

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292908** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.01.31**

(51) Int. Cl. *A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 31/7034* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2016.08.24**

**(54) ЖИДКИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОРЫ SGLT-2**

(31) **15182715.1**

(72) Изобретатель:

(32) **2015.08.27**

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

(33) **EP**

(62) **201890592; 2016.08.24**

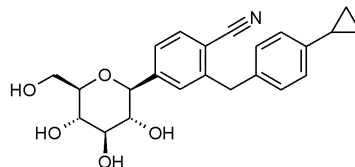
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)**

**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)**

(57) Изобретение касается новых жидких фармацевтических 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-циклопропилбензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)бензол согласно формуле (I):



а также соответствующих способов производства таких жидких фармацевтических композиций и их медицинского применения.

**A1**

**202292908**

**202292908**

**A1**

## ЖИДКИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОРЫ SGLT-2

5

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

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

10

### 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.

15

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

20

Ингибиторы SGLT-2 описаны, например, в WO 2007/028814, который направлен на кристаллические формы 1-хлор-4-([бета]-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-([бета]-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.

25

WO 2007/080170 описывает кристаллические формы 1'-(1-метилэтил)-4'-[(2-фтор-4-метоксифенил)метил]-5'-метил-1H-пиразол-3'-О-[бета]-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'-О-[бета]-D-глюкопиранозида в растворителе или смеси растворителей и приведены дальнейшие примеры подходящих органических растворителей, таких как этанол или смеси этанол/вода.

30

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  $\log_{10}P$ , 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:

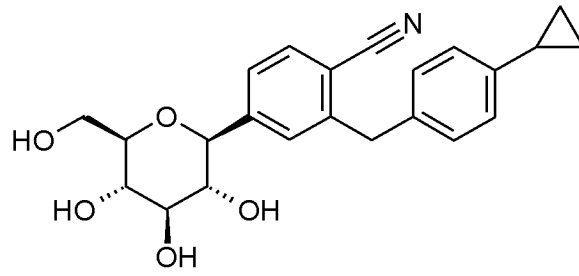
Xu G и др. (Journal of Medical Chemistry 2014, 57: 1236-1251) направлен на конструирование, синтез и биологическую оценку дейтерированных C-арилгликозидов как сильно и длительно действующих ингибиторов почечного SGLT-2 для лечения диабета 2 типа.

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.

## **КОРОТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

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



(I);

при этом более предпочтительно, чтобы 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол был единственным ингибитором SGLT-2, содержащимся в этой фармацевтической композиции.

5 Настоящее изобретение также касается жидкой фармацевтической 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, гиперадrenокортицизма,

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, гиперадrenокортицизма, 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 бета-клеток поджелудочной железы и/или случаев, когда достигнута 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.

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

(I) перемешивания одного или более полярных органических растворителей;

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

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

15 (IV) необязательно растворения 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 фильтрования смеси, полученной на стадии (III) или, необязательно, на стадии (IV);

20 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.

25 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, напр., (II)+(I)+(IV)+(III)+(V).

30 Квалифицированному специалисту известно, как варьировать порядок стадий способа с целью получить желаемый результат, т.е., жидкую фармацевтическую 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:

- 5 (А) жидкую фармацевтическую композицию согласно изложенным здесь описанию и формуле; и
- (Б) листок-вкладыш, содержащий информацию о том, что жидкую фармацевтическую 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
- 10 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,
- 15 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
- 20 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;
- 25 (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, гипердренокортицизма, дисфункции промежуточной доли гипофиза и/или лошадиного метаболического
- 30 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, гипердренокортицизма, 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 бета-клеток поджелудочной железы и/или случаев, когда достигнута 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 фармацевтические 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.

5           - 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.

## 10           **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.

15           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  
20           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  
25           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  
30           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 (% масс./масс.) и количеств (г, мг), массовая концентрация или  
5 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-  
10 глюкопираноз-1-ил)-бензола – L-пролина – воды.

При осуществлении настоящего изобретения термин "подходящий для  
непосредственного введения субъекту", употребленный в связи с "жидкой  
фармацевтической композицией", означает, что такие жидкие фармацевтические  
композиции можно вводить субъекту напрямую, без дополнительных  
15 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 фармацевтическая композиция", "подходящая для  
непосредственного введения субъекту", является стерильной и/или  
20 соответствует условиям производства по GMP, а также клиническим  
протоколам, соответствующим GCP.

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

В другом аспекте настоящее изобретение относится к жидкой  
фармацевтической композиции согласно изложенным здесь описанию и  
формуле, где жидкая фармацевтическая композиция является раствором,  
30 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-го издания (ЕФ 8, глава 2.2.1. "Прозрачность и степень мутности жидкостей").

В другом аспекте настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической 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 *n*-октанол/вода согласно формуле (II):

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

В дальнейшем аспекте настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая фармацевтическая 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 фармацевтической 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 фармацевтической композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая фармацевтическая 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 фармацевтическая композиция согласно изложенным здесь описанию и формуле содержит этанол, то он присутствует в количестве не более чем 20 г/100 мл (20 % масс./масс.), предпочтительно в количестве не более чем 15 г/100 мл (15 % масс./масс.), более предпочтительно в количестве не более чем 10 г/100 мл (15 % масс./масс.), наиболее предпочтительно в количестве 8 г/100 мл (8 % масс./масс.).

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

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

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

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая фармацевтическая композиция имеет измеренную величину рН 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 рН" обозначает величину рН, фактически измеренную для всей жидкой фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, хотя юридически

стандартными методами определения рН можно измерить только значения рН в чисто водных системах.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая фармацевтическая 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 фармацевтической композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая фармацевтическая 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 фармацевтической композиции согласно изложенным здесь описанию и формуле, где такая жидкая фармацевтическая композиция предназначена для

перорального и/или парентерального введения, предпочтительно для перорального введения.

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

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

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

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

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

(V) 0 – 1 г/100 мл (% масс./масс.), предпочтительно 0 – 0,15 г/100 мл (% масс./масс.) 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, сахараина, аспартама";

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

(VII) 0 – 10 г/100 мл (% масс./масс.), предпочтительно 0 – 8 г/100 мл (% масс./масс.) 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 (% масс./масс.), предпочтительно 0 – 0,5 г/100 мл (% масс./масс.) 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".

10 В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической 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 ФИГУР**

15 Фигура 1 демонстрирует корреляцию мутности и LogP-параметра (согласно Примеру 1, уравн. 4) смесей растворителей, показанных в Таблице 2 и используемых для приготовления 1%-ных (масс./масс.) или 1,5%-ных (масс./масс.) 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.

### 5 **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  
10 выражена не сильнее, чем мутность эталонной суспензии I, имеющей значение мутности 3 NTU (Таблица 1).

Таблица 1: Измерения эталонных суспензий I-IV согласно ЕФ 8, глава 2.2.1

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

15 В нижеследующей Таблице 2 приведены детали примеров фармацевтических 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.

20 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  
25 в течение приблизительно 2 минут.

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 pH 6,8	Буфер с pH 6,0	Добавление субстанции [% (м/м)]	Мутность [NTU]	pH	Наблюдаемая при КТ нестабильность	log <sub>10</sub> 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.

5 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  
10 образом:

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

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

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

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

20  $m_{o_i}$  [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

25  $\text{LogP}_i$  [-]:  $\log_{10} P_{n\text{-октано́л/вода}}$  = концентрация неионизированного соединения в  $n$ -октаноле / концентрация неионизированного соединения в воде органического растворителя

$\text{LogPo}$  [-]: вспомогательный параметр органической фазы смеси растворителей

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

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

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

### Пример расчета

Для глицерина приведено значение  $\log_{10}P (= \text{Log}P_i)$  -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 ( $=m_{O_{\text{глицерин}}}$ ). Другим органическим растворителем является пропиленгликоль (PG) со значением  $\log_{10}P (= \text{Log}P_i)$  -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 ( $=m_{OPG}$ ). Касаясь уравн. 1  $M_{O_{\text{глицерин}}}$  равно 0,142 и  $M_{OPG}$  равно 0,858. Рассчитанный  $\text{Log}P_o$  равен -0,94 (уравн. 2). 1 г смеси растворителей V1 содержит 40% водного буфера, что дает массовую долю органической фазы  $X_o = 0,6$  (уравн. 3). Исходя из уравн. 4, рассчитанный для смеси растворителей в эксперименте V1  $\text{Log}P$ -параметр равен -1,6. Для смесей, содержащих этанол, использовали значение  $\log_{10}P (= \text{Log}P_i)$  для этанола -0,16 и молекулярную массу 46,07 г/моль.

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

### Пример 2

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

Таблица 3: Примеры фармацевтических 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

Ингредиент	Концентрация [г/100 мл (% масс./масс.)]	Функция
Ароматизатор	0 – 1; предпочтительно 0 – 0,15	Ароматизатор
Водный буфер (напр., цитратный буфер с рН 6,0 или фосфатный буфер с рН 6,8)	0 – 52; предпочтительно 0 – 40	Регулирование рН

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

- 5 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.
- 10 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.
- 15 Профильтровать раствор.

### **Пример 3**

Готовили образцы составов с композициями, перечисленными в нижеследующей Таблице 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	-

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]
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 (Таблица 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 Таблице 6.

Таблица 6: Критерии оценки антимикробной активности для пероральных препаратов согласно ЕФ 7 и USP 34

Тип микроорганизма	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 <sup>1)</sup>	> 1,0	Нет повышения с 14-го дня <sup>2)</sup>
Грибы	> 1	Нет повышения с 14-го дня <sup>1)</sup>	Нет повышения от изначального посчитанного количества <sup>2)</sup>	Нет повышения от изначального посчитанного количества <sup>2)</sup>

10

<sup>1)</sup> для ЕФ: Нет повышения = нет повышения количества

<sup>2)</sup> для USP: Нет повышения = повышение не больше чем на 0,5 log<sub>10</sub> единиц от эталонного значения

Проверенные в испытании составы показаны в нижеследующей Таблице 7.

15

Таблица 7

Ингредиент	Испытание 1 [г/100 мл]	Испытание 2 [г/100 мл]	Испытание 3 [г/100 мл]	Испытание 4 [г/100 мл]	Испытание 5 [г/100 мл]	Испытание 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 рН 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*, *Staphylococcus 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 Таблице 6. Также было обнаружено, что для получения антимикробной эффективности нет потребности в дополнительном консерванте, таком как пропилгидроксибензоат.

### **Пример 5**

10 Образцы составов готовили следующим образом:

1) Приготовление базового раствора вспомогательных веществ, состоящего из водного фосфатного буфера с pH 6 (21,05 мг/мл  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  и 8,82 мг/мл  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ) и 20% (масс./об.) пропиленгликоля

15 2) 1,34% (масс./об.) 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-бензола\*L-пролина\* $\text{H}_2\text{O}$  (соответствует 1,0% 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-( $\beta$ -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

20 Применяли следующие солюбилизующие вещества:

Эксперимент 1: 0,1% (масс./об.) SDS

Эксперимент 2: 1% (масс./об.) Cremophor RH 40

Эксперимент 3: 1% (масс./об.) Lutrol F 68

Эксперимент 4 8% (масс./об.) ПЭГ 300

25 При ВЭЖХ-анализе экспериментов 1, 2, 3 и 4 не было выявлено какого-либо значимого дополнительного разрушения (таблица 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 H<sub>2</sub>O смешивали в химическом стакане на 3000 мл.
- 5 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 минут для набухания.
- 4) Смесь нагревали, перемешивая, до 70°C и дополнительно  
10 перемешивали на протяжении еще 10 минут 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  
15 прозрачности раствора.
- 7) Добавляли 46,1 г 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензола\*L-пролина\*H<sub>2</sub>O и перемешивали до прозрачности раствора.
- 8) Смесь (маточный раствор) фильтровали под давлением через  
20 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. таблицу 9, эксперименты от 2 до 7, эксперимент 1 - это маточный раствор).

25 Испытания с различными подсластителями:

199,98 г маточного раствора наливали в отдельный стакан и добавляли 0,02 г подсластителя (см. таблицу 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

Эксперимент	Ароматизатор / подсластитель	рН- значение	Мутность [NTU]	Плотность [г/мл]
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

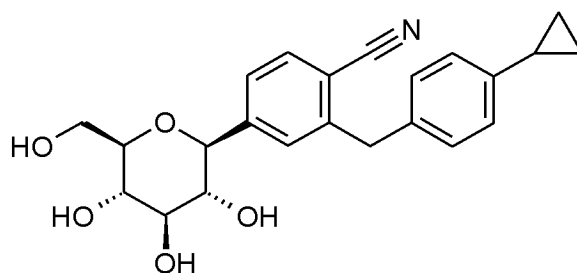
Для всех изображенных экспериментов растворы считали прозрачными (значение мутности <3 NTU, см. Таблицу 1).

### **ССЫЛКИ**

- 5 (1) Европейская фармакопея, 7-е издание, Метод 5.1.3  
 (2) Европейская фармакопея, 8-е издание, Глава 2.2.1  
 (3) Фармакопея США (USP) 34, Метод <51>  
 (4) US 2014/031540  
 (5) WO 2007/028814
- 10 (6) WO 2007/080170  
 (7) WO 2007/093610  
 (8) WO 2007/128749  
 (9) WO 2008/144316  
 (10) WO 2013/079501
- 15 (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):



(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: этанола, глицерина и/или пропиленгликоля.

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 п.п. 1 или 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 п.п. 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):

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

5. Жидкая ветеринарная композиция по любому из п.п. 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 п.п. 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 п.п. 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 рН 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 п.п. 1-8,  
5 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-  
10 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  
15 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  
20 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.

25  
10. Жидкая ветеринарная композиция по любому из п.п. 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  
30 равным 0.

11. Жидкая ветеринарная композиция по любому из п.п. 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 п.п. 1-11,  
5 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;
- 10 (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  
15 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;
- 20 (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  
25 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  
30 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 гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и/или диоксида кремния.

5	13.	Жидкая ветеринарная композиция по п. 12, выбранная из группы, состоящей из следующих композиций 1-7:	
		Композиция 1 [% (масс./масс.)]	
		1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол	1,5
		Пропиленгликоль	60
10		Вода	23,5
		Глицерин 85%	17,6
		NaOH, 1 N	4,71
		Лимонная кислота, моногидрат	0,36
15		Композиция 2 [% (масс./масс.)]	
		1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол	1,5
		Пропиленгликоль	60
		Вода	27,5
		Этанол, абс.	8
20		NaOH, 1 N	5,51
		Лимонная кислота, моногидрат	0,42
		Композиция 3 [% (масс./масс.)]	
		1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол	1,5
25		Пропиленгликоль	60
		Вода	22,4
		Глицерин 85%	11,8
		Этанол, абс.	5
		NaOH, 1 N	4,49
30		Лимонная кислота, моногидрат	0,34
		Композиция 4 [% (масс./масс.)]	
		1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол	1,5
		Пропиленгликоль	60
35		Вода	23,2
		Глицерин 85%	17,6
		NaOH, 1 N	4,63
		Лимонная кислота, моногидрат	0,35
		Медовый ароматизатор	0,15
40		Композиция 5 [% (масс./масс.)]	
		1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол	1,5
		Пропиленгликоль	60
		Вода	27,0
45		Этанол, абс.	8
		NaOH, 1 N	5,41
		Лимонная кислота, моногидрат	0,41

	Медовый ароматизатор	0,15
	Композиция 6 [% (масс./масс.)]	
	1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол	1,5
5	Пропиленгликоль	60
	Вода	21,9
	Глицерин 85%	11,8
	Этанол, абс.	5
	NaOH, 1 N	4,39
10	Лимонная кислота, моногидрат	0,33
	Медовый ароматизатор	0,15
	Композиция 7 [% (масс./масс.)]	
	1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-бензол	1,0
15	Пропиленгликоль	52
	Вода	49,9
	Динатрия гидрогенфосфат додекагидрат	0,890
	Калия гидрогенфосфат	0,350.

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

25           15.       Применение по п.14, где субъект, представляет собой животного, предпочтительно млекопитающего, предпочтительно коня, кота или собаки, 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, гипердренокортицизма, дисфункции промежуточной доли гипофиза и/или лошадиного метаболического синдрома, где  
35       предпочтительно метаболическое расстройство является инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и/или клиническим состоянием/проявлением, связанным с инсулинорезистентностью и/или гиперинсулинемией; где предпочтительно указанное клиническое  
40       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, гиперадренкортицизма, 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 бета-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, 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.

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

(I) перемешивания одного или более полярных органических растворителей;

(II) растворения 1-циано-2-(4-циклопропил-бензил)-4-( $\beta$ -D-глюкопираноз-1-ил)-бензола в смеси, полученной на стадии (I);

10 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);

15 - растворения дополнительных вспомогательных веществ, таких как модификатор(-ы) рН, ароматизатор(-ы), подсластители, улучшающие растворимость вещества, улучшающие вязкость вещества, в смеси, полученной на стадии (II);

20 - фильтрования смеси, полученной на стадии (II) или на стадии растворения дополнительных вспомогательных веществ.

18. Составной набор, включающий:

(A) жидкую ветеринарную композицию по любому из п.п. 1-13; и

25 (B) 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

30 (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, гипердренокортицизма, 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, гипердренокортицизма, 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 X (метаболического синдрома) и/или утраты функции бета-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, инсулинрезистентного диабета, инсулинрезистентности, ожирения, гипергликемии, вызванного

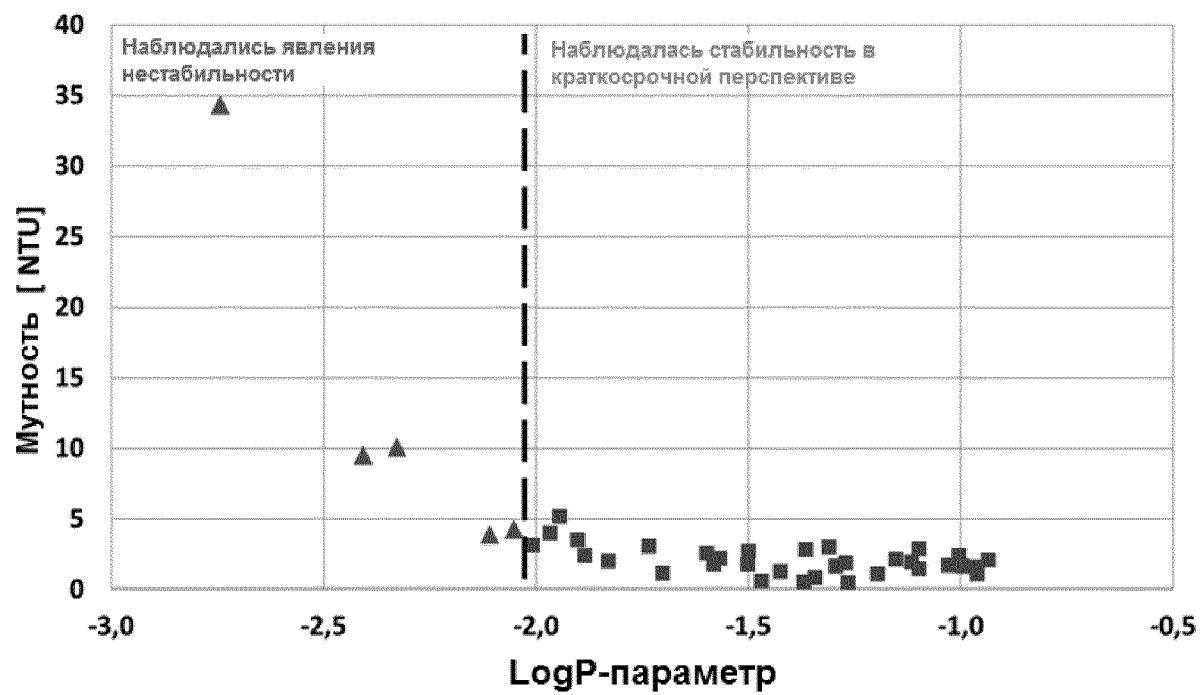
гипергликемией образования катаракты, нарушения переносимости глюкозы, гиперинсулинемии, дислипидемии, дисадипокинемии, субклинического воспаления, системного воспаления, системного воспаления низкой интенсивности, жировой дистрофии печени, воспаления поджелудочной железы, последствий метаболического 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.

15

20

25

30



Фигура 1

**PATENT COOPERATION TREATY**

**PCT**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P01-3149/WO/1	<b>FOR FURTHER ACTION</b>		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/EP2016/069977	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 24 August 2016 (24-08-2016)	(Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> ) 27 August 2015 (27-08-2015)	
Applicant  BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed  
 a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b.  This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c.  With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2.  **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3.  **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant  
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
 as suggested by the applicant  
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b.  none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2016/069977

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. A61K47/10 A61K9/00 A61K9/08 A61K31/7034  
 ADD.  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	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	1,3,4,7, 8,11,12, 15,17
Y	page 1237; figure 1; compound 5 page 1242; table 5  ----- -/--	2,5,6,9, 10,13, 14,16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  27 September 2016	Date of mailing of the international search report  07/10/2016
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Raposo, Antonio
--	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2016/069977

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/110402 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM VETMED [DE]) 30 July 2015 (2015-07-30)  page 4, lines 19-20; figure 1; compound 5 page 5, lines 1-2, 8-10 page 7, lines 26-27 page 17, lines 28-34 pages 18-24 page 34, lines 31-33 page 36, lines 4-18  -----	2,5,6,9, 10,13, 14,16
Y	WO 2009/143020 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; LESLIE BRUCE ROBERT [US]) 26 November 2009 (2009-11-26) pages 17-18, paragraph 57 page 33; claim 1  -----	10,13
A	US 2014/031540 A1 (ECKHARDT MATTHIAS [DE] ET AL) 30 January 2014 (2014-01-30) the whole document  -----	1-17



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2016/069977
---

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015110402 A1	30-07-2015	AU 2015208291 A1	23-06-2016
		CA 2932674 A1	30-07-2015
		CN 105960242 A	21-09-2016
		WO 2015110402 A1	30-07-2015
-----			
WO 2009143020 A1	26-11-2009	BR PI0913129 A2	05-01-2016
		CA 2725047 A1	26-11-2009
		CN 102105153 A	22-06-2011
		EP 2291189 A1	09-03-2011
		EP 2668953 A1	04-12-2013
		ES 2526930 T3	16-01-2015
		JP 5820269 B2	24-11-2015
		JP 2011520965 A	21-07-2011
		JP 2014205700 A	30-10-2014
		US 2011065658 A1	17-03-2011
		WO 2009143020 A1	26-11-2009
-----			
US 2014031540 A1	30-01-2014	AR 091908 A1	11-03-2015
		AU 2013294947 A1	22-01-2015
		CA 2878698 A1	30-01-2014
		CN 104470908 A	25-03-2015
		EA 201500038 A1	30-07-2015
		EP 2877460 A1	03-06-2015
		JP 2015522644 A	06-08-2015
		SG 11201500574Q A	27-02-2015
		TW 201418275 A	16-05-2014
		US 2014031540 A1	30-01-2014
WO 2014016381 A1	30-01-2014		
-----			