



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104884029 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 02

(21) 申请号 201380067536. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 10. 22

A61J 7/04(2006. 01)

(30) 优先权数据

G01N 33/49(2006. 01)

61/717, 609 2012. 10. 23 US

G01N 33/15(2006. 01)

A61B 5/145(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 06. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/066238 2013. 10. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/066428 EN 2014. 05. 01

(71) 申请人 赛拉诺斯股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 E·霍姆斯

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 陶家蓉 沈端

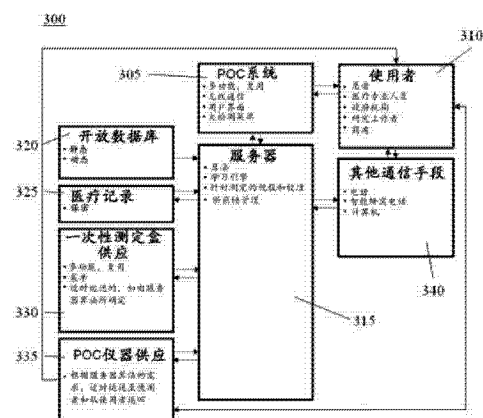
权利要求书4页 说明书19页 附图8页

(54) 发明名称

药物监测与调控系统和方法

(57) 摘要

本文提供了用于监测和调控受试者体内的药物浓度的系统和方法。一种方法可以包括在第一时间点向受试者施用第一剂量的药物组合物。接下来,可以借助于照护点系统而从所述受试者的生物样品确定所述药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内的浓度的生物标志物。可以在第二时间点向所述受试者施用第二剂量的所述药物组合物。可以基于所述药物组合物在所述受试者体内的浓度来确定所述第二剂量和/或所述第一时间点与所述第二时间点之间的间隔。



1. 一种用于向受试者施用药物组合物的方法,包括:
 - (a) 在第一时间点向受试者施用第一剂量的药物组合物;
 - (b) 借助于照护点系统来获取所述受试者的生物样品;
 - (c) 借助于所述照护点系统和使用所述生物样品来测量所述药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内存在的浓度的生物标志物;
 - (d) 借助于计算机处理器,基于在步骤(c)中测量的所述浓度来计算剂量或者在剂量之间的时间间隔;以及
 - (e) 根据步骤(d)的所述计算出的剂量或时间间隔,在第二时间点向所述受试者施用第二剂量的所述药物组合物。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中借助于所述照护点系统并且在无除了所述受试者之外的任何人的参与的情况下进行步骤(a)。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中借助于所述照护点系统并且在无除了所述受试者之外的任何人的参与的情况下进行步骤(c)。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中借助于所述照护点系统并且在无除了所述受试者之外的任何人的参与的情况下进行步骤(e)。
5. 一种用于向受试者施用药物组合物的方法,包括:

在第三时间点向受试者施用第二剂量的所述药物组合物,其中所述第二剂量和所述第三时间点通过以下来确定:

 - (a) 在第一时间点向所述受试者施用第一剂量的药物组合物;
 - (b) 借助于照护点系统来获取所述受试者的生物样品;
 - (c) 借助于所述照护点系统和所述生物样品,在第二时间点测量所述药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内存在的浓度的生物标志物;以及
 - (d) 借助于计算机处理器,基于在步骤(c)中测量的所述浓度来计算期望剂量或者在剂量之间的时间间隔,从而确定所述第二剂量或者在所述第二时间点与第三时间点之间的间隔。
6. 根据权利要求1或5所述的方法,还包括:

将所述浓度与一个或多个设定点浓度进行对比;以及

基于在步骤(c)中测量的所述浓度与所述一个或多个设定点浓度之间的差异来计算所述第二剂量。
7. 根据权利要求6所述的方法,其中将在步骤(c)中测量的所述浓度与一个或多个设定点浓度进行对比包括将在步骤(c)中测量的所述浓度与受试者特定的最高药物浓度和受试者特定的最低药物浓度进行对比。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中基于多个受试者特定的药物浓度曲线的最高浓度和最低浓度来确定所述受试者特定的最高药物浓度和受试者特定的最低药物浓度。
9. 根据权利要求6所述的方法,其中将在步骤(c)中测量的所述药物浓度与一个或多个设定点浓度进行对比包括将所述药物浓度与平均设定点浓度进行对比。
10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述平均设定点浓度是时间平均的设定点浓度。

11. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中所述一个或多个设定点浓度是受试者特定的设定点浓度。

12. 根据权利要求 1 或 5 所述的方法, 其中步骤 (c) 包括测量所述药物组合物的所述活性成分或其代谢物的血药浓度。

13. 根据权利要求 12 所述的方法, 其中实时测量所述血药浓度。

14. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中所述照护点系统可操作地耦合至所述受试者的血液或组织。

15. 根据权利要求 1 或 5 所述的方法, 还包括借助于计算机处理器来监测所述受试者的健康状况响应于施用所述第一剂量或所述第二剂量的演进。

16. 根据权利要求 15 所述的方法, 还包括基于所述监测来调节所述第一剂量、所述第二剂量或所述间隔。

17. 一种用于监测药物组合物在受试者体内的浓度的方法, 包括:

(a) 在第一时间向受试者开处方规定第一剂量的药物组合物;

(b) 借助于照护点系统来获取所述受试者的生物样品;

(c) 借助于所述照护点系统和所述生物样品, 测量所述药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度, 或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内存在的浓度的生物标志物; 以及

(d) 借助于计算机处理器, 基于在步骤 (c) 中测量的所述浓度来计算期望剂量或者在剂量之间的时间间隔; 以及

(e) 根据步骤 (d) 的所述计算出的期望剂量或时间间隔, 在第二时间向所述受试者开处方规定第二剂量的所述药物组合物。

18. 根据权利要求 17 所述的方法, 还包括:

借助于处理器, 将步骤 (c) 的所述测量的浓度与一个或多个设定点浓度进行对比; 以及

基于所述测量的浓度与所述一个或多个设定点浓度之间的差异来计算所述第二剂量。

19. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中将在步骤 (c) 中测量的浓度与所述一个或多个设定点浓度进行对比包括将在步骤 (c) 中测量的浓度与受试者特定的最高浓度和受试者特定的最低浓度进行对比。

20. 根据权利要求 19 所述的方法, 其中基于多个受试者特定的血药浓度曲线的最高浓度和最低浓度来确定所述受试者特定的最高血药浓度和受试者特定的最低血药浓度。

21. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中将在步骤 (c) 中测量的所述浓度与所述一个或多个设定点浓度进行对比包括将在步骤 (c) 中测量的所述浓度与平均设定点浓度进行对比。

22. 根据权利要求 21 所述的方法, 其中所述平均设定点浓度是时间平均的设定点浓度。

23. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中所述一个或多个设定点浓度是受试者特定的设定点浓度。

24. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中实时测量所述浓度。

25. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中以预定间隔测量所述浓度。

26. 根据权利要求 17 所述的方法,其中所述照护点系统可操作地耦合至所述受试者的血液或组织。

27. 根据权利要求 17 所述的方法,还包括借助于计算机处理器来监测所述受试者的健康状况响应于开处方规定所述第一剂量或所述第二剂量的演进。

28. 根据权利要求 27 所述的方法,还包括基于所述监测来确定所述第一剂量、所述第二剂量或所述预定间隔。

29. 根据权利要求 1、5 或 17 所述的方法,其中所述生物样品是血液。

30. 一种用于监测药物在受试者体内的浓度的系统,包括:

照护点模块,用于借助于计算机处理器来监测药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内的浓度的生物标志物;

与所述照护点模块通信的药物监测模块,所述药物监测模块用于提供药物组合物的活性成分或其代谢物在所述受试者体内的一个或多个设定点浓度;以及

医疗记录模块,其包含剂量的时间记录,所述医疗记录模块用于储存和提供所述受试者的医疗记录。

31. 根据权利要求 30 所述的系统,其中所述药物监测模块借助于预先确定的表格来提供所述一个或多个设定点浓度。

32. 根据权利要求 30 所述的系统,其中所述药物监测模块借助于学习引擎来提供所述一个或多个设定点浓度。

33. 根据权利要求 30 所述的系统,还包括输出模块,用于向所述受试者提供一个或多个指令。

34. 根据权利要求 33 所述的系统,其中所述一个或多个指令选自针对药物组合物的剂量指令和施用指令。

35. 根据权利要求 30 所述的系统,还包括与所述照护点模块和所述医疗记录模块通信的服务器。

36. 根据权利要求 35 所述的系统,其中所述服务器包含学习引擎、规程和校准规程中的一个或多个。

37. 一种用于向受试者推荐药物组合物的剂量的方法,包括:

在第一时间点向所述受试者施用一定剂量的药物组合物;

使用照护点系统来确定所述药物组合物的活性成分、所述药物组合物的活性成分的代谢物的浓度数据,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内的浓度的生物标志物;

通过计算设备来将 a) 所述浓度数据与 b) 至少一个设定点值进行对比,其中所述设定点值是储存在计算机存储器中,从数据结构取得,或者由所述计算设备计算得出;

响应于将所述浓度数据与所述至少一个设定点值进行对比,指挥所述计算设备确定针对所述药物组合物的剂量方案中的至少一个改变是否为期望的,以便使所述药物组合物的浓度处于期望范围内,所述计算设备利用至少部分地基于所述药物组合物的药代动力学数据的预测模型;以及

生成针对所述药物组合物的至少一个下一剂量的推荐,其中所述推荐阐明以下至少一项:a) 所述下一剂量的量或者 b) 应用所述下一剂量的时间。

38. 根据权利要求 37 所述的方法,还包括指挥处理器修改患者历史数据结构,以便储

存与在所述第一时间点施用的所述药物组合物有关的浓度数据,其中所述患者历史数据结构被配置用于储存关于来自其他时间点的浓度的纵向数据。

药物监测与调控系统和方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求提交于 2012 年 10 月 23 日的美国临时申请第 61/717,609 号的权益,该申请的全文出于所有目的而通过引用并入于此。

背景技术

[0003] 目前在本领域中存在用于监测和 / 或调控患者体内的药物浓度的可用方法。然而,可用的方法通常缓慢、复杂、容易出错并且 / 或者不精确。图 1 示意性地图示了用于监测受试者(例如,患者)体内的药物浓度的过程流程。图中的箭头指示出信息和 / 或样品向和从图中所示各个实体的流动。医生或技师可以监测受试者体内的药物浓度。在一些情况下,医生可以请求诊所从患者移除体组织或体液样品,诸如血液或唾液,以便监测患者体内的药物浓度。在这样的情况下,技师或者被授权从患者抽取组织样品的其他一方从患者取得血液或组织样品并测量在患者体内的药物浓度。这通常要求技师将血液或组织样品送往实验室,在该处确定这样的浓度。在一些情况下,一旦已经确定药物的浓度,诸如技师或病理学家等专业人员审查所述浓度,以确定针对该患者的药物剂量是否需要增加、减少(例如,降低、终止)或者不变。专业人员继而通过向医生传达指令或者向诸如患者数据库等信息源输入指令,来向医生作出指示。在后一情况下,医生访问信息源以取得病理学家的指令。医生继而指示患者增加患者的药物剂量、减少剂量,或者保持剂量不变。医生随后在医疗记录数据库中更新该患者的医疗记录。

[0004] 需要用于监测患者体内的药物浓度和制定针对患者的药物剂量方案的改进的系统和方法。

发明内容

[0005] 在各个实施方式中,提供了用于监测药物或药物的代谢物在受试者体内的浓度以及向受试者施用药物的方法。在一个实施方式中,一种用于向受试者施用药物组合物的方法包括:在第一时间点向所述受试者施用第一剂量的药物组合物;从所述受试者的生物样品确定所述药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内的浓度的生物标志物,其中所述确定是借助于照护点系统来进行的;以及在第二时间点向所述受试者施用第二剂量的所述药物组合物,其中基于所述药物组合物在所述受试者体内的所述浓度来确定所述第二剂量和 / 或在所述第一时间点与第二时间点之间的间隔。

[0006] 在另一实施方式中,一种用于向受试者施用药物组合物的方法包括:在第三时间点向所述受试者施用第二剂量的所述药物组合物,其中所述第二剂量和所述第三时间点通过以下来确定:(i) 在第一时间点向所述受试者施用第一剂量的药物组合物;(ii) 在第二时间点从所述受试者的生物样品确定所述药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内的浓度的生物标志物,其中所述确定是借助于照护点系统来进行的,从而基于在所述第二时间点确定的所述血药浓度来确定所述第二剂量

以及在所述第二时间点与第三时间点之间的间隔。

[0007] 在另一实施方式中,一种用于监测药物组合物在受试者体内的浓度的方法包括:以第一剂量并且在第一时间向受试者开处方规定药物组合物;借助于照护点系统,以预定间隔从所述受试者的生物样品确定所述药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内的浓度的生物标志物;以及基于确定的血药浓度,在第二时间向所述受试者开处方规定第二剂量的所述药物组合物。

[0008] 在其他实施方式中,提供了用于监测药物或该药物的代谢物在受试者体内的浓度的系统。在一个实施方式中,一种用于监测药物在受试者体内的浓度的系统包括:照护点模块,用于监测药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内的浓度的生物标志物;与所述照护点模块通信的药物监测模块,所述药物监测模块用于提供药物组合物的活性成分或其代谢物在所述受试者体内的一个或多个设定点浓度;以及医疗记录模块,其包含剂量的时间记录,所述医疗记录模块用于储存和提供所述受试者的医疗记录。

[0009] 在另一实施方式中,提供了一种用于向受试者施用药物组合物的方法,包括:(a)在第一时间点向受试者施用第一剂量的药物组合物;(b)借助于照护点系统来获取所述受试者的生物样品;(c)借助于所述照护点系统和使用所述生物样品来测量所述药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内存在的浓度的生物标志物;(d)借助于计算机处理器,基于在步骤(c)中测量的所述浓度来计算剂量和/或在剂量之间的时间间隔;以及(e)根据步骤(d)的所述计算出的剂量和/或时间间隔,在第二时间点向所述受试者施用第二剂量的所述药物组合物。步骤(a)可以借助于所述照护点系统并且在无除了所述受试者之外的任何人的参与的情况下进行。步骤(c)可以借助于所述照护点系统并且在无除了所述受试者之外的任何人的参与的情况下进行。步骤(e)可以借助于所述照护点系统并且在无除了所述受试者之外的任何人的参与的情况下进行。步骤(c)可以包括测量所述药物组合物的所述活性成分或其代谢物的血药浓度。所述方法可以进一步包括将所述浓度与一个或多个设定点浓度进行对比;以及基于所述浓度与所述一个或多个设定点浓度之间的差异来计算所述第二剂量。所述方法可以进一步包括借助于计算机处理器来监测所述受试者的健康状况响应于施用所述第一剂量和/或所述第二剂量的演进。所述方法可以进一步包括基于所述监测来调节所述第一剂量、所述第二剂量和/或所述间隔。

[0010] 在另一实施方式中,提供了一种用于向受试者施用药物组合物的方法,包括:在第三时间点向受试者施用第二剂量的所述药物组合物,其中所述第二剂量和所述第三时间点通过以下来确定:(a)在第一时间点向所述受试者施用第一剂量的药物组合物;(b)借助于照护点系统来获取所述受试者的生物样品;(c)借助于所述照护点系统和所述生物样品的使用者,在第二时间点测量所述药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内存在的浓度的生物标志物;以及(d)借助于计算机处理器,基于在步骤(c)中测量的所述浓度来计算剂量和/或在剂量之间的时间间隔,从而确定所述第二剂量和/或在所述第二时间点与第三时间点之间的间隔。步骤(c)可以包括测量所述药物组合物的所述活性成分或其代谢物的血药浓度。所述方法可以进一步包括将所述浓度与一个或多个设定点浓度进行对比;以及基于所述浓度与所述一个或多个设定点浓度

之间的差异来计算所述第二剂量。所述方法可以进一步包括借助于计算机处理器来监测所述受试者的健康状况响应于施用所述第一剂量和 / 或所述第二剂量的演进。所述方法可以进一步包括基于所述监测来调节所述第一剂量、所述第二剂量和 / 或所述间隔。

[0011] 在另一实施方式中,提供了一种用于监测药物组合物在受试者体内的浓度的方法,包括:(a)在第一时间向受试者开处方规定第一剂量的药物组合物;(b)借助于照护点系统来获取所述受试者的生物样品;(c)借助于所述照护点系统和所述生物样品的使用者,测量所述药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内存在的浓度的生物标志物;以及(d)借助于计算机处理器,基于在步骤(c)中测量的所述浓度来计算剂量和 / 或在剂量之间的时间间隔;以及(e)根据步骤(d)的所述计算出的剂量和 / 或时间间隔,在第二时间向所述受试者开处方规定第二剂量的所述药物组合物。所述方法可以进一步包括借助于处理器,将步骤(c)的所述测量的浓度与所述一个或多个设定点浓度进行对比;以及基于所述测量的浓度与所述一个或多个设定点浓度之间的差异来计算所述第二剂量。所述方法可以进一步包括借助于计算机处理器来监测所述受试者的健康状况响应于开处方规定所述第一剂量和 / 或所述第二剂量的演进。所述方法可以进一步包括基于所述监测来确定所述第一剂量、所述第二剂量和 / 或所述预定间隔。

[0012] 在另一实施方式中,提供了一种用于监测药物在受试者体内的浓度的系统,包括:照护点模块,用于借助于计算机处理器来监测药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内的浓度的生物标志物;与所述照护点模块通信的药物监测模块,所述药物监测模块用于提供药物组合物的活性成分或其代谢物在所述受试者体内的一个或多个设定点浓度;以及医疗记录模块,其包含剂量的时间记录,所述医疗记录模块用于储存和提供所述受试者的医疗记录。在一些实施方式中,所述药物监测模块可以借助于预先确定的表格来提供所述一个或多个设定点浓度。在一些实施方式中,所述药物监测模块可以借助于学习引擎来提供所述一个或多个设定点浓度。在一些实施方式中,所述系统可以进一步包括输出模块,用于向所述受试者提供一个或多个指令。所述一个或多个指令可以选自针对药物组合物的剂量指令和施用指令。在一些实施方式中,所述系统可以进一步包括与所述照护点模块和所述医疗记录模块通信的服务器。所述服务器可以包含学习引擎、规程和校准规程中的一个或多个。

[0013] 在另一实施方式中,提供了一种用于向受试者推荐药物组合物的剂量的方法,包括:在第一时间点向所述受试者施用一定剂量的药物组合物;使用照护点系统来确定所述药物组合物的活性成分、所述药物组合物的活性成分的代谢物的浓度数据,或者指示出所述药物组合物在所述受试者体内的浓度的生物标志物;通过计算设备来将 a) 所述浓度数据与 b) 至少一个设定点值进行对比,其中所述设定点值是储存在计算机存储器中,从数据结构取得,或者由所述计算设备计算得出;响应于将所述浓度数据与所述至少一个设定点值进行对比,指挥所述计算设备确定针对所述药物组合物的剂量方案中的至少一个改变是否为期望的,以便使所述药物组合物的浓度处于期望范围内,所述计算设备利用至少部分地基于所述药物组合物的药代动力学数据的预测模型;以及生成针对所述药物组合物的至少一个下一剂量的推荐,其中所述推荐阐明以下至少一项:a) 所述下一剂量的量或者 b) 应用所述下一剂量的时间。在一些实施方式中,所述方法可以进一步包括指挥处理器修改患者历史数据结构,以便储存与在所述第一时间点施用的所述药物组合物有关的浓度数据,

其中所述患者历史数据结构被配置用于储存关于来自其他时间点的浓度的纵向数据。

[0014] 在一些实施方式中,在上文或本文其他各处所述的涉及向受试者施用第一剂量的药物组合物的系统、方法或设备中,所述施用借助于所述照护点系统并且在无除了所述受试者之外的任何人的参与的情况下进行。

[0015] 在一些实施方式中,在上文或本文其他各处所述的涉及借助于所述照护点系统和使用所述生物样品来测量药物组合物的活性成分或其代谢物的浓度或者指示出药物组合物在所述受试者体内存在的浓度的生物标志物的系统、方法或设备中,所述测量借助于所述照护点系统并且在无除了所述受试者之外的任何人的参与的情况下进行。

[0016] 在一些实施方式中,在上文或本文其他各处所述的涉及向受试者施用第二剂量的药物组合物的系统、方法或设备中,所述施用借助于所述照护点系统并且在无除了所述受试者之外的任何人的参与的情况下进行。

[0017] 在一些实施方式中,在上文或本文其他各处所述的涉及将浓度与一个或多个设定点浓度进行对比的系统、方法或设备中,所述对比包括将所述浓度与受试者特定的最高药物浓度和受试者特定的最低药物浓度进行对比。

[0018] 在一些实施方式中,在上文或本文其他各处所述的涉及受试者特定的最高药物浓度和受试者特定的最低药物浓度的系统、方法或设备中,基于多个受试者特定的药物浓度曲线的最高浓度和最低浓度来确定所述受试者特定的最高药物浓度和受试者特定的最低药物浓度。

[0019] 在一些实施方式中,在上文或本文其他各处所述的涉及将药物浓度与一个或多个设定点浓度进行对比的系统、方法或设备中,所述对比包括将所述药物浓度与平均设定点浓度进行对比。

[0020] 在一些实施方式中,在上文或本文其他各处所述的涉及平均设定点浓度的系统、方法或设备中,所述平均设定点浓度是时间平均的设定点浓度。

[0021] 在一些实施方式中,在上文或本文其他各处所述的涉及一个或多个设定点浓度的系统、方法或设备中,所述一个或多个设定点浓度是受试者特定的设定点浓度。

[0022] 在一些实施方式中,在上文或本文其他各处所述的涉及测量药物组合物的活性成分或其代谢物的血药浓度的系统、方法或设备中,实时测量所述血药浓度。

[0023] 在一些实施方式中,在上文或本文其他各处所述的涉及测量药物组合物的活性成分或其代谢物的血药浓度的系统、方法或设备中,以预定间隔测量所述血药浓度。

[0024] 在一些实施方式中,在上文或本文其他各处所述的涉及照护点系统的系统、方法或设备中,所述照护点系统可操作地耦合至所述受试者的血液或组织。

[0025] 在一些实施方式中,在上文或本文其他各处所述的涉及生物样品的系统、方法或设备中,所述生物样品是血液。

[0026] 提供本发明内容来以简化形式介绍挑选出的概念,所述概念在以下具体实施方式中进一步描述。对于本领域技术人员,本公开内容的附加方面和优点将会从以下的具体实施方式中变得显而易见。应当意识到,本公开内容能够具有其他的和不同的实施方式,并且其若干细节可以在各个明显的方面作出修改,它们全都不偏离本公开内容。因此,附图和描述应被认为是说明性的,而不是限制性的。

[0027] 援引并入

[0028] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用而并入于此，程度犹如具体地和个别地指出要通过引用而并入每一个别出版物、专利或专利申请。

附图说明

[0029] 在附图中，

[0030] 图 1 示意性地图示了用于监测受试者体内的药物浓度的常规过程流程。

[0031] 图 2 示意性地图示了本文提供的用于监测受试者体内的药物（或药物代谢物）的浓度的过程流程。

[0032] 图 3 示意性地图示了本文提供的用于监测受试者体内的药物（或药物代谢物）的浓度的系统。

[0033] 图 4 示意性地图示了本文提供的用于监测受试者体内的药物（或药物代谢物）的浓度的方法。

[0034] 图 5–图 11 示出了根据本文提供的各种系统和方法的、受试者的血药浓度曲线。

[0035] 图 12A 示出了血清药物浓度和血红蛋白的“真实”患者曲线。实线示出当在时间 150 天处发生行为改变时的曲线。虚线指示出在无行为改变的情况下的曲线。图 12B 示出了与图 12A 的患者曲线相关联的预测误差。带有实心圆圈的曲线指示出当未发生患者行为改变时的预测误差，而带有空心方块（无变化的采样频率）和空心菱形（增加的采样频率）的曲线示出当在时间 = 150 天处发生患者行为改变时的预测误差。在 150 天后这两种情况的意外误差增加指示出行为改变的发生。

具体实施方式

[0036] 虽然本文示出和描述了各个实施方式，但对于本领域技术人员显而易见的是，这样的实施方式只是以示例的方式提供的。本领域技术人员现将会在不偏离本文所提供的公开内容的情况下想到许多更改、改变和替代。

[0037] 本文所使用的术语“服务点系统”是指能够在受试者的场所或地点处或其附近提供服务（例如，检测、监测、治疗、诊断、指导、样品收集、ID 验证、医疗服务、非医疗服务等）的系统。在一些情况下，服务点系统在诸如受试者的家里或办公处、杂货店、药店、诊所、学校等预定地点提供服务。服务点系统可以包括计算机处理器。在一些情况下，服务点系统可以包括用于数据分析和 / 或储存的远程系统。这样的远程系统可以包括计算机处理器和带有用于实现诸如数据分析等各种操作的机器可执行代码的存储器。服务点系统可以包括一个或多个服务点设备。在一些实施方式中，服务点系统是照护点系统。“照护点系统”是指能够在受试者的场所或地点（例如，在受试者的家里或办公处、杂货店、药店、诊所、学校等）处或其附近提供医疗相关照护（例如，治疗、检测、监测、诊断、咨询等）的系统。

[0038] 本文所使用的术语“受试者”是指在过去、目前或者在将来可能会在服务点系统的照护下或者由服务点系统采取行动的个体。受试者可以是其健康（例如，身体状况）或者化学和 / 或生物状态正受到监测或者需要治疗或监测的个体。受试者可以包括患者。在一些情况下，受试者是人类患者。受试者可以是服务点设备（或系统）或者与该服务点设备相关联的计算机系统的使用者。在一些情况下，术语“受试者”和“使用者”可互换使用。

[0039] 本文所使用的术语“方案”是指可以改善和保持受试者的健康的系统性规划。

[0040] 本文所使用的术语“剂量”是指在特定时间或者在特定间隔期间开处方规定的、施用的或服用的药物的数量。在一些情况下,剂量可以包括最佳治疗剂量以及剂量之间的最佳间隔。

[0041] 本文所使用的术语“药物”是指用于治疗受试者的药物组合物,诸如化学或生物物质。药物包括药理学活性成分。在一些情况下,药物可以包括药理学非活性成分,诸如赋形剂。在一些情况下,可以通过测量受试者体内的药物组合物本身的水平、药物组合物的代谢物的水平或者指示出药物组合物浓度的生物标志物的水平,来确定药物 / 药物组合物的浓度或量。本文所使用的术语“药代动力学”是指对以下各项的研究:施用的药物的吸收和分布机制、药物作用开始的速率和作用的持续时间、物质在体内的化学变化(例如,由酶造成)以及药物的代谢物的作用和排泄途径。

[0042] 本文所使用的术语“药效学”是指对以下各项的研究:药物对受试者身体或者身体内或身体上的微生物或寄生虫的生化及生理作用,以及药物作用的机制和药物浓度与作用之间的关系。

[0043] 本文所使用的术语“通信地耦合”是指在实体之间,诸如在设备之间、使用者与设备之间或者使用者之间的直接或间接通信。例如,当使用者与另一使用者或设备直接(即,直接通信)或间接(即,间接通信)通信时,该使用者通信地耦合至设备。

[0044] 本文所使用的术语“生物标志物”是指可以指示出受试者体内的药物组合物的浓度的一种或多种种类或物质。生物标志物可以包括但不限于:药物、前药、药物制剂、药物代谢物、诸如表达的蛋白质和细胞标志物等生物标志物、抗体、血清蛋白质、胆固醇、多糖、核酸、生物分析物、生物标志物、基因、蛋白质、脂质或激素,或者其任何组合。生物标志物例如可以关联于:自身免疫性疾病、肥胖症、高血压、糖尿病、神经元和 / 或肌肉退行性疾病、心脏病、内分泌紊乱、癌症、感染,以及其任何组合。生物标志物可能以不同的丰度存在于一个或多个个体组织中,所述体组织包括心、肝、前列腺、肺、肾、骨髓、血液、皮肤、膀胱、脑、肌肉、神经以及受各种疾病影响的选定组织,所述疾病诸如为不同类型的癌症(恶性或非转移性)、自身免疫性疾病、炎症性和 / 或退行性疾病。在 Michelson 等人的美国专利申请第 12/412,334 号(“METHODS AND SYSTEMS FOR ASSESSING CLINICAL OUTCOMES”)中提供了生物标志物的其他示例,该申请通过引用而全文并入于此。

[0045] 本文所使用的术语“物理指标”是指可以指示出受试者的健康和 / 或受试者对疗法(例如,药物治疗)的响应的、受试者的物理上可鉴别或可测量的特性,举例而言,诸如心率、瞳孔散大、呼吸频率、出汗、体温、尿液浓度、眩晕以及面部表情。

[0046] 本文认识到与用于监测和调控受试者体内的药物或药物代谢物的浓度的现行方法相关联的各种局限。例如,信息的流动和从患者身上的组织样品采集、实验室中的后续检测以及由医生和 / 或病理学家进行的审查——诸如根据图 1 的流程——可能是时间密集的过程,在一些情况下需要几天或者甚至几周来完成。从采集组织样品到向医生报告药物浓度的时间尺度可能是在天、周或者甚至月的数量级上。这在患者对药物方案的响应的时间尺度是在秒、分钟、小时或天的数量级上时是成问题的,所述患者对药物方案的响应可能需要在秒或分钟数量级上的时间尺度上监测和调节药物(或药物的代谢物)的浓度。基于图 1 的方法,当受试者身体内的药物或药物代谢物的浓度被确定时,该浓度可能不反映出该药物或该药物的代谢物当时在受试者体内的浓度。对药物剂量的任何后续调节都可能不准

确,从而导致医生为了实现期望的血药浓度而低估或高估新的剂量。此外,由于图 1 的方法包含众多方,因此该方法对于受试者(例如,患者)可能是昂贵的。

[0047] 本文提供了用于减少(如果不是消除)与图 1 的方法相关联的局限的照护点系统和方法。本公开内容提供了用于使得受试者能够监测受试者体内的药物(或该药物的代谢物)的浓度并修改药物的剂量方案以保持该药物在受试者体内的期望或预定浓度的照护点系统。在一些实施方式中,所述照护点系统自动监测药物(或药物的代谢物)的浓度,并调控(例如,调节)药物的剂量以保持该药物在受试者体内的期望浓度。

[0048] 本文所提供的照护点系统可以调控药物或该药物的代谢物在受试者体内的浓度,并将该浓度保持在不超过大于或小于目标浓度约 50%、40%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.01%、0.001%、或 0.0001% 的波动内。在一些实施方式中,照护点系统能够以在不超过 1 周、72 小时、48 小时、24 小时、12 小时、8 小时、4 小时、2 小时、60 分钟、30 分钟、25 分钟、20 分钟、15 分钟、10 分钟、5 分钟、4 分钟、3 分钟、2 分钟、1 分钟、30 秒、10 秒、5 秒、1 秒、0.5 秒或 0.1 秒的时间段中一次测量的速率来测量药物或其代谢物在受试者体内的浓度。在一些实施方式中,照护点系统能够测量药物或其代谢物在受试者体内(例如,在受试者的血液中)的浓度,将该浓度与一个或多个设定点浓度进行对比,以及鉴于所述对比而调节所述药物的浓度——全都在不超过约 1 周、72 小时、48 小时、24 小时、12 小时、8 小时、4 小时、2 小时、60 分钟、30 分钟、25 分钟、20 分钟、15 分钟、10 分钟、5 分钟、4 分钟、3 分钟、2 分钟、1 分钟、30 秒、10 秒、5 秒或者甚至 1 秒的时间段内进行。

[0049] 在一些实施方式中,照护点系统能够以在不超过 1 周、72 小时、48 小时、24 小时、12 小时、8 小时、4 小时、2 小时、60 分钟、30 分钟、25 分钟、20 分钟、15 分钟、10 分钟、5 分钟、4 分钟、3 分钟、2 分钟、1 分钟、30 秒、10 秒、5 秒、1 秒、0.5 秒或 0.1 秒的时间段中一次测量的速率来测量一种或多种生物标志物(例如,多种不同的生物标志物)在受试者体内(例如,在受试者的血液中)的浓度。在一些实施方式中,照护点系统可以测量一种或多种生物标志物(例如,多种不同的生物标志物)在受试者体内(例如,在受试者的血液中)的浓度,将该浓度与一个或多个设定点浓度进行对比,以及鉴于所述对比而调节药物的浓度——全都在不超过约 1 周、72 小时、48 小时、24 小时、12 小时、8 小时、4 小时、2 小时、60 分钟、30 分钟、25 分钟、20 分钟、15 分钟、10 分钟、5 分钟、4 分钟、3 分钟、2 分钟、1 分钟、30 秒、10 秒、5 秒或者甚至 1 秒的时间段内进行。

[0050] 在一些情况下,照护点系统可以通过调节向受试者的药物供应的剂量,来自动调控药物在受试者体内的浓度。例如,如果借助于由控制器调控的流体流动路径向受试者施用药物,则照护点系统可以命令控制器调节剂量。在其他情况下,照护点系统可以指示受试者手动调节受试者的剂量。例如,照护点系统可以指示受试者将受试者的剂量从每天一次改变成每天两次。照护点系统可以借助于电子显示器上的图形用户界面(GUI)来向受试者提供这样的指令,所述电子显示器可以是受试者的电子设备(例如,智能电话、便携式计算机)上的电子显示器。

[0051] 在一些实施方式中,描述了用于药物剂量方案的自动化测量和优化的方法和系统。在一种实现中,由移动通信设备支持的通信集成允许对不断变化的医疗情况的快速响应。在一些情况下,这要求改变所要测量的分析参数、用于监测一个或多个参数的调度安排,或者受试者的疗法的立即改变。

[0052] 提供了用于监测药物方案或受试者对疗法的响应以及用于响应于测量而对受试者的疗法作出调节的系统和方法。在一些情况下,所述方法包括使用照护点(“POC”)系统来(1)从受试者收集液体或组织样品,(2)对所述液体或组织样品执行一种或多种检测或测量(例如,借助于测定,诸如生物测定),(3)解译数据,这包括计算药物或该药物的代谢物在受试者体内的浓度,(4)分发用于监测受试者对疗法的响应的信息,以及(5)获取作为受试者的生物状态(例如,由生物标志物签名所表示)的函数的相关临床征象和症状。在一些实施方式中,在无任何来自医疗保健提供者的干预的情况下执行所述方法。也就是说,POC系统可以执行所有前述的步骤。然而,在一些情况下,如果POC系统检测到异常,诸如对疗法的不规则响应,则POC系统可以警告医疗保健提供者(例如,医生)。

[0053] 药物监测系统

[0054] 在一些实施方式中,提供了用于监测药物或药物的代谢物在受试者体内的浓度的系统。在一些实施方式中,这样的系统是照护点(“POC”)系统,其被配置用于以预定间隔或者实时地提供监测。在一些情况下,所述间隔由使用者计算或调控或者设定。使用者包括正在接受治疗的受试者或者医疗保健提供者(例如,医生、护士、技师)。在其他情况下,所述间隔由所述系统计算或以其他方式确定,诸如借助于确定在何时需要测量的POC系统。

[0055] 在一些实施方式中,一种用于监测药物在受试者体内的浓度的系统包括照护点模块,该照护点模块用于监测药物组合物的活性和/或非活性成分(或者该药物组合物的代谢物)的浓度,或者指示出该药物组合物在受试者体内的浓度的生物标志物。药物监测模块与照护点模块通信。该药物监测模块用于提供药物组合物的活性和/或非活性成分(或其代谢物)在受试者体内的一个或多个设定点浓度。医疗记录模块与POC模块通信。该医疗记录模块包含剂量的时间记录;该医疗记录模块用于储存和向POC模块提供受试者的医疗记录。

[0056] 一个或多个模块可以提供于单独的系统中,或者被包括在同一系统中。例如,POC系统可以包括POC模块、药物监测模块和医疗记录模块。又例如,POC系统可以包括POC模块和药物监测模块;医疗记录模块在这样的情况下被提供在与POC系统通信的单独的系统中。例如,医疗记录模块可以提供在与POC系统进行网络通信的医疗记录系统中。

[0057] 药物监测模块可以借助于预先确定的表格(诸如剂量表)来提供所述一个或多个设定点浓度,所述预先确定的表格可以由所述系统形成或更新。该表格可以专门针对正在接受治疗的受试者而形成,或者借助于在预定人群中的浓度曲线而形成。在一些实现中,药物监测模块借助于学习引擎来提供所述一个或多个设定点浓度。该学习引擎被配置用于从受试者的生理学(诸如受试者的代谢)中学习和适应于受试者的生理学,这可以使得POC系统能够提供对受试者体内的药物浓度的受试者特定的监测和调控。

[0058] 在一些情况下,向学习引擎提供疗法的期望结果。从默认的初始剂量方案开始,随着针对特定的个体患者和/或患者组的数据积累和剂量方案的改变(最初根据默认算法),学习引擎将最适合于一个或多个受试者的方案关联起来,以便设计可能更好的新方案。学习引擎通过许多方法来学习这些模式或关联,所述方法包括但不限于:推理、统计建模、时间序列分析、生存分析、聚类、混合效应建模、机械建模、参数估计、不确定性分析、优化和/或机器学习方法。

[0059] POC系统可以包括输出模块,用于向受试者提供一个或多个指令。所述一个或多个

指令可以选自针对药物组合物（或药物）的剂量指令和施用指令。例如，输出模块可以指示受试者在某一时间和以特定剂量来施用一定剂量的药物（例如，“在上午 10 点服用 20mg 的青霉素”）。

[0060] 在一些情况下，POC 系统还包括与照护点模块和医疗记录模块通信的服务器。该服务器包括学习引擎、规程和校准规程中的一个或多个，它们可以用于计算药物剂量，以供向受试者施用。

[0061] 图 2 图示了根据本文所提供的方法和系统的、用于监测受试者体内的药物浓度的照护点工作流程。照护点（POC）系统以预定间隔（诸如在微秒、毫秒、秒、分钟、小时或天的数量级上）或者以基于收集到的数据而计算成最优的间隔来监测药物的浓度。在一些情况下，POC 系统主动监测受试者体内的药物浓度。在其他情况下，POC 在受试者或另一使用者（例如，医疗保健提供者）请求这样的监测时监测受试者体内的药物浓度。

[0062] 在一些实施方式中，POC 系统在任何来自医疗保健提供者（例如，医师）的参与的情况下主动监测药物、药物的代谢物或指示出药物浓度的标志物的浓度。也就是说，POC 系统可以在无任何由医疗保健提供者进行的参与的情况下与受试者建立直接反馈回路。在一些情况下，POC 系统在任何除了受试者之外的任何人的参与的情况下监测和调控药物浓度。在这样的情况下，受试者可能仅在该受试者受到 POC 系统的作用的程度上参与进来。然而，在一些情况下，如果 POC 系统检测到异常，诸如对治疗的不规则响应，则 POC 系统联系医疗保健提供者。

[0063] 图 2 的 POC 系统与一个或多个信息服务进行通信，所述信息服务诸如为信息源、实验室、医生（或其他照护提供者）以及医疗记录数据库。信息源向 POC 系统提供特定药物在受试者体内的可接受血药浓度的信息。这可以经由临床试验或者由 POC 系统借助于学习引擎来确定。这样的可接受血药浓度可以是平均可接受血药浓度，其作为受试者的年龄、性别或其他生理性状诸如遗传因素（例如，特定基因的存在使受试者倾向于以特定速率代谢特定药物，或者以一定方式响应于特定的药物浓度）的函数。POC 系统可以与实验室通信，以便取得检测结果，诸如在来自活检的组织中的药物浓度。POC 系统可以通信地耦合至医生（或其他医疗保健提供者），这使得 POC 系统例如能够取得受试者的记录，或者取得关于特定药物对受试者的施用的历史数据。

[0064] POC 系统可以借助于医疗记录数据库来访问受试者的医疗史。所述医疗记录数据库可以包括具有存储器以及其他物理存储设备或系统的一个或多个计算机系统。医疗记录数据库可以包括除用于储存受试者的一个或多个记录的文件存储库之外的数据仓库。数据仓库可以包含用于分析和预测浓度曲线的分析和趋势分析能力。

[0065] 继续参考图 2，POC 系统可以包括一个或多个计算机，用于计算和处理来自从受试者取得的液体或组织样品的浓度数据。每个计算机可以具有一个或多个处理器，以及物理存储介质（例如，闪速存储器、硬盘）。例如，POC 系统可以包括单处理器系统或多处理器系统，后一系统用于并行处理。此外，POC 系统可以包括组织收集模块，用于从患者收集血液、液体或组织样品，以供测量受试者体内的药物浓度。

[0066] 在一些情况下，POC 系统与一个或多个探针通信，所述探针用于实时地或者以一定间隔（诸如预定间隔）收集浓度数据。例如，探针可以至少每 1 分钟、或 10 分钟、或 30 分钟、或 1 小时、或 2 小时、或 3 小时、或 4 小时、或 5 小时、或 6 小时、或 7 小时、或 8 小时、或 9

小时、或 10 小时、或 11 小时、或 12 小时、或 1 天或者以不规则间隔测量在受试者的血液中的药物浓度。所述一个或多个探针可以与受试者的血液流体连通。例如,所述一个或多个探针可被配置用于循环通过受试者的身体并向 POC 系统传输数据。在一些情况下,所述一个或多个探针向电子中继器(例如,集线器或发射器)传输数据,该电子中继器被配置用于向 POC 系统传输数据。电子中继器靠近受试者。例如,电子中继器可被配置成附接至受试者的手腕或手臂。

[0067] 在一些实施方式中,图 2 的 POC 系统被配置用于借助测定,通过从正受到监测的受试者收集血药浓度数据来监测特定药物的血药浓度。所述测定可以由医疗保健提供者(诸如医生或实验室技师)来执行。在一些情况下,所述测定借助用于从受试者收集液体(例如,血液、唾液)或组织样品的机器或设备来执行。

[0068] 图 3 示意性地图示了本文提供的用于收集、监测和调控受试者体内的药物或药物代谢物的浓度的系统 300。图 3 的系统包括与使用者 310 通信的照护点(“POC”)系统 305、服务器 315、数据库(DB)320、医疗记录系统 325、一次性测定盒供应 330 以及 POC 仪器供应 335。

[0069] 使用者 310 可以包括受试者(例如,患者)、医疗或健康护理专业人员、政府机构、研究工作者以及药房中的一个或多个。在一些情况下,使用者 310 是正在接受治疗的患者。在这样的情况下,POC 系统 305 可以与使用者 310 直接通信,以监测使用者 310 体内的药物或药物代谢物的浓度,并对药物的剂量作出任何必要的改变。POC 系统 305 继而可以指示使用者 310 对药物的剂量作出必要的改变(例如,增加剂量、减少剂量或终止剂量),或者什么也不做——这在测得的药物或药物代谢物的浓度被 POC 系统 305 确定为可接受(例如,处于针对受试者的目标浓度范围内)的情况下可以是期望的行动方针。

[0070] 继续参考图 3,POC 系统 305 借助于通信系统(举例而言,诸如有线或无线网络、蓝牙,或者其他通信模式诸如通用串行总线(USB))而与服务器 315 通信。服务器 315 包含用于响应受试者体内的药物或药物代谢物的浓度而修改药物剂量的算法和规则。服务器 315 还包含学习引擎,用于在从受试者收集一个或多个浓度曲线或其他生理参数(例如,身高、体重、性别)之后向受试者适配剂量方案。学习引擎可以包括一个或多个趋势分析算法,用于预测受试者对于针对该受试者的药物剂量变化的响应。服务器 315 包含各种规程和校准参数,所述规程和校准参数可以用于用以测量受试者体内的药物或药物代谢物的浓度的测定和其他方法。学习引擎还被配置用于使用所有可用的信息来根据启发式模型构建更好的治疗方案。学习引擎可被配置用于平衡与关联于药物的潜在不良事件相关联风险和药物所导致的潜在益处。学习引擎可被配置用于评估模型预测中的不确定性,并使用该信息来更好地作出药物剂量改变或者更好地为诸如患者、医疗保健提供者或药房作出推荐。通过收集更多数据,学习引擎逐渐变得更具预测性并具有更少的不确定性。患者的生理学中的变化(有可能是突然的)、药物特性或者其他影响受试者对药物的响应的变化可由学习引擎检测到,从而引发学习引擎调节或更新其针对受试者的模型或推荐,并且还收集关于药物和受试者响应的附加数据。

[0071] 服务器 315 与数据库 320 通信,该数据库 320 可以储存这样的信息:该信息用于由服务器 315 的学习引擎使用以辅助 POC 系统 305 监测受试者体内的药物或药物代谢物的浓度。数据库 320 可以储存附加信息,诸如用于由服务器 315 使用的算法或规则。在一些情

况下,所述数据库与数据仓库通信,该数据仓库用于趋势分析和预测浓度曲线或其他与受试者的治疗相关联的相关指标。在一些实施方式中,数据库 320 可以包括静态数据库组件和动态数据库组件,所述静态数据库组件包含与正在监测的药物和 / 或人群有关的静态数据,而所述动态数据库组件包含关于人群和个体受试者的动态数据。此外,数据库 320 (或者与数据库 320 通信的数据仓库) 可以包括计算机建模组件,该计算机建模组件被配置用于对静态数据库组件和动态数据库组件中的数据进行建模,这使得能够对人群内的药物曲线 (包括浓度曲线) 进行建模。

[0072] 在一些实施方式中,数据库 320 包括在美国专利申请第 12/906,975 号 (“INTEGRATED HEALTH DATA CAPTURE AND ANALYSIS SYSTEM”) 中描述的特征,该申请通过引用而全文并入于此。

[0073] 医疗记录系统 325 可以包含关于正在接受治疗的受试者的一项或多项公开或保密信息。在一些情况下,医疗记录系统 325 包括受试者的保险信息,诸如受试者根据该受试者的保险条款是否有资格被系统 300 监测。医疗记录系统 325 还包含受试者的医疗史,这可以包括特定药物的剂量历史、受试者是否使用过该药物,以及受试者对该特定药物是否有过任何不良反应。

[0074] 一次性测定盒供应 330 被配置用于根据需要以及根据来自服务器 315 的指令,将一种或多种测定引向使用者 310。可以通过一种或多种运送选项 (举例而言,诸如适时 (JIT) 运送) 将测定引向使用者 310。例如,当 POC 系统 305 确定需要对受试者体内的药物或药物代谢物的浓度的测量时,服务器 315 命令一次性测定盒系统 330 将一种或多种测定 (诸如一次性测定盒) 引向使用者 310,该使用者 310 可以是正在接受治疗的受试者。使用者 310 随后可以使用测定盒来收集和测量使用者体内的药物或药物代谢物的浓度。或者,一次性测定盒供应可以根据需要,诸如根据来自 POC 系统 305 的指令 (例如,借助于来自服务器 315 的算法),按预定间隔,诸如按每天、每周、每月或每年将一个或多个测定一次性用品引向使用者 310,以便使用测定来测量在正在接受治疗的受试者体内的药物 (或药物的代谢物) 的浓度。或者,当 POC 系统 305 确定需要对受试者体内的药物或药物代谢物的浓度的测量时,系统可以仅执行预装载到一次性测定盒上的所需的测定。

[0075] POC 仪器供应 335 被配置用于根据来自 POC 系统 305 的指令向使用者 310 提供 POC 仪器。在一些情况下,POC 系统 305 命令 POC 仪器供应在服务器 305 通知 POC 系统需要 POC 仪器时将 POC 仪器引向使用者 310。POC 仪器供应 335 通过一种或多种运送选项 (举例而言,诸如 JIT 运送) 将 POC 仪器引向使用者 310。

[0076] POC 仪器可以包括一个或多个用于借助于使用者 310 从受试者收集液体或组织样品的设备。在一些情况下,使用者 310 是正在接受治疗或监测的受试者。POC 仪器随后可以测量受试者体内的药物或药物代谢物的浓度。随后将测得的浓度引向 POC 系统 305,该 POC 系统 305 将会借助于服务器 315 来确定药物 (或药物的代谢物) 的浓度是否是可接受的,或者药物 (或药物的代谢物) 的浓度是处于一个或多个限度或阈值 (见下文) 之内还是之外。POC 系统 305 随后可以什么也不做,或者采取旨在使药物的浓度处于预定的或期望的限度之内的补救措施。

[0077] 服务器 315 可以借助于一个或多个通信设备 340,诸如电话 (“电话机”)、智能电话 (例如,Apple® iPhone®)、蜂窝电话、计算机、薄板个人计算机 (“PC”) 或平板 PC (例

如, Apple® iPad®), 来与使用者 310 通信。在一些情况下, 通信设备 340 包括界面, 诸如图形用户界面 (GUI), 用于使得使用者 310 能够访问服务器 315 和 POC 系统 305。这可以使得使用者 310 能够例如取得剂量信息或更新浓度数据, 或者监测使用者 310 的治疗。例如, 通信设备 340 可以使得使用者 310 能够确定使用者的药物浓度曲线是否为期望的。

[0078] 在一些实施方式中, POC 仪器包含在美国专利第 7, 635, 594 号 (“POINT-OF-CARE FLUIDIC SYSTEMS AND USES THEREOF”) 或 PCT 专利公开第 WO/2009/046227 号 (“MODULAR POINT-OF-CARE DEVICES, AND USES THEREOF”) 中描述的特征, 上述文献通过引用而全文并入于此。本文提供的服务点系统 (或设备) 可以是如 Holmes 的美国专利申请第 13/244, 946 号 (“SYSTEMS AND METHODS FOR COLLECTING AND TRANSMITTING ASSAY RESULTS”) 或 Holmes 等人的美国专利申请第 13/244, 947 号 (“SYSTEMS AND METHODS FOR MULTI-ANALYSIS”) 中所描述的那样, 上述申请通过引用而全文并入于此。服务点系统可以对样品执行一种或多种、2 种或更多种、3 种或更多种、4 种或更多种、5 种或更多种、10 种或更多种、20 种或更多种、30 种或更多种、40 种或更多种、50 种或更多种或者 100 种或更多种测定。在一些情况下, 服务点系统可以执行样品处理、后续数据处理, 并且在一些情况下, 执行数据分析。服务点系统可以执行样品处理并将经预处理的数据传输至远程系统以供进行数据处理, 以及在一些情况下进行分析。

[0079] 在一些情况下, 服务点系统被配置用于处理从受试者取得的样品, 并提供数据用于后续分析。这样的分析可以由服务点系统和 / 或与该服务点系统通信的远程系统来执行。在示例性实现中, 服务点系统可以对样品执行离心, 以生成随后由服务点系统和 / 或远程系统分析的数据。

[0080] 在一些实施方式中, 服务点包括适于捕捉受试者的二维和 / 或三维表示的相机, 该相机可以帮助监测药物治疗的进展。在一个示例中, 所述相机可以收集与受试者的一个或多个物理指标 (例如, 面部表情、瞳孔散大) 相关的数据, 这可以帮助监测药物治疗 (见下文)。

[0081] 在一些示例中, 服务点系统可以包括安装于支撑结构上的多个模块。所述多个模块中的单个模块可以包括样品制备站、测定站和 / 或检测站。此外, 系统可被配置用于执行 (a) 选自样品处理、离心、分离和化学处理的至少一种样品制备程序, 以及 (b) 选自免疫测定、核酸测定、基于受体的测定、细胞计数测定、比色测定、酶测定、电泳分析、电化学分析、光谱测定、色谱测定、显微镜分析、地形分析、量热分析、比浊分析、凝集测定、放射性同位素测定、粘度测定、凝固测定、凝血时间测定、蛋白质合成分析、组织学测定、培养物分析、摩尔渗透压浓度测定及其组合的多种类型的测定。所述多种类型的测定借助于系统内包含的隔离的测定单元来执行。

[0082] 在一些情况下, 服务点系统可以借助于在 Balwani 的美国专利申请第 13/244, 836 号 (“NETWORK CONNECTIVITY SYSTEMS AND METHODS”) 中公开的系统和方法来访问网络, 上述申请通过引用而全文并入于此。

[0083] 本文所提供的系统可以用于更新处方、开始药物运送, 或者将处方改变成新的药物。在一个示例中, 监控受试者健康响应于特定药物的演进的系统可被配置用于在系统确定受试者对给定的药物无反应的情况下推荐和 / 或开出新的药物。

[0084] 本文所描述的照护点系统 (诸如系统 305) 能够以在不超过 1 周、72 小时、48 小时、

24 小时、12 小时、8 小时、4 小时、2 小时、60 分钟、30 分钟、25 分钟、20 分钟、15 分钟、10 分钟、5 分钟、4 分钟、3 分钟、2 分钟、1 分钟、30 秒、10 秒、5 秒、1 秒、0.5 秒或 0.1 秒的时间段中一次测量的速率来测量药物或其代谢物的浓度。照护点系统可以至少每 0.1 秒、0.5 秒、1 秒、10 秒、30 秒、1 分钟、2 分钟、3 分钟、4 分钟、5 分钟、6 分钟、7 分钟、8 分钟、9 分钟、10 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、7 小时、8 小时、9 小时、10 小时、11 小时、12 小时、1 天或 2 天调节药物的剂量。

[0085] 用于监测和调控受试者体内的药物浓度的方法

[0086] 在另一实施方式中,提供了用于向受试者施用药物组合物的方法。本文所提供的方法可以借助于上文描述的系统来实现。

[0087] 在一些实施方式中,一种用于向受试者(例如,患者)施用药物组合物的方法包括在第一时间点向受试者施用第一剂量的药物组合物。第一剂量的药物组合物(或“药物”)可以借助于诸如医生、护士或其他医疗保健提供者等医疗保健专业人员,或者借助于自行施用药物的设备或装置而应用于受试者。例如,受试者可以借助于具有药物的注射器来自行施用药物,或者受试者可以摄入药物。

[0088] 接下来,借助于照护点(“POC”)系统,从受试者的生物样品,诸如流体(例如,血液、唾液)或组织(例如,皮肤)样品确定药物组合物的活性成分(或其代谢物)的浓度或者指示出该药物组合物在受试者体内的浓度的生物标志物。可以通过测量药物组合物的活性成分或其代谢物的血药浓度来确定血药浓度。在一些实现中,确定药物组合物的非活性成分的浓度。在一些情况下,如果活性成分的浓度相关于非活性成分的浓度,则关于非活性成分的浓度的信息在确定活性成分(或活性成分的代谢物)的浓度中可能是有用的。这适用于无法在 POC 系统中测量分析物但另一标志物可以充当针对药物的替代物的情况。该方法可以最低限度地提供关于药物同化的信息。

[0089] POC 系统可以可操作地耦合至受试者的血液或组织。例如,POC 系统可以包括一个或多个用于执行测定以测量药物(或其代谢物)的血药浓度的设备。血药浓度可以实时测量。在一些情况下,POC 系统测量血药浓度并将该浓度储存在 POC 系统的存储器或缓存中以供后续检索。或者,可以按预定间隔,诸如至少每 0.1 秒、1 秒、2 秒、3 秒、4 秒、5 秒、10 秒、30 秒、1 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、7 小时、8 小时、9 小时、10 小时、11 小时、12 小时或 24 小时测量血药浓度。在一些情况下,以 POC 系统所计算或更新的间隔来测量血药浓度。例如,POC 系统可以确定采集下一生物样品的最佳时间,以及可能为确定在正在接受治疗的受试者体内的药物或药物代谢物的浓度提供最多信息的样品(或分析物)类型。

[0090] 接下来,在第二时间点向受试者施用第二剂量的药物组合物。基于受试者体内的药物组合物的浓度来确定第二剂量和/或在第一时间点与第二时间点之间的间隔。在一些实施方式中,借助于医疗保健提供者,诸如医生(本文也称为“医师”)或护士,来施用第二剂量。在其他实施方式中,由正在接受治疗的受试者(即,自行施用)或者用自动药物递送系统(例如,胰岛素泵)来施用第二剂量。在这样的情况下,POC 系统可以指示受试者在第二时间点以第二剂量自行施用药物。在一些情况下,基于受试者的各种特征,诸如受试者的生理学(例如,身高和/或体重),来选择第二剂量。例如,对特定药物拥有较快代谢的受试者与拥有相对较慢的代谢的受试者相比可能需要更大的剂量。

[0091] POC 系统可以将测得的血药浓度与一个或多个设定点浓度进行对比,并于随后基于血药浓度与一个或多个设定点浓度之间的任何差异来计算第二剂量。在一些情况下,将血药浓度与受试者特定的最高药物浓度和受试者特定的最低药物浓度进行对比。受试者特定的最高药物浓度和受试者特定的最低药物浓度可以基于多个受试者特定的药物浓度曲线(即,示出作为时间的函数的血药浓度的曲线,见图 5-图 11)中的最高浓度和最低浓度来确定。

[0092] POC 系统可以通过将药物浓度与平均设定点浓度进行对比,来将药物浓度与一个或多个设定点浓度进行对比。平均设定点浓度是时间平均的设定点浓度。在一些情况下,POC 系统可以计算和储存设定点浓度的时间运行平均值。

[0093] 在一些实现中,设定点浓度是受试者特定的设定点浓度。也就是说,由 POC 系统针对特定受试者计算每个设置点浓度,而不是在样品组中对设定点浓度求平均。受试者特定的设定点浓度可以允许 POC 系统以个体为基础来监测和调控受试者体内的药物浓度,这在一些情况下是用于治疗受试者的更准确的方法。

[0094] 在一些实现中,在施用第一剂量之前由 POC 系统来估计期望的或预定的剂量。在这样的情况下,样品测量集中于表征各种受试者特定的特征,诸如受试者的生理学(例如,身高、体重、年龄、医疗史、种族、食物摄取、由受试者服用的其他药物、性别等),所述特征可以影响药物代谢和对药物的响应。除了药量之外,这样的方法还可以用于选择哪种药物对于受试者的治疗是最期望的。

[0095] 图 4 示意性地图示了根据本文所提供的方法的、用于监测和调控受试者体内的药物浓度的方法 400。如上文所述,可以由照护点(“POC”)系统(“系统”)来促进方法 400。

[0096] 在第一步骤 405 中,系统从远程测量装置取得药物的血药浓度数据,所述远程测量装置诸如为用于对来自受试者的组织或液体样品执行测定的设备。接下来,在第二步骤 410 中,将测得的药物的血药浓度与受试者的血液中的一个或多个设定点药物浓度进行对比。接下来,在第三步骤 415 中,系统确定测得的血药浓度是否低于设定点。如果测得的血药浓度低于设定点(“是”),则在步骤 420 中系统可以增加剂量或减少药物施用之间的时间,这可以增加受试者体内的药物(或药物的代谢物)的有效浓度。如果测得的血药浓度不低于设定点(“否”),则在第四步骤 425 中系统确定测得的血药浓度是否高于设定点(或者,备选地,高于可与步骤 415 的设定点不同的另一设定点)。如果测得的血药浓度高于设定点,则在步骤 430 中系统可以减少剂量或者增加药物施用之间的时间。否则,如果测得的血药浓度不高于设定点,则在第五步骤 435 中系统不改变剂量。药物浓度可能是动态的(例如,在给予剂量之后,在达到最高药物浓度之前需要一定的时间),因此关于下一剂量的最优决策可能需要一个或多个模型,该模型说明药代动力学并从而防止在目标药物浓度周围的过冲(over-shooting)和欠冲(under-shooting)。

[0097] 可以重复方法 400 的步骤以按预定的或计算的间隔或者根据使用者(诸如正在接受治疗的受试者或医疗保健提供者)的请求而监测药物的浓度。例如,可以至少每 0.01 秒、或 0.1 秒、或 10 秒、或 30 秒、或 1 分钟、或 2 分钟、或 3 分钟、或 4 分钟、或 5 分钟、或 6 分钟、或 7 分钟、或 8 分钟、或 9 分钟、或 10 分钟、或 30 分钟、或 1 小时、或 2 小时、或 3 小时、或 4 小时、或 5 小时、6 小时、或 12 小时、或 1 天、或 2 天、或 3 天、或 4 天、或 5 天、或 6 天、或 1 周、或 2 周、或 3 周、或 1 个月、或 2 个月、或 3 个月、或 4 个月、或 5 个月、或 0.5 年或 1 年

重复方法 400。

[0098] 系统可以将血药浓度与各个设定点进行对比,所述设定点可以是静态设定点或动态设定点。设定点可以基于受试者的生理学(例如,身高、体重、年龄、医疗史、种族、食物摄取、由受试者服用的其他药物、性别等)来计算,或者被提供作为样本人群中的平均设定点。例如,系统可以使用已被发现对于一定百分比的样本人群是期望的设定点。

[0099] 设定点可以在监测受试者体内的药物浓度的过程中保持静态(或不变)。或者,设定点可以是动态的,并且按一定间隔得到更新。例如,当监测受试者体内的药物(或药物的代谢物)的浓度时,系统的学习引擎可以监测和学习受试者对药物的响应,并修改设定点以将这样的响应纳入考虑。这在受试者的代谢高于或低于统计平均代谢的情况下可能是优选的。因此,动态设定点控制可以使得系统能够在受试者特定的基础上监测和调控药物的浓度。

[0100] 在一些实施方式中,借助于受试者特定的药代动力学数据和受试者特定的药效学数据(本文亦称为“PK-PD 数据”)来计算或更新一个或多个设定点。例如,可以借助于在 Rodriguez-Fernandez 等人,“A hybrid approach for efficient and robust parameter estimation in biochemical pathways,”Biosystems(2006),Feb-Mar, 83(2-3), 248-65; Sheela,“An optimized step-size random search(OSSRS).Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering,”Volume 19, Issue 1, June 1979, Pages 99-106; Moles 等人,“Parameter estimation in biochemical pathways:a comparison of global optimization methods.Genome Res. 2003 Nov;13(11):2467-74; 以及 Gutenkunst 等人,“Universally sloppy parameter sensitivities in systems biology models,”PLoS Comput Biol. 2007 Oct;3(10):1871-78 中描述的方法来估计设定点,上述文献通过引用而全文并入于此。

[0101] 在一些情况下,PK-PD 数据用于预测受试者对特定药物的响应。系统可以实现针对患者的 PK-PD 模型,并且以预定的间隔或连续地修改或优化该模型。

[0102] 个体的基础生理学中的动态的变化可能显著改变对正在进行的药物治疗的响应。例如,肝毒性可能导致药物清除速率的降低,或者引起与另一药物的施用的交叉反应性。这些生理学上的变化可能损害正在进行的药物治疗的疗效和安全性;在一些情况下,鉴别这样的事件以及随后进行纠正措施对于药物疗法成功施用是重要的。在一些实施方式中,可以基于对正在接受治疗的受试者的行为变化的鉴别而改变或优化药物监测。例如,一旦已经鉴别出肝毒性,则系统可以改变剂量以将正在接受治疗的受试者体内的药物(或药物的代谢物)的剂量的任何增加纳入考虑。

[0103] 作为对本文所提供的方法的替代方案,系统和方法可以通过测量和监测指示出受试者体内的药物浓度的标志物的浓度来监测药物方案。例如,可以测量血红蛋白的浓度,以便监测和调控对血红蛋白具有直接或间接影响的特定药物的浓度。在一些情况下,如果给定的药物诱发血红蛋白水平的变化,诸如血红蛋白的产生和损失速率的变化,则可以使用血红蛋白作为用于测量药物或其代谢物的浓度的替代物。

[0104] 除了通过测量药物或药物替代物来表征药代动力学之外,还可以测量表征药效学的分析物。这样的数据可以通过平衡药物水平与药物作用(例如,疗效和安全性)而进一步帮助建立目标药物浓度。另外,药效学提供关于对药物的响应速度的附加信息,这对于作

出关于为受试者调节剂量或选择正确药物的最优决策可能是关键的。

[0105] 本文所提供的系统和方法可以用于监测受试者的健康状况的演进,这可以使得能够针对受试者定制特定的药物疗法。在一些情况下,可以鉴于各种结果来定制药物疗法。例如,可以使用受试者对药物的响应来选择药物的剂量和 / 或施用 (或开出) 药物的间隔。

[0106] 在另一实施方式中,本文提供了用于使用照护点系统来监测受试者的健康状况的治疗和 / 或演进以及调节受试者体内的药物或其代谢物的浓度以便针对给定的结果而定制治疗和 / 或演进的方法。在一些实施方式中,照护点系统定制药物疗法 (例如,药物剂量),以便通过以下各项来实现期望的响应,所述各项为:i) 测量指示出响应的生物标志物 (例如,分析物) 以评估药代动力学和药效学,和 / 或 ii) 测量可以指示出受试者对开出的或施用的药物的响应的物理指标。这样的方法有利地提供受试者特定的疗法,这是因为包括药物疗法和关联结果在内的特定治疗是特定于受试者的。在一些实施方式中,基于受试者对药物的响应来选择包括开出的药物类型和药物剂量在内的药物疗法。

[0107] 在一些实施方式中,通过选择可适合于治疗给定的健康状况 (例如,脓毒症) 的药物剂量而针对该健康状况治疗受试者。在一些情况下,基于一个或多个临床终点 (例如,完全有效、无反应、部分反应、药物不良反应),并且在一些情况下基于建立起的人群药代动力学 - 药效学 (PK/PD) 关系,来选择要给予受试者的初始剂量方案。这样的关系可以通过利用人口统计数据、临床发现、临床化学结果以及 / 或者在适当时利用药理学特性,来帮助鉴别有不同的剂量要求的受试者的子群体。

[0108] 药物或其代谢物的浓度可以由照护点系统通过后验治疗药物监测来进行监测,所述后验治疗药物监测可以包括分析前阶段、分析阶段和分析后阶段。照护点系统可以确定在可于给定的时间 (或间隔) 收集的来自受试者的生物样品中的药物的活性和 / 或毒性形式 (药代动力学监测)。照护点系统在一些情况下可以采用对生物参数的测量作为效果的替代物或终点标志物 (药效学监测)。例如,照护点系统可以测量内源性化合物浓度、酶活性或基因表达,作为对 PK 监测的补充,或者作为主要的治疗药物监测 (TDM) 工具。照护点系统可以诸如通过应用药代动力学 - 药效学建模,诸如使用人群 PK/PD 模型并且在一些情况下与受试者特定的药代动力学预测技术或药代动力学数据相结合,在将分析前状况、临床信息和剂量方案的临床疗效纳入考虑的情况下解译结果。

[0109] 在一些实施方式中,照护点系统可以用于监测响应于给定的药物疗法的对受试者的治疗。照护点系统可以表征受试者的一个或多个临床结果,举例而言,诸如完全有效 (CR)、部分反应 (PR)、病情稳定 (SR)、无反应 (NR)、药物不良作用 / 反应 (ADR),以及药物毒性。这样的表征可以通过如下作出:首先构建由一组离散临床结果 (例如,SR、NR、CR、PR、ADR 和药物毒性) 所定义的概率空间,所述离散临床结果中的每一个由至少一种生物标志物和 / 或物理指标的统计分布所表征;以及继而获取对应于所述至少一种生物标志物和 / 或至少一种物理指标的受试者数据。系统继而可以计算受试者数据在概率空间中的位置,以便表征临床结果的概率。

[0110] 在一些实施方式中,本文所提供的系统和方法可以用于开发或实现适应性临床试验,以便评估药物的安全性或疗效。例如,通过使用本文所提供的系统和方法,可以向受试者施用第一剂量的药物,可以监测和分析受试者对该药物的响应,并且可以基于受试者对第一剂量的药物的响应而作出关于针对受试者的第二剂量的药物的确定 (例如,究竟是否

施用第二剂量、第二剂量的适当的量、第二剂量的时机等)。使用本文提供的系统和方法对适应性临床试验的实现可以在针对药物的临床试验期间提供许多优点,包括但不限于:提高的受试者安全性(通过密切调控受试者体内的药物浓度,以便避免危险的药物水平)、关于药物和受试者对药物的响应的更好的 PK 和 PD 数据、用于分析的更大的受试者群体,以及关于药物疗效的改善的数据。这些优点例如可以进一步导致更便宜和更快速的临床试验。

[0111] 在 Michelson 等人的美国专利申请第 12/412,334 号(“METHODS AND SYSTEMS FOR ASSESSING CLINICAL OUTCOMES”)(“Michelson”)中描述了用于评估临床结果的系统和方法的示例,上述申请通过引用而全文并入于此。Michelson 的方法可以随本文所提供的系统和方法一起使用,以便治疗正在接受给定的药物疗法的受试者,诸如监测给定的药物疗法在具有多个离散临床结果的概率空间内的演进,这可以包括计算疗法在概率空间内的演进的轨迹($x(t)$),并且在一些情况下包括由该轨迹来计算速度($dx(t)/dt$)和/或加速度($d^2x(t)/dt^2$)。例如,可以监测受试者响应于特定药物疗法而朝向给定的结果(例如,ADR)演进的速率,这可以辅助照护点系统对疗法作出可能对于定制对不同结果(例如,CR)的响应所必需的任何改变。

[0112] 实施例

[0113] 实施例 1

[0114] 图 5 示出了当以 2 个时间单位(例如,小时、天、月)的有规则间隔服用药物时针对受试者的血液中的药物浓度的时程的浓度曲线。时间和浓度单位是任意的,并且是仅为了示例说明目的而提供的。锯齿图案是药物向血液中的吸收和分布与药物的清除和向非活性形式的代谢转化的相反过程的结果。图中还示出了在无毒性的情况下的治疗有效性的期望的上限和下限药物浓度(或设定点)。

[0115] 在本实施例中,保守地选择药物剂量,并且约一半的时间获得治疗效果。在一段时间里,药物的平均水平随每剂量的药物而增加。然而在多次剂量之后,平均药物浓度变得恒定。

[0116] 实施例 2

[0117] 图 6 示出了在受试者的血液中的药物浓度的时程。图中还示出了目标高设定点和目标低设定点。在图示的实施例中,浓度曲线极大值高于目标高设定点,从而指示出药物剂量过高,这造成在整个治疗过程中对患者的毒性。本文所提供的系统用于使浓度曲线极小值和最大值介于目标高设定点与目标低设定点之间。

[0118] 实施例 3

[0119] 图 7 示出了在与图 6 的条件相似的条件下的浓度曲线,区别在于使用了次优剂量的药物,从而导致对于大部分的治疗过程未达到治疗水平。

[0120] 实施例 4

[0121] 图 8 示出了针对借助于上文所述系统和方法来主动管理疗法的情况的浓度曲线。在两次剂量之后,药物浓度超过最大安全水平,但通过在四次剂量之后(时间~8.0)降低剂量而将药物浓度保持在目标范围内,在该范围内其不导致明显的毒性并且对治疗而言是有效的。在治疗期间使用本文所提供的系统和方法进行测量使得最佳剂量方案能够实现。

[0122] 实施例 5

[0123] 在图 9 示出的实施例中,在第五次剂量时或之后,受试者药物的清除速率降低,这

可能是由于肝毒性。与药物剂量在直到五次剂量时（诸如图 8 的时间 10.0 至 20.0 时）为最佳的情况相比，观察到药物的毒性浓度。照护点（“POC”）系统降低药物的剂量以使测得的药物浓度低于目标高设定点但高于目标低设定点。

[0124] 实施例 6

[0125] 在图 10 示出的实施例中，在第五次剂量时或之后，另一种药物的施用诱发了更高水平的负责第一药物去除的细胞色素 P450 的产生，这导致药物的浓度变为在临床上无效的。如果使用的话，POC 系统将会提高药物的剂量，从而使药物浓度高于目标低设定点且低于目标高设定点。

[0126] 实施例 7

[0127] 每月使用一次药物 X 来控制血红蛋白的浓度。在本实施例中，起始剂量是 0.1 个单位的缺省值。血浆药物浓度和血红蛋白水平由 POC 装置采样并且在药代动力学-药效学 (PK-PD) 模型的开发中使用分析物数据。采用 PK-PD 模型，在时间 $t = 300$ 天时进行剂量校正以达到 11g/dL 的血红蛋白目标设定点。为了对比，使用两种替代采样设计进行采样：(1) 固定采样设计和 (2) 最优采样设计（如本文所述）。在本实施例中，强制药物浓度 (PK) 和血红蛋白 (PD) 的样品同时出现（但是在通常情况下可能在不同时间采样）。最优采样方案允许用比固定方案更少的数据管理药物治疗法，从而降低成本和对受试者的不便。

[0128] 真实患者数据通过用“真正的”患者参数模拟 PK-PD 模型而获得。为了引入（模拟）测量噪声，向“真正的”模拟数据中添加随机白噪声。通过对关键的（或选定的）生物和分子分析物进行采样，这种方法至少部分地适合于研究感兴趣的基础患者生理学，如由 PK-PD 模型所表示的。继而使用取得的数据针对每名患者推断或估计该模型。

[0129] 图 11 示出了针对血清药物浓度 (mg/L) 和血红蛋白 (Hgb) (g/dL) 的采样设计。最优设计的采样时间根据 D- 最优性准则确定，以使得用于开发 PK-PD 模型的信息最大化。固定采样设计包括二十一个采样点，而最优采样设计包括十个采样点。实心黑线代表受试者体内随时间推移的实际药物浓度和 Hgb 水平，而实心圆圈代表经由 POC 测定获得的模拟的测定值，经受噪声。

[0130] 实施例 8

[0131] 经受药物 X 治疗的个体中的血红蛋白的浓度每月监测一次。将剂量固定于 0.1 个单位。利用通过 POC 系统获得的血清药物浓度和血红蛋白浓度的所有积累的分析物数据持续更新 PK-PD 模型。使用 PK-PD 模型预测在下一采样时间预期的血红蛋白浓度。用分析的每个新样品计算预测误差。

[0132] 预测误差的意料之外的增加表明可能发生患者行为或生理学的改变（例如，肝毒性）。PK-PD 模型的预测用来检测患者行为 / 生理学的改变。进而，使用 POC 系统修改采样频率以更新 PK-PD 模型来解释这种改变。为了对比，在检测到患者行为 / 生理学改变后用两种采样设计校正 PK-PD 模型：(1) 如前所述的固定采样设计，和 (2) 在一个月的时期内增加采样频率至每 4 天一次，随后是原始（固定）采样设计。

[0133] 真实患者数据通过用“真正的”患者参数模拟 PK-PD 模型而获得。为了引入测量噪声，向“真正的”模拟数据中添加随机白噪声。通过在 150 天时实现药物清除的四倍增加来引入“真实患者”行为的改变。患者响应于药物 X 施用的血清药物浓度和血红蛋白反应（具有以及不具有行为的改变）示出于图 12A 中。

[0134] 图 12B 示出了当发生患者行为改变时评估的两种采样设计的预测误差。对于两种采样设计,预测误差显示意料之外的突变增加,从而表明受试者中的行为改变的发生。两种情况下的 PK-PD 模型在行为改变后使用新的分析物数据来校正。采用原始采样设计,预测误差随时间减小;然而,减小的速率与在第二设计中灵活地使用 POC 测定系统以在一个月的时期内提高采样频率时相比较慢。采用这种设计,预测误差在 10 天内减小至接近最佳性能(误差等于不发生改变时的情形)。替代设计以更快的速率捕获分析物数据并且还捕获已发生行为改变后动态行为改变的信息。这有利地向分析物数据提供最大信息量以供使用 PK-PD 模型的最佳参数估计。对受试者行为/生理学改变的这类快速检测、增强的数据采样和鉴于新数据调节剂量的学习引擎,增强了对于治疗受试者的安全性和疗效。

[0135] 虽然上文是对本发明的优选实施方式的完整描述,但亦有可能使用各种备选方式、修改和等同物。因此,本发明的范围不应当参考以上描述而确定,相反,应当参考所附权利要求连同它们的等同物的全部范围来确定。任何特征(不论优选与否)均可与任何其他特征(不论优选与否)相结合。所附权利要求不应当被解释为包括装置加功能的限定,除非这样的限定在给定的权利要求中用词组“用于…的装置”明确记载。应当理解,如在本文说明书中和贯穿随后的权利要求书中所用的,“一个”、“一种”和“该”的含义包括复数的指代物,除非上下文另有明确所指。另外,如在本文说明书中和贯穿随后的权利要求书中所用的,“在…中”的含义包括“在…中”和“在…上”,除非上下文另有明确所指。此外,如在本文说明书中和贯穿随后的权利要求书中所用的,术语“包括”和“包含”是开放式的,并且不排除另外的、未引用的元件或方法步骤。最后,如在本文说明书中和贯穿随后的权利要求书中所用的,“和”和“或”的含义既包括连接性又包括分隔性并且可互换使用,除非上下文另有明确所指。因此,在使用术语“和”或者“或”的上下文中,此类连接词的使用并不排除“和/或”的含义,除非上下文另有明确所指。

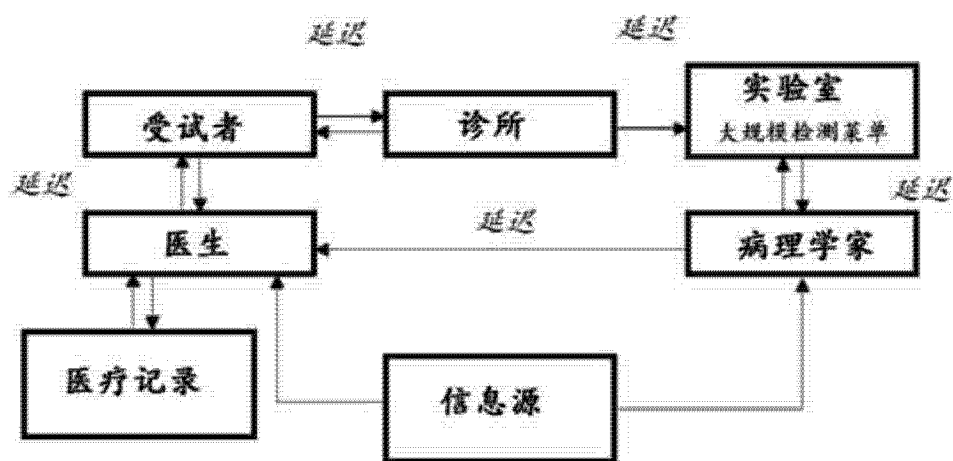


图 1(现有技术)

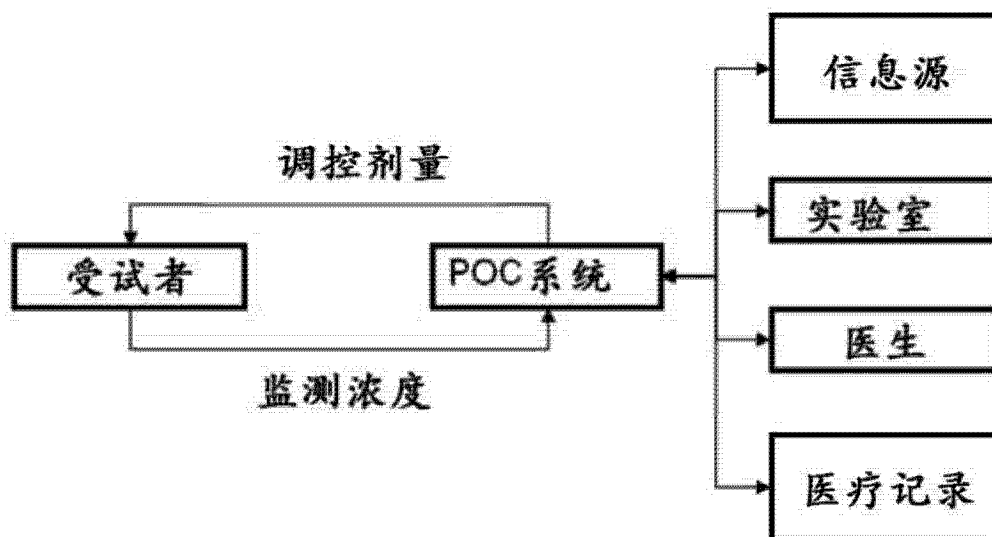


图 2

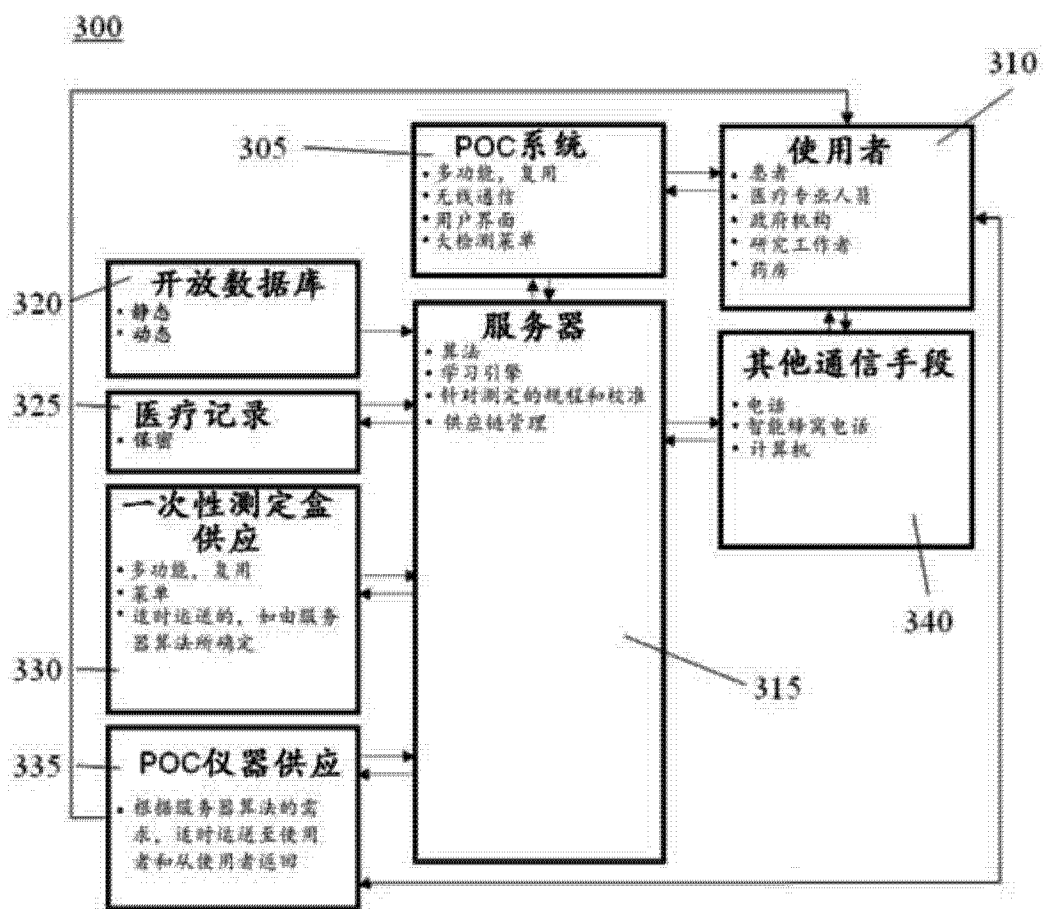


图 3

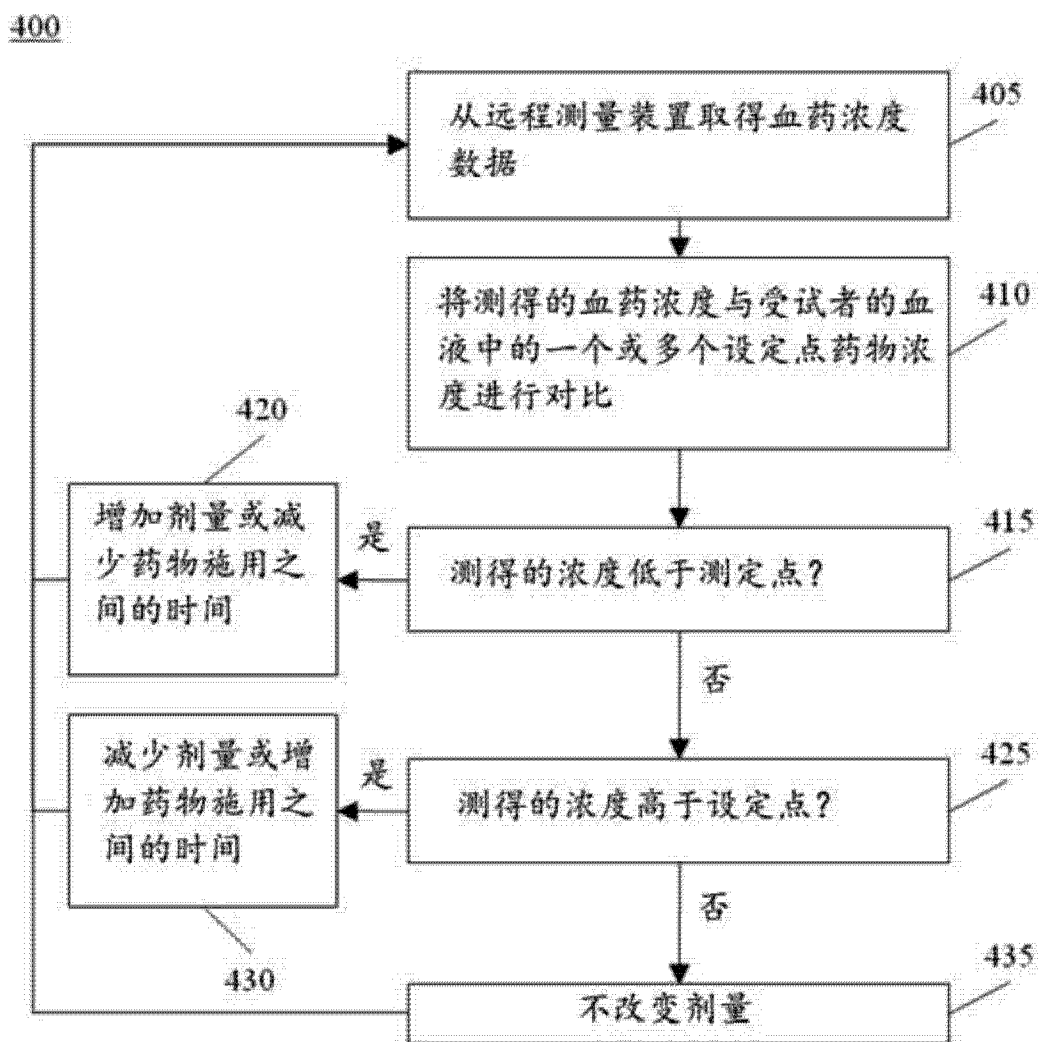


图 4

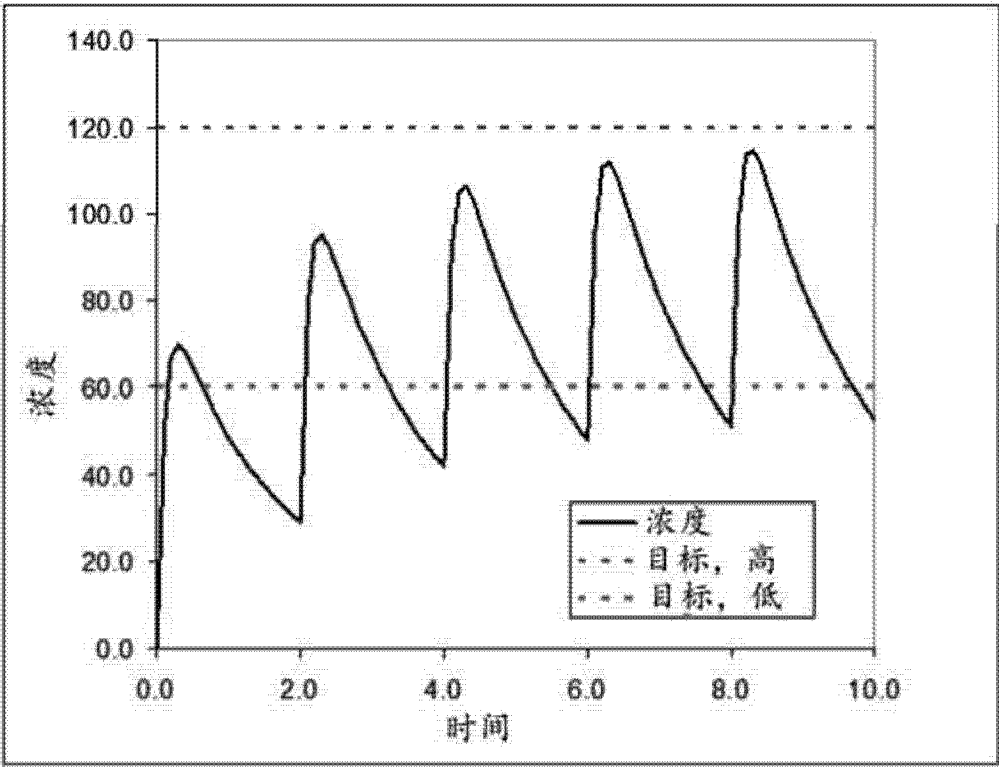


图 5

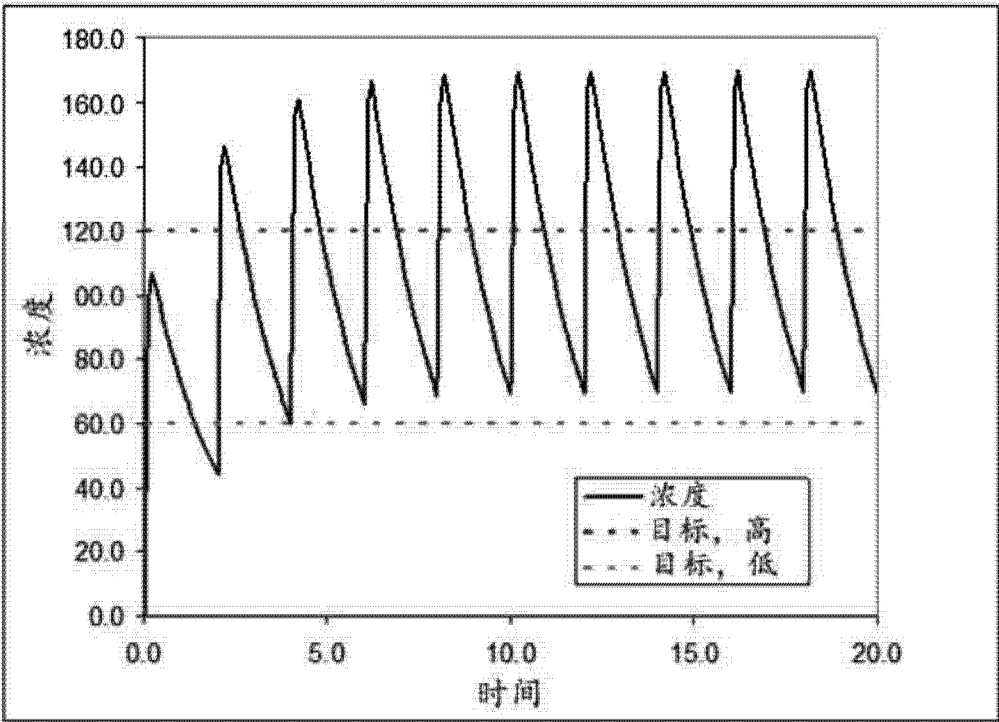


图 6

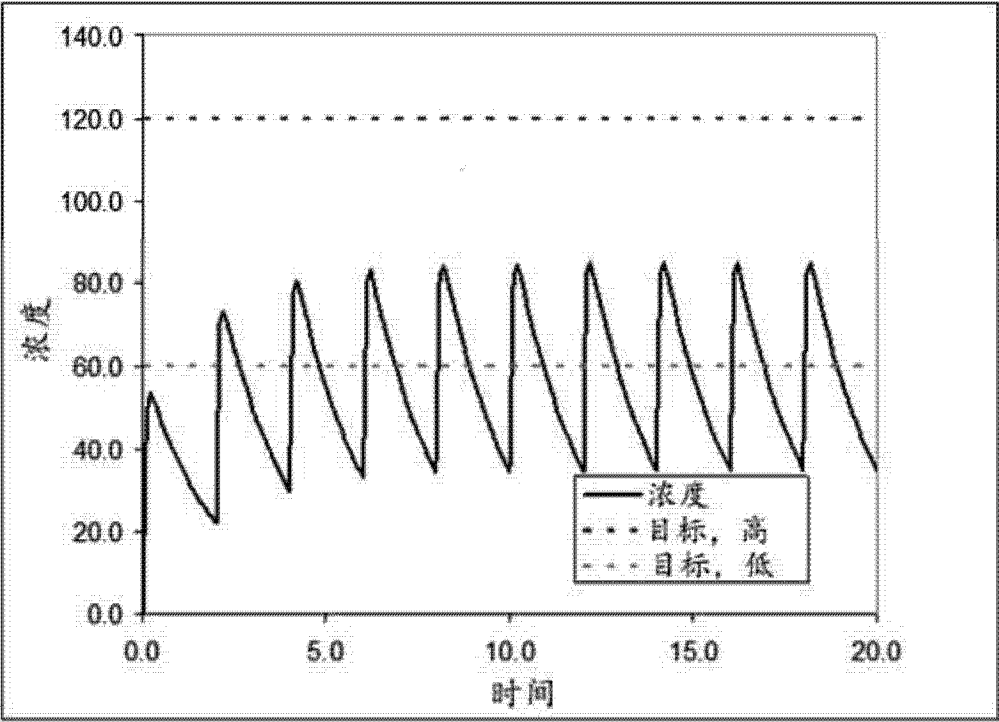


图 7

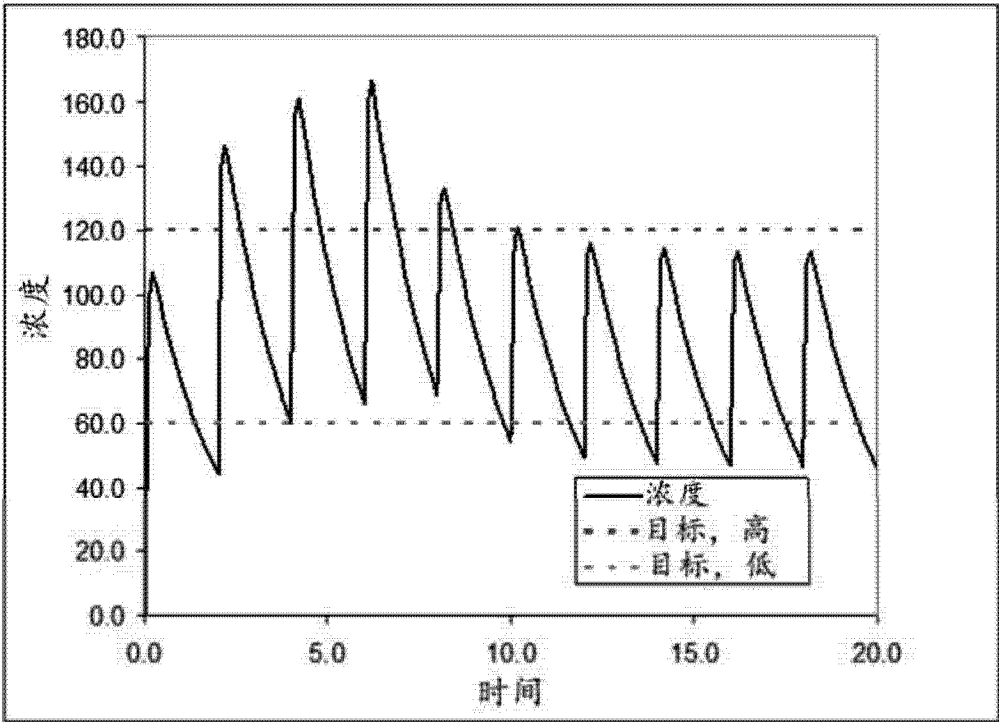


图 8

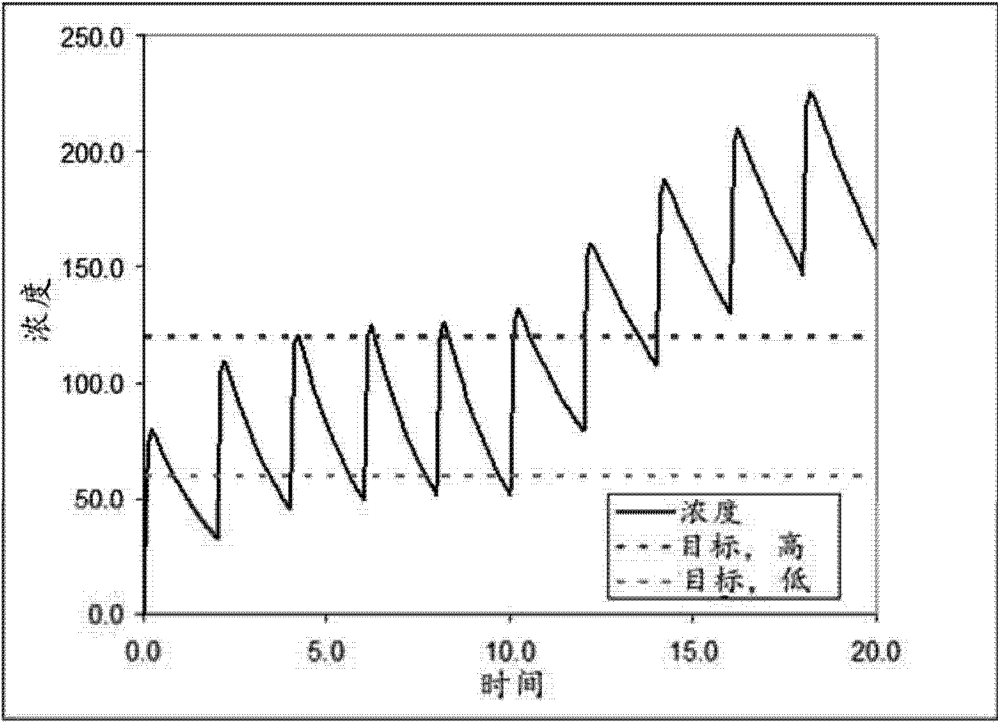


图 9

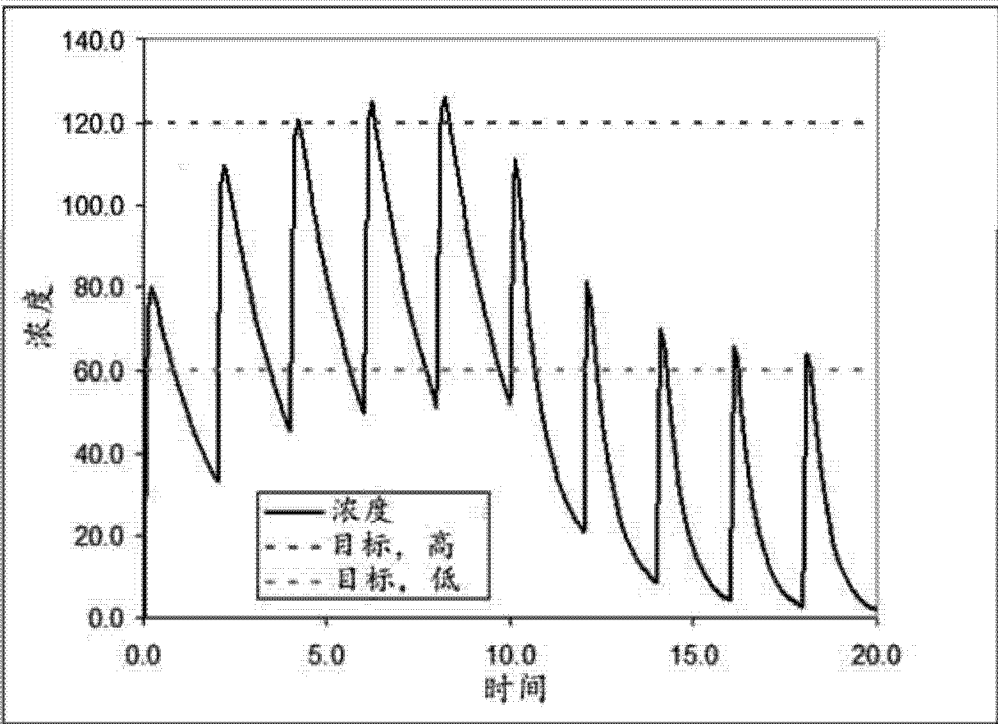


图 10

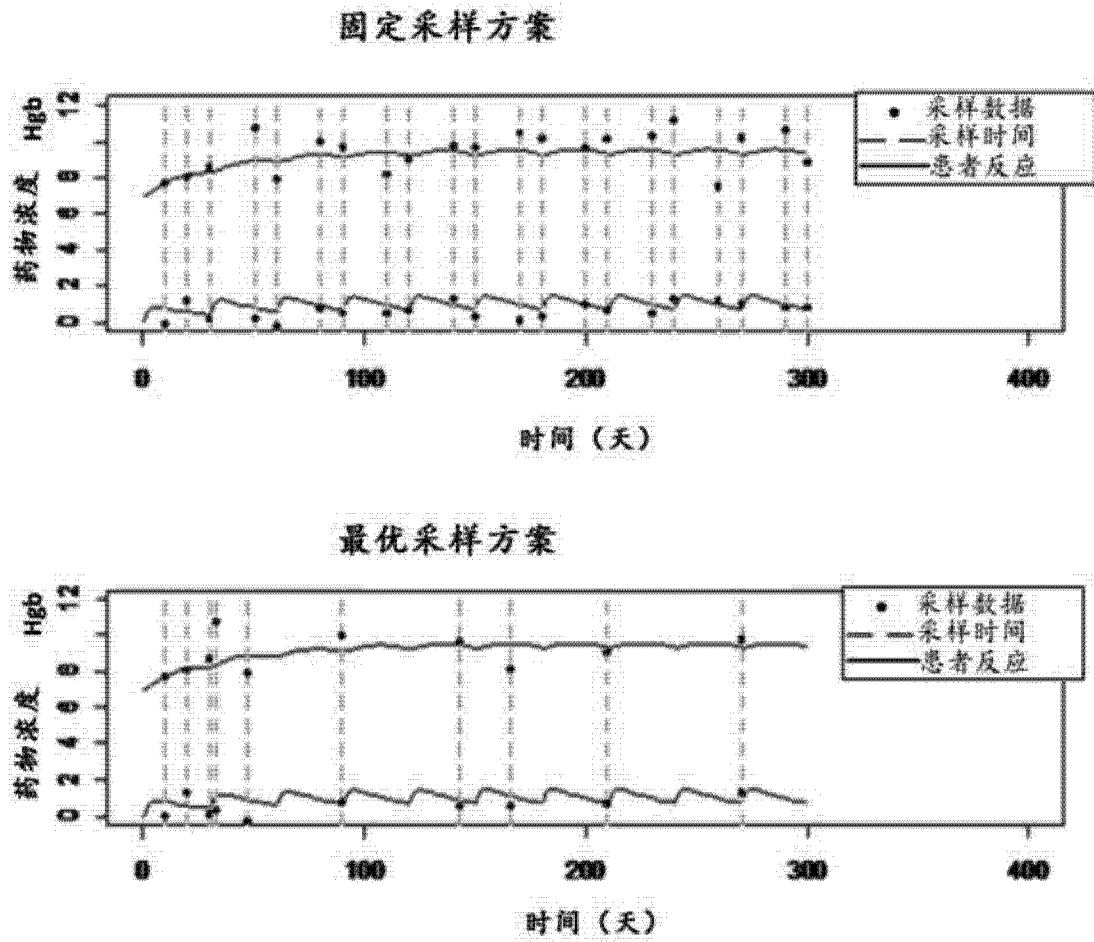


图 11

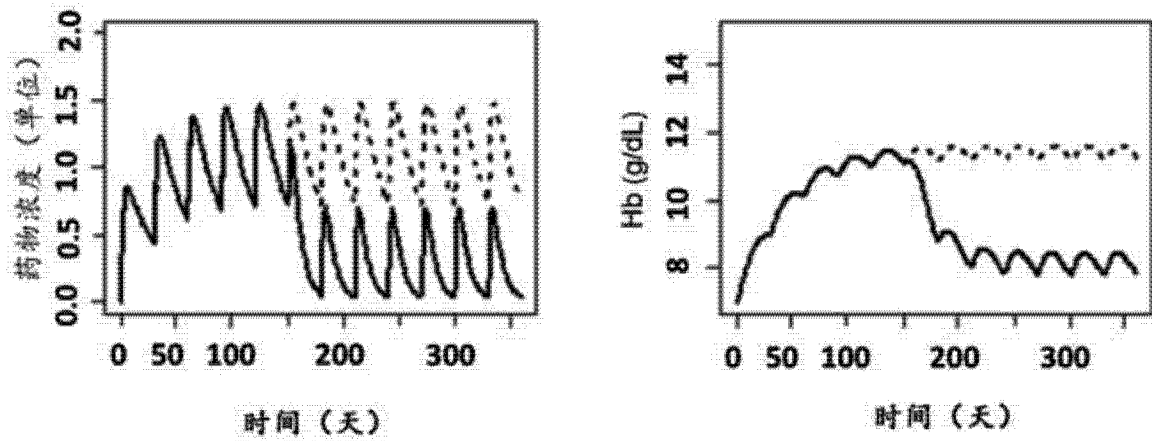


图 12A

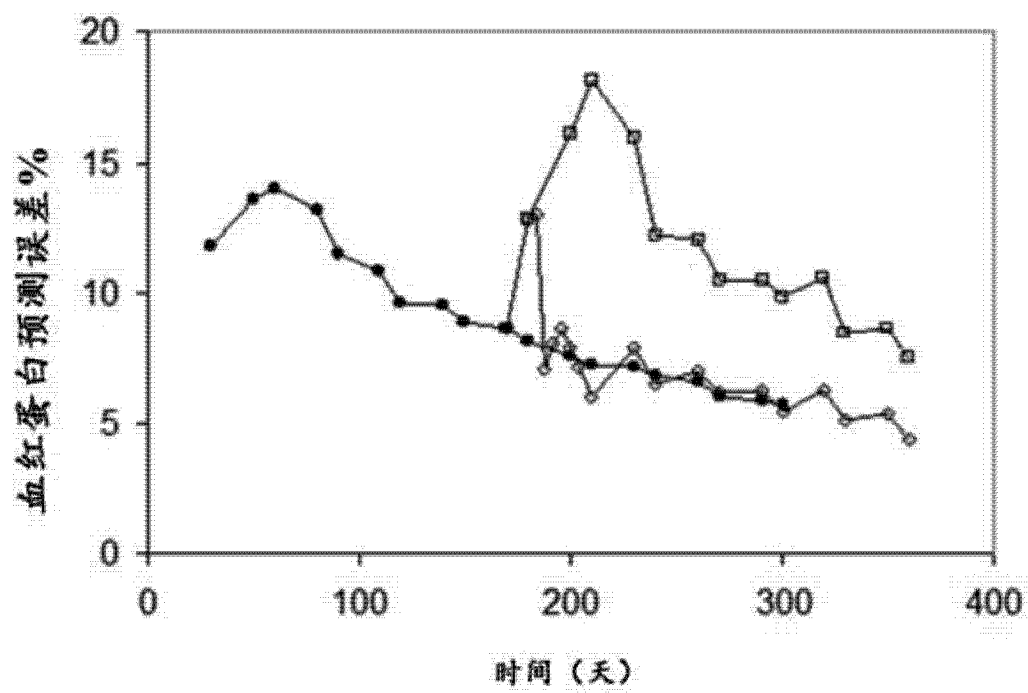


图 12B