



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111991383 A

(43) 申请公布日 2020.11.27

(21) 申请号 202010449455.7

A61P 13/12 (2006.01)

(22) 申请日 2012.09.11

G01N 33/68 (2006.01)

(30) 优先权数据

61/636,256 2012.04.20 US

(62) 分案原申请数据

201280074143.6 2012.09.11

(71) 申请人 伊梅尔迪卡制药公司

地址 瑞典斯德哥尔摩

(72) 发明人 布鲁斯·沙施米德

马苏德·默克塔拉你

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51) Int.Cl.

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

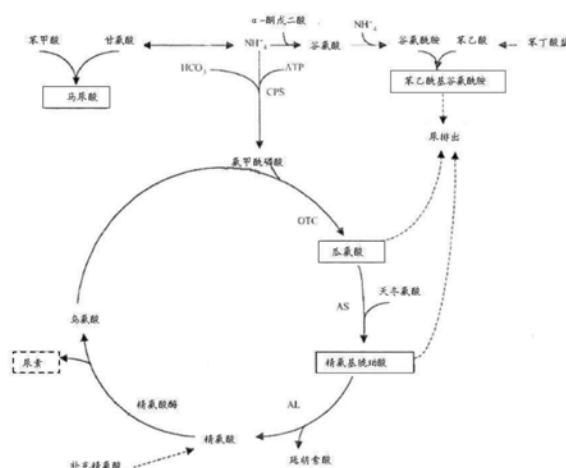
权利要求书1页 说明书22页 附图5页

(54) 发明名称

苯乙酸前药的治疗性监测方法

(57) 摘要

本公开提供了用于调整PAA前药(例如,HPN-100、PBA)剂量的方法,其基于对血浆中的PAA和PAGN的测定以及计算PAA:PAGN比例,以便确定PAA到PAGN的转化是否饱和。



1. PAA前药在制备一种用于在先前已被给药第一剂量的PAA前药的对象中治疗氮潴留病症的方法的药物组合物中的用途,所述制备包括:

(a) 测定血浆PAA和PAGN水平,

(b) 计算血浆PAA:PAGN比例,

(c) 根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否需要调整第一PAA前药剂量,其中低于目标范围的PAA:PAGN比例表明剂量有可能需要增加,高于目标范围的PAA:PAGN比例表明剂量需要减少,和

(d) 制备含有根据(c)中所确定的第二剂量的PAA前药的药物组合物。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述氮潴留病症选自包括UCD、HE和ESRD的组。

3. 根据权利要求1-2中任一项的用途,其中所述目标范围为1至2.5。

4. 根据权利要求1-3中任一项的用途,其中所述目标范围为1至2。

5. 根据权利要求1-4中任一项的用途,其中PAA和PAGN水平的测定在第一剂量的PAA前药有足够时间达到稳定状态之后进行。

6. 根据权利要求5的用途,其中PAA和PAGN水平的测定在给药第一剂量的PAA前药后48小时至1周后进行。

7. 根据权利要求1-6中任一项的用途,其中所述PAA前药选自包括NaPBA和HPN-100的组。

苯乙酸前药的治疗性监测方法

[0001] 本申请是中国申请号为201280074143.6、发明名称为“苯乙酸前药的治疗性监测方法”且申请日为2012年9月11日的专利申请(PCT申请号为PCT/US2012/054673)的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2012年4月20日提交的美国临时申请61/636,256的优先权,其公开的全部内容包括附图通过援引并入本文中。

背景技术

[0004] 与升高的氨水平相关的氮潴留病症包括尿素循环障碍(UCD)、肝性脑病(HE)和晚期肾脏疾病或肾衰竭,通常被称为终末期肾脏疾病(ESRD)。

[0005] UCD包括从氨合成尿素所需的酶或转运体(包括参与尿素循环中的酶)的若干个遗传性缺损。在图1中描绘了尿素循环,也说明了某些清除氨的药物如何在过量氨的消除中发挥辅助作用。参见图1,N-乙酰基谷氨酰胺合成酶(NAGS)-衍生的N-乙酰基谷氨酸结合至氨甲酰磷酸合成酶(CPS),从而激活CPS,并导致氨和碳酸氢盐转化成氨甲酰磷酸。继而,氨甲酰磷酸与鸟氨酸反应而在由鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)介导的反应中产生瓜氨酸。废物氨的第二分子在由精氨基琥珀酸合成酶(ASS)介导的下一反应中参与尿素循环中,其中瓜氨酸与天冬氨酸缩合而形成精氨基琥珀酸。精氨基琥珀酸被精氨基琥珀酸裂解酶(ASL)裂解而产生精氨酸和延胡索酸。在尿素循环的最终反应中,精氨酸酶(ARG)裂解精氨酸而产生鸟氨酸和尿素。在并入尿素的两个氮原子中,一个来源于游离氨(NH_4^+),另一个来自天冬氨酸。天生不具有有意义的残余尿素合成能力的UCD个体典型地出现在生命的最初几天中(新生儿表现)。具有残余功能(residual function)的个体典型地出现在随后的童年时期或乃至成年时期,并且症状可因增长的膳食蛋白或者生理应激(例如,并发病)而突然发生。对UCD患者来说,降低血氨是治疗的基础。

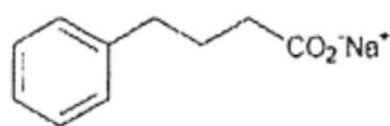
[0006] HE是指被认为由高氨血症导致的一系列神经病学体征和症状,频发于患有肝硬化或者某些其他类型肝病对象中。HE是临床失代偿性肝病的共同表现并通常源于肝硬化,其病因包括过量饮酒、乙型肝炎或丙型肝炎病毒感染、自身免疫性肝脏疾病或慢性胆汁淤积性疾病如原发性胆汁性肝硬化。HE患者典型地表现出从细微变化至昏迷的精神状态改变,与UCD患者有相似的特征。据认为,肝脏在解毒膳食蛋白质的功能障碍导致的血氨的增加是与HE有关的主要病理生理学(Ong 2003)。

[0007] ESRD由各种原因造成,包括糖尿病、高血压和遗传性疾病。ESRD表现为通常在尿液中排出的物质积累在血流中,包括但不限于尿素和肌酸酐。一般认为,通常在尿液中排出的物质,包括毒素,在血流中的这一积累导致了ESRD的临床表现,有时也将其称为尿毒症或尿毒症综合征。ESRD的治疗一般采用透析或肾移植。尿素本身导致了这些症状,并且用苯乙酸(PAA)前药可以减少尿素的合成(参见,例如,Brusilow 1993)并因此降低血液尿素浓度,在此意义上,用PAA前药可能对ESRD患者是有益的。

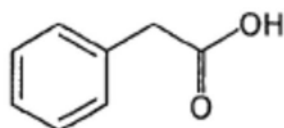
[0008] 患有氮潴留病症的对象,如果其氨水平和/或症状没有受到蛋白的膳食限制和/或

膳食补充剂充分控制,一般用氮清除剂例如苯丁酸钠(NaPBA,在美国批准为BUPHENYL[®],在欧洲批准为AMMONAPS[®])、苯甲酸钠或者苯乙酸钠与苯甲酸钠的组合(AMMONUL[®])。这些通常被称为替代途径药物,因为它们为身体提供用于排泄废物氮的尿素的替代途径(Brusilow 1980;Brusilow 1991)。NaPBA是PAA前药。目前开发用于治疗氮潴留病症的另一种氮清除药物是三-[4-苯丁酸]甘油酯(HPN-100),在美国专利5,968,979中有述。HPN-100,通常被称为GT4P或者甘油PBA,是PBA的前药和PAA的预-前药(Pre-prodrug)。HPN-100和NaPBA之间在代谢方面的区别在于,HPN-100是甘油三酯,需要消化以释放PBA (McGuire 2010),据推测是通过胰脂肪酶消化,而NaPBA是盐,吸收后容易水解并释放PBA。

[0009] HPN-100和NaPBA有相同的通用作用机制:PBA通过 β -氧化被转化成PAA,PAA以酶法与谷氨酰胺缀合而形成苯乙酰基谷氨酰胺(PAGN),被排泄在尿中。以下显示PBA、PAA和PAGN的结构:

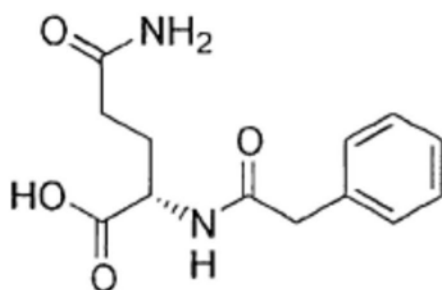


苯丁酸



苯乙酸

[0010]



苯乙酰谷氨酰胺

[0011] NaPBA和HPN-100对氮潴留病症的临床益处来源于PAGN能有效替代尿素作为废物氮排泄物的载体和/或降低尿素合成需要的能力(Brusilow1991;Brusilow 1993)。因为每个谷氨酰胺包含两个分子的氮,对排出在尿中的每个PAGN分子而言,身体从自身除去两个废物氮原子。因此,对于被转化成PAGN的每摩尔PAA,两当量的氮被除去。PAGN代表主要的终端代谢物,是与废物氮清除化学计量学上相关的,在氮潴留状态的情况中是功效的量度。

[0012] 除了氮潴留状态,PAA前药可能对各种其他病症有益,PBA和/或PAA被认为修饰基因表达和/或对蛋白质功能施加翻译后影响。在枫糖尿症(MSUD,也被称为支链酮酸尿症)的情况下,例如,有报道PBA诱导的激酶抑制介导NaPBA的对降低支链氨基酸的血浆水平的明显有益效果,该激酶调节支链 α -酮酸脱氢酶复合物或BCKDC的活性。BCKDC是通常分解支链氨基酸的酶,在MSUD患者中有遗传性缺陷(Bruneti-Pieri2011)。同样,PAA前药治疗癌症(Chung 2000)、神经退行性疾病(Ryu 2005)和镰状细胞病(Perrine 2008)的推定的有益作用均涉及通过PBA和/或PAA的基因表达的改变和/或蛋白质功能的翻译后效应。

[0013] 许多出版物报道了PBA和/或PAA给药后的不良反应(Mokhtarani2012),有报道当PAA在血液循环中含量高时引起可逆的毒性。虽然许多这些出版物都没有记录PAA血药浓度和/或时间上与PAA水平相关的不良事件,但在接受PAA静脉注射的癌症患者中毒性反应,如恶心、头痛、呕吐、疲劳、乏力、嗜睡、困倦、头晕、言语不清、记忆力减退、思维混乱以及定向障碍已被证明在时间上与PAA的水平范围499-1285 $\mu\text{g/mL}$ 相关联,并且显示这些毒性可以通过PAA给药中断来解决(Thiebault 1994;Thiebault 1995)。因此,当给药PAA前药以治疗氮潴留病症和其他病症时,优化剂量以达到希望的治疗效果同时最小化PAA相关联的毒性风险是很重要的。

[0014] 概述

[0015] 本文中所提供的是用于利用和解释PAA和PAGN的血液水平来调节PAA前药剂量以减少毒副作用的风险并最大限度地发挥药物效力的临床实用的方法。

[0016] 本文中某些实施方案提供了用于治疗氮潴留病症或在对象中PAA前药给药预计是有益的病症的方法,包括如下步骤,给药第一剂量的PAA前药、测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例,以及根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否需要调整PAA前药剂量。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5,1至2,1至1.5,1.5至2,或1.5至2.5。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例高于目标范围表明PAA前药剂量需要减少。在其他实施方案中,PAA:PAGN比例高于目标范围表明剂量可能需要减少,最终确定是否减少剂量需要考虑对象的其他特征,例如生化指标或临床特征,如目标氮排泄、实际氮排泄、症状的严重程度、病症的持续时间、年龄或整体健康。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例低于目标范围表明PAA前药剂量需要增加。在其他实施方案中,PAA:PAGN比例低于目标范围表明剂量可能需要增加,最终确定是否增加剂量需要考虑对象的其他特征,例如生化指标或临床特征,如目标氮排泄、实际氮排泄、症状的严重程度、病症的持续时间、年龄或整体健康。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例在目标范围内但在特定的子范围内(例如当目标范围是1至2.5时,1至1.5或2至2.5)表明PAA前药剂量不需要调整,但需要对对象进行更频繁的监测。在某些实施方案中,该方法还包括如下步骤,如果根据PAA:PAGN比例以及任选地根据对象的其他特征确定需要调整,给药如此调整的第二剂量。在其他实施方案中,如果认为不需要剂量调整,该方法还包括如下步骤,给药调整的第二剂量,其与第一剂量相同或几乎相同。在某些实施方案中,氮潴留病症是UCD、HE或终末期肾病。在某些实施方案中,PAA前药给药预计是有益的病症是癌症、神经退行性疾病、代谢障碍或镰状细胞病。在某些实施方案中,PAA前药是HPN-100或NaPBA。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN水平的测定在第一剂量的PAA前药有足够时间达到稳定状态之后进行,例如给药后48小时至1周。

[0017] 本文中某些实施方案提供了用于治疗氮潴留病症或在先前接受了第一剂量的PAA前药的對象中PAA前药给药预计是有益的病症的方法,包括如下步骤,测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例,以及根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否需要调整PAA前药剂量。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5,1至2,1至1.5,1.5至2,或1.5至2.5。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例高于目标范围表明PAA前药剂量需要减少。在其他实施方案中,PAA:PAGN比例高于目标范围表明剂量可能需要减少,最终确定是否减少剂量需要考虑对象的其他特征,例如生化指标或临床特征,如目标氮排泄、实际氮排泄、症状的严重程度、病症的持续时间、年龄或整体健康。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例低于目标

范围表明PAA前药剂量需要增加。在其他实施方案中,PAA:PAGN比例低于目标范围表明剂量可能需要增加,最终确定是否增加剂量需要考虑对象的其他特征,例如生化指标或临床特征,如目标氮排泄、实际氮排泄、症状的严重程度、病症的持续时间、年龄或整体健康。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例在目标范围内但在特定的子范围内(例如当目标范围是1至2.5时,1至1.5或2至2.5)表明PAA前药剂量不需要调整,但需要对对象进行更频繁的监测。在某些实施方案中,该方法还包括如下步骤,如果根据PAA:PAGN比例以及任选地根据对象的其他特征确定需要调整,给药如此调整的第二剂量。在其他实施方案中,如果认为不需要剂量调整,该方法还包括如下步骤,给药调整的第二剂量,其与第一剂量相同或几乎相同。在某些实施方案中,氮潴留病症是UCD、HE或终末期肾病。在某些实施方案中,PAA前药给药预计是有益的病症是癌症、神经退行性疾病、代谢障碍或镰状细胞病。在某些实施方案中,PAA前药是HPN-100或NaPBA。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN水平的测定在第一剂量的PAA前药有足够时间达到稳定状态之后进行,例如给药后48小时至1周。

[0018] 本文中某些实施方案提供了用于调整用于给药至对象的PAA前药剂量的方法,包括如下步骤,给药第一剂量的PAA前药、测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例,以及根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否需要调整PAA前药剂量。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5,1至2,1至1.5,1.5至2,或1.5至2.5。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例高于目标范围表明PAA前药剂量需要减少。在其他实施方案中,PAA:PAGN比例高于目标范围表明剂量可能需要减少,最终确定是否减少剂量需要考虑对象的其他特征,例如生化指标或临床特征,如目标氮排泄、实际氮排泄、症状的严重程度、病症的持续时间、年龄或整体健康。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例低于目标范围表明PAA前药剂量需要增加。在其他实施方案中,PAA:PAGN比例低于目标范围表明剂量可能需要增加,最终确定是否增加剂量需要考虑对象的其他特征,例如生化指标或临床特征,如目标氮排泄、实际氮排泄、症状的严重程度、病症的持续时间、年龄或整体健康。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例在目标范围内但在特定的子范围内(例如当目标范围是1至2.5时,1至1.5或2至2.5)表明PAA前药剂量不需要调整,但需要对对象进行更频繁的监测。在某些实施方案中,该方法还包括如下步骤,如果根据PAA:PAGN比例以及任选地根据对象的其他特征确定需要调整,给药如此调整的第二剂量。在其他实施方案中,如果认为不需要剂量调整,该方法还包括如下步骤,给药调整的第二剂量,其与第一剂量相同或几乎相同。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN水平的测定在第一剂量的PAA前药有足够时间达到稳定状态之后进行,例如给药后48小时至1周。

[0019] 本文中某些实施方案提供了用于确定是否可以安全地给药第一剂量的PAA前药至对象的方法,包括如下步骤,给药第一剂量的PAA前药、测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例,以及根据PAA:PAGN比例是否高于目标范围来确定是否可以安全地给药第一剂量。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5,1至2,1至1.5,1.5至2,或1.5至2.5。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例高于目标范围表明第一剂量不安全并需要减少。在其他实施方案中,PAA:PAGN比例高于目标范围表明第一剂量可能不安全并可能需要减少,最终确定是否减少剂量需要考虑对象的其他特征,例如生化指标或临床特征,如目标氮排泄、实际氮排泄、症状的严重程度、病症的持续时间、年龄或整体健康。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例在目标范围内但在特定的子范围内(例如当目标范围是1至2.5时,1至1.5或2至2.5)表明可

能是安全的,但需要对对象进行更频繁的监测。在某些实施方案中,该方法还包括如下步骤,如果根据PAA:PAGN比例以及任选地根据对象的其他特征确定需要调整,给药如此调整的第二剂量。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN水平的测定在第一剂量的PAA前药有足够时间达到稳定状态之后进行,例如给药后48小时至1周。

[0020] 本文中某些实施方案提供了用于确定第一剂量的PAA前药是否可能有效用于治疗氮潴留病症或在对象中PAA前药给药预计是有益的病症的方法,包括如下步骤,给药第一剂量的PAA前药、测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例,以及根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内,确定第一剂量是否可能有效。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5,1至2,1至1.5,1.5至2,或1.5至2.5。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例低于目标范围表明第一剂量不可能有效并需要增加。在其他实施方案中,PAA:PAGN比例低于目标范围表明第一剂量可能无效并可能需要增加,最终确定是否增加剂量需要考虑对象的其他特征,例如生化指标或临床特征,如目标氮排泄、实际氮排泄、症状的严重程度、病症的持续时间、年龄或整体健康。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例在目标范围内但在特定的子范围内(例如当目标范围是1至2.5时,1至1.5或2至2.5)表明第一剂量可能有效,但需要对对象进行更频繁的监测。在某些实施方案中,该方法还包括如下步骤,如果根据PAA:PAGN比例以及任选地根据对象的其他特征确定需要调整,给药如此调整的第二剂量。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN水平的测定在第一剂量的PAA前药有足够时间达到稳定状态之后进行,例如给药后48小时至1周。

[0021] 在某些实施方案中,提供了用于优化PAA前药在先前已被给药了第一剂量的PAA前药的对象中的治疗效果的方法,包括如下步骤,测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例,以及根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否需要调整PAA前药剂量。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5,1至2,1至1.5,1.5至2,或1.5至2.5。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例高于目标范围表明PAA前药剂量需要减少。在其他实施方案中,PAA:PAGN比例高于目标范围表明剂量可能需要减少,最终确定是否减少剂量需要考虑对象的其他特征,例如生化指标或临床特征,如目标氮排泄、实际氮排泄、症状的严重程度、病症的持续时间、年龄或整体健康。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例低于目标范围表明PAA前药剂量需要增加。在其他实施方案中,PAA:PAGN比例低于目标范围表明剂量可能需要增加,最终确定是否增加剂量需要考虑对象的其他特征,例如生化指标或临床特征,如目标氮排泄、实际氮排泄、症状的严重程度、病症的持续时间、年龄或整体健康。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例在目标范围内但在特定的子范围内(例如当目标范围是1至2.5时,1至1.5或2至2.5)表明PAA前药剂量不需要调整,但需要对对象进行更频繁的监测。在某些实施方案中,该方法还包括如下步骤,如果根据PAA:PAGN比例以及任选地根据对象的其他特征确定需要调整,给药如此调整的第二剂量。在其他实施方案中,如果认为不需要剂量调整,该方法还包括如下步骤,给药调整的第二剂量,其与第一剂量相同或几乎相同。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN水平的测定在第一剂量的PAA前药有足够时间达到稳定状态之后进行,例如给药后48小时至1周。

[0022] 在某些实施方案中,提供了用于获得在对象中的在目标范围内的血浆PAA:PAGN比例的方法,包括如下步骤,给药第一剂量的PAA前药、测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例,以及确定PAA:PAGN比例是否落入目标范围内。如果PAA:PAGN比例没有落入

目标范围内,则给药调整的第二剂量,并重复这些步骤,直到实现血浆PAA:PAGN比例落入目标范围内。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5,1至2,1至1.5,1.5至2,或1.5至2.5。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例高于目标范围表明PAA前药剂量需要减少,而PAA:PAGN比例低于目标范围表明PAA前药剂量需要增加。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN水平的测定在第一剂量的PAA前药有足够时间达到稳定状态之后进行,例如给药后48小时至1周。

附图说明

[0023] 图1:尿素循环。

[0024] 图2:血浆PAA水平与血浆PAA:PAGN比例在 (A) 所有对象组合 (健康成年人、年龄2个月及以上的UCD病人和肝硬化病人), (B) 年龄2个月及以上的UCD病人,和 (C) 肝硬化病人。

[0025] 图3:正确检测升高的血浆PAA:PAGN比例 (≥ 2.0) 的估计概率 (95%置信区间 (c.i.)) 与指定时间的单个血样

[0026] 图4:在所有对象组合中从给药开始血浆PAA:PAGN比例 (对数刻度) 按时间 (小时) 分布与最大PAA:PAGN比例。

[0027] 图5: (A) 所有对象和 (B) UCD和HE对象的血浆PAA浓度的分布 ($\mu\text{g/mL}$) 与PAA:PAGN比例。

具体实施例

[0028] 本发明的以下描述仅用于说明本发明的各种实施例。因此,所讨论的具体修改不应被解释为对本发明范围的限制。对于本领域技术人员而言,未超出本发明范围的各种等同、改变以及修改是显而易见的,并且可以理解,这些等同的实施例也在本发明的保护范围之内。

[0029] 负责PBA到PAA的 β 氧化的酶在大多数能够利用脂肪酸作为能量底物的细胞中存在,这些酶的广泛分布据推测导致了PBA到PAA的迅速且基本完全的转化。然而,缀合PAA与谷氨酰胺以形成PAGN的酶主要存在于肝脏中而较少延伸在肾脏中 (Moldave 1957)。因此,PAA到PAGN的转化可能受以下几种情况影响,包括: (a) 若缀合能力饱和 (例如,通过高剂量的PAA前药); (b) 若结合能力受到损害 (例如,由于严重肝和/或肾功能不全); (c) 如果PAA到PAGN缀合的底物 (谷氨酰胺) 是速度限制; (d) 在负责PAA到PAGN转化的酶中基因决定的变异 (即多态性); 或 (e) 在幼儿中,由于PAA到PAGN的转化能力随测定为体表面积的身体大小变化 (Monteleone 2012)。这些情况的任何一种的存在都可能导致PAA在体内累积,导致可逆毒性。

[0030] 在有氮潴留病症的对象中给药PAA前药的目标是提供足够的剂量,以获得所需的除氮水平,同时避免PAA的过量积聚。在没有氮潴留病症 (例如,神经退行性疾病) 的病人中给药PAA前药的目标是达到通过改变基因表达和/或蛋白质折叠或功能以产生临床益处所必需的循环代谢水平。然而,有诸多困难与确定有氮潴留病症的病人中的适当剂量相关。

[0031] 血浆PAA和PAGN水平受各种因素的影响,包括抽血相对于药物给药的时间、肝功能、代谢酶的可用性和代谢所需的底物的可用性。门诊期间得到的用于确定水平是否在毒性范围而不考虑伴随PAGN水平的随机PAA不足以提供给药信息。首先,PAA水平在一天之中变化多次,在波峰和波谷水平之间波动很大。例如,在Hyperion关键研究评价HPN-100在治

疗成人UCD (研究编号HPN-100-006, 临床试验的编号NCT00992459) 的使用, 在对象接受HPN-100或NaPBA的24小时期间, 获得用于PK研究的系列血样。在24小时期间代表最大浓度 (典型地在最后一次每日剂量后或在约12小时观察到) 和最小浓度 (典型地在过夜禁食后的上午或在0小时观察到) 之间的波动的PAA波动指数, 表明变化性非常高 (对于NaPBA为2150%, 对于HPN-100为1368%)。因此, 单个血浆PAA水平可能无法代表病人在一天中经历的最高PAA水平。其次, 高血浆水平PAA可能只是表明对象正接受高剂量, 而不是对象有效缀合PAA与谷氨酰胺以形成PAGN的值得关注的点。因此仅仅基于高PAA水平而不考虑伴随血浆PAGN水平的剂量调整可能会造成不必要的剂量减少和病人的治疗不足。相反, 看似低于与毒性相关的水平的PAA水平可能被视为表明满意的剂量, 而不理解伴随PAGN水平可能与PAA不成比例的事实, 表明PAA没有被有效地利用并可能累积。

[0032] 以往的研究表明PBA到PAA的转化是一个饱和的过程, 个体之间有很大的差异 (见, 例如Monteleone 2012), 有肝损伤的病人比没有肝损伤的病人有更高的PAA水平 (Ghabril 等, “在有肝硬化和偶发肝性脑病 (HE) 的病人中给药苯丁酸甘油 (GPD)”, 提交于2012消化疾病周)。如果PAGN形成受上述任何因素影响, PAA将会积累, 废氮可能不被从体内移除。以往的研究还表明, 一小部分个体, 既包括健康的成年人也包括有UCD或HE的病人, 比其余人有更高的PAA水平, 据推测是由于在缀合PAA到PAGN的个体差异, 而且PAA水平在一天之中变化多次, 取决于剂量和血样相对于最后给药的时间, 使得单一血浆水平可能未必有信息量 (Lee 2010; Lichter 2011)。

[0033] 尽管PAA前药治疗氮潴留病症的目标是达到氨浓度在正常范围内, 但血浆PAA水平和血氨之间没有相关性。氮潴留病症对象通常“被给药到有效”, 这意味着尿素合成能力缺乏或严重不足的对象比轻度缺乏UCD的病人要求更高剂量的PAA前药。这些更高的剂量通常与更高的PAA水平相关, 使得常规的PK/PD响应 (高活性部分, 即PAA, 对应低害物质, 即氨) 不适用。因此, 没有基于病人血氨的可以应用到有UCD或其他氮潴留病症病人的单一目标血浆PAA水平。

[0034] 如果用PAA前药治疗, 由于PAA结合酶水平不足, 有严重肝损伤的病人有PAA积累的风险。如果用产生PAA的化合物治疗, PAA结合酶容易饱和的没有肝损伤的UCD病人也有更大的PAA积累的风险。如果用产生PAA的化合物治疗, 由于作为底物以形成PAGN的谷氨酰胺有限, 没有氮潴留的其他病人有增加的PAA积累的风险, 而在有氮潴留情况的病人中会积累。

[0035] W009/134460和W010/025303公开了用于确定基于尿PAGN水平的PAA前药的有效剂量的方法, 被认为是比PAA或其他代谢物的血浆水平更可靠的有效剂量指示物。虽然这样的测量对于评估移除废氮非常有用, 但它们不提供关于对象的利用前药的能力的完整信息。

[0036] 由于PAA、PAGN和氨的水平不提供确定对象是否有效转化PBA到PAGN (即, 有效地利用的PAA前药) 所必需的信息, 有必要改进调整PAA前药剂量的方法并将这种调整结合到治疗氮潴留病症的方法中。

[0037] 如本文所公开的, 已经发现PAA:PAGN比例提供了一种意外准确的PAA前药在有氮潴留病症和/或肝损伤的对象中代谢测定。结果发现, 可以容易转化PAA到PAGB并且没有达到相对于PAA到PAGN转化饱和点的对象, 将有2.5或以下 (两者均以 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 测定) 的血浆PAA:PAGN比例, 而有高于2.5的PAA:PAGN比例的对象在24小时内有显著更高几率经历高于 $400\mu\text{g}/\text{mL}$ 或 $500\mu\text{g}/\text{mL}$ 的PAA水平。低于2.5的PAA/PAGN比例主要与健康的成年人或青少年对象以

及正常的肝功能相关,而比例低于2.5的对象有1%的概率经历高于400 $\mu\text{g/mL}$ 的PAA水平,并且在24小时内的任何一点几乎没有几率有出现超过500 $\mu\text{g/mL}$ 的PAA水平。另一方面,高于2.5的比例通常出现在有中度肝损伤的对象、有相对较低的饱和点和有缀合PAA以形成PAGN困难的健康对象的子集或UCD病人以及体表面积小的病人。另一方面,比例高于2.5的病人有20-36%的可能性在一天之中经历高于400 $\mu\text{g/mL}$ 的PAA水平,以及约10%的可能性经历500 $\mu\text{g/mL}$ 或更高的PAA水平。在比例高于3的对象中,经历高于500 $\mu\text{g/mL}$ 的PAA水平的可能性增加至高达25%。这些结果表明,在对象中血浆PAA:PAGN比例超过2.5伴有原因不明的神经不良事件和正常氨表示应该考虑调整剂量。因此,血浆PAA:PAGN比例提供了用于评估PAA到PAGN转化的效率的临床上有用的替代品。

[0038] 血浆PAA:PAGN比例表明PAA前药是否被有效利用并清除氮,并因此提供间接和简单的测定缀合酶的饱和度、底物的可用性和此过程中可能的肝或肾功能受损效应的方法。计算这个比例将使得在有已知的肝损伤的对象、有高氨血症和PAA毒性之间的重叠的症状和体征的对象以及尽管增加药物剂量但没有临床控制的对象中有效治疗和剂量调整。

[0039] 在作出治疗决定时,本领域普通技术人员通常不会考虑活性代谢物如PAA与终端代谢物如PAGN的比例,因为他们会期待更高水平的活性代谢物会导致相应较高的响应(以PAGN产量测定)和增加的效率(即废氮移除)。然而,本文提供的结果表明,使用血浆PAA:PAGN比例评估和调整PAA前药剂量出乎意料地优于单独使用PAA或PAGN水平。一旦对象超过了特定的PAA:PAGN比例,有较大可能他们没有有效利用活性部分,并且进一步提高PAA前药剂量可能不增加疗效并可能实际上导致PAA积累和毒性。

[0040] 基于这些发现,本文提供了基于血浆PAA:PAGN比例用于治疗氮滞留病症和评估和调整PAA前药剂量的方法。通常,这些方法包括如下步骤,测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例以及确定该比例是否落入目标范围内,至少部分用此确定以决定是否调整PAA前药剂量。在这些方法中,可以用PAA:PAGN比例来确保尿PAGN排出、血浆氨浓度和/或PAA水平落入预定的目标范围。这样的方法代表了相对于以前开发的方法的用于评估PAA前药剂量和疗效的改进,因为它们使剂量更精确、效率更高以及与PAA积累相关的毒性风险更低。

[0041] 本文公开的是在接受PAA前药治疗的对象中的血浆PAA与PAGN的比例的目标范围。在某些实施方案中,出现落入目标范围内的PAA:PAGN比例的对象被分类为剂量适当的,这意味着他们不需要PAA前药剂量的调整,而出现落在目标范围外的PAA:PAGN比例的对象被分类为剂量不当的,这意味着他们需要PAA前药剂量的调整。在这些实施方式的某些中,出现高于目标范围的血浆PAA:PAGN比例的对象被分类为需要减少PAA前药剂量的,而出现低于目标范围的血浆PAA:PAGN比例的对象被分类为需要增加PAA前药剂量的。在其他实施方案中,出现高于目标范围的血浆PAA:PAGN比例的对象被分类为需要减少PAA前药剂量的,而出现低于目标范围的血浆PAA:PAGN比例的对象被分类为可能需要增加PAA前药剂量的。在又一些其他实施方案中,出现高于目标范围的血浆PAA:PAGN比例的对象被分类为可能需要减少PAA前药剂量的,而出现低于目标范围的血浆PAA:PAGN比例的对象被分类为可能需要增加PAA前药剂量的。在那些对象基于他们的PAA:PAGN比例被分类为可能需要增加或减少PAA前药剂量的实施方案中,是否要增加或减少剂量的决定基于对象的一个或多个附加特征,例如生化指标或临床特征,如目标氮排泄、实际氮排泄、症状的严重程度、病症的持续时

间、年龄或整体健康。

[0042] 在某些实施方案中,血浆PAA:PAGN比例的目标范围为1至2.5,这意味着出现落入这个范围内的PAA:PAGN比例的对象被分类为剂量适当的。在其他实施方案中,血浆PAA:PAGN比例的目标范围为1至2,1至1.5,1.5至2,或1.5至2.5。在这些实施方式的某些中,目标范围为1至2.5,有高于2.5的PAA:PAGN比例的对象被分类为需要减少PAA前药剂量的,而有低于1的PAA:PAGN比例的对象被分类为可能需要增加PAA前药剂量的。在这些实施方式的某些中,如果对象的比例低于1,他们必然被分类为需要增加PAA前药剂量的。在其他实施方案中,有低于1的PAA:PAGN比例的对象只有在一个或多个附加临床或生化特征满足时(例如,对象表现出氮潴留病症严重的症状)才会被他们必然被分类为需要增加PAA前药剂量的。

[0043] 在某些实施方案中,血浆PAA:PAGN比例的目标范围为可以包括一个或一个以上的子范围,尽管落入了目标范围,落入不同子范围的对象被区别治疗。例如,当目标范围为1至2.5时,有低于1或高于2.5的PAA:PAGN比例的对象可能被分类为需要调整PAA前药剂量的。在目标范围内,有在特定子范围的PAA:PAGN比例的对象可能按剂量适当、剂量不当(即,需要调整剂量)或剂量适当但需要更频繁的监测来治疗。例如,有高于2但不高于2.5的PAA:PAGN比例的对象可能被分类为剂量适当但需要更频繁的监测。

[0044] 在某些实施方案中,子范围的边界或落入特定子范围的对象的治疗将部分取决于对象的特定特征,包括例如生化指标或临床特征,如目标氮排泄、实际氮排泄、症状的严重程度、病症的持续时间、年龄或整体健康。例如,在某些实施方案中,有落入2至2.5的子范围的PAA:PAGN比例的第一对象可能被分类为剂量适当但需要更频繁的监测,而落入相同子范围的第二对象可能被分类为需要减少PAA前药剂量的。同样,有落入1至1.5的子范围的PAA:PAGN比例的第一对象可能被分类为剂量适当但需要更频繁的监测,而落入相同子范围的第二对象可能被分类为需要增加PAA前药剂量的。例如,最近表现出与特定病症相关的特别严重症状的对象在出现1至1.5的PAA:PAGN比例时可能被分类为需要增加PAA前药剂量的,而临床控制的对象尽管比例落入相同子范围但可能被分类为剂量适当的。

[0045] 在某些实施方案中,本文提供了用于在先前接受了第一剂量的PAA前药的对象中治疗氮潴留病症或PAA前药给药预计是有益的病症的方法。这些方法包括,测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例、根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否需要调整PAA前药剂量以及给药第二剂量的PAA前药。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5或1至2。在这些实施方式的某些中,如果PAA:PAGN比例低于1(即,增加剂量),则第二剂量高于第一剂量,如果PAA:PAGN比例高于2.5(即,减少剂量),则第二剂量低于第一剂量。在其他实施方案中,如果PAA:PAGN比例低于1,则第二剂量可能高于或不高于第一剂量,取决于对象的一个或多个其他特征。在某些实施方案中,当PAA:PAGN比例为1至2.5时,即落入目标范围内,第二剂量等于第一剂量。在某些实施方案中,目标范围被划分成一个或多个子范围。在这些实施方式的某些中,如果PAA:PAGN比例为1至1.5或2至2.5,则第二剂量可以等于第一剂量,但可能对对象进行更频繁的监测。在某些其他实施方案中,如果PAA:PAGN比例为1至1.5或1至2,并且对象最近表现出与氮潴留病症或另一种PAA前药给药预计是有益的病症的特别严重症状,则第二剂量可能高于第一剂量。同样,如果PAA:PAGN比例高于1.5或2但不高于2.5,则第二剂量可能低于第一剂量,取决于对象的特定特征。在某些实施方案中,第二剂量比第一剂量的增加或减少取决于确切的血浆PAA:PAGN比例。例如,当血浆PAA:PAGN比

例仅略低于1时,剂量可以仅稍微增加,但当PAA:PAGN比例远低于1时,剂量可以增加更多。同样,对表现出高于2.5的比例的对象的剂量的减少可以变化,取决于比例比2.5大多少。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN比例的测定在PAA前药有足够时间达到稳定状态之后(例如,PAA前药给药后48小时、48至72小时、72小时至1周、1周至2周或超过2周)进行。在某些实施方案中,可以重复上述步骤直到达到希望的血浆PAA:PAGN比例(例如,1至2.5或1至2)。例如,该方法可以包括在给药第二剂量后测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例、根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否需要调整PAA前药剂量以及给药第三剂量的PAA前药。

[0046] 在某些实施方案中,本文提供了用于在先前没有被给药PAA前药的對象中治疗氮潴留病症或PAA前药给药预计是有益的病症的方法。这些方法包括,给药第一剂量的PAA前药、测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例、根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否需要调整PAA前药剂量以及给药第二剂量的PAA前药。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5或1至2。在这些实施方式的某些中,如果PAA:PAGN比例低于1(即,增加剂量),则第二剂量高于第一剂量,如果PAA:PAGN比例高于2.5(即,减少剂量),则第二剂量低于第一剂量。在其他实施方案中,如果PAA:PAGN比例低于1,则第二剂量可能高于或不高于第一剂量,取决于对象的一个或多个附加特征。在某些实施方案中,当PAA:PAGN比例为1至2.5时,即落入目标范围内,第二剂量等于第一剂量。在某些实施方案中,目标范围被划分成一个或多个子范围。在这些实施方式的某些中,如果PAA:PAGN比例为1至1.5或2至2.5,则第二剂量可以等于第一剂量,但可能对对象进行更频繁的监测。在某些其他实施方案中,如果PAA:PAGN比例为1至1.5或1至2,并且对象最近表现出与氮潴留病症或另一种PAA前药给药预计是有益的病症的特别严重症状,则第二剂量可能高于第一剂量。同样,如果PAA:PAGN比例高于1.5或2但不高于2.5,则第二剂量可能低于第一剂量,取决于对象的特定临床或生化特征。在某些实施方案中,第二剂量比第一剂量的增加或减少取决于确切的血浆PAA:PAGN比例。例如,当血浆PAA:PAGN比例仅略低于1时,剂量可以仅稍微增加,但当PAA:PAGN比例远低于1时,剂量可以增加更多。同样,对表现出高于2.5的比例的对象的剂量的减少可以变化,取决于比例比2.5大多少。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN比例的测定在PAA前药有足够时间达到稳定状态之后(例如,PAA前药给药后48小时、48至72小时、72小时至1周、1周至2周或超过2周)进行。在某些实施方案中,可以重复上述步骤直到达到希望的血浆PAA:PAGN比例(例如,1至2.5或1至2)。例如,该方法可以包括在给药第二剂量后测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例、根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否需要调整PAA前药剂量以及给药第三剂量的PAA前药。

[0047] 一种给药PAA前药至有氮潴留病症或另一种PAA前药给药预计是有益的病症的对象的方法。这些方法包括,给药第一剂量的PAA前药、测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例、根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否需要调整PAA前药剂量以及给药第二剂量的PAA前药。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5或1至2。在这些实施方式的某些中,如果PAA:PAGN比例低于1(即,增加剂量),则第二剂量高于第一剂量,如果PAA:PAGN比例高于2.5(即,减少剂量),则第二剂量低于第一剂量。在其他实施方案中,如果PAA:PAGN比例低于1,则第二剂量可能高于或不高于第一剂量,取决于对象的一个或多个附加特征。在某些实施方案中,当PAA:PAGN比例为1至2.5时,即落入目标范围内,第二剂量等

于第一剂量。在某些实施方案中,目标范围被划分成一个或多个子范围。在这些实施方式的某些中,如果PAA:PAGN比例为1至1.5或2至2.5,则第二剂量可以等于第一剂量,但可能对对象进行更频繁的监测。在某些其他实施方案中,如果PAA:PAGN比例为1至1.5或1至2,并且对象最近表现出与氮潴留病症或另一种PAA前药给药预计是有益的病症的特别严重症状,则第二剂量可能高于第一剂量。同样,如果PAA:PAGN比例高于1.5或2但不高于2.5,则第二剂量可能低于第一剂量,取决于对象的特定临床或生化特征。在某些实施方案中,第二剂量比第一剂量的增加或减少取决于确切的血浆PAA:PAGN比例。例如,当血浆PAA:PAGN比例仅略低于1时,剂量可以仅稍微增加,但当PAA:PAGN比例远低于1时,剂量可以增加更多。同样,对表现出高于2.5的比例的对象的剂量的减少可以变化,取决于比例比2.5大多少。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN比例的测定在PAA前药有足够时间达到稳定状态之后(例如,PAA前药给药后48小时、48至72小时、72小时至1周、1周至2周或超过2周)进行。在某些实施方案中,可以重复上述步骤直到达到希望的血浆PAA:PAGN比例(例如,1至2.5或1至2)。例如,该方法可以包括在给药第二剂量后测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例、根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否需要调整PAA前药剂量以及给药第三剂量的PAA前药。

[0048] 在某些实施方案中,本文提供了用于在有氮潴留病症或另一种PAA前药给药预计是有益的病症的对象中达到目标血浆PAA:PAGN比例的方法。这些方法包括,给药第一剂量的PAA前药、测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例、根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否需要调整PAA前药剂量以及根据PAA:PAGN比例给药第二剂量的PAA前药。如果PAA:PAGN比例高于目标范围,则第二剂量低于第一剂量。如果PAA:PAGN比例低于目标范围,第二剂量高于第一剂量。重复这些步骤直到达到目标血浆PAA:PAGN比例。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5或1至2。在某些实施方案中,第二剂量比第一剂量的增加或减少取决于确切的血浆PAA:PAGN比例。例如,当血浆PAA:PAGN比例仅略低于1时,剂量可以仅稍微增加,但当PAA:PAGN比例远低于1时,剂量可以增加更多。同样,对表现出高于2.5的比例的对象的剂量的减少可以变化,取决于比例比2.5大多少。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN比例的测定在PAA前药有足够时间达到稳定状态之后(例如,PAA前药给药后48小时、48至72小时、72小时至1周、1周至2周或超过2周)进行。

[0049] 在某些实施方案中,提供了在先前已被给药第一剂量的PAA前药的对象中评估PAA前药剂量的方法。这些方法包括,测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例以及根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定第一剂量的PAA前药是否有效。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5或1至2。在这些实施方式的某些中,如果PAA:PAGN比例低于1,则第一剂量被认为太小,如果PAA:PAGN比例高于2.5,则第一剂量被认为太大。在其他实施方案中,如果PAA:PAGN比例低于1,则第一剂量被认为可能太小,最终决定取决于对象的一个或多个附加特征。在某些实施方案中,目标范围被划分成一个或多个子范围。在这些实施方式的某些中,如果PAA:PAGN比例为1至1.5或2至2.5,则第一剂量被认为可能有效,但可能对对象进行更频繁的监测。在某些其他实施方案中,如果PAA:PAGN比例为1至1.5或1至2,并且对象最近表现出与氮潴留病症或另一种PAA前药给药预计是有益的病症的特别严重症状,则第一剂量可能被认为太小。同样,如果PAA:PAGN比例高于1.5或2但不高于2.5,则第一剂量可能被认为太大,取决于对象的特定生化或临床特征。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN

比例的测定在PAA前药有足够时间达到稳定状态之后(例如,PAA前药给药后48小时、48至72小时、72小时至1周、1周至2周或超过2周)进行。在某些实施方案中,该方法还包括如下步骤,给药第二剂量,其与第一剂量不同,并在某些实施方案中,可以重复上述步骤直到达到希望的血浆PAA:PAGN比例(例如,1至2.5或1至2)。例如,该方法可以包括在给药不同于第一剂量的第二剂量、给药第二剂量后测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例以及根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定第二剂量的PAA前药是否有效。

[0050] 在某些实施方案中,提供了在先前已被给药第一剂量的PAA前药的对象中调整PAA前药剂量的方法。这些方法包括,测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例以及根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否调整PAA前药的剂量。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5或1至2。在这些实施方式的某些中,目标范围为1至2.5,低于1的PAA:PAGN比例表明PAA前药剂量需要向上调整,而当PAA:PAGN比例高于2.5时表明PAA前药剂量需要向下调整。在其他实施方案中,低于1的PAA:PAGN比例表明PAA前药剂量有可能需要向上调整,最终决定取决于对象的一个或多个附加特征。在某些实施方案中,目标范围被划分成一个或多个子范围。在这些实施方式的某些中,PAA:PAGN比例为1至1.5或2至2.5表明剂量不需要调整,但应该对对象进行更频繁的监测。在某些其他实施方案中,当对象最近表现出与氮潴留病症或另一种PAA前药给药预计是有益的病症的特别严重症状时,PAA:PAGN比例为1至1.5或1至2表明剂量需要增加。同样,在某些实施方案中,PAA:PAGN比例高于1.5或2但不高于2.5可能表明剂量需要减少,取决于对象的特定生化或临床特征。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN比例的测定在PAA前药有足够时间达到稳定状态之后(例如,PAA前药给药后48小时、48至72小时、72小时至1周、1周至2周或超过2周)进行。在某些实施方案中,在确定剂量需要调整后,该方法还包括如下步骤,给药第二剂量,其与第一剂量不同,并在某些实施方案中,可以重复上述步骤直到达到希望的血浆PAA:PAGN比例(例如,1至2.5或1至2)。例如,该方法可以包括在给药不同于第一剂量的第二剂量、给药第二剂量后测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例以及根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否需要调整PAA前药的第二剂量。在某些实施方案中,第二剂量比第一剂量的增加或减少取决于确切的血浆PAA:PAGN比例。例如,当血浆PAA:PAGN比例仅略低于1时,剂量可以仅稍微增加,但当PAA:PAGN比例远低于1时,剂量可以增加更多。同样,对表现出高于2.5的比例的对象的剂量的减少可以变化,取决于比例比2.5大多少。

[0051] 在某些实施方案中,提供了用于优化PAA前药用于治疗对象中的氮潴留病症的方法。这些方法包括,测定先前已被给药PAA前药的对象中的血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例、根据PAA:PAGN比例是否落入目标范围内来确定是否调整PAA前药的剂量以及必要时给药调整剂量的PAA前药。重复这些步骤直到对象表现出落在目标范围(例如,1至2.5或1至2)内的血浆PAA:PAGN比例。在某些实施方案中,目标范围为1至2.5,低于1的PAA:PAGN比例表明PAA前药剂量需要向上调整,而当PAA:PAGN比例高于2.5时表明PAA前药剂量需要减少。在某些实施方案中,目标范围被划分成一个或多个子范围。在这些实施方式的某些中,PAA:PAGN比例为1至1.5或2至2.5表明剂量不需要调整,但应该对对象进行更频繁的监测。在某些其他实施方案中,当对象最近表现出与氮潴留病症或另一种PAA前药给药预计是有益的病症的特别严重症状时,PAA:PAGN比例为1至1.5或1至2表明剂量需要增加。同样,在某些实施方案中,PAA:PAGN比例高于1.5或2但不高于2.5可能表明剂量需要减少,取决于

对象的特定生化或临床特征。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN比例的测定在PAA前药有足够时间达到稳定状态之后(例如,PAA前药给药后48小时、48至72小时、72小时至1周、1周至2周或超过2周)进行。在某些实施方案中,剂量增加或减少的幅度可以基于确切的PAA:PAGN比例。例如,血浆PAA:PAGN比例仅略低于1表明剂量需要稍微增加,而PAA:PAGN比例远低于1表明剂量需要增加至更大的程度。在某些实施方案中,重复上述步骤直到对象表现出落在目标范围内的PAA:PAGN比例。

[0052] 在某些实施方案中,提供了用于确定是否可以安全地给药所开的第一剂量的PAA前药至对象的方法。这些方法包括给药所开的第一剂量的PAA前药、测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例,以及根据PAA:PAGN比例是否高于目标范围来确定所开的第一剂量对对象是否安全,其中PAA:PAGN比例高于目标范围表明第一剂量不能或可能不能安全给药至对象。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例的目标范围为1至2.5或1至2。在这些实施方式的某些中,目标范围为1至2.5,高于2.5的PAA:PAGN比例表明PAA前药剂量不安全并需要向下调整。在某些实施方案中,目标范围被划分成一个或多个子范围。在这些实施方式的某些中,2至2.5的PAA:PAGN比例表明第一剂量安全,但应该对对象进行更频繁的监测。在其他实施方案中,2至2.5的PAA:PAGN比例表明第一剂量有可能不安全,最终确定是否安全需要考虑对象的特定生化或临床特征。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN比例的测定在PAA前药有足够时间达到稳定状态之后(例如,PAA前药给药后48小时、48至72小时、72小时至1周、1周至2周或超过2周)进行。在某些实施方案中,在确定第一剂量不安全并需要减少后,该方法还包括如下步骤,给药第二剂量,其低于第一剂量,并在某些实施方案中,可以重复上述步骤直到达到希望的血浆PAA:PAGN比例(例如,1至2.5或1至2)。例如,该方法可以包括在给药低于第一剂量的第二剂量、给药第二剂量后测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例以及根据PAA:PAGN比例是否高于目标范围内来确定是否可以安全地给药第二剂量的PAA前药。

[0053] 在某些实施方案中,提供了一种用于确定所开的第一剂量的PAA前药是否有效用于治疗氮潴留病症或另一种PAA前药给药预计是有益的病症。这些方法包括给药所开的第一剂量的PAA前药、测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例,以及根据PAA:PAGN比例是否低于目标范围来确定所开的第一剂量对对象是否有效,其中PAA:PAGN比例低于目标范围表明第一剂量不会或可能不会有效用于治疗病症。在某些实施方案中,PAA:PAGN比例的目标范围为1至2.5或1至2。在这些实施方式的某些中,目标范围为1至2.5,低于1的PAA:PAGN比例表明PAA前药剂量不会有效并需要向上调整。在其他实施方案中,低于1的PAA:PAGN比例表明第一剂量有可能无效,最终确定是否可能无效需要基于对象的特定生化或临床特征。在某些实施方案中,目标范围被划分成一个或多个子范围。在这些实施方式的某些中,1至1.5的PAA:PAGN比例表明第一剂量可能有效,但应该对对象进行更频繁的监测。在其他实施方案中,1至1.5的PAA:PAGN比例表明第一剂量有可能无效,最终确定是否可能无效需要考虑对象的特定生化或临床特征。在某些实施方案中,血浆PAA和PAGN比例的测定在PAA前药有足够时间达到稳定状态之后(例如,PAA前药给药后48小时、48至72小时、72小时至1周、1周至2周或超过2周)进行。在某些实施方案中,在确定第一剂量可能无效并需要增加后,该方法还包括如下步骤,给药第二剂量,其高于第一剂量,并在某些实施方案中,可以重复上述步骤直到达到希望的血浆PAA:PAGN比例(例如,1至2.5或1至2)。例如,该方法可以

包括在给药高于第一剂量的第二剂量、给药第二剂量后测定血浆PAA和PAGN水平、计算血浆PAA:PAGN比例以及根据PAA:PAGN比例是否高于目标范围内来确定第二剂量的PAA前药是否可能无效用于治疗病症。

[0054] 本文中某些实施方案提供了用于监测用PAA前药的对有氮潴留病症的病人的治疗的方法。这些方法包括,给药PAA前药至对象、测定血浆PAA和PAGN水平以及计算血浆PAA:PAGN比例。在这些方法中,落入目标范围(例如,1至2.5或1至2)内的PAA:PAGN比例表明治疗有效,而落入目标范围外的比例表明治疗可能需要调整。在某些实施方案中,比较血浆PAA:PAGN比例与先前从同一对象获得的PAA:PAGN比例来评估PAA前药给药的有效性。

[0055] 在某些实施方案中,本文中提供的方法可以与W009/134460和W010/025303中描述的方法结合使用。在这些实施方案中,除了血浆PAA:PAGN比例,还可以确定尿PAGN水平,两种测量都用于评估或调整PAA前药剂量。

[0056] 如本文所用的“PAA前药”是指包含或在给药至对象后被转化为PAA的任何药物,或任何药学上可接受的盐、酯、酸或其衍生物。PAA前药可以通过任何途径给药,包括口服或肠胃外给药。PAA前药可被直接转化为PAA(例如,PAA的盐或酯;PBA或其盐或酯,如NaPBA),或其可通过中间物(例如,预前药如HPN-100)被转化为PAA。PAA前药的其它例子包括丁酰氧甲基-4-苯基丁酸盐。

[0057] 如本文所讨论的对PAA前药剂量的调整可以指每次给药的药物量的变化(例如,从3毫升的第一剂量以增加至6毫升的第二剂量)、在具体时间周期内的给药次数的改变(例如,从每天一次增加到每天两次)或它们的组合。

[0058] 如本文所用的“需要其的对象”是指患有或怀疑患有PAA前药给药预计是有益的病症的任何个体。例如,对象可以是患有氮潴留病症或怀疑患有氮潴留病症的个体,包括例如UCD、HE和/或肾功能衰竭/ESRD(Lee 2010;McGuire 2010;Lichter 2011)。同样,对象可能患有或怀疑患有另一种PAA前药给药预计是有益的病症,包括例如癌症(Thiebault1994;Thiebault 1995)、神经退行性疾病如亨廷顿病(Hogarth 2007)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)(Cudkowicz 2009)和脊髓性肌萎缩症(SMA)(Mercuri 2004;Brahe 2005)、代谢障碍(例如,枫糖尿症(MSUD)(Bruneti-Pieri 2011)或镰状细胞病(Hines 2008)。

[0059] 先前已被给药PAA前药的对象可以在足够达到稳定状态的时间内被给药该药物。例如,对象可以被给药该药物历时2至7天、1周至2周、2周至4周、4周至8周、8周至16周或长于16周。

[0060] 如本文所用的“PAA前药”是指包含或在给药至对象后被转化为PAA的任何药物,或任何药学上可接受的盐、酯、酸或其衍生物。PAA前药可以通过任何途径给药,包括口服或肠胃外给药。PAA前药可被直接转化为PAA(例如,PBA或其盐,如NaPBA),或其可通过中间物(例如,预前药如HPN-100)被转化为PAA。PAA前药的其它例子包括丁酰氧甲基-4-苯基丁酸盐。

[0061] 如本文所讨论的对PAA前药剂量的调整可以指每次给药的药物量的变化(例如,从3毫升的第一剂量以增加至6毫升的第二剂量)、在具体时间周期内的给药次数的改变(例如,从每天一次增加到每天两次)或它们的组合。

[0062] 如本文所用的“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”可以是指预防病症、减缓病症发展的发作或速度、减少病症发展的风险、预防或减缓与病症相关的症状的发展、减少或结束与病症相关的症状、产生病症的完全或部分消退或它们的一些组合。

例如,其中被治疗的病症是氮潴留病症,“治疗”可以指降低废氮水平至低于阈值水平、防止废氮水平达到阈值水平、降低废氮水平超过阈值水平的可能性、减少或结束语升高的废氮水平相关的症状或它们的组合。

[0063] 对于本文中公开的治疗方法,需要在治疗目标的背景下来解释PAA:PAGN比例。例如,在被治疗氮潴留病症的对象中,治疗目标是消除PAGN形式的废氮。在被治疗其他PAA前药给药预计是有益的病症(例如,神经退行性疾病、MSUD)的对象中,治疗目标是安全地达到目标血浆PAA和/或PBA水平。

[0064] 本领域已知的任何方法可以用于获得血浆血样。例如,来自对象的血液可以被抽入包含肝素或乙二胺四乙酸(EDTA)的管中。在某些实施方案中,样品可以被放在冰上,并在采集15分钟内离心以获得血浆,在2-8°C (36-46°F) 保存,并在采集3小时内进行分析。在其他实施方案中,血液血浆样品被快速冷冻,在 $\leq -18^{\circ}\text{C}$ ($\leq 0^{\circ}\text{F}$) 保存,并稍后进行分析。例如,样品可以在冷冻后0-12小时、12-24小时、24-48、48-96小时或在样品表现出稳定性的其他时间段内进行分析。在这些实施方式的某些中,血样在0-15°C之间的温度下保存,例如2-8°C。在其他实施方案中,血样在低于0°C或低于-18°C保存。

[0065] 用本领域已知的技术进行测定血浆样品中的PAA和PAGN水平。例如,可以用液相色谱法/质谱分析测定PAA和PAGN水平。

[0066] 可以预见本文所述实施方案的任何组合。尽管在各权利要求中可能包含了单个特征,但是这些特征可以被更好地组合。

[0067] 提供了以下实施例以更好地说明要求保护的发明而不应解释为限制本发明的范围。在被提及的具体材料的程度上,它仅是出于说明的目的而非旨在限制本发明。本领域技术人员可在不使用创造能力并不背离本发明的范围的情况下开发出等效的方法或反应物。可理解可对本文中所述的方法进行多种变化同时仍然保持在本发明的范围内。本发明人的意图是这样的变化包括在本发明的范围内。

[0068] 实施例1:在UCD和HE对象中的PAA:PAGN比例的分析

[0069] 分析超过4000份来自健康的成年人、严重肝损坏的患有临床代偿性肝功能分级B或C肝硬化的成年人和年龄29天或以上的UCD病人的不同临床试验的血浆样品中血浆PAA和PAGN水平以及PAA:PAGN比例。健康的和肝损坏的成年人接受HPN-100,而UCD对象接受HPN-100和NaPBA。在表1和2中总结了临床试验人群。

[0070] 表1:临床研究和分析人群

研究组	描述	人口统计资料	包括的方案	分析人群
[0071]	1 在 UCD 对象中短期 (≤2-4 周) 暴露	年龄 29 天或以上的成年人和儿童 (N=81)	UP 1204-003 HPN-100-005SO HPN-100-006 HPN-100-012	A, B
	2 在 UCD 和 HE 对象中长期暴露	6 岁或以上的成年人和儿童 (N=180)	HPN-100-005SE HPN-100-007 HPN-100-008 Part B	A
	3 在肝损坏的对象中短期 (≤4 周) 暴露	成年人 (N=15)	HPN-100-008 Part A	A, B
	4 在健康对象中短期 (≤4 周) 暴露	成年人 (N=98)	HPN-100-010	A, B

[0072] 表2:所用样品的人口统计学和数量

	属性	对象数量		样品点数量 (人群 A)		时间特定的 PK 样品点数量 (人群 B)		
		数量	百分比	数量	百分比	数量	百分比	
[0073]	人群	健康	86	17.0	2126	34.4	2126	38.5
		肝性脑病 (HE)	103	20.4	830	13.4	830	15.0
		UCD	158	31.3	1616	26.1	1281	23.2
		总计	347	100.0	4572	100.0	4237	100.0
	年龄	29 天 - < 6 岁	15	4.3	110	2.4	110	2.6
		6 -< 18 岁	47	13.5	373	8.2	213	5.0
		18+岁	285	82.1	4089	89.4	3914	92.4
	性别	女	199	57.3	2394	52.4	2152	50.8
		男	148	42.7	2178	47.6	2085	49.2

[0074] 分析人群A包括来自所有上述研究的PAA和PAGN代谢物的可量化水平。用于分析的所有PAA和PAGN水平来自NaPBA或HPN-100给药一旦达到稳定状态后抽取的血样。分析人群B包括分析药代动力学以及在稳定状态下12或24小时期间抽血和已知血样与剂量之间的关系的研究中的PAA和PAGN代谢物的可量化水平。上述研究组1、3和4中的对象对这些点有贡献。分析人群B是分析PAA水平如何随时间相对于剂量改变的来源,其中剂量可以是NaPBA或HPN-100。要有资格成为分析人群B,需要记录在定量给药期间抽血的时间相对于初始定量给药的时间。

[0075] 代谢物水平的数据采集自广泛的年龄水平——婴儿、幼儿、儿童、青少年和成年人。所有儿童都是UCD病人,儿童定义为18岁以下。血样点的大多数来自成年人(89.4%)。在任何试验药物HPN-100的临床试验中没有研究新生儿(年龄<29天)。血样点的人群在女性和

男性之间大致相等分配 (57.3% 为女性, 42.7% 为男性)。

[0076] 为了检测PAA:PAGN比例的预测能力, 如果从给药开始到24小时的任何PAA值等于或超过400 μ g/mL或者500等于或超过400 μ g/mL, 则对象被认为已经达到PAA高值。PAA:PAGN比例被分为三种分类方案之一: (a) $[0-\leq 2.0], [>2.0]$, (b) $[0-\leq 2.5, >2.5]$, (c.) $[0-\leq 3.0, >3.0]$ 。使用GEE用logit关联函数对重复测定分类结果进行建模, 比例类别作为自变量, SUBJECTID作为重复测量因子。预测概率的置信区间用原始数据的1000重取样的自举估计计算, 如Davison&Hinkley, "Bootstrap Methods and Their Application," Cambridge Univ. Press (1997), pp. 358-362详述。

[0077] 图2-5总结了结果。在任何给定给的时间点观察到血浆PAA水平和PAA:PAGN比例之间的显著曲线关系。图2A示出了在PAA和PAGN均有可量化值的血样中PAA:PAGN浓度的比例与以毫克每微升为单位的绝对PAA水平之间的关系。比例轴 (即 "X" 轴) 按对数 (以e为底) 刻度绘制。对于小于1.0的比例, 比例的增加与PAA水平的相应升高或增加没有关联。对于1.0以上的比例, PAA比例逐渐增加, 从2.0的比例附近开始PAA水平有显著上升。这一发现表明, 当PAA前体与PAGN产物的比例接近较高的值时, PAA的值也相应较高。前体 (PAA) 与产物 (PAGN) 的比例的这一增加意味着PAA到PAGN的转化无效, 无论PAA是源于HPN-100还是NaPBA。

[0078] 为了确定过量的PAA积累是否是剂量的函数, 重复上述绘制, 但是这次在抽血时调整NaPBA或HPN-100被分配的的剂量水平。由于UCD人群包括进行短期治疗和长期治疗的成年人 and 儿童, 给UCD病人总分配的每日剂量被标准化为体表面积, 并报告为PBA-等效的克米²。健康的和HE对象均为成年人, 他们被分配的剂量不由体表面积调整。健康的和HE对象的剂量水平被报告为与HPN-100等效的毫升。UCD对象的剂量水平被报告为NaPBA-等效的克。

[0079] 在所有剂量组、疾病人群和UCD病人的治疗类别 (即适用于NaPBA和HPN-100) 中PAA都明显超过PAGN, 其由PAA增加时更大的比例表明。这一发现表明对前体 (PAA) 与产物 (PAGN) 比例的分析可能预测在有或没有肝功能不全的病人 (UCD病人除了尿素循环障碍以外具有正常的肝功能) 中的转化效率, 并且独立于剂量。作为推论, 存在肝功能障碍 (例如肝硬化) 本身并不一定是确定一个特定的病人是否有高PAA水平风险的可靠的决定因素。

[0080] 根据在给药前 (推测为贯穿)、给药后12小时 (推测为峰) 计算的PAA与PAGN的比例和在给药前和给药后12小时之间任何时间遇到的最大比例, PAA:PAGN比例预测极高血浆PAA浓度的能力通过对对象在24小时给药期间的任何时间超过400或500 μ g/mL的PAA值的可能性进行建模来确定。选择这个0-12小时的时间间隔是出于实际原因, 因为这将包含对应通常门诊的整个间隔。

[0081] 由于在一个特定的临床研究中对象可以有多个给药期间, 所以用广义估计方程对概率进行建模。对三类比例进行了建模: (a) $[0-\leq 2.0], [>2.0]$, (b) $[0-\leq 2.5, >2.5]$, (c) $[0-\leq 3.0, >3.0]$ 。用被认为极端的大于或等于500 μ g/mL的PAA值重复建模。在表3中总结了结果。

[0082] 表3: 在24小时PK取样期间发生PAA极值的概率与PAA:PAGN比例 (所有对象组合)

[0083]

被认为高的 PAA 值		用于比例分类的 抽血的时间	观察到的 PAA/PAGN 比 例	有该比例的对象会超 过高值的概率* (%)	自举的 95% 置信区间**
[<=2.0, >2.0]	>=400 μg/mL	t=0 (空腹)	<= 2.0 > 2.0	0.005 (0.5%) 0.164 (16.4%)	0.004, 0.020 0.041, 0.281
		t = 12 小时	<= 2.0 > 2.0	0.003 (0.3%) 0.227 (22.7%)	0.004, 0.021 0.048, 0.412
		最大 (0-12)	<= 2.0 > 2.0	0.002 (0.2%) 0.143 (14.3%)	0.004, 0.010 0.036, 0.263
	>=500 μg/mL	t=0 (空腹)	<= 2.0 > 2.0	未覆盖	
		t = 12 小时	<= 2.0 > 2.0	未覆盖	
		最大 (0-12)	<= 2.0 > 2.0	未覆盖	
[<=2.5, >2.5]	>=400 μg/mL	t=0 (空腹)	<= 2.5 > 2.5	0.008 (0.8%) 0.191 (19.1%)	0.004, 0.023 0.053, 0.366
		t = 12 小时	<= 2.5 > 2.5	0.007 (0.7%) 0.364 (36.4%)	0.004, 0.016 0.125, 0.752
		最大 (0-12)	<= 2.5 > 2.5	0.003 (0.3%) 0.200 (20.0%)	0.004, 0.013 0.050, 0.381
	>=500 μg/mL	t=0 (空腹)	<= 2.5 > 2.5	0.003 (0.3%) 0.084 (8.4%)	0.004, 0.011 0.029, 0.214
		t = 12 小时	<= 2.5 > 2.5	未覆盖	
		最大 (0-12)	<= 2.5 > 2.5	未覆盖	
[<=3, >3]	>=400 μg/mL	t=0 (空腹)	<= 3.0 > 3.0	0.010 (1.0%) 0.205 (20.5%)	0.004, 0.025 0.059, 0.398
		t = 12 小时	<= 3.0 > 3.0	0.013 (1.3%) 0.250 (25.0%)	0.004, 0.028 0.113, 0.576
		最大 (0-12)	<= 3.0 > 3.0	0.003 (0.3%) 0.229 (22.9%)	0.004, 0.014 0.059, 0.438
	>=500 μg/mL	t=0 (空腹)	<= 3.0 > 3.0	0.003 (0.3%) 0.102 (10.2%)	0.004, 0.010 0.032, 0.255
		t = 12 小时	<= 3.0 > 3.0	未覆盖	
		最大 (0-12)	<= 3.0 > 3.0	未覆盖	

[0084] 对每个比例切断类别独立重复分析

[0085] *概率来自广义估计方程用logit关联函数建模

[0086] **置信区间来自Davison&Hinkley, "Bootstrap Methods and Their Application," Cambridge Univ. Press

[0087] (1997), pp. 358-362公开的方法, 用原始数据的1000重取样

[0088] 由于PAA等于或超过500μg/mL的样本稀少, 所以400μg/mL被证明是更加稳定和可预测的目标(即高)值。对于已考虑的三类比例, 分割点2.5是经历高值风险的最佳鉴别和预测值。例如, 参考表3, 在t=给药后12小时有>2.5的PAA:PAGN比例的对象有36.4%的几率(95% c.i. = 0.125, 0.752) PAA在24小时PK取样期间的某个时刻超过400μg/mL。

[0089] 无论比例从给药前、给药开始后12小时抽的血浆计算, 还是在给药前和给药后12小时之间任何时间遇到的最大比例, 结果都是相似的。

[0090] 由于血浆PAA水平在一天内变化非常大, 在给药后一定时间观察到超过2.0的PAA:PAGN比例可能在之后的时间并不保持大于2.0。为了评估获得PAA:PAGN比例测定的最佳时间(即, 提供正确检测PAA:PAGN比例在给药期间曾经等于或大于2.0对象的最大概率的时间), 在0小时(给药前)和给药后2、4、6、8、10和12小时评估比例, 并用GEE方法建模。用LS方

法评估时间点之间灵敏度的成对差异,并计算置信区间。

[0091] 图3描绘了正确检测曾经等于或超过2.0的比例分布的估计概率。除了时间=2小时和时间=10小时,给药后0、4、6、8和12小时的时间点对于检测PAA:PAGN比例在给药期间的某个点等于或超过2.0的对象同等有效。灵敏度在75-90%的范围内。在t=10小时采集的血样太少,不能分析时间间差异。观察到预测值的差异。例如,在t=给药后2小时采集的血样检测PAA:PAGN比例等于或超过2.0的对象的概率明显低于t=给药后0 ($p=0.036$)、4 ($p=0.032$)或6小时 ($p=0.017$)采集的血样 (p 值是比较t=2小时概率与其他时间点的参照)。同样,t=给药开始后12小时采集的样品检测比例曾经等于或超过2.0的对象的概率最大(87%)。然而,对于实际临床用途,时间点之间的预测值的差异相对于PAA值本身明显更大的差异是微不足道的,这意味着可以用随机抽血测定PAA:PAGN比例。

[0092] 通过把对象人群根据给药期间的24小时PK取样时间内达到的最大PAA:PAGN比例分组群,继续探索PAA:PAGN比例随时间的波动。组群分为“低”(最大比例 ≤ 2.0)、“中”(最大比例:2.01-2.50)和“高”(最大比例 > 2.50)。给药期间在t=0小时(给药前)、给药后4、6和8小时跟踪各个组群,并在每个时间点用盒须图总结组群内的PAA:PAGN比例分布。本分析对PK-时间点特定人群作为整体(分析人群B)以及每个疾病亚群分别进行。

[0093] 图4描绘了所有对象组合的比例发展。把图分成三份的每“组”点代表一个组群。在高组群中的对象在全天都有高比例,而不仅仅是在一个特定的时间点。因此,在这一组群($n=73$ 对象/给药期)的对象从高比例开始(比例中位数 > 2.5),并在整个头12小时中保持很高。这一发现与图3描绘的显示比例的灵敏度一致性的发现一致。

[0094] 通过把比例分类为“低”(最大 ≤ 2.0)、“中”(最大比例:2.01-2.50)和“高”(最大比例 > 2.50),进一步分析PAA水平与PAA:PAGN比例之间的关系。不同于先前的分析,本分析没有将对象/给药期于特定组群联系在一起(即,对于对象或给药期,所有样品和所有时间点组合在一起)。

[0095] 图5A示出了所有对象的用上述分类分组的PAA水平的盒须图,而图5B示出了仅UCD和HE对象的图。两套分析的结果很相似。在统计学显著的整体秩和检验($p<0.0001$)之后,用Wilcoxon-Mann-Whitney与(0.0167)的Bonferroni α 校正进行PAA水平的成对比较。在两套分析中,高于2.5的比例比2.0-2.5之间的比例或低于2.0的比例有明显更高的PAA水平($p<0.001$)。另外,2.0-2.5之间的比例比低于2.0的比例与明显更高的PAA水平相关联。

[0096] 实施例2:PAA:PAGN比例在UCD病人中作为剂量调整和检测的指导的分析。

[0097] 病人1为15岁部分OTC女性,接受9mL/天的HPN-100作为UCD的维持治疗。从她约6个月前最后一次例行随访至今,该病人的氨已被控制,但她抱怨过去3天头疼和食欲不振。在过夜禁食后检测氨和代谢物水平,显示结果如下:氨 $55\mu\text{mol/L}$,PAA和PAGN低于量化水平。医师怀疑没有遵守服药,并在日中午饭后几小时重复检测,结果如下:氨 $117\mu\text{mol/L}$;PAA $55\mu\text{g/L}$,PAGN $121\mu\text{g/L}$,PAA:PAGN比例约为0.5。该病人表示,她完全遵守服药。根据0.5的PAA与PAGN的比例和117的氨,医师决定增加HPN-100剂量至12mL/天。用新剂量的HPN-100治疗一周后,所有症状解决,过夜禁食后的化验结果如下:氨 $9\mu\text{mol/L}$;PAA $12.9\mu\text{g/L}$,PAGN $9\mu\text{g/L}$,PAA:PAGN比例为1.3。日中检测显示如下:氨 $35\mu\text{mol/L}$,PAA $165\mu\text{g/L}$,PAGN $130\mu\text{g/L}$,PAA:PAGN比例为 ~ 1.2 。该病人被认为已被控制,剂量保持在12mL/天。

[0098] 实施例3:PAA:PAGN比例在UCD病人中作为剂量调整的指导的分析

[0099] 病人2为1岁男性OTC,每天接受600mg/kg的NaPBA。该病人表现为拒食和嗜睡。化验结果显示氨水平 $<9\mu\text{mol/L}$,PAA水平为 $530\mu\text{g/L}$,PAGN水平为 $178\mu\text{g/L}$,PAA:PAGN比例为 >2.5 ,这表明NaPBA剂量大于病人能有效转化为PAGN的剂量。治疗医师决定将NaPBA剂量降低至450mg/Kg/天。用新剂量治疗一周后,该病人的母亲报告说他胃口好并不再嗜睡。化验结果如下:氨 $20\mu\text{mol/L}$,PAA $280\mu\text{g/L}$,PAGN $150\mu\text{g/L}$ 。

[0100] 实施例4:PAA:PAGN比例在UCD病人中作为评估高PAA水平的重要性的指导的分析。

[0101] 病人3为25岁OTC女性,用HPN-100治疗。为了实现临床和血氨在正常范围,医师不得不数次增加HPN-100剂量。病人3在过去一个月用18mL/天的剂量治疗。在她下一次办公室访问时,她没有任何抱怨,化验结果报告如下:氨 $22\mu\text{mol/L}$,PAA $409\mu\text{g/L}$,PAGN $259\mu\text{g/L}$,PAA:PAGN比例为1.5。尽管病人的PAA水平相对较高,PAA:PAGN比例表明对象被适当治疗,病人能够有效代谢她正接受的高剂量HPN-100。医师决定继续按计划治疗。

[0102] 实施例5:PAA:PAGN比例在脊髓性肌萎缩和伴随肝病病人中作为剂量调整的指导的分析。

[0103] 病人4为2岁女性,接受液体形式NaPBA治疗她的II型SMA。该病人还患有产期从她受感染的母亲传染的慢性丙型肝炎病毒感染。该病人从出生以来还有轻度至中度转氨酶升高,伴有黄疸发作,近期肝活检证实有慢性肝炎和肝硬化。该病人每天接受4g的NaPBA,由于病人的生长,医师想增加剂量,但担心肝功能障碍和药物代谢的影响。医师要求血浆PAA和PAGN水平,结果如下:PAA $110\mu\text{g/L}$,PAGN $85\mu\text{g/L}$,PAA:PAGN比例为1.2。医师决定将NaPBA剂量增加至6g/天,并在用新方案治疗一周后重复测定血浆代谢物水平。结果如下:PAA $155\mu\text{g/L}$,PAGN $110\mu\text{g/L}$,PAA:PAGN比例为1.4。医师决定保持病人6g/天的NaPBA,因为他的肝脏似乎有足够能力来代谢6g的NaPBA。

[0104] 实施例6:PAA:PAGN比例在亨廷顿病和伴随肝病病人中作为剂量调整的指导的分析。

[0105] 病人5为56岁男性,几年前被诊断为亨廷顿病。他还有酗酒的历史,并在去年被诊断为肝硬化。他的妻子让他加入了包括以缓慢速度提供PBA的试验药物的临床试验,因此使得药物每天一次给药。在治疗2周后,如果临床安全,该研究有剂量递增的选择。尽管方案没有排除有肝功能障碍的病人,研究者担心该病人肝功能障碍在高剂量引起的PBA代谢和可能的PAA积聚。研究者将该病人加入了低剂量组,并在用试验药物治疗6周后进行了血浆PBA、PAA和PAGN测定。该病人报告其HD症状改善,并没有具体抱怨。治疗6周后血浆代谢物水平如下:PBA $45\mu\text{g/L}$;PAA $159\mu\text{g/L}$;PAGN $134\mu\text{g/L}$ 。药物剂量增加了50%。用新剂量治疗4天之后,该病人开始抱怨短暂嗜睡。研究者进行血液检测,观察如下:PBA $44\mu\text{g/L}$;PAA $550\mu\text{g/L}$,PAGN $180\mu\text{g/L}$,PAA:PAGN比例为 >3 。高于2.5的PAA:PAGN比例表明该病人的肝脏不能有效代谢该高剂量的药物,因此研究者决定降低试验药物的剂量并不再继续剂量递增。

[0106] 实施例7:PAA:PAGN比例在MSUD病人中作为剂量调整的指导的分析。

[0107] 病人6为4岁女性,用HPN-100治疗MSUD。该病人接受每天一次6mL的HPN-100,由于病人的生长,医师想增加剂量。日中药物给药后血浆PAA和PAGN测定如下:PAA $550\mu\text{g/L}$,PAGN $180\mu\text{g/L}$,PAA:PAGN比例为 >2.5 。医师认为降低剂量的HPN-100对病人不会有效,并根据高PAA:PAGN比例,决定将给药方案改为3mL BID替代6mL QD。用新BID方案治疗一周重复检测,结果如下:PAA $350\mu\text{g/L}$,PAGN $190\mu\text{g/L}$,PAA:PAGN比例为1.8。根据1.8的比例,医师

决定保持病人3mL BID,因为她能有效利用总剂量6mL/天分次给药,但不能以大丸剂给药。

[0108] 实施例8:PAA:PAGN比例作为监测HE和肝损伤病人的指导的分析:

[0109] 病人7为55岁白人男性,3年前被诊断为酒精性肝硬化。他的转氨酶水平已经轻度升高,并且他近期经历了HE轻度发作。在2级HE发作住院时的最后一次评估中,该病人血氨为85 μ mol/L,ALT为55U/L,AST为47U/L,MELD计算分数为11。医师决定对病人开始氨清除治疗,并用HPN-100 6mL BID治疗。3个月后该病人返回随访,在此期间它没有经历HE发作。他的化验结果显示如下:氨为30 μ mol/L,血浆PAA水平为285 μ g/mL,PAGN水平为120 μ g/L,ALT为66U/L,AST为50U/L,MELD计算分数为13。医师怀疑该病人的肝功能可能会恶化,并担心PAA可能积累。她计算了PAA与PAGN的比例为2.4,并确认该病人没有经历任何不寻常的症状,如头晕、头痛或恶心。考虑到病人的氨控制、无具体副作用以及临床缓解,医师决定不改变剂量,并在2周后再看病人以重复化验。该医师还提醒该病人如果遇到任何这些症状立刻打电话给她。2周后,该病人的化验结果与前次基本保持不变,PAA与PAGN的比例为2.3,该病人没有报告任何不寻常的症状。根据低于2.5的PAA:PAGN比例,该医师决定继续6mL BID的HPN-100给药知道下次例行随访。

[0110] 实施例9:PAA:PAGN比例在帕金森病病人中作为监测治疗的指导的分析。

[0111] 在帕金森病病人中HPN-100治疗以每天两次4mL的剂量开始,以产生预期产生临床益处的PAA目标循环水平。治疗一周后,病人50 μ g/mL的循环PAA水平低于目标范围,PAA:PAGN比例经测定为0.9。医师推断HPN-100剂量可以安全上调,并增加剂量50%至6mL BID。一周后发现PAA水平和PAA/PAGN分别为75 μ g/mL和1.4。由于75 μ g/mL仍低于治疗性PAA目标水平,并且1.4的PAA:PAGN比例表明PAA到PAGN的转化尚未饱和,该病人的剂量再次增加50%至9mL BID。一周后发现该病人的PAA和PAA:PAGN比例分别为159 μ g/mL和2.6。由于目标PAA水平此时大致为治疗性的,但PAA:PAGN比例表明PAA到PAGN转化接近饱和,HPN-100剂量增加至8mL BID,此时病人的循环PAA水平经测定为接近目标范围,他的PAA:PAGN比例经测定为2。该病人的剂量不再调整,并且他继续被监测。

[0112] 如上所述,前述仅仅旨在解释说明本发明的各种不同的实施方式。以上讨论的具体的变化不应理解为对本发明的范围的限制。对本领域技术人员而言显然在不背离本发明的范围的情况下可进行各种不同的等效、变化和改变,并且理解这样的等效实施方式应包括在本文中。本文中引用的所有参考文献如同在本文中完全详述一般通过援引并入。

[0113] 参考文献

[0114] 1.Brahe Eur J Hum Genet 13:256 (2005)

[0115] 2.Bruneti-Pieri Human Molec Genet 20:631 (2011)

[0116] 3.Brusilow Science 207:659 (1980)

[0117] 4.Brusilow Pediatr Res 29:147 (1991)

[0118] 5.Brusilow Metabolism 42:1336 (1993)

[0119] 6.Chung Clin Cancer Res 6:1452 (2000)

[0120] 7.Cudkowicz ALS 10:99 (2009)

[0121] 8.Hines Pediatr Blood Cancer 50:357 (2008)

[0122] 9.Hogarth Mov Disord 22:1962 (2007)

[0123] 10.Lee Mol Genet Metab 100:221 (2010)

- [0124] 11.Lichter Mol Genet Metab 103:323 (2011)
- [0125] 12.McGuire Hepatology 51:2077 (2010)
- [0126] 13.Mercuri Neuromuscul Disord 14:130 (2004)
- [0127] 14.Mokhtarani Mol Genet Metab 105:342 (2012)
- [0128] 15.Moldave J Biol Chem 229:463 (1957)
- [0129] 16.Monteleone Mol Genet Metab 105:343 (2012)
- [0130] 17.Ong Am J Med 114:188 (2003)
- [0131] 18.Perrine Pediatr Ann 37:339 (2008)
- [0132] 19.Ryu J Neurochem 93:1087 (2005)
- [0133] 20.Thiebault Cancer Res 54:1690 (1994)
- [0134] 21.Thiebault Cancer 75:2932 (1995)

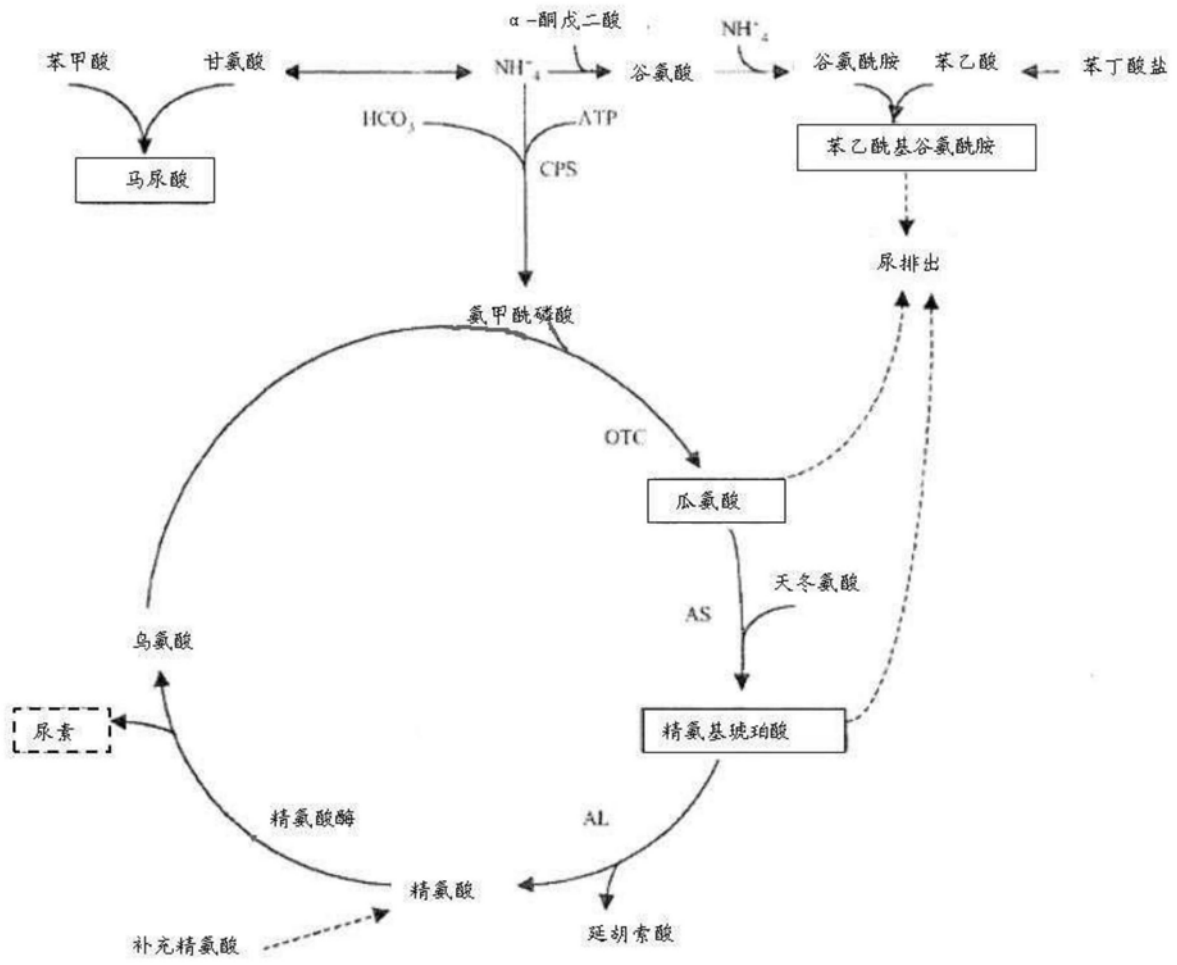
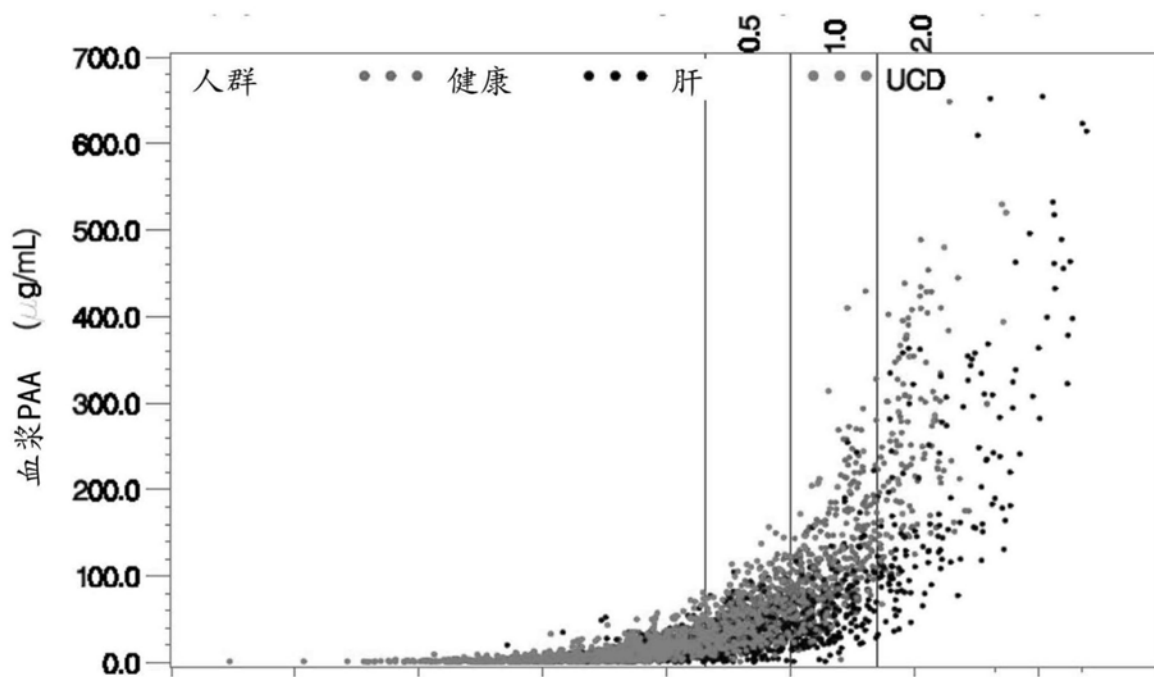
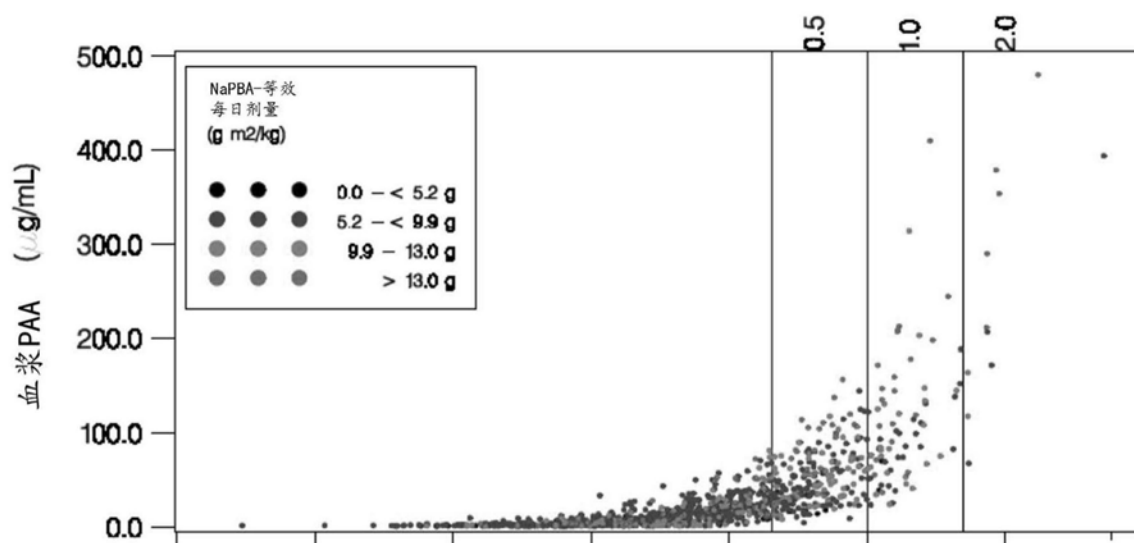


图1



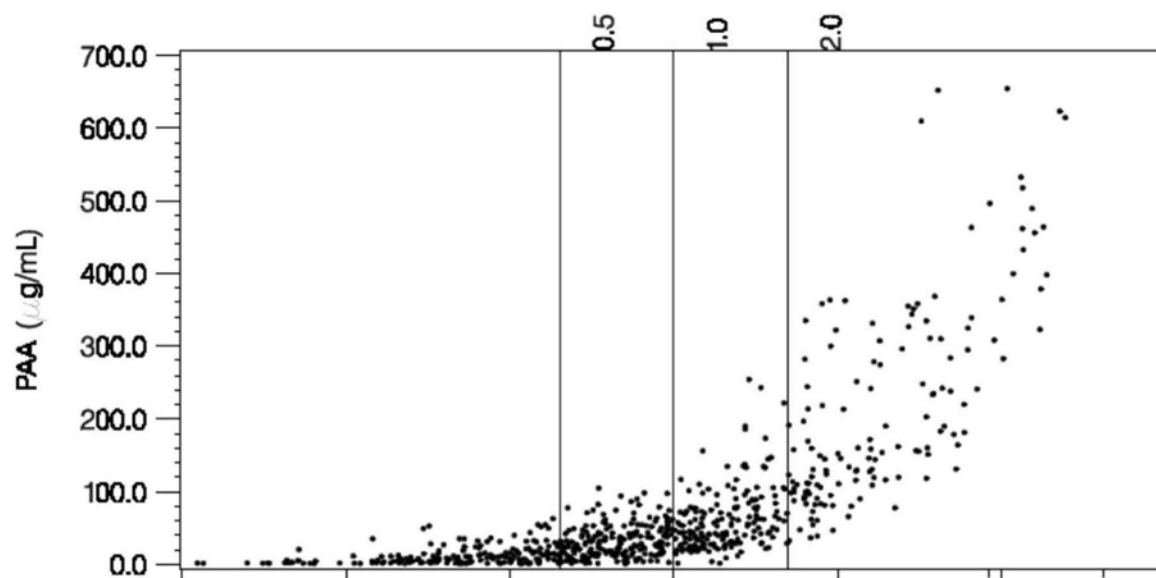
血浆PAA与血浆PAGN的比例（对数刻度）

图2A



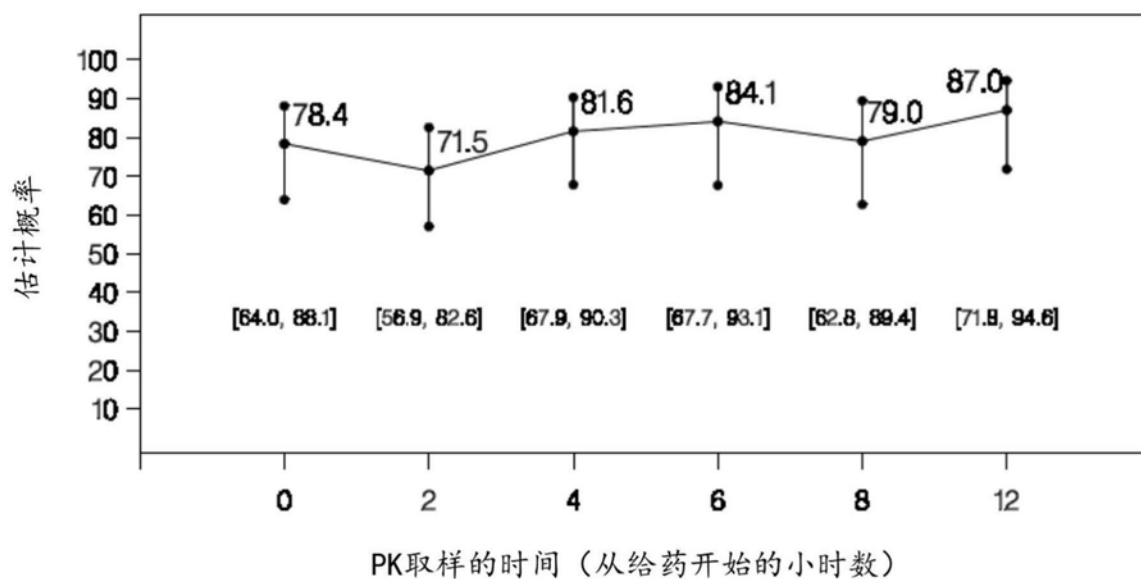
血浆PAA与血浆PAGN的比例（对数刻度）

图2B



血浆PAA与血浆PAGN的比例（对数刻度）

图2C



t = 2小时远低于t = 0 (p=0.036)、t = 4 (p=0.032) 和 t = 6 (p=0.017)
 没有其他时间的差异有统计学显著。由于观察量太少所以省略时间=10。

图3

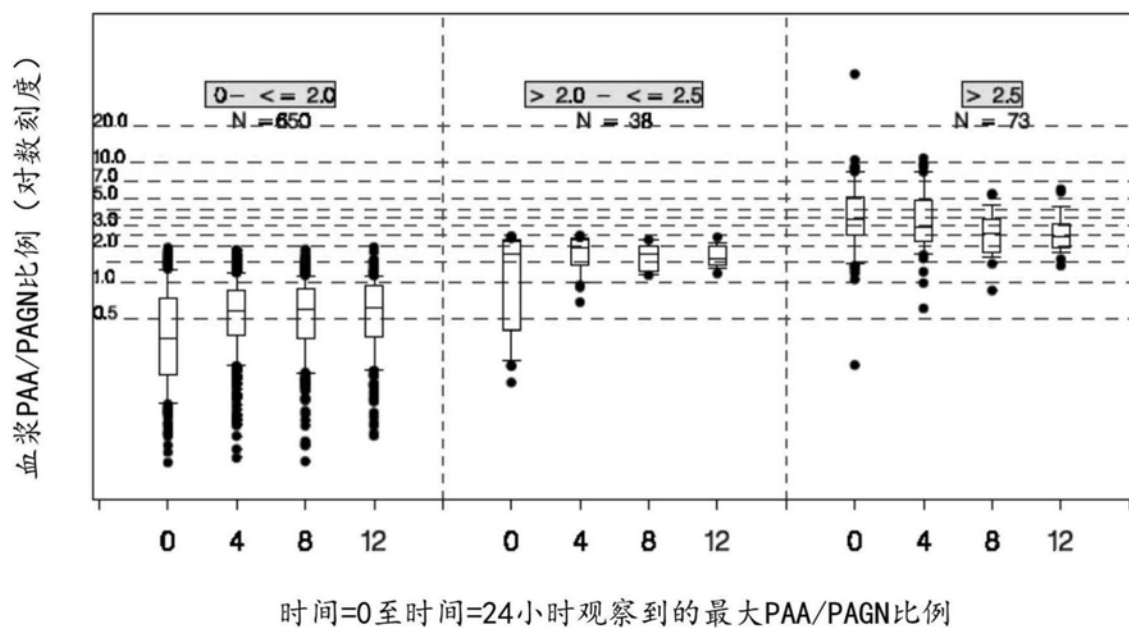


图4

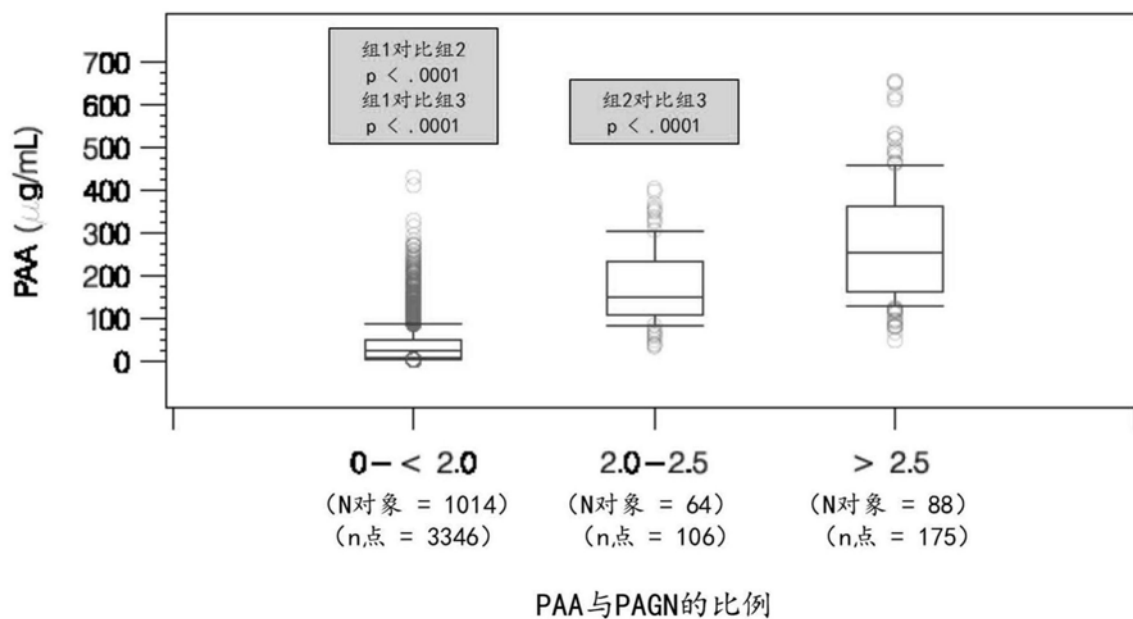


图5A

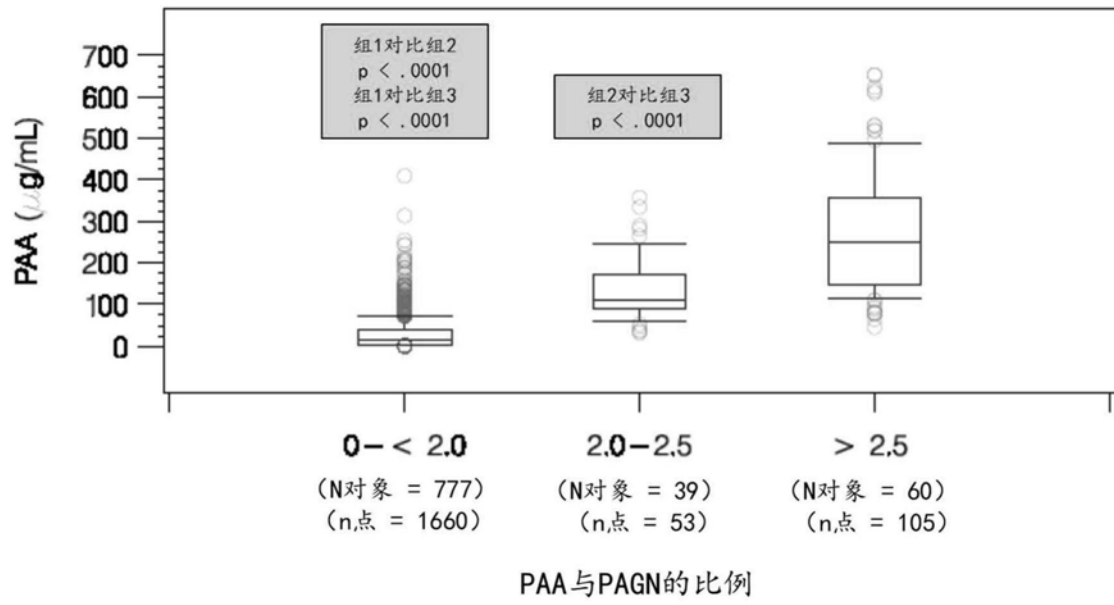


图5B