República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020014596-3 A2

(22) Data do Depósito: 23/01/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 08/12/2020

(54) Título: FORMULAÇÕES, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS FARMACÊUTICOS DE PEPTÍDEO YY

(51) Int. Cl.: A61K 38/03; A61K 38/22; A61K 9/00.

(30) Prioridade Unionista: 09/05/2018 US 62/669,191; 23/01/2018 US 62/620,580.

(71) Depositante(es): GILA THERAPEUTICS, INC..

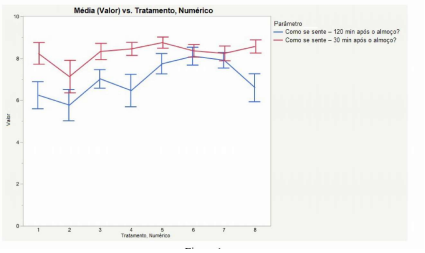
(72) Inventor(es): ANDRES ACOSTA; THOMAS VASICEK; BETH ANNE-SZKUDLAREK BROWN.

(86) Pedido PCT: PCT US2019014720 de 23/01/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/147650 de 01/08/2019

(85) Data da Fase Nacional: 17/07/2020

(57) Resumo: Trata-se de composições farmacêuticas que compreendem PYY (por exemplo, PYY(3-36) e análogos e variantes do mesmo), peptídeos de saciedade, hormônios de saciedade, hormônios metabólicos, e métodos para tratamento de doenças metabólicas com essas composições. Os aspectos incluem métodos para aumentar uma sensação de plenitude em pacientes tratados com composições farmacêuticas que compreendem PYY, PYY(3-36), peptídeos de saciedade, hormônios de saciedade, hormônios metabólicos, e análogos, antagonistas receptores e variantes do mesmos.



“FORMULAÇÕES, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS FARMACÊUTICOS DE PEPTÍDEO YY”

[001]Todas as referências citadas no presente documento, incluindo, sem limitação, patentes e pedidos de patente, se encontram incorporadas em suas totalidades a título de referência.

REFERÊNCIA REMISSIVA AOS PEDIDOS DE DEPÓSITO CORRELATOS

[002]Este pedido reivindica prioridade e benefício ao Pedido Provisório nº U.S. 62/620.580 depositado em 23 de janeiro de 2018 e ao Pedido Provisório nº U.S. 62/669.191 depositado em 9 de maio de 2018, cujas descrições se encontram incorporadas ao presente documento em suas totalidades a título de referência.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

[003]O presente pedido contém uma Listagem de Sequências que foi eletronicamente submetida em formato ASCII e se encontra incorporada ao presente documento em sua totalidade a título de referência. A dita cópia ASCII, criada em 27 de fevereiro de 2019, é nomeada como 1976-0011WO01_SL.txt e tem 2.178 bytes de extensão.

FUNDAMENTOS

[004]A prevalência de obesidade continua a aumentar ao redor do mundo [1]. Nos Estados Unidos, 69% dos adultos estão acima do peso ou obesos [2]. No entanto, ainda há uma carência de tratamentos não invasivos eficazes a longo prazo para obesidade. A abordagem atual de “um tratamento serve para tudo” à obesidade é associada à eficácia altamente variável e a resultados [3].

[005]PYY(3-36) é um agonista de receptor Y (por exemplo, receptor Y2) liberado a partir de células intestinais em resposta à alimentação. O peptídeo YY (PYY) (3-36) é um hormônio intestinal de saciação liberado pós-prandialmente, principalmente pelos intestinos. A secreção de PYY(3-36) é relacionada ao consumo calórico, e induz a saciação atuando-se em receptores Y2 no núcleo arqueado do

hipotálamo. Recentemente, constatou-se que PYY(3-36) de murinos e seres humanos está presente na saliva, e sua concentração na saliva está correlacionada a sua concentração no plasma. PYY(3-36) e receptores Y2 são expressos nas células gustativas na papila circunvalada da língua [4]. Em camundongos, uma terapia de reposição aguda com PYY(3-36) salivar induz uma saciação superior mostrada por estudos de comportamentos alimentares, e por ativação de c-Fos no núcleo arqueado do hipotálamo. Um aumento agudo de PYY(3-36) salivar resultou em uma redução na ingestão de alimentos de uma hora de modo dependente de dose. A superexpressão crônica de PYY(3-36) salivar usando um gene mediado por vetor viral entregue (rAAV-PYY vs controle de rAAV-GFP) em glândulas salivares submandibulares produziu um aumento crônico dobrado de PYY(3-36) na saliva por 22 semanas [4]. Os resultados desse tratamento apresentaram uma redução na ingestão semanal de alimentos, e uma perda de peso corporal de 23% 8 semanas após a entrega de vetor comparada a um controle. PYY(3-36) induz a saciação através da saliva e receptores de células gustativas [5,6].

[006]Incretinas, como o peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1), acentuam o controle glicêmico, impedem o esvaziamento gástrico, e aumentam a saciação em pacientes saudáveis e em pacientes diabéticos [7-9]. GLP-1 e agonistas de GLP-1 reduzem os níveis de glicose em jejum e pós-prandial através da secreção de insulina aumentada proveniente do pâncreas, e gliconeogênese reduzida no fígado.

[007]Exenatida (Exendina-4) é um peptídeo de aminoácido 39 produzido na glândula salivar do monstro-de-Gila. Sua sequência de aminoácido compartilha 53% de identidade com GLP-1, mas sua meia-vida é prolongada devido a sua resistência a uma decomposição rápida por dipeptidil peptidase 4 (DPP-IV), o mecanismo normal para inativação de GLP-1. Exenatida, em formulações diárias ou semanais, foi aplicada pelo FDA para tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, onde o tratamento com metformina ou sulfonilureais controla inadequadamente a condição

do paciente. Agonistas de receptor de GLP-1 também retardam o esvaziamento gástrico e reduzem a ingestão de alimentos em 19% [10-12]. Os efeitos da exenatida em esvaziamento gástrico são temporalmente associados à glicemina pós-prandial reduzida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 [13].

[008]Previamente, PYY e análogos de PYY foram administrados a pacientes de modo a resultar em um aumento substancial em níveis de PYY no plasma do indivíduo. PYY e análogos de PYY também foram usados para induzir a saciação em um indivíduo sem alterar substancialmente a concentração de PYY no plasma do indivíduo. Vide, por exemplo, a Patente nº U.S. 9.492.505. Doses superiores de PYY podem resultar em efeitos colaterais indesejáveis como náuseas. No entanto, formulações farmacêuticas de PYY adequadas de baixa dosagem para induzir uma sensação de plenitude em um indivíduo não foram descritas.

SUMÁRIO

[009]Apresentou-se que a entrega oral local de PYY(3-36) reduz a ingestão de alimentos e aumenta a saciedade. No entanto, é desejável aperfeiçoar a atividade de PYY(3-36), análogos de PYY, e peptídeos de saciedade proporcionando-se uma formulação de baixa dosagem adequada para induzir uma sensação duradoura de plenitude em um indivíduo. Além disso, essas formulações podem ser usadas para tratamento de distúrbios metabólicos.

[010]Os aspectos descritos no presente documento proporcionam composições farmacêuticas que compreendem PYY ou análogos de PYY (por exemplo, PYY(3-36)), variantes, e peptídeos de saciedade (por exemplo, GLP-1, oxintomodulina e colecistocinina) em que a dose de PYY ou análogos de PYY, variantes, e peptídeos de saciedade na composição farmacêutica é pelo menos cerca de 2,5 ng. Em outro aspecto, PYY é PYY(3-36). Em ainda outro aspecto, a dose de PYY na composição farmacêutica é de cerca de 2,5 ng a cerca de 2,5 mg. Em outro aspecto, a dose de PYY na formulação farmacêutica é de cerca de 2,5 µg a cerca de

250 µg. O termo “dose” se refere a uma proporção na faixa de 90 a 110% da proporção desejada de um ingrediente farmacêutico ativo sob a forma de dosagem ou a proporção reivindicada em um rótulo para um produto de fármaco aprovado pela Administração Federal de Medicamentos (FDA).

[011]Em outro aspecto, a dose per volume de PYY(3-36) pode variar, por exemplo, de cerca de 2,5 ng a cerca de 250 µg em um volume de cerca de 25 µl a cerca de 100 µl ou até cerca de 5 mls. Em outro aspecto, a dose/volume é cerca de 2,5 µg/ml. Em outro aspecto, a dose/volume é cerca de 500 µg/500 µL. Em outro aspecto, a dose/volume é cerca de 250 µg/ml.

[012]Nesses aspectos, as composições farmacêuticas podem compreender, ainda, excipientes farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, propileno glicol, sorbato de potássio, l-arginina, edetato dissódico, fosfato monossódico, e polissorbato 20). Opcionalmente, as formulações farmacêuticas compreendem, ainda, água ou qualquer outro diluente adequado ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Em um aspecto, a composição farmacêutica compreende excipientes que estabilizam, ainda, PYY(3-36) em uma dose baixa por volume (por exemplo, menor que 2,5 ng/ml). Em outros aspectos, os excipientes aumentam o tempo de permanência das composições farmacêuticas na língua, por exemplo, promovendo aglutinação de PYY(3-36) a seu receptor (por exemplo, receptor Y2). Em ainda outro aspecto, excipientes podem ser usados para aumentar o tempo de retenção de PYY(3-36) na saliva, ao ponto em que tal aumento seja desejável.

[013]Em outro aspecto, o pH das composições farmacêuticas é mantido em um pH que promove a atividade e a estabilidade de PYY(3-36). Em um aspecto, o pH da composição farmacêutica está entre cerca de pH 5 a cerca de 8. Em outro aspecto, o pH da composição farmacêutica está entre cerca de pH 6 a cerca de 7. Em ainda outro aspecto, o pH é cerca de 5.

[014]Em um aspecto, as formulações farmacêuticas descritas podem ser

usadas para tratar distúrbios metabólicos (por exemplo, obesidade, níveis elevados de açúcar no sangue, diabetes, esteatose hepática, PCOS, e esclerose múltipla) administrando-se PYY e formulações análogas de PYY a um indivíduo, e reduzindo-se sintomas associados aos distúrbios metabólicos comparados a um indivíduo que não recebeu PYY ou formulações análogas de PYY.

[015]Ainda outro aspecto proporciona métodos par aumentar uma sensação de plenitude em um indivíduo administrando-se um PYY ou uma formulação análoga de PYY ao indivíduo, por exemplo, antes de uma refeição. Nesse aspecto, a sensação de plenitude pode durar pelo menos cerca de 30, 60, 90 ou 120 minutos, ou mais, após PYY ou uma formulação análoga de PYY ser administrada ao indivíduo e após o indivíduo ter ingerido uma refeição. Em outro aspecto, a composição farmacêutica é administrada ao indivíduo, e o indivíduo subsequentemente consome uma refeição.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[016]A Figura 1 mostra os resultados de um estudo exemplificador onde PYY(3-36) foi administrando intraoralmente a indivíduos na dose indicada (Dose de GT-001 no eixo geométrico x), e uma sensação de plenitude (valor médio no eixo geométrico y) foi avaliada 30 minutos e 120 minutos após os indivíduos almoçarem;

[017]A Figura 2 mostra os resultados de um estudo exemplificador onde a sensação de plenitude (Plenitude de EVA (mm)) foi representada graficamente em relação ao tempo pós-tratamento com PYY(3-36) (30 min, 60 min, 90 min, e 120 min) com uma formulação de PYY(3-36), e após os indivíduos terem almoçado em quatro doses (placebo, 25 ng, 25 µg, e 250 µg); e

[018]A Figura 3 mostra a concentração normalizada em pg/ml de PYY no plasma de indivíduos que recebem placebo, 0,25 mg/ml de PYY(3-36), e 2,5 mg/ml de formulações de PYY(3-36) (cada uma após o almoço) medida em uma faixa de tempo de até 4 horas após a administração.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[019]Antes de descrever um aspecto exemplificador descrito no presente documento, deve-se compreender que a invenção não se limita aos detalhes de construção ou etapas de processo apresentadas na descrição a seguir. Os aspectos descritos no presente documento são capazes de serem praticados ou realizados de várias formas.

[020]A saciação ocorre durante uma refeição. É esse ponto no qual um indivíduo sente que ele comeu o suficiente, e não deseja mais nenhuma comida. A saciedade, por outro lado, descreve a experiência de um indivíduo após uma refeição — quanto tempo antes o indivíduo começará a sentir fome novamente. Uma "sensação de plenitude" se refere a um indicador de saciedade conforme reportado por um indivíduo após comer um alimento ou uma refeição. O grau e a duração de uma sensação de plenitude (saciação e saciedade) são preditores de se uma pessoa continuará a comer ou voltará a comer e, portanto, aumentam o consumo calórico com o passar do tempo. Logo, o aumento do grau e da duração de uma sensação de plenitude reduz o consumo calórico geral e uma redução no peso e na obesidade.

[021]Uma Escala Visual Analógica (EVA) é um instrumento, ferramenta ou metodologia usada para medir uma característica que pode variar em valor ou em grau, e, de outro modo, não é facilmente submetida à medição direta. Por exemplo, uma EVA é geralmente usada para determinar o grau de dores sofridas por um paciente (por exemplo, uma escala de 1 a 10). De modo similar, uma EVA pode ser usada confiavelmente para medir o grau de plenitude após a ingestão de alimentos ou de uma refeição. Vide, por exemplo, Blundell et al., "Appetite Control: Methodological Aspects of The Valuation of Foods," Obes Rev. Março de 2010; 11(3): 251 a 270; Flint et al., "Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies," International Journal of Obesity (2000) 24, 38 a 48 (2000).

[022]Distúrbios, doenças metabólicas ou síndrome metabólica se referem a

doenças ou afecções que aumentam o risco por doenças ou distúrbios associados, relacionados, ou causados por metabolismo anormal (por exemplo, diabetes, doença cardíaca, derrame, obesidade, níveis elevados de açúcar no sangue, esteatose hepática, PCOS (síndrome do ovário policístico), e esclerose múltipla). A falta de procedimentos não invasivos e eficazes em longo prazo para distúrbios metabólicos estimulou a busca por moléculas pequenas capazes de tratar essas afecções com efeitos colaterais mínimos. Embora diversas terapias de moléculas pequenas estejam atualmente no mercado, sua eficácia é relativamente baixa, e perfis de segurança são inferiores ao ideal. Por outro lado, hormônios humanos naturais responsáveis pela fome, saciedade e metabolismo energético em fisiologia normal, e seus análogos, conforme descrito no presente documento, podem ser usados para tratar essas doenças.

[023]Os agonistas de receptor GLP-1, e PYY(3-36) e análogos vem sendo usados com sucesso limitado em tratar distúrbios metabólicos. Resultados terapêuticos com agonistas de receptor GLP-1 para diabetes mellitus (DM) e obesidade são altamente variáveis, e resultam em efeitos colaterais significantes. Embora PYY(3-36) seja um forte indutor de saciedade, PYY e análogos sistemicamente administrados tendem a ser associados a efeitos colaterais graves, tal como náuseas e vômitos.

[024]Os aspectos descritos no presente documento proporcionam composições que compreendem PYY e análogos de PYY, como PYY(3-36). Em determinados aspectos, essas composições podem ser usadas para tratar doenças metabólicas (por exemplo, obesidade, diabetes, níveis elevados de açúcar no sangue, etc.). Essas composições podem ser usadas para reduzir, melhorar ou tratar afecções em pacientes de modo mais eficaz do que soluções aquosas simples ou composições secas simples.

[025]Em um aspecto, o termo “PYY(3-36)” ou “PYY-3-36 nativo” se refere a

aminoácidos 3-36 das moléculas de PYY humano, tendo a sequência de aminoácido a seguir (de terminação amino à carbóxi):

[026]{NH2}-ILE-LYS-PRO-GLU-ALA-PRO-GLY-GLU-ASP-ALA-SER-PRO-GLU-GLU-LEU-ASN-ARG-TYR-TYR-ALA-SER-LEU-ARG-HIS-TYR-LEU-ASN-LEU-VAL-THR-ARG-GLN-ARG-TYR-{COOH} (SEQ ID NO: 1).

[027]PYY(3-36) nativo é pós-translacionalmente processado a partir de um peptídeo precursor codificado pela sequência de ácido nucleico de mRNA a seguir (posições 632 a 733 (em negrito abaixo)) codificam o peptídeo maduro):

1 gcccctggag gaactgaacc cactatcggt catggggccg agactaaatg tggcgggttg

61 tctttaatct gctgccaaga ggaaactcat tcaggcaagt tcagcccttt atgaggaatt

121 cccctgtggt cacattccaa ttcctggacc tgctgccacc ctcagaactg catgctcctt

181 cttcagactt tctaagaatg actcaggtca ttggtggagt gaagtcaaga tttccaactc

241 agtcacctga agagatggag ataccattca tggagctgga ggtccctgga gatttgggaa

301 ttcagataac aagctaagat aaggagtttg cctacctctg tcctagagcg aagcctgagc

361 cttgggcgcg cagcacacca caagtatctg ttactgtgtt ttgcagaagc ttcaggcggg

421 gatataagcc ccacaaggaa agcgctgagc agaggaggcc tcagcttgac ctgcggcagt

481 gcagcccttg ggacttccct cgccttccac ctcctgctcg tctgcttcac aagctatcgc

541 tatggtgttc gtgcgcaggc cgtggcccgc cttgaccaca gtgcttctgg ccctgctcgt

601 ctgcctaggg gcgctggtcg acgcctaccc catcaaaccc gaggctcccg gcgaagacgc

661 ctcgccggag gagctgaacc gctactacgc ctccctgcgc cactacctca acctggtcac

721 ccggcagcgg tatgggaaaa gagacggccc ggacacgctt ctttccaaaa cgttcttccc

781 cgacggcgag gaccgccccg tcaggtcgcg gtcggagggc ccagacctgt ggtgaggacc

841 cctgaggcct cctgggagat ctgccaacca cgcccacgtc atttgcatac gcactcccga

901 ccccagaaac ccggattctg cctcccgacg gcggcgtctg ggcagggttc gggtgcggcc

961 ctccgcccgc gtctcggtgc ccccgccccc tgggctggag ggctgtgtgt ggtccttccc

1021 tggtcccaaa ataaagagca aattccacag aaacggaaaa aaaaaaaaa (SEQ ID NO: 2)

[028]Em outro aspecto, o termo “PYY(3-36)” compreende, ainda, análogos ou variantes de PYY(3-36) nativo que retém pelo menos cerca de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ou 100% da atividade biológica de PYY(3-36) nativo. Nesse aspecto, o termo “variantes” se refere a modificações ou substituições de um ou mais aminoácidos de PYY(3-36) nativo. A substituição de aminoácido se refere à reposição de um aminoácido por outro aminoácido. Em um aspecto, um aminoácido pode ser substituído por um aminoácido com um grupo lateral similar (por exemplo, ácido, básico, neutro). O termo “atividade biológica” se refere à ativação de receptores Y por uma ou mais moléculas pequenas descritas no presente documento, produzindo um efeito, seja local ou sistemicamente, em ingestão de alimentos, função gastrointestinal ou atividade do sistema nervoso central.

[029]Análogos ou variantes de PYY(3-36) incluem, por exemplo, os análogos ou variantes de PYY. Vide, por exemplo, Michel et al., *Dipeptidyl peptidase IV inhibitors in diabetes; more than inhibition of glucagon-like peptide-1 metabolism*? Naunyn-Schmiedeberg’s Arch Pharmacol (2008) 377:205 a 207; Niida et al., *Antiobesity and emetic effects of a short-length peptide YY analog and its PEGylated and alkylated derivatives*, Bioorganic & Medicinal Chemistry (2017) (S0968-0896 (Epub ahead of print). Em um aspecto, esses análogos e variantes podem ser usados nas composições farmacêuticas descritas no presente documento.

[030]Os aspectos descritos no presente documento proporcionam composições farmacêuticas que compreendem PYY, em que a dose de PYY fornecida a um indivíduo é pelo menos cerca de 2,5 ng quando o PYY for administrado ao indivíduo. Em outro aspecto, PYY é PYY(3-36). Em ainda outro aspecto, a dose de PYY, PYY(3-36), ou outros análogos de PYY é cerca de 25 ng, 250 ng, 2,5 µg, 25 µg, 250 µg, ou 2,5 mg. Em aspectos adicionais, a dose de PYY, PYY(3-36), ou outros análogos de PYY pode variar de cerca de 25 ng a cerca de 2,5 mg, de cerca de 250 ng a cerca de 250 µg, ou de cerca de 2,5 µg a cerca de 25 µg.

[031]Aspectos adicionais proporcionam uma composição farmacêutica, que compreende um peptídeo de saciedade em uma dose de cerca de 2,5 ng a cerca de 2,5 mg, e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em outro aspecto, a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 23, em que o peptídeo de saciedade é selecionado a partir do grupo que consiste em GLP-1, oxintomodulina, e colecistocinina.

[032]Em outro aspecto, a dose pro volume de PYY(3-36) pode variar, por exemplo, de cerca de 2,5 ng a cerca de 250 µg em um volume de cerca de 25 µl a cerca de 5 mls de solvente (por exemplo, água, tampão, etc.). Em outro aspecto, a dose/volume é cerca de 2,5 µg/ml. Em outro aspecto, a dose/volume é cerca de 500 µg/500µl. Pode-se selecionar o volume de uma formulação farmacêutica selecionada para entregar uma dose de PYY(3-36), por exemplo, para otimizar o tempo de permanência de PYY(3-36) na cavidade oral e, de modo mais específico, a língua a fim de aumentar a interação entre PYY(3-36) e seu receptor na língua (por exemplo, receptor Y2).

[033]Aspectos adicionais compreendem essas composições farmacêuticas que compreendem codificação de nucleotídeos ou peptídeos tendo uma identidade substancial a PYY, PYY(3-36), ou outros análogos de PYY além de um ou mais dos seguintes, ou com um ou mais dos seguintes ao invés de PYY, PYY(3-36), ou outros análogos de PYY: GLP-1, oxintomodulina, e inibidor de colecistocinina acetil-CoA carboxilase-(ACC), um inibidor de diacilglicerol O-aciltransferase 1 (DGAT-1), inibidores de monoacilglicerol O-aciltransferase, um inibidor de fosfodiesterase (PDE)-10, um ativador de AMPK, uma sulfonilureia, uma meglitinida, um inibidor de α-amilase, um inibidor de α-glucosídeo hidrolase, um inibidor de α-glicosidase, um agonista de PPARγ, um agonista de PPAR α/γ, uma biguanida, um modulador de peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1), agonistas de receptor GLP-1, liraglutida, albiglutida, exenatida, albiglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, um inibidor de proteína

tirosina fosfatase-1B (PTP-1B), ativador de SIRT-1, um inibidor de dipeptidil peptidease IV (DPP-IV), uma secreatagogo de insulina, um inibidor de oxidação de ácido graxo, um antagonista de A2, um inibidor de c-jun amino-terminal quinase (JNK), ativadores de glicoquinase (GKa), insulina, um mimético de insulina, um inibidor de glicogênio fosforilase, um agonista de receptor VPAC2, inibidores de SGLT2, um modulador de receptor de glucagon, moduladores de GPR119, derivados ou análogos de FGF21, moduladores de receptor de TGR5, moduladores de receptor de GPBAR1, agonistas de GPR40, moduladores de GPR120, ativadores de receptor de ácido nicotínico de alta afinidade (HM74A), inibidores de SGLT1, inibidores ou moduladores de enzimas carnitina palmitoil transferase, inibidores de frutose 1,6-difosfatase, inibidores de aldose reductase, inibidores de receptor de mineralocorticoide, inibidores de TORC2, inibidores de CCR2 e/ou CCR5, inibidores de isoformas de PKC (por exemplo, PKCα, PKCβ, PKCγ), inibidores de ácido graxo sintetase, inibidores de serina palmitoil transferase, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína de ligação de retinol 4, receptor de glicocorticoide, receptores de somatostaína, inibidores ou moduladores de PDHK2 ou PDHK4, inibidores de MAP4K4, moduladores de família IL1 incluindo IL1beta, inibidores de HMG-CoA reductase, inibidores de esqualeno sintetase, fibratos, sequestrantes de ácido biliar, inibidores de ACAT, inibidores de MTP, inibidores de lipooxigenase, inibidores de absorção de colesterol, moduladores de PCSK9, inibidores de proteína de transferência de colesteril éster e moduladores de RXRα, agonistas de receptor de GIP, enterostatina e análogos de enterostatina, amilina e agonistas de receptor de amilina, moduladores (por exemplo, inibidores) de grelina e leptina e agonistas de receptor de leptina, polipeptídeo pancreático (PP), , OXM, neuropeptídeo Y (NPY), hormônio de crescimento humano, prolactina, oxitocina, hormônio de crescimento bovino, hormônio de crescimento porcino, grelina, antagonistas de receptor de grelina, e glucagon e análogos e variantes do mesmo.

[034]Em ainda outro aspecto, composições farmacêuticas que compreende um ou mais ingredientes farmacêuticos ativos selecionados a partir do grupo que consiste em PYY, PYY(3-36), GLP-1, oxintomodulina, e inibidor de colecistocinina acetil-CoA carboxilase-(ACC), um inibidor de diacilglicerol O-aciltransferase 1 (DGAT-1), inibidores de monoacilglicerol O-aciltransferase, um inibidor de fosfodiesterase (PDE)-10, um ativador de AMPK, uma sulfonilureia, uma meglitinida, um inibidor de α-amilase, um inibidor de α-glucosídeo hidrolase, um inibidor de α-glicosidase, um agonista de PPARγ, um agonista de PPAR α/γ, uma biguanida, um modulador de peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1), agonistas de receptor GLP-1, liraglutida, albiglutida, exenatida, albiglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, um inibidor de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B), ativador de SIRT-1, um inibidor de dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), uma secreatagogo de insulina, um inibidor de oxidação de ácido graxo, um antagonista de A2, um inibidor de c-jun amino-terminal quinase (JNK), ativadores de glicoquinase (GKa), insulina, um mimético de insulina, um inibidor de glicogênio fosforilase, um agonista de receptor VPAC2, inibidores de SGLT2, um modulador de receptor de glucagon, moduladores de GPR119, derivados ou análogos de FGF21, modulados de receptor de TGR5, moduladores de receptor de GPBAR1, agonistas de GPR40, moduladores de GPR120, ativadores de receptor de ácido nicotínico de alta afinidade (HM74A), inibidores de SGLT1, inibidores ou moduladores de enzimas carnitina palmitoil transferase, inibidores de frutose 1,6-difosfatase, inibidores de aldose reductase, inibidores de receptor de mineralocorticoide, inibidores de TORC2, inibidores de CCR2 e/ou CCR5, inibidores de isoformas de PKC (por exemplo, PKCα, PKCβ, PKCγ), inibidores de ácido graxo sintetase, inibidores de serina palmitoil transferase, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína de ligação de retinol 4, receptor de glicocorticoide, receptores de somatostaína, inibidores ou moduladores de PDHK2 ou PDHK4, inibidores de MAP4K4, moduladores de família IL1 incluindo IL1beta, inibidores de HMG-CoA

reductase, inibidores de esqualeno sintetase, fibratos, sequestrantes de ácido biliar, inibidores de ACAT, inibidores de MTP, inibidores de lipooxigenase, inibidores de absorção de colesterol, moduladoers de PCSK9, inibidores de proteína de transferência de colesteril éster e moduladores de RXRα, agonistas de receptor de GIP, enterostatina e análogos de enterostatina, amilina e agonistas de receptor de amilina, moduladores (por exemplo, inibidores) de grelina e leptina e agonistas de receptor de leptina, polipeptídeo pancreático (PP), OXM, neuropeptídeo Y (NPY), hormônio de crescimento humano, prolactina, oxitocina, hormônio de crescimento bovino, hormônio de crescimento porcino, grelina, antagonistas de receptor de grelina, e glucagon e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Nesse aspecto, esses ingredientes ativos podem ser formulados em doses terapêuticas, e se o segundo fármaco for PYY ou PYY(3-36), sua dose pode ser de cerca de 2,5 ng a cerca de 2,5 mg. O termo “dose terapêutica” se refere a uma dose na qual um ingrediente farmaceuticamente ativo pode tratar, melhorar, ou reduzir sintomas associados a uma doença, distúrbio ou afecção.

[035]Em outro aspecto, essas composições farmacêuticas compreendem, ainda, excipientes farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, propileno glicol, sorbato de potássio, l-arginina, edetato dissódico, fosfato monossódico e polissorbato 20). Em um aspecto, propileno glicol está presente em uma concentração de cerca de 100 mg/ml, l-arginina está presente em uma concentração de cerca de 25 mg/ml, sorbato de potássio está presente em uma concentração de cerca de 2 mg/ml, edetato dissódico está presente em uma concentração de cerca de 1,2 mg/ml, diidrato monobásico de fosfato de sódio está presente em uma concentração de cerca de 7,8 mg/ml, e polissorbato está presente em uma concentração de cerca de 5 mg/ml. Aspectos adicionais compreendem essas composições farmacêuticas com GLP-1, oxintomodulina, e colecistocinina ao invés de PYY, PYY(3-36), ou outros análogos de PYY e variantes.

[036]Por exemplo, as composições farmacêuticas descritas no presente documento podem incluir estabilizantes de co-solvente como propileno glicol ou outros estabilizantes de co-solvente adequados (por exemplo, polietileno glicóis (PEG) de peso molecular inferior como PEG 200 e 400, glicerina, e etanol (álcool)).

[037]Em outro aspecto, as composições farmacêuticas descritas no presente documento podem incluir estabilizantes de aminoácido como L-Arginina ou outros estabilizantes de aminoácido adequados (por exemplo, alanina, arginina, ácido aspártico, glicina, lisina, prolina e metionina).

[038]Em ainda outro aspecto, as composições farmacêuticas descritas no presente documento podem incluir conservantes como sorbato de potássio, ou outros conservantes adequados (por exemplo, ácido ascórbico, álcool benzílico, ácido benzoico, ácido cítrico, clorobutanol, m-cresol, glutationa, metionina, metilparabeno, propilparabeno, sulfito de sódio, paraidroxibenzoato ésteres (metilidroxibenzoato e propilidroxibenzoato), ácido bórico e sais de borato, ácido sórbico e outros sais de sorbato além de potássio e fenólicos)).

[039]Em outro aspecto, as composições farmacêuticas descritas no presente documento podem incluir antioxidantes como edetato dissódico ou outro antioxidante adequado (por exemplo, sulfoxilato de sódio formaldeído, hidroxianisola butilada, e hidroxitolueno butilado). Em outro exemplo, as composições farmacêuticas descritas no presente documento podem incluir tampões como fosfato ou outros tampões adequados (por exemplo, acetato, carbonato, citrato, citrato-fosfato, glicina, HEPES, histidina, maleato, fosfato, succinato, tartrato, e trietanolamina (Tris)). Em outro exemplo, as composições farmacêuticas descritas no presente documento podem incluir tensoativos como polissorbato 20 ou outros tensoativos adequados (por exemplo, Poloxâmero 188/407, polissorbato 40 ou 80, ou lauril sulfato de sódio).

[040]Em ainda outro aspecto, os excipientes incluem flavorizantes para aumentar a satisfação em ingerir a formulação farmacêutica. Por exemplo, os

flavorizantes podem ser usados para mascarar amargor ou outras propriedades de sabor indesejáveis, ou tornar a formulação farmacêutica compatível ao sabor do alimento que pode ser ingerido antes ou após as formulações farmacêuticas. Flavorizantes compatíveis incluem, por exemplo, maçã, banana, goma de mascar, cereja, chocolate, uva, limão, manga, laranja, framboesa, morango, baunilha, melancia, menta ou uma combinação dos sabores anteriores. Em outro aspecto, esses flavorizantes são livres de corantes, sem açúcar, hipoalergênicos, livres de glúten e livres de caseína.

[041]Em um aspecto, as composições farmacêuticas descritas no presente documento são adaptadas para entrega à cavidade oral (por exemplo, intraoral, oromucosal, transmucosal, tópica lingual, gargarejos, enxaguantes bucais, soluções gengivais, soluções oromucosais e suspensões oromucosais, preparações oromucosais semi-sólidas (incluindo, por exemplo, gel gengival, pasta gengival, gel oromucosal, pasta oromucosal)), gotas oromucosais, aspersões oromucosais e aspersões sublinguais (incluindo aspersões orofaríngeas), aspersões em pó seco, drágeas e pastilhas, drágeas compactadas, comprimidos sublinguais e comprimidos bucais, cápsulas oromucosais, preparações mucoadesivas)). Vide, por exemplo, Oromucosal Preparations, (monografia da Farmacopeia Europeia 1807). Em outro aspecto, o PYY na composição farmacêutica é adaptado para ligação ao receptor Y2.

[042]O termo “adaptado para entrega” se refere a uma formulação farmacêutica ou ingrediente que tenha propriedades ou seja configurado para ser preferencialmente entregue ou fixado a uma área desejada do corpo (por exemplo, boca, língua) ou um alvo (por exemplo, um receptor). O termo “adaptado para entrega à cavidade oral” se refere a uma formulação farmacêutica que possa preferencialmente entregar PYY(3-36) à cavidade oral ou, de modo mais específico, à língua ou uma ou mais substâncias ativas destinadas para administração à cavidade oral e/ou à garganta para obter um efeito local ou sistêmico. Vide, por exemplo,

Oromucosal Preparations, (monografia da Farmacopeia Europeia 1807). O termo “adaptado para ligação a um receptor” ou “adaptado para ligação ao receptor Y2,” se refere a um peptídeo de saciedade, análogo, ou outro ingrediente ativo que tenha uma afinidade de ligação ao receptor Y2 ou tempo de permanência na língua suficiente para induzir a saciedade (por exemplo, cerca de 30 segundos a cerca de 1 min). Em um aspecto, “entrega oral local” pode se referir a obter um efeito local sem aumentar os níveis de um ingrediente ativo no plasma sanguíneo.

[043]Os excipientes nessa formulação farmacêutica são compatíveis à boca para entrega intraoral, e o ingrediente ativo na formulação farmacêutica pode manter sua atividade na boca até que seja entregue a seu sítio de atividade. Em outro aspecto, PYY(3-36) é entregue à língua, e se liga a um receptor Y (por exemplo, o receptor Y2).

[044]Nesse aspecto, PYY(3-36) pode se ligar à língua, e transmitir um sinal ao cérebro através de um receptor (por exemplo, receptor Y2). Em outro aspecto, PYY(3-36) pode ser entregue sistemicamente por qualquer rota de administração adequada (por exemplo, oral, parenteral, intravenosa, etc.).

[045]O termo “ligações” se refere a uma associação entre PYY(3-36) (ou outros peptídeos de saciedade e hormônios metabólicos conforme descrito no presente documento) ou uma porção da molécula PYY(3-36), e um receptor Y através de uma ligação química (por exemplo, iônica, covalente ou hidrofóbica) ou outro produto químico ou atração física entre PYY(3-36) ou uma porção do mesmo e um receptor Y onde uma resposta biológica é induzida pela associação entre PYY(3-36) e o receptor Y. Vide, por exemplo, Doods, *Receptor binding profiles of NPY analogues and fragments in different tissues and cell lines*, Peptides. 1995;16(8):1389-94.

[046]Em outro aspecto, as composições farmacêuticas compreendem excipientes que aumentam o tempo em que PYY(3-36) fica em contato com a mucosa (por exemplo, aprimoramento de viscosidade, encapsulação, e liberação controlada).

Sem desejar se ater à teoria, acredita-se que aumentar o tempo de contato da formulação farmacêutica com a mucosa, leva a uma ligação aumentada de PYY(3-36) a seu receptor sobre a língua. Excipientes adequados para aprimoramento de viscosidade incluem modificadores de reologia que também podem ser mucoadesivos, tais como metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, ácido algínico, polivinilpirrolidona, e carboximetilcelulose sódica. Excipientes adequados para liberação modificada do PYY(3-36) na cavidade oral incluem acentuadores de permeação mucoadesiva, tais como 23-lauril éter, aprotinina, azona, cloreto de benzalcônio, cloreto de cetilpiridínio, brometo de cetiltrimetilamônio, ciclodextrinas, sulfato de dextrano, e ácido láurico. Outros polímeros mucoadesivos adequados usados para entrega bucal ou intraoral incluem agarose, quitosana, gelatina, ácido hialurônico, gomas (por exemplo, guar, hakea, xantana, gelana, carragenina, pectina, e alginato de sódio), derivados de celulose (por exemplo, CMC, CMC tiolado, CMC sódico, HEC, HPMC, MC, metilidroxiletilcelulose), polímeros à base de ácido poli(acrílico) (por exemplo, CP, PC, PAA, poliacrilatos, ácido poli(metilviniléter-co-metacrílico), poli(2-hidroxietil metacrilato), poli(alquilcianoacrialato), poli(isoexilcianocrilato), poli(isobutilcianoacrilato), copolímero de ácido acrílico e PEG, poli(N-2-hidroxipropil metacrilamida), PHPMAm, polioxietileno, PVA, PVP, e outros polímeros tiolados; escleroglucana, PVA, detergentes esteroidais, tensoativos não iônicos, laureth-9, fusidato de sódio, incluindo lauril sódico, laurato de sódio (por exemplo, pH 8,9), palmitoil carnitina, ácido láurico/veículo de propileno glicol, Brij 78, deoxicolato de sódio, lauril sulfato de sódio, lecitina e PVP. Vide, por exemplo, International Journal of Pharmaceutics, Volume 53, Edição 3, 1 de agosto de 1989, páginas 227 a 235.

[047]Em outro aspecto, as composições farmacêuticas compreendem excipientes que aumentam o tempo de permanência de PYY(3-36) na saliva (por exemplo, a quantidade de tempo que PYY(3-36) permanece na saliva sem uma

degradação significativa do peptídeo). Sem desejar se a ter à teoria, acredita-se que aumentar o tempo de permanência de PYY(3-36) na saliva aumenta a oportunidade para o PYY(3-36) se ligar a seu receptor na língua. O tempo de permanência na saliva pode ser opcionalmente ajustado para evitar o aumento de exposição sistêmica ao PYY(3-36), por exemplo, através de deglutição.

[048]O termo “excipientes farmaceuticamente aceitáveis” inclui, por exemplo:

(1) Estabilizantes (por exemplo, co-solventes como propileno glicol, polietileno glicóis (PEG), glicerina, e (álcool) etanólico) e aminoácidos (por exemplo, alanina, L-Arginina, arginina, ácido aspártico, glicina, lisina, prolina e metionina).

(2) Conservantes (por exemplo, sorbato de potássio, ácido ascórbico, álcool benzílico, ácido benzoico, ácido cítrico, clorobutanol, m-cresol, glutationa, metionina, metilparabeno, propilparabeno, sulfito de sódio, paraidroxibenzoato ésteres (metilidroxibenzoato e propilidroxibenzoato), ácido bórico e sais de borato, ácido sórbico e sais de sorbato, e fenólicos).

(3) Antioxidantes (por exemplo, edetato dissódico, sulfoxilato formaldeído de sódio, hidroxianisola butilada e hidroxitolueno butilado);

(4) Tampões (por exemplo, fosfato, acetato, carbonato, citrato, citrato-fosfato, glicina, HEPES, histidina, maleato, fosfato, succinato, tartrato, e trietanolamina (Tris));

(5) Tensoativos (por exemplo, polissorbato 20, poloxâmero 188/407, polissorbato 20/40/80, e lauril sulfato de sódio);

(6) Modificadores de reologia (por exemplo, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, ácido algínico, polivinilpirrolidona, e carboximetilcelulose de sódio);

(7) Acentuadores de Permeação Mucosal (por exemplo, 23-lauril éter, aprotinina, azona, cloreto de benzalcônio, cloreto de cetilpiridínio, brometo de cetiltrimetilamônio, ciclodextrina, sulfato de dextrano e ácido láurico);

(8) Excipientes usados para estabilizar ingredientes ativos em comprimidos

liofilizados para desintegração oral e dissolução na cavidade oral incluindo açúcares ou álcoois de açúcar tais como sacarose, trealose, manitol, dextrose, e polivinilpirrolidona (PVP) ou glicina;

(9) Flavorizantes como maçã, banana, goma de mascar, cereja, chocolate, uva, limão, manga, laranja, *swirl* de laranja, framboesa, morango, *swirl* de morango, baunilha, *swirl* de *walberry* e melancia (incluindo versões livres de corantes, sem açúcar, hipoalergênicas, livres de glúten e livres de caseína); e agentes adoçantes, incluindo sacarose, glicose líquida, glicerol, sorbitol, sacarina sódica e aspartame); e

[049]Em um aspecto, a entrega de composições de PYY(3-36) à língua minimiza ou elimina qualquer entrega sistêmica substancial de PYY(3-36). O termo "entrega sistêmica substancial" se refere aos níveis sanguíneos de PYY(3-36) administrado ou seus análogos ou variantes que excedem o limite de detecção, são distinguíveis dos níveis de circulação, ou causam um aumento significante em níveis de circulação.

[050]Aspectos adicionais proporcionam métodos de tratamento de distúrbios ou doenças metabólicas em um indivíduo. Em outro aspecto, a doença metabólica pode ser selecionada a partir do grupo que consiste em obesidade, níveis elevados de açúcar no sangue (por exemplo, níveis elevados de açúcar no sangue), diabetes, esteatose hepática, pressão sanguínea alta, PCOS, e esclerose múltipla. Nesses aspectos, "tratamento" ou "tratar" se refere a administrar PYY (por exemplo, PYY(3-36)) ou outro análogo de PYY) a um paciente tendo a doença metabólica indicada.

[051]Quando o distúrbio metabólico for obesidade, a ingestão de alimentos pelo indivíduo é reduzida em pelo menos cerca de 20% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento. Em outro aspecto, o peso corporal do indivíduo é reduzido em pelo menos cerca de 5% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento. Nos aspectos descritos no presente

documento, o termo “indivíduo” se refere a um animal (por exemplo, ser humano, não humano) em necessidade de tratamento para a doença ou afecção indicada.

[052]Quando o distúrbio metabólico for níveis elevados de açúcar no sangue (por exemplo, pré-diabetes), os níveis de açúcar ou glicose no sangue de um indivíduo são reduzidos em pelo menos cerca de 10% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento. Em outro aspecto, o nível de glicose em jejum é reduzido em pelo menos cerca de 10% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento.

[053]Quando a doença metabólica for um distúrbio, a área sob a curva (AUC) em um teste de tolerância à glicose de um indivíduo é reduzida em pelo menos cerca de 15% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento. Em outro aspecto, os níveis de HbA1c em um indivíduo são reduzidos em pelo menos cerca de 15% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento.

[054]Quando o distúrbio metabólico for esteatose hepática, a concentração de gordura no fígado em um indivíduo é reduzida em cerca de 20% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento. Nesse aspecto, a concentração de gordura no fígado pode ser medida, por exemplo, por biópsia do fígado, ultrassom, MRI (imageamento por ressonância magnética), e elastografia.

[055]Quando o distúrbio metabólico for PCOS, os sintomas de PCOS em um indivíduo são reduzidos em pelo menos cerca de 15 a 20% após uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu a dose. Nesse aspecto, os sintomas exemplificadores incluem, mas não se limitam a, perfil hormonal (por exemplo, testes de função da tireoide, níveis de prolactina sérica, e um índice

livre de andrógeno (definido como a testosterona total dividida por globulina de ligação hormonal sexual [SHBG] × 100, para fornecer um nível de testosterona livre calculado), razão LH2FsH, e nível de testosterona).

[056]Quando o distúrbio metabólico for esclerose múltipla (MS), sintomas de esclerose múltipla são reduzidos em um indivíduo em pelo menos cerca de 20% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento. Nesse aspecto, os sintomas incluem, mas não se limitam a, Compósito Funcional de Esclerose Múltipla. Vide, por exemplo, Cutter et al., *Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure*, Brain, maio de 1999;122 (Pt 5):871 a 82.

[057]Quando o distúrbio metabólico for pressão sanguínea alta, os níveis de pressão sanguínea sistólica e diastólica em um indivíduo são reduzidos em pelo menos cerca de 20% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento. Nesse aspecto, por exemplo, pode-se iniciar um tratamento quando os níveis de pressão sanguínea sistólica e diastólica de 140 mm Hg ou maiores ou em níveis diastólicos de 90 mm forem alcançados.

[058]O termo “distúrbio metabólico” se refere a uma afecção em ser humano ou animal resultante de função anormal ou controle do sistema metabólico (por exemplo, obesidade, diabetes, esteatose hepática, PCOS, e níveis elevados de glicose no sangue). O termo “distúrbio” se refere, em geral, à interrupção à estrutura e função corporal regular ou uma resposta patofisiológica a fatores internos ou externos.

[059]Aspectos adicionais proporcionam métodos para aumentar uma sensação de plenitude em um indivíduo que compreende administrar as composições farmacêuticas descritas no presente documento ao indivíduo. Nesse aspecto, a dose de PYY, PYY(3-36) ou uma variante ou análogo pode ser cerca de 25 ng, 250 ng, 2,5

µg, 25 µg, 250 µg, ou 2,5 mg. Em aspectos adicionais, a dose de PYY, PYY(3-36) ou uma variante ou análogo pode variar de cerca de 25 ng a cerca de 2,5 mg, de cerca de 250 ng a cerca de 250 µg, ou de cerca de 2,5 µg a cerca de 25 µg. Em ainda outro aspecto, a sensação de plenitude no indivíduo pode durar pelo menos 30, 60, 90, ou 120 minutos após tratamento e após comer uma refeição. Em outro aspecto, a composição farmacêutica é administrada ao indivíduo, e o indivíduo consome subsequentemente uma refeição.

[060]Nesse aspecto, a dose por volume de PYY(3-36) pode variar, por exemplo, de cerca de 2,5 ng a cerca de 250 µg em um volume de cerca de 25 µl a cerca de 5 mls. Em outro aspecto, a dose/volume é 2,5 µg/ml. Em outro aspecto, 500 µg/500 µL. Pode-se selecionar o volume de uma formulação farmacêutica selecionada para entregar uma dose de PYY(3-36), por exemplo, para otimizar o tempo de permanência de PYY(3-36) na cavidade oral e, de modo mais específico, na língua a fim de aumentar a interação entre PYY(3-36) e seu receptor na língua (por exemplo, receptor Y2).

[061]O termo “comer uma refeição” se refere a um indivíduo comendo alimentos com um consumo calórico total de pelo menos cerca de, por exemplo, 300 a 2000, 500 a 1000 calorias, ou 300 a 800 calorias. O termo “sensação de plenitude” se refere a um indivíduo proclamando saciedade após comer uma refeição conforme medido usando, por exemplo, uma medição de EVA em que a medição de EVA é aumentada em pelo menos cerca de 10%. Em outro aspecto, a medição de EVA é aumentada em pelo menos cerca de 20%. Em outro aspecto, uma varredura de imageamento por ressonância magnética funcional (“fMRI”) antes e após tratamento pode ser usada para medir uma sensação de plenitude (medindo-se as mudanças de fluxo sanguíneo em regiões específicas do cérebro, por exemplo, os centros de saciedade do tronco encefálico, tal como o *nuclues tractus solitaris*, e o hipotálamo, tal como a área hipotalâmica lateral). Em ainda outro aspecto, os indivíduos podem

reportar verbalmente um nível de sensação de plenitude antes e após tratamento. Em ainda outro aspecto, os indivíduos podem reportar verbalmente um nível de sensação de plenitude antes e após tratamento.

[062]Em um aspecto, as composições farmacêuticas que compreendem PYY(3-36) podem ser entregues a um indivíduo em necessidade de tratamento antes, após ou durante uma refeição. Nesse aspecto, as composições farmacêuticas podem ser entregues intraoralmente.

[063]Em um aspecto, a composição pode ser incorporada em qualquer forma de dosagem adequada (por exemplo, uma drágea, um material dissolvível, uma lâmina plana dissolvível, goma de mascar, ou uma bala sólida ou semissólida). Em outro aspecto, a composição pode ser incorporada em uma formulação líquida (por exemplo, emulsão, um xarope, um elixir, uma suspensão ou uma solução). Em um aspecto adicional, a composição pode ser incorporada em uma aspersão para administração oral, ou gotas para administração oral.

[064]Em um aspecto, a composição farmacêutica é da seguinte forma:

Tabela 1 – Formulação farmacêutica exemplificadora de PYY(3-36)

Componente e padrão de qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg/mL)	%
PYY_{3-36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng/mL a 2,5 mg/mL	2,5 x 10^7 a 0,25%
Propileno Glicol, USP	Estabilizante	100	10
L-Arginina, Base Livre, USP	Estabilizante	25	2,5
Sorbato de potássio, NF	Conservante	2	0,20
Edetato dissódico, Diidrato. USP	Antioxidante	1,2	0,12
Fosfato de sódio, Monobásico, Diidrato, USP	Tampão	7,8	0,78
Polissorbato 20. NF	Tensoativo	5	0,50
Ácido clorídrico (HCl). NF, USP	Modificador de pH	QS a pH 7,0 ± 0,1	

Componente e padrão de qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg/mL)	%
Hidróxido de sódio (NaOH). USP	Modificador de pH	QS a pH 7,0 ± 0,1	
Água esterilizada para injeção, USP	Solvente	QS a 1 mL	QS a 100%

[065]Um ensaio clínico exemplificador foi realizado como um ensaio de projeto de escalação de dose. Aproximadamente doze indivíduos avaliáveis (n~12) com BMIs de 30 a 40 kg/m^2 receberam uma dose única de placebo seguido pelo fármaco de estudo (PYY(3-36) também conhecido como GT-001) aplicado diretamente à superfície da mucosa lingual com uma pipeta descartável seguida por uma lavagem de um dia. Um total de sete (7) doses foi escalado a uma dose de 2,5 mg/ml.

[066]Sem desejar se a ter à teoria, acredita-se que a ingestão de alimentos seja regulada por dois mecanismos opostos; apetite e saciação. Ambos os mecanismos são regulados pelo eixo cérebro-intestinos. Um período de jejum induz apetite pela secreção de grelina a partir do estômago. A grelina atua sobre neurônios especializados no núcleo arqueado do hipotálamo para ativar a trajetória de peptídeo relacionado com agouti / NPY (AgRP/NPY). A trajetória de AgRP/NPY é responsável por estimular centrais de apetite no córtex cerebral que prepara o trato gastrointestinal para ingestão de alimentos e estimula o comportamento de busca por alimento. Então, a ingestão de alimentos estimula a secreção de hormônios de saciação nos intestinos incluindo PYY(3-36), oxintomodulina, e peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1). Esses hormônios estimulam a trajetória pro-opiomelanocortina / hormônio de estímulo alfa-melanócito (POMC/αMSH). A trajetória de POMC/αMSH estimula diferentes receptores no córtex cerebral a produzir uma sensação de saciação e recompensa com comida (Acosta et al., 2014).

[067]Recentemente, demonstrou-se que PYY(3-36) também está presente na salina de murinos e de seres humanos. Em camundongos, PYY(3-36) salivar se deriva

a partir de plasma e também é sintetizado nas células gustativas em papilas gustativas da língua [2]. Ademais, o receptor cognato, Y2R, é expresso no epitélio da língua (Acosta, et al. 2011; Hurtado et al., 2012). Além disso, em todos os YRs (Y1R, Y4R, e Y5R) são abundantemente expressos em múltiplos tipos de células linguais, incluindo progenitores epiteliais, queratinócitos, dendritos neuronais e células receptoras de sabor (TRCs) (Hurtado et al., 2012). Apresentou-se que PYY expresso em TRCs modula a responsividade aos estímulos de gosto amargo e a lipídeos (La Sala, FASEB, 2013).

[068]Resultados prévios demonstraram que o aumento de PYY(3-36) salivar ou Exendina-4 resultam em uma redução em ingestão de alimentos de 1 hora (Acosta et al., 2011). O efeito é peptídeo-específico; estudos similares com neuropeptídios Y ou amilina resultaram em sem efeito sobre a ingestão de alimentos. Ademais, mostrou-se que existe um efeito de resposta à dose. Na dose inferior, 0,3 µg/100g de PYY(3-36), camundongos tratados reduziram seu consumo calórico em 16% conforme comparado a controles. (PYY(3-36) 3,44 ± 0,06 kcal vs. veículo 4,10 ± 0,04 kcal, p=0,01). Na dose intermediária, 3 µg/100g de PYY(3-36), a redução foi de 26%. (PYY(3-36) 3,01± 0,06 kcal vs. veículo 4,10 ± 0,04 kcal, p=0,008). Na dose superior, 10 µg/100g de PYY(3-36), o consumo calórico foi adicionalmente reduzido em 42%. (PYY(3-36) 2,36 ± 0,05 kcal vs. veículo 4,10 ± 0,04 kcal, p=1,81E-06) (Acosta et al., 2011). No entanto, as doses de PYY usadas nesses estudos são significativamente maiores que aquelas descritas em aspectos do presente documento e poderiam resultar em efeitos colaterais indesejados e na falta de eficácia (por exemplo, taquifilaxia– perda de resposta em doses superiores) em seres humanos.

[069]Os efeitos de PYY são mediados através da ativação de receptores Y2 específicos expressos nas células epiteliais linguais. Em um estudo a longo prazo que envolve camundongos obesos induzidos à dieta (DIO), um aumento sustentado em PYY(3-36) foi alcançado usando entrega de gene mediado por vetor viral que

direciona glândulas salivares (Acosta et al., 2014). O aumento crônico em PYY(3-36) salivar resultou em uma redução a longo prazo significativa em ingestão de alimentos e peso corporal. O aumento de PYY(3-36) salivar, enquanto se induz confiavelmente respostas anoréxicas fortes, não causa aversão a sabor, um substituto de náuseas em roedores (Hurtado et al., 2013). PYY(3-36) salivar ativou áreas prosencefálicas conhecidas por mediarem alimentação, fome e saciação enquanto afetam minimamente zonas quimiorreceptoras do tronco encefálico que ativam náuseas. Comparando-se trajetórias neuronais ativadas por PYY(3-36) sistêmico versus salivar, um circuito metabólico foi identificado associado a células Y2R-positivas na língua e estendendo-se através dos núcleos do tronco encefálico em centrais de saciedade hipotalâmicas.

[070]De acordo com aspectos revelados no presente documento, esse circuito alternativo regula o comportamento ingestivo (por exemplo, promove uma sensação de plenitude com o passar do tempo) sem induzir uma aversão de sabor. Os aspectos descritos no presente documento proporcionam formulações de PYY (por exemplo, PYY(3-36)) para o tratamento de obesidade através da aplicação lingual direta e sem náuseas concomitantes.

Tabela 2 – Estudo de escalação de dose

Dia de visita do estudo	DOSE de PYY(3-36)	DOSE de PYY(3-36) em 1 ml
Dia 1	placebo	placebo
Dia 2	2,5xE-6 mg	2,5xE-3µg
Dia 4	2,5xE-5 mg	2,5xE-2µg
Dia 6	2,5xE-4 mg	2,5xE-1µg
Dia 8	2,5xE-3 mg	2,5µg
Dia 10	2,5xE-2 mg	25µg
Dia 12	2,5xE-1 mg	250µg
Dia 14	2,5 mg	2,5mg

[071]A Tabela 2 mostra um estudo de escalação de dose exemplificador a partir do Dia 1 ao Dia 14 com intervalos de dois dias entre as doses após o Dia 2. A dose pode ser preparada, por exemplo, a partir de uma solução estoque de 2,5 mg/ml

PYY(3-36).

[072]A Figura 1 mostra os resultados de um estudo exemplificador onde PYY(3-36) em 12 indivíduos. PYY(3-36) foi administrado a indivíduos na dose indicada (Dose GT-001 no eixo geométrico x), e uma sensação de plenitude (valor médio no eixo geométrico y) foi avaliada por EVA 30 minutos e 120 minutos após o almoço. Conforme mostrado na Figura 1, a sensação de plenitude está significativamente acima do nível de placebo em uma dose de 25 ng em 120 minutos pós-almoço (escore de EVA de 7), aumenta em uma dose de 2,5 µg, e alcança cerca de 8 na escala de EVA em uma dose de 250 µg.

[073]A Figura 2 mostra os resultados de um estudo exemplificador onde a sensação de plenitude (Plenitude de EVA (mm)) foi representada graficamente em relação ao tempo pós-tratamento (30 min, 60 min, 90 min, e 120 min) com PYY(3-36) e após o indivíduo ter almoçado em quatro doses (placebo, 25 ng, 25 µg, e 250 µg). Conforme mostrado na Figura 2, doses em 25 µg e 250 µg mantêm um escore de EVA de 8 até 120 minutos pós-almoço. Uma dose de 25 ng resulta em um escore de EVA de cerca de 8 até 60 minutos pós-almoço.

[074]A Figura 3 mostra a concentração normalizada em pg/ml de PYY no plasma de indivíduos que recebem placebo, 0,25 mg/ml de PYY(3-36), e 2,5 mg/ml de PYY(3-36) (cada um seguido pelo almoço) medida em uma faixa de tempo de até 4 horas após a administração. Conforme mostrado, a administração do placebo seguida pelo consumo de alimento induz a produção endógena conhecida e esperada de PYY resultante do consumo de alimentos com pico em aproximadamente 20 pg/ml acima dos níveis pré-dose em 1 a 2 horas pós-administração. Administrar PYY(3-36) exógeno a indivíduos não eleva o nível de PYY no plasma acima dos níveis induzidos pela combinação de placebo/refeição.

[075]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem e formulações de PYY(3-36) exemplificadoras adicionais, incluindo, sem limitação, o seguinte:

Tabela 3 –Tira de filme oral

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg)	%
$PYY_{3\ 36}$, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	5×10^{-7} a 0,5
Carboximetilcelulose	Polímero	225	45
Polietileno glicol	Plastificante	100	20
Eugradit. RL-100	Polymer	94,5	18,9
Polissorbato 20	Tensoativo	25	5
Aspartame	Agente adoçante	15	3
Ácido cítrico	Agente estimulante de saliva, conservante	15	3
FD&C Azul No. 2 Lago Alumínio	Cor	0,5	0,1
Hortelã	Flavorizante	10	2
Etanol	Solvente	-	-
Água purificada	Solvente	-	-
Total		500	100

Solventes são removidos durante a fabricação

[076]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de tiras de filme orais exemplificadoras conforme mostrado na Tabela 3. Em um aspecto, proporcionam-se composições farmacêuticas de tiras de filme orais que compreendem cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). Nesse aspecto, a composição farmacêutica de tiras de filme orais pode compreender cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36). Em outro aspecto, a composição farmacêutica de tiras de filme orais compreende, ainda, um polímero adequado, plastificante, agente adoçante, agente estimulante de saliva, conservante, e agentes de colocação, flavorizantes e solventes opcionais. Vide, por exemplo, Bala, et. al., Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system, Int J Pharm Investig. Abril a junho de 2013;

3(2): 67 a 76; Tomar, Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Oral Film of Dicyclomine as potential route of Buccal Delivery, International Journal of Drug Development & Research abril a junho de 2012 Vol. 4 Edição 2 ISSN 0975-9344.

Tabela 4 – Pastilha

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg)	%
PYY_{3-36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	$2,0 \times 10^{-7}$ a 0,2
Polietileno glicol	Veículo ou Base	963,8	79
Acácia	Agente de suspensão	183	15
Stevia	Adoçante	36,6	3
Hortelã	Flavorizante	24,4	2
Total		1220	100

[077]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de pastilhas exemplificadoras conforme mostrado na Tabela 4. Em um aspecto, proporcionam-se composições farmacêuticas de pastilhas que compreendem cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). Nesse aspecto, a composição farmacêutica de pastilhas pode compreender cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36). Em um aspecto, a forma de dosagem de pastilhas compreende PYY(3-36), um veículo ou base, e um agente de suspensão.

[078]Nesses aspectos, o agente de suspensão, componentes adoçantes e flavorizantes são opcionais. Em outro aspecto, o veículo ou base da pastilha pode ser açúcar, tornado adesivo pela mistura com acácia ou tragacanto, pasta fruta (por exemplo, feita de groselhas pretas ou vermelhas), confecção de rosa, ou bálsamo-de-tolu. Vide, por exemplo, Kamini et al., Formulation and Percentage Evaluation of Gum-Acacia as A Binder W.S.R. to Jwaraghani Gutika (Herbo-Mineral Preparation, Int J Res Med. 2016; 5(1);21 a 24 (2016).

Tabela 5 – Pirulito

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg/mL)	%
PYY_{3_36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	$1,25 \times 10^{-7}$ a 0,125
EMDEX (dextrose hidratada (monoidrato de dextrose) contendo cerca de 7% de altodetrina	Carga, Adoçante	1640	82
Hidrogênio fosfato dissódico	Tampão	16	0,8
Ácido cítrico	Conservante	10	0,5
Framboesa	Flavorizante	4	0,2
Açúcar de confeiteiro	Carga, Adoçante	310	15,5
Estearato de magnésio	Lubrificante	20	1
Total		2000 mg	100

[079]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de pirulitos exemplificadoras conforme mostrado na Tabela 5. Em um aspecto, proporcionam-se composições farmacêuticas de pirulitos que podem compreender cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). Nesse aspecto, a composição farmacêutica de pirulitos compreende cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36). Em um aspecto, a forma de dosagem de pirulitos compreende PYY(3-36), uma carga, tampão, lubrificante e um conservante. Flavorizantes e adoçantes são componentes opcionais. Em outro aspecto, a forma de dosagem de pirulitos compreende, ainda, maltose-dextrose, água, e amido de milho ou outro material aglutinante. Em outro aspecto, a forma de dosagem de pirulitos compreende, ainda, maltose-dextrose, água, e amido de milho ou outro material aglutinante. Vide, por exemplo, a Publicação de Pedido de Patente U.S. 2007/0104763.

Tabela 6 – Goma de mascar

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg/mL)	%
PYY_{3-36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	$2,5 \times 10^{-7}$ a 0,25
Base de goma compactável Pó (por exemplo , Health in Gum®)	Base de goma	883	88,3
Sorbitol	Agente de granulação, Adoçante	100	10
Estearato de magnésio	Lubrificante	10	1
Ácido cítrico	Conservante, agente de salivação	5	0,5
Hortelã	Flavorizante	2	0,2
Total		1000 mg	100

[080]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de gomas de mascar exemplificadoras conforme mostrado na Tabela 6. Em um aspecto, proporcionam-se composições farmacêuticas de gomas de mascar que compreendem cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). Nesse aspecto, a composição farmacêutica de gomas de mascar pode compreender cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36). Em um aspecto, a forma de dosagem de gomas de mascar compreende PYY(3-36), uma base de goma, um agente de granulação, um lubrificante, um conservante, e um lubrificante. Flavorizantes e adoçantes são componentes opcionais. Vide, por exemplo, Aslani, et al., Medicated chewing gum, a novel drug delivery system, J. Res Med Sci. 2015 Apr; 20(4): 403 a 411. Alternativamente, formas de dosagem de gomas de mascar podem ser feitas por compactação direta. Vide, por exemplo, a Patente nº U.S. 7.208.186. Vide, também, Heema et. al., Medicated chewing gums-updated review. Int J Pharm Res Dev. 2010;2:66 a 76.

[081]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de partículas secas por aspersão (por exemplo, sachê de partículas secas por aspersão) conforme

mostrado nas Tabelas 7 a 9. Nesses aspectos, proporcionam-se composições farmacêuticas que compreendem cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). A composição farmacêutica seca por aspersão exemplificadora compreende cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36).

Tabela 7 – Partículas secas por aspersão, Exemplo 1

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg/mL)	%
PYY_{3_36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	$2,5 \times 10^{-7}$ a 0,25
Anidro *a* Lactose	Carreador	800	80
Sorbitol	Agente de granulação; Adoçante	93	9,3
Hidrogênio Fosfato dissódico	Tampão	100	10
Sorbato de potássio, NF	Conservante	5	0,5
Flavorizante	Flavorizante	2	0,2
Água purificada	Solvente/solução de suspensão	-	-
Total		1000 mg	100

[082]O solvente é removido durante a fabricação.

[083]No aspecto da Tabela 7, um fármaco (por exemplo, PYY(3-36) pode ser misturado com excipientes em uma solução ou suspensão, e aspergido para formar uma partícula. Por exemplo, PYY(3-36) e os excipientes da Tabela 7 podem ser combinados com lactose em solução ou suspensão e secos por aspersão seguidos pela coleta de partículas em um filtro. Vide, por exemplo, Luhn, *Using Excipients In Powder Formulations*, Pharmaceutical Technology Europe, Vol. 23, Edição 1 (7 de janeiro de 2011); Wu et al., *Studies on the spray dried lactose as carrier for dry powder inhalation*, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 9 (2014) 336 a 341.

Tabela 8 – Partículas secas por aspersão – Exemplo 2

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg/mL)	%
PYY_{3_36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	$2,5 \times 10^{-7}$ a 0,25
Monoidrato de lactose seco por aspersão	Carga	800	80
Sorbitol	Agente de granulação, Adoçante	93	9,3
Hidrogênio Fosfato dissódico	Tampão	100	10
Sorbato de potássio, NF	Conservante	5	0,5
Flavorizante	Flavorizante	2	0,2
Água purificada	Solvente/agente de suspensão		
Total		1000 mg	100

[084]O solvente é removido durante a fabricação.

[085]No aspecto da Tabela 8, o fármaco e excipientes podem ser granulados a úmido com lactose seca por aspersão comercialmente disponível e, então, secos. Vide, por exemplo, Huang et al., *Using spray-dried lactose monohydrate in wet granulation method for a low-dose oral formulation of a paliperidone derivative*, Powder Technology 246 (2013) 379 a 394. Em um aspecto, a forma de dosagem pode ser um sachê preenchido de partículas secas por aspersão.

Tabela 9 – Partículas secas por aspersão – Exemplo 3

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg/mL)	%
PYY_{3-36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	$2,5 \times 10^{-7}$ a 0,25
Anidro α Lactose	Carreador	800	80
Sorbitol	Agente de granulação, Adoçante	93	9,3

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg/mL)	%
Hidrogênio Fosfato dissódico	Tampão	100	10
Sorbato de potássio, NF	Conservante	5	0,5
Flavorizante	Flavorizante	2	0,2
Água purificada	Solvente/agente de suspensão		-
Total		1000 mg	100

Solvente é removido durante a fabricação.

[086]No aspecto da Tabela 9, o fármaco e excipientes podem ser aspergidos sobre lactose ou lactose seca por aspersão pré-etapa comercialmente disponíveis, conforme descrito. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 9 (2014) 336 a 341.

[087]Em outro aspecto, as partículas secas por aspersão, por exemplo, das Tabelas 7 a 9, podem ser entregues em um inalador de pó seco (propelente). Em um aspecto, o tamanho das partículas secas por aspersão está entre 1 a 10 mícrons para evitar o bloqueio do orifício do dispositivo inalador, ainda, por exemplo, grande o suficiente para que seja menos provável de ser inalado e seja principalmente depositado na boca. Nesse aspecto, o propelente pode ser HFA 134a ou HFA 227, ou uma combinação dos dois. O desenho do bocal no inalador pode ser adaptado para facilitar a atuação de uma dose à língua. Em ainda outro aspecto, partículas secas por aspersão podem ser entregues sem propelentes (por exemplo, usando um dispositivo de entrega de dose unitária como o dispositivo Aptar pharma UDS).

[088]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de microesfera de polissacarídeo microporoso.

Tabela 10 – Partículas congeladas

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg/mL)	%
PYY_{3-36}, ser humano	Substância de	2,5 ng a 2,5 mg	$2,5 \times 10^{-7}$ a 0,25

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg/mL)	%
	fármaco		
Monoidrato de lactose seco por aspersão	Carga	800	80
Sorbitol	Agente de granulação, Adoçante	93	9,3
Hidrogênio Fosfato dissódico	Tampão	100	10
Sorbato de potássio, NF	Conservante	5	0,5
Flavorizante	Flavorizante	2	0,2
Água purificada	Solvente/agente de suspensão	QS a 1000 mL	QS a 100
Total		1000 mg	100

[089]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de partículas congeladas exemplificadoras conforme mostrado na Tabela 10. Em um aspecto, proporcionam-se composições farmacêuticas de partículas congeladas que compreendem cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). Nesse aspecto, a composição farmacêutica de partículas congeladas pode compreender cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36). Nesse aspecto, as composições farmacêuticas compreendem PYY(3-36), uma carga, um agente de granulação, um tampão, um conservante e um solvente/agente de suspensão. Podem-se adicionar adoçantes e flavorizantes opcionais. Nesse aspecto, o método de granulação a úmido descrito anteriormente em relação à Tabela 8 pode ser usado. No entanto, ao invés de uma etapa de secagem, as partículas podem ser carregadas em sachês de partículas congeladas e congeladas.

[090]Alternativamente, uma solução de PYY(3-36) congelada (Tabela 11, abaixo) pode ser usada para preencher tubos antes do congelamento. Qualquer tubo adequado pode ser usado (por exemplo, tubos de polipropileno usados geralmente

para produtos farmacêuticos, cosméticos e alimentos). O tubo pode ser flexível para permitir que a solução congelada seja dispensada sobre a língua e lentamente descongelada, por exemplo. Em ainda outro aspecto, a solução congelada pode ser usada em uma forma de dosagem "soprar, encher, vedar" (do inglês *"blow, fill, seal"*) e dispensada de maneira similar a um dispensador de colírio ou enxaguante bucal. Markarian, "Blow-fill-seal Technology Advances in Aseptic Filling Applications: New advanced aseptic manufacturing technologies are available for filling liquid pharmaceuticals, including biologics, Equipment and Processing Report, 18 de junho de 2014".

Tabela 11 – Solução congelada

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg/mL)	%
PYY_{3-36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	$2,5 \times 10^{-7}$ a 0,25
Sorbitol	Agente de granulação, Adoçante	100	10
Hidrogênio Fosfato dissódico	Tampão	100	10
Sorbato de potássio, NF	Conservante	5	0,5
Flavorizante	Flavorizante	2	0,2
Polietileno Glicol 8000	Estabilizante	100	10
Água purificada	Solvente/agente de suspensão	QS a 1 mL	QS a 100

Tabela 12 – Partículas liofilizadas

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg)	%
PYY_{3-36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	$5,0 \times 10^{-6}$ a 5,0
Trealose	Crioprotetor/Estabilizante	25,5 a 28	51 a 56

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg)	%
Edetato dissódico, Diidrato, USP	Antioxidante	1	2,0
Fosfato de sódio, Monobásico, Diidrato, USP	Tampão	3	6,0
Sorbato de potássio, NF	Conservante	2	0,20
Ácido clorídrico (HCl), NF, USP	Modificador de pH	QS a pH 7,0 ±0,1	-
Hidróxido de sódio (NaOH), USP	Modificador de pH	QS a pH 7,0 ±0,1	-
Água purificada	Solvente	-	-

Solvente é removido durante a fabricação. Diluente pode ser água esterilizada ou dextrose 5%.

[091]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de partículas liofilizadas exemplificadoras conforme mostrado na Tabela 12. Em um aspecto, proporcionam-se composições farmacêuticas de partículas liofilizadas que compreendem cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). Nesse aspecto, a composição farmacêutica de partículas liofilizadas pode compreender cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36). Nesse aspecto, as composições farmacêuticas compreendem PYY(3-36), um crioprotetor/estabilizante, um antioxidante, um tampão, conservante(s), modificadores de pH opcionais e um solvente.

[092]Em um aspecto, as partículas liofilizadas são separadas do diluente em uma seringa oral pré-carregada com câmara de mistura. Vide, por exemplo, Vetter-Pharma, Vetter Dual Chamber Systems Website Description. Em outro aspecto, as partículas liofilizadas são separadas do diluente com uma câmara de mistura.

Tabela 13 – Aspersão oral

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg)	%
PYY_{3-36}, ser humano	Substância de	2,5 ng a 2,5 mg	$2,5 \times 10^{-7}$ a 0,25%
Aspartame	Agente adoçante	30	3
Edetato dissódico, Diidrato, USP	Antioxidante	20	2,0
Fosfato de sódio, Monobásico, Diidrato, USP	Tampão	60	6,0
Sorbato de potássio, NF	Conservante	2	0,20
Hortelã	Flavorizante	10	1
Ácido clorídrico (HCl), NF, USP	Modificador de pH	QS a pH 7,0 ±0,1	-
Hidróxido de sódio (NaOH), USP	Modificador de pH	QS a pH 7,0 ±0,1	-
Água purificada	Solvente	QS a 1 mL	QS a 100

[093]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de aspersão oral exemplificadoras conforme mostrado na Tabela 13. Em um aspecto, proporcionam-se composições farmacêuticas de aspersão oral que compreendem cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). Nesse aspecto, a composição farmacêutica de aspersão oral pode compreender cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36). Nesse aspecto, as composições farmacêuticas compreendem PYY(3-36), um antioxidante, um tampão, um conservante, um solvente, modificadores de pH opcionais, e flavorizantes e agentes adoçantes opcionais.

[094]Em outro aspecto, a aspersão oral pode ser um dispositivo (CCS com ativador), uma aspersão oral com adaptador de frasco para atuador no momento da administração, uma solução de aspersão oral a ser despejada em um dispositivo com um atuador, uma solução oral em uma seringa oral pré-carregada, uma solução oral

em um tubo vedado preenchido por sopro, uma solução oral em frasco ou tubo com um dispositivo de medição (por exemplo, gotejador, seringa), ou uma pequena garrafa de apertar que dispensa gotas (por exemplo, similar a uma solução óptica).

Tabela 14 – Cápsula de gelatina mole

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg)	%
PYY_{3-36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	$2,5 \times 10^{-7}$ a 0,25%
Gelatina A	Shell	440	44
Glicerina	Base	40	4
Sorbitol	Agente adoçante	100	10
Polietileno Glicol 400	Base	30	3
Hortelã	Flavorizante	20	2
Sorbato de potássio, NF	Conservante	2	0,2
Color	Color	1,5	0,15
Água purificada	Solvente	QS a 1 mL	QS a 100

[095]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de cápsula de gelatina mole exemplificadoras conforme mostrado na Tabela 14. Em um aspecto, proporcionam-se composições farmacêuticas de cápsulas de gelatina mole que compreendem cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). Nesse aspecto, a composição farmacêutica de cápsulas de gelatina mole pode compreender cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36). Nesse aspecto, as composições farmacêuticas compreendem PYY(3-36), um invólucro (por exemplo, gelatina), uma base (por exemplo, glicerina), uma segunda base (polietileno glicol), um conservante, um solvente, flavorizantes opcionais, colorantes e agentes adoçantes. Em outro aspecto, a cápsula de gelatina mole pode ter um bico removível para abrir a cápsula e despejar os conteúdos sobre a língua.

Tabela 15 – Enxaguante bucal

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg)	%
PYY_{3-36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	$2,5 \times 10^{7}$ a 0,25%
Sucralose	Agente adoçante	30	3
Edetato dissódico, Diidrato, USP	Antioxidante	20	2,0
Glicerina	Solvente	80	8,0
95% etanol	Solvente, conservante	100	10,0
Hortelã	Flavorizante	200	20
PEG-40 Sorbitano Diisosterato	Tensoativo	400	40,0
Água purificada	Solvente	QS a 1 mL	QS a 100

[096]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de enxaguantes bucais exemplificadoras conforme mostrado na Tabela 15. Em um aspecto, proporcionam-se composições farmacêuticas de enxaguantes bucais que compreendem cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). Nesse aspecto, a composição farmacêutica de enxaguantes bucais pode compreender cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36). Nesse aspecto, as composições farmacêuticas compreendem PYY(3-36), um antioxidante, um tensoativo, um conservante, e um solvente. Flavorizantes e adoçantes opcionais também podem ser adicionados.

Tabela 16 – Comprimidos bucais – Exemplo 1

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg/mL)	%
PYY_{3-36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	$1,7 \times 10^{-6}$ a 1,7
Hidroxipropil metilcelulose (HPMC) 15 cps	Aglutinante/Mucoadesivo	10	6,7
Manitol	Adoçante/Diluent	40	26,7

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg/mL)	%
	e		
Carbopol 934P	Mucoadesivo	10	6,7
Aspartame	Adoçante	3	2,0
Estearil fumarato de sódio (SSF)	Lubrificante	3	2,0
Agente flavorizante seco por aspersão	Flavorizante	3	2,0
Polivinil pirrolidona K30	Dispersante/ mucoadesivo	6	4,0
Etil celulose	Carga/Aglutinante/ Acentuador de viscosidade/Mucoadesivo	72,5 a 75	48,3 a 50,0
Total		150	100

[097]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de comprimidos bucais exemplificadoras conforme mostrado na Tabela 16. Em um aspecto, proporcionam-se composições farmacêuticas de comprimidos bucais que compreendem cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). Nesse aspecto, a composição farmacêutica de comprimidos bucais pode compreender cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36). Nesse aspecto, as composições farmacêuticas compreendem PYY(3-36), mucoadesivo(s), um dispersante, um conservante, um lubrificante, e cargas ou aglutinantes. Flavorizantes e adoçantes opcionais também podem ser adicionados. Vide, por exemplo, Shirsand et. al., *Formulation and optimization of mucoadhesive bilayer buccal tablets of atenolol using simplex design method*, Int J Pharm Investig. Janeiro a março de 2012; 2(1): 34 a 41.

Tabela 17 – Comprimidos bucais – Exemplo 2

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg)	%
PYY_{3-36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	$2,1 \times 10^{-6}$ a 2,1
Hidroxipropil metilcelulose K4M	Aglutinante/ Mucoadesivo	30	25
Carbopol 934P	Mucoadesivo	5	4,2
Goma xantana	Mucoadesivo	30	25
Lactose	Diluente/Carga/Aglutinante	51,3 a 53,8	42,8 a 44,8
Estearato de magnésio	Lubrificante	1,2	1,0
Total		120	100

[098]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de comprimidos bucais exemplificadoras conforme mostrado na Tabela 17. Em um aspecto, proporcionam-se composições farmacêuticas de comprimidos bucais que compreendem cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). Nesse aspecto, a composição farmacêutica de comprimidos bucais pode compreender cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36). Nesse aspecto, as composições farmacêuticas compreendem PYY(3-36), mucoadesivo(s), um lubrificante, e diluentes, cargas ou aglutinantes. Vide, por exemplo, Chaudhari et al., *Formulation and Evaluation of Buccal Tablet of Salbutamol Sulphate*, IRJP 2011, 2 (12), 238 a 242.

Tabela 18 – Comprimido liofilizado

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg)	%
PYY_{3-36}, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	$5,0 \times 10^{-6}$ a 5,0
Polivinil pirrolidona	Mucoadesivo	2,5	5,0
Carbopol 934P	Mucoadesivo	5	10
Trealose	Crioprotetor/ Estabilizante	25,5 a 28	51 a 56
Edetato dissódico. Diidrato,	Antioxidante	1	2,0

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg)	%
USP			
Fosfato de sódio, monobásico, diidrato, USP	Tampão	3	6,0
Polissorbato 20, NF	Tensoativo	3	6,0
Ácido clorídrico (HCl), NF, USP	Modificador de pH	QS a pH 7,0+ 0,1	-
Hidróxido de sódio (NaOH). USP	Modificador de pH	QS a pH 7,0 ± 0,1	-
Água esterilizada para injeção, USP	Solvente	-	-

Solvente removido durante a fabricação

[099]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de comprimidos liofilizados exemplificadoras conforme mostrado na Tabela 18. Em um aspecto, proporcionam-se composições farmacêuticas de comprimidos liofilizados que compreendem cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). Nesse aspecto, a composição farmacêutica de comprimidos liofilizados pode compreender cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36). Nesse aspecto, as composições farmacêuticas compreendem PYY(3-36), mucoadesivo(s), um tensoativo, um crioprotetor/estabilizante, um antioxidante, e modificadores de pH e solvente.

Tabela 19 – Comprimido de dissolução oral (“ODT”)

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg)	%
PYY3-36, ser humano	Substância de fármaco	2,5 ng a 2,5 mg	5×10^{-7} a 1,0
Celulose microcristalina	Aglutinante	100	40
Manitol	Aglutinante	119,75	45,9
Crospovidona	Desintegrante	25	10
Aspartame	Agente adoçante	5	2

Componente e Padrão de Qualidade	Função	Resistência (mencionada no rótulo)	
		Quantidade por unidade (mg)	%
FD&C Azul No. 2 Lago Alumínio	Cor	0,25	0,1
Hortelã	Flavorizante	1,25	0,5
Estearato de magnésio	Lubrificante	1,25	0,5
Total		250	100

[0100]Aspectos adicionais proporcionam formas de dosagem de comprimidos ODT exemplificadoras conforme mostrado na Tabela 19. Em um aspecto, proporcionam-se composições farmacêuticas de comprimidos ODT que compreendem cerca de 2,5 ng a 2,5 mg de PYY(3-36). Nesse aspecto, a composição farmacêutica de comprimidos ODT pode compreender cerca de 2,5 ng, 25 ng, 250 ng, e 2,5 µg de PYY(3-36). Nesse aspecto, as composições farmacêuticas compreendem PYY(3-36), aglutinante(s), um desintegrante, um lubrificante, e agentes adoçantes opcionais, flavorizantes, e lubrificantes.

[0101]Em um aspecto, a forma de dosagem de comprimidos ODT é um sistema de pó blendado que é subsequentemente compactado em comprimidos usando uma prensa giratória padrão, e embalados em embalagens alveolares ou garrafas dependendo da friabilidade dos comprimidos. Os comprimidos acabados podem ter um tempo de desintegração de 30 segundos ou menos sobre a língua, por exemplo. Níveis flavorizantes, colorantes e adoçantes podem ser variados conforme requerido para a experiência do usuário final.

[0102]As composições descritas no presente documento podem ser usadas para tratar um paciente em necessidade de tratamento conforme descrito no presente documento. Os termos “tratar,” “prevenir,” ou termos similares, conforme o uso em questão, não significam necessariamente 100% ou tratamento ou prevenção completos. De preferência, esses termos se referem a vários graus de tratamento ou prevenção de uma doença particular (por exemplo, 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%,

40%, 30%, 20%, 10%, 5%, ou 1%) conforme reconhecido na técnica como sendo benéfico. Os termos “tratamento” ou “prevenção” também se referem a retardar o princípio de uma doença por um período de tempo ou retardar o princípio indefinidamente. O termo “tratamento” ou “tratar” se refere a administrar um fármaco ou tratamento a um paciente ou prescrever um fármaco a um paciente onde o paciente ou um terceiro (por exemplo, cuidador, membro da família, ou profissional da área de saúde) administra o fármaco ou tratamento.

[0103]Os componentes das composições descritas no presente documento também abrangem derivados e análogos. Em uma modalidade, os termos “derivado” ou “análogos” incluem, mas não se limitam a, derivados de éter, derivados de ácido, derivados de amida, derivados de éster, e similares. Métodos para preparar esses derivados são conhecidos por um indivíduo versado na técnica. Por exemplo, derivados de éter são preparados pelo acoplamento dos álcoois correspondentes. Derivados de amida e éster são preparados a partir do ácido carboxílico correspondente por uma reação com amidas e álcoois, respectivamente.

[0104]Qualquer forma de dosagem adequada pode ser usada para entrega das composições farmacêuticas descritas no presente documento além das formas de dosagem e formulações descritas anteriormente. Em um aspecto, a forma de dosagem é especialmente adequada para entrega intraoral ou oromucosal. Em outro aspecto, a forma de dosagem é uma drágea (por exemplo, lâmina plana, bala sólida ou semissólida). Em outro aspecto, a forma de dosagem é um gel, creme, espuma, comprimidos oralmente desintegrantes, ou pasta. A drágea pode compreender um material dissolvível. Em outro aspecto, a forma de dosagem compreende goma de mascar. Em ainda outro aspecto, a forma de dosagem é uma formulação líquida (por exemplo, emulsão, xarope, elixir, suspensão, ou uma solução, gargarejos, enxaguantes bucais, soluções gengivais, soluções oromucosais e suspensões oromucosais, preparações oromucosais semi-sólidas (incluindo, por exemplo, gel

gengival, pasta gengival, gel oromucosal, pasta oromucosal), gotas oromucosais, aspersões oromucosais e aspersões sublinguais (incluindo aspersões orofaríngeas), drágeas e pastilhas, drágeas compactadas, comprimidos sublinguais e comprimidos bucais, cápsulas oromucosais, preparações mucoadesivas). Em um aspecto adicional, a formulação líquida é uma aspersão ou gotas para administração oral.

[0105]Em um aspecto, as composições descritas no presente documento, ou uma das mesmas podem ser compostas ou usadas como um material de partida para composição a um veículo, carreador, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizante, flavorizante fisiologicamente aceitáveis, etc., em uma forma de dosagem unitária conforme solicitado pela prática farmacêutica aceitável. A proporção de substância ativa em composições ou preparações (por exemplo, ingredientes farmacêuticos ativos) que compreendem os componentes de composições descritas no presente documento é aquela cuja dosagem adequada na faixa indicada é obtida, conforme descrito no presente documento.

[0106]Em outro aspecto, os componentes das composições descritas no presente documento podem ser formulados em uma forma de dosagem unitária. O termo “forma de dosagem unitária” se refere a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, sendo que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação a um ou mais excipientes farmacêuticos adequados.

[0107]Em um aspecto, um ou mais dos componentes das composições descritas no presente documento são misturados ou usados como materiais de partida misturados com um carreador farmaceuticamente aceitável para formar composições, por exemplo, conforme descrito no presente documento. Mediante a mistura ou adição dos compostos, a mistura resultante pode ser uma solução, suspensão, emulsão, ou similares. Suspensões lipossômicas também podem ser usadas como carreadores

farmaceuticamente aceitáveis. Essas podem ser preparadas de acordo com métodos conhecidos pelos indivíduos versados na técnica. A forma da mistura resultante depende de uma série de fatores, incluindo o modo de administração pretendido e a solubilidade do composto no carreador ou veículo selecionado. Em um aspecto, a concentração eficaz é suficiente para diminuir ou melhorar pelo menos um sintoma da doença, distúrbio, ou afecção tratada e pode ser empiricamente determinada.

[0108]Os carreadores ou veículos farmacêuticos adequados para administração dos componentes das composições descritas no presente documento incluem esses carreadores adequados para o modo de administração particular. Além disso, os materiais ativos também podem ser misturados com outros materiais ativos que não conferem a ação desejada, ou com materiais que suplementem a ação desejada, ou tenham outra ação. Os compostos podem ser formulados como o único ingrediente farmaceuticamente ativo na composição ou podem ser combinados com outros ingredientes ativos.

[0109]Em outro aspecto, se os componentes das composições descritas no presente documento exibirem uma solubilidade insuficiente, podem-se usar métodos para solubilizar. Esses métodos são conhecidos e incluem, mas não se limitam a, usar co-solventes como dimetilsulfóxido (DMSO), usar tensoativos como TWEEN (por exemplo, polissorbato), e dissolução em bicarbonato de sódio aquoso.

[0110]A concentração do composto é eficaz para entrega de uma proporção mediante administração que diminua ou melhore pelo menos um sintoma do distúrbio ao qual o composto é administrado. Tipicamente, as composições são embaladas para administração de dosagem unitária.

[0111]Em outro aspecto, os componentes das composições descritas no presente documento podem ser preparados com carreadores que os protejam contra rápida eliminação do corpo, tais como formulações ou revestimentos de liberação temporal. Esses carreadores incluem formulações de liberação controlada, como, sem

limitação, sistemas de entrega microencapsulados. O composto ativo pode ser incluído no carreador farmaceuticamente aceitável em uma proporção suficiente para exercer um efeito terapeuticamente útil na ausência de efeitos colaterais indesejáveis sobre o paciente tratado. A concentração terapeuticamente eficaz pode ser determinada empiricamente testando-se os compostos em sistemas de modelo in vitro e in vivo conhecidos para o distúrbio tratado.

[0112]Em outro aspecto, os componentes das composições descritas no presente documento podem ser confinados em recipientes de dosagem múltipla ou única. Os compostos e composições confinados podem ser fornecidos em kits, por exemplo, incluindo partes de componente que podem ser montadas para uso. Por exemplo, um ou mais dos compostos (por exemplo, PYY, PYY(3-36), ou análogos) podem ser usados como um material de partida para uma forma liofilizada (por exemplo, comprimido de dissolução oral liofilizado) e um diluente adequado pode ser proporcionado como um componente separado para combinação antes do uso. Um kit pode incluir componentes das composições descritas no presente documento e um segundo ou terceiro agente terapêutico para coadministração. Os componentes das composições descritas no presente documento e o segundo ou terceiro agente terapêutico podem ser proporcionados como partes de componente separadas. Um kit pode incluir uma pluralidade de recipientes, sendo que cada recipiente contém uma ou mais doses unitárias dos componentes das composições descritas no presente documento. Em um aspecto, os recipientes podem ser adaptados para o modo de administração desejado, incluindo, sem limitação, comprimidos, cápsulas em gel, cápsulas de liberação sustentada, e similares, para administração oral; produtos de depósito, seringas pré-carregadas, ampolas, frascos, e similares, para administração parenteral; e emplastros, Medi-Pads, cremes, e similares, para administração tópica.

[0113]Em ainda outro aspecto, a forma de dosagem consiste em comprimidos de dissolução oral liofilizados. Os comprimidos de dissolução oral liofilizados podem

ser modificados com a adição de açúcares para produzir, por exemplo, uma adição de Tg superior em comprimidos de dissolução oral liofilizados que esses podem incluir açúcares que produzem Tg (temperatura de transição vítrea) superior à temperatura ambiente. Vide, por exemplo, Elnggar et al., Maltodextrin: A Novel Excipient Used in Sugar-Based Orally Disintegrating Tablets and Phase Transition Process, AAPS PharmSciTech. 2010 Jun; 11(2): 645 a 651 (20 de abril de 2010).

[0114]A concentração dos componentes das composições descritas no presente documento dependerá da dissolução, absorção, metabolismo e taxas de excreção dos compostos ativos, da agenda de dosagem, e da proporção administrada bem como outros fatores conhecidos pelos indivíduos versados na técnica.

[0115]Em outro aspecto, os ingredientes ativos podem ser administrados de uma vez, ou podem ser divididos em uma série de doses menores a serem administradas em intervalos de tempo. Compreende-se que a dosagem e duração precisas de tratamento consistem em uma função da doença sendo tratada e podem ser determinados empiricamente usando protocolos de teste conhecidos ou por extrapolação de dados de teste in vivo ou in vitro. Deve-se notar que concentrações e valores de dosagem também podem variar com a gravidade da afecção a ser aliviada. Deve-se compreender, ainda, que para qualquer indivíduo particular, regimes de dosagem específicos devem ser ajustados com o passar do tempo de acordo com a necessidade individual e do discernimento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das composições, e que as faixas de concentração apresentadas no presente documento são exemplificadoras apenas e não são destinadas a limitarem o escopo ou prática das composições reivindicadas.

[0116]Se uma administração oral for desejada, o composto pode ser proporcionado em uma composição que o proteja contra os ambientes ácidos do estômago. Por exemplo, a composição pode ser formulada em um revestimento entérico que mantém sua integridade no estômago e libera o composto ativo no

intestino. A composição também pode ser formulada em combinação com um antiácido ou outro ingrediente.

[0117]As composições orais geralmente incluirão um diluente inerte ou um carreador comestível e podem ser opcionalmente liofilizadas e compactadas em comprimidos ou confinadas em cápsulas gelatinosas. Para o propósito de administração terapêutica oral, o composto ou compostos ativos podem ser incorporados com excipientes e usados sob a forma de comprimidos, cápsulas ou pastilhas. Agentes aglutinantes farmaceuticamente compatíveis e materiais adjuvantes podem ser incluídos como parte da composição.

[0118]Os comprimidos, pílulas, cápsulas, pastilhas, e similares, podem conter qualquer um dos ingredientes ou compostos a seguir de uma natureza similar: um aglutinante como, sem limitação, goma tragacanto, acácia, amido de milho, ou gelatina; um excipiente como celulose microcristalina, amido, ou lactose; um agente desintegrante como, sem limitação, ácido algínico e amido de milho; um lubrificante como, sem limitação, estearato de magnésio; um glidante, como, sem limitação, dióxido de silício coloidal; um agente adoçante como sacarose ou sacarina; e um agente flavorizante como hortelã, metil salicilato ou flavorizante de frutas.

[0119]Quando a forma unitária de dosagem for uma cápsula, a mesma pode conter, além do material do tipo anterior, um carreador líquido como um óleo graxo. Além disso, as formas unitárias de dosagem podem conter outros materiais, que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, revestimentos de açúcar e outros agentes entéricos. Os compostos também podem ser administrados como um componente de um elixir, suspensão, xarope, wafer, goma de mascar, ou similares. Um xarope pode conter, além dos compostos ativos, sacarose como um agente adoçante e determinados conservantes, corantes e colorantes, e flavorizantes.

[0120]Os materiais ativos também podem ser misturados com outros materiais ativos que não conferem a ação desejada, ou com materiais que

suplementem a ação desejada. Os componentes das composições descritas no presente documento podem ser usados, por exemplo, em combinação com um fármaco antiobesidade, anti-diabetes, ou similares (por exemplo, lorcaserina, orlistate, fentermina/topiramato, sibutramina, rimonabanto, metformina, exenatida, liraglutida, pamlintida, naltrexona e tesofensina).

[0121]Em um aspecto, as soluções ou suspensões usadas para aplicação parenteral, entrega por bomba, intradérmica, subcutânea, ou tópica podem incluir os componentes a seguir: um diluente estéril como água para injeção, solução salina, óleo fixo, um óleo vegetal de ocorrência natural como óleo de gergelim, óleo de coco, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, e similares, ou um veículo graxo sintético como oleato de etila, e similares, polietileno glicol, glicerina, propileno glicol, ou outro solvente sintético; agentes antimicrobianos como álcool benzílico e metil parabenos; antioxidantes como ácido ascórbico e bissulfito de sódio; agentes quelantes como ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA) ou seu sal dissódico; tampões como acetatos, citratos, e fosfatos; e agentes para o ajuste de tonicidade como cloreto de sódio e dextrose. As preparações parenterais podem ser confinadas em ampolas, seringas descartáveis, ou frascos de múltiplas doses feitos de vidro, plástico, ou outro material adequado. Tampões, conservantes, antioxidantes, e similares, podem ser incorporados conforme a necessidade.

[0122]Quando administrados intravenosamente, os carreadores adequados incluem, mas não se limitam a, solução salina fisiológica, solução salina tamponada de fosfato (PBS), e soluções contendo agentes espessantes e solubilizantes como glicose, polietileno glicol, polipropileno glicol, e misturas dos mesmos. Suspensões lipossômicas incluindo lipossomos tecido-direcionados também podem ser adequadas como carreadores farmaceuticamente aceitáveis. As mesmas podem ser preparadas de acordo com métodos conhecidos na técnica.

[0123]Em outro aspecto, os componentes das composições descritas no

presente documento podem ser preparados com carreadores que protegem o composto contra a rápida eliminação do corpo, como formulações ou revestimentos de liberação temporal. Esses carreadores incluem formulações de liberação controlada, como, sem limitação, implantes e sistemas de entrega microencapsulada, e polímeros biodegradáveis e biocompatíveis como colágeno, acetato de vinil etileno, polianidridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido polilático, hidroxil propil metil celulose (HPMC), outros derivados de celulose, e similares. Métodos para preparação dessas formulações são conhecidos pelos indivíduos versados na técnica.

[0124]Em ainda outro aspecto, os compostos empregados nos métodos da revelação podem ser administrados enteral ou parenteralmente. Quando administrados oralmente, os compostos empregados nos métodos da revelação podem ser administrados em formas de dosagem usuais para administração oral conforme bem conhecido aos indivíduos versados na técnica. Essas formas de dosagem incluem as formas de dosagem unitárias sólidas usuais de comprimidos e cápsulas bem como formas de dosagem líquidas como soluções, suspensões, e elixires. Quando as formas de dosagem sólidas forem usadas, as mesmas podem ser do tipo de liberação sustentada de modo que os compostos empregados nos métodos descritos no presente documento precisem ser administrados somente uma ou duas vezes por dia.

[0125]As formas de dosagem oral podem ser administradas ao paciente 1, 2, 3 ou 4 vezes ao dia, ou conforme a necessidade. Os componentes das composições descritas no presente documento podem ser administrados três ou menos vezes, ou até mesmo uma ou duas vezes ao dia. Seja qual for a forma de dosagem oral usada, a mesma pode ser designada a fim de proteger os compostos empregados nos métodos descritos no presente documento contra o ambiente ácido do estômago. Comprimidos revestidos entéricos e cápsulas preenchidas com pequenas esferas, cada uma revestida para proteção contra a acidez do estômago, também são bem

conhecidos pelos indivíduos versados na técnica e podem ser usados com aspectos descritos no presente documento.

[0126]Os termos “quantidade terapeuticamente eficaz” e “período de tempo terapeuticamente eficaz” são usados para denotar tratamentos em dosagens e por períodos de tempo eficazes para tratar, melhorar ou reduzir afecções ou sintomas descritos no presente documento.

[0127]Um indivíduo versado na técnica avaliará que esse efeito terapêutico resultante de uma concentração eficaz inferior dos componentes das composições descritas no presente documento pode variar consideravelmente dependendo do tecido, órgão, ou animal ou paciente particular a ser tratado. Compreende-se, também, que embora um paciente possa ter começado em uma dose, tal dose pode ser variada com o passar do tempo à medida que a condição do paciente muda.

[0128]Deve ficar aparente a um indivíduo versado na técnica que a dosagem e a frequência de administração exatas dependerão dos compostos particulares empregados nos métodos da revelação administrados, da afecção particular sendo tratada, da gravidade da afecção sendo tratada, da idade, peso, condição física geral do paciente particular, e outros medicamentos que o indivíduo possa estar tomando conforme é bem conhecido aos métodos administrantes que são versados na técnica.

EXEMPLOS

Exemplo 1 – Estudo de Escalação de Dose de PYY(3-36)

Dia 1 (Registro na Unidade de Estudo e Administração de Placebo)

[0129]Indivíduos que concluíram todos os procedimentos de triagem e satisfizeram todos os critérios de inclusão e exclusão descritos no protocolo e foram considerados elegíveis para a inscrição ao estudo verificado na Unidade de Estudo (isto é, a instalação do estudo). Na manhã do estudo, os participantes jejuaram antes da chegada ao SU. Os participantes jejuaram por ao menos 12 horas antes do Dia 1 do estudo. Permitiu-se que os participantes bebessem somente água antes da

chegada ao SU e foram convidados a escovarem seus dentes. As avaliações e medições a seguir foram coletadas:

(1) Inspecionar a mucosa lingual.

(2) Atualizar o histórico médico e os medicamentos antes da aplicação do placebo.

(3) Avaliar o estado de saúde. Se o participante tiver rinite ou desconforto gastrointestinal, o participante terá que ser descontinuado pelo dia.

(4) Medir o peso corporal e BMI.

(5) Medir os sinais vitais (BP, HR, e temperatura corporal). BP e HR foram medidos duas vezes na posição sentada e duas vezes na posição em pé. Se BP for alto na posição sentada basal (> 160 sistólica), BP foi verificada novamente após o participante estar na posição sentada por 5 a 10 minutos. A temperatura corporal foi medida uma vez.

(6) Realizar um exame de drogas por urina, teste de cotinina de urina, teste de bafômetro alcoólico e teste de gravidez por urina.

(7) Os indivíduos tomaram um café da manhã de 325 a 400 calorias e o consumo calórico foi registrado.

(8) Ofereceu-se água “ad-libitum” e o volume registrado.

(9) Quatro (4) horas após o café da manhã, realizou-se um EVA para Apetite e Saciedade.

(10) Inserir uma cânula para obter amostras de sangue, obter uma amostra de sangue de 5 ml, e triar para determinação de anticorpos anti-GT-001.

(11) Obter amostras de sangue PK em jejum #1 (5 ml) 15 minutos antes do placebo.

(12) Realizar um enxaguante bucal à base de água antes de dosar com GT-001. O enxaguante bucal pode ser um enxaguante com 20 ml de água.

(13) Fornecer um milímetro (1 ml) de placebo (formulação sem GT-001) ao

participante à língua através da pipeta 5 minutos antes do almoço.

(14) A solução permaneceu sobre a língua por 1 minuto após pedir aos participantes bochechassem e, então, engolissem.

(15) Concluir um EVA para linhas similares (EVA concluído por indivíduos).

(16) Coletar amostras de sangue de PK após cada uma das sete doses em ±1 minuto em 5, 10, 15, 30, e ±5 minutos em 60, 120, e 240 minutos após a dose.

(17) Isolar os indivíduos de outros indivíduos durante o almoço.

(18) Ofereceu-se um almoço “ad-libitum” (composto por uma caçarola, bebida nutriente e dois (2) biscoitos) e o consumo calórico registrado.

(19) Solicitar aos indivíduos que completassem um questionário de EVA para doçura, acidez, amargor, salinidade, umami, e gosto gorduroso 20 minutos após concluírem as refeições.

(20) Registrar EVA para apetite e saciedade a cada 30 minutos por 2 horas após terminar a refeição.

(21) Dispensar os indivíduos. Os indivíduos comeram “at-libitum” até o período de jejum de 12 horas precedente à próxima visita para estudo.

(22) Durante a visita ao SU, os indivíduos foram impedidos de ingerirem gomas, doces, tabaco, bebidas carbonatadas, e de realizarem exercícios. Durante as refeições, os indivíduos não foram expostos a dicas da alimentação (visual, odor, ou audição) e eles devem comer em isolamento.

Dias 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 14 de tratamento são iguais ao dia 1.

Dias 3, 5, 7, 9, 11, e 13: Dias de lavagem

Os participantes descansaram em casa.

Fim do estudo (Dia 15 e Visita de Encerramento Antecipada)

[0130]Se um indivíduo inscrito tiver concluído os dias 1 a 14, ou tiver descontinuado a partir do estudo anterior à dispensar de SU planejada, o seguinte foi completado:

(1) Registrar a razão pela descontinuidade do estudo.

(2) Atualizar o histórico médico e as medicações.

(3) Concluir a avaliação de eventos adversos.

(4) Medir os sinais vitais (BP, HR, e temperatura corporal). BP e HR foram medidos duas vezes na posição sentada e duas vezes na posição em pé. Se BP for alto na posição sentada basal (> 160 sistólica), BP foi verificada novamente após o participante estar na posição sentada por 5 a 10 minutos. A temperatura corporal foi medida uma vez.

(5) Medir o peso corporal e BMI.

(6) Realizar exame físico, incluindo inspeção da mucosa lingual.

(7) Conduzir testes laboratoriais clínicos (química sérica, hematologia e urinálise).

(8) Medir o nível sérico de GT-001 com anticorpos anti-GT-001.

(9) Fornecer teste de gravidez sérico.

(10) Realizar exame de drogas por urina, teste de cotinina de urina e teste de bafômetro alcoólico.

(11) Dieta: Detalhes das refeições

(a) Café da manhã: Os participantes foram apresentados a um café da manhã macronutriente equilibrado (aproximadamente 325 a 400 calorias). Os participantes selecionaram seu tipo de café da manhã entre ovos, cereais, torradas, etc. Sucos, café com leite foram permitidos dentro das calorias estipuladas. Não foram permitidos adoçantes artificiais.

(b) Almoço: Os participantes foram apresentados, a vontade, à cassarola, suco/leite, e dois (2) biscoitos. Ingestão total de alimentos e apetite e saciedade de EVA foram registrados. Não foram permitidos adoçantes artificiais.

(c) Entre as refeições: Os participantes podem tomar somente água entre as refeições. Os participantes foram restringidos ao uso de gomas, doces, tabaco e

bebidas carbonatadas.

Exemplo 2 – Avaliação de EVA

[0131]A Avaliação de EVA exemplificadora a seguir foi dada a indivíduos para avaliarem sua sensação de plenitude antes e após receberem PYY(3-36) ou placebo e antes ou após comerem em várias doses descritas no presente documento. Os participantes indicaram suas respostas em uma escala de 1 a 10 com 1 indicando a resposta mais forte na esquerda e 10 indicando a resposta mais forte na direita. Por exemplo, se um participante indicar uma resposta de 1 para a questão a, ele não está com fome. Uma resposta de 10 para a questão a indica que ele nunca esteve com tanta fome antes. Uma resposta de 5 indica que ele se sente entre “Não estou com fome” e “Eu nunca senti tanta fome antes.” As respostas numéricas em uma escala de 1 a 10 foram tabuladas e usadas para gerar os gráficos das Figuras 1 e 2.

a	Não estou com fome	Quanta fome você sente?	Nunca senti tanta fome antes
b	Estou completamente vazio	Quão satisfeito você se sente?	Não consigo comer mais nada
c	Nada cheio	Quão cheio você se sente?	Totalmente cheio
d	Nada	Quanto você acha que pode comer?	Bastante

REFERÊNCIAS

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014

2. Acosta A, Abu Dayyeh BK, Port JD, Camilleri M. Recent advances in clinical practice challenges and opportunities in the management of obesity. Gut 2014;63:687-695

3. Delgado-Aros S, Kim D-Y, Burton D, et al. Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans.

American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology 2002;282:31

4. van Can J, Sloth B, Jensen CB, et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. International journal of obesity 2014;38:784-793

5. Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. The American journal of medicine 2010;123:S28-37

6. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on ad libitum energy intake in humans. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001;86:4382-4389

7. Bray G, Ryan D. Update on obesity pharmacotherapy. Annals of the New York Academy of Sciences 2014

8. Linnebjerg H, Park S, Kothare PA, et al. Effect of exenatide on gastric emptying and relationship to postprandial glycemia in type 2 diabetes. Regulatory peptides 2008;151:123-129

9. Moreno J, Willett K, Desilets A. Exenatide as a novel weight loss modality in patients without diabetes. Ann Pharmacother 2012;46:1700-1706

10. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. Nature 2002;418:650-654

11. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. JAMA : the journal of the American Medical Association 2012;307:491-497

12. Gardiner JV, Jayasena CN, Bloom SR. Gut hormones: a weight off your mind. J Neuroendocrinol 2008;20:834-841

13. Jayasena CN, Bloom SR. Role of Gut Hormones in Obesity. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America 2008;37:769-787

14. Koda S, Date Y, Murakami N, et al. The role of the vagal nerve in peripheral PYY(3-36)-induced feeding reduction in rats. Endocrinology 2005;146:2369-2375

15. le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. Endocrinology 2006;147:3-8

16. Lenard NR, Berthoud H-R. Central and Peripheral Regulation of Food Intake and Physical Activity: Pathways and Genes. Obesity 2008;16:S11-S22

17. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. Gastroenterology 2007;132:2087-2102

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende PYY em uma dose de cerca de 2,5 ng a cerca de 2,5 mg, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o PYY é PYY(3-36).

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose de PYY é cerca de 2,5 ng.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose de PYY é cerca de 25 ng.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose de PYY é cerca de 250 ng.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose de PYY é cerca de 2,5 µg.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose de PYY é cerca de 25 µg.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose de PYY é cerca de 250 µg.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose de PYY é cerca de 2,5 mg.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose de PYY é de cerca de 2,5 µg a cerca de 250 µg.

11. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma dose por volume de PYY de cerca de 2,5 ng a cerca de 250 µg de PYY em um volume de cerca de 10 µl a cerca de 5 ml de um solvente.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11,

CARACTERIZADA pelo fato de que compreende, ainda, um excipiente farmaceuticamente aceitável.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose por volume é cerca de 2,5 µg/ml.

14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que uma forma de dosagem para a composição farmacêutica é selecionada a partir do grupo que consiste em tira de filme oral, pastilha, pirulito, goma de mascar, sachê de partículas secas por aspersão, sachê de partículas congeladas, partículas liofilizadas, aspersão oral, cápsula, comprimido, comprimido de dissolução oral, comprimido bucal, comprimido liofilizado, e enxaguante bucal.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 **CARACTERIZADA** pelo fato de que o excipiente farmaceuticamente aceitável é selecionado a partir do grupo que consiste em estabilizantes, conservantes, antioxidantes, tampões, tensoativos, modificadores de reologia, e acentuadores de permeação mucosal.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o excipiente farmaceuticamente aceitável compreende propileno glicol, sorbato de potássio, l-arginina, edetato dissódico, fosfato monossódico e polissorbato 20.

17. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o propileno glicol está presente em uma concentração de cerca de 100 mg/ml, l-arginina está presente em uma concentração de cerca de 25 mg/ml, sorbato de potássio está presente em uma concentração de 2 mg/ml, edetato dissódico está presente em uma concentração de cerca de 1,2 mg/ml, diidrato monobásico de fosfato de sódio está presente em uma concentração de cerca de 7,8 mg/ml, e polissorbato está presente em uma concentração de cerca de 5 mg/ml.

18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose de PYY(3-36) na composição farmacêutica é pelo menos cerca de 2,5 µg.

19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose de PYY(3-36) na composição farmacêutica é pelo menos cerca de 25 µg.

20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose de PYY(3-36) não é maior que cerca de 250 µg.

21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica é adaptada para entrega à cavidade oral.

22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica é adaptada para entrega local a uma língua.

23. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o PYY(3-36) na composição farmacêutica é adaptado para ligação a um receptor Y2.

24. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um peptídeo de saciedade em uma dose de cerca de 2,5 ng a cerca de 2,5 mg, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o peptídeo de saciedade é selecionado a partir do grupo que consiste em GLP-1, oxintomodulina, e colecistocinina.

26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende, ainda, um ou mais ingredientes farmacêuticos ativos selecionados a partir do grupo que consiste em GLP-1,

oxintomodulina, e inibidor de colecistocinina acetil-CoA carboxilase-(ACC), um inibidor de diacilglicerol O-aciltransferase 1 (DGAT-1), inibidores de monoacilglicerol O-aciltransferase, um inibidor de fosfodiesterase (PDE)-10, um ativador de AMPK, uma sulfonilureia, uma meglitinida, um inibidor de α-amilase, um inibidor de α-glucosídeo hidrolase, um inibidor de α-glicosidase, um agonista de PPARγ, um agonista de PPAR α/γ, uma biguanida, um modulador de peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1), agonistas de receptor GLP-1, liraglutida, albiglutida, exenatida, albiglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, um inibidor de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B), ativador de SIRT-1, um inibidor de dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), uma secreatagogo de insulina, um inibidor de oxidação de ácido graxo, um antagonista de A2, um inibidor de c-jun amino-terminal quinase (JNK), ativadores de glicoquinase (GKa), insulina, um mimético de insulina, um inibidor de glicogênio fosforilase, um agonista de receptor VPAC2, inibidores de SGLT2, um modulador de receptor de glucagon, moduladores de GPR119, derivados ou análogos de FGF21, modulados de receptor de TGR5, moduladores de receptor de GPBAR1, agonistas de GPR40, moduladores de GPR120, ativadores de receptor de ácido nicotínico de alta afinidade (HM74A), inibidores de SGLT1, inibidores ou moduladores de enzimas carnitina palmitoil transferase, inibidores de frutose 1,6-difosfatase, inibidores de aldose reductase, inibidores de receptor de mineralocorticoide, inibidores de TORC2, inibidores de CCR2 e/ou CCR5, inibidores de isoformas de PKC (por exemplo, PKCα, PKCβ, PKCγ), inibidores de ácido graxo sintetase, inibidores de serina palmitoil transferase, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína de ligação de retinol 4, receptor de glicocorticoide, receptores de somatostaína, inibidores ou moduladores de PDHK2 ou PDHK4, inibidores de MAP4K4, moduladores de família IL1 incluindo IL1beta, inibidores de HMG-CoA reductase, inibidores de esqualeno sintetase, fibratos, sequestrantes de ácido biliar, inibidores de ACAT, inibidores de MTP, inibidores de lipooxigenase, inibidores de absorção de colesterol,

moduladoers de PCSK9, inibidores de proteína de transferência de colesteril éster e moduladores de RXRα, agonistas de receptor de GIP, enterostatina e análogos de enterostatina, amilina e agonistas de receptor de amilina, moduladores (por exemplo, inibidores) de grelina e leptina e agonistas de receptor de leptina, polipeptídeo pancreático (PP), OXM, neuropeptídeo Y (NPY), hormônio de crescimento humano, prolactina, oxitocina, hormônio de crescimento bovino, hormônio de crescimento porcino, grelina, antagonistas de receptor de grelina, e glucagon

27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende, ainda, um ou mais ingredientes farmacêuticos ativos selecionados a partir do grupo que consiste em GLP-1, oxintomodulina, e inibidor de colecistocinina acetil-CoA carboxilase-(ACC), um inibidor de diacilglicerol O-aciltransferase 1 (DGAT-1), inibidores de monoacilglicerol O-aciltransferase, um inibidor de fosfodiesterase (PDE)-10, um ativador de AMPK, uma sulfonilureia, uma meglitinida, um inibidor de α-amilase, um inibidor de α-glucosídeo hidrolase, um inibidor de α-glicosidase, um agonista de PPARγ, um agonista de PPAR α/γ, uma biguanida, um modulador de peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1), agonistas de receptor GLP-1, liraglutida, albiglutida, exenatida, albiglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, um inibidor de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B), ativador de SIRT-1, um inibidor de dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), uma secreatagogo de insulina, um inibidor de oxidação de ácido graxo, um antagonista de A2, um inibidor de c-jun amino-terminal quinase (JNK), ativadores de glicoquinase (GKa), insulina, um mimético de insulina, um inibidor de glicogênio fosforilase, um agonista de receptor VPAC2, inibidores de SGLT2, um modulador de receptor de glucagon, moduladores de GPR119, derivados ou análogos de FGF21, modulados de receptor de TGR5, moduladores de receptor de GPBAR1, agonistas de GPR40, moduladores de GPR120, ativadores de receptor de ácido nicotínico de alta afinidade (HM74A), inibidores de SGLT1, inibidores ou moduladores de enzimas carnitina palmitoil

transferase, inibidores de frutose 1,6-difosfatase, inibidores de aldose reductase, inibidores de receptor de mineralocorticoide, inibidores de TORC2, inibidores de CCR2 e/ou CCR5, inibidores de isoformas de PKC (por exemplo, PKCα, PKCβ, PKCγ), inibidores de ácido graxo sintetase, inibidores de serina palmitoil transferase, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína de ligação de retinol 4, receptor de glicocorticoide, receptores de somatostaína, inibidores ou moduladores de PDHK2 ou PDHK4, inibidores de MAP4K4, moduladores de família IL1 incluindo IL1beta, inibidores de HMG-CoA reductase, inibidores de esqualeno sintetase, fibratos, sequestrantes de ácido biliar, inibidores de ACAT, inibidores de MTP, inibidores de lipooxigenase, inibidores de absorção de colesterol, moduladoers de PCSK9, inibidores de proteína de transferência de colesteril éster e moduladores de RXRα, agonistas de receptor de GIP, enterostatina e análogos de enterostatina, amilina e agonistas de receptor de amilina, moduladores (por exemplo, inibidores) de grelina e leptina e agonistas de receptor de leptina, polipeptídeo pancreático (PP), OXM, neuropeptídeo Y (NPY), hormônio de crescimento humano, prolactina, oxitocina, hormônio de crescimento bovino, hormônio de crescimento porcino, grelina, antagonistas de receptor de grelina, e glucagon.

28. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um ou mais ingredientes farmacêuticos ativos selecionados a partir do grupo que consiste em PYY, PYY(3-36), GLP-1, oxintomodulina, e inibidor de colecistocinina acetil-CoA carboxilase-(ACC), um inibidor de diacilglicerol O-aciltransferase 1 (DGAT-1), inibidores de monoacilglicerol O-aciltransferase, um inibidor de fosfodiesterase (PDE)-10, um ativador de AMPK, uma sulfonilureia, uma meglitinida, um inibidor de α-amilase, um inibidor de α-glucosídeo hidrolase, um inibidor de α-glicosidase, um agonista de PPARγ, um agonista de PPAR α/γ, uma biguanida, um modulador de peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1), agonistas de receptor GLP-1, liraglutida, albiglutida, exenatida, albiglutida, lixisenatida, dulaglutida,

semaglutida, um inibidor de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B), ativador de SIRT-1, um inibidor de dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), uma secreatagogo de insulina, um inibidor de oxidação de ácido graxo, um antagonista de A2, um inibidor de c-jun amino-terminal quinase (JNK), ativadores de glicoquinase (GKa), insulina, um mimético de insulina, um inibidor de glicogênio fosforilase, um agonista de receptor VPAC2, inibidores de SGLT2, um modulador de receptor de glucagon, moduladores de GPR119, derivados ou análogos de FGF21, modulados de receptor de TGR5, moduladores de receptor de GPBAR1, agonistas de GPR40, moduladores de GPR120, ativadores de receptor de ácido nicotínico de alta afinidade (HM74A), inibidores de SGLT1, inibidores ou moduladores de enzimas carnitina palmitoil transferase, inibidores de frutose 1,6-difosfatase, inibidores de aldose reductase, inibidores de receptor de mineralocorticoide, inibidores de TORC2, inibidores de CCR2 e/ou CCR5, inibidores de isoformas de PKC (por exemplo, PKCα, PKCβ, PKCγ), inibidores de ácido graxo sintetase, inibidores de serina palmitoil transferase, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína de ligação de retinol 4, receptor de glicocorticoide, receptores de somatostaína, inibidores ou moduladores de PDHK2 ou PDHK4, inibidores de MAP4K4, moduladores de família IL1 incluindo IL1beta, inibidores de HMG-CoA reductase, inibidores de esqualeno sintetase, fibratos, sequestrantes de ácido biliar, inibidores de ACAT, inibidores de MTP, inibidores de lipooxigenase, inibidores de absorção de colesterol, moduladoers de PCSK9, inibidores de proteína de transferência de colesteril éster e moduladores de RXRα, agonistas de receptor de GIP, enterostatina e análogos de enterostatina, amilina e agonistas de receptor de amilina, moduladores (por exemplo, inibidores) de grelina e leptina e agonistas de receptor de leptina, polipeptídeo pancreático (PP), OXM, neuropeptídeo Y (NPY), hormônio de crescimento humano, prolactina, oxitocina, hormônio de crescimento bovino, hormônio de crescimento porcino, grelina, antagonistas de receptor de grelina, e glucagon formulados em doses

terapêuticas.

29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dose por volume de um ou mais ingredientes ativos é de cerca de 2,5 ng a cerca de 250 µg de um ou mais ingredientes ativos em um volume de cerca de 10 µl a cerca de 5 mls de um solvente.

30. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição farmacêutica é adaptada para entrega a uma cavidade oral.

31. Método para tratar um distúrbio metabólico em um indivíduo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 1, ao indivíduo.

32. Método para tratar um distúrbio metabólico em um indivíduo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 28, ao indivíduo.

33. Método, de acordo com a reivindicação 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada intraoralmente ao indivíduo.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição farmacêutica é entregue a uma língua.

35. Método, de acordo com a reivindicação 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que PYY(3-36) na composição farmacêutica se liga a um receptor na língua.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor é um receptor Y2.

37. Método, de acordo com a reivindicação 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio metabólico é selecionado a partir do grupo que consiste em obesidade, níveis elevados de açúcar no sangue, diabetes, esteatose hepática, PCOS, e esclerose múltipla.

38. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de

que o distúrbio metabólico é obesidade, e em que a ingestão de alimentos pelo indivíduo é reduzida em pelo menos cerca de 20% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento.

39. Método, de acordo com a reivindicação 38, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio metabólico é obesidade, e em que o peso corporal do indivíduo é reduzido em pelo menos cerca de 5% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento.

40. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio metabólico consiste em níveis elevados de açúcar no sangue, e em que os níveis de açúcar no sangue do indivíduo são reduzidos em pelo menos cerca de 10% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento.

41. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio metabólico é diabetes, e em que uma área sob a curva (AUC) em um teste de tolerância à glicose do indivíduo é reduzida em pelo menos cerca de 15% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento.

42. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio metabólico é diabetes, e em que um nível de glicose em jejum do indivíduo é reduzido em pelo menos cerca de 15% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento.

43. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio metabólico é diabetes, e em que os níveis de HbA1c do indivíduo são reduzidos em pelo menos cerca de 15% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento.

44. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio metabólico é esteatose hepática, e em que uma concentração de

gordura no fígado do indivíduo é reduzida em pelo menos cerca de 20% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento.

45. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio metabólico é PCOS, e em que os sintomas de PCOS no indivíduo são reduzidos em pelo menos cerca de 15 a 20% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento.

46. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio metabólico é esclerose múltipla, e em que os sintomas de esclerose múltipla no indivíduo são reduzidos em pelo menos cerca de 20% após tratamento com uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu tratamento.

47. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio metabólico é pressão sanguínea alta, e em que os níveis de pressão sanguínea sistólica e diastólica em um indivíduo são reduzidos em pelo menos cerca de 20% após uma dose da composição farmacêutica comparado a um indivíduo que não recebeu a dose.

48. Método para aumentar uma sensação de plenitude em um indivíduo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 10, ao indivíduo.

49. Método, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dose de PYY(3-36) na composição farmacêutica é pelo menos cerca de 2,5 µg/ml.

50. Método, de acordo com a reivindicação 49, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dose de PYY(3-36) na composição farmacêutica é pelo menos cerca de 25 µg/ml.

51. Método, de acordo com a reivindicação 50, **CARACTERIZADO** pelo fato

de que a dose de PYY(3-36) na composição farmacêutica é pelo menos cerca de 250 µg/ml.

52. Método, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo tem uma sensação de plenitude por ao menos cerca de 30 minutos após a composição farmacêutica ser administrada ao indivíduo.

53. Método, de acordo com a reivindicação 52, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada ao indivíduo e o indivíduo subsequentemente consome uma refeição.

54. Método, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo tem a sensação de plenitude por ao menos 120 minutos após a composição farmacêutica ser administrada ao indivíduo.

55. Método, de acordo com a reivindicação 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada ao indivíduo e o indivíduo subsequentemente consome uma refeição.

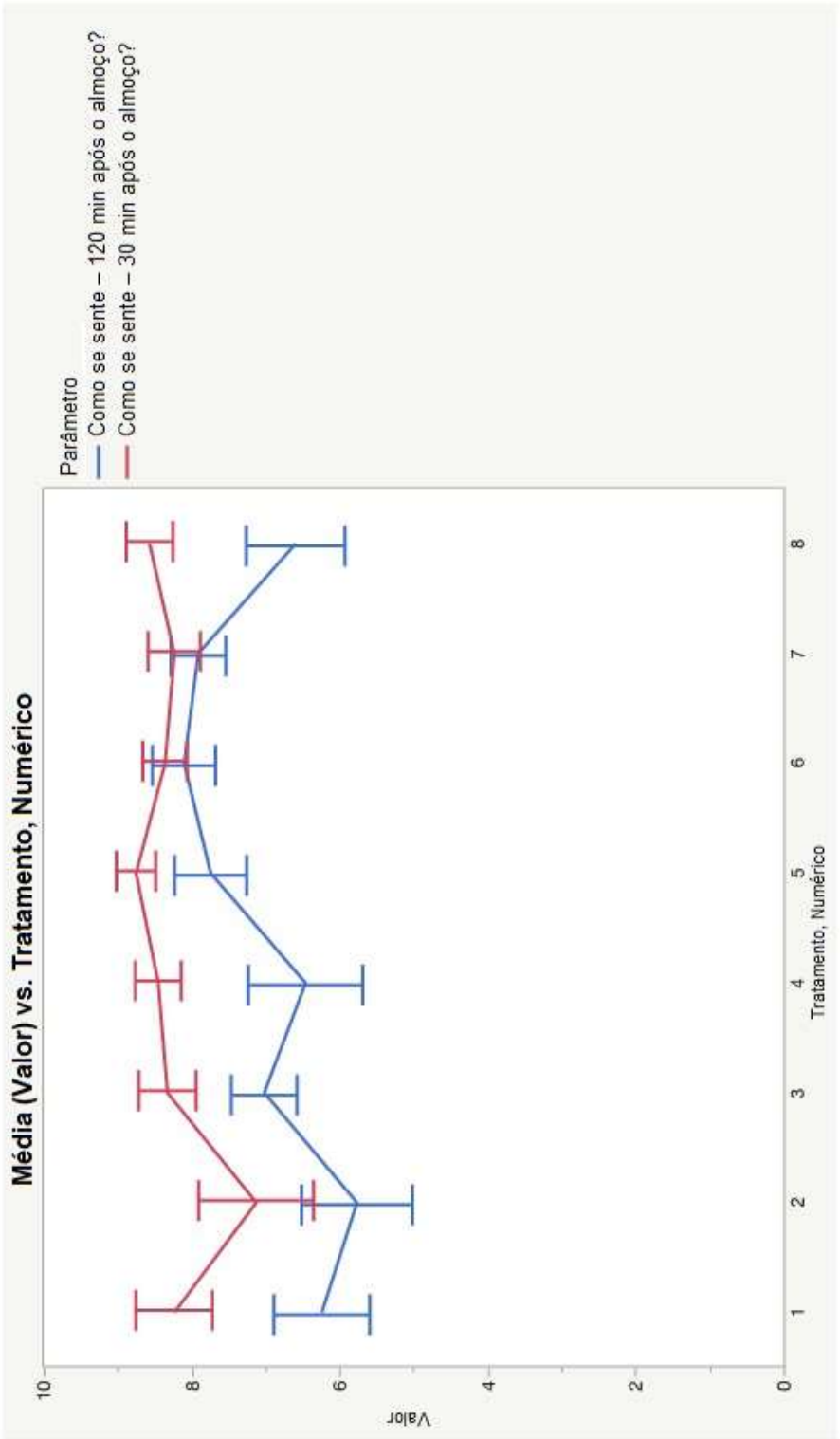

Média (Valor) vs. Tratamento, Numérico
Parâmetro
Como se sente – 120 min após o almoço?
Como se sente – 30 min após o almoço?
Valor
Tratamento, Numérico
0
2
4
6
8
10
1
2
3
4
5
6
7
8

Figura 1

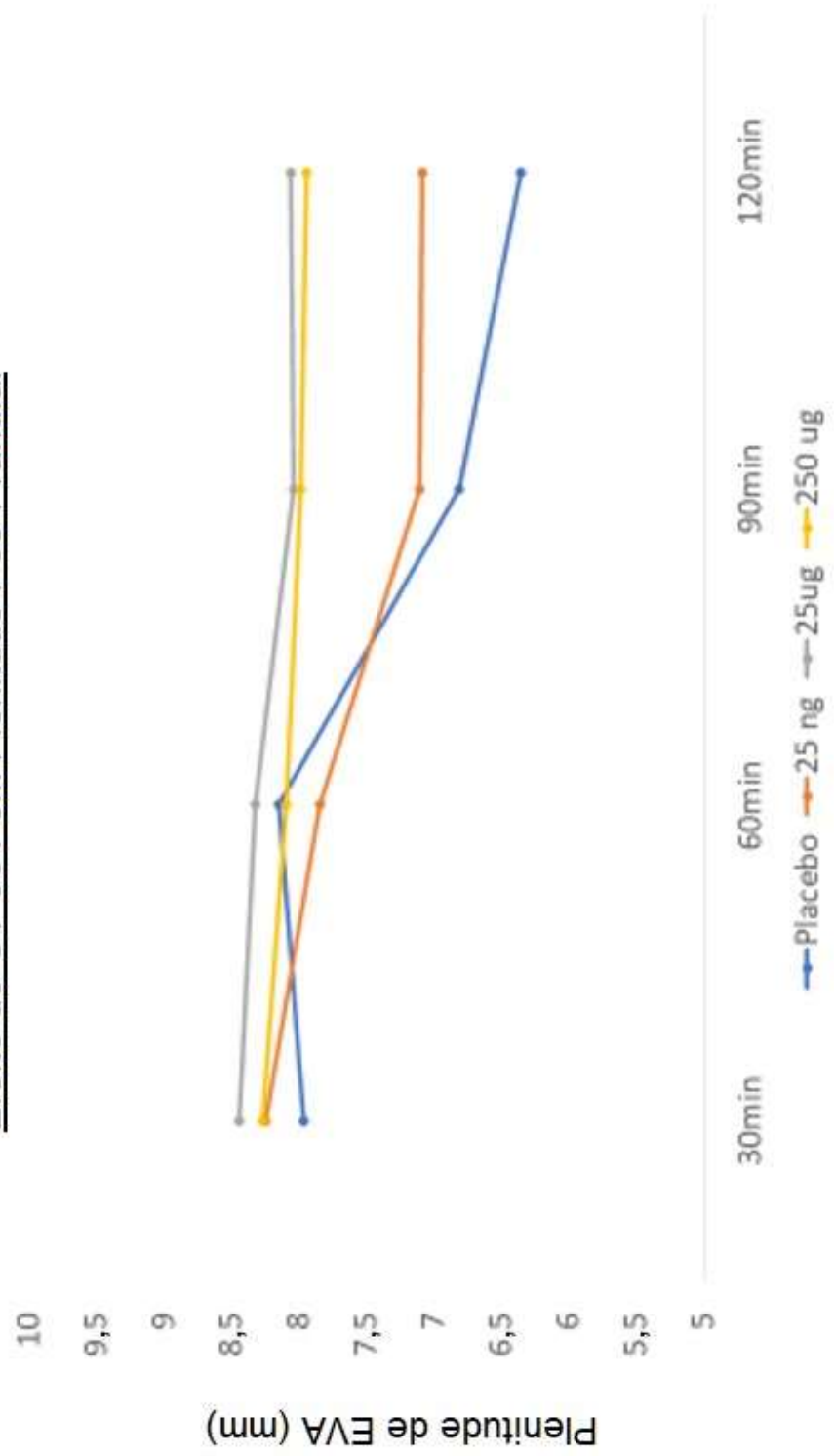

Efeito de GT-001 em Plenitude Pós-Prandial
Plenitude de EVA (mm)
10
9,5
9
8,5
8
7,5
7
6,5
6
5,5
5
30min
60min
90min
120min
Placebo
25 ng
25ug
250 ug

Figura 2

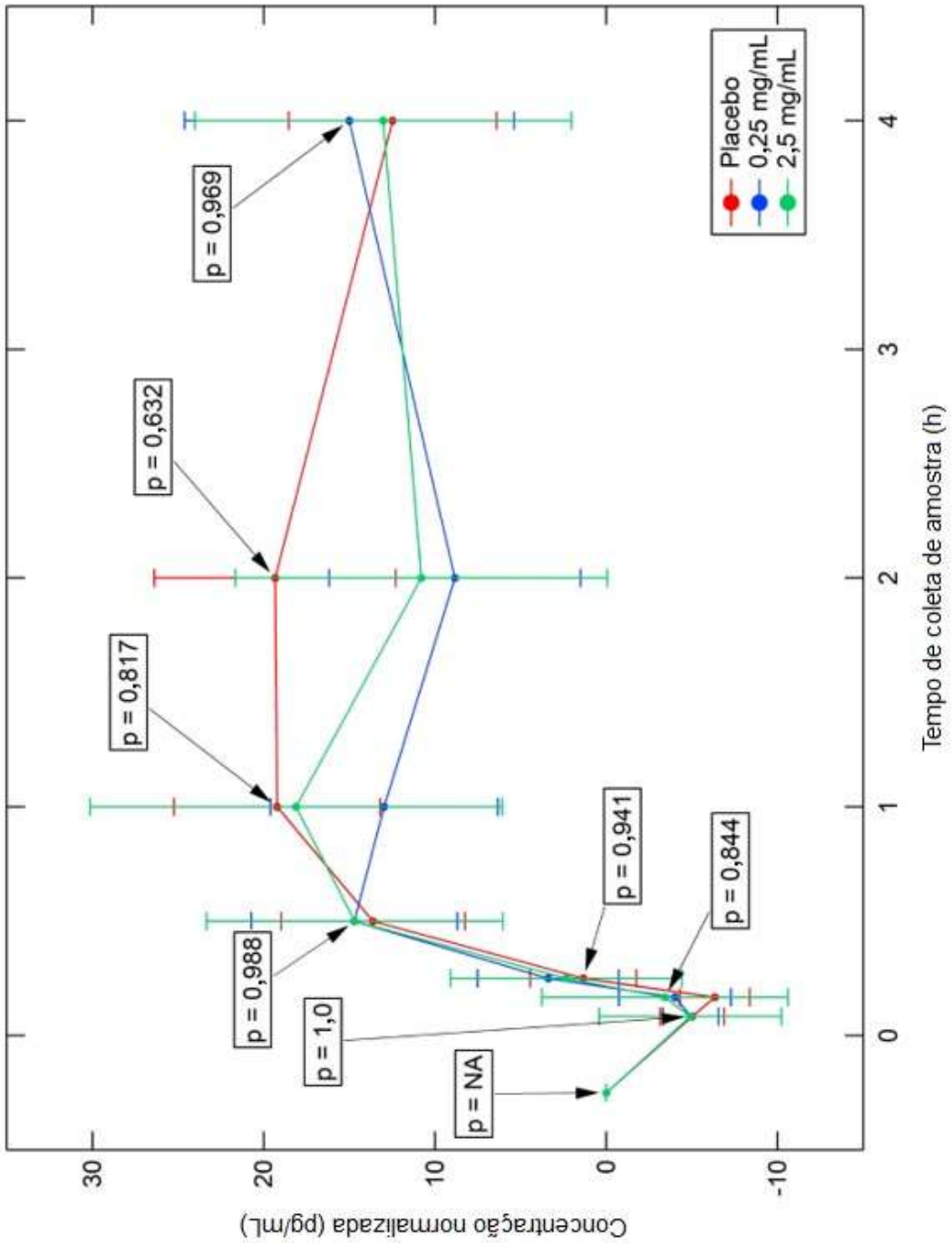

Placebo
0,25 mg/mL
2,5 mg/mL
p = 0,969
p = 0,632
p = 0,817
p = 0,988
p = 1,0
p = NA
p = 0,941
p = 0,844
Concentração normalizada (pg/mL)
Tempo de coleta de amostra (h)
30
20
10
0
-10
0
1
2
3
4

Figura 3

RESUMO

"FORMULAÇÕES, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS FARMACÊUTICOS DE PEPTÍDEO YY"

Trata-se de composições farmacêuticas que compreendem PYY (por exemplo, PYY(3-36) e análogos e variantes do mesmo), peptídeos de saciedade, hormônios de saciedade, hormônios metabólicos, e métodos para tratamento de doenças metabólicas com essas composições. Os aspectos incluem métodos para aumentar uma sensação de plenitude em pacientes tratados com composições farmacêuticas que compreendem PYY, PYY(3-36), peptídeos de saciedade, hormônios de saciedade, hormônios metabólicos, e análogos, antagonistas receptores e variantes do mesmos.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 204.533-8 - Listagem de Sequências.txt
- Data de Geração do Código: 17/07/2020
- Hora de Geração do Código: 12:17:50
- Código de Controle:
  - Campo 1: 38ADC1694CDD43A4
  - Campo 2: 1F8CD4299515B4DF