

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491552** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.08.30

(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 ИНГИБИТОРОВ SGLT-2 В ЗАПУСКЕ ОТЛИЧНЫХ ОТ ЧЕЛОВЕКА
МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

(31) **19212134.1; 20200103.8**

(32) **2019.11.28; 2020.10.05**

(33) **EP**

(62) **202291631; 2020.11.25**

(71) Заявитель:
**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)**

(57) Настоящее изобретение касается применения по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2 для отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного, а также соответствующих способов, таких как улучшение и/или облегчение запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного, включающих введение такому отличному от человека млекопитающему, предпочтительно жвачному, по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.

202491552
A1

202491552

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ SGLT-2 В ЗАПУСКЕ ОТЛИЧНЫХ ОТ ЧЕЛОВЕКА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

5

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к области медицины, в частности, к области ветеринарной медицины. Изобретение касается применения одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемой формы 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.

5 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
10 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
15 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
20 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
25 влияние даже в течение длительного времени – то есть, влияет на последующий репродуктивный цикл / фертильность и надои молока и/или качество молока.

Существует возможность применения медикаментов с ингибирующим эффектом пролактина, таких как каберголин. Каберголин является синтетическим производным алкалоида спорыньи, являющимся мощным
30 агонистом дофаминовых рецепторов на D2-рецепторах. Он действует на дофаминовые рецепторы вырабатывающих пролактин клеток в гипофизе, подавляющем 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 (ИМІ) 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 2 349 272 B1 касается ветеринарной композиции, включающей каберголин для применения с целью вызывания истощения лактации и способствования инволюции молочной железы у беременных жвачных животных.

Документ EP 2 675 527 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 Lanctôt 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 4,412,993 A описываются способы лечения ложной беременности, галактореи и мастита у млекопитающих, в частности, собак.

5 Документ US 6,391,849 B1 касается способа и фармацевтической композиции для прерывания лактации в молочной железе и для лечения и профилактики мастита.

Документ US 8,133,916 B1 касается контроля выработки молока и инволюции молочной железы.

10 В документе US 9,487,557 B2 описываются новые короткие пептиды, высокоэффективные для вызывания инволюции в молочной железе лактирующего млекопитающего и прекращения выработки молока железой.

В документе US 9,744,158 B2 описывается антипролактиновая ветеринарная композиция для введения жвачным животным.

15 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.

25 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.

30 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

5 Настоящее изобретение касается применения по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2 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.

10 Соответствующий способ запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, включающий введение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2, соответствующий по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 для применения согласно способу запуска отличного от человека млекопитающего, 15 предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, а также соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2 для приготовления медикамента для запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, также охватываются настоящим изобретением.

20 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, по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.

25 Соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, соответствующий по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 для применения согласно способу улучшения и/или 30 облегчения запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, а также соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-

2 для приготовления медикамента для улучшения и/или облегчения запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, 5 предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, также охватываются настоящим изобретением.

Настоящее изобретение также касается способа уменьшения выработки молока, предпочтительно выработки и/или секретирования молока, у 10 беременного и/или лактирующего отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – беременного и/или лактирующего жвачного, который включает введение такому отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.

Соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT- 15 2, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, соответствующий по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 для применения согласно способу уменьшения выработки молока, предпочтительно выработки и/или секретирования молока, у 20 беременных и/или лактирующих отличных от человека млекопитающих, предпочтительно представителей жвачных, более предпочтительно – беременного и/или лактирующего жвачного, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, а 25 также соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2 для приготовления медикамента для уменьшения выработки молока, предпочтительно выработки и/или секретирования молока, у беременного и/или лактирующего отличного от человека млекопитающего, предпочтительно 30 представителя жвачных, более предпочтительно – беременного и/или лактирующего жвачного, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, также охватываются настоящим изобретением.

Настоящее изобретение также касается способа уменьшения накопления молока и/или нагрубания вымени, предпочтительно вымени и/или молочной железы, отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, который включает введение такому отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.

Соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, соответствующий по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 для применения согласно способу уменьшения накопления молока и/или нагрубания вымени, предпочтительно вымени и/или молочной железы, отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, а также соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2 для приготовления медикамента для уменьшения накопления молока и/или нагрубания вымени, предпочтительно вымени и/или молочной железы, отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, также охватываются настоящим изобретением.

Настоящее изобретение также касается способа уменьшения дискомфорта, связанного с нагрубанием вымени, такого как увеличение дневного времени лежания и/или снижение стресса, отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, который включает введение такому отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.

Соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более

предпочтительно – жвачному, соответствующий по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 для применения согласно способу уменьшения дискомфорта, связанного с нагрубание вымени, такого как увеличение дневного времени лежания и/или снижение стресса, отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, а также соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2 для приготовления медикамента для уменьшения дискомфорта, 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 по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 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, по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.

Соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, соответствующий по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 для применения согласно способу уменьшения утечка молока после запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, а также соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2 для приготовления медикамента для уменьшения утечки молока после запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, причем по меньшей мере один

ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, также охватываются настоящим изобретением.

5 Настоящее изобретение также касается способа уменьшения частоты случаев интрамаммарных инфекций (IMI), 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, по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.

10 Соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, соответствующий по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 для применения согласно способу уменьшения частоты
15 случаев интрамаммарных инфекций (IMI), предпочтительно мастита и/или метрита, у отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, а
20 также соответствующее применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2 для приготовления медикамента для уменьшения частоты случаев интрамаммарных инфекций (IMI), предпочтительно мастита и/или метрита, у отличного от человека млекопитающего, предпочтительно представителя жвачных, более предпочтительно – жвачного, причем по меньшей мере один
25 ингибитор SGLT-2 вводят отличному от человека млекопитающему, предпочтительно представителю жвачных, более предпочтительно – жвачному, также охватываются настоящим изобретением.

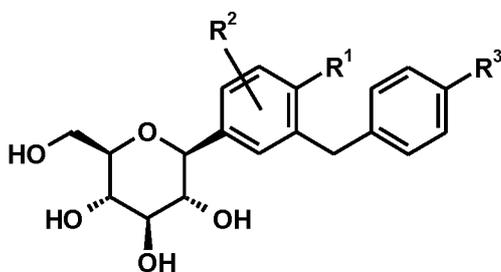
В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем по меньшей мере
30 один ингибитор SGLT-2 вводят в терапевтически эффективном количестве без вызывания губительного и/или абортивного влияния на беременное отличное от человека млекопитающее, предпочтительно представителя жвачных, и/или по меньшей мере один 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.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем по меньшей мере один 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.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 выбирают из группы, к которой относятся:

(1) глюкопиранозил-замещенное производное бензола формулы (1)



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

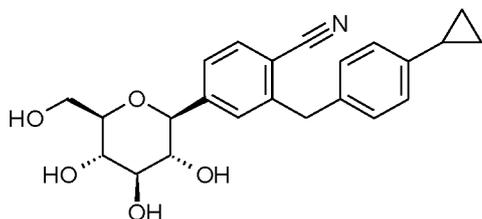
R² означает H, метил, метокси или гидроксигруппы (наиболее предпочтительно H),
и

R³ означает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторометил, трифторометил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифторо-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифторо-1-гидрокси-1-трифторометил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксигруппы, дифторометилокси, трифторометилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

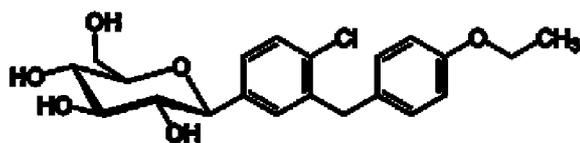
причем R^3 предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; наиболее предпочтительно R^3 является циклопропилом,

5 или его производное, в которой одна или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C_{1-18} -алкил)карбонила, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C_{1-3} -алкил)-карбонила;

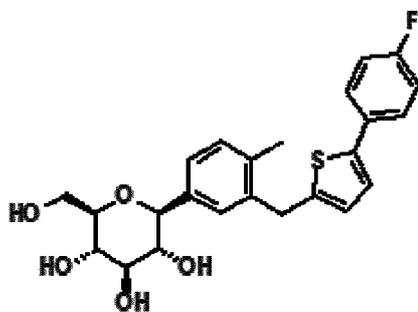
(2) Велаглифлозин, представленный формулой (2):



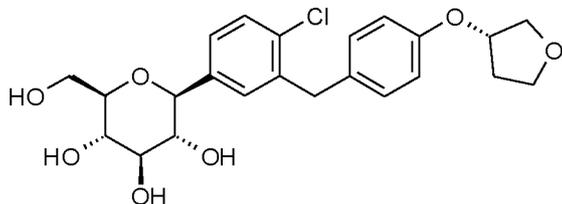
(3) Дапаглифлозин, представленный формулой (3):



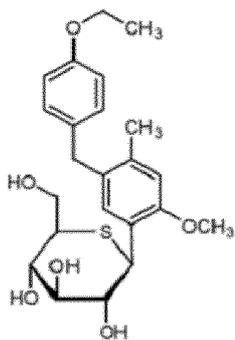
(4) Канаглифлозин, представленный формулой (4):



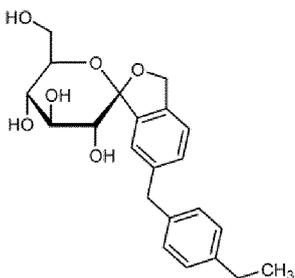
15 (5) Эмпаглифлозин, представленный формулой (5):



(6) Лусеоглифлозин, представленный формулой (6):

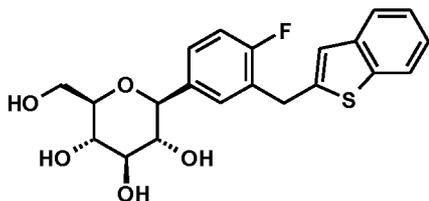


(7) Тофоглифлозин, представленный формулой (7):

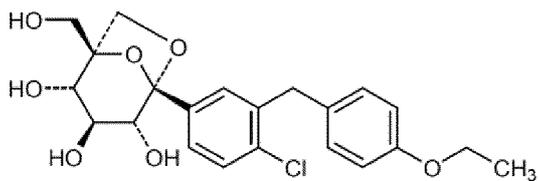


5

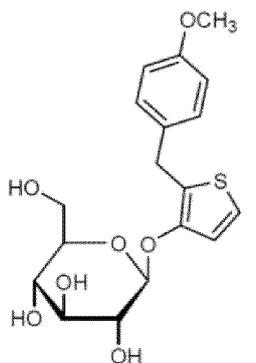
(8) Ипраглифлозин, представленный формулой (8):



(9) Эртуглифлозин, представленный формулой (9):

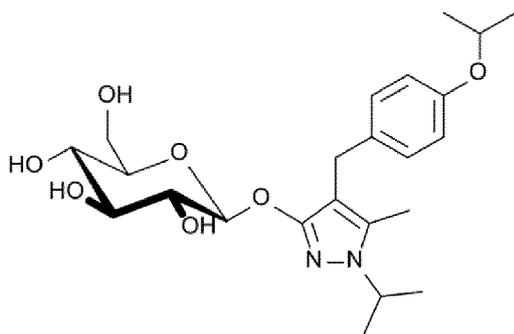


(10) Атиглифлозин, представленный формулой (10):

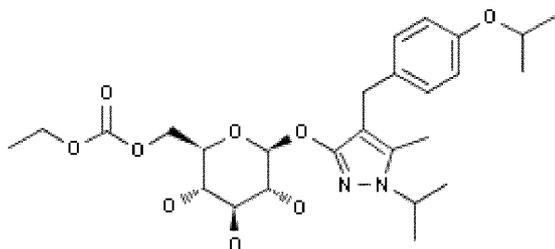


10

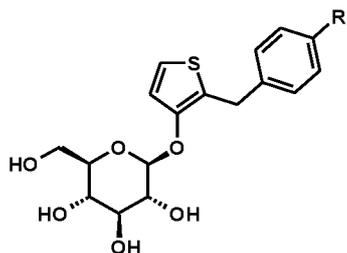
(11) Ремоглифозин, представленный формулой (11):



(11A) Ремоглифозин этабонат, представленный формулой (11A):

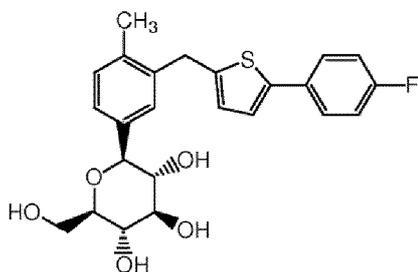


5 (12) производное тиофена формулы (12)



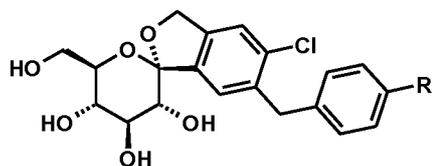
где R означает метокси или трифторометокси;

(13) 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторофенил)-2-тиенилметил]бензол, представленный формулой (13);



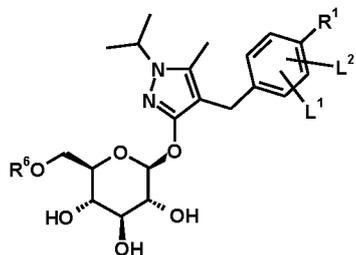
10

(14) производное спирокетала формулы (14):



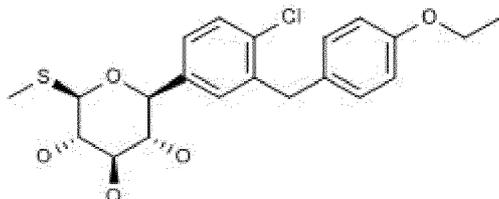
где R означает метокси, трифторметокси, этокси, этил, изопропил или *трет*-бутил;

(15) производное пиразол-О-гликозида формулы (15)

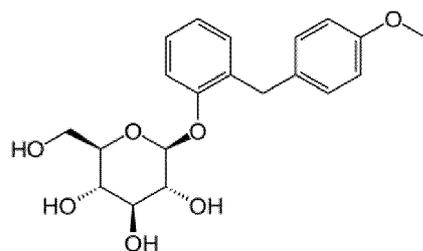


5 где
 R^1 означает C_{1-3} -алкокси,
 L^1, L^2 независимо друг от друга означают H или F,
 R^6 означает H, (C_{1-3} -алкил)карбонил, (C_{1-6} -алкил)оксикарбонил,
 фенилоксикарбонил, бензилоксикарбонил или бензилкарбонил;

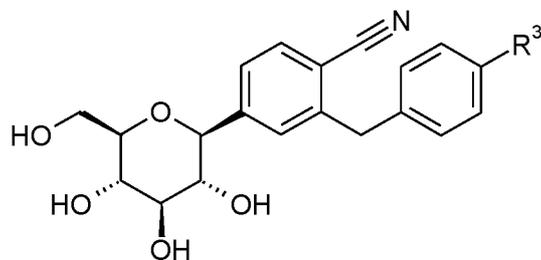
10 (16) Сотаглифлозин, представленный формулой (16):



(17) Серглифлозин, представленный формулой (17):



(18) соединение, представленное формулой (18):

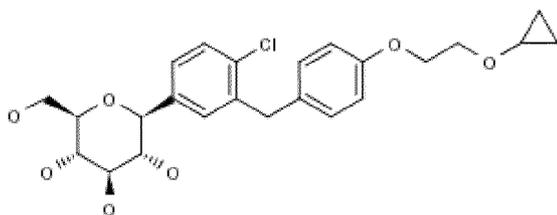


15 где
 R^3 означает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил,
 пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил,

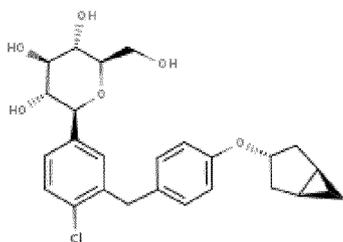
циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторометил, трифторометил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифторо-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифторо-1-гидрокси-1-трифторометил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидрокси, дифторометилокси, трифторометилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано, причем R³ предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и R³ наиболее предпочтительно является циклопропилем,

или его производное, в которой одна или несколько гидроксильных групп β-D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C₁₋₁₈-алкил)карбонил, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонил, фенилкарбонил и фенил-(C₁₋₃-алкил)-карбонил;

(19) Бексаглифлозин, представленный формулой (19):



(20) Джанаглифлозин, представленный формулой (20):



(21) Ронглифлозин,

(22) Ванпаглифлозин.

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 по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 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 по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 3 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе от 0,03 мг/кг массы тела 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 по меньшей мере один 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 часа или 48 часов после последнего доения.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем по меньшей мере одним ингибитором SGLT-2 является велаглифлозин, и велаглифлозин вводят в качестве единственного ингибитора SGLT-2, предпочтительно перорально, 5 подкожно или внутримышечно, только один раз в начале запуска или дважды (с интервалом 24 ч или 48 ч) в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,03 мг/кг массы тела 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 В одном аспекте настоящее изобретение также касается применения или способов, раскрываемых и/или заявляемых авторами, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 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, 15 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 20 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 % (объем/объем) до 15 % (объем/объем) хлорида аммония и от 40 % (объем/объем) до 60 % (объем/объем) хлорида кальция и от 15 % (объем/объем) до 25 % (объем/объем) сульфата 25 кальция, наиболее предпочтительно включает 10,4 % (объем/объем) хлорида аммония и 51,9 % (объем/объем) хлорида кальция и 20,1 % (объем/объем) сульфата кальция.

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

30 - облегчает начало сухого периода в конце лактации у отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного, благодаря безопасной, эффективной и удобной парентеральной инъекции по меньшей мере одного ингибитора SGLT2;

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

5 - 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;

10 - улучшает иммунный статус и/или функцию печени отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного, более предпочтительно – молочной(ых) коровы (коров), после запуска;

15 - 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 кетоновых тел, которые даже могут вызвать “синдром жирной печени” и/или нарушение общего иммунного статуса;

20 - 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.

30 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 (IMI) 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”.

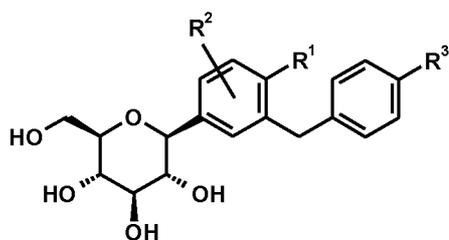
В контексте настоящего изобретения термин “эффект лечения” касается улучшения и/или снижения состояния или частоты, и/или улучшения, снижения или повышения любого эффекта, показателя, маркерного уровня или другого параметра, связанного с состоянием.

Ингибиторы SGLT-2 для применения в соответствии с изобретением включают, помимо прочих, глюкопиранозил-замещенные производные бензола, например, как описывается 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, один или несколько ингибиторов SGLT-2 для применения в соответствии с изобретением выбирают из группы, к которой относятся следующие соединения или их фармацевтически приемлемые формы:

(1) глюкопиранозил-замещенное производное бензола формулы (1)



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

R² означает H, метил, метокси или гидроксильный (наиболее предпочтительно H),

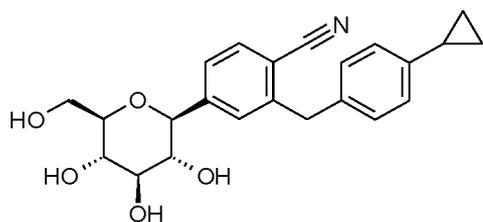
и

R³ означает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторометил, трифторометил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифторо-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифторо-1-гидрокси-1-трифторометил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксильный, дифторометилокси, трифторометилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

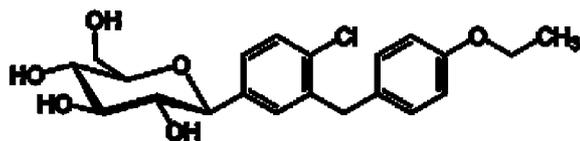
причем R³ предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; наиболее предпочтительно R³ является циклопропил,

или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C₁₋₁₈-алкил)карбонила, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C₁₋₃-алкил)-карбонила;

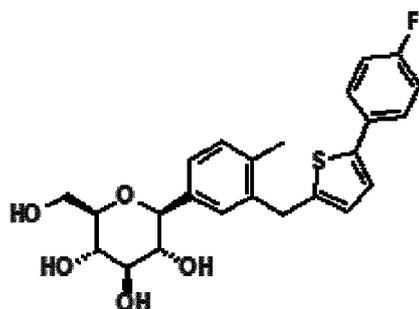
(2) Велаглифлозин, представленный формулой (2):



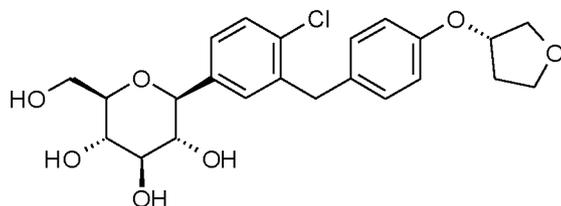
(3) Дапаглифлозин, представленный формулой (3):



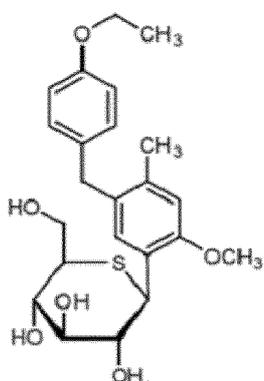
5 (4) Канаглифлозин, представленный формулой (4):



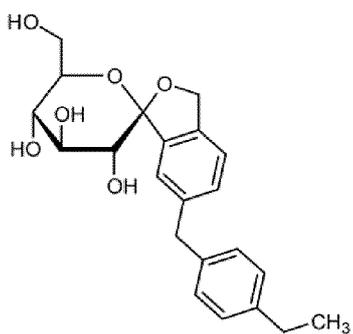
(5) Эмпаглифлозин, представленный формулой (5):



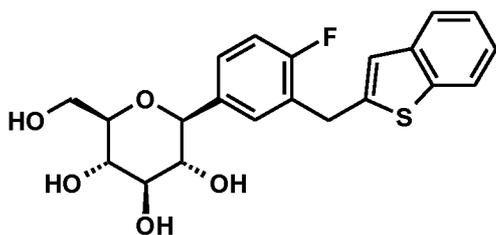
(6) Лусеоглифлозин, представленный формулой (6):



(7) Тофоглифлозин, представленный формулой (7):

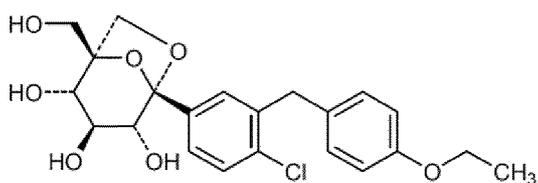


(8) Ипраглифлозин, представленный формулой (8):

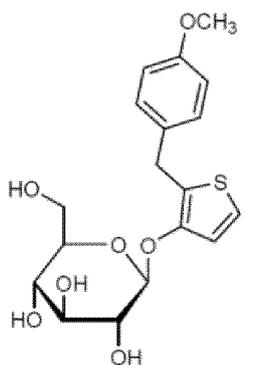


5

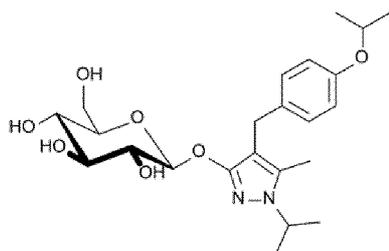
(9) Эртуглифлозин, представленный формулой (9):



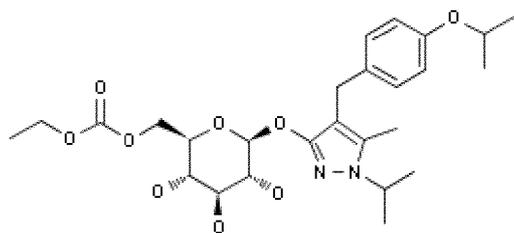
(10) Атиглифлозин, представленный формулой (10):



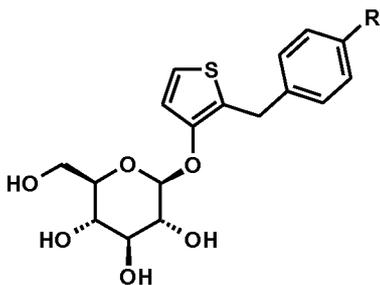
(11) Ремоглифлозин, представленный формулой (11):



(11A) Ремоглифлозин этабонат, представленный формулой (11A):

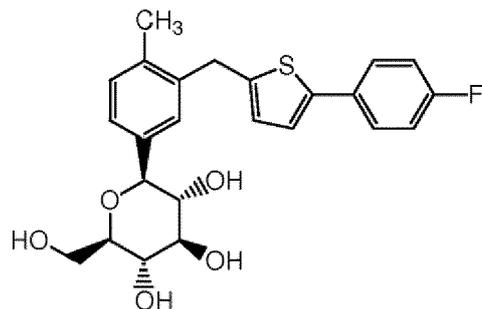


(12) производное тиофена формулы (12)

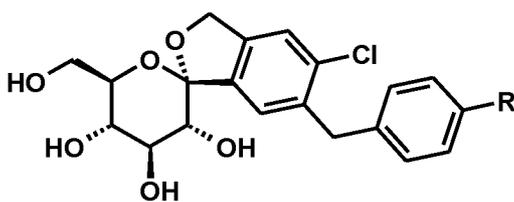


5 где R означает метокси или трифторометокси;

(13) 1-(β -D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторофенил)-2-тиенилметил]бензол, представленный формулой (13);



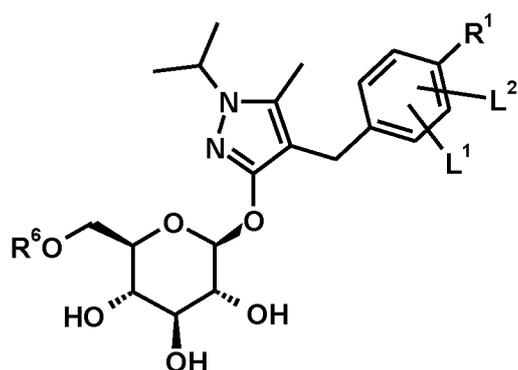
(14) производное спирокетала формулы (14):



10

где R означает метокси, трифторометокси, этокси, этил, изопропил или *трет*-бутил;

(15) производное пиразол-О-гликозида формулы (15)



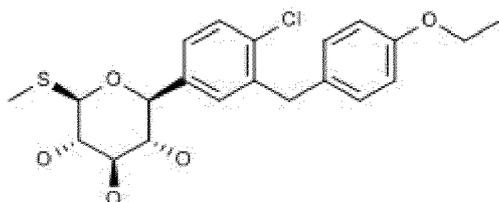
где

R^1 означает C_{1-3} -алкокси,

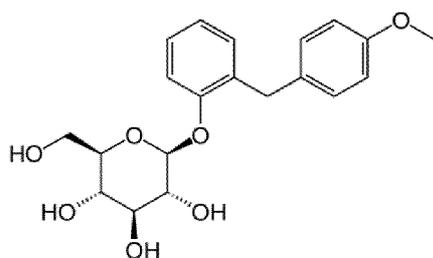
5 L^1, L^2 независимо друг от друга означают H или F,

R^6 означает H, (C_{1-3} -алкил)карбонил, (C_{1-6} -алкил)оксикарбонил, фенилоксикарбонил, бензилоксикарбонил или бензилкарбонил;

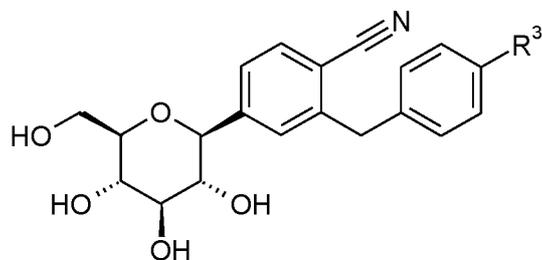
(16) Сотаглифлозин, представленный формулой (16):



10 (17) Серглифлозин, представленный формулой (17):



(18) соединение, представленное формулой (18):



где

15 R^3 означает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил,

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.

Употребляемый авторами термин "дапаглифлозин" касается дапаглифлозина вышеупомянутой структуры, а также его фармацевтически приемлемых форм, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллических форм. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в документе WO 03/099836. Предпочтительные гидраты, сольваты и кристаллические формы описаны, например, в патентных заявках WO 2008/116179 и WO 2008/002824.

Употребляемый авторами термин "канаглифлозин" касается канаглифлозина вышеупомянутой структуры, а также его фармацевтически приемлемых форм, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллических форм. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в документах WO 2005/012326 и WO 2009/035969. Предпочтительные гидраты, сольваты и кристаллические формы описаны, например, в патентной заявке WO 2008/069327.

Употребляемый авторами термин "эмпаглифлозин" касается эмпаглифлозина вышеупомянутой структуры, а также его фармацевтически приемлемых форм, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллических форм. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в документах WO 2005/092877, WO 2006/120208 и WO 2011/039108. Предпочтительная кристаллическая форма описана, например, в патентных заявках WO 2006/117359 и WO 2011/039107.

Употребляемый авторами термин "атиглифлозин" касается атиглифлозина вышеупомянутой структуры, а также его фармацевтически приемлемых форм, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллических форм. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в документе WO 2004/007517.

Употребляемый авторами термин "ипраглифлозин" касается ипраглифлозина вышеупомянутой структуры, а также его фармацевтически приемлемых форм, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллических форм. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в документах WO 2004/080990, WO 2005/012326 и WO 2007/114475.

Употребляемый авторами термин "тофоглифлозин" касается тофоглифлозина вышеупомянутой структуры, а также его фармацевтически приемлемых форм, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллических форм. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в документах WO 2007/140191 и WO 2008/013280.

Употребляемый авторами термин "лусеоглифлозин" касается лусеоглифлозина вышеупомянутой структуры, а также его фармацевтически приемлемых форм, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллических форм.

Употребляемый авторами термин "эртуглифлозин" касается эртуглифлозина вышеупомянутой структуры, а также его фармацевтически приемлемых форм, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллических форм. Соединение описывается например, в документе WO 2010/023594.

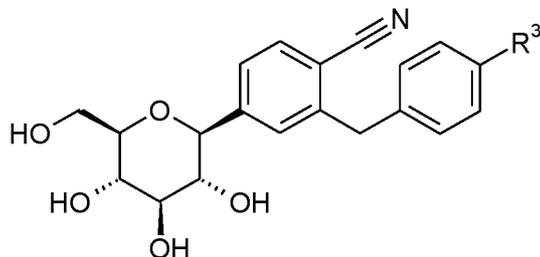
Употребляемый авторами термин "ремоглифлозин" касается ремоглифлозина вышеупомянутой структуры, а также его фармацевтически приемлемых форм, включая пролекарства ремоглифлозина, в частности, ремоглифлозин этабонат, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллических форм. Способы его синтеза описаны, например, в патентных заявках EP 1 213 296 и EP 1 354 888.

Употребляемый авторами термин "серглифлозин" касается серглифлозина вышеупомянутой структуры, а также его фармацевтически приемлемых форм, включая пролекарства серглифлозина, в частности, серглифлозин этабонат, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллических форм. Способы его производства описаны, например, в патентных заявках EP 1 344 780 и EP 1 489 089.

Представленное выше соединение формулы (16), то есть, сотаглифлозин, и его производство описываются, например, в документах WO 2008/042688 или WO 2009/014970.

Предпочтительными ингибиторами SGLT-2 являются глюкопиранозил-замещенные производные бензола. Необязательно одна или несколько гидроксильных групп глюкопиранозильной группы в таком одном или нескольких ингибиторах SGLT-2 могут быть ацилированы группами, выбранными из (C₁₋₁₈-алкил)карбонила, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонила, фенолкарбонила и фенол-(C₁₋₃-алкил)-карбонила.

Более предпочтительными являются глюкопиранозил-замещенные производные бензонитрила формулы (1), как описано выше. Еще более предпочтительными являются глюкопиранозил-замещенные производные бензонитрила формулы (18):



5

где

R^3 означает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторометил, трифторометил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифторо-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифторо-1-гидрокси-1-трифторометил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидрокси, дифторометилокси, трифторометилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано; и R^3 предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и R^3 наиболее предпочтительно является циклопропилем,

15

20

25

или их производные, в которых одна или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C_{1-18} -алкил)карбонила, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C_{1-3} -алкил)-карбонила.

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.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере одним ингибитором SGLT-2 в соответствии с настоящим изобретением является ингибитор SGLT-2 в форме глюкопиранозил-замещенного производного бензола, предпочтительно ингибитор SGLT-2 формулы (1), более предпочтительно формулы (18), или еще более предпочтительно – формулы (2), то есть, велаглифлозин, в каждом из случаев – как определено выше.

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

В соответствии с изобретением, существует возможность применения любой фармацевтически приемлемой формы ингибитора SGLT-2, например, формулы (1), предпочтительно формулы (18), более предпочтительно – 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 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, например, кристаллический комплекс / сокристалл между одной или несколькими природными аминокислотами и ингибитором SGLT-2 в форме глюкопиранозил-замещенного производного бензола, предпочтительно ингибитором SGLT-2 формулы (1), более предпочтительно – формулы (18), или еще более 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 улучшать 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 (1) или формулы (18), или, в частности, формулы (2), то есть, велаглифлозином) отвечает вышеупомянутым важным требованиям.

Ингибиторы SGLT-2 для применения в соответствии с изобретением готовят как фармацевтические композиции. Их готовят в форме жидких или твердых композиций. В любом случае их предпочтительно готовят для парентерального введения, предпочтительно в жидкой форме для парентерального введения (см., например, документ WO 2017/032799). Однако ингибиторы SGLT-2 также могут быть приготовлены, 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 мг до 10 мг, или например, от 0,3 мг до 1 мг, от 1 мг до 3 мг, от 3 мг до 10 мг; или от 5 до 2500 мг, или например, от 5 до 2000 мг, от 5 мг до 1500 мг, от 10 мг до 1500 мг,

от 10 мг до 1000 мг, или 10 - 500 мг ингибитора SGLT-2 для применения в соответствии с изобретением. Как станет понятно специалистам в данной области, содержание ингибитора SGLT-2 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 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 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 на единицу массы тела отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного. Ингибитор SGLT-2 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

ФИГУРА 1:

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

ФИГУРА 2:

Фигура 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 часов 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 часов после лечения у голштино-фризских коров.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры служат подробнее поясняют настоящее изобретение; однако их не следует истолковывать 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 недельными 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 часов, ~24 часа и ~48 часов 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

5 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.

10 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.

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

15 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
20 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

25 В исследованиях, описанных в Примере 2, параллельно со снижением надоя молока исследуют изменения в составе молока / секретлируемой жидкости, являющиеся показателями инволюции секреторных клеток и/или разрывания плотных клеточных контактов. Например, измеряют число соматических клеток,
30 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 (IMI) 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.

5 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).

10 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 15 **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
20 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
25 оценки метаболической реакции вызванного отрицательного энергетического баланса, то есть, оценки показателя глюкозы и кетоновых 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.

30 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 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 (PM) 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 (PM) 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.

5 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 (PM) снижается в зависимости от дозы / эффекта.

10

- 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.

15

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

20

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:

25

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

30

- Что после лечения надой молока при последующем доении (PM) 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 секрции 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 часа. Затем детенышей взвешивают, позволяют пососать вымя, например, в течение 1 ч, а затем снова взвешивают. Эту
5 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.
- 10 • 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 считываемые показатели сравнивают между показателями до или после
15 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,
20 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
25 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
30 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 часа. 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 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 считываемые 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 часа. 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:

- 5 • 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
- 10 в пределах нормальных значений после лечения с применением всех доз.

Эти считываемые 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.

15 **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

20 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

25 способ "взвешивание-кормежка-взвешивание". В общих чертах, мать разлучают с ее детенышами, например, на 3 часа. 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.

30 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 часа. Затем детенышей взвешивают, позволяют сосать 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
 5 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,
 10 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
 15 может быть одноразовым 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
 20 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
- 25 (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
- 30 (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
5 (16) WO 2007/128749
(17) WO 2009/143020
(18) WO 2014/016381
(19) WO 2015/173584
(20) WO 2016/104643
10 (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

15 Настоящее изобретение также охватывает следующие пункты:

1. Применение по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2 для жвачных, предпочтительно для запуска жвачных животных.
2. Способ улучшения и/или облегчения запуска жвачных животных, включающий введение таким жвачным по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.
20
3. Способ уменьшения выработки молока у беременных и/или лактирующих жвачных животных, включающий введение таким жвачным по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.
4. Способ уменьшения накопления молока и/или нагрубания вымени жвачных животных, включающий введение таким жвачным по меньшей мере
25 одного ингибитора SGLT-2.
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 по меньшей
30 мере одного ингибитора SGLT-2.
6. Способ уменьшения утечка молока после запуска жвачных животных, включающий введение таким жвачным по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.

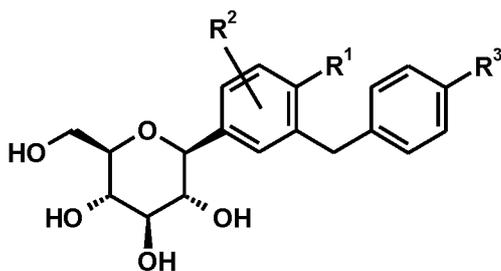
7. Способ уменьшения частоты случаев интрамаммарных инфекций (IMI), предпочтительно мастит и/или метрит, у жвачных животных, включающий введение таким жвачным по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.

5 8. Применение или способ по одному из пунктов с 1 по 7, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят в терапевтически эффективном количестве без вызывания губительного и/или абортного влияния на беременных жвачных животных, и/или по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят в терапевтически эффективном количестве без вызывания
10 неблагоприятного влияния на последующие репродуктивный цикл / фертильность и надой молока и/или качество молока при следующей лактации.

9. Применение или способ по пункту 8, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят в терапевтически эффективном количестве, которое в дополнительном или альтернативном варианте влияет на уменьшение частоты
15 случаев новых интрамаммарных инфекций (IMI) или мастита в первый месяц после начала следующей лактации.

10. Применение или способ по одному из пунктов с 1 по 9, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 выбирают из группы, к которой относятся:

20 (1) глюкопиранозил-замещенное производное бензола формулы (1)



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

R² означает H, метил, метокси или гидроксигруппы (наиболее предпочтительно H),

и

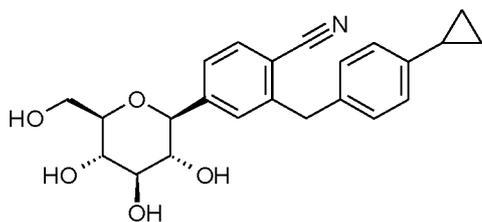
25 R³ означает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторометил, трифторометил, пентафтороэтил, 2-гидроксил-этил,

5 гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифторо-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифторо-1-гидрокси-1-трифторометил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксид, дифторометилокси, трифторометилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

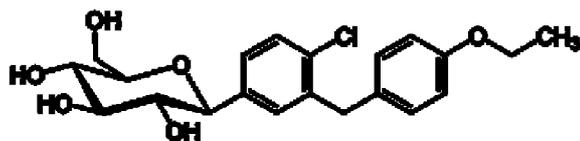
10 R^3 предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; наиболее предпочтительно R^3 является циклопропилом,

15 или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C_{1-18} -алкил)карбонила, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C_{1-3} -алкил)-карбонила;

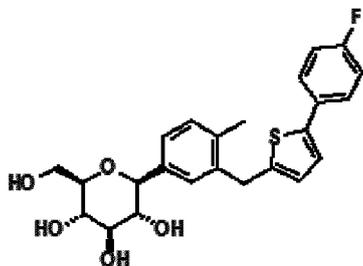
(2) Велаглифлозин, представленный формулой (2):



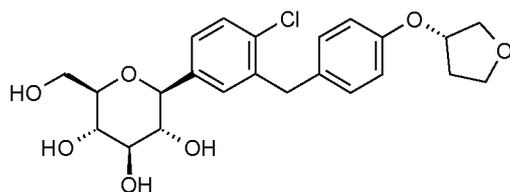
(3) Дапаглифлозин, представленный формулой (3):



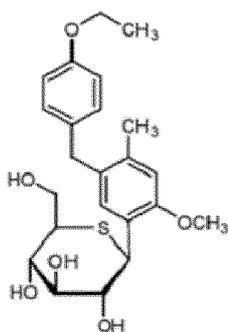
20 (4) Канаглифлозин, представленный формулой (4):



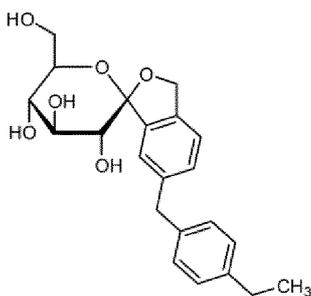
(5) Эмпаглифлозин, представленный формулой (5):



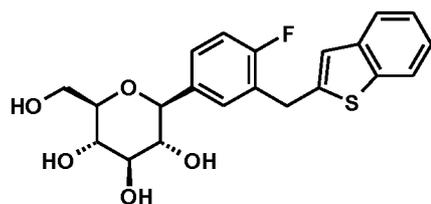
(6) Лусеоглифлозин, представленный формулой (6):



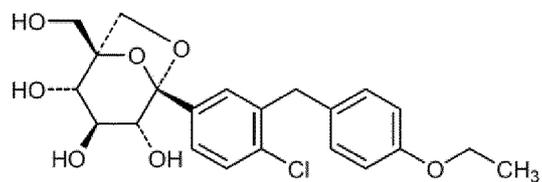
5 (7) Тофоглифлозин, представленный формулой (7):



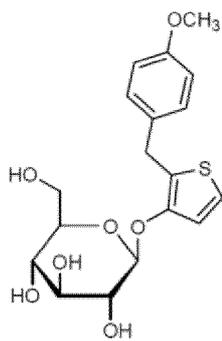
(8) Ипраглифлозин, представленный формулой (8):



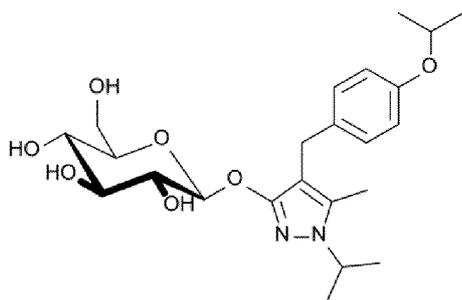
(9) Эртуглифлозин, представленный формулой (9):



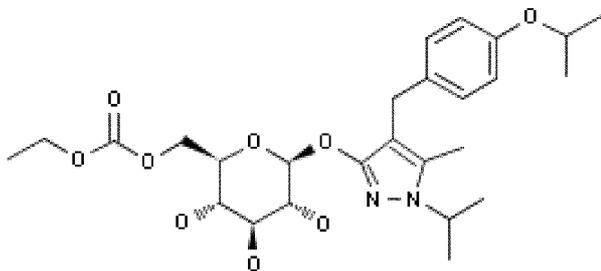
(10) Атиглифлозин, представленный формулой (10):



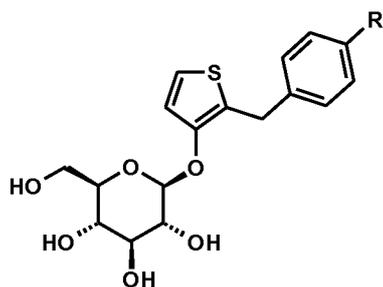
(11) Ремоглифлозин, представленный формулой (11):



5 (11A) Ремоглифлозин этабонат, представленный формулой (11A):

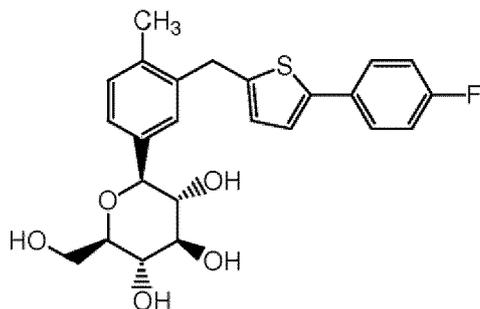


(12) производное тиофена формулы (12)

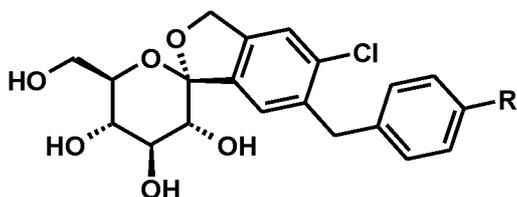


где R означает метокси или трифторометокси;

(13) 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторофенил)-2-тиенилметил]бензол, представленный формулой (13);



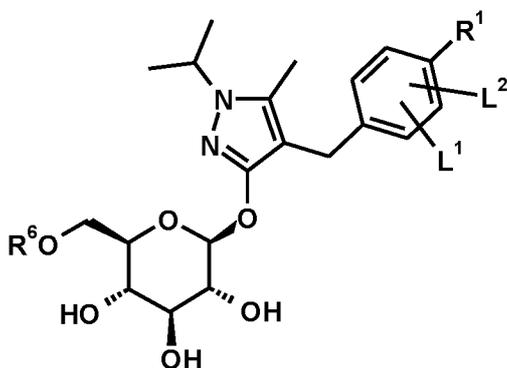
(14) производное спирокетала формулы (14):



5

где R означает метокси, трифторометокси, этокси, этил, изопропил или *трет*-бутил;

(15) производное пиразол-О-глюкозида формулы (15)



10

где

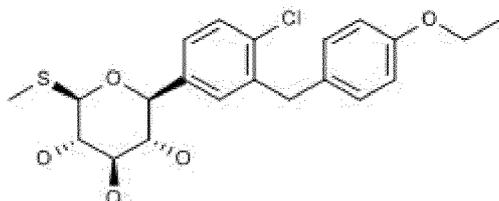
R¹ означает C₁₋₃-алкокси,

L¹, L² независимо друг от друга означают H или F,

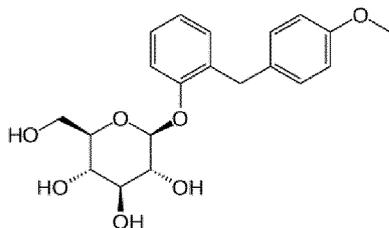
R⁶ означает H, (C₁₋₃-алкил)карбонил, (C₁₋₆-алкил)оксикарбонил, фенилоксикарбонил, бензилоксикарбонил или бензилкарбонил;

15

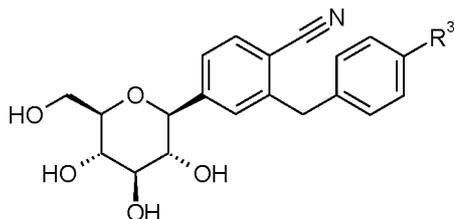
(16) Сотаглифлозин, представленный формулой (16):



(17) Серглифлозин, представленный формулой (17):



(18) соединение, представленное формулой (18):

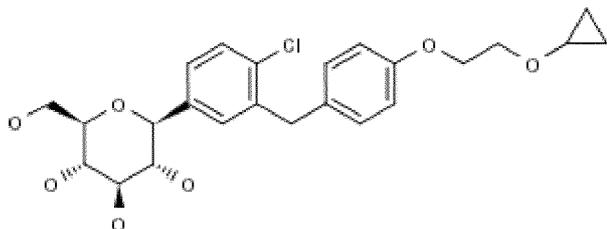


5 где

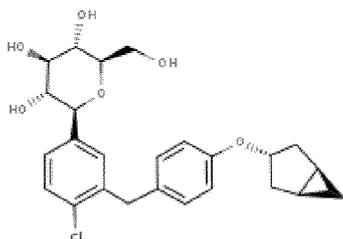
R^3 означает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, 10 дифторометил, трифторометил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифторо-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифторо-1-гидрокси-1-трифторометил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидрокси, дифторометилокси, трифторометилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано, причем R^3 предпочтительно выбирают из группы, к которой относятся циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и R^3 наиболее 15 предпочтительно является циклопропилом,

или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C_{1-18} -алкил)карбонила, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C_{1-3} -алкил)-карбонила;

(19) Бексаглифлозин, представленный формулой (19):



(20) Джанаглифлозин, представленный формулой (20):



5

11. Применение или способ по одному из пунктов с 1 по 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 пунктов с 1 по 11, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят перорально, парентерально, ректально, интравагинально, внутривенно, подкожно или внутримышечно, предпочтительно подкожно, внутримышечно или внутривенно.

13. Применение или способ по одному из пунктов с 1 по 12, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 3 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе от 0,03 мг/кг массы тела до 3

20

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.

14. Применение или способ по одному из пунктов с 1 по 13, причем по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят один раз, дважды, трижды, 5 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 часа или 48 часов после последнего доения.

15. Применение или способ по одному из пунктов с 1 по 14, причем по меньшей мере одним ингибитором SGLT-2 является велаглифлозин, и 10 велаглифлозин вводят в качестве единственного ингибитора SGLT-2, предпочтительно подкожно или внутримышечно, только один раз в начале запуска или дважды (с интервалом 24 ч или 48 ч) в дозе от 0,03 мг/кг массы тела до 3 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе 0,03 мг/кг массы тела или 0,3 мг/кг массы тела или 3 мг/кг массы тела.

16. Применение или способ по одному из пунктов с 1 по 15, причем по 15 меньшей мере один ингибитор SGLT-2 вводят до, после или одновременно с введением по меньшей мере одной кормовой добавки, такой как Bovikalс® Dry, жвачному животному до, после или одновременно с сокращением кормления жвачного животного.

17. Применение или способ по пункту 16, причем кормовая добавка 20 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, 25 еще более предпочтительно включает от 5 % (объем/объем) до 15 % (объем/объем) хлорида аммония и от 40 % (объем/объем) до 60 % (объем/объем) хлорида кальция и от 15 % (объем/объем) до 25 % (объем/объем) сульфата кальция, наиболее предпочтительно включает 10,4 % (объем/объем) хлорида аммония и 51,9 % (объем/объем) хлорида кальция и 20,1 % (объем/объем) сульфат кальция.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

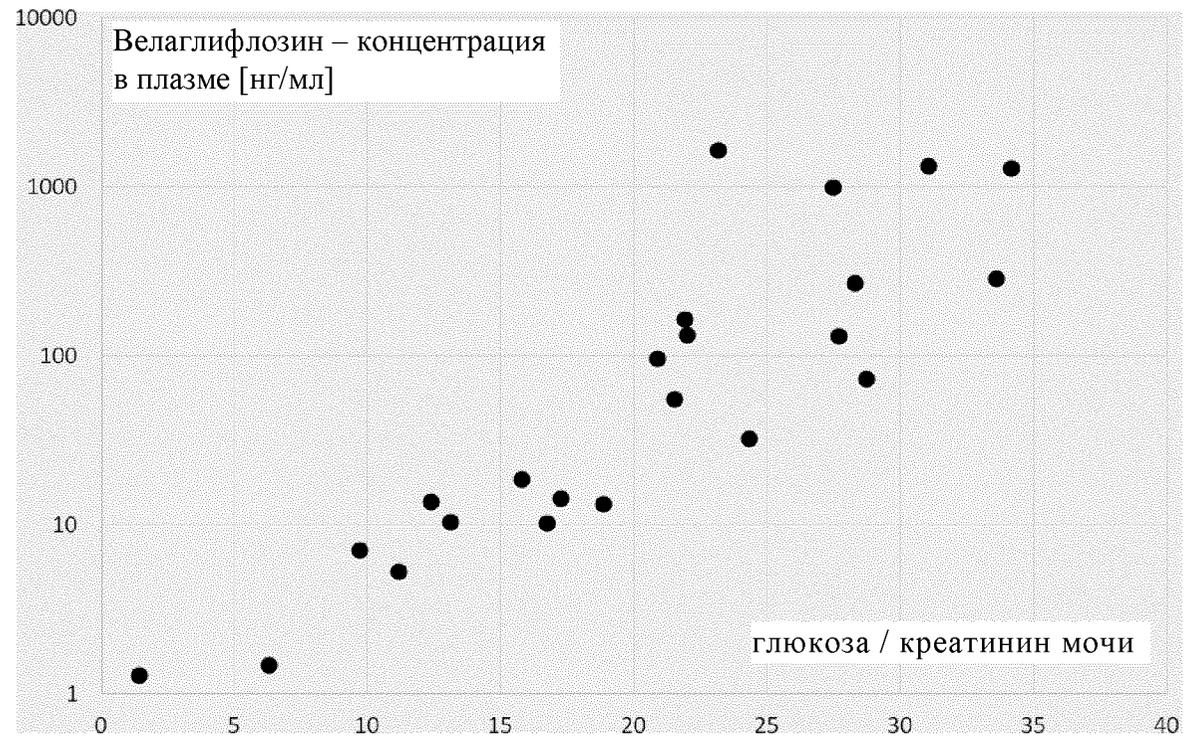
1. Способ улучшения и/или облегчения запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного, включающий введение такому отличному от человека млекопитающему, предпочтительно жвачному, по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.

2. Способ уменьшения выработки молока, предпочтительно выработки и/или секретирования молока, у беременного и/или лактирующего отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного, включающий введение такому отличному от человека млекопитающему, предпочтительно жвачному, по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.

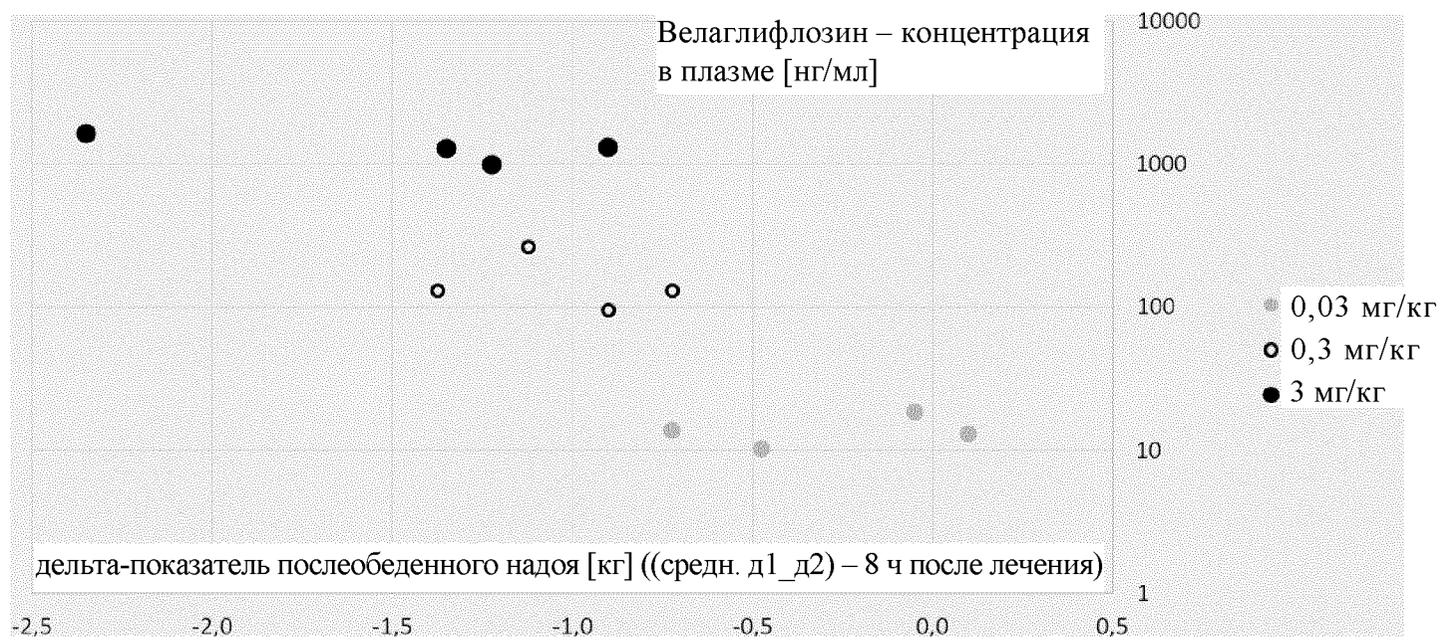
3. Способ уменьшения накопления молока и/или нагрубания вымени, предпочтительно вымени и/или молочной железы, отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного, включающий введение такому отличному от человека млекопитающему, предпочтительно жвачному, по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.

4. Способ уменьшения с дискомфорта, связанного с нагрубанием вымени, такого как увеличение дневного времени лежания и/или снижение стресса, отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного, включающий введение такому отличному от человека млекопитающему, предпочтительно жвачному, по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.

5. Способ уменьшения утечки молока после запуска отличного от человека млекопитающего, предпочтительно жвачного, включающий введение такому отличному от человека млекопитающему, предпочтительно жвачному, по меньшей мере одного ингибитора SGLT-2.



ФИГ. 1



ФИГ. 2

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 01-3396-WO-1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2020/083267	International filing date (<i>day/month/year</i>) 25 November 2020 (25-11-2020)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 28 November 2019 (28-11-2019)
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/EP2020/083267

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A23K20/121 A23K50/10 A61K31/351 A61K31/7048
 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)
 A23K 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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/143020 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 26 November 2009 (2009-11-26) pages 11-15, paragraph 40-44; claims 1,7,8,10-13,15	1,8, 10-14
X	WO 2016/104643 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP) 30 June 2016 (2016-06-30) Translated page 12, last 3 lines - translated page 13, lines 1-3; claim 1	1,8, 10-14
X	WO 2015/173584 A1 (ASTRAZENECA AB) 19 November 2015 (2015-11-19) pages 5-7, paragraph 21-30; claim 1	1,8, 10-14
	-/--	

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>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 10 February 2021	Date of mailing of the international search report 22/02/2021
---	--

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 Kanbier, Titia
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/083267

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	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	1-17
A	----- 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 -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2020/083267

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
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
WO 2016104643	A1	30-06-2016	JP 6027710 B1	16-11-2016
			JP 6639368 B2	05-02-2020
			JP 2017002092 A	05-01-2017
			JP WO2016104643 A1	27-04-2017
			WO 2016104643 A1	30-06-2016
WO 2015173584	A1	19-11-2015	CN 106714796 A	24-05-2017
			EP 3142661 A1	22-03-2017
			JP 2017515908 A	15-06-2017
			TW 201607540 A	01-03-2016
			US 2017135981 A1	18-05-2017
			WO 2015173584 A1	19-11-2015