

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 5 y al menos una mutación seleccionada de E108M, N213Q y N286Q con respecto a la SEQ ID NO: 1 y un portador farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más de fosfato, prolina y sacarosa.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el polipéptido tiene al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 97 % o 99 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 5.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde el polipéptido comprende o consiste en la secuencia de la SEQ ID NO:5.
4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polipéptido comprende dos o tres mutaciones E108M, N213Q y N286Q con respecto a SEQ ID NO: 1.
5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición comprende de alrededor de 1 mM a alrededor de 100 mM de fosfato.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la composición comprende de alrededor de 5 mM a alrededor de 20 mM de fosfato.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde la composición comprende alrededor de 10 mM de fosfato.
8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el fosfato es fosfato de sodio.
9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición comprende de alrededor de 1 mM a alrededor de 500 mM de prolina.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde la composición comprende de alrededor de 50 mM a alrededor de 200 mM de prolina.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la composición comprende alrededor de 140 mM de prolina.

12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición comprende de alrededor de 1 mM a alrededor de 500 mM de sacarosa.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde la composición comprende de alrededor de 50 mM a alrededor de 200 mM de sacarosa.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde la composición comprende alrededor de 140 mM de sacarosa.
15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 14, en donde la composición comprende alrededor de 10 mM de fosfato, alrededor de 140 mM de prolina y alrededor de 140 mM de sacarosa.
16. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la composición comprende de alrededor de 0,01 % a alrededor de 0,5 % de monooleato de sorbitán polioxietilenado (20).
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde la composición comprende de alrededor de 0,01 % a alrededor de 0,1 % de monooleato de sorbitán polioxietilenado (20).
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde la composición comprende alrededor de 0,05 % de monooleato de sorbitán polioxietilenado (20).
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en donde la composición comprende alrededor de 140 mM de prolina, alrededor de 140 mM de sacarosa y alrededor de 0,05 % de monooleato de sorbitán polioxietilenado (20).
20. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde el polipéptido comprende un contenido total de ácido siálico (TSAC) de alrededor de 1,0 mol/mol a alrededor de 6,0 mol/mol.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde el TSAC es de alrededor de 3,0 mol/mol a alrededor de 6,0 mol/mol.
22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en donde el TSAC es alrededor de 3,2 mol/mol, 5,0 mol/mol o alrededor de 5,9 mol/mol.
23. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la composición comprende un pH de alrededor de 7,3.
24. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en

donde la composición se formula a una concentración de alrededor de 0,1 mg/mL a alrededor de 200 mg/mL.

25. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde la composición se formula en un volumen de alrededor de 0,1 mL a alrededor de 50 mL.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 24 o 25, en donde la composición se formula a una concentración de alrededor de 100 mg/mL en un volumen de alrededor de 1 mL.

27. Un vial que comprende la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

28. El vial de la reivindicación 27, en donde la composición se formula en un volumen de alrededor de 0,1 mL a alrededor de 50 mL.

29. El vial de la reivindicación 28, en donde la composición se formula en un volumen de alrededor de 10 mL.

30. El vial de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, en donde la composición se formula a una concentración de alrededor de 0,1 mg/mL a alrededor de 200 mg/mL.

31. El vial de la reivindicación 30, en donde la composición se formula en una concentración de alrededor de 100 mg/mL.

32. El vial de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31, en donde la composición se formula a una concentración de alrededor de 100 mg/mL en un volumen de alrededor de 1 mL.

33. Un método para tratar un trastorno de mineralización ósea en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una dosis de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 al sujeto.

34. El método de la reivindicación 33, en donde el trastorno de la mineralización ósea se selecciona de hipofosfatasa (HPP), fractura ósea, osteoporosis, esclerosteosis, condrocalcinosis, hipotonía, distrofia muscular de Duchenne, traqueobroncomalacia, convulsiones, neurofibromatosis y craneosinostosis.

35. El método de la reivindicación 33 o 34, en donde el polipéptido se administra en una cantidad y durante un tiempo suficiente para tratar el trastorno de la

mineralización ósea.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde el tratamiento mejora la formación de hueso en el sujeto.

37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 36, en donde el polipéptido se administra en una dosificación de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 20 mg/kg.

38. El método de la reivindicación 37, en donde el polipéptido se administra a una dosificación de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg.

39. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 38, en donde el polipéptido se administra una vez por día, semana, mes o año.

40. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 39, en donde se administran de alrededor de 10 a alrededor de 100 mg del polipéptido por semana.

41. El método de la reivindicación 40, en donde se administran de alrededor de 15 mg a alrededor de 90 mg de polipéptido por semana.

42. El método de la reivindicación 41, en donde se administran alrededor de 15 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 45 mg o alrededor de 90 mg de polipéptido por semana.

43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 42, en donde el polipéptido se administra durante al menos un día, una semana, un mes, un año o más.

44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 43, en donde la composición se administra por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, sublingual, intratecal o intradérmica.

45. El método de la reivindicación 44, en donde la composición se administra por vía subcutánea o intravenosa.

46. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 45, en donde el sujeto es un humano.

47. El método de la reivindicación 46, en donde el humano es un neonato, un niño, un adolescente o un adulto.

48. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 33 a 47, en donde el método produce un $AUC_{0-168\text{ h}}$ de alrededor de 50 $\mu\text{g}\cdot\text{hora}/\text{mL}$ a alrededor de 4000 $\mu\text{g}\cdot\text{hora}/\text{mL}$ en la sangre del sujeto.

49. El método de la reivindicación 48, en donde el método produce un AUC_{0-168h} de alrededor de 1000 $\mu g \times hora/mL$ a alrededor de 3000 $\mu g \times hora/mL$ en la sangre del sujeto.

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 48, en donde el método produce una C_{max} de alrededor de 0,5 $\mu g/mL$ a alrededor de 25 $\mu g/mL$ en la sangre del sujeto.

51. El método de la reivindicación 49, en donde el método produce una C_{max} de alrededor de 0,6 $\mu g/mL$ a alrededor de 20 $\mu g/mL$ en la sangre del sujeto.