

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047513**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.30

(21) Номер заявки
202291631

(22) Дата подачи заявки
2020.11.25

(51) Int. Cl. *A23K 20/121* (2016.01)
A23K 50/10 (2016.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА SGLT-2, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕГО СОБОЙ ВЕЛАГЛИФОЗИН, В ЗАПУСКЕ ОТЛИЧНЫХ ОТ ЧЕЛОВЕКА МЛЕКОПИТАЮЩИХ И СПОСОБ, СВЯЗАННЫЙ С ЗАПУСКОМ (ВАРИАНТЫ)

(31) 19212134.1; 20200103.8

(32) 2019.11.28; 2020.10.05

(33) EP

(43) 2022.08.26

(86) PCT/EP2020/083267

(87) WO 2021/105152 2021.06.03

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

(72) Изобретатель:
Райхе Дания Бирте (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) WO-A1-2009143020
WO-A1-2016104643
WO-A1-2015173584

ZHAO F. Q. ET AL.: "Cloning and Expression of Bovine Sodium/Glucose Cotransporter SGLT2", JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, AMERICAN DAIRY SCIENCE ASSOCIATION, US, vol. 88, no. 8, 1 August 2005 (2005-08-01), pages 2738-2748, XP026954613, ISSN: 0022-0302 [retrieved on 2005-08-01], cited in the application, the whole document

J. J. GROSS ET AL.: "Glucose transport and milk secretion during manipulated plasma insulin and glucose concentrations and during LPS-induced mastitis in dairy cows", JOURNAL OF ANIMAL PHYSIOLOGY AND ANIMAL NUTRITION., vol. 99, no. 4, 1 August 2015 (2015-08-01), pages 747-756, XP055702749, DE, ISSN: 0931-2439, DOI: 10.1111/jpn.12259, the whole document

(57) Изобретение касается применения ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифозин, для запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного, а также соответствующих способов, таких как улучшение и/или облегчение запуска отличного от человека млекопитающего, уменьшения выработки молока, уменьшения накопления молока и/или нагрубания вымени, уменьшения дискомфорта, связанного с нагрубанием вымени, уменьшения утечки молока после запуска, уменьшения частоты случаев интрамаммарных инфекций отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного, включающих введение такому отличному от человека млекопитающему, предпочтительно жвачному, указанного ингибитора SGLT-2.

B1

047513

047513

B1

Область изобретения

Изобретение относится к области медицины, в частности, к области ветеринарной медицины. Изобретение касается применения ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин в запуске отличного от человека млекопитающего, предпочтительно из жвачных, более предпочтительно - жвачного.

Уровень техники

У молочных коров длительность лактации обычно составляет приблизительно 10 месяцев. После этого периода лактации доение животного часто резко прекращают, причем обратное давление молока, накопившегося в вымени, является важным стимулом для инволюции клеток молочной железы для прекращения выработки молока. Начало сухого периода создает риск для здоровья жвачных животных.

Нагрубание вымени и боль после запуска и/или утечки молока, потенциально ведущее к интрамаммарным микробным инфекциям и маститу, является особенно угрожающим для молочного скота с высоким удоем. На каждые 5 кг надоя молока сверх 12,5 кг при запуске вероятность интрамаммарной инфекции возрастает как минимум на 77%.

Как и у других видов натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (SGLT-2) преимущественно экспрессируется в почках крупного рогатого скота. Однако он экспрессируется на низшем уровне в молочной железе, печени, легких, селезенке, кишечнике и скелетных мышцах крупного рогатого скота. Экспрессия SGLT-2 в молочной железе крупного рогатого скота возрастает в более чем 10 раз от позднего срока беременности до ранней лактации (Zhao FQ et al., J. Dairy Sci., 2005, 88: 2738-2748). Однако физиологические роли SGLT в молочной железе еще ждут своего исследования (Zhao FQ, J Mammary Gland Biol Neoplasia 2014, 19: 3-7).

Существующий уровень техники состоит в "разумном управлении" - то есть, неуклонном/постепенном прекращении доения и/или сокращении кормления. Эти процедуры требуют несколько дней для получения эффекта, и, таким образом, чаще всего эти средства управления не осуществляются из соображений удобства, а молочные коровы подвергаются внезапному, резкому запуску.

Кроме того, эти процедуры разумного управления имеют явные недостатки. Постепенное прекращение доения увеличивает число соматических клеток, то есть, в итоге это оборачивается коммерческими потерями в полученной цене на молоко. Прерванное нагрубание вымени также явно вызывает дискомфорт и стресс. Существуют противоречивые мнения относительно влияния на утечку молока и/или случаи интрамаммарных инфекций. Подобным образом ограничение кормления вызывает стресс и дискомфорт. Кроме того, существуют противоречивые сообщения о влиянии на утечку молока и, следовательно, риск интрамаммарных инфекций. Что более важно, ограничение кормления, необходимое в течение нескольких дней для эффективного сокращения выработки молока, явно вызывает отрицательный энергетический баланс. Если это длится в течение нескольких дней, увеличение в крови неэстерифицированных жирных кислот (NEFA) и кетоновых тел даже может вызвать "синдром жирной печени" и/или нарушение общего иммунного статуса. Помимо вышеописанного, резкий запуск и болезненное нагрубание вымени также вызывают стресс, а стресс, как известно, повышает восприимчивость животных к инфекциям и, таким образом, увеличивает риск интрамаммарных инфекций в начале сухого периода. Таким образом, коровы при запуске склонны к маститу/метриту. Например, субклинический мастит или субклинический кетоз также часто бывают нераспознанными, но могут иметь отрицательное влияние даже в течение длительного времени - то есть, влияет на последующий репродуктивный цикл/фертильность и надой молока и/или качество молока.

Существует возможность применения медикаментов с ингибирующим эффектом пролактина, таких как каберголин. Каберголин является синтетическим производным алкалоида спорыньи, являющимся мощным агонистом дофаминовых рецепторов на D2-рецепторах. Он действует на дофаминовые рецепторы вырабатывающих пролактин клеток в гипофизе, подавляя выработку пролактина. Следовательно, введение каберголина вызывает уменьшение выработки молока, ведущее к уменьшению нагрубания вымени и интрамаммарного давления при запуске. Каберголин зарегистрирован в некоторых странах для применения для молочных коров в качестве средства помощи при резком запуске, действующего путем уменьшения выработки молока для уменьшения утечки молока при запуске, снижения риска новых интрамаммарных инфекций (IMI) во время сухого периода снижения дискомфорта. Однако действие регистрационного свидетельства для каберголина в ЕС было приостановлено в 2016 г. из-за серьезных неблагоприятных воздействий, включая смерть нескольких коров.

Другие источники существующего уровня техники

В публикации Bertulat S. et al. (J Dairy Sci 2017, 100(4): 3220 - 3232) описывается влияние одноразовой инъекции каберголина при запуске на характеристики вымени у высокопродуктивных молочных коров.

Документ EP 2349272 B1 касается ветеринарной композиции, включающей каберголин для применения с целью вызывания истощения лактации и способствования инволюции молочной железы у беременных жвачных животных.

Документ EP 2675527 B1 касается применения ветеринарной композиции, включающей каберголин, для введения жвачному животному в конкретном режиме дозирования.

В публикации Gross JJ et al. (J Anim Physiol Anim Nutr 2015, 99: 747-756) раскрывается транспорт

глюкозы и секретирование молока во время регулирования концентрации инсулина и глюкозы в плазме и во время вызванного LPS мастита у молочных коров.

В публикации Lanctot S et al. (J Dairy Sci 2017, 100(3): 2269-2281) описывается влияние интрамаммарной инфузии хитозановых гидрогелей при запуске на инволюцию молочной железы крупного рогатого скота.

В публикации Maunou G et al. (J Dairy Sci 2018, 101(12): 1-12) описывается влияние перорального введения ацидогенных болюсов при запуске на продуктивность и поведение молочного скота.

Документ US 2004/0258778 A1 касается композиций для применения при прекращении лактации и нагрубании молочных желез на основе экстракта капусты и способов ее применения.

Документ US 2011/0245261 A1 касается антипролактиновой ветеринарной композиции для введения жвачным животным.

Документ US 2014/0024670 A1 касается ветеринарной антипролактиновой композиции для введения жвачным животным.

В документе US 4412993 A описываются способы лечения ложной беременности, галактореи и мастита у млекопитающих, в частности собак.

Документ US 6391849 B1 касается способа и фармацевтической композиции для прерывания лактации в молочной железе и для лечения и профилактики мастита.

Документ US 8133916 B1 касается контроля выработки молока и инволюции молочной железы.

В документе US 9487557 B2 описываются новые короткие пептиды, высокоэффективные для вызывания инволюции в молочной железе лактирующего млекопитающего и прекращения выработки молока железой.

В документе US 9744158 B2 описывается антипролактиновая ветеринарная композиция для введения жвачным животным.

Документ WO 2004/113378 A2 касается трех новых пептидов, идентифицированных из коровьего молока, для применения в модуляции скорости секретирования молока лактирующей клеткой.

В документе WO 2009/143020 A1 раскрываются способы лечения гиперурикемии с применением ингибитора SGLT-2, отдельно или в комбинации с источником углевода и/или в комбинации с ингибитором синтеза мочевой кислоты.

В документе WO 2015/173584 A1 раскрываются способы избежания увеличения глюкагона, связанные с введением ингибитора SGLT-2 через совместное введение ингибитора DPP-IV.

В документе WO 2016/104643 A1 раскрываются твердые композиции для лечения диабета.

В документе WO 2017/156632 A1 раскрывается способ предотвращения интрамаммарно инфекции и ускорения инволюции путем введения модификатора биологического ответа, в частности, раствор хитозана в сосок лактирующего млекопитающего при запуске.

Таким образом, существует медицинская потребность в безопасном, удобном и эффективном средстве помощи в снижении риска для здоровья животного/вымени/молочной железы и повышения самочувствия животного путем управления внезапным запуском у отличных от человека млекопитающих, предпочтительно жвачных, которое позволяет преодолеть проблемы существующего уровня техники.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение касается применения ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин для отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно - жвачного, еще более предпочтительно для запуска отличного от человека млекопитающего, еще более предпочтительно - представителя жвачных, наиболее предпочтительно - жвачного.

Соответствующий способ запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно - жвачного, включающий введение ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, соответствующий ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, для применения согласно способу запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно - жвачного, а также соответствующее применение ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин для приготовления медикамента для запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно - жвачного, также охватываются настоящим изобретением.

Настоящее изобретение также касается способа улучшения и/или облегчения запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно - жвачного, который включает введение такому отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин.

Соответствующее применение ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно - жвачному, соответствующий ингибитор SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, для применения согласно способу улучшения и/или облегчения запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно - жвачного, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой ве-

связанного с нагрубанием вымени, такого как увеличение дневного времени лежания и/или снижение стресса, отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно - жвачного, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно - жвачному, также охватываются настоящим изобретением.

Настоящее изобретение также касается способа уменьшения утечки молока после запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно - жвачного, который включает введение такому отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин.

Соответствующее применение ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно - жвачному, соответствующий ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, для применения согласно способу уменьшения утечки молока после запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно - жвачного, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно - жвачному, а также соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, для приготовления медикамента для уменьшения утечки молока после запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно - жвачного, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно - жвачному, также охватываются настоящим изобретением.

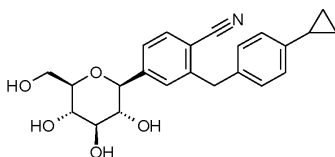
Настоящее изобретение также касается способа уменьшения частоты случаев интрамаммарных инфекций (ИМ), предпочтительно мастита и/или метрита, у отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно - жвачного, который включает введение такому отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин.

Соответствующее применение ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно - жвачному, соответствующий ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, для применения согласно способу уменьшения частоты случаев интрамаммарных инфекций (ИМ), предпочтительно мастита и/или метрита, у отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно - жвачного, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно - жвачному, а также соответствующее применение ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, для приготовления медикамента для уменьшения частоты случаев интрамаммарных инфекций (ИМ), предпочтительно мастита и/или метрита, у отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно - жвачного, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно - жвачному, также охватываются настоящим изобретением.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят в терапевтически эффективном количестве без вызывания губительного и/или абортного влияния на беременное отличное от человека млекопитающее, предпочтительно представителя жвачных, и/или ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят в терапевтически эффективном количестве без вызывания неблагоприятного влияния на последующие репродуктивный цикл/фертильность и надой молока и/или качество молока при следующей лактации.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят в терапевтически эффективном количестве, которое в дополнительном или альтернативном варианте влияет на уменьшение частоты случаев новых интрамаммарных инфекций (ИМ) или мастита в первый месяц после начала следующей лактации.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, представлен формулой (2)



В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем отличное от человека млекопитающее, предпочтительно представителя жвачных, выбирают из группы, к которой относятся жвачные, собачьи, козлиные, лошадиные, кошачьи, зайцеобразные, овечьи, свиные, грызуны; предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся крупный рогатый скот, корова, собака, коза, лошадь, пони, осел, кот, овца, свинья, кролик, крыса, мышь; более предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся жвачные, козлиные, овечьи, еще более предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся крупный рогатый скот, корова(ы), коза(ы), овца; еще более предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся молочный скот, беременный и/или лактирующий молочный скот; наиболее предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся корова(ы), беременная(ые) и/или лактирующая(ие) корова(ы).

В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят перорально, парентерально, ректально, интравагинально, внутривенно, подкожно или внутримышечно, предпочтительно подкожно, внутримышечно или внутривенно.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят в дозе от 0,01 до 10 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе от 0,01 до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно в дозе от 0,01 до 3 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе от 0,03 до 3 мг/кг массы тела, наиболее предпочтительно в дозе 0,03 мг/кг массы тела или 0,3 мг/кг массы тела или 3 мг/кг массы тела.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят один раз, дважды, трижды, четырежды, пять раз, шесть раз или ежедневно в течение недели, предпочтительно только один раз в начале запуска или дважды, в два сеанса лечения через 24 ч или 48 ч после последнего доения.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем ингибитором SGLT-2 является велаглифлозин, и велаглифлозин вводят в качестве единственного ингибитора SGLT-2, предпочтительно перорально, подкожно или внутримышечно, только один раз в начале запуска или дважды (с интервалом 24 или 48 ч) в дозе от 0,01 до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,03 до 3 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе 0,03 мг/кг массы тела или 0,3 мг/кг массы тела или 3 мг/кг массы тела.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят до, после или одновременно с введением по меньшей мере одной кормовой добавки, такой как Bovikalс® Dry, отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, и/или до, после или одновременно с сокращением кормления отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем кормовая добавка включает один или несколько подкислителей, выбранных из группы, к которой относятся: хлорид аммония, хлорид кальция и/или сульфат кальция, более предпочтительно включает хлорид аммония, хлорид кальция и сульфат кальция, еще более предпочтительно включает от 5 до 15% мас./мас. хлорида аммония и от 40 до 60% мас./мас. хлорида кальция и от 15 до 25% мас./мас. сульфата кальция, наиболее предпочтительно включает 10,4% мас./мас. хлорида аммония и 51,9% мас./мас. хлорида кальция и 20,1% мас./мас. сульфата кальция.

Преимуществами в соответствии с настоящим изобретением являются одно или несколько из следующих:

- облегчает начало сухого периода в конце лактации у отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного, благодаря безопасной, эффективной и удобной парентеральной инъекции ингибитора SGLT2, представляющего собой велаглифлозин;

- преодолеывает проблемы наличия недостатков, присущих даже разумному управлению, такие как увеличение числа соматических клеток с продолжающейся выработкой молока при постепенном прекращении доения перед запуском;

- уменьшает дискомфорт и стресс, связанные с разумным управлением, а также резким запуском, который, как известно, отрицательно сказывается на иммунном статусе;

- увеличивает дневное время лежания и снижает стресс, предпочтительно за дни после запуска;

- улучшает иммунный статус и/или функцию печени отличного от человека млекопитающего, пред-

почтительно жвачного, более предпочтительно молочной(ых) коровы (коров), после запуска;

позволяет избегать такого развития событий, как вызванный сокращением кормления отрицательный энергетический баланс с возникающим в результате чрезмерным повышением в крови неэстерифицированных жирных кислот (NEFA) и кетонных тел, которые даже могут вызвать "синдром жирной печени" и/или нарушение общего иммунного статуса;

благоприятно влияет на долгосрочную продуктивность отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного, путем избегания отрицательного воздействия на последующий репродуктивный цикл/фертильность и удой и/или качество молока при следующей лактации.

Подробное описание изобретения

Прежде чем варианты осуществления настоящего изобретения будут описаны подробнее, следует отметить, что в контексте данного описания и прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа подразумевают и множественное число, если прямо не указано иное.

Если нет иного определения, все применяемые авторами технические и научные термины имеют значения, являющиеся общепринятыми среди специалистов в области, к которой относится это изобретение. Все представленные диапазоны могут колебаться на 1-5%, если не указано иное, или другие показатели не известны специалистам в данной области, поэтому термин "приблизительно" в описании и формуле изобретения обычно не употребляется. Хотя в практическом осуществлении или испытании настоящего изобретения могут применяться любые способы и материалы, подобные или равноценные тем, которые описаны авторами, в данном случае описываются предпочтительные способы, устройства и материалы. Все упомянутые авторами публикации включены в это описание путем ссылки с целью описания и раскрытия веществ, формообразующих, носителей и методологий, о которых сообщается в публикациях, которые могут быть использованы в связи с изобретением. Ничто в данном описании не может быть истолковано как допущение того, что изобретение не имеет право на предвосхищение такого раскрытия в силу ранее сделанного изобретения.

В контексте настоящего изобретения "запуск" определяется следующим образом: прекращение доения, предпочтительно секретирования молока, лактирующего отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного.

В контексте настоящего изобретения "улучшение и/или облегчение запуска" определяется следующим образом: ускоренное снижение выработки молока, предпочтительно секретирования молока.

В контексте настоящего изобретения термин "мастит" касается воспаления молочной железы, вызванного интрамаммарной инфекции (ИМ) патогенов, главным образом бактерий, а также дрожжей, грибков или даже водорослей. Термин "мастит" употреблен авторами для описания всех форм такого воспаления, включая субклинический и клинический мастит, причем клинический мастит включает легкий, тяжелый и хронический мастит.

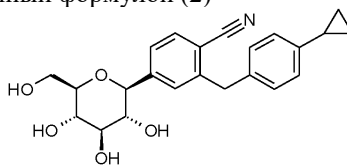
В контексте настоящего изобретения термин "нагрубание вымени" касается чрезмерного накопления молока в молочной железе, которое приводит к боли и дискомфорту и/или утечке молока из сосков; также взаимозаменяемо применяют термин "повышенное давление в вымени".

В контексте настоящего изобретения термин "эффект лечения" касается улучшения и/или снижения состояния или частоты, и/или улучшения, снижения или повышения любого эффекта, показателя, маркерного уровня или другого параметра, связанного с состоянием.

Ингибитор SGLT-2 для применения в соответствии с изобретением представляет собой глюкопиранозил-замещенное производное бензола, например, описанное в документах WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940, WO 2009/022020 или WO 2009/022008.

Кроме того, ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, для применения в соответствии с изобретением представляет собой:

(2) Велаглифлозин, представленный формулой (2)



Употребляемый авторами термин "велаглифлозин" касается велаглифлозина вышеупомянутой структуры, а также его фармацевтически приемлемых форм, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллических форм. Соединение, способы его синтеза и его сокристаллы описаны, например, в документах WO 2007/128749, WO 2014/016381 и WO 2019/121509.

Предпочтительно таким ингибитором SGLT-2 является велаглифлозин, как показано в формуле (2). Необязательно одна или несколько гидроксильных групп β-D-глюкопиранозильной группы велаглифлозина может быть ацилирована группами, выбранными из (C₁₋₁₈-алкил)карбонила, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C₁₋₃-алкил)карбонила.

В данном описании ссылки на ингибитор SGLT-2 и/или его применение в соответствии с изобретением охватывают фармацевтически приемлемые формы ингибитора SGLT-2, если не указано иного.

В соответствии с изобретением, существует возможность применения любой фармацевтически приемлемой формы ингибитора SGLT-2, например, формулы (2). Например, существует возможность применения кристаллической формы. Формы пролекарств также охватываются настоящим изобретением.

Формы пролекарств могут включать, например, сложные эфиры и/или гидраты. Термин "пролекарство" также включает любой ковалентно связанный носитель, который высвобождает активное соединение согласно изобретению *in vivo* при введении пролекарства млекопитающему. Пролекарства соединения согласно изобретению приготавливают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении согласно изобретению, таким образом, чтобы модификации расщеплялись, либо путем традиционной манипуляции, либо *in vivo*, до исходного соединения согласно изобретению.

Кристаллические формы для применения в соответствии с изобретением включают комплекс ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, с одной или несколькими аминокислотами (см., например, документ WO 2014/016381) - так называемыми сокристаллами. Аминокислотой для такого применения может быть природная аминокислота. Аминокислота может быть протеогенной аминокислотой (включая L-гидроксипролин) или непротеогенной аминокислотой. Аминокислота может быть D- или L-аминокислотой. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления аминокислотой является пролин (L-пролин и/или D-пролин, предпочтительно L-пролин). Например, предпочтение отдают кристаллическому комплексу/сокристаллу велаглифлозина с пролином (например, L-пролином) и кристаллической воде.

Таким образом, в данном описании раскрывается кристаллический комплекс/сокристалл между одной или несколькими природными аминокислотами и ингибитором SGLT-2, представляющим собой велаглифлозин, например, кристаллический комплекс/сокристалл между одной или несколькими природными аминокислотами и ингибитором SGLT-2 в форме глюкопиранозил-замещенного производного бензола, предпочтительно формулы (2) (велаглифлозином).

Кроме того, наличие четко определенной кристаллической формы позволяет осуществлять очистку лекарственного вещества путем рекристаллизации.

Помимо вышеуказанных требований, также следует в целом учитывать, что любое изменение в твердом состоянии фармацевтической композиции, способное улучшить физическую и химическую устойчивость, обеспечивает значительное преимущество перед менее устойчивыми формами того же медикамента.

Кристаллический комплекс/сокристалл между природной аминокислотой и ингибитором SGLT-2 (например, глюкопиранозил-замещенного производного бензола или ингибитором SGLT-2 формулы (2), то есть, велаглифлозином) отвечает вышеупомянутым важным требованиям.

Ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, для применения в соответствии с изобретением приготавливают как фармацевтические композиции. Их приготавливают в форме жидких или твердых композиций. В любом случае их предпочтительно приготавливают для парентерального введения, предпочтительно в жидкой форме для парентерального введения (см., например, документ WO 2017/032799). Однако ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, также может быть приготовлен, например, для перорального введения. Твердые композиции включают таблетки, гранулы и другие твердые формы, такие как суппозитории. Среди твердых композиций предпочтение отдают таблеткам и гранулам.

Фармацевтические композиции в контексте настоящего изобретения могут включать ингибитор SGLT-2 в соответствии с настоящим изобретением и одно или несколько формообразующих. Приемлемо для использования любое формообразующее, обеспечивающее возможность или поддержку медицинского эффекта. Такие формообразующие доступны для специалистов в данной области. К подходящим для использования формообразующим относятся, например, антиадгезивы (которые применяют для уменьшения с порошка (гранул) с поверхностью штампа и, таким образом, предотвращения прилипания к таблетировочным штампам), связующие (связующие растворов или сухие связующие, которые скрепляют ингредиенты), покрытия (для предотвращения порчи ингредиентов таблеток из-за влажности или воздействия воздуха и облегчения глотания больших или имеющих неприятный вкус таблеток), разрыхлители (позволяющие таблетке распадаться после растворения), наполнители, разбавители, ароматизаторы, красители, глиданты (регуляторы скольжения - для содействия потоку порошка путем уменьшения трения между частицами и сцепления), лубриканты (для предотвращения комкования ингредиентов и прилипания к таблетировочным штампам или машине для заполнения капсул), консерванты, сорбенты, подсластители и т.п.

Композиции в соответствии с изобретением, например, твердые композиции, могут включать носители и/или разрыхлители, выбранные из группы, к которой относятся сахара и сахарные спирты, например, маннит, лактозу, крахмал, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и производные целлюлозы, например, метилцеллюлозу и т.п.

Производственные процедуры для композиций, подходящих для жвачных, известны специалистам

в данной области и для твердых композиций включают, например, прямое прессование, сухую грануляцию и влажную грануляцию. В процессе прямого прессования активный ингредиент и все другие формообразующие помещают вместе в компрессионный аппарат, который применяют непосредственно для штамповки таблеток из этого материала. На полученные в результате таблетки необязательно наносят покрытие с целью их физической и/или химической защиты, например, материалом, известным из существующего уровня техники.

Единица введения, например, одноразовая жидкая доза или единица твердой композиции, например, таблетка, может включать от 0,1 до 10 мг, или например, от 0,3 до 1 мг, от 1 до 3 мг, от 3 до 10 мг; или от 5 до 2500 мг, или например, от 5 до 2000 мг, от 5 до 1500 мг, от 10 до 1500 мг, от 10 до 1000 мг, или 10-500 мг ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, для применения в соответствии с изобретением. Как станет понятно специалистам в данной области, содержание ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, в твердой композиции или любой композиции, раскрываемой авторами как предназначенная для введения жвачному животному, может быть соответственно увеличено или уменьшено пропорционально массе тела подлежащего лечению отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция для применения в соответствии с изобретением предназначена для перорального или парентерального введения, предпочтительно для парентерального введения. Особенно благоприятствуют пероральному введению формообразующие, модифицирующие запах и/или тактильные свойства фармацевтической композиции для целевого пациента, например, как описано.

При рецептировании ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, для применения в соответствии с изобретением для перорального введения желательно, чтобы формообразующие придавали свойства, например, вкусовую привлекательность и/или разжевываемость, делающие композицию подходящей для введения отличному от человека млекопитающему, предпочтительно жвачному.

Также предпочтительны жидкие композиции. Жидкими композициями могут быть, например, растворы, сиропы или суспензии. Их вводят жвачному животному непосредственно или смешивают с пищевыми продуктами и/или питьем (например, питьевой водой или подобной жидкостью) для жвачного животного. Одно из преимуществ жидкой композиции (подобной композиции в гранулированной форме) состоит в том, что такая дозированная форма позволяет осуществлять точное дозирование. Например, существует возможность точного дозирования ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, пропорционально массе тела отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного. Типичные составы жидких композиций известны специалистам в данной области.

Практикующий специалист в данной области сможет определить подходящие дозы для применения в соответствии с настоящим изобретением. Предпочтительно единицами дозирования являются мг/кг массы тела, то есть, мг ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, на единицу массы тела отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного. Ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, согласно настоящему изобретению вводят, например, в дозах 0,01-10 мг/кг массы тела в день, например 0,01-5 мг/кг массы тела в день, например 0,01-4 мг/кг массы тела в день, например 0,01-3 мг/кг массы тела в день, например 0,01-2 мг/кг массы тела в день, например 0,01-1,5 мг/кг массы тела в день, например 0,01-1 мг/кг массы тела в день, например 0,01-0,75 мг/кг массы тела в день, например 0,01-0,5 мг/кг массы тела в день, например 0,01-0,4 мг/кг массы тела в день; или от 0,03 до 3,0 мг/кг массы тела в день, предпочтительно от 0,02 до 2,0 мг/кг массы тела в день, более предпочтительно от 0,01 до 1 мг/кг массы тела в день. В другом предпочтительном варианте осуществления доза составляет 0,03 мг/кг массы тела или 0,3 мг/кг массы тела или 3 мг/кг массы тела. Практикующий специалист в данной области сможет приготовить ингибитор SGLT-2 согласно изобретению для введения в соответствии с нужной дозой.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 показывает корреляцию между показателями концентрации велаглифлозина в плазме и выделением глюкозы с мочой, нормированным на креатинин мочи (глюкоза/креатинин) у голштино-фризских коров.

Фиг. 2 показывает дельта-значения (кг) между средним послеобеденным (после полудня - PM) доением за два дня до введения велаглифлозина и надоем молока (отдельные значения) приблизительно через 8 ч после внутривенного введения (PM доение) трех разных доз велаглифлозина (0,03 мг/кг массы тела; 0,3 мг/кг массы тела и 3 мг/кг массы тела) у молочных коров. Также показана корреляция между снижением надоя молока и показателями концентрации велаглифлозина в плазме через 8 ч после лечения у голштино-фризских коров.

Примеры

Следующие примеры служат подробнее поясняют настоящее изобретение; однако их не следует толковать как ограничивающие раскрываемый авторами объем изобретения.

Пример 1. Фармакокинетика (PK)/фармакодинамика (PD) и снижение выработки молока путем введения единичной дозы велаглифлозина лактирующим коровам

Лечение велаглифлозином испытывают на n=4 лактирующих голштино-фризских коровах. С не-

дельными интервалами велаглифлозин вводят внутривенно (i.v.) возрастающими дозами (0,03 мг/кг массы тела - 0,3 мг/кг массы тела - 3 мг/кг массы тела) утром после АМ (до полудня) доения в правую яремную вену в объеме 2,5 мл раствора на основе пропиленгликоля на 100 кг массы тела. Образцы крови для определения уровня велаглифлозина в плазме и образцы мочи для определения уровня глюкозы и креатинина собирают за день до лечения и через ~8 ч, ~24 ч и ~48 ч после лечения и хранят замороженными до их анализа. Концентрацию глюкозы и кетоновых тел (бета-гидроксibuтирата) в крови определяют сразу после забора крови в одинаковые моменты времени.

Общий креатинин мочи, экскретируемый в день, у млекопитающих довольно постоянен, и, таким образом, поскольку объем мочи не определяли, соотношение глюкозы с креатинином рассчитывали в качестве заменителя общего выведения глюкозы. Всех животных доили дважды в день, утром (до полудня - АМ) и в конце дня (после полудня - РМ). В течение всего исследования надой молока записывают в килограммах на животное на каждое доение.

Результаты

Уровень велаглифлозина в плазме демонстрирует линейную зависимость эффекта от дозы (см. фиг. 1).

Выделение глюкозы с мочой, нормированное на креатинин мочи, возрастает в зависимости от дозы/эффекта (фиг. 1).

После лечения надой молока при последующем доении (РМ) снижается в зависимости от дозы/эффекта (фиг. 2).

С точки зрения безопасности уровень глюкозы или кетоновых тел в крови соответствовал нормальному диапазону после лечения с применением всех доз велаглифлозина.

Очевидно, что эти эффекты зависят от уровня велаглифлозина в плазме, указывая, что эффективны и другие пути парентерального введения - например, внутримышечное или подкожное введение. Это позволяет прийти к выводу, что одноразовая (например, парентеральная) доза по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2, такого как велаглифлозин, может быть безопасно применена для лактирующих коров с целью снижения надоя молока.

Пример 2. Уменьшение выработки молока и нагрубания вымени

В исследованиях, проводимых на лактирующих коровах, лечение ингибитором SGLT-2, таким как велаглифлозин, выполняют в форме однократного парентерального введения, предпочтительно подкожно или внутримышечно, или в два сеанса лечения например, с интервалом ~ 24 ч или 48 ч.

Лечение также выполняют в комбинации или после лечения с применением кормовых добавок, например, Bovikalс® Dгу, и/или сокращением кормления коровы с целью уменьшения выработки молока перед запуском.

Уменьшение надоя молока оценивают путем взвешивания надоя молока на каждое животное и на каждое доение (см., например, пример 1).

Нагрубание вымени оценивают путем измерения расстояния между сосками, путем прямого измерения давления и/или измерения твердости вымени как показателя нагрубания, например, с применением динамометра (например, Penefel DFT 14; Agro Technologies, Forges-les-Eaux, Франция). Эти показатели сравнивают между измерениями до последнего доения с показателями в последующие дни после запуска. Однако предусмотрена также возможность сравнения влияния лечения на снижение надоя молока и нагрубания вымени между коровами, которых лечили с применением по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2, и коровами, которые не получали лечения, или коровами, которым лишь ограничивали рацион корма.

Пример 3. Влияние на состав молока и маркер инволюции

В исследованиях, описанных в примере 2, параллельно со снижением надоя молока исследуют изменения в составе молока/секретируемой жидкости, являющиеся показателями инволюции секреторных клеток и/или разрывания плотных клеточных контактов. Например, измеряют число соматических клеток, альбумин сыворотки крупного рогатого скота, лактозу, калий и натрий, а также общий белок, сывороточный белок, казеиновый белок, протеазный пептон, уровень лактоферрина и/или активность желатиназы.

Для достижения этого небольшое количество выделений молочной железы (от 5 до 50 мл) поочередно собирают с четвертей за несколько дней после последнего доения, то есть запуска.

Эти показатели сравнивают с измерениями до последнего доения по сравнению с измерениями в последующие дни после запуска; однако также предусмотрена возможность сравнения эффекта лечения между коровами, получавшими лечение с применением по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2, например велаглифлозина, с коровами, не получавшими лечения, или коровами, получавшими лишь ограниченный рацион кормов.

Пример 4. Снижение утечки молока и интрамаммарных инфекций (ИМ) во время сухого периода

В исследованиях, описанных в примере 2, также в первые дни после запуска оценивают утечку молока из молочной железы, то есть, молоко, капающее или стекающее с любого соска. Кроме того, четверть вымени внимательно наблюдают для выявления симптомов интрамаммарных инфекций или мастита, то есть, теплых или горячих, чувствительных или опухших четвертей вымени. При этом возможно

наличие симптомов системной болезни, например, признаки лихорадки, ускоренный пульс, депрессия, слабость и потеря аппетита. Также небольшое количество выделений молочной железы (от 5 до 50 мл) поочередно собирают с четвертей за несколько дней после последнего доения, то есть, запуска, для исследования возможных субклинических интрамаммарных инфекций/наличия микроорганизмов.

Эти показатели сравнивают между коровами, получавшими лечение с применением по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2, такого как велаглифлозин, с коровами, не получавшими лечения, или коровами, получавшими лишь ограниченный рацион кормов.

Пример 5 Уменьшение дискомфорта и стресса, вызванного запуском

В исследованиях беременных лактирующих коров лечение ингибитором SGLT-2, например, с применением велаглифлозина, как правило, устанавливают например, на восьмом месяце беременности при запуске. Лечение также выполняют в комбинации или после лечения с применением кормовых добавок, например, Bovikalс® Dry, и/или сокращением кормления коровы с целью уменьшения выработки молока перед запуском.

Измерения стресса и/или другого дискомфорта после запуска оценивают путем записывания времени, потраченного на лежание и/или жевание. Кроме того, измеряют увеличение концентрации кортизола в крови или фекальных метаболитов глюкокортикоидов.

Существует возможность определения показателя боли в вымени, то есть, поведение коров может быть классифицировано по 4 категориям (0=отсутствие боли в вымени; 1=легкая боль в вымени; 2=умеренная боль в вымени и 3=сильная боль в вымени) в зависимости от их реакции при пальпации вымени (от отсутствия поведенческой реакции до полного неприятия пальпации).

Эти показатели сравнивают между коровами, получавшими лечение по меньшей мере одним ингибитором SGLT-2, таким как велаглифлозин, с коровами, не получавшими лечения, или коровами, получавшими лишь ограниченный рацион кормов.

Пример 6. Лечение жвачных при запуске - безопасность и долговременные эффекты

В исследованиях беременных лактирующих коров лечение по меньшей мере одним ингибитором SGLT-2, таким как велаглифлозин, как правило, устанавливают, например, на восьмом месяце беременности при запуске. Лечение выполняют в форме однократного введения или в два сеанса лечения с интервалом ~ 24 ч или 48 ч после последнего доения. Лечение также выполняют в комбинации или после лечения с применением кормовых добавок, например Bovikalс® Dry, и/или сокращением кормления коровы с целью уменьшения выработки молока перед запуском.

Безопасность лечения, например, велаглифлозином оценивают путем оценки метаболической реакции вызванного отрицательного энергетического баланса, то есть, оценки показателя глюкозы и кетонных тел в крови, а также концентрации липидов в крови (например, NEFA). Кроме того, наблюдают водно-солевой баланс коров, например, с особым вниманием, уделяемым гомеостазу кальция.

Введение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2, такого как велаглифлозин, даже позволяет улучшить иммунный статус и/или функцию печени молочных коров. Измерение производят по маркерам системного провоспалительного статуса, например, белкам острой фазы, таким как сывороточный амилоид А (SAA) или гаптоглобулин.

Кроме того, наблюдают влияние на плод или даже абортное воздействие.

Тяжесть и частоту связанных с безопасностью наблюдений сравнивают между подвергнутыми лечению ингибитором SGLT-2 (например, велаглифлозином) коровами и коровами, не получавшими лечения, или коровами, получавшими сокращенный рацион кормов. Кроме того, комбинированное лечение ингибитором SGLT-2, например велаглифлозином, и сокращение рациона кормов показывает отсутствие отрицательного влияния лечения ингибитором SGLT-2, например, велаглифлозином, при запуске на безопасность беременной коровы и плода.

В исследованиях, при которых наблюдают последующую лактацию, может быть продемонстрировано, что лечение по меньшей мере одним ингибитором SGLT-2, таким как велаглифлозин, не имеет отрицательного влияния на репродуктивную функцию/фертильность и/или надой молока и/или качество молока при следующей лактации. Наоборот, он даже способен снизить частоту новых интрамаммарных инфекций или мастита в первый месяц после начала следующей лактации.

Эти показатели сравнивают между коровами, получавшими лечение по меньшей мере одним ингибитором SGLT-2, таким как велаглифлозин, с коровами, не получавшими лечения, или коровами, получавшими лишь ограниченный рацион кормов перед запуском.

Пример 7. Доза/фармакодинамика (PD) дапаглифлозина после однократной парентеральной инъекции у лактирующих жвачных

В исследованиях, проводимых на беременных или небеременных, лактирующих коровах, лечение с применением дапаглифлозина выполняют, как описано в примере 1. То есть, при применении схемы с увеличением дозы коровы получают однократную парентеральную инъекцию, содержащую дапаглифлозин, с недельными интервалами. Измеряют концентрацию глюкозы и креатинина в моче, глюкозы и кетонных тел в крови и надой молока. Фармакодинамические данные оценивают, как описано в примере 1.

Таким образом, исследуют

Возрастает ли выделение глюкозы с мочой, нормированное на креатинин мочи, в зависимости от дозы/эффекта.

Что после лечения надой молока при последующем доении (РМ) снижается в зависимости от дозы/эффекта.

А также сохраняется ли уровень глюкозы или кетоновых тел в крови в пределах нормальных значений после лечения с применением всех доз.

Таким образом, подобно тому, что было описано в отношении велаглифлозина, также и для дапаглифлозина ожидается, что парентеральное введение в дозе от 0,01 до 10 мг/кг массы тела на инъекцию имеет потенциал безопасного применения для лактирующих коров с целью снижения надоя молока и обеспечения благоприятного эффекта, если лечение установлено при запуске по аналогии с Примерами с 2 по 6 согласно настоящему изобретению.

Пример 8. Доза/фармакодинамика (PD) канаглифлозина после однократной парентеральной инъекция у лактирующих жвачных

В исследованиях, проводимых на беременных или небеременных, лактирующих коровах, лечение с применением канаглифлозина выполняют, как описано в примере 1. То есть, при применении схемы с увеличением дозы коровы получают однократную парентеральную инъекцию, содержащую канаглифлозин с недельными интервалами. Измеряют концентрацию глюкозы и креатинина в моче, глюкозы и кетоновых тел в крови и надой молока. Фармакодинамические данные оценивают, как описано в примере 1.

Таким образом, исследуют

Возрастает ли выделение глюкозы с мочой, нормированное на креатинин мочи, в зависимости от дозы/эффекта.

Что после лечения надой молока при последующем доении (РМ) снижается в зависимости от дозы/эффекта.

А также сохраняется ли уровень глюкозы или кетоновых тел в крови в пределах нормальных значений после лечения с применением всех доз.

Таким образом, подобно тому, что было описано в отношении велаглифлозин, также для канаглифлозина ожидается, что парентеральное введение в дозе от 0,01 до 10 мг/кг массы тела на инъекцию имеет потенциал безопасного применения для лактирующих коров с целью снижения надоя молока и обеспечения благоприятного эффекта, если лечение установлено при запуске по аналогии с примерами с 2 по 6 согласно настоящему изобретению.

Пример 9. Доза/фармакодинамика (PD) эмпаглифлозина после однократной парентеральной инъекция у лактирующих жвачных

В исследованиях, проводимых на беременных или небеременных, лактирующих коровах, лечение с применением эмпаглифлозина выполняют, как описано в примере 1. То есть, при применении схемы с увеличением дозы коровы получают однократную парентеральную инъекцию, содержащую эмпаглифлозин с недельными интервалами. Измеряют концентрацию глюкозы и креатинина в моче, глюкозы и кетоновых тел в крови и надой молока. Фармакодинамические данные оценивают, как описано в примере 1.

Таким образом, исследуют

Возрастает ли выделение глюкозы с мочой, нормированное на креатинин мочи, в зависимости от дозы/эффекта.

Что после лечения надой молока при последующем доении (РМ) снижается в зависимости от дозы/эффекта.

А также сохраняется ли уровень глюкозы или кетоновых тел в крови в пределах нормальных значений после лечения с применением всех доз.

Таким образом, подобно тому, что было описано в отношении велаглифлозин, также для эмпаглифлозина ожидается, что парентеральное введение в дозе от 0,01 до 10 мг/кг массы тела на инъекцию имеет потенциал безопасного применения для лактирующих коров с целью снижения надоя молока и обеспечения благоприятного эффекта, если лечение установлено при запуске по аналогии с примерами с 2 по 6 согласно настоящему изобретению.

Пример 10. Доза/фармакодинамика (PD) эртуглифлозина после однократной парентеральной инъекция у лактирующих жвачных

В исследованиях, проводимых на беременных или небеременных, лактирующих коровах, лечение с применением эртуглифлозина выполняют, как описано в примере 1. То есть, при применении схемы с увеличением дозы коровы получают однократную парентеральную инъекцию, содержащую эртуглифлозин с недельными интервалами. Измеряют концентрацию глюкозы и креатинина в моче, глюкозы и кетоновых тел в крови и надой молока. Фармакодинамические данные оценивают, как описано в примере 1.

Таким образом, исследуют

Возрастает ли выделение глюкозы с мочой, нормированное на креатинин мочи, в зависимости от дозы/эффекта.

Что после лечения надой молока при последующем доении (РМ) снижается в зависимости от дозы/эффекта.

А также сохраняется ли уровень глюкозы или кетоновых тел в крови в пределах нормальных значений после лечения с применением всех доз.

Таким образом, подобно тому, что было описано в отношении велаглифлозин, также для эртуглифлозина ожидается, что парентеральное введение в дозе от 0,01 до 10 мг/кг массы тела на инъекцию имеет потенциал безопасного применения для лактирующих коров с целью снижения надоя молока и обеспечения благоприятного эффекта, если лечение установлено при запуске по аналогии с Примерами с 2 по 6 согласно настоящему изобретению.

Пример 11. Влияние на состав молока и маркер инволюции - *ex vivo/in vitro* оценка

Прямое влияние подавления SGLT2 на молочную железу крупного рогатого скота изучают в изолированном перфузированном вымени крупного рогатого скота, а также в (первичных) эпителиальных клетках молочной железы (МЕС) крупного рогатого скота.

Благоприятное влияние на молочную железу крупного рогатого скота при запуске показано, например, в близкой к молоку секреции из перфузированного вымени и/или супернатанте в культурах МЕС - измеряют снижение лактозы и/или триглицеридов. Кроме того, уменьшение маркеров выработки молока, таких как бета-казеин количественно определяют, например, путем определения содержания белка в вестерн-блотах и лизатах клеток.

Кроме того, оценивают экспрессию маркера инволюции. Воздействие на перфузированное вымя крупного рогатого скота и/или МЕС крупного рогатого скота по меньшей мере одного ингибитора SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением влияет на апоптоз и/или аутофагию. Эти эффекты измеряют, например, путем количественного определения экспрессии маркеров, таких как трансформирующий фактор роста - бета-1 и/или секвестосома-1 (также известная как p62).

Пример 12. Доза/фармакодинамика (PD) велаглифлозина после однократного введения лактирующим лабораторным животным

В исследованиях, проводимых на лактирующих лабораторных животных, таких как собаки, кошки, крысы, мыши и/или кролики, лечение с применением велаглифлозина выполняют подобно тому, как описано в примере 1. То есть, при применении схемы с увеличением дозы животные получают однократную парентеральную инъекцию или, в альтернативном варианте, пероральные дозы, содержащие велаглифлозин, с недельными интервалами. Измеряют концентрацию глюкозы и креатинина в моче, глюкозы и кетоновых тел в крови и надой молока. У лабораторных животных надой молока измеряют, применяя способ "взвешивание-кормежка-взвешивание". В общих чертах мать разлучают с ее детенышами, например, на 3 ч. Затем детенышей взвешивают, позволяют пососать вымя, например, в течение 1 ч, а затем снова взвешивают. Эту процедуру повторяют несколько раз в день, например, за день до лечения и в день лечения с применением велаглифлозина.

Исследуются, например, следующие фармакодинамические показатели:

Возрастает ли выделение глюкозы с мочой, нормированное на креатинин мочи, в зависимости от дозы/эффекта.

Что после лечения надой молока при последующем доении снижается в зависимости от дозы/эффекта.

А также сохраняется ли уровень глюкозы или кетоновых тел в крови в пределах нормальных значений после лечения с применением всех доз.

Эти считаваемые показатели сравнивают между показателями до или после лечения с применением велаглифлозина, или между животными, подвергнутыми лечению с применением велаглифлозина, в сравнении с другими, которые не получают лечения или получают плацебо.

Зависящее от дозы снижение секретирования молока при применении велаглифлозина у коров (см. пример 1) и лабораторных животных показывает, что ингибиторы SGLT2, такие как велаглифлозин, а также другие, способны успешно лечить любое состояние у животного (предпочтительно у жвачных, собак, кошек, лошадей, свиней), связанное с нежелательной лактацией, например, запуск у молочных жвачных животных (пример 1), ложная беременность/галакторея у животных (пример 17). Но при этом, если по другим причинам требуется резкое прекращение кормления детеныша, ожидается, что лечение с применением по меньшей мере одного ингибитора SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением должно снизить секретирование молока а также успешно уменьшить связанные с этим клинические признаки и/или избежать их, например, нагрубание молочной железы, боль, утечку молока и/или мастит.

Пример 13. Доза/фармакодинамика (PD) дапаглифлозина после однократного введения лактирующим лабораторным животным

В исследованиях, проводимых на лактирующих лабораторных животных, таких как собаки, кошки, крысы, мыши и/или кролики, лечение с применением дапаглифлозина выполняют подобно описанному в примере 1. То есть, при применении схемы с увеличением дозы животные получают однократную парентеральную инъекцию или, в альтернативном варианте, пероральные дозы, содержащие дапаглифлозин, с недельными интервалами. Измеряют концентрацию глюкозы и креатинина в моче, глюкозы и кетоновых тел в крови и надой молока. У лабораторных животных надой молока измеряют, применяя способ "взвешивание-кормежка-взвешивание". В общих чертах мать разлучают с ее детенышами, например, на 3 ч. Затем детенышей взвешивают, позволяют пососать вымя, например, в течение 1 ч, а затем снова взвешивают.

вают. Эту процедуру повторяют несколько раз в день, например, за день до лечения и в день лечения с применением дапаглифлозина.

Исследуются, например, следующие фармакодинамические показатели:

Возрастает ли выделение глюкозы с мочой, нормированное на креатинин мочи, в зависимости от дозы/эффекта.

Что после лечения надой молока при последующем доении снижается в зависимости от дозы/эффекта.

А также сохраняется ли уровень глюкозы или кетоновых тел в крови в пределах нормальных значений после лечения с применением всех доз.

Эти считаваемые показатели сравнивают между показателями до или после лечения с применением дапаглифлозин, или между животными, подвергнутыми лечению с применением дапаглифлозин, в сравнении с другими, которые не получают лечения или получают плацебо.

Пример 14. Доза/фармакодинамика (PD) канаглифлозина после однократного введения лактирующим лабораторным животным

В исследованиях, проводимых на лактирующих лабораторных животных, таких как собаки, кошки, крысы, мыши и/или кролики, лечение с применением канаглифлозина выполняют подобно описанному в примере 1. То есть, при применении схемы с увеличением дозы животные получают однократную парентеральную инъекцию или, в альтернативном варианте, пероральные дозы, содержащие канаглифлозин, с недельными интервалами. Измеряют концентрацию глюкозы и креатинина в моче, глюкозы и кетоновых тел в крови и надой молока. У лабораторных животных надой молока измеряют, применяя способ "взвешивание-кормежка-взвешивание". В общих чертах мать разлучают с ее детенышами, например, на 3 ч. Затем детенышей взвешивают, позволяют пососать вымя, например, в течение 1 ч, а затем снова взвешивают. Эту процедуру повторяют несколько раз в день, например, за день до лечения и в день лечения с применением канаглифлозина.

Исследуются, например, следующие фармакодинамические показатели:

Возрастает ли выделение глюкозы с мочой, нормированное на креатинин мочи, в зависимости от дозы/эффекта.

Что после лечения надой молока при последующем доении снижается в зависимости от дозы/эффекта.

А также сохраняется ли уровень глюкозы или кетоновых тел в крови в пределах нормальных значений после лечения с применением всех доз.

Эти считаваемые показатели сравнивают между показателями до или после лечения с применением канаглифлозин, или между животными, подвергнутыми лечению с применением канаглифлозин, в сравнении с другими, которые не получают лечения или получают плацебо.

Пример 15. Доза/фармакодинамика (PD) эмпаглифлозина после однократного введения лактирующим лабораторным животным

В исследованиях, проводимых на лактирующих лабораторных животных, таких как собаки, кошки, крысы, мыши и/или кролики, лечение с применением эмпаглифлозина выполняют подобно описанному в примере 1. То есть, при применении схемы с увеличением дозы животные получают однократную парентеральную инъекцию или, в альтернативном варианте, пероральные дозы, содержащие эмпаглифлозин, с недельными интервалами. Измеряют концентрацию глюкозы и креатинина в моче, глюкозы и кетоновых тел в крови и надой молока. У лабораторных животных надой молока измеряют, применяя способ "взвешивание-кормежка-взвешивание". В общих чертах, мать разлучают с ее детенышами, например, на 3 ч. Затем детенышей взвешивают, позволяют пососать вымя, например, в течение 1 ч, а затем снова взвешивают. Эту процедуру повторяют несколько раз в день, например, за день до лечения и в день лечения с применением эмпаглифлозина.

Исследуются, например, следующие фармакодинамические показатели:

Возрастает ли выделение глюкозы с мочой, нормированное на креатинин мочи, в зависимости от дозы/эффекта.

Что после лечения надой молока при последующем доении снижается в зависимости от дозы/эффекта.

А также сохраняется ли уровень глюкозы или кетоновых тел в крови в пределах нормальных значений после лечения с применением всех доз.

Эти считаваемые показатели сравнивают между показателями до или после лечения с применением эмпаглифлозин, или между животными, подвергнутыми лечению с применением эмпаглифлозин, в сравнении с другими, которые не получают лечения или получают плацебо.

Пример 16. Доза/фармакодинамика (PD) эртуглифлозина после однократного введения лактирующим лабораторным животным

В исследованиях, проводимых на лактирующих лабораторных животных, таких как собаки, кошки, крысы, мыши и/или кролики, лечение с применением эртуглифлозина выполняют подобно описанному в примере 1. То есть, при применении схемы с увеличением дозы животные получают однократную парентеральную инъекцию или, в альтернативном варианте, пероральные дозы, содержащие эртуглифлозин, с

недельными интервалами. Измеряют концентрацию глюкозы и креатинина в моче, глюкозы и кетоновых тел в крови и надой молока. У лабораторных животных надой молока измеряют, применяя способ "взвешивание-кормежка-взвешивание". В общих чертах, мать разлучают с ее детенышами, например, на 3 ч. Затем детенышей взвешивают, позволяют пососать вымя, например, в течение 1 ч, а затем снова взвешивают. Эту процедуру повторяют несколько раз в день, например, за день до лечения и в день лечения с применением эртуглифлозина.

Исследуются, например, следующие фармакодинамические показатели:

Возрастает ли выделение глюкозы с мочой, нормированное на креатинин мочи, в зависимости от дозы/эффекта.

Что после лечения надой молока при последующем доении снижается в зависимости от дозы/эффекта.

А также сохраняется ли уровень глюкозы или кетоновых тел в крови в пределах нормальных значений после лечения с применением всех доз.

Эти считаваемые показатели сравнивают между показателями до или после лечения с применением эртуглифлозин, или между животными, подвергнутыми лечению с применением эртуглифлозин, в сравнении с другими, которые не получают лечения или получают плацебо.

Пример 17. Лечение с применением ингибиторов SGLT2 для снижения секретирования молока в случаях нежелательной лактации, включая, например, галакторею и/или ложную беременность

В предыдущих примерах было описано, что введение по меньшей мере одного ингибитора SGLT2 в соответствии с настоящим изобретением способно успешно лечить любое состояние у животного (предпочтительно жвачного, собаки, кошки, лошади и/или свиньи), связанное с нежелательной лактацией - например, запуск у молочных жвачных животных (пример 1). Кроме того, и другие клинические состояния часто связаны с нежелательной лактацией, нагрубанием молочной железы и/или утечкой молока. Например, это встречается у собак с ложной беременностью и/или галактореей.

У пораженных собак лечение ингибитором SGLT-2, таким как велаглифлозин, выполняют путем парентерального введения, предпочтительно подкожно или внутримышечно, или путем перорального введения. Лечение может быть однократным или повторяемым, например, с интервалом ~ 24 ч или 48 ч, до исчезновения симптомов.

Ответ на лечение оценивают путем визуального осмотра области молочной железы, то есть, на наличие нагрубания и/или утечки молока, и/или путем ручной пальпации для оценки боли и/или развития интрамаммарного воспаления. Также существует возможность оценки устранения дополнительных поведенческих симптомов (например, депрессии, набора веса, рвоты или потери аппетита). Показатели могут записываться в опросниках владельца.

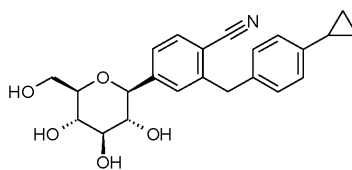
Библиография

- (1) Bertulat S et al., J Dairy Sci 2017, 100(4): 3220 - 3232
- (2) EP 2 349 272
- (3) EP 2 675 527
- (4) Gross JJ et al., J Anim Physiol Anim Nutr 2015, 99: 747 - 756
- (5) Lanctôt S et al., J Dairy Sci 2017, 100(3): 2269 - 2281
- (6) Maynou G et al., J Dairy Sci 2018, 101(12): 1 - 12
- (7) US 2004/0258778
- (8) US 2011/0245261
- (9) US 2014/0024670
- (10) US 4,412,993
- (11) US 6,391,849
- (12) US 8,133,916
- (13) US 9,487,557
- (14) US 9,744,158
- (15) WO 2004/113378
- (16) WO 2007/128749
- (17) WO 2009/143020
- (18) WO 2014/016381
- (19) WO 2015/173584
- (20) WO 2016/104643
- (21) WO 2017/156632
- (22) WO 2019/121509
- (23) Zhao FQ et al., J. Dairy Sci., 2005, 88: 2738 - 2748
- (24) Zhao FQ, J Mammary Gland Biol Neoplasia 2014, 19: 3 - 17

Настоящее изобретение также охватывает следующие пункты:

1. Применение ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин, для жвачных, предпочтительно для запуска жвачных животных.
2. Способ улучшения и/или облегчения запуска жвачных животных, включающий введение таким жвачным ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин.
3. Способ уменьшения выработки молока у беременных и/или лактирующих жвачных животных, включающий введение таким жвачным ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин.
4. Способ уменьшения накопления молока и/или нагрубания вымени жвачных животных, включающий введение таким жвачным ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин.
5. Способ уменьшения с дискомфорта, связанного с нагрубание вымени, такого как увеличение дневного времени лежания и/или снижение стресса, жвачных животных, включающий введение таким жвачным ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин.
6. Способ уменьшения утечка молока после запуска жвачных животных, включающий введение таким жвачным ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин.
7. Способ уменьшения частоты случаев интрамаммарных инфекций (IMI), предпочтительно мастит и/или метрит, у жвачных животных, включающий введение таким жвачным ингибитора SGLT-2, представляющего собой велаглифлозин.
8. Применение или способ по одному из пп.1-7, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят в терапевтически эффективном количестве без вызывания губительного и/или abortивного влияния на беременных жвачных животных, и/или ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят в терапевтически эффективном количестве без вызывания неблагоприятного влияния на последующие репродуктивный цикл/фертильность и надои молока и/или качество молока при следующей лактации.
9. Применение или способ по п.8, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят в терапевтически эффективном количестве, которое в дополнительном или альтернативном варианте влияет на уменьшение частоты случаев новых интрамаммарных инфекций (IMI) или мастита в первый месяц после начала следующей лактации.

10. Применение или способ по одному из пп.1-9, причем ингибитор SGLT-2, представляет собой велаглифлозин, представленный формулой (2)



11. Применение или способ по одному из пп.1-10, причем жвачных животных выбирают из группы, к которой относятся крупный рогатый скот, козлиные, овечьи; более предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся крупный рогатый скот, коровы, козы, овцы; еще более предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся молочный скот, беременный и/или лактирующий молочный скот; наиболее предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся коровы, беременные и/или лактирующие коровы.

12. Применение или способ по одному из пп.1-11, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят перорально, парентерально, ректально, интравагинально, внутривенно, подкожно или внутримышечно, предпочтительно подкожно, внутримышечно или внутривенно.

13. Применение или способ по одному из пп.1-12, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят в дозе от 0,01 до 10 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе от 0,01 до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно в дозе от 0,01 до 3 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе от 0,03 до 3 мг/кг массы тела, наиболее предпочтительно в дозе 0,03 или 0,3 мг/кг массы тела или 3 мг/кг массы тела.

14. Применение или способ по одному из пп.1-13, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят один раз, дважды, трижды, четырежды, пять раз, шесть раз или ежедневно в течение недели, предпочтительно только один раз в начале запуска или дважды, в два сеанса лечения через 24 или 48 ч после последнего доения.

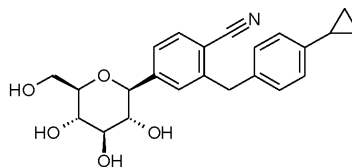
15. Применение или способ по одному из пп.1-14, причем ингибитором SGLT-2 является велаглифлозин и велаглифлозин вводят в качестве единственного ингибитора SGLT-2, предпочтительно подкожно или внутримышечно, только один раз в начале запуска или дважды (с интервалом 24 или 48 ч) в дозе от 0,03 до 3 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе 0,03 или 0,3 мг/кг массы тела или 3 мг/кг массы тела.

16. Применение или способ по одному из пп.1-15, причем ингибитор SGLT-2, представляющий собой велаглифлозин, вводят до, после или одновременно с введением по меньшей мере одной кормовой добавки, такой как Bovikal[®] Dry, жвачному животному до, после или одновременно с сокращением кормления жвачного животного.

17. Применение или способ по п.16, причем кормовая добавка включает один или несколько подкислителей, выбранных из группы, к которой относятся хлорид аммония, хлорид кальция и/или сульфат кальция, более предпочтительно включает хлорид аммония, хлорид кальция и сульфат кальция, еще более предпочтительно включает от 5 до 15% мас./мас. хлорида аммония и от 40 до 60% мас./мас. хлорида кальция и от 15 до 25% мас./мас. сульфата кальция, наиболее предпочтительно включает 10,4% мас./мас. хлорида аммония и 51,9% мас./мас. хлорида кальция и 20,1% мас./мас. сульфат кальция.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение ингибитора SGLT-2 для запуска отличного от человека млекопитающего, причем ингибитор SGLT-2 представляет собой велаглифлозин, представленный формулой (2)



2. Применение по п.1, причем отличное от человека млекопитающее представляет собой жвачное.

3. Применение по п.1 или 2, причем ингибитор SGLT-2 вводят в терапевтически эффективном количестве без вызывания губительного и/или абортивного влияния на беременное, отличное от человека млекопитающее, предпочтительно жвачное, и/или причем ингибитор SGLT-2 вводят в терапевтически эффективном количестве без вызывания неблагоприятного влияния на последующие репродуктивный цикл/фертильность и надой молока и/или качество молока при следующей лактации.

4. Применение по п.3, причем ингибитор SGLT-2 вводят в терапевтически эффективном количестве, которое в дополнительном или альтернативном варианте влияет на уменьшение частоты случаев новых интрамаммарных инфекций (IMI) или мастита в первый месяц после начала следующей лактации.

5. Применение по одному из пп.1-4, причем отличное от человека млекопитающее, выбирают из

группы, к которой относятся жвачные, собачьи, козлиные, лошадиные, кошачьи, зайцеобразные, овечьи, свиные, грызуны; предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся крупный рогатый скот, корова, собака, коза, лошадь, пони, осел, кот, овца, свинья, кролик, крыса, мышь; более предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся жвачные, козлиные, овечьи, еще более предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся крупный рогатый скот, корова, коза, овца; еще более предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся молочный скот, беременный и/или лактирующий молочный скот; наиболее предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся корова, беременная и/или лактирующая корова.

6. Применение по одному из пп.1-5, причем ингибитор SGLT-2 вводят перорально, парентерально, ректально, интравагинально, внутривенно, подкожно или внутримышечно, предпочтительно подкожно, внутримышечно или внутривенно.

7. Применение по одному из пп.1-6, причем ингибитор SGLT-2 вводят в дозе от 0,01 до 10 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе от 0,01 до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно в дозе от 0,01 до 3 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе от 0,03 до 3 мг/кг массы тела, наиболее предпочтительно в дозе 0,03 мг/кг массы тела или 0,3 мг/кг массы тела, или 3 мг/кг массы тела.

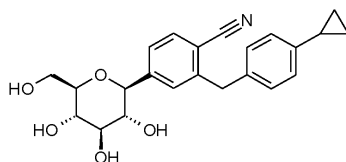
8. Применение по одному из пп.1-7, причем ингибитор SGLT-2 вводят один раз, дважды, трижды, четырежды, пять раз, шесть раз или ежедневно в течение недели, предпочтительно только один раз в начале запуска или дважды, в два сеанса лечения через 24 или 48 ч после последнего доения.

9. Применение по одному из пп.1-8, причем ингибитор SGLT-2 вводят перорально, подкожно или внутримышечно, только один раз в начале запуска или дважды (с интервалом 24 или 48 ч) в дозе от 0,01 до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,03 до 3 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе 0,03 мг/кг массы тела или 0,3 мг/кг массы тела, или 3 мг/кг массы тела.

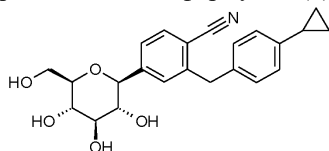
10. Применение по одному из пп.1-9, причем ингибитор SGLT-2 вводят до, после или одновременно с введением по меньшей мере одной кормовой добавки отличному от человека млекопитающему, предпочтительно жвачному, и/или до, после или одновременно с сокращением кормления отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного.

11. Применение по п.10, причем кормовая добавка включает один или несколько подкислителей, выбранных из группы, к которой относятся: хлорид аммония, хлорид кальция и/или сульфат кальция, более предпочтительно включает хлорид аммония, хлорид кальция и сульфат кальция, еще более предпочтительно включает от 5 до 15% мас./мас. хлорида аммония и от 40 до 60% мас./мас. хлорида кальция и от 15 до 25% мас./мас. сульфата кальция, наиболее предпочтительно включает 10,4% мас./мас. хлорида аммония и 51,9% мас./мас. хлорида кальция, и 20,1% мас./мас. сульфата кальция.

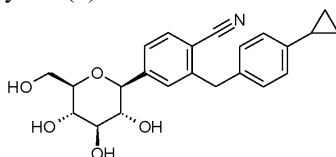
12. Способ улучшения и/или облегчения запуска отличного от человека млекопитающего, включающий введение такому отличному от человека млекопитающему, ингибитора SGLT-2, причем ингибитор SGLT-2 представляет собой велаглифлозин, представленный формулой (2)



13. Способ уменьшения выработки молока, предпочтительно выработки и/или секретирования молока у беременного и/или лактирующего отличного от человека млекопитающего, включающий введение такому отличному от человека млекопитающему ингибитора SGLT-2, причем ингибитор SGLT-2 представляет собой велаглифлозин, представленный формулой (2)

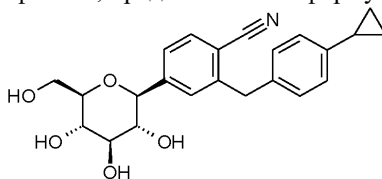


14. Способ уменьшения накопления молока и/или нагрубания вымени, предпочтительно вымени и/или молочной железы, отличного от человека млекопитающего, включающий введение такому отличному от человека млекопитающему ингибитора SGLT-2, причем ингибитор SGLT-2 представляет собой велаглифлозин, представленный формулой (2)

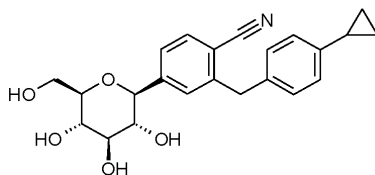


15. Способ уменьшения дискомфорта, связанного с нагрубанием вымени, такого как увеличение

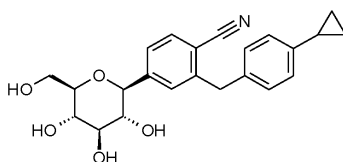
дневного времени лежания и/или снижение стресса, отличного от человека млекопитающего, включающий введение такому отличному от человека млекопитающему ингибитора SGLT-2, причем ингибитор SGLT-2 представляет собой велаглифлозин, представленный формулой (2)



16. Способ уменьшения утечки молока после запуска отличного от человека млекопитающего, включающий введение такому отличному от человека млекопитающему ингибитора SGLT-2, причем ингибитор SGLT-2 представляет собой велаглифлозин, представленный формулой (2)



17. Способ уменьшения частоты случаев интрамаммарных инфекций (IMI), предпочтительно мастита и/или метрита, у отличного от человека млекопитающего, включающий введение такому отличному от человека млекопитающему ингибитора SGLT-2, причем ингибитор SGLT-2 представляет собой велаглифлозин, представленный формулой (2)



18. Способ по одному из пп.12-17, причем отличное от человека млекопитающее представляет собой жвачное.

19. Способ по одному из пп.12-18, причем ингибитор SGLT-2 вводят в терапевтически эффективном количестве без вызывания губительного и/или abortивного влияния на беременное, отличное от человека млекопитающее, предпочтительно жвачное, и/или причем ингибитор SGLT-2 вводят в терапевтически эффективном количестве без вызывания неблагоприятного влияния на последующие репродуктивный цикл/фертильность и надой молока и/или качество молока при следующей лактации.

20. Способ по п.19, причем ингибитор SGLT-2 вводят в терапевтически эффективном количестве, которое в дополнительном или альтернативном варианте влияет на уменьшение частоты случаев новых интрамаммарных инфекций (IMI) или мастита в первый месяц после начала следующей лактации.

21. Способ по одному из пп.12-20, причем отличное от человека млекопитающее, предпочтительно жвачное, выбирают из группы, к которой относятся жвачные, собачьи, козлиные, лошадиные, кошачьи, зайцеобразные, овечьи, свиные, грызуны; предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся крупный рогатый скот, корова, собака, коза, лошадь, пони, осел, кот, овца, свинья, кролик, крыса, мышь; более предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся жвачные, козлиные, овечьи, еще более предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся крупный рогатый скот, корова, коза, овца; еще более предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся молочный скот, беременный и/или лактирующий молочный скот; наиболее предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся корова, беременная и/или лактирующая корова.

22. Способ по одному из пп.12-21, причем ингибитор SGLT-2 вводят перорально, парентерально, ректально, интравагинально, внутривенно, подкожно или внутримышечно, предпочтительно подкожно, внутримышечно или внутривенно.

23. Способ по одному из пп.12-22, причем ингибитор SGLT-2 вводят в дозе от 0,01 до 10 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе от 0,01 до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно в дозе от 0,01 до 3 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе от 0,03 до 3 мг/кг массы тела, наиболее предпочтительно в дозе 0,03 мг/кг массы тела или 0,3 мг/кг массы тела, или 3 мг/кг массы тела.

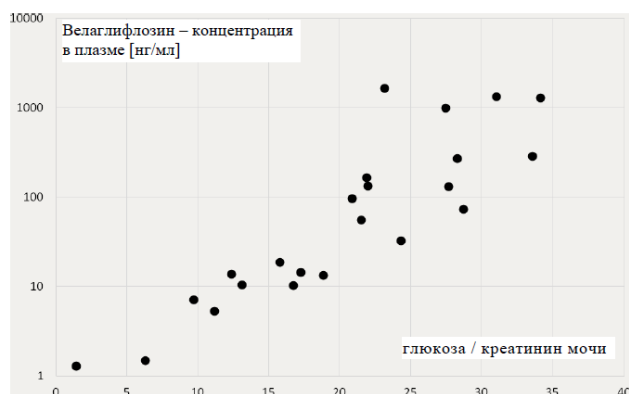
24. Способ по одному из пп.12-23, причем ингибитор SGLT-2 вводят один раз, дважды, трижды, четырежды, пять раз, шесть раз или ежедневно в течение недели, предпочтительно только один раз в начале запуска или дважды, в два сеанса лечения через 24 или 48 ч после последнего доения.

25. Способ по одному из пп.12-24, причем ингибитор SGLT-2 вводят перорально, подкожно или внутримышечно, только один раз в начале запуска или дважды (с интервалом 24 или 48 ч) в дозе от 0,01 до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,03 до 3 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно

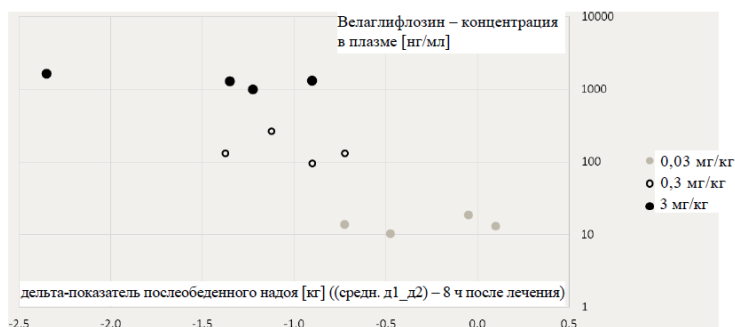
в дозе 0,03 мг/кг массы тела или 0,3 мг/кг массы тела, или 3 мг/кг массы тела.

26. Способ по одному из пп.12-25, причем ингибитор SGLT-2 вводят до, после или одновременно с введением по меньшей мере одной кормовой добавки отличному от человека млекопитающему, предпочтительно жвачному, и/или до, после или одновременно с сокращением кормления отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного.

27. Способ по п.26, причем кормовая добавка включает один или несколько подкислителей, выбранных из группы, к которой относятся: хлорид аммония, хлорид кальция и/или сульфат кальция, более предпочтительно включает хлорид аммония, хлорид кальция и сульфат кальция, еще более предпочтительно включает от 5 до 15% мас./мас. хлорида аммония и от 40 до 60% мас./мас. хлорида кальция и от 15 до 25% мас./мас. сульфата кальция, наиболее предпочтительно включает 10,4% мас./мас. хлорида аммония, 51,9% мас./мас. хлорида кальция и 20,1% мас./мас. сульфата кальция.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2