



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 2 846 791 B1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
 PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number: E013602	(73) Patendiomanik: Horizon Therapeutics, LLC 150 S. Saunders Rd., Lake Forest, IL 60045, US
(11) Patendikirjelduse tõlke number: EE-EP 2 846 791 B1	(72) Leiutise autorid: SCHARSCHMIDT, Bruce 45 St. Francis Boulevard, San Francisco, California 94127, US
(30) Prioriteediandmed: 20.04.2012 US 201261636256 P	MOKHTARANI, Masoud 725 Castle Rock Road, Walnut Creek, California 94598, US
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: 11.09.2012	(74) Patendivolinik: Tõnu Nelsas AAA Patendibüroo OÜ Tartu mnt 16, 10117 Tallinn, EE
(96) Euroopa patenditaotluse number: 12874745.8	
(97) Euroopa patendi väljaandmisest teatamise kuupäev: 08.02.2017	
(97) Euroopa patendi number: EP 2 846 791	
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: 20.04.2017	
Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: 15.06.2017	

(54) HPN-100 kasutamiseks lümmastikupeetusega seotud tervisehäirete ravimisel

TEHNIKA TASE

[0001] Lämmastikupeetusega seotud tervisehäirete hulka, millega kaasub ammoniaagi suurenenud tase organismis, kuuluvad ureatsükli häired (UCD, ingl *urea cycle disorders*), hepaatiline entsefalopaatia (HE) ja kaugele arenenud neeruhaigus või neerupuudulikkus, mida sageli nimetatakse lõppstaadiumi neeruhaiguseks (ESRD, ingl *end-stage renal disease*).

[0002] Ureatsükli häirete hulka kuuluvad mitmed pärilikud selliste ensüümide või transporterite talitlushäired, mida on vaja ammoniaagist urea sünteesimiseks, sh uuretsükli osalevad ensüümid. Uureatsükli on kujutatud joonisel fig 1, mis illustreerib ka teatavate ammoniaaki eemaldavate ravimite toimemehhanismi liigse ammoniaagi eemaldamisel. Viidates joonisele fig 1, seondub N-atsetüülglutamiini süntetaasist (NAGS) saadud N-atsetüülglutamaat karbamüülfosfaadi süntetaasiga (CPS, ingl *carbamyl phosphate synthetase*), mis aktiveerib CPS-i, mille tulemusena muunduvad ammoniaak ja bikarbonaat karbamüülfosfaadiks. Karbamüülfosfaat reageerib omakorda ornitiiniga, et tekitada tsitrulliini reaktsioonis, mida vahendab ornitiini transkarbamülaas (OTC, ingl *ornithine transcarbamylase*). Jääklämmastiku teine molekul liidetakse uuretsükliga järgmises reaktsioonis, mida vahendab argininosuktsinaadi süntetaas (ASS) ja milles tsitrulliini kondenseerub aspargiinhappega, moodustades argininosuktsiinhapet. Argininosuktsiinhapet lõikab argininosuktsiini lüaas (ASL), mille tulemusena tekivad arginiin ja fumaraat. Uureatsükli viimases reaktsioonis lõikab arginaas (ARG) arginiini, mille tulemusena tekivad ornitiin ja urea. Kahes uureamolekulis olevast lämmastikuaatomist on üks pärit vabast ammoniaagist (NH_4^+) ja teine aspartaadist.

Uureatsükli häiretega isikud sünnivad ilma märkimisväärse residuaalse urea sünteesi võimeta, mis tavaliselt esineb paari esimese elupäeva jooksul (neonataalne esinemine). Residuaalfunktsiooniga isikutel avaldub see hiljem lapseas või isegi täiskasvanuna ja sümptomeid võib esile kutsuda suure valgusisaldusega dieet või psühholoogiline stress (nt interkurrentne haigus). Uureatsükli häiretega patsientide ravis on esmatähtis alandada ammoniaagitaset veres.

[0003] Hepaatiline entsefalopaatia avaldub mitmesuguste neuroloogiliste nähtude ja sümptomitena, mis usutakse olevat hüperammoneemia tulemus, mis esineb tihti

tsirroosiga isikutel või muude teatavat tüüpi maksahaiguste puhul. Hepaatiline entsefalopaatia on kliiniliselt dekompenseeritud maksahaiguse levinud ilming ja enamasti tekib eri etioloogiaga maksatsirroosi tagajärjel, mille põhjus võib olla liigne alkoholitarbimine, B- või C-hepatiidi viirus, autoimmuunne maksahaigus või kroonilised kolestaatilised tervisehäired, nagu primaarne biliaartsirroos. Hepaatilise entsefalopaatiaiga patsientidel muutub vaimne seisund, alates kergetest muutustest kuni koomani; need omadused on sarnased ka ureatsükli häiretega patsientidel. Arvatakse, et hepaatilise entsefalopaatiaiga seotud peamine patofüsioloogia on ammoniaagisisalduse suurenemine veres maksa toiduvalgu detoksifikatsiooni talitlushäirete tõttu (Ong 2003).

10

[0004] Lõppstaadiumi neeruhaigus tekib erinevatel põhjustel, sh diabeet, kõrgvererõhutõbi ja pärilikud haigused. Lõppstaadiumi neeruhaiguse ilminguteks on selliste ainete akumulatsioon veres, mis tavaliselt väljutatakse uriiniga, sh urea ja kreatiin. Arvatakse, et tavaliselt uriiniga väljutatavate ainete, sh mürkainete akumulatsioon veres on lõppstaadiumi neeruhaiguse kliiniliste ilmingute tulemus, millele mõnikord viidatakse kui ureemiale või ureemilisele sündroomile. Lõppstaadiumi neeruhaigust ravitakse tavaliselt dialüüsiraviga või neerusiirdamisega. Arvestades, et urea võimendab nimetatud ilminguid ja et fenüüläädikhappe (PAA, ingl *phenylacetic acid*) eelravimi manustamine võib vähendada urea sünteesi (vt nt Brusilow 1993) ja seega vähendada urea kontsentratsiooni veres, võib PAA-eelravimi manustamine olla lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele kasulik.

[0005] Lämmastikupeetusega seotud tervisehaigustega isikuid, kelle ammoniaagitasemeid ja/või sümptomeid ei saa hoida piisaval määral kontrolli all vähendatud valgusisaldusega dieedi ega toidulisandite abil, ravitakse tavaliselt lämmastikku kõrvaldavate toimeainete abil, nagu fenüülbutüraat (NaPBA, USAs heaks kiidetud kui BUPHENYL[®] ja Euroopas kui AMMONAPS[®]), naatriumbensoat või naatriumfenüülsetaadi ja naatriumbensoadi kombinatsioon (AMMONUL[®]). Neile viidatakse tihti kui alternatiivse raja ravimitele, sest nad pakuvad kehale urea jaoks jääklämmastiku väljutamiseks alternatiivset rada (Brusilow 1980; Brusilow 1991). NaPBA on PAA-eelravim. Veel üks lämmastikku kõrvaldav ravim, mis on hetkel väljatöötamisel lämmastikupeetusega seotud tervisehäirete ravimiseks, on glütserüül-tri-[4-fenüülbutüraat] (HPN-100), mida on kirjeldatud USA patendis nr 5 968 979. HPN-100, millele tavaliselt viidatakse kui GT4P või glütserool-

30

PBA-le, on PBA eelravim ja PAA eelravimieelse kasutusega eelravim. HPN-100 ja NaPBA erinevus seoses ainevahetusega väljendub selles, et HPN-100 on triglütseriid ja seda peab lagundama, eelistatult pankrease lipaaside abil, et vabaneks PBA (McGuire 2010), samas kui NaPBA on sool ja hüdrolüüsib pärast allaneelamist hõlpsalt, vabastades

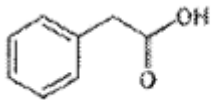
5 PBA.

[0006] HPN-100-l ja NaPBA-l on üldiselt samasugune toimemehhanism: PBA muundatakse PAA-ks beetaoksidatsiooni teel ja PAA muundatakse ensümaatilisel koos glutamiiniga fenüülatsetüülglutamiiniks (PAGN, ingl *phenylacetylglutamine*), mis väljub

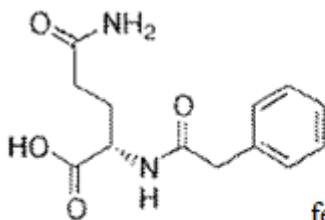
10 kehast koos uriiniga. PBA, PAA ja PAGN-i struktuurid on esitatud allpool:



fenüülbutüraat



fenüüläädikhape



fenüülatssetüülglutamiin

15

[0007] NaPBA ja HPN-100 kliiniline kasu seoses lämmastikupeetusega seotud tervisehäiretega tuleneb PAGN-i võimest tõhusalt asendada ureat kui jääklämmastikku väljutavat vehiikulit ja/või vähendada urea sünteesi vajadust (Brusilow 1991; Brusilow

20 1993). Kuna iga glutamiin sisaldab kahte lämmastikumolekuli, vabaneb organism ise kahest jääklämmastiku aatomist iga uriiniga eritatud PAGN-i molekuli kohta. Seega eemaldatakse kaks lämmastiku ekvivalenti iga PAA mooli kohta, mis muundatakse PAGN-iks. PAGN on predominantne terminaalne metaboliit, mis on stöhhiomeetriliselt

seotud jääklämmastiku eemaldamisega, mis on tõhususe mõõdupuu lämmastikupeetusseisundite puhul.

[0008] Peale lämmastikupeetusseisundite võivad PAA-eelravimid olla kasulikud paljude muude tervisehäirete puhul, mille puhul arvatakse, et PBA ja/või PAA modifitseerivad geeniekspressiooni ja/või avaldavad translatsioonijärgset mõju valgufunktsioonile. Vahtrasiirupkusesuse-tõve (MSUD, ingl *maple syrup urine disease*, tuntud ka kui hargnenud ahelaga ketoatsiduuria) puhul on näiteks teatatud, et NaPBA kasulikku toimet vähendada hargnenud ahelaga aminohapete taset veres vahendab PBA-indutseeritud inhibeeriv toime kinaasi suhtes, mis reguleerib hargnenud ahelaga alfa-ketohappe dehüdrogenaasi kompleksi või BCKDC-d. BCKDC on ensüüm, mis tavaliselt lagundab hargnenud ahelaga aminohappeid ja on MSUD patsientidel geneetilise defektiga (Brunetti-Pieri 2011). Samamoodi on eeldatav PAA-eelravimi kasulik toime vähktõve (Chung 2000), neurodegeneratiivsete haiguste (Ryu 2005) ja sirprak-haigusseisundite (Perrine 2008) ravimisel seotud PBA ja/või PAA kaudu toimuva geeniekspressiooni muutumise ja/või translatsioonijärgse toimega valgufunktsioonile.

[0009] Paljud väljaanded teatavad kõrvaltoimetest pärast PBA ja/või PAA manustamist (Mokhtarani 2012), ja on teatatud, et PAA suur kogus vereringes põhjustab pöörduvat toksilisust. Kuigi paljudes sellistes väljaannetes pole ära märgitud PAA tasemeid veres ja/või nendega ajaliselt korreleeruvaid kõrvaltoimeid, on ilmnenu, et mürgistusnähte, nagu iiveldus, peavalu, oksendamine, väsimus, nõrkusetunne, letargia, unisus, pearinglus, segane kõne, mälukaotus, segadus ja orientatsioonihäired, on seostatud ajutiselt PAA tasemetega vahemikus 499...1285 µg/ml vähipatsientidel, kellele manustatakse PAA-d intravenoosselt ja need mürgistusnähud on kadunud pärast PAA manustamise lõpetamist (Thiebault 1994; Thiebault 1995). Seega, kui PAA-eelravimit manustada lämmastikupeetusega seotud tervisehäirete ja muude seisundite ravimiseks, on tähtis valida selline annus, mille puhul saavutatakse soovitud ravitoime ja samal ajal minimeeritakse PAA toksilisuse risk.

LEIUTISE OLEMUS

5 **[0010]** Leiutisega avalikustatakse kliiniliselt praktiline lähenemisviis PAA ja PAGN-i tasemete rakendamiseks ning tõlgendamiseks, kohandamaks HPN-100 annust nii, et toksilisuse risk oleks väiksem ja ravimi tõhusus oleks suurim.

10 **[0011]** Leiutisega avalikustatakse ühend HPN-100 kasutamiseks meetodis ravialusel lämmastikupeetusega seotud tervisehäirete ravimisel, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad ureatsükli häired (UCD), hepaatiline entsefalopaatia (HE) ja lõppstaadiumi
15 neeruhaigus (ESRD), mille kohaselt manustatakse HPN-100 esimene annus, mõõdetakse PAA ja PAGN tasemeid plasmas, arvutatakse PAA:PAGN-i suhtarv plasmas ning määratakse kindlaks, kas PAA-eelravimi annust on vaja kohandada, olenevalt sellest, kas PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku 1...2,5. Teatavates teostusviisides on sihtvahemik 1...2, 1...1,5, 1,5...2 või 1,5...2,5. Kui PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui
20 sihtvahemik, tuleb HPN-100 annust vähendada. Kui PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui sihtvahemik, tuleb HPN-100 annust suurendada. Teatavate teostusviiside puhul näitab PAA:PAGN-i suhtarv, mis jääb sihtvahemikku, kuid ka konkreetseesse alavahemikku (nt 1...1,5 või 2...2,5, kusjuures sihtvahemik on 1...2,5), et HPN-100 annust pole vaja kohandada, kuid ravialust on vaja tihedamini jälgida. Teatavate teostusviiside puhul
25 hõlmab meetod veel teise, kohandatud annuse manustamisetappi, kui taolist kohandamist on peetud vajalikuks PAA:PAGN-i suhtarvu alusel ja valikuliselt muude ravialuse omaduste alusel. Muude teostusviiside puhul hõlmab meetod veel teise, esimese annusega samasuguse või peaaegu samasuguse annuse manustamisetappi, kui annuse kohandamist ei peetud vajalikuks. Lämmastikupeetusega seotud tervisehäire on ureatsükli häire, hepaatiline entsefalopaatia või lõppstaadiumi neeruhaigus. Teatavate teostusviiside puhul mõõdetakse PAA ja PAGN tasemeid plasmas pärast seda, kui HPN-100 esimesel annusel on olnud piisavalt aega jõuda püsikontsentratsioonini, st 48 tundi kuni 1 nädal pärast manustamist.

30 **[0012]** Leiutisega avalikustatakse ühend HPN-100 kasutamiseks meetodis lämmastikupeetusega seotud tervisehäirete ravimisel, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad ureatsükli häired (UCD), hepaatiline entsefalopaatia (HE) ja lõppstaadiumi neeruhaigus (ESRD), ravialusel, kellele on juba manustatud HPN-100 esimene annus,

ning selle meetodi etappide kohaselt mõõdetakse PAA ja PAGN tasemeid plasmas, arvutatakse PAA:PAGN-i suhtarv plasmas ja määratakse kindlaks, kas HPN-100 annust on vaja kohandada, olenevalt sellest, kas PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku 1...2,5. Teatavates teostusviisides on sihtvahemik 1...2, 1...1,5, 1,5...2 või 1,5...2,5. Kui PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui sihtvahemik, tuleb PAA-eelravimi annust vähendada. Kui PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui sihtvahemik, tuleb PAA-eelravimi annust suurendada. Teatavate teostusviiside puhul näitab PAA:PAGN-i suhtarv, mis jääb sihtvahemikku, kuid ka konkreetsesse alavahemikku (nt 1...1,5 või 2...2,5, kusjuures sihtvahemik on 1...2,5), et HPN-100 annust pole vaja kohandada, kuid ravialust on vaja tihemini jälgida. Teatavate teostusviiside puhul hõlmab meetod veel teise, kohandatud annuse manustamisetappi, kui taolist kohandamist on peetud vajalikuks PAA:PAGN-i suhtarvu alusel ja valikuliselt muude ravialuse omaduste alusel. Muude teostusviiside puhul hõlmab meetod veel teise, esimese annusega samasuguse või peaaegu samasuguse annuse manustamisetappi, kui annuse kohandamist ei peetud vajalikuks.

Lämmastikupeetusega seotud tervisehäire on ureatsükli häire, hepaatiline entsefalopaatia või lõppstaadiumi neeruhaigus. Teatavate teostusviiside puhul mõõdetakse PAA ja PAGN tasemeid plasmas pärast seda, kui HPN-100 esimesel annusel on olnud piisavalt aega jõuda püsikontsentratsioonini, st 48 tundi kuni 1 nädal pärast manustamist.

[0013] Leiutisega avalikustatakse meetodid sihtvahemikus oleva PAA:PAGN-i suhtarvu saamiseks ravialuse plasmas, mis hõlmab HPN-100 manustamist, vereplasmas PAA ja PAGN tasemete mõõtmist, plasma PAA:PAGN-i suhtarvu arvutamist ja kindlaks tegemist, kas PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku 1...2,5. Kui PAA:PAGN ei jää sihtvahemikku, manustatakse teine, kohandatud annus ja etappe korratakse, kuni PAA:PAGN-i suhtarv plasmas jääb sihtvahemikku. Teatavates teostusviisides on sihtvahemik 1...2, 1...1,5, 1,5...2 või 1,5...2,5. Kui PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui sihtvahemik, tuleb HPN-100 annust vähendada, ja kui PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui sihtvahemik, tuleb HPN-100 annust suurendada. Teatavate teostusviiside puhul mõõdetakse PAA ja PAGN tasemeid plasmas pärast seda, kui HPN-100 esimesel annusel on olnud piisavalt aega jõuda püsikontsentratsioonini, st 48 tundi kuni 1 nädal pärast manustamist.

JOONISTE LÜHIKIRJELDUS

[0014]

Joonis fig 1: Uureatsükkel

5 Joonis fig 2: PAA tasemed plasmas vs. PAA:PAGN-i suhtarv plasmas A) kõigil uuritavatel kokku (terved täiskasvanud, 2kuused ja vanemad patsiendid uureatsükli häirega ja tsirroosiga patsiendid), B) 2kuused ja vanemad patsiendid uureatsükli häirega ja C) tsirroosiga patsiendid.

10 Joonis fig 3: Kindlaksmääratud ajal tehtud ühe vereproovi alusel korrektselt tuvastatud suurenenud PAA:PAGN-i suhtarvu ($\geq 2,0$) eeldatav tõenäosus (95% usaldusvahemik (c.i., ingl *confidence interval*)).

Joonis fig 4: PAA:PAGN-i suhtarvu jaotus (logiskaala) aja järgi alates manustamisest (tundides) ja maksimaalse PAA:PAGN-i suhtarvu kategooria kõigil uuritavatel kokku.

15 Joonis fig 5: Plasma PAA kontsentratsioonide jaotus ($\mu\text{g/ml}$) PAA:PAGN-i suhtarvu järgi A) kõigil uuritavatel ning B) uureatsükli häirega ja hepaatilise entsefalopaatiaga patsientidel.

LEIUTISE ÜSIKASJALIK KIRJELDUS

20

[0015] Enamikus rakutüüpides, mis on võimelised kasutama rasvhappeid energiasubstraatidena, leidub ensüüme, mis vastutavad PBA beetaoksüdeerumise eest PAA-ks ning nende ensüümide laialdane levik tagab eeldatavasti kiire ja olulisel määral täieliku PBA muundumise PAA-ks. Kuid selliseid ensüüme, mis konjugeerivad PAGN-i moodustamiseks PAA glutamiiniga, leidub peamiselt maksas ja vähemal määral neerudes (Moldave 1957). Seega võivad PAA muundumist PAGN-ks mõjutada mitmed asjaolud, sh: a) kui seostumisvõime on saavutanud kõrgeima võimaliku taseme (nt suure annuse PAA-eelravimi abil); b) kui seostumisvõime on kompromiteeritud (nt maksa või neeru raske talitlushäire); c) kui substraat (glutamiin) PAA muundumiseks PAGN-ks seondumise abil on kiirust piirav tegur; d) geneetiliselt määratud mitmekesisus (st polümorfismid) ensüümides, mis vastutavad PAA muundumise eest PAGN-iks või e) väikestel lastel, kuna võime muundada PAA-d PAGN-iks muutub koos keha suurusega, mõõdetuna

kehapindalana (Monteleone 2012). Mis tahes nimetatud asjaolu puhul võib tekkida PAA akumulatsioon kehas, mis tekitab pöörduvat toksilisust.

5 [0016] PAA-eelravimi manustamisel lämmastikupeetusega seotud tervisehäiretega ravialustele on eesmärgiks manustada piisav annus, et saavutada soovitud tasemel lämmastiku eemaldamine kehas, vältides samal ajal PAA liigset kuhjumist. PAA-eelravimi manustamisel patsientidele, kellel ei ole lämmastikupeetusega seotud tervisehäiret (nt neurodegeneratiivne haigus), on eesmärgiks saavutada ringlevate metaboliitide selline tase, mis on vajalik kliinilise kasu saamiseks geeniekspressiooni ja/või valgu voltumise või funktsiooni muutumise tagajärjel. Kuid on mitmeid raskusi seoses õige annuse kindlaksmääramisega lämmastikupeetusega seotud tervisehäiretega patsientide puhul.

15 [0017] PAA ja PAGN-i tasemeid plasmas mõjutavad mitmed tegurid, sh vereproovi võtmise aeg pärast ravimi manustamist, maksafunktsioon, ainevahetuses osalevate ensüümide kättesaadavus ja ainevahetuseks vajalike substraatide kättesaadavus. Annuse määramiseks ei sobi suvaline PAA tase, mis on tuvastatud ambulatoorse visiidi ajal võetud vereproovi alusel, et määrata kindlaks, kas PAA tase on toksilisuse vahemikus, võtmata samal ajal arvesse kaasnevat PAGN-i taset. Esiteks muutub PAA tase päeva jooksul mitu korda, kõikides suuresti kõrgeima ja madalaima taseme vahel. Näiteks Hyperioni keskses uuringus, mille käigus hinnati HPN-100 kasutamist ureatsükli häirega täiskasvanute ravimisel (uuringu ID HPN-100-006, kliinilise uuringu ID NCT00992459), võeti osalejatelt mitu vereproovi PK-uuringute tarbeks 24tunnise ajavahemiku jooksul, mille vältel manustati neile HPN-100-d või NaPBA-d. PAA fluktuatsiooniindeks 24tunnise ajavahemiku jooksul, mis näitab kõikumist maksimaalse kontsentratsiooni (mida täheldati tavaliselt pärast igapäevase annuse manustamist või ligikaudu 12. tunnil) ja minimaalse kontsentratsiooni (mida täheldati tavaliselt hommikusest paastuverest võetud proovis või 0. tunnil) vahel, näitas väga suurt muutlikkust (2150% NaPBA ja 1368% HPN-100 puhul). Seega ei pruugi üksainus päeva jooksul määratud PAA tase olla selle päeva kõrgeim PAA tase patsiendil. Teiseks võib PAA kõrge tase plasmas näidata vaid ravialusele manustatavat suurt annust, mitte olla põhjus muretsemiseks, kas ravialuse organism konjugeerib PAA-d tõhusalt glutamiiniga PAGN-i moodustamiseks. Seega, määrares annuse suuruse vaid suure PAA taseme alusel, võtmata arvesse samaaegset PAGN-i taset

plasmas, võib tulemuseks olla annuse ebavajalik vähendamine ja patsiendi alaravi. Teisest küljes võib PAA taset, mis on nähtavalt alla toksilisusega seostatavat taset, võtta kui kinnitust piisava annuse kohta, arvestamata tõsiasja, et samaaegne PAGN-i tase ei pruugi olla proportsionaalne PAA tasemega, mis näitab, et PAA-d ei kasutata tõhusalt ja see võib organismis akumulereuda.

[0018] Varasemates uuringutes on selgunud, et PAA muundamine PAGN-iks on küllastav protsess, mis on väga individuaalne (vt nt Monteleone 2012), ja maksapuudulikkusega patsientidel on PAA tase kõrgem kui maksapuudulikkuseta patsientidel (Ghabril *et al.*, „Glycerol phenylbutyrate (GPD) administration in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy (HE),“ avaldatud publikatsioonis *Digestive Disease Week*, 2012). Kui PAGN-i moodustumist mõjutab mis tahes eespool nimetatud faktor, akumulereub PAA ja jääklämmastikku ei viida organismist välja. Varasemate uuringute käigus on ka ilmnenud, et väikesel osal isikutel, sh nii tervetel täiskasvanutel kui ka uurea tsüklihäirega ja hepaatilise entsefalopaatiaga patsientidel, on PAA tase kõrgem kui ülejäänud populatsioonil, eeldatavasti individuaalsete erinevuste tõttu PAA muundamisel PAGN-iks, ja et PAA tase kõigub mitmekordselt päeva jooksul, olenevalt annusest ja vereproovi võtmise ajast pärast viimse annuse manustamist, nii et ühestainsast vereproovist tuvastatud PAA tase ei pruugi olla informatiivne (Lee 2010; Lichter 2011).

20

[0019] Ehkki lämmastikupeetusega seotud tervisehäirete PAA-eelravimiga ravimise eesmärk on saavutada ammoniaagi normaalne tase, ei ole PAA taseme ja vere ammoniaagisisalduse vahel vastastikust seost. Lämmastikupeetusega seotud tervisehäiretega ravialustele manustatakse eelravimit „tõhusas koguses“, st ravialused, kelle organismil puudub uurea sünteesi võime või on see äärmiselt puudulik, vajavad PAA-eelravimit suuremates annustes kui kergema uureatsükli häirega patsiendid. Tavaliselt seostatakse suuremaid annuseid suurema PAA tasemega, nii et tavapärane PK/PD vastus (suurema aktiivsusega fragment, st PAA on korrelatsioonis väiksema koguse kahjuliku aine, st ammoniaagiga) et kehti. Seega ei ole uureatsükli häiretega ega muu lämmastikupeetusega seotud tervisehäirega patsientide puhul ühtainsat ettenähtud PAA taseme väärtust plasmas.

30

- [0020] Raske maksapuudulikkusega patsientidel on PAA-eelravimiga ravimise ajal suurem risk PAA akumulatsiooniks PAA-d konjugeerivate ensüümide ebapiisava taseme tõttu. Uureatsükli häirega maksapuudulikkuseta patsientidel, kellel on PAA-d konjugeerivaid ensüüme piisavalt, on samuti suurem risk PAA akumulatsiooniks, kui neid ravitakse PAA-d tootvate ühenditega. Muudel lämmastikupeetusega patsientidel on PAA-d tootvate ühenditega ravimise ajal suurem risk PAA akumulatsiooniks glutamiini, mis on substraat PAGN-i moodustumiseks, piiratud kättesaadavuse tõttu, mis akumulatsioonid lämmastikupeetusega patsientidel.
- 5
- [0021] Dokumentides WO 2009/134460 ja WO 2010/025303 avalikustatakse meetodid PAA-eelravimi tõhusa annuse kindlaksmääramiseks uriinis leiduva PAGN-i tasemete alusel, mis leiti olevat usaldusväärsem tõhusa annuse indikaator kui PAA või muude metaboliitide tasemed plasmas. Ehkki taolised andmed on väga kasulikud jääklämmastiku väljutamise hindamisel, ei paku need täit teavet selle kohta, mil määral ravialuse organism eelravimit ära kasutab.
- 10
- 15
- [0022] Kuna PAA, PAGN-i ja ammoniaagi tasemed ei anna piisavalt teavet, et määrata kindlaks, kas ravialuse organism muundab tõhusalt PBA PAGN-iks (st kasutab tõhusalt ära PAA-eelravimi), on vaja täiustatud meetodit PAA-eelravimi annuse kohandamiseks ja nende kohanduste sisseviimiseks lämmastikupeetusega seotud tervisehäirete ravimeetodisse.
- 20
- [0023] Nagu siin avalikustatakse, on ilmnenu, et PAA:PAGN-i suhtarv annab ootamatult täpse ülevaate PAA-eelravimi metabolismi kohta lämmastikupeetusega seotud tervisehäirete ja/või maksapuudulikkusega patsientidel. Leiti, et ravialustel, kelle organismis muundus PAA hõlpsalt PAGN-iks ega saavutatud küllastumispunkti seoses PAA muundamisega PAGN-iks, on PAA:PAGN-i suhtarv plasmas 2,5 või väiksem (mõlema puhul on mõõtühik $\mu\text{g/ml}$), ja ravialustel, kelle PAA:PAGN-i suhtarv on üle 2,5, on märkimisväärselt suurema tõenäosusega PAA tase üle 400 $\mu\text{g/ml}$ või 500 $\mu\text{g/ml}$ 24tunnise ajavahemiku jooksul. PAA/PAGN-i suhtarvu alla 2,5 seostati eelkõige tervete täiskasvanute või noorukite ja normaalse maksafunktsiooniga, ning ravialustel, kelle suhtarv oli alla 2,5, oli 1% tõenäosusega PAA tase üle 400 $\mu\text{g/ml}$ ja peaaegu olematu tõenäosus, et nende PAA tase on üle 500 $\mu\text{g/ml}$ mis tahes ajahetkel 24tunnise ajavahemiku
- 25
- 30

jooksul. Teisest küljest täheldati suhtarvu üle 2,5 üldiselt mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel, osal tervetest või ureatsükli häirega patsientidest koos suhteliselt väikese küllastumispunktiga ja PAA PAGN-iks muundamise raskustega, ning väikese kehapindalaga patsientide puhul. Samas oli ravialustel, kelle suhtarv oli üle 2,5, 20–36% tõenäosusega PAA tase päeva jooksul üle 400 µg/ml ja ligikaudu 10% tõenäosusega oli nende PAA tase 500 µg/l või üle selle. Ravialustel, kelle suhtarv oli üle 3, suurenes tõenäosus, et PAA tase on üle 500 µg/ml, lausa 25%. Need tulemused näitavad, et kui seletamatu neuroloogiliste kõrvaltoimete ja normaalse ammoniaagitasemega patsiendil on PAA:PAGN-i suhtarv on üle 2,5, tuleks kaaluda annuse kohandamist. Seega annab PAA:PAGN-i suhtarv kliiniliselt kasuliku alternatiivi, mille abil hinnata PAA PAGN-iks muundamise tõhusust.

[0024] PAA:PAGN-i suhtarv plasmas näitab, kas PAA-eelravimit kasutatakse ära ja lämmastikku väljutatakse, ning seega annab kaudsed ja lihtsad andmed seostuvate ensüümide küllastumise, substraadi kättesaadavuse ning maksa- ja neerupuudulikkuse võimaliku mõju kohta selles protsessis. Selle suhtarvu arvutamine võimaldab tõhusalt ravida ja kohandada annust ravialustel, kellel on neerupuudulikkus, kellel on ilmingud ning sümptomid, mis kattuvad hüperammoneemia ja PAA-mürgistuse puhul, ning ravialustel, keda ei kontrollita kliiniliselt, ehkki ravimi annust suurendatakse.

20

[0025] Selle ala tavapäraste teadmistega asjatundja ei kasutaks raviotsuste tegemisel tavaliselt aktiivse metaboliidi, nagu PAA, ja terminaalse metaboliidi, nagu PAGN-i suhtarvu, sest eeldaks, et aktiivse metaboliidi suurem tase tähendab omakorda suuremat reaktsiooni (nagu mõõdetakse PAGN-i tootmise järgi) ja suuremat tõhusust (st jääklämmastiku eritumist). Siiski näitasid siin esitatud tulemused, et plasmas leiduva PAA:PAGN-i suhtarvu kasutamine PAA-eelravimi annuse hindamisel ja kohandamisel on ootamatult kasulikum kui ainuüksi PAA ja PAGN-i tasemete kasutamine. Kui ravialuse PAA:PAGN-i suhtarv ületab teatud piiri, on väga tõenäoline, et nad ei kasuta tõhusalt aktiivset fragmenti ja et PAA-eelravimi täiendav suurendamine ei pruugi tõhusust suurendada ning tulemuseks võib olla PAA akumuleerumine ja toksiline toime.

30

[0026] Nende leidude alusel pakutakse ühendit HPN-100 kasutamiseks lämmastikupeetusega seotud tervisehäirete ravimeetodis, kus HPN-100 annust hinnatakse

ja kohandatakse plasma PAA:PAGN-i suhtarvu alusel. Üldiselt hõlmavad need meetodid järgmisi etappe: PAA ja PAGN-i tasemete mõõtmine, PAA:PAGN-i suhtarvu arvutamine ning kindlaksmääramine, kas suhtarv on sihtvahemikus, mille alusel omakorda otsustatakse, kas HPN-100 annust tuleb kohandada. Nendes meetodites saab

5 PAA:PAGN-i suhtarvu kasutada tagamaks, et uriiniga väljutatav PAGN-i kogus, ammoniaagi kontsentratsioon plasmas ja/või PAA tasemed jäävad sihtvahemikku. Sellised meetodid täiendava varem väljatöötatud meetodeid HPN-100 annuse ja tõhususe hindamiseks, kuna võimaldavad täpsemat annustamist, suuremat tõhusust ning väiksemat PAA akumulatsiooniga seotud toksilisuse riski.

10

[0027] Leiutisega avalikustatakse plasmas sisalduva PAA:PAGN-i suhtarvude sihtvahemikud ravialustel, keda ravitakse HPN-100-ga. Teatavate teostusviiside puhul peetakse ravialuse puhul, kelle PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku, annus õigeks, st nendele määratud HPN-100 annust ei ole vaja kohandada, kuid ravialuse puhul, kelle

15 PAA:PAGN-i suhtarv on väljaspool sihtvahemikku, peetakse annust ebaõigeks, st nendele määratud HPN-100 annust tuleb kohandada. Kui ravialuse PAA:PAGN-i suhtarv plasmas on sihtvahemikust suurem, tuleb HPN-100 annust vähendada, kui aga ravialuse PAA:PAGN-i suhtarv plasmas on sihtvahemikust väiksem, tuleb HPN-100 annust suurendada.

20

[0028] Plasmas sisalduva PAA:PAGN-i suhtarvu sihtvahemik on 1...2,5, mis tähendab seda, et ravialusele, kelle PAA:PAGN-i suhtarv jääb sellesse vahemikku, manustatakse õige annus. Muude teostusviiside puhul on plasmas sisalduva PAA:PAGN-i suhtarvu sihtvahemik 1...2, 1...1,5, 1,5...2 või 1,5...2,5. Kui sihtvahemik on 1...2,5, tuleb ravialuse,

25 kelle PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui 2,5, PAA-eelravimi annust vähendada, samas kui ravialuse, kelle PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui 1, PAA-eelravimi annust tuleb suurendada. Kindlasti tuleb ravialuse PAA-eelravimi annust suurendada siis, kui suhtarv on väiksem kui 1.

30

[0029] Teatavate teostusviiside puhul võib plasmas sisalduva PAA:PAGN-i suhtarv hõlmata alavahemikke ja ravialuseid, kelle suhtarv jääb eri alavahemikku, ravitakse erinevalt, hoolimata sihtvahemikku jäävast tulemusest. Kui näiteks sihtvahemik on 1...2,5, tuleb ravialuse HPN-100 annust kohandada siis, kui PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui

1 või suurem kui 2,5. Sihtvahemiku piires võib ravialuseid, kelle PAA:PAGN-i suhtarv jääb konkreetseesse alavahemikku, ravida kui õige või ebaõige annusega ravialuseid (st kelle annust on vaja kohandada) või kui õige annusega ravialuseid, keda on vaja tihemini jälgida. Kui näiteks ravialuse PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui 2 aga väiksem kui 2,5, 5 võib ta liigitada õige annusega ravialuseks, keda on vaja sagedamini jälgida.

[0030] Teatavate teostusviiside puhul sõltuvad alavahemikud või konkreetse alavahemiku piiresse jääva ravialuse ravi tema konkreetsetest omadustest, sh näiteks biokeemiline profiil või kliinilised tunnused, nt eesmärgiks olev lämmastiku väljutamise määr, tegelik 10 lämmastiku väljutamise määr, sümptomite tõsidus, häire kestus, vanus või üldine tervises seisund. Näiteks võib teatavate teostusviiside puhul liigitada ravialuse, kelle PAA:PAGN-i suhtarv jääb alavahemikku 2...2,5, õige annusega ravialuseks, keda on vaja sagedamini jälgida, samas kui teine ravialune, kelle suhtarv jääb samasse alavahemikku, liigitatakse ravialuseks, kelle HPN-100 annust on vaja vähendada. Samuti võib liigitada 15 ravialuse, kelle PAA:PAGN-i suhtarv jääb alavahemikku 1...1,5, õige annusega ravialuseks, keda on vaja sagedamini jälgida, samas kui teine ravialune, kelle suhtarv jääb samasse alavahemikku, liigitatakse ravialuseks, kelle HPN-100 annust on vaja suurendada. Näiteks võib liigitada ravialuse, kellel on hiljuti esinenud konkreetse tervisehäirega seonduvad eriti ägedad sümptomid, ravialuseks, kelle HPN-100 annust on vaja 20 suurendada, kui tema PAA:PAGN-i suhtarv on vahemikus 1...1,5, samas kui kliiniliselt kontrollimata ravialuse, kelle suhtarv jääb küll samasse vahemikku, võib liigitada õige annusega ravialuseks.

[0031] Ühendit HPN-100 pakutakse kasutamiseks lämmastikupeetusega seotud 25 tervisehäire ravimeetodis ravialusel, kellele on juba eelnevalt manustatud HPN-100 esimene annus. Selle meetodi kohaselt mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i tasemed, arvutatakse PAA:PAGN-i suhtarv, tehakse kindlaks, kas HPN-100 annust on vaja kohandada, võttes aluseks, kas PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku või ei, ja manustatakse HPN-100 teine annus. PAA:PAGN-i suhtarvu sihtvahemik on 1...2,5. 30 Teatavate teostusviiside puhul on sihtvahemik 1...2. Teine annus on esimesest annusest suurem juhul, kui PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui 1 (st annust suurendatakse), ja esimesest annusest väiksem, kui PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui 2,5 (st annust vähendatakse). Teatavate teostusviiside puhul on teine annus esimese annusega võrdne,

kui PAA:PAGN-i suhtarv on 1...2,5, st jääb sihtvahemikku. Teatavate teostusviiside puhul on sihtvahemik jagatud üheks või mitmeks alavahemikuks. Teatavate teostusviiside puhul võib teine annus olla võrdne esimese annusega, kui PAA:PAGN-i suhtarv on 1...1,5 või 2...2,5, kuid ravialust jälgitakse edaspidi sagedamini. Teatavate teostusviiside puhul võib

5 teine annus olla esimesest annusest suurem, kui PAA:PAGN-i suhtarv on 1...1,5 või 1...2 ja ravialusel on hiljuti esinenud eriti ägedad lämmastikupeetusega seotud tervisehäire või muu tervises seisundi sümptomid, mille puhul on HPN-100 manustamine eelduste kohaselt kasulik. Samamoodi võib teine annus olla esimesest annusest väiksem, kui PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui 1,5 või 2, aga mitte üle 2,5, olenevalt ravialuse konkreetsetest

10 omadustest. Teatavate teostusviiside puhul sõltub teise annuse suurendamine või vähendamise võrreldes esimese annusega täpsest plasmas sisalduva PAA:PAGN-i suhtarvust. Kui näiteks PAA:PAGN-i suhtarv plasmas on ainult veidi väiksem kui 1, võib annust suurendada ainult veidi, kuid kui PAA:PAGN-i suhtarv on märgatavalt väiksem kui 1, võib annust suurendada rohkem. Samamoodi võib olla väga erinev ka annuse

15 suurendamine ravialustel, kelle suhtarv on suurem kui 2,5, olenevalt sellest, kui palju on suhtarv sellest arvust suurem. Teatavate teostusviiside puhul mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i suhtarvu pärast seda, kui HPN-100-l on olnud piisavalt aega saavutada püsikontsentratsioon (nt 48 tundi, 48 kuni 72 tundi, 72 tundi kuni 1 nädal, 1 nädal kuni 2 nädalat või üle 2 nädala pärast PAA-eelravimi manustamist). Teatavate

20 teostusviiside puhul võib eespool kirjeldatud etappe korrata, kuni saavutatakse soovitud PAA:PAGN-i suhtarv (nt vahemikus 1...2,5 või 1...2). Näiteks mõõdetakse selle meetodi kohaselt pärast teise annuse manustamist plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i tasemed, arvutatakse PAA:PAGN-i suhtarv, tehakse kindlaks, kas HPN-100 annust on vaja kohandada, võttes aluseks, kas PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku või ei, ja

25 manustatakse HPN-100 kolmas annus.

[0032] Teatavate teostusviiside puhul pakutakse ühendit HPN-100 kasutamiseks lämmastikupeetusega seotud tervisehäire ravimeetodites ravialusel, kellele pole ravimit HPN-100 manustatud. Nende meetodite kohaselt manustatakse esimene HPN-100 annus,

30 mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i tasemeid, arvutatakse PAA:PAGN-i suhtarv, tehakse kindlaks, kas HPN-100 annust on vaja kohandada, võttes aluseks, kas PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku või ei, ja manustatakse HPN-100 teine annus. PAA:PAGN-i suhtarvu sihtvahemik on 1...2,5. Teatavate teostusviiside puhul on

sihtvahemik 1...2. Teine annus on esimesest annusest suurem juhul, kui PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui 1 (st annust suurendatakse), ja esimesest annusest väiksem, kui PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui 2,5 (st annust vähendatakse). Teatavate teostusviiside puhul on teine annus esimese annusega võrdne, kui PAA:PAGN-i suhtarv on 1...2,5, st jääb sihtvahemikku. Teatavate teostusviiside puhul on sihtvahemik jagatud üheks või mitmeks alavahemikuks. Teatavate teostusviiside puhul võib teine annus olla võrdne esimese annusega, kui PAA:PAGN-i suhtarv on 1...1,5 või 2...2,5, kuid ravialust jälgitakse edaspidi sagedamini. Teatavate teostusviiside puhul võib teine annus olla esimesest annusest suurem, kui PAA:PAGN-i suhtarv on 1...1,5 või 1...2 ja ravialusel on hiljuti esinenud eriti ägedad lämmastikupeetusega seotud tervisehäire või muu tervises seisundi sümptomid, mille puhul on HPN-100 manustamine eelduste kohaselt kasulik. Samamoodi võib teine annus olla esimesest annusest väiksem, kui PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui 1,5 või 2, aga mitte üle 2,5, olenevalt ravialuse konkreetsetest kliinilistest või biokeemilistest näitajatest. Teatavate teostusviiside puhul oleneb teise annuse suurendamine või vähendamise võrreldes esimese annusega täpsest plasmas sisalduva PAA:PAGN-i suhtarvust. Kui näiteks PAA:PAGN-i suhtarv plasmas on ainult veidi väiksem kui 1, võib annust suurendada ainult veidi, kuid kui PAA:PAGN-i suhtarv on märgatavalt väiksem kui 1, võib annust suurendada rohkem. Samamoodi võib olla väga erinev ka annuse suurendamine ravialustel, kelle suhtarv on suurem kui 2,5, olenevalt sellest, kui palju on suhtarv sellest arvust suurem. Teatavate teostusviiside puhul mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i suhtarvu pärast seda, kui HPN-100-l on olnud piisavalt aega saavutada püsikontsentratsioon (nt 48 tundi, 48 kuni 72 tundi, 72 tundi kuni 1 nädal, 1 nädal kuni 2 nädalat või üle 2 nädala pärast HPN-100 manustamist). Teatavate teostusviiside puhul võib eespool kirjeldatud etappe korrata, kuni saavutatakse soovitud PAA:PAGN-i suhtarv (nt vahemikus 1...2,5 või 1...2). Näiteks mõõdetakse meetodi kohaselt pärast teise annuse manustamist plasmas sisalduva PAA ja PAGN tasemed, arvutatakse PAA:PAGN-i suhtarv, tehakse kindlaks, kas HPN-100 annust on vaja kohandada, võttes aluseks, kas PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku või ei, ja manustatakse HPN-100 kolmas annus.

30

[0033] Leiutisega avalikustatakse HPN-100 manustamismeetod lämmastikupeetusega seotud tervisehäirega ravialusele. Nende meetodite kohaselt manustatakse esimene HPN-100 annus, mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN tasemed, arvutatakse välja

PAA:PAGN-i suhtarv, tehakse kindlaks, kas HPN-100 annust on vaja kohandada, võttes aluseks, kas PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku või ei, ja manustatakse HPN-100 teine annus. PAA:PAGN-i suhtarvu sihtvahemik on 1...2,5. Teatavate teostusviiside puhul on sihtvahemik 1...2. Teine annus on esimesest annusest suurem juhul, kui PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui 1 (st annust suurendatakse), ja esimesest annusest väiksem, kui PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui 2,5 (st annust vähendatakse). Teatavate teostusviiside puhul on teine annus esimese annusega võrdne, kui PAA:PAGN-i suhtarv on 1...2,5, st jääb sihtvahemikku. Teatavate teostusviiside puhul on sihtvahemik jagatud üheks või mitmeks alavahemikuks. Teatavate teostusviiside puhul võib teine annus olla võrdne esimese annusega, kui PAA:PAGN-i suhtarv on 1...1,5 või 2...2,5, kuid ravialust jälgitakse edaspidi sagedamini. Teatavate teostusviiside puhul võib teine annus olla esimesest annusest suurem, kui PAA:PAGN-i suhtarv on 1...1,5 või 1...2 ja ravialusel on hiljuti esinenud eriti ägedad lämmastikupeetusega seotud tervisehäire või muu tervises seisundi sümptomid, mille puhul on PAA-eelravimi manustamine eelduste kohaselt kasulik. Samamoodi võib teine annus olla esimesest annusest väiksem, kui PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui 1,5 või 2, aga mitte üle 2,5, olenevalt ravialuse konkreetsetest kliinilistest või biokeemilistest andmetest. Teatavate teostusviiside puhul sõltub teise annuse suurendamine või vähendamise võrreldes esimese annusega täpsest plasmas sisalduva PAA:PAGN-i suhtarvust. Kui näiteks PAA:PAGN-i suhtarv plasmas on ainult veidi väiksem kui 1, võib annust suurendada ainult veidi, kuid kui PAA:PAGN-i suhtarv on märgatavalt väiksem kui 1, võib annust suurendada rohkem. Samamoodi võib olla väga erinev ka annuse suurendamine ravialustel, kelle suhtarv on suurem kui 2,5, olenevalt sellest, kui palju on suhtarv sellest arvust suurem. Teatavate teostusviiside puhul mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i suhtarvu pärast seda, kui HPN-100-l on olnud piisavalt aega saavutada püsikontsentratsioon (nt 48 tundi, 48 kuni 72 tundi, 72 tundi kuni 1 nädal, 1 nädal kuni 2 nädalat või üle 2 nädala pärast HPN-100 manustamist). Teatavate teostusviiside puhul võib eespool kirjeldatud etappe korrata, kuni saavutatakse soovitud PAA:PAGN-i suhtarv (nt vahemikus 1...2,5 või 1...2). Näiteks mõõdetakse meetodi kohaselt pärast teise annuse manustamist plasmas sisalduva PAA ja PAGN tasemed, arvutatakse PAA:PAGN-i suhtarv, tehakse kindlaks, kas HPN-100 annust on vaja kohandada, võttes aluseks, kas PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku või ei, ja manustatakse HPN-100 kolmas annus.

[0034] Teatavate aspektide puhul pakutakse siin meetodit plasmas sisalduva PAA:PAGN-i suhtarvu sihtvahemiku saavutamiseks lämmastikupeetusega seotud tervishäirega isikul. Nende meetodite kohaselt manustatakse esimene HPN-100 annus, mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN tasemed, arvutatakse PAA:PAGN-i suhtarv, tehakse kindlaks, kas HPN-100 annust on vaja kohandada, võttes aluseks, kas PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku või ei, ja manustatakse HPN-100 teine annus PAA:PAGN-i suhtarvu alusel. Kui PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui sihtvahemik, on teine annus väiksem kui esimene annus. Kui PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui sihtvahemik, on teine annus suurem kui esimene annus. Neid etappe korratakse, kuni saavutatakse soovitud PAA:PAGN-i suhtarv plasmas. Soovitud suhtarv jääb sihtvahemikku 1...2,5. Teatavate aspektide puhul jääb soovitud suhtarv jääb sihtvahemikku 1...2. Teatavate aspektide puhul sõltub teise annuse suurendamine või vähendamise võrreldes esimese annusega täpsest plasmas sisalduva PAA:PAGN-i suhtarvust. Kui näiteks PAA:PAGN-i suhtarv plasmas on ainult veidi väiksem kui 1, võib annust suurendada ainult veidi, kuid kui PAA:PAGN-i suhtarv on märgatavalt väiksem kui 1, võib annust suurendada rohkem. Samamoodi võib olla väga erinev ka annuse suurendamine ravialustel, kelle suhtarv on suurem kui 2,5, olenevalt sellest, kui palju on suhtarv sellest arvust suurem. Teatavate aspektide puhul mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i suhtarvu pärast seda, kui HPN-100-l on olnud piisavalt aega saavutada püsikontsentratsioon (nt 48 tundi, 48 kuni 72 tundi, 72 tundi kuni 1 nädal, 1 nädal kuni 2 nädalat või üle 2 nädala pärast HPN-100 manustamist).

[0035] Leiutisega avalikustatakse meetodid HPN-100 annuse hindamiseks ravialusel, kellele on eelnevalt manustatud esimene HPN-100 annus. Nende meetodite kohaselt mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i tasemed, arvutatakse PAA:PAGN-i suhtarv, tehakse kindlaks, kas HPN-100 esimene annus on tõhus, võttes aluseks, kas PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku või ei. PAA:PAGN-i suhtarvu sihtvahemik on 1...2,5. Teatavate aspektide puhul on sihtvahemik 1...2. Teatavate aspektide puhul peetakse esimest annus liiga väikeseks, kui PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui 1, ja liiga suureks, kui PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui 2,5. Teatavate aspektide puhul on sihtvahemik jagatud üheks või mitmeks alavahemikuks. Teatavate aspektide puhul peetakse esimest annust potentsiaalselt tõhusaks, kui PAA:PAGN-i suhtarv on 1...1,5 või 2...2,5, kuid ravialust jälgitakse edaspidi sagedamini. Teatavate teostusviiside puhul võib esimest annust pidada liiga väikeseks, kui PAA:PAGN-i suhtarv on 1...1,5 või 1...2 ja ravialusel

on hiljuti esinenud eriti ägedad lämmastikupeetusega seotud tervisehäire või muu tervises seisundi sümptomid, mille puhul on HPN-100 manustamine eelduste kohaselt kasulik. Samamoodi võib esimest annust pidada liiga suureks, kui PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui 1,5 või 2, aga mitte üle 2,5, olenevalt ravialuse konkreetsetest kliinilistest või biokeemilistest andmetest. Teatavate aspektide puhul mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i suhtarvu pärast seda, kui HPN-100-l on olnud piisavalt aega saavutada püsikontsentratsioon (nt 48 tundi, 48 kuni 72 tundi, 72 tundi kuni 1 nädal, 1 nädal kuni 2 nädalat või üle 2 nädala pärast HPN-100 manustamist). Teatavate aspektide puhul manustatakse meetodite kohaselt teine annus, mis erineb esimesest annusest, ja konkreetsete aspektide puhul võib eespool nimetatud etappe korrata, kuni on saavutatud soovitud PAA:PAGN-i suhtarv plasmas (nt 1...2,5 või 1...2). Näiteks võib meetodite kohaselt manustada teise annuse, mis on esimesest annusest erinev, mõõta pärast teise annuse manustamist plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i tasemed, arvutada PAA:PAGN-i suhtarv, teha kindlaks, kas HPN-100 teine annus on tõhus, võttes aluseks, kas PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku või ei.

[0036] Leiutisega avalikustatakse meetodid HPN-100 annuse kohandamiseks ravialusel, kellele on eelnevalt manustatud esimene HPN-100 annus. Nende meetodite kohaselt mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i tasemed, arvutatakse PAA:PAGN-i suhtarv, tehakse kindlaks, kas HPN-100 annust on vaja kohandada, võttes aluseks, kas PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku või ei. PAA:PAGN-i suhtarvu sihtvahemik on 1...2,5. Teatavate aspektide puhul on sihtvahemik 1...2. Kui PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui 1, tuleb HPN-100 annust kohandada suuremaks, kui aga PAA:PAGN-i suhtarv on suurem kui 2,5, tuleb HPN-100 annust kohandada väiksemaks. Teatavate aspektide puhul on sihtvahemik jagatud üheks või mitmeks alavahemikuks. Teatavate aspektide puhul tähendab PAA:PAGN-i suhtarv vahemikus 1...1,5 või 2...2,5, et annust ei pea kohandama, kuid et ravialust tuleb sagedamini jälgida. Teatavate muude aspektide puhul näitab PAA:PAGN-i suhtarv 1...1,5 või 1...2, et annust tuleb suurendada, kui ravialusel on esinenud hiljuti eriti ägedaid lämmastikupeetusega seotud tervisehäire või muu tervises seisundi sümptomeid, mille puhul PAA-eelravimi manustamine on eelduste kohaselt kasulik. Samamoodi võib teatavate aspektide puhul PAA:PAGN-i suhtarv, mis on suurem kui 1,5 või 2, kuid mitte üle 2,5, näidata, et annust tuleb vähendada, olenevalt ravialuse konkreetsetest biokeemilistes või kliinilistest näitajatest. Teatavate aspektide

puhul mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i suhtarvu pärast seda, kui HPN-100-
l on olnud piisavalt aega saavutada püsikontsentratsioon (nt 48 tundi, 48 kuni 72 tundi, 72
tundi kuni 1 nädal, 1 nädal kuni 2 nädalat või üle 2 nädala pärast HPN-100 manustamist).
Teatavate aspektide puhul, kui on tehtud annuse kohandamise otsus, manustatakse
5 meetodite kohaselt teine annus, mis erineb esimesest annusest, ja konkreetsete
teostusviiside puhul võib eespool nimetatud etappe korrata, kuni on saavutatud soovitud
PAA:PAGN-i suhtarv plasmas (nt 1...2,5 või 1...2). Näiteks võib meetodi kohaselt
manustada teise annuse, mis on esimesest annusest erinev, mõõta pärast teise annuse
manustamist plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i tasemed, arvutada PAA:PAGN-i suhtarv,
10 teha kindlaks, kas HPN-100 annust on vaja kohandada, võttes aluseks, kas PAA:PAGN-i
suhtarv jääb sihtvahemikku või ei. Teatavate aspektide puhul sõltub teise annuse
suurendamine või vähendamise võrreldes esimese annusega täpsest plasmas sisalduva
PAA:PAGN-i suhtarvust. Kui näiteks PAA:PAGN-i suhtarv plasmas on ainult veidi
väiksem kui 1, võib annust suurendada ainult veidi, kuid kui PAA:PAGN-i suhtarv on
15 märgatavalt väiksem kui 1, võib annust suurendada rohkem. Samamoodi võib olla väga
erinev ka annuse suurendamine ravialustel, kelle suhtarv on suurem kui 2,5, olenevalt
sellest, kui palju on suhtarv suurem.

[0037] Leiutisega avalikustatakse meetodid HPN-100 terapeutilise tõhususe
20 optimeerimiseks selle kasutamisel lämmastikupeetusega seotud häire ravis ravialusel.
Nende meetodite kohaselt mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i tasemeid
ravialusel, kellele on juba manustatud HPN-100, arvutatakse PAA:PAGN-i suhtarv,
tehakse kindlaks, kas HPN-100 annust on vaja kohandada, võttes aluseks, kas
PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku või ei ja vajaduse korral manustatakse
25 kohandatud HPN-100 annus. Neid etappe korratakse, kuni ravialusel on PAA:PAGN-i
suhtarv, mis jääb sihtvahemikku (1...2,5). Kui PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui 1,
tuleb annust kohandada suuremaks, kui aga suhtarv on suurem kui 2,5, tuleb annust
vähendada. Teatavate aspektide puhul on sihtvahemik jagatud üheks või mitmeks
alavahemikuks. Teatavate aspektide puhul tähendab PAA:PAGN-i suhtarv vahemikus
30 1...1,5 või 2...2,5, et annust ei pea kohandama, kuid et ravialust tuleb sagedamini jälgida.
Teatavate muude aspektide puhul näitab PAA:PAGN-i suhtarv 1...1,5 või 1...2, et annust
tuleb suurendada, kui ravialusel on esinenud hiljuti eriti ägedaid lämmastikupeetusega
seotud tervisehäire või muu tervises seisundi sümptomeid, mille puhul PAA-eelravimi

manustamine on eelduste kohaselt kasulik. Samamoodi võib teatavate aspektide puhul PAA:PAGN-i suhtarv, mis on suurem kui 1,5 või 2, kuid mitte üle 2,5, näidata, et annust tuleb vähendada, olenevalt ravialuse konkreetsetest biokeemilistes või kliinilistest näitajatest. Teatavate aspektide puhul mõõdetakse plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i suhtarvu pärast seda, kui HPN-100-1 on olnud piisavalt aega saavutada püsikontsentratsioon (nt 48 tundi, 48 kuni 72 tundi, 72 tundi kuni 1 nädal, 1 nädal kuni 2 nädalat või üle 2 nädala pärast HPN-100 manustamist). Teatavate aspektide puhul oleneb annuse suurendamise või vähendamise suurus täpsest PAA:PAGN-i suhtarvust. Näiteks võib PAA:PAGN-i suhtarv, mis on vaid veidi väiksem kui 1, näidata, et annust tuleb suurendada vaid veidi, samas kui suhtarv, mis on märkimisväärselt väiksem kui 1, näitab, et annust tuleb suurendada suuremal määral. Teatavate aspektide puhul võib eespool nimetatud etappe korrata, kuni ravialuse PAA:PAGN-i suhtarv jääb sihtvahemikku.

[0038] Teatavate aspektide puhul võib siin pakutud meetodeid kasutada koos meetoditega, mida on pakutud patentides WO 2009/134460 ja WO 2010/025303. Nende aspektide kohaselt võib peale PAA:PAGN-i suhtarvu määrata kindlaks uriini PAGN-i tasemed ja kasutada mõlemaid näitajaid selleks, et hinnata või kohandada PAA-eelravimi annust.

[0039] Termin „PAA-eelravim“ tähendab siin kontekstis mis tahes ravimit, mis sisaldab PAA-d või muundatakse selleks pärast ravialusele manustamist, või selle mis tahes soola, estrit, hapet või derivaati. PAA-eelravimit võib manustada mis tahes viisil, sh suu kaudu või parenteraalselt. PAA-eelravimi võib muundada otse PAA-ks (nt PAA sool või ester; PBA või selle sool või ester, nagu NaPBA) või võib selle muundada PAA-ks vaheaine kaudu (nt eelravimieelse kasutusega eelravim, nagu HPN-100). PAA-eelravimite muude näidete hulka kuulub butüroüüloksümetüül-4-fenüülbutüraat. Leiutise raames kasutatakse PAA-eelravimit HPN-100.

[0040] HPN-100 annuse kohandamine, mida on siin kirjeldatud, võib tähendada ravimi koguse muutmist manustamise ajal (nt esimeselt, 3 ml annuselt teise, 6 ml annuseni suurendamist), manustamiskordade arvu muutust konkreetse ajavahemiku jooksul (nt ühel annuselt päevas kahe annuseni päevas suurendamist) või nende mis tahes kombinatsiooni.

[0041] Termin „seda vajav ravialune“ tähendab siin kontekstis isikut, kellel on tervises seisund või kellel arvatakse olevat tervises seisund, mille puhul PAA-eelravimi manustamine on eelduste kohaselt kasulik. Näiteks võib ravialune olla isik, kellel on lämmastikupeetusega seotud tervisehäire või arvatakse, et tal võib olla

5 lämmastikupeetusega tervisehäire, sh näiteks ureatsükli häire, hepaatiline entsefalopaatia ja/või neerupuudulikkus/lõppstaadiumi neeruhaigus (Lee 2010; McGuire 2010; Lichter 2011). Samuti võib ravialusel olla või kahtlustatakse, et tal on muu tervises seisund, mille puhul PAA-eelravimi manustamine on eelduste kohaselt kasulik, sh näiteks vähktõbi (Thiebault 1994; Thiebault 1995), neurodegeneratiivne haigus, näiteks Huntingtoni tõbi

10 (Hogarth 2007), amüotroofiline lateraalskleroos (ALS) (Cudkowicz 2009) ja spinaalne lihastroofia (SMA, ingl *spinal muscular atrophy*) (Mercuri 2004; Brahe 2005), ainevahetushäired (nt vahtrasiirupkusesuse-tõbi (MSUD, ingl *maple syrup urine disease*) (Bruneti-Pieri 2011) või sirprak-haigused (Hines 2008).

15 [0042] Kui ravialusele on eelnevalt manustatud ühendit HPN-100, siis võib manustamisperiod olla püsikontsentratsiooni saavutamiseks kui tahes pikk. Näiteks võib olla ravialusele manustatud ravimit ajavahemikus 2 kuni 7 päeva, 1 kuni 2 nädalat, 2 kuni 4 nädalat, 4 kuni 8 nädalat, 8 kuni 16 nädalat või kauem kui 16 nädalat.

20 [0043] Termin „PAA-eelravim“ tähendab siin kontekstis mis tahes ravimit, mis sisaldab PAA-d või muundatakse selleks pärast ravialusele manustamist, või selle mis tahes soola, estrit, hapet või derivaati. PAA-eelravimit võib manustada mis tahes viisil, sh suu kaudu või parenteraalselt. PAA-eelravimi võib muundada otse PAA-ks (nt PBA või selle sool või ester, nagu NaPBA) või võib selle muundada PAA-ks vaheaine kaudu (nt eelravimieelse

25 kasutusega eelravim, nagu HPN-100). PAA-eelravimite muude näidete hulka kuulub butüroüüloksümetüül-4-fenüülbutüraat. Leiutises kasutatakse PAA-eelravimit HPN-100.

[0044] Siin käsitletav HPN-100 annuse kohandamine võib tähendada ravimi koguse muutmist manustamise ajal (nt esimeselt, 3 ml annuselt teise, 6 ml annuseni

30 suurendamist), manustamiskordade arvu muutust konkreetse ajavahemiku jooksul (nt ühel annuselt päevas kahe annuseni päevas suurendamist) või nende mis tahes kombinatsiooni.

[0045] Terminid „ravima“, „ravimine“ või „ravi“ tähendavad siin kontekstis tervisehäire ennetamist, tervisehäire tekke aeglustamist või edasilükkamist, tervisehäire väljakujunemise riski vähendamist, tervisehäirega seonduvate sümptomite ennetamist või nende väljaarenemise edasilükkamist, tervisehäire täieliku või osalise regressiooni saavutamist või nende mõningaid kombinatsioone. Kui ravitav tervisehäire on näiteks 5 lämmastikpeetusega seotud tervisehäire, võib „ravimine“ tähendada lämmastikutaseme alandamist allapoole läviväärtuse, tõenäosuse vähendamist, et jääklämmastiku tase tõuseb üle läviväärtuse, suurenenud lämmastikutasemetega seotud sümptomite vähendamist või kaotamist või nende kombinatsioone.

10

[0046] Võttes arvesse siin avaldatud ravimeetodeid, tuleb PAA:PAGN-i suhtarvu tõlgendada ravieesmärgi kontekstis. Kui ravialustel ravitakse näiteks lämmastikupeetusega seotud tervisehäiret, on ravieesmärk väljutada jääklämmastik PAGN-i kujul organismist. Kui ravialusel ravitakse muud tervisehäiret, mille puhul on HPN-100 manustamine 15 eelduste kohaselt kasulik (nt neurodegeneratiivsed haigused, vahtrasiirupkusesuse-tõbi), on ravieesmärk saavutada soovitud PAA ja/või PBA tase plasmas.

20

[0047] Vereplasma proovi võtmiseks võib kasutada mis tahes meetodeid, mis on selles valdkonnas tuntud. Näiteks võib võtta ravialuselt vereproovi katsutisse, mis sisaldab hepariini või etüleendiamiintetraädikhapet (EDTA). Teatavate teostusviiside puhul võib proovi asetada jääle ja tsentrifuugida plasma eraldamiseks 15 minuti jooksul pärast proovi võtmist, säilitada temperatuuril 2...8 °C (36...46 °F) ja analüüsida 3 tunni jooksul pärast proovi võtmist. Muude teostusviiside puhul vereplasma proov kiirkülmutatakse, seda säilitatakse temperatuuril ≤ -18 °C (≤ 0 °F) ja analüüsitakse hiljem. Näiteks võib proovi 25 analüüsida 0–12 tunni jooksul, 12–24 tunni jooksul, 24–48 tunni jooksul või 48–96 tunni jooksul pärast külmutamist või mis tahes muu ajavahemiku jooksul, mille ajal säilib proovi stabiilsus. Konkreetsete teostusviiside puhul säilitatakse vereproovi temperatuurivahemikus 0...15 °C, näiteks 2...8 °C. Muude teostusviiside kohaselt säilitatakse vereproovi temperatuuril alla 0 °C või alla –18°C.

30

[0048] PAA ja PAGN-i tasemed plasmas mõõdetakse valdkonnas tuntud meetodite abil. Näiteks võib PAA ja PAGN tasemeid mõõta vedelikkromatograafia/massispektromeetria analüüside abil.

NÄITED**1. näide: PAA:PAGN-i suhtarvu analüüs ureatsükli häirega ja hepaatilise entsefalopaatiaga ravialustel:**

5

[0049] Plasmas sisalduva PAA ja PAGN-i tasemeid ning PAA:PAGN-i suhtarvu analüüsiti üle 4000 plasmaproovi alusel, mis saadi eri kliiniliste katsete jooksul tervetelt täiskasvanutelt, tõsise maksapuudulikkusega täiskasvanutelt kliiniliselt dekompenseeritud Child-Pugh B või C tsirroosiga, ja 29-päevastelt või vanematelt ureatsükli häirega patsientidelt. Tervetele ja maksahäirega täiskasvanutele manustati ühendit HPN-100, aga ureatsükli häiretega patsiendid said nii HPN-100 kui ka NaPBA-d. Kliinilise uuringu populatsioonide andmed on esitatud tabelis 1 ja 2.

10

Tabel 1: Kliiniliste uuringute ja analüüside populatsioon

Uuringurühm	Kirjeldus	Demograafilised andmed	Hõlmatud protokollid	Analüüsi-populatsioon
1	Lühiajaline (<= 2–4 nädalat) kokkupuude ureatsükli häirega patsientidel	Täiskasvanud ja lapsed vanuses 29 päeva või rohkem (N=81).	UP 1204-003 HPN-100-005 SO HPN-100-006 HPN-100-012	A, B
2	Pikaajaline kokkupuude ureatsükli häirega ja hepaatilise entsefalopaatiaga ravialustel	Täiskasvanud ja lapsed vanuses 6 aastat või rohkem (N = 180).	HPN-100-005SE HPN-100-007 HPN-100-008 B	A Osa
3	Lühiajaline	Täiskasvanud (n	HPN-100-008	A, B

Uuringurühm	Kirjeldus	Demograafilised andmed	Hõlmatud protokollid	Analüüsi-populatsioon
	(≤ 4 nädalat) kokkupuude maksapuudulikkusega ravialustel	(n = 15)	Osa A	
4	Lühiajaline (≤ 4 nädalat) kokkupuude tervetel uuritavatel	Täiskasvanud (n = 98)	HPN-100-010	A, B

Tabel 2: Demograafilised andmed ja kasutatud proovide arv

	Omadus	Isikute arv:		Proovipunktide arv (populatsioon A)		Aeg-spetsiifiliste farmakokineetiliste proovipunktide arv (populatsioon B)	
		Hulk	Protsent	Hulk	Protsent	Hulk	Protsent
Populatsioon	Terve	86	17,0	2126	34,4	2126	38,5
	Hepaatiline	103	20,4	830	13,4	830	15,0
	entsefalopaatia (HE)						
	Uureatsükli häire	158	31,3	1616	26,1	1281	23,2
	kokku	347	100,0	4572	100,0	4237	100,0

	Omadus	Isikute arv:		Proovipunktide arv (populatsioon A)		Aeg-spetsiifiliste farmakokineetiliste proovipunktide arv (populatsioon B)	
		Hulk	Protsent	Hulk	Protsent	Hulk	Protsent
Vanus	29 päeva...< 6 aastat	15	4,3	110	2,4	110	2,6
	6 päeva...< 18 aastat	47	13,5	373	8,2	213	5,0
	üle 18aastased	285	82,1	4089	89,4	3914	92,4
Sugu	F	199	57,3	2394	52,4	2152	50,8
	M	148	42,7	2178	47,6	2085	49,2

- [0050]** Analüüsipopulatsioon A koosnes kõigi eelnevalt kirjeldatud uuringutes saadud PAA ja PAGN-i metaboliitide kvantifitseeritavatest tasemetest. Kõik analüüsis kasutatavad PAA ja PAGN-i tasemed saadi vereproovidest, mis võeti siis, kui oli saavutatud NaPBA või HPN-100 püsikontsentratsioon. Analüüsipopulatsioon B koosnes PAA ja PAGN-i kvantifitseeritavatest tasemetest, mis saadi uuringute käigus, milles analüüsiti farmakokineetilisi omadusi ning mille tarbeks võeti vereproove 12 või 24 tunni jooksul püsikontsentratsiooni ajal ja mille puhul oli teada vereproovi võtmise aeg pärast manustamist. Analüüsist võtsid osa uuritavad uuringurühmadest 1, 3 ja 4.
- Analüüsipopulatsioon B oli analüüside lähtekoht, mille abil uuriti, kuidas PAA tasemed muutusid aja jooksul pärast manustamist nii NaPBA kui ka HPN-100 puhul. Analüüsipopulatsiooni B sobimiseks tuli üles märkida vereproovi võtmise aeg pärast manustamise algust manustamisperioodi ajal.
- [0051]** Metaboliitide tasemete andmed koguti paljude eri vanusetasemete kohta – imikud, mudilased, väikelapsed, noorukid ja täiskasvanud. Kõik lapsed, kelle vanus oli alla 18 eluaasta, olid ureatsükli häirega patsiendid. Suurem osa vereproovipunkte tuli

täiskasvanutelt (89,4%). Vastsündinuid (< 29 päeva vanuseid) ei uuritud üheski kliinilises uuringus, milles uuritav aine oli HPN-100. Vereproovi punktide populatsioon jagati ligikaudu võrdselt meeste ja naiste vahel (57,3% naised, 42,7% mehed).

5 [0052] Selleks et uurida PAA:PAGN-i suhtarvude eeldatavat võimet, arvati uuritaval olevat PAA suur väärtus, kui PAA väärtus kuni 24 tundi manustamise algusest oli võrdne või suurem kui 400 µg/ml või oli võrdne või suurem kui 500 µg/ml. PAA:PAGN-i suhtarvud rühmitati kolme kategoriseerimisskeemi: a.) [0-≤ 2,0], [> 2,0], b.) [0- ≤ 2,5, > 2,5], c.) [0- ≤ 3,0, > 3,0]. Kordusmõõtmiste kategooriate tulemus kavandati üldistatud
10 hinnanguvõrrandite abil koos *logit*-seosefunktsiooniga, suhtarvu kategooria oli sõltumatu muutuja ja kordusmõõtmiste faktor oli SUBJECTID. Prognoositud tõenäosuste usaldusvahemik arvutati 1000 taasvaliku *bootstrap*-hinnangu teel, mida on üksikasjalikult kirjeldatud teoses Davison & Hinkley, „Bootstrap Methods and Their Application“, Cambridge Univ. Press (1997), lk 358–362.

15

[0053] Tulemused on kokku võetud joonistel fig 2–5. Plasmas sisalduva PAA tasemete ja PAA:PAGN-i suhtarvu vahel täheldati rabavat mittelineaarset suhet mis tahes antud ajahetkel. Joonisel fig 2A on näha PAA:PAGN-i kontsentratsioonide ja absoluutse PAA tasemete vaheline suhe mikrogrammides milliliitri kohta vereproovides, milles tuvastati
20 kvantifitseeritavad PAA ja PAGN tasemed. Suhtarvu tähistav telg (st X-telg) on logaritmiline skaala (alus e). Suhtarvude puhul, mis on väiksemad kui 1,0, ei seostata suhtarvu suurenemist PAA suurenenud tasemega. Suhtarvude puhul, mis on üle 1,0, on PAA tase järk-järgult suurenenud ja PAA tasemete märgatav suurenemine algab suhtarvu 2,0 lähedal. See leid viitab sellele, et kui PAA prekursori ja PAGN-saaduse suhtarvu
25 väärtused on suured, on ka PAA väärtused vastavalt suured. Selline prekursori (PAA) ja saaduse (PAGN) suhtarv viitab PAA ebaefektiivsele muundamisele PAGN-iks, vaatamata sellele, kas PAA on saadud HPN-100 või NapBA-st.

[0054] Selleks, et teha kindlaks, kas PAA akumulatsioon on manustamisfunktsioon,
30 korraldi eespool mainitud graafikuid, kohandades seekord NapBA või HPN-100 annuse taseme vereproovi võtmise ajal. Kuna ureatsükli häirega populatsiooni kuulusid nii lapsed kui ka täiskasvanud, kes said nii lühiajalist kui ka pikaajalist ravi, standardiseeriti kogu päevane annus ureatsükli häirega patsientidele nende kehapiindala alusel ja teatati

PBA-ekvivalentgrammides². Terved ja hepaatilise entsefalopaatiaga ravialused olid kõik täiskasvanud ja neile määratud annus ei olnud kohandatud kehapindala alusel. Tervete ja hepaatilise enetsefalopaatiaga uuringualuste annusetasemed teatati HPN-100 ekvivalentmilliliitrites. Uureatsükli häirega uuringualuste annusetasemed teatati NaPBA-
5 ekvivalentgrammides.

[0055] PAA liig PAGN-iga võrreldes, mida näitavad suuremad suhtarvud, kui PAA suureneb, oli ilmne kõigis annuserühmades, haigusepopulatsioonides ja kõigi uuretsükli häirega patsientide raviviiside puhul (st käib nii NaPBA kui ka HPN-100 kohta). See leid
10 näitab, et prekursori (PAA) ja saaduse (PAGN) suhtarvu analüüsi alusel saab ennustada muundumise tõhusust nii maksapuudulikkusega kui ka maksapuudulikkuseta patsientide hulgas (uureatsükli häirega patsientide maksafunktsiooni on normaalne) ja olenemata annusest. Selle tulemusena ei ole maksapuudulikkuse (nt tsirroosi) olemasolu vajalik usaldusväärne määraja selle kohta, kas konkreetsel patsiendil on suure PAA taseme risk.

15

[0056] Võimalus ennustada PAA:PAGN-i suhtarvu alusel äärmiselt suurt PAA kontsentratsiooni plasmas määrati kindlaks modelleerides tõenäosuse, et ravialuse PAA väärtus on 400 või 500 µg/ml mis tahes ajahetkel 24-tunnise perioodi jooksul, võttes aluseks PAA ja PAGN-i suhtarvu, mis arvutati enne ravimi manustamist (eeldatavalt
20 minimaalne), 12 tundi pärast ravimi manustamist (eeldatavalt maksimaalne), ja maksimaalse suhtarvu, mis esines mis tahes ajahetkel enne ravimi manustamist ja 12 tundi pärast ravimi manustamist. See 0–12 tunni pikkune intervall valiti praktilistel kaalutlustel, sest see hõlmab kogu tavapärase ambulatoorse visiidi intervalli.

[0057] Kuna selles kliinilises uuringus võib uuritavate puhul läbi viia mitmeid annustamisperioode, modelleeriti tõenäosus üldistatud hinnanguvõrrandite abil. Modelleeriti kolm suhtarvu kategooriat: a.) $[0 \leq 2,0]$ $[> 2,0]$, b.) $[0 \leq 2,5]$ $[> 2,5]$, c.) $[0 \leq 3,0]$ $[> 3,0]$. Mudeleid korrati PAA väärtustega, mis olid võrdsed või suuremad kui 500 µg/ml (ekstreemne väärtus). Kokkuvõtlikud tulemused on esitatud tabelis 3.

30

Tabel 3: Ekstreemsete PAA väärtuste tõenäosused 24 tunni jooksul pärast PK-vereproovide võtmist koos PAA:PAGN-i suhtarvudega (kõik uuritavad).

Suur PAA väärtus		Suhtarvu klassifitseerimisel kasutatud vereproovi võtmise aeg	Täheldatud PAA/PAGN-i suhtarv	Tõenäosus, et selle suhtarvuga uuritav ületab suure väärtuse* (%)		Bootstrap-meetodil 95% usaldusvahemik*	
[<= 2,0, > 2,0]	≥ 400 µg/ml	t=0 (paastuveri)	<= 2,0	0,005	(0,5%)	0,004, 0,020	
			> 2,0	0,164	(16,4%)	0,041, 0,281	
		t = 12 tundi	<= 2,0	0,003	(0,3%)	0,004, 0,021	
			> 2,0	0,227	(22,7%)	0,048, 0,412	
		Max (0–12)	<= 2,0	0,002	(0,2%)	0,004, 0,010	
			> 2,0	0,143	(14,3%)	0,036, 0,263	
		≥ 500 µg/ml	t=0 (paastuveri)	<= 2,0	ei konvergeerunud		
				> 2,0	ei konvergeerunud		
	t = 12 tundi		<= 2,0	ei konvergeerunud			
			> 2,0	ei konvergeerunud			
	Max (0–12)		<= 2,0	ei konvergeerunud			
			> 2,0	ei konvergeerunud			

Suur PAA väärtus		Suhtarvu klassifitseerimisel kasutatud vereproovi võtmise aeg	Täheldatud PAA/PAGN-i suhtarv	Tõenäosus, et selle suhtarvuga uuritav ületab suure väärtuse* (%)		Bootstrap-meetodil 95% usaldusvahemik*	
			> 2,0				
[<= 2,5, >2,5]	>= 400 µg	t=0 (paastuveri)	<= 2,5	0,008	(0,8%)	0,004, 0,023	
			> 2,5	0,191	(19,1%)	0,053, 0,366	
		t = 12 tundi	<= 2,5	0,007	(0,7%)	0,004, 0,016	
			> 2,5	0,364	(36,4%)	0,125, 0,752	
		Max (0–12)	<= 2,5	0,003	(0,3%)	0,004, 0,013	
			> 2,5	0,200	(20,0%)	0,050, 0,381	
	>= 500 µg/ml	t=0 (paastuveri)	<= 2,5	0,003	(0,3%)	0,004, 0,011	
			> 2,5	0,084	(8,4%)	0,029, 0,214	
		t = 12 tundi	<= 2,5 > 2,5	ei konvergeerunud			
		Max (0–12)	<= 2,5	ei konvergeerunud			
			> 2,5	ei konvergeerunud			
		[<=3, >3]	>= 400 µg	t = 0 (paastuveri)	<= 3,0	0,010	(1,0%)
> 3,0	0,205				(20,5%)	0,059, 0,398	

Suur PAA väärtus		Suhtarvu klassifitseerimisel kasutatud vereproovi võtmise aeg	Täheldatud PAA/PAGN-i suhtarv	Tõenäosus, et selle suhtarvuga uuritav ületab suure väärtuse* (%)		Bootstrap-meetodil 95% usaldusvahemik*	
		t = 12 tundi	<= 3,0	0,013	(1,3%)	0,004, 0,028	
			> 3,0	0,250	(25,0%)	0,113, 0,576	
		Max (0–12)	<= 3,0	0,003	(0,3%)	0,004, 0,014	
			> 3,0	0,229	(22,9%)	0,059, 0,438	
	≥ 500 µg/ml	t = 0 (paastuveri)	<= 3,0	0,003	(0,3%)	0,004, 0,010	
			> 3,0	0,102	(10,2%)	0,032, 0,255	
		t = 12 tundi	<= 3,0 > 3,0	ei konvergeerunud			
		Max (0–12)	<= 3,0 > 3,0	ei konvergeerunud			

Iga suhtarvu puhul korratud analüüs katkestas kategooria teistest sõltumatult.

* Tõenäosus arvestati üldistatud hinnanguvõrrandite mudeli abil koos *logit*-seosefunktsiooniga.

** Usaldusvahemik, mis saadi meetodi abil, mida kirjeldatakse teoses Davison & Hinkley, „Bootstrap Methods and Their Application“, Cambridge Univ. Press (1997), lk 358–362, kasutades algandmete 1000 taasvalikuid.

[0058] Kuna vähe oli neid proove, milles PAA oli võrdne või üle 500 µg/ml, oli 400 µg/ml stabiilsem ja eeldatavam sihtväärtus (st suur). Kolmest kaalutletud suhtarvu kategooriast oli katkestuspunkt 2,5 parim diskriminant ja suure väärtuse riski prediktor. Näiteks, viidates tabelile 3, on ravialusel PAA:PAGN-i suhtarvuga > 2,5 t = 12 tundi

pärast ravimi manustamist 36,4% suurune tõenäosus (95% c. i.= 0,125, 0,752), et tal on PAA tase mingil hetkel 24tunnise farmakokineetiliste proovide võtmise perioodi jooksul üle 400 µg/ml.

- 5 **[0059]** Tulemused olid sarnased olenemata sellest, kas suhtarv arvutati enne ravimi manustamist võetud plasmaproovist, 12 tundi pärast ravimi manustamist, või oli see maksimaalne suhtarv, mis esines mis tahes hetkel ajavahemikus enne ravimi manustamist kuni 12 tundi pärast ravi alustamist.
- 10 **[0060]** Kuna PAA tasemed plasmas muutuvad päeva jooksul, vaadeldi, et PAA:PAGN-i suhtarv, mis ületas konkreetsel ajal pärast manustamist 2,0 määra, ei oleks järgnevatel kordadel suurem kui 2,0. Selleks et hinnata, milline on optimaalne aeg PAA:PAGN-i suhtarvu mõõtmiseks (st aeg, mil saab suurima tõenäosuse tuvastada õigesti ravialuse, kelle PAA:PAGN-i suhtarv on mingil hetkel raviperioodi ajal võrdne või suurem kui 2,0),
- 15 arvutati suhtarvud 0 (enne ravimi manustamist) ja 2., 4., 6., 8., 10. ja 12. tunnil pärast ravimi manustamist ja modelleeriti üldistatud hinnanguvõrrandite meetodil. Hinnati ajahetkede vahelised tundlikkuse paariserinevused vähima olulise meetodil ja arvutati usaldusvahemikud.
- 20 **[0061]** Joonisel fig 3 on kujutatud tõenäosused suhtarvuprofiili, mis on mingil hetkel 2,0 või sellest suurem, õigeks tuvastamiseks. Välja arvatud ajahetked 2. tund ja 10. tund, olid ajahetked 0., 4., 6., 8. ja 12. tund pärast ravimi manustamist võrdselt efektiivsed, et
- 25 tuvastada ravialune, kelle PAA:PAGN-i suhtarv on mingil hetkel manustamisperioodi vältel 2,0 või sellest suurem. Tundlikkusvahemik oli 75–90%. Ajahetkel $t = 10$ tundi võetud vereproove oli liiga vähe, et analüüsida ajahetkede vahelisi erinevusi. Vaadeldi prognoositud väärtuste erinevusi. Näiteks oli ajahetkel $t = 2$ tundi pärast ravimi manustamist võetud vereproovist märkimisväärselt väiksem tõenäosus tuvastada ravialune, kelle PAA:PAGN-i suhtarv on 2,0 või sellest suurem, kui ajahetkel $t = 0$ võetud
- 30 vereproovide alusel ($p = 0,036$), 4 ($p = 0,032$) või 6 tundi ($p = 0,017$) pärast ravimi manustamist võetud vereproovide alusel (p -väärtused on ajahetke $t = 2$ tundi tõenäosuse võrdlused muude ajahetkedega). Samuti oli ajahetkel $t = 12$ tundi pärast ravimi manustamist võetud proovist suurim tõenäosus (87%) tuvastada ravialune, kelle suhtarv on 2,0 või sellest suurem. Kuid kliiniliselt praktilistel kaalutlustel olid prognoositava

väärtuse erinevused eri ajahetkedel tühised võrreldes PAA väärtuste suure muutlikkusega, mistõttu saab PAA:PAGN-i suhtarvu määramiseks kasutada suvalisel ajahetkel võetud vereproove.

5 **[0062]** PAA:PAGN-i suhtarvude kõikumist uuriti täpsemalt, jagades ravialuste populatsioonid kohortidesse maksimaalse PAA:PAGN-i suhtarvu järgi, mis tuvastati raviperioodil 24-tunnise farmakokineetiliste proovide võtmise ajal. Kohordid jagati omakorda järgmiselt: „väike“ (maksimaalne suhtarv $\leq 2,0$), „keskmine“ (maksimaalne suhtarv: 2,01...2,50) ja „suur“ (maksimaalne suhtarv $> 2,50$). Iga kohorti jälgiti kogu raviperioodi vältel ajahetkedel $t = 0$ tundi (enne ravimi manustamist), 4, 6 ja 8 tundi pärast ravimi manustamist ja PAA:PAGN-i suhtarvude jaotus kohordis igal ajahetkel liideti kokku karp-vurrud-diagrammi (ingl *box-and-whisker plot*) abil. Analüüsiti farmakokineetilise proovi võtmise hetke suhtes spetsiifilist populatsiooni tervikuna (analüüsipopulatsioon B) ja eri haiguste alapopulatsioone eraldi.

15

[0063] Joonisel fig 4 on kujutatud kõikide ravialuste suhtarvude progresseerumist. Diagrammi iga paneel, mis jagab graafilise ruumi kolmandikuks, tähistab ühte kohorti. Kohorti „suur“ kuuluvatel ravialustel oli suur suhtarv kogu päeva jooksul, mitte ainult konkreetsetel ajahetkedel. Seega oli sellesse kohorti kuuluvate ravialuste ($n = 73$ ravialune/raviperiood) suhtarv alguses suur (keskmine suhtarv $> 2,5$) ja püsis suurena esimese 12 tunni jooksul. See on kooskõlas joonisel fig 3 kujutatud leidudega, millest nähtub suhtarvude tundlikkuse järjepidevus.

20

[0064] PAA tasemete ja PAA:PAGN-i suhtarvude vahelist suhet analüüsiti täpsemalt, jagades suhtarvud kategooriatesse: „väike“ (maksimaalne suhtarv $\leq 2,0$), „keskmine“ (maksimaalne suhtarv: 2,01...2,50) ja „suur“ (maksimaalne suhtarv $> 2,50$). Erinevalt eelmisest analüüsist ei seostatud selles analüüsis ravialust/manustamisperioodi konkreetsete kohortidega (st kõik proovid ja ajahetked kombineeriti seoses ravialuse või manustamisperioodiga).

25

30

[0065] Joonisel fig 5A on kujutatud karp-ja-vurrud-diagramm PAA tasemete alusel, mis on rühmitatud eespool nimetatud PAA:PAGN-i suhtarvu kategooriate järgi, kõigi ravialuste kohta ning joonisel fig 5B on kujutatud sedasama ainult uureatsükli häirega ja

hepaatilise entsefalopaatiaga ravialuste kohta. Mõlema analüüsi tulemused olid väga sarnased. Järgides statistiliselt olulise üldise Kruskal-Wallise testi ($p < 0,0001$), võrreldi PAA tasemeid paarikaupa, kasutades Wilcoxon-Manni-Whitney't koos Bonferroni alfaktorrektsiooniga (0,0167). Mõlema analüüsi puhul täheldati üle 2,5 oleva suhtarvu

5 puhul märkimisväärselt suuremaid PAA tasemeid ($p < 0,001$) võrreldes suhtarvuvahemikuga 2,0...2,5 või suhtarvuga alla 2,0. Samuti seostati suhtarve vahemikus 2,0...2,5 märkimisväärselt suuremate PAA tasemetega võrreldes suhtarvudega, alla 2,0 ($p < 0,001$).

10 **2. näide: PAA:PAGN-i suhtarvu analüüs kui juhend ureatsükli häirega patsiendi annuse kohandamiseks ja jälgimiseks**

[0066] Patsient 1 oli 15aastane osalise OTC-ga naissoost isik, kes sai ureatsükli häire püsiravina HPN-100-d annusena 9 ml/päevas. Patsiendi ammoniaagitaset oli kontrollitud

15 viimase korralise visiidi ajal ligikaudu 6 kuud tagasi, kui ta kaebas peavalu ja isupuuduse üle 3 viimase päeva jooksul. Ammoniaagi ja metaboliidi tasemeid analüüsiti järgmise hommiku paastuverest ja tulemused olid järgmised: ammoniaak 55 $\mu\text{mol/l}$, PAA ja PAGN alla kvantifitseerimistaseme. Arst kahtlustas, et patsient ei võta ravimit ja võttis kordusproovid keskpäeval, mitu tundi pärast lõunat ja tulemused olid järgmised: 117

20 $\mu\text{mol/l}$; PAA 55 $\mu\text{g/l}$, PAGN 121 $\mu\text{g/l}$ ja PAA:PAGN-i suhtarv ligikaudu 0,5. Patsient kinnitas, et oli ravimit korralikult võtnud. PAA ja PAGN-i suhtarvu 0,5 ja ammoniaagitaseme 117 alusel otsustas arst suurendada HPN-100 annust 12 ml-ni päevas. Päras nädalaajast ravi HPN-100 uue annusega kadusid kõik sümptomid ja hommikuse paastuvere laborianalüüsid näitasid järgmist: ammoniaak 9 $\mu\text{mol/l}$; PAA 12,9 $\mu\text{g/l}$, PAGN

25 9 $\mu\text{g/l}$ ja PAA:PAGN-i suhtarv 1,3. Keskpäeval tehtud analüüsid näitasid järgmist: ammoniaak 35 $\mu\text{mol/l}$, PAA 165 $\mu\text{g/l}$, PAGN 130 $\mu\text{g/l}$ ja PAA:PAGN-i suhtarv $\sim 1,2$. Patsient loeti kontrollituks ja annuseks jäi 12 ml/päevas.

30 **3. näide: PAA:PAGN-i suhtarvu analüüs kui juhend ureatsükli häirega patsiendi annuse kohandamiseks**

[0067] Patsient 2 oli 1aastane poiss OTC-ga, kes sai 600 mg/kg NaPBA-d päevas. Patsiendil oli isupuudus ja unisus. Laborianalüüsid näitasid ammoniaagitaset $< 9 \mu\text{mol/l}$,

PAA taset 530 µg/l, PAGN taset 178 µg/l ja PAA:PAGN-i suhtarvu > 2,5, mis viitasid sellele, et NaPBA annus oli suurem kui patsient suutis tõhusalt muundada PAGN-ks. Raviarst otsustas NaPBA annust vähendada 450 mg/kg-ni päevas. Pärast nädalast ravi uue annusega teatas patsiendi ema, et patsient sööb korralikult ega ole enam unine.

5 Laborianalüüsid näitasid järgmist: ammoniaak 20 µmol/l, PAA 280 µg/l ja PAGN 150 µg/l.

4. näide: PAA:PAGN-i suhtarvu analüüs kui juhend ureatsükli häirega suure PAA taseme tähtsuse hindamiseks

10

[0068] Patsient 3 on 25-aastane OTC-ga naine, keda ravitakse HPN-100-ga. Arst pidi mitu korda HPN-100 annust suurendama, et saavutada normaaltasemel kliinilise ja vere ammooniumitase. Viimase kuu aja jooksul raviti patsiendi 3 ureatsükli häiret annusega 18 ml/päevas. Järgmisel visiidil ei olnud patsiendil kaebusi ja analüüside tulemused olid

15 järgmised: ammoniaak 22 µmol/l, PAA 409 µg/l, PAGN 259 µg/l ja PAA:PAGN-i suhtarv 1,5. Ehkki patsiendi PAA tase oli suhteliselt kõrge, näitas PAA:PAGN-i suhtarv, et tema ravi on adekvaatne ja HPN-100 suur annus väljus patsiendi organismist ainevahetuse kaudu. Arst otsustas jätkata ravi plaani kohaselt.

5. näide: PAA:PAGN-i suhtarvu analüüs kui juhend spinaalse lihastroofiaga ja kaasuva maksahaigusega patsiendi annuse kohandamiseks

[0069] Patsient 4 oli 2-aastane tüdruk, kelle II tüüpi spinaalset lihastroofiat raviti NaPBA vedela ravimvormiga. Patsiendil oli ka krooniline C-hepatiidi viirusinfektsioon, mille ta

25 sai pärast sündi nakatunud emalt. Patsiendi transaminaaside tase on sünnist saati mõõdukalt suurenenud, esinenud on kollatõveepisoode ning hiljutine maksabiopsia kinnitas kroonilise hepatiidi ja tsirroosi diagnoosi. Patsient sai 4 g NaPBA-d päevas ja raviarst tahtis annust suurendada, kuna patsient kasvas, kuid muretses maksapuudulikkuse mõju pärast ravimi metabolismile. Arst laskis määrata PAA ja PAGN tasemed ning

30 tulemused olid järgmised: PAA 110 µg/l, PAGN 85 µg/l, PAA:PAGN-i suhtarv 1,2. Arst otsustas suurendada NaPBA annust 6 g-ni päevas ja kordas metaboliitide taseme mõõtmist plasmas pärast seda, kui uus ravirežiim oli kestnud nädal aega. Tulemused olid järgmised: PAA 155 µg/l, PAGN 110 µg/l, and PAA:PAGN-i suhtarv 1,4. Arst otsustas jätta NaPBA

annuseks 6 g päevas, kuna patsiendi maks tundub olevat võimeline metaboliseerima 6 g NaPBA-d.

6. näide: PAA:PAGN-i suhtarvu analüüs kui juhend Huntingtoni tõve ja kaasuva maksahaigusega patsiendi annuse kohandamiseks

5

[0070] Patsient 5 oli 56-aastane mees, kel oli diagnoositud paar aastat tagasi Huntingtoni tõbi. Samuti oli tema anamneesis alkoholi kuritarvitamine ja eelmisel aastal diagnoositi tal alkoholne tsirroos. Tema naine oli pannud ta kirja kliinilistele uuringutele, mille käigus manustati ravimit, mis toimetab PBA kohale aeglaselt, võimaldades manustada ravimit kord päevas. Uuringu käigus oli võimalik suurendada annust pärast 2nädalast ravi, kui ravim on kliiniliselt ohutu. Ehkki protokollil alusel ei jäetud välja maksapuudulikkusega patsiente, oli uurija mures PBA metabolismi pärast ja võimaliku PAA kuhjumise pärast suuremate annuste puhul patsiendi maksapuudulikkuse tõttu. Uurija määras patsiendi väikese annuse rühma ning mõõtis plasmas sisalduva PBA, PAA ja PAGN-i pärast 6nädalast ravi uuritava ravimiga. Patsient teatas oma Huntingtoni tõve sümptomite paranemisest ilma konkreetsete kaebusteta. Pärast kuuenädalast ravi oli metaboliitide tasemed plasmas järgmised: PBA 45 µg/l; PAA 159 µg/l ja PAGN 134 µg/l. Ravimi annust suurendati 50%. Pärast 4päevast ravi uue annusega hakkas patsient kurtma lühiajaliste unisuseepisoodide üle. Uurija tegi vereproovi ja täheldas järgmist: PBA 44 µg/l; PAA 550 µg/l, PAGN 180 µg/l ning PAA:PAGN-i suhtarv > 3. PAA:PAGN-i suhtarv üle 2,5 näitas, et patsiendi maks ei suutnud metaboliseerida suuremat ravimiannust ja uurija otsustas seetõttu uuritava ravimi annust vähendada ning mitte enam suurendada.

10

15

20

25

7. näide: PAA:PAGN-i suhtarvu analüüs kui juhend vahtrasiirupkusesuse-tõvega (MSUD) patsiendi annuse kohandamiseks

30

[0071] Patsient 6 oli 4aastane tüdruk, kelle MSUD-d raviti HPN-100-ga. Patsient sai 6 ml ravimit HPN-100 üks kord päevas ja raviarst tahtis annust suurendada, kuna patsient kasvas. Keskpäeval võetud proovi PAA ja PAGN näidud pärast ravimi annustamist olid järgmised: PAA 550 µg/l, PAGN 180 µg/l ja PAA:PAGN-i suhtarv > 2,5. Raviarst uskus, et HPN-100 väiksem annus ei ole patsiendi jaoks nii tõhus ja otsustas muuta manustamisrežiimi kahele 3 ml annusele päevas ühe 6 ml päevaannuse asemel, võttes

aluseks suure PAA:PAGN-i suhtarvu. Analüüse korrati pärast nädal aega kestnud uut BID režiimi, tulemused olid järgmised: PAA 350 µg, PAGN 190 µg, and PAA:PAGN-i suhtarv 1,8. Suhtarvu 1,8 alusel otsustas arst jätta annuseks 3 ml BID, kuna ta saab tõhusalt kasutada kogu annust 6 ml päevas eraldi annustena, kuid mitte boolussüstina.

5

8. näide: PAA:PAGN-i suhtarvu analüüs kui juhend hepaatilise entsefalopaatia ja maksapuudulikkusega patsiendi jälgimiseks

[0072] Patsient 7 oli 55aastane kaukaasia päritolu mees, kel oli diagnoositud 3 aastat tagasi alkohoolne maksatsirroos. Tema transaminaaside tase oli kergelt tõusnud ja ta oli hiljuti kogenud kerget hepaatilise entsefalopaatia episoodi. 2. taseme hepaatilise entsefalopaatia episoodi ajal hospitaliseerimisel tehtud viimase hinnangu põhjal oli patsiendi ammoniaagitase 85 µmol/l, ALT 55 U/l ja AST 47 U/l ja arvutatud MELD-skoor oli 11. Arst otsustas alustada patsiendiga ammoniaaki vähendavat ravi ja ravis teda kahe 6 ml HPN-100 annusega päevas. Patsient tuli kolme kuu pärast kordusvisiidile ja selle aja jooksul polnud tal hepaatilise entsefalopaatia episoodide esinenud. Laborianalüüsid näitasid järgmist: ammoniaak 30 µmol/l, PAA tase plasmas 285 µg/ml, PAGN tase 120 µg/l, ALT 66 U/l, AST 50 U/l ja arvutatud MELD-skoor 13. Arst kahtlustas, et patsiendi maksafunktsiooni halveneb ja muretses võimaliku PAA akumulatsioonide pärast. Ta arvutas välja PAA ja PAGN-i suhtarvu, mis oli 2,4 ja tegi kindlaks, et patsient ei ole kogenud ebatavalisi sümptomeid, nagu pearinglus, peavalu või iiveldus. Arvestades patsiendi ammoniaaginäitu, konkreetsete kõrvaltoimete puudumist ja kliinilist remissiooni, otsustas arst annust mitte muuta ning teha kahe nädala pärast kordusanalüüsid. Samuti hoiatas arst patsienti, et see võtaks temaga kohe ühendust, kui mõni nimetatud kõrvaltoimetest peaks ilmnema. Kahe nädala pärast olid patsiendi proovide tulemused suurel määral samad, PAA:PAGN-i suhtarv oli 2,3 ja patsient ei kurtnud ebatavaliste sümptomite üle. Võttes aluseks PAA:PAGN-i suhtarvu, mis oli väiksem kui 2,5, otsustas arst jätkata HPN-100 kahe 6 ml annusega päevas kuni järgmise korralise visiidini.

30

9. näide: PAA:PAGN-i suhtarvu analüüs kui juhend Parkinsoni tõvega patsiendi ravi jälgimiseks

[0073] Parkinsoni tõvega patsiendil alustati HPN-100 ravi 4 ml annusega kaks korda päevas, et saavutada soovitud PAA tase vereringes, mis eelduste kohaselt tooks kliinilist kasu. Pärast ühenädalast ravi oli PAA tase patsiendi veres 50 µg/ml, mis oli väiksem kui sihtvahemik ja PAA:PAGN-i suhtarv oli 0,9. Arst otsustas, et HPN-100 annust võib ohutult suurendada ja suurendas seda 50% – 6 ml-ni kaks korda päevas. Nädala aega hiljem oli patsiendi PAA tase 75 µg/ml ja PAA:PAGN-i suhtarv 1,4. Kuna 75 µg/ml jäi ikka alla terapeutilise PAA taseme ja PAA:PAGN-i suhtarv 1,4 näitas, et PAA muundumine PAGN-ks ei ole küllastunud, suurendati patsiendi annust jällegi 50% – 9 ml-ni kaks korda päevas. Nädal aega hiljem oli patsiendi PAA tase 159 µg/ml ja PAA:PAGN-i suhtarv 2,6. Kuna PAA tase oli nüüd terapeutilise taseme lähedal, kuid PAA:PAGN-i suhtarv näitas, et PAA muundumine PAGN-ks lähenes küllastumisele, vähendati HPN-100 annust 8 ml-ni kaks korda päevas, misjärel tuvastati PAA tase patsiendi vereringes olevat sihtvahemiku lähedal ja PAA:PAGN-i suhtarv oli 2. Patsiendi annust rohkem ei kohandatud ja tema jälgimist jätkati.

VIITED

20 [0074]

1. Brahe *Eur J Hum Genet* 13:256 (2005)
2. Bruneti-Pieri *Human Molec Genet* 20:631 (2011)
3. Brusilow *Science* 207:659 (1980)
4. Brusilow *Pediatr Res* 29:147 (1991)
- 25 5. Brusilow *Metabolism* 42:1336 (1993)
6. Chung *Clin Cancer Res* 6:1452 (2000)
7. Cudkowicz *ALS* 10:99 (2009)
8. Hines *Pediatr Blood Cancer* 50:357 (2008)
9. Hogarth *Mov Disord* 22:1962 (2007)
- 30 10. Lee *Mol Genet Metab* 100:221 (2010)
11. Lichter *Mol Genet Metab* 103:323 (2011)
12. McGuire *Hepatology* 51:2077 (2010)
13. Mercuri *Neuromuscul Disord* 14:130 (2004)

14. Mokhtarani *Mol Genet Metab* 105:342 (2012)
15. Moldave *J Biol Chem* 229:463 (1957)
16. Monteleone *Mol Genet Metab* 105:343 (2012)
17. Ong *Am J Med* 114:188 (2003)
- 5 18. Perrine *Pediatr Ann* 37:339 (2008)
19. Ryu *J Neurochem* 93:1087 (2005)
20. Thiebault *Cancer Res* 54:1690 (1994)
21. Thiebault *Cancer* 75:2932 (1995)

Patendiõudlus**1. Glütserüül-tri-[4-fenüülbutüraat] (HPN-100) kasutamiseks:**

- 5 A) meetodis ravialusel lämmastikupeetusega seotud tervisehäirete ravimiseks, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad ureatsükli häired (UCD), hepaatiline entsefalopaatia (HE) ja lõppstaadiumi neeruhaigus (ESRD), meetod sisaldab järgmist:
- a) manustatakse esimene annus glütserüül-tri-[4-fenüülbutüraati] (HPN-100),
- b) mõõdetakse fenüüläädikhappe (PAA) ja fenüülasetüülglutamiini (PAGN) taset plasmas,
- 10 c) arvutatakse plasma PAA:PAGN-i suhtarv,
- d) määratakse kindlaks, kas glütserüül-tri-[4-fenüülbutüraadi] (HPN-100) annust tuleb kohandada, võttes aluseks selle, kas PAA:PAGN-i suhtarvu on sihtvahemikus 1...2,5, kusjuures kui PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui sihtvahemik, tuleb annust suurendada ja kui PAA:PAGN-i suhtarv on
- 15 sihtvahemikust suurem, tuleb annust vähendada, ning
- e) manustatakse teine annus glütserüül-tri-[4-fenüülbutüraati] (HPN-100), võttes aluseks punktis d kirjeldatud määratluse; või
- B) meetodis lämmastikupeetusega seotud tervisehäirete ravimiseks, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad ureatsükli häired (UCD), hepaatiline entsefalopaatia
- 20 (HE) ja lõppstaadiumi neeruhaigus (ESRD), ravialusel, kellele on juba manustatud esimene glütserüül-tri-[4-fenüülbutüraadi] (HPN-100) annus, meetod sisaldab järgmist:
- a) mõõdetakse PAA ja PAGN-i taset plasmas,
- b) arvutatakse plasma PAA:PAGN-i suhtarv,
- 25 c) määratakse kindlaks, kas esimest glütserüül-tri-[4-fenüülbutüraadi] (HPN-100) annust tuleb kohandada, võttes aluseks selle, kas PAA:PAGN-i suhtarvu on sihtvahemikus 1...2,5, kusjuures kui PAA:PAGN-i suhtarv on väiksem kui sihtvahemik, tuleb annust suurendada ja kui PAA:PAGN-i suhtarv on sihtvahemikust suurem, tuleb annust vähendada, ja
- 30 d) manustatakse teine annus glütserüül-tri-[4-fenüülbutüraati] (HPN-100), võttes aluseks punktis c kirjeldatud määratluse; või

- 2.** Glütseriül-tri-[4-fenüülbutüraat] (HPN-100) kasutamiseks nõudluspunkti 1 kohaselt, kusjuures sihtvahemik on 1 kuni 2.
- 3.** Glütseriül-tri-[4-fenüülbutüraat] (HPN-100) kasutamiseks nõudluspunkti 1 kohaselt, kusjuures PAA ja PAGN tasemeid mõõdetakse 48 tundi kuni 1 nädal pärast glütseriül-tri-[4-fenüülbutüraadi] (HPN-100) esimese annuse manustamist.

FIG 1

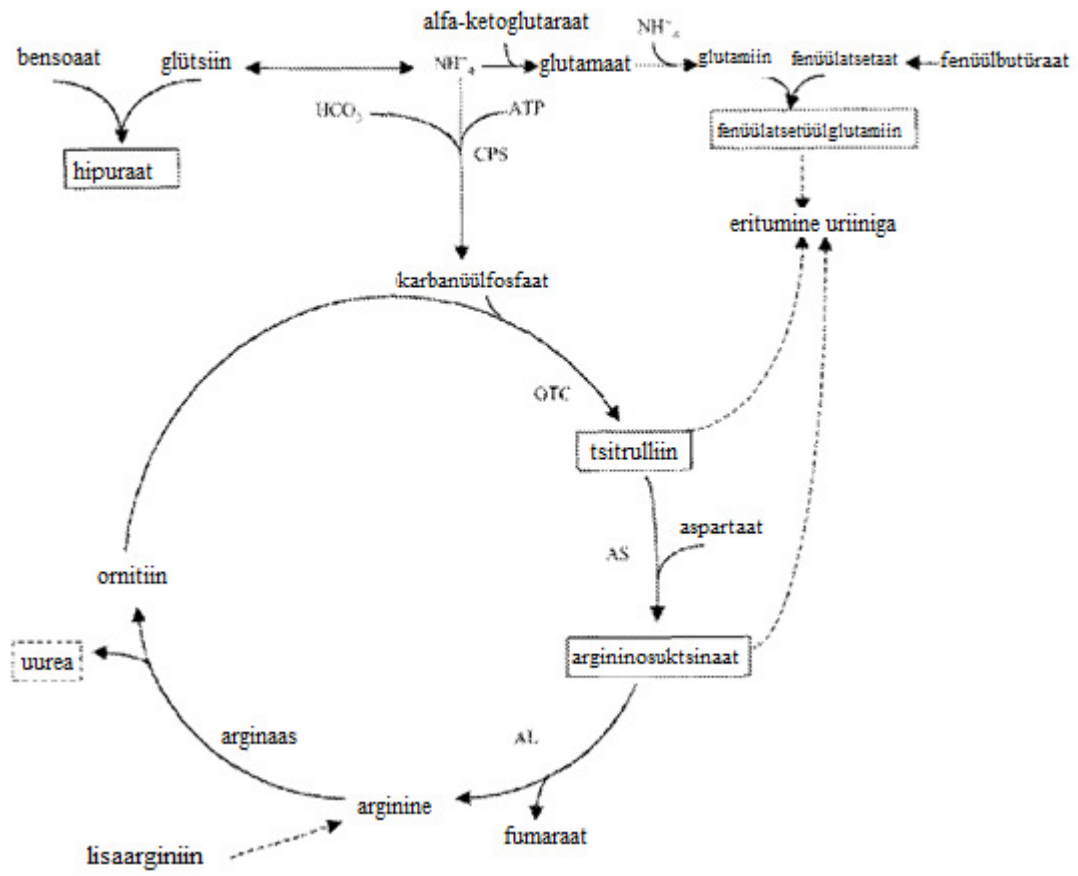
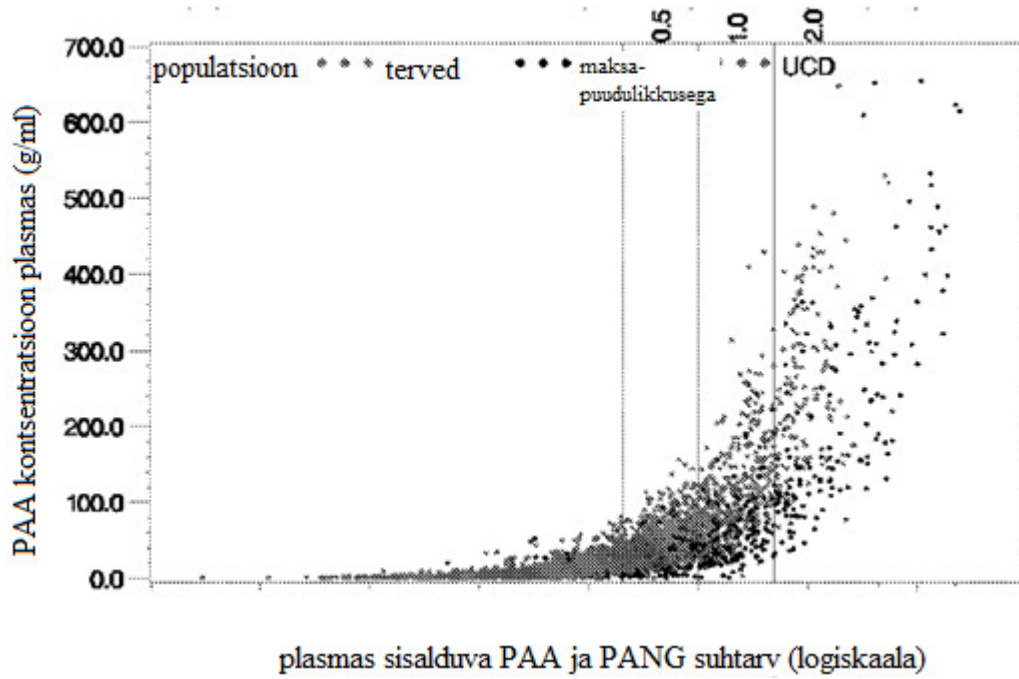


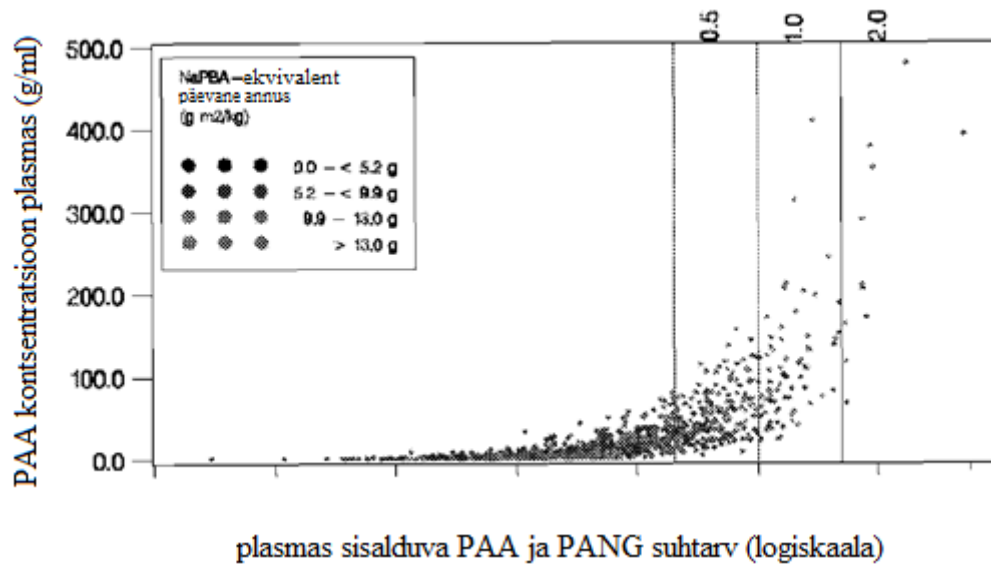
FIG 2A



5

10

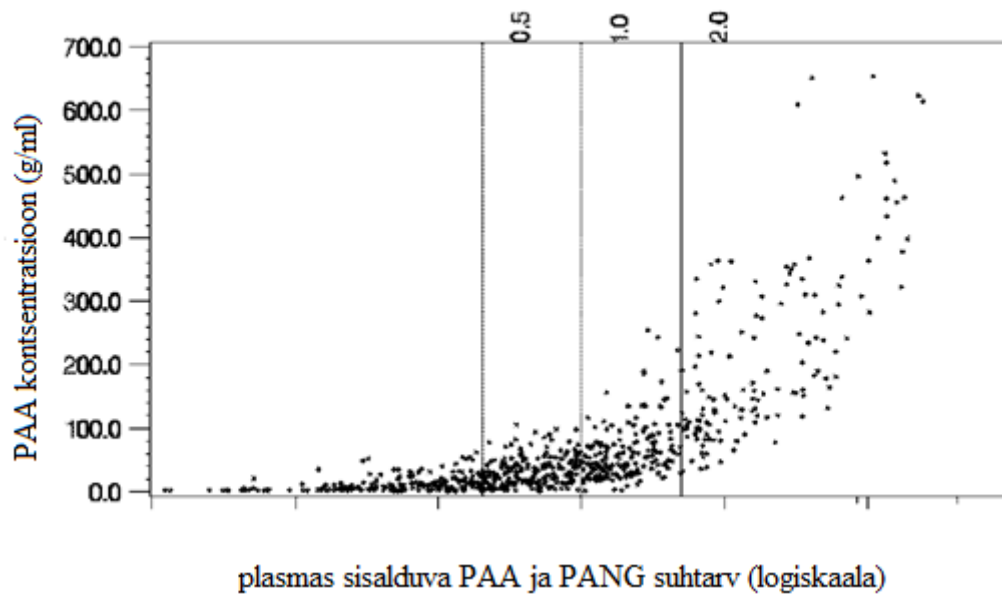
FIG 2B



5

10

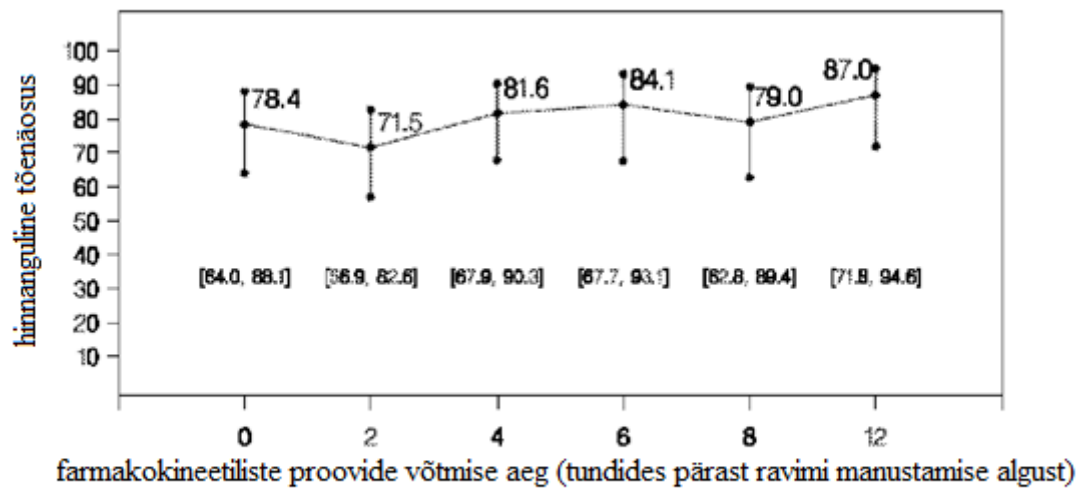
FIG 2C



5

10

FIG 3



t=2 h märgatavalt vähem kui t=0(p=0.038), t=4(p=0.032), and t=8(p=0.017)

Muud statistiliselt olulised erinevused ajahetkede vahel puudusid. Ajahetk = 10 on välja jäetud proovide vähesuse tõttu

FIG 4

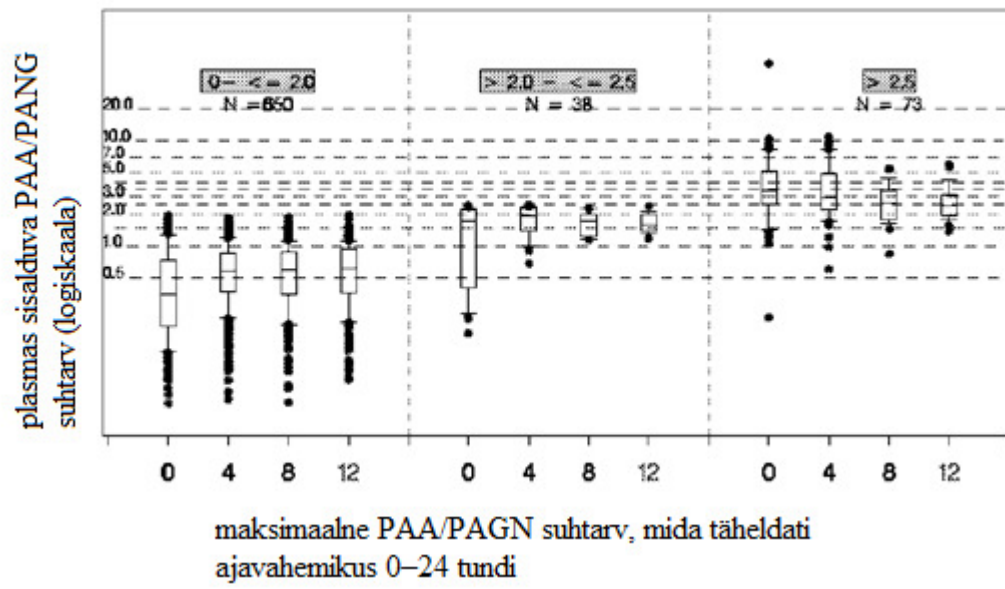


FIG 5A

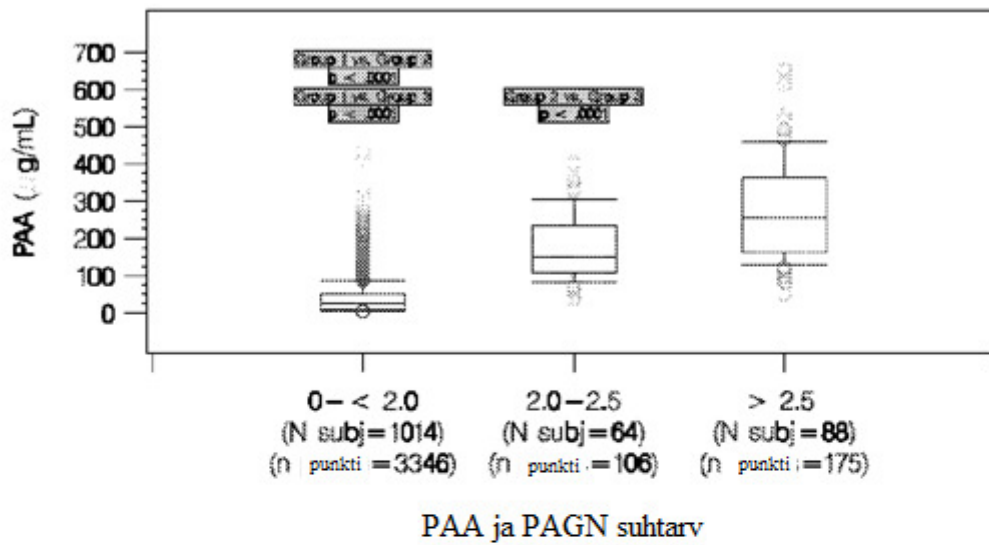


FIG 5B

