

## **REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende:

(1) Efruxifermina (EFX);

(2) un azúcar;

(3) aproximadamente 20 hasta aproximadamente 200 mM de arginina/arginina-HCl o arginina/ácido glutámico; y

(4) un tensioactivo;

en donde la composición tiene un pH desde aproximadamente 6,9 hasta aproximadamente 8,1.

2. La composición de la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración de EFX es aproximadamente 25 hasta aproximadamente 150 mg/ml.

3. La composición de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque la concentración de EFX es aproximadamente 28 mg/ml.

4. La composición de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque la concentración de EFX es aproximadamente 50 mg/ml.

5. La composición de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque la concentración de EFX es aproximadamente 70 mg/ml.

6. La composición de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque la concentración de EFX es aproximadamente 100 mg/ml.

7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada porque comprende arginina/arginina-HCl.

8. La composición de la reivindicación 7, caracterizada porque comprende aproximadamente 20 mM hasta aproximadamente 200 mM de arginina/arginina-HCl.

9. La composición de la reivindicación 8, caracterizada porque comprende aproximadamente 120 mM de arginina/arginina-HCl.

10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizada porque comprende arginina/arginina-HCl a una relación de aproximadamente 1:30 de arginina/arginina-HCl hasta aproximadamente 1:50 de arginina/arginina-HCl.

11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada porque comprende arginina/ácido glutámico.

12. La composición de la reivindicación 11, caracterizada porque comprende aproximadamente 20 mM hasta aproximadamente 200 mM de arginina/ácido glutámico.

13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizada porque además comprende amortiguador de Tris-HCl, fosfato de sodio, succinato de sodio/ácido succínico, glutamato de sodio/ácido glutámico, acetato de sodio/ácido acético, glicilglicina/glicilglicina-HCl, histidina, o citrato.

14. La composición de la reivindicación 13, caracterizada porque comprende Tris-HCl en una concentración de aproximadamente 10 mM hasta aproximadamente 50 mM.

15. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizada porque el azúcar es sacarosa.

16. La composición de la reivindicación 15, caracterizada porque la concentración de sacarosa es aproximadamente 50 hasta aproximadamente 220 mM.

17. La composición de la reivindicación 15 o 16, caracterizada porque la concentración de sacarosa es aproximadamente 120 mM.

18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizada porque el azúcar es glucosa, fructuosa, o maltosa.

19. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, caracterizada porque el tensioactivo es polisorbato-20 o polisorbato-80.

20. La composición de la reivindicación 19, caracterizada porque la concentración de tensioactivo es aproximadamente 0,004% hasta aproximadamente 0,1% en p/v.

21. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, caracterizada porque la composición tiene un pH de aproximadamente 7,3.

22. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, caracterizada porque la composición tiene una viscosidad de  $\leq 5$  cP a temperatura ambiente.

23. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, caracterizada porque la composición es estable a una temperatura de aproximadamente 2-8 °C por al menos 21 meses como un líquido.

24. La composición de la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

- (1) aproximadamente 25-150 mg/mL de Efruxifermina (EFX);
  - (2) aproximadamente 120 mM de sacarosa;
  - (3) aproximadamente 120 mM de arginina/arginina-HCl;
  - (4) aproximadamente 0,06% en peso/volumen (p/v) de polisorbato-20; y
  - (5) aproximadamente 20 mM de Tris-HCl;
- en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 7,3.

25. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizada porque es una composición líquida.

26. La composición de la reivindicación 1, caracterizada porque la composición es una formulación en gel y el azúcar es trehalosa.

27. La composición de la reivindicación 26, caracterizada porque la concentración de trehalosa es aproximadamente 180 hasta aproximadamente 220 mM.

28. La composición de la reivindicación 26 o 27, caracterizada porque la concentración de trehalosa es aproximadamente 220 mM.

29. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, caracterizada porque la composición no comprende más de aproximadamente 40% de especies variantes cargadas con EFX cuando se almacena entre -30 °C a -20 °C por hasta 24 meses.

30. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, caracterizada porque la composición no comprende más de aproximadamente 40% de especies variantes cargadas con EFX ácida cuando se almacena a aproximadamente 2-8 °C por hasta 9 meses.

31. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, caracterizada porque la composición no comprende más de aproximadamente 40% de especies variantes cargadas con EFX ácida cuando se almacena a aproximadamente 25 °C por hasta 4 semanas.

32. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, caracterizada porque la composición no comprende más de aproximadamente 20% de especies variantes de tamaño de EFX a aproximadamente 25 °C por hasta 4 semanas.

33. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, caracterizada porque la composición no comprende más de aproximadamente 10% de

especies variantes de tamaño de EFX cuando se almacena a aproximadamente 2-8 °C por hasta 14 meses.

34. La composición de la reivindicación 25, caracterizada porque es una composición liofilizada reconstituida.

35. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizada porque es una composición liofilizada.

36. La composición de la reivindicación 35, caracterizada porque comprende un contenido de humedad residual de aproximadamente 1% o menos.

37. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, caracterizada porque la composición comprende además polietilenglicol (PEG).

38. La composición de la reivindicación 37, caracterizada porque el PEG es PEG-4000.

39. La composición de la reivindicación 38, caracterizada porque el PEG-4000 está presente en una concentración de aproximadamente 0,05% hasta aproximadamente 5%, opcionalmente aproximadamente 0,15% hasta aproximadamente 1,5%.

40. La composición de la reivindicación 39, caracterizada porque el PEG-4000 está presente en una concentración de aproximadamente 0,5%.

41. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, caracterizada porque la composición comprende además carboximetil celulosa o hidroxipropil metilcelulosa.

42. La composición de la reivindicación 41, caracterizada porque (i) la carboximetil celulosa es carboximetil celulosa de sodio o (ii) la hidroxipropil metilcelulosa es hidroxipropil metilcelulosa de sodio.

43. La composición de la reivindicación 42, caracterizada porque la carboximetil celulosa de sodio está presente en una concentración de aproximadamente 0,05% hasta aproximadamente 5%, opcionalmente aproximadamente 0,15% hasta aproximadamente 1,5%.

44. La composición de la reivindicación 43, caracterizada porque la carboximetil celulosa de sodio está presente en una concentración de aproximadamente 0,5%.

45. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 25-31, caracterizada porque comprende aproximadamente 80 mM de arginina/ácido

glutámico y aproximadamente 80 mM de sacarosa.

46. Un método, caracterizado porque comprende (a) reconstituir la composición de la reivindicación 35 o 36 dentro de aproximadamente cinco minutos para obtener una composición reconstituida y (b) administrar la composición reconstituida a un sujeto.

47. El método de la reivindicación 46, caracterizado porque la composición reconstituida del paso (a) se mantiene a temperatura ambiente por hasta 10 minutos previo al paso (b).

48. El método de la reivindicación 46 o 47, caracterizado porque el paso (b) comprende administrar subcutáneamente la composición reconstituida al sujeto.

49. Un dispositivo de cámara dual, caracterizado porque comprende la composición de la reivindicación 35 o 36 y un diluyente.

50. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende:

- (1) Efruxifermina (EFX);
- (2) 2,9% de L-Lisina;
- (3) 0,008% en peso/volumen (p/v) polisorbato-20; y
- (4) 10 mM de Tris;

en donde la composición tiene un pH de  $7,8 \pm 0,3$ .

51. Un proceso para preparar una composición liofilizada, caracterizado porque el proceso que comprende:

- (a) congelar la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-25;
- (b) hibridar la composición del paso (a) a una temperatura de aproximadamente -5 °C hasta aproximadamente -20 °C;
- (c) secado primario del producto del paso (b); y
- (d) secado secundario del producto del paso (c).

52. El proceso de la reivindicación 51, caracterizado porque la congelación en el paso (a) se conduce a una temperatura de entre aproximadamente -40 °C hasta aproximadamente -50 °C.

53. El proceso de la reivindicación 51 o reivindicación 52, caracterizado porque la hibridación en el paso (b) se conduce por aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 horas.

54. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 51-53, caracterizado porque la hibridación en el paso (b) se conduce a una temperatura de entre aproximadamente -5 °C hasta aproximadamente -10 °C.

55. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 51-53, caracterizado porque el secado primario en el paso (c) se conduce a aproximadamente 0,08 a 0,2 mbar de presión de la cámara.

56. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 51-54, caracterizado porque el secado primario en el paso (c) se conduce a una temperatura desde aproximadamente -5 °C a -30 °C.

57. Un método para tratar esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFL), caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o 50 a un sujeto en necesidad de la misma.

58. Un método para invertir NASH con cirrosis, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o 50 a un sujeto en necesidad de la misma.

59. Un método para tratar esteatohepatitis alcohólica (ASH), enfermedad de hígado alcohólica (ALD) o enfermedad de hígado graso alcohólica (AFL), caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o 50 a un sujeto en necesidad de la misma.

60. Un método para normalizar el contenido de hígado graso en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o 50 a un sujeto en necesidad de la misma.

61. El método de la reivindicación 60, caracterizado porque el contenido de grasa de hígado se reduce a <5% de contenido de grasa en el hígado.

62. Un método para revertir la cirrosis hepática o reducir la fibrosis asociada con NASH, ASH, ALD, AFL, o enfermedad de mal plegado de la proteína, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o 50 a un sujeto en necesidad de la misma.

63. Un método para tratar diabetes tipo 2, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o 50 a un sujeto en necesidad de la misma.

64. Un método para tratar obesidad, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o 50 a un sujeto en necesidad de la misma.

65. Un método para tratar dislipidemia, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o 50 a un sujeto en necesidad de la misma.

66. Un método para reducir la glucosa en sangre, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o 50 a un sujeto en necesidad de la misma.

67. Un método para aumentar la sensibilidad de la insulina, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o 50 a un sujeto en necesidad de la misma.

68. Un método para reducir el ácido úrico, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o 50 a un sujeto en necesidad de la misma.

69. Un método para tratar los antojos o adicción, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o 50 a un sujeto en necesidad de la misma.

70. Un método para tratar una enfermedad de mal plegado de la proteína, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 o 50 a un sujeto en necesidad de la misma.

71. El método de la reivindicación 70, caracterizado porque la enfermedad de mal plegado de la proteína es fibrosis quística, deficiencia de antitripsina alfa-1, o cardiomiopatía amiloide transtiretina.

72. El método de la reivindicación 70 o 71, caracterizado porque además comprende administrar una molécula correctora de proteína mal plegada.

73. Un método para tratar esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFL), caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37-45 a un sujeto en necesidad de la misma.

74. Un método para invertir NASH con cirrosis, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37-45 a un sujeto en necesidad de la misma.

75. Un método para tratar esteatohepatitis alcohólica (ASH), enfermedad de hígado alcohólica (ALD) o enfermedad de hígado graso alcohólica (AFL), caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37-45 a un sujeto en necesidad de la misma.

76. Un método para normalizar el contenido de hígado graso en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37-45 a un sujeto en necesidad de la misma.

77. Un método para revertir la cirrosis hepática o reducir la fibrosis asociada con NASH, ASH, ALD, AFL, o enfermedad de mal plegado de la proteína, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37-45 a un sujeto en necesidad de la misma.

78. Un método para tratar diabetes tipo 2, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37-45 a un sujeto en necesidad de la misma.

79. Un método para tratar obesidad, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37-45 a un sujeto en necesidad de la misma.

80. Un método para tratar dislipidemia, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37-45 a un sujeto en necesidad de la misma.

81. Un método para reducir la glucosa en sangre, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37-45 a un sujeto en necesidad de la misma.

82. Un método para aumentar la sensibilidad de la insulina, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37-45 a un sujeto en necesidad de la misma.

83. Un método para reducir el ácido úrico, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37-45 a un sujeto en necesidad de la misma.

84. Un método para tratar los antojos o adicción, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37-45 a un sujeto en necesidad de la misma.



85. Un método para tratar una enfermedad de mal plegado de la proteína, caracterizado porque comprende administrar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 37-45 a un sujeto en necesidad de la misma.