

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 999 279**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/00</b>	(2006.01) <b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/08</b>	(2006.01) <b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/10</b>	(2007.01) <b>A61P 13/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/351</b>	(2006.01) <b>A61P 19/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/16</b>	(2006.01) <b>A61P 21/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/18</b>	(2006.01) <b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)	
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)	
<b>A61P 5/48</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2016 PCT/EP2016/069977**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.03.2017 WO17032799**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2016 E 16756699 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2024 EP 3341024**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden inhibidores del SGLT-2**

30 Prioridad:

**27.08.2015 EP 15182715**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**25.02.2025**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH  
(100.00%)  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**WEILER, CLAUDIUS;  
DUCH, THOMAS, ADAM;  
HAASE, MARBOD;  
PRIDDY, TIMOTHY, SHANE y  
STETTLER, HEIKE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 999 279 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden inhibidores del SGLT-2

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere al campo de la medicina, en particular la medicina veterinaria. En particular, la invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-((3-D-glucopiranos-1-il)-benceno como inhibidor del SGLT-2.

10

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El tratamiento de la diabetes y otros trastornos metabólicos incluye la inhibición del co-transportador renal de glucosa dependiente de sodio SGLT-2. El SGLT-2 en el riñón regula los niveles de glucosa al mediar en la reabsorción de glucosa hacia el plasma después de la filtración de la sangre. La inhibición del SGLT-2 induce, por lo tanto, la glucosuria y puede reducir los niveles de glucosa en sangre.

15

Se conoce una gran variedad de inhibidores del SGLT-2. Una formulación farmacéutica de inhibidores del SGLT-2 es esencial con el fin de administrar compuestos de este tipo de una manera adecuada al paciente.

20

Los inhibidores del SGLT-2 se describen, por ejemplo, en el documento WO 2007/028814, que se refiere a formas cristalinas de 1-cloro-4-([beta]-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno, a un método para su preparación, así como a su uso para preparar medicamentos. Describe soluciones de 1-cloro-4-([beta]-D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etinil-bencil)-benceno en un disolvente o una mezcla de disolventes y se especifican, además, disolventes orgánicos adecuados a modo de ejemplo tales como etanol o mezclas de etanol/agua.

25

El documento WO 2007/080170 describe formas cristalinas de 1'-(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-O-[beta]-D-glucopiranosido, un método para la preparación del mismo, así como el uso del mismo para la preparación de medicamentos. Describe soluciones de 1'-(1-metiletil)-4'-[(2-fluoro-4-metoxifenil)metil]-5'-metil-1H-pirazol-3'-O-[beta]-D-glucopiranosido en un disolvente o una mezcla de disolventes y especifica, además, disolventes orgánicos adecuados a modo de ejemplo tales como etanol o mezclas de etanol/agua.

30

Además, el documento WO 2007/093610 describe derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo, composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de este tipo, sus usos médicos, así como procedimientos para su fabricación. Menciona que derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo de este tipo pueden formularse, entre otros, con uno o más soportes y/o diluyentes inertes, tales como agua/etanol, agua/glicerol, propilenglicol y similares. Además, describe, entre muchos otros compuestos, también 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-((3-D-glucopiranos-1-il)-benceno.

35

En el documento WO 2007/128749 se describen inhibidores del SGLT-2 adicionales que se refiere a derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo, composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de este tipo, sus usos médicos así como procedimientos para su fabricación. Menciona que derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo de este tipo pueden formularse, entre otros, con uno o más soportes y/o diluyentes inertes, tales como agua/etanol, agua/glicerol, propilenglicol y similares. Además, describe, entre muchos otros compuestos, también 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-((3-D-glucopiranos-1-il)-benceno.

40

45

El documento WO 2008/144316 describe estructuras cristalinas de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo específico que es una forma H-1, una forma H-2 o la forma (S)-propilenglicol. Describe soluciones de un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo específico de este tipo en disolventes orgánicos miscibles con agua.

50

Otro documento de la técnica anterior WO 2013/079501 se refiere al hidrato de dapagliflozina cristalino y a un método para la preparación del mismo. Describe soluciones de dapagliflozina en un disolvente o una mezcla de disolventes y especifica, además, disolventes adecuados a modo de ejemplo, tales como agua y alcoholes C1-C4 o mezclas de los mismos.

55

El documento WO 2014/016381 (US 2014/031540) describe complejos cristalinos de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(beta-D-glucopiranos-1-il)-benceno con aminoácidos naturales, métodos para la preparación de los mismos, así como el uso de los mismos para la preparación de medicamentos. Describe soluciones de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(beta-D-glucopiranos-1-il)-benceno en un disolvente o una mezcla de disolventes y especifica, además, disolventes orgánicos adecuados a modo de ejemplo, tales como alcanoles C1-C4, etanol y mezclas de los mismos, en particular con agua.

60

Además, el documento WO 2014/195966 describe formas amorfas de canagliflozina y procedimientos de fabricación de las mismas, así como composiciones farmacéuticas correspondientes y sus usos medicinales.

65

Describe soluciones de canagliflozina en uno o más disolventes orgánicos y especifica, además, disolventes orgánicos adecuados a modo de ejemplo tales como etanol.

Desafíos adicionales conocidos en la técnica anterior son la solubilidad limitada de los inhibidores del SGLT-2 en agua debido a sus valores de  $\log_{10}P$  positivos, lo que típicamente influye en la biodisponibilidad en el cuerpo de un paciente o dificulta encontrar disolventes adecuados para disolver la sustancia en una formulación líquida antes de administrarla en el cuerpo de un paciente.

Técnica anterior adicional son las siguientes:

Xu G et al. (Journal of Medical Chemistry 2014, 57: 1236-1251) se dirige al diseño, síntesis y

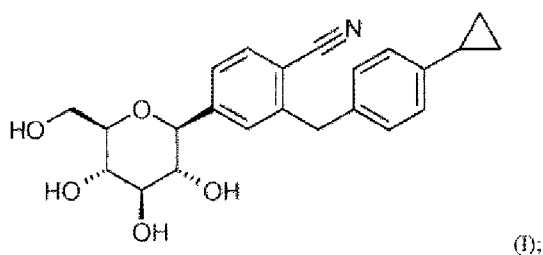
evaluación biológica de los glicósidos C-arílicos deuterados como inhibidores potentes y de acción prolongada del SGLT-2 renal para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

El documento WO 2015/110402 se refiere a inhibidores del SGLT-2 para uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos metabólicos en animales caninos.

Existe una necesidad urgente de una composición farmacéutica directamente administrable que comprenda al menos un inhibidor del SGLT-2 que supere los problemas de la técnica anterior como se describió arriba.

### SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende al menos un inhibidor del SGLT-2 y uno o más disolventes orgánicos polares, en donde el al menos un inhibidor del SGLT-2 es 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-((3-D-glucopiranos-1-il)-benceno de acuerdo con la fórmula (I):



en donde 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-((β-D-glucopiranos-1-il)-benceno es el único inhibidor del SGLT-2 contenido en una composición farmacéutica líquida de este tipo.

Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria para uso en un método para tratar y/o prevenir una o más indicaciones medicinales en un sujeto que necesita un tratamiento y/o una prevención de este tipo, preferiblemente un animal, más preferiblemente un mamífero, en particular un caballo, gato o perro, seleccionado entre las indicaciones medicinales:

(i) un trastorno metabólico de un animal equino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es uno o más trastornos seleccionados de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, obesidad y/o adiposidad regional, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y/o una afección clínica asociada con resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia; en donde preferiblemente dicha afección clínica es una o más afecciones seleccionadas de tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, obesidad y/o adiposidad regional;

(ii) un trastorno metabólico de un animal equino, en donde el trastorno metabólico es uno o más trastornos seleccionados de laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, aterosclerosis, hiperadrenocorticismos, disfunción pituitaria pars intermedia y/o síndrome metabólico equino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es una afección/signo clínico asociado con resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia, en donde dicha afección/signo clínico es preferiblemente una o más afecciones seleccionadas de laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, aterosclerosis, hiperadrenocorticismos, disfunción pituitaria pars intermedia y/o síndrome metabólico equino;

(iii) un trastorno metabólico de un animal felino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en: cetoacidosis, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, hiperglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, aterosclerosis, inflamación del páncreas, neuropatía y/o síndrome X (síndrome metabólico) y/o pérdida de la función de las células beta pancreáticas y/o en donde se logra y/o mantiene la remisión del trastorno metabólico, preferiblemente remisión diabética;

(iv) un trastorno metabólico de un animal canino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en: cetoacidosis, pre-diabetes, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes resistente a la insulina, resistencia a la insulina, obesidad, hiperglucemia, formación de cataratas inducida por hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, inflamación del páncreas, consecuencias de trastornos metabólicos, tales como hipertensión, disfunción renal y/o trastornos musculoesqueléticos, y/o síndrome X (síndrome metabólico), preferiblemente pre-diabetes, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes resistente a la insulina, resistencia a la insulina, en donde preferiblemente se previene el desarrollo de la formación de cataratas inducida por hiperglucemia o se logra la remisión y/o en donde preferiblemente se previene el desarrollo de consecuencias de trastornos metabólicos, tales como hipertensión, disfunción renal y/o trastornos musculoesqueléticos, o se ralentiza la progresión o se logra la remisión.

La presente invención se refiere, además, a un procedimiento para producir la composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, que comprende las etapas:

- (i) mezclar uno o más disolventes orgánicos polares;
- (ii) opcionalmente, añadir agua a la mezcla resultante de la etapa (i);
- (iii) disolver 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-((3-D-glucopiranos-1-il)-benceno en la mezcla resultante de la etapa (i) u opcionalmente de la etapa (ii);
- (iv) opcionalmente, disolver excipientes adicionales, tales como modificadores de pH, saborizantes, edulcorantes, agentes solubilizantes, agentes potenciadores de la viscosidad y similares, en la mezcla resultante de la etapa (iii);
- (v) opcionalmente, filtrar la mezcla resultante de la etapa (iii) u opcionalmente de la etapa (iv);

en donde, opcionalmente, independientemente una de la otra después de cada una de las etapas del procedimiento individuales - ya sean obligatorios u opcionales - se realiza una etapa de mezclado adicional.

En el curso de la presente invención, no es necesario que dichas etapas de procedimiento (i) a (v) se lleven a cabo en el orden dado, sino que también se pueden realizar en cualquier otro orden válido, p. ej., (ii)+(i)+(iv)+(iii)+(v). Está dentro del conocimiento del experto variar el orden de los etapas de procedimiento con el fin de obtener el resultado de procedimiento deseado, es decir, la composición farmacéutica líquida de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, si se añaden uno o más agentes potenciadores de la viscosidad, se prefiere calentar la mezcla para la disolución completa de uno o más agentes potenciadores de la viscosidad. A su vez, una mezcla resultante de este tipo necesita enfriarse antes de añadir el API 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-((3-D-glucopiranos-1-il)-benceno (en forma de su co-cristal de L-prolina-agua) con el fin de evitar la degradación innecesaria y no deseada de la sustancia a través de etapas de calentamiento de este tipo.

La presente invención se refiere, además, a un kit de partes, que comprende:

- (a) una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria; y
- (b) un prospecto que incluya la información de que la composición farmacéutica líquida a utilizar para la prevención y/o el tratamiento de una o más indicaciones medicinales en un sujeto que necesita una prevención y/o un tratamiento de este tipo, que se seleccionan de las indicaciones medicinales:

(i) un trastorno metabólico de un animal equino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es uno o más trastornos seleccionados de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, obesidad y/o adiposidad regional, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y/o una afección clínica asociada con resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia; en donde preferiblemente dicha afección clínica es una o más afecciones seleccionadas de tolerancia

alterada a la glucosa, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, obesidad y/o adiposidad regional;

(ii) un trastorno metabólico de un animal equino, en donde el trastorno metabólico es uno o más trastornos seleccionados de laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, aterosclerosis, hiperadrenocorticismo, disfunción pituitaria pars intermedia y/o síndrome metabólico equino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es una afección/signo clínico asociado con resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia, en donde dicha afección/signo clínico es preferiblemente una o más afecciones seleccionadas de laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, aterosclerosis, hiperadrenocorticismo, disfunción pituitaria pars intermedia y/o síndrome metabólico equino;

(iii) un trastorno metabólico de un animal felino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en: cetoacidosis, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, hiperglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, aterosclerosis, inflamación del páncreas, neuropatía y/o síndrome X (síndrome metabólico) y/o pérdida de la función de las células beta pancreáticas y/o en donde se logra y/o mantiene la remisión del trastorno metabólico, preferiblemente remisión diabética;

(iv) un trastorno metabólico de un animal canino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en: cetoacidosis, pre-diabetes, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes resistente a la insulina, resistencia a la insulina, obesidad, hiperglucemia, formación de cataratas inducida por hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, inflamación del páncreas, consecuencias de trastornos metabólicos, tales como hipertensión, disfunción renal y/o trastornos musculoesqueléticos, y/o síndrome X (síndrome metabólico), preferiblemente pre-diabetes, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes resistente a la insulina, resistencia a la insulina, en donde preferiblemente se previene el desarrollo de la formación de cataratas inducida por hiperglucemia o se logra la remisión y/o en donde preferiblemente se previene el desarrollo de consecuencias de trastornos metabólicos, tales como hipertensión, disfunción renal y/o trastornos musculoesqueléticos, o se ralentiza la progresión o se logra la remisión.

Las ventajas de las composiciones farmacéuticas líquidas de acuerdo con la presente invención son las siguientes:

- Son adecuados para la administración directa a un sujeto sin necesidad de etapas obligatorias de procesamiento y/o purificación adicionales. Por lo tanto, es preferible que sean estériles y cumplan con las condiciones de fabricación de las BPM, así como con los protocolos clínicos que cumplen con las BPC.
- Son estables frente a la contaminación/el crecimiento no deseado de microorganismos.
- El etanol no es necesariamente necesario como disolvente orgánico polar o puede reducirse significativamente a un nivel que se espera que sea aceptado por los animales.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

Antes de describir con más detalle las realizaciones de la presente invención, se debe tener en cuenta que, tal como se utilizan en estamemoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el", "la" incluyen la referencia en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

A menos que se defina lo contrario, todas las expresiones y los términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona con experiencia ordinaria en la técnica a la que pertenece esta invención. Todos los intervalos y valores dados pueden variar entre un 1 y un 5 %, a menos que se indique lo contrario o que la persona con experiencia en la técnica lo sepa de otro modo; por lo tanto, el término "aproximadamente" se omitió habitualmente de la descripción y las reivindicaciones.

En el marco de la presente invención, al 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(P-D-glucopiranos-1-il)-benceno también se le alude como "la sustancia" y se entiende que también comprende el co-cristal 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno - L-prolina, así como el co-cristal monohidrato 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno - L-prolina - agua (como se describe en el documento WO 2014/016381). Generalmente, en el caso de concentraciones en masa (% p/p) y cantidades (g, mg) descritas y reivindicadas, la concentración o cantidad en masa siempre se refiere a la "base libre" 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-

glucopiranos-1-il)-benceno - L-prolina, es decir, excluyendo L-prolina y agua cristalina, a menos que se indique explícitamente lo contrario - aunque en la práctica (y en la sección de ejemplos) en realidad se añade/utiliza el co-cristal 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno - L-prolina - agua.

5 En el marco de la presente invención, la expresión "adecuada para la administración directa a un sujeto" en relación con "composición farmacéutica líquida" significa que composiciones farmacéuticas líquidas de este tipo pueden administrarse directamente a un sujeto sin etapas de procesamiento y/o purificación obligatorias adicionales y excluye explícitamente (mezclas de) disolventes orgánicos que se mencionan únicamente en el contexto de la producción de complejos cristalinos de inhibidores del SGLT2. Preferiblemente, "composiciones farmacéuticas líquidas" de este tipo que son "adecuadas para la administración directa a un sujeto" son, por lo tanto, estériles y/o  
10 cumplen con las condiciones de fabricación de las BPM, así como con los protocolos clínicos que cumplen con las BPC.

15 En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, en donde la composición farmacéutica líquida es adecuada para la administración directa a un sujeto, preferiblemente un animal, más preferiblemente un mamífero, en particular un caballo, gato o perro; en donde preferiblemente la composición farmacéutica líquida es estéril.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, en donde la composición farmacéutica líquida es una solución, una emulsión o una suspensión, preferiblemente una solución, una emulsión o una suspensión con un valor NTU igual a o menor que 10,0, más preferiblemente igual a o menor que 7,0, incluso más preferiblemente igual a o menor que 3,0, y lo más preferiblemente una solución, en particular una solución con un valor NTU igual a o menor que 3,0.

25 En el curso de la presente invención, el término "NTU" se refiere a Unidades de Turbidez Nefelométrica y a un valor opalescente tal como se define y describe en la Farmacopea Europea 8ª edición (Ph. Eur. 8, Capítulo 2.2.1. "Clarity and degree of opalescence of liquids").

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, en donde el uno o más disolventes orgánicos polares se caracterizan independientemente entre sí por un valor  $\log_{10}P$  negativo, preferiblemente un coeficiente de partición logarítmico decádico negativo (P) en un sistema n-octanol/agua de acuerdo con la fórmula (II):

35 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, en donde una composición farmacéutica líquida de este tipo en su conjunto se caracteriza por un parámetro LogP negativo, preferiblemente un parámetro LogP negativo igual a o menor que -2,0 (es decir,  $-2,0 \leq$  parámetro LogP  $< 0$ ). Para evitar dudas, el parámetro LogP se define como en la Eq. 4 del Ejemplo 1 y no es idéntico ni debe confundirse con el valor  $\log_{10}P$  (negativo) que se proporciona para el uno o más disolventes orgánicos polares.

40 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, en donde el uno o más disolventes orgánicos polares se seleccionan de etanol ( $\log_{10}P$ : -0.16), propano-1,2-diol (propilenglicol;  $\log_{10}P$ : -0.79), propano-1,2,3-triol (glicerol;  $\log_{10}P$ : -1,84). Los valores  $\log_{10}P$  se tomaron de <http://www.chemicalize.org/>.

45 Aún en otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, en donde dicha composición farmacéutica líquida comprende al menos dos disolventes orgánicos polares diferentes, preferiblemente dos o tres disolventes orgánicos polares diferentes, más preferiblemente propano-1,2-diol (propilenglicol) y propano-1,2,3-triol (glicerol) o etanol y propano-1,2-diol (propilenglicol) o etanol y propano-1,2-diol (propilenglicol) y propano-1,2,3-triol (glicerol). Preferiblemente, si el etanol está presente en la composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, está presente en no más de 20 g/100 mL (20 % p/p), preferiblemente está presente en no más de 15 g/100 mL (15 % p/p), más preferiblemente está presente en no más de 10 g/100 mL (10 % p/p), lo más preferiblemente está presente en 8 g/100 mL (8 % p/p).

50 En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, en donde dicha composición farmacéutica líquida no comprende etanol como el uno o más disolventes orgánicos polares.

60 En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, en donde dicha composición farmacéutica líquida no comprende solamente propano-1,2-diol (propilenglicol) como disolvente orgánico polar único.

65 En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, en donde dicha composición farmacéutica líquida comprende adicionalmente agua,

preferiblemente un tampón acuoso, tal como un tampón ácido cítrico (preferiblemente con pH 6,0) o un tampón fosfato (preferiblemente con pH 6,8).

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, en donde dicha composición farmacéutica líquida tiene un valor de pH medido de 3 a 9, preferiblemente de 4 a 9, más preferiblemente de 5,0 a 8,5, incluso más preferiblemente de 6,0 a 8,5 y lo más preferiblemente de 6,0 a 7,5. Para evitar dudas, la expresión "valor de pH medido" se refiere al valor de pH realmente medido para toda la composición farmacéutica líquida de acuerdo con la presente invención, aunque desde un punto de vista purista solo se pueden medir los valores de pH de sistemas acuosos puros por medio de métodos de determinación de pH estándares.

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, en donde dicha composición farmacéutica líquida adicionalmente uno o más agentes solubilizantes, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en: "tensioactivos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos, aceites de ricino hidrogenados, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, polietilenglicoles, derivados de propilenglicol", más preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en: "dodecil sulfato de sodio (SDS), Cremophor RH 40 (PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, hidroxistearato de macrogol glicerol 40), polisorbato 20, Lutrol F 68 (Poloxámero 188), PEG 300, monolaurato de propilenglicol" y/o comprende adicionalmente uno o más agentes potenciadores de la viscosidad, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en: "agentes formadores de gel inorgánicos, agentes formadores de gel orgánicos, derivados de celulosa", más preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en: "hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de silicio" y/o comprende adicionalmente uno o más sabores y/o edulcorantes, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en: "sabor a miel, sabor a lima/salvia, sabor a jazmín, sabor a lavanda, sabor a menta piperita, sabor a frambuesa, sabor a limón, sabor a hierbas, sacarina, aspartamo".

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, en donde dicha composición farmacéutica líquida no comprende disolvente orgánico apolar alguno, que se caracterizan preferible e independientemente entre sí por un valor de  $\log_{10}P$  igual a o mayor que 0.

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, en donde dicha composición farmacéutica líquida es para administración oral y/o parenteral, preferiblemente administración oral.

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, que comprende:

(i) 0,5 - 5,0 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 1,0 -1,5 g/100 mL (% p/p) de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-benceno;

(ii) 10 - 60 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 35 - 60 g/100 mL (% p/p), más preferiblemente 50 - 60 g/100 mL (% p/p) de propilenglicol;

(iii) 0 - 60 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 0 - 52 g/100 mL (% p/p) de glicerol;

(iv) 0-20 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 0-15 g/100 mL (% p/p), más preferiblemente 0-10 g/100 mL (% p/p), lo más preferiblemente 0-8 g/100 mL (% p/p) de etanol;

(v) 0 - 1 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 0 - 0,15 g/100 mL (% p/p) de saborizante y/o edulcorante, más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en "sabor a miel, sabor a lima/salvia, sabor a jazmín, sabor a lavanda, sabor a menta piperita, sabor a frambuesa, sabor a limón, sabor a hierbas, sacarina y/o aspartamo";

(vi) 0 - 52 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 0-40 g/100 mL (% p/p) de tampón acuoso, preferiblemente tampón ácido cítrico pH 6,0 o tampón fosfato pH 6,8;

(vii) 0-10 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 0-8 g/100 mL (% p/p) de agente solubilizante, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en: "tensioactivos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos, aceites de ricino hidrogenados, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, polietilenglicoles y/o derivados de propilenglicol", más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en: "dodecil sulfato de sodio (SDS), Cremophor RH 40 (aceite de ricino hidrogenado PEG-40, hidroxistearato de macrogol glicerol 40), polisorbato 20, Lutrol F 68 (Poloxámero 188), PEG 300 y/o monolaurato de propilenglicol";

(viii) 0-5 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 0 - 0,5 g/100 mL (% p/p) de agente potenciador de la viscosidad, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en "agentes formadores de gel inorgánicos, agentes

formadores de gel orgánicos y/o derivados de celulosa", más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en "hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o dióxido de silicio".

5 En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida como se describe y reivindica en esta memoria, seleccionada de:

Ingrediente	Composició	Composició	Composició	Composició	Composició	Composició	Composició
	n 1	n 2	n 3	n 4	n 5	n 6	n 7
	[%(p/p)]	[%(p/p)]	[%(p/p)]	[%(p/p)]	[%(p/p)]	[%(p/p)]	[%(p/p)]
1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,0
Propilenglicol	60	60	60	60	60	60	52
Agua	23,5	27,5	22,4	23,2	27,0	21,9	49,9
Glicerol al 85 %	17,6	0,0	11,8	17,6	0,0	11,8	-
Etanol abs.	-	8	5	-	8	5	-
NaOH, 1 N	4,71	5,51	4,49	4,63	5,41	4,39	-
Ácido cítrico, monohidrato	0,36	0,42	0,34	0,35	0,41	0,33	-
Sabor a miel	-	-	-	0,15	0,15	0,15	-
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidrato	-	-	-	-	-	-	0,890
Hidrógeno fosfato de potasio	-	-	-	-	-	-	0,350

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

10 La Figura 1

muestra la correlación de la turbidez y el parámetro LogP (de acuerdo con el Ejemplo 1, Eq. 4) de mezclas de disolventes como se muestra en la Tabla 2, utilizadas para preparar soluciones de 1 % (p/p) o 1,5 % (p/p) de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (la sustancia).

15 **EJEMPLOS**

**Ejemplo 1**

20 Los criterios de ensayo aplicados son los de evaluación de la transparencia de un líquido (formulación) que comprende 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno de acuerdo con Pharm. Eur. 8. Con respecto a Ph. Eur. 8, Capítulo 2.2.1. "Transparencia y grado de opalescencia de líquidos", un líquido se considera transparente si su opalescencia no es más pronunciada que la de la suspensión de referencia I que tiene un valor de opalescencia de 3 NTU (Tabla 1).

25 Tabla 1: Mediciones de suspensiones de referencia I-IV de acuerdo con Pharm. Eur. 8, Capítulo 2.2.1

Suspensiones de formazina	Valores opalescentes (NTU)
Suspensión de referencia I	3
Suspensión de referencia II	6
Suspensión de referencia III	18
Suspensión de referencia IV	30

## ES 2 999 279 T3

Suspensiones de formazina	Valores opalescentes (NTU)
Patrón de opalescencia	60
Suspensión opalescente primaria	4000

En la siguiente Tabla 2 se detallan composiciones farmacéuticas ejemplares de disolventes que se mezclaron con 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (la sustancia) de acuerdo con la presente invención (Gly: glicerol; PG: propilenglicol, EtOH: etanol). La turbidez se midió utilizando un aparato Hach Lange 2100 N IS.

Para preparar las muestras se utilizó el siguiente procedimiento:

1. Pesar la cantidad total de disolventes en el recipiente
2. Pesar toda la cantidad de tampón en el recipiente, cerrar el recipiente y mezclar.
3. Pesar la cantidad total de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno en el recipiente, cerrar el recipiente y mezclar durante aproximadamente 2 minutos.
4. Colocar el recipiente en un baño ultrasónico hasta que la solución esté libre de partículas y libre de burbujas de aire.
5. Medir la turbidez y el valor del pH

Tabla 2:

V	Gly [%]	PG [%]	EtOH [%]	Tampón [%]	Tampón pH 6,8	Tampón pH 6,0	Adición de la sustancia [% (m/m)]	Turbidez [NTU]	pH	inestabilidad a TA observada	Parámetro de log <sub>10</sub> P
1	10,0	49,9	0,0	40,0	X	-	1	2,2	7,6	-	-1,6
2	10,1	39,9	0,0	50,0	X	-	1	5,2	7,4	-	-1,9
3	30,0	40,0	0,0	30,0	X	-	1	1,2	7,5	-	-1,7
4	20,0	40,0	0,0	40,0	X	-	1	2,0	7,4	-	-1,8
5	10,1	44,9	0,0	45,0	X	-	1	3,1	7,5	-	-1,7
6	35,0	30,0	0,0	35,0	X	-	1	3,2	7,3	-	-2,0
7	30,0	35,0	0,0	35,0	X	-	1	2,4	7,3	-	-1,9
8	30,0	20,0	0,0	50,0	X	-	1	34,3	7,1	Sí	-2,7
9	20,0	30,0	0,0	50,0	X	-	1	10,1	7,2	Sí	-2,3
10	40,0	20,0	0,0	40,0	X	-	1	9,5	7,2	Sí	-2,4
11	30,0	10,0	0,0	60,0	X	-	1	3,4	7,0	Sí	-3,8
12	20,1	35,0	0,0	45,0	X	-	1	4,3	7,3	Sí	-2,1
13	25,0	35,0	0,0	40,0	X	-	1	4,0	7,5	-	-2,0
14	30,0	30,0	0,0	40,0	X	-	1	3,9	7,3	Sí	-2,1
15	25,7	36,2	0,0	38,0	X	-	1	3,5	7,4	-	-1,9
16	40,0	50,0	0,0	10,0	X	-	1	0,9	7,9	-	-1,3
17	20,0	50,0	0,0	30,0	X	-	1	2,7	7,6	-	-1,5
18	25,0	45,1	0,0	29,9	X	-	1	2,6	7,6	-	-1,6
19	30,1	49,9	0,0	20,0	X	-	1	1,3	7,7	-	-1,4
20	35,0	45,0	0,0	20,0	X	-	1	1,8	7,6	-	-1,5
21	40,1	40,0	0,0	20,0	X	-	1	1,8	8,0	-	-1,6
22	50,0	50,0	0,0	0,0	X	-	1	0,5	7,8	-	-1,3
23	49,9	40,1	0,0	10,0	X	-	1	0,6	-	-	-1,5
24	59,9	40,1	0,0	0,0	X	-	1	0,6	-	-	-1,4
25	10,0	60,0	0,0	30,0	X	-	1,5	3,0	7,8	-	-1,3

V	Gly [%]	PG [%]	EtOH [%]	Tampón [%]	Tampón pH 6,8	Tampón pH 6,0	Adición de la sustancia [% (m/m)]	Turbidez [NTU]	pH	inestabilidad a TA observada	Parámetro de log <sub>10</sub> P
26	19,9	60,0	0,0	20,1	X	-	1,5	2,0	7,9	-	-1,3
27	0,0	60,0	5,0	35,0	X	-	1,5	2,9	7,9	-	-1,1
28	10,1	59,9	4,9	25,0	X	-	1,5	2,0	7,9	-	-1,1
29	20,0	59,9	5,0	15,0	X	-	1,5	1,5	8,1	-	-1,1
30	0,0	60,0	10,0	30,0	X	-	1,5	2,1	8,1	-	-0,9
31	10,0	60,0	10,0	20,0	X	-	1,5	1,6	8,2	-	-1,0
32	20,0	60,0	10,0	10,0	X	-	1,5	1,1	8,4	-	-1,0
33	15,0	59,9	0,0	25,0	X	-	1,5	1,7	7,9	-	-1,3
34	0,0	60,0	8,0	32,0	X	-	1,5	1,7	8,0	-	-1,0
35	15,0	60,0	2,5	22,6	X	-	1,5	1,2	8,0	-	-1,2
36	5,0	59,9	7,5	27,6	X	-	1,5	1,7	8,0	-	-1,0
37	14,2	56,8	0,0	28,9	-	X	1,5	2,9	7,2	-	-1,4
38	0,0	59,5	7,9	32,6	-	X	1,5	2,4	7,3	-	-1,0
39	9,7	58,1	4,8	27,4	-	X	1,5	2,2	7,3	-	-1,2

Las mezclas de disolventes empleadas en los experimentos V8 a V12 y V14 mostraron fenómenos de inestabilidad tales como sedimentos visibles en la solución o en el fondo del recipiente tras un breve almacenamiento de 3 semanas a temperatura ambiente. Con el fin de cuantificar las características de los disolventes de estas mezclas en relación con su idoneidad para formar una solución física estable con la sustancia, se introdujo un parámetro LogP (Eq. 4). El parámetro LogP describe la naturaleza hidrófila/hidrófoba de la mezcla de disolventes que contiene disolventes orgánicos y acuosos y se calcula de la siguiente manera:

$$M\bar{o}_i = \frac{m\bar{o}_i}{\sum_{i=1}^n m\bar{o}_i} \quad (\text{Eq. 1})$$

$$\text{LogPo} = \sum_{i=1}^n (M\bar{o}_i \cdot \text{LogP}_i) \quad (\text{Eq. 2})$$

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

$$\text{Parámetro LogP} = \frac{\text{LogPo}}{X_w} \quad (\text{Eq. 4})$$

$m\bar{o}_i$  [mol/g]:

Cantidad molecular de un disolvente orgánico en la fase orgánica de una mezcla de disolventes.

$M\bar{o}_i$  [-]:

fracción molecular del disolvente orgánico  $m\bar{o}_i$  en la fase orgánica de una mezcla de disolventes

$\text{LogP}_i$  [-]:

$\log_{10} P_{n\text{-octanol/agua}}$  = concentración de compuesto no ionizado en n-octanol / concentración de compuesto no ionizado en agua de un disolvente orgánico

$\text{LogPo}$  [-]:

parámetro auxiliar de la fase orgánica de una mezcla de disolventes

$a_w$  [g]:

masa de agua o tampón acuoso en una mezcla de disolventes

$a_{sol}$  [g]:

masa de mezcla de disolventes

$X_o$  [-]:

fracción de masa de la fase orgánica en una mezcla de disolventes

5

**Cálculo ejemplar**

Para el glicerol, el valor  $\log_{10}P$  (=  $\text{Log}P_i$ ) se da como -1,84 y el peso molecular como 92,09 g/mol. 1 g de mezcla de disolventes de V1 contiene 10 % de glicerol, lo que corresponde a 0,1 g de glicerol o 0,001086 mol (=  $m_{o \text{ glicerol}}$ ). El otro disolvente orgánico es propilenglicol (PG) que tiene un valor  $\log_{10}P$  (=  $\text{Log}P_i$ ) de -0,79 y un peso molecular de 76,09 g/mol. 1 g de la mezcla de disolventes de V1 contiene 49,9 % de PG, lo que corresponde a 0,499 g de PG o 0,006558 mol (=  $m_{o \text{ PG}}$ ). Con respecto a la Eq. 1  $M_{o \text{ glicerol}}$  es 0,142 y  $M_{o \text{ PG}}$  es 0,858.  $\text{Log}P_o$  se calcula como -0,94 (Eq. 2). 1 g de mezcla de disolventes de V1 contiene un 40 % de tampón acuoso, lo que da como resultado una fracción de masa de fase orgánica de  $X_o = 0,6$  (Eq. 3). Siguiendo la Eq. 4 se calcula un parámetro  $\text{Log}P$  de -1,6 para la mezcla de disolventes del experimento V1. Para mezclas que contienen etanol, se utilizó un valor  $\log_{10}P$  (=  $\text{Log}P_i$ ) para etanol de -0,16 y un peso molecular de 46,07 g/mol.

10

15

20

Al correlacionar la turbidez medida con los valores del parámetro  $\text{Log}P$  entre -3,0 y -0,5, se observa una función exponencial (Figura 1). Además, se encontró que las mezclas de disolventes preparadas con el tampón fosfato pH 6,8 o el tampón ácido cítrico pH 6,0 que tienen un parámetro  $\text{Log}P \geq 2,1$  son físicamente inestables después de preparar una solución con la sustancia.

**Ejemplo 2**

En la siguiente Tabla 3 se dan en detalle composiciones farmacéuticas ejemplares de acuerdo con la presente invención (API: siglas inglesas de ingrediente farmacéutico activo).

25

Tabla 3: Composiciones farmacéuticas ejemplares de acuerdo con la presente invención

Ingrediente	Concentración [g/100 mL (% p/p)]	Función
1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(3-D-glucopiranos-1-il)-benceno	0,5 - 5,0; preferiblemente 1,0 -1,5	API
Propilenglicol	10 - 60, preferiblemente 35 - 60; más preferiblemente 50-60	Disolvente
Glicerol	0-60; preferiblemente 0-52	Disolvente
Etanol abs.	0 - 20; preferiblemente 0 - 15; más preferiblemente 0 - 10; lo más preferiblemente 0 - 8	Disolvente
Sabor	0 - 1; preferiblemente 0 - 0,15	Sabor
Tampón acuoso (p. ej., tampón ácido cítrico pH 6,0 o tampón fosfato pH 6,8)	0-52; preferiblemente 0-40	Ajuste del pH

30

El procedimiento de producción de una composición farmacéutica ejemplar de acuerdo con la presente invención para un único lote a pequeña escala (100 mL) en forma de instrucción general es el siguiente:

35

Preparar solución tampón

Pesar la solución tampón acuosa en un recipiente.

Pesar el propilenglicol y añadirlo a la solución tampón bajo agitación.

40

Pesar el glicerol y añadirlo a la solución bajo agitación.

Pesar el etanol y añadirlo a la solución bajo agitación.

45

Pesar el sabor y añadirlo a la solución bajo agitación.

Pesar el 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno y añadir en porciones a la solución.

Agitar hasta que esté completamente disuelto.

50

Filtración de la solución.

**Ejemplo 3**

Se produjeron muestras de formulación con las composiciones enumeradas en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4:

5

Ingrediente	Composició n 1 [g/100 mL]	Composició n 2 [g/100 mL]	Composició n 3 [g/100 mL]	Composició n 4 [g/100 mL]	Composició n 5 [g/100 mL]	Composició n 6 [g/100 mL]	Composició n 7 [g/100 mL]
1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(P-D-glucopiranos-1-il)-benceno	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,0
Propilenglicol	60	60	60	60	60	60	52
Agua	23,5	27,5	22,4	23,2	27,0	21,9	49,9
Glicerol al 85 %	17,6	0,0	11,8	17,6	0,0	11,8	-
Etanol, abs.	-	8	5	-	8	5	-
NaOH. 1 N	4,71	5,51	4,49	4,63	5,41	4,39	-
Ácido cítrico, monohidrato	0,36	0,42	0,34	0,35	0,41	0,33	-
Sabor a miel	-	-	-	0,15	0,15	0,15	-
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidrato	-	-	-	-	-	-	0,890
Hidrógeno fosfato de potasio	-	-	-	-	-	-	0,350

Para preparar las muestras se utilizó el siguiente procedimiento:

1. Pesar la cantidad total de agua en el recipiente
2. Pesar las cantidades totales de NaOH 1 N y ácido cítrico monohidrato o hidrógeno fosfato disódico dodecahidrato e hidrógeno fosfato de potasio y añadir al agua agitada. Agitar hasta que esté completamente disuelto.
3. Pesar la cantidad total de propilenglicol en un vaso de precipitados y añadirla lentamente a la solución agitada.
4. Pesar la cantidad total de glicerol al 85 % en un vaso de precipitados y añadirla a la solución agitada. Agitar hasta que esté completamente mezclado.
5. Pesar la cantidad total de etanol, abs. en un vaso de precipitados y añadirla a la solución agitada. Agitar hasta que esté completamente mezclado.
6. Pesar la cantidad total de sabor en un vaso de precipitados y añadirla a la solución agitada. Agitar hasta que esté completamente disuelto.
7. Pesar la cantidad total de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno en un vaso de precipitados y añadir en porciones a la solución agitada. Agitar hasta que esté completamente disuelto.
8. Utilizar un filtro de 8 μm para filtrar la solución.

Se encontró que las soluciones tenían las siguientes densidades y apariencias (Tabla 5).

Tabla 5:

35

## ES 2 999 279 T3

Formulación / Solución	Turbidez [NTU]	Densidad [g/mL]	Apariencia
Composición 1	1,8	1,077	solución amarillenta, transparente, sin partículas
Composición 2	1,6	1,029	solución amarillenta, transparente, sin partículas
Composición 3	1,5	1,055	solución amarillenta, transparente, sin partículas
Composición 4	1,3	1,077	solución amarillenta, transparente, sin partículas
Composición 5	1,1	1,028	solución amarillenta, transparente, sin partículas
Composición 6	1,1	1,054	solución amarillenta, transparente, sin partículas
Composición 7	5,8	1,046	solución amarillenta, transparente, sin partículas

### Ejemplo 4

5 Los criterios de ensayo aplicados son los de evaluación de la actividad antimicrobiana para preparaciones orales de acuerdo con Pharm. Eur. 7 (ensayos a los 14 y 28 días). Los criterios de aceptación de la Ph. Eur. 7, Método 5.1.3 "Eficacia de la Conservación Antimicrobiana", y la USP 34, Método <51> "Prueba de Eficacia Antimicrobiana" se enumeran en la siguiente Tabla 6.

Tabla 6:

Los criterios para la evaluación de la actividad antimicrobiana para preparaciones orales de acuerdo con Pharm. Eur. 7 y USP 34				
Tipo de microorganismo	Ph. Eur. 7 Método 5.1.3		USP 34 Método <51>	
	Reducción logarítmica de microorganismos después de			
	14 días	28 días	14 días	28 días
Bacterias	> 3	Sin aumento a partir de los 14 días <sup>1)</sup>	> 1,0	Sin aumento a partir de los 14 días <sup>2)</sup>
Hongos	> 1	Sin aumento a partir de los 14 días <sup>1)</sup>	Sin aumento con respecto al recuento calc. inicial <sup>2)</sup>	Sin aumento con respecto al recuento calc. inicial <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> para Ph. Eur: Sin aumento = sin aumento en el número

<sup>2)</sup> para USP: Sin aumento = no más de 0,5 unidades log<sub>10</sub> mayor que el valor de referencia

10

Las formulaciones testadas en el ensayo se muestran en la siguiente Tabla 7.

Tabla 7

15

Ingrediente	Ensayo 1 [g/100 mL]	Ensayo 2 [g/100 mL]	Ensayo 3 [g/100 mL]	Ensayo 4 [g/100 mL]	Ensayo 5 [g/100 mL]	Ensayo 6 [g/100 mL]
1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Propilenglicol	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Glicerol	0,0	32,5	32,7	26,8	52,1	46,6
Etanol abs.	-	-	-	5,00	-	5,00
Sabor a miel	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Hidroxibenzoato de propilo	0,20	-	0,20	-	-	-
Tampón fosfato pH 6,8	52,2	20,0	20,0	20,0	-	-

Después de la preparación de las muestras, las soluciones se filtraron a través de un filtro de 0,22 μm.

20 Se testaron los siguientes microorganismos: Pseudomonas aeruginosa, Straphylococcus aureus, Escherichia coli, Candida albicans, Aspergillus brasiliensis, Zygosaccharomyces rouxi.

En las pruebas realizadas, se determinó que se cumplían los criterios del método USP 34 <51> que se enumeran en la Tabla 6 para todas las soluciones y para todos los microorganismos. También se determinó que no se necesita un conservante adicional tal como hidroxibenzoato de propilo para obtener una eficacia antimicrobiana.

**Ejemplo 5**

Muestras de formulación se produjeron de la siguiente manera:

- 1) Preparación de una solución de excipiente básico consistente en un tampón fosfato acuoso pH 6 (21,05 mg/mL de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y 8,82 mg/mL de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ) y propilenglicol al 20 % (m/v).
- 2) Se disolvió 1,34 % (m/v) de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-benceno \*L-prolina\* $\text{H}_2\text{O}$  (corresponde a 1,0 % de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-((3-D-glucopiranos-1-il)-benceno) en la solución de excipiente básico (tamaño del lote: 2000 mL)
- 3) Se pesó un agente solubilizante en un matraz de 300 mL y se llenó hasta la marca con la solución.

Se utilizaron los siguientes agentes solubilizantes:

Experimento 1:	0,1 % (m/v) SDS
Experimento 2:	1 % (m/v) Cremophor RH 40
Experimento 3:	1 % (m/v) Lutrol F 68
Experimento 4	8 % (m/v) PEG 300

Para los experimentos 1, 2, 3 y 4 no se midió degradación significativa adicional alguna mediante análisis de HPLC (tabla 8).

Tabla 8

Experimento	Subproducto químico / degradación medida por HPLC	
	3 meses a 25 °C/60 % h.r.	3 meses a 40 °C/75 % h.r.
1	no	no
2	no	no
3	no	no
4	no	no

**Ejemplo 6**

Muestras de formulación se produjeron de la siguiente manera:

- 1) Se mezclaron 1380 g de propilenglicol y 619 g de  $\text{H}_2\text{O}$  en un vaso de precipitados de 3000 mL.
- 2) Se añadieron lentamente 7,1 g de hidroxietilcelulosa, como agente potenciador de la viscosidad, durante una mezcladura intensiva con un mezclador de hélice.
- 3) La mezcla se mantuvo durante 30 minutos para que se hinchara.
- 4) La mezcla se calentó a 70 °C durante la mezcladura y se mezcló adicionalmente durante 10 minutos más a 70 °C.
- 5) Se apagó el calentador para enfriar la mezcla a temperatura ambiente durante la agitación.
- 6) Se añadieron 124,4 g de NaOH 1N, 9,4 g de ácido cítrico monohidrato y 184 g de etanol absoluto mientras se agitaba a temperatura ambiente hasta que la solución estuviera transparente.
- 7) Se añaden 46,1 g de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-benceno\*L-prolina\* $\text{H}_2\text{O}$  y se agita hasta que la solución esté transparente.
- 8) La mezcla (llamada solución madre) se filtró bajo presión con un filtro de 8  $\mu\text{m}$ .

Ensayos con diferentes sabores:

Se llenó un vaso de precipitados separado con 199,7 g de solución madre y se añadieron 0,3 g de sabor (véase la Tabla 9, experimentos 2 a 7, el experimento 1 es la solución madre).

Ensayos con diferentes edulcorantes:

5 Se llenó un vaso de precipitados separado con 199,98 g de solución madre y se añadieron 0,02 g de edulcorante (véase la Tabla 9, experimentos 8 y 9).

Tabla 9.

Experimento	Sabor / edulcorante	Valor del pH	Turbidez [NTU]	Densidad [g/ml]
1	Solución madre	7,1	1,8	1,029
2	Sabor a miel	7,1	2,0	1,031
3	Sabor a lima/salvia	7,2	1,9	1,031
4	Sabor a jazmín	7,1	1,8	1,031
5	Sabor a lavanda	7,2	1,9	1,031
6	Sabor a menta piperita	7,1	1,9	1,030
7	Sabor a frambuesa	7,0	1,8	1,030
8	Sacarina	7,1	1,8	1,030
9	Aspartamo	7,1	1,8	1,032

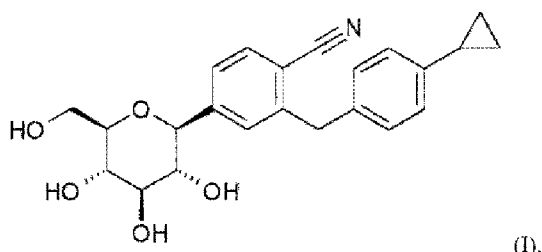
10 Para todos los experimentos representados las soluciones se consideran transparentes (valor opalescente < 3 NTU, véase la Tabla 1).

#### REFERENCIAS

- 15 (1) Farmacopea Europea 7ª edición, Método 5.1.3  
 (2) Farmacopea Europea 8ª edición, Capítulo 2.2.1  
 (3) Farmacopea de Estados Unidos (USP) 34, Método <51>  
 20 (4) documento US 2014/ 031540  
 (5) documento WO 2007/ 028814  
 25 (6) documento WO 2007/ 080170  
 (7) documento WO 2007/ 093610  
 (8) documento WO 2007/ 128749  
 30 (9) documento WO 2008/ 144316  
 10. (10) documento WO 2013/ 079501  
 35 (11) documento WO 2014/ 016381  
 (12) documento WO 2014/ 195966  
 (13) documento WO 2015/ 110402  
 40 (14) Xu G et al., Journal of Medical Chemistry 2014, 57: 1236-1251

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende al menos un inhibidor del SGLT-2 y uno o más disolventes orgánicos polares, en donde el al menos un inhibidor del SGLT-2 es 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-((β-D-glucopiranos-1-il)-benceno de acuerdo con la fórmula (I):



- en donde el uno o más disolventes orgánicos polares se seleccionan del grupo que consiste en: etanol, propano-1,2-diol (propilenglicol) y/o propano-1,2,3-triol (glicerol), en donde 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno es el único inhibidor del SGLT-2 contenido en una composición farmacéutica líquida de este tipo, y en donde dicha composición farmacéutica líquida en su conjunto se **caracteriza por** un parámetro LogP negativo igual a o mayor que -2,0 (es decir,  $-2,0 \leq \text{parámetro LogP} \leq 0$ ), en donde el parámetro LogP se define de la siguiente manera:

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

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

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

$$\text{Parámetro LogP} = \frac{\text{LogPo}}{X_o} \quad (\text{Eq. 4})$$

- $m_{o_i}$  [mol/g]: cantidad molecular de un disolvente orgánico en la fase orgánica de una mezcla de disolventes  
 $M_{o_i}$  [-]: fracción molecular del disolvente orgánico  $m_{o_i}$  en la fase orgánica de una mezcla de disolventes  
 $\text{LogP}_i$  [-]:  $\log_{10} P_{n\text{-octanol/agua}}$  = concentración de compuesto no ionizado en n-octanol / concentración de compuesto no ionizado en agua de un disolvente orgánico  
 $\text{LogPo}$  [-]: parámetro auxiliar de la fase orgánica de una mezcla de disolventes  
 $a_w$  [g]: masa de agua o tampón acuoso en una mezcla de disolventes  
 $a_{sol}$  [g]: masa de mezcla de disolventes  
 $X_o$  [-]: fracción de masa de la fase orgánica en una mezcla de disolventes.

2. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica líquida es adecuada para la administración directa a un sujeto, preferiblemente un animal, más preferiblemente un mamífero, en particular un caballo, gato o perro; en donde preferiblemente la composición farmacéutica líquida es estéril.

3. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la composición farmacéutica líquida es una solución, una emulsión o una suspensión, preferiblemente una solución, una emulsión o una suspensión con un valor NTU igual a o menor que 10,0, más preferiblemente igual a o menor que 7,0, incluso más preferiblemente igual a o menor que 3,0, y lo más preferiblemente una solución, en particular una solución con un valor NTU igual a o menor que 3,0.

4. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha composición farmacéutica líquida comprende al menos dos disolventes orgánicos polares diferentes, preferiblemente dos o tres disolventes orgánicos polares diferentes, más preferiblemente propano-1,2-diol (propilenglicol) y propano-1,2,3-triol (glicerol) o etanol y propano-1,2-diol (propilenglicol) o etanol y propano-1,2-diol (propilenglicol) y propano-1,2,3-triol (glicerol).

5. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde no comprende etanol como uno o más disolventes orgánicos polares y/o en donde dicha composición farmacéutica líquida no comprende únicamente propano-1,2-diol (propilenglicol) como único disolvente orgánico polar.

6. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha composición farmacéutica líquida comprende adicionalmente agua, preferiblemente un tampón acuoso, tal como tampón ácido cítrico o tampón fosfato.
- 5 7. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha composición farmacéutica líquida tiene un valor de pH medido de 3 a 9, preferiblemente de 4 a 9, más preferiblemente de 5,0 a 8,5, incluso más preferiblemente de 6,0 a 8,5 y lo más preferiblemente de 6,0 a 7,5.
- 10 8. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicha composición farmacéutica líquida comprende adicionalmente uno o más agentes solubilizantes, seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en: "tensioactivos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos, aceites de ricino hidrogenados, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, polietilenglicoles, derivados de propilenglicol", más preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en: "dodecil sulfato de sodio (SDS), Cremophor RH 40 (PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, hidroxistearato de macrogol glicerol 40), polisorbato 20, Lutrol F 68 (Poloxámero 188), PEG 300, monolaurato de propilenglicol " y/o comprende adicionalmente uno o más agentes potenciadores de la viscosidad, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en: "agentes formadores de gel inorgánicos, agentes formadores de gel orgánicos, derivados de celulosa", más preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en: "hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de silicio" y/o comprende adicionalmente uno o más sabores y/o edulcorantes, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en: "sabor a miel, sabor a lima/salvia, sabor a jazmín, sabor a lavanda, sabor a menta piperita, sabor a frambuesa, sabor a limón, sabor a hierbas, sacarina, aspartamo".
- 15 9. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha composición farmacéutica líquida no comprende disolvente orgánico apolar alguno, que se **caracterizan preferible e independientemente entre sí por** un valor de  $\log_{10}P$  igual a o mayor que 0.
- 20 10. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicha composición farmacéutica líquida es para administración oral y/o parenteral, preferiblemente administración oral.
- 25 11. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende
- 30 (i) 0,5 - 5,0 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 1,0 -1,5 g/100 mL (% p/p) de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-( $\beta$ -D-glucopiranos-1-il)-benceno;
- 35 (ii) 10 - 60 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 35 - 60 g/100 mL (% p/p), más preferiblemente 50 - 60 g/100 mL (% p/p) de propilenglicol;
- (iii) 0 - 60 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 0 - 52 g/100 mL (% p/p) de glicerol;
- (iv) 0-20 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 0-15 g/100 mL (% p/p), más preferiblemente 0-10 g/100 mL (% p/p), lo más preferiblemente 0-8 g/100 mL (% p/p) de etanol;
- 40 (v) 0 - 1 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 0 - 0,15 g/100 mL (% p/p) de saborizante y/o edulcorante, más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en "sabor a miel, sabor a lima/salvia, sabor a jazmín, sabor a lavanda, sabor a menta piperita, sabor a frambuesa, sabor a limón, sabor a hierbas, sacarina y/o aspartamo";
- (vi) 0 - 52 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 0-40 g/100 mL (% p/p) de tampón acuoso, preferiblemente tampón ácido cítrico pH 6,0 o tampón fosfato pH 6,8;
- 45 (vii) 0-10 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 0-8 g/100 mL (% p/p) de agente solubilizante, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en: "tensioactivos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos, aceites de ricino hidrogenados, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, polietilenglicoles y/o derivados de propilenglicol", más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en: "dodecil sulfato de sodio (SDS), Cremophor RH 40 (aceite de ricino hidrogenado PEG-40, hidroxistearato de macrogol glicerol 40), polisorbato 20, Lutrol F 68 (Poloxámero 188), PEG 300 y/o monolaurato de propilenglicol";
- 50 (viii) 0-5 g/100 mL (% p/p), preferiblemente 0 - 0,5 g/100 mL (% p/p) de agente potenciador de la viscosidad, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en "agentes formadores de gel inorgánicos, agentes formadores de gel orgánicos y/o derivados de celulosa", más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en "hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o dióxido de silicio".
- 55 12. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 11, seleccionada del grupo que consiste en las siguientes composiciones 1 a 7:

ES 2 999 279 T3

Ingrediente	Composició n 1 [% (p/p)]	Composició n 2 [% (p/p)]	Composició n 3 [% (p/p)]	Composició n 4 [% (p/p)]	Composició n 5 [% (p/p)]	Composició n 6 [% (p/p)]	Composició n 7 [% (p/p)]
1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,0
Propilenglicol	60	60	60	60	60	60	52
Agua	23,5	27,5	22,4	23,2	27,0	21,9	49,9
Glicerol al 85 %	17,6	0,0	11,8	17,6	0,0	11,8	-
Etanol abs.	-	8	5	-	8	5	-
NaOH, 1 N	4,71	5,51	4,49	4,63	5,41	4,39	-
Ácido cítrico, monohidrato	0,36	0,42	0,34	0,35	0,41	0,33	-
Sabor a miel	-	-	-	0,15	0,15	0,15	-
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidrato	-	-	-	-	-	-	0,890
Hidrógeno fosfato de potasio	-	-	-	-	-	-	0,350

13. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en un método para tratar y/o prevenir una o más indicaciones medicinales en un sujeto que necesita un tratamiento y/o una prevención de este tipo, preferiblemente un animal, más preferiblemente un mamífero, en particular un caballo, gato o perro, seleccionado entre las indicaciones medicinales:

- 5 (i) un trastorno metabólico de un animal equino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es uno o más trastornos seleccionados de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, obesidad y/o adiposidad regional, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y/o una afección clínica asociada con resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia; en donde
- 10 preferiblemente dicha afección clínica es una o más afecciones seleccionadas de tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, obesidad y/o adiposidad regional;
- 15 (ii) un trastorno metabólico de un animal equino, en donde el trastorno metabólico es uno o más trastornos seleccionados de laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, aterosclerosis, hiperadrenocorticismos, disfunción pituitaria pars intermedia y/o síndrome metabólico equino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es una afección/signo clínico asociado con resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia, en donde dicha afección/signo clínico es preferiblemente una o más afecciones seleccionadas de laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, aterosclerosis, hiperadrenocorticismos, disfunción
- 20 pituitaria pars intermedia y/o síndrome metabólico equino;
- 25 (iii) un trastorno metabólico de un animal felino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en: cetoacidosis, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, hiperglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, aterosclerosis, inflamación del páncreas, neuropatía y/o síndrome X (síndrome metabólico) y/o pérdida de la función de las células beta pancreáticas y/o en donde se logra y/o mantiene la remisión del trastorno metabólico, preferiblemente remisión diabética;
- 30 (iv) un trastorno metabólico de un animal canino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en: cetoacidosis, pre-diabetes, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes resistente a la insulina, resistencia a la insulina, obesidad, hiperglucemia, formación de cataratas inducida por hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, inflamación del páncreas, consecuencias de trastornos metabólicos, tales como hipertensión, disfunción renal y/o trastornos musculoesqueléticos, y/o síndrome X (síndrome metabólico), preferiblemente pre-diabetes, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes resistente a la insulina, resistencia a la insulina, en donde preferiblemente se
- 35 previene el desarrollo de la formación de cataratas inducida por hiperglucemia o se logra la remisión y/o en donde

preferiblemente se previene el desarrollo de consecuencias de trastornos metabólicos, tales como hipertensión, disfunción renal y/o trastornos musculoesqueléticos, o se ralentiza la progresión o se logra la remisión.

14. Un procedimiento para producir la composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende las etapas (en cualquier orden válido)

(i) mezclar uno o más disolventes orgánicos polares;

(ii) opcionalmente, añadir agua a la mezcla resultante de la etapa (i);

(iii) disolver 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-((β-D-glucopiranos-1-il)-benceno en la mezcla resultante de la etapa (i) u opcionalmente de la etapa (ii);

(iv) opcionalmente, disolver excipientes adicionales, tales como modificadores de pH, sabores, edulcorantes, agentes solubilizantes, agentes potenciadores de la viscosidad y similares, en la mezcla resultante de la etapa (iii);

(v) opcionalmente, filtrar la mezcla resultante de la etapa (iii) u opcionalmente de la etapa (iv); en donde, opcionalmente, independientemente una de la otra después de cada una de las etapas del procedimiento individuales - ya sean obligatorios u opcionales - se realiza una etapa de mezcladura adicional.

15. Un kit de partes que comprende:

(a) una composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; y

(b) un prospecto que incluya la información de que la composición farmacéutica líquida a utilizar para la prevención y/o el tratamiento de una o más indicaciones medicinales en un sujeto que necesita una prevención y/o un tratamiento de este tipo, que se seleccionan de las indicaciones medicinales:

(i) un trastorno metabólico de un animal equino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es uno o más trastornos seleccionados de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, obesidad y/o adiposidad regional, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y/o una afección clínica asociada con resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia; en donde preferiblemente dicha afección clínica es una o más afecciones seleccionadas de tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, obesidad y/o adiposidad regional;

(ii) un trastorno metabólico de un animal equino, en donde el trastorno metabólico es uno o más trastornos seleccionados de laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, aterosclerosis, hiperadrenocorticismos, disfunción pituitaria pars intermedia y/o síndrome metabólico equino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es una afección/signo clínico asociado con resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia, en donde dicha afección/signo clínico es preferiblemente una o más afecciones seleccionadas de laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, aterosclerosis, hiperadrenocorticismos, disfunción pituitaria pars intermedia y/o síndrome metabólico equino;

(iii) un trastorno metabólico de un animal felino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en: cetoacidosis, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, hiperglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, aterosclerosis, inflamación del páncreas, neuropatía y/o síndrome X (síndrome metabólico) y/o pérdida de la función de las células beta pancreáticas y/o en donde se logra y/o mantiene la remisión del trastorno metabólico, preferiblemente remisión diabética;

(iv) un trastorno metabólico de un animal canino, en donde preferiblemente el trastorno metabólico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en: cetoacidosis, pre-diabetes, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes resistente a la insulina, resistencia a la insulina, obesidad, hiperglucemia, formación de cataratas inducida por hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, inflamación del páncreas, consecuencias de trastornos metabólicos, tales como hipertensión, disfunción renal y/o trastornos musculoesqueléticos, y/o síndrome X (síndrome metabólico), preferiblemente pre-diabetes, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes resistente a la insulina, resistencia a la insulina, en donde preferiblemente se previene el desarrollo de la formación de cataratas inducida por hiperglucemia o se logra la remisión y/o en donde preferiblemente se previene el desarrollo de consecuencias de trastornos metabólicos, tales como hipertensión, disfunción renal y/o trastornos musculoesqueléticos, o se ralentiza la progresión o se logra la remisión.

DIBUJOS

Figura 1

