

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 999**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/235** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

**G01N 33/68** (2006.01)

**G01N 33/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2014 PCT/US2014/060543**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15057747**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2014 E 14854074 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2986325**

54 Título: **Métodos de tratamiento de trastornos del ciclo de la urea**

30 Prioridad:

**14.10.2013 US 201361890827 P**  
**29.08.2014 US 201462044168 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.03.2020**

73 Titular/es:

**IMMEDICA PHARMA AB (100.0%)**  
**Norrullsgatan 15**  
**113 29 Stockholm, SE**

72 Inventor/es:

**MOKHTARANI, MASOUD y**  
**SCHARSCHMIDT, BRUCE**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 746 999 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

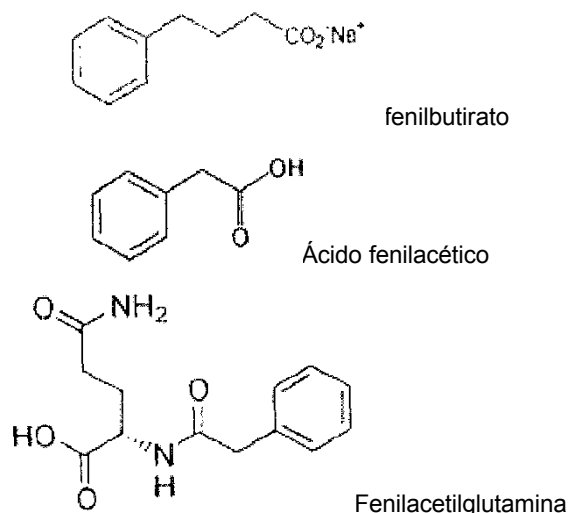
Métodos de tratamiento de trastornos del ciclo de la urea

## Antecedentes

5 Los trastornos del ciclo de la urea (UCDs) son trastornos por retención de nitrógeno asociados con niveles elevados de amoníaco. Los UCDs incluyen varias deficiencias hereditarias de enzimas o transportadores necesarios para la síntesis de la urea a partir de amoníaco, incluidas las enzimas involucradas en el ciclo de la urea. El ciclo de la urea se muestra en la Figura 1, que también ilustra cómo ciertos fármacos que eliminan el amoníaco actúan para ayudar a eliminar un amoníaco excesivo. Con referencia a la Figura 1, el *N*-acetilglutamato obtenido a partir de *N*-acetil glutamina sintetasa (NAGS), se une a la carbamilfosfato sintetasa (CPS), lo que activa la CPS y da como resultado la conversión de amoníaco y bicarbonato en carbamilfosfato. A su vez, el carbamilfosfato reacciona con la ornitina para producir citrulina en una reacción mediada por la ornitina transcarbamilasa (OTC). Una segunda molécula de nitrógeno residual se incorpora al ciclo de la urea en la siguiente reacción, mediada por la arginosuccinato sintetasa (ASS), en donde la citrulina se condensa con ácido aspártico para formar ácido argininosuccínico. El ácido argininosuccínico se escinde con la argininosuccínico liasa (ASL) para producir arginina y fumarato. En la reacción final del ciclo de la urea, la arginasa (ARG) escinde la arginina para producir ornitina y urea. De los dos átomos de nitrógeno incorporados en la urea, uno procede del amoníaco libre ( $\text{NH}_4^+$ ) y el otro del aspartato. Los individuos con UCDs que nacen sin una capacidad sintética de urea residual significativa, generalmente los presentan en los primeros días de vida (presentación neonatal). Los individuos con función residual, generalmente los presentan más tarde en la infancia o incluso en la edad adulta, y los síntomas pueden precipitarse por un aumento de las proteínas de la dieta o el estrés fisiológico (por ejemplo, enfermedad intercurrente).

Los sujetos con UCDs que no están adecuadamente controlados con una restricción en la dieta de proteínas y/o suplementos dietéticos, a menudo se tratan con agentes eliminadores de nitrógeno que proporcionan una ruta alternativa a la urea para la excreción del nitrógeno residual (Brusilow 1980; Brusilow 1991). Estos agentes de eliminación de nitrógeno incluyen fenilbutirato de sodio (NaPBA, aprobado en los Estados Unidos como BUPHENYL® y en Europa como AMMONAPS®) y tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo (HPN-100, GT4P, glicerol PBA, aprobado en los Estados Unidos como RAVICTI®; véase el documento de patente de EE.UU. n° 5.968.979). NaPBA es un profármaco de ácido fenilacético (PAA), mientras que HPN-100 es un profármaco de PBA y un pre-profármaco de PAA.

HPN-100 y NaPBA comparten el mismo mecanismo de acción general: el PBA se convierte en PAA mediante beta oxidación, y el PAA se conjuga enzimáticamente con glutamina para formar fenilacetilglutamina (PAGN), que se excreta en orina. Las estructuras de PBA, PAA y PAGN se exponen a continuación.



35 El beneficio clínico de NaPBA y HPN-100 con respecto a los trastornos por retención de nitrógeno proviene de la capacidad de PAGN para reemplazar con eficacia a la urea como vehículo para la excreción del nitrógeno residual y/o para reducir la necesidad de una síntesis de urea (Brusilow 1991; Brusilow 1993). Debido a que cada glutamina contiene dos moléculas de nitrógeno, el propio organismo se deshace de dos átomos de nitrógeno residuales por cada molécula de PAGN excretada en la orina. Por lo tanto, se eliminan dos equivalentes de nitrógeno por cada mol de PAA convertido a PAGN. La PAGN representa el metabolito terminal predominante, y uno que está relacionado estequiométricamente con la eliminación de nitrógeno residual, una medida de la eficacia en el caso de estados de retención de nitrógeno. La diferencia entre HPN-100 y NaPBA con respecto al metabolismo, es que HPN-100 es un triglicérido y requiere una digestión, presumiblemente mediante lipasas pancreáticas, para liberar PBA (McGuire 2010). Enns et al. (New England Journal of Medicine, vol. 356, n° 22, 31 de mayo de 2007, páginas 2282-2292) describen los "resultados de un estudio abierto, no controlado, durante 25 años de una terapia con fenilacetato de sodio y benzoato de sodio (Ammonul, Ucyclyd Pharma) en 299 pacientes con trastornos del ciclo de la urea en los que había 1181

episodios de hiperamonemia aguda". Monteleone et al. (Journal of Clinical Pharmacology, vol. 53, nº 7, 15 de junio de 2013, páginas 699-710) describe que "el fenilbutirato de sodio y el fenilbutirato de glicerilo median en la excreción de nitrógeno residual en forma de PAGN en orina (uPAGN) en pacientes con trastornos del ciclo de la urea (UCDs)". El documento WO 2013/048558 A2 proporciona "métodos para evaluar una exposición diaria al amoníaco basándose en una sola medición del nivel de amoníaco en sangre en ayunas, así como métodos que utilizan esa técnica para ajustar la dosificación de un fármaco eliminador de nitrógeno, determinar si se administra un fármaco eliminador de nitrógeno y tratar trastornos por retención de nitrógeno". El documento WO 2011/011781 A1 describe un "método para modular los niveles plasmáticos de aminoácidos de cadena ramificada y alfa-cetoácidos de cadena ramificada... en donde un compuesto eliminador de amoníaco o una sal del mismo... se administra a un individuo que lo requiere".

## 10 Compendio de la invención

La invención se refiere a un método para determinar una dosificación eficaz de tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo para tratar un trastorno del ciclo de la urea en un sujeto de 6 a 17 años de edad que lo requiere, que comprende: calcular un área de la superficie corporal (BSA) del sujeto; y comparar el BSA con un valor umbral predeterminado que es 1,3 m<sup>2</sup>, en donde la dosificación eficaz es una primera dosificación de 7,3 a 8,79 g/m<sup>2</sup>/día si el BSA es igual o superior al valor umbral predeterminado o una segunda dosificación de 9 a 9,9 g/m<sup>2</sup>/día si el BSA es inferior al valor umbral predeterminado. La invención también se refiere a tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo para usar en un método para tratar un trastorno del ciclo de la urea (UCD) en un sujeto de 6 a 17 años de edad que lo requiere, en donde el método incluye las etapas de: calcular un área de superficie corporal (BSA) del sujeto, comparar el BSA con un valor umbral predeterminado que es 1,3 m<sup>2</sup> y administrar una primera dosificación de 7,3 a 8,79 g/m<sup>2</sup>/día de tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo si el BSA es igual o superior al valor umbral predeterminado o una segunda dosificación de 9 a 9,9 g/m<sup>2</sup>/día de tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo si el BSA es inferior al valor umbral predeterminado.

Los aspectos preferidos de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

### Breve descripción de los dibujos

Figura 1: El ciclo de la urea y cómo ciertos fármacos que eliminan el nitrógeno pueden ayudar a eliminar un amoníaco excesivo.

Figura 2: Resumen de la información sobre la dosificación en estudios de UCDs con HPN-100, cambio a HPN-100-012 (12), ampliación de seguridad HPN-100-012 (12se), UP1204-003 (3), cambio a HPN-100-005 (5), ampliación de seguridad HPN-100-005 (5se), HPN-100-006 (6) y HPN-100-007 (7, 7ped tienen entre 6 y 17 años). La parte inferior y la parte superior de una caja representan los percentiles 25 y 75, respectivamente, de la distribución. Los extremos de los bigotes representan aproximadamente los percentiles 5 y 95. El punto negro es la dosis media.

Figura 3: Resumen de la información de la dosificación en poblaciones adultas (n = 65) y pediátricas (n = 49). Los paneles de la izquierda muestran la dosificación por grupo de edad, las cajas de la derecha muestran la dosificación normalizada mediante BSA. La parte inferior y la parte superior de una caja representan los percentiles 25 y 75, respectivamente, de la distribución. Los extremos de los bigotes representan aproximadamente los percentiles 5 y 95. El punto negro es la dosis media.

Figura 4: Resumen de la información de la dosificación en poblaciones adultas (n = 65) y pediátricas (n = 49) estratificadas mediante BSA <1,3 m<sup>2</sup> o BSA ≥ 1,3 m<sup>2</sup> entre los pacientes pediátricos y adultos, que representa el valor más bajo de BSA para la demarcación aproximada de la población adulta para los grupos de edad de 6-11 y 12-17. La parte inferior y la parte superior de una caja representan los percentiles 25 y 75, respectivamente, de la distribución. Los extremos de los bigotes representan aproximadamente los percentiles 5 y 95. El punto negro es la dosis media.

Figura 5: Régimen de dosificación de una muestra para el tratamiento con un profármaco de PAA.

Figura 6: Concentraciones de PAGN en orina (U-PAGN) basadas en (A) la dosis de un profármaco de PAA, (B) la edad o (C) el BSA. (A) Los percentiles se basan en la dosis del profármaco de PAA. El tono gris medio representa la dosis de profármaco de PAA < 6 mL/m<sup>2</sup>, el gris oscuro representa la dosis de profármaco de PAA de 6-10 mL/m<sup>2</sup>, y el gris claro representa la dosis de profármaco de PAA > 10 mL/m<sup>2</sup>. (B) Los percentiles se basan en la edad del sujeto. El gris medio representa los sujetos menores de 2 años, el gris oscuro representa los sujetos de 2 a 6 años y el gris claro representa los sujetos de 6 años de edad en adelante. (C) Percentiles de las concentraciones de U-PAGN basadas en el BSA. El gris claro representa BSA mayor de 1,3 m<sup>2</sup> y el gris oscuro representa un BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>.

Figura 7: Correlación de las concentraciones de U-PAGN y BSA. (A) Análisis de regresión que muestra una correlación negativa de las concentraciones de PAGN en orina con el BSA. (B) Gráficos de cajas que muestran BSA ≤ 1,3 m<sup>2</sup> (diagrama de cajas izquierdo) o BSA > 1,3 m<sup>2</sup> (diagrama de cajas derecho) en los pacientes. La parte inferior y la parte superior de una caja representan los percentiles 25 y 75, respectivamente, de la distribución. Los extremos de los bigotes representan aproximadamente los percentiles 5 y 95. El rombo blanco es la concentración media.

### Descripción detallada

La siguiente descripción de la invención está destinada simplemente a ilustrar diversas realizaciones de la invención, la cual se define en las reivindicaciones.

5 Los profármacos de PAA actualmente aprobados para el tratamiento de UCDs incluyen NaPBA (BUPHENYL®) y HPN-100 (RAVICTI®). NaPBA está aprobado para uso en el tratamiento crónico de UCDs neonatales y de inicio tardío que implican deficiencias de la carbamilfosfato sintetasa, ornitina transcarbamilasa o ácido argininosuccínico sintetasa en sujetos adultos y pediátricos. La dosificación actual recomendada de NaPBA es de 450-600 mg/kg/día para sujetos que pesen menos de 20 kg o 9,9-13,0 g/m<sup>2</sup>/día en sujetos más pesados. HPN-100 ha sido aprobado recientemente para uso en el tratamiento crónico de UCDs en sujetos adultos y pediátricos de dos años de edad o mayores. La dosificación actual recomendada de HPN-100 para sujetos que no han recibido previamente un fármaco a base de PBA, es de 5 a 12,4 g/m<sup>2</sup>/día (4,5 a 11,2 mL/m<sup>2</sup>/día), o 4,5 mL/m<sup>2</sup>/día para sujetos con alguna actividad enzimática residual que no están adecuadamente controlados con una restricción dietética. Para los sujetos en transición desde un tratamiento con NaPBA, la dosificación actual recomendada es la dosificación diaria de NaPBA (en g) multiplicada por 0,86.

15 Las dosificaciones recomendadas para HPN-100 se basan en datos procedentes de estudios clínicos múltiples. En el estudio de fase 1, UP 1204-0001, a 24 sujetos adultos varones sanos se les administró una dosis única de HPN-100 o NaPBA con una dosificación equivalente a 3 g/m<sup>2</sup> de PBA (McGuire 2010). En otro estudio de fase 1, UP 1204-0002, 32 adultos (8 sanos y 24 con cirrosis de grado A, B o C de Child-Pugh) recibieron HPN-100 BID con una dosificación de 100 mg/kg (McGuire 2010; Ghabril Digestive Disease Week). Estos estudios de fase 1 establecieron la seguridad de la administración de HPN-100 en dosificaciones equivalentes a la dosificación más alta de NaPBA aprobada de 20 g/día (Lee 2010).

25 En el estudio de fase 2, UP 1204-0003, diez pacientes adultos con UCDs cambiaron de tratamiento con NaPBA a un tratamiento con HPN-100 con una dosificación equivalente a su dosificación previa de NaPBA con respecto a la administración de PBA (Lee 2010). En otro estudio de fase 2, HPN-100-005, a 11 pacientes pediátricos con UCDs de seis años de edad en adelante se les cambió el tratamiento con NaPBA con una dosificación media de 322 mg/kg/d (intervalo: 198-476 mg/kg/d) a HPN-100 con una dosificación media equimolar de PBA de 313 mg/kg/d (intervalo: 192-449 mg/kg/d) (Lichter-Konecki 2011). Se encontró que HPN-100 era al menos equivalente a NaPBA en términos de control del amoniaco. En un tercer estudio de fase 2, HPN-100-012, se evaluó el efecto de HPN-100 en 15 pacientes pediátricos con UCDs menores de seis años que habían recibido previamente NaPBA (Smith 2013). Los pacientes recibieron una dosificación media diaria de NaPBA de 5,27 g, y se les administró HPN-100 con una dosificación que administraba la misma cantidad de PBA. En la ampliación de seguridad de HPN-100-012, se encontró que los valores medios del amoniaco estaban dentro de los límites normales. En general, esos estudios de fase 2 establecieron que HPN-100 era al menos igual a NaPBA para el control del amoniaco en dosificaciones equivalentes.

35 En el estudio de fase 3, HPN-100-006, los efectos de NaPBA y HPN-100 se compararon en 45 pacientes adultos con UCDs que habían recibido previamente NaPBA (Diaz 2013). Los sujetos recibieron una dosificación media de 7,8 g/m<sup>2</sup>/día (13,95 g/día) de NaPBA o una dosificación media equivalente de PBA de 7,55 g/m<sup>2</sup>/día (13,49 g/día) de HPN-100. Se encontró que HPN-100 no era inferior a NaPBA para el control del amoniaco. En los estudios de dosificación ampliados de fase 3, HPN-100-007 y ampliación de seguridad HPN-100-005, se evaluó el efecto de HPN-100 sobre los niveles de amoniaco en 51 sujetos adultos con UCDs y 9 sujetos pediátricos de 6 años de edad y mayores que no habían recibido previamente NaPBA. Los sujetos recibieron una dosificación media equivalente de PBA de 11,84 g/día de HPN-100 (Diaz 2013). Se confirmó que los niveles medios de amoniaco estaban dentro del límite normal.

45 Los datos procedentes de los cuatro estudios de "cambio" que comparaban la administración de HPN-100 y NaPBA (UP1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006 y HPN-100-012) se habían utilizado previamente para desarrollar un modelo farmacocinético (PK) de población que preveía la exposición a PAA como C<sub>max</sub> y AUC para HPN-100 en poblaciones de UCDs que estaban en el intervalo de 6 a 72 años (Monteleone 2013). En ese modelo, se observó que los sujetos con BSA más bajos, mostraban valores PK más bajos para el aclaramiento, el volumen y la conversión presistémica que los sujetos con valores de BSA más altos. Como se describe en este documento, los datos procedentes de esos mismos cuatro estudios se analizaron adicionalmente y se combinaron con datos procedentes de tres estudios adicionales (ampliación de seguridad HPN-100-005, HPN-100-0007 y ampliación de seguridad HPN-100-012) para desarrollar un modelo PK de población actualizado que se extiende a sujetos menores de 6 años. Ese modelo actualizado se ha utilizado para realizar simulaciones de la dosificación de modo que la exposición a PAA se puede evaluar en varios intervalos de edad. Estas simulaciones de la dosificación se pueden utilizar para desarrollar estrategias de dosificación más precisas, incluyendo estrategias de dosificación mejoradas para sujetos pediátricos.

55 Cuando los sujetos se desglosaron por edades, los niveles de dosificación normalizados para BSA para los diferentes subgrupos de sujetos pediátricos, variaban significativamente. Se encontró que los sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad recibían una dosificación normalizada más alta de PBA que los sujetos adultos, a pesar de recibir una dosificación real más baja, y los sujetos pediátricos de 6 a 11 años recibían una dosificación normalizada más alta que otros sujetos pediátricos y adultos. Cuando los sujetos se desglosaban por el BSA, aquellos por debajo de un valor de corte de 1,3 m<sup>2</sup> se encontró que recibían una dosificación normalizada más alta de PBA que los sujetos con un valor de corte igual o superior. Los datos sugieren que los niños de 12 a 18 años recibían una dosificación normalizada más

similar a los adultos (mediana de 7,32 g/m<sup>2</sup>/día frente a 7,13 g/m<sup>2</sup>/día) que a los niños más pequeños de 6 a 11 años (mediana de 7,32 g/m<sup>2</sup>/día frente a 8,98 g/m<sup>2</sup>/día). Se observó que el BSA es un diferenciador mejor para definir la conversión presistemática de HPN-100 o NaPBA a fármacos que eliminan el nitrógeno, que simplemente clasificar a los sujetos como adultos o pediátricos. Las dosificaciones para sujetos con un BSA inferior a 1,3 m<sup>2</sup> variaba de 1,09 a 13,97 g/m<sup>2</sup>/día de PBA, con un valor de percentil 25 de 6,25 g/m<sup>2</sup>/día, un valor de percentil 75 de 9,9 g/m<sup>2</sup>/día, y una mediana de 8,35 g/m<sup>2</sup>/día. Las dosificaciones para sujetos con un BSA de 1,3 m<sup>2</sup> o superior, por otro lado, variaba entre 0,67 y 14,27 g/m<sup>2</sup>/día, con un valor de percentil 25 de 5,33 g/m<sup>2</sup>/día, un valor de percentil 75 de 8,79 g/m<sup>2</sup>/día, y una mediana de 7,18 g/m<sup>2</sup>/día.

En general, los hallazgos descritos en este documento sugieren que la dosificación de un profármaco de PAA se puede adaptar con mayor precisión en función del BSA. Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan métodos para calcular con mayor precisión una dosificación eficaz para un sujeto, particularmente un sujeto pediátrico, basada en el BSA, y para tratar los UCDs mediante la administración de tales dosificaciones. La etiqueta aprobada actual para HPN-100 indica una dosis de 5 a 12,4 g/m<sup>2</sup>/día (4,5 a 11,2 mL/m<sup>2</sup>/día). Usando los métodos proporcionados en el presente documento, HPN-100 puede administrarse con una dosificación más precisa dentro de ese intervalo basado en el BSA, permitiendo una minimización de los efectos secundarios del fármaco sin una disminución en la eficacia.

Métodos para determinar o ajustar una dosificación eficaz de un profármaco de PAA en un sujeto con un UCD basándose en el BSA, y métodos para tratar a un sujeto con un UCD usando la dosificación eficaz y/o ajustada. La invención se refiere a un método para determinar una dosificación eficaz de tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo, como se define en la reivindicación 1. La invención también se refiere a tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo para uso en el tratamiento de un trastorno del ciclo de la urea, como se define en la reivindicación 4. En el presente documento se proporcionan métodos para determinar una dosificación eficaz de un profármaco de PAA para tratar un UCD en un sujeto que lo requiere basándose en el BSA del sujeto. En estos métodos, la dosificación eficaz se calcula en función del BSA, es decir, las unidades de dosificación eficaz incorporan el BSA. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las unidades de dosificación para la dosificación eficaz son g/m<sup>2</sup>/día. Si el BSA del sujeto es igual a superior a un valor de corte predeterminado, la dosificación eficaz es menor en función del BSA, que si el BSA es inferior al valor de corte predeterminado. En ciertas realizaciones, estos métodos incluyen una etapa de calcular el BSA de un sujeto. En otras realizaciones, el BSA se ha determinado previamente, por ejemplo, en una visita previa a un profesional médico. En ciertas realizaciones, los métodos de determinación de la dosificación proporcionados en el presente documento se usan para decidir entre dos dosificaciones eficaces potenciales discretas, es decir, una primera dosificación eficaz potencial más baja y una segunda dosificación eficaz potencial más alta. En otras realizaciones, los métodos se usan para decidir entre dos intervalos de dosificación eficaz potencial, es decir, un primer intervalo de dosificación eficaz potencial más bajo y un segundo intervalo de dosificación eficaz potencial más alto. En consecuencia, la expresión "dosificación eficaz" tal y como se usa en este documento con respecto a los profármacos de PAA, puede referirse a una dosificación discreta (por ejemplo, 7,18 g/m<sup>2</sup>/día) o a un intervalo de dosificación (por ejemplo, 5,33 a 8,79 g/m<sup>2</sup>/día).

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar un UCD en un sujeto que lo requiere, que incorporan los métodos de determinación de una dosificación proporcionados en el presente documento. Estos métodos comprenden administrar una dosificación eficaz de profármaco de PAA, en donde la dosificación eficaz se determina en base al BSA del sujeto. Si el BSA es igual o superior a un valor de corte predeterminado, la dosificación eficaz es menor en función del BSA que si el BSA es inferior al valor de corte predeterminado.

Un "sujeto" o "sujeto que lo requiere" tal y como se emplea en este documento con respecto al tratamiento de un UCD, se refiere a cualquier sujeto humano, adulto o pediátrico, diagnosticado actual o previamente con un UCD, considerado en riesgo de desarrollar un UCD basándose en uno o varios factores genéticos o ambientales, o que muestra (actualmente o en el pasado) uno o varios síntomas asociados con un UCD. Un sujeto pediátrico se refiere a cualquier sujeto de 18 años de edad o más joven.

El término "aproximadamente" tal y como se usa en el presente documento, significa dentro del 10% o dentro de 100 µg/ml de un valor establecido o un intervalo de valores. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, "aproximadamente" puede significar dentro del 10% de un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, "aproximadamente" puede significar dentro del 10%, 9,5%, 9%, 8,5%, 8%, 7,5%, 7%, 6,5%, 6%, 5,5%, 5%, 4,5%, 4%, 3,5%, 3%, 2,5%, 2%, 1,5%, 1% o 0,5% de un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado. Por ejemplo, cuando el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado es de aproximadamente 5000 µg/ml, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser 4500 µg/ml, 4525 µg/ml, 4550 µg/ml, 4575 µg/ml, 4600 µg/ml, 4625 µg/ml, 4650 µg/ml, 4675 µg/ml, 4700 µg/ml, 4725 µg/ml, 4750 µg/ml, 4775 µg/ml, 4800 µg/ml, 4825 µg/ml, 4850 µg/ml, 4875 µg/ml, 4900 µg/ml, 4925 µg/ml, 4950 µg/ml, 4975 µg/ml, 5025 µg/ml, 5050 µg/ml, 5075 µg/ml, 5100 µg/ml, 5125 µg/ml, 5150 µg/ml, 5175 µg/ml, 5200 µg/ml, 5225 µg/ml, 5250 µg/ml, 5275 µg/ml, 5300 µg/ml, 5325 µg/ml, 5350 µg/ml, 5375 µg/ml, 5400 µg/ml, 5425 µg/ml, 5450 µg/ml, 5475 µg/ml o 5500 µg/ml. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" significa no superior a 100 µg/ml de un valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser un valor que es igual o no superior a 100 µg/ml del valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser un valor que es igual o dentro de 100 µg/ml, 95 µg/ml, 90 µg/ml, 85 µg/ml, 80 µg/ml, 75 µg/ml, 70 µg/ml, 65 µg/ml, 60 µg/ml, 55 µg/ml, 50 µg/ml, 45 µg/ml, 40 µg/ml, 35 µg/ml, 30 µg/ml,

- 25 µg/ml, 20 µg/ml, 15 µg/ml, 10 µg/ml o 5 µg/ml del valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado. Por ejemplo, cuando el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado es de aproximadamente 5000 µg/ml, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser 4900 µg/ml, 4905 µg/ml, 4910 µg/ml, 4915 µg/ml, 4920 µg/ml, 4925 µg/ml, 4930 µg/ml, 4935 µg/ml, 4940 µg/ml, 4945 µg/ml, 4950 µg/ml, 4955 µg/ml, 4960 µg/ml, 4965 µg/ml, 4970 µg/ml, 4975 µg/ml, 4980 µg/ml, 4985 µg/ml, 4990 µg/ml, 4995 µg/ml, 5005 µg/ml, 5010 µg/ml, 5015 µg/ml, 5020 µg/ml, 5025 µg/ml, 5030 µg/ml, 5035 µg/ml, 5040 µg/ml, 5045 µg/ml, 5050 µg/ml, 5055 µg/ml, 5060 µg/ml, 5065 µg/ml, 5070 µg/ml, 5075 µg/ml, 5080 µg/ml, 5085 µg/ml, 5090 µg/ml, 5095 µg/ml o 5100 µg/ml.
- 5 El valor de corte predeterminado para BSA es 1,3 m<sup>2</sup>. Si el sujeto tiene un BSA igual o superior a 1,3 m<sup>2</sup>, la dosificación eficaz de profármaco de PAA para el sujeto es menor que si el sujeto tiene un BSA por debajo de 1,3 m<sup>2</sup>.
- 10 En ciertas realizaciones, los métodos para determinar una dosificación eficaz proporcionados en este documento comprenden calcular un BSA para un sujeto y determinar si el BSA es igual, superior o inferior a 1,3 m<sup>2</sup>. Si el BSA es igual o superior a 1,3 m<sup>2</sup>, la dosificación eficaz es una primera dosificación, y si el BSA es inferior a 1,3 m<sup>2</sup>, la dosificación eficaz es una segunda dosificación. En esas realizaciones, la segunda dosificación es mayor en función del BSA que la primera dosificación.
- 15 En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento comprenden calcular un BSA para un sujeto, determinar si el BSA es igual, superior o inferior a 1,3 m<sup>2</sup>, y luego administrar una dosificación eficaz de profármaco de PAA al sujeto. Si el BSA es igual o superior a 1,3 m<sup>2</sup>, la dosificación eficaz es una primera dosificación, y si el BSA es inferior a 1,3 m<sup>2</sup>, la dosificación eficaz es una segunda dosificación. En esas realizaciones, la segunda dosificación es más alta que la primera dosificación en función del BSA.
- 20 La dosificación eficaz de tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo para un sujeto con un BSA igual o superior a 1,3 m<sup>2</sup> es de 7,3 a 8,79 g/m<sup>2</sup>/día. En ciertas realizaciones, la dosificación eficaz es de 8 g/m<sup>2</sup>/día. La dosificación eficaz de tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo para un sujeto con un BSA inferior a 1,3 m<sup>2</sup> es de 9 a 9,9 g/m<sup>2</sup>/día. En ciertas realizaciones, la dosificación eficaz es de 9 a 9,5 g/m<sup>2</sup>/día.
- 25 En ciertas realizaciones, los métodos para la determinación de una dosificación proporcionados en el presente documento comprenden calcular un BSA para un sujeto y determinar una dosificación eficaz de profármaco de PAA en función de si el BSA es igual, superior o inferior a 1,3 m<sup>2</sup>, en donde la dosificación eficaz es una primera dosificación si el BSA es igual o superior a 1,3 m<sup>2</sup> o una segunda dosificación si el BSA es inferior a 1,3 m<sup>2</sup>, y en donde la primera dosificación es de aproximadamente 7,3 a 8,79 g/m<sup>2</sup>/día y la segunda dosificación es de aproximadamente 9 a 9,9 g/m<sup>2</sup>/día. En ciertas de estas realizaciones, la primera dosificación es de aproximadamente 8 g/m<sup>2</sup>/día, y la segunda dosificación es de aproximadamente 9 a 9,5 g/m<sup>2</sup>/día.
- 30 En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento comprenden calcular un BSA para un sujeto, determinar si el BSA es igual, superior o inferior a 1,3 m<sup>2</sup> y administrar después una primera dosificación de un profármaco de PAA si el BSA es igual o superior a 1,3 m<sup>2</sup> o una segunda dosificación si el BSA es inferior a 1,3 m<sup>2</sup>, en donde la primera dosificación es de aproximadamente 7,3 a 8,79 g/m<sup>2</sup>/día, y la segunda dosificación es de aproximadamente 9 a 9,9 g/m<sup>2</sup>/día. En ciertas de estas realizaciones, la primera dosificación es de aproximadamente 8 g/m<sup>2</sup>/día, y la segunda dosificación es de aproximadamente 9 a 9,5 g/m<sup>2</sup>/día.
- 35 En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento comprenden administrar una dosificación eficaz de un profármaco de PAA a un sujeto que lo necesite con un BSA de 1,3 m<sup>2</sup> o superior, en donde la dosificación eficaz del profármaco de PAA es de aproximadamente 7,3 a 8,79 g/m<sup>2</sup>/día. En ciertas realizaciones, la dosificación eficaz para un sujeto con un BSA de 1,3 m<sup>2</sup> o superior es de aproximadamente 8 g/m<sup>2</sup>/día. En todavía otras realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto pediátrico menor de 12 años.
- 40 En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento comprenden administrar una dosificación eficaz de un profármaco de PAA a un sujeto que lo necesite con un BSA inferior a 1,3 m<sup>2</sup>, administrando una dosificación eficaz de un profármaco de PAA, en donde la dosificación eficaz del profármaco de PAA es de aproximadamente 9 a 9,9 g/m<sup>2</sup>/día. En ciertas realizaciones, la dosificación eficaz es de aproximadamente 9 a 9,5 g/m<sup>2</sup>/día. En ciertas realizaciones, el sujeto es un sujeto pediátrico menor de 12 años de edad.
- 45 Un UCD, tal y como se usa en este documento, se refiere a cualquier subtipo de UCD, incluyendo pero sin limitarse a, una deficiencia de la carbamilfosfato sintetasa, una deficiencia de la ornitina transcarbamilasa, una deficiencia de la ácido argininosuccínico sintetasa, una deficiencia de la ácido argininosuccínico liasa, una deficiencia de la arginasa, un síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinemia (HHH) y una deficiencia de citrina (citrulinemia de tipo II).
- 50 Un "profármaco de PAA" tal y como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier fármaco que contiene PAA o que se metaboliza en PAA después de la administración. En ciertas realizaciones de los métodos proporcionados en este documento, el profármaco de PAA puede ser HPN-100, PBA, una sal farmacéuticamente aceptable de PBA tal como NaPBA, o un éster, ácido o derivado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de esos compuestos. En ciertas realizaciones, el profármaco de PAA se puede administrar por vía oral. En otras realizaciones, el profármaco de PAA se puede administrar por vía parenteral. El profármaco de PAA usado en la invención es HPN-100.
- 55

En ciertas realizaciones de los métodos de tratamiento proporcionados en este documento, al sujeto se le puede administrar una dosificación eficaz de profármaco de PAA solo una vez. En otras realizaciones, la dosificación eficaz del profármaco de PAA se puede administrar múltiples veces, por ejemplo, hasta que se alcanza un punto de referencia terapéutico específico. En esas realizaciones, el profármaco de PAA se puede administrar varias veces al día, una vez al día, una vez cada 2-6 días, una vez a la semana, una vez cada 2-4 semanas o una vez al mes. En ciertas de esas realizaciones, el profármaco de PAA se administra durante un período lo suficientemente largo como para alcanzar el estado estacionario. En ciertas realizaciones, al sujeto que se está tratando se le ha administrado previamente un profármaco de PAA u otro fármaco que elimina el nitrógeno. En ciertas de esas realizaciones, la dosificación eficaz administrada al sujeto puede ser igual o diferente a una dosificación previa administrada al sujeto. En otras realizaciones, el sujeto no ha sido tratado previamente con un profármaco de PAA u otro fármaco que elimina el nitrógeno.

En ciertas realizaciones, la dosificación eficaz de profármaco de PAA puede variar con el tiempo en función de la respuesta del sujeto. Por ejemplo, cuando la dosificación eficaz es un intervalo, un sujeto que recibe una dosificación del extremo inferior del intervalo, puede recibir más tarde una dosificación más alta dentro del intervalo, si la dosificación original no genera una respuesta terapéutica suficiente. De manera similar, la dosificación puede reducirse a la del extremo inferior del intervalo, cuando la respuesta terapéutica se ha considerado eficaz, y en algunas de estas realizaciones, la dosificación se puede reducir constantemente a lo largo del tiempo hasta que se suspende la administración.

Ciertas realizaciones de la determinación de la dosificación y los métodos de tratamiento descritos en este documento pueden tener en cuenta otros factores además del BSA al determinar una dosificación eficaz de un profármaco de PAA. Por ejemplo, se puede tener en cuenta la edad o el estado general de salud del sujeto o la gravedad del UCD del sujeto. En ciertas realizaciones en las que la dosificación eficaz es un intervalo, a un sujeto que muestra un UCD más grave se le puede administrar una dosificación más cercana al límite superior del intervalo que a un sujeto que muestra un UCD menos grave. Otros factores que se pueden tener en cuenta al determinar una dosificación eficaz de un profármaco de PAA incluyen la dieta (p. ej., la ingesta de proteínas), la capacidad endógena de nitrógeno residual (p. ej., la capacidad de síntesis de urea), la relación entre los niveles de amoníaco en sangre en ayunas y un límite superior de lo normal (véase, por ejemplo, el documento de patente de EE.UU. nº 8.404.215), o la relación entre PAA y PAGN (véase, por ejemplo, el documento de publicación de patente de EE.UU. nº 2013/0281530). Otro factor que se puede tener en cuenta al determinar la dosificación eficaz de un profármaco de PAA, es el porcentaje de conversión del profármaco de PAA en PAGN en orina. El porcentaje de conversión medio de profármaco de PAA a PAGN en orina se ha indicado anteriormente como de aproximadamente 60 a 75% en sujetos con UCD o HE (véase el documento de publicación de patente de EE.UU. nº 2010/0008859). En consecuencia, en ciertas realizaciones, los métodos para la determinación de la dosificación y de tratamiento proporcionados en este documento tienen en cuenta este porcentaje de conversión de profármaco de PAA en PAGN en orina. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los métodos incluyen una etapa para determinar una salida de PAGN en orina diana, basada en la eliminación de nitrógeno diana, y calcular la dosificación de profármaco de PAA basándose en un porcentaje de conversión medio de 60 a 75%, 60 a 65%, o de aproximadamente 60%.

En ciertas realizaciones, los métodos para la determinación de la dosificación, el tratamiento y la evaluación del cumplimiento descritos en este documento se pueden incorporar en un protocolo de determinación de la dosificación más amplio que tenga en cuenta múltiples factores. Un ejemplo de un protocolo de ese tipo se expone en la Figura 5.

Como se establece en el protocolo de la Figura 5, en un sujeto se evalúa inicialmente el nivel de amoníaco en ayunas, el nivel de PAGN en orina y/o la relación PAA:PAGN. La evaluación del BSA puede incorporarse en esta etapa inicial. En ciertas realizaciones, el sujeto ha recibido previamente uno o varios profármacos de PAA. En otras realizaciones, el sujeto aún no ha recibido un profármaco de PAA.

Si el nivel de amoníaco en ayunas del sujeto es alto, se evalúa en el sujeto los niveles de PAGN en orina basándose en los métodos de cumplimiento descritos en este documento. En ciertas realizaciones, el nivel de amoníaco en ayunas se clasifica como alto si es mayor o igual a la mitad del límite superior de lo normal. Se ha informado que los niveles de amoníaco en ayunas inferiores a la mitad del límite superior de lo normal aumentan la probabilidad de que el amoníaco diario promedio esté dentro de los límites normales y una disminución del riesgo y la frecuencia de crisis de hiperamonemia (Lee 2013). En otras realizaciones, el nivel de amoníaco en ayunas se clasifica como alto si es igual a superior a un valor umbral predeterminado.

Si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior a un valor umbral predeterminado (por ejemplo, por debajo del valor del percentil 25 para el grupo de dosificación del sujeto), el sujeto puede someterse a una evaluación adicional de cumplimiento. Si el nivel de PAGN en orina está por encima del valor umbral predeterminado, se evalúa la relación PAA:PAGN.

Si la relación PAA:PAGN es inferior a 2,5, la dosificación del profármaco de PAA se puede incrementar. Si la relación es igual o superior a 2,5, la frecuencia de administración se puede incrementar. La relación PAA:PAGN es clínicamente útil porque representa una medida inherente de la eficiencia con la que el PAA se convierte en PAGN en un sujeto individual. Una relación superior a 2,5 (en donde tanto PAA como PAGN se expresan en  $\mu\text{g/mL}$ ) está asociada con probabilidades de que los niveles de PAA excedan los 400  $\mu\text{g/mL}$ , oscilando desde aproximadamente un 25% a un 36%, mientras que una relación menor o igual a 2,5 está asociada con un riesgo de aproximadamente un 1% de tener

un valor elevado de PAA. Por lo tanto, una relación superior a 2,5 con eventos adversos neurológicos inexplicables y amoníaco normal, proporciona un indicio de que se deben considerar cambios cuidadosos de la dosis o el régimen de dosificación. Una relación igual o inferior a 2,5, indica una conversión eficaz de PAA a PAGN y sugiere que la dosis del profármaco de PAA se puede aumentar si es necesario (Mokhtarani 2013).

- 5 Si el nivel de amoníaco en ayunas en la etapa inicial de la evaluación es normal, se pueden evaluar uno o varios síntomas. En ciertas realizaciones, el nivel de amoníaco en ayunas se clasifica como normal si es inferior a la mitad del límite superior de lo normal. En otras realizaciones, el nivel de amoníaco en ayunas se clasifica como normal si es inferior a un valor umbral predeterminado. Si los síntomas están dentro de límites aceptables o han mostrado una disminución deseada, el sujeto puede continuar con su dosificación actual o recibir una dosificación disminuida. Si los síntomas están por encima de los límites aceptables o no han mostrado ningún cambio o un aumento, se evalúa la relación PAA:PAGN del sujeto. Si la relación es inferior a 2,5, el sujeto se puede evaluar para estudiar otras causas de la falta de cese de los síntomas. Si la relación es igual o superior a 2,5, se puede administrar al sujeto una dosificación reducida y/o una frecuencia de dosificación aumentada. Todo o parte de este protocolo se puede repetir a intervalos diversos. Esos intervalos pueden estar predeterminados (por ejemplo, una vez por semana), o pueden ser variables dependiendo de varios factores, como la gravedad de los síntomas.

Métodos para evaluar el cumplimiento de un régimen de tratamiento con profármaco de PAA y tratar a un sujeto con un UCD basándose en el BSA. En el presente documento, en ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para evaluar el cumplimiento de un régimen de tratamiento con profármaco de PAA en un sujeto con un UCD, basándose en el BSA, tal y como se muestra en el Ejemplo 4. En ciertas realizaciones, el método para evaluar el cumplimiento comprende clasificar al sujeto en un grupo de BSA basado en el BSA del sujeto, determinar un nivel de PAGN en orina para el sujeto y comparar el nivel de PAGN en orina con un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado. En ciertas realizaciones, un nivel de PAGN en orina que es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado indica que el sujeto no cumple con el régimen de tratamiento con profármaco de PAA. En ciertas realizaciones, un nivel de PAGN en orina igual o superior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado, indica que el sujeto cumple con el régimen de tratamiento con profármaco de PAA. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de profármaco de PAA al sujeto si el nivel de PAGN en orina para el sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado umbral para el grupo de BSA del sujeto. En ciertas realizaciones, la dosificación de profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

30 También se proporcionan en el presente documento en ciertas realizaciones, métodos para tratar un UCD en un sujeto que lo requiere, basándose en el BSA del sujeto como se muestra en el Ejemplo 4. En ciertas realizaciones, el método para tratar un UCD en un sujeto que lo requiere comprende clasificar al sujeto en un grupo de BSA basándose en el BSA del sujeto, determinar un nivel de PAGN en orina para el sujeto, comparar el nivel de PAGN en orina con un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado y administrar una dosificación de profármaco de PAA si el nivel de PAGN en orina para el sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para el grupo de BSA del sujeto. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

En ciertas realizaciones, se puede calcular el BSA del sujeto. En otras realizaciones, el BSA se ha determinado previamente, por ejemplo, en una visita previa a un profesional médico. En ciertas realizaciones, el sujeto se clasifica en un grupo de BSA basándose en el BSA del sujeto. En ciertas realizaciones, el grupo de BSA puede ser uno de dos grupos: (1) un BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup> o (2) un BSA mayor de 1,3 m<sup>2</sup>. En ciertas realizaciones, el método comprende además una etapa para determinar un nivel de PAGN en orina para el sujeto. En ciertas realizaciones, se puede obtener una muestra de orina del sujeto y se pueden medir los niveles de PAGN en orina del sujeto. En ciertas realizaciones, la muestra de orina puede ser una muestra de orina puntual obtenida a partir del sujeto antes de la primera administración de fármaco y/o de comida del día. En ciertas realizaciones, una muestra de orina puede ser una muestra de orina puntual obtenida a partir de la primera micción de la muestra de orina matutina. En ciertas realizaciones, el método comprende además una etapa de comparar el nivel de PAGN en orina del sujeto con un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado. Tal y como se proporciona en la Tabla 5, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del 5° percentil, 10° percentil, 25° percentil, 50° percentil, 75° percentil, 90° percentil o 95° percentil del grupo de BSA del sujeto. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado es específico del grupo de BSA del sujeto. En ciertas realizaciones, un sujeto se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior a un nivel umbral predeterminado para el grupo de BSA específico del sujeto. En ciertas realizaciones, un sujeto se puede clasificar como que cumple si el nivel de PAGN en orina del sujeto es igual o superior a un nivel umbral predeterminado para su grupo de BSA específico. En ciertas realizaciones, un sujeto clasificado como que no cumple o que no cumple potencialmente está sujeto a evaluaciones adicionales para determinar el cumplimiento. En ciertas realizaciones, al sujeto se le puede administrar un profármaco de PAA en condiciones controladas más estrictamente, por ejemplo bajo una supervisión directa de un profesional médico. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento. Se recomienda evaluar el cumplimiento y/o el método de administración



del fármaco, si las concentraciones de PAGN en orina procedentes de la primera micción de las muestras de orina de la mañana están por debajo de un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado.

*Nivel de PAGN en orina del 5º percentil:* En ciertas realizaciones, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del quinto percentil para el grupo de BSA del sujeto, tal y como se proporciona en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto, en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 1062 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 1000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que está en el grupo menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 1062 µg/ml o inferior a aproximadamente 1000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 1062 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 1000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto en el grupo superior a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 3379 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 3000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto en el grupo superior a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 3379 µg/ml o inferior a aproximadamente 3000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 3379 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 3000 µg/ml. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

*Nivel de PAGN en orina del 10º percentil:* En ciertas realizaciones, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del décimo percentil para el grupo de BSA del sujeto, tal y como se proporciona en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto, en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 3646 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 4000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que está en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 3646 µg/ml o inferior a aproximadamente 4000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 3646 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 4000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 4079 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 4000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 4079 µg/ml o inferior a aproximadamente 4000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 4079 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 4000 µg/ml. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

*Nivel de PAGN en orina del 25º percentil:* En ciertas realizaciones preferidas, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del 25º percentil para el grupo de BSA del sujeto, tal y como se proporciona en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto, en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 8390 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 8000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que está en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 8390 µg/ml o inferior a aproximadamente 8000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 8390 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 8000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 5259 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 5000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 5259 µg/ml o inferior a aproximadamente 5000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple, si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 5259 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 5000 µg/ml. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

*Nivel de PAGN en orina del 50º percentil:* En ciertas realizaciones, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del 50º percentil para el grupo de BSA del sujeto, tal y como se proporciona en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto, en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 17075 µg/ml, el cual se puede

redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 17000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que está en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 17075 µg/ml o inferior a aproximadamente 17000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 17075 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 17000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 7749 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 8000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 7749 µg/ml o inferior a aproximadamente 8000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple, si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 7749 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 8000 µg/ml. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

*Nivel de PAGN en orina del 75º percentil:* En ciertas realizaciones, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del 75º percentil para el grupo de BSA del sujeto, tal y como se proporciona en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto, en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 25466 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 25000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que está en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 25466 µg/ml o inferior a aproximadamente 25000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 25466 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 25000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 11916 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 12000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 11916 µg/ml o inferior a aproximadamente 12000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple, si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 11916 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 12000 µg/ml. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

*Nivel de PAGN en orina del 90º percentil:* En ciertas realizaciones, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del 90º percentil para el grupo de BSA del sujeto, tal y como se proporciona en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto, en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 30830 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 31000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que está en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 30830 µg/ml o inferior a aproximadamente 31000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 30830 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 31000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 15993 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 16000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 15993 µg/ml o inferior a aproximadamente 16000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple, si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 15993 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 16000 µg/ml. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

*Nivel de PAGN en orina del 95º percentil:* En ciertas realizaciones, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del 95º percentil para el grupo de BSA del sujeto, tal y como se proporciona en la Tabla 5. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto, en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 35516 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 36000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que está en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 35516 µg/ml o inferior a aproximadamente 36000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 35516 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 36000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto en el grupo de BSA

superior a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 20320 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 20000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 20320 µg/ml o inferior a aproximadamente 20000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple, si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 20320 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 20000 µg/ml. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

Métodos para evaluar el cumplimiento de un régimen de tratamiento con profármaco de PAA y tratar un sujeto de 2 años de edad o mayor con un UCD basándose en el BSA. En el presente documento, en ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para evaluar el cumplimiento de un régimen de tratamiento con profármaco de PAA en un sujeto con un UCD que tiene 2 años de edad o más, basándose en el BSA como se muestra en el Ejemplo 5. En ciertas realizaciones, el método para evaluar el cumplimiento comprende clasificar al sujeto en un grupo de BSA basándose en el BSA del sujeto, determinar un nivel de PAGN en orina del sujeto y comparar el nivel de PAGN en orina con un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado. En ciertas realizaciones, un nivel de PAGN en orina inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado, indica que el sujeto no cumple el régimen de tratamiento con profármaco de PAA. En ciertas realizaciones, un nivel de PAGN en orina igual o superior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado, indica que el sujeto cumple el régimen de tratamiento con profármaco de PAA. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de profármaco de PAA al sujeto, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es superior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para el grupo de BSA del sujeto. En ciertas realizaciones, la dosificación de profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

También se proporcionan en el presente documento en ciertas realizaciones, métodos para tratar un UCD en un sujeto que lo requiere que tiene 2 años de edad o más, basándose en el BSA del sujeto como se muestra en el Ejemplo 5. En ciertas realizaciones, el método para tratar un UCD en un sujeto que lo requiere comprende clasificar al sujeto en un grupo de BSA basándose en el BSA del sujeto, determinar un nivel de PAGN en orina para el sujeto, comparar el nivel de PAGN en orina con un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado y administrar una dosificación de profármaco de PAA si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para el grupo de BSA del sujeto. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

En ciertas realizaciones, se puede calcular el BSA del sujeto. En otras realizaciones, el BSA se ha determinado previamente, por ejemplo, en una visita previa a un profesional médico. En ciertas realizaciones, el sujeto que tiene 2 años de edad o más, se clasifica en un grupo de BSA basándose en el BSA del sujeto. En ciertas realizaciones, el grupo de BSA puede ser uno de dos grupos: (1) un BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup> o (2) un BSA mayor de 1,3 m<sup>2</sup>. En ciertas realizaciones, el método comprende además una etapa para determinar un nivel de PAGN en orina del sujeto. En ciertas realizaciones, se puede obtener una muestra de orina a partir del sujeto y se pueden medir los niveles de PAGN en orina del sujeto. En ciertas realizaciones, la muestra de orina puede ser una muestra de orina puntual obtenida a partir del sujeto antes de la primera administración de fármaco y/o antes de la primera comida del día. En ciertas realizaciones, la muestra de orina puede ser una muestra de orina puntual obtenida a partir de la primera micción de muestra de orina matutina. En ciertas realizaciones, el método comprende además una etapa de comparar el nivel de PAGN en orina del sujeto con un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado. Tal y como se proporciona en la Tabla 6, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del 5° percentil, 10° percentil, 25° percentil, 75° percentil, 90° percentil o 95° percentil del grupo de BSA del sujeto. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado es específico del grupo de BSA del sujeto. En ciertas realizaciones, un sujeto se puede clasificar como que no cumple si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior a un nivel umbral predeterminado para el grupo de BSA específico del sujeto. En ciertas realizaciones, un sujeto se puede clasificar como que no cumple potencialmente si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior a un nivel umbral predeterminado para el grupo de BSA específico del sujeto. En ciertas realizaciones, un sujeto se puede clasificar como que cumple si el nivel de PAGN en orina del sujeto es igual o superior a un nivel umbral predeterminado para su grupo de BSA específico. En ciertas realizaciones, un sujeto clasificado como que no cumple o que no cumple potencialmente se somete a evaluaciones adicionales para determinar el cumplimiento. En ciertas realizaciones, al sujeto se le puede administrar un profármaco de PAA en condiciones controladas más estrictamente, por ejemplo, bajo una supervisión directa de un profesional médico. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento. Se recomienda evaluar el cumplimiento y/o el método de administración del fármaco, si las concentraciones de PAGN en orina procedentes de la primera micción de muestras de orina de la mañana están por debajo de un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado.

*Nivel de PAGN en orina del 5° percentil:* En ciertas realizaciones, el nivel de PAGN en orina de un umbral predetermi-

nado puede ser el nivel de PAGN en orina del quinto percentil para el grupo de BSA del sujeto, tal y como se proporciona en la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto, que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 622 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 1000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que tiene 2 años de edad o más, que está en el grupo menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente, si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 622 µg/ml o inferior a aproximadamente 1000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto que tiene 2 años de edad o más, se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 622 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 1000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto que tiene 2 años de edad o más en el grupo superior a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 3379 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 3000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo superior a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente, si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 3379 µg/ml o inferior a aproximadamente 3000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto que tiene 2 años de edad o más, se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 3379 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 3000 µg/ml. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto que tiene 2 años de edad o más, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

*Nivel de PAGN en orina del 10º percentil:* En ciertas realizaciones, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del décimo percentil para el grupo de BSA del sujeto, tal y como se proporciona en la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 3479 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 3000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que tiene 2 años de edad o más, que está en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 3479 µg/ml o inferior a aproximadamente 3000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto que tiene 2 años de edad o más, se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 3479 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 3000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 4079 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 4000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 4079 µg/ml o inferior a aproximadamente 4000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto que tiene 2 años de edad o más, se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 4079 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 4000 µg/ml. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto que tiene 2 años de edad o más, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

*Nivel de PAGN en orina del 25º percentil:* En ciertas realizaciones preferidas, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del 25º percentil para el grupo de BSA del sujeto, tal y como se proporciona en la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 7412 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 7000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que tiene 2 años de edad o más, que está en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 7412 µg/ml o inferior a aproximadamente 7000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto que tiene 2 años de edad o más, se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 7412 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 7000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 5259 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 5000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 5259 µg/ml o inferior a aproximadamente 5000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto que tiene 2 años de edad o más, se puede clasificar como que cumple, si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 5259 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 5000 µg/ml. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto que tiene 2 años de edad o más, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

*Nivel de PAGN en orina del 75º percentil:* En ciertas realizaciones, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del 75º percentil para el grupo de BSA del sujeto, tal y como se proporciona en la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 23635 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 24000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que tiene 2 años de edad o más, que está en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 23635 µg/ml o inferior a aproximadamente 24000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 23635 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 24000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 11916 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 12000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 11916 µg/ml o inferior a aproximadamente 12000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple, si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 11916 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 12000 µg/ml. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto que tiene 2 años de edad o más, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

*Nivel de PAGN en orina del 90º percentil:* En ciertas realizaciones, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del 90º percentil para el grupo de BSA del sujeto, tal y como se proporciona en la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 29835 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 30000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que tiene 2 años de edad o más, que está en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 29835 µg/ml o inferior a aproximadamente 30000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 29835 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 30000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 15993 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 16000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 15993 µg/ml o inferior a aproximadamente 16000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple, si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 15993 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 16000 µg/ml. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto que tiene 2 años de edad o más, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

*Nivel de PAGN en orina del 95º percentil:* En ciertas realizaciones, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado puede ser el nivel de PAGN en orina del 95º percentil para el grupo de BSA del sujeto, tal y como se proporciona en la Tabla 6. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 33944 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 34000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que tiene 2 años de edad o más, que está en el grupo de BSA menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 33944 µg/ml o inferior a aproximadamente 34000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 33944 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 34000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el valor del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, puede ser de aproximadamente 20320 µg/ml, el cual se puede redondear a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 20000 µg/ml. En ciertas realizaciones, un sujeto que tiene 2 años de edad o más, en el grupo de BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup>, se puede clasificar como que no cumple o que no cumple potencialmente si muestra un nivel de PAGN en orina inferior a aproximadamente 20320 µg/ml o inferior a aproximadamente 20000 µg/ml. En ciertas realizaciones, el sujeto se puede clasificar como que cumple, si muestra un nivel de PAGN en orina igual o superior a aproximadamente 20320 µg/ml o igual o superior a aproximadamente 20000 µg/ml. En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosificación de un profármaco de PAA al sujeto que tiene 2 años de edad o más, si el nivel de PAGN en orina del sujeto es inferior al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA. En ciertas realizaciones, la dosificación de un profármaco de PAA puede ser una dosificación eficaz de un profármaco de PAA como se describe en este documento.

Un experto en la materia reconocerá que las diversas realizaciones descritas en el presente documento se pueden combinar.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar mejor la invención reivindicada y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención. La invención se define en las reivindicaciones.

## 5 Ejemplos

Ejemplo 1: Modelo PK de la población y simulación de dosis:

Los datos procedentes de siete estudios diferentes con HPN-100 se evaluaron para desarrollar un modelo PK de la población mejorado para la administración de HPN-100 y NaPBA en el tratamiento de UCD. Los datos se obtuvieron a partir de cuatro estudios de "cambio" utilizados para comparar HPN-100 y NaPBA (UP1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006, HPN-100-012) más tres estudios adicionales (ampliación de seguridad HPN-100-005, HPN-100-0007 y ampliación de seguridad HPN-100-012). En general, se incluyeron 114 sujetos en el análisis de la dosificación. Se estima que esos 114 sujetos representan aproximadamente el 40% de todos los pacientes adultos y el 20-25% de todos los pacientes pediátricos en los Estados Unidos que reciben NaPBA.

Se utilizó como punto de partida un modelo PK de la población desarrollado previamente. Ese modelo previo se había desarrollado utilizando datos procedentes de tres de los estudios cruzados (UP1204-003, HPN-100-005, HPN-100-006). En el modelo anterior, a los pacientes de 17 años y más jóvenes se les asignó un conjunto único de parámetros frente a los adultos para estimar la conversión de HPN-100 y NaPBA a productos que eliminan el nitrógeno. En el presente análisis, los modelos candidatos utilizaban el BSA en lugar de la edad del paciente para determinar si eso daba lugar a un mejor ajuste del modelo. El BSA se evaluó de dos maneras diferentes: 1) asignando un valor de corte de BSA de 1,3 m<sup>2</sup>, en donde a los pacientes que tenían un BSA igual o inferior a 1,3 m<sup>2</sup> se les asignaban parámetros presistemáticos pediátricos y a los pacientes que tenían un BSA superior a 1,3 m<sup>2</sup> se les asignaban parámetros presistemáticos de adultos, y 2) aplicando BSA/1,73 directamente a los parámetros presistemáticos alfa y beta para permitir una conversión a escala continua de los parámetros en función del tamaño corporal, para reflejar los cambios en la conversión presistemática a medida que el paciente crecía. El valor de corte del BSA de 1,3 m<sup>2</sup> fue elegido porque representa la demarcación aproximada entre niños (edades de 6 a 11 años) y adolescentes (edades de 12 a 17 años). Empíricamente, se encontró que este valor de corte clasificaba correctamente a los niños frente a los adolescentes para todos menos un paciente de 17.

El modelo PK de la población actualizado resultante se utilizó para realizar simulaciones de dosificación para evaluar el impacto de la dosis en las concentraciones plasmáticas de PAA. Se utilizaron una variedad de simulaciones de dosificación, incluyendo situaciones hipotéticas diseñadas para simular pacientes menores de 6 años y comparar mg/kg frente a g/m<sup>2</sup> para pacientes de 20 kg y menos. Se generaron al menos 1.500 pacientes virtuales para cada situación hipotética de dosificación. Las simulaciones utilizaban dosis equivalentes de PBA de 1) la dosis superior marcada de NaPBA (13 g/m<sup>2</sup>/día, máximo 20 g/día) y 2) el 50% de la dosis más baja marcada de NaPBA (4,98 g/m<sup>2</sup>/día) para pacientes de más de 20 kg, o 1) 600 mg/kg/día y 2) 225 mg/kg/día para pacientes de 20 kg y menos. Todas las dosis diarias se limitaron a un PBA equivalente a 20 g de NaPBA, la dosificación más alta marcada de NaPBA. Todas las simulaciones suponían una dosificación con las comidas tres veces al día.

Los cuatro estudios cruzados utilizados en el presente modelo incluyen 3.214 puntos de datos medibles procedentes de 79 pacientes. Esto incluía 1.100 y 1.042 puntos de datos en plasma (PBA, PAA y PAGN) para HPN-100 y NaPBA, respectivamente, procedentes de 53 pacientes adultos con UCD (UP 1204-003 y HPN-100-006), y 335 y 296 puntos de datos en plasma para HPN-100 y NaPBA, respectivamente, procedentes de 26 pacientes pediátricos con UCD (HPN-100-005 y HPN-100-012). Los sujetos adultos también proporcionaron 202 y 197 mediciones de PAGN en orina para HPN-100 y NaPBA, respectivamente, mientras que los pacientes pediátricos proporcionaron 21 mediciones de PAGN en orina para ambos fármacos.

Una dosificación basada en el BSA (g/m<sup>2</sup>) se encontró que producía menos variabilidad y exposiciones a la AUC ligeramente más bajas, en comparación con una dosificación en mg/kg para pacientes de 20 kg o menos. La Figura 2A muestra el intervalo de dosificación real (como g de PBA por día) para cada uno de los siete estudios, mientras que la Figura 2B muestra el intervalo de dosificación para cada estudio normalizado mediante el BSA (g/m<sup>2</sup> de PBA por día). Las Figuras 3 y 4 muestran los intervalos de dosificación reales y normalizados en todos los estudios, desglosados por el grupo de edad. La información de la dosificación normalizada para los distintos grupos de edad se resume en detalle en la Tabla 1.

Tabla 1:

	< 2 años	2-5 años	6-11 años	12-18 años	Adulto	Todos los sujetos
N	7	16	17	9	65	114
Media (g/m <sup>2</sup> /día de PBA)	7,33	7,53	8,89	8,09	6,92	7,42
Mediana (g/m <sup>2</sup> /día de PBA)	6,65	7,76	8,98	7,32	7,13	7,43

Desviación estándar (SD)	3,18	2,5	2,7	3,45	2,78	2,85
% de coeficiente de variación (% de CV)	43	33	30	43	40	38
Percentil 25 (g/m <sup>2</sup> /día de PBA)	5,82	6,19	7,22	6,2	5,31	5,68
Percentil 75 (g/m <sup>2</sup> /día de PBA)	8,49	8,81	10,47	11,17	8,69	9
Mínimo (g/m <sup>2</sup> /día de PBA)	2,95	1,09	2,2	2,04	0,67	0,67
Máximo (g/m <sup>2</sup> /día de PBA)	13,11	11,21	13,97	13,36	14,27	14,27
Mediana de BSA	0,46	0,68	0,97	1,5	1,75	1,53
Intervalo de BSA	0,32-0,56	0,54-0,9	0,76-1,27	1,26-2,02	1,29-2,55	0,32-2,55

- 5 Tal y como se observa en la Tabla 1 y en las Figuras 3 y 4, la dosificación media variaba entre los sujetos adultos y pediátricos, y variaba adicionalmente entre los diversos subgrupos pediátricos. Como se observa en la Figura 3, los sujetos pediátricos de 6 a 17 años de edad recibieron una dosificación normalizada más alta de PBA que los sujetos adultos, a pesar de recibir una dosificación real más baja. De manera similar, la Figura 4 muestra que los sujetos de 6 a 11 años recibieron una dosificación normalizada más alta que los otros sujetos pediátricos y adultos. Estos datos sugieren que las estrategias de dosificación previas para HPN-100 en las que se administraba la misma dosificación por peso corporal en todos los grupos de edad, puede que no fueran apropiadas. En cambio, los sujetos menores de seis años debían recibir una dosificación más baja que los sujetos pediátricos mayores.
- 10 Tal y como se muestra en la Figura 4 y la Tabla 2, los sujetos con un BSA por debajo del valor de corte de 1,3 m<sup>2</sup> recibían una dosificación normalizada más alta de PBA que los sujetos con un BSA igual o superior al valor de corte, a pesar de recibir una dosificación real más baja.

Tabla 2:

	< 1,3 m <sup>2</sup>	≥ 1,3 m <sup>2</sup>
N	43	71
Media (g/m <sup>2</sup> /día de PBA)	8,02	7,05
Mediana (g/m <sup>2</sup> /día de PBA)	8,35	7,18
Desviación estándar (SD)	2,91	2,77
% de coeficiente de variación (% de CV)	36	39
Percentil 25 (g/m <sup>2</sup> /día de PBA)	6,25	5,33
Percentil 75 (g/m <sup>2</sup> /día de PBA)	9,9	8,79
Mínimo (g/m <sup>2</sup> /día de PBA)	1,09	0,67
Máximo (g/m <sup>2</sup> /día de PBA)	13,97	14,27
Edad media	5	26
Intervalo de edad	0,17-20	12-75

- 15 Estos datos sugieren que los niños de 12 a 18 años de edad recibían una dosificación normalizada más similar a los adultos (mediana de 7,32 g/m<sup>2</sup>/día frente a 7,13 g/m<sup>2</sup>/día) que los niños más pequeños de 6 a 11 años (mediana de 7,32 g/m<sup>2</sup>/día frente a 8,98 g/m<sup>2</sup>/día).

Ejemplo 2: PAGN en orina para evaluar el cumplimiento en función de la dosis:

Los sujetos pediátricos menores de 6 años del estudio de ampliación de seguridad HPN-100-012, se dividieron en tres

grupos de dosificación: menos de 6 mL/m<sup>2</sup>, 6-10 mL/m<sup>2</sup> y más de 10 mL/m<sup>2</sup>. Se recogieron muestras de orina puntuales de los sujetos a las 0 horas (es decir, después de un ayuno nocturno) y se midieron los niveles de PAGN en orina. Los resultados se resumen en la Tabla 3 y la Figura 6A.

Tabla 3:

Categorías de las dosis	< 6 mL/m <sup>2</sup>	6-10 mL/m <sup>2</sup>	> 10 mL/m <sup>2</sup>
Número de muestras	19	54	19
Media	8353 µg/mL	12313 µg/mL	16842 µg/mL
SD	9450 µg/mL	9059 µg/mL	11127 µg/mL
Mediana	3298 µg/mL	12144 µg/mL	17089 µg/mL
Percentil 10	643 µg/mL	1288 µg/mL	264 µg/mL
Percentil 25	1256 µg/mL	3053 µg/mL	6990 µg/mL
Percentil 75	14290 µg/mL	20796 µg/mL	26247 µg/mL
Percentil 90	20797 µg/mL	24429 µg/mL	28084 µg/mL

5

Basándose en esos resultados, se desarrolló un método para evaluar el cumplimiento de la terapia con profármaco de PAA. Este método comparaba el nivel de PAGN en orina de un sujeto con un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para el grupo de dosificación del sujeto (es decir, <6 mL/m<sup>2</sup>, 6-10 mL/m<sup>2</sup> o >10 mL/m<sup>2</sup>). Un sujeto que mostraba niveles de PAGN en orina por debajo del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de dosificación, se clasificó como que no cumplía o que no cumplía potencialmente, y un sujeto que mostraba niveles de PAGN iguales o superiores al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de dosificación, se clasificó como que cumplía.

10

La lectura del percentil 25 para cada grupo de dosificación se incorporó como el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado. Por ejemplo, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto en el grupo de dosificación de 6 a 10 mL/m<sup>2</sup> es 3053 µg/ml (véase, la Figura 6A, gris medio y la Tabla 3), el cual se redondeó a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 3000 µg/ml. Por lo tanto, los sujetos en el grupo de dosificación de 6 a 10 mL/m<sup>2</sup> con un nivel de PAGN en orina inferior a 3000 µg/ml, se clasificaron como que no cumplían o que no cumplían potencialmente y los sujetos en el grupo de dosificación de 6 a 10 mL/m<sup>2</sup> con un nivel de PAGN en orina igual o superior a 3000 µg/ml se clasificaron como que cumplían. Los sujetos clasificados como que no cumplían o que no cumplían potencialmente, se pueden someter a una evaluación adicional del cumplimiento, y/o se les puede administrar una o varias dosificaciones futuras de profármaco de PAA en condiciones controladas más estrictamente, por ejemplo bajo la supervisión de un médico.

15

20

Ejemplo 3: PAGN en orina para evaluar el cumplimiento basándose en la edad:

Los sujetos procedentes de todos los estudios que tenían muestras de orina puntuales se dividieron en tres grupos de edad: menos de 2 años de edad; de 2 a menos de 6 años de edad; y de 6 años de edad y mayores. Se recogieron muestras de orina puntuales de los sujetos después de un ayuno nocturno y se midieron los niveles de PAGN en orina. Los resultados se resumen en la Tabla 4 y la Figura 6B.

25

Tabla 4:

Grupo de edad	< 2 años	2- < 6 años	≥ 6 años
	U-PAGN µg/mL		
N	54	219	74
Media	17330	13420	10103
Mediana	17229	12114	7185
Mínimo	348	119	642
Máximo	44298	43372	60960
Percentil 10	3265	1717	1564
Percentil 25	8996	5146	4032
Percentil 75	25019	20603	13846



Percentil 90	28028	27728	21633
--------------	-------	-------	-------

Basándose en estos resultados, se desarrolló un método para evaluar el cumplimiento de la terapia con profármaco de PAA basándose en la edad. Este método comparaba el nivel de PAGN en orina de un sujeto con un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para el grupo de edad del sujeto (es decir, < 2 años, 2 a < 6 años o ≥ 6 años).  
 5 Un sujeto que mostraba niveles de PAGN en orina por debajo del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de edad, se clasificó como que no cumplía o que no cumplía potencialmente, y un sujeto que mostraba niveles de PAGN iguales o superiores al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de edad, se clasificó como que cumplía.

La lectura del percentil 25 para cada grupo de edad se incorporó como el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado. Por ejemplo, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto menor de 2 años es 8996 µg/ml (véase la Figura 6B, gris oscuro y la Tabla 4), que se redondeó a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 9000 µg/ml. Por lo tanto, los sujetos en el grupo de edad de menos de 2 años con un nivel de PAGN en orina por debajo de 9000 µg/ml se clasificaron como que no cumplían o que no cumplían potencialmente, y los sujetos en el grupo de edad de menos de 2 años con un nivel de PAGN en orina igual o superior a 9000 µg/ml, se clasificaron como que cumplían. Los sujetos clasificados como que no cumplían o que no cumplían potencialmente se pueden someter a una evaluación adicional del cumplimiento, y/o se les puede administrar una o más dosis futuras de profármaco de PAA en condiciones controladas más estrictamente, por ejemplo, bajo la supervisión de un médico.  
 10  
 15

Ejemplo 4: PAGN en orina para evaluar el cumplimiento basándose en el BSA:

Sujetos de todos los estudios de UCD y el estudio con voluntarios saludables (HPN-100-010) se dividieron en dos grupos basándose en su BSA: menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup> (≤ 1,3 m<sup>2</sup>) y superior a 1,3 m<sup>2</sup> (> 1,3 m<sup>2</sup>). Se recogieron muestras de orina puntuales de los sujetos a las 24 horas (es decir, después de un ayuno nocturno) y se midieron los niveles de PAGN en orina. Los resultados se resumen en la Tabla 5 y se muestran en la Figura 6C y las Figuras 7A y B.  
 20

Tabla 5:

Categorías de BSA	BSA ≤ 1,3 m <sup>2</sup>	BSA > 1,3 m <sup>2</sup>
	U-PAGN µg/mL	
N	87	155
Media	17547,48	9058,68
Mínimo	119,47	1157,49
Percentil 5	1061,84	3379,24
Percentil 10	3645,97	4078,79
Percentil 25	8390,07	5259,01
Percentil 50	17075,13	7748,84
Percentil 75	25465,73	11916,08
Percentil 90	30830	15993,51
Percentil 95	35516,41	20320,32
Máximo	44298,26	30304,04

25 Tal y como se muestra en la Figura 6C y la Tabla 5, los sujetos con BSA más bajo que recibieron dosis más bajas de profármaco de PAA, muestran concentraciones más altas de PAGN en orina independientemente de la dosis que recibieron.

Basándose en esos resultados, se desarrolló un método para evaluar el cumplimiento de la terapia con profármaco de PAA basado en el BSA. Este método comparaba el nivel de PAGN en orina de un sujeto con un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para el grupo de BSA del sujeto (es decir, BSA ≤ 1,3 m<sup>2</sup> o BSA > 1,3 m<sup>2</sup>). Un sujeto que mostraba niveles de PAGN en orina por debajo del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA, se clasificó como que no cumplía o que no cumplía potencialmente, y un sujeto que mostraba niveles de PAGN iguales o superiores al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA, se clasificó como que cumplía.  
 30

La lectura del percentil 25 para cada grupo de BSA se incorporó como el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado. Por ejemplo, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto con un BSA > 1,3 m<sup>2</sup>  
 35

era de 5259 µg/ml (véase la Figura 6C, gris oscuro y la Tabla 5), que se redondeó a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 5000 µg/ml. Por lo tanto, sujetos con un BSA > 1,3 m<sup>2</sup> con un nivel de PAGN en orina inferior a 5000 µg/ml, se clasificaron como que no cumplían o que no cumplían potencialmente, y los sujetos con un BSA > 1,3 m<sup>2</sup> con un nivel de PAGN en orina igual o superior a 5000 µg/ml, se clasificaron como que cumplían. Además, basándose en la lectura del percentil 25, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto con un BSA ≤ 1,3 m<sup>2</sup> era de 8390 µg/ml (véase la Figura 6C, gris oscuro y la Tabla 5), que se redondeó a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 8000 µg/ml. Por lo tanto, sujetos con un BSA ≤ 1,3 m<sup>2</sup> con un nivel de PAGN en orina inferior a 8000 µg/ml se clasificaron como que no cumplían o que no cumplían potencialmente, y los sujetos con un BSA ≤ 1,3 m<sup>2</sup> con un nivel de PAGN en orina igual o superior a 8000 µg/ml se clasificaron como que cumplían. Los sujetos clasificados como que no cumplían o que no cumplían potencialmente se pueden someter a una evaluación adicional del cumplimiento, y/o se les puede administrar una o más dosificaciones futuras de profármaco de PAA en condiciones controladas más estrictamente, por ejemplo, bajo la supervisión de un médico.

Ejemplo 5: PAGN en orina para evaluar el cumplimiento basado en el BSA para sujetos de 2 años de edad y mayores:

Los sujetos del Ejemplo 4 procedentes de todos los estudios de UCD y el estudio con voluntarios saludables (HPN-100-010) que tenían 2 años de edad o más, se dividieron en dos grupos basándose en su BSA: menor o igual a 1,3 m<sup>2</sup> (≤ 1,3 m<sup>2</sup>) y superior a 1,3 m<sup>2</sup> (> 1,3 m<sup>2</sup>). Se recogieron muestras de orina puntuales de los sujetos a las 24 horas (es decir, después de un ayuno nocturno) y se midieron los niveles de PAGN en orina. Los resultados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6:

Años	2 años de edad y mayores	
	BSA ≤ 1,3 m <sup>2</sup>	BSA > 1,3 m <sup>2</sup>
Categorías de BSA		
	U-PAGN µg/mL	
N Obs	72	156
N	72	155
Media	16186,11	9058,68
Mediana	15869,85	7748,84
Mínimo	119,4700000	1157,49
Percentil 5	621,5940000	3379,24
Percentil 10	3479,50	4078,79
Percentil 25	7412,48	5259,01
Percentil 75	23635,08	11916,08
Percentil 90	29835,07	15993,51
Percentil 95	33943,83	20320,32
Máximo	43372,15	30304,04

Basándose en esos resultados, se desarrolló un método para evaluar el cumplimiento de la terapia con profármaco de PAA basándose en el BSA para sujetos de 2 años de edad y mayores. Este método comparaba el nivel de PAGN en orina de un sujeto que tenía 2 años de edad o más con un nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para el grupo de BSA del sujeto (es decir, BSA ≤ 1,3 m<sup>2</sup> o BSA > 1,3 m<sup>2</sup>). Los sujetos de 2 años de edad y mayores que mostraban niveles de PAGN en orina por debajo del nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA, se clasificaron como que no cumplían o que no cumplían potencialmente, y los sujetos de 2 años de edad y mayores que muestran niveles de PAGN iguales o superiores al nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para su grupo de BSA, se clasificaron como que cumplían.

La lectura del percentil 25 para cada grupo de BSA para sujetos de 2 años de edad y mayores se incorporó como el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado. Por ejemplo, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto que tenía 2 años de edad o más con un BSA > 1,3 m<sup>2</sup> era de 5259 µg/ml, que se redondeó a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 5000 µg/ml. Por lo tanto, los sujetos que tenían 2 años de edad o más con un BSA > 1,3 m<sup>2</sup> con un nivel de PAGN en orina inferior a 5000 µg/ml, se clasificaron como que no cumplían o que no cumplían potencialmente, y los sujetos que tenían 2 años de edad o más con un BSA > 1,3 m<sup>2</sup> con un nivel de PAGN en orina igual o superior a 5000 µg/ml se clasificaron como que cumplían. Además, basándose en la lectura del percentil 25, el nivel de PAGN en orina de un umbral predeterminado para un sujeto que tenía 2 años de edad o más con un BSA ≤ 1,3 m<sup>2</sup> era de 7412 µg/ml, que se redondeó a los 1000 µg/ml más cercanos, es decir, 7000 µg/ml. Por lo

5 tanto, los sujetos que tenían 2 años de edad o más con un BSA  $\leq 1,3 \text{ m}^2$  con un nivel de PAGN en orina inferior a 7000  $\mu\text{g/ml}$ , se clasificaron como que no cumplían o que no cumplían potencialmente, y los sujetos que tenían 2 años de edad o más con un BSA  $\leq 1,3 \text{ m}^2$  con un nivel de PAGN en orina igual o superior a 7000  $\mu\text{g/ml}$ , se clasificaron como que cumplían. Los sujetos clasificados como que no cumplían o que no cumplían potencialmente se pueden someter a una evaluación adicional del cumplimiento, y/o se les puede administrar una o más dosificaciones futuras de profármaco de PAA en condiciones controladas más estrictamente, por ejemplo, bajo la supervisión de un médico.

Como se ha indicado anteriormente, lo anterior únicamente pretende ilustrar diversas realizaciones de la presente invención, la cual se define en las reivindicaciones.

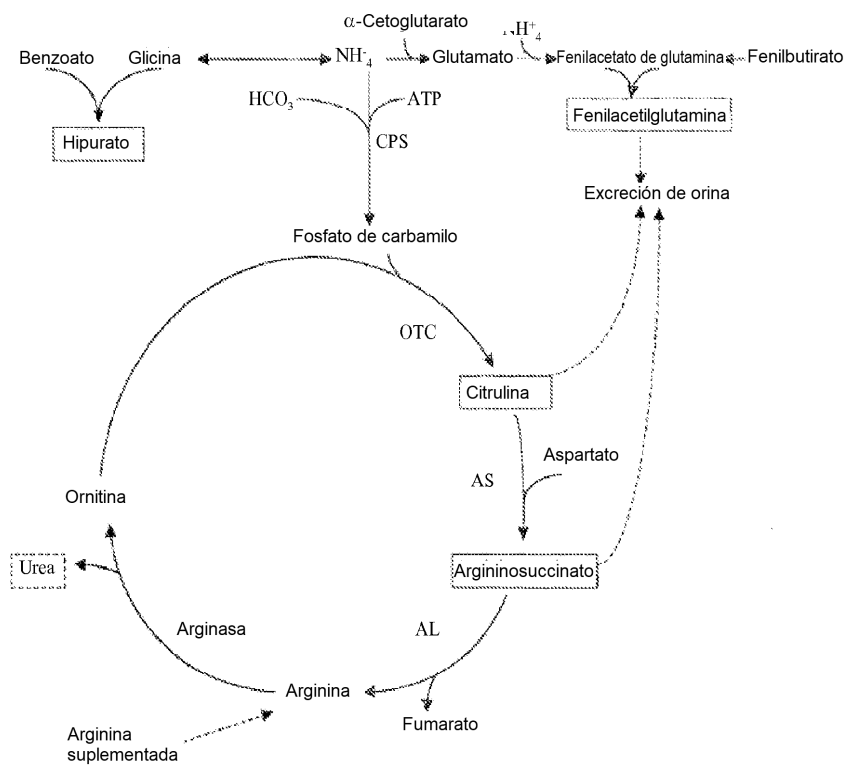
#### Referencias

- 10 1. Brusilow Science 207: 659 (1980)
2. Brusilow Pediatr Res 29: 147 (1991)
3. Diaz Hepatology 57: 2171 (2013)
4. Ghabril Clin Pharmacol Drug Dev 2: 278 (2013)
5. Lee Mol Genet Metab 100: 221 (2010)
- 15 6. Lee Presentation at the 2013 American College of Medical Genetics Meeting in Phoenix entitled "Optimizing Ammonia (NH<sub>3</sub>) Control in Urea Cycle Disorder (UCD) Patients: A Predictive Model"
7. Lichter-Konecki Mol Genet Metab 103: 323 (2011)
8. McGuire Hepatology 51: 2077 (2010)
9. Mokhtarani Mol Genet Metab 107: 308 (2012)
- 20 10. Mokhtarani Presentation at the 2013 American College of Medical Genetics Meeting in Phoenix entitled "The Plasma Ratio of Phenylacetic Acid (PAA) to Phenylacetylglutamine (PAGN) a Potential Biomarker for Patients at Risk of Elevated PAA Levels (full article in press in Molecular Genetics and Metabolism"
11. Monteleone J Clin Pharmacol 53: 699 (2013)
12. Smith J Pediatr 162: 1228 (2013)
- 25 13. Rockey Hepatology 56:248A (2012) (full article entitled "Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Glycerol Phenylbutyrate in Hepatic Encephalopathy" in press)

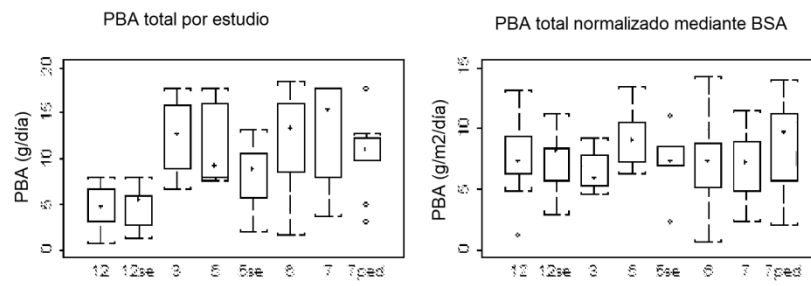
**REIVINDICACIONES**

1. Un método para determinar una dosificación eficaz de tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo para tratar un trastorno del ciclo de la urea en un sujeto de 6 a 17 años de edad que lo requiere, que comprende:
  - calcular un área de la superficie corporal (BSA) para el sujeto; y
  - 5       comparar el BSA con un valor umbral predeterminado que es  $1,3 \text{ m}^2$ ,  
en donde la dosificación eficaz es una primera dosificación de  $7,3$  a  $8,79 \text{ g/m}^2/\text{día}$  si el BSA es igual o superior al valor umbral predeterminado o una segunda dosificación de  $9$  a  $9,9 \text{ g/m}^2/\text{día}$  si el BSA es inferior al valor umbral predeterminado.
2. El método según la reivindicación 1, en el que la primera dosificación es de  $8 \text{ g/m}^2/\text{día}$ .
- 10   3. El método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la segunda dosificación es de  $9$  a  $9,5 \text{ g/m}^2/\text{día}$ .
4. Tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo para uso en un método para tratar un trastorno del ciclo de la urea (UCD) en un sujeto de 6 a 17 años de edad que lo requiere, en donde el método incluye las etapas de:
  - calcular un área de la superficie corporal (BSA) para el sujeto,
  - comparar el BSA con un valor umbral predeterminado que es  $1,3 \text{ m}^2$ , y
  - 15       administrar una primera dosificación de  $7,3$  a  $8,79 \text{ g/m}^2/\text{día}$  de tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo si el BSA es igual o superior al valor umbral predeterminado o una segunda dosificación de  $9$  a  $9,9 \text{ g/m}^2/\text{día}$  de tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo si el BSA es inferior al valor umbral predeterminado.
5. Tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo para uso según la reivindicación 4, en donde la primera dosificación es de  $8 \text{ g/m}^2/\text{día}$ .
- 20   6. Tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo para uso según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde la segunda dosificación es de  $9$  a  $9,5 \text{ g/m}^2/\text{día}$ .
7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde el sujeto no ha sido tratado previamente con un profármaco de PAA u otro fármaco eliminador de nitrógeno, en donde el profármaco de PAA se selecciona a partir del grupo que consiste en tri-[4-fenilbutirato] de glicerilo y fenilbutirato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyendo fenilbutirato de sodio.
- 25

Figura 1



**Figura 2**



**Figura 3**

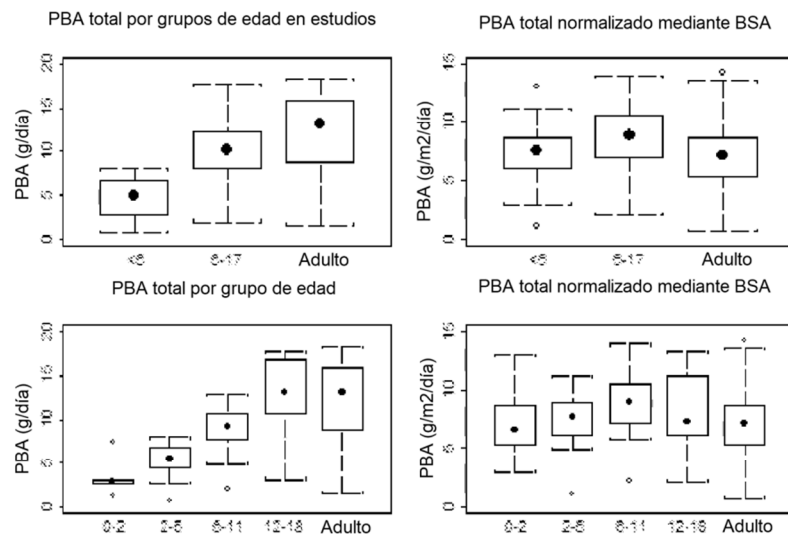


Figura 4

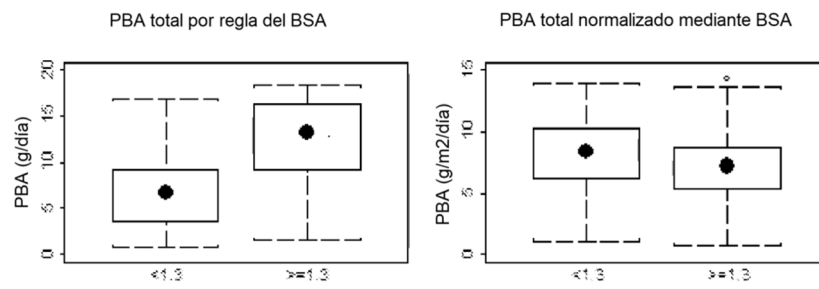




Figura 5

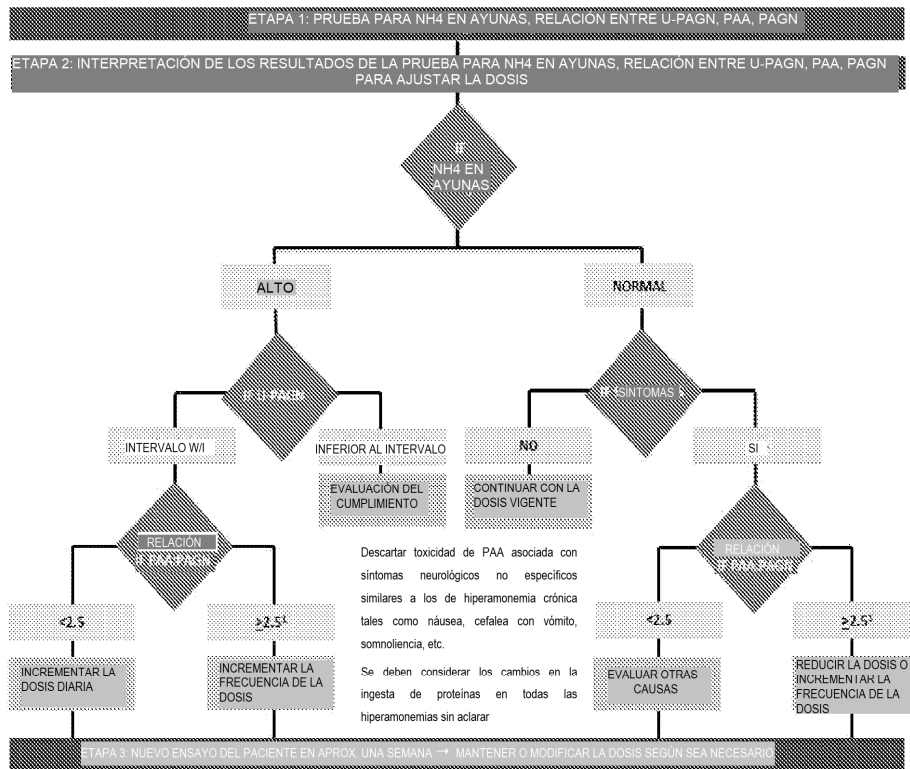
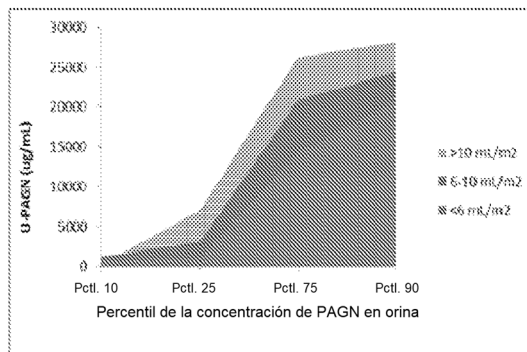
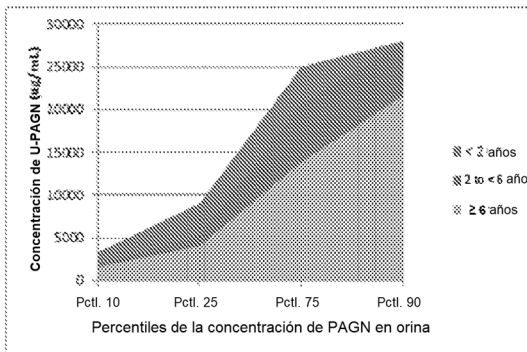


Figura 6

A.



B.



C.

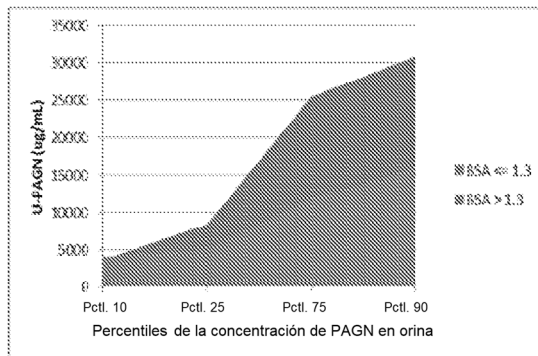
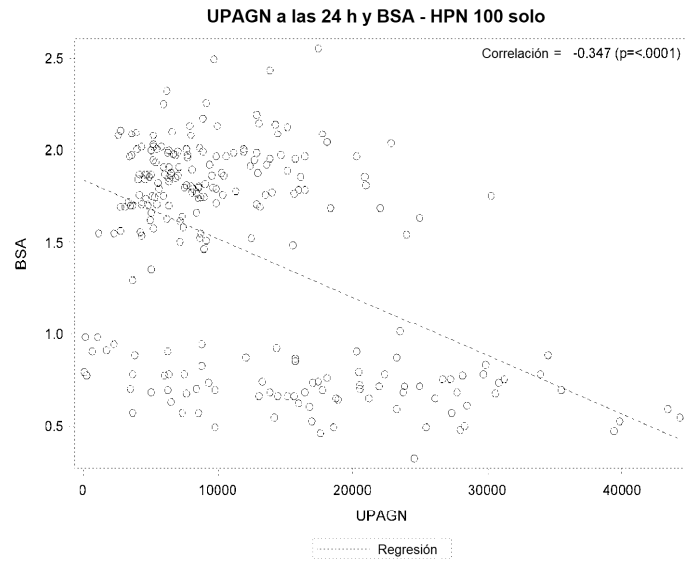


Figura 7

A.



B.

