

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040378**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.25

(21) Номер заявки
201891406

(22) Дата подачи заявки
2015.01.20

(51) Int. Cl. *A61K 31/7034* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА SGLT2 В ЛЕЧЕНИИ И/ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА У ЖИВОТНОГО СЕМЕЙСТВА СОБАЧЬИХ

(31) 14152327.4; 14186477.7

(32) 2014.01.23; 2014.09.25

(33) EP

(43) 2018.12.28

(62) 201600535; 2015.01.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
Клай Заскиа, Райхе Дания Бирге (DE)

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) WO-A1-2010092123
EP-A1-2368552

TIRMENSTEIN M. ET AL.: "Nonclinical toxicology assessments support the chronic safety of dapagliflozin, a first-in-class sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor", INTERNATIONAL JOURNAL OF TOXICOLOGY, TAYLOR AND FRANCIS, WASHINGTON, DC, US, vol. 32, no. 5, 1 September 2013 (2013-09-01), pages 336-350, XP008175509, ISSN: 1091-5818, DOI:10.1177/1091581813505331 abstract table I

GE XU ET AL.: "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Deuterated C -Aryl Glycoside as a Potent and Long-Acting Renal Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 4, 27 February 2014 (2014-02-27), pages 1236-1251, XP055119035, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm401780b abstract

(57) Изобретение относится к применению одного или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемых кристаллических форм в лечении и/или предотвращении метаболического расстройства у животного семейства собачьих нуждающегося в таком лечении и/или предотвращении, в котором один или более ингибиторов SGLT2 является выбранным из группы соединений или их фармацевтически приемлемых кристаллических форм, раскрытых в формуле изобретения, в котором один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводятся в дозе от 0,1 до 4,0 мг/кг веса тела. Метаболическое расстройство предпочтительно представляет собой одно или более выбранных из группы, которая состоит из кетоацидоза, преддиабета, инсулинозависимого сахарного диабета, резистентности к инсулину, инсулиннезависимого диабета, ожирения, гипергликемии, образования катаракты, вызванной гипергликемией, нарушенной толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, слабо выраженного системного воспаления, печеночного липидоза, воспаления поджелудочной железы, последствий нарушения обмена веществ таких, как повышенное кровяное давление, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные нарушения и/или синдром X (метаболический синдром), где образование катаракты, вызванной гипергликемией, предпочтительно предотвращается, или достигается ремиссия и/или где развитие последствий нарушения обмена веществ таких, как повышенное кровяное давление, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные нарушения, предпочтительно предотвращается или происходит замедление прогрессии или достигается ремиссия.

B1**040378****040378****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к ветеринарной медицине, в частности, к лечению и/или предотвращению метаболических расстройств у представителей собачьих.

Предпосылки создания изобретения

Животные семейства собачьих, например собаки, подвержены различным метаболическим расстройствам. Ряд метаболических расстройств является известным у представителей собачьих, в том числе гипергликемия, резистентность к инсулину, диабет, печеночный липидоз, ожирение, гиперинсулинемия, нарушенная толерантность к глюкозе, кетоз (в частности, кетоацидоз), дислипидемия, дисадиопокинемия, ожирение, субклиническое воспаление или системное воспаление, в частности слабо выраженное системное воспаление, которое также включает воспаление адипозной ткани, синдром X (метаболический синдром) и/или воспаление поджелудочной железы. Существуют различные корреляции между этими расстройствами. Среди этих нарушений у собак сахарный диабет, в частности, преддиабет и инсулинозависимый сахарный диабет, а также гипергликемия, резистентность к инсулину и ожирение, приобретают все большее значение. Это может быть, по крайней мере, частично обусловлено изменением условий жизни и пищевого поведения и тем, что домашние животные живут дольше благодаря улучшению профилактической ветеринарной помощи в течение последних лет.

Сахарный диабет характеризуется нарушениями метаболизма углеводов, белков и триглицеридов на основе относительного или абсолютного недостатка инсулина.

Это является относительно распространенной эндокринопатией у представителей собачьих таких, как собаки. Частота диабета у собак увеличилась в последние десятилетия примерно на 1,0%. Было выявлено несколько факторов риска: возраст, ожирение, стерилизация, пол и порода.

В соответствии с существующей классификацией сахарный диабет у человека подразделяется на три класса:

(1) диабет 1-ого типа, который возникает в результате потери функции клеток, секретирующих инсулин, например, при иммунологическом разрушении бета-клеток или при наличии аутоантител к инсулину (ювенильный диабет у человека);

(2) диабет 2-го типа, который возникает в результате неспособности стимулированных инсулином клеток отвечать должным образом на инсулиновый стимул; он также связан, например, с накоплением амилоида в бета-клетках; диабет 2-ого типа обычно развивается в течение длительного периода так называемого преддиабета;

(3) вторичный сахарный диабет, который может возникать из-за диабетогенных препаратов (например, глюкокортикоиды длительного действия, мегестрол ацетат и т.д.) или других первичных заболеваний таких, как панкреатит, аденокарцинома поджелудочной железы, синдром Кушинга, гипо- или гипертиреоз, опухоли, которые вырабатывают гормон роста, что приводит к акромегалии.

Собачий диабет нелегко классифицировать, несмотря на то, что имеются явные сходства и различия между человеческим и собачьим заболеванием. Не существует подтверждения собачьего эквивалента сахарного диабета 2-ого типа, несмотря на то, что ожирение является такой же проблемой у домашних собак, как и у их владельцев.

Заболевание может в целом подразделяться на диабет, связанный с дефицитом инсулина, и инсулиннезависимый диабет (Catchpole и др., *Diabetologia* 2005. 48: 1948-1956). Недостаточность инсулина является наиболее распространенным типом. В отличие от ситуации у человека, он обычно не обнаруживается у молодых собак, а скорее, возможно, имеет сходство с латентной/поздней аутоиммунной формой диабета 1-ого типа у взрослых (LADA), которая характеризуется прогрессирующим разрушением бета-клеток по типу аутоиммунных реакций.

Аутоиммунитет у собак, однако, является спорным. Поскольку антитела были обнаружены только в подгруппе собак с собачьим диабетом и это обсуждается как следствие, а не причина заболевания (Catchpole и др., *Diabetologia* 2005. 48: 1948-1956).

Кроме того, у интактных самок собак часто встречается диабет, связанный с диэструс/гестационной резистентностью к инсулину.

Для лечения диабета у людей, в частности, сахарного диабета 2-ого типа, было одобрено несколько пероральных гипогликемических препаратов. Эти лекарственные средства действуют, например, путем стимуляции секреции инсулина поджелудочной железой независимым от глюкозы или зависимым от глюкозы образом (сульфонилмочевин/меллитиниды или ингибиторы DPP IV, соответственно), путем повышения чувствительности тканей к инсулину (бигуаниды, тиазолидиндионы), или путем замедления постпрандиального всасывания глюкозы в кишечнике (ингибиторы альфа-глюкозидазы).

Были использованы некоторые пероральные гипогликемические препараты, но они либо являлись неэффективными у больных сахарным диабетом собак, например, препараты на основе сульфонилмочевин, либо демонстрировали некоторые эффекты в отношении гликемического контроля, но были неблагоприятными из-за высокой распространенности побочных эффектов, например, ингибиторы альфа-глюкозидазы (Nelson и др., *J Small Anim Pract* 2000, 41, 486-490).

Также рассматриваются другие подходы для лечения диабета и снижения гипергликемии, в том числе и ингибирование почечного натрий-зависимого сопереносчика глюкозы SGLT2. SGLT2 в почках

регулирует уровни глюкозы путем опосредования реабсорбции глюкозы обратно в плазму после фильтрации крови. Таким образом, ингибирование SGLT2 индуцирует гликозурию и может привести к снижению уровня глюкозы в крови. Например, соединение 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(бета-D-глюкопираноз-1-ил)бензол описывается в качестве ингибитора SGLT2 в публикации WO 2007/128749. Также является известным большое разнообразие дополнительных ингибиторов SGLT2. В заявке WO 2011/117295, которая относится к лечению преимущественно плотоядных, отличных от человека животных, с помощью ингибиторов дипептидилпептидазы IV (DPP-IV), различные ингибиторы SGLT2 выделяются среди многочисленных других типов соединений в контексте применения комбинированной терапии с ингибиторами DPP-IV.

Ингибирование SGLT2 ранее не было предусмотрено для лечения метаболических нарушений у представителей собачьих таких, как собаки. У представителей собачьих препараты для лечения нарушений обмена веществ гораздо менее развиты, чем у людей. К сожалению, даже если лечение или профилактика эффективна, например, в организме человека, или других животных, отличных от собачьих, не представляется возможным сделать вывод о том, что такой же подход будет эффективным, безопасным, а также целесообразным у представителей собачьих таких, как собака.

Представители собачьих существенно отличаются от людей или, например, от других хищников, таких как коты, в отношении своего метаболизма.

В соответствии с этим патофизиология метаболических расстройств у представителей собачьих, а, следовательно, и их реакции на лечение таких расстройств, отличается от таковой у других видов.

Собаки демонстрируют ожирение и все признаки метаболического синдрома, подобные таковым, например, для людей, а также для котов. В отличие от этих видов у представителей собачьих этот синдром не прогрессирует до сахарного диабета 2-ого типа. Патофизиологический признак сахарного диабета 2-ого типа у людей, а также у кошачьих - отложение амилоида в панкреатическом островке - отсутствует у собак (Verkest, Vet J, в печати doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.09.057).

Диабетическое осложнение, например, проблемы со зрением часто наблюдаются у собак, но редко встречаются у представителей кошачьих. Несмотря на то, что ретинопатия часто обнаруживается у больных сахарным диабетом людей, у собак она встречается редко, но проблемы со зрением возникают по причине кератопатии и, в частности, катаракты. Они насчитывают вплоть до 80% у собак с диабетом (Beam и др. Vet. Ophthalmol. 1999. 2, 169-172).

Золотым стандартом для лечения собак с диабетом в настоящее время считается инъекции инсулина. Тем не менее, ни один тип инсулина не является обычно эффективным для поддержания контроля гликемии даже при введении два раза в сутки. Даже регулируемые диабетологи могут, в конечном счете, достичь точки, когда их уровень глюкозы в крови больше не контролируется, и инсулин должен быть отрегулирован либо в отношении дозы, либо типа. Кроме того, даже при строгом соблюдении требований со стороны владельца контроль часто является слабым, и возникают общие вторичные проблемы. Многие владельцы считают невозможным достичь приемлемых уровней соблюдения, поскольку синхронизация приема пищи и введения инсулина невозможна в большинстве случаев. В конечном счете, много собак с сахарным диабетом подвергаются эвтаназии по причине болезни.

Факторы, регулирующие соблюдение требований пациентом и владельцем, также являются весьма различными. У собак пероральное введение, например, является еще более желательным, чем у людей.

Лечение, которое бы позволило строго соблюдать требования и, следовательно, улучшить гликемический контроль по сравнению с существующими в настоящее время способами лечения на основе инсулина, поможет ослабить прогрессирование заболевания и отсрочить или предотвратить наступление осложнений у многих животных.

Ни одно удовлетворительное лечение в настоящее время не является доступным для метаболических расстройств таких, как ожирение, резистентность к инсулину, гипергликемия, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, печеночный липидоз, дислипидемия, дисадипокинемия, субклиническое воспаление или системное воспаление, в частности, слабо выраженное системное воспаление, которое также включает в себя жировую ткань, и связанные с ними расстройства такие, как синдром X (метаболический синдром). Кроме того, эти нарушения обмена веществ могут быть связаны с или индуцированы гипо- или гипертиреозом, повышенным уровнем кортизона (гиперадренокортицизм, болезнь Кушинга) и/или избыток гормона роста (акромегалия). Эти нарушения обмена веществ могут клинически проявляться, например, повышенным кровяным давлением, кардиомиопатией, почечной дисфункцией и/или скелетно-мышечными нарушениями у представителей собачьих.

Таким образом, все еще существует особая потребность в эффективных, безопасных и приемлемых способах лечения метаболических расстройств, в том числе диабета, у представителей собачьих.

Раскрытие изобретения

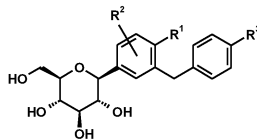
Краткое изложение сущности

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение ингибитора SGLT2 является эффективным и безопасным в лечении и/или предотвращении метаболических расстройств у представителей собачьих.

Настоящее изобретение, таким образом, обеспечивает применение одного или более ингибиторов

SGLT2 или их фармацевтически приемлемых кристаллических форм в лечении и/или предотвращении метаболического расстройства у представителя собачьих у животного семейства собачьих нуждающегося в таком лечении и/или предотвращении, в котором один или более ингибиторов SGLT2 является выбранным из группы, которая состоит из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых кристаллических форм:

глюкопиранозил-замещенного производного бензола общей формулы (1)



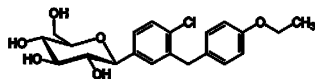
где R¹ обозначает циано, Cl или метил;

R² обозначает H, метил, метокси или гидроксид; и

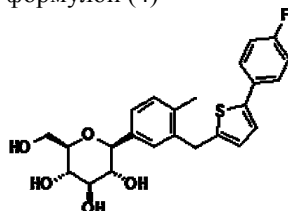
R³ обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, иод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор, -бутил, изобутил, трет, -бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, 1-гидроксициклопропил, 1-гидроксициклобутил, 1-гидроксициклопентил, 1-гидроксициклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксиэтил, гидроксиметил, 3-гидроксипропил, 2-гидрокси-2-метилпроп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метилэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метилэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метоксиэтил, 2-этокси-этил, гидроксид, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилоксиэтилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

или его производного, где одна или более групп гидроксид группы β-D-глюкопиранозиды являются ацилированными с помощью групп, выбранных из (C₁₋₁₈-алкил)карбонил, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонил, фенилкарбонил и фенил-(C₁₋₃-алкил)карбонил;

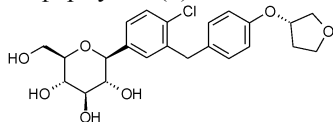
дапаглифлозина, представленного формулой (3)



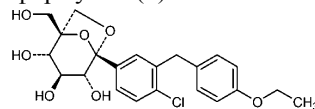
канаглифлозина, представленного формулой (4)



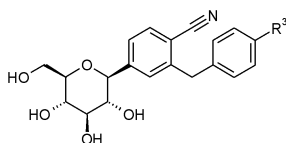
эмпаглифлозина, представленного формулой (5)



эртуглифлозина, представленного формулой (9)



соединения, представленного формулой (18)



где R³ является выбранным из циклопропила, этила, этинила, этокси, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси;

в котором один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводятся в дозе от 0,1 до 4,0 мг/кг веса тела.

Дополнительные аспекты изобретения определяются ниже, а также в пунктах формулы изобретения.

Фармацевтически приемлемая кристаллическая форма одного или более ингибиторов SGLT2, представляет собой кристаллический комплекс между одним или более ингибиторами SGLT2 и одной или более аминокислотами такими, как пролин.

В соответствии с изобретением один или более ингибиторов SGLT2, или его фармацевтически приемлемая кристаллическая форма, могут обеспечиваться, например, для перорального или парентерального введения, предпочтительно для перорального введения.

Один или более ингибиторов SGLT2, или его фармацевтически приемлемая кристаллическая форма, может вводиться в дозировках от 0,1 до 3,0 мг/кг веса тела в сутки, предпочтительно от 0,2 до 2,0 мг/кг веса тела в сутки, более предпочтительно от 0,1 до 1 мг/кг веса тела в сутки. Таким образом, один или более ингибиторов SGLT2 или его фармацевтически приемлемая кристаллическая форма, могут быть приготовлены для введения от 0,1 до 3,0 мг/кг веса тела в сутки, предпочтительно от 0,2 до 2,0 мг/кг веса тела в сутки, более предпочтительно от 0,1 до 1 мг/кг веса тела в сутки.

Один или более ингибиторов SGLT2 или его фармацевтически приемлемая кристаллическая форма, предпочтительно вводятся только один раз в сутки.

В примерах, которые обеспечиваются в данной заявке, терапевтические и/или профилактические преимущества, в основе которых лежит ингибирование SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением, демонстрируются экспериментально. Экспериментальные данные, раскрытые в данной заявке, являются предназначенными для иллюстрации изобретения, но не являются такими, которые оказывают ограничительный эффект на объем защиты, как определяется в данной заявке ниже и в формуле изобретения.

В частности, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение одного или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением преимущественным образом приводит к снижению гипергликемии и/или дополнительно к улучшенному, например, 9- или 24-часовому гликемическому профилю у гипергликемических (например, диабетических) собак. Таким образом, это может привести к снижению уровня инсулина, необходимого для лечения представителей собачьих с диабетом.

Поскольку поглощение и начало действия (глюкозурия) являются очень быстрыми и заметными (примеры 1 и 2), лечение у представителей собачьих с первично диагностированным нарушением обмена веществ позволяет установить оптимальную дозу в течение короткого периода времени (например, 7-14 дней).

Изобретение демонстрирует значительное улучшение и оптимизированное лечение гипергликемии и, таким образом, обеспечивает возможность предотвращения или задержки развития заболевания или индукции ремиссии осложнений, связанных с гипергликемией, в частности, возникновения диабетической катаракты, у представителей собачьих.

Дополнительное преимущество настоящего изобретения заключается в том, что применение одного или более ингибиторов SGLT2 является эффективным только против метаболических расстройств, то есть, если желательное использование одного или более ингибиторов SGLT2 у представителя собачьих обеспечивает монотерапию - то есть, отдельную терапию; иными словами, когда никакие другие лекарственные средства не вводятся животному для лечения или предотвращения того же метаболического расстройства - с единственным исключением инсулиннезависимого диабета.

Кроме того, данное изобретение также обеспечивает возможность комбинационной терапии при использовании инсулина. Такая комбинация преимущественным образом приводит к снижению дозы и/или частоты, с которой вводится инсулин, по сравнению с монотерапией у представителя собачьих при использовании инсулина.

Преимущественно использование одного или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с данным изобретением не вызывает гипогликемию (пример 2).

Дополнительное преимущество, в частности, заключается в том, что применение одного или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением приводит к уменьшению резистентности к инсулину у резистентных к инсулину представителей собачьих, которые подвергались лечению. Говоря другими словами, применение одного или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением преимущественно приводит к повышенной чувствительности к инсулину у резистентных к инсулину представителей собачьих, которые подвергались лечению.

Таким образом, применение одного или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает улучшенное лечение и/или предотвращение метаболических заболеваний, как раскрыто в данной заявке, включая диабет, у представителей собачьих.

Эффекты применения одного или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением могут относиться к тому же или сравниваемому представителю собачьих перед введением одного или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением, и/или относится к сравниваемому представителю собачьих, который не получал указанного лечения (например, группа плацебо). В любом случае, когда делается сравнение, то оно может быть сделано после определенного периода лечения, который составляет, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней; 10 дней, 14 дней; 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 недель; 1, 2, 3 или 4 месяца. Предпочтительно период лечения составляет 4 недели. Альтернативно, период лечения может составлять 6 или 8 недель. Альтернативно, период лечения может составлять 8 недель или более, например, 8-16 недель, т.е. 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 недель.

Дополнительное преимущество настоящего изобретения заключается в том, что один или более ин-

гибиторов SGLT2 может эффективно вводиться представителю собак перорально. Кроме того, один или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением могут вводиться только один раз в сутки. Эти преимущества позволяют лучшим образом соблюдать режим животному, которого подвергают лечению, и его владельцу. Это приводит к лучшему гликемическому контролю расстройств (например, диабета), для лечения которых представители собак подвергаются лечению с помощью инсулина. В общем случае, использование одного или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением, таким образом, помогает ослабить (то есть, отсрочить или предотвратить) развитие метаболических расстройств и отсрочить или предотвратить начало метаболических расстройств (например, диабета) и его осложнений у представителей собак.

Эффекты применения одного или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением (например, упомянутые выше благоприятные эффекты на гипергликемию) могут относиться к тому же или сравниваемому представителю собак перед введением одного или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением, и/или могут относиться к сравниваемому представителю собак, который получал стандартное лечение при использовании инсулина (например, контрольная группа), или к тому, который не получал лечения.

Дополнительное преимущество настоящего изобретения заключается в том, что один или более ингибиторов SGLT2 могут эффективно вводиться представителю собак перорально, например, в жидкой форме. Кроме того, один или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением может вводиться только один раз в сутки. Эти преимущества позволяют осуществлять оптимальное дозирование и соблюдение режима животным, которое подвергается лечению, и владельцем.

В общем случае использование одного или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением может, таким образом, ослаблять, отсрочивать или предотвращать развитие метаболического расстройства, например, метаболических расстройств, раскрытых в данной заявке, или может замедлять развитие или предотвращать начало метаболического расстройства и его осложнений у представителей собак, например, повышенное кровяное давление, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные нарушения предотвращаются или их развитие замедляется или достигается ремиссия.

Определения

Все значения и концентрации, представленные в данной заявке, могут иметь присущую им вариативность, которая является приемлемой в биологической науке, в пределах погрешности $\pm 10\%$. Термин "приблизительно" также относится к этой приемлемой вариации.

Эффекты лечения, раскрытые в данной заявке (такие как улучшение, ослабление или позднее начало нарушения, заболевание или состояние, или улучшение, ослабление, повышение или задержка любого эффекта, показателя, уровня маркера или другого параметра, имеющего отношение к нарушению, заболеванию или состоянию), могут наблюдаться при статистической значимости $p < 0,05$, предпочтительно $< 0,01$.

Когда делается ссылка в настоящей заявке на отклонение (например, увеличение, уменьшение, избыток, продление, повышение, снижение, улучшение, задержку, патологические уровни или любое другое изменение или отклонение по отношению к контролю), отклонение может составлять, например, 5% или более, в частности, 10% или более, в частности, 15% или более, в частности, 20% или более, в частности, 30% или более, в частности, 40% или более, или, в частности, 50% или более, по отношению к соответствующим контрольным значениям, если не указано иное. Как правило, отклонение будет составлять, по крайней мере, 10%, то есть, 10% или более. Отклонение может также составлять 20%. Отклонение может также составлять 30%. Отклонение может также составлять 40%. Соответствующее контрольное значение может быть получено из группы контрольных животных, которых подвергают лечению с помощью плацебо вместо одного или более ингибиторов SGLT2 или из группы животных, которые не подвергались лечению.

В данной заявке, например, отклонение инсулина или отклонение глюкозы обозначает изменение концентрации или уровня в крови в течение периода времени. Величина отклонений, например, отклонений инсулина или отклонений глюкозы, может быть выражена в виде значений площади под кривой (AUC).

В данном описании термины "активное вещество" или "активный ингредиент" включают один или более ингибиторов SGLT2 или их любые фармацевтически приемлемые кристаллические формы для использования в соответствии с настоящим изобретением. В случае комбинации с одним или дополнительным активным соединением термин "активный ингредиент" или "активное вещество" также может включать в себя дополнительное активное соединение.

В данной заявке выражение "клиническое(ие) состояние(я)" относится к патологическому(им) состоянию(ям) или физиологическим изменениям, которые являются опознаваемыми, т.е. видимыми и поддающимися измерению, такими как показатели крови, и такими, которые связаны с и/или обуславливают расстройство и/или заболевание.

В данной заявке, выражение "связанный с", в частности, охватывает выражение "вызванный чем-либо".

В данной заявке ivGTT относится к внутривенному тесту толерантности к глюкозе. В ivGTT может

типично использоваться 0,8 г декстрозы на кг веса тела.

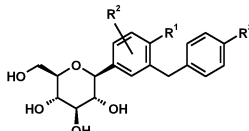
В данной заявке ivITT относится к внутривенному тесту толерантности к инсулину. В ivITT может типично использоваться 0,05 ед. инсулина на кг массы тела.

Ингибиторы SGLT2

Ингибиторы SGLT2 для применения в соответствии с изобретением включают, но не ограничены такими, как глюкопиранозил-замещенные производные бензола, например, как описывается в WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940, WO 2009/022020 или WO 2009/022008.

Кроме того, один или более ингибиторов SGLT2 для применения в соответствии с изобретением выбраны из группы, которая состоит из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых кристаллических форм:

(1) глюкопиранозил-замещенного производного бензола общей формулы (1)



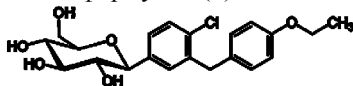
где R¹ обозначает циано, Cl или метил (наиболее предпочтительно циано);

R² обозначает H, метил, метокси или гидрокси (наиболее предпочтительно H) и

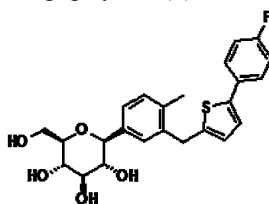
R³ обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, иод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор, -бутил, изобутил, трет.-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидроксициклопропил, 1-гидроксициклобутил, 1-гидроксициклопентил, 1-гидроксициклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксиэтил, гидроксиметил, 3-гидроксипропил, 2-гидрокси-2-метилпроп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метилэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метилэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил, 2-метоксиэтил, 2-этоксиэтил, гидроксид, дифторметил, трифторметил, 2-метилоксиэтилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

где R³ является предпочтительно выбранным из циклопропила, этила, этинила, этокси, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси; и наиболее предпочтительно R представляет собой циклопропил, или его производного, где одна или более групп гидроксила группы β-D-глюкопиранозила являются ацилированными с помощью групп, выбранных из (C₁₋₁₈-алкил)карбонила, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонила, фенолкарбонила и фенол-(C₁₋₃-алкил)карбонила;

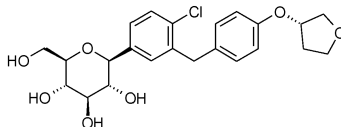
(3) дапаглифлозина, представленного формулой (3)



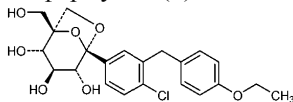
(4) канаглифлозина, представленного формулой (4)



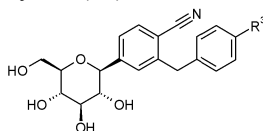
(5) эмпаглифлозина, представленного формулой (5)



(9) эртуглифлозина, представленного формулой (9)



и соединения, представленного формулой (18)



где R^3 является выбранным из циклопропила, этила, этинила, этокси, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси.

Термин "дапаглифлозин", как используется в данной заявке, относится к дапаглифлозину указанной выше структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описываются, например, в WO 03/099836. Предпочтительные гидраты, сольваты и кристаллические формы описываются, например, в патентных заявках WO 2008/116179 и WO 2008/002824.

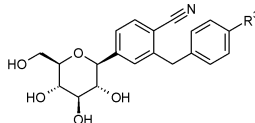
Термин "канаглифлозин", как используется в данной заявке, относится к канаглифлозину указанной выше структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описываются, например, в WO 2005/012326 и WO 2009/035969. Предпочтительные гидраты, сольваты и кристаллические формы описываются, например, в патентной заявке WO 2008/069327.

Термин "эмпаглифлозин", как используется в данной заявке, относится к эмпаглифлозину указанной выше структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описываются, например, в WO 2005/092877, WO 2006/120208 и WO 2011/039108. Предпочтительная кристаллическая форма описывается, например, в патентных заявках WO 2006/117359 и WO 2011/039107.

Термин "эртуглифлозин", как используется в данной заявке, относится к эртуглифлозину указанной выше структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Соединение описывается, например, в WO 2010/023594.

Предпочтительные ингибиторы SGLT2 представляют собой глюкопиранозил-замещенные производные бензола. Необязательно, одна или более групп гидроксила группы глюкопиранозила в таком одном или более ингибиторах SGLT2 могут быть ацилированы с помощью групп, выбранных из (C_{1-18} -алкил)карбонила, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C_{1-3} -алкил)карбонила.

Более предпочтительными являются производные глюкопиранозил-замещенного бензонитрила формулы (1), как раскрыто в данной заявке выше. Еще более предпочтительными являются глюкопиранозил-замещенные производные бензонитрила формулы (18)



где R^3 является выбранным из циклопропила, этила, этинила, этокси, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси; и

R^3 наиболее предпочтительно представляет собой циклопропил.

Таким образом, в предпочтительных вариантах осуществления ингибитор SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением представляет собой глюкопиранозил-замещенное производное бензола ингибитора SGLT2, предпочтительно ингибитора SGLT2 формулы (1), более предпочтительно формулы (18) в каждом случае, как определено в данной заявке выше.

Метаболические расстройства

Метаболическое расстройство может представлять собой диабет, преддиабет, ожирение и/или любое расстройство, заболевание, состояние или симптом, связанный с одним или несколькими из этих расстройств. В частности, нарушение обмена веществ может представлять собой гипергликемию, нарушение толерантности к глюкозе, резистентность к инсулину, инсулинозависимый диабет и/или печеночный липидоз. Дополнительные соответствующие метаболические расстройства включают гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, кетоз (в частности, кетоацидоз), гиперлипидемию, дислипидемию, повышенные уровни жирных кислот и/или глицерина в крови, синдром X (метаболический синдром), и/или воспаление поджелудочной железы, системное воспаление легкой степени, воспаление жировой ткани.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой диабет. В данной заявке диабет может представлять собой преддиабет, инсулинозависимый диабет и инсулиннезависимый диабет. В частности, диабет может представлять собой инсулинозависимый диабет.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой гипергликемию. В данной заявке гипергликемия может быть связана с диабетом, например, с инсулинозависимым диабетом или с инсулиннезависимым диабетом. В некоторых воплощениях гипергликемия может быть связана с ожирением. Гипергликемия может быть хронической.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой резистентность к инсулину. В данной заявке резистентность к инсулину может быть ассоциирована с диабетом, например, с инсулиннезависимым диабетом. В некоторых воплощениях резистентность к инсулину может быть ассоциирована с ожирением.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой нарушенную толерантность к глюкозе (IGT). В данной заявке нарушенная толерантность к глюкозе может быть связана с

диабетом, например, с инсулинозависимым диабетом или инсулиннезависимым диабетом. В некоторых воплощениях нарушенная толерантность к глюкозе может быть связана с ожирением.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой гиперинсулинемию. В данной заявке гиперинсулинемия может быть связана с диабетом, например, с инсулиннезависимым диабетом. В некоторых воплощениях гиперинсулинемия может быть связана с ожирением.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой одно или более из гипергликемии, резистентности к инсулину и печеночного липидоза. В некоторых воплощениях метаболическое расстройство является выбранным из гипергликемии и резистентности к инсулину.

В некоторых воплощениях метаболическое расстройство представляет собой одно или более из гиперинсулинемии, нарушенной толерантности к глюкозе, гипергликемии и резистентности к инсулину.

В некоторых воплощениях животное из семейства собачьих страдает ожирением. Например, в соответствии с изобретением одно или более метаболических расстройств, выбранных из гипергликемии, резистентности к инсулину и печеночного липидоза, могут подвергаться лечению и/или предотвращаться у страдающего от ожирения животного семейства собачьих. Кроме того, например, гиперинсулинемия и/или нарушенная толерантность к глюкозе могут подвергаться лечению и/или предотвращаться у страдающего от ожирения животного семейства собачьих. Кроме того, одно или более расстройств, выбранных из кетоза (в частности, кетоацидоза), гиперлипидемии, повышенных уровней жирных кислот и/или глицерина, синдрома Х (метаболического синдрома), воспаления поджелудочной железы, воспаления адипозной ткани, могут подвергаться лечению и/или предотвращению у страдающего от ожирения животного семейства собачьих.

В некоторых воплощениях животное из семейства собачьих не страдает ожирением. Метаболическое расстройство может быть связанным с и/или вызванным, например, гипо- или гипертиреозом, гиперкортицизмом (гиперадренокортицизмом, болезнью Кушинга) и/или избытком гормона роста (акромегалией). Например, в соответствии с изобретением одно или более метаболических расстройств, выбранных из гипергликемии, резистентности к инсулину и печеночного липидоза, могут подвергаться лечению и/или предотвращаться у животного семейства собачьих, которое не страдает от ожирения. Кроме того, например, гиперинсулинемия и/или нарушенная толерантность к глюкозе могут подвергаться лечению и/или предотвращаться у животного семейства собачьих, которое не страдает от ожирения. Кроме того, одно или более расстройств, выбранных из кетоза (в частности, кетоацидоза), гиперлипидемии, повышенных уровней жирных кислот и/или глицерина, синдрома Х (метаболического синдрома), воспаления поджелудочной железы и/или воспаления адипозной ткани, могут подвергаться лечению и/или предотвращению у животного семейства собачьих, которое не страдает от ожирения.

В некоторых воплощениях животное из семейства собачьих страдает от диабета, например, от инсулинозависимого диабета или инсулиннезависимого диабета. Например, в соответствии с изобретением одно или более метаболических расстройств, выбранных из группы гипергликемии, нарушенной толерантности к глюкозе и печеночного липидоза, могут подвергаться лечению и/или предотвращению у животного семейства собачьих, которое страдает от диабета, например, от инсулинозависимого диабета или инсулиннезависимого диабета. Кроме того, например, гиперинсулинемия и/или резистентность к инсулину могут подвергаться лечению и/или предотвращению у животного семейства собачьих, которое страдает от диабета, например, от инсулиннезависимого диабета. Кроме того, одно или более расстройств, выбранных из кетоза (в частности, кетоацидоза), гиперлипидемии, повышенных уровней жирных кислот и/или глицерина, синдрома Х (метаболического синдрома), воспаления поджелудочной железы, воспаления адипозной ткани, могут подвергаться лечению и/или предотвращению у животного семейства собачьих, которое страдает от диабета, например, от инсулиннезависимого диабета.

В некоторых воплощениях животное из семейства собачьих не страдает от диабета, но страдает от ожирения.

В некоторых воплощениях животное из семейства собачьих не страдает от ожирения, но страдает от диабета.

Настоящее изобретение также обеспечивает использование одного или более ингибиторов SGLT2 для лечения и/или предотвращения осложнений, связанных с гипергликемией. Например, путем улучшения ежедневного контроля уровня глюкозы в крови можно, таким образом, задерживать или предотвращать развитие или прогрессирование, или вызывать регрессию образования катаракты у животного семейства собачьих.

Кетоз представляет собой состояние повышенного уровня кетоновых тел в организме. Кетоацидоз может быть описан как тип метаболического ацидоза, который вызывается высокими концентрациями кетоновых тел, образующихся при распаде жирных кислот и при дезаминировании аминокислот. Два общих кетона, которые образуются в организме человека, представляют собой ацетоуксусную кислоту и β -оксibuтират. У собак, в основном, обнаружено три кетона: ацетоуксусная кислота, бета-оксibuтират и пировиноградная кислота. Кетоацидоз может вызывать запах при дыхании субъекта. Это происходит из-за ацетона, прямого побочного продукта спонтанного разложения ацетоуксусной кислоты.

Кетоацидоз представляет собой крайнюю и неконтролируемую форму кетоза. Кетоз также является нормальной реакцией на длительное голодание. При кетоацидозе организм не в состоянии адекватно

регулировать выработку кетона, в частности, путем выработки ацетил-КоА, вызывая, таким образом, такое серьезное накопление кетокислот, что значение pH крови значительно снижается, то есть избыток кетоновых тел может значительно подкислять кровь. В крайних случаях кетоацидоз может привести к летальному исходу.

Кетоацидоз может возникать тогда, когда организм производит высокие уровни кетоновых тел путем метаболизма жирных кислот (кетоз), и инсулин в достаточной мере не замедляет эту выработку (например, из-за резистентности к инсулину/пониженной чувствительности к инсулину или недостатка инсулина). Присутствие высоких уровней сахара в крови (гипергликемия), вызванное отсутствием инсулина, может привести к дальнейшему повышению кислотности крови. У здоровых индивидуумов это, как правило, не происходит потому, что поджелудочная железа вырабатывает инсулин в ответ на повышение уровня кетонов/сахара в крови.

Кетоацидоз является наиболее распространенным при запущенном сахарном диабете, когда печень расщепляет жир и белки в ответ на предполагаемую потребность дыхательного субстрата.

Преддиабет у животных семейства собачьих характеризуется гиперинсулинемией, резистентностью к инсулину в органах-мишенях, нарушением толерантности к глюкозе, включая, например, измененный инсулиновый ответ на гликемический вызов, а также, например, индуцированный стрессом. Преддиабет также часто связан с ожирением. Преддиабет также может быть связан с перемежающейся гипергликемией.

Инсулиннезависимый диабет у животных семейства собачьих характеризуется как повышением выработки инсулина, так и резистентностью к инсулину в органах-мишенях, и как следствие, гипергликемией. Это часто наблюдается у интактных самок представителей собачьих с диабетом и, в основном, связано с прогестероном, который действует в качестве внутреннего антагониста инсулина. Таким образом, это наиболее часто связано либо с менструальными циклами, например, с диэструсом, или с беременностью - гестационный. Генетические факторы, глюкозостероиды, отсутствие физических упражнений и ожирение представляют собой возможные дополнительные причины резистентности к инсулину.

Клинические признаки сахарного диабета, которые наблюдаются у животных семейства собачьих, включают полидипсию, полиурию, потерю веса и/или полифагию. В противоположность этому, у других животных, таких как кошки, анорексия описывается чаще, чем полифагия.

Кроме того, особенно релевантные клинические признаки сахарного диабета у животных семейства собачьих в контексте настоящего изобретения представляют собой гипергликемию и гликозурию. Гипергликемия у животного семейства собачьих (например, у собак) определяется как значение глюкозы в плазме крови выше нормальных значений (3,5-7 ммоль/л или 60-120 мг/дл), например, 8 ммоль/л или более или 150 мг/дл или более глюкозы в плазме крови. Гликозурия у животного семейства собачьих (например, у собак) определяется как уровень глюкозы в моче выше нормальных значений (0-2 ммоль/л или 36 мг/дл). Почечный порог достигается при концентрации глюкозы в крови около 8-11 ммоль/л или от 150 до 200 мг/дл.

Диагноз сахарного диабета у животных семейства собачьих может в качестве альтернативы быть основан на трех критериях, например, следующих:

- (1) измерение концентрации глюкозы в крови натошак >250 мг/дл;
- (2) гликозурия, как это определено выше; а также
- (3) один или несколько из следующих: полиурия, полидипсия, полифагия, потеря веса, несмотря на хороший аппетит, или кетонурия (без признаков тяжелого кетоацидоза).

В дополнение к вышеупомянутым критериям диагностики и для того, чтобы поддержать их, дополнительные тесты могут включать гематологический, биохимический анализ крови, рентген и/или УЗИ брюшной полости.

Предпочтительно, когда использование одного или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением позволяет поддерживать и/или установить нормальные или почти нормальные концентрации глюкозы в крови. Тем не менее, в отличие от терапии человека, это не считается всегда необходимым для животных с диабетом, и, следовательно, не всегда представляет собой цель лечения в соответствии с настоящим изобретением. В соответствии с изобретением концентрация глюкозы в крови также может поддерживаться на уровне, например, от 5,5 до 16,6 ммоль/л или от 100 до 300 мг/дл. Для животных семейства собачьих это часто будет удовлетворительным.

Гипергликемия провоцирует катаракту, которая имеет ранее проявление, быстрое развитие и билатеральную симметрию. Помутнение хрусталика в глазу приводит к ухудшению или полной потере зрения.

Резистентность к инсулину может быть описана как состояние, при котором нормальное количество инсулина является недостаточным для получения нормального ответа на инсулин от жировых, мышечных и печеночных клеток. Резистентность к инсулину в жировых клетках снижает эффект инсулина и приводит к повышенному гидролизу запасных триглицеридов при отсутствии мер, которые либо увеличивают чувствительность к инсулину, либо обеспечивают дополнительный инсулин. Увеличение мобилизации запасных липидов в этих клетках повышает уровень свободных жирных кислот в плазме крови. Резистентность к инсулину в мышечных клетках снижает поглощение глюкозы (и, таким образом,

локальное хранение глюкозы в виде гликогена), в то время как резистентность к инсулину в клетках печени приводит к нарушению синтеза гликогена и неспособности подавить выработку глюкозы. Повышенные уровни жирных кислот в крови, сниженное поглощение глюкозы мышцами и увеличенная выработка печеночной глюкозы могут способствовать повышенному уровню глюкозы в крови (гипергликемии). У тучных собак была обнаружена резистентность к инсулину, то есть пятикратное уменьшение чувствительности к инсулину по сравнению с тощими животными.

Резистентность к инсулину может присутствовать в ассоциации с ожирением, висцеральным ожирением, гипертензией и дислипидемией, связанных с повышенным уровнем триглицеридов, небольших компактных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и сниженными уровнями ЛПНП холестерина. Что касается висцерального ожирения, то множество доказательств у людей предполагает две тесные связи с резистентностью к инсулину. Во-первых, в отличие от подкожной жировой ткани, висцеральные жировые клетки вырабатывают значительные количества провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) и интерлейкин-1 и -6 и т. д. На многочисленных экспериментальных моделях было показано, что эти провоспалительные цитокины глубоко нарушают нормальное действие инсулина в жировых и мышечных клетках, и они могут представлять собой основной фактор возникновения резистентности к инсулину всего организма, что наблюдается у пациентов с висцеральным ожирением. Подобно этому, у животных из семейства собачьих чрезмерные жировые отложения способствуют системному воспалению низкой степени. Причина подавляющего большинства случаев резистентности к инсулину остается неизвестной. Существует явный наследственный компонент. Тем не менее, существует ряд оснований подозревать, что резистентность к инсулину является связанной с высоким содержанием углеводов в кормах. Воспаление также, по всей вероятности, является вовлеченным в возникновение резистентности к инсулину.

Гиперинсулинемию можно охарактеризовать как состояние, при котором существуют избыточные уровни, то есть, такие, которые превышают приблизительно на 35 пмоль/л базовый уровень или приблизительно на 200 пмоль/л, инсулина, циркулирующего в крови, например, при гликемической нагрузке (например, при ivGTT или стрессе). Как уже упоминалось, он обычно присутствует в случаях резистентности к инсулину, и может быть следствием этого у животных семейства собачьих.

Нарушенная толерантность к глюкозе может быть описана как состояние, при котором в ответ на гликемическую нагрузку, например, после принятия пищи или после теста с нагрузкой (тест на толерантность к глюкозе) или после индуцированного стрессом повышения концентрации глюкозы в крови, гликемический пик отклонения глюкозы является более высоким и/или продолжительность отклонения уровня глюкозы затягивается.

Дислипидемия или гиперлипидемия представляет собой наличие повышенных или аномальных уровней липидов и/или липопротеинов в крови. Нарушения профиля липидов и липопротеинов рассматриваются как в высокой степени поддающийся модификациям фактор риска развития сердечнососудистых заболеваний, обусловленных воздействием холестерина. Глицерин представляет собой предшественник для синтеза триацилглицеролов (триглицеридов) и фосфолипидов в печени и жировой ткани. Когда организм использует накопленный жир в качестве источника энергии, глицерин и жирные кислоты попадают в кровоток после гидролиза триглицеридов. Компонент глицерина может быть превращен в глюкозу в печени и обеспечивает энергию для клеточного метаболизма. Нормальные уровни свободных жирных кислот в крови домашнего животного (такого, как собака) представляют собой концентрации триглицеридов от 50 до 150 мг/дл. Нормальные уровни холестерина в крови составляют, например, от 130 до 300 мг/дл для собаки.

Дисадипокинезия может быть охарактеризована как состояние, при котором уровень циркулирующих в плазме крови биологически активных веществ, которые вырабатываются в жировой ткани и действуют аутокринным/паракринным или эндокринным образом, имеет отклонения, например, повышение уровня лептина и/или снижение уровня адипонектина.

Субклиническое воспаление или системное воспаление, в частности, слабо выраженное системное воспаление, характеризуется увеличением экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов таких, как фактор некроза опухоли-альфа, и/или более низкой экспрессией и секрецией противовоспалительных цитокинов, например, интерлейкина-10, и/или их соответствующих рецепторов.

Ожирение может быть описано как медицинское состояние, при котором избыток жира накапливается в той мере, в какой это может оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье человека, что приводит к уменьшению продолжительности жизни. У тучных собак, например, имеет место оценка упитанности в баллах (BCS), которая составляет более 7 (из 9).

Метаболические расстройства, которые подвергаются лечению и/или предотвращению в соответствии с изобретением включают синдром X (метаболический синдром). Это расстройство может быть описано как сочетание медицинских расстройств, которые повышают риск развития явных клинических последствий - например, повышенного кровяного давления, кардиомиопатии, почечной дисфункции и/или заболеваний скелетно-мышечной системы у представителей собачьих.

Метаболический синдром также является известным как метаболический синдром X (метаболический синдром), синдром X (метаболический синдром), синдром резистентности к инсулину, синдром

Ривена и CHAOS (как аббревиатура для ишемической болезни сердца, гипертонии, атеросклероза, ожирения и инсульта).

Точные механизмы сложных путей метаболического синдрома еще до конца не известны. Патофизиология является чрезвычайно сложной и лишь частично выясненной. Большинство пациентов представляют собой людей старшего возраста, страдающих от ожирения, ведущих малоподвижный образ жизни и имеющих некоторую степень резистентности к инсулину. Наиболее важными факторами по порядку являются: (1) избыточный вес и ожирение, (2) генетика, (3) старение и (4) малоподвижный образ жизни, то есть, низкая физическая активность и избыточное потребление калорий.

Патофизиология обычно характеризуется развитием висцерального жира, после чего адипоциты (жировые клетки) висцерального жира повышают уровни TNF-альфа в плазме крови и изменяют уровни ряда других веществ (например, адипонектина, резистина, PAI-1). TNF-альфа, как было показано, не только вызывает выработку воспалительных цитокинов, но, возможно, запускает клеточную сигнальную систему путем взаимодействия с рецептором TNF-альфа, что может привести к резистентности к инсулину.

Существующая в настоящее время терапия первого ряда представляет собой изменение образа жизни (например, ограничение калорийности и физическая активность). Однако часто является необходимым медикаментозное лечение. В соответствии с этим данное изобретение также обеспечивает предотвращение клинически соответствующих последствий метаболических расстройств, например повышенного кровяного давления, кардиомиопатии, почечной дисфункции и/или заболеваний костно-мышечной системы у представителей собачьих.

Метаболические расстройства, которые подвергаются лечению и/или предотвращению в соответствии с изобретением, включают воспаление поджелудочной железы (панкреатит). Это расстройство может возникать либо в острой форме, либо в хронической форме. Хронический панкреатит может происходить с или без стеатореи и/или с или без сахарного диабета.

Панкреатит может быть вызван гипертриглицеридемией (в частности, когда значения триглицерида превышают 1500 мг/дл (16 ммоль/л), гиперкальциемией, вирусной инфекцией, травмами, васкулитом (т.е., воспалением малых кровеносных сосудов в поджелудочной железе) и может представлять собой аутоиммунный панкреатит.

Нарушения обмена веществ, в частности, дислипидемия и повышенные уровни триглицеридов в сыворотке крови являются факторами риска для развития панкреатита, и таким образом, могут рассматриваться в соответствии с настоящим изобретением совместно с панкреатитом. В соответствии с этим настоящее изобретение также относится к предотвращению панкреатита.

Метаболические расстройства, которые подвергаются лечению и/или предотвращению в соответствии с изобретением, включают воспаления адипозной ткани (панникулит), которые представляют собой группу расстройств, характеризующихся воспалением адипозной ткани.

Панникулит может возникать в любой жировой ткани (кожной и/или висцеральной). Он может быть диагностирован на основе глубокой биопсии кожи, и может быть дополнительно классифицирован при использовании гистологических характеристик на основе расположения воспалительных клеток (в пределах жировых долек или в перегородках, которые их разделяют) и на основе наличия или отсутствия васкулита. Панникулит также может быть классифицирован на основании наличия или отсутствия системных симптомов.

Болезни обмена веществ, в частности, панкреатит, являются факторами риска для развития панникулита и, таким образом, могут рассматриваться в соответствии с настоящим изобретением в сочетании с панникулитом. В соответствии с этим, настоящее изобретение также относится к профилактике панникулита.

Представители собачьих

В данной заявке представитель собачьих может представлять собой члена семейства Canidae (то есть, собачьих). Такое животное, может, таким образом, принадлежать либо к подсемейству Canini (относится к волкам), либо к подсемейству Vulpini (относится к лисицам). Термин животное из семейства собачьих охватывает термин собака, например, домашняя собака. Термин домашняя собака охватывает термины *Canis lupus familiaris* и *Canis lupus dingo*.

Фармацевтически приемлемые формы

В данной заявке, ссылки на ингибиторы SGLT2 и/или их применение в соответствии с изобретением охватывают фармацевтически приемлемые кристаллические формы ингибиторов SGLT2, если не указано иное.

В соответствии с изобретением может использоваться любая фармацевтически приемлемая кристаллическая форма ингибитора SGLT2, например, формулы (1), предпочтительно формулы (18).

Кристаллические формы для использования в соответствии с настоящим изобретением включают в себя комплекс ингибитора SGLT2 с одной или несколькими аминокислотами (смотри, например, WO 2014/016381). Аминокислота для такого применения может быть природной аминокислотой.

Аминокислота может представлять собой протеогенную аминокислоту (включая L-гидрокси-пролин) или непротеогенную аминокислоту. Аминокислота может быть D- или L-аминокислотой. В не-

которых предпочтительных воплощениях аминокислота представляет собой пролин (L-пролин и/или D-пролин, предпочтительно L-пролин). Например, кристаллический комплекс 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(P-D-глюкопираноз-1-ил)бензола (формула (2); соединение А) с пролином (например, L-пролином) является предпочтительным.

Таким образом, в данной заявке раскрывается кристаллический комплекс между одной или более природными аминокислотами и ингибитором SGLT2, например, кристаллический комплекс между одной или более природными аминокислотами и замещенной глюкопиранозилом бензольной производной ингибитора SGLT2, предпочтительно ингибитором SGLT2 формулы (1), более предпочтительно формулы (18).

Кристаллический комплекс между одной или более природными аминокислотами (например, пролином, предпочтительно L-пролином) и ингибитором SGLT2, представляет собой предпочтительную фармацевтически приемлемую форму ингибитора SGLT2 для применения в соответствии с настоящим изобретением. В частности, кристаллический комплекс между одной или более природными аминокислотами (например, пролином, предпочтительно L-пролином) и замещенной глюкопиранозилом бензольной производной ингибитора SGLT2, предпочтительно ингибитора SGLT2 формулы (1), более предпочтительно формулы (18) представляет собой предпочтительную фармацевтически приемлемую форму ингибитора SGLT2 для применения в соответствии с настоящим изобретением.

Кроме того, в данной заявке раскрывается способ получения одного или более кристаллических комплексов, как определено в данной заявке выше и ниже, где указанный способ включает следующие этапы:

- (а) получение раствора ингибитора SGLT2 (например, замещенной глюкопиранозилом бензольной производной или ингибитора SGLT2 формулы (1), предпочтительно формулы (18) и одной или более природных аминокислот в растворителе или смеси растворителей;
- (б) выдерживание раствора для осаждения из него кристаллического комплекса;
- (в) удаление осадка из раствора; и
- (г) высушивание осадка, необязательно, до удаления любого избытка указанного растворителя или смеси растворителей.

Определенная фармацевтическая активность является, как известно, основным требованием, которое должно быть выполнено при использовании фармацевтически активного агента перед тем, как он будет одобрен в качестве лекарственного средства на рынке. Тем не менее, существует целый ряд дополнительных требований, которым должен соответствовать фармацевтически активный агент. Эти требования основаны на различных параметрах, которые связаны с природой самого активного вещества. Без ограничения, примеры таких параметров представляют собой стабильность активного агента при различных условиях окружающей среды, его стабильность в процессе производства фармацевтического препарата и стабильность активного агента в заключительных лекарственных композициях. Фармацевтически активное вещество, используемое для получения фармацевтических композиций, должно быть как можно более чистым, и его стабильность при длительном хранении должна быть гарантирована при различных условиях окружающей среды. Это является очень важным для того, чтобы предотвратить использование фармацевтических композиций, которые содержат в дополнение к фактическому активному веществу, например, продукты их распада. В таких случаях содержание активного вещества в лекарственном средстве может быть меньшим, чем указано.

Равномерное распределение лекарственного средства в композиции является критическим фактором, в частности, тогда, когда лекарственное средство должно вводиться в низких дозах. Для того, чтобы обеспечить равномерное распределение, размер частиц активного вещества может быть уменьшен до приемлемого уровня, например, путем измельчения. Поскольку следует избегать, насколько это возможно, распада фармацевтически активного вещества в качестве побочного эффекта измельчения (или микронизации), несмотря на жесткие условия, необходимые во время процесса, является существенным, чтобы активное вещество было весьма стабильным в течение процесса измельчения. Только тогда, когда активное вещество является достаточно стабильным во время процесса измельчения, можно получать однородный фармацевтический препарат, который всегда содержит воспроизводимым образом заданное количество активного вещества.

Другая проблема, которая может возникнуть в процессе измельчения для получения требуемого фармацевтического препарата, представляет собой ввод энергии, вызванный этим процессом, и напряжение на поверхности кристаллов. Это может в некоторых случаях приводить к полиморфным изменениям, аморфизации или к изменению кристаллической решетки. Поскольку фармацевтическое качество фармацевтической рецептуры требует, чтобы активное вещество всегда имело одну и ту же кристаллическую морфологию, стабильность и свойства кристаллического активного вещества также подвергаются строгим требованиям с этой точки зрения.

Стабильность фармацевтически активного вещества также имеет важное значение в фармацевтических композициях для определения срока годности конкретного лекарственного средства; срок годности представляет собой период времени, в течение которого лекарственное средство можно вводить без какого-либо риска. Поэтому высокая стабильность лекарственного средства в указанных выше фармацев-

тических композициях при различных условиях хранения является дополнительным преимуществом для пациента и производителя.

Поглощение влаги уменьшает содержание фармацевтически активного вещества в результате увеличенного веса, вызванного поглощением воды. Фармацевтические композиции, которые имеют тенденцию к поглощению влаги, должны быть защищены от влаги во время хранения, например, путем добавления подходящих осушителей или путем хранения лекарственного средства в среде, где он защищен от влаги. Поэтому предпочтительно, чтобы фармацевтически активное вещество было в лучшем случае слегка гигроскопичным.

Кроме того, наличие четко определенной кристаллической формы позволяет производить очистку лекарственного вещества путем перекристаллизации.

Помимо требований, указанных выше, следует, как правило, иметь в виду, что любое изменение в твердом состоянии фармацевтической композиции, которое является способным улучшить его физическую и химическую стабильность, обеспечивает значительное преимущество по сравнению с менее стабильными формами того же лекарственного средства.

Кристаллический комплекс между природной аминокислотой и ингибитором SGLT2 (например, замещенной глюкопиранозилом бензольной производной или ингибитором SGLT2 формулы (1) или формулы (18), удовлетворяет важные требования, указанные в данной заявке выше.

Предпочтительно, когда природная аминокислота присутствует либо в своей (D) или (L) энантиомерной форме, наиболее предпочтительно в виде (L) энантиомера.

Кроме того, являются предпочтительными такие кристаллические комплексы в соответствии с настоящим изобретением, которые образуются между ингибитором SGLT2 (например, формулы (1), предпочтительно формулы (18) и одной природной аминокислотой, наиболее предпочтительно между соединением и (L) энантиомером природной аминокислоты.

Предпочтительные аминокислоты в соответствии с данным изобретением являются выбранными из группы, которая состоит из фенилаланина и пролина, в частности, (L)-пролина и (L)-фенилаланина.

В соответствии с предпочтительным воплощением кристаллический комплекс характеризуется тем, что природная аминокислота представляет собой пролин, в частности, (L)-пролин.

Предпочтительно, когда молярное соотношение ингибитора SGLT2 (например, формулы (1), предпочтительно формулы (18) и природной аминокислоты находится в диапазоне от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:3; более предпочтительно от приблизительно 1.5:1 до приблизительно 1:1.5, даже более предпочтительно от приблизительно 1.2:1 до приблизительно 1:1.2, наиболее предпочтительно приблизительно 1:1. В этом случае такой вариант реализации называется как "комплекс (1:1)" или "1:1 комплекс".

Таким образом, предпочтительный кристаллический комплекс в соответствии с данным изобретением представляет собой комплекс (1:1) между указанным ингибитором SGLT2 (например, таким формулы (1), предпочтительно формулы (18) и пролином; в частности, указанным ингибитором SGLT2 и L-пролином.

В соответствии с предпочтительным воплощением кристаллический комплекс, в частности, 1:1 комплекс указанного ингибитора SGLT2 с L-пролином, представляет собой гидрат.

Предпочтительно, когда молярное соотношение кристаллического комплекса и воды находится в диапазоне от приблизительно 1:0 до 1:3; более предпочтительно от приблизительно 1:0 до 1:2, даже более предпочтительно от приблизительно 1:0.5 до 1:1.5, наиболее предпочтительно от приблизительно 1:0.8 до 1:1.2, в частности, приблизительно 1:1.

Кристаллический комплекс указанного ингибитора SGLT2 с пролином, в частности, с L-пролином и водой, может быть идентифицирован и отличается от других кристаллических форм в соответствии со своими характерными порошковыми рентгеновскими дифрактограммами (XRPD).

Указанный кристаллический комплекс имеет следующие преимущественные физико-химические свойства, которые являются полезными в приготовлении фармацевтической композиции. В частности, кристаллический комплекс имеет высокую физическую и химическую стабильность при различных условиях окружающей среды и в процессе производства лекарственного средства. Например, кристаллы можно получить в такой форме и с таким размером частиц, которые являются особенно приемлемыми в способе получения твердых фармацевтических препаратов. Кроме того, кристаллы обладают высокой механической прочностью, что позволяет осуществлять измельчение кристаллов. Кроме того, кристаллический комплекс не проявляет высокой склонности к поглощению влаги и является химически устойчивым, то есть, кристаллический комплекс позволяет получать твердую фармацевтическую композицию с длительным сроком хранения. С другой стороны, кристаллический комплекс имеет благоприятно высокую растворимость в широком диапазоне pH, что является предпочтительным для получения твердых фармацевтических препаратов для перорального введения.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы могут быть получены при использовании STOE-STADI P-дифрактометра в трансмиссионном режиме, оснащенного датчиком, чувствительным к перемещению (OED) и Cu-анодом в качестве источника рентгеновских лучей ($\text{CuK}_{\alpha 1}$ излучение, $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$,

40 кВ, 40 мА). Значения " $2\Theta[^\circ]$ " означают угол дифракции в градусах, а значения " $d[\text{\AA}]$ " обозначают указанные расстояния в $\text{\AA}$ между плоскостями решетки. Интенсивность, показанная на фиг. 3, приведена в импульсах за секунду.

Для того чтобы учесть ошибку эксперимента, описанные выше значения 2Θ величины следует считать точными до $\pm 0,1^\circ 2\Theta$, в частности, $\pm 0,05^\circ 2\Theta$. Иными словами, при оценке, является ли данный образец кристаллов соединения А в кристаллической форме в соответствии с описанными выше 2Θ значениями, 2Θ значение, которое экспериментально наблюдали для образца, должно считаться идентичным с характерным значением, описанным выше, если оно находится в пределах $\pm 0,1^\circ 2\Theta$ характерного значения, в частности, если оно находится в пределах $\pm 0,05^\circ 2\Theta$ характерного значения.

Точка плавления определяется с помощью ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) при использовании DSC 821 (Mettler Toledo). Потеря веса определяется с помощью термальной гравиметрии (TG) при использовании TGA 851 (Mettler Toledo).

Также в данной заявке раскрывается способ получения кристаллического комплекса, как определено в данной заявке выше и в данной заявке ниже, где указанный способ включает следующие этапы:

- (а) получение раствора ингибитора SGLT2, как описывается в данной заявке и одной или более природных аминокислот в растворителе или смеси растворителей;
- (б) выдерживание раствора для осаждения из него кристаллического комплекса;
- (в) удаление осадка из раствора; и
- (г) высушивание осадка, необязательно, до удаления любого избытка указанного растворителя или смеси растворителей.

В соответствии с этапом (а) получают раствор ингибитора SGLT2 и одной или более природных аминокислот в растворителе или смеси растворителей. Предпочтительно, когда раствор является насыщенным или, по крайней мере, почти насыщенным или даже перенасыщенным в отношении кристаллического комплекса. На этапе (а) ингибитор SGLT2 может растворяться в растворе, который включает одну или более природных аминокислот, или одна или более природных аминокислот могут быть растворены в растворе, который включает ингибитор SGLT2. В соответствии с альтернативной процедурой ингибитор SGLT2 растворяют в растворителе или смеси растворителей с получением первого раствора, а одну или более природных аминокислот растворяют в растворе или смеси растворителей с получением второго раствора. После этого указанный первый раствор и указанный второй раствор соединяют с получением раствора в соответствии с этапом (а).

Предпочтительно, когда молярное соотношение природной аминокислоты и ингибитора SGLT2 в растворе соответствует молярному соотношению природной аминокислоты и ингибитора SGLT2 в кристаллическом комплексе, который получают. Таким образом, предпочтительное молярное соотношение находится в диапазоне от приблизительно 1:2 до 3:1; наиболее предпочтительно приблизительно 1:1.

Приемлемые растворители предпочтительно выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} -алканолов, воды, этилацетатов, ацетонитрилов, ацетонов, диэтилового эфира, тетрагидрофурана и смеси двух или более этих растворителей.

Более предпочтительные растворители являются выбранными из группы, состоящей из метанола, этанола, изопропанола, воды и смеси двух или более этих растворителей, в частности, смеси одного или нескольких из указанных органических растворителей с водой.

Особенно предпочтительные растворители выбирают из группы, состоящей из этанола, изопропанола, воды и смеси этанола и/или изопропилового спирта с водой.

В случае смеси воды и одного или более C_{1-4} -алканолов, в частности, метанола, этанола и/или изопропанола, наиболее предпочтительно этанола, предпочтительное соотношение объемов воды и алканолола находится в диапазоне от приблизительно 99:1 до 1:99; более предпочтительно от приблизительно 50:1 до 1:80; еще более предпочтительно приблизительно от 10:1 до 1:60.

Предпочтительно этап (а) осуществляют приблизительно при комнатной температуре (около 20°C) или при повышенной температуре приблизительно до температуры кипения используемого растворителя или смеси растворителей.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления исходный материал ингибитора SGLT2 и/или одной или нескольких природных аминокислот и/или растворителя и смеси растворителей содержит количество H_2O , которое, по крайней мере, является необходимым для образования гидрата ингибитора SGLT2; в частности, по крайней мере, 1 моль, предпочтительно, по крайней мере, 1,5 моль воды на моль ингибитора SGLT2. Еще более предпочтительно, когда количество воды составляет, по крайней мере, 2 моль воды на моль ингибитора SGLT2. Это означает, что либо исходный материал ингибитора SGLT2, либо одна или более природных аминокислот, либо указанный растворитель, либо смеси растворителей, либо указанные соединения и/или растворителей в комбинации содержат такое количество H_2O , как указано выше. Например, если исходный материал ингибитора SGLT2 или природная аминокислота на стадии (а) содержит достаточное количество воды, как указано выше, то содержание воды в растворителе(ях) не является обязательным.

Для того чтобы уменьшить растворимость кристаллического комплекса в соответствии с данным

изобретением в растворе, на этапе (а) и/или на этапе (б) может быть добавлен один или несколько антирастворителей, предпочтительно в процессе этапа (а) или в начале этапа (б). Вода является примером приемлемого антирастворителя. Количество антирастворителя предпочтительно выбирают так, чтобы получить пересыщенный или насыщенный раствор по отношению к кристаллическому комплексу.

На этапе (б) раствор выдерживается в течение периода времени, достаточного для получения осадка, то есть, кристаллического комплекса. Температура раствора на этапе (б) примерно является такой же или ниже, чем на этапе (а). При выдерживании температура раствора предпочтительно снижена, предпочтительно до температуры в диапазоне от 20 до 0°C или даже ниже. Этап (б) можно осуществлять с перемешиванием или без перемешивания. Как известно специалисту в данной области техники, с помощью периода времени и отличия температур на этапе (б) можно контролировать размер, форму и качество получаемых кристаллов. Кроме того, кристаллизация может быть индуцирована с помощью способов, которые являются известными в данной области техники, например, с помощью механических средств, таких как царапание или трение контактной поверхности реакционной емкости, например, с помощью стеклянной палочки. Необязательно, (почти) насыщенный или перенасыщенный раствор может быть инокулирован затравочными кристаллами.

На этапе (в) растворитель(и) может(могут) быть удален(ы) из осадка известными способами такими, как, например, фильтрование, фильтрование с отсасыванием, декантация и центрифугирование.

На этапе (г) избыток растворителя(ей) удаляется из осадка с помощью способов, известных специалисту в данной области техники, таких, как, например, путем снижения парциального давления растворителя(ей), предпочтительно в вакууме и/или при нагревании выше температуры приблизительно 20°C, предпочтительно в интервале температур ниже 100°C, еще более предпочтительно ниже 85°C.

Кристаллический комплекс, как описано в данной заявке, предпочтительно используют в качестве активного лекарственного вещества в существенно чистом виде, то есть, существенно свободным от других кристаллических форм ингибитора SGLT2. Тем не менее, настоящее изобретение также охватывает кристаллический комплекс в смеси с другой кристаллической формой или формами. Если активное лекарственное вещество представляет собой смесь кристаллических форм, то является предпочтительным, чтобы вещество содержало, по крайней мере, 50% по весу, еще более предпочтительно, по крайней мере, 90% по весу, наиболее предпочтительно, по крайней мере, 95% по весу кристаллического комплекса, как описано в настоящей заявке.

Ввиду своей способности ингибировать активность SGLT, кристаллический комплекс в соответствии с изобретением является приемлемым для использования в лечении и/или профилактическом лечении состояний или заболеваний, которые могут подвергаться влиянию путем ингибирования SGLT, в частности, активности SGLT-2, в частности, нарушений обмена веществ, как описано в настоящей заявке. Кристаллический комплекс в соответствии с изобретением также является приемлемым для получения фармацевтических композиций для лечения и/или профилактического лечения состояний или заболеваний, которые могут подвергаться влиянию со стороны ингибирования SGLT, в частности, активности SGLT-2, в частности, нарушений обмена веществ, как описано в данной заявке. Кристаллический комплекс, как описано в данной заявке (в частности, с природной аминокислотой, например, пролином, в частности, L-пролином) также является приемлемым для использования в лечении животных из семейства собачьих.

Фармацевтические композиции и рецептуры

Один или более ингибиторов SGLTS, для применения в соответствии с изобретением могут быть получены в виде фармацевтических композиций. Он может быть получен в виде твердых или жидких композиций. В любом случае, он предпочтительно является приготовленным для перорального введения, предпочтительно в жидкой форме для перорального введения. Один или более ингибиторов SGLTS могут, тем не менее, также быть получены, например, для парентерального введения.

Твердые лекарственные формы включают таблетки, гранулированные формы, а также другие твердые формы такие, как суппозитории. Среди твердых форм таблетки и гранулированные формы являются предпочтительными.

Фармацевтические композиции в рамках понимания настоящего изобретения могут содержать один или более ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением и один или более наполнителей. Любой инертный наполнитель, который позволяет осуществлять или поддерживает предполагаемый лечебный эффект, может быть использован. Такие наполнители являются доступными специалисту в данной области техники. Полезные наполнители представляют собой, например, антиадгезивные агенты (используются для уменьшения адгезии между порошком (гранулами) и гранями пуансона и тем самым предотвращают прилипание к таблетующим пуансонам), связующие агенты (раствор связующих веществ или сухие связующие агенты, которые удерживают ингредиенты вместе), покрытия (для защиты ингредиентов таблетки от повреждения влагой воздуха и делают большие или неприятные на вкус таблетки более легкими для проглатывания), дезинтегрирующие агенты (для того, чтобы позволить таблеткам ломаться при разведении), наполнители, разбавители, ароматизаторы, красители, глиданты (регуляторы потока для того, чтобы содействовать течению порошка за счет снижения трения между частицами и сцепления), смазочные материалы (для предотвращения слипания ингредиентов вместе и прилипания к

таблетирующим пуансонам или аппарату для наполнения капсул), консерванты, сорбенты, подсластители и т.д.

Лекарственные формы в соответствии с изобретением, например, твердые композиции, могут содержать носители и/или дезинтегрирующие агенты, выбранные из группы Сахаров и сахарных спиртов, например, маннита, лактозы, крахмала, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы и производных целлюлозы, например, метилцеллюлозы и подобных им.

Производственные процедуры для препаратов, пригодных для животных из семейства собачьих являются известными специалистам в данной области, и для твердых композиций включают, например, прямое прессование, сухое гранулирование и влажное гранулирование. В процессе прямого прессования, активный ингредиент и все другие наполнители, помещают вместе в устройство для прессования, который непосредственно применяется для прессования таблеток из этого материала. Полученные таблетки могут быть покрыты оболочкой после этого для того, чтобы защитить их от физического и/или химического воздействия, например, с помощью материала, известного из уровня техники.

Единичная форма для введения, например, единичная жидкая дозированная форма или единичная твердая композиция, например, таблетка, может содержать от 0,01 до 10 мг, или, например, от 0,3 до 1 мг, от 1 до 3 мг, от 3 до 10 мг; или от 5 до 2500 мг, или, например, от 5 до 2000 мг, от 5 до 1500 мг, от 10 до 1500 мг, от 10 до 1000 мг, или 10-500 мг ингибитора SGLT2 для использования в соответствии с настоящим изобретением. Как будет понятно специалисту в данной области техники, содержание ингибитора SGLT2 в твердой композиции или любой рецептуре, как описано в данной заявке, для введения животному из семейства собачьих может быть увеличено или уменьшено, как является приемлемым, в зависимости от веса тела животного из семейства собачьих, которого подвергают лечению.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция для использования в соответствии с настоящим изобретением предназначена для перорального или парентерального введения, предпочтительно для перорального введения. В частности, пероральное введение облегчается с помощью вспомогательных веществ, которые изменяют запах и/или тактильные свойства фармацевтической композиции для предполагаемого пациента, например, как описано в данной заявке.

Когда ингибитор SGLT2 для использования в соответствии с настоящим изобретением рецептирован для перорального введения, то является предпочтительным, чтобы наполнители придавали свойства, например, вкусовые и/или способность к разжевыванию, которые делают композицию пригодной для введения животному из семейства собачьих.

Кроме того, предпочтительными являются жидкие композиции. Жидкие препараты могут представлять собой, например, растворы, сиропы или суспензии. Они могут быть введены непосредственно собаке или могут быть смешаны с пищей и/или питьем (например, питьевой водой и т.п.) для собаки. Одно из преимуществ жидкой лекарственной формы (по аналогии с рецептурой в гранулированной форме), является то, что такая лекарственная форма обеспечивает точное дозирование. Например, ингибитор SGLT2 можно дозировать точно в соответствии с весом тела животного из семейства собачьих. Типичные составы жидких композиций являются известными специалистам в данной области техники.

Дозировка и введение

Практикующий специалист в данной области может определить подходящие дозы для применения в соответствии с настоящим изобретением. Предпочтительные дозирующие единицы включают мг/кг, то есть, мг ингибитора SGLT2 на единицу веса тела животного из семейства собачьих. Ингибитор SGLT2 в соответствии с изобретением может, например, быть введен в дозе от 0,1 до 4,0 мг/кг веса тела в сутки, предпочтительно от 0,2 до 2,0 мг/кг веса тела в сутки, более предпочтительно от 0,1 до 1 мг/кг веса тела в сутки.

Практикующий специалист в данной области техники способен подготовить ингибитор SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением для введения в желаемой дозе.

Предпочтительно, когда в соответствии с изобретением ингибитор SGLT2 вводят не более трех раз в сутки, более предпочтительно не более чем два раза в сутки, наиболее предпочтительно только один раз в сутки. Частота введения может быть адаптирована к типичной частоте кормления собаки.

В соответствии с изобретением ингибитор SGLT2 можно вводить таким образом, чтобы достичь соответствующей концентрации ингибиторов SGLT2 в плазме крови (например, максимальной концентрации в плазме крови или концентрации в плазме крови через определенный период времени, например, через 4, 8, 12 или 24 ч после перорального введения, предпочтительно через приблизительно 8 ч после перорального введения). Например, для соединения А концентрация в плазме крови (например, максимальная концентрация в плазме крови или концентрации в плазме крови через определенный период времени после перорального введения) может быть в пределах от 2 до 4000 нМ, например, от 20 до 3000 нМ или, например, от 40 до 2000 нМ.

Предпочтительно, после введения и времени, необходимого для ингибитора SGLT2, чтобы достичь кровяного русла, такие уровни сохраняются в крови в течение временного интервала, по крайней мере, 12 ч, более предпочтительно, по крайней мере, 18 ч, наиболее предпочтительно, по крайней мере, 24 ч.

В соответствии с изобретением ингибитор SGLT2 предпочтительно вводят перорально в жидкой или твердой форме. Ингибитор SGLT2 можно вводить непосредственно в ротовую полость животных

(например, с помощью шприца, предпочтительно шприца, градуированного в соответствии с весом тела) или вместе с пищей или питьем для животного (например, с питьевой водой или тому подобное), в каждом случае, предпочтительно в жидкой форме. Тем не менее, ингибитор SGLT2 может, также быть введен, например, парентерально или любым другим способом введения, например, ректально.

Ингибитор SGLT2 может использоваться отдельно или в комбинации с другим лекарственным средством. В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов SGLTS используют в комбинации с одним или несколькими другими гипогликемическими пероральными препаратами. Когда ингибитор SGLT2 используется в сочетании с дополнительным препаратом, то ингибитор SGLT2 и любые дополнительные лекарственные средства могут быть введены одновременно, последовательно (в любом порядке), и/или в соответствии с определенными временными интервалами режима приема лекарственного средства. В таких вариантах осуществления, когда дополнительное лекарственное средство для комбинированного введения с ингибитором SGLT2 не вводится одновременно с ингибитором SGLT2, ингибитор SGLT2 и какое-либо дополнительное лекарственное средство, предпочтительно вводят в течение периода, по крайней мере, 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 4 месяца, 6 месяцев или дольше, например, в течение 12 месяцев или более.

В некоторых воплощениях один или более ингибиторов SGLTS используется при совместном применении с инсулином, предпочтительно при одновременном, последовательном совместном применении и/или при совместном применении с перерывами во времени. Такое совместное применение может также быть в виде комбинированного препарата с фиксированной дозой (FDC), например, комбинация, состоящая из одного или более ингибиторов SGLTS и инсулина, которые объединены в единичную дозированную лекарственную форму, которая производится и распространяется в определенных фиксированных дозах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SGLT2 (вне зависимости от того используют ли его отдельно, или в комбинации с другим лекарственным средством) не используется в комбинации с 1-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[3-(R)-аминопиперидин-1-ил]ксантином или с его фармацевтически приемлемой солью, то есть, животное из семейства собачьих не подвергается лечению с помощью указанного соединения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SGLT2 не используется в комбинации с ингибитором DPP-IV, то есть, животное из семейства собачьих не подвергается лечению с помощью ингибитора DPP-IV.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор SGLT2 используют в качестве монотерапии, то есть, в качестве отдельной терапии, иными словами, ни один другой препарат не вводят собаке для лечения или профилактики одного и того же метаболического расстройства, то есть, метаболического расстройства, для которого вводят ингибитор SGLT2. Например, ни один другой препарат не вводят собаке для лечения или профилактики одного и того же метаболического расстройства в течение периода времени, по крайней мере, 2, 3 или 4 недели до и после введения ингибитора SGLT2.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 - выделение глюкозы в моче у собак породы бигль после однократного перорального приема соединения А. Образец мочи был индивидуально взят через 0-24 ч и 24-48 ч после приема. Через 24 ч моча, полученная путем введения катетера в мочевого пузыря, добавлялась к свободно отобранной моче. В контролях и при низкой дозе (0,01 мг/кг), глюкозы в моче практически не было обнаружено. Указанные значения p находятся выше границ погрешностей по сравнению с контролем (*, $p < 0,05$).

Фиг. 2 - сигмоидальный эффект дозы для выделения глюкозы в моче в период времени 0-24 ч после приема соединения А, как показано. ED₅₀ для выделения глюкозы при приеме соединения А у собак породы бигль составляет 0,1 мг/кг (95% CI 0,02-0,52 мг/кг).

Фиг. 3 показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму характерной партии кристаллического комплекса соединения А с L-пролином (1:1).

Фиг. 4 показывает диаграмму DSC/TG характерной партии кристаллического комплекса соединения А с L-пролином (1:1).

Примеры

Приведенные далее примеры показывают полезное терапевтическое влияние на гликемический контроль и/или резистентность к инсулину и т.д., путем применения одно или более ингибиторов SGLT2 у представителей собачьих, в соответствии с настоящим изобретением. Эти примеры являются предназначенными для иллюстрации изобретения более подробно без какого-либо ограничения объема пунктов формулы.

Пример 1. Фармакокинетика (ПК) однократной пероральной дозы соединения А у собак.

Соединение А вводили собакам после ночного периода голодания. Группы (n=4 на группу) получали однократно либо пероральный носитель (деионизированная вода), содержащий ингибитор SGLT2 в форме соединения А при дозе 1 мг/кг и 10 мг/кг, или внутривенный носитель (физиологический раствор), содержащий ингибитор SGLT2 в форме соединения А при дозе 1 мг/кг. Измерения ПК осуществляли до дня 3 после однократного введения соединения А или его носителя.

Таблица 2. Фармакокинетические данные, единичная доза (внутривенно 1 мг/кг, перорально 1 и 10 мг/кг)

Параметр		внутривенно 1 мг/кг	перорально 1 мг/кг	перорально 10 мг/кг
$t_{\max}$ [час.]	среднее значение		1,9	0,6
$C_{\max}$ [нмоль/л]	среднее значение		4845	51525
CL [мл/мин/кг]	среднее значение	0,63		
CL/F [мл/мин/кг]	среднее значение		0,64	0,71
F [%]	среднее значение		101	92
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ [нмоль·час./л]	среднее значение	67025	67675	616750
$T_{1/2}$ [час.]	среднее значение	13,4	13,9	14,5
	значение			

Пример 2. Влияние соединения А на концентрацию глюкозы в моче и крови после введения единичных доз у собак.

Собак породы бигль выдерживали без еды в течение ночи и перорально вводили единичную дозу соединения А в дозе 0 мг/кг по весу, 0,01 мг/кг по весу, 0,1 мг/кг по весу, или 1 мг/кг по весу ($n=3$ на группу), после чего осуществляли промывание водой (1 мл/кг по весу).

Соединение А смачивали небольшим объемом 1% (вес./об.) водного раствора Полисорбата 80 (Твин 80, полиоксиэтилен сорбитмоноолеат, ICN Biomedicals) и потом растворяли путем медленного добавления большого объема 0,5% (вес./об.) водного раствора гидроксипропилцеллюлозы (Natrosol 250 HX, Buehringer Ingelheim) и помешивали при комнатной температуре в течение примерно 15 мин. Конечная концентрация Полисорбата 80 составляла 0,015%. Соединение А использовали в объеме 2 мл/кг по весу.

Животных удерживали отдельно в метаболических клетках и кормили через 2 ч после введения. Они имели свободный доступ к воде во время эксперимента. Моча собиралась в промежутки времени 0-8 ч, 8-24 ч, 24-32 ч и 32-48 ч после введения. Катетер (Eickemeyer) вставлялся в мочевого пузыря для полного сбора круглосуточной мочи. Эта моча смешивалась с мочой, которая выделялась в период от 8 до 24 ч. 5 мл объема 10% раствора азида натрия в физиологическом растворе добавляли в каждую пробирку для сбора мочи до получения образца. Определяли объем мочи и образцы замораживали для последующего определения концентрации глюкозы.

Во время эксперимента образцы крови отбирали из вены предплечья. Кровь собирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой до введения носителя или соединения А и затем собирали в контрольные моменты времени через 0,25 ч, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 24 ч, 32 ч, и 48 ч. после введения препарата. После получения плазму крови собирали и замораживали для определения концентрации глюкозы.

Значительное увеличение концентрации глюкозы в моче и объема было очевидным при двух высоких дозах через 8 ч после введения (фиг. 1).

Ни одна из доз соединения А не вызывала гипогликемии или нарушения уровня глюкозы в крови у собак по сравнению с нормальными контрольными значениями.

Уровень выделения глюкозы в моче, как было установлено таким образом, показал, что значение ED_{50} составляло 0,1 мг/кг (фиг. 2).

Пример 3. Лечение инсулинозависимого диабета у собак.

Лечение собак с инсулинозависимым диабетом.

Инсулин в сочетании с соединением А в соответствии с настоящим изобретением или комбинация активных веществ в соответствии с настоящим изобретением, в дополнение к получению резкого улучшения метаболизма глюкозы, предотвращает ухудшение обмена веществ в долгосрочной перспективе и уменьшает дозу инсулина, необходимую для лечения животного семейства собачьих, которое страдает от диабета. Это можно наблюдать, если собаки подвергаются лечению в течение более короткого или более длительного периода времени, например, 2-4 недели или от 3 месяцев до 1 года, при использовании фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, и сравнивать с уровнем метаболизма до начала лечения или с собаками, которых подвергали лечению, например, с помощью только инсулина. Имеется подтверждение терапевтического успеха, если среднесуточный уровень глюкозы и уровень фруктозамина в крови снижаются по сравнению с уровнем до начала лечения. Дополнительное подтверждение терапевтического успеха получают, если значительно меньший процент собак, подвергнутых лечению с помощью фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением, по сравнению с собаками, которые были подвергнуты лечению с помощью других лекарственных препаратов, претерпевает кратковременное ухудшение в отношении метаболизма глюкозы (например, гипер- или гипогликемия).

Пример 4. Улучшение состояния при инсулинонезависимом диабете у самок собак с диабетом, обусловленным дисэстроусом/беременностью.

Инсулинонезависимый диабет часто обнаруживается у интактных самок представителей собачьих.

Терапия с помощью соединения А может предоставляться с целью предотвращения перехода к явному проявлению диабета. В исследованиях при коротком или длительном периодах времени (например, 2-4 недели или 1-2 года) успех лечения изучался путем определения значений содержания глюкозы в крови натощак, и/или значения глюкозы после принятия пищи, или после теста с нагрузкой (внутривенного теста толерантности к глюкозе или теста на пищевую переносимость после соответствующей еды) во время исследования разных стадий менструального цикла и/или после окончания периода терапии для изучения и сравнения их со значениями до начала исследования и/или со значениями, полученными от группы плацебо. Дополнительно значение фруктозамина может быть определено до и после терапии и/или его можно сравнивать с изначальным значением для собак, которые подвергались лечению с помощью других лекарственных препаратов или плацебо. Значительное снижение уровней глюкозы и фруктозамина натощак или не натощак демонстрирует эффективность лечения инсулиннезависимого диабета или предотвращения появления диабета у самок собак с историей диабета, обусловленного диетусом/беременностью.

Пример 5. Лечение гипергликемии.

В клинических исследованиях у собак с болезнями нарушения обмена веществ, которые подвергались лечению в течение различных промежутков времени (например, от 2 недель до 12 месяцев), успех лечения проверялся, при использовании измерения изначального уровня глюкозы в крови и/или фруктозамина в крови.

Улучшение контроля уровня глюкозы в крови может быть также определено с помощью составления кривых суточного уровня глюкозы в крови, например, 9 или 24-часовая кривая глюкозы в крови, которая начинается до введения лекарственного препарата и содержит многократные измерения после введение лекарственного препарата.

Значительное снижение этих значений во время исследования или в его конце по сравнению с исходным значением, или по сравнению с группой плацебо или группой, получавшей другую терапию, доказывает эффективность фармацевтической композиции в соответствии с изобретением в уменьшении гипергликемии у собак.

Альтернативно эффект соединения А на гипергликемию может быть продемонстрирован на собаках, которые подвергались длительному вливанию глюкозы (гипергликемический клэмп). Нормализация гипергликемии может быть оценена по сравнению с отсутствием лечения и/или с комбинированной терапией инсулином и/или с лечением при использовании только инсулина.

Пример 6. Предотвращение или лечение осложнений, связанных с гипергликемией.

Лечение собак, которые страдают от гипергликемии, или инсулинозависимого диабета или инсулиннезависимого диабета, с помощью соединения А в соответствии с настоящим изобретением или при использовании комбинации активных веществ в соответствии с настоящим изобретением предотвращает или уменьшает осложнения, связанные с гипергликемией, например, образование катаракты.

Доказательство успеха терапии сравнивают с собаками, которые подвергались лечению другими противодиабетическими лекарственными препаратами или плацебо. Успех лечения определялся, например, с помощью офтальмологического осмотра глаза на предмет развития или прогрессирования или регрессии образования катаракты. Альтернативно или дополнительно, время образования катаракты и/или прогрессия созревания катаракты может определяться и сравниваться с собаками, которые подвергались лечению другими противодиабетическими лекарственными препаратами или плацебо.

Пример 7. Лечение резистентности к инсулину.

В клинических исследованиях при использовании резистентных к инсулину собак, которые подвергались лечению в течение различных промежутков времени (например, от 2 недель до 12 месяцев), успех лечения проверялся при использовании измерения изначального уровня глюкозы в крови, фруктозамина в крови, инсулина в крови и/или уровня С-пептида и соответствующей взаимосвязи между параметрами у конкретной собаки.

Также значения глюкозы и липидный спектр крови (например, уровень незэстерифицированных жирных кислот) и/или уровень инсулина после еды и после нагрузочного теста (тест толерантности к глюкозе или тест толерантности к инсулину) в течение или после окончания периода терапии для изучения могут сравниваться со значениями до начала исследования и/или со значениями резистентных к инсулину собак, которые подвергались лечению другими лекарственными препаратами или плацебо.

Пример 8. Лечение преддиабета у собак.

Эффективность ингибиторов SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением при лечении преддиабета, который характеризуется патологическим содержанием глюкозы в крови натощак, и/или нарушенной толерантности к глюкозе и/или резистентностью к инсулину, может быть протестирована с помощью клинических исследований. В исследованиях в течение короткого или длительного периода времени (например, 2-4 недели или 1-2 года) успех лечения изучался путем определения значений содержания глюкозы в крови натощак и/или значений глюкозы после принятия пищи или после теста с нагрузкой (внутривенного теста на толерантность к глюкозе или теста на пищевую переносимость после соответствующей еды или теста на толерантность к инсулину) после окончания периода терапии для изучения и сравнения их со значениями до начала исследования и/или со значениями группы плацебо. Дополни-

тельно значение фруктозамина может определяться до и после терапии и сравниваться с изначальным значением и/или со значением для группы плацебо. Существенное снижение уровней глюкозы и/или фруктозамина натощак или не натощак демонстрирует эффективность лечения преддиабета.

Пример 9. Воздействие на вес тела, состав тела, дислипидемию и дисадипокинемию.

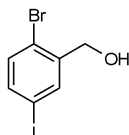
Лечение собак с нарушениями обмена веществ, такими как ожирение, дислипидемия, дисадипокинемия, печеночный липидоз, субклиническое воспаление или системное воспаление, в частности, слабо выраженное системное воспаление, которое также включает воспаление адипозной ткани, и ассоциированных с ними расстройств таких, как синдром X (метаболический синдром) и/или резистентность к инсулину, гипергликемия, гиперинсулинемия, нарушенная толерантность к глюкозе, также преследует цель предотвращения перехода или замедление прогрессирования по направлению, например, к, клинически явным последствиям нарушений метаболизма, например, повышенному кровяному давлению, кардиомиопатии, почечной дисфункции и/или скелетно-мышечным нарушениям, у представителей собачьих.

Эффективность лечения может быть исследована в сравнительном клиническом исследовании, в котором собаки подвергались лечению в течение длительного периода времени (например, 3-12 месяцев) либо при использовании соединения А, либо комбинации активных веществ, либо плацебо, либо безмедикаментозной терапии (например, с помощью диеты) или других лекарственных препаратов. До, в процессе и после окончания терапии могут быть определены следующие параметры: вес (размер) тела и состав тела, например, с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Могут быть измерены профили липидов (например, триглицериды, холестерин, незастерифицированные жирные кислоты) и адипокинов (например, адипонектин, лептин) в плазме или сыворотке, а также маркеры воспалительного процесса (например, С-реактивный белок, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1). Уровни инсулина и глюкозы могут быть определены как до, так и после, например, теста с нагрузкой. Почечные параметры могут быть определены в образцах крови и мочи (например, мочевины, креатинина, альбумина в моче). Дополнительно, кровяное давление и/или также свидетельства кардиомиопатии могут быть изучены с помощью измерений эхокардиографического ультразвукового доплеровского исследования. Улучшение при скелетно-мышечных нарушениях (например, остеоартрите) могут быть количественно оценены, например, с помощью степени активности, хромоты и по оценкам выраженности боли в баллах.

Пример 10. Получение 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола (соединение А).

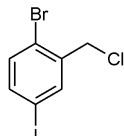
Следующий пример синтеза служит для иллюстрации способа получения 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола (соединение А). Также описывается способ получения его кристаллического комплекса с L-пролином. Это следует рассматривать лишь в качестве возможного способа, описанного в качестве примера, без ограничения объема настоящего изобретения. Термины "комнатная температура" и "температура окружающей среды" используются как взаимозаменяемые и обозначают температуру приблизительно 20°C. Используются следующие сокращения: ДМФ - диметилформамид, NMP - N-метил-2-пирролидон, ТГФ - тетрагидрофуран.

Получение 4-бром-3-гидроксиметил-1-иодбензола



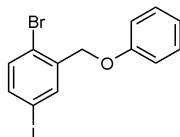
Оксалил хлорид (13,0 мл) прибавляли к охлажденному на льду раствору 2-бromo-5-иодбензойной кислоты (49,5 г) в CH_2Cl_2 (200 мл). Прибавляли ДМФ (0,2 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Потом раствор концентрировали при сниженном давлении, и остаток растворяли в ТГФ (100 мл). Полученный раствор охлаждали на ледяной бане и прибавляли частями LiBH_4 (3,4 г). Охлаждающую баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили с помощью ТГФ и обрабатывали 0,1 М хлористо-водородной кислотой. Потом органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), и выпаривали растворитель при сниженном давлении с получением сырьевого продукта. Выход: 47,0 г (99% от теоретического).

Получение 4-бром-3-хлорметил-1-иодбензола



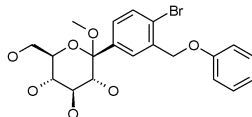
Тионилхлорид (13 мл) прибавляли к суспензии 4-бром-3-гидроксиметил-1-иодбензола (47,0 г) в дихлорметане (100 мл), содержащей ДМФ (0,1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Потом растворитель и избыток реагента удаляли при сниженном давлении. Остаток растирали с метанолом и высушивали. Выход: 41,0 г (82% от теоретического).

Получение 4-бром-1-иод-3-феноксиметилбензола



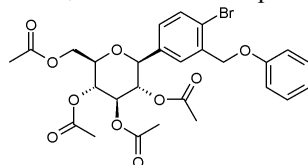
Фенол (13 г), растворенный в 4 М растворе КОН (60 мл), прибавляли к 4-бром-3-хлорметил-1-иодбензолу (41,0 г), растворенному в ацетоне (50 мл). Прибавляли NaI (0,5 г), и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Потом прибавляли воду, и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные экстракты высушивали (Na_2SO_4), и выпаривали растворитель при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/этилацетат 19:1). Выход: 38,0 г (79% от теоретического).

Получение 1-бром-4-(1-метокси-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)бензола



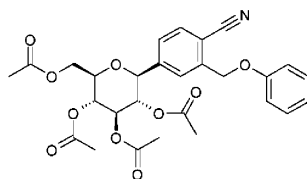
2 М раствор iPrMgCl в ТГФ (11 мл) прибавляли к сухому LiCl (0,47 г), суспендированному в ТГФ (11 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока не растворялся весь LiCl. Этот раствор прибавляли по каплям к раствору 4-бром-1-иод-3-феноксиметилбензола (8,0 г) в тетрагидрофуране (40 мл), охлажденном до -60°C в атмосфере аргона. Раствор нагревали до -40°C, а потом прибавляли 2,3,4,6-тетракис-О-(триметилсилил)-D-глюкопираноз (10,7 г, 90% чистоты) в тетрагидрофуране (5 мл). Полученный раствор нагревали до -5°C на охлаждающей бане и перемешивали в течение дополнительных 30 мин при этой температуре. Прибавляли водный раствор NH_4Cl , и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, и удаляли растворитель при сниженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (80 мл) и обрабатывали метансульфоновой кислотой (0,6 мл) с получением исключительно более стабильного аномера. После перемешивания реакционного раствора при 35-40°C в течение ночи раствор нейтрализовали с помощью твердого NaHCO_3 , и метанол удаляли при сниженном давлении. Остаток разводили с помощью водного раствора NaHCO_3 , и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия и выпаривали растворитель с получением сырьевого продукта, который подвергали восстановлению без дополнительной очистки. Выход: 7,8 г (93% от теоретического).

Получение 1-бром-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)бензола



Трифторид диэтилэтерат бора (4,9 мл) прибавляли к раствору 1-бром-4-(1-метокси-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)бензола (8,7 г) и триэтилсилана (9,1 мл) в дихлорметане (35 мл) и ацетонитриле (50 мл), охлажденному до -20°C при такой скорости, чтобы температура поддерживалась ниже -10°C. Полученный раствор нагревали до 0°C в течение периода времени 1,5 ч и потом обрабатывали с помощью водного раствора гидрокарбоната натрия. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, удаляли органический растворитель, и остаток экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и удаляли растворитель. Остаток переносили в дихлорметан (50 мл) и последовательно прибавляли к раствору пиридин (9,4 мл), уксусный ангидрид (9,3 мл) и 4-диметиламинопиридин (0,5 г). Раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре и потом разводили дихлорметаном. Этот раствор дважды промывали с помощью 1 М хлористо-водородной кислоты и высушивали над сульфатом натрия. После этого удаляли растворитель, остаток перекристаллизовывали из этанола для получения продукта в виде бесцветного твердого вещества. Выход: 6,78 г (60% от теоретического). Массовый спектр (ESI^+): $m/z = 610/612$ (Br) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Получение 2-(феноксиметил)-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)бензонитрила

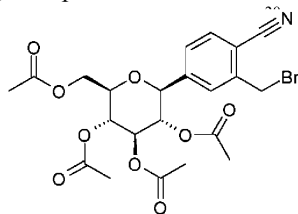


Через колбу с загруженными цианидом цинка (1,0 г), цинком (30 мг), Pd_2 (дибензилдетилацетон) $_3\cdot\text{CHCl}_3$ (141 мг) и тетрафторборатом три-трет.-бутилфосфония (111 мг) пропускали аргон. Потом прибавляли раствор 1-бром-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)бен-

зола (5,4 г) в NMP (12 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После разведения с помощью этилацетата смесь фильтровали, и фильтрат промывали водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушивали (сульфат натрия) и удаляли растворитель. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход: 4,10 г (84% от теоретического). Массовый спектр (ESI^+): $m/z = 557$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

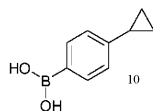
Альтернативно, соединение, описанное выше, синтезировали, используя в качестве исходного соединения 1-бром-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(феноксиметил)бензол при использовании цианида меди (I) (2 эквивалента) в NMP при 210°C.

Получение 2-бромометил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)бензонитрила



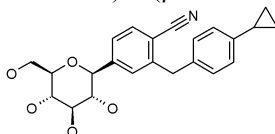
33% раствор бромисто-водородной кислоты в уксусной кислоте (15 мл) прибавляли к раствору 2-фенилоксиметил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)бензонитрила (0,71 г) и уксусного ангидрида (0,12 мл) в уксусной кислоте (10 мл). Полученный раствор перемешивали при 55°C в течение 6 ч и потом охлаждали на ледяной бане. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью охлажденного водного раствора карбоната калия, и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, и удаляли растворитель при сниженном давлении. Остаток переносили в смесь этилацетат/циклогексан (1:5), и преципитат отделяли путем фильтрования и высушивали при 50°C с получением чистого продукта. Выход: 0,52 г (75% от теоретического). Массовый спектр (ESI^+): $m/z = 543/545$ (Br) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Получение 4-циклопропилфенилбороновой кислоты



2,5 М раствор н-бутиллития в гексане (14,5 мл) прибавляли по каплям к 1-бromo-4-циклопропилбензолу (5,92 г), растворенному в ТГФ (14 мл) и толуоле (50 мл), и охлаждали до температуры -70°C. Полученный раствор перемешивали при -70°C в течение 30 мин перед прибавлением триизопропил бората (8,5 мл). Раствор нагревали до -20°C и потом обрабатывали при использовании 4 М водной хлористо-водородной кислоты (15,5 мл). Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата и высушивали объединенные органические фазы (сульфат натрия). Выпаривали растворитель и остаток промывали при использовании смеси этера и циклогексана с получением продукта в виде бесцветного твердого вещества. Выход: 2,92 г (60% от теоретического). Массовый спектр (ESF): $m/z = 207$ (Cl) $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$.

Получение 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола



В наполненную аргоном колбу вносили 2-бромометил-4-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-глюкопираноз-1-ил)бензонитрил (1,60 г), 4-циклопропил-фенилбороновую кислоту (1,0 г), карбонат калия (1,85 г) и дегазированную смесь 3:1 ацетона и воды (22 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, перед этим ее охлаждали на ледяной бане. Потом прибавляли дихлорид палладия (30 мг), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Потом смесь разводили с помощью насыщенного солевого раствора и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты высушивали над сульфатом натрия, и удаляли растворитель при сниженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (20 мл) и обрабатывали 4 М водным раствором гидроксида калия (4 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и потом нейтрализовали с помощью 1 М хлористоводородной кислоты. Метанол выпаривали, и остаток разводили с помощью насыщенного солевого раствора и экстрагировали этилацетатом. Собранные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, и удаляли растворитель. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол 1:0>8:1). Выход: 0,91 г (76% от теоретического). Массовый спектр (ESI^+): $m/z = 413$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Получение кристаллического комплекса (1:1) соединения А с L-пролином.

L-пролин (0,34 г), растворенный в 2,1 мл смеси этанола и воды (объемное соотношение 10:1), прибавляли к раствору 1-циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола (1,17 г, полу-

ченные так, как описано выше), растворенного в 2 мл этанола. Полученный раствор оставляли для отстаивания при комнатной температуре. Приблизительно через 16 ч кристаллический комплекс изолировали в виде белых кристаллов путем фильтрации. В случае необходимости, кристаллизация может быть инициирована, например, путем царапания стеклянной палочкой или металлическим шпателем, или путем внесения затравочных кристаллов. Оставшийся растворитель удаляли путем хранения кристаллов при слегка повышенной температуре (от 30 до 50°C) в условиях вакуума в течение приблизительно 4 ч до получения 1,27 г кристаллического 1:1 комплекса L-пролина и 1 циано-2-(4-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола.

Получали несколько партий кристаллического комплекса в соответствии с описанным выше способом получения. Профили рентгеновской порошковой дифракции совпадали. Точки плавления определяли с помощью DSC и оценивали как температуру начала разложения. Примерами точек плавления приблизительно составляли 89°C, 90°C, 92°C, 101°C и 110°C. Порошковая рентгеновская дифрактограмма, как представлено в табл. 1 и как показано на фиг. 11, DSC и TG диаграммы на фиг. 12 соответствуют партии с точкой плавления приблизительно 90°C.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллического комплекса соединения А и L-пролина (пики вплоть до 30° в 2θ) обеспечивается выше в табл.1.

Пример 11. Рецептуры.

Являются описанными несколько примеров рецептур, в которых термин "активное вещество" обозначает ингибитор SGLT2 или его фармацевтически приемлемую форму, например, пролекарственную форму или кристаллическую форму, для применения в соответствии с изобретением. В случае комбинации с одним или несколькими дополнительными активными веществами, термин "активное вещество" может также включать дополнительное активное вещество.

Таблетки, содержащие 100 мг активного вещества.

Состав:

1 таблетка содержит:	
активное вещество	100,0 мг
лактоза	80,0 мг
кукурузный крахмал	34,0 мг
поливинилпирролидон	4,0 мг
стеарат магния	2,0 мг
220,0 мг	

Способ получения.

Активное вещество, лактозу и крахмал смешивали вместе и равномерно смачивали при использовании водного раствора поливинилпирролидона. После этого увлажненную композицию подвергали просеиванию (размер сита 2,0 мм) и высушивали при использовании многоярусного устройства для высушивания при температуре 50°C, после чего вновь подвергали просеиванию (размер сита 1,5 мм) и прибавляли лубрикант. Заключительную смесь подвергали прессованию с получением таблеток.

Вес таблетки: 220 мг.

Диаметр: 10 мм, двухплоскостная, ограниченная с обеих сторон и с выемкой на одной стороне.

Таблетки, содержащие 150 мг активного вещества.

Состав:

1 таблетка содержит:	
активное вещество	150,0 мг
лактоза в виде порошка	89,0 мг
кукурузный крахмал	40,0 мг
коллоидная двуокись кремния	10,0 мг
поливинилпирролидон	10,0 мг
стеарат магния	1,0 мг
300,0 мг	

Получение.

Активное вещество, смешанное с лактозой, кукурузным крахмалом и двуокисью кремния, увлажняли с помощью 20% водного раствора поливинилпирролидона и пропускали через сито с размером ячейки 1,5 мм. Гранулы, высушенные при 45°C, пропускали через такое же сито снова и смешивали с указанным количеством стеарата магния. Таблетки прессовали из смеси.

Вес таблетки: 300 мг.

Матрица: 10 мм, плоская.

Твердые желатиновые капсулы, содержащие 150 мг активного вещества.

Состав:

1 капсула содержит:	
активное вещество	150,0 мг
кукурузный крахмал (высушенный)	приблизительно 180,0 мг
лактоза (порошковая)	приблизительно 87,0 мг
стеарат магния	3,0 мг
приблизительно 420,0 мг	

Получение.

Активное вещество смешивали с наполнителями, пропускали через сито с размером отверстия 0,75 мм и гомогенно смешивали при использовании приемлемого оборудования. Полученную смесь упаковывали в твердые желатиновые капсулы с размером 1.

Заполненная капсула: приблизительно 320 мг.

Оболочка капсулы: твердая желатиновая капсула с размером 1.

Суппозитории, содержащие 150 мг активного вещества.

Состав:

1 суппозиторий содержит:	
активное вещество	150,0 мг
полиэтиленгликоль 1500	550,0 мг
полиэтиленгликоль 6000	460,0 мг
полиоксиэтилен сорбит	840,0 мг
моностеарат	
2000,0 мг	

Получение.

После того, как масса суппозитория была расплавлена, активное вещество гомогенно распределяли в данной смеси, и расплавленную смесь заливали в охлажденные формы.

Ампулы, содержащие 10 мг активного вещества.

Состав:

активное вещество	10,0 мг
0,01 N хлористоводородная кислота/NaCl	в необходимом количестве
бидистиллированная вода	до 2,0 мл

Получение.

Активное вещество растворяли в необходимом количестве 0,01 N HCl, придавали изотоничность раствору при использовании известной соли, стерильно фильтровали и переносили в ампулы на 2 мл.

Ампулы, содержащие 50 мг активного вещества.

Состав:

активное вещество	50,0 мг
0,01 N хлористоводородная кислота/NaCl	в необходимом количестве
бидистиллированная вода	до 2,0 мл

Получение.

Активное вещество растворяли в необходимом количестве 0,01 N HCl, придавали изотоничность раствору при использовании известной соли, стерильно фильтровали и переносили в ампулы на 10 мл.

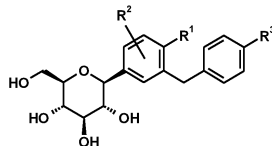
Ссылки

- 1) Beam и др. Vet. Ophthalmol. 1999. 2, 169-172
- 2) Catchpole и др., Diabetologia 2005. 48: 1948–1956
- 3) EP 1 213 296
- 4) EP 1 354 888
- 5) EP 1 344 780
- 6) EP 1 489 089
- 7) Nelson и др. J small Anim Pract 2000, 41, 486-490
- 8) Verkest , Vet J, в печати doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.09.057
- 9) Wang и др. J Diabet. Compl. в печати,
doi:0.1016/j.jdiacomp.2013.11.002
- 10) WO 01/27128
- 11) WO 03/099836
- 12) WO 2004/007517
- 13) WO 2004/080990
- 14) WO 2005/012326
- 15) WO 2005/092877
- 16) WO 2006/034489
- 17) WO 2006/064033
- 18) WO 2006/117359
- 19) WO 2006/117360
- 20) WO 2006/120208
- 21) WO 2007/025943
- 22) WO 2007/028814
- 23) WO 2007/031548
- 24) WO 2007/093610
- 25) WO 2007/114475
- 26) WO 2007/128749
- 27) WO 2007/140191
- 28) WO 2008/002824
- 29) WO 2008/013280
- 30) WO 2008/042688
- 31) WO 2008/049923
- 32) WO 2008/055870
- 33) WO 2008/055940
- 34) WO 2008/069327
- 35) WO 2008/116179
- 36) WO 2009/014970
- 37) WO 2009/022008
- 38) WO 2009/022020
- 39) WO 2009/035969
- 40) WO 2010/023594
- 41) WO 2011/039107
- 42) WO 2011/039108
- 43) WO 2011/117295
- 44) WO 2014/016381

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение одного или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемых кристаллических форм в лечении и/или предотвращении метаболического расстройства у животного семейства собачьих нуждающегося в таком лечении и/или предотвращении, в котором один или более ингибиторов SGLT2 является выбранным из группы, которая состоит из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых кристаллических форм:

глюкопиранозил-замещенного производного бензола общей формулы (1)



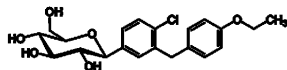
где R¹ обозначает циано, Cl или метил;

R² обозначает H, метил, метокси или гидроксил; и

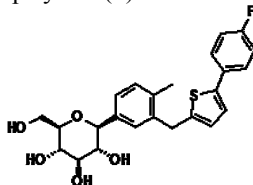
R³ обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, иод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор, -бутил, изобутил, трет, -бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидроксициклопропил, 1-гидроксициклобутил, 1-гидроксициклопентил, 1-гидроксициклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксиэтил, гидроксиметил, 3-гидроксипропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метилэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метилэтил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил, 2-метоксиэтил, 2-этоксиэтил, гидроксил, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилоксиэтилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

или его производного, где одна или более групп гидроксильной группы β-D-глюкопиранозила являются ацилированными с помощью групп, выбранных из (C₁₋₁₈-алкил)карбонила, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C₁₋₃-алкил)карбонила;

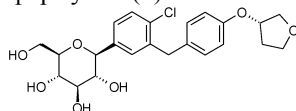
канаглифлозина, представленного формулой (3)



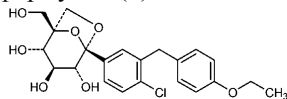
канаглифлозина, представленного формулой (4)



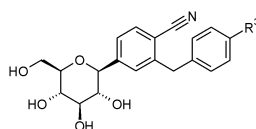
эмпаглифлозина, представленного формулой (5)



эртуглифлозина, представленного формулой (9)



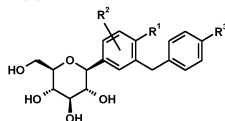
соединения, представленного формулой (18)



где R³ является выбранным из циклопропила, этила, этинила, этокси, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси; в котором один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводятся в дозе от 0,1 до 4,0 мг/кг веса тела.

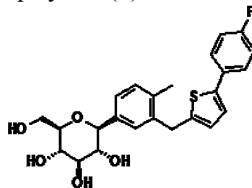
2. Применение в соответствии с п.1, в котором один или более ингибиторов SGLT2 является выбранным из группы, которая состоит из

глюкопиранозил-замещенного производного бензола общей формулы (1)

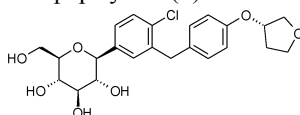


где R^3 является предпочтительно выбранным из циклопропила, этила, этинила, этокси, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси; и наиболее предпочтительно R^3 представляет собой циклопропил;

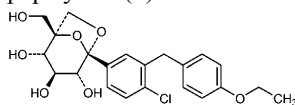
канаглифлозина, представленного формулой (4)



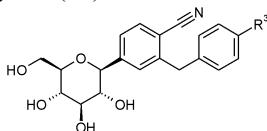
(5) эмпаглифлозина, представленного формулой (5)



эртуглифлозина, представленного формулой (9)



соединения, представленного формулой (18)



где R^3 является выбранным из циклопропила, этила, этинила, этокси, (R)-тетрагидрофуран-3-илокси или (S)-тетрагидрофуран-3-илокси.

3. Применение в соответствии с любым из пп.1-2, в котором метаболическое расстройство представляет собой одно или более, выбранных из группы, которая состоит из кетоацидоза, преддиабета, инсулинозависимого диабета, инсулиннезависимого диабета, резистентности к инсулину, ожирения, гипергликемии, образования катаракты, вызванной гипергликемией, нарушенной толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, слабо выраженного системного воспаления, печеночного липидоза, воспаления поджелудочной железы, последствий нарушения обмена веществ таких, как повышенное кровяное давление, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные нарушения, и/или синдром X (метаболический синдром), предпочтительно преддиабета, инсулинозависимого сахарного диабета, инсулиннезависимого диабета, резистентности к инсулину, где образование катаракты, вызванной гипергликемией, предпочтительно предотвращается или достигается ремиссия и/или где предотвращается или достигается развитие последствий нарушения обмена веществ, таких как повышенное кровяное давление, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные нарушения, предотвращается или происходит замедление прогрессии, или достигается ремиссия.

4. Применение в соответствии с любым из пп.1-3, в котором метаболическое расстройство представляет собой выбранное из клинических состояний, связанных с преддиабетом, инсулинозависимым сахарным диабетом и/или с резистентностью к инсулину.

5. Применение в соответствии с п.4, в котором указанное клиническое состояние представляет собой одно или более из состояний, выбранных из кетоацидоза, резистентности к инсулину, ожирения, гипергликемии, образования катаракты, вызванной гипергликемией, нарушенной толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, слабо выраженного системного воспаления, печеночного липидоза, воспаления поджелудочной железы, последствий нарушения обмена веществ таких, как повышенное кровяное давление, почечная дисфункция, и/или скелетно-мышечные нарушения, и/или синдром X (метаболический синдром), где образование катаракты, вызванной гипергликемией, предпочтительно предотвращается или достигается ремиссия, и/или где развитие последствий нарушения обмена веществ таких, как повышенное кровяное давление, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные нарушения, предпочтительно предотвращается или происходит замедление прогрессии, или достигается ремиссия.

6. Применение в соответствии с любым из пп.1-5, в котором упомянутое метаболическое расстройство представляет собой кетоацидоз, резистентность к инсулину, ожирение, гипергликемию, образование катаракты, вызванной гипергликемией, нарушенную толерантность к глюкозе, гиперинсулинемию, дислипидемию, дисадипокинемию, субклиническое воспаление, системное воспаление, слабо выраженное системное воспаление, печеночный липидоз, воспаление поджелудочной железы, последствия нарушения обмена веществ такие, как повышенное кровяное давление, почечная дисфункция, и/или скелетно-мышечные нарушения, и/или синдром X (метаболический синдром), где образование катаракты, вызван-

ной гипергликемией, предпочтительно предотвращается или достигается ремиссия, и/или где предпочтительно развитие последствий нарушения обмена веществ таких, как повышенное кровяное давление, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные нарушения, предотвращается или происходит замедление прогрессии, или достигается ремиссия, и где упомянутое метаболическое расстройство связано с диабетом, предпочтительно с преддиабетом или с инсулинозависимым диабетом.

7. Применение в соответствии с любым из пп.1-6, в котором животное из семейства собачьих страдает от диабета, предпочтительно преддиабета или инсулинозависимого диабета.

8. Применение в соответствии с любым из пп.1-7, в котором животное из семейства собачьих является собакой.

9. Применение в соответствии с любым из пп.1-8, в котором фармацевтически приемлемая кристаллическая форма представляет собой кристаллический комплекс между одним или более ингибиторами SGLT2 и одной или более аминокислотами, предпочтительно пролином, более предпочтительно L-пролином.

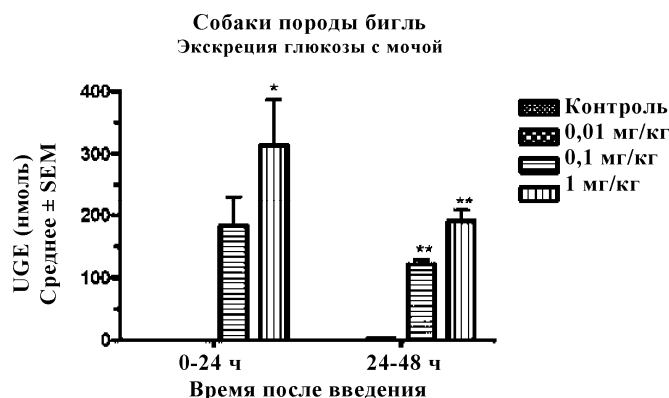
10. Применение в соответствии с любым из пп.1-9, в котором такой один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводятся перорально или парентерально, предпочтительно перорально.

11. Применение в соответствии с любым из пп.1-10, в котором такой один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводятся только один раз в сутки.

12. Применение в соответствии с любым из пп.1-11, в котором такой один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводятся при дозе от 0,1 до 3,0 мг/кг веса тела, предпочтительно от 0,1 до 2,0 мг/кг веса тела в сутки, наиболее предпочтительно от 0,1 до 1,0 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от 0,1 до 0,5 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от 0,1 до 0,4 мг/кг веса тела и наиболее предпочтительно от 0,1 до 0,3 мг/кг веса тела.

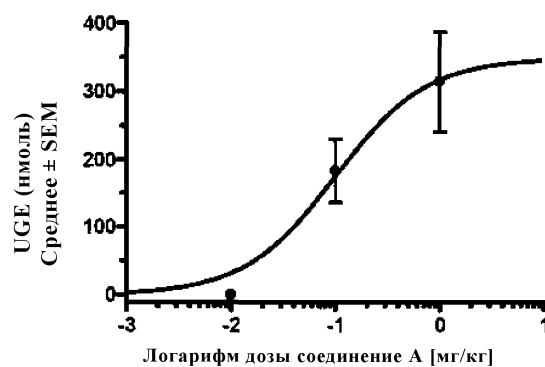
13. Применение в соответствии с любым из пп.1-12, в котором такой один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводятся в комбинации с инсулином, предпочтительно при одновременном, последовательном, совместном применении и/или при совместном применении с перерывами во времени, более предпочтительно при совместном применении с перерывами во времени с инсулином длительного действия.

14. Применение фармацевтической композиции, которая включает один или более ингибиторов SGLT2 формулы (1), (3), (4), (5), (9) или (18) или их фармацевтически приемлемых кристаллических форм согласно любому из пп.1-2 в лечении и/или предотвращении метаболического расстройства у животного семейства собачьих по любому из пп.1-13, в котором указанные один или более ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые кристаллические формы вводят в дозе от 0,1 до 4,0 мг/кг веса тела.

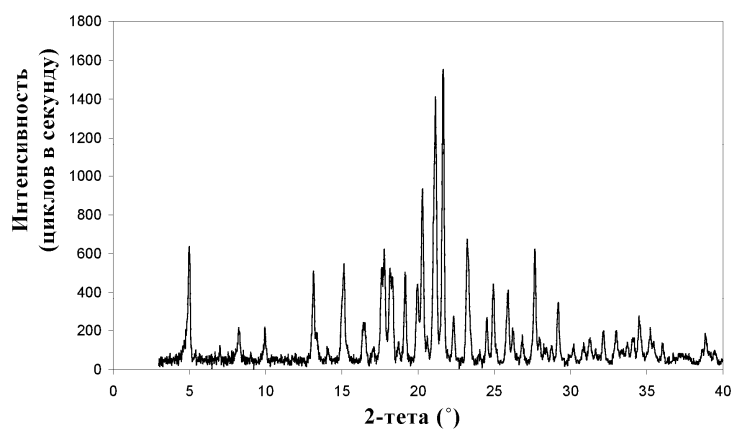


Фиг. 1

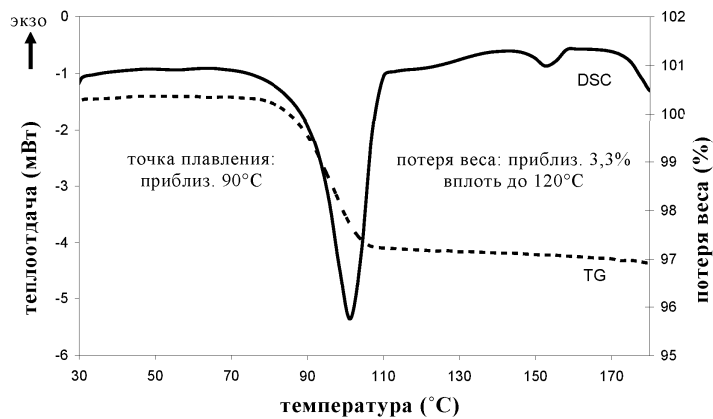
Собаки породы бигль
Экскреция глюкозы с мочой 0-24 ч



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

