

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir la calcificación vascular, que comprende administrar a un sujeto con bajo pirofosfato en plasma (PPi) o alto fosfato en suero (Pi) dos
5 o más dosis de ectonucleótido pirofosfatasa fosfodiesterasa (NPP1) soluble, en donde cada dosis contiene una cantidad de NPP1 soluble que es suficiente para lograr un incremento transitorio en el PPi en plasma en el sujeto, caracterizado
10 el incremento transitorio en el PPi en plasma por un nivel pico de PPi que es al menos aproximadamente 40% del nivel normal de PPi en plasma y un nivel de PPi de retorno a la línea basal dentro de aproximadamente 48 horas después de la administración de la dosis; y en donde el período de tiempo entre las dosis es de al menos 2 días.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, en donde el incremento transitorio en el PPi en plasma se caracteriza por un nivel de PPi de al menos aproximadamente 40% del nivel normal de PPi en plasma.
- 20 3. El método de la reivindicación 1, en donde el incremento transitorio en el PPi en plasma se caracteriza por un nivel de PPi entre aproximadamente 40% y aproximadamente 100% del nivel normal de PPi en plasma.
4. El método de la reivindicación 2 o 3, en donde
25 el incremento transitorio en el PPi en plasma se mantiene durante al menos aproximadamente 4 horas.

5. El método de la reivindicación 2 o 3, en donde el incremento transitorio en el PPI en plasma se mantiene durante al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 10 horas o
5 al menos aproximadamente 12 horas.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la calcificación vascular es calcificación arterial.

7. El método de cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 5, en donde la calcificación vascular es calcificación intimal.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho sujeto tiene deficiencia de NPP1.

15 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el sujeto tiene enfermedad renal crónica (CKD) o enfermedad renal en etapa terminal (ESRD).

10. El método de cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 8, en donde el sujeto tiene calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI).

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el sujeto tiene un trastorno cardiovascular.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el sujeto tiene diabetes mellitus II.

5 13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el sujeto tiene aterosclerosis.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el sujeto tiene pseudoxantoma elástico (PXE).

10 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde los niveles pre-tratamiento de pirofosfato en plasma (PPi) en el sujeto son al menos aproximadamente 40% menores que los niveles normales de PPi en plasma.

15 16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el sujeto es humano.

17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde cada dosis contiene de aproximadamente 1.0 mg/kg a aproximadamente 5.0 mg/kg de
20 NPP1.

18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde cada dosis contiene de aproximadamente 1.0 mg/kg a aproximadamente 10.0 mg/kg de NPP1.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el período de tiempo entre dichas dosis de NPP1 es de al menos 3 días.

20. El método de cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 18, en donde el período de tiempo entre dichas dosis de NPP1 es de al menos 1 semana, 2 semanas o 1 mes.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde la administración es
10 intravenosa, subcutánea, o intraperitoneal.

22. El método de la reivindicación 21, en donde la administración es intravenosa.

23. El método de la reivindicación 21, en donde la administración es subcutánea.

15 24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la NPP1 comprende una sNPP1 humana recombinante aislada, un fragmento o una proteína de fusión de la misma.

25. El método de la reivindicación 24, en donde la
20 sNPP1 es una proteína de fusión.

26. El método de la reivindicación 25, en donde la proteína de fusión comprende una región Fc de una inmunoglobulina.

27. El método de la reivindicación 25 o 26, en
25 donde la proteína de fusión comprende un residuo de objetivo.

28. El método de la reivindicación 27, en donde dicho residuo de objetivo comprende al menos ocho residuos consecutivos de ácido aspártico o ácido glutámico.

29. El método de cualquiera de las
5 reivindicaciones precedentes en donde la sNPP1 es la SEQ ID NO: 3, la SEQ ID NO: 4, la SEQ ID NO: 9, la SEQ ID NO: 10, la SEQ ID NO: 11 o la SEQ ID NO: 12.

30. El método de cualquiera de las
10 reivindicaciones precedentes en donde el sujeto tiene elevado fosfato inorgánico y una proporción de PPi a Pi que es al menos 10% más alta o más baja que la normal.

31. El uso de ectonucleótido pirofosfatasa
fosfodiesterasa soluble (NPP1) para la fabricación de un
15 medicamento para reducir la calcificación vascular en donde el medicamento es para administración en dos o más dosis y cada dosis contiene una cantidad de NPP1 soluble suficiente para lograr un incremento transitorio en el PPi en plasma en el sujeto, caracterizado el incremento transitorio en el PPi en plasma por un nivel pico de PPi que es al menos
20 aproximadamente 40% del nivel normal de PPi en plasma y un nivel de PPi de retorno a la línea basal dentro de aproximadamente 48 horas después de la administración de la dosis; y en donde el período de tiempo entre las dosis es de al menos 2 días.

32. El uso de ectonucleótido pirofosfatasa fosfodiesterasa soluble (NPP1) para reducir la calcificación vascular en donde la NPP1 se administra en dos o más dosis y cada dosis contiene una cantidad de NPP1 soluble suficiente
5 para lograr un incremento transitorio en el PPi en plasma en el sujeto, caracterizado el incremento transitorio en el PPi en plasma por un nivel pico de PPi que es al menos aproximadamente 40% del nivel normal de PPi en plasma y un nivel de PPi de retorno a la línea basal dentro de
10 aproximadamente 48 horas después de la administración de la dosis; y en donde el período de tiempo entre las dosis es de al menos 2 días.

33. Un método para tratar a un sujeto que tiene deficiencia de NPP1 o enfermedad asociada con NPP1,
15 comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una sNPP1 humana recombinante aislada, un fragmento o una proteína de fusión de la misma.

34. El método de la reivindicación 33, en donde la
20 deficiencia de NPP1 o la enfermedad asociada con NPP1 es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de calcificación arterial idiopática infantil (IIAC), resistencia a la insulina, raquitismo hipofosfatémico, osificación del ligamento longitudinal posterior de la
25 espina, calcificación vascular en enfermedad renal crónica

(VCKD), isquemia del miocardio, calcificación de articulaciones, estrias angioides, y pseudoxantoma elástico (PXE).

35. El método de la reivindicación 34, en donde la
5 deficiencia de NPP1 o la enfermedad asociada con NPP1 es calcificación arterial, resistencia a la insulina, raquitismo hipofosfatémico, isquemia del miocardio, calcificación de articulaciones, u osificación del ligamento longitudinal posterior de la espina.

10 36. El método de la reivindicación 34, en donde la deficiencia de NPP1 o la enfermedad asociada con NPP1 es calcificación vascular en enfermedad renal crónica.

37. El método de la reivindicación 34, en donde la deficiencia de NPP1 o la enfermedad asociada con NPP1 es
15 pseudoxantoma elástico.

38. El método de la reivindicación 34, en donde dicho trastorno es calcificación arterial idiopática infantil.

39. El método de la reivindicación 33, en donde el
20 tratamiento evita la calcificación en la arteria.

40. El método de la reivindicación 34, en donde el tratamiento evita la calcificación en la aorta.

41. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 40, en donde dicho sujeto es un
25 paciente humano.

42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 41, en donde la composición farmacéutica se administra en una cantidad de aproximadamente 0.10 a aproximadamente 50 mg/kg.

5 43. El método de la reivindicación 42, en donde la cantidad es de aproximadamente 0.5 mg/kg.

44. El método de la reivindicación 42, en donde la cantidad es de aproximadamente 1 mg/kg.

10 45. El método de la reivindicación 42, en donde la cantidad es de aproximadamente 5.0 mg/kg.

46. El método de la reivindicación 42, en donde la cantidad es de aproximadamente 6.0 mg/kg.

47. El método de la reivindicación 42, en donde la cantidad es de aproximadamente 10 mg/kg.

15 48. El método de la reivindicación 42, en donde la cantidad es de aproximadamente 15 mg/kg.

49. El método de la reivindicación 42, en donde la cantidad es de aproximadamente 20 mg/kg.

20 50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 49, en donde la administración es aproximadamente semanal.

51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 49, en donde la administración es aproximadamente cada dos semanas.

52. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 49, en donde la administración es aproximadamente mensual.

53. El método de cualquiera de las
5 reivindicaciones 33 a 49, en donde la administración es intravenosa, subcutánea, intratecal o intraperitoneal.

54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 49, en donde la administración es intravenosa.

10 55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 49, en donde la administración es subcutánea.

56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 49, en donde la administración es
15 suficiente para normalizar el nivel en sangre de PPI del sujeto.

57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 49, en donde la administración es suficiente para prevenir la calcificación de un tejido
20 afectado en el sujeto.

58. El uso de una sNPP1 humana recombinante aislada, un fragmento o una proteína de fusión de la misma para la fabricación de un medicamento para tratar la deficiencia de NPP1 o una enfermedad asociada con NPP1.

59. El uso de una sNPP1 humana recombinante aislada, un fragmento o una proteína de fusión de la misma para tratar la deficiencia de NPP1 o una enfermedad asociada con NPP1.