intern Med*.2008.02;23(2):216-8. Medication Adherence After Myocardial Infarction: A Long Way Left To Go. Choudhry NK, Winkelmayr WC.)。

[0004] 许多研究证明当慢性病患者不能按处方用药时,所述慢性病如糖尿病、高血压、心脏病或溃疡性结肠炎将恶化,这不仅增加了个人的额外负担,而且还增加了医疗保健系统的额外负担。另外,预防性的治疗方案,如摄入他汀类药物来降低较高的胆固醇含量可以预防冠状动脉病,从而降低冠状动脉病的发病率和相关的费用。

[0005] 例如,具有高血压和冠状动脉疾病史(CAD)和先发心脏病发作/心肌梗死的成年患者通常可能会被处方以“标准”剂量的低剂量(81mg)的阿司匹林、降低胆固醇的药物、β-阻滞剂、ACE抑制剂和利尿剂例如氢氯噻嗪。另外的处方药物可包括地高辛、复合维生素和用于控制血糖以帮助控制并发症的药物,例如用于II型糖尿病的药物。

[0006] 已经证明,多种药物的处方(或多重用药)显著降低患者的依从性。参见例如, van Bruggen, R. “Refill adherence and polypharmacy among patients with type 2 diabetes in general practice.” *Pharmacoepidemiol and Drug Safety*.18.11(2009): 983-91. 许多老年患者面临许多或者有时特别多的单独处方的药物,从丸剂到滴眼剂,需要复杂的给药方案、分类和给药时间表。考虑到临床医师和医护人员时间有限,患者和家人/看护者学习所治疗或预防的疾病,和理解处方临床医师关于剂量、给药时间表的说明时,通常不是最佳的,即使基本处方信息写在药瓶上,许多患者也并不清楚药物是治疗什么病的,或如何最佳的用药或何时用药,例如当血压降低时怎么“维持”抗高血压。用药混乱、用药不

足和用药过量这些问题及其他问题可使药物依从性变差,从而影响临床结果,导致疾病进一步发展、病变进一步发展、临床需要增加、住院治疗增加、医疗保健费用增加以及发病率和死亡率增加。据估计10%的入院治疗与用药错误和治疗依从性问题相关。

[0007] 药物基因组学涉及整个基因图谱,其测定药物性能和敏感性,而药物基因组学常用来确定在药物代谢和分布中的遗传差异的狭小图谱。药物基因组学的价值非常大。例如,基于临床试验和潜在的副作用的相关性,或者其它的与一个或多个基因或者基因变体相关的问题(如通过单核苷酸多态性(SNP)分析(其是可用的且是现在常见的)测序(费用更低且更常见)所确定的),开处方的临床医师以及制药公司能够排除那些已知对药物反应为阴性的人。当然,这增加了药物可能成功用于特定人群的概率。药物基因组学和更便宜且更常用的基因分型将鉴别出许多新的疾病相关基因,并提供大量的新靶标;药物基因组学谱(有或者没有额外的患者的具体信息)将对患者进行分类,并且这些新靶标以及目前的靶标将被分成子集。据估计基因分型将鉴别出新的疾病相关基因,找出5,000~10,000新的潜在靶标。因为现在的靶标数量是大约500,主要由四个靶标类别组成,如G蛋白-偶联受体离子通道、核激素受体和核激素酶,这些新靶标将增加基因组学和医学的多样性。FDA已经批准了许多药物基因组学信息写在标签中的药物。参见<http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>。已经汇编了可查询数据库,且随着新研究的公开,内容在继续扩充,其包含各种药物和影响各种药物的特异基因,例如PharmGkb数据库(<http://www.pharmgkb.org>)。

[0008] 一些药物通过多种药理学多态基因(包括,例如负责分解30多种不同类别的药物的肝酶CYP家族(细胞色素P450))来代谢,其他药物(和/或饮食摄入的各种维生素或者其他化合物)可以抑制或者诱导肝酶及其他基因/蛋白质。例如,摄入维生素K(其可以由包括绿叶蔬菜的饮食提供)能够与苜蓿三萜香豆素(香豆定)相互作用,葡萄柚的组分能够与多种处方药物相互作用。当处方里有这些药物时,应该考虑到这些组合和这些组合的各种效果,但是处方临床医师通常是不知道(不知道患者的遗传学)和/或没有被告知这些信息,也没有测定或计算各个患者的特性(从体重到肾功能)对多种药效的影响。每年,在美国和世界上其他国家中,这都可能导致出现药物毒性、用药过量,并导致许多药物相关的副作用、并发症、发病率和死亡率的增加。

[0009] 另外,基于患者的个体特性,基于遗传学、过敏反应史或者其他的因素,可能相对或者绝对地不是某些药物的适应症。例如,许多患者都被给予阿司匹林来降低心血管疾病(包括心脏病发作和中风)的风险。然而,最近发表的科学研究已经指出,未携带LPA基因的个体每日摄入阿司匹林后,发生心血管疾病的风险并不显著降低。如果临床医师知道了这些信息,就会选择不给没有携带LPA的患者处方阿司匹林(阿司匹林已知具有副作用和风险,包括胃炎和胃肠出血增加的风险)。

[0010] 除了药物剂量之外,药物的选择通常也很重要,可以通过许多特性了解药物的选择,从基因到年龄、肾功能等。一个例子是,基于基因,选择他汀类药物用于特定患者。例如,SLC01B1是影响许多他汀类药物的代谢作用和副作用的关键基因。了解他汀类药物相关的基因的药物基因组学可以,例如帮助和引导临床医师,确定选择哪种类型的他汀类药物,选择哪种剂量,患者可能受益。选择各种药物、组合和剂量来治疗高血压及其他急性疾病和慢性疾病与此类似。

[0011] 虽然药物都有常用剂量,但这些剂量往往不是理想的剂量,因为这些剂量并不能解释副作用发生的原因,也不能说明患者的个体特性(其可以影响药物选择和药物剂量),包括但不限于,体重、体表面积(BSA)、体重指数(BMI)或者肥胖指数、无脂肪体重、体脂肪百分数、肾功能、基于患者的遗传学的不同药物的代谢作用(即,代谢许多药物的肝酶)、和已知的或者预测的药物-药物间相互作用。可以影响特定患者将如何响应所服用的药物的另外的患者的具体特征,包括体力活动的程度、运动、饮食(例如,摄入绿叶蔬菜中维生素K的量可以显著影响所需要的香豆定剂量)、习惯(包括抽烟和饮酒)、社交网络数据、支出信息。

[0012] 然而生产的丸剂/片剂药物通常是“一刀切”,并且通常生产有限的获得批准的剂型/剂量,因此在许多情况下,患者的药量不足,而其他患者则出现用药过量和其他的药物毒性。

[0013] 虽然随着基于遗传学和其他因素的发展,生物医药技术已经越来越能够实现“个性化用药”(即,选择正确的药物、正确的剂量,在正确的时候用于正确的人),可以处方个体药物,虽然存在多重用药(处方多种药物),但如果合并用药将极大地增加治疗的容易程度、提高依从性(也称为遵守性)并改善疗效,并将使得防护/预防更好、结果得以改善、疾病减少、痛苦减少以及医疗保健费用降低。

[0014] 组合药物(即,药物组合和组合药物)是药剂师、医师或者兽医混合药物(和有时重新配方)以满足患者的独特的需求。这可以出于医药上必要的理由来进行,比如将药物的形式由固体丸剂变为到液体制剂,避免使患者过敏的非必要组分,或者获得所需的或所处方的一种或多种药物的正确剂量。也可以出于自愿的理由来组合药物,如添加喜爱的风味剂到药物中。药剂师一般通过手动完成组合药物,这既费时又费钱。在现行的规范使用中,组合药剂师能够调配和组合一种或多种使用多种独特的递送系统的药物,如舌下的糖锭或者锭剂、棒棒糖、胶囊或者能够通过皮肤吸收的透皮凝胶或者乳膏。对于那些吞咽胶囊困难的患者,组合药物的药剂师可以用液体悬浮液替代胶囊。

[0015] 此外,开发新药和组合所要求的临床试验和安全性测定、疗效测定往往要求进行广泛的、严格的且昂贵的及多阶段的临床试验。保证试验受试者的确服用了所测定的药物/安慰剂或者其它的医药组分,对准确评价很关键。在临床试验期间采用更好的方式追踪药物依从性,将使得更安全、更有效的药物进入市场。

[0016] 在一种或多种药物治疗患者的影响和益处及副作用(包括治疗、预防等)方面,患者向临床医师的信息反馈往往是非常有限的。改进反馈机制能够“调节”或者改变药物,以更快、更有时效且方便的方式实现最佳的剂量、改善结局、降低副作用且提高药物依从性。信息反馈包括(但不限于)生理数据(即,生命体征(血压、脉搏、体温)、血液化学(即,血糖)、主观测量(精力、心情)等。例如,某患者新诊断为高血压,并根据专业学识和临床经验被给予了一种或多种药物,以期降低血压。如在目前的医疗实践中常见的,患者可能会或者可能不会在家中或者其他的环境中测量血压,最终药物是否有效的信息也是很有限的或者缺乏的,而且影响血压的其他因素(包括用药时间、运动情况、饮食)也没有确定。通过反馈机制能够测量血压(BP)值(例如通过以移动式的BP测量系统,其通过智能手机连接到网络和患者病历),能够使患者、其它的看护者和临床医师洞察患者用药的效果和其他因素的影响(即,睡眠、盐分摄入)。通过提供用于测量血压并反馈给临床医师,或者含有预设定的算法、规则或者决策树形结构的智能系统,然后帮助医师决定是否需要停止、调整或者添加特定

的药物。这种系统在药物剂量和组合的迭代上能够节省时间,并获得更好的结果、改进药物依从性并节省花费。

### 发明内容

[0017] 本发明涉及克服了现有技术上述及其他缺点的系统、方法和装置。简要地说,本发明提供了一种用于生产和递送个性化药物产品的系统和方法。

[0018] 一方面,本发明提供了一种用于为个体患者生产药物产品的系统,其包括计算机处理器,配置为用于接收与患者相关的信息,并基于所接收到的信息来为所述患者预测最佳的药物选择、组合和剂量。所述系统进一步包括与所述处理器通信的药物生产设备,所述药物生产设备基于所述预测的最佳的药物选择、组合和剂量来生产药物产品。

[0019] 另一方面,本发明提供了一种药物生产设备,其包括多个药物容器,每个药物容器被配置来容纳一定量的药物;多个药物分配器,每个所述药物分配器都连接到一个所述药物容器;和控制器,其通过每个药物分配器控制药物的分配,从所分配的药物来生产组合药物产品。

[0020] 又一方面,本发明提供了一种用于包含一种或多种药物的瓶盖,所述瓶盖被配置为适配于瓶子,在易碎的密封和盖子下面之间形成的空间内,所述瓶盖包含一种或多种药物,其中使用时所述易碎的密封被配置成瓶盖被启动时,被刺穿或打开,从而将包含在瓶盖下的药物倒空到包含在瓶子内的液体中。

[0021] 另一方面,本发明提供了用于容纳大量药物的药筒,所述药筒包括独特的耦合元件,所述耦合元件被配置成连接到药物生产设备,其具有容纳所述药筒的耦合元件的部件。所述独特的耦合元件可包括独特的机器可读标识,用于鉴定包含在药筒中的药物。

[0022] 另一方面,本发明提供一种用于为特定患者预测最佳组合药物产品的方法,其包括:通过处理器接收与患者相关的信息及其他相关的信息,例如药物基因组学、天气、CDC和其他信息源,这些信息源并不是患者的独特信息;并基于所接收到的患者信息,由所述处理器为特定患者预测最佳的药物选择、组合和剂量,及预防方案或者治疗方案的其他方面,包括服药时间、不同药物的分层及其他用药方式。

[0023] 又一方面,本发明提供了一种永久的计算机可读的介质,其编码用于为个体患者预测最佳组合药物产品的计算机程序,其包括用于处理器的第一程序指令,用于接收与患者相关的信息及其他相关信息,并基于所接收到的患者信息,通过处理器为特定患者预测最佳的药物选择、组合和剂量。

[0024] 另一方面,本发明提供了一种组合药物产品,其包括多个第一药物的分离单元,和多个第二药物的分离单元。

[0025] 又一方面,本发明提供了一种用于为个体患者预测最佳的治疗方案的方法,其包括:通过处理器接收与患者相关的信息;并基于所接收到的患者信息,通过所述处理器为特定患者预测最佳的治疗方案。

[0026] 又一方面,本发明提供了一种用于透皮递送药物产品的贴剂,其包括:多个药物隔室,每个药物隔室包含一定量的药物产品;和用于控制从每个所述药物隔室释放的药物的控制器。

[0027] 又一方面,本发明允许临床医师/处方医师传输关于在个性化药物中的药物/剂量

等的信息,及可能联合处方的其他标准药物,或者仅标准药物的信息,例如,专利药/仿制药。这些信息和定时信息通过云、网络/无线局域网等电子化地传送给患者,传送到设备(如移动电话或者笔记本)或者床边显示器或设备或者浴室显示器或设备,包括“何时”服用个性化药物及其他药物,例如如何结合进食情况来服用药物,这样就为患者和/或看护者提供了药物依从性的提醒。

[0028] 设备/系统可以包含教育材料如“为什么”,例如他汀类药物的信息、药物的详情、药物的类别、药物的可能的益处和风险,以及治疗的患者病情(高胆固醇)。这些教育信息可以包括插入或者连接的视频/动画、网页链接、文字、声音或者任意其他的信息形式,包括教育型“游戏”,通过游戏来熟悉药物,并有力地增强药物依从性和信息反馈。

[0029] 这使得能够追踪药物依从性/遵守性,并将药物依从性信息反馈到患者和看护者,任选地实时反馈,对于儿童来说,当儿童患者服用了药物、漏服了药物或多服了药物时,可以通过发信息或别的方式告知该患者的母亲。这些追踪可以通过人工输入“服用剂量”来完成,即,通过移动装置、手机应用程序或者通过任意数量的药物分配器(包括与应用程序通信的分配器,通过云或者其它的系统,而且能够基于在本申请中描述的反馈的信息和元件来分配合适的药物和剂量,以丸剂和液体(即,滴眼液)、贴剂或者其他的形式分配)来完成。在患者的设备或者装置上的“应用程序”允许综合便携设备/外部设备的信息(即,生命体征或者血糖),并输入和记录主观症状和副作用。这使得信息反馈能为将来个性化药物或者标准药物给药方案的进一步个体化提供资料。

[0030] 在本发明的又一方面,临床医师可以选择编程序/迭代的“智能处方”,而不选择经验性给药建议或者基本的给药建议。这能够使临床医师按照实际的血压测量,基于BP结果来给药,例如低剂量的降压药(如 $\beta$ 阻止剂),并在个性化药物或者标准药物的下一个版本迭代。任选地,基于先前插入/规定的说明/指南/方案,“自发地”完成重复。例如,如果夜间BP高于目标值,则个体给药方案中可以添加 $\beta$ 阻止剂的夜间剂量或者额外的抗高血压药(即,标准药物(片剂或其他形式),或是相同时间就地生产的药物,或者从中央药房或者当地药房运输或发送的下一批的药物。而且,主观症状或者反应,例如精力的变化、头疼、体重增加或者体重减轻、兴奋性、频率或者其他的主观症状或者反应,也可以用于产生智能处方。

[0031] 可以选择(即,从决策树模板或者其他现有的算法、决策树、方案等来选择)、改进或者完全的由特定临床医师来编辑处方和说明及相关的决定树型规则所基于的算法。这样的实施例使得能部分地、甚至完全地自主修订剂量/药物组合的选择和个性化组合药物的生产。

[0032] 另一方面,所获得的关于患者的信息(其个体特性和数据),如所描述的,用于优化、预测和推荐的个体化药物及预防和治疗介入的信息,可以用于提供一种“早期预警系统”。这样,各种信号和趋势(急性的和存在时间比较长的(几天到几月)信号和趋势,如体重的改变、行为的改变(例如咳嗽增加、睡眠改变)、各种活动水平改变和各种生理测定值的变化或者可测量信号的改变(例如,体液测定、体内监测或者体外监测等)能够提供一种“标志”,使患者去进行医学评价(例如,早期恶性肿瘤的体征(可能包括体重降低、生物标志物改变),或者其他即将发生的急性事件(中风、心肌梗死),系统会通过各种方式,可能包括数据库、预测算法、人工强化分析及其他可用的方式,基于患者的特性和急性事件的信息,或者早期疾病的信号(癌症、传染病或者其他病变),来显示显著增加的可能性。类似地,用于

推荐治疗方式的本发明的系统可以通知患者和/或看护者、临床医学提供者或者医疗保健系统,可能需要进行医药评价了。类似于汽车系统(如通用汽车公司的“Onstar”系统),其监测各种汽车传感器,并能够激活“检查引擎”灯,显示需要服务了。同样,如果出现急性事件或者紧急事件,这种医学系统可以通知医疗保健供应者、家人、911紧急服务等,并激活各种应答,从EMS/救护车,到通过系统将数据提供给患者,以便采取适当的介入措施,从到哪里有最近的急诊室,到根据情形来采用特定的治疗方法(药物或其他)。

[0033] 例如,多种个体特性是随着时间的推移来监测的,并基于患者的特性(年龄、性别、遗传学、环境暴露等),可以通过各种预测分析(并设定各种灵敏水平(例如出现特定急性事件或者新诊断的可能性为10%、25%或75%)来进行预警。这可以用于,例如长期吸烟的个体患者。合并的信息注意到了患者体重在缓慢下降,而通过移动电话检测到患者已出现了高于基线水平的咳嗽,而且基线呼吸率已出现可检测的改变。可以通过系统测定血液生物标志物、氧饱和度或者其它的数值,并基于这些信息,建议患者去检查是否出现了潜在的肺部病变(例如,肺癌的早期检测)。这种系统可以检测微小的变化,从而获得更早期的诊断(例如癌症I期),避免常出现在晚期才诊断为肺癌或者其它的恶性肿瘤的情况。类似地,轻度发烧的症状,结合旅行经历,以及各种血液参数测定值、生命体征等,可能表明是疟疾的症状,立即进行医药评价和病情检查,可以避免疾病被耽误,直到症状很明显或者持续已经持续较长时间时才获得诊断。类似地,可频繁地进行监测通过体外设备或者植入设备检测到的各种心脏无节律,结合患者已知的特性(包括遗传学和行为,可能来自“群体”(从大量患者数据集获得的信息并进行监测)),表明患者罹患完全冠状动脉闭塞和随后的心肌梗死的风险非常高。系统,通过各种方式(包括短信、移动电话应用或者其它的方式)能够通知患者、患者的家人/看护者、患者的临床医师或者看护者团队,医疗事件即将发生,或者将获得新的诊断(例如,糖尿病、流感或者任何病变)。这将为患者进行进一步评价(其包括送到医疗机构的指令)和获得治疗指导(例如,将阿司匹林用于出现了潜在的心肌梗塞的信号)的个体提供方法(并根据临床紧急事件,提供的个人信息来确定到何处进行随访)。

[0034] 已经讨论的各种特征、功能和优点可以独立地在本发明的各个实施例中实现,或者可以结合其他的实施例实现,进一步的详细说明可以参考下面的描述及附图。

[0035] 审查以下附图和详细的描述时,对于本领域技术人员来说,本发明其它的系统、方法、特征和优点将是显而易见的或者变得显而易见。本发明旨在使所有这些额外的系统、方法、特征和优点都将包括在该说明书内,包括在本发明的范围内,并通过所附的权利要求进行保护。

## 附图说明

[0036] 本发明的进一步的特征和优点将从下列详细说明并结合附图看出,其中相同的数字代表相同的部件,其中:

[0037] 图1是根据本发明实施例的一种用于为特定患者预测最佳组合药物产品的系统的方框图图解;

[0038] 图2是根据本发明实施例的一种能为特定患者预测多种组分药物中的每种的最佳选择、组合和剂量的方法和系统的流程图图解;

[0039] 图3是根据本发明实施例的一种组合药物生产设备的方框图图解;

[0040] 图4和图4A是根据本发明的两个实施例,其示出了用药物装填胶囊的方法的流程图解;

[0041] 图5是根据本发明实施例的一种组合药物生产设备的方框图解;

[0042] 图6是根据本发明实施例的一种药筒的图解;

[0043] 图7a是根据本发明实施例的一种包含药物组合的可食用基材的图解;

[0044] 图7b是根据本发明实施例的一种包含组合药物产品的瓶子和瓶盖的图解;

[0045] 图8是根据本发明实施例的用于为特定患者预测最佳组合药物产品的系统的方框图解;

[0046] 图9是根据本发明实施例的一种包含多种药物产品的透皮贴剂的图解;和

[0047] 图10是根据本发明实施例的一种用于为特定患者预测最佳组合药物产品的方法的流程图图解。

[0048] 本文使用的术语“预期”或者“预测”意在包括提供智能的、循证的指导,来确定、推荐、引导、建议或者选择一种治疗方案,如为特定患者选择最佳的药物组合和剂量,即,个性化药物治疗方案或者治疗方案。术语“预测”也可以包括利用患者的反馈信息或者参考信息,来预测最佳的药物选择、组合和剂量,即,系统可以“学习”,这样将来的预测可以逐渐变得更准确,更适合该患者,或者其它的患者。

[0049] 而且,术语“患者”可以包括人类患者和非人类动物患者。

[0050] 如本文所使用的,术语“药物”包括任何形式的制药药品、营养药、补充剂、维生素、矿物质,营养药品等。“药物”可以用于处理/治疗急性疾病或者慢性疾病,用于预防疾病和疾病预防,以及用于增强健康,延长生命,增强基本“身体健康”。

[0051] 虽然下列说明书大体上部分涉及,最佳的药物选择、组合和/或剂量,但本领域技术人员将容易理解,可以利用本发明来预测和/或建议最佳的治疗方案和/或治疗方法的组合。例如,通过示例性的方式而非限制性的方式,治疗方案可以包括特定的饮食方案或者运动方案、建议的理疗计划、建议的植入体、设备或者建议的医疗程序、手术或者外科手术或者单一药物或多种药物。

[0052] 此外,本发明涉及药物的选择、组合和剂量。本领域普通技术人员将容易理解“剂量”不仅是指整个组合药物产品的剂量,也指每个组成组合药物产品的组分药物的剂量。

[0053] 下文参考附图(其形成了本文的一部分)进行描述,附图中通过图解的方式,示出了本发明的各种实施例。可以理解的是,可以采用其他的实施例,也可以进行改变,而不脱离本发明的范围。

[0054] 本发明的多种实施例可以采用计算机可执行指令的形式,包括推理引擎([http://en.wikipedia.org/wiki/Inference\\_engine](http://en.wikipedia.org/wiki/Inference_engine))的部件,其包括可编程计算机执行的算法。相关领域技术人员将理解,也能够以其他的计算机系统配置实施本发明。本发明的某些方面可以在专用计算机或者数据处理器中实施,所述专用计算机或数据处理器是专门编程、配置或者构造的,用来执行如下所述的一种或多种计算机可执行的算法。因此,本文所使用的术语“计算机”指的是任何数据处理器,包括互联网电器、手提式的设备、掌上电脑、便携计算机、手机或者移动电话、多元处理器系统、基于处理器的电子产品或者可编程消费性电子产品、网络计算机、小型计算机等。

[0055] 本发明还可以在分布式计算环境中实施,其中通过远程处理设备执行任务或者模

块,所述远程处理设备通过通信网络连接。此外,本发明可以在基于互联网或云计算的环境中实施,其中根据请求,可以将共享的资源、软件和信息提供给计算机及其他设备。在分布式计算环境中,程序模块或子程序可以位于本地和远程记忆存储设备。如下所述的本发明的方面可以存储或分布在计算机可读的介质上,包括磁盘和光学可读的且可移动的计算机磁盘上、固定磁盘、软盘驱动器、光盘驱动器、磁光盘驱动器、磁带、硬盘驱动器(HDD)、固态硬盘(SSD)、CF记忆卡或者永久存储器,以及在网络间电子分布。根据本发明的方面所特有的数据结构和数据传输也包括在本发明的范围内。本文提供的设备或组件之间的通信可以通过任何能够使设备间通信的有线的或者无线的网络实现,包括局域网(LAN)、广域网(WAN)、互联网、无线局域网、Wi Fi、移动设备网络、IEEE 802.11、GSM、GPRS、UMTS、WMAN、BWA(LMDS、WiMAX、AIDAAS和HiperMAN)、3G和4G通信协议、蓝牙或任何相关领域普通技术人员熟知的网络约定和/或协议。

[0056] 图1示出了根据本发明第一个示范性实施例,一种为特定患者预测最佳组合药物产品的系统。计算机102接收特定人的特异性信息110。计算机102可以包括处理器104和计算机可读存储器106。患者信息110可以包括特定人的任何生理学信息或基本健康信息,以及特定药物的信息。通过示例性的方式而非限制性的方式,患者信息110可以包括下列与人相关的信息:体重;身高;年龄;性别;体重指数;新陈代谢;肾功能;血液化学、生物标志物、肝酶;蛋白质组学、表达谱,图像数据(例如来自CT/MRI/超声的图像数据)、药代动力学;疾病的风险因素;目前的药物治疗情况;其它药物;之前对一种或多种药物的副作用史;部分基因组或全基因组SNP筛选数据;药物基因组学/药物基因组谱的分析;已知的和计算的/预测的药物-药物间相互作用;药物-饮食间相互作用或其他已知的相互作用;全基因组分析或部分基因组分析;维生素缺乏;饮食;药物过敏症和/或药物敏感;对环境、毒素或其它物质的过敏史;患者的病史、诊断信息;锻炼活动;睡眠活动;组织表达谱、激素循环、生物标志物信息、行为史、地理史,包括对毒素及其他环境因素的暴露或潜在暴露(包括暴露于辐射等)、依从史、放射信息/图像信息、人口统计学信息;患者的病史;诊断信息;锻炼活动;每月生理周期;睡眠活动;组织表达谱、地理定位、社交网络、消费信息、习惯,生理数据、脑电图信息、行为史、地理史,对毒素及其他环境因素的暴露或潜在暴露(包括对辐射的暴露)、依从史和通过身体测量设备进行的个性测验、和/或个性测验(即,Myers Brigs或其它心理学评估或测试)。这种系统和随时间推移获得的信息(例如趋势和变化)可以用于预测建模,作为一种早期预警系统,通过其来通知患者和/或看护者、临床医师及其他提供者信息,使得各种病变能够获得早期诊断,可能比正常诊断更早(例如恶性肿瘤、传染病、糖尿病及其他医学情形)。

[0057] 然后将信息递送给个体患者/看护者,以便获得干预建议(例如引导到急救室,或让可能患心肌梗死的患者服用阿司匹林)。

[0058] 患者信息110可以进一步包括个人的锻炼活动(例如,通过计步器测量的锻炼运动)、每月生理周期(女性)、基本活动[包括睡眠习惯和睡眠追踪(例如在各阶段睡眠的时间)]、生理数据[包括各种不连续的、定期的或连续的测量(例如但不限于,生命体征(例如心率、呼吸、体温、血压、大脑记录(例如,脑电图信号))和实验室参数(例如血糖、激素水平、蛋白质组学数据和生物标志物数据)。患者信息110可以进一步包括从社交网络和/或信用卡、健身活动和消费活动接受到的信息。例如,这样的信息可以来源于各种设备、计算机、服

务器等,其可以通过任何网络与计算机102通信。

[0059] 通过示例性的方式而非限制,生物标志物信息包括蛋白质、碳水化合物、氨基酸及其他化学药品和化学分子的信息,所述信息从血液、尿液、汗液、唾液或其它的身体组织、活组织检查或体液中测量单独测得,或通过上述一种或多种方式共同测得。

[0060] 通过示例性的方式而非限制,患者信息110可以进一步包括,涉及人口统计学、住所、所在地(例如手动输入或通过带有GPS功能的移动电话、或任何其它的带有GPS功能的设备或任何其它已知的定位工具进行GPS追踪直接获得的信息)、职业、环境暴露(其可以通过定位史来获知)、病史、诊断学、基于惯例的药品和循证药品、组织表达谱、放射性图像数据和蛋白组学的信息。

[0061] 通过示例性的方式而非限制,患者信息110可以进一步包括,患者之前的药物史和家族病史和/或疾病情况、目前的药物情况和所有可用的药物、补充剂和饮食。此外,患者信息110可以包括,保存在患者的电子病历(EMR)或者患者健康档案(PHR)中的信息。

[0062] 患者信息110可以通过输入/输出(“I/O”)界面手动输入系统100,所述界面可以包括键盘、触摸屏或其他任何已知I/O界面,包括通过口述和语音识别的界面。患者信息110也可以直接测量,并自动输入计算机102。计算机102可以接受来自外部测量设备112的患者信息110,其测量某些类别的患者信息110。例如,计算机102可以接收直接通过外部测量设备112测量的信息,例如患者的血液、尿液、组织等的信息。外部测量设备112可以包括植入的或者临时植入的设备和传感器,如血糖仪、可吸收的设备、永久的或者暂时放置的表皮电子设备或者植入的电子设备、小型机器人、无线药物(例如,具备无线通信能力的智能药物(“iPill”)等。

[0063] 基于所接收到的患者信息110,处理器104为特定患者预测最佳的药物选择和组合,包括每个组分药物的剂量。处理器104可以进一步接收和/或获得参考信息114。参考信息114包括,涉及不同药物的最佳选择、组合和/或剂量的患者信息的信息。参考信息114可以包括,前期接受到的特定患者的信息114,包括从外部测量设备112接受到的信息。

[0064] 系统100可以进一步包括一个或多个数据库108,其可以设置在计算机102中,例如在计算机-可读的存储器106中,或者可以位于别处并能进入计算机102(例如,数据库108可以由源自多个数据库或者单独的信息片段的信息组成,其可以通过任何网络或者其他已知的计算机通信形式进入计算机102)。数据库108可以储存接收到的患者信息110,进一步可以储存将患者信息与不同药物的最佳选择、组合和/或剂量相关联的参考信息114。例如,数据库108可以包括表格,其储存将患者信息与不同药物的最佳选择、组合和/或剂量相关联的参考信息114。当计算机102接收到特定人的患者信息110时,接收到的患者信息110可以与保存在数据库108中的参考信息114对比,预测最佳的(或者估计最佳的)组合药物产品。

[0065] 例如,计算机102接收到特定人的下列患者信息110,“患者A”:男性;59岁;BMI 20,体重165,脂肪除外体重124,目前服用的药物为香豆定、阿替洛尔( $\beta$ -阻滞剂)和双氢氯噻嗪(利尿剂)。患者A还被处方以非处方药婴儿用阿斯匹林,还服用通用的抗酸剂(西咪替丁)(总共每日服用5种药)。然后计算机102可以进入参考信息114,在数据库108中,对于每种所接受到的患者信息110,所述参考信息114例如,可以储存在查找表、组合生物信息学或者其它的医学临床信息系统(总称为查找表)中,并将所接受到的患者信息110与预存的参考信息114相关联,从而为患者确定最佳的药物选择、组合和剂量。例如,查找表可以包含香豆

定、阿替洛尔、双氢氯噻嗪、婴儿用阿斯匹林和西咪替丁的药物间相互作用的预存参考信息114。查找表例如可以包含,表明某些药物,当组合或者一起服用时具有累加作用和抵消作用的参考信息114。此外,查找表可以包含表明特定药物的最佳药物选择、组合和剂量,部分取决于患者的年龄、体重、性别、BMI、遗传学、肾功能、肝功能和/或任何其他类别的患者信息110的参考信息114。在这种情况下,计算机102可以为BMI 20且代谢速率快的59岁男性患者,预测所处方的药物的最佳选择、组合和剂量。

[0066] 类似地,查找表可以包括,任何本文所列类别的患者信息110的参考信息114,以及其它的可以用于为患者预测合适的药物剂量的患者信息。例如,查找表可以包括关于凝血测定(例如,凝血酶原时间(PT)和/或部分促凝血酶原激酶时间(PTT))和SNP基因谱或者全基因组测序信息的参考信息114。因此,基于这些因素,以及上述的患者信息,可以为患者A预测最佳的剂量。

[0067] 在一个实施例中,储存在查找表中的信息类别可能分别给予不同的加权值。例如,药物与药物之间的相互作用信息在预测最佳药物组合上的相关性可能大于人的身高信息。因此,药物间相互作用信息可能会被分配大于“身高”信息的“加权值”。处理器104在预测最佳的药物选择、组合和剂量时,将考虑加权值。

[0068] 为特定患者预测的最佳药物组合可能从计算机102输出到显示器120上。在这样的实施例中,治疗专业人员(例如医师、护士执业医师或者其它处方专业人员)然后可以查看预测的最佳药物选择、组合和剂量,然后可以为患者处方、批准、改进或者改变所预测的最佳药物选择、组合和剂量。任选地,执业医师可以深入了解获知预测药物选择,剂量和组合的患者信息110和/或参考信息114的来源(例如,临床指南、数据集、循证、测得的数据等)。预测最佳药物选择、组合和剂量所基于的患者信息110和/或参考信息114可以输出到显示器120上。例如,如果处理器104基于特定患者存在SLCO1B1基因变体,建议改变降低胆固醇的他汀类药物的剂量和选择,从YYY变为预测的最佳的药物ZZZ,执业医师将能够获取遗传学信息(例如,在显示器120上显示的信息),及参考信息114,所述参考信息114可以包括,支持特定预测的综述或者完整的原始文献和出版物及其他的循证。参见,例如SPECIFIC SLC01B1 VARIANTS AND STATIN-INDUCED MYOPATHY-A GENOME CIRCLE STUDY (REF: N Engl J Med. 2008.8.21;359(8):789-99. Epub 2008.7.23。

[0069] 基于接收到的患者信息110及其他相关信息,用于预测最佳的药物选择、组合和剂量的其它技术可以用于本发明。这可能包括系统生物学和系统医学的方法。例如,已知的人工智能(AI)系统、技术和算法可以经改编,并用于本发明的系统和方法,来预测最佳的药物组合和剂量。这可以以推理引擎的形式。类似地,已知的检索方法和优化方法学、统计学习方法、人工神经网络和控制逻辑系统、技术和算法,可经改编并用于本发明的系统和方法,来预测最佳的药物选择、组合和剂量。Tang等的美国专利6,658,396,提供了一种神经网络药物评估法,其原理可以用于本发明的系统,来预测最佳的药物选择、组合和剂量,其全部内容通过引用纳入本文。

[0070] 不同来源的、广泛的、没有限制的参考信息114(其可以以任何形式存在,有组织或者无组织的),可以被计算机102获取并使用,结合患者信息110来预测最佳的药物选择、组合和剂量。参考信息114可以以数据库的形式存在,可以被下载和储存在数据库106中,和/或可以以单独的信息片段存在,可以通过网络(如互联网)进行分配和储存在单独的存储单

元。参考信息114,例如可以包括,与天气(例如,对于哮喘患者)、花粉量、疾病控制中心(CDC)的信息、医学诊断和统计信息、药物基因组学数据库、剂量计算器、来自美国食品与药品监督管理局(FDA)的信息,和任何其它的可能影响人对药物的应答的信息相关的信息。这样,处理器104可以获取患者信息110和参考信息114,并利用人工智能AI或者其它的“智能”计算机方法和算法预测药物产品的最佳选择、组合和剂量。此外,参考信息114可以包括患者反馈信息,例如,其可以是直接由外部测量设备112测得的信息(例如副作用信息、生理反应、心率、血压、血糖、睡眠持续时间的测量和睡眠质量、症状(例如头痛)缓解等)。患者信息110可以包括主观的患者反馈数据,其由患者来报告。例如,患者信息110可以包括与严重的头痛、胃痛、兴奋性、精力水平、心情、睡眠质量或者任何其它的报告症状或者体征相关的患者所报告的信息。患者反馈信息允许AI或者“智能”计算机来进行“学习”,并改进其预测的最佳药物选择、组合和剂量。

[0071] 此外,预测的最佳药物选择、组合和剂量可以被发送到特定患者的电子病历(EMR)130上,或者被发送到单个或者多个药房或者药房数据库150进行存储。

[0072] 患者信息110、外部测量设备112、参考信息114、EMR 130和/或数据库150可以与计算机102利用任何已知的通信协议和通过任何已知的通信网络或者系统来通信。此外,系统100可以利用从任何这些信息来源获得的反馈(以及网络访问的人群信息或者基于人群的信息)来进行“学习”,从而更准确地预测或者建议最佳的治疗干预方法或者方案、药物选择、组合和剂量。例如,EMR 130可以包括这样的信息,其表明许多具有特定SNP的患者也会出现对特定药物或者药物组合的一种或多种副作用的发生率高。在这种情况下,该信息可以被传递到计算机102。然后,计算机102(包括处理器104)可以基于该信息进行“学习”,因此可以根据从EMR130接收到的信息来更新数据库108和/或参考信息114。这样,处理器104可以进一步基于在EMR130中的信息作出最佳预测(例如,具有特定SNP的患者对特定药物或者药物组合副作用的发生率高)。

[0073] 在另一个实施例中,预测的最佳药物选择、组合和剂量可以直接输出到药物生产设备140,然后其可以自动地为特定患者生产所预测的最佳组合药物。药物生产设备140可以位于例如,集中的药物生产工厂、当地药房、私人医院、患者的住所或者任何其它的位置。计算机102可以集成于药物生产设备140中,或者可以位于设备140之外,如图1所示。计算机102可以通过任何能够使设备间通信的有线的或者无线的网络,与药物生产设备140和/或患者电子病历130通信,所述有线的或者无线的网络包括局域网(LAN)、广域网(WAN)、互联网、无线局域网、Wi-Fi、移动设备网络、IEEE 802.11、GSM、GPRS、UMTS、WMAN、BWA(LMDS、WiMAX、AIDAAS和HiperMAN)、3G和4G通信协议、蓝牙或者任何其他相关领域技术人员已知的网络约定和/或协议。此外,在模块、数据库、设备等之间通信的信息,如本文所提供的,可以以加密并以保密的安全方式传递,其完全遵照HIPPA或者类似的区域保密准则、规则和要求。

[0074] 在另一个实施例中,所预测的最佳用药时间表和剂量可以直接输出到药物分配设备,然后所述药物分配设备可以自动地或者通过各种方式通知患者,为特定的患者在最合适的时间释放特定药物或分配所需药物(已经包含在(可携带的或者不可携带的)分配器内)。

[0075] 如在图2的流程图所示,处理器104可以为特定患者预测,组成了最佳组合药物

的各种组分药物的最佳药物选择、组合和剂量。许多药物(例如在图2的实施例中药物1-5)可以选择(在输入模块210)作为最佳的药物来组合用于治疗特定患者,其包括但不限于,在及时的特定时间点和治疗过程。可以通过本文描述的方法来选择这些药物,即,基于接收到的患者信息,通过处理器来预测最佳的药物选择和组合。可选地,可以通过处方医学专业人员来选择这些药物并输入计算机102中。

[0076] 接收到了所选择的多个药物后,处理器104会预测(在模块220)进行组合的每个组分药物的最佳剂量。如相关领域中通常已知的,药物往往与其它的药物相互作用,来增强疗效、降低疗效或者产生副作用。此外,患者独特的生理特征和健康特征,如饮食、体重、肝功能、肾功能、遗传特性,或者任何上述可以影响特定患者如何应答所施用的药物和/或药物组合及其他治疗的其它的患者信息110。

[0077] 如图1所述,基于患者信息110和/或参考信息114,处理器104将预测在所选择的组合中每个组分药物的最佳剂量。然后,所预测的每个组分的最佳剂量被输出(在输出模块230)到药物生产设备,来组合成具有所预测的最佳药物选择、组合和剂量的一种或多种组合药物。

[0078] 图3示出了根据本发明实施例的组合药物生产设备300的方框图图解。如上所述,对于图1,设备300可以接收直接从处理器104预测的最佳药物选择、组合和剂量,或者可以接收来自特定患者的经许可的提供者提供的药物选择、组合和剂量。例如,设备300可以包括控制器302,其接收来自处理器104(图1)的与最佳药物组合相关的信息。控制器302可以包含控制电路,促使设备300基于从处理器104接收到的信息来生产所预测的药物组合。另外,或者可选地,药物生产设备300可以基于手动输入的信息来生产药物组合和药物剂量。所述输入可以通过患者的临床医师、卫生执业医师或者任何有执照供应商为患者提供。例如,控制器302可以通过与用户输入信息(例如通过I/O界面和外部的或者内部的计算机)连通,接收特定药物组合信息来进行生产。在一个实施例中,设备300可以基于直接来自特定患者的处方药清单的输入信息,来生产药物组合和药物剂量,所述处方药清单可以以电子形式提供。

[0079] 药物生产设备300从处理器104或者提供者,接收所预测的最佳或者所需/所处方的药物选择、组合和剂量。基于所接收到的最佳药物选择、组合和剂量信息,药物生产设备300来生产药物。如图3所示,药物生产设备300可以包括多个药筒(310a、310b、310c),分别包含药物1、2和3。虽然所示的药物生产设备300具有三个药筒(310a、310b、310c),本文所述的药物生产设备可以采用更多或者更少的药筒。药筒310可以是可拆卸地插入到设备300中。每个药筒连接到相应的分配器312上。阀314定位在每个分配器312中,当阀314打开时,允许从相应的药筒310分配药物。阀314可以包括用于测量经过每个分配器312的药物量的计量器。计量器可以测量体积、重量或者任何其它测量药物量的计量单元。例如,在一个实施例中,当药物通过阀时,使用例如商用的光学粒子计数器(可来自许多销售商),计量器计量基本上同等尺寸单位的已知量的药物。当药物组合设备300接收到所预测的最佳药物选择、组合和剂量时,药物生产设备300通过允许每种药物(例如药物1到3)的合适剂量经过相应的药物分配器312(例如通过打开相应的阀314),来生产包含多种药物的药物产品。

[0080] 药筒310可以包含任何形式的药物,包括粉末、固体和液体形式。在一个实施例中,药物可以是以“微片剂”或者特定药物的小剂量、同等大小剂量的形式,每片微片剂包含已

知剂量的药物。微片剂可以是大体上球形的,并可以以多种方式生产,如通过冻干药物,然后采用可吸收的胶原或者其它可消化的生物基质包衣。

[0081] 任选地,每个不同微片剂的包衣可以具有不同的颜色(例如用于识别)、不同肉眼可见或不可见的图案(例如斑点、条纹或者其它区别每个微片剂的方式)。这将不仅用于识别,还可能用于检验步骤和控制步骤,以测定和确认生产的多组分复方制剂的各组分。

[0082] 此外,每种所需药物组分都可以配制特异的包衣,与在相同的组合复方制剂中的其他组分不同或相似,使药物以不同的方式释放(即,缓释/“延长”释放形式),或者用于改变药物组分的药代动力学和分布。

[0083] 此外,包衣可以被配制使不同特性(例如pH)的药物在相邻的位置,而不发生药物组分的相互作用。

[0084] 药物生产设备300可以进一步包括传送机320或者供料机,通过所述设备传送药物载体330。药物载体330可以是任何已知类型的药物载体或者药物包装,无论是以液体形式、固体形式、还是以粉末形式。如图3所示,药物载体330可以是明胶胶囊。当沿箭头方向传送载体330时,载体330到达了第一药物310a(即药物1)分配器下面的位置。第一药物310a所预测的或者所需要的剂量被分配到载体330中。然后载体330被传送到下一个分配器(用于药物2),第二药物310b的所预测的最佳剂量被分配到载体330中。根据所预测的或者所需的/所处方的最佳药物选择、组合和剂量,必要时,载体330被传送到多个分配器,而且合适剂量的每种药物也从每个分配器被分配到载体330中。载体330已经被填充满所预测的药物组合之后,载体330被传送到密封载体330的载体密封器340,并可以进一步为载体330提供任何需要的印记或者标记。印记和标记可以包括但不限于,患者姓名、首字母或者其它标志、载体/药物服用/摄入的日期/星期几、条形码、QR代码或者其它能通过多种阅读设备阅读的代码符号。例如,印在患者John R. Smith的单个药物上的印记可以以QR或者条形码数据编码,读为“John R. Smith,早晨2012-04-08”。编码的数据(例如条形码或者QR数据)可以使用任何已知的加密技术加密。加密确保了患者隐私,因为仅授权的人员具有所需的“密钥”来阅读加密信息。任选地,处方医师、患者和/或看护者可以选择并“定制”载体330的颜色、大小和形状,这样载体330可以进一步与其他剂量区分,与其他个体的药物区分。

[0085] 任选地,RFID型微芯片,或者其它能够追踪药物依从性的传感器,可以集成到载体330中,使得当已经服用药物后能够进行远距离监测,例如在医院或者护理机构中,通过在患者或者住户门口或者床的RFID匹配系统,和/或检验药物被递送给了正确的患者或者住户。

[0086] 而且,所需的处方临床医师和患者可以选择自定义的大小、形状、颜色或者图案标记(即形状、大小、颜色、类型)的特定患者的特定药物,例如儿科的患者可能选择个性化的“米老鼠”的大小、形状、颜色或者其它的标记,在相同地方放置时可以与其他药物区分开。

[0087] 药物生产设备300可以进一步包括检验阶段350,其检验药物载体330是否包含正确的药物剂量和组合,如处理器104预测的,或者通过提供者输入等。检验阶段350可以被配置来检验每个、某些或者仅随机选择的量的药物载体330。药物载体330和/或其内容物可以通过测量颜色、图案、重量、体积和/或质谱来检验。例如,检验阶段350可以包括相机(例如CCD、红外等)、光电二极管、质谱仪或者任何用于测量药物载体330和/或其内容物的一个或多个特性的其它设备,从而检验在载体330中的药物剂量和组合。检验阶段350可以与控制

器302和/或处理器104通信,以比较测得的特性、或测得的特性的信号指示,与确定的药物组合和剂量预期的特性或信号。

[0088] 药物生产设备300可以进一步包括扫描器360。药筒310可以具有条形码、RFID标签、QR代码或者用于显示药筒310内容的任何其它标记。扫描器360读取药筒310上提供的标记,并将扫描的信息传递到控制器302。如果药筒310的内容(如通过扫描器360读取的),与在所确定的最佳药物组合中的组分药物不匹配(例如,如果扫描器读取的药物为x、y和z,但控制器302接收到的确定的药物组合包含药物x、y和a),则控制器302不会允许药物生产设备300生产药物组合。

[0089] 图4示出了在例如通过图3设备300进行装填的过程中,在各阶段的胶囊330。在第1阶段,所需剂量的第一药物被分配到了药物载体330中。如图所示,药物沉积为微片剂,每个球状的微片剂由特定剂量的药物组成,例如1mg。随着第一药物被分配到药物载体330中,计量器可以计算所分配的微片剂的数量,从而确定所分配的药物剂量,当所需剂量的药物已经被分配好后,关闭阀314。任选地,药物可以是在液体载体中,通过吸管分配到半开口的胶囊中,或者被分配到由可溶解的或者可崩解的织物、纸或者如在美国公开号2009/0025741A和2010/0270257A中所描述的聚合物形成的多孔的可吸收基质上。在第2阶段,所需剂量的第二药物被分配到药物载体330中。在第3阶段,所需剂量的第三药物被分配到药物载体330中。在第4阶段,承载所需组合药物的药物载体330通过密封器340密封。然后,任选地,密封的药物载体330被传输到检验阶段350。

[0090] 在一个实施例中,药物载体330不是从一个分配器312传送到下一个分配器,而是设备300是可移动的,这样药物载体330保持固定,而药物生产设备300进行移动,以将合适的剂量的每种药物分配到载体330之上或之中。

[0091] 任选地,如图4A所示,在第1阶段,液体或者粉末的第一药物被装载到第一胶囊4中,并密封此胶囊。此后,在第2阶段,第二药物被装填到胶囊的半壳410中,所述胶囊的半壳410经按压或者收缩后适配于胶囊400。然后,在第3阶段,翻转所述胶囊,第三药物被装载到第二胶囊的半壳430中,并经按压或者收缩后适配于胶囊400,例如,根据美国公开号2007/0087048所公开的,其全部内容通过引用纳入本文。上述系统具有以下优势:允许在单剂量中一起封装液体和固体药物,其中,通过物理间隔将多种药物进行分隔。多隔室胶囊是市售的,例如,来自美国新泽西州蒙默思郡Junction的MicroDose Therapeutx,商标为“POLYCAP”的胶囊。

[0092] 图5描述了一个实施例,其中每个药筒510a-c的分配通道512a-c都通向单个通道520,其将药物分配在药物载体530上。药物生产设备500可以包括控制器、密封器、检验阶段和/或扫描器,如在图3中所示的实施例。每种药物的阀514a-c可以先打开,然后分配每种药物,或分配每种药物同时进行,直到达到所需的量(例如,如通过相应的计量器测定),此时关闭相应的阀。如所述图3的设备,可以包括的传送机和/或药物生产设备500是可移动的。

[0093] 在另一个实施例中,设置了多个药筒,如在图5中所示的实施例中;然而,来自每个药筒的药物可以直接分配到共用的漏斗中,从所述漏斗将药物分配到药物载体之内或之上。

[0094] 参考图6,为了避免可能出现的再装填的药筒混合,药物生产设备可以包括药筒接收槽,每个药筒接收槽都具有独特的插口,其用于接收独特的耦合器620a-c,这样仅特定药

筒310a-c可以装载到药物生产设备。药筒接收槽可以是药物生产设备可拆卸的,并且可以根据需要改变以容纳不同的药物。另外或者任选地,每个药筒310a-c可以具有独特的机器可读的标记630a-c。标记630a-c可以包含多种标示符,从文字到RFID/QR代码或者鉴别每个药筒的其它标签,并用于使药筒与设备300通信。当组分药物水平“太低”或者“已经空了”时,每个药筒可以(例如,类似在已知的打印装置中的墨盒)通信(例如,通过有线、无线或者任何其它的已知的网络),并能够触发或者提醒药物生产设备,在药物生产设备中,所安装的药筒是用来根据需要在合适的时间进行药物的再装填。药筒可以进一步(例如通过有线、无线或者任何其它已知的网络)与设置在,例如药房或者开处方医师办公室的计算机通信,是时候进行再装载或者来检测数据以确定用途或者所需进行的改变了。

[0095] 本发明提供的药物载体可以是任何食品、液体或者食用基质。如在图7a中所示,药物载体可以是早餐棒730,所选择的组合药物和剂量可以被分配到早餐棒上(或者插入其中)。药物710a-c分配完成后,可以在棒730上应用食用层(例如,巧克力或者其它调味剂)来将药物密封在棒730内。任选地,如在图7b中所示,药物载体可以是包含在瓶子745内的液体。所述瓶子可以包含水、婴儿配方食品、运动饮料或者任何其它可摄取的液体。所需剂量的药物(例如,以微片剂形式)可以装载到盖子735中,并提供薄膜或者其它易碎的密封以将药物密封在盖子735中。当包含所需剂量的药物的盖子735被拧下瓶子745时,刺穿所述薄膜或者其它易碎的密封737,药物释放到液体中。

[0096] 也可以将药物分配到容纳各种组分/药物的盖子/药筒(类似于目前的咖啡罐)中,并可以控制分配,将药物分配到液体、直接分配到患者手中或者其他方式。任选地,系统能够被锁定,并仅对特定患者可用,如通过声音、密码、指纹或者其它生物识别技术来触发,以便药筒和分配仅针对所需的患者。例如,在药物常被滥用和有成瘾的风险(例如,阿片类药物)时,这种系统可以密切地追踪并控制在给定时间窗内分配的“所需”止痛药物的量(类似于目前常用的静脉注射药物的“患者自控镇痛(PCA)设备”)。

[0097] 现在参考图8,其示出了用于生产特定患者最佳药物选择、组合和剂量的系统800的另一个实施例。如图1所示,系统800包括计算机102(其可以具有处理器104)、存储器106和数据库108。该系统800进一步包括药物生产设备840。如本文所提供的,用于预测(和/或基于特定患者的反馈信息或者外部信息来优化)最佳的药物选择、剂量和组合的计算机102,可以与任何已知的药物计量和包装设备一起使用,来生产特异于患者的药物。例如,Abrams等的美国专利5,699,649、5,960,609、6,428,809、6,702,683、7,404,968,其全部内容通过引入纳入本文,大体公开了用于计量和包装药物的设备。此外,Fotland等的美国专利6,923,979,其全部内容通过引入纳入本文,公开了一种使用交变电场将颗粒沉积在基质上的方法,其原理大体上可以用在药物生产设备上,如本发明所提供的接收患者特定的最佳药物组合和剂量的药物生产设备。

[0098] 在图8中示出的药物生产设备840大体上在美国专利5,699,649中进行了描述,其包括粉末状药物810的供应,所述粉末状药物810被送入气溶剂形成元件820中,在气溶剂形成元件820中,药物粉末颗粒被雾化。然后在830所述颗粒可以被离子化。带电荷的表面890旋转通过表面充电站850,在此,在预定面积的带电荷的表面890a充上预定静电荷(静电“图像”)。然后,带电荷的表面890a经过步骤855,其中足量的粉末状药物沉积在载体表面上,以中和载体表面所携带的电荷。然后,预定量的粉末通过卸载设备860,其将所述粉末卸载到

包装材料870中。然后,包含预定量的粉末的包装材料870可以在880处进行密封。

[0099] 在图8示出的本发明的实施例中,药物生产设备840与处理器104通信。如本发明所述,处理器104基于患者信息和任选地反馈信息(生理信息、主观信息和客观信息)来预测最佳的药物剂量。一旦确定了最佳的药物剂量,处理器向表面充电站850发送信号,使得表面充电站给合适的预定表面积充静电荷(或者“图像”),这样,在855上预定的最佳药物剂量将沉积在载体表面上。

[0100] 如图8所示,粉末药物可以卸载到包装中,然后进行密封。然而,在另一个实施例中,粉末可以卸载到开口胶囊中,或者任何其它的药物载体,然后密封。

[0101] 本发明提供的药物生产系统与设备可位于医师办公室、中央药房、门诊药房、医院、疗养院或者其他的临床环境,或者在患者的家中。任选地,本发明提供的药物生产系统与设备是可移动的,并随患者转移。

[0102] 如本发明全文所述,组成药物组合的组分药物可以包括,但不限于下列:阿司匹林;他汀类药物和降胆固醇药剂;任何类型的抗高血压药; $\beta$ -阻滞剂;钙通道阻滞剂;ACE抑制剂;阿片类药物;抗生素、抗病毒药剂;复合维生素/矿物质;氨基酸;钙/维生素D;维生素K;DHEA; $\omega$ 3;单克隆抗体、生物学产品、RNA样产品(如,RNAi)、任意处方药物;任意非处方药物;不需处方也可以出售的药物;通用药物和非通用药物;鱼油;复合补充剂;“营养药”和/或“绿色”补充剂(如蔬菜、禾本科植物、果实等的提取物)。

[0103] 此外,本文所述组合药物产品可以由任何形式组成。例如,组合药物产品可以整合成咀嚼片剂、凝胶(例如,儿童“胶质”制剂)、巧克力制剂、薄饼和/或饮料。此外,组合药物产品可以包装为复合药物的单独包装,其可以添加到水、果汁或者任何其它的饮料中。如本文提供的组合药物产品可以进一步采用丸剂、片剂、糖锭、舌下的糖锭或者锭剂、棒棒糖、喷雾剂、栓剂、溶液、可注射的(静脉注射或者肌肉注射)化合物、滴眼剂或者通过皮肤吸收的透皮凝胶或者乳膏剂或者贴剂的形式。在一个实施例中,组合药物产品可以以标准的或者任选地可编程的透皮贴剂来提供,其可以经编程在特定时间释放特定药物,或者基于特定的时间表释放特定药物。

[0104] 图9示出了一种用于药物产品的透皮递送的个性化的贴剂900。贴剂900包括至少一种药物930,和任选地可以包括多种药物930。药物930可以是采用本文提供的任何系统和方法“印刷”或者分配到贴剂上,或者可以使用任何已知的方法递送到贴剂上。药物930可以被吸收到贴剂900中,这样药物就包含在贴剂中了,或者药物可以包含口袋或小袋中,所述口袋或小袋限定了每种药物产品930之间的界限,以及在药物930和贴剂900之间的界限。计算机904或者处理器可以进一步包括在小袋中,以及在处理器和每个药物隔室之间的电路也可以包括在小袋中。计算机904控制药物930从贴剂900中的释放。控制可以通过例如,计算机904和每个药物隔室之间的有线或者无线通信来实现。当计算机904指令特定药物隔室来释放预定量的特定药物时,所述区隔可以通过任何已知的透皮贴剂递送技术来释放药物。在一个实施例中,贴剂由电激活的可膨胀材料组成,因此在接收到来自计算机904的信号后,特定药物隔室将膨胀,从而释放精确的、预定剂量的药物930。

[0105] 如本文所描述的,计算机904可以进一步被配置来预测最佳的药物选择、组合和剂量。在这样的配置中,计算机904可以基于所预测的最佳方案,来控制药物930的释放。此外,计算机904可以与任何外部的设备通信。例如,计算机可以与外部测量设备通信,如本文所

描述的,并可以进一步被配置来接收患者信息和/或参考信息,以及与患者的EMR、药房和/或显示器通信。图10是一幅流程图,其示出了一种用于为特定患者预测最佳组合药物产品的方法。需要注意的是,任何工艺说明或者流程图中的框都应该理解为代表模块、片段、代码部分,或者包括在工艺中用于执行特定逻辑功能的一个或多个指令的步骤,本领域普通技术人员将理解,替代的方法也包括在本发明的范围内,其中功能可以与所示出的或者所讨论的次序颠倒来实现,其包括基本上同时进行或者颠倒次序,这取决于所涉及的功能。如在模块1001所示,处理器接收特定患者的患者信息。患者信息可以包括与下列一种或多种相关的信息:体重;年龄;性别;体重指数;新陈代谢;肾功能;肝酶;药代动力学;疾病的风险因素;当前的药物治疗情况;其它药物;其它的矿物质/维生素/补充剂,前期对于一种或多种药物的副作用史;部分基因组或全基因组SNP筛选数据;药物基因组学分析/或药物基因组谱;药物-药物间相互作用信息;药物-饮食间相互作用信息;全基因组或部分基因组分析;维生素缺乏;饮食;药物过敏症和/或敏感;对环境、毒素或其它物质的过敏史;生物标志物信息;人口统计学信息;患者的病史;诊断信息;和组织表达谱。

[0106] 生物标志物信息可以包括从患者的血液、尿液、汗液、唾液、身体组织、活组织检查或体液中获得的信息。

[0107] 某些患者信息可以来源于外部的测量设备、摄入的测量设备或者植入的测量设备,其测量至少一种患者信息的要素。

[0108] 此外,如本文描述的,处理器可以接收参考信息和/或患者反馈信息,例如参见图1。信息可以来源于各种来源,其包括来自可进入任何网络的计算机设备、数据库、服务器,所述信息可以进一步收集来自许多患者的“人群信息”(例如,在大型医疗系统中的信息),来用于预测。这种反馈回路允许系统(包括处理器)来进行“学习”,随着每个新信息片段输入系统,而做出更多的且更精确的预测。

[0109] 在模块1002,基于所接收到的患者信息以及所接收到的参考信息和/或反馈信息,处理器为特定患者预测最佳的药物选择、组合和剂量。如上所述,最佳的药物选择、组合和剂量可以进一步基于参考信息来预测,所述参考信息其可以包括与下列信息相关的信息:天气(例如,对于哮喘患者)、花粉量、疾控中心(CDC)的信息、医学诊断信息和统计学信息、剂量计算器、来自美国食品与药物管理署(FDA)的信息,和可以影响人对于药物的应答的任何其它信息。处理器可以预测最佳的药物选择、组合和剂量,其可以在家打印,或者从中央药房连夜运输等,例如,通过比较储存在数据库中的所接收到的患者信息与参考信息,所述参考信息将患者信息与不同药物的最佳剂量关联起来了。另外或者任选地,处理器可以利用A1或者其它的“智能”计算机方法和算法预测最佳的药物选择、组合和剂量。此外,参考信息可以包括患者反馈信息,例如其可以直接从外部测量设备测得,如图1所述。患者反馈信息允许A1或者“智能”计算机来进行“学习”,并改进其预测的最佳药物选择、组合和剂量。

[0110] 在模块1003,处理器输出所确定的最佳药物选择,剂量和组合。可以输出到患者的电子病历、显示器和/或药物生产设备。

### 具体实施方式

[0111] 实施例:在心肌梗塞之后使用一种个性化复方制剂

[0112] 例如,目前,急性心肌梗塞(AMI)后的医疗标准包括下列药物治疗:

[0113] 1.阿司匹林、氯吡格雷、β阻滞剂、他汀类药物、ACE抑制剂(在心肌梗塞之后第一年治疗)。我们估计每年每百万居民中至少1000名患者服用这个组合。

[0114] 2.阿司匹林、β阻滞剂、他汀类药物、ACE抑制剂(终身治疗)

[0115] 2002年美国心脏病学会/美国心脏协会指南中对于不稳定型心绞痛和非ST-段心肌梗塞的处理,及2004年的指南中对于ST-段心肌梗塞的处理,优选选用长期施用四种关键类别的药物:抗血小板药物,尤其是阿司匹林和氯吡格雷、β-阻滞剂、血管紧张素-转化酶抑制剂和他汀类药物(PMID 17701334)。

[0116] 在美国,大约每年出现120万例急性心肌梗塞(AMI),其中有1.8万例死亡(PMID 17922172)。这意味着在每百万居民中,几乎会出现4000例AMI。

[0117] 许多临床因素影响药物的选择,例如对药物过敏、肝功能/肾功能、药物-药物间相互作用、心血管功能和遗传因素,最值得注意的是那些与药物基因组学相关的因素。

[0118] 如果适当地考虑各种患者特性的话,基于个体患者可以使用优化剂量。

[0119] 个性化复方制剂的益处:

[0120] • 基于个体的基因型选择最佳的药物,可以获得更好的治疗,药物副作用更少

[0121] • 一种药物中具有5种不同的药物,对药物的依从性更好

[0122] 这些因素一起将可能显著地提高治疗效果,并为每位患者节省大量治疗费用。

[0123] AMI后,与个性化复方制剂相关的基因因素

[0124] a) 氯吡格雷的疗效和CYP2C19

[0125] 氯吡格雷是一种抗血小板的药物。主要用来在经皮冠状动脉介入治疗之后,使得不能形成支架血栓。氯吡格雷是前药的形式,因此在其作用前需要用CYP2C19进行活化。服用标准氯吡格雷剂量的话,CYP2C19超快(UM)代谢剂出血的风险更高,因此适合服用一半剂量。另一方面,低代谢剂(PMs)和中等代谢剂(IMs)具有受损的酶,活化氯吡格雷的能力下降,支架血栓形成的风险更高。这些人应该服用另一种不通过CYP2C19代谢的药物(例如,普拉格雷)。

[0126] 如果改进这些治疗,预计每1000名服用抗血小板药物的患者需花费50,000美元,还可以预防10例由于出血和血栓栓塞引起的死亡。

[0127] b) β-阻滞剂

[0128] 许多β-阻滞剂的应答受CYP2D6酶的影响,特别是美托洛尔和卡维地洛。CYP2D6的低代谢剂会增加心动过缓的几率,而心动过缓可以触发心肌梗塞。在CYP2D6Pms.(PMID 18784654)中,应当采用不依赖于CYP2D6的低剂量的β-阻滞剂或者阿替洛尔。

[0129] c) 他汀类药物

[0130] 他汀类药物的主要副作用是肌病。阿伐他汀和特别地斯伐他汀受SLC01B1基因的多态性影响。2%的人,他们的纯合子较少,患肌病的概率比正常纯合子的人高17倍,而杂合子的人比正常纯合子的人患肌病的概率高出4、5倍。患肌病风险高的人,如果服用其它的他汀类药物(罗瑞舒伐他汀、氟伐他汀),则可以降低风险。

[0131] d) ACE抑制剂

[0132] 一项研究显示,3SNPs影响培哚普利的应答。25%的人,他们携带3种或更多种的等位基因变体,用培哚普利治疗没有益处。如果这些人服用非培哚普利的药物,则他们在预防心血管疾病上可以获得更多的益处。我们的经济分析显示,在氯吡格雷治疗前,进行基因分

型是具有经济效益的。对影响其它的药物和治疗选择的额外SNPs进行基因分型,费用基本上不会非常高,但是对患者及卫生保健支付者的益处将非常高。

[0133] 获得更好的依从性

[0134] 研究显示,随着所处方的需要同时服用的药物数量增加,对抗心血管药物的依从性会下降 (PMID 20351303 Medication adherence in cardiovascular disease., Circulation,2010)

[0135]

药物	自我报告的依从性%
阿司匹林	83
降低脂质试剂	63
β抑制剂	61
阿司匹林+β抑制剂	54
阿司匹林+β抑制剂+降低脂质试剂	39

[0136] 如果所有的药物都组合在单个复方制剂中,依从性可能会提高。另外,由于药物是基于个体的遗传背景来选择的,这些药物的副作用将更少。因为药物的副作用是引起药物的不依从性的常见原因,所以基于个体的基因分型选择药物,药物副作用出现的频率将降低。因此,我们预计对复方制剂的依从性将接近于理想值(>80%)。

[0137] 根据研究 (PMID 15908846) 结果,如果依从性最佳(>80%),则相对于依从性不佳(20%-39%),将为患者节省费用:

[0138]

依从性水平	高血压	高胆固醇血症
20-39	6062	4999
>80	4871	3924
节省	1191	1075

[0139] 另一项研究显示 (PMID 16603580),在不致命的心肌梗塞发生之后,没有服用药物的患者存活率显著低于服用4种药物的患者(阿司匹林、ACE抑制剂、β阻滞剂和他汀类药物)。

[0140] 因此,我们估计,尽管有额外的药物花费,但是每位服用抗心血管病复方制剂的患者,每年可以节省大约1000美元。尽管有基因分型的费用,但由于选择了最佳的抗血小板药(氯吡格雷/普拉格雷),在第一年度的经济益处可能甚至更高。

[0141] 中断了所处方的阿司匹林、他汀类药物和β-阻滞剂的心肌梗塞后的患者,比坚持用药的患者的死亡率高出3倍。不坚持用药的经济影响也是巨大的。在美国,至少三分之一的药物相关的入院治疗是由药物依从性差引起的,预计每年仅这些事件就将花费一千亿美元 (PMID 18183470)。

[0142] 由于获得了最佳的治疗、不良药物反应少、药物依从性高,每1000名用复方制剂预防心血管疾病的患者,能够节省大约1百万美元。

[0143] 在没有偏离本发明的精神和范围的前提下,本发明可以进行各种变化。

[0144] 例如,尽管描述药物为液体形式或者粉末形式,但是药物可以以各种形式提供,包括微囊形式(任选地,其可以包括定时释放包衣)、冻干的形式,具有可吸收的胶原或者其它

的可消化的生物基质的包衣。药物还可以是以压缩片剂等的形式,药物被固定在一起形成囊片或者片剂。药物可以液体、凝胶、贴剂或者设计来滴在患者的眼睛上、放在患者的眼睛上或者靠近患者的眼睛的其他速释或者缓释的化合物组分。

[0145] 同时,如在附件A中详细地说明的,其通过引用纳入本文,本发明允许临床医师/处方医师同时传递在个性化丸剂中药物/剂量等的信息与可以联合处方的其它标准药物,例如专利药/非专利药。这些信息和用药时间表信息通过云、网络/wifi等电子传送到患者,或传送到设备,如移动电话或者笔记本,或者床边显示器或者浴室显示器或者装置,包括“何时”服用个性化的药物及其他药物,和如何,例如同食品一起服用药物,这样药物依从性、遵守性提醒就提供给了患者和/或看护者。

[0146] 这使得能够追踪药物依从性/遵守性,并将药物遵守性反馈给患者和看护者(对于儿童来说是患者的母亲),任选地,实时反馈,当患者服用了药物,或者漏服药物或者多服用药物时,通过发短信或以别的方式通知。这些追踪可以通过手动输入“服用剂量”来完成,例如,通过手机应用程序或者通过任意数量的医药分配器来完成,如在美国公开专利公开号20070016443A中所描述的,其内容通过引用纳入本文。在患者的设备或者各种设备上的“应用程序”可以允许集成便携设备/外部设备的信息(例如生命体征或者血糖),并整合主观症状和副作用。这使得反馈能进一步为将来的个性化药物的方案或者标准药物方案提供信息。

[0147] 同时,临床医师可以选择编程的/迭代的“智能处方”,不同于经验主义或原始的推荐剂量。例如,这使得临床医师能处方低剂量的降血压药(如 $\beta$ 阻滞剂),并按照实际的血压测量值,基于所测得BP结果,迭代下一种个性化药物或者标准药物。例如,如果夜间BP高于目标值,可以在方案中添加夜间剂量的 $\beta$ 阻滞剂或者额外的降血压药,或者在就地生产药物的同时,或者在下一个从中央药房或者当地药房运输或发送时,添加夜间剂量的 $\beta$ 阻滞剂或者额外的降血压药。

[0148] 本文的理念是一种“决定”树算法+/-AI,其使得实际的脚本本身能基于各种反馈“效价提高或降低”或者按需添加,这样选择时不需要多次呼叫医师等。

[0149] 本发明也允许具有一种“应用程序”,使得能追踪个性化药物及其他药物(任选地,连接到分配器),并反馈药物依从性,患者可以看到自己的各种值(BPS、葡萄糖、体重、睡眠信息等自身的数据)。

[0150] 附件B示出了具有不同特性的5位患者,他们的药物如何不同。

[0151] 需要强调的是,上述用于生产个性化药物产品的系统和方法,仅是实施的可能的例子,仅用于更清楚地理解本发明的原理。在没有脱离本发明的精神和范围的前提下,可以设计和/或制作许多不同实施例的本文所述的系统、方法与装置。所有这些变化及其他这样的改变和变化都包括在本发明的范围内,并通过权利要求进行保护。因此,本发明的范围仅在权利要求中进行限定。

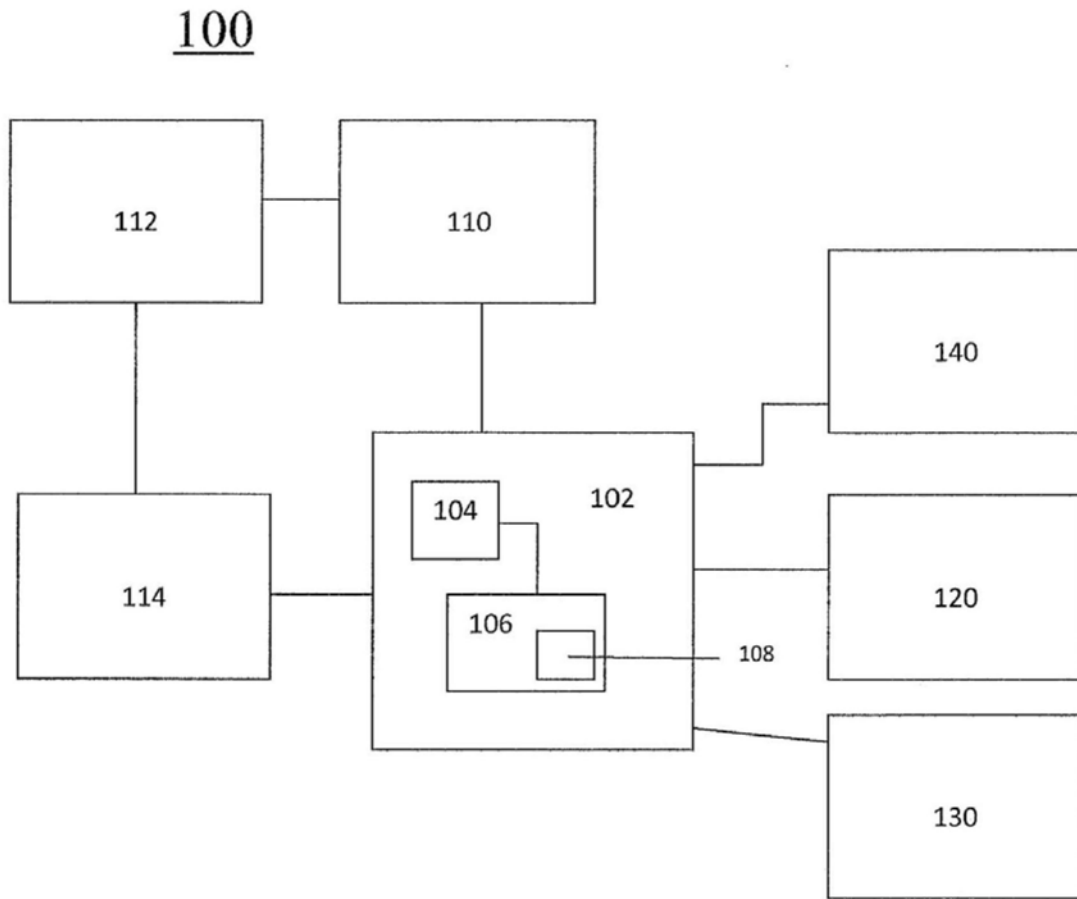


图1

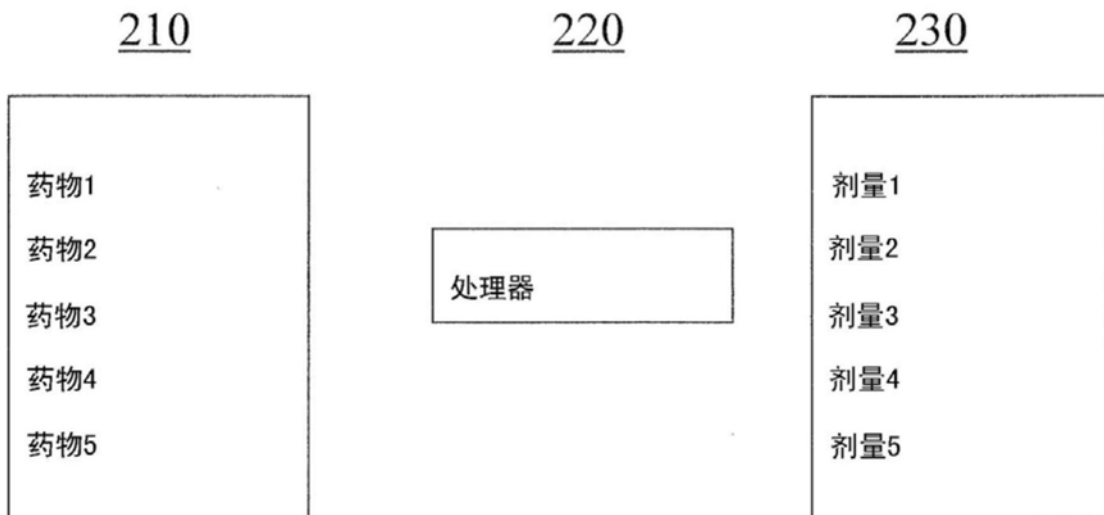


图2

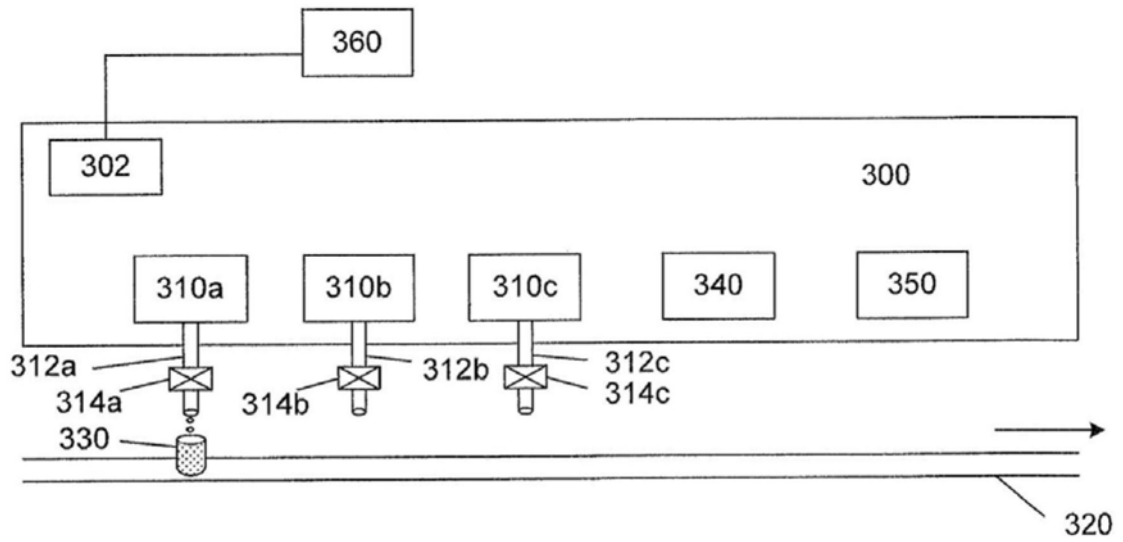


图3

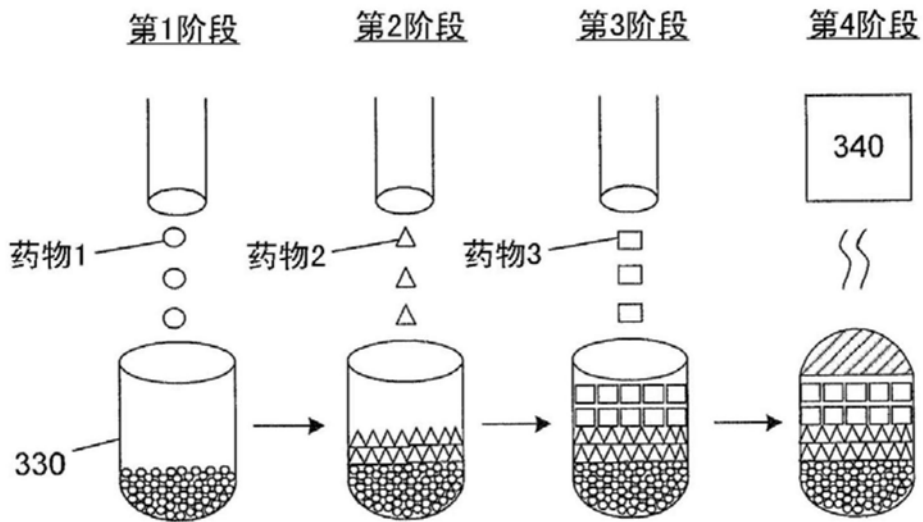


图4

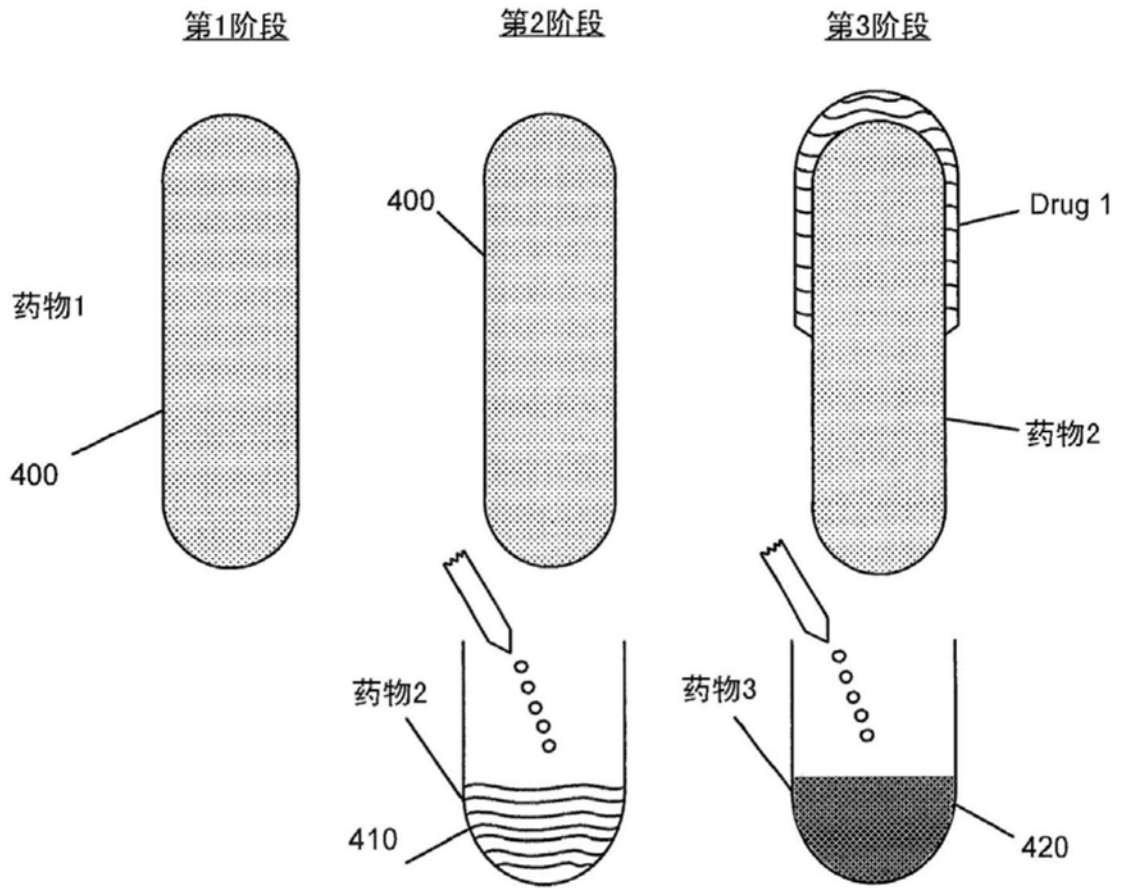


图4A

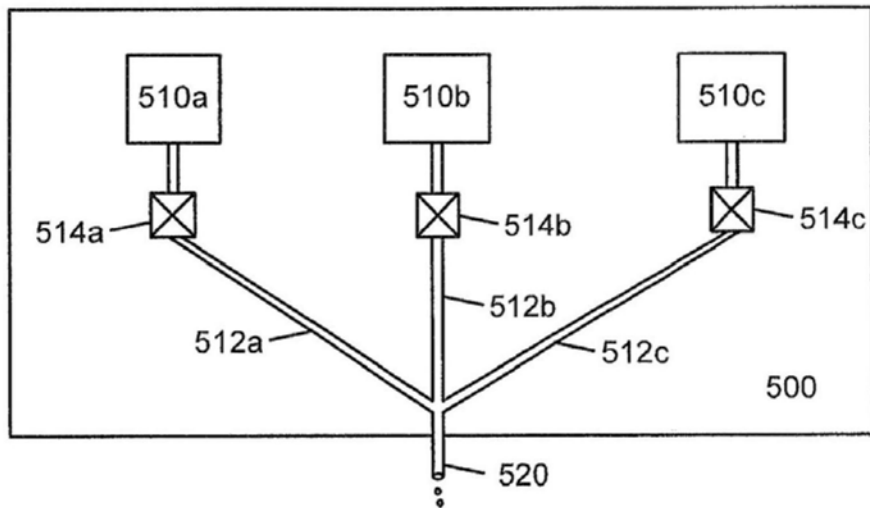


图5

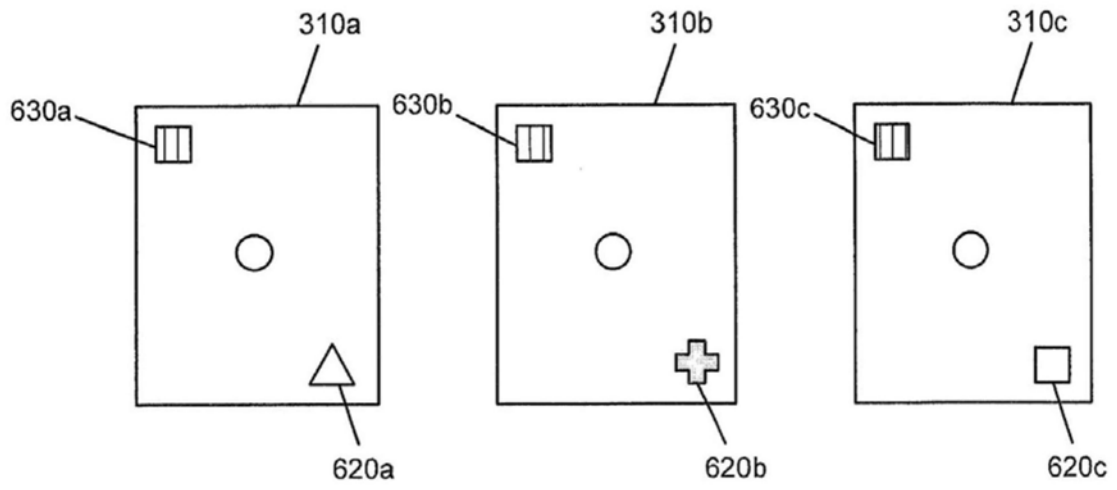


图6

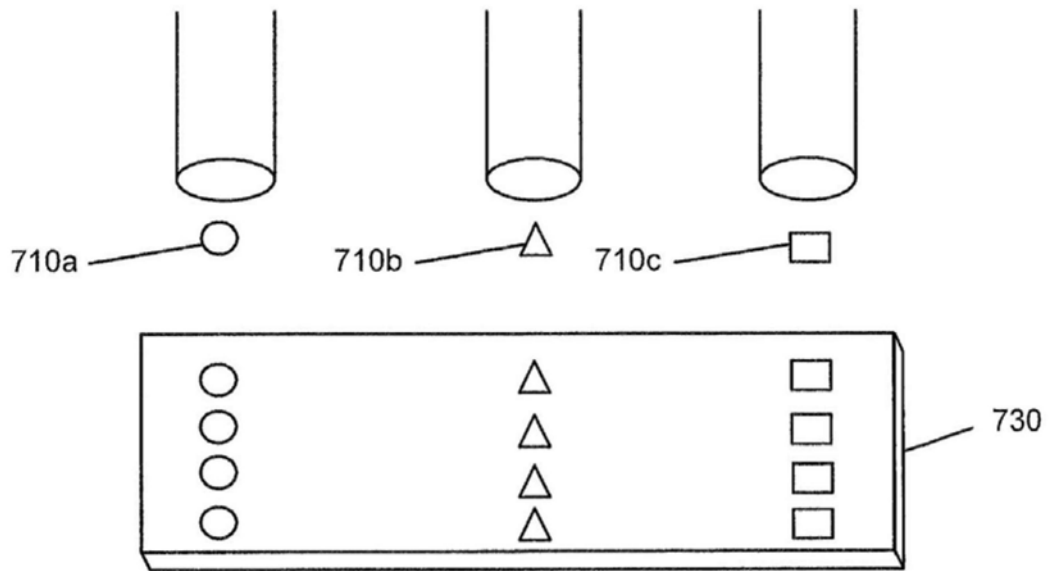


图7A

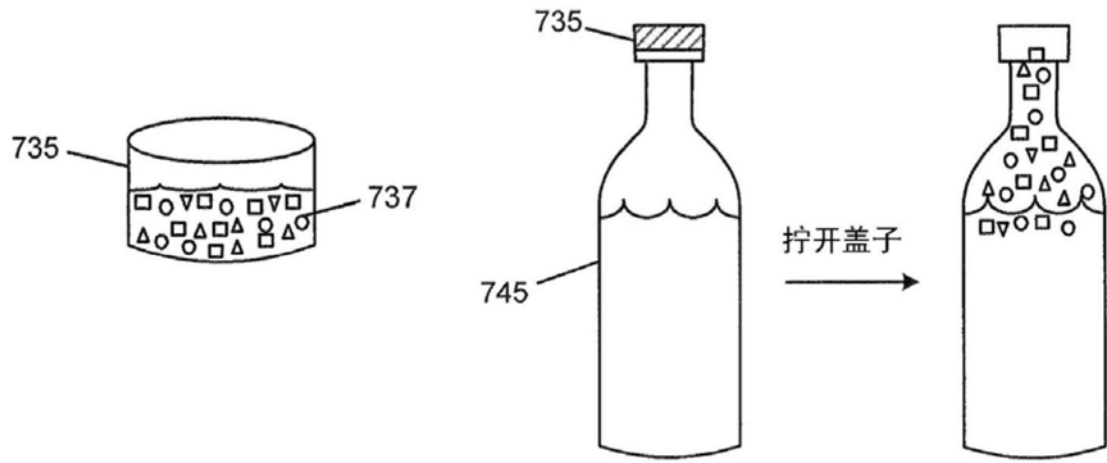


图7B



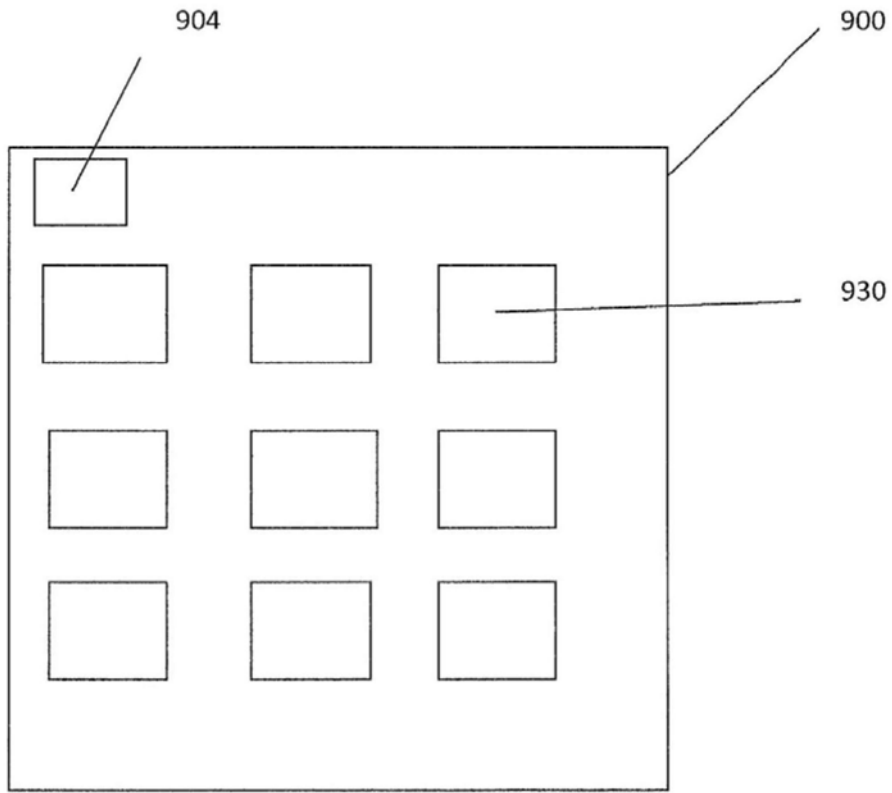


图9

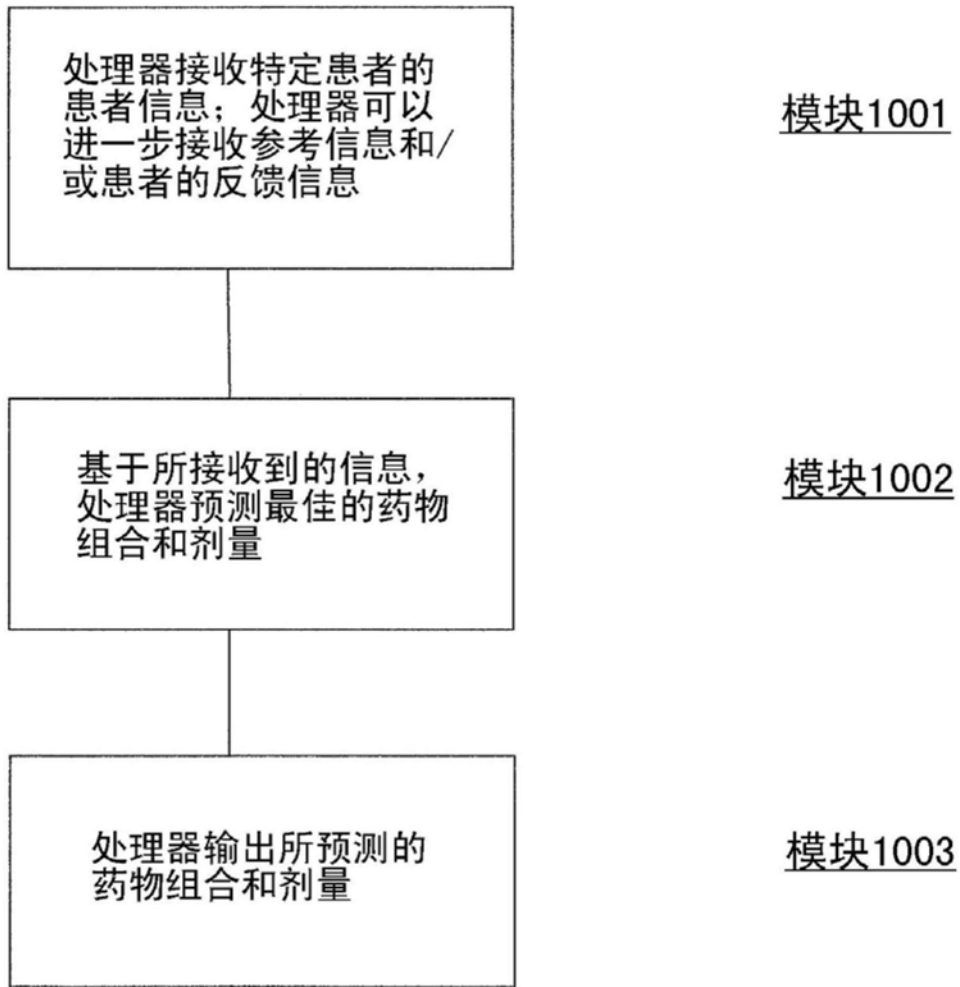


图10