

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 280**

21 Número de solicitud: 201830988

51 Int. Cl.:

A61K 31/6615 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

11.10.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

16.04.2020

71 Solicitantes:

**LABORATORIS SANIFIT, S.L. (100.0%)
Parc Bit, Europa Bldg., 2nd Floor
07121 Palma de Mallorca (Illes Balears) ES**

72 Inventor/es:

**PERELLÓ BESTARD, Joan;
ROCA SALCEDO, Carolina y
CANALS HAMANN, Ana-zeralda**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Pautas posológicas de IP y análogos de IP para el tratamiento de calcificaciones ectópicas**

57 Resumen:

La presente divulgación se relaciona con composiciones, métodos, dosis, pautas posológicas, artículos de fabricación y kits para el tratamiento y/o la prevención de calcificaciones ectópicas y, en particular, calcificaciones cutáneas tales como calcificaciones debidas a calcifilaxia que comprenden inositol fosfato, análogos de inositol fosfato, derivados de inositol fosfato o combinaciones de estos. En un aspecto particular, la divulgación proporciona una pauta posológica para tratar la calcifilaxia que comprende la administración de 6 mg/kg a 9 mg/kg de dosis diarias de mio-inositol hexafosfato, tres veces por semana, durante al menos 1 a 8 meses.

DESCRIPCIÓN

**PAUTAS POSOLÓGICAS DE IP Y ANÁLOGOS DE IP PARA EL TRATAMIENTO DE
CALCIFICACIONES ECTÓPICAS**

5

Campo Técnico de la Invención

La presente divulgación se refiere a composiciones y métodos para el
tratamiento y/o la prevención de calcificaciones ectópicas que comprenden la
10 administración de inositol fosfatos, sus análogos y derivados.

Estado de la Técnica

Las calcificaciones cutáneas y subcutáneas (en general denominadas
15 calcificaciones ectópicas) surgen como complicaciones en numerosas enfermedades.
Las calcificaciones ectópicas pueden clasificarse en calcificaciones distróficas,
metastásicas, idiopáticas o yatrógenas o en calcifilaxia. La calcifilaxia corresponde a la
calcificación de vasos sanguíneos de pequeño tamaño y del tejido adiposo
subcutáneo. La mayoría de las veces, la calcifilaxia es secundaria a la insuficiencia
20 renal crónica y, con frecuencia, se asocia a anomalías del metabolismo del calcio y el
fosfato. Sin embargo, sigue siendo una entidad separada dada su fisiopatología
específica y sus modalidades evolutivas particulares.

Más allá de la naturaleza anormal de su presencia, estas calcificaciones
25 pueden provocar complicaciones en términos de capacidad funcional (por ejemplo,
limitación del rango de movimiento y de la función articular), dolor (por ejemplo,
naturaleza muy dolorosa de algunas calcificaciones, en particular en la calcifilaxia) o a
nivel trófico (por ejemplo, isquemia y necrosis de los tejidos cutáneos y subcutáneos)
que puede conducir a complicaciones infecciosas adicionales.

30

Aunque se han probado y publicado una serie de tratamientos (por ejemplo,
bifosfonatos, bloqueadores de los canales de calcio, probenecid) para estas
calcificaciones cutáneas y subcutáneas, hasta la fecha no existe ningún tratamiento
curativo para el cual se haya demostrado su eficacia suficientemente.

35

La calcifilaxia, también conocida como arteriopatía urémica calcificante (AUC), es una forma grave de calcificación vascular que afecta aproximadamente al 1 % al 4 % de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, casi exclusivamente a aquellos que están con hemodiálisis. Véase, por ejemplo, Angelis et al. (1997) *Surgery* 122: 1083-1089; Budisavljevic et al. (1996) *J. Am. Soc. Nephrol.* 7: 978-982; Levin et al. (1993) *Am. J. Nephrol.* 13: 448-453. Se ha notificado que la mortalidad a un año por calcifilaxia está entre el 45 % y el 80 %, asociándose las lesiones ulceradas a una mayor mortalidad que las lesiones no ulceradas (Nigwekar et al. (2015) *Am. J. Kidney Dis.* 66: 133-146; Hafner et al. (1995) *J. Am. Acad. Dermatol.* 33: 954-962; Fine y Zacharias (2002) *Kidney International* 61: 2210-2217; Weenig et al. (2007) *J. Am. Acad. Dermatol.* 56: 569-579).

En la calcifilaxia, las úlceras cutáneas necróticas, dolorosas y progresivas son resultado de la calcificación de pequeños vasos periféricos. Mochel et al. (2013) *Am. J. Dermatopathol.* 35: 582-586. El paradigma actual de tratamiento es paliativo y se basa en datos clínicos anecdóticos. Las opciones incluyen, por ejemplo, tiosulfato de sodio por vía intravenosa, bifosfonatos y el cambio de aglutinantes de fosfato a base de calcio a ligantes no a base de calcio, pero no hay terapias aprobadas para la calcifilaxia. El enfoque del tratamiento en la calcifilaxia es, con frecuencia, sintomático, que comprende el cuidado de las heridas y el tratamiento del dolor, en lugar de tratar la causa subyacente. Nigwekar et al. (2015) *Am. J. Kidney Dis.* 66: 133-146.

En consecuencia, existe la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos para tratar la calcifilaxia y las calcificaciones ectópicas en general.

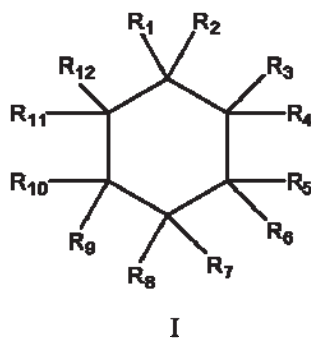
25

Resumen de la Invención

La presente divulgación proporciona métodos para tratar y/o prevenir la calcificación ectópica (por ejemplo, calcificaciones por calcifilaxia) y/o las consecuencias de la misma en un sujeto en necesidad de ello, que comprende administrar al menos una dosis de inositol fosfato según la divulgación (por ejemplo, inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo) o una combinación de los mismos, en una dosis de aproximadamente 6 mg a 9 mg por kg por día al sujeto, en los que la administración de la dosis trata o previene eficazmente la calcificación ectópica y/o las consecuencias de la misma en el sujeto.

35

En algunos aspectos, el inositol fosfato según la divulgación (por ejemplo, inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo) comprende un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una combinación de estos:

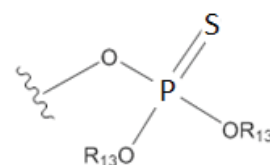
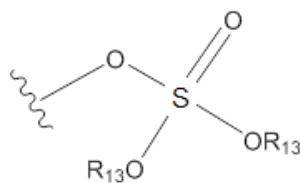
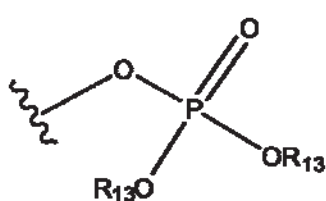


5

en la que

(i) R_1, R_3, R_5, R_7 y R_9 representan, independientemente, OH, un compuesto de fórmula II o un compuesto de fórmula III, o un compuesto de fórmula IV:

10



(ii) $R_2, R_4, R_6, R_8, R_{10}, R_{12}$ y R_{13} representan H;

(iii) al menos uno de entre R_1, R_3, R_5, R_7, R_9 y R_{11} representa un compuesto de fórmula II, fórmula III o fórmula IV, y

15 (iv) cero, uno o dos de entre R_1, R_3, R_5, R_7, R_9 y R_{11} representan una fracción heteróloga.

20 En algunos aspectos, la fracción heteróloga confiere una propiedad ventajosa al inositol fosfato según la divulgación, por ejemplo, una fracción que prolonga la vida media que conferiría una vida media plasmática más prolongada, una fracción moduladora del metabolismo o una fracción heteróloga que potencia la solubilidad.

En algunos aspectos, la fracción heteróloga comprende, por ejemplo, un polietilenglicol, un poliglicerol o una combinación de estos. En algunos aspectos, el

inositol fosfato según la divulgación es mio-inositol hexafosfato. En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la divulgación (por ejemplo, inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo) en cada dosis se encuentra entre aproximadamente 10.000 µg/ml y 100.000 µg/ml. En algunos aspectos, la
5 concentración de inositol fosfato según la divulgación (por ejemplo, inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo) en cada dosis está entre aproximadamente 12,5 mM y aproximadamente 135 mM.

En algunos aspectos, la dosis se administra como una dosis diaria única. En
10 algunos aspectos, la dosis se administra como dosis diarias múltiples. En algunos aspectos, la dosis se administra al menos una vez por semana. En algunos aspectos, la dosis se administra 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 veces por semana. En algunos aspectos, la dosis se administra durante al menos una semana. En algunos aspectos, la dosis se administra durante aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 semanas. En
15 algunos aspectos, la dosis se administra durante al menos 12 semanas. En algunos aspectos adicionales, la dosis se administra durante aproximadamente 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ó 24 semanas. En algunos aspectos adicionales, la dosis se administra durante al menos 24 semanas. En algunos aspectos posteriores, la dosis se administra durante aproximadamente 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ó 32 semanas. En
20 algunos otros aspectos, la dosis se administra durante al menos 32 semanas.

En algunos aspectos, la administración de la dosis al sujeto inhibe la formación y/o el crecimiento de cristales de hidroxiapatita. En algunos aspectos, la calcificación ectópica surge de, o está relacionada con, la cristalización patológica del calcio. En
25 algunos aspectos, la calcificación ectópica es calcificación debida a calcifilaxia, calcificación metastásica, calcificación distrófica, calcificación yatrógena, calcificación idiopática u osificación ectópica subcutánea. En algunos aspectos, la consecuencia de la calcificación ectópica es una complicación funcional, dolor, una complicación trófica, una infección o una combinación de estos. En algunos aspectos, la complicación
30 funcional es una limitación del rango de movimiento y/o la función articular.

En algunos aspectos, la complicación trófica es la isquemia y/o una lesión. En algunos aspectos, la lesión es la necrosis de los tejidos cutáneos y/o subcutáneos. En algunos aspectos, la administración de la dosis al sujeto provoca una reducción en las
35 lesiones como se determina mediante la herramienta de evaluación de heridas de Bates-Jensen. Bates-Jensen (1992) *Decubitus* 5 (6): 20-28. En algunos aspectos, la

reducción en las lesiones comprende una reducción en la gravedad de las lesiones, una reducción en el tamaño de las lesiones y una reducción en la duración de las lesiones o una combinación de estas. En algunos aspectos, la administración de la dosis al sujeto provoca una mejora en la cicatrización de la lesión.

5

En algunos aspectos, la administración de la dosis al sujeto provoca una reducción del dolor. En algunos aspectos, la administración de la dosis al sujeto provoca una mejora en la calidad de vida (CdV) debida a la herida global como se determina mediante el uso de un cuestionario validado de CdV asociada a la herida.

10

Augustin et al. (2017) *Int'l. Wound J.* 12: 1299-1304. En algunos aspectos, el sujeto tiene una enfermedad renal en etapa terminal. En algunos aspectos, el sujeto está en hemodiálisis. En algunos aspectos, el sujeto es un ser humano.

15

En algunos aspectos, la administración es parenteral. En algunos aspectos, la administración parenteral es por inyección en bolo o por infusión intravenosa. En algunos aspectos, la administración es por vía tópica.

20

La presente divulgación también proporciona un método para tratar o prevenir la calcificación por calcifilaxia y/o las consecuencias de la misma en un sujeto en necesidad de ello, que comprende administrar una dosis intravenosa de un inositol fosfato según la presente divulgación, por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, en una dosis de aproximadamente 6 mg a 9 mg por kg por día al sujeto, administrada 3 veces por semana durante 12 ó 24 semanas, en el que la administración de la dosis trata o previene eficazmente la calcificación por calcifilaxia y/o las consecuencias de la misma en el sujeto. En algunos aspectos, una dosis de inositol fosfato de aproximadamente 7 mg por kg por día se administra 3 veces por semana durante 12 ó 24 semanas.

25

30

La presente divulgación también proporciona una dosis intravenosa de un inositol fosfato según la presente divulgación, por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, en una dosis de aproximadamente 6 mg a 9 mg por kg por día al sujeto, administrada 3 veces por semana durante 12 ó 24 semanas tomada por un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz suficiente para tratar o prevenir la calcificación por calcifilaxia y/o las consecuencias de esta en un sujeto.

35

En algunos aspectos, una dosis de inositol fosfato de aproximadamente 7 mg por kg por día se administra 3 veces por semana durante 12 ó 24 semanas.

La presente divulgación también proporciona un kit o artículo de fabricación que comprende al menos un recipiente que comprende una dosis parenteral o tópica de un inositol fosfato según la presente divulgación, por ejemplo, inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, e instrucciones para la administración de acuerdo con cualquier método desvelado en el presente documento.

Breve Descripción de los Dibujos/Figuras

La **FIG. 1** es una representación esquemática simplificada del mecanismo de acción fisicoquímico de SNF472, una formulación de mio-inositol hexafosfato. SNF472 inhibe la calcificación cardiovascular, por ejemplo, mediante el bloqueo de la formación de nuevos cristales de calcio y el crecimiento de los cristales existentes. SNF472 es una formulación intravenosa de mio-inositol hexafosfato, que inhibe selectivamente la formación y el crecimiento de cristales de hidroxiapatita, la vía común final en la fisiopatología de la calcificación vascular. Los estudios de fase 1 en voluntarios sanos y pacientes en hemodiálisis mostraron la tolerabilidad e inhibición de la formación de cristales de hidroxiapatita con SNF472. El estudio de fase 2 presentado en la sección de Ejemplos de la presente divulgación evaluó la cicatrización de heridas, el dolor y la calidad de vida con el tratamiento con SNF472 en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en hemodiálisis con calcifilaxia.

La **FIG. 2A** muestra que el tratamiento con SNF472 dio como resultado una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación media total de la Herramienta de Evaluación de Heridas de Bates-Jensen (HEHB) para la lesión primaria en la población tratada con imputación múltiple ($n = 14$) desde el momento basal hasta la semana 12.

La **FIG. 2B** muestra que, usando sólo los datos observados, el tratamiento con SNF472 dio como resultado una mejora progresiva en las puntuaciones medias totales de HEHB en cada visita, con mejoras estadísticamente significativas en las semanas 10 y 12. $*p < 0,05$ para el cambio desde el momento basal.

La **FIG. 3**. El tratamiento con SNF472 durante 12 semanas se asoció a una mejoría con respecto al momento basal para la mayoría de las puntuaciones de los componentes de la Herramienta de Evaluación de Heridas de Bates-Jensen para la lesión primaria. $*p < 0,05$ para el cambio desde el momento basal.

La **FIG. 4A** muestra que, en la población por intención de tratar con imputación múltiple ($n = 14$), el tratamiento con SNF472 dio como resultado una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de la Escala Analógica Visual (EVA) del dolor para la lesión primaria desde el momento basal hasta la semana 12.

La **FIG. 4B** muestra que, usando sólo los datos observados, el tratamiento con SNF472 dio como resultado una mejoría estadísticamente significativa de las puntuaciones de la EVA del dolor para la lesión primaria desde el momento basal hasta las semanas 6, 8 y 12. $*p < 0,05$ para el cambio desde el momento basal.

La **FIG. 5** muestra que en la población por intención de tratar con imputación múltiple ($n = 14$), el tratamiento con SNF472 dio como resultado mejoras en las puntuaciones de calidad de vida (CdV) notificadas por el sujeto desde el momento basal hasta la semana 12.

La **FIG. 6** muestra que una revisión cualitativa sin ocultación de las heridas notificó una mejoría desde el momento basal para 8 de los 11 (72,7 %) sujetos en la semana 12 del tratamiento con SNF472. Uno de los 2 pacientes que empeoró no tenía niveles plasmáticos de SNF472 detectables. El otro paciente estaba igual que en el momento basal.

La **FIG. 7** muestra imágenes representativas para la evaluación cualitativa de la herida en el momento basal y en la semana 12 para la lesión primaria. * La concentración plasmática de SNF472 estaba por debajo del límite de cuantificación en el sujeto 6 que sufrió un empeoramiento de la lesión; la concentración plasmática de SNF472 estaba en el intervalo esperado en todos los demás sujetos.

La **FIG. 8** muestra análogos de inositol fosfato representativos en los que dos de seis X son OPSO_2^{2-} y los demás X son OSO_3 . Se muestran cuatro formas específicas de 4,6-di-(O-tiofosfato)-inositol-1,2,3,5-tetra-O-sulfato.

La **FIG. 9** muestra análogos de inositol fosfato y derivados de inositol fosfato útiles para poner en práctica los métodos de la presente divulgación. Las moléculas que se muestran son mio-inositol-pentaquisfosfato-2-PEG400, mio-inositol hexaquis-sulfato (mio-inositol hexasulfato) y escilo-mio-inositol hexaquis-sulfato (escilo-mio-

inositol hexasulfato).

La **FIG. 10** muestra análogos de inositol fosfato y derivados de inositol fosfato que pueden usarse para poner en práctica los métodos de la presente divulgación. X
5 representa independientemente grupos que contienen fósforo y/o azufre, por ejemplo, fosfato, sulfato o tiofosfato. R¹ representa una fracción heteróloga, por ejemplo, PEG o PG.

La **FIG. 11** muestra ejemplos de análogos de inositol fosfato y derivados de inositol fosfato que pueden usarse para poner en práctica los métodos de la presente divulgación. R¹ representa una fracción heteróloga, por ejemplo, PEG o PG. n puede estar entre 2 y 200.

La **FIG. 12** muestra ejemplos de análogos de inositol fosfato y derivados de inositol fosfato que pueden usarse para poner en práctica los métodos de la presente divulgación. n puede estar entre 2 y 200.

La **FIG. 13** muestra ejemplos de análogos de inositol fosfato y derivados de inositol fosfato que pueden usarse para poner en práctica los métodos de la presente divulgación. n puede estar entre 2 y 200.

Descripción Detallada de la Invención

La presente divulgación proporciona composiciones, dosis, pautas posológicas, métodos, composiciones farmacéuticas y formulaciones, métodos de uso, artículos de
25 fabricación y kits para el tratamiento de calcificaciones ectópicas en general y calcificaciones debidas a calcifilaxia en particular. La divulgación proporciona un método para tratar y/o prevenir las calcificaciones ectópicas y/o las consecuencias de las mismas en un sujeto en necesidad de ello, que comprende administrar al menos
30 una dosis de un inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, un inositol fosfato, un análogo de inositol fosfato, un derivado de inositol fosfato o una combinación estos), en una dosis revelada en el presente documento, por ejemplo, de aproximadamente 6 mg a 9 mg por kg por día, al sujeto, en el que la administración de la dosis trata y/o previene eficazmente la calcificación ectópica y/o las consecuencias
35 de esta en el sujeto.

La divulgación también proporciona formas de dosificación que comprenden una cantidad de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, un inositol fosfato, un análogo de inositol fosfato, un derivado de inositol fosfato o una combinación de estos) suficiente para administrar una dosis desvelada en el presente documento, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 6 mg a 9 mg por kg, al sujeto. También se proporcionan composiciones farmacéuticas y formulaciones que comprenden una cantidad de un inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, un inositol fosfato, un análogo de inositol fosfato, un derivado de inositol fosfato o una combinación de estos) suficiente para administrar, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 6 mg a 9 mg por kg al sujeto.

La divulgación también proporciona artículos de fabricación y kits que comprenden al menos un vaso o recipiente que contiene una cantidad de un inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, un inositol fosfato, un análogo de inositol fosfato, un derivado de inositol fosfato o una combinación de los mismos) suficiente para administrar, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 6 mg a 9 mg por kg al sujeto, o múltiples dosis, así como instrucciones para administrar dichas dosis de acuerdo con los métodos desvelados en el presente documento.

Con el fin de que la presente divulgación se pueda entender más fácilmente, se definen, en primer lugar, determinados términos a continuación. Como se usa en la presente solicitud, cada uno de los siguientes términos tendrá el significado que se establece a continuación a menos que se indique expresamente de otra manera en el presente documento. Se establecen definiciones adicionales a lo largo de la solicitud.

25

I. Definiciones

La divulgación incluye aspectos en los que exactamente un miembro del grupo está presente, se emplea o es relevante de otro modo para un producto o proceso dado. La divulgación incluye aspectos en los que más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean o son relevantes de otro modo para un producto o proceso dado.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia con la que se relaciona la presente

divulgación. Por ejemplo, el *Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology*, Juo, Pei-Show, 2ª ed., 2002, CRC Press; *The Dictionary of Cell and Molecular Biology*, 3ª ed., 1999, Academic Press; y el *Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised*, 2000, Oxford University Press, proporciona a los expertos un
5 diccionario general de muchos de los términos utilizados en la presente divulgación.

Las unidades, los prefijos y los símbolos se indican en su forma aceptada por el Sistema Internacional de Unidades (SI). Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. Cuando se cita un intervalo de valores, se entiende
10 que cada valor entero al igual que sus fracciones incluidos entre los límites superior e inferior de dicho intervalo también se revelan específicamente, junto con cada subintervalo entre dichos valores. Los límites superior e inferior de cualquier intervalo pueden incluirse o excluirse independientemente del intervalo, y cada intervalo en el que se incluye cualquiera de los dos, ninguno o ambos límites también se incluye
15 dentro de la invención.

Cuando se cita un valor explícitamente, ha de entenderse que los valores que son aproximadamente la misma cifra o cantidad que el valor citado también están dentro del alcance de la invención. Cuando se desvela una combinación, cada
20 subcombinación de los elementos de esa combinación también se desvela específicamente y está dentro del alcance de la invención. A la inversa, cuando se desvelan individualmente diferentes elementos o grupos de elementos, también se desvelan combinaciones de estos. Cuando se desvela que cualquier elemento de una invención tiene una pluralidad de alternativas, también se desvelan en el presente
25 documento ejemplos de esa invención en los que cada alternativa se excluye individualmente o en cualquier combinación con las otras alternativas; más de un elemento de una invención puede tener dichas exclusiones y todas las combinaciones de elementos que tienen dichas exclusiones se desvelan por la presente.

30 *Aproximadamente*: el término "aproximadamente" como se usa en el presente documento para un valor o composición que está dentro de un intervalo de error aceptable para el valor o composición particular determinados por un experto en la materia, que dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor o la composición, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo,
35 "aproximadamente" puede significar dentro de 1 ó más de 1 desviación típica según la práctica en la técnica. Como alternativa, "aproximadamente" puede significar un

intervalo de hasta el 20 %. Además, en particular con respecto a los sistemas o procesos biológicos, los términos pueden significar hasta un orden de magnitud o hasta 5 veces el valor.

5 Cuando se proporcionan valores o composiciones particulares en la solicitud y las reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, debe asumirse que el significado de "aproximadamente" está dentro de un intervalo de error aceptable para ese valor o composición particular. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo prolongando los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. Por tanto, "aproximadamente 10-20" 10 significa "de aproximadamente 10 a aproximadamente 20". En general, el término "aproximadamente" puede modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido por una variación de, por ejemplo, 10 por ciento, arriba o abajo (mayor o menor).

15

Y/o: "Y/o" cuando se usa en el presente documento ha de tomarse como divulgación específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin el otro. Por tanto, el término "y/o" como se usa en una frase tal como "A y/o B" en el presente documento tiene por objeto incluir "A y B", "A o B", "A" 20 (solo) y "B" (solo). Análogamente, el término "y/o" como se usa en una frase tal como "A, B y/o C" tiene por objeto abarcar cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

Alrededor: Como se usa en el presente documento, el término "alrededor", 25 aplicado a uno o más valores de interés, se refiere a un valor que es similar a un valor de referencia establecido. En ciertos aspectos, el término "alrededor" se refiere a un intervalo de valores que se encuentran dentro del 10 %, el 9 %, el 8 %, el 7 %, el 6 %, el 5 %, el 4 %, el 3 %, el 2 %, el 1 % o menos en cualquier dirección (mayor que o menor que) del valor de referencia establecido, a menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir del contexto (excepto cuando dicho número exceda el 100 % de 30 un valor posible).

Comprendiendo: Se entiende que siempre que se describan aspectos en el presente documento con la expresión "que comprende" o el término "comprendiendo", 35 también se proporcionan aspectos análogos de otro modo descritos en términos de "que consiste en" y/o "que consiste esencialmente en".

Compuesto: Como se usa en el presente documento, el término "compuesto" tiene por objeto incluir todos los isómeros e isótopos de la estructura representada. Como se usa en el presente documento, el término "isómero" significa cualquier isómero geométrico, tautómero, zwitterion, estereoisómero, enantiómero o diastereómero de un compuesto. Los compuestos pueden incluir uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos E/Z) o diastereómeros (por ejemplo, enantiómeros (es decir, (+) o (-)) o isómeros cis/trans). La presente invención abarca cualquiera y todos los isómeros de los compuestos que se describen en el presente documento, incluyendo formas estereoméricamente puras (por ejemplo, geoméricamente puras, enantioméricamente puras o diastereoméricamente puras) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas, por ejemplo, racematos. Las mezclas enantioméricas y estereoméricas de compuestos y los medios para resolverlos en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes son bien conocidos. Un compuesto, sal o complejo de la presente divulgación puede prepararse en combinación con un disolvente o moléculas de agua para formar solvatos e hidratos mediante métodos habituales. En algunos aspectos, el término compuesto se usa para referirse a un inositol fosfato de la presente divulgación.

Consecuencia de la calcificación ectópica: La expresión "consecuencia de la calcificación ectópica" o la expresión "consecuencias de esta" utilizados en referencia a las calcificaciones ectópicas se refieren a cualquier complicación relacionada con la presencia de una calcificación ectópica, por ejemplo, una calcificación debida a calcifilaxia. Este tipo de complicación puede ser, por ejemplo, una complicación funcional (por ejemplo, una limitación del rango de movimiento y de la función articular), dolor, una complicación trófica (por ejemplo, isquemia o necrosis de los tejidos cutáneos y/o subcutáneos), una infección o una combinación de estos.

Calcificación ectópica: la expresión "calcificación ectópica", como se usa en el presente documento, se refiere a todos los depósitos patológicos de sales de calcio o cualquier crecimiento óseo en los tejidos, en particular en un tejido blando. Los ejemplos de enfermedades y/o afecciones relacionadas con la cristalización patológica del calcio incluyen, pero no se limitan a, estenosis aórtica, aterosclerosis, calcinosis cutánea, calcifilaxia (CUA), mortalidad cardiovascular, condrocalcinosis, arteriopatía coronaria, isquemia crítica de las extremidades, fracaso de injertos de trasplante renal y arteriopatía periférica, calcificación arterial general de la infancia (CAGI), cálculos

renales, infarto de miocardio, nefrocalcinosis, osteoporosis, hiperoxaluria primaria (HP), progresión de la enfermedad renal crónica, pseudogota, pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación valvular, calcificación vascular y rigidez vascular. En algunos aspectos, la calcificación ectópica es, por ejemplo, una calcificación metastásica, una
5 calcificación distrófica, una calcificación yatrógena, una calcificación idiopática, una calcificación asociada a la calcifilaxia, una osificación ectópica subcutánea. En un aspecto específico, la calcificación ectópica es una calcificación debida a calcifilaxia.

Cantidad eficaz: Como se usa en el presente documento, la expresión
10 "cantidad eficaz" de un agente terapéutico, en referencia a (i) un inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, un inositol fosfato, un análogo de inositol fosfato, un derivado de inositol fosfato o una combinación de los mismos), (ii) cualquier forma de dosificación, composición farmacéutica o formulación desvelada en el presente documento que comprende un inositol fosfato según la presente divulgación o (iii) una
15 combinación de un inositol fosfato según la presente divulgación con uno o más agentes terapéuticos adicionales), es esa cantidad suficiente para conseguir resultados beneficiosos o deseados. En algunos aspectos, los resultados beneficiosos o deseados son, por ejemplo, resultados clínicos y, como tal, una "cantidad eficaz" depende del contexto en el que se está aplicando. Por ejemplo, en el contexto de
20 administrar un agente terapéutico que trata la calcificación ectópica, una cantidad eficaz de un agente terapéutico es, por ejemplo, una cantidad suficiente para reducir o disminuir el tamaño de una calcificación y/o para inhibir la formación y/o el crecimiento de calcificaciones, en comparación con las calcificaciones observadas en el sujeto antes de la administración del agente terapéutico o en una población de sujetos control
25 sin la administración del agente terapéutico. El término "cantidad eficaz" puede usarse indistintamente con "dosis eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz".

Profilaxis: Como se usa en el presente documento, el término "profilaxis" se
30 refiere a una medida tomada para mantener la salud y prevenir o retrasar la aparición de una enfermedad o afección o para mitigar su alcance y/o la gravedad de los síntomas. Por tanto, un uso profiláctico de un agente terapéutico desvelado en el presente documento, por ejemplo, (i) un inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, un inositol fosfato, un análogo de inositol fosfato, un derivado de inositol
35 fosfato o (ii) una combinación de estos) o cualquier forma de dosificación, composición farmacéutica o (iv) formulación desvelada en el presente documento que comprende

un inositol fosfato según la presente divulgación, o una combinación (iv) de un inositol fosfato según la presente divulgación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, corresponde a esa cantidad suficiente para conseguir resultados beneficiosos o deseados. Por ejemplo, los resultados clínicos que evitarían el desarrollo de calcificación ectópica o retrasarían la aparición de calcificaciones en un sujeto.

Intervalos: Como se describe en el presente documento, ha de entenderse que cualquier intervalo de concentración, intervalo de porcentaje, intervalo de relación o intervalo de números enteros incluye el valor de cualquier número entero dentro del intervalo mencionado y, cuando sea apropiado, las fracciones de este (tal como una décima y una centésima parte de un número entero), a menos que se indique lo contrario.

SNF472: Como se usa en el presente documento, el término "SNF472" se refiere a una formulación de mio-inositol hexafosfato intravenosa. SNF472 se fabrica disolviendo mio-inositol hexafosfato en solución salina, seguido de ajuste de pH y filtración aséptica. SNF472 se prepara en tres concentraciones diferentes: (a) (i) 20 mg/ml y (ii) 90 mg/ml en viales de un solo uso de 5 ml, formulado en solución salina, pH de 5,8 a 6,2 y (b) 30 mg/l en viales de un solo uso de 10 ml, formulados en solución salina, pH de 5,6 a 6,4.

Tejido blando: La expresión "tejido blando" se refiere a un tejido distinto del tejido óseo, que conecta, soporta o rodea otras estructuras y órganos del cuerpo.

Sujeto: Por "sujeto" o "individuo" o "animal" o "paciente" o "mamífero", se entiende cualquier sujeto, en particular un sujeto mamífero, para el que se desea un diagnóstico, pronóstico o terapia. Los sujetos mamíferos incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, animales domésticos, animales de granja, animales de zoológico, animales de deporte, animales de compañía tales como perros, gatos, cobayas, conejos, ratas, ratones, caballos, vacas, ganado; primates tales como simios, monos, orangutanes y chimpancés; cánidos tales como perros y lobos; felinos tales como gatos, leones y tigres; équidos tales como caballos, burros y cebras; osos, animales de alimentación tales como vacas, cerdos y ovejas; ungulados tales como venados y jirafas; roedores tales como ratones, ratas, hámsteres y cobayas; etc. En ciertos aspectos, el mamífero es un sujeto humano. En otros aspectos, el sujeto es un paciente humano. En un aspecto particular, el sujeto es un paciente humano con una

calcificación patológica o en riesgo de tener calcificaciones patológicas. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente humano con una calcificación patológica, por ejemplo, una calcificación ectópica, tal como una calcificación debida a calcifilaxia que requiere tratamiento.

5

Sustancialmente: Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente" se refiere a la condición cualitativa de presentar una extensión o grado total o casi total de una característica o propiedad de interés. Un experto habitual en la materia en las técnicas biológicas entenderá que los fenómenos biológicos y químicos rara vez o nunca, se completan y/o transcurren hasta completarse, o consiguen o evitan un resultado absoluto. Por tanto, el término "sustancialmente" se usa en el presente documento para capturar la posible falta de completitud inherente a muchos fenómenos biológicos y químicos.

15

Agente terapéutico: Como se usa en el presente documento, la expresión "agente terapéutico" se usa en un sentido amplio para incluir una composición que comprende un inositol fosfato según la presente divulgación que puede proporcionar un beneficio terapéutico significativo a un sujeto en necesidad de ello, en particular, a un sujeto que padezca o corra el riesgo de desarrollar calcificaciones ectópicas. Por tanto, un agente terapéutico de acuerdo según la presente divulgación puede ser, por ejemplo, (i) cualquier inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, un inositol fosfato, un análogo de inositol fosfato, un derivado de inositol fosfato o una combinación de estos) o (ii) cualquier forma de dosificación, composición farmacéutica o formulación desvelada en el presente documento que comprenda un inositol fosfato según la presente divulgación o (iii) una combinación de un inositol fosfato según la presente divulgación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, que se administra en una cantidad suficiente para conseguir resultados beneficiosos o deseados.

30

En algunos aspectos específicos, el agente terapéutico es una composición combinada que comprende cualquier inositol fosfato según la presente divulgación y al menos un agente terapéutico adicional (véase, por ejemplo, la **TABLA 1**) o una combinación de estos.

35

La expresión agente terapéutico también abarca agentes profilácticos, de diagnóstico o de formación de imágenes que comprenden un inositol fosfato según la

presente divulgación, en los que el agente terapéutico se administra, por ejemplo, por vía parenteral o tópica. Los agentes terapéuticos según la presente divulgación incluyen no sólo agentes que tratan calcificaciones ectópicas, sino también agentes que pueden mejorar y/o prevenir cualquier síntoma asociado a la presencia de una calcificación. Por tanto, como se define en el presente documento, la expresión agente terapéutico incluiría, por ejemplo, agentes que pueden reducir o suprimir la inflamación, agentes que aumentan la movilidad del paciente y agentes que reducen el dolor.

10 *Tejido diana:* Como se usa en el presente documento, "tejido diana" se refiere a uno o más tipos de tejido de interés en los que la entrega de un agente terapéutico y/o profiláctico que comprende un inositol fosfato según la presente divulgación daría lugar a un efecto biológico y/o farmacológico deseado. Los ejemplos de tejidos diana de interés incluyen tejidos, órganos y sistemas específicos o grupos de estos. En aplicaciones particulares, el tejido diana puede ser tejido subcutáneo.

15 *Administración tópica:* Como se usa en el presente documento, la expresión "administración tópica" se refiere a cualquier administración de una composición que comprenda un inositol fosfato según la presente divulgación por vía local, por ejemplo, sobre la piel, un orificio o una membrana mucosa. La administración tópica, como se usa en el presente documento, incluye las vías de administración cutánea, auditiva, nasal, vaginal, uretral y rectal.

20 *Tratar, tratamiento, terapia:* Como se usan en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" o "terapia" se refieren a se refiere a aliviar, mejorar, sanar, mitigar, retrasar la aparición, inhibir la progresión, reducir la gravedad, reducir la incidencia de uno o más síntomas o características de la enfermedad, parcial o totalmente, o cualquier combinación de estos. Por ejemplo, "tratar" la calcifilaxia puede referirse, por ejemplo, a inhibir la calcificación, reducir el tamaño de la calcificación, aumentar la supervivencia, aumentar la movilidad, reducir el dolor o cualquier combinación de estos.

30 Un tratamiento que comprende un inositol fosfato según la presente divulgación puede administrarse a un sujeto que no muestre signos de una enfermedad, trastorno y/o afección, y/o a un sujeto que muestre solo signos tempranos de una enfermedad, trastorno y/o afección con el fin de, por ejemplo, (i) disminuir el riesgo de desarrollar

una patología asociada a la enfermedad, trastorno y/o afección, (ii) retrasar la aparición de la enfermedad, trastorno y/o afección o una patología asociada a dicha enfermedad, trastorno y/o afección o (iii) mitigar los síntomas y/o secuelas de la enfermedad, trastorno y/o afección o una patología asociada a dicha enfermedad,
 5 trastorno y/o afección.

Por tanto, en general, el término "tratamiento" se refiere a contrarrestar los efectos provocados como resultado de la enfermedad o afección patológica de interés en un sujeto incluyendo (i) inhibir la enfermedad o afección patológica, en otras
 10 palabras, ralentizar o detener el desarrollo o progresión de la misma; (ii) aliviar la enfermedad o afección patológica, en otras palabras, hacer que dicha enfermedad o afección patológica o sus síntomas, experimente un retroceso; (iii) estabilizar la enfermedad o afección patológica y (iv) cualquier combinación de los mismos.

15 *ug, uM, ul*: Como se usan en el presente documento, los términos "ug", "uM" y "ul" se usan indistintamente con " μg ", " μM " y " μl " respectivamente.

II. Tratamiento de calcificaciones ectópicas

20 La presente divulgación proporciona métodos para tratar y/o prevenir calcificaciones ectópicas, por ejemplo, calcificaciones debidas a calcifilaxia, y/o las consecuencias de las mismas en un sujeto en necesidad de ello, que comprenden administrar al menos una dosis de un inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo o una
 25 combinación de estos, en una dosis de aproximadamente 5 mg a 10 mg por kg por día al sujeto (por ejemplo, una dosis de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 9 mg/kg/día, tal como 6 mg/kg/día o 9 mg/kg/día), al menos una vez por semana (por ejemplo, una, dos o tres veces por semana), durante un período de tiempo variable (por ejemplo, de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 32 semanas) en los
 30 que la administración de la dosis trata y/o previene eficazmente la calcificación ectópica y/o las consecuencias de la misma en el sujeto.

En el contexto de la presente divulgación, la expresión "inositol fosfato" así como las expresiones "análogo de inositol fosfato" o "derivado de inositol fosfato" se
 35 refieren a compuestos incluidos en la fórmula I, los compuestos desvelados en la Sección III de la presente divulgación, los compuestos desvelados en la Sección III

que incorporan uno o más fracciones heterólogas desveladas en la Sección IV, así como los compuestos desvelados en las patentes y solicitudes de patente a las que se hace referencia, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

5

Los compuestos según la presente divulgación no abarcan otros compuestos que contienen fosfato conocidos en la técnica, tales como hexametrafosfato de sodio, polifosfato de sodio (sales de Graham) o pirofosfato.

10

Como se usa en el presente documento, la expresión "inositol fosfato" (y las variantes gramaticales de la misma) se refiere a un compuesto con un anillo de inositol y uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis grupos fosfato o una combinación de estos. El mio-inositol hexafosfato (IP6) es un inositol fosfato de ejemplo de la presente divulgación. En algunos aspectos, el inositol fosfato está puro (por ejemplo, más del 99 % de las especies de inositol fosfato son la misma especie, por ejemplo, IP6) o sustancialmente puro (por ejemplo, al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % de las especies de inositol fosfato son la misma especie, por ejemplo, IP6). En algunos aspectos, el inositol fosfato es una mezcla, por ejemplo, que comprende cantidades variables de IP1, IP2, IP3, IP4, IP5 e IP6. En algunos aspectos, el inositol fosfato es una mezcla racémica.

15
20

Como se usa en el presente documento, la expresión "análogo de inositol fosfato" (y las variantes gramaticales de la misma) se refiere a un compuesto que tiene un anillo con un número diferente de carbonos con respecto a un anillo de inositol (es decir, 5 o 7 carbonos) y/o tiene al menos un grupo sulfato o tiofosfato. Por ejemplo, un compuesto que comprende un anillo con 5, 6 o 7 carbonos y al menos un grupo fosfato, sulfato o tiofosfato se consideraría un análogo de inositol fosfato.

25

Como se usa en el presente documento, la expresión "derivado de inositol fosfato" (y las variantes gramaticales de la misma) se refiere a un "inositol fosfato" o "análogo de inositol fosfato" que se ha derivado con una fracción heteróloga (es decir, un grupo que no es un fosfato, un sulfato o un tiofosfato). Por ejemplo, un inositol pentasulfato que comprende una fracción heteróloga de polietilenglicol o un mio-inositol hexafosfato que comprende una fracción heteróloga de poliglicerol se considerarían derivados de inositol fosfato.

30
35

En el presente documento, la expresión "fracción heteróloga" (y las variantes gramaticales de la misma) se refiere a un grupo o sustituyente en un derivado de inositol fosfato que no es un fosfato, un sulfato o un tiofosfato y que confiere una propiedad deseable a dicho compuesto. Por ejemplo, una fracción heteróloga (por ejemplo, un poliglicerol o un polietilenglicol) puede aumentar la solubilidad del compuesto. En algunos aspectos, una fracción heteróloga puede conferir múltiples propiedades deseables; por ejemplo, el poliglicerol y el polietilenglicol pueden aumentar la solubilidad de un compuesto y reducir el tiempo de eliminación de dicho compuesto.

10

Las expresiones "inositol fosfato según la divulgación" y "inositol fosfato según la presente divulgación", como se usan en el presente documento, y las variantes gramaticales de las mismas, son una expresión genérica que abarca "inositol fosfato", "análogo de inositol fosfato", "derivado de inositol fosfato" y combinaciones de estas. En algunos aspectos, la expresión "inositol fosfato según la presente divulgación" abarca composiciones que comprenden un "inositol fosfato", un "análogo de inositol fosfato", un "derivado de inositol fosfato" o una combinación de estos y al menos un agente terapéutico adicional (véase, por ejemplo, la **TABLA 1**).

15

20

Los compuestos de la presente divulgación que comprenden un anillo con 5, 6 ó 7 carbonos y al menos un grupo sulfato o tiofosfato, pero sin un grupo fosfato, todavía se considerarían un "análogo de inositol fosfato" o un "análogo de inositol fosfato" en el contexto de la presente divulgación. Por tanto, la expresión "inositol fosfato según la presente divulgación" abarca no solo compuestos que contienen fosfato sino también compuestos sin grupos fosfato que comprenden un anillo con 5, 6 ó 7 carbonos y al menos un grupo sulfato o tiofosfato.

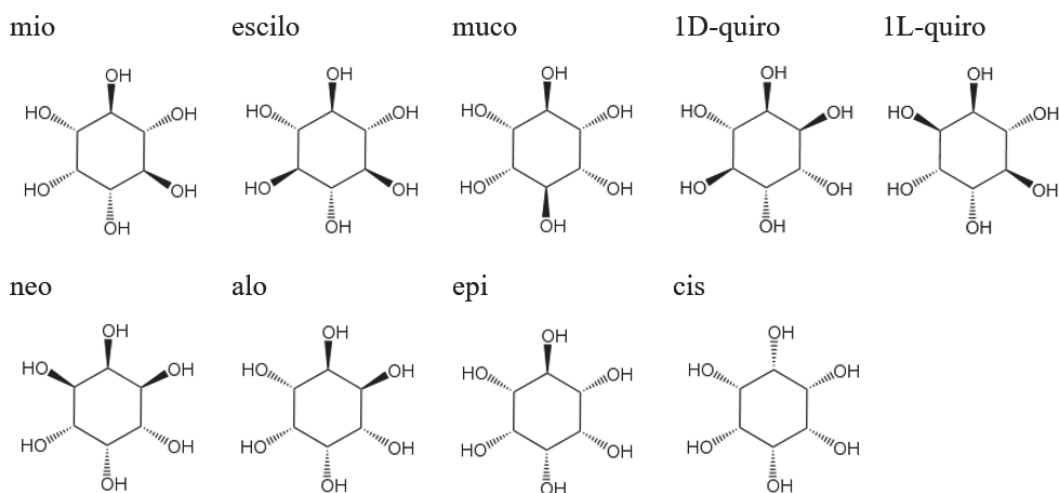
25

30

Se presentan inositol fosfatos representativos de la presente divulgación en las Figuras 8-13. La FIG. 10 presenta numerosos ejemplos de inositol fosfatos, todos ellos en la conformación mio. Además del mio-inositol, los otros estereoisómeros naturales del inositol son escilo-, muco-, 1D-qui-ro-, 1L-qui-ro-, neo-inositol, alo-, epi- y cis-inositol. Como sus nombres indican, el 1L- y 1D-qui-ro inositol son el único par de enantiómeros de inositol, pero son enantiómeros entre sí, no del mio-inositol. Ha de entenderse que cualquier inositol fosfato de ejemplo presentado en la divulgación no se limita a la conformación representativa mostrada. Por tanto, por ejemplo, los ejemplos presentados en la FIG. 10 también abarcaría los equivalentes correspondientes en

35

conformaciones de escilo-, muco-, 1D-qui-ro-, 1L-qui-ro-, neo-inositol, alo-, epi- y cis-inositol. En su conformación más estable, el isómero de mio-inositol asume la conformación de silla, que mueve el número máximo de hidroxilos a la posición ecuatorial, donde están más alejados entre sí. En esta conformación, el isómero mio natural tiene una estructura en la que cinco de los seis hidroxilos (el primero, el tercero, el cuarto, el quinto y el sexto) son ecuatoriales, mientras que el segundo grupo hidroxilo es axial.



10 Como se usan en el presente documento, las expresiones "dosis" o "dosis según la presente divulgación" se refieren a una cantidad total, por ejemplo, en gramos o gramos/kg, de un inositol fosfato según la presente divulgación que se administraría a un sujeto en necesidad de ello durante un período de 24 horas.

15 En el contexto de la presente divulgación, las expresiones "dosificación" o "dosificación según la presente divulgación" se refieren a una dosis de inositol fosfato según la presente divulgación administrada a un sujeto durante un período de tiempo.

20 Una dosis puede calcularse usando el peso convencional aceptado de un sujeto. Por ejemplo, el peso corporal ideal (PCI) se estima de la siguiente manera: PCI (kg) = 50 + 2,3 kg por cada pulgada (2,54 cm) sobre 5 pies (1,524 m) (hombres); PCI (kg) = 45,5 + 2,3 kg por cada pulgada (2,54 cm) sobre 5 pies (1,524 m) (mujeres). Por tanto, por ejemplo, una dosis de inositol hexafosfato administrada como parte de una pauta que comprende la administración de una dosis de 5 mg/kg por día a un sujeto, 25 suponiendo un peso corporal ideal de 60 kg, consistiría en 300 mg de inositol hexafosfato. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse en función de la edad, el peso, la superficie corporal, el aclaramiento renal, el sexo, el estado patológico, la vía de

administración, la administración simultánea de uno o más fármacos y una amplia diversidad de factores fisiológicos y psicológicos de los sujetos usando métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Pan et al. (2016) *Patient Prefer Adherence* 10: 549-560; Pai et al. (2012) *Pharmacotherapy* 32: 856-868; Hacker et al. (2009) "*Pharmacology: Principles and Practice*", Academic Press; y las referencias citadas en los mismos, todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

La expresión "mg/kg" como se usa en el presente documento se refiere a mg de un inositol fosfato según la presente divulgación por kg de masa corporal (peso corporal) del sujeto.

En general, la dosis eficaz de un inositol fosfato según la presente divulgación que se ha de administrar de acuerdo con los métodos que se desvelan en el presente documento dependerá, por ejemplo, de la eficacia relativa del compuesto en cuestión, de la gravedad del trastorno tratado y del peso del sujeto. En algunos aspectos, la dosis de un inositol fosfato según la presente divulgación que se ha de administrar a un sujeto puede calcularse basándose, por ejemplo, en su capacidad para inhibir la cristalización, en comparación con un compuesto de referencia (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato).

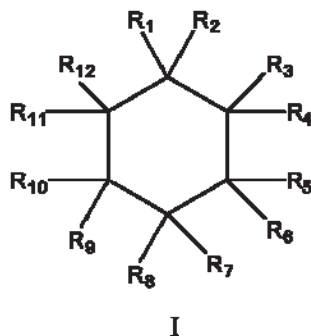
Por ejemplo, si un inositol fosfato dado según la presente divulgación tiene una capacidad para inhibir la cristalización equivalente a la capacidad de inhibir la cristalización de mio-inositol hexafosfato, generalmente se usaría la misma dosis. A la inversa, si un inositol fosfato dado según la presente divulgación tiene una capacidad para inhibir la cristalización que es el 50 % de la capacidad para inhibir la cristalización de mio-inositol hexafosfato, podría usarse en general una dosis que sea dos veces la dosis de mio-inositol hexafosfato. En otras palabras, la dosis estimada de un inositol fosfato según la presente divulgación con respecto a una dosis de mio-inositol hexafosfato sería el valor recíproco de la relación entre sus capacidades respectivas para inhibir la cristalización (u otra propiedad medible relacionada con la eficacia del inositol fosfato según la presente divulgación para tratar calcificaciones ectópicas). En consecuencia,

$$\text{Dosis}_{\text{compuesto } x} = \text{Dosis}_{\text{IP6}} \times 1/(\text{Propiedad}_{\text{compuesto } x}/\text{Propiedad}_{\text{IP6}}),$$
 en la que la propiedad puede ser, por ejemplo, la capacidad de inhibir la cristalización de hidroxiapatita, la capacidad de inhibir la nucleación o la capacidad de reducir, inhibir

o prevenir cualquier síntoma asociado a la cristalización ectópica, por ejemplo, una calcificación debida a calcifilaxia.

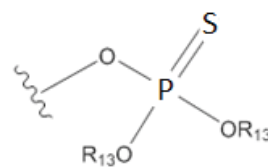
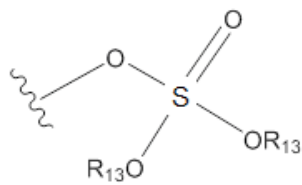
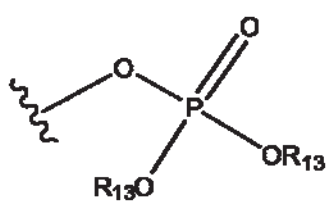
En algunos aspectos, la medición de la capacidad para inhibir la cristalización de un inositol fosfato según la presente divulgación se realiza *in vitro*. En otros aspectos, la medición de la capacidad para inhibir la cristalización de un inositol fosfato según la presente divulgación se realiza *in vivo*.

En algunos aspectos, el inositol fosfato según la presente divulgación comprende un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una combinación de estos:



en la que

(i) R_1, R_3, R_5, R_7 y R_9 representan, independientemente, OH, un compuesto de fórmula II o un compuesto de fórmula III o un compuesto de fórmula IV:



(ii) $R_2, R_4, R_6, R_8, R_{10}, R_{12}$ y R_{13} representan H;

(iii) al menos uno de entre R_1, R_3, R_5, R_7, R_9 y R_{11} representa un compuesto de fórmula II, fórmula III o fórmula IV, y

(iv) cero, uno o dos de entre R_1, R_3, R_5, R_7, R_9 y R_{11} representan una fracción heteróloga.

En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación comprende de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de un inositol fosfato, un análogo de inositol fosfato, un derivado de inositol fosfato o una combinación de estos, a condición de que, cuando el inositol fosfato es mio-inositol hexafosfato, la dosis no es igual a 5 mg/kg ó 10 mg/kg. En algunos aspectos, cuando la enfermedad o afección tratada o prevenida se relaciona con la enfermedad renal crónica (ERC), por ejemplo, la calcifilaxia en pacientes con ERC (por ejemplo, pacientes con ERC en estadio 5), la dosis no es igual a 5 mg/kg ó 10 mg/kg. En algunos aspectos, cuando el régimen de dosificación comprende la administración diaria de dosis no bolo durante al menos 14 días, la dosis no es igual a 5 mg/kg ó 10 mg/kg.

En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) está entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 6,0 mg/kg, entre alrededor de 6,0 mg/kg y alrededor de 7,0 mg/kg, entre alrededor de 7,0 mg/kg y alrededor de 8,0 mg/kg, entre alrededor de 8,0 mg/kg y alrededor de 9,0 mg/kg o entre alrededor de 9,0 mg/kg y alrededor de 10,0 mg/kg.

En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) está entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 5,5 mg/kg, entre alrededor de 5,5 mg/kg y alrededor de 6,0 mg/kg, entre alrededor de 6,0 mg/kg y alrededor de 6,5 mg/kg, entre alrededor de 6,5 mg/kg y alrededor de 7,0 mg/kg, entre alrededor de 7,0 mg/kg y alrededor de 7,5 mg/kg, entre alrededor de 7,5 mg/kg y alrededor de 8,0 mg/kg, entre alrededor de 8,0 mg/kg y alrededor de 8,5 mg/kg, entre alrededor de 8,5 mg/kg y alrededor de 9,0 mg/kg, entre alrededor de 9,0 mg/kg y alrededor de 9,5 mg/kg o entre alrededor de 9,5 mg/kg y alrededor de 10,0 mg/kg.

En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) está entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 7,0 mg/kg, entre alrededor de 6,0 mg/kg y alrededor de 8,0 mg/kg, entre alrededor de 7,0 mg/kg y alrededor de 9,0 mg/kg, entre alrededor de 8,0 mg/kg y alrededor de 10,0 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 8 mg/kg, entre alrededor de 6,0 mg/kg y alrededor de 9,0 mg/kg, entre 7,0 mg/kg y alrededor de 10,0 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 9 mg/kg o entre alrededor de 6,0 mg/kg y alrededor de 10,0 mg/kg.

En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) es de alrededor de 5,1 mg/kg, alrededor de 5,2 mg/kg, alrededor de 5,3 mg/kg, alrededor de 5,4 mg/kg, alrededor de 5,5 mg/kg, alrededor de 5,6 mg/kg, alrededor de 5,7 mg/kg, alrededor de 5,8 mg/kg, alrededor de 5,9 mg/kg, alrededor de 6,0 mg/kg, alrededor de 6,1 mg/kg, alrededor de 6,2 mg/kg, alrededor de 6,3 mg/kg, alrededor de 6,4 mg/kg, alrededor de 6,5 mg/kg, alrededor de 6,6 mg/kg, alrededor de 6,7 mg/kg, alrededor de 6,8 mg/kg, alrededor de 6,9 mg/kg, alrededor de 7,0 mg/kg, alrededor de 7,1 mg/kg, alrededor de 7,2 mg/kg, alrededor de 7,3 mg/kg, alrededor de 7,4 mg/kg, alrededor de 7,5 mg/kg, alrededor de 7,6 mg/kg, alrededor de 7,7 mg/kg, alrededor de 7,8 mg/kg, alrededor de 7,9 mg/kg, alrededor de 8,0 mg/kg, alrededor de 8,1 mg/kg, alrededor de 8,2 mg/kg, alrededor de 8,3 mg/kg, alrededor de 8,4 mg/kg, alrededor de 8,5 mg/kg, alrededor de 8,6 mg/kg, alrededor de 8,7 mg/kg, alrededor de 8,8 mg/kg, alrededor de 8,9 mg/kg, alrededor de 9,0 mg/kg, alrededor de 9,1 mg/kg, alrededor de 9,2 mg/kg, alrededor de 9,3 mg/kg, alrededor de 9,4 mg/kg, alrededor de 9,5 mg/kg, alrededor de 9,6 mg/kg, alrededor de 9,7 mg/kg, alrededor de 9,8 mg/kg, alrededor de 9,9 mg/kg o alrededor de 10 mg/kg.

En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) está entre alrededor de 5,1 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 5,2 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 5,3 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 5,4 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 5,5 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 5,6 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 5,7 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 5,8 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 5,9 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 6,0 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 6,1 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 6,2 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 6,3 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 6,4 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 6,5 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 6,6 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 6,7 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 6,8 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 6,9 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 7,0 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 7,1 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 7,2 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 7,3 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 7,4 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 7,5 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 7,6 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de

7,7 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 7,8 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 7,9 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 8,0 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 8,1 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 8,2 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 8,3 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 8,4 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 8,5 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 8,6 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 8,7 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 8,8 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 8,9 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 9,0 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 9,1 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 9,2 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 9,3 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 9,4 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 9,5 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 9,6 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 9,7 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 9,8 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg, entre alrededor de 9,9 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg o entre alrededor de 10 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg.

En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) está entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 5,1 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 5,2 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 5,3 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 5,4 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 5,5 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 5,6 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 5,7 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 5,8 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 5,9 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 6,0 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 6,1 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 6,2 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 6,3 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 6,4 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 6,5 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 6,6 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 6,7 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 6,8 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 6,9 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 7,0 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 7,1 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 7,2 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 7,3 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 7,4 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 7,5 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 7,6 mg/kg, entre alrededor de

5,0 mg/kg y alrededor de 7,7 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 7,8 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 7,9 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 8,0 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 8,1 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 8,2 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 8,3 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 8,4 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 8,5 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 8,6 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 8,7 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 8,8 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 8,9 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 9,0 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 9,1 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 9,2 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 9,3 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 9,4 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 9,5 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 9,6 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 9,7 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 9,8 mg/kg, entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 9,9 mg/kg o entre alrededor de 5,0 mg/kg y alrededor de 10 mg/kg.

En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) se administra una vez al día, es decir, como una dosis diaria única. En algunos aspectos, la dosis diaria puede subdividirse en dosis más pequeñas y administrarse por separado. En consecuencia, en algún aspecto, la dosis diaria total puede subdividirse en 2, 3, 4 ó más subdosis, es decir, dosis múltiples diarias.

En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) se administra al menos una vez por semana. En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) se administra al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6 o al menos 7 veces por semana.

En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) se administra durante al menos una semana. En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación se administra durante alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas,

alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas, alrededor de 16 semanas, alrededor de 17 semanas, alrededor de 18 semanas, alrededor de 19 semanas, alrededor de 20 semanas, alrededor de 21 semanas, alrededor de 22 semanas, 5 alrededor de 23 semanas, alrededor de 24 semanas, alrededor de 25 semanas, alrededor de 26 semanas, alrededor de 27 semanas, alrededor de 28 semanas, alrededor de 29 semanas, alrededor de 30 semanas, alrededor de 31 o alrededor de 32 semanas.

10 En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) se administra durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, a al menos 6 semanas, al menos 7 semanas, al menos 8 semanas, al menos 9 semanas, al menos 10 semanas, al menos 11 semanas, al menos 12 semanas, al 15 menos 13 semanas, al menos 14 semanas, al menos 15 semanas, al menos 16 semanas, al menos 17 semanas, al menos 18 semanas, al menos 19 semanas, al menos 20 semanas, al menos 21 semanas, al menos 22 semanas, al menos 23 semanas, al menos 24 semanas, al menos 25 semanas, a al menos 26 semanas, al menos 27 semanas, al menos 28 semanas, al menos 29 semanas, al menos 30 20 semanas, al menos 31 semanas o al menos 32 semanas.

En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) se administra durante 1 semana a 4 semanas, durante 1 semana a 8 semanas, durante 1 semana a 12 semanas, durante 1 semana 25 a 16 semanas, durante 1 semana a 20 semanas, durante 1 semana a 24 semanas, durante 1 semana a 28 semanas, durante 1 semana a 32 semanas, durante 4 semanas a 8 semanas, durante 4 semanas a 12 semanas, durante 4 semanas a 16 semanas, durante 4 semanas a 20 semanas, durante 4 semanas a 24 semanas, durante 4 semanas a 28 semanas, durante 4 semanas a 32 semanas, durante 8 30 semanas a 12 semanas, durante 8 semanas a 16 semanas, durante 8 semanas a 20 semanas, durante 8 semanas a 24 semanas, durante 8 semanas a 28 semanas, durante 8 semanas a 32 semanas, durante 12 semanas a 16 semanas, durante 12 semanas a 20 semanas, durante 12 semanas a 24 semanas, durante 12 semanas a 28 semanas, durante 12 semanas a 32 semanas, durante 16 semanas a 20 semanas, 35 durante 16 semanas a 24 semanas, durante 16 semanas a 28 semanas, durante 16 semanas a 32 semanas, durante 20 semanas a 24 semanas, durante 20 semanas a

28 semanas, durante 20 semanas a 32 semanas, durante 24 semanas a 28 semanas, durante 24 semanas a 32 semanas o durante 28 semanas a 32 semanas.

5 En un aspecto particular, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, una dosis de 6 mg/kg/día o una dosis de 9 mg/kg/día de mio-inositol hexafosfato) se administra 3 veces por semana. En un aspecto particular, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, una dosis de 6 mg/kg/día o 9 mg/kg/día de mio-inositol hexafosfato) se administra 3 veces por semana durante al menos 12 semanas.

10

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml. En un aspecto específico, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre

15

En un aspecto específico, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis es de alrededor de 20.000 µg/ml. En otro aspecto específico, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo o una combinación de estos) en cada dosis es de alrededor de 30.000 µg/ml. En otro aspecto específico más, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo o una combinación de estos) en cada dosis es de alrededor de 90.000 µg/ml.

20

25

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de los mismos) en cada dosis es de alrededor de 10.000 µg/ml, alrededor de 20.000 µg/ml, alrededor de 30.000 µg/ml, alrededor de 40.000 µg/ml, alrededor de 50.000 µg/ml, alrededor de 60.000 µg/ml, alrededor de 70.000 µg/ml, alrededor de 80.000 µg/ml, alrededor de 90.000 o alrededor de 100.000 µg/ml de inositol fosfato según la presente divulgación.

35

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de los mismos) en cada dosis está entre alrededor de 20.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml, entre alrededor de 30.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml, entre alrededor de 40.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml, entre alrededor de 50.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml, entre alrededor de 60.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml, entre alrededor de 70.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml, entre alrededor de 80.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml o entre alrededor de 90.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml de inositol fosfato según la presente divulgación.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 20.000 µg/ml, entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 30.000 µg/ml, entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 40.000 µg/ml, entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 50.000 µg/ml, entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 60.000 µg/ml, entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 70.000 µg/ml, entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 80.000 µg/ml o entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 90.000 µg/ml de inositol fosfato según la presente divulgación.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 20.000 µg/ml, entre alrededor de 20.000 µg/ml y alrededor de 30.000 µg/ml, entre alrededor de 30.000 µg/ml y alrededor de 40.000 µg/ml, entre alrededor de 40.000 µg/ml y alrededor de 50.000 µg/ml, entre alrededor de 50.000 µg/ml y alrededor de 60.000 µg/ml, entre alrededor de 60.000 µg/ml y alrededor de 70.000 µg/ml, entre alrededor de 70.000 µg/ml y alrededor de 80.000 µg/ml, entre alrededor de 80.000 µg/ml y alrededor de 90.000 µg/ml o entre alrededor de 90.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml de inositol fosfato según la presente divulgación.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo,

o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 30.000 µg/ml, entre alrededor de 20.000 µg/ml y alrededor de 40.000 µg/ml, entre alrededor de 30.000 µg/ml y alrededor de 50.000 µg/ml, entre alrededor de 40.000 µg/ml y alrededor de 60.000 µg/ml, entre alrededor de 50.000 µg/ml y alrededor de 70.000 µg/ml, entre alrededor de 60.000 µg/ml y alrededor de 80.000 µg/ml, entre alrededor de 70.000 µg/ml y alrededor de 90.000 µg/ml o entre alrededor de 80.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml de inositol fosfato según la presente divulgación.

10 En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 40.000 µg/ml, entre alrededor de 20.000 µg/ml y alrededor de 50.000 µg/ml, entre alrededor de 30.000 µg/ml y alrededor de 60.000 µg/ml, entre
15 alrededor de 40.000 µg/ml y alrededor de 70.000 µg/ml, entre alrededor de 50.000 µg/ml y alrededor de 80.000 µg/ml, entre alrededor de 60.000 µg/ml y alrededor de 90.000 µg/ml o entre alrededor de 70.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml de inositol fosfato según la presente divulgación.

20 En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 50.000 µg/ml, entre alrededor de 20.000 µg/ml y alrededor de 60.000 µg/ml, entre alrededor de 30.000 µg/ml y alrededor de 70.000 µg/ml, entre
25 alrededor de 40.000 µg/ml y alrededor de 80.000 µg/ml, entre alrededor de 50.000 µg/ml y alrededor de 90.000 µg/ml o entre alrededor de 60.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml de inositol fosfato según la presente divulgación.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente
30 divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 60.000 µg/ml, entre alrededor de 20.000 µg/ml y alrededor de 70.000 µg/ml, entre alrededor de 30.000 µg/ml y alrededor de 80.000 µg/ml, entre alrededor de 40.000 µg/ml y alrededor de 90.000 µg/ml o entre alrededor de
35 50.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml de inositol fosfato según la presente divulgación.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 10.000 µg/ml y alrededor de 55.000 µg/ml o entre alrededor de 55.000 µg/ml y alrededor de 100.000 µg/ml de inositol fosfato según la presente divulgación.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 135 mM.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 125 mM. En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis es de alrededor de 25 mM, alrededor de 39 mM o alrededor de 114 mM.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de los mismos) en cada dosis es de alrededor de 12,5 mM, alrededor de 13 mM, alrededor de 14 mM, alrededor de 15 mM, alrededor de 16 mM, alrededor de 17 mM, alrededor de 18 mM, alrededor de 19 mM, alrededor de 20 mM, alrededor de 21 mM, alrededor de 22 mM, alrededor de 23 mM, alrededor de 24 mM, alrededor de 25, alrededor de 26 mM, alrededor de 27 mM, alrededor de 28 mM, alrededor de 29 mM, alrededor de 30 mM, alrededor de 31 mM, alrededor de 32 mM, alrededor de 33 mM, alrededor de 34 mM, alrededor de 35 mM, alrededor de 36 mM, alrededor de 37 mM, alrededor de 38 mM, alrededor de 39 mM, alrededor de 40 mM, alrededor de 41 mM, alrededor de 42 mM, alrededor de 43 mM, alrededor de 44 mM, alrededor de 45 mM, alrededor de 46 mM, alrededor de 47 mM, alrededor de 48 mM, alrededor de 49 mM, alrededor de 50 mM, alrededor de 51 mM, alrededor de 52 mM, alrededor de 53 mM, alrededor de 54 mM, alrededor de 55 mM, alrededor de 56 mM, alrededor de 57 mM, alrededor de 58 mM, alrededor de 59 mM, alrededor de 60 mM, alrededor de 61 mM, alrededor de 62 mM, alrededor de 63 mM, alrededor de 64 mM, alrededor de 65 mM, alrededor de 66 mM, alrededor de 67 mM, alrededor de 68 mM,

alrededor de 69 mM o alrededor de 70 mM, alrededor de 71 mM, alrededor de 72 mM, alrededor de 73 mM, alrededor de 74 mM, alrededor de 75 mM, alrededor de 76 mM, alrededor de 77 mM, alrededor de 78 mM, alrededor de 79 mM, alrededor de 80 mM, alrededor de 81 mM, alrededor de 82 mM, alrededor de 83 mM, alrededor de 84 mM, alrededor de 85 mM, alrededor de 86 mM, alrededor de 87 mM, alrededor de 88 mM, alrededor de 89 mM, alrededor de 90 mM, 91 mM, alrededor de 92 mM, alrededor de 93 mM, alrededor de 94 mM, alrededor de 95 mM, alrededor de 96 mM, alrededor de 97 mM, alrededor de 98 mM, alrededor de 99 mM, alrededor de 100 mM, alrededor de 101 mM, alrededor de 102 mM, alrededor de 103 mM, alrededor de 104 mM, alrededor de 105 mM, alrededor de 106 mM, alrededor de 107 mM, alrededor de 108 mM, alrededor de 109 mM, alrededor de 110 mM, alrededor de 111 mM, alrededor de 112 mM, alrededor de 113 mM, alrededor de 114 mM, alrededor de 115 mM, alrededor de 116 mM, alrededor de 117 mM, alrededor de 118 mM, alrededor de 119 mM, alrededor de 120 mM, alrededor de 121 mM, alrededor de 122 mM, alrededor de 123 mM, alrededor de 124 mM, alrededor de 125 mM, alrededor de 126 mM, alrededor de 127 mM, alrededor de 128 mM, alrededor de 129 mM, alrededor de 130 mM, alrededor de 131 mM, alrededor de 132 mM, alrededor de 133 mM, alrededor de 134 mM o alrededor de 135 mM.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 20 mM, entre alrededor de 20 mM y alrededor de 30 mM, entre alrededor de 30 mM y alrededor de 40 mM, entre alrededor de 40 mM y alrededor de 50 mM, entre alrededor de 50 mM y alrededor de 60 mM, entre alrededor de 60 mM y alrededor de 70 mM, entre alrededor de 70 mM y alrededor de 80 mM, entre alrededor de 80 mM y alrededor de 90 mM, entre alrededor de 90 mM y alrededor de 100 mM, entre alrededor de 100 mM y alrededor de 110 mM, entre alrededor de 110 mM y alrededor de 120 mM, entre alrededor de 120 mM y alrededor de 130 mM o entre alrededor de 130 mM y alrededor de 135 mM.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 30 mM, entre alrededor de 20 mM y alrededor de 40 mM, entre alrededor de 30 mM y alrededor de 50 mM, entre alrededor de 40 mM y alrededor de 60 mM,

entre alrededor de 50 mM y alrededor de 70 mM, entre alrededor de 60 mM y
alrededor de 80 mM, entre alrededor de 70 mM y alrededor de 90 mM, entre alrededor
de 80 mM y alrededor de 100 mM, entre alrededor de 90 mM y alrededor de 110 mM,
entre alrededor de 100 mM y alrededor de 120 mM o entre alrededor de 110 mM y
5 alrededor de 135 mM.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente
divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo,
o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 12,5 mM y
10 alrededor de 40 mM, entre alrededor de 20 mM y alrededor de 50 mM, entre alrededor
de 30 mM y alrededor de 60 mM, entre alrededor de 40 mM y alrededor de 70 mM,
entre alrededor de 50 mM y alrededor de 80 mM, entre alrededor de 60 mM y
alrededor de 90 mM, entre alrededor de 70 mM y alrededor de 100 mM, entre
alrededor de 80 mM y alrededor de 110 mM, entre alrededor de 90 mM y alrededor de
15 120 mM o entre alrededor de 100 mM y alrededor de 135 mM.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente
divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo,
o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 12,5 mM y
20 alrededor de 50 mM, entre alrededor de 20 mM y alrededor de 60 mM, entre alrededor
de 30 mM y alrededor de 70 mM, entre alrededor de 40 mM y alrededor de 80 mM,
entre alrededor de 50 mM y alrededor de 90 mM, entre alrededor de 60 mM y
alrededor de 100 mM, entre alrededor de 70 mM y alrededor de 110 mM, entre
alrededor de 80 mM y alrededor de 120 mM, entre alrededor de 90 mM y alrededor de
25 130 mM o entre alrededor de 100 mM y alrededor de 135 mM.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente
divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo,
o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 12,5 mM y
30 alrededor de 60 mM, entre alrededor de 20 mM y alrededor de 70 mM, entre alrededor
de 30 mM y alrededor de 80 mM, entre alrededor de 40 mM y alrededor de 90 mM,
entre alrededor de 50 mM y alrededor de 100 mM, entre alrededor de 60 mM y
alrededor de 110 mM, entre alrededor de 70 mM y alrededor de 120 mM, entre
alrededor de 80 mM y alrededor de 130 mM o entre alrededor de 90 mM y alrededor
35 de 135 mM.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 135 mM, entre alrededor de 20 mM y alrededor de 135 mM, entre
5 alrededor de 30 mM y alrededor de 135 mM, entre alrededor de 40 mM y alrededor de 135 mM, entre alrededor de 50 mM y alrededor de 135 mM, entre alrededor de 60 mM y alrededor de 135 mM, entre alrededor de 70 mM y alrededor de 135 mM, entre alrededor de 80 mM y alrededor de 135 mM, entre alrededor de 90 mM y alrededor de 135 mM, entre alrededor de 100 mM y alrededor de 135 mM, entre alrededor de
10 110 mM y alrededor de 135 mM, entre alrededor de 120 mM y alrededor de 135 mM o entre alrededor de 130 mM y alrededor de 135 mM.

En algunos aspectos, la concentración de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) en cada dosis está entre alrededor de 12,5 mM y
15 alrededor de 20 mM, entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 30 mM, entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 40 mM, entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 50 mM, entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 60 mM, entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 70 mM, entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 80 mM,
20 entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 90 mM, entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 100 mM, entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 110 mM, entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 120 mM, entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 130 mM o entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 135 mM.

25 En algunos aspectos, la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una combinación de estos) puede administrarse por vía parenteral tal como, por ejemplo, por vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarterial o por vía subcutánea. Como alternativa, el compuesto puede administrarse como un componente de una
30 hemodiálisis, hemofiltración o solución de diálisis peritoneal. En algunos aspectos, la administración parenteral es por inyección en bolo o por infusión intravenosa. En algunos aspectos, la administración es por vía tópica.

En algunos aspectos, los inositol fosfatos según la presente divulgación pueden
35 administrarse mediante cualquier método apropiado, por ejemplo, un método que provoque una liberación o efecto de tipo no bolo, tal como infusión intravascular (por

ejemplo, intravenosa), otras administraciones parenterales (subcutánea, depósito subcutáneo intraperitoneal, intramuscular, intradérmica, intratecal, epidural, espinal u otras conocidas por los expertos en la materia), tópicas (intranasales, inhaladas, intravaginales, transdérmicas u otras conocidas por los expertos en la materia),
5 enterales (orales, sublinguales, rectales, etc.), preparaciones orales, espinales, intraperitoneales u otras conocidas por los expertos en la materia.

Como se usa en el presente documento, la "administración parenteral" de una composición que comprende un inositol fosfato según la presente divulgación incluye
10 cualquier vía de administración caracterizada por la ruptura física del tejido de un sujeto y la administración de la composición a través de dicha ruptura en el tejido. Por tanto, la administración parenteral incluye, pero no se limita a, la administración de una composición que comprende un inositol fosfato según la presente divulgación mediante la inyección de la composición, mediante la aplicación de la composición a
15 través de una incisión quirúrgica, mediante la aplicación de la composición a través de una herida no quirúrgica penetrante del tejido y similares. En particular, se contempla que la administración parenteral incluya, pero no se limite a, técnicas de infusión subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraesternal e infusión dialítica renal.

20

En el caso particular de pacientes tratados con diálisis, un método de administración muy apropiado consiste en una administración (por ejemplo, una administración de tipo no bolo) de un inositol fosfato según la presente divulgación a través del aparato de diálisis (antes o después del filtro) en lugar de inyectar
25 directamente el inositol fosfato según la presente divulgación en el paciente por vía intravenosa. Por tanto, la sangre puede tratarse con el inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) cuando sale del paciente y circula a través del circuito de diálisis y, cuando la sangre que contiene el inositol fosfato según la presente divulgación regresa al cuerpo, el inositol fosfato según la
30 presente divulgación se ha introducido en la sangre de una manera que presenta una serie de ventajas.

En el caso de pacientes con diálisis, la administración de un inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) a través del
35 aparato de diálisis permite que la sangre se equilibre con el líquido de diálisis antes de regresar al cuerpo; por tanto, aunque el inositol fosfato según la presente divulgación

(por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) puede capturar calcio iónico, este hecho se compensa cuando la sangre pasa a través del filtro de diálisis, eliminando dicho efecto secundario y mejorando significativamente el perfil de seguridad.

5 Como se usan en el presente documento, las expresiones "liberación prolongada", "liberación lenta" o "no bolo", se refieren a una forma de administración que libera lentamente un inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) en el torrente sanguíneo, permitiendo de este modo que se mantengan niveles significativos en plasma durante un período de tiempo más largo
10 que en una administración "de tipo bolo". Una administración de tipo bolo comprende, por ejemplo, una inyección intravenosa rápida, por ejemplo, de menos de 10 segundos (o menos de 20, 30, 40, 50, 60 segundos) o infusión intravenosa durante menos de aproximadamente 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, 6 minutos, 7 minutos, 8 minutos, 9 minutos o 10 minutos.

15

 En un aspecto particular según la presente divulgación, el mio-inositol hexafosfato (o una formulación que comprende mio-inositol hexafosfato, tal como SNF472) se administra por vía intravenosa mediante infusión intravenosa. En otro aspecto particular según la presente divulgación, el mio-inositol hexafosfato se
20 administra por vía subcutánea. En otro aspecto particular según la presente divulgación, el mio-inositol hexafosfato se administra por vía tópica.

 En algún aspecto, cuando un inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) se administra a un paciente que se somete a diálisis,
25 dicha administración (por ejemplo, la administración intravenosa mediante infusión) puede producirse durante un tratamiento de diálisis.

 En algunos aspectos, el inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) se administra antes de un tratamiento de diálisis. En
30 algunos aspectos, el inositol fosfato según la presente divulgación se administra después de un tratamiento de diálisis.

 En algunos aspectos, el inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) se administra alrededor de 1 hora, alrededor de 2
35 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 5 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 7 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 9 horas, alrededor

de 10 horas, alrededor de 11 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 13 horas, alrededor de 14 horas, alrededor de 15 horas, alrededor de 16 horas, alrededor de 17 horas, alrededor de 18 horas, alrededor de 19 horas, alrededor de 20 horas alrededor de 21 horas, alrededor de 22 horas, alrededor de 23 horas, alrededor de 24 horas, 5 alrededor de 25 horas, alrededor de 26 horas, alrededor de 27 horas, alrededor de 28 horas, alrededor de 29 horas, alrededor de 30 horas, alrededor de 31 horas, alrededor de 32 horas, alrededor de 33 horas, alrededor de 34 horas, alrededor de 35 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 37 horas, alrededor de 38 horas, alrededor de 39 horas, alrededor de 40 horas, alrededor de 41 horas, alrededor de 42 horas, alrededor 10 de 43 horas, alrededor de 44 horas, alrededor de 45 horas, alrededor de 46 horas, alrededor de 47 horas o alrededor de 48 horas antes de un tratamiento de diálisis.

En algunos aspectos, el inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) se administra alrededor de 1 hora, alrededor de 2 15 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 5 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 7 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 9 horas, alrededor de 10 horas, alrededor de 11 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 13 horas, alrededor de 14 horas, alrededor de 15 horas, alrededor de 16 horas, alrededor de 17 horas, alrededor de 18 horas, alrededor de 19 horas, alrededor de 20 horas alrededor 20 de 21 horas, alrededor de 22 horas, alrededor de 23 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 25 horas, alrededor de 26 horas, alrededor de 27 horas, alrededor de 28 horas, alrededor de 29 horas, alrededor de 30 horas, alrededor de 31 horas, alrededor de 32 horas, alrededor de 33 horas, alrededor de 34 horas, alrededor de 35 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 37 horas, alrededor de 38 horas, alrededor de 39 25 horas, alrededor de 40 horas, alrededor de 41 horas, alrededor de 42 horas, alrededor de 43 horas, alrededor de 44 horas, alrededor de 45 horas, alrededor de 46 horas, alrededor de 47 horas o alrededor de 48 horas después de un tratamiento de diálisis.

En algunos aspectos, la administración de la dosis de inositol fosfato según la 30 presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) al sujeto inhibe la formación y/o el crecimiento de cristales de hidroxapatita y su deposición en calcificaciones ectópicas. En algunos aspectos, la calcificación ectópica es, por ejemplo, una calcificación debida a calcifilaxia, una calcificación metastásica, una calcificación distrófica, una calcificación yatrógena, una calcificación idiopática o una 35 osificación ectópica subcutánea.

En algunos aspectos, la consecuencia de la calcificación ectópica es, por ejemplo, (i) una complicación funcional, (ii) dolor, (iii) una complicación trófica, (iv) una infección o (v) una combinación de estos. En algunos aspectos, la complicación funcional es, por ejemplo, una limitación del rango de movimiento y/o la función articular. En algunos aspectos, la complicación trófica es, por ejemplo, la isquemia y/o una lesión. En algunos aspectos, la lesión es, por ejemplo, la necrosis de los tejidos cutáneos y/o subcutáneos.

En algunos aspectos, la administración de la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) al sujeto provoca una reducción en las lesiones, por ejemplo, según se determina mediante la Herramienta de Evaluación de Heridas de Bates-Jensen u otros métodos conocidos en la técnica. Bates-Jensen (1992), citado anteriormente. En algunos aspectos, la reducción en las lesiones comprende, por ejemplo, una reducción en la gravedad de las lesiones, una reducción en el tamaño de las lesiones y una reducción en la duración de las lesiones o una combinación de estas. En algunos aspectos, la administración de la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación al sujeto provoca una mejora en la cicatrización de la lesión. En algunos aspectos, la administración de la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación al sujeto provoca una reducción del dolor.

En algunos aspectos, la administración de la dosis de inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato) al sujeto provoca una mejora en la calidad de vida (CdV) debida a la herida global según se determina mediante el uso de un cuestionario validado de CdV asociado a la herida u otros métodos conocidos en la técnica. Augustin (2017), citado anteriormente. En algunos aspectos, el sujeto tiene enfermedad renal en etapa terminal. En algunos aspectos, el sujeto está en hemodiálisis. En algunos aspectos, el sujeto es un ser humano.

La presente divulgación también proporciona un método para tratar o prevenir la calcificación debida a calcifilaxia y/o las consecuencias de la misma en un sujeto en necesidad de ello, que comprende administrar una dosis intravenosa de mio-inositol hexafosfato en una dosis de alrededor de 6 mg a 9 mg por kg por día al sujeto, administrado 3 veces por semana durante 12 ó 24 semanas, en el que la administración de la dosis trata o previene eficazmente la calcificación debida a calcifilaxia y/o las consecuencias de la misma en el sujeto. En algunos aspectos, se administra al sujeto una dosis de alrededor de 7 mg por kg por día 3 veces por

semana durante 12 ó 24 semanas.

La presente divulgación también proporciona una dosis intravenosa de mio-
 inositol hexafosfato en una dosis de alrededor de 6 mg a 9 mg por kg por día al sujeto,
 5 administrada 3 veces por semana durante 12 ó 24 semanas según la toma un paciente
 en una cantidad terapéuticamente eficaz suficiente para tratar o prevenir la
 calcificación debida a calcifilaxia y/o las consecuencias de la misma en un sujeto. En
 algunos aspectos, se administra al sujeto una dosis de alrededor de 7 mg por kg por
 día 3 veces por semana durante 12 ó 24 semanas.

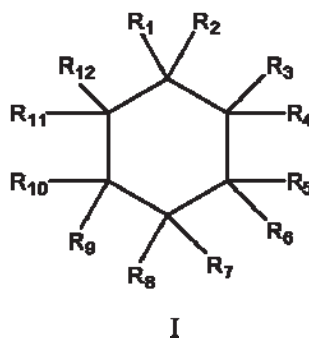
10

La presente divulgación también proporciona un kit o artículo de fabricación
 que comprende al menos un recipiente que comprende una dosis parenteral o tópica
 de un inositol fosfato según la presente divulgación e instrucciones para la
 administración de acuerdo con cualquier método desvelado en el presente documento.

15

III. Composiciones de inositol fosfato

Los inositol fosfatos según la presente divulgación comprenden, como se ha
 tratado anteriormente, compuestos de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable
 20 de los mismos o una combinación de estos:



I

en la que

(i) al menos R₁, R₃, R₅, R₇ y R₉ representan, independientemente, OH, un
 25 compuesto de fórmula II o un compuesto de fórmula III, o un compuesto de fórmula IV:

En algunos aspectos, cada X representa independientemente H, alquilo C₁₋₃₀ o Ci₁, donde el alquilo C₁₋₃₀ está opcionalmente sustituido con uno o más R₁₄ y donde Ci₁ está opcionalmente sustituido con uno o más R₁₅; y cada R₁₄ y R₁₅ representa independientemente -OH, alcoxi C₁₋₃₀, alquiltionilo C₁₋₃₀, aciloxi C₁₋₃₀, fosfato, halógeno, trihaloalquil-alquilo C₁₋₃₀, nitrilo o azida. En algunos aspectos, cada X representa H, alquilo C₁₋₃₀ o Ci₁. En algunos aspectos, cada X representa H.

En algunos aspectos, al menos uno de los radicales R₁, R₃, R₅, R₇, R₉ y R₁₁ representa independientemente un compuesto de fórmula II, fórmula III o fórmula IV, cada R₁₃ representa independientemente H, alquilo C₁₋₃₀, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₃₀ o -N(alquilo C₁₋₃₀)₂, donde cada alquilo C₁₋₃₀ está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógenos, -OH, -CN y -NO₂; y R₂, R₄, R₆, R₈, R₁₀ y R₁₂ representan independientemente H.

En otro aspecto, R₁, R₃, R₅, R₇, R₉ y R₁₁ representan independientemente un compuesto de fórmula II, fórmula III o fórmula IV, cada R₁₃ representa independientemente H o alquilo C₁₋₃₀, donde cada alquilo C₁₋₃₀ está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, -OH, -CN y -NO₂; y R₂, R₄, R₆, R₈, R₁₀ y R₁₂ representan independientemente H.

En otro aspecto, R₁, R₃, R₅, R₇, R₉ y R₁₁ representan independientemente un compuesto de fórmula II, fórmula III o fórmula IV, cada R₁₃ representa independientemente H o alquilo C₁₋₃₀; y R₂, R₄, R₆, R₈, R₁₀ y R₁₂ representan independientemente H.

En otro aspecto, R₁, R₃, R₅, R₇, R₉ y R₁₁ representan independientemente un compuesto de fórmula II, fórmula III o fórmula IV, cada R₃ representa independientemente H; y R₂, R₄, R₆, R₈, R₁₀ y R₁₂ representan independientemente H.

En un aspecto particular, el compuesto es inositol hexafosfato (IP6). En otros aspectos, el compuesto es inositol monofosfato (IP1), inositol difosfato (IP2), inositol trifosfato (IP3), inositol tetrafosfato (IP4) o inositol pentafofosfato (IP5). En algunos aspectos, el compuesto comprende una combinación de IP1, IP2, IP3, IP4, IP6 e IP6. En algunos aspectos, el IP6 puede formar otros inositol fosfatos (IP5, IP4, IP3, IP2, IP1) por desfosforilación *in vivo*. Se supone que el inositol significa cualquier forma isomérica de la molécula.

Los inositol fosfatos según la presente divulgación también abarcan compuestos que se producen como metabolitos durante la desfosforilación fisiológica (o desulfatación o destiosulfatación en el caso de compuestos que comprenden grupos sulfato o tiofosfato).

5

En algunos aspectos, el compuesto administrado en una dosis de acuerdo con los métodos que se desvelan en el presente documento es un profármaco que, después de someterse a hidrólisis u otro procesamiento intracelular o extracelular, produce un inositol fosfato según la presente divulgación.

10

Los inositol fosfatos según la presente divulgación abarcan también cualquier combinación del inositol fosfato, análogos de inositol fosfato y derivados de los mismos que se desvelan en el presente documento.

15

Todos los compuestos de fórmula I contienen enlaces C-O-P o C-O-S, que proporcionan a los compuestos una afinidad por los cristales que contienen calcio y un enlace lo suficientemente lábil para ser hidrolizado *in vivo*, evitando de este modo la unión irreversible a cristales que contienen calcio tales como cristales tales como la hidroxiapatita (HAP) en el hueso, que tendrían un impacto negativo en la remodelación ósea, como es el caso de los bifosfonatos cuando se administran a largo plazo, ya que dichos compuestos contienen enlaces P-C-P que no pueden ser hidrolizados por el cuerpo. En el otro extremo están los compuestos fosforilados que no contienen dichos enlaces C-O-P, tales como los pirofosfatos, cuyos enlaces P-O-P significan que se hidrolizan demasiado fácilmente en el intestino, lo que significa que solo la administración parenteral es factible. Los compuestos según la presente divulgación, con enlaces C-O-P, enlaces C-O-S y combinaciones de los mismos representan un punto medio adecuado debido a la eficacia de los mismos y al hecho de que el cuerpo presenta mecanismos para eliminar dichos compuestos, reduciendo de este modo el riesgo de efectos secundarios (por ejemplo, los compuestos con enlaces P-C-P pueden presentar semividas de varios meses que *in vivo*, afectando de este modo, por ejemplo, la remodelación ósea).

20

25

30

La expresión "alquilo" o "grupo alquilo" en el contexto según la presente divulgación se refiere a un resto hidrocarburo saturado, que puede ser lineal, ramificado, cíclico o cíclico con cadenas laterales lineales o ramificadas. El término alquilo incluye hidrocarburos parcialmente insaturados tales como propenilo. Los

ejemplos son metilo, etilo, n- o isobutilo, n- o ciclohexilo. El término alquilo puede extenderse a grupos alquilo unidos o unidos por heteroátomos. Los heteroátomos en el contexto según la presente invención son nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O).

5 Una "función amina" o "grupo amina" es una función $\text{NR}'\text{R}''$, con R' y R'' seleccionados independientemente entre hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$. En algunas realizaciones, R' y R'' se seleccionan entre hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. Una "función hidroxil" o "grupo hidroxil" es OH. Una "función tiol" o "grupo tiol" es SH. Una "función ácido carboxílico" o "grupo ácido carboxílico" es COOH o su anión, COO^- . Una "amida carboxílica" es $\text{CONR}'\text{R}''$, teniendo R' y R'' independientemente los significados indicados anteriormente. Un "ácido sulfónico" es SO_3H . Una "amida de ácido sulfónico" es $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, teniendo R' y R'' independientemente los significados indicados anteriormente.

15 Un "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ " en el contexto según la presente divulgación se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado saturado que tiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono, en el que un enlace carbono-carbono puede estar insaturado y un resto CH_2 puede intercambiarse por oxígeno (puente de éter). Son ejemplos no limitantes para un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ metilo, etilo, propilo, prop-2-enilo y prop-2-inilo.

20 Un "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ " en el contexto según la presente divulgación se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado saturado que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono, en el que uno o dos enlaces carbono-carbono pueden estar insaturados y un resto CH_2 puede intercambiarse por oxígeno (puente de éter). Los ejemplos no limitantes para un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ incluyen los ejemplos dados para el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ anterior y adicionalmente n-butilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, 3-metilbut-2-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-3-enilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, but-3-enilo, but-3-inilo y pent-4-inilo.

30 Un "alquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ " en el contexto según la presente divulgación se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado saturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, en el que 1, 2 ó 3 enlaces carbono-carbono pueden estar insaturados y un resto CH_2 puede intercambiarse por oxígeno (puente de éter).

35 La expresión "alquilo C_{1-30} ", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 1 y 30 átomos de

carbono, incluyendo, entre otros, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, decilo y dodecilo.

La expresión "alqueno C_{2-30} " se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada
 5 que contiene entre 2 y 30 átomos de carbono y también contiene uno o más enlaces
 dobles. Los ejemplos incluyen, entre otros, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo,
 isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y 1,3-butadienilo.

La expresión "alquino C_{2-30} " se refiere a una cadena de alquilo lineal o
 10 ramificada que contiene entre 2 y 30 átomos de carbono y también contiene uno o más
 enlaces triples. Los ejemplos incluyen, entre otros, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-
 butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 1,3-butadinilo.

Un "grupo C_i " se refiere a un anillo carbocíclico o heterocíclico de tres a 10
 15 miembros que puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático y que
 está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible.
 Cuando es heterocíclico, C_i contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados
 entre N o y S. Por otra parte, C_i puede fusionarse opcionalmente con hasta cuatro
 anillos carbocíclicos o heterocíclicos de cinco o seis miembros, que pueden estar
 20 saturados, parcialmente insaturados o ser aromáticos. Si el anillo fusionado es un
 heterociclo, dicho anillo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N o y S.
 Los ejemplos de C_2 incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo,
 isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,3,4-
 tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, bencimidazolilo,
 25 benzofuranilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo,
 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, azetidino y aziridinilo.

Un "grupo alcoxi C_{1-30} ", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo -
 O-alquilo C_{1-30} , donde la parte alquilo C_{1-30} tiene el mismo significado que
 30 anteriormente. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi,
 isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

Un "grupo alquiltionilo C_{1-30} ", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un
 grupo -SO-alquilo C_{1-30} , donde la parte alquilo C_{1-30} tiene el mismo significado que
 35 anteriormente. Los ejemplos incluyen metiltionilo, etiltionilo, propionionilo,
 isopropitionilo, butiltionilo, isobutitionilo, sec-butiltionilo y terc-butiltionilo.

Un "grupo aciloxi C₁₋₃₀" como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -CO-alquilo C₁₋₃₀, donde la parte alquilo C₁₋₃₀ tiene el mismo significado que anteriormente. Los ejemplos incluyen acetilo, etanoílo, propanoílo y 2,2-diisopropilpentanoílo.

5

Un "radical halógeno" o la abreviatura del mismo, halo, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Un "grupo trihalo-alquilo C₁₋₃₀" se refiere a un grupo que es resultado de la sustitución de tres átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C₁₋₃₀ con tres radicales halógenos como se ha definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, entre otros, trifluorometilo, tribromometilo, triclorometilo, triyodometilo, trifluoroetilo, tribromoetilo, tricloroetilo, triyodoetilo, tribromopropilo, tricloropropilo y triyodopropilo.

Un "grupo -NH-alquilo C₁₋₃₀" se refiere a un grupo resultado de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo -NH₂ con un grupo alquilo C₁₋₃₀ como se ha definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, entre otros, metilamina, etilamina, propilamina, butilamina y pentilamina.

Un "grupo -N(alquilo C₁₋₃₀)₂" se refiere a un grupo resultado de la sustitución de dos átomos de hidrógeno de un grupo -NH₂ con un grupo alquilo C₁₋₃₀ como se ha definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, entre otros, dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, dibutilamina y diisobutilamina.

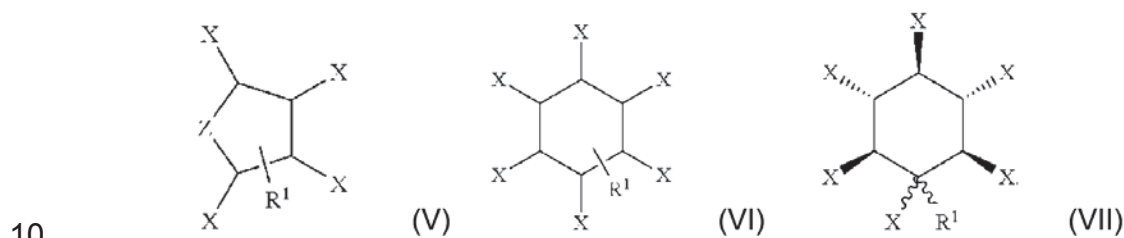
La expresión "opcionalmente sustituido con uno o más" significa la posibilidad de que un grupo pueda estar sustituido con uno o más, por ejemplo, por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes. En algunos aspectos, un grupo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes e incluso con 1 ó 2 sustituyentes siempre que el grupo tenga suficientes posiciones que puedan estar disponibles. Si están presentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden ubicarse en cualquier posición disponible.

En algunos aspectos, los inositol fosfatos según la presente divulgación utilizados, por ejemplo, en los métodos y composiciones que se desvelan en el presente documento, comprenden los compuestos desvelados en las publicaciones internacionales números WO2017098033 y WO2017098047 y en la Publicación de Solicitud de los EE.UU. N.º US9358243B2, todos los cuales se incorporan en el

presente documento por referencia en su totalidad. En algunos aspectos, los inositol fosfatos según la presente divulgación utilizados, por ejemplo, en los métodos y composiciones que se desvelan en el presente documento, comprenden los compuestos desvelados en las Figuras 8, 9, 10, 11, 12 y 13.

5

En algunos aspectos, los inositol fosfatos, los análogos de inositol fosfato y los derivados de los mismos utilizados, por ejemplo, en los métodos y composiciones que se desvelan en el presente documento, comprenden compuestos de fórmula (V), fórmula (VI) o fórmula (VII):



en las que

cada X se selecciona independientemente entre OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} o OSO_3^- ;

Z es una cadena de alquilo que comprende de 1 a 3 átomos de carbono y/o heteroátomos, que comprende opcionalmente un grupo X, en la que X también se selecciona entre OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} o OSO_3^- ; y,

15

R^1 es una fracción heteróloga opcional (véase la Sección IV a continuación). En algunos aspectos, la molécula comprende más de una fracción heteróloga, en cuyo caso las fracciones heterólogas pueden ser iguales o diferentes.

20 En algunos aspectos, Z, como se usa en la fórmula (V), es CH_2 , CHX , CHR^1 , CXR^1 , $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CHX}$, CHX-CHX , $\text{CHR}^1\text{-CHX}$, $\text{CXR}^1\text{-CHX}$, $\text{CHR}^1\text{-CH}_2$, $\text{CXR}^1\text{-CH}_2$, $\text{CHR}^1\text{-CHOH}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$, $\text{CHOH-CH}_2\text{-CH}_2$, CHOH-CHOH-CHR^1 , $\text{CHOH-CHR}^1\text{CHOH}$, $\text{CHX-CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CHX-CH}_2$, CHX-CHX-CH_2 , $\text{CHX-CH}_2\text{-CHX}$ o $\text{CHX-CHR}^1\text{CHX}$, en los que X se selecciona independientemente entre OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} y OSO_3^- .

25

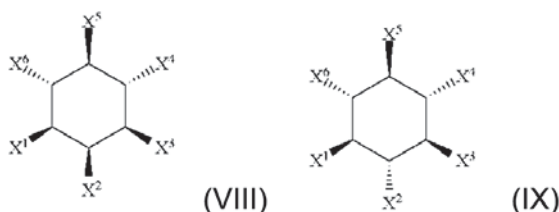
En algunos aspectos, Z, como se usa en la fórmula (V), es $(\text{CHX})_p\text{CHX}(\text{CHX})_q$; en la que p y q, cada uno independientemente del otro, tienen un valor de 0 a 2, a condición de que (p+q) tenga un valor de 0, 1 o 2; uno o dos o tres X pueden ser una fracción heteróloga (por ejemplo, PEG) y los X restantes se seleccionan independientemente entre OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} y OSO_3^- . En algunos aspectos, no todas las X de Z son OPO_3^{2-} . En algunos aspectos, no todas las X de Z son OSO_3^- .

30

En algunos aspectos, uno, dos o tres de los X en los compuestos de fórmula (V), fórmula (VI) o fórmula (VII) pueden ser restos heterólogos y el X restante puede seleccionarse independientemente entre OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} o OSO_3^- .

- 5 La fórmula (V) anterior describe un anillo de alquilo de cinco, seis o siete miembros y el resto o restos heterólogos opcionales están unidos a uno de los átomos de carbono que forman el anillo.

- 10 En algunos aspectos, los inositol fosfatos, análogos de inositol fosfato y derivados de los mismos utilizados, por ejemplo, en los métodos y composiciones que se desvelan en el presente documento, comprenden compuestos de fórmula (VIII) o fórmula (IX):



en las que:

- 15 (a) X^2 es OSO_3^- y X^1 , X^3 , X^4 , X^5 y X^6 se seleccionan independientemente entre OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} u OSO_3^- ;
- (b) X^1 , X^3 y X^5 son OPO_3^{2-} y X^2 , X^4 y X^6 son OSO_3^- ;
- (c) X^1 , X^3 y X^5 son OSO_3^- y X^2 , X^4 y X^6 son OPO_3^{2-} ;
- (d) X^4 , X^5 y X^6 son OSO_3^- y X^1 , X^2 y X^3 son OPO_3^{2-} ;
- 20 (e) X^4 , X^5 y X^6 son OPO_3^{2-} y X^1 , X^2 y X^3 son OSO_3^- ;
- (f) X^2 y X^5 son OPO_3^{2-} y X^1 , X^3 , X^4 y X^6 son OPO_3^- ;
- (g) X^2 y X^5 son OSO_3^- y X^1 , X^3 , X^4 y X^6 son OPO_3^{2-} ;
- (h) X^2 y X^3 son OPO_3^{2-} y X^1 , X^4 , X^5 y X^6 son OSO_3^- ; o,
- (i) X^2 y X^3 son OSO_3^- y X^1 , X^4 , X^5 y X^6 son OPO_3^{2-} .

25

- En algunos aspectos, los inositol fosfatos según la presente divulgación o sus metabolitos pueden detectarse y/o cuantificarse usando los métodos desvelados en la patente de los EE.UU. N.º 9.612.250B2, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Véanse también las Patentes de los EE.UU. N.º
- 30 8.377.909B2 y 8.778.912 y la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. US20070066574.

Los compuestos que se desvelan en el presente documento pueden estar presentes en cualquier forma habitualmente utilizada en tecnología farmacéutica. Los aspectos particulares incluyen, pero no se limitan a, la sal de sodio, sal de magnesio, sal de potasio, sal de amonio, ácido libre o una mezcla de las formas anteriores. El experto en la materia conoce otras sales farmacéuticamente aceptables y pueden obtenerse, entre otros, de Haynes et al. (2005) *J. Pharmaceutical Sci.* 94: 2111-2120.

IV. Fracciones heterólogas

En algunos aspectos, los derivados de inositol fosfato según la presente divulgación pueden comprender al menos una fracción heteróloga que confiere una propiedad ventajosa con respecto a una molécula correspondiente que carece de dicha fracción o fracciones heterólogas. Ejemplos de propiedades ventajosas o que pueden ser conferidas a un inositol fosfato o análogos de inositol fosfato por una fracción heteróloga o combinaciones de estas incluyen:

- (i) aumento de la solubilidad;
- (ii) aumento o disminución de la tasa de degradación o metabolización;
- (iii) aumento o disminución de la vida media plasmática;
- (iv) disminución de la tasa de metabolización hepática;
- (v) aumento o disminución de la eliminación renal;
- (vi) disminución de la precipitación;
- (vii) aumento de la vida útil;
- (viii) aumento o disminución de la tasa de permeación a través de barreras fisiológicas (por ejemplo, barrera hematoencefálica, pared intestinal, peritoneo, paredes vasculares, piel, etc.);
- (ix) estabilidad térmica;
- (x) resistencia a fosfatasas y/o sulfatasas;
- (xi) cualquier combinación de las anteriores.

Las propiedades ventajosas desveladas anteriormente pueden evaluarse o cuantificarse usando métodos conocidos en la técnica sin experimentación excesiva.

En algunos aspectos, la fracción heteróloga es, por ejemplo, un polietilenglicol (PEG), un poliglicerol (PG).

PEG: En ciertos aspectos, la fracción heteróloga comprende un polietilenglicol

(PEG) caracterizado por una fórmula $R^3-(O-CH_2-CH_2)_n-$ o $R^3-(O-CH_2-CH_2)_n-O-$ siendo R^3 hidrógeno, metilo o etilo y teniendo n un valor de 2 a 200.

En algunos aspectos, n tiene un valor de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,
 5 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37,
 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60,
 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84,
 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105,
 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122,
 10 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139,
 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 156, 157,
 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174,
 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191,
 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199 ó 200.

15

En algunos aspectos, n está entre 2 y 10, entre 10 y 20, entre 20 y 30, entre 30
 y 40, entre 40 y 50, entre 50 y 60, entre 60 y 70, entre 70 y 80, entre 80 y 90, entre 90
 y 100, entre 100 y 110, entre 110 y 120, entre 120 y 130, entre 130 y 140, entre 140 y
 150, entre 150 y 160, entre 160 y 170, entre 170 y 180, entre 180 y 190 ó entre 190 y
 20 200.

20

En algunos aspectos específicos, n tiene un valor de 3 a 200, de 3 a 20, de 10
 a 30 ó de 9 a 45.

25

En algunos aspectos, el PEG es un PEG ramificado. Los PEG ramificados
 tienen de tres a diez cadenas de PEG que emanan de un grupo nuclear central.

30

En ciertas realizaciones, el resto de PEG es un polietilenglicol monodisperso.
 En el contexto según la presente divulgación, un polietilenglicol monodisperso
 (mdPEG, por sus siglas en inglés) es un PEG que tiene una longitud de cadena y un
 peso molecular único y definido. Los mdPEG se generan normalmente por separación
 de la mezcla de polimerización mediante cromatografía. En ciertas fórmulas, a un resto
 PEG monodisperso se le asigna la abreviatura mdPEG.

35

En algunos aspectos, el PEG es un PEG de tipo estrella. Los PEG de tipo
 estrella tienen de 10 a 100 cadenas de PEG que emanan de un grupo nuclear central.

En algunos aspectos, el PEG es un PEG de tipo peine. Los PEG de tipo peine tienen múltiples cadenas de PEG normalmente injertadas en una cadena principal polimérica.

5 En ciertos aspectos, el PEG tiene una masa molar entre 100 g/mol y 3000 g/mol, en particular entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más en particular de aproximadamente 100 g/mol a 2000 g/mol. En ciertos aspectos, el PEG tiene una masa molar entre 200 g/mol y 3000 g/mol, en particular entre 300 g/mol y 2500 g/mol, más en particular de aproximadamente 400 g/mol a 2000 g/mol.

10

En algunos aspectos, el PEG es PEG₁₀₀, PEG₂₀₀, PEG₃₀₀, PEG₄₀₀, PEG₅₀₀, PEG₆₀₀, PEG₇₀₀, PEG₈₀₀, PEG₉₀₀, PEG₁₀₀₀, PEG₁₁₀₀, PEG₁₂₀₀, PEG₁₃₀₀, PEG₁₄₀₀, PEG₁₅₀₀, PEG₁₆₀₀, PEG₁₇₀₀, PEG₁₈₀₀, PEG₁₉₀₀, PEG₂₀₀₀, PEG₂₁₀₀, PEG₂₂₀₀, PEG₂₃₀₀, PEG₂₄₀₀, PEG₂₅₀₀, PEG₁₆₀₀, PEG₁₇₀₀, PEG₁₈₀₀, PEG₁₉₀₀, PEG₂₀₀₀, PEG₂₁₀₀, PEG₂₂₀₀,
 15 PEG₂₃₀₀, PEG₂₄₀₀, PEG₂₅₀₀, PEG₂₆₀₀, PEG₂₇₀₀, PEG₂₈₀₀, PEG₂₉₀₀ o PEG₃₀₀₀. En un aspecto particular, el PEG es PEG₄₀₀. En otro aspecto particular, el PEG es PEG₂₀₀₀.

PG: En algunos aspectos, la fracción heteróloga es un poliglicerol (PG) descrito por la fórmula ((R³-O-(CH₂-CHOH-CH₂-O)_n-) siendo R³ hidrógeno, metilo o etilo y
 20 teniendo n un valor de 3 a 200. En algunos aspectos, n tiene un valor de 3 a 20. En algunos aspectos, n tiene un valor de 10 a 30. En algunas alternativas de estas realizaciones, n tiene un valor de 9 a 45. En algunos aspectos, la fracción heteróloga es un poliglicerol ramificado descrito por la fórmula (R³-O-(CH₂-CHOR⁵-CH₂-O)_n-) siendo R⁵ hidrógeno o una cadena de glicerol lineal descrita por la fórmula (R³-O-
 25 (CH₂CHOH-CH₂-O)_n-) y R³ es hidrógeno, metilo o etilo.

En algunos aspectos, la fracción heteróloga es un poliglicerol hiperramificado descrito por la fórmula (R³-O-(CH₂CHOR⁵-CH₂-O)_n-) siendo R⁵ hidrógeno o una cadena de glicerol descrita por la fórmula (R³-O-(CH₂-CHOR⁶-CH₂-O)_n-), siendo R⁶
 30 hidrógeno o una cadena de glicerol descrita por la fórmula (R³-O-(CH₂-CHOR⁷-CH₂-O)_n-), siendo R⁷ hidrógeno o una cadena de glicerol lineal descrita por la fórmula (R³-O-(CH₂-CHOH-CH₂-O)_n-) y R³ es hidrógeno, metilo o etilo. El glicerol hiperramificado y los métodos para su síntesis se describen en Oudshorn et al. (2006) *Biomaterials* 27: 5471-5479; Wilms et al. (2010) *Acc. Chem. Res.* 43, 129-41 y las referencias citadas
 35 en el mismo.

En ciertos aspectos, el PG tiene una masa molar entre 100 g/mol y 3000 g/mol, en particular entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más en particular de aproximadamente 100 g/mol a 2000 g/mol. En ciertos aspectos, el PG tiene una masa molar entre 200 g/mol y 3000 g/mol, en particular entre 300 g/mol y 2500 g/mol más en particular
5 de aproximadamente 400 g/mol a 2000 g/mol.

En algunos aspectos, el PG es PG₁₀₀, PG₂₀₀, PG₃₀₀, PG₄₀₀, PG₅₀₀, PG₆₀₀, PG₇₀₀, PG₈₀₀, PG₉₀₀, PG₁₀₀₀, PG₁₁₀₀, PG₁₂₀₀, PG₁₃₀₀, PG₁₄₀₀, PG₁₅₀₀, PG₁₆₀₀, PG₁₇₀₀, PG₁₈₀₀, PG₁₉₀₀, PG₂₀₀₀, PG₂₁₀₀, PG₂₂₀₀, PG₂₃₀₀, PG₂₄₀₀, PG₂₅₀₀, PG₁₆₀₀, PG₁₇₀₀, PG₁₈₀₀, PG₁₉₀₀,
10 PG₂₀₀₀, PG₂₁₀₀, PG₂₂₀₀, PG₂₃₀₀, PG₂₄₀₀, PG₂₅₀₀, PG₂₆₀₀, PG₂₇₀₀, PG₂₈₀₀, PG₂₉₀₀ o PG₃₀₀₀. En un aspecto particular, el PG es PG₄₀₀. En otro aspecto particular, el PG es PG₂₀₀₀.

V. Composiciones farmacéuticas

15 La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en los métodos para la prevención y/o el tratamiento de las calcificaciones ectópicas desveladas en el presente documento, en las que la composición farmacéutica comprende al menos un inositol fosfato según la presente divulgación (por ejemplo, mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, o una
20 combinación de estos). En algunos aspectos, la composición farmacéutica comprende un inositol fosfato según la presente divulgación solamente o junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

El término "excipiente", como se usa en el presente documento, se refiere a
25 una sustancia que ayuda a la absorción de los elementos de la composición farmacéutica, estabiliza dichos elementos, activa o ayuda a la preparación de la composición. Por tanto, los ejemplos de excipientes utilizados en las formulaciones parenterales incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrobianos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, metacresol, timerosal), cosolventes (por ejemplo, etanol),
30 tampones y factores de ajuste del pH (por ejemplo, carbonato, citrato, soluciones de fosfato).

Como es el caso para el excipiente, el "vehículo farmacéuticamente aceptable" es una sustancia utilizada en la composición para diluir cualquiera de los componentes
35 contenidos en la misma a un volumen o peso determinado. El vehículo farmacéuticamente aceptable es una sustancia inerte o una sustancia con una acción

análoga a cualquiera de los elementos que comprenden la composición farmacéutica según la presente divulgación. La función de dicho vehículo es permitir la incorporación de otros elementos, permitir una mejor dosificación y administración o proporcionar consistencia y forma a la composición.

5

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 95 % de principio activo (es decir, un inositol fosfato según la presente divulgación o una combinación, sólo o en combinación, por ejemplo, con uno o más agentes terapéuticos desvelados en la **TABLA 1**). En algunos aspectos, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas según la presente divulgación pueden comprender de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 % de principio activo (es decir, un inositol fosfato según la presente divulgación o una combinación, sólo o en combinación, por ejemplo, con uno o más agentes terapéuticos desvelados en la **Tabla 1**).

15

Las formulaciones de una composición farmacéutica adecuada para la administración parenteral comprenden el principio activo, por ejemplo, un inositol fosfato según la presente divulgación, combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril o solución salina isotónica estéril. Dichas formulaciones pueden prepararse, envasarse o venderse en una forma adecuada para la administración de bolos o para la administración continua. Las formulaciones inyectables pueden prepararse, envasarse o comercializarse en forma de dosis unitaria, tal como en ampollas o en recipientes de dosis múltiples que contienen un conservante. Las formulaciones para la administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, pastas y formulaciones implantables de liberación sostenida o biodegradables. Dichas formulaciones pueden comprender adicionalmente uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, estabilización o dispersión.

En algunos aspectos, en una formulación para la administración parenteral, el principio activo, por ejemplo, un inositol fosfato según la presente divulgación se proporciona en forma seca (es decir, en forma de polvo o granular) para su reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua apirógena estéril) antes de la administración parenteral de la composición reconstituida.

35

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse o

comercializarse en forma de una suspensión o solución acuosa o aceitosa inyectable estéril. Esta suspensión o solución puede formularse de acuerdo con la técnica conocida y puede comprender, además del principio activo, por ejemplo, un inositol fosfato según la presente divulgación, ingredientes adicionales tales como los agentes
5 dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión que se describen en el presente documento. Dichas formulaciones inyectables estériles pueden prepararse usando un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, tal como agua o 1,3-butanodiol, por ejemplo. Otros diluyentes y disolventes aceptables incluyen, pero no se limitan a, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónica y aceites
10 fijos tales como mono- o di-glicéridos sintéticos.

Otras formulaciones administrables por vía parenteral que son útiles incluyen aquellas que comprenden el principio activo en forma microcristalina, en una preparación liposómica o como un componente de un sistema polimérico
15 biodegradable. Las composiciones para la liberación sostenida o la implantación pueden comprender materiales poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables, tales como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero poco soluble o una sal poco soluble.

20 Las formulaciones de liberación controlada o sostenida de una composición farmacéutica según la presente divulgación pueden hacerse usando tecnología convencional. En algunos casos, las formas de dosificación que se usarán pueden proporcionarse como de liberación lenta o controlada de uno o más principios activos dentro de las mismas usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices
25 poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas o microesferas o una combinación de estos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables.

Las formulaciones adecuadas de liberación controlada conocidas por los
30 expertos en la materia, incluyendo las que se describen en el presente documento, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con las composiciones farmacéuticas según la divulgación. Por tanto, las formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración parenteral o tópica, tales como soluciones inyectables, geles, cremas y pomadas, que están adaptadas para la liberación controlada están incluidas en la
35 presente divulgación.

La mayoría de los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia con respecto a la conseguida por sus homólogos no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada de diseño óptimo en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de agente terapéutico que se emplea para curar o controlar la afección en un período mínimo de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del agente terapéutico, una frecuencia de dosificación reducida y un mayor cumplimiento del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el momento de inicio de la acción u otras características, tales como la concentración sanguínea del agente terapéutico y, por tanto, pueden afectar a la aparición de efectos secundarios.

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de agente terapéutico que produzca rápidamente el efecto terapéutico deseado y libere de manera gradual y continua otras cantidades de agente terapéutico para mantener este nivel de efecto terapéutico durante un período prolongado de tiempo. Con el fin de mantener este nivel constante de agente terapéutico en el cuerpo, el agente terapéutico debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de agente terapéutico que se metaboliza y excreta del cuerpo.

La liberación controlada de un principio activo puede ser estimulada por diversos inductores, por ejemplo, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos. La expresión "componente de liberación controlada" en el contexto según la presente divulgación se define en el presente documento como un compuesto o compuestos, que incluyen, entre otros, polímeros, matrices poliméricas, geles, membranas permeables, liposomas o microesferas o una combinación de estos que facilitan la liberación controlada del principio activo.

En ciertas realizaciones, las formulaciones según la presente divulgación pueden ser, pero sin limitación, de corto plazo, desplazamiento rápido, así como controladas, por ejemplo, formulaciones de liberación sostenida, de liberación retardada y de liberación pulsátil.

La expresión liberación sostenida se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de agente terapéutico, por ejemplo, una formulación que

comprende un inositol fosfato según la presente divulgación, que proporciona la liberación gradual de un agente terapéutico durante un período prolongado de tiempo y que puede, aunque no necesariamente, dar como resultado niveles sanguíneos sustancialmente constantes de un agente terapéutico durante un período de tiempo
5 prolongado. El período de tiempo puede ser tan largo como un mes o más y debe ser una liberación que sea más larga que la misma cantidad de agente administrada en forma de bolo.

Para la liberación sostenida, los compuestos pueden formularse con un
10 polímero o material hidrófobo adecuado que proporcione propiedades de liberación sostenida a los compuestos. Como tales, los compuestos para el uso del método según la presente divulgación pueden administrarse en forma de micropartículas, por ejemplo, mediante inyección o en forma de obleas o discos mediante implantación. En ciertos aspectos, los compuestos según la divulgación se administran a un paciente,
15 solos o en combinación con otro agente farmacéutico, usando una formulación de liberación sostenida.

El término liberación retardada se usa en el presente documento en su sentido convencional para referirse a una formulación de agente terapéutico que proporciona
20 una liberación inicial del agente terapéutico después de algún retraso posterior a la administración del agente terapéutico. El retraso puede ser de unos 10 minutos a unas 12 horas. La expresión liberación pulsátil se usa en el presente documento en su sentido convencional para referirse a una formulación de agente terapéutico que proporciona la liberación del agente terapéutico de manera que produce perfiles de
25 plasma pulsado del agente terapéutico después de la administración. La expresión liberación inmediata se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de agente terapéutico que proporciona la liberación del agente terapéutico inmediatamente después de la administración.

Como se usa en el presente documento, a corto plazo se refiere a cualquier
30 período de tiempo de hasta e incluyendo alrededor de 8 horas, alrededor de 7 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 5 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 2 horas, alrededor de 1 hora, alrededor de 40 minutos, alrededor de 20 minutos o alrededor de 10 minutos y cualquiera o todos sus incrementos
35 parciales o totales después de la administración del agente terapéutico.

Como se usa en el presente documento, el desplazamiento rápido se refiere a cualquier período de tiempo de hasta e incluyendo alrededor de 8 horas, alrededor de 7 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 5 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 2 horas, alrededor de 1 hora, alrededor de 40 minutos, alrededor de 20 minutos o alrededor de 10 minutos y todos y cada uno de sus incrementos parciales o totales después de la administración del agente terapéutico.

Las formulaciones y formas de dosificación adicionales de las composiciones según la presente divulgación incluyen formas de dosificación como se describen en las Patentes de los EE.UU. N.º 6.340.475, 6.488.962, 6.451.808, 5.972.389, 5.582.837 y 5.007.790; las Solicitudes de Patente de los EE.UU. N.º 20030147952, 20030104062, 20030104053, 20030044466, 20030039688 y 20020051820; las Solicitudes PCT N.º WO 03/35041, WO 03/35040, WO 03/35029, WO 03/35177, WO 03/35039, WO 02/96404, WO 02/32416, WO 01/97783, WO 01/56544, WO 01/32217, WO 98/55107, WO 98/11879, WO 97/47285, WO 93/18755 y WO 90/11757, todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los medicamentos de acuerdo con la divulgación se fabrican mediante métodos conocidos en la técnica, especialmente mediante mezclado convencional, recubrimiento, granulación, disolución o liofilización.

La presente divulgación también proporciona un compuesto o una combinación de compuestos o una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores según la divulgación, en la definición más amplia dada o como se especifica en cualquiera de los aspectos presentados anteriormente, para su uso como un medicamento.

La presente divulgación también proporciona un compuesto o combinación de compuestos o formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores según la divulgación, en la definición más amplia dada o como se especifica en cualquiera de los aspectos presentados anteriormente, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o afección desvelada en el presente documento.

La presente divulgación también proporciona un compuesto o combinación de compuestos o formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los aspectos

anteriores según la divulgación, en la definición más amplia dada o como se especifica en cualquiera de los aspectos presentados anteriormente, para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o afección desvelada en el presente documento.

5

VI. Indicaciones

Los métodos, composiciones, composiciones farmacéuticas y formulaciones, artículos de fabricación y kits que comprenden inositol fosfatos según la presente divulgación desvelados en el presente documento, pueden usarse para tratar y/o prevenir calcificaciones ectópicas y, en particular, calcificaciones cutáneas o subcutáneas tales como calcificaciones debida a calcifilaxia, y/o las consecuencias de las mismas en un sujeto en necesidad de ello.

Las calcificaciones cutáneas y subcutáneas (en general denominadas calcificaciones ectópicas) están relacionadas con la cristalización patológica del calcio y surgen como complicaciones en numerosas enfermedades. Las calcificaciones ectópicas pueden clasificarse en calcificaciones distróficas, metastásicas, idiopáticas o yatrógenas, o en calcifilaxia.

20

Las calcificaciones distróficas son el resultado de anomalías locales del tejido y crecen a pesar de los niveles plasmáticos normales de calcio y fósforo. Las principales enfermedades que pueden desarrollarse debido a estas calcificaciones son: enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia, síndrome CREST, dermatomiositis juvenil, lupus), infecciones cutáneas y subcutáneas (paniculitis), tumores de la piel (en particular, pilomatricoma), ciertas enfermedades congénitas (Elher-Danlos enfermedad, síndrome de Werner, pseudo xantoma elástico).

Las calcificaciones metastásicas son el resultado de un trastorno del metabolismo del calcio y el fosfato (hipercalcemia y/o hiperfosfatemia). Todas las enfermedades que provocan estos trastornos pueden contribuir al desarrollo de calcificaciones.

Las calcificaciones idiopáticas se producen sin lesiones tisulares o trastornos del metabolismo del calcio y el fosfato. Las principales enfermedades conocidas en este grupo son la calcinosis tumoral, la calcificación escrotal y los nódulos calcificados

35

subepidérmicos.

Pueden producirse calcificaciones yatrógenas después de la inyección de calcio o ácido paraaminosalicílico. También se han descrito después del uso de
5 electrodos saturados de cloruro de calcio.

Las calcificaciones tisulares (por ejemplo, calcificaciones cutáneas o subcutáneas) pueden asociarse a una enfermedad o afección patológica seleccionada entre el grupo que consiste en hiperparatiroidismo primario, intoxicación por vitamina
10 D, síndrome del bebedor de leche, hipercalcemia, hiperparatiroidismo secundario, insuficiencia renal, hiperfosfatemia, en particular hiperfosfatemia genética, esclerodermia, dermatomiositis, en particular la forma juvenil, enfermedades mixtas del tejido conectivo, lupus, síndrome CREST, síndrome de Ehlers-Danlos, pseudo
15 xantoma elástico, síndrome de Werner, porfiria cutánea tardía, pseudo-hipoparatiroidismo, pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo (primario o secundario) insuficiencia venosa o arterial, diabetes, calcinosis escrotal, miositis osificante, osificaciones ectópicas postraumáticas y cualquier otra enfermedad o afección patológica provocada por depósitos de cristales de calcio, en particular de hidroxapatita o pirofosfato de calcio, por ejemplo, calcifilaxia.

20

Un concepto importante es que diversos trastornos, incluyendo los enumerados en los párrafos anteriores, pueden tratarse mediante la prevención, la reducción, la desaceleración o la interrupción de la progresión de la calcificación en presencia de uremia. La enfermedad relacionada con trastornos del calcio o la calcificación inducida
25 por dicha enfermedad puede estar ya presente cuando comienza la administración, con el fin de reducir o detener la progresión de la enfermedad, o puede no estar presente aún, con el fin de prevenir la aparición o inicio de la enfermedad.

La calcifilaxia corresponde a la calcificación de vasos sanguíneos de pequeño
30 tamaño y del tejido adiposo subcutáneo. La calcifilaxia puede tratarse simultáneamente con al menos las siguientes enfermedades:

- (i) Hipercalcemia;
- (ii) Hiperfosfatemia;
- (iii) Hiperparatiroidismo secundario y terciario;
- 35 (iv) Hipoparatiroidismo o,
- (v) cualquiera combinación de estas.

Afecciones adicionales que pueden beneficiarse de un tratamiento con los inositol fosfatos según la divulgación son, por ejemplo, la arteriopatía periférica, la isquemia crítica de las extremidades, la calcificación arterial general de la infancia, la estenosis aórtica, la aterosclerosis, la pseudogota, la hiperoxaluria primaria y el
5 pseudoxantoma elástico.

En el contexto según la presente divulgación, "arteriopatía periférica" se refiere a un estrechamiento de las arterias periféricas en las piernas (más habitualmente), el estómago, los brazos y la cabeza. Los síntomas incluyen claudicación intermitente
10 (dolor en las piernas al caminar que se resuelve con el descanso), úlceras en la piel, piel azulada, piel fría o crecimiento deficiente de las uñas y el cabello.

En el contexto de la presente divulgación, "isquemia crítica de las extremidades" se refiere a una obstrucción grave de las arterias que reduce en particular el flujo de sangre a las extremidades y progresa hasta el punto del dolor
15 intenso e incluso úlceras, llagas o gangrena en la piel. La isquemia crítica de las extremidades es una afección muy grave de la arteriopatía periférica.

En el contexto de la presente divulgación, la "pseudogota", también conocida
20 como "deposición de cristales de pirofosfato de dihidrato de calcio (CPPD)" o "artropatía por pirofosfato" se refiere a un trastorno reumatológico que se cree está provocado por la acumulación de cristales de pirofosfato de calcio en los tejidos conectivos, en particular, articulaciones tales como la articulación de la rodilla.

En el contexto de la presente divulgación, la expresión "calcificación arterial general de la infancia" (CAGI) se refiere a un trastorno que afecta al sistema circulatorio que se manifiesta antes del nacimiento o dentro de los primeros meses de vida y que se caracteriza por una calcificación anormal de las arterias y un engrosamiento de las paredes arteriales. Estos cambios conducen a la estenosis y
30 rigidez de las arterias, lo que ocasiona insuficiencia cardíaca en algunos individuos afectados, con signos y síntomas que incluyen dificultad para respirar, edema, cianosis, hipertensión y cardiomegalia.

VII. Terapias de combinación

35

La presente divulgación también proporciona tratamientos de combinación que

comprenden la administración de un inositol fosfato según la divulgación y al menos un agente terapéutico adicional. También se proporcionan composiciones combinadas que comprenden un inositol fosfato según la divulgación y al menos un agente terapéutico adicional. Por tanto, un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a una composición que comprende al menos un inositol fosfato según la divulgación como se ha descrito anteriormente y otro agente terapéutico.

La expresión "terapia de combinación", como se usa en el presente documento, se refiere indistintamente a ambos tratamientos de combinación de acuerdo con los métodos y las dosis desvelados en el presente documento y a composiciones combinadas. Como se usa en el presente documento, la expresión "composición combinada" no implica que los componentes de la composición combinada deban estar presentes juntos. En consecuencia, la expresión implica que la combinación no es necesariamente una verdadera combinación a la luz de la separación física de sus componentes. Por ejemplo, los componentes en una composición combinada pueden aplicarse por separado, secuencialmente o su aplicación puede solaparse.

En algunos aspectos, el agente terapéutico adicional se selecciona, por ejemplo, de entre las composiciones presentadas en la **TABLA 1**. En algunos aspectos, una terapia de combinación puede comprender un inositol fosfato según la divulgación y un agente terapéutico de la **TABLA 1**. En otros aspectos, una terapia de combinación puede comprender un inositol fosfato según la divulgación y más de un agente terapéutico de la **TABLA 1**. Cuando más de un agente terapéutico de la **TABLA 1** está presente en una terapia de combinación, los agentes terapéuticos de la **TABLA 1** pueden pertenecer a la misma indicación o a diferentes indicaciones. Por ejemplo, una composición de combinación puede comprender un tratamiento (por ejemplo, OPG), un compuesto para curar heridas y un compuesto para el tratamiento del dolor.

TABLA 1: Agentes terapéuticos de ejemplo que pueden combinarse con los inositol fosfatos según la presente divulgación.

Indicación	Agente o agentes terapéuticos para combinar con el compuesto o compuestos según la divulgación
σ ε ω	Osteoprotegerina (OPG)

Indicación	Agente o agentes terapéuticos para combinar con el compuesto o compuestos según la divulgación
	<p>Corticoesteroides</p> <p>Grupo A (hidrocortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona)</p> <p>Grupo B (amcinonida, budesonida, desonida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, halcinonida, acetónido de triamcinolona)</p> <p>Grupo C (beclometasona, betametasona, dexametasona, fluocortolona, halometasona, mometasona),</p> <p>Grupo D1 (dipropionato de alclometasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de fluprednidenol, furoato de mometasona)</p> <p>Grupo D2 (ciclesonida, acetato de cortisona, aceponato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, prednicarbato, pivalato de tixocortol)</p> <p>Fetuina-alfa</p> <p>Vitamina K</p> <p>Proteína C</p> <p>Proteína S</p> <p>Matriz de proteína Gla (MGP)</p> <p>Medicina hiperbárica</p> <p>¹Cinacalcet CAS [226256-56-0]</p> <p>²Sevelámero CAS [52757-95-6], carbonato de lantano, oxihidróxido sucroférico</p> <p>Bisfosfonatos (etidronato, pamidronato), tiosulfato de sodio, otros compuestos de C-O-P</p> <p>Otros inhibidores de la calcificación ectópica</p>
Cicatrización de heridas	<p>Antibióticos grampositivos (gloxacilina, amoxicilina más ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, daptomicina)</p> <p>Antibióticos contra gérmenes anaerobios (metronidazol, clindamicina)</p>
p o r A	Analgésicos en general que no se dializan fácilmente

Indicación	Agente o agentes terapéuticos para combinar con el compuesto o compuestos según la divulgación
	Opioides (buprenorfina, fentanilo, metadona)
	Análogos de GBA (gabapentina)
	moduladores de dolor central (amitriptilina, duloxetina)
Tratamiento del dolor Analgesia tópica	Lidocaína
	Geles de infusión de morfina

¹ En pacientes con calcifilaxia/hiperparatiroidismo

² En pacientes con calcifilaxia/hiperfosfatemia

5 Varios de los compuestos descritos como agentes terapéuticos adicionales cambian la termodinámica del proceso de cristalización mediante la modificación de la concentración de los iones presentes en la estructura del cristal que contiene calcio, lo que da como resultado una calcificación ectópica. Este subgrupo incluye calcimiméticos, quelantes de fosfato, tiosulfato o vitamina D.

10 Los calcimiméticos permiten controlar la concentración de calcio y fosfato regulando los niveles de PTH en la sangre. Dichos compuestos incluyen, por ejemplo, cinacalcet, NPS R-467, NPS R-568 y KAI-4169.

15 En algunos aspectos, la composición de combinación comprende una vitamina seleccionada entre vitamina B, vitamina D, vitamina K o una combinación de estas. Aunque con un mecanismo de acción diferente, la vitamina D tiene un efecto similar. La vitamina D se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en calciferol, ergocalciferol (Vitamina D2), colecalciferol (Vitamina D3), doxercalciferol, paricalcitol alfarol, alfa-calcidol calcidiol, calcitriol, derivados o sales farmacéuticamente
20 aceptables de los mismos o cualquier combinación de estos.

25 Los quelantes de fosfato actúan mediante el secuestro del fosfato, reduciendo de este modo su concentración sistémica en sangre. El aglutinante de fosfato puede contener un metal o estar libre de metal. Los quelantes sin metal incluyen, por ejemplo, sevelámero. Los quelantes que contienen metal incluyen, por ejemplo, diversas sales de calcio, hierro, lantano, aluminio y magnesio. El tiosulfato es un

quelante que reduce la concentración de calcio libre en sangre.

Otros compuestos (por ejemplo, pirofosfato, citrato, bifosfonatos, agentes antihipertensivos, anticolesterolemiantes, vitamina B o vitamina K) que pueden usarse en terapias combinadas actúan contra el metabolismo alterado del calcio y el fosfato cinéticamente intentando detener el proceso de cristalización o alterar el metabolismo óseo aumentando la cantidad de factores represores (pirofosfato, citrato, vitamina B, vitamina K, bifosfonatos) o reduciendo la cantidad de factores promotores (restos necróticos o materia orgánica en el caso de los antihipertensivos o depósitos de lípidos en el caso de agentes anticolesterolemiantes).

En algunos aspectos, el bifosfonato puede contener nitrógeno o estar libre de nitrógeno. En algunos aspectos, el bifosfonato puede seleccionarse entre el grupo que consiste en etidronato, alendronato, risedronato, zoledronato, tiludronato, pamidronato, monidronato, neridronato, pamidronato, olpadronato, clodronato, ibandronato y combinaciones de estos.

En algunos aspectos, la terapia de combinación puede comprender un agente anticolesterolemiante seleccionado entre el grupo que consiste en estatinas, fibratos, niacina, secuestrantes de ácido, ezetimiba, lomitapida, fitoesteroles, orlistat o combinaciones de estos.

Los compuestos que también pueden usarse para el tratamiento de calcificaciones ectópicas también incluyen los desvelados en la Patente de los EE.UU. N.º 9.629.872, la Publicación Internacional N.º WO2017131127, la Patente de los EE.UU. N.º 5.362.886, la Patente de los EE.UU. N.º 4.024.175 y la Patente de los EE.UU. 3.159.581, todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

30 **VIII. Artículos de fabricación y kit**

La presente divulgación también proporciona artículos de fabricación y kits. Dichos artículos de fabricación y kits pueden comprender un recipiente (por ejemplo, una caja) que comprenda uno o más viales que contengan una formulación que comprenda uno o más de los inositol fosfatos según la presente divulgación y/o disolventes para su administración de acuerdo con los métodos que se desvelan en el

presente documento. Un kit o artículo de fabricación proporcionado de acuerdo con la presente divulgación también puede comprender folletos o instrucciones que describan el proceso de administración y las dosis desveladas en el presente documento. En algunos aspectos, el kit o artículo de fabricación puede comprender múltiples viales, 5 conteniendo cada uno de los cuales una dosis única. En otros aspectos, el kit o artículo de fabricación puede comprender uno o más viales, cada uno de los cuales comprende más de una dosis.

En algunos aspectos, el artículo de fabricación es una bolsa que contiene una 10 solución de un inositol fosfato según la presente divulgación. En otros aspectos, el artículo de fabricación es un frasco (por ejemplo, un frasco de vidrio o un frasco de plástico) que contiene una solución de un inositol fosfato según la presente divulgación. En algunos aspectos, el artículo de fabricación es una bolsa que contiene un inositol fosfato según la presente divulgación en forma de polvo para la 15 reconstitución en un disolvente apropiado. En otros aspectos, el artículo de fabricación es un frasco (por ejemplo, un frasco de vidrio o un frasco de plástico) que contiene un inositol fosfato según la presente divulgación en forma de polvo para reconstituir en un disolvente apropiado.

20 Los kits y artículos de fabricación pueden incluir instrucciones para realizar una o más administraciones del inositol fosfato según la presente divulgación de acuerdo con los métodos y las dosis desveladas en el presente documento.

Las instrucciones incluidas en los kits y los artículos de fabricación pueden 25 adjuntarse al material de embalaje o pueden incluirse como un prospecto. Si bien las instrucciones suelen ser materiales escritos o impresos, no se limitan a los mismos. Se contempla cualquier medio capaz de almacenar dichas instrucciones y comunicarlas a un usuario final. Dichos medios incluyen, pero no se limitan a, medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, discos magnéticos, cintas, cartuchos, chips), 30 medios ópticos (por ejemplo, CD ROM) y similares. Como se usa en el presente documento, la expresión "instrucciones" puede incluir la dirección de un sitio de Internet que proporcione las instrucciones.

Ejemplos

35

Ejemplo 1

Estudio con un solo grupo sin ocultación en fase 2 para evaluar el efecto de SNF472 en la cicatrización de heridas en sujetos con calcifilaxia

Antecedentes

5

La calcifilaxia en la enfermedad renal en etapa terminal se caracteriza por úlceras necróticas dolorosas en la piel y una alta mortalidad. No hay terapias aprobadas. SNF472, una formulación intravenosa de mio-inositol hexafosfato, inhibe selectivamente la formación y el crecimiento de cristales de hidroxapatita, la vía común final en la calcificación vascular. Este estudio de fase 2 evaluó SNF472 en el tratamiento de la calcifilaxia.

Métodos

15

En este estudio sin ocultación de un solo grupo, los sujetos con calcifilaxia y en hemodiálisis recibieron SNF472 intravenoso 6-9 mg/kg durante la diálisis tres veces por semana durante 12 semanas, además del tratamiento convencional. El criterio de valoración principal fue la Herramienta de Evaluación de Heridas de Bates-Jensen (HEHB). La Escala Analógica Visual del dolor (EVA), la calidad de vida (CdV) debida a la herida y la revisión cualitativa de la imagen de la herida fueron criterios de valoración secundarios. Se analizaron los cambios cuantitativos desde el momento basal hasta la semana 12 para todos los sujetos con imputación múltiple; la revisión cualitativa de la imagen de la herida se analizó de forma descriptiva para los sujetos que completaron 12 semanas de tratamiento con SNF472.

25

Resultados

Entre los 14 sujetos que se inscribieron y recibieron SNF472, se observaron mejorías significativas desde el momento basal hasta la semana 12 para la puntuación de HEHB total (media, -8,1; P <0,001), EVA de dolor (media, -23,6 mM; P = 0,014) y puntuación global de CdV-Herida (media, -0,9; P = 0,003). La revisión cualitativa de la imagen de la herida mostró una mejoría en 8 de los 11 sujetos que completaron 12 semanas de tratamiento. Los eventos adversos y las muertes (n = 2) fueron coherentes con una población en hemodiálisis. Ocho sujetos experimentaron eventos adversos graves, ninguno de los cuales se consideró relacionado con SNF472.

35

Conclusiones

Los resultados de este estudio de fase 2 indican que SNF472 se tolera bien y que los pacientes con calcifilaxia tuvieron beneficios a través de múltiples parámetros, apoyando un estudio de fase 3 de SNF472 para la calcifilaxia.

Materiales y métodos

(1) Diseño del estudio

10

Este fue un estudio clínico de fase 2 sin ocultación, con un sólo grupo y de repetición de dosis en 11 centros de estudio en los Estados Unidos e Inglaterra para investigar el efecto de SNF472 en pacientes con calcifilaxia. Después de la selección, se inscribieron sujetos elegibles y recibieron SNF472 por vía intravenosa durante la hemodiálisis 3 veces por semana durante 12 semanas. Se realizó una visita de seguridad de seguimiento 1 semana después de la última dosis de SNF472. Se administró SNF472 por infusión lenta durante 2,5 a 4 horas usando el sistema de diálisis. La dosis de SNF472 administrada en cada sesión fue de 400, 450, 700 ó 900 mg, basada en el peso corporal seco del sujeto en la selección (50 a <66 kg, 66 a <81 kg, 81 a <111 kg ó 111 a 150 kg, respectivamente). El tratamiento con SNF472 se añadió al tratamiento convencional de acuerdo con los procedimientos convencionales del centro del estudio.

15

20

(2) Sujetos

25

Los sujetos elegibles eran hombres o mujeres ≥ 18 años de edad que recibieron un diagnóstico reciente de calcifilaxia o padecían calcifilaxia recurrente que había estado inactiva sin implicación de lesión de la piel durante al menos 90 días desde el momento basal del estudio (el diagnóstico nuevo o recurrente se realizó a las 5 semanas desde el momento basal del estudio). Los sujetos debían recibir hemodiálisis de mantenimiento y tener dolor (al menos mínimo) en la EVA de dolor o estaban recibiendo analgésicos más fuertes que los antiinflamatorios no esteroideos.

30

Los criterios de exclusión principales fueron el embarazo, el peso corporal por encima de 150 kg, el índice de masa corporal $>35 \text{ kg/m}^2$ y úlceras (abdominales) centrales, tratamiento con bisfosfonatos dentro de los 12 meses antes de entrar en el

35

estudio, enfermedad grave con una supervivencia esperada ≤ 6 meses y paratiroidectomía programada. Los sujetos firmaron por escrito el consentimiento informado para participar. Este estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos que se originan en la Declaración de Helsinki y que son coherentes con las Directrices del Consejo Internacional de Armonización sobre Buenas Prácticas Clínicas y con los requisitos reglamentarios.

(3) Evaluaciones

Los investigadores documentaron la gravedad de la lesión primaria (la más grande) con la HEHB (“BatesJensen y Sussman “*Tools to measure wound healing*”. En: *Wound Care: A collaborative practice manual for health professionals*. Editado por SUSSMAN, C., BATES-JENSEN, B., Filadelfia, PA, Lippincott Williams y Wilkins, 2012, págs. 131-161) en las semanas 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 13 (seguimiento). La HEHB usa una escala de 1 (mejor) a 5 (peor) para cada uno de los 13 puntos: tamaño, profundidad, bordes, socavación o bolsillos, tipo de tejido necrótico, cantidad de tejido necrótico, tipo de exudado, cantidad de exudado, color de piel circundante, edema del tejido periférico, induración del tejido periférico, tejido de granulación, epitelización. La puntuación de HEHB total fue la suma de estas puntuaciones individuales, con un intervalo posible de 13 a 65. No se puntuaron dos puntos adicionales (ubicación y forma).

En las mismas visitas que las evaluaciones de HEHB, los sujetos registraron la intensidad del dolor de la herida, usando una EVA de 0 (sin dolor) a 100 (el peor dolor posible). En las semanas 1, 6 y 12, los sujetos completaron el cuestionario CdV-Herida que contenía 17 preguntas sobre el deterioro de la CdV que están codificadas de 0 (nada en absoluto) a 4 (mucho) (Augustin (2017), citado anteriormente).

Además de una puntuación global, pueden usarse otros puntos para calcular puntuaciones de subescala para determinar el deterioro del cuerpo (puntos 1-5), psique (puntos 6-10) y vida cotidiana (puntos 11-16).

Las imágenes de la herida se obtuvieron para cada sujeto en el momento basal del estudio y cada 2 semanas hasta la semana 12. Dos revisores revisaron cada imagen y analizaron los casos individuales si había discordancia entre sus evaluaciones. En la primera etapa, las imágenes del momento basal y de la semana

12 para cada sujeto se etiquetaron al azar como "A" y "B" para ocultarlos a los revisores. Los revisores sometidos a ocultación determinaron cuál era peor o si ambos eran iguales. En la segunda etapa, los revisores examinaron todas las imágenes, sin ocultación y calificaron la herida como empeorada, mejorada o sin cambios desde el momento basal hasta cada visita.

Las evaluaciones de seguridad incluyeron eventos adversos surgidos del tratamiento en cualquier momento; ECG en las semanas 1, 6, 12 y 13 (seguimiento); y laboratorios clínicos en la selección, semanas 1, 6, 12 y 13 (seguimiento). El muestreo de sangre para la farmacocinética se produjo el día 1 y la semana 12 día 5.

(4) Análisis estadístico

El criterio de valoración principal de eficacia fue el cambio absoluto en la puntuación de HEHB total desde el momento basal hasta la semana 12 para la lesión primaria. Los criterios de valoración secundarios de eficacia para la cicatrización de heridas fueron el cambio absoluto desde el momento basal en las puntuaciones totales y de componentes de HEHB por visita y el cambio cualitativo desde el momento basal en las imágenes de las heridas. Otros criterios de valoración secundarios de eficacia fueron el cambio absoluto desde el momento basal por visita en la puntuación de EVA de dolor y el cambio absoluto desde el momento basal hasta las semanas 6 y 12 en la puntuación global de la calidad de vida y las puntuaciones de subescala de la CdV.

El análisis primario establecido para determinar la eficacia fue la población por intención de tratar, que incluyó sujetos que recibieron al menos una dosis de SNF472 y tuvieron al menos una medición de eficacia posterior al momento basal. El criterio de valoración primario y los criterios de valoración cuantitativos secundarios se analizaron mediante ensayos de t de Student para muestras dependientes. Se evaluó el cambio absoluto desde el momento basal con un método de imputación múltiple para los datos faltantes.

Los análisis de sensibilidad de los criterios de valoración cuantitativos en la población por intención de tratar usaron el método de última observación llevada hacia adelante y no imputación (casos observados). Los análisis de sensibilidad adicionales de los criterios de valoración cuantitativos usaron la población por protocolo de sujetos que recibieron al menos el 75 % de las dosis de SNF472 y no violaron el protocolo de

una manera que pudiera haber afectado a la evaluación del efecto del fármaco de estudio. También se evaluó el cambio absoluto en los criterios de valoración cuantitativos desde el momento basal hasta la semana 12 para los subgrupos basados en el uso de tiosulfato de sodio en el momento basal, mediante el uso de imputación múltiple en la población por intención de tratar. Los resultados de la imagen se resumieron usando estadísticas descriptivas.

Los análisis de los datos farmacocinéticos incluyeron a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de SNF472 y para quienes se pudo determinar el parámetro farmacocinético principal (concentración de SNF472 posterior a la dosis). Las estadísticas descriptivas se presentaron por visita y punto temporal. La acumulación desde el día 1 hasta la semana 12 se evaluó comparando la diferencia en las concentraciones después de la dosis entre las visitas. La acumulación se declaró si el IC del 90 % de la diferencia no incluía el valor 0.

Los análisis de seguridad incluyeron a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de SNF472. Las incidencias en los sujetos de los eventos adversos y los eventos adversos graves se resumieron de forma descriptiva. Para cada variable de ECG de 12 derivaciones, se resumieron de forma descriptiva el cambio absoluto desde la medición anterior a la dosis hasta la posterior a la dosis en cada visita y el cambio absoluto desde el momento basal hasta todas las demás mediciones anteriores a la dosis.

Resultados

(1) Disposición de los sujetos

Los 14 sujetos que se inscribieron en el estudio recibieron al menos una dosis de SNF472 y se incluyeron en los análisis de eficacia (intención de tratar), seguridad y farmacocinética. Once (78,6 %) sujetos completaron el estudio y se incluyeron en los análisis por protocolo (**TABLA 2**).

TABLA 2. Disposición de sujetos (población por intención de tratar)

	Todos los sujetos (n= 14)
--	--------------------------------------

Estudio completado/por protocolo	11 (79)
Suspensión temprana	3 (21)
Razones para la suspensión:	
El sujeto retiró el consentimiento	1 (7)
Muerte	1 (7)
Se retiró de la diálisis (condujo a la muerte)	1 (7)
Evento adverso	0
Perdido para el seguimiento	0

Los valores son n (%).

Las razones para la interrupción temprana del estudio fueron la retirada del consentimiento del sujeto ($n = 1$), la muerte ($n = 1$) y la retirada de la hemodiálisis que condujo a la muerte ($n = 1$).

(2) *Características en el momento basal*

La edad media (DT) de los participantes del estudio fue de 60,5 (14,1) años (intervalo, 34-90) (**TABLA 3**).

TABLA 3. Datos demográficos y características de referencia en el momento basal

Parámetro	SNF472 ($n= 14$)
Edad, año	60,5 \pm 14,1
Intervalo	34-90
Años en hemodiálisis	3,8 \pm 1,1
Intervalo	0,03-15
Sexo, n (%)	
Mujer	11 (78,6)
Raza, n (%)	
Raza blanca	10 (71,4)
Raza india americana/nativo de Alaska, n (%)	2 (14,3)
Raza negra/afroamericana, n (%)	2 (14,3)
Peso, kg	85,9 \pm 23,6
Índice de masa corporal, kg/m^2	31,7 \pm 8,4
Dolor intenso en el momento basal, n (%)	13 (92,9)

Firme, lesión calcificada, <i>n</i> (%)	10 (71,4)
Medicamentos simultáneos en el momento basal	
Warfarina, <i>n</i> (%)	2 (14,3) ^a
Tiosulfato de sodio, <i>n</i> (%)	11 (78,6) ^b

Los datos son la media \pm DT a menos que se indique lo contrario.

^a 1 sujeto suspendió la warfarina en la semana 3 y el otro sujeto continuó con la warfarina.

5

^b 1 sujeto suspendió el tiosulfato de sodio en la semana 2 y los otros sujetos continuaron con el tiosulfato de sodio; 1 sujeto adicional comenzó con tiosulfato de sodio en la semana 7.

10 La duración media (DT) de la hemodiálisis en el momento basal fue de 3,8 (1,1) años. Once (78,6 %) sujetos eran mujeres y 10 (71,4 %) eran de raza blanca. En el momento basal, 11 (78,6 %) sujetos usaron tiosulfato de sodio y 2 usaron warfarina (14,3 %). Un sujeto de cada grupo suspendió el tiosulfato de sodio (semana 2) y la warfarina (semana 3) durante el estudio; otro sujeto inició el tiosulfato de sodio en estudio (semana 7). Entre los 11 sujetos que recibieron tiosulfato de sodio en el momento basal, el tiempo promedio de tiosulfato de sodio antes de la primera dosis de SNF472 fue de 19 días (intervalo 2-30 días). Diez (71,4 %) sujetos tenían tejido subcutáneo calcificado y firme que rodeaba la lesión en el momento basal. Trece (92,9 %) sujetos notificaron dolor intenso en el momento basal; El sujeto sin dolor intenso estaba recibiendo medicamentos opioides.

15

20

(3) Puntuación total de la herramienta de evaluación de heridas de Bates-Jensen

25 Para el criterio de valoración principal de la puntuación total de la herramienta de evaluación de heridas de Bates-Jensen (HEHB) para la lesión primaria entre todos los sujetos, las puntuaciones medias (DT) mejoraron de 33,6 (9,6) en el momento basal a 25,6 (7,3) en la semana 12 (**FIGURA 2a**). El tratamiento con SNF472 se asoció a una mejoría estadísticamente significativa, con un cambio medio (DT) de -8,1 (8,5) desde el momento basal hasta la semana 12 (IC del 95 %, -12,7 a -3,4; $P < 0,001$;

30 **TABLA 4**).

TABLA 4: Cambios desde el momento basal hasta la semana 12 para los criterios de valoración cuantitativos primarios y secundarios con el tratamiento con SNF472 (población por intención de tratar con imputación múltiple)

	Referencia (n= 14)	Semana 12 (n= 14)	Cambio (n= 14)
HEHB total (primaria)			
Media (DT)	33,6 (9,6)	25,6 (7,3)	-8,1 (8,5)
IC del 95 %			-12,7, -3,4
Valor de <i>P</i>			<0,001
Mediana (intervalo)	34,0 (16, 46)	26,0 (16, 38)	-6,0 (-28, 1)
EVA de dolor (mm) (secundaria)			
Media (DT)	71,8 (29,2)	48,1 (28,6)	-23,6 (30,0)
IC del 95 %			-42,6, -4,7
Valor de <i>P</i>			0,015
Mediana (intervalo)	81,0 (0, 100)	54,2 (0, 88)	-11,0 (-80, 17)
Puntuación global de CdV-Herida (secundaria)			
Media (DT)	2,44 (0,89)	1,54 (0,90)	-0,9 (0,87)
IC del 95 %			-1,49, -0,31
Valor de <i>P</i>			0,003
Mediana (intervalo)	2,50 (0,6, 3,7)	1,63 (0,0, 2,9)	-0,79 (-2,5, 0,5)

HEHB, Herramienta de Evaluación de Heridas Bates-Jensen; EVA, Escala Analógica Visual.

5

Posibles puntuaciones: HEHB total, 13 (mejor) a 65 (peor); EVA de dolor, 0 mm (sin dolor) a 100 mm (peor dolor posible); CdV-Herida, 0 (sin deterioro) a 4 (mucho deterioro).

10

Usando sólo los datos observados, la puntuación total de HEHB mejoró progresivamente, con mejorías estadísticamente significativas desde el momento basal a las semanas 10 y 12 (**FIG. 2B**). Se observaron mejorías significativas desde el momento basal hasta la semana 12 en las puntuaciones de componentes de HEHB para la induración del tejido periférico (cambio medio, -1,3; *P* = 0,011), color de la piel

15

alrededor de la herida (cambio promedio, -1,2; *P* = 0,034), tejido de granulación (cambio medio, -1,2; *P* = 0,024) y cantidad de exudado (cambio medio, -1,0; *P* = 0,026;

FIG. 3). Los análisis de sensibilidad (**TABLA 5**) mostraron mejorías consistentes en HEHB desde el momento basal hasta la semana 12 en la población por protocolo con imputación múltiple ($P = 0,002$), la población por intención de tratar con datos observados ($P = 0,041$) y la población por intención de tratar con arrastre del último dato con imputación ($P = 0,021$).

(4) Dolor

Para el criterio de valoración secundario de EVA de dolor para la lesión primaria entre todos los sujetos, las puntuaciones medias (DT) mejoraron de 71,8 (29,2) mm en el momento basal a 48,1 (28,6) mm en la semana 12 (**FIG. 4A**). El tratamiento con SNF472 se asoció a una mejoría estadísticamente significativa, con un cambio medio (DT) de -23,6 (30,0) mm desde el momento basal hasta la semana 12 (IC del 95 %, -42,6 a -4,7; $P = 0,015$; **TABLA 4**). Usando solo los datos observados, la puntuación de EVA de dolor mejoró significativamente desde el momento basal a las semanas 6, 8 y 12 (**FIG. 4B**).

Los análisis de sensibilidad (**TABLA 5**) mostraron mejorías uniformes en el dolor desde el momento basal hasta la semana 12 para la población por protocolo con imputación múltiple ($P = 0,017$), la población por intención de tratar con datos observados ($P = 0,020$) y la población por intención de tratar con imputación del arrastre del último dato ($P = 0,032$).

TABLA 5. Análisis de sensibilidad: cambio desde el momento basal a la semana 12 con tratamiento con SNF472

	IDT, AUD			IDT, Casos observados			Por protocolo, Imputación múltiple		
	Momento basal	Semana 12	Cambio*	Momento basal	Semana 12	Cambio*	Momento basal	Semana 12	Cambio*
HEHB total	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=12)	(n=7)	(n=7)	(n=11)	(n=11)	(n=11)
Media (DT)	33,6 (9,6)	27,0 (9,0)	-6,6 (9,5)	34,3 (9,6)	22,0 (6,9)	-8,0 (9,6)	32,3 (10,5)	23,3 (6,4)	-8,9 (9,5)

	IDT, AUD			IDT, Casos observados			Por protocolo, Imputación múltiple		
	Mome nto basal	Sema na 12	Camb io*	Mome nto basal	Sema na 12	Camb io*	Mome nto basal	Sema na 12	Camb io*
IC del 95 %			-12,1, (-1,2			-16,9, (0,9			-14,6, (-3,3
Valor de P			0,021			0,071			0,002
Median a (interva lo)	34,0 (16, 46)	26,0 (16, 46)	-5,5 (-28, 7)	34,0 (16, 46)	18,0 (16, 34)	-6,0 (-28, 1)	33,0 (16, 46)	24,1 (16, 34)	-6,0 (-28, 1)
EVA de dolor	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=10)	(n=10)	(n=11)	(n=11)	(n=11)
Media (DT)	71,8 (29,2)	51,8 (31,5)	-20,0 (31,2)	71,8 (29,2)	43,0 (31,1)	-26,00 (35,1)	69,1 (31,6)	43,8 (29,6)	-25,3 (33,4)
IC del 95 %			-38,0, -2,0	-	-	-51,1, -0,9			-46,0, -4,5
Valor de P			0,032			0,044			0,017
Median a (interva lo)	81,0 (0, 100)	60,0 (0, 95)	-8,5 (-80, 17)	81,0 (0, 100)	47,5 (0, 85)	-10,0 (-80, 17)	80,0 (0, 100)	52,2 (0, 85)	-10,0 (-80, 17)
CdV de Herida global	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)
Media (DT)	2,44 (0,89)	1,76 (1,16)	-0,68 (0,92)	2,44 (0,89)	1,29 (1,07)	-1,05 (1,01)	2,44 (0,89)	1,54 (0,90)	-0,90 (0,87)
IC del 95 %			-1,20, -0,15			-1,73, -0,37			-1,49, -0,31
Valor de P			0,016			0,006			0,003

	IDT, AUD			IDT, Casos observados			Por protocolo, Imputación múltiple		
	Momento basal	Semana 12	Cambio*	Momento basal	Semana 12	Cambio*	Momento basal	Semana 12	Cambio*
Mediana (intervalo)	2,50 (0,6, 3,7)	1,68 (0,0, 3,9)	-0,50 (-2,5, 0,5)	2,50 (0,6, 3,7)	1,29 (0,0, 2,9)	-0,94 (-2,5, 0,5)	2,50 (0,6, 3,7)	1,63 (0,0, 2,9)	-0,79 (-2,5, 0,5)

IDT, intención de tratar; AUD, arrastre del último dato.

(5) Calidad de vida

5 Para el criterio de valoración secundario de la puntuación global de la calidad de vida debida a la herida (CdV-Herida), las puntuaciones medias (DT) mejoraron de 2,44 (0,89) en el momento basal a 1,54 (0,90) en la semana 12 (**FIG. 5**). El tratamiento con SNF472 se asoció a una mejoría estadísticamente significativa en el cambio medio (DT) de -0,9 (0,87) desde el momento basal hasta la semana 12 (IC del 95 %, -1,49 a -0,31; P = 0,003; **TABLA 5**). Las subescalas de la CdV de la herida también mostraron mejorías medias (DT) estadísticamente significativas desde el momento basal hasta la semana 12: cuerpo, -0,86 (0,87), P = 0,004; y psique, -1,33 (1,14), P <0,001 (FIG. 5). La mejoría en la vida cotidiana (media, -0,65; DT, 0,99) se acercó a la significación estadística (P = 0,051; FIG. 5).

15

Los análisis de sensibilidad (**TABLA 5**) mostraron mejorías uniformes en la puntuación global de CdV-Herida desde el momento basal hasta la semana 12 para la población por protocolo con imputación múltiple (P = 0,016), la población por intención de tratar con datos observados (P = 0,006) y la población por intención de tratar con imputación de arrastre del último dato (P = 0,003).

20

(6) Análisis de subgrupos mediante el uso de tiosulfato de sodio

25 Solo 2 sujetos recibieron SNF472 sin tiosulfato de sodio, lo que limita la interpretación de los análisis de subgrupos. Sin embargo, se observaron mejorías medias desde el momento basal hasta la semana 12 en HEHB y EVA de dolor en los sujetos que recibieron SNF472 sin tiosulfato de sodio simultáneo, incluyendo una

mejoría estadísticamente significativa para la puntuación de HEHB total ($P = 0,003$).

(7) Evaluaciones cualitativas de heridas

5 En la revisión sin ocultación en la que los revisores sabían qué visita estaba asociada con cada imagen, notificaron que la lesión primaria mejoró cualitativamente en 8 de 11 sujetos en la semana 12; muchos sujetos mostraron una mejora cualitativa en la semana 6 del tratamiento con SNF472 (**FIG. 6**). Se proporcionan imágenes representativas para evaluaciones cualitativas de cicatrización de heridas en el momento basal y en la semana 12 en la **FIG. 7**, incluyendo 2 ejemplos de cicatrización de heridas y 1 ejemplo de empeoramiento.

(8) Farmacocinética

15 La concentración media (intervalo) de SNF472 plasmático después de la dosis fue de 15,845 (1830-411,197) ng/ml el día 1 y 13,679 (2808, 40,192) ng/ml en la semana 12 día 5. El cambio medio en la concentración de SNF472 después de la dosis desde el día 1 a la semana 12, día 5, fue de -2522 ng/ml, lo que indica que SNF472 no se acumuló con la dosis repetida. La concentración plasmática de SNF472 estaba en el intervalo esperado en todos los sujetos, excepto en 1 sujeto en el que SNF472 estaba por debajo del límite de cuantificación posterior a la semana 12. La herida también empeoró en este sujeto, como se muestra en la **FIG. 7**.

(9) Seguridad

25

Se notificó al menos un evento adverso producto del tratamiento para 13 (92,9 %) sujetos (**TABLA 6**).

30 **TABLA 6.** Resumen de eventos adversos producto del tratamiento (conjunto de análisis de seguridad)

Categoría	SNF472 (n= 14) n (%)
Cualquier evento adverso	13 (92,9)
Eventos adversos posiblemente relacionados con SNF472	4 (28,6)

Categoría	SNF472 (n= 14) n (%)
Eventos adversos que conducen a la interrupción del fármaco	2 (14,3)
Peor gravedad de los eventos adversos	
Grado 3	5 (35,7)
Grado 4	0
Grado 5 (mortal)	2 (14,3) ^a
Cualquier evento adverso grave	7 (50,0) ^a
Eventos adversos notificados para >1 sujeto	
Trombosis fistular arteriovenosa	2 (14,3)
Celulitis	2 (14,3)
Diarrea	2 (14,3)
ECG con intervalo QT prolongado	2 (14,3)
Sobrecarga de fluido	2 (14,3)
Hipertensión	2 (14,3)
Hipoestesia	2 (14,3)
Náusea	2 (14,3)
Lesión cutánea	2 (14,3)

ECG, electrocardiograma.

^a Ninguna de las muertes y ninguno de los otros eventos adversos graves fueron considerados por el investigador como relacionados con el tratamiento con SNF472.

5

Los eventos adversos notificados para más de un sujeto fueron trombosis de fístula arteriovenosa, celulitis, diarrea, sobrecarga de líquidos, hipertensión, hipoestesia, náuseas, intervalo QT prolongado y lesión cutánea (2 [14,3 %] sujetos cada uno). La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados en gravedad. Cinco (35,7 %) sujetos tuvieron eventos adversos de grado 3 (graves) y ningún sujeto tuvo eventos adversos de grado 4 (potencialmente mortales). Dos (14,3 %) sujetos tuvieron eventos adversos de grado 5 (mortales) (paro cardiorrespiratorio y choque cardíaco). El evento de paro cardiorrespiratorio ocurrió después de la retirada de la hemodiálisis. Aparte de estos 2 sujetos, ningún sujeto discontinuó el tratamiento del estudio por un evento adverso. Siete (50,0 %) sujetos tuvieron eventos adversos graves. Las infecciones e infestaciones fueron la Clase de

10

15

Órganos del Sistema más común de eventos adversos graves (que incluyen celulitis, gangrena, infección, sepsis e infección del tracto urinario en 1 sujeto cada una). Otros eventos adversos graves fueron la dehiscencia de la herida abdominal, el shock cardiogénico, el paro cardiorrespiratorio, la gangrena seca, la sobrecarga de fluidos, la hematemesis, la emergencia hipertensiva y el edema pulmonar en 1 sujeto cada uno. El investigador no consideró que ningún evento adverso grave estuviera relacionado con el tratamiento con SNF472.

No se observaron tendencias clínicamente relevantes en los intervalos de ECG, ya sea antes o después de la dosis o entre las evaluaciones anteriores al día 1, semana 6 día 1 y semana 12 día 5. La mayoría de los sujetos con evaluaciones tenían anomalías de ECG que no eran clínicamente significativas, ya fuera antes o después de la dosis en varias evaluaciones. Tres sujetos presentaron anomalías en el ECG que se notificaron como eventos adversos: intervalo QT prolongado (2 sujetos) y taquicardia (1 sujeto). El investigador consideró que un evento adverso del intervalo QT prolongado no estaba relacionado con el tratamiento con SNF472; ocurrió en la visita de seguimiento 21 días después de la última dosis de SNF472. Los otros eventos adversos del ECG se consideraron posiblemente relacionados. Cada evento adverso de anomalía en el ECG fue de leve a moderada gravedad, fue asintomático y se resolvió sin tratamiento.

Análisis

Este fue el primer estudio multicéntrico, internacional, prospectivo e intervencionista de un tratamiento para la calcifilaxia. Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la cicatrización de heridas para la lesión primaria con el tratamiento con SNF472. Con el tratamiento con SNF472 también se observó una mejoría estadísticamente significativa en el dolor y en las puntuaciones de CdV-Herida. No se observó acumulación de SNF472 a lo largo del tiempo con dosis repetidas. SNF472 fue generalmente bien tolerado; los eventos adversos graves fueron coherentes con la población de estudio. Estos resultados apoyan la realización de un estudio de fase 3 de SNF472 para la CUA.

Ha de apreciarse que la sección de Descripción Detallada y no las secciones de Sumario y Resumen, tiene por objeto su uso para interpretar las reivindicaciones. Las secciones de Sumario y Resumen pueden establecer una o más, pero no todas

las realizaciones de ejemplo de la presente invención según lo contemplado por el o los inventores y por tanto, no tienen la intención de limitar la presente invención ni las reivindicaciones adjuntas de ninguna manera.

5 La presente invención se ha descrito anteriormente con la ayuda de componentes básicos funcionales que ilustran la implementación de funciones especificadas y sus relaciones. Los límites de estos componentes básicos funcionales se han definido arbitrariamente en el presente documento para la conveniencia de la descripción. Pueden definirse límites alternativos siempre que las funciones
10 especificadas y las relaciones de estas se realicen adecuadamente.

 La descripción anterior de las realizaciones específicas revelará de manera completa la naturaleza general de la invención que otros pueden, mediante la aplicación de conocimientos dentro de la experiencia de la técnica, modificar y/o
15 adaptar fácilmente para diversas aplicaciones dichas realizaciones específicas, sin experimentación excesiva, sin alejarse del concepto general de la presente invención. Por tanto, dichas adaptaciones y modificaciones tienen por objeto estar dentro del significado y el intervalo de equivalentes de las realizaciones desveladas, en base al contenido y la orientación presentados en el presente documento. Ha de entenderse
20 que la fraseología o terminología en el presente documento tiene fines de descripción y no de limitación, de manera que la terminología o fraseología de la presente memoria descriptiva ha de interpretarse por el experto en la materia a la luz el contenido y la orientación.

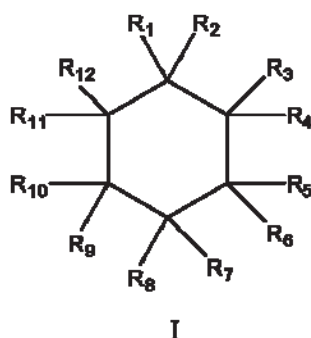
25 La amplitud y el alcance de la presente invención no deberían estar limitados por ninguna de las realizaciones de ejemplo descritas anteriormente, sino que deberían definirse solo de acuerdo con las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

30 Las reivindicaciones en la presente solicitud son diferentes de las de la solicitud principal u otras aplicaciones relacionadas. El Solicitante, por tanto, rescindirá cualquier exención de responsabilidad del alcance de las reivindicaciones hecha en la solicitud principal o en cualquier solicitud predecesora con respecto a la presente solicitud. Por tanto, se le recomienda al Examinador que cualquier exención de
35 responsabilidad previa de este tipo y las referencias citadas que busque evitar, deben revisarse. Además, se le recuerda al Examinador que cualquier exención de

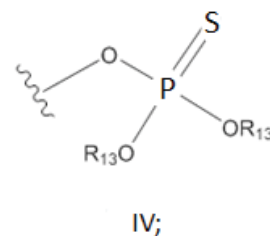
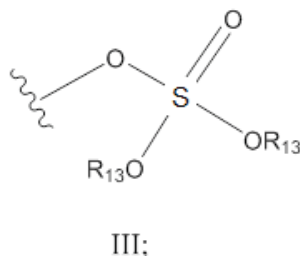
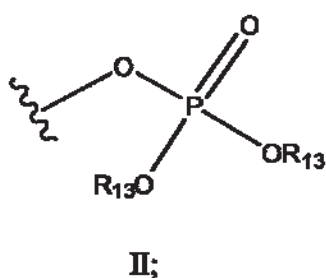
responsabilidad hecha en la presente solicitud no debe leerse en o contra la solicitud principal.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar o prevenir la calcificación ectópica y/o las consecuencias de la misma en un sujeto en necesidad de ello, que comprende administrar una dosis de un inositol fosfato o un análogo o derivado del mismo en una dosis de alrededor de 6 mg a 9 mg por kg por día al sujeto, en el que la administración de la dosis trata o previene eficazmente la calcificación ectópica y/o las consecuencias de la misma en el sujeto.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el inositol fosfato comprende un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una combinación de estos:



- en la que
- (i) R_1 , R_3 , R_5 , R_7 y R_9 representan, independientemente, OH, un compuesto de fórmula II o un compuesto de fórmula III, o un compuesto de fórmula IV:



- (ii) R_2 , R_4 , R_6 , R_8 , R_{10} , R_{12} y R_{13} representan H;
- (iii) al menos uno de entre R_1 , R_3 , R_5 , R_7 , R_9 y R_{11} representa un compuesto de fórmula II, fórmula III o fórmula IV, y
- (vi) cero, uno o dos de entre R_1 , R_3 , R_5 , R_7 , R_9 y R_{11} representan una fracción heteróloga.

3. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el inositol fosfato contiene entre 1 y 6 grupos fosfato.
4. El método de la reivindicación 3, en el que el inositol fosfato es inositol
5 hexafosfato.
5. El método de la reivindicación 4, en el que el inositol hexafosfato es mio-inositol hexafosfato.
- 10 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la dosis es de alrededor de 7 mg por kg por día al sujeto.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que la fracción heteróloga comprende una fracción que prolonga la vida media.
15
8. El método de la reivindicación 7, en el que la fracción heteróloga comprende un polietilenglicol o un poliglicerol.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la
20 concentración de inositol fosfato o un análogo o derivado del mismo en cada dosis está entre aproximadamente 10.000 µg/ml y aproximadamente 100.000 µg/ml.
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la
25 concentración de inositol fosfato o un análogo o derivado del mismo en cada dosis está entre alrededor de 12,5 mM y alrededor de 135 mM.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la dosis se administra como una dosis diaria única.
- 30 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la dosis se administra como dosis diarias múltiples.
13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la dosis se administra al menos una vez por semana.
- 35 14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la dosis se administra 2, 3, 4, 5, 6 o 7 veces por semana.

15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la dosis se administra durante al menos una semana.
- 5 16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que la dosis se administra durante aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 ó 32 semanas.
17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la dosis
10 se administra durante al menos 12 semanas.
18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que la dosis se administra durante al menos 24 semanas.
- 15 19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que la administración de la dosis al sujeto inhibe la formación y/o el crecimiento de cristales de hidroxapatita.
20. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que la
20 calcificación ectópica es calcificación por calcifilaxia, calcificación metastásica, calcificación distrófica, calcificación yatrógena, calcificación idiopática u osificación ectópica subcutánea.
21. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que la
25 consecuencia de la calcificación ectópica es una complicación funcional, dolor, una complicación trófica, una infección o una combinación de estos.
22. El método de la reivindicación 21, en el que la complicación funcional es una limitación del rango de movimiento y/o la función articular.
30
23. El método de la reivindicación 21, en el que la complicación trófica es isquemia y/o una lesión.
24. El método de la reivindicación 23, en el que la lesión es una necrosis de los tejidos cutáneos y/o subcutáneos.
35
25. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que la

administración de la dosis al sujeto provoca una reducción en las lesiones como se determina mediante la herramienta de Evaluación de Heridas de Bates-Jensen.

5 26. El método de la reivindicación 25, en el que la reducción en las lesiones comprende una reducción en la gravedad de las lesiones, una reducción en el tamaño de las lesiones y una reducción en la duración de las lesiones o una combinación de estas.

10 27. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que la administración de la dosis al sujeto provoca una mejora en la cicatrización de la lesión.

28. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en el que la administración de la dosis al sujeto provoca una reducción del dolor.

15 29. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el que la administración de la dosis al sujeto provoca una mejoría en la calidad de vida (CdV) global debida a la herida como se determina mediante el uso de un cuestionario de CdV asociada a la herida validado.

20 30. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en el que el sujeto tiene una enfermedad renal en etapa terminal.

25 31. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en el que el sujeto está en hemodiálisis.

32. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en el que el sujeto es un ser humano.

30 33. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en el que la administración es parenteral.

34. El método de la reivindicación 33, en el que la administración parenteral es intravenosa.

35 35. El método de la reivindicación 34, en el que la administración intravenosa es por inyección en bolo o por infusión.

36. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en el que la administración es tópica.

5 37. Un método para tratar o prevenir la calcificación debida a calcifilaxia y/o las consecuencias de la misma en un sujeto en necesidad de ello, que comprende administrar una dosis intravenosa de mio-inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo, en una dosis de alrededor 6 mg a 9 mg por kg por día al sujeto, administrado 3 veces por semana durante 12 semanas, en el que la administración de
10 la dosis trata o previene eficazmente la calcificación debida a calcifilaxia y/o las consecuencias de la misma en el sujeto.

38. Una dosis intravenosa de mio-inositol hexafosfato en una dosis de alrededor 6 mg a 9 mg por kg por día al sujeto, administrada 3 veces por semana durante 12
15 semanas según la toma un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz suficiente para tratar o prevenir la calcificación debida a calcifilaxia y/o las consecuencias de la misma en un sujeto.

39. Un kit o punto de fabricación que comprende al menos un recipiente que
20 comprende una dosis parenteral o tópica de inositol hexafosfato o un análogo o derivado del mismo e instrucciones para la administración de acuerdo con el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37.

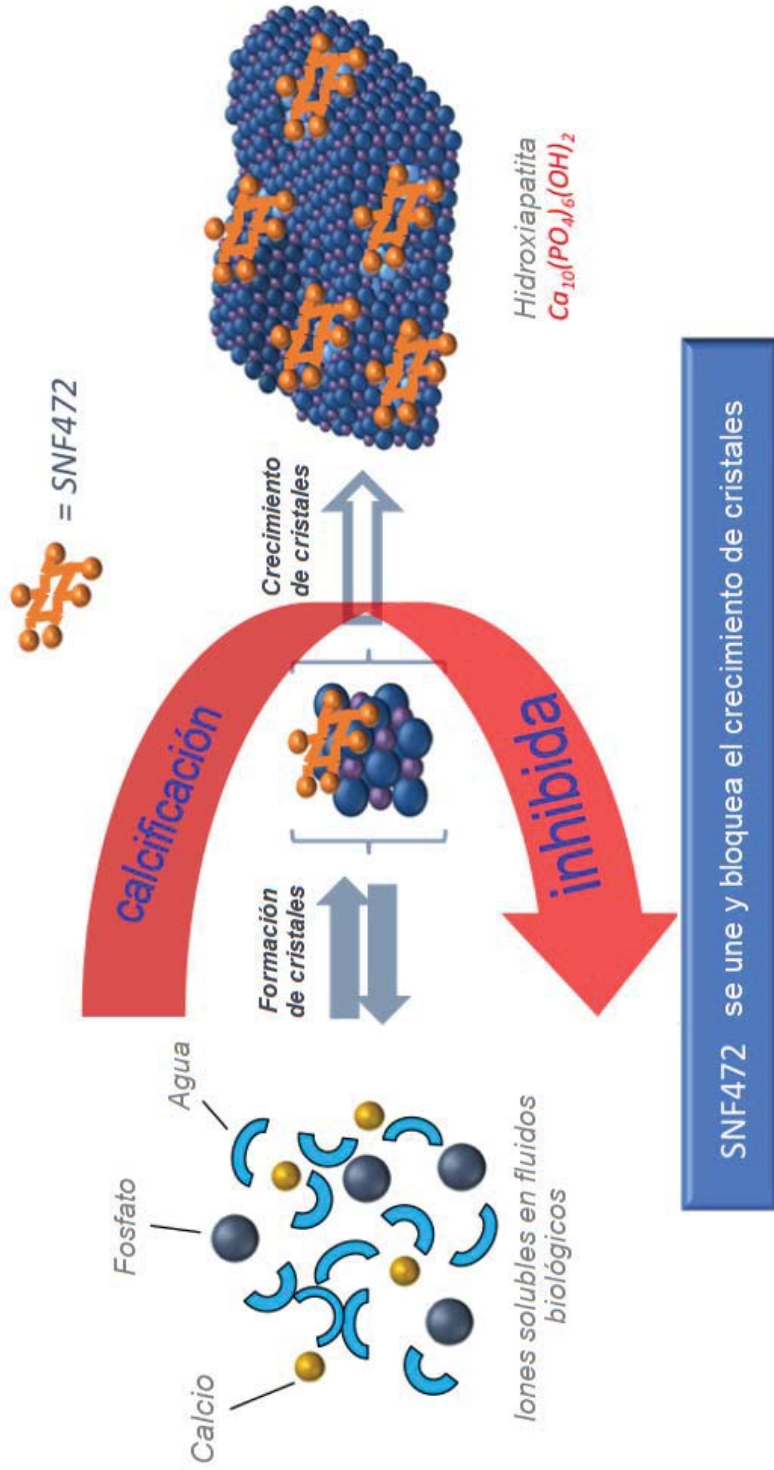


FIG. 1

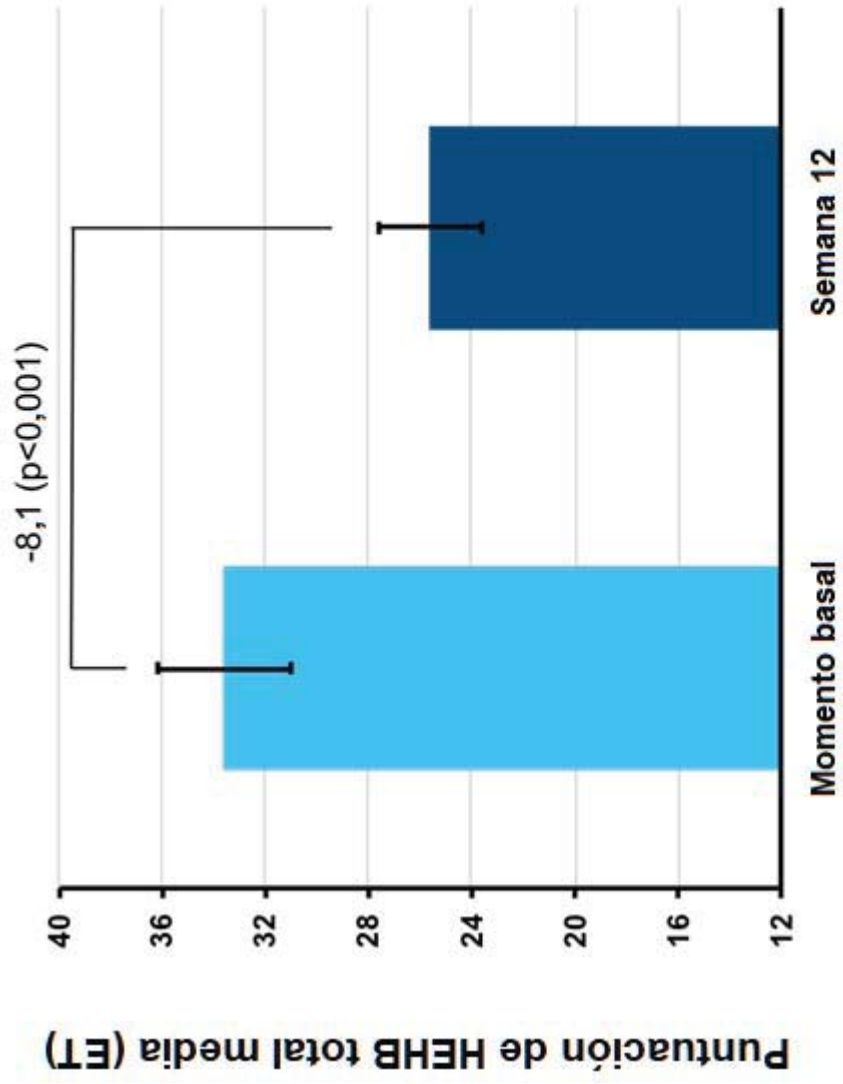


FIG. 2A

Cambio de la HEHB media desde el momento basal

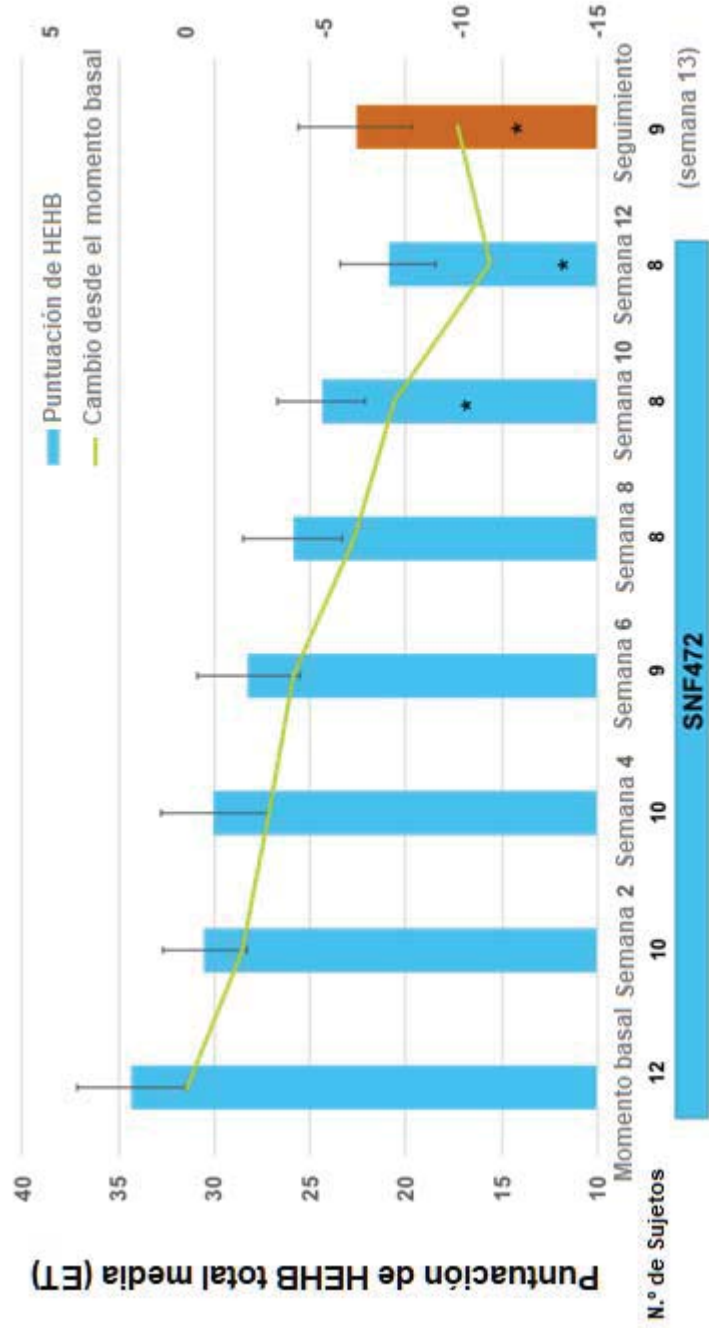


FIG. 2B

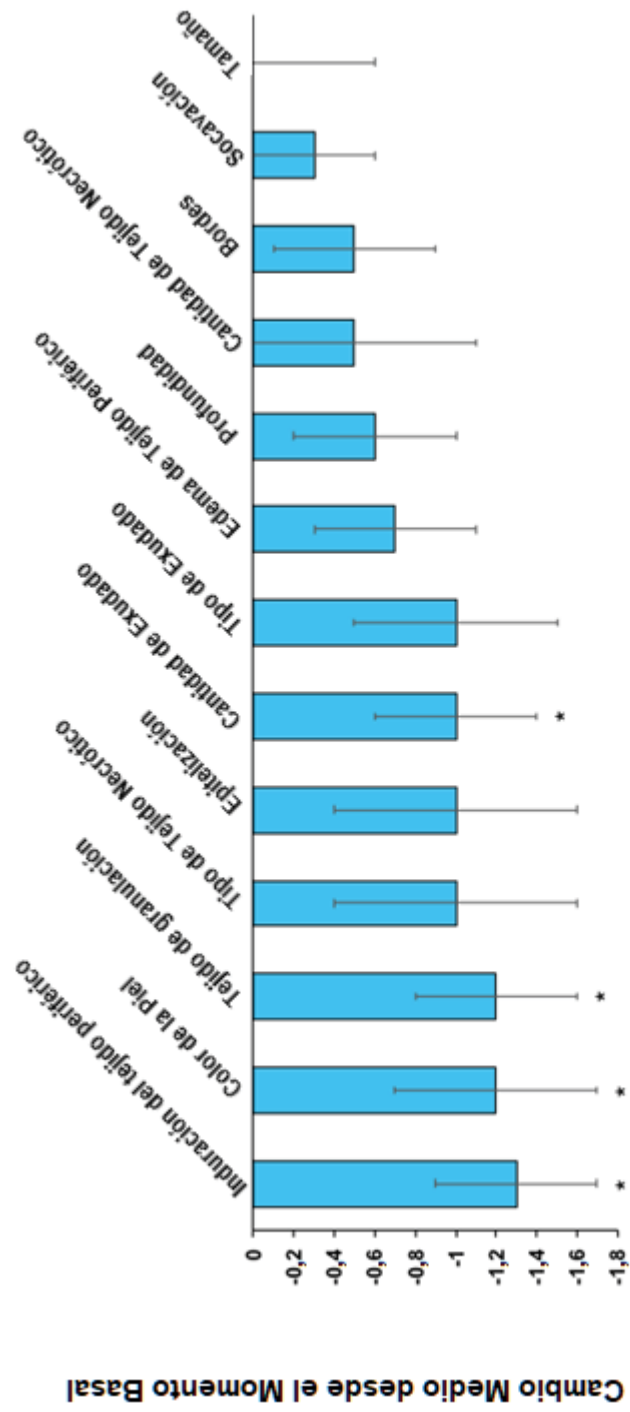


FIG. 3

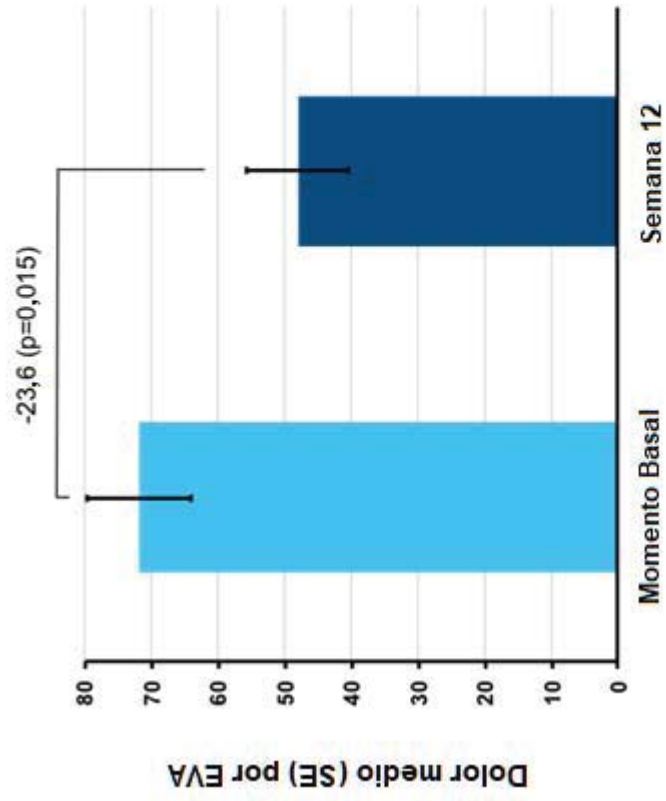


FIG. 4A

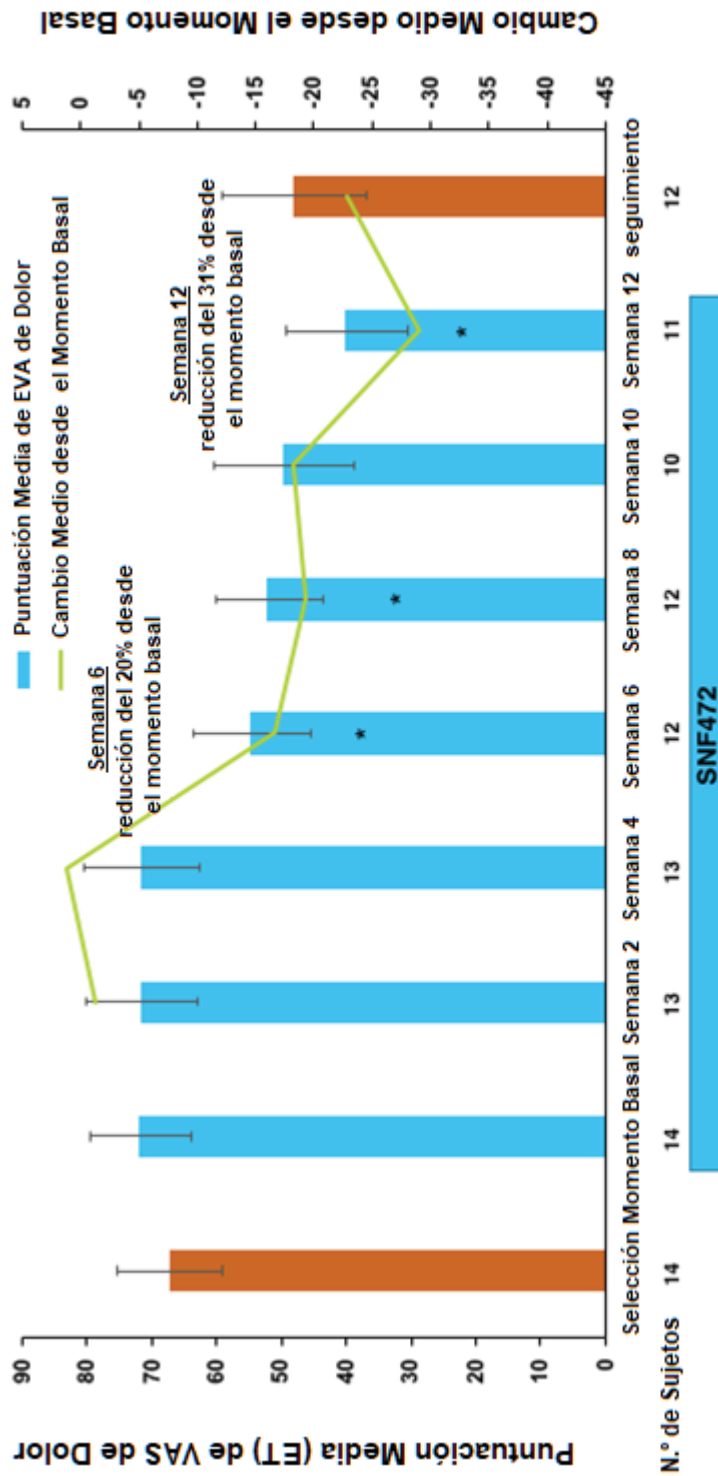


FIG. 4B

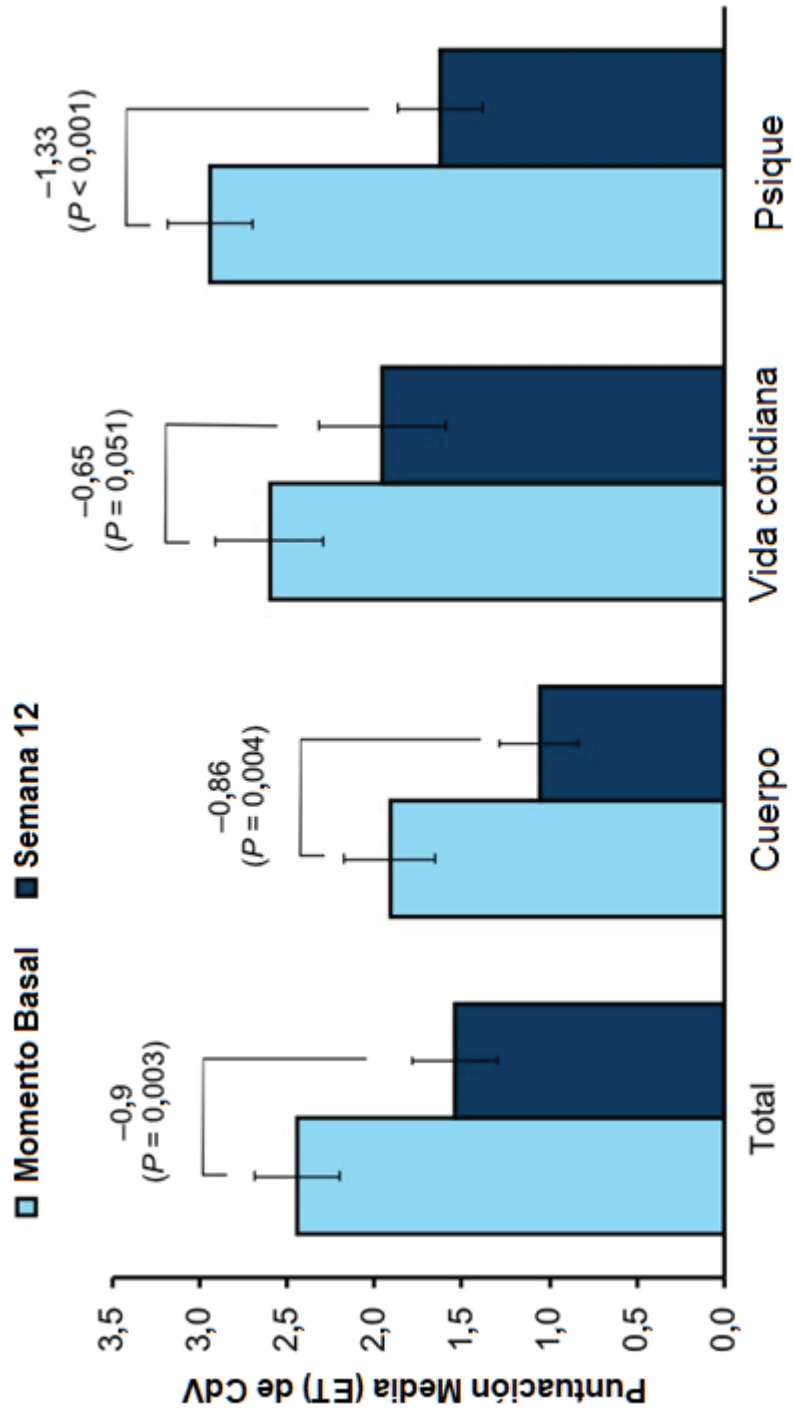


FIG. 5

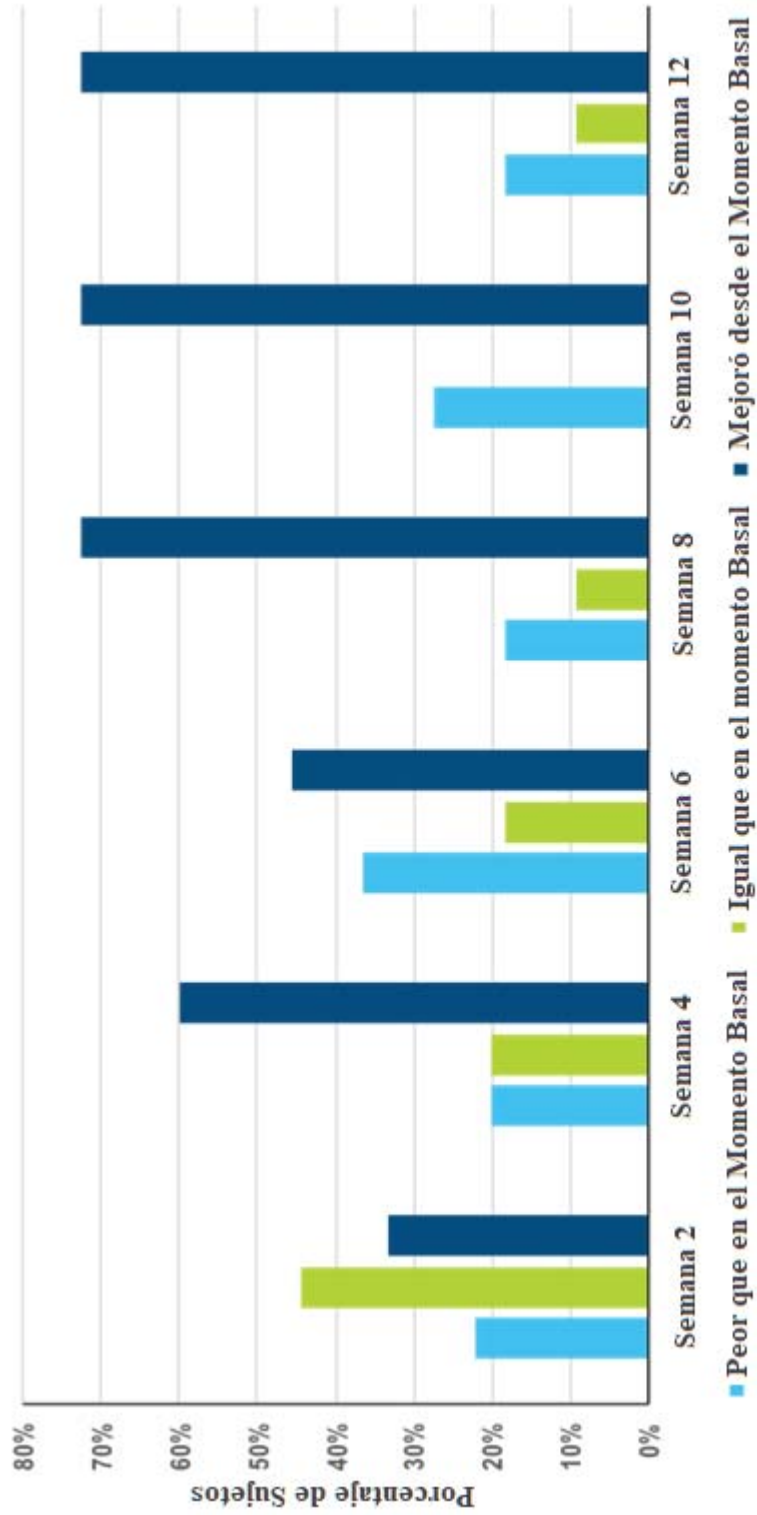


FIG. 6

Identificación del Sujeto	Momento Basal	Semana 12	Evaluación
Sujeto 1			Mejóro
Sujeto 8			Mejóro
Sujeto 6*			Empeoró

FIG. 7

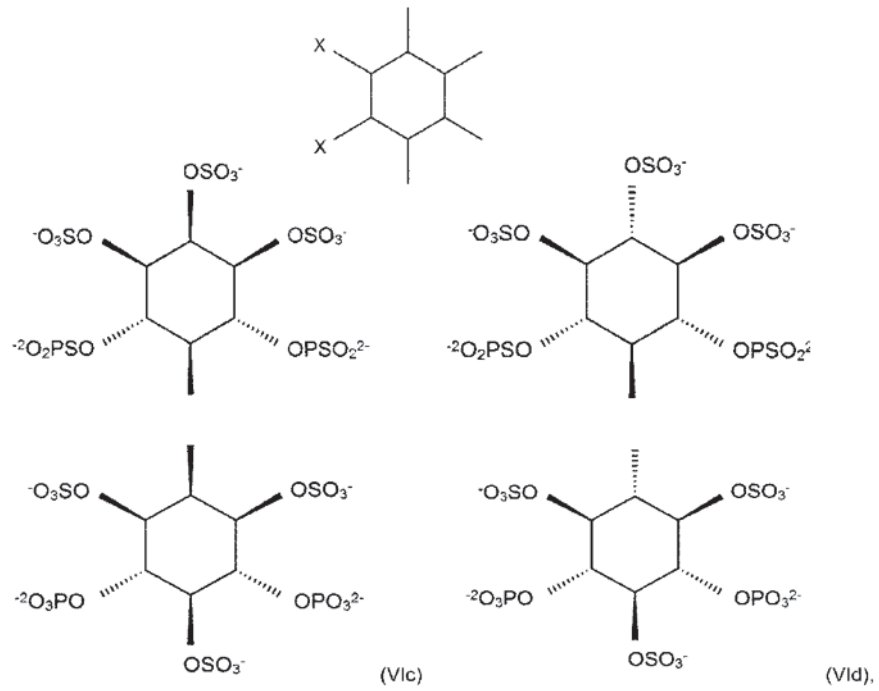


FIG. 8

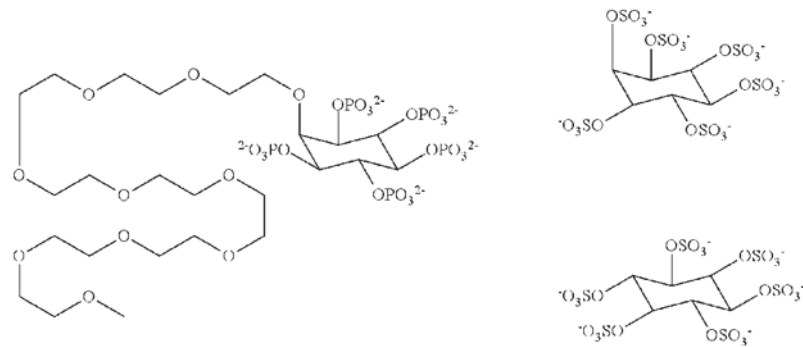


FIG. 9

FIG. 9 mio-inositol-pentaquisfosfato-2-PEG400, mio-inositolhexaquis-sulfato (mio-inositol hexasulfato; IS6), escilo-mio-inositolhexaquis-sulfato (escilo-inositol hexasulfato; IS6)

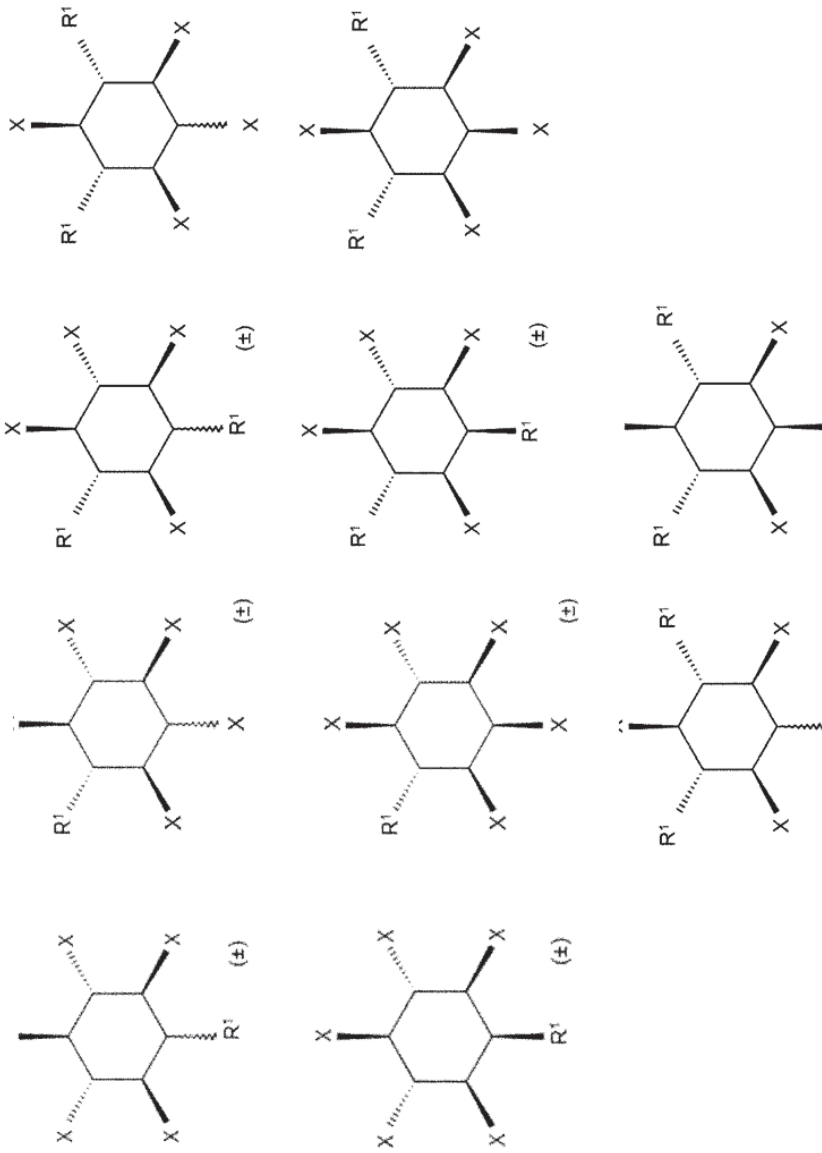


FIG. 10

X seleccionado entre el grupo que consiste en OPO₃²⁻, OPSO₂²⁻ y OSO₃²⁻. R¹ son restos heterólogos (por ejemplo, PG, PG, otros...)

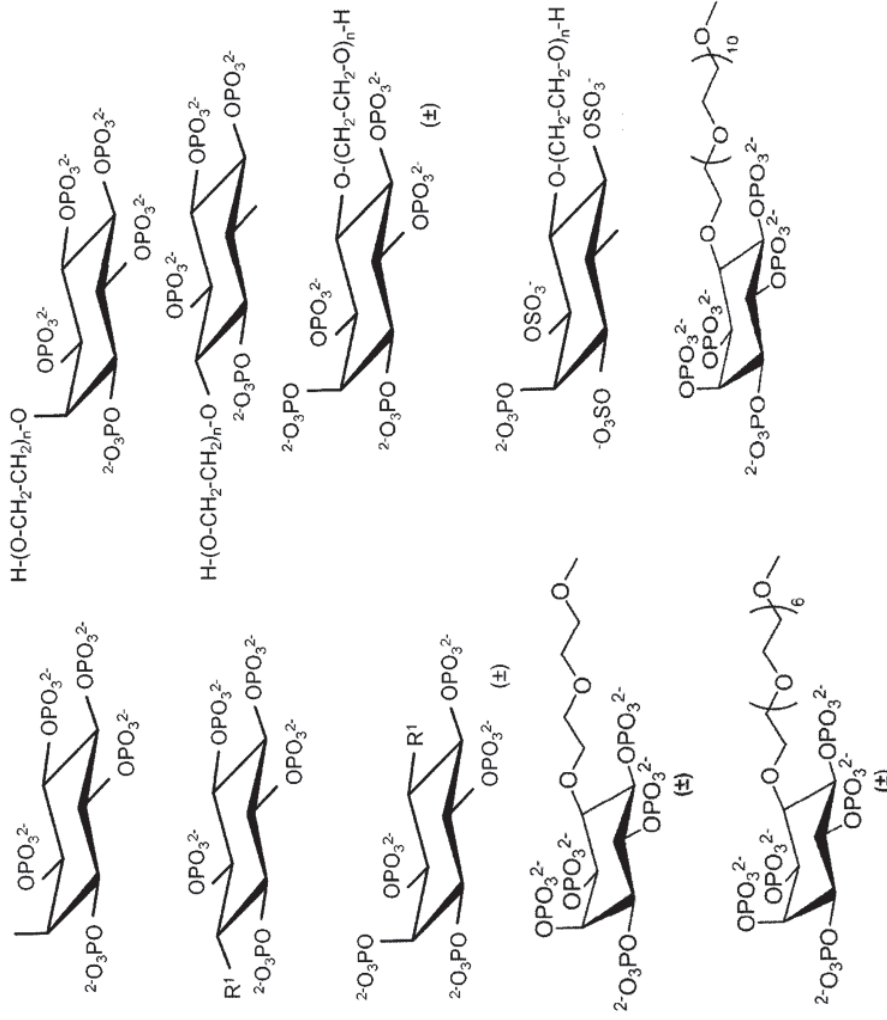


FIG. 11

en la que n tiene un valor de 2 a 200

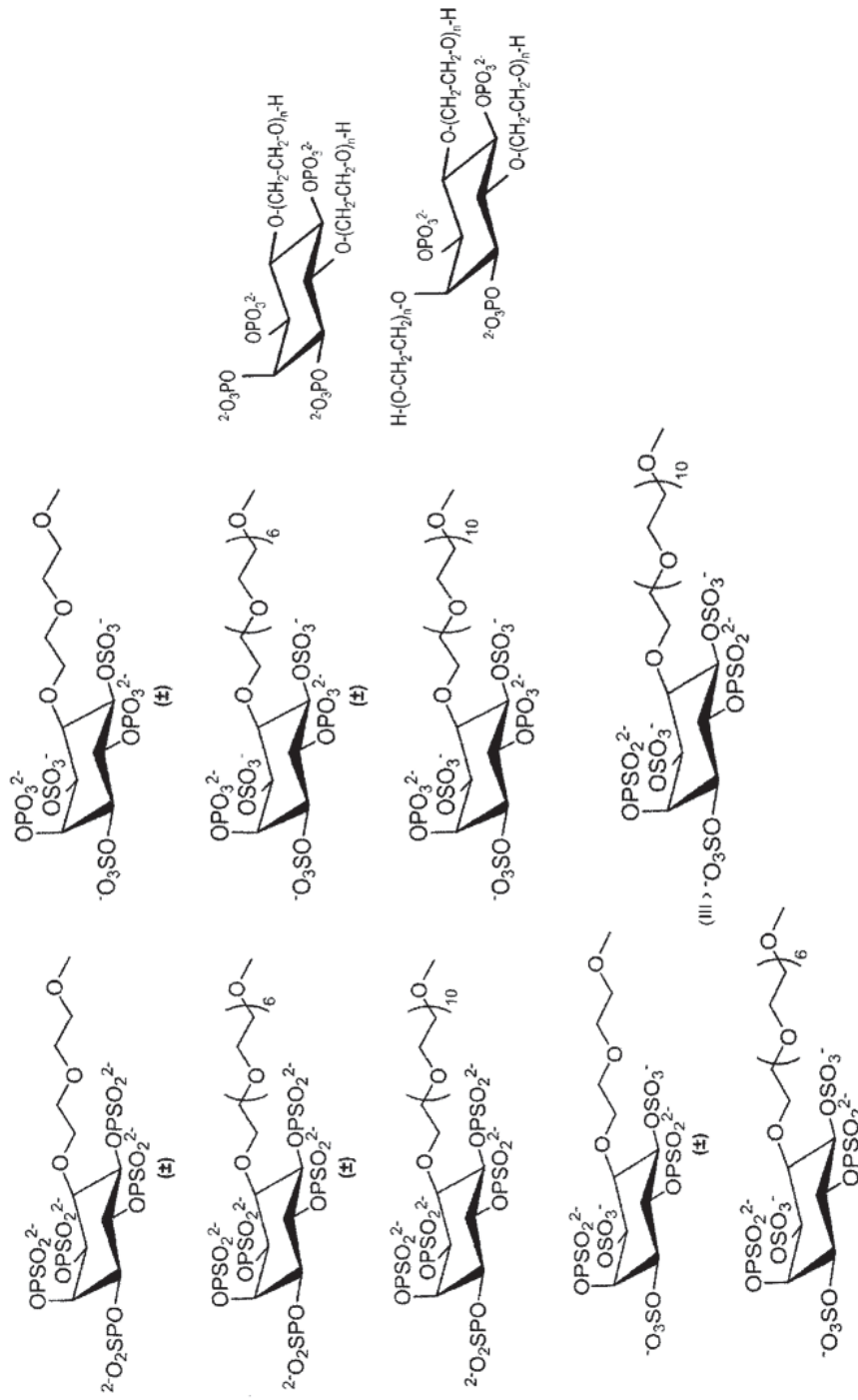


FIG. 12

en la que n tiene un valor de 2 a 200



- ②① N.º solicitud: 201830988
②② Fecha de presentación de la solicitud: 11.10.2018
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/6615** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	GRASES F et al. Study of a myo-inositol hexaphosphate-based cream to prevent dystrophic calcinosis cutis. British Journal of Dermatology, 20050501 Oxford: Wiley-Blackwell, UK. , 01/05/2005, Vol. 152, Páginas 1022 - 1025, ISSN 0007-0963, <DOI: doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06382.x>. resumen, resultados.	1-39
X	GRASES F et al. DIETARY MYO-INOSITOL HEXAPHOSPHATE PREVENTS DYSTROPHIC CALCIFICATIONS IN SOFT TISSUES: A PILOT STUDY IN WISTAR RATS. LIFE SCIENCES, 20040101 PERGAMON PRESS, OXFORD, GB. , 01/01/2004, Vol. 75, Páginas 11 - 19, ISSN 0024-3205, <DOI: doi:10.1016/j.lfs.2003.11.030>. resultados, resumen.	1-39
X	JOUBERT PIETER et al. Hypothesis: Phytate is an important unrecognised nutrient and potential intravenous drug for preventing vascular calcification. MEDICAL HYPOTHESES, 20160712 EDEN PRESS, PENRITH, US. , 12/07/2016, Vol. 94, Páginas 89 - 92, ISSN 0306-9877, <DOI: doi:10.1016/j.mehy.2016.07.005>. conclusiones	1-39
X	VINCENT BRANDENBURG et al. PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARMS STUDY TO ASSESS THE EFFECT OF SNF472 ON WOUND HEALING IN CALCIPHYLAXIS (CALCIFIC UREMIC ARTERIOLOPATHY) PATIENTS. 20180501., 01/05/2018, Páginas i9, <DOI: doi:10.1093/ndt/gfy104.FO020>. todo del documento	1-39
X	WO 2017098047 A1 (ETH ZÜRICH et al.) 15/06/2017, reivindicaciones	1-39

Categoría de los documentos citados

- X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

- O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

- para todas las reivindicaciones para las reivindicaciones nº:

<p>Fecha de realización del informe 25.06.2019</p>	<p>Examinador H. Aylagas Cancio</p>	<p>Página 1/2</p>
---	--	------------------------------

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, PATENW, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NLP, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS