

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Carrera 7 No. 74-64 Oficina 506
Teléfonos 313 24 08 – 313 24 10 – 313 24 23 – 313 17 59
Fax: (571) 313 16 – 47 – (571) 313 23 67
Email: rubiola@cablo.net.co
Apartado Aéreo 21848
Bogotá, D.C. - Colombia

706
303

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

RECEIVED - 1962-01-17
INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
BOGOTÁ, D.C.
17-01-1962

REF: Expediente No. 05-058.645
Patente de Invención: "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA ADMINISTRACIÓN MEJORADA POR VÍA MUCOSA DE PEPTIDOS FIJADORES AL RECEPTOR DE Y2 Y METODOS PARA TRATAR Y PREVENIR LA OBESIDAD"
Titular: NASTECH PHARMACEUTICAL COMPANY INC.

DESTINO: 09

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17.192.062 de Bogotá, abogado titulado con Tarjeta Profesional No. 50.007 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de APODERADO de la Sociedad NASTECH PHARMACEUTICAL COMPANY INC., domiciliada en Bothell, Washington, Estados Unidos de América; encontrándome dentro del término legal; me permito anexar:

- 1.- Copia del Reporte de Examen Preliminar Internacional, junto con anexos y su respectiva traducción al Idioma Español, conforme lo señalado por el Art. 36.2.b del Tratado de PCT.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito respetuosamente continuar con el correspondiente trámite.

Del Señor Superintendente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17.192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura.
COD. 4134

05/1962-01/pi.-
cpfm.-

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
PAUL G. LUNN
NASTECH PHARMACEUTICAL COMPANY, INC.
2350 MONTE VILLA PARKWAY
BOTHELL, WA 98021-8906

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

RECEIVED

MAY 25 2005

NASTECH LEGAL

Applicant's or agent's file reference		Date of Mailing (day/month/year) 23 MAY 2005
		REPLY DUE within 1 month/days from the above date of mailing
International application No. PCT/US03/40538	International filing date (day/month/year) 17 December 2003 (17.12.2003)	Priority date (day/month/year) 17 December 2002 (17.12.2002)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): A61K 38/00 and US Cl.: 514/12; 530/324		
Applicant NASTECH PHARMACEUTICAL COMPANY, INC.		

- This written opinion is the first (first, etc.) drawn by this International Preliminary Examining Authority.
- This opinion contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the opinion
 - ☐ Priority
 - ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Rule 66.2 (a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application
- The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. ~~The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension. See rule 66.2(d).~~

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
- The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 17 April 2005 (17.04.2005).

Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer <i>Debra J. Lawrence</i> Roy Teller Telephone No. 571-272-1600
--	--

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet)(July 1998)

NASTECH LEGAL
DOCKETED
DUE 6/23/05

WRITTEN OPINION

International application No.

PCT/US03/40538

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1-149, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages 150-170, as originally filed
pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
pages 1-11, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the sequence listing part of the description:
pages 1-23, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the written opinion was drawn on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in printed form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE _____
- ☐ the claims, Nos. NONE _____
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE _____

5. ☐ This opinion has been drawn as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed."

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/40538

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims 1-177	YES
	Claims NONE	NO
Inventive Step (IS)	Claims NONE	YES
	Claims 1-177	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1-177	YES
	Claims NONE	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-177 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Morley (Neuropsychobiology, 1989, vol. 21, pp-22-30) in view of Morley (Brain Research, 1985, vol. 341, pp- 200-203). The instant invention is drawn to a transmembrane Y2 receptor binding peptide compound of the peptide YY.

Morley teaches alterations in neuropeptide Y and/or peptide YY, see, i.e., for example, abstract and pp-27-28. Morley discloses peptide YY, a 36 amino acid residue, see, i.e., for example, abstract and pp-200-203.

Claims 1-177 an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over the prior art as applied in the immediately preceding paragraph and further in view of Leibowitz et al. (Peptides, 1991, vol. 12, pp-1251-1260).

Leibowitz teaches analysis of neuropeptide Y induced feeding from dissociation of Y1 and Y2 receptor, see, i.e., for example, abstract and pp- 1251- 1260.

If not expressly taught, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the claimed invention was made to make result-effective adjustments in conventional working parameters (e.g., a transmembrane delivery) as a mere matter of judicious selection and routine optimization, based upon the beneficial teachings provided by the cited references. Thus the claimed invention as a whole is prima facie obvious over the cited references, especially in the absence of evidence to the contrary.

Claims 1-177 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/40538

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

TIME LIMIT:

The time limit set for response to a Written Opinion may not be extended. 37 CFR 1.484(d). Any response received after the expiration of the time limit set in the Written Opinion will not be considered in preparing the International Preliminary Examination Report.

316
308

1. A use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity or controlling eating in a patient, wherein mucosal administration of at least 50 μg of said peptide in said medicament raises plasma concentrations of said peptide in the subject by at least 5 pmole/l.
- 5 2. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 1, wherein administration of the medicament induces satiety.
3. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 1, wherein administration of the medicament induces loss of hunger.
4. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating
10 obesity of claim 1, wherein administration of the medicament induces loss of appetite.
5. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 1, wherein administration of the medicament is oral.
6. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 1, wherein administration of the medicament is bucal.
- 15 7. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 1, wherein administration of the medicament is intranasal.
8. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 1, wherein administration of the medicament decreases food intake.
9. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating
20 obesity of claim 1, wherein administration of the medicament promotes weight loss.
10. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 1, wherein administration of the medicament treats obesity.
11. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 1, wherein administration of the medicament prevents the onset or
25 progression of obesity.
12. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 1, wherein administration of the medicament treats diabetes.

2
342
309

13. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 7, wherein about 50 μ L to about 200 μ L of the medicament is administered intranasally.

14. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 13, wherein about 3 μ g – 10 μ g peptide/kg body weight is administered.

15. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 13, wherein 50 μ g to 800 μ g peptide is administered.

16. A use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a mammal, wherein a time to maximum plasma concentration, T_{max} , of said peptide following mucosal administration of said medicament to the mammal is less than 30 minutes.

17. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 16, wherein T_{max} is about 20 minutes.

18. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 16, wherein mucosal administration of said peptide has an elimination half life of about 55 minutes.

19. A use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in mammals, wherein a C_{max} greater than 300 pg/ml results from a single mucosal administration of said medicament.

20. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 19, wherein the C_{max} is greater than 75 pmole/l.

21. A use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in mammals, wherein exposure of a mucosal epithelial cell layer to said medicament decreases electrical resistance across said layer by at least 100-fold.

22. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 21, wherein said mucosal epithelial cell layer is a monolayer of bronchial cells.

3
313
310
8

23. A use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in mammals, wherein exposure of a mucosal epithelial cell layer to said medicament increases permeation of the peptide across said layer at least 30-fold over simple buffer solutions.

5 24. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 23, wherein said mucosal epithelial cell layer is a monolayer of bronchial cells.

10 25. A use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in mammals, wherein mucosal administration of said medicament raises plasma concentrations of said peptide without causing an occurrence of adverse side effects such as nausea or light-headedness.

26. A use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in mammals, wherein the medicament is comprised of a solubilizing agent, a chelating agent, one or more polyols and said PYY peptide.

15 27. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 26, wherein the medicament is further comprised of a surface active agent.

28. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 26, wherein the solubilizing agent is a methyl- β -cyclodextrin.

20 29. The use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 27, wherein the surface-active agent is L- α -phosphatidylcholine didecanoyl (DDPC).

25 30. A use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient, wherein the medicament is comprised of a solubilizing agent, a chelating agent, a polyol and a PYY peptide wherein the PYY peptide is comprised of an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 2, 3 and SEQ ID NOs: 90-105.

344
311

31. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 30, wherein the medicament is comprised of at least two polyols.

32. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 31 wherein the polyols are selected from the group consisting of
5 sucrose, mannitol, sorbitol, lactose, L-arabinose, D-erythrose, D-ribose, D-xylose, D-mannose, trehalose, D-galactose, lactulose, cellobiose, gentibiose, glycerin and polyethylene glycol.

33. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 32, wherein the polyols are lactose and sorbitol.

10 34. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 30 wherein the chelating agent is ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) or ethylene glycol tetraacetic acid (EGTA).

35. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 34, wherein the chelating agent is EDTA.

15 36. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 30 wherein the solubilizing agent is selected from the group consisting of a cyclodextran, hydroxypropyl- β -cyclodextran, sulfobutylether- β -cyclodextran and methyl- β -cyclodextrin.

20 37. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 36 wherein the solubilizing agent is a cyclodextrin.

38. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 30 wherein the composition is further comprised of a surface-active agent.

25 39. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 38 wherein the surface-active agent is selected from the group consisting of nonionic polyoxyethylene ether, bile salts such, sodium glycocholate (SGC), deoxycholate (DOC), derivatives of fusidic acid, sodium taurodihydrofusidate (STDHF), L- α -phosphatidylcholine didecanoyl (DDPC), polysorbate 80 and polysorbate

3/15
3/12

20, a polyethylene glycol (PEG), cetyl alcohol, polyvinylpyrrolidone (PVP), a polyvinyl alcohol (PVA), lanolin alcohol, and sorbitan monooleate.

40. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 39 wherein the surface-active agent is DDPC.

5 41. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 30 wherein the composition is an aqueous PYY composition further comprised of water.

10 42. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 41 wherein pH of the aqueous PYY composition is from about 3 to about 6.

43. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 42 wherein the pH of the aqueous PYY composition is 5.0 ± 0.3 .

15 44. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient of claim 30 wherein the PYY peptide is comprised of PYY(3-36) (SEQ ID NO: 2).

20 45. A use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in a patient, wherein the medicament is comprised of a PYY peptide and one or more of the group consisting of a polyol, a solubilizing agent, and a chelating agent, wherein the PYY peptide is comprised of an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 2, 3 and SEQ ID NOs: 90-105.

46. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 45, wherein administration of the medicament induces satiety.

47. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 45, wherein administration of the medicament induces loss of hunger.

25 48. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 45, wherein administration of the medicament induces loss of appetite.

6
376
SES

49. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 45, wherein administration of the medicament is oral.

50. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 45, wherein administration of the medicament is bucal.

5 51. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 45, wherein administration of the medicament is intranasal.

52. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 45, wherein administration of the medicament decreases food intake.

10 53. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 45, wherein administration of the medicament promotes weight loss.

54. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 45, wherein administration of the medicament treats obesity.

15 55. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 45, wherein administration of the medicament prevents the onset or progression of obesity.

56. The use of PYY peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity of claim 45, wherein administration of the medicament treats diabetes.

20 57. A transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation capable of raising the concentration of the Y2 receptor-binding peptide in the plasma of a mammal by at least 5 pmole per liter of plasma or more when a dose containing at least 50 μ g of the Y2 receptor-binding agonist is administered transmucosally to said mammal.

58. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claim 57, wherein the Y2 receptor-binding peptide is selected from the group consisting of peptide YY (PYY), neuropeptide Y (NPY) and pancreatic peptide (PP).

25 59. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claims 57 and 58 further comprised of at least one mucosal delivery-enhancing agent selected from the group consisting of:

357
314
12

- a. a solubilization agent;
- b. a charge-modifying agent;
- c. a pH control agent;
- d. a degradative enzyme inhibitory agent;
- 5 e. a mucolytic or mucus clearing agent;
- f. a ciliostatic agent;
- g. a membrane penetration-enhancing agent selected from (i) a surfactant, (ii) a bile salt, (iii) a phospholipid additive, mixed micelle, liposome, or carrier, (iv) an alcohol, (v) an enamine, (vi) a NO donor compound, (vii) a long-chain amphipathic molecule (viii) a small hydrophobic penetration enhancer; (ix) sodium or a salicylic acid derivative; (x) a glycerol ester of acetoacetic acid (xi) a cyclodextrin or beta-cyclodextrin derivative, (xii) a medium-chain fatty acid, (xiii) a chelating agent, (xiv) an amino acid or salt thereof, (xv) an N-acetyl amino acid or salt thereof, (xvi) an enzyme degradative to a selected membrane component, (xvii) an inhibitor of fatty acid synthesis, or (xviii) an inhibitor of cholesterol synthesis; or (xix) any combination of the membrane penetration enhancing agents recited in (i)-(xix);
- 10 h. a modulatory agent of epithelial junction physiology;
- i. a vasodilator agent;
- 20 j. a selective transport-enhancing agent; and
- k. a stabilizing delivery vehicle, carrier, support or complex-forming species.

60. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claim 57 wherein the formulation is an intranasal formulation.

25

61. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claims 57-60 wherein the formulation is further comprised of at least two polyols.

62. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claim 61 wherein the polyols are lactose and sorbitol.

63. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claims 57-90 further comprised of a chelating agent.

30

8
13
319
315

64. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claim 63 wherein the chelating agent is ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA).

65. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claims 57-64 further comprised of a solubilizing agent.

5 66. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claim 65, wherein the solubilizing agent is a cyclodextrin.

67. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claims 57-66, further comprising a surfactant.

10 68. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claim 67 wherein the surfactant is L- α -phosphatidylcholine didecanoyl (DDPC).

69. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claim 57 wherein the Y2 receptor-binding peptide is PYY3-36.

70. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claim 68 wherein the formulation is further comprised of water.

15 71. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claim 69 wherein the formulation has a pH of about 3 to about 6.

72. The transmucosal Y2 receptor-binding peptide formulation of claim 70 wherein the pH is 5.0 ± 0.3 .

20 73. A peptide YY (PYY) composition comprised of a solubilizing agent, a chelating agent, a polyol and a PYY peptide wherein the PYY peptide is comprised of an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 2, 3 and SEQ ID NOs: 90-105.

74. The PYY composition of claim 73 wherein the PYY composition is comprised of at least two polyols.

25 75. The PYY composition of claim 73 wherein the polyols are selected from the group consisting of sucrose, mannitol, sorbitol, lactose, L-arabinose, D-erythrose, D-

A
319
31

ribose, D-xylose, D-mannose, trehalose, D-galactose, lactulose, cellobiose, gentibiose, glycerin and polyethylene glycol.

76. The PYY composition of claim 74 wherein the polyols are lactose and sorbitol.

77. The PYY composition of claim 73 wherein the chelating agent is ethylene diamine
5 tetraacetic acid (EDTA) or ethylene glycol tetraacetic acid (EGTA).

78. The PYY composition of claim 77 wherein the chelating agent is EDTA.

79. The PYY composition of claim 72 wherein the solubilizing agent is selected from the group consisting of a cyclodextran, hydroxypropyl- β -cyclodextran, sulfobutylether- β -cyclodextran and methyl- β -cyclodextrin.

10 80. The PYY composition of claim 78 wherein the solubilizing agent is a cyclodextrin.

81. The PYY composition of claim 72 wherein the composition is further comprised of a surface-active agent.

82. The PYY composition of claim 80 wherein the surface-active agent is selected
15 from the group consisting of nonionic polyoxyethylene ether, bile salts such, sodium glycocholate (SGC), deoxycholate (DOC), derivatives of fusidic acid, sodium taurodihydrofusidate (STDHF), L- α -phosphatidylcholine didecanoyl (DDPC), polysorbate 80 and polysorbate 20, a polyethylene glycol (PEG), cetyl alcohol, polyvinylpyrrolidone (PVP), a polyvinyl alcohol (PVA), lanolin alcohol, and sorbitan
20 monooleate.

83. The PYY composition of claim 81 wherein the surface-active agent is DDPC.

84. The PYY composition of claim 72 wherein the composition is an aqueous PYY composition further comprised of water.

85. The PYY composition of claim 83 wherein pH of the aqueous PYY composition
25 is from about 3 to about 6.

86. The PYY composition of claim 85 wherein the pH of the aqueous PYY composition is 5.0 ± 0.3 .

18
220
317

87. The PYY composition of claim 72 wherein the PYY peptide is comprised of PYY(3-36) (SEQ ID NO: 2).

88. A PYY composition comprised of methyl- β -cyclodextrin, EDTA, lactose, sorbitol, DDPC and a PYY peptide wherein the PYY peptide is comprised of an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 2, 3 and SEQ ID NOs: 90-105.

89. The PYY composition of claim 88 wherein the PYY peptide is comprised of PYY(3-36) (SEQ ID NO: 2).

90. An aqueous PYY(3-36) formulation capable of raising the concentration of the PYY(3-36) in the plasma of a patient by at least 5 pmole per liter of plasma when a dose containing at least 50 μ g of PYY(3-36) is administered transmucosally to said mammal.

91. The PYY(3-36) formulation of claim 90, wherein about 50 to about 200 μ L of the formulation is administered intranasally to said patient.

92. An aqueous PYY(3-36) formulation comprising PYY(3-36) and a solubilizing agent wherein the formulation is substantially free of a stabilizer that is a polypeptide or a protein.

93. The PYY(3-36) formulation of claim 91, further comprising a chelating agent, one or more polyols, and a pH 3.0 to about pH 6.5.

94. The PYY(3-36) formulation of claim 92, further comprising a surface-active agent.

95. The PYY(3-36) formulation of claim 93, wherein the formulation is about pH 5.0.

96. The PYY(3-36) formulation of claim 93, wherein the formulation is endotoxin-free.

97. The PYY(3-36) formulation of claim 92, wherein the formulation is comprised of at least two polyols.

98. The PYY(3-36) formulation of claim 96, wherein the polyols are selected from the group consisting of sucrose, mannitol, sorbitol, lactose, L-arabinose, D-erythrose, D-

ribose, D-xylose, D-mannose, trehalose, D-galactose, lactulose, cellobiose, gentibiose, glycerin and polyethylene glycol.

99. The PYY(3-36) formulation of claim 97, wherein the polyols are lactose and sorbitol.

5 100. The PYY(3-36) formulation of claim 92, wherein the chelating agent is ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) or ethylene glycol tetraacetic acid (EGTA).

101. The PYY(3-36) formulation of claim 100, wherein the chelating agent is EDTA.

102. The PYY(3-36) formulation of claim 92, wherein the solubilizing agent is selected from the group consisting of a cyclodextran, hydroxypropyl- β -cyclodextran, 10 sulfobutylether- β -cyclodextran and methyl- β -cyclodextrin.

103. The PYY(3-36) formulation of claim 101, wherein the solubilizing agent is a cyclodextrin.

104. The PYY(3-36) formulation of claim 92, wherein the surface-active agent is selected from the group consisting of nonionic polyoxyethylene ether, bile salts such, 15 sodium glycocholate (SGC), deoxycholate (DOC), derivatives of fusidic acid, sodium taurodihydrofusidate (STDHF), L- α -phosphatidylcholine didecanoyl (DDPC), polysorbate 80 and polysorbate 20, a polyethylene glycol (PEG), cetyl alcohol, polyvinylpyrrolidone (PVP), a polyvinyl alcohol (PVA), lanolin alcohol, and sorbitan monooleate.

20 105. The PYY(3-36) formulation of claim 103, wherein the surface-active agent is DDPC.

106. The PYY(3-36) formulation of claim 92, wherein the formulation is further comprised of a preservative selected from the group consisting of chlorobutanol and benzalkonium chloride.

25 107. The PYY(3-36) formulation of claim 105, wherein the preservative is chlorobutanol.

12
322
319

108. The PYY(3-36) formulation of claim 103 or 107, wherein about 50 to about 200 μ L of the formulation is administered intranasally.

109. The PYY(3-36) formulation of claim 92, wherein following mucosal administration of said formulation a time to maximum plasma concentration, T_{max} , of said peptide is less than 30 minutes.

110. The PYY(3-36) formulation of claim 109, wherein T_{max} is about 20 minutes.

111. The PYY(3-36) formulation of claim 109, wherein mucosal administration of said formulation raises plasma concentrations of said peptide has an elimination half life of about 55 minutes.

112. A use of PYY(3-36) peptide in the manufacture of a medicament for treating obesity in mammals, wherein a C_{max} greater than 300 pg/ml results from a single mucosal administration of said medicament.

113. The PYY(3-36) formulation of claim 112, wherein the C_{max} is greater than 75 pmole/l.

114. The PYY(3-36) formulation of claim 112, wherein exposure of a mucosal epithelial cell layer to said formulation decreases electrical resistance across said layer by at least 100-fold.

115. The PYY(3-36) formulation of claim 114, wherein said mucosal epithelial cell layer is a monolayer of bronchial cells.

116. The PYY(3-36) formulation of claim 112, wherein exposure of a mucosal epithelial cell layer to said formulation increases permeation of the peptide across said layer at least 30-fold over simple buffer solutions.

117. The PYY(3-36) formulation of claim 116, wherein permeation of the peptide across said layer at least 100-fold over simple buffer solutions.

118. The PYY(3-36) formulation of claim 117, wherein said mucosal epithelial cell layer is a monolayer of bronchial cells.

323
323
323

119. The PYY(3-36) formulation of claim 112, wherein the stability of the peptide in the formulation is at least 96% over one month at either 5 °C or 25 °C.

120. A peptide YY (PYY) composition comprised of a PYY peptide, and a stabilizer other than a polypeptide or protein, wherein the PYY peptide is comprised of an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 2, 3 and SEQ ID NOs: 90-105.

121. A PYY(3-36) formulation comprised of water, a Y2 receptor-binding peptide, one or more polyols and a surface-active agent wherein the formulation has a pH of about 3.0 to about 6.5, and the formulation is substantially free of a stabilizer that is a polypeptide or protein.

122. The aqueous formulation of claim 120 wherein the polyol is selected from the group consisting of lactose, sorbitol, trehalose, sucrose, mannose and maltose and derivatives and homologs thereof.

123. The PYY(3-36) formulation of claims 120-121 wherein the surface-active agent is selected from the group consisting of nonionic polyoxyethylene ether, bile salts such, sodium glycocholate (SGC), deoxycholate (DOC), derivatives of fusidic acid, sodium taurodihydrofusidate (STDHF), L- α -phosphatidylcholine didecanoyl (DDPC), polysorbate 80 and polysorbate 20, a polyethylene glycol (PEG), cetyl alcohol, polyvinylpyrrolidone (PVP), a polyvinyl alcohol (PVA), lanolin alcohol, and sorbitan monooleate.

124. The PYY(3-36) formulation of claim 120-122 further comprising a solubilizing agent and a chelating agent.

125. The PYY(3-36) formulation of claim 123 wherein the solubilizing agent is selected from the group consisting of hydroxypropyl- β -cyclodextran, sulfobutylether- β -cyclodextran and methyl- β -cyclodextrin.

126. A PYY composition comprised of water, sodium citrate, citric acid, methyl- β -cyclodextrin, EDTA, lactose, sorbitol, DDPC and PYY(3-36) (SEQ ID NO: 2), wherein the formulation has a pH of about 5.0 ± 0.3 .

324
324
324

127. The PYY composition of claim 126 further comprised of a preservative selected from the group consisting of chlorobutanol and benzalkonium chloride.

128. The composition of claim 127 wherein the preservative is chlorobutanol.

129. A PYY composition comprised of water, chlorobutanol, sodium citrate, citric acid, methyl- β -cyclodextrin, EDTA, lactose, sorbitol, DDPC and PYY(3-36) (SEQ ID NO: 2), wherein the formulation has a pH of about 5.0 ± 0.3 .

312
312

1. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad o controlar la acción de comer en un paciente, en donde la administración por vía mucosa de por lo menos 50 μg de dicho péptido en dicho medicamento aumenta la concentración de dicho péptido en el plasma del paciente en por lo menos 5 pmol/l.
2. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la administración del medicamento provoca saciedad.
3. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la administración del medicamento provoca la pérdida del hambre.
4. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la administración del medicamento provoca la pérdida del apetito.
5. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la administración del medicamento es por vía oral.
6. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la administración del medicamento es vía bucal.
7. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la administración del medicamento es intranasal.
8. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la administración del medicamento disminuye el consumo de alimentos.

2
376
375
377

9. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la administración del medicamento provoca pérdida de peso.
10. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la administración del medicamento trata la obesidad.
11. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la administración del medicamento previene el principio o progresión de la obesidad.
12. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la administración del medicamento trata la diabetes.
13. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 7, en donde alrededor de 50 μ L hasta alrededor de 200 μ L del medicamento es administrado intranasalmente.
14. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 13, en donde alrededor de 3 μ g – 10 μ g de péptido/kg de peso corporal es administrado.
15. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 13, en donde 50 μ g hasta 800 μ g del péptido es administrado.
16. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para tratar la obesidad en un mamífero, en donde seguido a una administración vía mucosa de dicho medicamento se alcanza una concentración máxima en el plasma de dicho péptido en un tiempo, T_{max} , menor que 30 minutos.
17. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para tratar la obesidad de acuerdo a la reivindicación 16, en donde T_{max} es alrededor de 20 minutos.

72
327
324

18. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 16, en donde la administración es por vía mucosa de dicho péptido y aumenta la concentración en el plasma de dicho péptido teniendo una vida media de eliminación de alrededor 55 minutos.
- 5 19. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en mamíferos, en donde resulta una C_{max} más grande que 300 pg/ml de una única administración vía mucosa de dicho medicamento.
- 10 20. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 19, en donde la C_{max} es más grande que 75 pmol/l.
21. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en mamíferos, en donde la exposición de una capa de células epiteliales de la mucosa a dicho medicamento disminuye la resistencia eléctrica a través de dicha capa en por lo menos 100 veces.
- 15 22. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 21, en donde dicha capa de células epiteliales de la mucosa es una monocapa de células bronquiales.
- 20 23. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en mamíferos, en donde la exposición de una capa de células epiteliales de la mucosa a dicho medicamento aumenta la penetración del péptido a través de dicha capa en por lo menos 30 veces con soluciones de buffer simples.
24. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 23, en donde dicha capa de células epiteliales de la mucosa es una monocapa de células bronquiales.
- 25 25. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en mamíferos, en donde la administración vía mucosa de dicho medicamento aumenta la concentración plasmática de dicho péptido sin provocar la presencia de efectos laterales adversos tales como náusea o mareo leve.

328
325

26. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en mamíferos, en donde el medicamento consta de un agente solubilizante, un agente quelante, uno o más polioles y dicho péptido PYY.

27. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 26, en donde el medicamento además comprende un agente tensoactivo.

28. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 26, en donde el agente solubilizante es una metil- β -ciclodextrina.

29. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 27, en donde el agente tensoactivo es L- α -fosfatidilcolina didecanoil (DDPC).

30. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente, en donde el medicamento comprende un agente solubilizante, un agente quelante, un poliol y un péptido PYY en donde el péptido consta de una secuencia de aminoácidos seleccionados desde el grupo consistente en SEQ ID NOs: 2, 3 y SEQ ID NOs: 90-105.

31. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 30, en donde el medicamento consta de por lo menos dos polioles.

32. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 31, en donde los polioles son seleccionados desde el grupo consistente en sacarosa, manitol, sorbitol, lactosa, L-arabinosa, D-eritrosa, D-ribosa, D-xilosa, D-manosa, trealosa, D-galactosa, lactulosa, celobiosa, gentibiosa, glicerina y polietilenglicol.

33. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 32, en donde los polioles son lactosa y sorbitol.

20
329
316

34. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 30, en donde el agente quelante es ácido etilendiamintetraacético (EDTA) o ácido etilenglicoltetraacético (EGTA).

5 35. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 34, en donde el agente quelante es EDTA.

10 36. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 30, en donde el agente solubilizante es seleccionado desde el grupo consistente de un ciclodextrano, hidroxipropil- β -ciclodextrano, sulfobutylether- β -ciclodextrano y metil- β -ciclodextrina.

37. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 36, en donde el agente solubilizante es una ciclodextrina.

15 38. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 30, en donde la composición además comprende un agente tensoactivo.

20 39. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 38, en donde el agente tensoactivo es seleccionado desde el grupo consistente en éter polioxietileno no iónico, sales semejantes a las biliares, glicolato de sodio (SGC), deoxicolato (DOC), derivados de ácido fusídico, taurodihidrofusidato de sodio (STDHF), L- α -fosfatidilcolina didecanoil (DDPC), polisorbato 80 and polisorbato 20, un polietilenglicol (PEG), alcohol cetílico, polivinilpirrolidona (PVP), un alcohol polivinílico (PVA), alcohol de lanolina, y monooleato de sorbitán.

25 40. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 38, en donde el agente tensoactivo es DDPC.

78
320
327

41. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 30, en donde la composición es una composición de PYY acuosa, que contiene agua.

42. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 41, en donde el pH de la composición acuosa de PYY es de alrededor 3 hasta alrededor 6.

43. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 41, en donde el pH de la composición acuosa de PYY es 5.0 ± 0.3 .

44. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente de acuerdo a la reivindicación 30, en donde el péptido PYY consta de PYY(3-36) (SEQ ID NO: 2).

45. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en un paciente, en donde el medicamento consta de un péptido PYY y uno o más del grupo compuesto por un poliol, un agente solubilizante, y un agente quelante, en donde el péptido PYY comprende una secuencia de aminoácidos seleccionadas del grupo consistente de SEQ ID NOs: 2, 3 y SEQ ID NOs: 90-105.

46. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 45, en donde la administración del medicamento provoca saciedad.

47. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 45, en donde la administración del medicamento provoca la pérdida del hambre.

48. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 45, en donde la administración del medicamento provoca la pérdida del apetito.

28
324
328
329

49. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 45, en donde la administración del medicamento es vía oral.
50. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 45, en donde la administración del medicamento es bucal.
51. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 45, en donde la administración del medicamento es intranasal.
52. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 45, en donde la administración del medicamento disminuye el consumo de alimentos.
53. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 45, en donde la administración del medicamento provoca pérdida de peso.
54. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 45, en donde la administración del medicamento trata la obesidad.
55. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 45, en donde la administración del medicamento previene el principio o progresión de la obesidad.
56. Uso del péptido PYY en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad de acuerdo a la reivindicación 45, en donde la administración del medicamento trata la diabetes.
57. Una formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 capaz de aumentar la concentración del péptido ligando del receptor Y2 en el plasma de un mamífero en al menos 5 pmoles por litro de plasma o más cuando se administra por vía

8
329

transmucosa una dosis que contiene por lo menos 50 µg del agonista del ligando del receptor Y2 a dicho mamífero

58. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a la reivindicación 57, en donde el péptido ligando del receptor Y2 es seleccionado del grupo
5 consistente en péptido YY (PYY), neuropéptido Y (NPY) y péptido pancreático (PP).

59. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a la reivindicación 57 y 58 que además comprenda un agente que aumente la entrega a través de la mucosa seleccionado desde el grupo consistente en:

- a. un agente solubilizante;
- 10 b. un agente modificador de carga;
- c. un agente de control de pH;
- d. un agente inhibidor de la degradación enzimática;
- e. un agente mucolítico o un agente clarificador de moco;
- f. un agente ciliostático;
- 15 g. un agente que aumente la penetración a través de la membrana elegido desde (i) un surfactante, (ii) una sal biliar, (iii) un aditivo fosfolipídico, micelas mixtas, liposoma, o un transportador, (iv) un alcohol, (v) una enamina, (vi) un compuesto donante de NO, (vii) una molécula de cadena larga anfipática (viii) un agente que aumente levemente la penetración
- 20 hidrofóbica; (ix) un derivado de ácido salicílico o sodio; (x) un éster glicerol de ácido acetoacético (xi) un derivado de ciclodextrina o beta-ciclodextrina, (xii) un ácido graso de cadena media, (xiii) un agente quelante, (xiv) un aminoácido o sal del mismo, (xv) un ácido N-acetilamino o la sal del mismo, (xvi) una enzima que degrade un
- 25 componente de membrana seleccionado, (xvii) un inhibidor de la síntesis de ácido graso, o (xviii) un inhibidor de la síntesis de colesterol; o (xix) cualquier combinación de los facilitadores de penetración de membrana citados en (i)-(xix);
- h. un agente modulador de la fisiología de unión epitelial;
- 30 i. un agente vasodilatador;

28
333
330

- j. un agente que aumente el transporte selectivo; y
- k. un vehículo, transportador o soporte que estabilice la entrega o especies formadoras de complejos.

5 60. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a la reivindicación 57, en donde la formulación es una formulación intranasal.

61. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a las reivindicaciones 57-60, en donde la formulación además comprende por lo menos dos polioles.

10 62. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a la reivindicación 61 en donde los polioles son lactosa y sorbitol.

63. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a las reivindicaciones 57-60 además comprende un agente quelante.

15 64. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a la reivindicación 63 en donde el agente quelante es ácido etilendiamino tetracético (EDTA).

65. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a las reivindicaciones 57-64 además comprende un agente solubilizante.

66. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a la reivindicación 65 en donde el agente solubilizante es ciclodextrina.

20 67. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a las reivindicaciones 57-66 además comprende un surfactante.

68. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a la reivindicación 67 en donde el surfactante es L- α -fosfatidilcolina didecanoil (DDPC).

25 69. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a la reivindicación 57 en donde el péptido ligando del receptor Y2 es PYY3-36.

10
33

70. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a la reivindicación 68 en donde la formulación además comprende agua.

71. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a la reivindicación 69 en donde la formulación tiene un pH de alrededor 3 hasta alrededor 6.

5 72. La formulación transmucosa de péptido ligando del receptor Y2 de acuerdo a la reivindicación 70 en donde el pH es 5.0 ± 0.3 .

73. Una composición de péptido YY (PYY) que comprende un agente solubilizante, un agente quelante, un poliol, y un péptido PYY en donde el péptido PYY comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada desde el grupo consistente en SEQ ID NOs: 2, 3 y SEQ ID NOs: 90-105.

74. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 73 en donde la composición PYY comprende por lo menos dos polioles.

15 75. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 73 en donde los polioles son seleccionados desde el grupo consistente en sacarosa, manitol, sorbitol, lactosa, L-arabinosa, D-eritrosa, D-ribosa, D-xilosa, D-manosa, trealosa, D-galactosa, lactulosa, celobiosa, gentibiosa, glicerina y polietilenglicol.

76. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 74 en donde los polioles son lactosa y sorbitol.

20 77. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 73 en donde el agente quelante es ácido etilendiamin tetraacético (EDTA) o ácido etilenglicol tetraacético (EGTA)

78. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 77 en donde el agente quelante es EDTA.

25 79. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 72 en donde el agente solubilizante es seleccionado desde el grupo consistente en ciclodextrano, hidroxipropil- β -ciclodextrano, sulfobutiléter- β -ciclodextrano y metil- β -ciclodextrina.

30
335
33

80. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 78 en donde el agente solubilizante es una ciclodextrina.

81. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 72 en donde la composición además comprende un agente tensoactivo.

5 82. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 80 en donde el agente tensoactivo es seleccionado desde el grupo consistente en éter polioxietileno no iónico, sales semejantes a las biliares, glicolato de sodio (SGC), deoxicolato (DOC), derivados de ácido fusídico, taurodihidrofusidato de sodio (STDHF), L- α -fosfatidilcolina didecanoil (DDPC), polisorbato 80 and polisorbato 20, un polietilenglicol (PEG), alcohol
10 cetílico, polivinilpirrolidona (PVP), un alcohol polivinílico (PVA), alcohol de lanolina, y monooleato de sorbitán.

83. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 81 en donde el agente tensoactivo es DDPC.

15 84. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 72 en donde la composición es una composición acuosa de PYY, comprende además agua.

85. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 83 en donde el pH de la composición acuosa PYY es desde alrededor 3 hasta alrededor 6.

86. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 85 en donde el pH de la composición acuosa PYY es 5.0 ± 0.3 .

20 87. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 72 en donde el péptido PYY consta de PYY(3-36) (SEQ ID NO: 2).

88. Una composición PYY que comprende metil- β -ciclodextrina, EDTA, lactosa, sorbitol, DDPC y un péptido PYY en donde el péptido consta de una secuencia de aminoácidos seleccionada desde el grupo consistente en SEQ ID NOs: 2, 3 y SEQ ID
25 NOs: 90-105.

89. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 88 en donde el péptido PYY consta de PYY(3-36) (SEQ ID NO: 2).

12
336
335

90. Una formulación acuosa de PYY(3-36) capaz de aumentar la concentración de PYY(3-36) en el plasma de un paciente en por lo menos 5 pmol por litro de plasma cuando una dosis que contiene por lo menos 50 µg de PYY(3-36) es administrada transmucosalmente a dicho mamífero.
- 5 91. La formulación PYY(3-36) de acuerdo a la reivindicación 90, en donde alrededor de 50 hasta alrededor 200 µL de la formulación es administrada intranasalmente a dicho paciente.
- 10 92. Una formulación acuosa de PYY(3-36) comprendiendo PYY(3-36) y un agente solubilizante en donde la formulación está sustancialmente libre de un estabilizador que es un polipéptido o una proteína.
93. La formulación de PYY(3-36) de acuerdo a la reivindicación 91, además comprende un agente quelante, uno o más polioles, y posee un pH 3.0 hasta alrededor un pH 6.5.
- 15 94. La formulación de PYY(3-36) de acuerdo a la reivindicación 92, además comprende un agente tensoactivo.
95. La formulación de PYY(3-36) de acuerdo a la reivindicación 93, en donde la formulación posee un pH de alrededor 5.0.
96. La formulación de PYY(3-36) de acuerdo a la reivindicación 93, en donde la formulación está libre de endotoxina.
- 20 97. La formulación de PYY(3-36) de acuerdo a la reivindicación 93, en donde la formulación consta de por lo menos dos polioles.
98. La formulación de PYY(3-36) de acuerdo a la reivindicación 96, en donde los polioles son seleccionados desde el grupo consistente en sacarosa, manitol, sorbitol, lactosa, L-arabinosa, D-eritrosa, D-ribosa, D-xilosa, D-manosa, trealosa, D-galactosa, 25 lactulosa, celobiosa, gentibiosa, glicerina y polietilenglicol.
99. La formulación de PYY(3-36) de acuerdo a la reivindicación 97, en donde los polioles son lactosa y sorbitol.

100. La formulación de PYY(3-36) de acuerdo a la reivindicación 92, en donde el agente quelante es ácido etilendiamintetraacético (EDTA) o ácido etilenglicol tetraacético (EGTA).
- 5 101. La formulación de PYY(3-36) de acuerdo a la reivindicación 100, en donde el agente quelante es EDTA.
102. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 92 en donde el agente solubilizante es seleccionado desde el grupo consistente en ciclodextrano, hidroxipropil- β -ciclodextrano, sulfobutiléter- β -ciclodextrano y metil- β -ciclodextrina.
- 10 103. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 101 en donde el agente solubilizante es ciclodextrina.
104. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 92 en donde el agente tensoactivo es seleccionado desde el grupo consistente en éter polioxietileno no iónico, sales semejantes a las biliares, glicolato de sodio (SGC), deoxicolato (DOC), derivados de ácido fusídico, taurodihidrofusidato de sodio (STDHF), L- α -fosfatidilcolina didecanoil (DDPC), polisorbato 80 and polisorbato 20, un polietilenglicol (PEG), alcohol cetílico, polivinilpirrolidona (PVP), un alcohol polivinílico (PVA), alcohol de lanolina, y monooleato de sorbitán.
- 15 105. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 103 en donde el agente tensoactivo es DDPC.
- 20 106. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 92 en donde la formulación además consta de un preservante seleccionado del grupo consistente en clorobutanol y cloruro de benzalconio.
107. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 105 en donde el preservante es clorobutanol.
- 25 108. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 103 o 107 en donde alrededor de 50 hasta alrededor 200 μ L de la formulación es administrada intranasalmente.

335

109. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 92, en donde seguido a una administración vía mucosa de dicha formulación se alcanza una concentración máxima en el plasma de dicho péptido en un tiempo, $T_{\max}$, menor que 30 minutos.

5 110. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 109, en donde $T_{\max}$ es de alrededor 20 minutos.

111. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 109, en donde la administración es por vía mucosa de dicha formulación y aumenta la concentración en el plasma de dicho péptido teniendo una vida media de eliminación de alrededor 55 minutos.

10 112. Uso del péptido PYY(3-36) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad en mamíferos, en donde resulta una $C_{\max}$ más grande que 300 pg/ml de una única administración por vía mucosa de dicho medicamento.

113. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 112, en donde la $C_{\max}$ es más grande que 75 pmol/l.

15 114. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 112, en donde la exposición de una capa epitelial de la mucosa a dicha formulación disminuye la resistencia eléctrica a través de dicha capa por lo menos 100 veces.

115. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 114, en donde dicha capa de células epiteliales de la mucosa es una monocapa de células bronquiales.

20 116. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 112, en donde la exposición de una capa de células epiteliales de la mucosa a dicha formulación aumenta la penetración del péptido a través de dicha capa por lo menos 30 veces sobre soluciones buffer simples.

25 117. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 116, en donde la penetración del péptido a través de dicha capa es por lo menos 100 veces sobre soluciones buffer simples.

336

118. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 117, en donde dicha capa de células epiteliales de la mucosa es una monocapa de células bronquiales.

119. La formulación PYY (3-36) de acuerdo a la reivindicación 112, en donde la estabilidad del péptido en la formulación es por lo menos 96% durante un mes ya sea a 5 °C o 25 °C.

120. Una composición peptídica YY (PYY) que consta de un péptido, y un estabilizador distinto a un polipéptido o proteína, en donde el péptido consta de una secuencia de aminoácidos seleccionada desde el grupo consistente en SEQ ID NOs: 2, 3 y SEQ ID NOs: 90-105.

10 121. Una formulación PYY(3-36) que comprende agua, un péptido ligando del receptor Y2, uno o más polioles y un agente superficial activo en donde la formulación posee un pH de alrededor 3,0 hasta alrededor 6,5, y la formulación está sustancialmente libre de un estabilizador que es un polipéptido o proteína.

15 122. La formulación acuosa de acuerdo a la reivindicación 120 en donde el poliol es seleccionado desde el grupo consistente en lactosa, sorbitol, trealosa, sacarosa, manosa y maltosa y derivados u homólogos de ellos mismos.

20 123. La formulación acuosa PYY(3-36) de acuerdo a las reivindicaciones 120-121 en donde el agente tensoactivo es seleccionado desde el grupo consistente en éter polioxietileno no iónico, sales semejantes a las biliares, glicolato de sodio (SGC), deoxicolato (DOC), derivados de ácido fusídico, taurodihidrofusidato de sodio (STDHF), L- α -fosfatidilcolina didecanoil (DDPC), polisorbato 80 and polisorbato 20, un polietilenglicol (PEG), alcohol cetílico, polivinilpirrolidona (PVP), un alcohol polivinílico (PVA), alcohol de lanolina, y monooleato de sorbitán.

25 124. La formulación PYY(3-36) de acuerdo a las reivindicaciones 120-122, además comprende un agente solubilizante y un agente quelante

125. La formulación PYY(3-36) de acuerdo a la reivindicación 123 en donde el agente solubilizante es seleccionado desde el grupo consistente en hidroxipropil- β -ciclodextrano, sulfobutiléter- β -ciclodextrano y metil- β -ciclodextrina.

35
348
337

126. Una composición PYY que comprende agua, citrato de sodio, ácido cítrico, metil- β -ciclodextrina, EDTA, lactosa, sorbitol, DDPC y PYY(3-36) (SEQ ID NO: 2), en donde la formulación tiene un pH de alrededor 5.0 ± 0.3 .

5 127. La composición PYY de acuerdo a la reivindicación 126, además consta de un preservante seleccionado desde el grupo consistente en clorobutanol y cloruro de benzalconio.

128. La composición de acuerdo a la reivindicación 127 en donde el preservante es clorobutanol.

10 129. Una composición PYY que comprende agua, clorobutanol, citrato de sodio, ácido cítrico, metil- β -ciclodextrina, EDTA, lactosa, sorbitol, DDPC y PYY(3-36) (SEQ ID NO: 2), en donde la formulación posee un pH de alrededor 5.0 ± 0.3 .