

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

- 5 1. Un método para tratar la convulsión en un sujeto que tiene actividades aberrantes de fosfatasa alcalina que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una fosfatasa alcalina recombinante al sujeto.
2. Un método para tratar la convulsión en un sujeto que tiene niveles por encima de lo
10 normal de al menos un sustrato de fosfatasa alcalina que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una fosfatasa alcalina recombinante al sujeto.
3. Un método para tratar convulsiones en un sujeto que comprende:
 - (i) identificar una población de sujetos con actividades aberrantes de fosfatasa alcalina
15 que sufren o corren el riesgo de sufrir de convulsiones; y
 - (ii) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una fosfatasa alcalina recombinante a un sujeto en la población.
4. Un método para tratar convulsiones en un sujeto que comprende:
 - 20 (i) identificar una población de sujetos con niveles por encima de lo normal de al menos un sustrato de fosfatasa alcalina, quienes sufren o corren riesgo de sufrir convulsiones; y
 - (ii) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una fosfatasa alcalina recombinante a un sujeto en la población.
- 25 5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el sujeto ha sido diagnosticado con hipofosfatasia (HPP) y en donde el sujeto tiene defectos de mineralización ósea menor o no detectables.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el sujeto no ha sido
30 diagnosticado con HPP.

7. El método de la reivindicación 1 o 3, en donde la actividad de fosfatasa alcalina se mide por la actividad enzimática de fosfatasa alcalina hacia al menos uno de piridoxal-5'-fosfato (PLP), pirofosfato inorgánico (PPi) y fosfoetanolamina (PEA).

5

8. El método de la reivindicación 2 o 4, en donde al menos un sustrato de fosfatasa alcalina se selecciona del grupo que consiste en PLP, PPi y PEA.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el sujeto ha
10 aumentado el piridoxal-5'-fosfato sérico (PLP).

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el sujeto ha reducido el piridoxal-5'-fosfato intracelular(PLP).

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el sujeto tiene al
15 menos uno de Ácido Gamma-Aminobutírico (GABA) cerebral reducido y serina cerebral reducida.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el sujeto tiene al
20 menos una de cistationina cerebral y urinaria aumentada.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante se le administra al sujeto diariamente durante al menos una semana, un mes, tres meses, seis meses o un año.

25

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la administración de la al menos una fosfatasa alcalina recombinante eleva el GABA cerebral.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva del al menos un agente terapéutico adicional se administra conjuntamente al sujeto.

5 16. El método de la reivindicación 15, en donde el al menos un agente terapéutico adicional es un fármaco anticonvulsivo.

17. El método de la reivindicación 15, que comprende además:
mantener la coadministración del al menos un agente terapéutico adicional con la al menos
10 una fosfatasa alcalina recombinante durante un tiempo predeterminado; y
suspenderle la administración del al menos un agente terapéutico adicional mientras se le mantiene al sujeto la administración de la al menos una fosfatasa alcalina recombinante.

18. El método de la reivindicación 15, en donde el al menos un fármaco anticonvulsivo
15 adicional y la al menos una fosfatasa alcalina recombinante se le co-administran al sujeto durante al menos un mes, al menos seis meses o al menos un año.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en donde el al menos un
agente terapéutico adicional es al menos uno de vitamina B6 (piridoxina) y un vitámero de
20 vitamina B6.

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la al menos una
fosfatasa alcalina recombinante comprende al menos una de una fosfatasa alcalina no
específica de tejido (TNALP), una fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), una fosfatasa
25 alcalina de células germinales (GCALP) una fosfatasa alcalina intestinal (IALP), o
fragmentos biológicamente funcionales, fusiones o constructos quiméricos de los mismos.

21. El método de la reivindicación 20, en donde la al menos una fosfatasa alcalina
recombinante es un fragmento soluble de TNALP, PLAP, GCALP o IALP.

30

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante comprende una secuencia de aminoácidos de Secuencia no. 2.

5

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante es una proteína de fusión.

24. El método de la reivindicación 23, en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante se fusiona a una molécula de inmunoglobulina.

10

25. El método de la reivindicación 24, en donde la molécula de inmunoglobulina es una región cristizable de fragmento (Fc).

26. El método de la reivindicación 25, en donde el Fc comprende una secuencia de aminoácidos de Secuencia no. 3.

15

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante se fusiona a un péptido cargado negativamente.

20

28. El método de la reivindicación 27, en donde el péptido cargado negativamente es al menos uno de D10, D16, E10 y E16.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante comprende una estructura de sALP-Fc-D10.

25

30. El método de la reivindicación 29 en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante comprende una secuencia de aminoácidos de Secuencia no. 1 o Secuencia no. 4.

30

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante se administra en una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día o una dosis semanal comparable.

5 32. 31. El método de la reivindicación 31, en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante se administra en una dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día o una dosis semanal comparable.

33. El método de la reivindicación 31, en donde la al menos una fosfatasa alcalina
10 recombinante se administra en una dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día o una dosis semanal comparable.

34. El método de la reivindicación 31, en donde la al menos una fosfatasa alcalina
15 recombinante se administra en una dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 8 mg/kg/día o una dosis semanal comparable.

35. El método de la reivindicación 31, en donde la al menos una fosfatasa alcalina
recombinante se administra en una dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a
aproximadamente 5 mg/kg/día o una dosis semanal comparable.

20

36. El método de la reivindicación 31, en donde la al menos una fosfatasa alcalina
recombinante se administra en una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a
aproximadamente 0,5 mg/kg/día o una dosis semanal comparable.

25 37. El método de la reivindicación 31, en donde la al menos una fosfatasa alcalina
recombinante se administra en una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a
aproximadamente 1 mg/kg/día o una dosis semanal comparable.

38. El método de la reivindicación 31, en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día o una dosis semanal comparable.

5 39. El método de la reivindicación 31, en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 8 mg/kg/día o una dosis semanal comparable.

40. El método de la reivindicación 31, en donde la al menos una fosfatasa alcalina
10 recombinante se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día o una dosis semanal comparable.

41. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante se administra por al menos una vía intravenosa,
15 intramuscular, subcutánea, sublingual, intratecal e intradérmica.

42. El método de la reivindicación 41, en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante se administra vía intravenosa.

20 43. El método de la reivindicación 42, en donde la al menos una fosfatasa alcalina recombinante se administra vía intravenosa y posteriormente vía subcutánea.

44. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto es un ser humano.

25

30