

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041929**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2022.12.15

(21) Номер заявки

201890592

(22) Дата подачи заявки

2016.08.24(51) Int. Cl. **A61K 47/10** (2017.01)**A61K 9/00** (2006.01)**A61K 9/08** (2006.01)**A61K 31/7034** (2006.01)**(54) ЖИДКИЕ ВЕТЕРИНАРНЫЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОРЫ SGLT-2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА**(31) **15182715.1**(32) **2015.08.27**(33) **EP**(43) **2018.09.28**(86) **PCT/EP2016/069977**(87) **WO 2017/032799 2017.03.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Вайлер Клаудиус, Дух Томас Адам,
Хазе Марбод, Придди Тимоти Шейн,
Штеттлер Хайке (DE)**

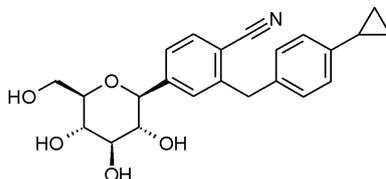
(74) Представитель:

**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)** 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 page 1237; figure 1; compound 5

WO-A1-2015110402

WO-A1-2009143020

US-A1-2014031540

(57) Изобретение касается новых жидких ветеринарных композиций, включающих по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 и один или более полярных органических растворителей, где ингибитор SGLT-2 включает 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол согласно формуле (I)

(I),

и где 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол является единственным ингибитором SGLT-2, содержащимся в этой ветеринарной композиции, и где такая жидкая ветеринарная композиция в целом характеризуется отрицательным LogP-параметром большим или равным -2,0, т.е. $-2,0 \leq \text{LogP-параметр} < 0$, и где один или более полярный органический растворитель выбран из группы, состоящей из пропан-1,2-диола (пропиленгликоля), либо пропан-1,2-диола (пропиленгликоля) и пропан-1,2,3-триола (глицерина), либо этанола и пропан-1,2-диола (пропиленгликоля), либо этанола и пропан-1,2-диола (пропиленгликоля) и пропан-1,2,3-триола (глицерина). Также изобретение касается соответствующих способов производства таких жидких ветеринарных композиций и их медицинского применения.

B1**041929****041929 B1**

Область техники

Изобретение относится к области медицины, в частности ветеринарной медицины. В частности, изобретение относится к новым ветеринарным композициям, содержащим по крайней мере один ингибитор SGLT-2.

Уровень техники

Лечение диабета и других метаболических расстройств включает ингибирование почечного натрий-глюкозного котранспортера SGLT-2. SGLT-2 в почках регулирует уровни глюкозы, являясь промежуточным звеном реабсорбции глюкозы в плазму после фильтрации крови. Поэтому ингибирование SGLT-2 вызывает глюкозурию и может снизить уровень глюкозы в крови.

Известен широкий ряд ингибиторов SGLT-2. Фармацевтическая рецептура ингибиторов SGLT-2 - важнейшее условие надлежащего введения этих соединений пациенту.

Ингибиторы SGLT-2 описаны, например, в WO 2007/028814, который направлен на кристаллические формы 1-хлор-4-([β]-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинил-бензил)бензола, способ их изготовления и применение для изготовления лекарственных средств. В нем описаны растворы 1-хлор-4-([β]-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинил-бензил)бензола в растворителе или смеси растворителей и приведены дальнейшие примеры подходящих органических растворителей, таких как этанол или смеси этанол/вода.

WO 2007/080170 описывает кристаллические формы 1'-(1-метилэтил)-4'-[(2-фтор-4-метоксифенил)метил]-5'-метил-1H-пиразол-3'-O-[β]-D-глюкопиранозида, способ его изготовления и применение для изготовления лекарственных средств. В нем описаны растворы 1'-(1-метилэтил)-4'-[(2-фтор-4-метоксифенил)метил]-5'-метил-1H-пиразол-3'-O-[β]-D-глюкопиранозида в растворителе или смеси растворителей и приведены дальнейшие примеры подходящих органических растворителей, таких как этанол или смеси этанол/вода.

В дополнение к этому в WO 2007/093610 описаны глюкопиранозил-замещенные производные бензонитрила, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, их медицинское применение и способы их производства. Упомянуто, что подобные глюкопиранозил-замещенные производные бензонитрила можно рецептировать среди прочего с одним или более инертными носителями и/или разбавителями, такими как вода/этанол, вода/глицерин, пропиленгликоль и др. Также в этом документе среди множества прочих соединений описан 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол.

Дальнейшие ингибиторы SGLT-2 описаны в WO 2007/128749, который касается глюкопиранозил-замещенных производных бензонитрила, фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, их медицинского применения и способов их производства. Упомянуто, что подобные глюкопиранозил-замещенные производные бензонитрила можно рецептировать среди прочего с одним или более инертными носителями и/или разбавителями, такими как вода/этанол, вода/глицерин, пропиленгликоль и др. Также в этом документе среди множества прочих соединений описан 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол.

В WO 2008/144316 описаны кристаллические структуры конкретного глюкопиранозил-замещенного производного бензонитрила, а именно форма Н-1, форма Н-2 или (S)-пропиленгликольная форма. Описаны растворы такого конкретного глюкопиранозил-замещенного производного бензонитрила в смешиваемых с водой органических растворителях.

Другой документ уровня техники, WO 2013/079501, направлен на кристаллический гидрат дапаглифлозина и способ его изготовления. Описаны растворы дапаглифлозина в растворителе или смеси растворителей, а также приведены дальнейшие примеры подходящих органических растворителей, таких как вода и C₁-C₄-спирты или их смеси.

В WO 2014/016381 (US 2014/031540) описаны кристаллические комплексы 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола с природными аминокислотами, способы их изготовления и применение для изготовления лекарственных средств. Описаны растворы 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола в растворителе или смеси растворителей, а также приведены дальнейшие примеры подходящих органических растворителей, таких как C₁-C₄-алканола, этанол и их смеси, в частности, с водой.

Кроме того, в WO 2014/195966 описаны аморфные формы канаглифлозина и способы их производства, а также соответствующие фармацевтические композиции и их медицинское применение. Описаны растворы канаглифлозина в одном или более органических растворителях, а также приведены дальнейшие примеры подходящих органических растворителей, таких как этанол.

Другими известными из уровня техники проблемами являются ограниченная растворимость ингибиторов SGLT-2 в воде из-за положительных значений их log₁₀P, что главным образом влияет на биодоступность в теле пациента либо осложняет поиск надлежащих растворителей для растворения вещества в жидком составе перед введением его в тело пациента.

Дальнейший уровень техники представлен

Xu G. и др. (Journal of Medical Chemistry 2014, 57: 1236-1251) направлен на конструирование, синтез и биологическую оценку дейтерированных C-арилгликозидов как сильно и длительно действующих ин-

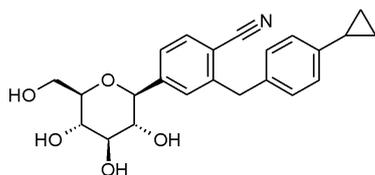
гибиторов почечного SGLT-2 для лечения диабета 2 типа.

WO 2015/110402 относится к ингибиторам SGLT-2 для применения в лечении и/или предотвращении метаболических расстройств у псовых животных.

Существует насущная потребность в фармацевтической композиции, подходящей для введения напрямую, содержащей по крайней мере один ингибитор SGLT-2 и преодолевающей вышеописанные недостатки уровня техники.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение касается жидкой ветеринарной композиции, включающей по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 и один или более полярных органических растворителей, где ингибитор SGLT-2 представляет собой 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол согласно формуле (I)



(I);

и

где 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол является единственным ингибитором SGLT-2, содержащимся в этой ветеринарной композиции, и

где такая жидкая ветеринарная композиция в целом характеризуется отрицательным LogP-параметром большим или равным -2,0, т.е. $-2,0 \leq \text{LogP-параметр} < 0$, и

где один или более полярный органический растворитель выбран из группы, состоящей из пропан-1,2-диола (пропиленгликоля), либо пропан-1,2-диола (пропиленгликоля) и пропан-1,2,3-триола (глицерина), либо этанола и пропан-1,2-диола (пропиленгликоля), либо этанола и пропан-1,2-диола (пропиленгликоля) и пропан-1,2,3-триола (глицерина).

Настоящее изобретение также касается жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле для применения в способе лечения и/или предотвращения одного или более медицинских показаний у субъекта, которому требуется такое лечение и/или профилактика, предпочтительно животного, более предпочтительно млекопитающего, в частности коня, кота или собаки, выбранных среди следующих медицинских показаний:

(I) метаболическое расстройство животного из лошадиных, где предпочтительно метаболическое расстройство является одним или более расстройством, выбранным из инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения переносимости глюкозы, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, ожирения и/или локального отложения жира, где предпочтительно метаболическое расстройство является инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и/или клиническим состоянием, связанным с инсулинорезистентностью и/или гиперинсулинемией; где предпочтительно указанное клиническое состояние является одним или более из состояний, выбранных из нарушения переносимости глюкозы, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, ожирения и/или локального отложения жира;

(II) метаболическое расстройство животного из лошадиных, где предпочтительно метаболическое расстройство является одним или более расстройством, выбранным из ламинита, сосудистой дисфункции, гипертонии, жировой дистрофии печени, атеросклероза, гиперандренокортицизма, дисфункции промежуточной доли гипофиза и/или лошадиного метаболического синдрома, где предпочтительно метаболическое расстройство является клиническим состоянием/проявлением, связанным с инсулинорезистентностью и/или гиперинсулинемией, где указанное клиническое состояние/проявление предпочтительно является одним или более из состояний, выбранных из ламинита, сосудистой дисфункции, гипертонии, жировой дистрофии печени, атеросклероза, гиперандренокортицизма, дисфункции промежуточной доли гипофиза и/или лошадиного метаболического синдрома;

(III) метаболическое расстройство животного из кошачьих, где предпочтительно метаболическое расстройство является одним или более расстройством, выбранным из группы, состоящей из кетоацидоза, преддиабета, сахарного диабета типа 1 или типа 2, инсулинорезистентности, ожирения, гипергликемии, нарушения переносимости глюкозы, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, жировой дистрофии печени, атеросклероза, воспаления поджелудочной железы, нейропатии и/или синдрома X (метаболического синдрома) и/или утраты функции β-клеток поджелудочной железы и/или случаев, когда достигнута и/или поддерживается ремиссия метаболического расстройства, предпочтительно диабетическая ремиссия;

(IV) метаболическое расстройство животного из псовых, где предпочтительно метаболическое расстройство является одним или более расстройством, выбранным из группы, состоящей из: кетоацидоза,

преддиабета, инсулинзависимого сахарного диабета, инсулинрезистентного диабета, инсулинрезистентности, ожирения, гипергликемии, вызванного гипергликемией образования катаракты, нарушения переносимости глюкозы, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, жировой дистрофии печени, воспаления поджелудочной железы, последствий метаболического расстройства, таких как гипертония, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные расстройства, и/или синдрома Х (метаболического синдрома), предпочтительно преддиабета, инсулинзависимого сахарного диабета, инсулинрезистентного диабета, инсулинрезистентности, при этом предпочтительно предотвращается развитие вызванного гипергликемией образования катаракты или достигается ремиссия, и/или при этом предпочтительно предотвращается развитие последствий метаболического расстройства, таких как гипертония, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные расстройства, либо же замедляется прогрессирование или достигается ремиссия.

Настоящее изобретение также касается способа производства жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, включающего стадии:

(I) перемешивание одного или более полярных органических растворителей;

(II) необязательно добавление воды к смеси, полученной на стадии (I);

(III) растворение 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола в смеси, полученной на стадии (I) или, необязательно, на стадии (II);

(IV) необязательно растворение дополнительных вспомогательных веществ, таких как модификатор(ы) pH, ароматизатор(ы), подсластители, солюбилизующие вещества, улучшающие вязкость вещества и т.п., в смеси, полученной на стадии (III);

(V) необязательно фильтрование смеси, полученной на стадии (III) или, необязательно, на стадии (IV);

в соответствии с которым необязательно, независимо друг от друга, после любой из отдельных стадий способа - являются ли они обязательными или необязательными - выполняют дополнительную стадию перемешивания.

При осуществлении настоящего изобретения данные стадии способа от (I) до (V) не обязательно выполнять в приведенном порядке, но можно выполнять в любом другом действенном порядке, например, (II)+(I)+(IV)+(III)+(V).

Квалифицированному специалисту известно, как варьировать порядок стадий способа с целью получить желаемый результат, т.е. жидкую ветеринарную композицию согласно настоящему изобретению. Например, если добавляют одно или более улучшающее вязкость вещество, то для полного растворения одного или более улучшающего вязкость вещества предпочтительно нагреть смесь. В свою очередь, перед добавлением АФИ 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола (в виде его L-пролин-водного сокристалла) эту полученную смесь следует охладить, чтобы избежать излишнего и нежелательного разрушения вещества в подобных нагревательных стадиях.

Настоящее изобретение также касается составного набора, включающего

(А) жидкую ветеринарную композицию согласно изложенным здесь описанию и формуле; и

(Б) листок-вкладыш, содержащий информацию о том, что жидкую ветеринарную композицию следует использовать для предотвращения и/или лечения одного или больше медицинских показаний у субъекта, которому требуется такое предотвращение и/или лечение, выбранных из следующих медицинских показаний:

(I) метаболическое расстройство животного из лошадиных, где предпочтительно метаболическое расстройство является одним или более расстройством, выбранным из инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения переносимости глюкозы, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, ожирения и/или локального отложения жира, где предпочтительно метаболическое расстройство является инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и/или клиническим состоянием, связанным с инсулинорезистентностью и/или гиперинсулинемией; где предпочтительно указанное клиническое состояние является одним или более из состояний, выбранных из нарушения переносимости глюкозы, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, ожирения и/или локального отложения жира;

(II) метаболическое расстройство животного из лошадиных, где предпочтительно метаболическое расстройство является одним или более расстройством, выбранным из ламинита, сосудистой дисфункции, гипертонии, жировой дистрофии печени, атеросклероза, гипернадпочечниковости, дисфункции промежуточной доли гипофиза и/или лошадиного метаболического синдрома, где предпочтительно метаболическое расстройство является клиническим состоянием/проявлением, связанным с инсулинорезистентностью и/или гиперинсулинемией, где указанное клиническое состояние/проявление предпочтительно является одним или более из состояний, выбранных из ламинита, сосудистой дисфункции, гипертонии, жировой дистрофии печени, атеросклероза, гипернадпочечниковости, дисфункции промежуточной доли гипофиза и/или лошадиного метаболического синдрома;

(III) метаболическое расстройство животного из кошачьих, где предпочтительно метаболическое расстройство является одним или более расстройством, выбранным из группы, состоящей из кетоацидоза, преддиабета, сахарного диабета типа 1 или типа 2, инсулинорезистентности, ожирения, гипергликемии, нарушения переносимости глюкозы, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, жировой дистрофии печени, атеросклероза, воспаления поджелудочной железы, нейропатии и/или синдрома X (метаболического синдрома) и/или утраты функции β -клеток поджелудочной железы и/или случаев, когда достигнута и/или поддерживается ремиссия метаболического расстройства, предпочтительно диабетическая ремиссия;

(IV) метаболическое расстройство животного из псовых, где предпочтительно метаболическое расстройство является одним или более расстройством, выбранным из группы, состоящей из кетоацидоза, преддиабета, инсулинзависимого сахарного диабета, инсулинрезистентного диабета, инсулинрезистентности, ожирения, гипергликемии, вызванного гипергликемией образования катаракты, нарушения переносимости глюкозы, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, жировой дистрофии печени, воспаления поджелудочной железы, последствий метаболического расстройства, таких как гипертония, почечная дисфункция, и/или скелетно-мышечные расстройства, и/или синдрома X (метаболического синдрома), предпочтительно преддиабета, инсулинзависимого сахарного диабета, инсулинрезистентного диабета, инсулинрезистентности, при этом предпочтительно предотвращается развитие вызванного гипергликемией образования катаракты или достигается ремиссия, и/или при этом предпочтительно предотвращается развитие последствий метаболического расстройства, таких как гипертония, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные расстройства, либо же замедляется прогрессирование или достигается ремиссия.

Жидкие ветеринарные композиции согласно настоящему изобретению имеют следующие преимущества:

они подходят для непосредственного введения субъекту без дополнительных обязательных этапов переработки и/или очистки. Поэтому они предпочтительно стерильны и соответствуют условиям производства по GMP, а также клиническим протоколам, соответствующим GCP;

они устойчивы к нежелательной контаминации растущими микроорганизмами.

Не обязательно использовать в качестве полярного органического растворителя этанол, или же его количество можно значительно снизить до уровня, который ожидаемо переносится животными.

Детальное описание изобретения

Прежде чем приступить к детальному описанию вариантов осуществления настоящего изобретения, следует отметить, что здесь и далее, а также в приложенной формуле формы единственного числа также охватывают соответствующие множества, если только в контексте четко не указано иное.

Если не указано иное, все технические и научные термины использованы здесь и далее в значениях, которые, как правило, подразумеваются под ними обычным специалистом в области техники, к которой принадлежит это изобретение. Все приведенные диапазоны и значения могут меняться на величину от 1 до 5%, если иное не указано или не известно квалифицированному специалисту, поэтому термин "приблизительно" в описании и формуле, как правило, опущен. Хотя при эксплуатации или проверке настоящего изобретения могут быть использованы любые методы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, здесь описаны предпочитаемые методы, устройства и материалы. Все упомянутые здесь публикации включены в настоящий документ путем ссылки с целью описания и раскрытия приведенных в этих публикациях субстанций, вспомогательных веществ, носителей и методологий, которые могут быть использованы в связи с изобретением. Ничто в настоящем документе не должно толковаться как признание того, что изобретение не имеет права быть противопоставленным такому раскрытию в силу своего приоритета.

При осуществлении настоящего изобретения 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)бензол также обозначают термином "субстанция", и следует понимать, что он также охватывает сокристалл 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)бензола-L-пролина, равно как и сокристалл моногидрата 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)бензола-L-пролина - воды (согласно описанию в WO 2014/016381). Как правило, в случае описанных и заявленных массовых концентраций (% мас./мас.) и количеств (г, мг), массовая концентрация или количество всегда относятся к "свободному основанию" 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)бензола-L-пролина, т.е. без учета L-пролина и кристаллизационной воды, если однозначно не указано иное, даже несмотря на то, что на практике (и в разделе примеров) реально добавляют/используют сокристалл 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)бензола-L-пролина - воды.

При осуществлении настоящего изобретения термин "подходящий для непосредственного введения субъекту", употребленный в связи с "жидкой ветеринарной композицией", означает, что такие жидкие ветеринарные композиции можно вводить субъекту напрямую, без дополнительных обязательных этапов

переработки и/или очистки, и однозначно исключает (смеси) органических растворителей, упомянутых только в контексте получения кристаллических комплексов ингибиторов SGLT2. Поэтому предпочтительно подобная "жидкая ветеринарная композиция", "подходящая для непосредственного введения субъекту", является стерильной и/или соответствует условиям производства по GMP, а также клиническим протоколам, соответствующим GCP.

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где жидкая ветеринарная композиция подходит для непосредственного введения субъекту, предпочтительно животному, более предпочтительно млекопитающему, в частности коню, коту или собаке; при этом жидкая ветеринарная композиция предпочтительно стерильна.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где жидкая ветеринарная композиция является раствором, эмульсией или суспензией, предпочтительно раствором, эмульсией или суспензией со значением NTU меньшим или равным 10,0, более предпочтительно меньшим или равным 7,0, еще более предпочтительно меньшим или равным 3,0 и наиболее предпочтительно раствором, в частности раствором со значением NTU меньшим или равным 3,0.

При осуществлении настоящего изобретения термин "NTU" обозначает нефелометрические единицы мутности и величину мутности согласно определению и описанию в Европейской Фармакопее 8 изд. (ЕФ 8, глава 2.2.1. "Прозрачность и степень мутности жидкостей").

В другом аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где один или более полярных органических растворителей независимо друг от друга характеризуются отрицательным значением $\log_{10}P$, предпочтительно отрицательным десятичным логарифмом коэффициента распределения (P) в системе н-октанол/вода согласно формуле (II)

$$\log_{10} P_{\text{н-октанол/вода}} = \text{концентрация неионизированного соединения} \\ \text{в н-октаноле} / \text{концентрация неионизированного соединения в воде} \quad (\text{II})$$

В дальнейшем аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая ветеринарная композиция в целом характеризуется отрицательным LogP-параметром, предпочтительно отрицательным LogP-параметром, меньшим или равным -2,0 (т.е. $-2,0 \leq \text{LogP-параметр} < 0$). Во избежание сомнений, LogP-параметр определяется по уравнению 4 примера 1 и не равен и не должен ошибочно приниматься за (отрицательное) значение $\log_{10}P$ одного или более полярных органических растворителей.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где один или более полярный органический растворитель выбран из этанола ($\log_{10}P$: -0,16), пропан-1,2-диола (пропиленгликоля; $\log_{10}P$: -0,79), пропан-1,2,3-триола (глицерина; $\log_{10}P$: -1,84). Значения $\log_{10}P$ взяты из <http://www.chemicalize.org/>.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая ветеринарная композиция содержит по меньшей мере два разных полярных органических растворителя, предпочтительно два или три полярных органических растворителя, более предпочтительно пропан-1,2-диол (пропиленгликоль) и пропан-1,2,3-триол (глицерин), либо этанол и пропан-1,2-диол (пропиленгликоль), либо этанол и пропан-1,2-диол (пропиленгликоль) и пропан-1,2,3-триол (глицерин). Предпочтительно, если жидкая ветеринарная композиция согласно изложенным здесь описанию и формуле содержит этанол, то он присутствует в количестве не более чем 20 г/100 мл (20% мас./мас.), предпочтительно в количестве не более чем 15 г/100 мл (15% мас./мас.), более предпочтительно в количестве не более чем 10 г/100 мл (15% мас./мас.), наиболее предпочтительно в количестве 8 г/100 мл (8% мас./мас.).

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая ветеринарная композиция не содержит этанол в качестве одного или более полярного органического растворителя.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая ветеринарная композиция не содержит в качестве единственного полярного органического растворителя пропан-1,2-диол (пропиленгликоль).

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая ветеринарная композиция дополнительно содержит воду, предпочтительно водный буфер, такой как цитратный буфер (предпочтительно с pH 6,0) или фосфатный буфер (предпочтительно с pH 6,8).

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая ветеринарная композиция имеет измеренную величину pH от 3 до 9, предпочтительно от 4 до 9, более предпочтительно от 5,0 до 8,5, еще более предпочтительно от 6,0 до 8,5 и наиболее предпочтительно от 6,0 до 7,5. Во избежание сомнений термин "измеренная величина pH" обозначает величину pH, фактически измеренную для всей жидкой

ветеринарной композиции согласно настоящему изобретению, хотя пуристически стандартными методами определения pH можно измерить только значения pH в чисто водных системах.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая ветеринарная композиция дополнительно содержит одно или более солюбилизующее вещество, предпочтительно выбранное из группы, состоящей из "поверхностно-активных веществ, анионных поверхностно-активных веществ, неионных поверхностно-активных веществ, гидрогенизированных касторовых масел, блочных сополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликолей, производных пропиленгликоля", более предпочтительно выбранное из группы, состоящей из "натрия додецилсульфата (SDS), Cremophor RH 40 (ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, макрогол глицерин гидроксистеарат 40), полисорбата 20, Lutrol F 68 (полоксамер 188), ПЭГ 300, пропиленгликоля монолаурата", и/или дополнительно содержит одно или более улучшающее вязкость вещество, предпочтительно выбранное из группы, состоящей из: "неорганических гелеобразующих агентов, органических гелеобразующих агентов, производных целлюлозы", более предпочтительно выбранное из группы, состоящей из "гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, диоксида кремния", и/или дополнительно содержит один или более ароматизатор и/или подсластитель, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из "медового ароматизатора, ароматизатора лайм/сальвия, жасминового ароматизатора, лавандового ароматизатора, мятного ароматизатора, малинового ароматизатора, лимонного ароматизатора, травяного ароматизатора, сахарина, аспартама".

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая ветеринарная композиция не содержит каких-либо неполярных органических растворителей, которые предпочтительно и независимо друг от друга характеризуются значением $\log_{10}P$, большим или равным 0.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая ветеринарная композиция предназначена для перорального и/или парентерального введения, предпочтительно для перорального введения.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, содержащей:

(I) 0,5-5,0 г/100 мл (% мас./мас.), предпочтительно 1,0-1,5 г/100 мл (% мас./мас.) 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)бензола;

(II) 10-60 г/100 мл (% мас./мас.), предпочтительно 35-60 г/100 мл (% мас./мас.), более предпочтительно 50-60 г/100 мл (% мас./мас.) пропиленгликоля;

(III) 0-60 г/100 мл (% мас./мас.), предпочтительно 0-52 г/100 мл (% мас./мас.) глицерина;

(IV) 0-20 г/100 мл (% мас./мас.), предпочтительно 0-15 г/100 мл (% мас./мас.), более предпочтительно 0-10 г/100 мл (% мас./мас.), наиболее предпочтительно 0-8 г/100 мл (% мас./мас.) этанола;

(V) 0-1 г/100 мл (% мас./мас.), предпочтительно 0-0,15 г/100 мл (% мас./мас.) ароматизатора и/или подсластителя, более предпочтительно выбранного из группы, состоящей из "медового ароматизатора, ароматизатора лайм/сальвия, жасминового ароматизатора, лавандового ароматизатора, мятного ароматизатора, малинового ароматизатора, лимонного ароматизатора, травяного ароматизатора, сахарина, аспартама";

(VI) 0-52 г/100 мл (% мас./мас.), предпочтительно 0-40 г/100 мл (% мас./мас.) водного буфера, предпочтительно цитратного буфера с pH 6,0 или фосфатного буфера с pH 6,8;

(VII) 0-10 г/100 мл (% мас./мас.), предпочтительно 0-8 г/100 мл (% мас./мас.) солюбилизующего вещества, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из "поверхностно-активных веществ, анионных поверхностно-активных веществ, неионных поверхностно-активных веществ, гидрогенизированных касторовых масел, блочных сополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликолей и/или производных пропиленгликоля", более предпочтительно выбранное из группы, состоящей из "натрия додецилсульфата (SDS), Cremophor RH 40 (ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, макрогол глицерин гидроксистеарат 40), полисорбата 20, Lutrol F 68 (полоксамер 188), ПЭГ 300 и/или пропиленгликоля монолаурата";

(VIII) 0-5 г/100 мл (% мас./мас.), предпочтительно 0-0,5 г/100 мл (% мас./мас.) улучшающего вязкость вещества, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из "неорганических гелеобразующих агентов, органических гелеобразующих агентов и/или производных целлюлозы", более предпочтительно выбранного из группы, состоящей из "гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и/или диоксида кремния".

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой ветеринарной композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, выбранной из

Ингредиент	Композиция 1 [% (масс./масс.)]	Композиция 2 [% (масс./масс.)]	Композиция 3 [% (масс./масс.)]	Композиция 4 [% (масс./масс.)]	Композиция 5 [% (масс./масс.)]	Композиция 6 [% (масс./масс.)]	Композиция 7 [% (масс./масс.)]
1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,0
Пропиленгликоль	60	60	60	60	60	60	52
Вода	23,5	27,5	22,4	23,2	27,0	21,9	49,9
Глицерин 85%	17,6	0,0	11,8	17,6	0,0	11,8	-
Этанол, абс.	-	8	5	-	8	5	-
NaOH, 1 N	4,71	5,51	4,49	4,63	5,41	4,39	-
Лимонная кислота, моногидрат	0,36	0,42	0,34	0,35	0,41	0,33	-
Медовый ароматизатор	-	-	-	0,15	0,15	0,15	-
Динатрия гидрогенфосфат додекагидрат	-	-	-	-	-	-	0,890
Калия гидрогенфосфат	-	-	-	-	-	-	0,350

Краткое описание чертежа

Чертеж демонстрирует корреляцию мутности и LogP-параметра (согласно примеру 1, уравн. 4) смесей растворителей, показанных в табл. 2 и используемых для приготовления 1%-ных (мас./мас.) или 1,5%-ных (мас./мас.) растворов 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола (субстанции).

Примеры

Нижеследующие примеры служат дополнительному иллюстрированию настоящего изобретения; но они не должны толковаться как ограничение объема раскрытого здесь изобретения.

Пример 1.

Для оценки прозрачности жидкости (состава), содержащей 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол, применяли критерии проверки согласно ЕФ 8. Что касается ЕФ 8, глава 2.2.1 "Прозрачность и степень мутности жидкостей", жидкость считается прозрачной, если ее мутность выражена не сильнее, чем мутность эталонной суспензии I, имеющей значение мутности 3 NTU (табл. 1).

Таблица 1

Измерения эталонных суспензий I-IV согласно ЕФ 8, глава 2.2.1

Формазиновые суспензии	Значения мутности (NTU)
Эталонная суспензия I	3
Эталонная суспензия II	6
Эталонная суспензия III	18
Эталонная суспензия IV	30
Стандарт мутности	60
Первичная мутная суспензия	4000

В нижеследующей табл. 2 приведены детали примеров ветеринарных композиций растворителей, смешанных с 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензолом (субстанцией) согласно настоящему изобретению (Gly: глицерин; PG: пропиленгликоль, EtOH: этанол). Мутность измеряли, используя аппарат Nach Lange 2100 N IS.

Образцы готовили по следующей процедуре.

1. Взвесить в посудине все количество растворителей.
2. Взвесить в посудине все количество буфера, закрыть посудину и перемешать.
3. Взвесить в посудине все количество 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола, закрыть посудину и перемешивать в течение приблизительно 2 мин.
4. Поместить посудину в ультразвуковую ванну, пока из раствора не исчезнут частички и пузырьки воздуха.
5. Измерить мутность и значение pH.

Таблица 2

V	Gly [%]	PG [%]	EtOH [%]	Буфер [%]	Буфер с рН 6,8	Буфер с рН 6,0	Добавление субстанции [% (м/м)]	Мутность [NTU]	рН	Наблюдаемая при КТ нестабильность	log ₁₀ P - параметр
1	10,0	49,9	0,0	40,0	X	-	1	2,2	7,6		-1,6
2	10,1	39,9	0,0	50,0	X	-	1	5,2	7,4	-	-1,9
3	30,0	40,0	0,0	30,0	X	-	1	1,2	7,5	-	-1,7
4	20,0	40,0	0,0	40,0	X	-	1	2,0	7,4	-	-1,8
5	10,1	44,9	0,0	45,0	X	-	1	3,1	7,5	-	-1,7
6	35,0	30,0	0,0	35,0	X	-	1	3,2	7,3	-	-2,0
7	30,0	35,0	0,0	35,0	X	-	1	2,4	7,3	-	-1,9
8	30,0	20,0	0,0	50,0	X	-	1	34,3	7,1	Да	-2,7
9	20,0	30,0	0,0	50,0	X	-	1	10,1	7,2	Да	-2,3
10	40,0	20,0	0,0	40,0	X	-	1	9,5	7,2	Да	-2,4
11	30,0	10,0	0,0	60,0	X	-	1	3,4	7,0	Да	-3,8
12	20,1	35,0	0,0	45,0	X	-	1	4,3	7,3	Да	-2,1
13	25,0	35,0	0,0	40,0	X	-	1	4,0	7,5	-	-2,0
14	30,0	30,0	0,0	40,0	X	-	1	3,9	7,3	Да	-2,1
15	25,7	36,2	0,0	38,0	X	-	1	3,5	7,4	-	-1,9
16	40,0	50,0	0,0	10,0	X	-	1	0,9	7,9	-	-1,3
17	20,0	50,0	0,0	30,0	X	-	1	2,7	7,6	-	-1,5
18	25,0	45,1	0,0	29,9	X	-	1	2,6	7,6	-	-1,6
19	30,1	49,9	0,0	20,0	X	-	1	1,3	7,7	-	-1,4
20	35,0	45,0	0,0	20,0	X	-	1	1,8	7,6	-	-1,5
21	40,1	40,0	0,0	20,0	X	-	1	1,8	8,0	-	-1,6
22	50,0	50,0	0,0	0,0	X	-	1	0,5	7,8	-	-1,3
23	49,9	40,1	0,0	10,0	X	-	1	0,6	-	-	-1,5
24	59,9	40,1	0,0	0,0	X	-	1	0,6	-	-	-1,4
25	10,0	60,0	0,0	30,0	X	-	1,5	3,0	7,8	-	-1,3
26	19,9	60,0	0,0	20,1	X	-	1,5	2,0	7,9	-	-1,3
27	0,0	60,0	5,0	35,0	X	-	1,5	2,9	7,9	-	-1,1
28	10,1	59,9	4,9	25,0	X	-	1,5	2,0	7,9	-	-1,1
29	20,0	59,9	5,0	15,0	X	-	1,5	1,5	8,1	-	-1,1
30	0,0	60,0	10,0	30,0	X	-	1,5	2,1	8,1	-	-0,9
31	10,0	60,0	10,0	20,0	X	-	1,5	1,6	8,2	-	-1,0
32	20,0	60,0	10,0	10,0	X	-	1,5	1,1	8,4	-	-1,0
33	15,0	59,9	0,0	25,0	X	-	1,5	1,7	7,9	-	-1,3
34	0,0	60,0	8,0	32,0	X	-	1,5	1,7	8,0	-	-1,0
35	15,0	60,0	2,5	22,6	X	-	1,5	1,2	8,0	-	-1,2
36	5,0	59,9	7,5	27,6	X	-	1,5	1,7	8,0	-	-1,0
37	14,2	56,8	0,0	28,9	-	X	1,5	2,9	7,2	-	-1,4
38	0,0	59,5	7,9	32,6	-	X	1,5	2,4	7,3	-	-1,0
39	9,7	58,1	4,8	27,4	-	X	1,5	2,2	7,3	-	-1,2

Смеси растворителей, примененные в экспериментах V8-V12 и V14, продемонстрировали явления нестабильности, такие как видимые осадки в растворе или на дне посуды при краткосрочном хранении в течение 3 недель при комнатной температуре.

Для количественного определения характеристик растворителей в этих смесях, касающихся их пригодности к образованию физически стабильного раствора субстанции, был введен LogP-параметр (уравн. 4). LogP-параметр описывает гидрофильную/гидрофобную природу смеси растворителей, содержащей органические и водные растворители, и рассчитывается следующим образом:

$$M_{o_i} = \frac{m_{o_i}}{\sum_{i=1}^n m_{o_i}} \quad (\text{уравн. 1})$$

$$\text{LogPo} = \sum_{i=1}^n (M_{o_i} \cdot \text{Log}P_i) \quad (\text{уравн. 2})$$

$$X_o = 1 - \frac{a_w}{a_{sol}} \quad (\text{уравн. 3})$$

$$\text{LogP параметр} = \frac{\text{LogPo}}{X_o} \quad (\text{уравн. 4})$$

m_{o_i} [моль/г]: молекулярное количество органического растворителя в органической фазе смеси растворителей;

M_{o_i} [-]: молекулярная доля органического растворителя m_{o_i} в органической фазе смеси растворителей;

LogP_i [-]: $\log_{10} P_{\text{н-октанол/вода}}$ = концентрация неионизированного соединения в н-октаноле/концентрация неионизированного соединения в воде органического растворителя;

LogPo [-]: вспомогательный параметр органической фазы смеси растворителей;

a_w [г]: масса воды или водного буфера в смеси растворителей;

a_{sol} [г]: масса смеси растворителей;

X_o [-]: массовая доля органической фазы в смеси растворителей.

Пример расчета.

Для глицерина приведено значение $\log_{10} P$ ($=\text{LogP}_i$) -1,84 и молекулярная масса 92,09 г/моль. 1 г смеси растворителей V1 содержит 10% глицерина, что соответствует 0,1 г или 0,001086 моль глицерина ($=m_{\text{глицерин}}$). Другим органическим растворителем является пропиленгликоль (PG) со значением $\log_{10} P$ ($=\text{LogP}_i$) -0,79 и молекулярной массой 76,09 г/моль. 1 г смеси растворителей V1 содержит 49,9% PG, что соответствует 0,499 г или 0,006558 моль PG ($=m_{\text{PG}}$). Касаемо уравния 1 $m_{\text{глицерин}}$ равно 0,142 и m_{PG} равно 0,858. Рассчитанный LogPo равен -0,94 (уравнение 2). 1 г смеси растворителей V1 содержит 40% водного буфера, что дает массовую долю органической фазы $X_o = 0,6$ (уравнение 3). Исходя из уравнения 4, рассчитанный для смеси растворителей в эксперименте V1 LogP -параметр равен -1,6. Для смесей, содержащих этанол, использовали значение $\log_{10} P$ ($=\text{LogP}_i$) для этанола -0,16 и молекулярную массу 46,07 г/моль.

При сопоставлении измеренной мутности со значениями LogP -параметра от -3,0 и -0,5 наблюдали экспоненциальную функцию (см. чертеж). Кроме того, было обнаружено, что смеси растворителей, приготовленные с фосфатным буфером pH 6,8 или цитратным буфером pH 6,0 и имеющие LogP -параметр $\geq 2,1$, после приготовления раствора с субстанцией физически нестабильны.

Пример 2.

В нижеследующей табл. 3 приведены детали примеров ветеринарных композиций согласно настоящему изобретению (АФИ: активный фармацевтический ингредиент).

Таблица 3

Примеры ветеринарных композиций согласно настоящему изобретению

Ингредиент	Концентрация [г/100 мл (% масс./масс.)]	Функция
1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол	0,5 – 5,0; предпочтительно 1,0 – 1,5	АФИ
Пропиленгликоль	10 – 60, предпочтительно 35 – 60; более предпочтительно 50 – 60	Растворитель
Глицерин	0 – 60; предпочтительно 0 – 52	Растворитель
Этанол, абс.	0 – 20; предпочтительно 0 – 15; более предпочтительно 0 – 10; наиболее предпочтительно 0 – 8	Растворитель
Ароматизатор	0 – 1; предпочтительно 0 – 0,15	Ароматизатор
Водный буфер (напр., цитратный буфер с pH 6,0 или фосфатный буфер с pH 6,8)	0 – 52; предпочтительно 0 – 40	Регулирование pH

Процедура приготовления примера ветеринарных композиции согласно настоящему изобретению для одной маломасштабной партии (100 мл) в виде общей инструкции следующая.

Приготовить буферный раствор.

Взвесить водный буферный раствор в посудине.

Взвесить пропиленгликоль и добавить к буферному раствору при перемешивании.

Взвесить глицерин и добавить к раствору при перемешивании.

Взвесить этанол и добавить к раствору при перемешивании.

Взвесить ароматизатор и добавить к раствору при перемешивании.

Взвесить 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол и добавить к раствору по частям.

Перемешивать до полного растворения.

Профильтровать раствор.

Пример 3.

Готовили образцы составов с композициями, перечисленными в нижеследующей табл. 4.

Таблица 4

Ингредиент	Композиция 1 [г/100 мл]	Композиция 2 [г/100 мл]	Композиция 3 [г/100 мл]	Композиция 4 [г/100 мл]	Композиция 5 [г/100 мл]	Композиция 6 [г/100 мл]	Композиция 7 [г/100 мл]
1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,0
Пропиленгликоль	60	60	60	60	60	60	52
Вода	23,5	27,5	22,4	23,2	27,0	21,9	49,9
Глицерин 85%	17,6	0,0	11,8	17,6	0,0	11,8	-
Этанол, абс..	-	8	5	-	8	5	-
NaOH. 1 N	4,71	5,51	4,49	4,63	5,41	4,39	-
Лимонная кислота, моногидрат	0,36	0,42	0,34	0,35	0,41	0,33	-
Медовый ароматизатор	-	-	-	0,15	0,15	0,15	-
Динатрия гидрогенфосфат додекагидрат	-	-	-	-	-	-	0,890
Калия гидрогенфосфат	-	-	-	-	-	-	0,350

Образцы готовили по следующей процедуре.

1. Взвесить в посудине все количество воды.
2. Взвесить все количества NaOH 1N и моногидрата лимонной кислоты либо динатрия гидрогенфосфата додекагидрата и калия гидрогенфосфата в химическом стакане и добавить к перемешиваемой воде. Перемешивать до полного растворения.
3. Взвесить все количество пропиленгликоля в химическом стакане и медленно прибавить к перемешиваемому раствору.
4. Взвесить все количество 85%-го глицерина в химическом стакане и прибавить к перемешиваемому раствору. Перемешивать до полного смешивания.
5. Взвесить все количество абс. этанола в химическом стакане и прибавить к перемешиваемому раствору. Перемешивать до полного смешивания.
6. Взвесить все количество ароматизатора в химическом стакане и прибавить к перемешиваемому раствору. Перемешивать до полного растворения.
7. Взвесить все количество 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола в химическом стакане и прибавить к перемешиваемому раствору по частям. Перемешивать до полного растворения.
8. Воспользоваться фильтром на 8 мкм, чтобы отфильтровать раствор. У растворов были обнаружены следующие плотности и внешние признаки (табл. 5).

Таблица 5

Состав / Раствор	Мутность [NTU]	Плотность [г/мл]	Внешние признаки
Композиция 1	1,8	1,077	желтоватый, прозрачный раствор без частичек
Композиция 2	1,6	1,029	желтоватый, прозрачный раствор без частичек
Композиция 3	1,5	1,055	желтоватый, прозрачный раствор без частичек
Композиция 4	1,3	1,077	желтоватый, прозрачный раствор без частичек
Композиция 5	1,1	1,028	желтоватый, прозрачный раствор без частичек
Композиция 6	1,1	1,054	желтоватый, прозрачный раствор без частичек
Композиция 7	5,8	1,046	желтоватый, прозрачный раствор без частичек

Пример 4.

Для оценки антимикробной активности в пероральных препаратах применяли критерии проверки согласно ЕФ 7 (тесты на 14-й день и на 28-й день). Критерии приемлемости по ЕФ 7, метод 5.1.3 "Эффективность антимикробных консервантов", а также USP 34, метод <51> "Проверка антимикробной эффективности", приведены в нижеследующей табл. 6.

Таблица 6

Критерии оценки антимикробной активности для пероральных препаратов согласно ЕФ 7 и USP 34

Тип микро- организма	ЕФ 7 Метод 5.1.3.		USP 34 Метод <51>	
	Логарифмическое снижение			
	14-й день	28-й день	14-й день	28-й день
Бактерии	> 3	Нет повышения с 14-го дня ¹⁾	> 1,0	Нет повышения с 14-го дня ²⁾
Грибы	> 1	Нет повышения с 14-го дня ¹⁾	Нет повышения от изначального посчитанного количества ²⁾	Нет повышения от изначального посчитанного количества ²⁾

¹⁾ для ЕФ: нет повышения = нет повышения количества;²⁾ для USP: нет повышения = повышение не больше чем на 0,5 log₁₀ единиц от эталонного значения.

Проверенные в испытании составы показаны в нижеследующей табл. 7.

Таблица 7

Ингредиент	Испы- тание 1 [г/100 мл]	Испы- тание 2 [г/100 мл]	Испы- тание 3 [г/100 мл]	Испы- тание 4 [г/100 мл]	Испы- тание 5 [г/100 мл]	Испы- тание 6 [г/100 мл]
1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Пропиленгликоль	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Глицерин	0,0	32,5	32,7	26,8	52,1	46,6
Этанол абс.	-	-	-	5,00	-	5,00
Медовый ароматизатор	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Пропил-гидрокси-бензоат	0,20	-	0,20	-	-	-
Фосфатный буфер с pH 6,8	52,2	20,0	20,0	20,0	-	-

После приготовления образцов растворы фильтровали через фильтр на 0,22 мкм.

Проверяли следующие микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Straphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*, *Zygosaccharomyces rouxi*.

В проведенных тестах было обнаружено, что все растворы для всех микроорганизмов удовлетворяют критериям метода <51> USP 34, приведенным в табл. 6. Также было обнаружено, что для получения антимикробной эффективности нет потребности в дополнительном консерванте, таком как пропилгидроксибензоат.

Пример 5.

Образцы составов готовили следующим образом:

1) приготовление базового раствора вспомогательных веществ, состоящего из водного фосфатного буфера с pH 6 (21,05 мг/мл K₂HPO₄ и 8,82 мг/мл Na₂HPO₄·12H₂O) и 20% (мас./об.) пропиленгликоля;2) 1,34% (мас./об.) 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола*L-пролина*H₂O (соответствует 1,0% 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола) растворяли в базовом растворе вспомогательных веществ (объем партии: 2000 мл);

3) в колбе на 300 мл взвешивали солюбилизующее вещество и доливали раствором до метки.

Применяли следующие солюбилизующие вещества:

эксперимент 1: 0,1% (мас./об.) SDS;

эксперимент 2: 1% (мас./об.) Cremophor RH 40;

эксперимент 3: 1% (мас./об.) Lutrol F 68;

эксперимент 4 8% (мас./об.) ПЭГ 300.

При ВЭЖХ-анализе экспериментов 1, 2, 3 и 4 не было выявлено какого-либо значимого дополнительного разрушения (табл. 8).

Таблица 8

Эксперимент	Химические побочные продукты / разрушение, измеренные ВЭЖХ	
	3 месяца при 25°C/60% о.в.	3 месяца при 40°C/75% о.в.
1	нет	нет
2	нет	нет
3	нет	нет
4	нет	нет

Пример 6.

Образцы составов готовили следующим образом:

1) 1380 г пропиленгликоля и 619 г H₂O смешивали в химическом стакане на 3000 мл;

2) медленно при интенсивном перемешивании с помощью пропеллерной мешалки добавляли 7,1 г

гидроксиэтилцеллюлозы в качестве улучшающего вязкость вещества;

3) смесь выдерживали в течение 30 мин для набухания;

4) смесь нагревали, перемешивая, до 70°C и дополнительно перемешивали на протяжении еще 10 мин при 70°C;

5) нагреватель выключали, чтобы охладить смесь до комнатной температуры при перемешивании;

6) перемешивая при комнатной температуре, добавляли 124,4 г NaOH 1N, 9,4 г моногидрата лимонной кислоты и 184 г абсолютного спирта до прозрачности раствора;

7) добавляли 46,1 г 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола*L-пролина*H₂O и перемешивали до прозрачности раствора;

8) смесь (маточный раствор) фильтровали под давлением через фильтр на 8 мкм.

Испытания с различными ароматизаторами:

199,7 г маточного раствора наливали в отдельный химический стакан и добавляли 0,3 г ароматизатора (см. табл. 9, эксперименты от 2 до 7, эксперимент 1 - это маточный раствор).

Испытания с различными подсластителями:

199,98 г маточного раствора наливали в отдельный стакан и добавляли 0,02 г подсластителя (см. табл. 9, эксперименты 8 и 9).

Таблица 9

Эксперимент	Ароматизатор / подсластитель	pH-значение	Мутность [NTU]	Плотность [г/мл]
1	Маточный раствор	7,1	1,8	1,029
2	Медовый ароматизатор	7,1	2,0	1,031
3	Ароматизатор лайм/сальвия	7,2	1,9	1,031
4	Жасминовый ароматизатор	7,1	1,8	1,031
5	Лавандовый ароматизатор	7,2	1,9	1,031
6	Мятный ароматизатор	7,1	1,9	1,030
7	Малиновый ароматизатор	7,0	1,8	1,030
8	Сахарин	7,1	1,8	1,030
9	Аспартам	7,1	1,8	1,032

Для всех изображенных экспериментов растворы считали прозрачными (значение мутности <3 NTU, см. табл. 1).

Ссылки.

(1) Европейская фармакопея, 7-е изд., метод 5.1.3.

(2) Европейская фармакопея, 8-е изд., гл. 2.2.1.

(3) Фармакопея США (USP) 34, метод <51>.

(4) US 2014/031540.

(5) WO 2007/028814.

(6) WO 2007/080170.

(7) WO 2007/093610.

(8) WO 2007/128749.

(9) WO 2008/144316.

(10) WO 2013/079501.

(11) WO 2014/016381.

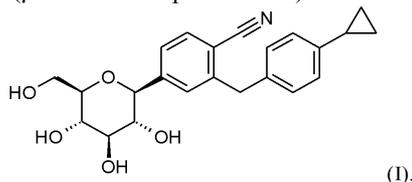
(12) WO 2014/195966.

(13) WO 2015/110402.

(14) Xu G. и др., Journal of Medical Chemistry 2014, 57: 1236-1251.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая ветеринарная композиция, включающая по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 и один или более полярных органических растворителей, где ингибитор SGLT-2 представляет собой 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол согласно формуле (I)



и

где 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол является единственным ингибитором SGLT-2, содержащимся в этой ветеринарной композиции, и

где такая жидкая ветеринарная композиция в целом характеризуется отрицательным LogP-параметром большим или равным -2,0, т.е. $-2,0 \leq \text{LogP-параметр} < 0$, и

где один или более полярный органический растворитель выбран из группы, состоящей из пропан-

1,2-диола (пропиленгликоля), либо пропан-1,2-диола (пропиленгликоля) и пропан-1,2,3-триола (глицерина), либо этанола и пропан-1,2-диола (пропиленгликоля), либо этанола и пропан-1,2-диола (пропиленгликоля) и пропан-1,2,3-триола (глицерина).

2. Жидкая ветеринарная композиция по п.1, отличающаяся тем, что жидкая ветеринарная композиция подходит для непосредственного введения субъекту, предпочтительно животному, более предпочтительно млекопитающему, предпочтительно коню, коту или собаке; при этом жидкая ветеринарная композиция предпочтительно стерильна.

3. Жидкая ветеринарная композиция по любому из пп.1, 2, отличающаяся тем, что жидкая ветеринарная композиция является раствором, эмульсией или суспензией, предпочтительно раствором, эмульсией или суспензией со значением нефелометрической единицы мутности (NTU) меньшим или равным 10,0, более предпочтительно меньшим или равным 7,0, еще более предпочтительно меньшим или равным 3,0, и наиболее предпочтительно раствором, предпочтительно раствором со значением NTU меньшим или равным 3,0.

4. Жидкая ветеринарная композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что один или более полярных органических растворителей независимо друг от друга характеризуются отрицательным значением $\log_{10}P$, предпочтительно отрицательным $\log_{10}P$ в системе *n*-октанол/вода согласно формуле (II)

$$\log_{10} P_{n\text{-октанол/вода}} = \text{концентрация неионизированного соединения в } n\text{-}$$

$$\text{октанол} / \text{концентрация неионизированного соединения в воде} \quad (\text{II}).$$

5. Жидкая ветеринарная композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что такая жидкая ветеринарная композиция предпочтительно содержит по меньшей мере два разных полярных органических растворителя, предпочтительно два или три разных полярных органических растворителя, более предпочтительно пропан-1,2-диол (пропиленгликоль) и пропан-1,2,3-триол (глицерин), либо этанол и пропан-1,2-диол (пропиленгликоль), либо этанол и пропан-1,2-диол (пропиленгликоль) и пропан-1,2,3-триол (глицерин).

6. Жидкая ветеринарная композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что такая жидкая ветеринарная композиция не содержит этанол в качестве одного или более полярного органического растворителя, и/или такая жидкая ветеринарная композиция не содержит в качестве единственного полярного органического растворителя пропан-1,2-диол (пропиленгликоль).

7. Жидкая ветеринарная композиция по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что такая жидкая ветеринарная композиция дополнительно содержит воду, предпочтительно водный буфер, такой как цитратный буфер или фосфатный буфер.

8. Жидкая ветеринарная композиция по п.7, отличающаяся тем, что такая жидкая ветеринарная композиция имеет измеренную величину pH от 3 до 9, предпочтительно от 4 до 9, более предпочтительно от 5,0 до 8,5, еще более предпочтительно от 6,0 до 8,5 и наиболее предпочтительно от 6,0 до 7,5.

9. Жидкая ветеринарная композиция по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что такая жидкая ветеринарная композиция дополнительно содержит одно или более солюбилизующее вещество, предпочтительно выбранное из группы, состоящей из поверхностно-активных веществ, анионных поверхностно-активных веществ, неионных поверхностно-активных веществ, гидрогенизированных касторовых масел, блочных сополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликолей, пропиленгликолей, более предпочтительно выбранное из группы, состоящей из натрия додецилсульфата (SDS), Cremophor RH 40 (ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, макрогол глицерин гидроксистеарат 40), полисорбата 20, Lutrol F 68 (полоксамер 188), ПЭГ 300, пропиленгликоля монолаурата, и/или дополнительно содержит одно или более улучшающее вязкость вещество, предпочтительно выбранное из группы, состоящей из неорганических гелеобразующих агентов, органических гелеобразующих агентов, целлюлозы, более предпочтительно выбранное из группы, состоящей из гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, диоксида кремния, и/или дополнительно содержит один или более ароматизатор и/или подсластитель, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из медового ароматизатора, ароматизатора лайм/сальвия, жасминового ароматизатора, лавандового ароматизатора, мятного ароматизатора, малинового ароматизатора, лимонного ароматизатора, травяного ароматизатора, сахараина, аспартама.

10. Жидкая ветеринарная композиция по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что такая жидкая ветеринарная композиция не содержит каких-либо неполярных органических растворителей, которые предпочтительно и независимо друг от друга характеризуются значением $\log_{10}P$ большим или равным 0.

11. Жидкая ветеринарная композиция по любому из пп.1-10, отличающаяся тем, что такая жидкая ветеринарная композиция предназначена для перорального и/или парентерального введения, предпочтительно для перорального введения.

12. Жидкая ветеринарная композиция по любому из пп.1-11, включающая:

(I) 0,5-5,0 г/100 мл, предпочтительно 1,0-1,5 г/100 мл 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола;

(II) 10-60 г/100 мл, предпочтительно 35-60 г/100 мл, более предпочтительно 50-60 г/100 мл пропиленгликоля;

(III) 0-60 г/100 мл, предпочтительно 0-52 г/100 мл глицерина;

(IV) 0-20 г/100 мл, предпочтительно 0-15 г/100 мл, более предпочтительно 0-10 г/100 мл, наиболее предпочтительно 0-8 г/100 мл этанола;

(V) 0-1 г/100 мл, предпочтительно 0-0,15 г/100 мл ароматизатора и/или подсластителя, более предпочтительно выбранного из группы, состоящей из медового ароматизатора, ароматизатора лайм/сальвия, жасминового ароматизатора, лавандового ароматизатора, мятного ароматизатора, малинового ароматизатора, лимонного ароматизатора, травяного ароматизатора, сахарина, аспартама;

(VI) 0-52 г/100 мл, предпочтительно 0-40 г/100 мл водного буфера, предпочтительно цитратного буфера с pH 6,0 или фосфатного буфера с pH 6,8;

(VII) 0-10 г/100 мл, предпочтительно 0-8 г/100 мл солюбилизующего вещества, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из поверхностно-активных веществ, анионных поверхностно-активных веществ, неионных поверхностно-активных веществ, гидрогенизированных касторовых масел, блочных сополимеров полиоксиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликолей и/или производных пропиленгликоля, более предпочтительно выбранное из группы, состоящей из натрия додецилсульфата (SDS), Cremophor RH 40 (ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, макрогол глицерин гидроксистеарат 40), полисорбата 20, Lutrol F 68 (полоксамер 188), ПЭГ 300 и/или пропиленгликоля монолаурата;

(VIII) 0-5 г/100 мл, предпочтительно 0-0,5 г/100 мл улучшающего вязкость вещества, предпочтительно выбранного из группы, состоящей из неорганических гелеобразующих агентов, органических гелеобразующих агентов и/или производных целлюлозы, более предпочтительно выбранного из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и/или диоксида кремния.

13. Жидкая ветеринарная композиция по п.12, выбранная из группы, состоящей из следующих композиций 1-7:

композиция 1 [% (мас./мас.)]:

1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол - 1,5;

пропиленгликоль - 60;

вода - 23,5;

глицерин 85% - 17,6;

NaOH, 1N - 4,71;

лимонная кислота, моногидрат - 0,36;

композиция 2 [% (мас./мас.)]:

1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол - 1,5;

пропиленгликоль - 60;

вода - 27,5;

этанол, абс. - 8;

NaOH, 1N - 5,51;

лимонная кислота, моногидрат - 0,42;

композиция 3 [% (мас./мас.)]:

1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол - 1,5;

пропиленгликоль - 60;

вода - 22,4;

глицерин 85% - 11,8;

этанол, абс. - 5;

NaOH, 1N - 4,49;

лимонная кислота, моногидрат - 0,34;

композиция 4 [% (мас./мас.)]:

1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол - 1,5;

пропиленгликоль - 60;

вода - 23,2;

глицерин 85% - 17,6;

NaOH, 1N - 4,63;

лимонная кислота, моногидрат - 0,35;

медовый ароматизатор - 0,15;

композиция 5 [% (мас./мас.)]:

1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол - 1,5;

пропиленгликоль - 60;

вода - 27,0;

этанол, абс. - 8;

NaOH, 1N - 5,41;

лимонная кислота, моногидрат - 0,41;

медовый ароматизатор - 0,15;

композиция 6 [% (мас./мас.)]:

1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол - 1,5;
 пропиленгликоль - 60;
 вода - 21,9;
 глицерин 85% - 11,8;
 этанол, абс. - 5;
 NaOH, 1N - 4,39;
 лимонная кислота, моногидрат - 0,33;
 медовый ароматизатор - 0,15;
 композиция 7 [% (мас./мас.)]:
 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол - 1,0;
 пропиленгликоль - 52;
 вода - 49,9;
 динатрия гидрогенфосфат додекагидрат - 0,890;
 калия гидрогенфосфат - 0,350.

14. Применение жидкой ветеринарной композиции по любому из пп.1-13 в способе лечения и/или предотвращения метаболического расстройства у субъекта, которому требуется такое лечение и/или профилактика.

15. Применение по п.14, где субъект представляет собой животное, предпочтительно млекопитающее, предпочтительно коня, коша или собаку, и где

(I) метаболическое расстройство животного из лошадиных является одним или более расстройством, выбранным из инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения переносимости глюкозы, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, ожирения, локального отложения жира, ламинита, сосудистой дисфункции, гипертонии, жировой дистрофии печени, атеросклероза, гипернадпочечниковости, дисфункции промежуточной доли гипофиза и/или лошадиного метаболического синдрома, где предпочтительно метаболическое расстройство является инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и/или клиническим состоянием/проявлением, связанным с инсулинорезистентностью и/или гиперинсулинемией; где предпочтительно указанное клиническое состояние/проявление является одним или более из состояний/проявлений, выбранных из нарушения переносимости глюкозы, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, ожирения, локального отложения жира, ламинита, сосудистой дисфункции, гипертонии, жировой дистрофии печени, атеросклероза, гипернадпочечниковости, дисфункции промежуточной доли гипофиза и/или лошадиного метаболического синдрома;

(II) метаболическое расстройство животного из кошачьих является одним или более расстройством, выбранным из группы, состоящей из кетоацидоза, преддиабета, сахарного диабета типа 1 или типа 2, инсулинорезистентности, ожирения, гипергликемии, нарушения переносимости глюкозы, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, жировой дистрофии печени, атеросклероза, воспаления поджелудочной железы, нейропатии, и/или синдрома X (метаболического синдрома), и/или утраты функции β-клеток поджелудочной железы, и/или случаев, когда достигнута и/или поддерживается ремиссия метаболического расстройства, предпочтительно диабетическая ремиссия;

(III) метаболическое расстройство животного из псовых является одним или более расстройством, выбранным из группы, состоящей из кетоацидоза, преддиабета, инсулинзависимого сахарного диабета, инсулинорезистентного диабета, инсулинорезистентности, ожирения, гипергликемии, вызванного гипергликемией образования катаракты, нарушения переносимости глюкозы, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, жировой дистрофии печени, воспаления поджелудочной железы, последствий метаболического расстройства, таких как гипертония, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные расстройства, и/или синдрома X (метаболического синдрома), предпочтительно преддиабета, инсулинзависимого сахарного диабета, инсулинорезистентного диабета, инсулинорезистентности, при этом предпочтительно предотвращается развитие вызванного гипергликемией образования катаракты или достигается ремиссия, и/или при этом предпочтительно предотвращается развитие последствий метаболического расстройства, таких как гипертония, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные расстройства, либо же замедляется прогрессирование или достигается ремиссия.

16. Способ производства жидкой ветеринарной композиции по любому из пп.1-13, включающий стадии:

(I) перемешивание одного или более полярных органических растворителей;

(II) растворение 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензола в смеси, полученной на стадии (I);

в соответствии с которым, независимо друг от друга, после любой из отдельных стадий способа выполняют дополнительную стадию перемешивания.

17. Способ по п.16, необязательно включающий стадии добавления воды к смеси, полученной на стадии (I); растворения дополнительных вспомогательных веществ, таких как модификатор(ы) рН, ароматизатор(ы), подсластители, улучшающие растворимость вещества, улучшающие вязкость вещества, в смеси, полученной на стадии (II);

фильтрации смеси, полученной на стадии (II) или на стадии растворения дополнительных вспомогательных веществ.

18. Составной набор, включающий:

(А) жидкую ветеринарную композицию по любому из пп.1-13 и

(Б) листок-вкладыш, содержащий информацию о том, что жидкую ветеринарную композицию следует использовать для предотвращения и/или лечения метаболического расстройства у субъекта, которому требуется такое предотвращение и/или лечение.

19. Составной набор по п.18, где

(I) метаболическое расстройство животного из лошадиных является одним или более расстройством, выбранным из инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения переносимости глюкозы, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, ожирения и/или локального отложения жира, где предпочтительно метаболическое расстройство является инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и/или клиническим состоянием, связанным с инсулинорезистентностью и/или гиперинсулинемией; где предпочтительно указанное клиническое состояние является одним или более из состояний, выбранных из нарушения переносимости глюкозы, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, ожирения и/или локального отложения жира;

(II) метаболическое расстройство животного из лошадиных является одним или более расстройством, выбранным из ламинита, сосудистой дисфункции, гипертонии, жировой дистрофии печени, атеросклероза, гипернадпочечниковости, дисфункции промежуточной доли гипофиза и/или лошадиного метаболического синдрома, где предпочтительно метаболическое расстройство является клиническим состоянием/проявлением, связанным с инсулинорезистентностью и/или гиперинсулинемией, где указанное клиническое состояние/проявление предпочтительно является одним или более из состояний, выбранных из ламинита, сосудистой дисфункции, гипертонии, жировой дистрофии печени, атеросклероза, гипернадпочечниковости, дисфункции промежуточной доли гипофиза и/или лошадиного метаболического синдрома;

(III) метаболическое расстройство животного из кошачьих является одним или более расстройством, выбранным из группы, состоящей из кетоацидоза, преддиабета, сахарного диабета типа 1 или типа 2, инсулинорезистентности, ожирения, гипергликемии, нарушения переносимости глюкозы, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, жировой дистрофии печени, атеросклероза, воспаления поджелудочной железы, нейропатии, и/или синдрома Х (метаболического синдрома), и/или утраты функции β -клеток поджелудочной железы, и/или случаев, когда достигнута и/или поддерживается ремиссия метаболического расстройства, предпочтительно диабетическая ремиссия;

(IV) метаболическое расстройство животного из псовых является одним или более расстройством, выбранным из группы, состоящей из кетоацидоза, преддиабета, инсулинзависимого сахарного диабета, инсулинорезистентного диабета, инсулинорезистентности, ожирения, гипергликемии, вызванного гипергликемией образования катаракты, нарушения переносимости глюкозы, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, жировой дистрофии печени, воспаления поджелудочной железы, последствий метаболического расстройства, таких как гипертония, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные расстройства, и/или синдрома Х (метаболического синдрома), предпочтительно преддиабета, инсулинзависимого сахарного диабета, инсулинорезистентного диабета, инсулинорезистентности, при этом предпочтительно предотвращается развитие вызванного гипергликемией образования катаракты или достигается ремиссия, и/или при этом предпочтительно предотвращается развитие последствий метаболического расстройства, таких как гипертония, почечная дисфункция и/или скелетно-мышечные расстройства, либо же замедляется прогрессирование или достигается ремиссия.

