



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: 2 811 261

(51) Int. CI.:

A61K 31/357 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01) A61K 31/70 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01) A61K 31/7034 (2006.01) A61K 47/16 (2006.01) A61K 31/7042 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01) A61K 31/7056 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01) A61K 31/382 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

30.03.2015 PCT/EP2015/056840 (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional:

(87) Fecha y número de publicación internacional: 08.10.2015 WO15150299

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 30.03.2015 E 15712644 (2)

13.05.2020 (97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: EP 3125882

(54) Título: Tratamiento de trastornos metabólicos en animales equinos

(30) Prioridad:

01.04.2014 EP 14162983 11.07.2014 EP 14176714 01.10.2014 EP 14187223

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 11.03.2021

(73) Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH (100.0%)**Binger Strasse 173** 55216 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Inventor/es:

REICHE, DANIA BIRTE: MOHREN, NICOLE; **JOHNSTON, LAURA;** SOMERVILLE, BRUCE y VOTH, REBECCA K.

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de trastornos metabólicos en animales equinos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a medicina veterinaria; en particular al tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos en animales equinos.

10 Antecedentes de la invención

Los animales equinos, p.ej., caballos, resultan afectados por diversos trastornos metabólicos, incluyendo la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia. Dichos trastornos relacionados con la insulina en animales equinos, por ejemplo, sólo están raramente asociados a diabetes mellitus e hiperglucemia, tal como ocurre en el ser humano o en otros diversos mamíferos. Sin embargo, en animales equinos, la insulina regula además funciones metabólicas viales; p.ej., la insulina lleva la glucosa a tejidos tales como el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético; induce rutas vasconstrictoras y vasodilatadoras y regula el metabolismo de proteínas y grasas. De esta manera, los trastornos relacionados con la insulina presentan un impacto grave y potencialmente letal sobre la salud de los animales equinos. Se correlacionan o pueden estar asociados a varios trastornos, condiciones o síndromes equinos adicionales, entre ellos una tolerancia alterada a la glucosa, dislipemia, disadipoquinemia, obesidad y/o adiposidad regional, inflamación subclínica o inflamación sistémica, en particular inflamación sistémica de grado bajo, que también comprende tejido adiposo, síndrome metabólico equino (SME) y/o disfunción de la pars intermedia de la pituitaria equina (DPIP), también conocida como síndrome de Cushing equino, que se caracteriza por, p.ej., laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, hipercorticalismo y/o aterosclerosis.

25

30

35

20

15

En particular, la resistencia a la insulina en animales equinos puede estar asociada a SME y/o DPIP, o puede causar el desarrollo o progresión de DPIP. El SME y/o la DPIP pueden manifestarse, p.ej., en laminitis. Esta causa mundial devastadora de mortalidad en caballos es una condición multifactorial que causa cambios estructurales y mecánicos en los tejidos de soporte dentro de la pezuña, dando como resultado dolor agudo y crónico, cojera y potencialmente, eutanasia. Las láminas equinas son altamente activas metabólicamente y se encuentra presente un lecho microvascular complejo. Existe un cuerpo significativo de evidencia también de disfunción vascular (disfunción de las células endoteliales) durante la laminitis equina (ref. i: Katz y Bailey, 2012). Los estudios in vitro en vasos digitales equinos han mostrado disfunción endotelial y/o vascular mediada por resistencia a la insulina (ref. ii: Venugopal et al., 2011). Se ha documentado una relación directa entre hiperinsulinemia y laminitis en formas naturalmente presentes de la enfermedad (ref. iii: Treiber et al., 2006). Sin embargo, el mecanismo por el que la resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia causa SME y/o DPIP, en particular disfunción vascular y/o laminitis, en caballos no se entiende bien.

40

Actualmente no se encuentra disponible ningún tratamiento satisfactorio para trastornos metabólicos tales como la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y trastornos asociados en animales equinos, tales como SME y/o en el caso de que estén asociados o sean secundarios a, p.ej., DPIP, que se manifiestan en, p.ej., laminitis, disfunción vascular e hipertensión en animales equinos. Por ejemplo, la utilización de metformina ha sido objeto de controversia (ref. iv.: Tinnworth et al., 2012). De manera similar, el tratamiento de la DPIP equina con pergólide aparentemente no presenta ningún efecto sobre la resistencia a la insulina y/o la hiperinsulinemia (ref. v: Gehlen, 2014).

45

50

En medicina humana, la resistencia a la insulina, p.ej., manifiesta como diabetes mellitus de tipo 2, es una condición bien reconocida, y puede conducir en particular a hiperglucemia (niveles plasmáticos de glucosa patológicamente incrementados). Varios fármacos antihiperglucémicos orales están autorizados para la diabetes humana. Estos fármacos actúan, p.ej., mediante la estimulación de la secreción pancreática de insulina de una manera independiente de glucosa o dependiente de glucosa (sulfonilureas/meglitinidas o inhibidores de DPPIV, respectivamente), potenciando la sensibilidad de los tejidos a la insulina biquanidas, tiazolidindionas) o retrasando la absorción intestinal postprandial de glucosa (inhibidores de alfa-glucosidasa).

55

Se han contemplado otros enfoques antihiperglucémicos para el tratamiento de la diabetes y el nivel elevado de azúcar en sangre, entre ellos la inhibición del cotransportador renal de glucosa dependiente de sodio, SGLT2. SGLT2 en el riñón regula los niveles de glucosa mediando en la reabsorción de la glucosa de vuelta al plasma tras la filtración de la sangre. De esta manera, la inhibición de SGLT2 induce glucosuria y puede reducir los niveles sanguíneos de glucosa.

60

65

La inhibición de SGLT2 no se ha contemplado anteriormente para la utilización en animales equinos, en particular en animales equinos resistentes a la insulina. En animales equinos, la resistencia a la insulina, es decir, el fallo de los tejidos a responder apropiadamente a la insulina, generalmente se vuelve manifiesta como hiperinsulinemia. En el caso de que los tejidos diana resistentes a la insulina, p.ej., el músculo esquelético, presente una capacidad reducida para asimilar glucosa, se estimula que el páncreas libere más insulina, conduciendo a hiperinsulinemia. Sin embargo, al contrario que en el ser humano, la resistencia a la insulina en animales equinos, p.ej., caballos, generalmente no está asociada a hiperglucemia (ref. vi: Frank et al., 2011). Los animales equinos resistentes a la insulina, p.ej., caballos, aparentemente no presentan un nivel elevado de glucosa en sangre. Por este motivo, aparentemente resultaría

contrario a la intuición aplicar un enfoque que redujese el nivel de glucosa en sangre mediante la transferencia de glucosa de la sangre a la orina, aunque ello se conozca anteriormente en el contexto de un nivel elevado de glucosa en sangre.

5 Exposición de la invención

20

25

30

35

45

50

55

65

Descripción resumida de la invención

- Los presentes inventores han encontrado inesperadamente que la inhibición de SGLT2 resulta eficaz y segura en el tratamiento y/o la prevención de trastornos metabólicos en animales equinos. De esta manera, la presente invención proporciona uno o más inhibidores de SGLT2 o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la utilización en un método de tratamiento y/o prevención de un trastorno metabólico de un animal equino según se reivindica. Se definen aspectos adicionales de la invención posteriormente, así como en las reivindicaciones.
- 15 Según la invención, el trastorno metabólico puede ser resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia y/o una condición/signo clínico asociado a resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia.
 - El trastorno metabólico, o dicha condición/signo clínico asociado a resistencia a insulina y/o hiperinsulinemia, es la laminitis.
 - Según la exposición, el animal equino que puede estar sufriendo de uno o más de tolerancia alterada a la glucosa, dislipemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de grado bajo, que comprende además tejido adiposo, obesidad, adiposidad regional, laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, ateroesclerosis, hipercorticalismo, disfunción de la *pars intermedia* de la pituitaria y/o síndrome metabólico equino.
 - Según la exposición, tolerancia alterada a la glucosa, dislipemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de grado bajo, que comprende además tejido adiposo, obesidad, adiposidad regional, laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, ateroesclerosis, hipercorticalismo, disfunción de la pars intermedia de la pituitaria y/o síndrome metabólico equino, pueden estar asociados a hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina.
 - Según la invención, el trastorno metabólico puede ser hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina, y dicha hiperinsulinemia o resistencia a la insulina puede estar asociada opcionalmente a laminitis.
 - El animal equino puede ser, p.ej., un caballo. El animal equino puede ser, por ejemplo, un poni. El animal equino puede ser obeso y/o mostrar adiposidad regional.
- La forma farmacéuticamente aceptable de uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindica puede ser un complejo cristalino entre uno o más inhibidores de SGLT2 y uno o más aminoácidos, p.ej., prolina.
 - Según la invención, puede proporcionarse el inhibidor o inhibidores de SGLT2 o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos según se reivindica, p.ej., para la administración oral o parenteral, preferentemente para la administración oral.
 - El inhibidor o inhibidores de SGLT2 o formas farmacéuticamente aceptables según se reivindica pueden administrarse a dosis de 0,01 a 3,0 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente de 0,02 a 1,0 mg/kg de peso corporal al día, más preferentemente de 0,03 a 0,4 mg/kg de peso corporal al día. De esta manera, el inhibidor o inhibidores de SGLT2 o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse para la administración de 0,01 a 3,0 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente de 0,02 a 1,0 mg/kg de peso corporal al día, más preferentemente de 0,03 a 0,4 mg/kg de peso corporal al día.
 - El inhibidor o inhibidores de SGLT2 o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos según se reivindica se administran preferentemente sólo una vez al día.
 - La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende uno o más inhibidores de SGLT2 o una forma farmacéuticamente aceptable de los mismos según se reivindica para la utilización según la invención tal como se da a conocer en la presente memoria.
- 60 En los ejemplos proporcionados en la presente memoria, los beneficios terapéuticos y profilácticos que resultan de la inhibición de SGLT2 según la presente invención se demuestran experimentalmente. Los datos experimentales dados a conocer en la presente memoria pretenden ser ilustrativos de la invención, aunque no presentan ningún efecto limitativo del alcance de protección, que se define en la presente memoria posteriormente mediante las reivindicaciones.
 - En particular, los presentes inventores han encontrado inesperadamente que la utilización de uno o más inhibidores

de SGLT2 según la presente invención según se reivindica conduce ventajosamente a una reducción de la resistencia a la insulina en animales equinos resistentes a insulina bajo tratamiento. Es decir, de manera equivalente, la utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica ventajosamente conduce a una sensibilidad incrementada a la insulina en animales equinos resistentes a insulina bajo tratamiento.

5

10

La utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica ventajosamente conduce a niveles plasmáticos de insulina reducidos, es decir, permite un tratamiento eficaz de la hiperinsulinemia. De esta manera, la utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica ventajosamente conduce a niveles plasmáticos de línea base de insulina reducidos y/o a una excursión de la insulina reducida debido reto glucémico, p.ej., según se mide durante una prueba de tolerancia a glucosa intravenosa (PTGiv), una prueba oral de azúcar (POA) o después de cualquier otra forma de ingesta de glucosa, p.ej., después de una comida (excursión postprandial de insulina).

15

La utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica ventajosamente conduce a una reducción de la hiperinsulinemia y marcadores sustitutivos de resistencia la insulina en animales equinos resistentes a insulina bajo tratamiento.

20

La excursión de glucosa después del reto con insulina (p.ej., una prueba de tolerancia a glucosa intravenosa (PTGiv)) o después de un reto con glucosa (p.ej., según se mide durante una prueba de tolerancia a glucosa intravenosa (PTGiv), una prueba oral de azúcar (POA) o después de cualquier otra forma de ingesta de glucosa, p.ej., después de una comida (excursión postprandial de glucosa)) o según se mide en una prueba combinada de tolerancia a glucosa-insulina (PCTGI) de un animal equino tratado de acuerdo con la invención, ventajosamente también mejora Es decir, después del reto con insulina, la reducción de los niveles de glucosa es superior y/o más rápida, o después del reto con glucosa, el pico glucémico de la excursión de glucosa es menor y/o la duración de la excursión de glucosa es más corta.

25

De esta manera, la utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica generalmente conduce a una tolerancia mejorada (es decir, incrementada) a la glucosa, es decir, de manera equivalente, reduce la intolerancia a la glucosa.

30

La utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica ventajosamente también conduce a una reducción de los niveles plasmáticos de ácidos grasos no esterificados, o una eliminación mejorada de ácidos grasos no esterificados (AGNE) del torrente sanguíneo, p.ej., después de un reto con insulina (p.ej., según se mide durante una prueba de tolerancia a insulina intravenosa (PTliv)) o después de un reto con glucosa (p.ej., tal como se mide durante una prueba de tolerancia a glucosa intravenosa (PTGiv), una prueba oral de azúcar (POA) o después de cualquier otra forma de ingesta de glucosa, p.ej., después de una comida, que inicia una excursión de la insulina sanguínea. o según se mide en una prueba combinada de tolerancia a glucosa-insulina (PCTGI).

35

La utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica ventajosamente también conduce a una reducción de la grasa corporal y un perfil mejorado de adipoquinas, p.ej., niveles reducidos de leptina sanguínea. La invención también se asociada a efectos antiobesidad y/o conduce a una reducción de la masa corporal en un animal equino. En un aspecto, la invención permite de esta manera controlar en un animal equino la obesidad y/o trastornos metabólicos relacionados con la obesidad.

45

40

La utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica generalmente reduce la dislipemia, disadipoquinemia, obesidad y/o adiposidad regional. De esta manera, la utilización de inhibidores de SGLT2 según se reivindica permite el tratamiento y/o la prevención de dislipemia, disadipoquinemia, obesidad y/o adiposidad regional, en particular al asociarlo a resistencia a insulina y/o hiperinsulinemia en un animal equino.

50

Ventajosamente, la utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica no causa hipoglucemia.

55

Los efectos de los usos según la presente invención (es decir, los efectos beneficiosos anteriormente indicados con la resistencia/sensibilidad de insulina, excursión de insulina, secreción de insulina de segunda fase, tolerancia a la glucosa, eliminación de ácidos grasos no esterificados, grasa corporal y/o niveles de leptina sanguínea) también resultan ventajosos en que permiten la prevención de complicaciones de la resistencia a la insulina y/o la hiperinsulinemia, y el tratamiento, prevención o control de trastornos, síntomas y/o condiciones/signos clínicos/signos metabólicos adicionales según se reivindica que están asociados a resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia en animales equinos. De esta manera, permiten la posibilidad de prevenir y/o retrasar la aparición de dichas complicaciones, trastornos, síntomas y/o condición/signos clínicos metabólicos adicionales en animales equinos según se reivindica.

60

La utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención proporciona además el tratamiento y/o prevención de laminitis, es decir, conduce a la reducción de la cojera y/o el tiempo hasta la recuperación de un episodio de laminitis.

La utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica puede prevenir el desarrollo y/o la recurrencia de laminitis en un animal equino que sufre de SME y/o DPIP.

Una ventaja adicional de la presente invención es que la utilización de inhibidores de SGLT2 según se reivindica resulta eficaz contra los trastornos metabólicos únicamente, es decir, si se desea la utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindica en un animal equino proporciona una monoterapia (es decir, una terapia autónoma, es decir, no se administra ninguna otra medicación en el animal equino para el tratamiento o la prevención del mismo trastorno metabólico). La invención permite además la posibilidad de terapia de combinación con otro fármaco (p.ej., un fármaco adicional sensibilizador a la insulina).

Los efectos de utilizar uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica (p.ej., los efectos beneficios anteriormente indicados con resistencia/sensibilidad a insulina, niveles plasmáticos de insulina, excursión de la insulina, excursión de la glucosa, tolerancia a la glucosa, eliminación de ácidos grasos no esterificados, grasa corporal y/o niveles sanguíneos de leptina) pueden ser respecto al mismo animal equino o uno comparable antes de la administración de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención y/o respecto a un animal equino comparable que no ha recibido dicho tratamiento (p.ej., un grupo de placebo). En cualquier caso, al realizar una comparación, la comparación puede llevarse a cabo después de un determinado periodo de tratamiento, p.ej., 0.5, 1, 2, 3 o 4 meses. Preferentemente, el periodo de tratamiento es de 3 o más meses.

Una ventaja adicional de la presente invención es que uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindica pueden administrarse eficazmente en un animal equino por vía oral, p.ej., en forma líquida. Además, pueden administrarse inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica únicamente una vez al día. Dichas ventajas permiten una administración y cumplimiento óptimos del animal equino tratado.

Generalmente, la utilización de inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica puede, de esta manera, atenuar, retrasar o prevenir la progresión de un trastorno metabólico según se reivindica, p.ej., los trastornos metabólicos reivindicados en la presente memoria, o puede retrasar o prevenir trastornos metabólicos según se reivindica y sus complicaciones en animales equinos.

La exposición proporciona además métodos de tratamiento o prevención de trastornos metabólicos en animales equinos, que comprenden la administración en un animal equino que necesita de dicho tratamiento o prevención, de una dosis eficaz de uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindican en la presente memoria.

- 35 En una realización preferente, la presente invención proporciona de esta manera uno o más inhibidores de SGT2 o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos según se reivindica en un método de tratamiento y/o prevención de laminitis recurrente asociada hiperinsulinemia en animales equinos, preferentemente caballos, con resistencia a la insulina.
- 40 En otra realización preferente, la presente invención proporciona de esta manera la utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos en el tratamiento y/o la prevención de laminitis recurrente asociada a síndrome metabólico equino (SME) en animales equinos, preferentemente caballos.

Definiciones

15

20

25

30

45

Todos los valores y concentraciones presentados en la presente memoria están sujetos a variaciones inherentes aceptables en las ciencias biológicas dentro de un error de ± 10%. El término "aproximadamente" también se refiere a dicha variación aceptable.

- Los efectos del tratamiento dados a conocer en la presente memoria (tales como una mejora, reducción o aparición retrasada de un trastorno, enfermedad o condición, o la mejora, reducción, incremento o retraso de cualquier efecto, índice, nivel de marcador u otro parámetro relacionado con un trastorno, enfermedad o condición) pueden observarse con una significancia estadística de p<0,05, preferentemente <0,01.
- En el caso de que se haga referencia en la presente memoria a una desviación (p.ej., un incremento, elevación, exceso, prolongación, aumento, reducción, decremento, mejora, retraso, niveles anormales o cualquier otro cambio, alteración o desviación con respecto a una referencia), la desviación puede ser, p.ej., de 5% o superior, particularmente de 10% o superior, más particularmente de 20% o superior, más particularmente de 30% o superior, más particularmente de 40% o superior, o más particularmente de 50% o superior, con respecto al valor de referencia relevante, a menos que se indique lo contrario. Típicamente, la desviación será de por lo menos 10%, es decir, de 10% o superior. La desviación también puede ser de 20%. La desviación también puede ser de 30%. La desviación también puede ser de 40%. El valor de referencia relevante puede generarse a partir de un grupo de animales de referencia que se tratan con placebo en lugar de un inhibidor de SGLT2.
- En la presente memoria, una excursión, p.ej., una excursión de insulina o una excursión de glucosa, designa un cambio de concentración o nivel en la sangre durante el tiempo. La magnitud de las excursiones, p.ej., las excursiones de

insulina o las excursiones de glucosa, puede expresarse en valores de superficie bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés).

En la presente memoria, las expresiones "sustancia activa" o "ingrediente activo" comprenden uno o más inhibidores de SGLT2 o cualquier forma farmacéuticamente aceptable de los mismos (p.ej., una forma cristalina) según se reivindica, para la utilización según la invención. En el caso de una combinación con uno o adicionales compuestos activos, las expresiones "ingrediente activo" o "sustancia activa" puede incluir además el compuesto activo adicional.

En la presente memoria, la expresión "asociado con", en particular comprende la expresión "causado por".

En la presente memoria, PTGiv se refiere a una prueba de tolerancia a glucosa intravenosa. En una PTGiv, típicamente pueden utilizarse 0,2 g de dextrosa por kg de masa corporal.

En la presente memoria, PTliv se refiere a una prueba de tolerancia a insulina intravenosa. En una PTliv, típicamente pueden utilizarse 0,03 U de insulina por kg de masa corporal.

En la presente memoria, PCTGI se refiere a una prueba combinada de tolerancia a glucosa-insulina. En una PCTGI, típicamente pueden utilizarse 0,15 mg de glucosa por kg de masa corporal y 0,1 U de insulina por kg de masa corporal.

20 En la presente memoria, POA se refiere a una prueba oral de azúcar. En una POA, típicamente pueden utilizarse 0,15 ml de jarabe de maíz por kg de masa corporal.

Inhibidores de SGLT2

5

10

35

40

45

50

55

Entre los inhibidores de SGLT2 para la utilización según la exposición se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo, por ejemplo tal como se indican en los documentos nº nº WO01/27128 (ref. vii), nº WO03/099836 (ref. viii), nº WO2005/092877 (ref. ix), nº WO2006/034489 (ref. x), nº WO2006/064033 (ref. xi), nº WO2006/117359 (ref. xii), nº WO2006/117360 (ref. xiii), nº WO2007/025943 (ref. xiv), nº WO2007/028814 (ref. xv), nº WO2007/031548 (ref. xvi), nº WO2007/093610 (ref. xviii), nº WO2007/128749 (ref. xviii), nº WO2008/049923 (ref. xix), nº WO2008/055870 (ref. xx), nº WO2008/055940 (ref. xxi), nº WO2009/022020 (ref. xxii) o nº WO2009/022008 (ref. xxiii).

Además, puede seleccionarse un inhibidor de SGLT2 para la utilización según la exposición del grupo que consiste en los compuestos siguientes o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos:

(1) un derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (1):

en la que R¹ denota ciano, Cl o metilo (más preferentemente, ciano),

R² denota H, metilo, metoxi o hidroxi (más preferentemente, H) y

R³ denota ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, secbutilo, iso-butilo, terc-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxi-ciclopropilo, 1-hidroxi-ciclobutilo, 1-hidroxi-ciclopentilo, 1-hidroxi-ciclohexilo, etinilo, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxil-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiloxi, 2-metoxi-etilo, hidroxi, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (*R*)-tetrahidrofurán-3-ilooxi o (*S*)-tetrahidrofurán-3-ilooxi o ciano,

en el que R³ se selecciona preferentemente de ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofurán-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurán-3-iloxi y más preferentemente R³ es ciclopropilo.

o un derivado de los mismos, en el que uno o más grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo se acilan con grupos seleccionados de (alquil C₁₋₁₈)carbonilo, (alquil C₁₋₁₈)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C₁₋₃)-carbonilo,

(2) 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno, representado mediante la fórmula (2):

(3) Dapagliflozina, representada por la fórmula (3):

(4) Canagliflozina, representada por la fórmula (4):

HO OH

(5) Empagliflozina, representada por la fórmula (5):

(6) Luseogliflozina, representada por la fórmula (6):

20

15

5

(7) Tofogliflozina, representada por la fórmula (7):

5 (8) Ipragliflozina, representada por la fórmula (8):

(9) Ertugliflozina, representada por la fórmula (9):

(10) Atigliflozina, representada por la fórmula (10):

(11) Remogliflozina, representada por la fórmula (11):

(12) un derivado de tiofeno de fórmula (12)

5

10

en la que R denota metoxi o trifluorometoxi,

(13) 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno tal como se indica en el documento nº WO2005/012326, representado mediante la fórmula (13),

(14) un derivado espiroketal de fórmula (14):

15

en la que R denota metoxi, trifluorometoxi, etoxi, etilo, isopropilo o terc-butilo,

20

(15) un derivado pirazol-O-glucósido de fórmula (15):

en la que

R¹ denota alcoxi C₁₋₃,

L¹, L² independientemente uno de otro, denotan H o F,

 R^6 denota H, (alquil C_{1-3})carbonilo, (alquil C_{1-6})oxicarbonilo, feniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o bencilcarbonilo,

(16) un compuesto de fórmula (16):

(17) y sergliflozina, representada por la fórmula (17):

15

5

10

El término "dapagliflozina" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a dapagliflozina de la estructura anteriormente indicada, así como formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuesto y métodos para su síntesis se describen en el documento nº WO03/099836 (ref. viii) por ejemplo. Los hidratos, solvatos y formas cristalinas preferentes se describen en las solicitudes de patente nº WO2008/116179 (ref. xxiv) y nº WO2008/002824 (ref. xxv), por ejemplo.

20

El término "canagliflozina" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a canagliflozina de la estructura anteriormente indicada, así como formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuestos y métodos para su síntesis se describen en los documentos nº WO2005/012326 (ref. xxvi) y nº WO2009/035969 (ref. xxvii), por ejemplo. Los hidratos, solvatos y formas cristalinas preferentes se describen en la solicitud de patente nº WO 2008/069327 (ref. xxviii), por ejemplo.

25

El término "empagliflozina" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a empagliflozina de la estructura anteriormente indicada, así como formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuesto y métodos para su síntesis se describen en los documentos nº WO2005/092877 (ref. ix), nº WO2006/120208 (ref. xxix) y nº WO2011/039108 (ref. xxxx), por ejemplo. Una forma cristalina preferente se describe en las solicitudes de patente nº WO2006/117359 (ref. xii) y nº WO2011/039107 (ref. xxxi), por ejemplo.

35

30

El término "atigliflozina" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a atigliflozina de la estructura anteriormente indicada, así como formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuesto y métodos para su síntesis se describen en el documento nº WO2004/007517 (ref. xxxii), por ejemplo.

40

El término "ipragliflozina" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a ipragliflozina de la estructura anteriormente indicada, así como formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. Los compuestos y métodos para su síntesis se describen en los documentos nº WO2004/080990 (ref. xxxiii), nº WO2005/012326 (ref. xxvi) y nº WO2007/114475 (ref. xxxiv), por ejemplo.

45

El término "tofogliflozina" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a tofogliflozina de la estructura anteriormente indicada, así como formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuestos y métodos para su síntesis se describen en los documentos nº WO2007/140191 (ref. xxxv) y nº WO2008/013280 (ref. xxxvi), por ejemplo.

50

El término "luseogliflozina" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a luseogliflozina de la estructura

anteriormente indicada, así como formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma.

El término "ertugliflozina" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a ertugliflozina de la estructura anteriormente indicada, así como formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. El compuesto se describe en, por ejemplo, el documento nº WO2010/023594 (ref. xxxvii).

El término "remogliflozina" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a remogliflozina de la estructura anteriormente indicada, así como formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. Los métodos para su síntesis se describen en las solicitudes de patente nº EP1213296 (ref. xxxviii) nº EP1354888 (ref. xxxix), por ejemplo.

El término "sergliflozina" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a sergliflozina de la estructura anteriormente indicada, así como formas farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo etabonato de sergliflozina, incluyendo hidratos y solvatos de la misma, y formas cristalinas de la misma. Los métodos para su preparación se describen en las solicitudes de patente nº EP1344780 (ref. xl) y nº EP1489089 (ref. xli), por ejemplo.

El compuesto de fórmula (16), anteriormente, y su preparación se describen en, por ejemplo, los documentos nº WO2008/042688 (ref. xlii) o nº WO2009/014970 (ref. xliii).

Según aspecto de la exposición, los inhibidores de SGLT2 son derivados de benceno sustituidos con glucopiranosilo. Opcionalmente, uno o más grupos hidroxilo del grupo glucopiranosilo en dicho inhibidor o inhibidores de SGLT2 pueden acilarse con grupos seleccionados de (alquil C_{1-18})carbonilo, (alquil C_{1-18})oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C_{1-3})-carbonilo.

Según otro aspecto de la exposición, los inhibidores de SGLT2 son derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo de fórmula (1) tal como se ha dado a conocer anteriormente en la presente memoria. Según otro aspecto de la exposición, los inhibidores de SGLT2 son derivados de benzonitrilo sustituidos con glucopiranosilo de fórmula (18):

en la que:

5

15

20

25

30

35

40

45

R³ denotes ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 3-metilo-but-1-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxi-ciclopropilo, 1-hidroxi-ciclobutilo, 1-hidroxi-ciclopentilo, 1-hidroxi-ciclopentilo, 2-hidroxilopentilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxiletilo, hidroximetilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometilopentilo, 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo

o un derivado de los mismos en el que uno o más grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo se acilan con grupos seleccionados de (alquil C_{1-18})carbonilo, (alquil C_{1-18})oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C_{1-3})-carbonilo.

Preferentemente, dicho inhibidores de SGLT2 es 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno, tal como se muestra en la fórmula (2) (también denominada en la presente memoria "compuesto A"). Opcionalmente, uno o más grupos hidroxilo del grupo (β-D-glucopiranosilo de compuesto A pueden acilarse con compuestos seleccionados de (alquil C₁₋₈)carbonilo, (alquil C₁₋₁₈)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(alquil C₁₋₃)-carbonilo.

De esta manera, en realizaciones preferentes, un inhibidor de SGLT2 según la presente invención es un inhibidor de SGLT2 derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo de fórmula (2) (es decir, compuesto A).

Trastornos metabólicos

Según la exposición, los trastornos metabólicos o enfermedades metabólicas son todos los tipos de alteración del metabolismo de la energía que afectan, p.ej., la renovación de los carbohidratos y/o de las grasas. Resulta preferente afectar al control del metabolismo energético, especialmente el metabolismo de la glucosa mediante la influencia sobre la red reguladora responsable, p.ej. mediante modulación de la actividad y/o concentraciones de la insulina.

El trastorno metabólico puede ser un trastorno relacionado con la insulina. En particular, el trastorno metabólico puede ser resistencia a la insulina (o, de manera equivalente, sensibilidad alterada a la insulina). La resistencia a la insulina puede estar asociada a un trastorno o condición/signo clínico metabólico adicional, p.ej., la resistencia a la insulina puede estar asociada a una tolerancia deficiente a la glucosa, dislipemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de grado bajo, que comprende además tejido adiposo, obesidad y/o adiposidad regional.

Adicionalmente o alternativamente, la resistencia a la insulina puede estar asociada a laminitis. Adicionalmente o alternativamente, la resistencia a la insulina puede estar asociada a disfunción vascular. Adicionalmente o alternativamente, la resistencia a la insulina puede estar asociada a hipertensión. Adicionalmente o alternativamente, la resistencia a la insulina puede estar asociada a hipercorticalismo. Adicionalmente o alternativamente, la resistencia a la insulina puede estar asociada a lipidosis hepática. La laminitis, disfunción vascular, hipertensión, hipercorticalismo y/o lipidosis hepáticas son condiciones/signos clínicos asociados a SME y/o DPIP. De esta manera, adicionalmente o alternativamente, la resistencia a la insulina puede estar asociada a SME y/o DPIP.

El trastorno metabólico puede ser hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia puede estar asociada a un trastorno o condición/signo clínico metabólico adicional, p.ej., la hiperinsulinemia puede estar asociada a obesidad y/o adiposidad regional. Adicionalmente o alternativamente, la hiperinsulinemia puede estar asociada a laminitis. Adicionalmente o alternativamente, la hiperinsulinemia puede estar asociada a disfunción vascular. Adicionalmente o alternativamente, la hiperinsulinemia puede estar asociada a hipertensión. Adicionalmente o alternativamente, la hiperinsulinemia puede estar asociada a lipidosis hepática. La laminitis, disfunción vascular, hipertensión y/o lipidosis hepáticas son condiciones/signos clínicos asociados a SME y/o DPIP. De esta manera, adicionalmente o alternativamente, la hiperinsulinemia puede estar asociada a SME y/o DPIP.

Según la exposición, el trastorno metabólico puede ser resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y/o una condición/signo clínico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia. El tratamiento o la prevención de un trastorno metabólico de un animal equino según la invención puede ser el tratamiento o la prevención de resistencia a la insulina y/o de hiperinsulinemia.

Las condiciones/signos clínicos asociados a resistencia a insulina y/o hiperinsulinemia son, p.ej., tolerancia deficiente a la glucosa, dislipemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de grado bajo, que comprende además tejido adiposo, obesidad y/o adiposidad regional. El tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico de un animal equino según la invención puede ser el tratamiento y/o la prevención de tolerancia deficiente a la glucosa, dislipemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de grado bajo, que comprende además tejido adiposo, obesidad y/o adiposidad regional en un animal equino. Dicho animal equino puede sufrir además laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, ateroesclerosis, hipercorticalismo, DPIP y/o SME.

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej. un trastorno o condición/signo clínico metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia puede ser tolerancia deficiente a la glucosa. Por lo tanto, el tratamiento o la prevención de un trastorno metabólico de un animal equino según la exposición puede ser el tratamiento o prevención de tolerancia deficiente a la glucosa, preferentemente asociada a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia en un animal equino. Dicho animal equino puede sufrir además laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, ateroesclerosis, hipercorticalismo, DPIP y/o SME.

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej., un trastorno o condición/signo clínico metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia puede ser dislipemia. Por lo tanto, el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico de un animal equino según la exposición puede ser el tratamiento y/o la prevención de dislipemia, preferentemente asociada a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia en un animal equino. Dicho animal equino puede sufrir además laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, ateroesclerosis, hipercorticalismo, DPIP y/o SME.

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej., un trastorno o condición/signo clínico metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia puede ser disadipoquinemia. Por lo tanto, el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico de un animal equino según la exposición puede ser el tratamiento y/o la prevención de disadipoquinemia, preferentemente asociada a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia en un animal equino. Dicho animal equino puede sufrir además laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, ateroesclerosis, hipercorticalismo, DPIP y/o SME.

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej., un trastorno o condición/signo clínico

65

55

5

10

15

20

25

30

35

metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia puede ser inflamación subclínica o inflamación sistémica, en particular inflamación sistémica de grado bajo, que comprende además tejido adiposo. Por lo tanto, el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico en un animal equino según la exposición puede ser el tratamiento y/o la prevención de inflamación subclínica o de inflamación sistémica, en particular inflamación sistémica de grado bajo, que comprende además tejido adiposo, preferentemente asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia en un animal equino. Dicho animal equino puede sufrir además laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, ateroesclerosis, hipercorticalismo, DPIP y/o SME.

5

15

20

25

40

45

50

55

60

65

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej., un trastorno o condición/signo clínico metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia puede ser obesidad. Por lo tanto, el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico de un animal equino según la exposición puede ser el tratamiento y/o la prevención de obesidad, preferentemente asociada a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia en un animal equino. Dicho animal equino puede sufrir además laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, ateroesclerosis, hipercorticalismo, DPIP y/o SME.

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej., un trastorno o condición/signo clínico metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia puede ser adiposidad regional. Por lo tanto, el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico de un animal equino según la exposición puede ser el tratamiento y/o la prevención de adiposidad regional, preferentemente asociada a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia en un animal equino. Dicho animal equino puede sufrir además laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, ateroesclerosis, hipercorticalismo, DPIP y/o SME.

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej., un trastorno o condición/signo clínico metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia puede ser laminitis. En algunas realizaciones, la laminitis puede estar asociada a obesidad y/o a adiposidad regional. En algunas realizaciones, en el caso de que el trastorno o condición/signo clínico metabólico sea laminitis, el animal equino sufre de SME y/o DPIP. La presente invención preferentemente previene el desarrollo y/o la recurrencia de laminitis, p.ej. en un animal equino que sufre de SME y/o DPIP.

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej., un trastorno o condición/signo clínico metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia, puede ser disfunción vascular, p.ej., disfunción vascular en una pezuña de un animal equino. Según la exposición, la disfunción vascular puede estar asociada a obesidad y/o adiposidad regional. Según la exposición, en el caso de que el trastorno o condición/signo clínico metabólico sea disfunción vascular, el animal equino sufre de SME y/o DPIP. La presente exposición preferentemente previene el desarrollo y/o la recurrencia de disfunción vascular, p.ej. en un animal equino que sufre de SME y/o DPIP.

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej., un trastorno o condición/signo clínico metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia puede ser hipertensión. Según la exposición, la hipertensión puede estar asociada a obesidad regional y/o adiposidad regional. Según la exposición, en el caso de que el trastorno o condición/signo clínico metabólico sea hipertensión, el animal equino sufre de SME y/o DPIP. La presente exposición preferentemente previene el desarrollo y/o la recurrencia de hipertensión, p.ej. en un animal equino que sufre de SME y/o DPIP.

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej., un trastorno o condición/signo clínico metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia puede ser lipidosis hepática. Según la exposición, la lipidosis hepática puede estar asociada a obesidad regional y/o a adiposidad regional. Según la exposición, en el caso de que el trastorno o condición/signo clínico metabólico sea lipidosis hepática, el animal equino sufre de SME y/o DPIP. La presente exposición preferentemente previene el desarrollo y/o la recurrencia de lipidosis hepática, p.ej. en un animal equino que sufre de SME y/o DPIP.

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej., un trastorno o condición/signo clínico metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia puede ser ateroesclerosis. Según la exposición, la ateroesclerosis puede estar asociada a inflamación sistémica, inflamación subclínica, inflamación sistémica de grado bajo, que comprende además tejido adiposo. Según la exposición, en el caso de que el trastorno o condición/signo clínico metabólico sea ateroesclerosis, el animal equino sufre de SME y/o DPIP. La presente exposición preferentemente previene el desarrollo y/o la recurrencia de ateroesclerosis, p.ej. en un animal equino que sufre de SME y/o DPIP.

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej., un trastorno o condición/signo clínico metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia puede ser hipercorticalismo. Según la exposición, el hipercorticalismo puede estar asociado a inflamación sistémica, inflamación subclínica, inflamación sistémica de grado bajo, que comprende además tejido adiposo. Según la exposición, en el caso de que el trastorno o condición/signo clínico metabólico sea hipercorticalismo, el animal equino sufre de SME y/o DPIP. La presente exposición preferentemente proporciona el tratamiento y/o la prevención de hipercorticalismo, es decir, previene el desarrollo y/o la recurrencia de hipercorticalismo, p.ej. en un animal equino que sufre de SME y/o DPIP.

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej.,un trastorno o condición/signo clínico metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia puede ser síndrome metabólico equino (SME). Según la exposición, el SME puede estar asociado a obesidad y/o adiposidad regional.

En la presente memoria, un trastorno o condición/signo clínico metabólico, p.ej. un trastorno o condición/signo clínico metabólico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia puede ser disfunción de la pars intermedia de la pituitaria equina (DPIP). Según la exposición, la DPIP puede estar asociada a hipercorticalismo.

En algunas realizaciones, el animal equino tratado de acuerdo con la invención (p.ej., para hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y/o una condición/signo clínico asociado a resistencia a la insulina y/o a hiperinsulinemia) sufre de laminitis.

5

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Según la exposición, la tolerancia deficiente a la glucosa puede estar asociada a obesidad y/o a adiposidad regional. Por lo tanto, el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico de un animal equino según la exposición puede ser el tratamiento y/o la prevención de tolerancia deficiente a la glucosa asociada a obesidad y/o a adiposidad regional en un animal equino.

Según la exposición, la tolerancia deficiente a la glucosa puede estar asociada a hipercorticalismo. Por lo tanto, el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico de un animal equino según la exposición puede ser el tratamiento y/o la prevención de tolerancia deficiente a la glucosa asociada a hipercorticalismo en un animal equino.

La <u>resistencia a la insulina</u> puede describirse como la condición en la que las cantidades normales de insulina resultan inadecuadas para producir una respuesta de insulina normal por células adiposas, musculares y hepáticas. La resistencia a la insulina en células grasas reduce los efectos de la insulina y resulta en una hidrólisis elevada de los triglicéridos almacenados en ausencia de medidas que incrementen la sensibilidad a la insulina o que proporcionen insulina adicional. La movilización incrementada de los lípidos almacenados en dichas células eleva los ácidos grasos libres en el plasma sanguíneo. La resistencia a la insulina en células musculares reduce la incorporación de glucosa (y, por lo tanto, el almacenamiento local de la glucosa en forma de glucógeno), mientras que la resistencia a la insulina en células hepáticas resulta en una síntesis deficiente de glucógeno y una incapacidad para suprimir la producción de glucosa. Los niveles elevados de ácidos grasos en sangre, la incorporación reducida de glucosa en el músculo y la producción incrementada de glucosa hepática, pueden contribuir todos a niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia), aunque la hiperglucemia no es un problema importante en, p.ej., caballos con resistencia a insulina. En el caballo, en el caso de que los tejidos diana resistentes a insulina, p.ej., el músculo esquelético, presenten una capacidad reducida de incorporación de glucosa, el páncreas resulta estimulado a liberar más insulina, conduciendo a hiperinsulinemia.

Los índices sustitutivos de sensibilidad a la insulina pueden calcularse según QUICKI (índice cuantitativo de comprobación de la sensibilidad a la insulina: 1/log(glucosa insulina)) para el nivel sanguíneo basal. Para los ensayos dinámicos, p.ej., durante un reto de glucosa, puede utilizarse un índice de Belfiore modificado (1/log(ΔAUC-glucosa*ΔAUC-insulina)).

La resistencia a la insulina puede estar presente en asociación con adiposidad regional, p.ej., deformación del borde dorsal del cuello, depósitos adiposos en la cola, adiposidad visceral, hipertensión y dislipemia que implica triglicéridos elevados, partículas pequeñas y densas de lipoproteína de baja densidad (LDLpd) y niveles reducidos de colesterol-HDL. Con respecto a la adiposidad visceral, existen abundantes pruebas en el ser humano que sugieren dos asociaciones fuertes con la resistencia a la insulina. En primer lugar, al contrario que el tejido adiposo subcutáneo, las células adiposas viscerales producen cantidades significativas de citoquinas proinflamatorias, tales como el factor alfa de necrosis tumoral (TNF-a) e interleuquinas-1 y -6, etc. En numerosos modelos experimentales, dichas citoquinas proinflamatorias alteran profundamente la acción normal de la insulina en células adiposas y musculares, y podrían ser un factor importante en la causación de la resistencia a la insulina de cuerpo completo observada en pacientes humanos con adiposidad visceral. De manera similar, en equinos, los diferentes depósitos de grasa regional excesiva contribuyen a inflamación sistémica de grado bajo. En segundo lugar, la adiposidad se relaciona con una acumulación de grasa en el hígado, una condición conocida como enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) en seres humanos y lipidosis hepática en términos generales, p.ej., en equinos. El resultado de la EHGNA es una liberación excesiva de ácidos grasos libres al torrente sanguíneo (debido a una lipólisis incrementada) y un incremento de la producción hepática de glucosa, ambos con el efecto de exacerbar la resistencia periférica a la insulina. La causa de la gran mayoría de casos de resistencia a la insulina sigue sin conocerse. Existe un claro componente hereditario. Sin embargo, existen indicios razonables de que la resistencia a la insulina está relacionada con una dieta rica en carbohidratos. La inflamación aparentemente también está implicada en causar resistencia a insulina.

La hiperinsulinemia puede describirse como una condición en la que hay niveles excesivos, es decir, más de aproximadamente 10 a 20 μ IU/ml de insulina circulando en la sangre. Tal como se ha indicado, se encuentra presente comúnmente, y puede ser una consecuencia de, casos de resistencia a la insulina en animales equinos.

La tolerancia defectuosa a la glucosa puede describirse como una condición en la que la respuesta a un reto

glucémico, p.ej. después de una comida o después de una prueba de carga (prueba de tolerancia a la glucosa), el pico glucémico de la excursión de glucosa es más elevado y/o la duración de la excursión de la glucosa se prolonga.

- La <u>dislipemia</u> o hiperlipemia es la presencia de niveles elevados o anormales de lípidos y/o lipoproteínas en la sangre.

 Las anormalidades de los lípidos y lipoproteínas se consideran un factor de riesgo altamente modificable de enfermedad cardiovascular debido a la influencia del colesterol, una de las sustancias lipídicas más clínicamente relevantes, sobre la ateroesclerosis. El glicerol es un precursor de la síntesis de triacilgliceroles (triglicéridos) y de fosfolípidos en el hígado y el tejido adiposo. En el caso de que el cuerpo utilice grasa almacenada como fuente de energía, se libera glicerol y ácidos grasos al torrente sanguíneo después de la hidrólisis de los triglicéridos. El componente glicerol puede ser convertido en glucosa por el hígado y proporciona energía para el metabolismo celular. Los niveles normales de ácidos grasos libres en la sangre en animales equinos son concentraciones de 50 a 100 mg/dl (0,6 a 1,2 mmoles/l). Los niveles normales de triglicéridos son, p.ej., de hasta aproximadamente 50 mg/dl. Los niveles normales de colesterol en sangre son, p.ej., de aproximadamente 120 mg/dl para el caballo.
- La <u>disadipoquinemia</u> puede describirse como una condición en la que los niveles plasmáticos circulantes de sustancias biológicamente activas producidas en tejido adiposo que actúan de manera autocrina/paracrina o endocrina se apartan de la normalidad, p.ej., una elevación de la leptina y/o una reducción de la adiponectina.
- La inflamación subclínica o inflamación sistémica, en particular la inflamación sistémica de grado bajo, se caracteriza por una expresión y secreción incrementadas de citoquinas proinflamatorias, tal como el factor de necrosis tumoral alfa y/o una expresión y secreción inferiores de citoquinas antiinflamatorias, p.ej., interleuquina-10 y/o sus receptores respectivos.
- La <u>laminitis</u> puede describirse como una inflamación o edema de las láminas sensibles de la pezuña que resulta, p.ej., en cojera. Las láminas unen la pared de la pezuña al hueso pedal, que soporta todo el peso del caballo o equino. Los casos graves de laminitis pueden resultar en la rotación del hueso pedal que pueden progresar a perforación de la planta. A cojera inducida por laminitis puede clasificarse, p.ej., mediante una puntuación visual del comportamiento en posición erecta y rendimiento locomotor.
- 30 La <u>disfunción vascular</u> puede describirse como una acción defectuosa de la vasodilatación inducida por insulina dependiente del endotelio, así como la alteración de los efectos directos de la insulina sobre los músculos lisos vasculares, p.ej., la relajación y reactividad a los estímulos de vasoconstricción.
- El <u>síndrome metabólico equino</u> se define como la presencia de resistencia a la insulina, obesidad y/o adiposidad regional. El fenotipo de SME puede comprender además dislipemia, diadipoquinemia y/o hipertensión. El síndrome puede describirse como una combinación de trastornos médicos que incrementan el riesgo de desarrollar patologías asociadas, p.ej., laminitis. El síndrome metabólico equino también puede estar asociado a otros trastornos como la lipidosis hepática o la infertilidad.
- La <u>obesidad</u> puede describirse como una condición médica en la que se ha acumulado un exceso de grasa corporal en la medida en que puede presentar un efecto adverso sobre la salud, conduciendo a una esperanza de vida reducida. En equinos, p.ej., durante el examen físico, se observa una puntuación de condición corporal igual o superior a 7 (con un máximo de 9).
- La <u>adiposidad regional</u> en animales equinos puede describirse como una condición médica en la que se acumula grasa corporal (tejido adiposo) en regiones específicas, p.ej., el cuello (deformación del borde dorsal del cuello), cualquiera de los lados de la grupa, prepucio, en almohadillas grasas en la zona de la grupa, la zona de la glándula mamaria y/o en almohadillas grasas supraorbitales. La adiposidad regional comprende además adiposidad visceral, p.ej., grasa omental incrementada.

55

- La obesidad o la adiposidad regional está asociada a muchas otras enfermedades, particularmente enfermedad cardiaca, diabetes de tipo 2 (aunque ésta es rara en el caballo), determinados tipos de cáncer, osteoartritis y/o lipoma estrangulante. La obesidad está causada comúnmente por una combinación de calorías dietética en excesivo, falta de actividad física y susceptibilidad general, aunque un número limitado de casos se debe a una única causa, p.ej., únicamente a la genética.
- La <u>aterosclerosis</u> puede describirse como una condición en la que una pared arterial se engrosa como consecuencia de una acumulación de materiales grasos, tales como el colesterol. Es un síndrome que afecta a los vasos sanguíneos arteriales, una respuesta inflamatoria crónica en las paredes de las arterias, en gran parte debido a la acumulación de glóbulos blancos macrófagos y estimulado por lipoproteínas de baja densidad (especialmente partículas pequeñas) (proteínas plasmáticas que transportan colesterol y triglicéridos) sin la eliminación adecuada de grasas y colesterol de los macrófagos por lipoproteínas de alta densidad (HDL) funcionales. Se denomina comúnmente endurecimiento u obstrucción de las arterias. Está causado por la formación de múltiples placas dentro de las arterias.
- La <u>disfunción de la pars intermedia de la pituitaria</u> equina (DPIP) es una enfermedad común de caballos y ponis de edad más avanzada. La neurodegeneración dopaminérgica hipotalámica resulta en una producción elevada de

hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la *pars intermedia* de la pituitaria y conduce a hipercorticalismo. Entre los signos clínicos se incluyen hirsutismo (un pelaje largo, con frecuencia rizado, que puede no desprenderse), polidipsia/poliuria, sudoración excesiva, pérdida de peso, pérdida muscular, depósitos grasos regionales, letargia, infecciones, p.ej., sinusitis y/o laminitis.

Animales equinos

5

10

20

25

60

En la presente memoria, la expresión "animal equino" puede utilizarse intercambiablemente con el término "equino" y comprende cualquier miembro del género *Equus*. Comprende, p.ej., cualquier caballo o poni, las designaciones taxonómicas *Equus ferus* y/o *Equus caballus*, y/o la subespecie *Equus ferus caballus*. El animal equino puede ser, p.ej., un caballo doméstico.

Formas farmacéuticamente aceptables

15 En la presente memoria, las referencias a inhibidores de SGLT2 y/o su utilización según la invención comprenden formas farmacéuticamente aceptables de los inhibidores de SGLT2, a menos que se indique lo contrario.

Según la invención, puede utilizarse cualquier forma farmacéuticamente aceptable del inhibidor de SGLT2 de fórmula (2). P.ej., puede utilizarse una forma cristalina.

Entre las formas cristalinas para la utilización según la exposición se incluyen un complejo de uno o más inhibidores de SGLT2 con uno o más aminoácidos (ver, p.ej., el documento nº WO 2014/016381). Un aminoácido para dicho uso puede ser un aminoácido natural. El aminoácido puede ser un aminoácido proteogénico (incluyendo L-hidroxiprolina) o un aminoácido no proteogénico. El aminoácido puede ser un D-aminoácido o un L-aminoácido. En algunas realizaciones preferentes, el aminoácido es prolina (L-prolina y/o D-prolina, preferentemente L-prolina). P.ej., un complejo cristalino de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D.glucopiranos-1-il)-benceno (fórmula (2); compuesto A) con prolina (p.ej., L-prolina) resulta preferente.

De esta manera, en la presente memoria se da a conocer un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales y un inhibidor de SGLT2, p.ej., un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales y un inhibidor de SGLT derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo, de fórmula (2) (compuesto A). De esta manera, en la presente memoria se da a conocer un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales y 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (compuesto A).

35 Se da a conocer adicionalmente en la presente memoria la utilización de uno o más complejos cristalinos tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria o posteriormente en la presente memoria para la preparación de una composición farmacéutica que resulta adecuada para el tratamiento o la prevención de enfermedades o condiciones que pueden verse influidas por la inhibición del cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT, preferentemente SGLT2. Se da a conocer además en la presente memoria la utilización de uno o más complejos cristalinos tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria o posteriormente en la presente memoria para la preparación de una composición farmacéutica para inhibir el cotransportador de glucosa dependiente de sodio SGLT2.

Un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales (p.ej., prolina, preferentemente L-prolina) y un inhibidor de SGLT2 según se reivindica, es una forma farmacéuticamente aceptable preferente de un inhibidor de SGLT2 para la utilización según la presente invención. En particular, un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales (p.ej., prolina, preferentemente L-prolina) y un inhibidor de SGLT2 derivado de benceno sustituido con glucopiranosilo, de fórmula (2) (compuesto A) es una forma farmacéuticamente aceptable preferente de un inhibidor de SGLT2 para la utilización según la presente invención. Un complejo cristalino entre uno o más aminoácidos naturales (p.ej., prolina, preferentemente L-prolina) y 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (compuesto A) resulta particularmente preferente como forma farmacéuticamente aceptable de un inhibidor de SGLT2 para la utilización según la presente invención.

También se da a conocer en la presente memoria un método para preparar uno o más complejos cristalinos tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria y posteriormente en la presente memoria, comprendiendo dicho método las etapas siguientes:

- (a) preparar una solución de uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindica (p.ej., un inhibidor de SGLT2 de fórmula (2), es decir, compuesto A) y uno o más aminoácidos naturales en un solvente o mezcla de solventes,
- (b) almacenar la solución para precipitar el complejo cristalino, sacándolo de la solución,
- (c) separar el precipitado respecto de la solución, y
- (d) secar el precipitado opcionalmente hasta eliminar cualquier exceso de dicho solvente o mezcla de solventes.

Una determinada actividad farmacéutica es evidentemente el requisito básico que debe satisfacer un agente farmacéuticamente activo antes de que sea autorizado comercialmente como medicamento. Sin embargo, existe una diversidad de requisitos adicionales que debe cumplir un agente farmacéuticamente activo. Dichos requisitos se basan

en diversos parámetros que están relacionados con la naturaleza de la sustancia activa misma. Sin limitación, son ejemplos de dichos parámetros, la estabilidad del agente activo bajo diversas condiciones ambientales, su estabilidad durante la producción de la formulación farmacéutica y la estabilidad del agente activo en las composiciones de medicamento finales. La sustancia farmacéuticamente activa utilizada para preparar las composiciones farmacéuticas debería ser tan pura como resulte posible y debe garantizarse su estabilidad en el almacenamiento a largo plazo bajo diversas condiciones ambientales. Lo anterior resulta esencial para evitar la utilización de composiciones farmacéuticas que contienen, además de la sustancia activa misma, productos de degradación de la misma, por ejemplo. En dichos casos, el contenido de sustancia activa en el medicamento podría ser inferior al especificado.

- La distribución uniforme del medicamento en la formulación es un factor crítico, particularmente en el caso de que el medicamento deba administrarse a dosis bajas. Para garantizar una distribución uniforme, el tamaño de la partícula de sustancia activa puede reducirse a un nivel adecuado, p.ej., mediante trituración. Debido a que la degradación de la sustancia farmacéuticamente activa como efecto secundario de la trituración (o micronización) debe evitarse en la medida de los posible, a pesar de las duras condiciones requeridas durante el procedimiento, resulta esencial que la sustancia activa sea altamente estable durante todo el procedimiento de trituración. Sólo si la sustancia activa es suficientemente estable durante el procedimiento de trituración resultará posible producir una formulación farmacéutica homogénea que contenga en todos los casos la cantidad especificada de sustancia activa de una manera reproducible.
- Otro problema que puede aparecer en el procedimiento de trituración para preparar la formulación farmacéutica deseada es la introducción de energía causada por dicho procedimiento y el estrés sobre la superficie de los cristales. Lo anterior puede conducir, bajo determinadas circunstancias, cambios polimórficos, a amorfización o un cambio en la red cristalina. Debido a que la calidad farmacéutica de una formulación farmacéutica requiere que la sustancia activa presente en todo momento la misma morfología cristalina, la estabilidad y las propiedades de la sustancia activa cristalina también están sujetas a requisitos estrictos desde este punto de vista.

25

30

35

45

55

65

La estabilidad de una sustancia farmacéuticamente activa también resulta importante en composiciones farmacéuticas para determinar el tiempo de almacenamiento del medicamento particular; el tiempo de almacenamiento es el periodo de tiempo durante el que el medicamento puede administrarse sin ningún riesgo. Por lo tanto, la elevada estabilidad de un medicamento en las composiciones farmacéuticas anteriormente indiadas bajo diversas condiciones de almacenamiento es una ventaja adicional tanto para el paciente como para el fabricante.

La absorción de humedad reduce el contenido de sustancia farmacéuticamente activa como resultado del peso incrementado causado por la incorporación de agua. Las composiciones farmacéuticas con una tendencia a absorber humedad deben protegerse de la humedad durante el almacenamiento, p.ej., mediante la adición de agentes de secado adecuados o mediante el almacenamiento del fármaco en un entorno en el que se encuentre protegido de la humedad. Preferentemente, por lo tanto, una sustancia farmacéuticamente activa debería ser, óptimamente, ligeramente higroscópica.

Además, la disponibilidad de una forma cristalina bien definida permite la purificación de la sustancia farmacológica mediante recristalización.

Aparte de los requisitos indicados anteriormente, debe tenerse en cuenta generalmente que cualquier cambio en el estado sólido de una composición farmacéutica que sea capaz de mejorar su estabilidad física y química proporciona una ventaja significativa respecto a formas menos estables del mismo medicamento.

- Un complejo cristalino entre un aminoácido natural y uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindica (p.ej., un inhibidor de SGLT2 de fórmula (2), es decir, compuesto A) satisface importantes requisitos indicados anteriormente en la presente memoria.
- Preferentemente, el aminoácido natural se encuentra presente en su forma (D) o (L) enantiomérica, más preferentemente en forma del enantiómero (L).
 - Además, resultan preferentes los complejos cristalinos según la presente invención que se forman entre uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindica (p.ej., de fórmula (2), es decir, el compuesto A) y un aminoácido natural, más preferentemente entre el compuesto A y el enantiómero (L) de un aminoácido natural.
 - Los aminoácidos preferentes según la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en fenilalanina y prolina, en particular (L)-prolina y (L)-fenilalanina.
- 60 Según una realización preferente, el complejo cristalino se caracteriza porque el aminoácido natural es prolina, en particular (L)-prolina.
 - Preferentemente, la proporción molar de uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindica (p.ej., de fórmula (2), es decir, el compuesto A) y el aminoácido natural se encuentre comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 2: 1 y aproximadamente 1: 3; más preferentemente entre aproximadamente 1,5: 1 y aproximadamente 1: 1,5; todavía

más preferentemente entre aproximadamente 1,2: 1 y aproximadamente 1: 1,2; lo más preferentemente de aproximadamente 1: 1. A continuación, dicha realización se denomina "complejo (1: 1)" o "complejo 1: 1".

Por lo tanto, un complejo cristalino preferente según la presente invención es un complejo (1: 1) entre dicho inhibidor de SGLT2 según se reivindica (p.ej., de fórmula (2); es decir, compuesto A) y prolina; en particular, dicho inhibidor de SGLT2 y L-prolina.

Según una realización preferente del complejo cristalino, en particular el complejo 1: 1 de dicho inhibidor de SGLT2 y prolina, es un hidrato.

10

Preferentemente, la proporción molar del complejo cristalino y agua se encuentra comprendida n el intervalo de entre aproximadamente 1: 0 y 1: 3; más preferentemente entre aproximadamente 1: 0 y 1: 2; todavía más preferentemente entre aproximadamente 1: 0,5 y 1: 1,5; lo más preferentemente de aproximadamente 1: 0,8 y 1: 1,2, en particular de aproximadamente 1: 1.

15

El complejo cristalino de dicho inhibidor de SGLT2 con prolina, en particular con L-prolina y agua, puede identificarse y distinguirse de otras formas cristalinas a partir de sus patrones característicos de difracción de rayos X de los polvos (XRPD, por sus siglas en inglés).

20 Po

Por ejemplo, un complejo cristalino de compuesto A y L-prolina se caracteriza preferentemente por un patrón de difracción de rayos X de los polvos que comprende picos en 20,28, 21,14 y 21,64 grados 2 $\mathbf{0}$ (±0,1 grados 2 $\mathbf{0}$), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de los polvos se produce utilizando radiación de CuK $_{\alpha 1}$.

25

En particular, dicho patrón de difracción de rayos X de los polvos comprende picos en 4,99, 20,28, 21,14, 21,64 y 23,23 grados 2 $\mathbf{0}$ (±0,1 grados 2 $\mathbf{0}$), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de los polvos se produce utilizando radiación de CuK_{α 1}.

30

Más específicamente, dicho patrón de difracción de rayos X de los polvos comprende picos en 4,99, 17,61, 17,77, 20,28, 21,14, 21,64, 23,23 y 27,66 grados 2 $\mathbf{0}$ (±0,1 grados 2 $\mathbf{0}$), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de los polvos se produce utilizando radiación de CuK $_{\alpha 1}$.

Todavía más específicamente, dicho patrón de difracción de rayos X de los polvos comprende picos en 4,99, 15,12, 17,61, 17,77, 18,17, 20,28, 21,14, 21,64, 23,23 y 27,66 grados 2 $\mathbf{0}$ (±0,1 grados 2 $\mathbf{0}$), en el que dicho patrón de difracción de rayos X de los polvos se produce utilizando radiación de CuK $_{\alpha 1}$.

35

Todavía más específicamente, el complejo cristalino de compuesto A y L-prolina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de los polvos, producido utilizando radiación de $CuK_{\alpha 1}$, que comprende picos, en grados 2 Θ ($\pm 0,1$ grados 2 Θ) contenidos en la Tabla 1.

40

Tabla 1: patrón de difracción de rayos X de los polvos del complejo cristalino de compuesto A y L-prolina (únicamente se proporcionan los picos hasta 30º en 2 Θ):

2Θ	Valor d	Intensidad I/I ₀
[°]	[Å]	[%]
4,99	17,68	39
7,01	12,61	6
8,25	10,70	11
9,95	8,88	12
13,15	6,73	30
13,33	6,64	10
14,08	6,28	4
15,12	5,85	32
16,40	5,40	12
16,49	5,37	13
17,11	5,18	6
17,61	5,03	32
17,77	4,99	35
18,17	4,88	32
18,32	4,84	28
18,72	4,74	8
19,16	4,63	30
19,96	4,45	26
20,28	4,37	56
20,60	4,31	7
21,14	4,20	84

(continuación)

2Θ	Valor d	Intensidad I/I ₀
21,64	4,10	100
22,33	3,98	15
23,23	3,83	41
24,06	3,70	4
24,51	3,63	15
24,93	3,57	26
25,89	3,44	23
26,21	3,40	11
26,84	3,32	8
27,66	3,22	38
27,96	3,19	9
28,26	3,16	5
28,44	3,14	6
28,75	3,10	6
29,18	3,06	19

- Todavía más específicamente, dicho complejo cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de los polvos, producido utilizando radiación de CuK_{α1}, que comprende picos, en grados 2**Θ** (±0,1 grados 2**Θ**) contenidos en la Tabla 13.
- Además, dicho complejo cristalino del compuesto A con L-prolina se caracteriza por un punto de fusión superior a 89°C, en particular en un intervalo de entre aproximadamente 89°C y aproximadamente 115°C, más preferentemente en el intervalo de entre aproximadamente 89°C y aproximadamente 110°C (determinado mediante DSC; evaluado com temperatura de inicio; tasa de calentamiento: 10°K/min). Puede observarse que dicho complejo cristalino se funde bajo deshidratación. La curva de DSC obtenida se muestra en la figura 14.
- Dicho complejo cristalino del compuesto A y L-prolina muestra una pérdida de peso mediante gravimetría térmica (GT). La pérdida de peso observada indica que la forma cristalina contiene agua que puede unirse mediante adsorción y/o puede ser pare de la red cristalina, es decir, la forma cristalina puede encontrarse presente en forma de un hidrato cristalino. El contenido de agua en la forma cristalina se encuentra comprendido en el intervalo de entre 0 y aproximadamente 10% en peso, en particular de entre 0 y aproximadamente 5% en peso, todavía más preferentemente de entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 5% en peso. La línea de puntos ilustra una pérdida de peso de entre 2,8% y 3,8% de agua. A partir de la pérdida de peso observada, puede estimarse una estequiometría próxima a la de un monohidrato.
- Dicho complejo cristalino presenta propiedades físicoquímicas ventajosas que resultan beneficiosas en la preparación de una composición farmacéutica. En particular, el complejo cristalino presenta una elevada estabilidad física química bajo diversas condiciones ambientales y durante la producción del medicamento. Por ejemplo, pueden obtenerse cristales de una forma y tamaño de partícula que resultan particularmente adecuados en un método de producción para formulaciones farmacéuticas sólidas. Además, los cristales muestran una elevada estabilidad mecánica que permite la trituración de los cristales. Además, el complejo cristalino no muestra una tendencia elevada a absorber humedad y es químicamente estable, es decir, el complejo cristalino permite la producción de una formulación farmacéutica sólida con un tiempo de almacenamiento prolongado. Por otra parte, el complejo cristalino presenta una solubilidad favorablemente elevada en un amplio intervalo de pH que resulta ventajosa en formulaciones farmacéuticas sólidas para la administración oral.
- 35 Los patrones de difracción de rayos X de los polvos pueden registrarse utilizando un difractómetro STOE STADI P en modo de transmisión dotado de un detector sensible a la localización (OED) y un ánodo de Cu como fuente de rayos X (radiación de CuK_{α1}, λ=1,54056 Å, 40kV, 40 mA). En la Tabla 1, los valores "2Θ [°]" denotan el ángulo de difracción en grados y los valores "d [Å]" denotan las distancias especificadas, en Å, entre los planos de la red. La intensidad mostrada en la figura 13 se proporciona en unidades de cps (por sus siglas en inglés, pulsos por segundo).
 - A fin de incluir el error experimental, los valores de 2Θ anteriormente indicados deben considerarse exactos con un error de \pm 0,1 grados 2Θ , en particular de \pm 0,05 grados 2Θ . Es decir, al evaluar si una muestra dada de cristales del compuesto A es la forma cristalina según los valores de 2Θ anteriormente indicados, un valor de 2Θ que se observa experimentalmente para la muestra debe considerarse idéntico a un valor característico indicado anteriormente en el caso de que caiga dentro de \pm 0.1 grados 2Θ del valor característico, en particular en el caso de que caiga dentro de \pm 0,05 grados 2Θ del valor característico.

45

Se determinó el punto de fusión mediante DSC (calorimetría diferencial de barrido) utilizando un DSC 821 (Mettler Toledo). Se determinó la pérdida de peso mediante gravimetría térmica (GT) utilizando un TGA 851 (Mettler Toledo).

También se da a conocer en la presente memoria un método para preparar un complejo cristalino tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria y posteriormente en la presente memoria, comprendiendo dicho método las etapas siguientes:

5

10

15

20

25

- (a) preparar una solución de uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindica en la presente memoria (es decir, compuesto A) y uno o más aminoácidos naturales en un solvente o una mezcla de solventes.
- (b) almacenar la solución para precipitar el complejo cristalino, sacándolo de la solución,
- (c) separar el precipitado respecto de la solución, y
- (d) secar el precipitado opcionalmente hasta eliminar cualquier exceso de dicho solvente o mezcla de solventes.

Según la etapa (a), se prepara una solución de uno o más inhibidores de SGLT2 (es decir, compuesto A) y uno o más aminoácidos naturales en un solvente o mezcla de solventes. Preferentemente, la solución se encuentra saturada o por lo menos prácticamente saturada o incluso supersaturada con respecto al compleio cristalino. En la etapa (a), el inhibidor o inhibidores de SGLT2 pueden disolverse en una solución que comprende el aminoácido o aminoácidos naturales o el aminoácido o aminoácidos naturales pueden disolverse en una solución que comprende el inhibidor de SGLT2. Según un procedimiento alternativo, el inhibidor o inhibidores de SGLT2 se disuelven en un solvente o mezcla de solventes, rindiendo una primera solución y el aminoácido o aminoácidos naturales se disuelven en un solvente o mezcla de solventes, rindiendo una segunda solución. Después, dicha primera solución y dicha segunda solución se agrupan para formar la solución según la etapa (a).

Preferentemente, la proporción molar del aminoácido natural al inhibidor o inhibidores de SGLT2 (es decir, el compuesto A) en la solución se corresponde con la proporción molar del aminoácido natural al inhibidor o inhibidores de SGLT2 en el compleio cristalino que debe obtenerse. Por lo tanto, una proporción molar preferente se encuentra comprendida en el intervalo de aproximadamente 1: 2 a 3: 1; lo más preferentemente de aproximadamente 1: 1.

Los solventes adecuados se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en alcanoles C₁₋₄, agua, acetato de etilo, acetonitrilo, éter dietílico, tetrahidrofurano y una mezcla de dos o más de dichos solventes.

30 Los solventes más preferentes se seleccionan del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, aqua y una mezcla de dos o más de dichos solventes, en particular mezclas de uno o más de dichos solventes orgánicos y aqua.

Los solventes particularmente preferentes se seleccionan del grupo que consiste en etanol, isopropanol, aqua y mezclas de etanol y/o isopropanol y aqua.

35

En el caso de que se considere una mezcla de agua y uno o más alcanoles C₁₋₄, en particular de metanol, etanol y/o isopropanol, más preferentemente de etanol, una proporción en volumen preferente de aqua:alcanol se encuentra comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 99: 1 y 1: 99; más preferentemente de entre aproximadamente 50: 1 y 1: 80; todavía más preferentemente de entre aproximadamente 10: 1 y 1: 60.

40

55

60

65

Preferentemente, la etapa (a) se lleva a cabo a aproximadamente la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) o a una temperatura elevada de hasta aproximadamente el punto de ebullición del solvente o mezcla de solventes utilizado.

Según una realización preferente, el material de partida de uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindica (p.ej., 45 compuesto A) y/o el aminoácido o aminoácidos naturales y/o el solvente y mezclas de solventes contiene una cantidad de H₂O que es por lo menos la cantidad requerida para formar un hidrato del inhibidor de SGLT2, en particular de por lo menos 1 mol, preferentemente de por lo menos 1,5 moles de agua por cada mol de inhibidor de SGLT2. Todavía más preferentemente, la cantidad de agua es de por lo menos 2 moles de agua por cada mol de inhibidor de SGLT2. 50 Lo anterior significa que el inhibidor o inhibidores de SGLT2 según se reivindica (es decir, el compuesto A) como

material de partida o el aminoácido o aminoácidos naturales o dicho solvente o mezcla de solventes, o dichos compuestos y/o solventes en combinación contienen una cantidad de H₂O tal como se ha especificado anteriormente. Por ejemplo, en el caso de que el material de partida del inhibidor o inhibidores de SGLT2 según se reivindica (es decir, el compuesto A) o el aminoácido natural en la etapa (a) contenga suficiente agua tal como se ha especificado

anteriormente, no es obligatorio un contenido de agua del solvente o solventes.

A fin de reducir la solubilidad del complejo cristalino según la presente invención en la solución, en la etapa (a) y/o en la etapa (b) puede añadirse uno o más antisolventes, preferentemente durante la etapa (a) o al inicio de la etapa (b). El agua es un ejemplo de un antisolvente adecuado. La cantidad de antisolvente preferentemente se selecciona para obtener una solución supersaturada o saturada con respecto al complejo cristalino.

En la etapa (b), la solución se almacena durante un tiempo suficiente para obtener un precipitado, es decir, el complejo cristalino. La temperatura de la solución en la etapa (b) es aproximadamente igual o inferior a la de la etapa (a). Durante el almacenamiento, la temperatura de la solución preferentemente se reduce, preferentemente hasta una temperatura en el intervalo de 20°C a 0°C o incluso más baja. La etapa (b) puede llevarse a cabo con o sin agitación. Tal como es conocido por el experto en la materia a partir del periodo de tiempo y la diferencia de temperatura en la

etapa (b), puede controlarse el tamaño, forma y calidad de los cristales obtenidos. Además, puede inducirse la cristalización mediante métodos conocidos de la técnica, por ejemplo por medios mecánicos, tales como el raspado o frote de la superficie de contacto del recipiente de reacción, por ejemplo con una barra de vidrio. Opcionalmente, la solución (prácticamente) saturada o supersaturada puede inocularse con cristales de inóculo.

En la etapa (c), el solvente o solventes pueden eliminarse del precipitado mediante métodos conocidos, tales como, por ejemplo, la filtración, la filtración con succión, la decantación o la centrifugación.

- En la etapa (d), se elimina el exceso de solvente o solventes del precipitado mediante métodos conocidos por el experto en la materia, tales como, por ejemplo, la reducción de la presión parcial del solvente o solventes, preferentemente al vacío, y/o mediante calentamiento hasta una temperatura superior a aproximadamente 20°C, preferentemente en un intervalo e temperaturas inferior a 100°C, todavía más preferentemente inferior a 85°C.
- El compuesto A puede sintetizarse mediante métodos tal como se indican específica y/o generalmente descritos o citados en la solicitud de patente internacional nº WO2007/128749 (ref. xviii) que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia, y/o en los Ejemplos dados a conocer posteriormente en la presente memoria. Las propiedades biológicas del compuesto A también pueden investigarse tal como se indica en el documento nº WO2007/128749 (ref. xviii).
- Preferentemente se utiliza un complejo cristalino ta como se indica en la presente memoria como sustancia activa farmacológica en forma sustancialmente pura, es decir, esencialmente libre de otras formas cristalinas del inhibidor o inhibidores de SGLT2 según se reivindica (es decir, el compuesto A). Sin embargo, la invención comprende además un complejo cristalino mezclado con otra forma o formas cristalinas. En el caso de que la sustancia farmacológica activa sea una mezcla de formas cristalinas, resulta preferente que la sustancia comprenda por lo menos 50% e peso, todavía más preferentemente por lo menos 90% en peso, lo más preferentemente por lo menos 95% en peso del complejo cristalino tal como se indica en la presente memoria.
- En vista de su capacidad de inhibir la actividad e SGLT, un complejo cristalino según la invención resulta adecuado para la utilización en el tratamiento y/o el tratamiento preventivo de condiciones o enfermedades que pueden resultar afectadas por la inhibición de la actividad de SGLT, particularmente la actividad de SGLT-2, en particular los trastornos metabólicos indicados en la presente memoria. El complejo cristalino según la invención también resulta adecuado para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o el tratamiento preventivo de condiciones o enfermedades que pueden resultar afectadas por la inhibición de la actividad de SGLT, particularmente la actividad de SGLT-, en particular trastornos metabólicos según se reivindica en la presente memoria. Un complejo cristalino tal como se indica en la presente memoria (en particular de compuesto A con un aminoácido natural, p.ej., prolina, particularmente L-prolina) también resulta adecuado para la utilización en el tratamiento de un equino.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

- 40 Pueden prepararse inhibidores de SGLT2 para la utilización según la invención en forma de composiciones farmacéuticas. Pueden prepararse en forma de formulaciones sólidas o líquidas. En cualquier caso, se preparan preferentemente para la administración oral, preferentemente en forma líquida para la administración oral. Sin embargo, los inhibidores de SGLT2 también pueden prepararse, p.ej., para la administración parenteral.
- 45 Entre las formulaciones sólidas se incluyen tabletas, formas granulares, y otras formas sólidas, tales como supositorios. Entre las formulaciones sólidas, resultan preferentes las tabletas y las formas granulares.
- Las composiciones farmacéuticas dentro del significado de la presente invención pueden comprender uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención según se reivindica y uno o más excipientes. Puede utilizarse cualquier excipiente que permita, o soporte, el efecto médico deseado. Dichos excipientes se encuentran disponibles para el experto en la materia. Son excipientes útiles, por ejemplo, antiadherentes (utilizados para reducir la adhesión entre los polvos (gránulos) y las caras del punzón y evitar de esta manera la adhesión a las tableteadoras), ligantes (ligantes de solución o ligantes secos que aglutinan los ingredientes entre sí), recubrimientos (para proteger los ingredientes de tableta frente al deterioro por humedad en el aire y que facilitan la deglución de tabletas grandes o de sabor desagradable), desintegrantes (que permite que la tableta se descomponga al diluirla), agentes de carga diluyentes, saborizantes, colorantes, glidantes (reguladores de flujo para fomentar el flujo e los polvos mediante reducción de la fricción y cohesión entre partículas), lubricantes (para evitar que los ingredientes se aglutinen entre sí y se adhieran a las tableteadoras o al aparato de llenado de cápsulas), conservantes, adsorbentes, edulcorantes, etc.
- 60 Las formulaciones según la invención, p.ej., formulaciones sólidas, pueden comprender agentes de carga y/o desintegrantes seleccionados del grupo de azúcares y alcoholes de azúcar, p.ej., manitol, lactosa, almidón, celulosa, celulosa microcristalina y derivados de celulosa, p.ej., metilcelulosa y similares.
- Los procedimientos de fabricación para formulaciones adecuadas para animales equinos son conocidos por el experto en la materia y para las formulaciones sólidas comprenden, p.ej., la compresión directa, la granulación seca y la granulación húmeda. En el procedimiento de compresión directa, el ingrediente activo y la totalidad de los demás

excipientes se introducen juntos en un aparato de compresión que se aplica directamente para el prensado de tabletas sacándolas de dicho material. Las tabletas resultantes pueden recubrirse opcionalmente después a fin de protegerlas física y/o químicamente, p.ej., con un material conocido a partir del estado de la técnica.

Una unidad de administración, p.ej., una única dosis líquida o una unidad de una formulación sólida, p.ej., una tableta, puede comprender 5 a 2500 mg, o p.ej., 5 a 2000 mg, 5 mg a 1500 mg, 10 mg a 1500 mg, 10 mg a 1000 mg, o 10 a 500 mg de uno o más inhibidores de SGLT2 para la utilización según la invención. Tal como entenderá el experto en la materia, el contenido de uno o más inhibidores de SGLT2 en una formulación sólida, o cualquier formulación tal como se da a conocer en la presente memoria para la administración en un animal equino, puede incrementarse o reducirse según resulte apropiado en proporción al peso corporal del animal equino que debe tratarse.

En una realización, se diseña una composición farmacéutica para la utilización según la invención para la administración oral o parenteral, preferentemente para la administración oral. Especialmente la administración oral se mejora con excipientes que modifican el olo y/o propiedades hápticas de la composición farmacéutica para el paciente deseado, p.ej., tal como se ha indicado.

En el caso de que uno o más inhibidores de SGLT2 para la utilización según la invención se formulen para la administración oral, resulta preferente que los excipientes proporcionen propiedades, p.ej., palatabilidad y/o masticabilidad, que conviertan a la formulación en adecuada para la administración en un animal equino.

También resultan preferentes las formulaciones líquidas. Las formulaciones líquidas pueden ser, p.ej., soluciones, jarabes o suspensiones. Pueden administrarse directamente en el animal equino o pueden mezclarse con el alimento y/o la bebida (p.ej., agua de bebida o similar) del animal equino. Una ventaja de una formulación líquida (similar a una formulación en forma granular) es que dicha forma de administración permite la dosificación precisa. Por ejemplo, el inhibidor o inhibidores de SGLT2 pueden dosificarse con precisión en proporción a la masa corporal del animal equino. Las composiciones típicas de formulaciones líquidas son conocidas por el experto en la materia.

Dosificación y administración

15

20

25

50

55

El experto en la materia podrá determinar las dosis adecuadas para los usos de la presente invención. Entre las unidades preferentes de dosificación se incluyen mg/kg, es decir, mg de inhibidor de SGLT2 por masa corporal del animal equino. Puede administrarse uno o más inhibidores de SGLT2 de la invención, p.ej., a dosis de ,01 a 5 mg/kg de peso corporal al día, p.ej., 0,01 a 4 mg/kg, p.ej., 0,01 a 3 mg/kg, p.ej., 0,01 a 2 mg/kg, p.ej., 0,01 a 1,5 mg/kg, p.ej., 0,01 a 1 mg/kg, p.ej., 0,01 a 0,75 mg/kg, p.ej., 0,01 a 0,5 mg/kg, p.ej., 0,01 a 0,4 mg/kg, p.ej., 0,01 a 0,4 mg/kg de peso corporal al día. Preferentemente, la dosis es de 0,02 a 0,5 mg/kg de peso corporal al día, más preferentemente de0,03 a 0,4 mg/kg de peso corporal al día, p.ej., de 0,03 a 0,3 mg/kg de peso corporal al día.

En una realización preferente, el inhibidor o inhibidores de SGLT2 o una forma farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden administrarse a dosis de 0,01 a 3,0 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente de 0,02 a 1,0 mg/kg de peso corporal al día, más preferentemente de 0,03 a 0,4 mg/kg de peso corporal al día. De esta manera, el inhibidor o inhibidores de SGLT2 o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse para la administración de 0,01 a 3,0 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente de 0,02 a 1,0 mg/kg de peso corporal al día, más preferentemente de 0,03 a 0,4 mg/kg de peso corporal al día.

45 El experto en la materia será capaz de preparar uno o más inhibidores de SGLT2 de la invención para la administración según una dosis deseada.

Preferentemente, según la invención, se administra uno o más inhibidores de SGLT2 no más de tres veces al día, más preferentemente no más de dos veces al día, lo más preferentemente sólo una vez al día. La frecuencia de administración puede adaptarse a la tasa de alimentación típica del animal equino.

Según la invención, puede administrarse un inhibidor de SGLT2, p.ej., compuesto A, de manera que se alcance una concentración apropiada en el plasma sanguíneo de uno o más inhibidores de SGLT2 (p.ej., una concentración máxima en el plasma sanguíneo o concentración en plasma sanguíneo después de un tiempo dado, p.ej., 4, 8, 12 o 24 horas después de la administración oral, preferentemente aproximadamente 8 horas después de la administración oral). P.ej., para el compuesto A, la concentración en el plasma sanguíneo (p.ej., la concentración máxima en el plasma sanguíneo ola concentración en el plasma sanguíneo después de dicho tiempo dado posterior a la administración oral) puede encontrarse comprendida en el intervalo de 2 a 4000 nM, p.ej., de 20 a 3000 nM, o p.ej., de 40 a 2000 nM.

Preferentemente, tras la administración y el tiempo requerido para que el inhibidor o inhibidores de SGLT2 alcancen el torrente sanguíneo, se mantienen dichos niveles en la sangre durante un intervalo de tiempo de por lo menos 12 horas, más preferentemente de por lo menos 18 horas, lo más preferentemente de por lo menos 24 h.

Preferentemente, según la invención, se administra por vía oral uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindica, en forma líquida o sólida. El inhibidor o inhibidores de SGLT2 según se reivindican pueden administrarse directamente en la boca del animal (p.ej., utilizando una jeringa, preferentemente una jeringa graduada según el peso corporal) o

junto con el alimento o bebida del animal (p.ej., con su agua de bebida o similar), en cada caso preferentemente en forma líquida. Los inhibidores de SGLT2 según se reivindica, sin embargo, también se administran, p.ej., por vía parenteral, o por cualquier otra vía de administración, p.ej., por vía rectal.

El inhibidor o inhibidores de SGLT2 según se reivindican pueden utilizarse solos o en combinación con otro fármaco. En algunas realizaciones, el inhibidor o inhibidores de SGLT2 según se reivindica se utilizan en combinación con uno o más fármacos antihiperglucémicos orales adicionales. En el caso de que se utilice uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindica en combinación con un fármaco adicional, el inhibidor o inhibidores de SGLT2 según se reivindica y cualquier fármaco adicional pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente (en cualquier orden) y/o según un régimen de dosificación cronológicamente escalonado. En dichas realizaciones, en el caso de que un fármaco adicional para la administración combinada con uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindica no se administre simultáneamente con el inhibidor de SGLT2 según se reivindica, el inhibidor o inhibidores de SGLT2 según se reivindica y cualquier fármaco adicional se administran preferentemente dentro de un periodo de por lo menos 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 4 meses, 6 meses o más, p.ej., 12 meses o más.

En algunas realizaciones, el inhibidor o inhibidores de SGLT2 según se reivindica (utilizados solos o en combinación con otro fármaco) no se utilizan en combinación con 1-[(3-ciano-piridín-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butín-1-il)-8-[3-(R)-amino-piperidín-1-il]-xantina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es decir, el animal equino no se trata con dicho compuesto. En algunas realizaciones, el inhibidor o inhibidores de SGLT2 según se reivindican no se utilizan en combinación con un inhibidor de DPP-IV, es decir, el animal equino no se trata con un inhibidor de DPP-IV.

En algunas realizaciones, el inhibidor o inhibidores de SGLT2 según se reivindican se utilizan como una monoterapia, es decir, una terapia autónoma, es decir, no se administra ninguna otra medicación en el animal equino para el tratamiento o la prevención del mismo trastorno metabólico, es decir, el trastorno metabólico para el que se administra uno o más inhibidores de SGLT2 según se reivindica. P.ej., no se administra ninguna otra medicación en el animal equino para el tratamiento o la prevención del mismo trastorno metabólico dentro de un periodo de por lo menos 2, 3 o 4 semanas anterior y posterior a la administración del inhibidor de SGLT2 según se reivindica.

Breve descripción de las figuras

15

20

25

30

40

60

La figura 1 muestra que dosis de 0,3 mg/kg de peso corporal o 3 mg/kg de peso corporal por vía oral, o 1 mg/kg de peso corporal i.v. de compuesto A, causaron todas incrementos notables de la concentración urinaria de glucosa en caballos.

La figura 2 muestra la correlación entre el nivel plasmático de compuesto A y la excreción urinaria de glucosa normalizada respecto a la creatinina urinaria (glucosa/creatinina).

La figura 3 compara los cambios relativos de glucosa sanguínea durante un periodo de 0 a 210 minutos (valores medios; la línea base como covariante) en na prueba oral de azúcar (POA) en animales tratados y de control el día 28 del periodo de tratamiento (líneas en negrita) con los mismos animales el día -14 antes del inicio del periodo de tratamiento (líneas de puntos). A título comparativo, las líneas de puntos finas ilustran el curso temporal de la excursión de glucosa en la POA de un caballo tolerante a la glucosa sano.

La figura 4 muestra el cambio de glucosa plasmática [mM] durante un curso temporal tras el tratamiento con compuesto A o su vehículo y la alimentación. Para el grupo de control, se proporcionan los datos individuales, mientras que para los caballos tratados con compuesto A, se proporcionan datos medios para cada grupo de administración (0,3 mg/kg de peso corporal o 3 mg/kg de peso corporal por vía oral, o 1 mg/kg de peso corporal i.v.).

La figura 5 muestra un curso temporal de concentraciones sanguíneas de insulina [µIU/ml] en caballos resistentes a la insulina durante una POA tras 4 semanas de tratamiento con compuesto A (líneas continuas) o su vehículo líneas de puntos). Se proporcionan los valores de grupo medios. Línea en negrita: 2 h después de la administración de compuesto/vehículo; línea más delgada: 24 h después de la última administración de compuesto/vehículo.

La figura 6 muestra los niveles plasmáticos basales de insulina [µIU/ml] antes del tratamiento (día -12), el día 14 y el día 29 de tratamiento con compuesto A o su vehículo. Se proporcionan datos individuales (líneas delgadas) y los valores de grupo medios (líneas en negrita).

La figura 7 muestra la sensibilidad basal a la insulina de caballos tratados y de control tal como se expresa mediante el índice QUICKI (índice cuantitativo de comprobación de la sensibilidad a la insulina, es decir, 1/(log(insulina en ayuno, pmoles/I)) + log(glucosa en ayuno, mmoles/I)). Las mediciones se realizaron antes del tratamiento (día -12), el día 14 y el día 29 de tratamiento con compuesto A o su vehículo. Se proporcionan datos individuales (líneas delgadas) y los valores de grupo medios (líneas en negrita).

La figura 8 muestra los valores de AUC (superficie bajo la curva) de insulina plasmática [µIU/ml/min] (línea base como covariante) antes del tratamiento (día -12), el día 28 (2 h después de la administración de compuesto/vehículo) y el

día 30 (24 h después de la última administración de compuesto/vehículo) de tratamiento con compuesto A o su vehículo. Se proporcionan datos individuales (líneas delgadas) y los valores de grupo medios (líneas en negrita).

- La figura 9 muestra la sensibilidad a la insulina de caballos tratados y de control según se expresa mediante el índice Belfiore de sensibilidad a la insulina (es decir, 1/(log(AUCΔinsulina x AUCΔ glucosa)). Las mediciones se realizaron antes del tratamiento (día -12), el día 28 (2 h después de la administración de compuesto/vehículo) y el día 30 (24 h después de la última administración de compuesto/vehículo) de tratamiento con compuesto A o su vehículo. Se proporcionan datos individuales (líneas delgadas) y los valores de grupo medios (líneas en negrita).
- La figura 10 muestra el curso temporal de eliminación de ácidos grasos no esterificados (NEFA, μEq/I) del torrente sanguíneo según se mide durante una prueba de tolerancia a insulina intravenosa (PTliv). Se proporcionan los valores de grupo medios de los caballos tratados con compuesto A (líneas continuas) o su vehículo (líneas de puntos). El panel A muestra los resultados de la PTliv antes del periodo de tratamiento; el panel B representa los resultados después de 5 semanas de tratamiento.
 - La figura 11 muestra los niveles plasmáticos basales de leptina [ng/ml] antes del tratamiento (día -12), el día 14 y el día 29 de tratamiento con compuesto A o su vehículo. Se proporcionan datos individuales (líneas delgadas) y los valores de grupo medios (líneas en negrita).
- La figura 12 muestra la masa corporal de los caballos [kg] antes del tratamiento (día -12), el día 14 y el día 29 de tratamiento con compuesto A o su vehículo. Se proporcionan datos individuales (líneas delgadas) y los valores de grupo medios (líneas en negrita).
- La figura 13 muestra un patrón de difracción de rayos X de los polvos de un lote representativo de un complejo cristalino de compuesto A con L-prolina (1:1).
 - La figura 14 muestra un diagrama de DSC/GT de un lote representativo de un complejo cristalino de compuesto A con L-prolina (1:1).
- La figura 15 muestra el incremento de la glucosa [mM] e insulina [pIU/ml] plasmáticas durante un reto de glucosa; se proporciona la delta de tiempo "0" antes del reto y 120 min después del reto. Las columnas blancas representan los valores antes ("pre") del tratamiento; las columnas negras proporcionan los valores el día 14 de tratamiento ("post") con compuesto A (panel A) o placebo (panel B).
- La figura 16 muestra los cambios relativos (valores de grupo medios; línea base como covariante) de los niveles sanguíneos de glucosa (panel A) y de insulina (panel B) durante un periodo de 0 a 240 min respecto a la alimentación matutina el día 2 del reto dietético. Líneas en negrita: caballos tratados con compuesto A (n=3); líneas de puntos: controles no tratados (n=8).

40 Ejemplos

45

15

Los ejemplos a continuación muestran los efectos terapéuticos beneficiosos sobre el control glucémico y/o la resistencia a la insulina, etc., de utilizar inhibidores de SGLT2 según se reivindica en animales equinos, según la presente invención. Los presentes ejemplos pretenden ilustrar la invención en mayor detalle sin ser limitativos del alcance según las reivindicaciones.

Ejemplo 1. Farmacocinética (FC)/Farmacodinámica (FD) de la administración oral de una dosis única de compuesto A en caballos.

Se administró compuesto A a caballos que habían sido sometidos a ayuno durante la noche. Los grupos (n=3 en cada grupo) recibieron una única administración oral o intravenosa (i.v.) de vehículo solo (agua purificada, Macrogol 15, hidroxiestearato) o vehículo que contenía el inhibidor o inhibidores de SGLT2 a una dosis de 0,3 mg/kg de peso corporal y 3 mg/kg de peso corporal por vía oral y 1 mg/kg de peso corporal i.v. Se realizaron mediciones de FC/FD hasta el día 3 después de una única administración de compuesto A o su vehículo.

Tabla 2: datos farmacocinéticos, dosis única

Parámetro		1 mg/kg i.v.	0,3 mg/kg p.o.	3,0 mg/kg p.o.
tmax [hora]	media		2	1
C _{max} [nmoles/I]	media		353	3867
AUC _{0→∞} [nmoles·h/l]	media	41251	2869	29752
T _{1/2} [hora]	media	7,9	8,5	8,2

Datos farmacodinámicos:

- Resultó evidente un claro incremento de la concentración urinaria de glucosa a todas las dosis ya 1 h después de la administración (valores de grupo medios: controles - 0,6 mmoles/l; 1 mg/kg i.v. - 253 mmoles/l; 0,3 mg/kg p.o. -103 mmoles/l; 3 mg/kg p.o. - 217 mmoles/l) y persistió durante más de 24 h (ver la figura 1).
- Ninguna de las dosis de compuesto A alteró el nivel basal de glucosa en sangre en caballos en comparación con los valores de referencia normales.
- Ninguna de las dosis de compuesto A alteró la función renal de los caballos.

5

10

45

50

55

60

65

El incremento de la excreción urinaria de glucosa era claramente dependiente de la exposición al compuesto en el plasma, tal como se muestra en la figura 2.

Ejemplo 2. Efecto del compuesto A sobre la glucosa urinaria y sanguínea, así como la tolerancia a la glucosa, tras la administración repetida en caballos.

Se administró compuesto A a caballos bajo alimentación libre normoglucémicos, hiperinsulinémicos, resistentes a la insulina, obesos que mostraban una tolerancia defectuosa a la glucosa. Los grupos (n=4 en cada grupo) recibieron una administración oral diaria de vehículo solo (agua purificada, Macrogol 15, hidroxiestearato - 0,2 ml/100 kg y aproximadamente 35 ml de compota de manzana) o vehículo que contenía uno o más inhibidores de SGLT2 en dosis crecientes de hasta 1 mg/kg de peso corporal durante 4 semanas. Los caballos tratados recibieron una dosis diaria de compuesto A a razón de 0,1 mg/kg de peso corporal durante los primeros 7 días, seguido de 0,2 mg/kg de peso corporal; desde el día 20 se incrementó la dosis a 1 mg/kg de peso corporal. Se midió la glucosa urinaria y la glucosa en sangre. Adicionalmente, a fin de evaluar la tolerancia a la glucosa, se midió la glucosa en sangre durante una prueba oral de azúcar (POE, jarabe de maíz, 0,15 ml/kg). Se recogió sangre mediante catéteres en la vena yugular. Se extrajeron muestras de sangre antes de la aplicación de azúcar y 60, 90, 120, 150, 180 y 210 min después.

- La concentración urinaria de glucosa resultó significativamente elevada por el tratamiento: controles <1 mmol/l; tratados: 300 mmoles/l.
 - Los niveles basales de glucosa en sangre se mantuvieron dentro de los intervalos normales en todos los caballos durante todo el estudio. No se observó hipoglucemia.
- La figura 3 muestra los niveles en sangre de glucosa durante un periodo de 0 a 210 minutos en una prueba oral de azúcar (POA) en animales tratados con compuesto A y en animales de control tratados únicamente con vehículo el día 28 del periodo de tratamiento. Se muestran los valores medios (n=4 en cada grupo).
- La comparación de las curvas de glucosa al final del estudio reveló una tendencia estadísticamente significativa (p=0,066) para una reducción de la AUC de la glucosa en los caballos tratados con compuesto A. La concentración plasmática de glucosa a los 90 minutos después del reto era significativamente más baja (p=0,038) en los caballos tratados. Estos datos indican que los caballos tratados experimentaron una mejora significativa de su tolerancia a la glucosa.
- 40 Ejemplo 3. Efecto del compuesto A sobre la glucosa en sangre postprandial en caballos.

El ejemplo siguiente muestra el efecto del compuesto A sobre la glucosa en sangre postprandial en caballos. Se administró compuesto A a caballos que habían sido sometidos a ayuno durante la noche. Los grupos (n=3 en cada grupo) recibieron una única administración oral o i.v. de vehículo solo (agua purificada, Macrogol 15, hidroxiestearato) o vehículo que contenía uno o más inhibidores de SGLT2 a una dosis de 0,3 mg/kg de peso corporal y 3 mg/kg de peso corporal por vía oral y 1 mg/kg de peso corporal i.v. Dos horas después de la administración de compuesto, los caballos recibieron una comida de ensayo. La glucemia postprandial se cuantificó 2 horas después y resultó significativamente afectada por todas las dosis de compuesto A, tal como se muestra en la figura 4. De esta manera, el compuesto A es claramente capaz de reducir eficazmente los niveles de glucosa postprandiales en caballos.

La eficacia de la inhibición de SGLT2 de acuerdo con la invención en el tratamiento de la glucosa en ayuno y/o insulina patológica y/o una tolerancia defectuosa a la glucosa puede someterse a ensayo utilizando estudios clínicos. En estudios con un periodo más corto o más largo (p.ej., 2 a 4 semanas o 1 a 2 años) se examinó el éxito del tratamiento mediante la determinación de los valores de glucosa e insulina en ayuno y/o de los valores de glucosa después de una comida o después de una prueba de carga (prueba de tolerancia a la glucosa oral o prueba de tolerancia alimentaria después de una comida definida) después del final del periodo de terapia para el estudio y comparación de los mismos con los valores antes del inicio del estudio y/o con los de un grupo de placebo. Además, puede determinarse el valor de fructosamina antes y después de la terapia y en comparación con el valor inicial y/o el valor del placebo. Una caída significativa de los niveles en ayuno o no en ayuno de glucosa y/o insulina y/o fructosamina demuestra la eficacia del tratamiento.

Ejemplo 4. Efecto sobre la sensibilidad la insulina y los niveles plasmáticos de insulina en caballos.

Se administró compuesto A a caballos obesos normoglicémicos bajo alimentación libre. Se administró compuesto A en caballos obesos normoglicémicos bajo alimentación libre. Los grupos (n=4 en cada grupo) recibieron una

administración oral diaria de vehículo solo (agua purificada, Macrogol 15, hidroxiestearato - 0,2 ml/100 kg y aproximadamente 35 ml de compota de manzana) o vehículo que contenía uno o más inhibidores de SGLT2 en dosis crecientes de hasta 1 mg/kg de peso corporal durante 4 semanas. Se llevó a cabo el experimento siguiente antes del tratamiento y al final del periodo de tratamiento de 4 semanas. Los caballos tratados recibieron una dosis diaria de compuesto A a razón de 0,1 mg/kg de peso corporal durante los primeros 7 días, seguido de 0,2 mg/kg de peso corporal; desde el día 20 y hasta el final del estudio se incrementó la dosis hasta 1 mg/kg de peso corporal. Los días 28 y 30 se llevó a cabo el experimento siguiente dos veces, una vez aproximadamente a las 2 h y otro aproximadamente 24 h después de la última administración de compuesto A o su vehículo.

- Se llevó a cabo una prueba oral de azúcar (POA, jarabe de maíz: 0,15 ml/kg). Se recogió sangre mediante catéteres en la vena yugular. Se extrajeron muestras de sangre antes de la aplicación de azúcar y 60, 90, 120, 150, 180 y 210 min después. Se cuantificaron las excursiones de glucosa e insulina mediante el cálculo de la AUC de glucosa con corrección de línea base.
- La significancia de las diferencias entre las medias entre grupos se evaluó mediante ANOVA de dos factores (tiempo y tratamiento) con medidas repetidas y múltiples comparaciones posthoc frente al control o las lecturas de línea base respectivas.
- La excursión de glucosa corregida según la línea base durante la POA no cambió durante el periodo de estudio o por el tratamiento. La excursión de la insulina en caballos de control no se alteró durante el periodo de estudio, aunque se redujo significativamente en los caballos tratados en comparación con los caballos en el pretratamiento o de control (p<0,05, ver la figura 8). La figura 5 muestra un curso temporal de concentraciones sanguíneas de insulina [µIU/mI] en caballos obesos resistentes a la insulina durante una POA tras 4 semanas de tratamiento con compuesto A o su vehículo.
 - Los niveles plasmáticos de insulina se redujeron significativamente durante el periodo de tratamiento de cuatro semanas en caballos tratados con compuesto A, aunque se mantuvieron esencialmente sin cambios de promedio en caballos de control en los que únicamente se administró vehículo (ver la figura 6).
- La sensibilidad a la insulina se incrementó significativamente en caballos tratados en comparación con los valores de pretratamiento. Lo anterior se demostró determinando los valores basales de sensibilidad a la insulina expresados mediante el índice QUICKY (1/log(gluc*ins) y durante el reto (POA) por el índice Belfiore modificado (1/log(ΔAUC gluc*ΔAUC ins). Tal como se muestra en la figura 7 y en la figura 9, durante el curso del periodo de tratamiento de cuatro semanas, la sensibilidad a la insulina se incrementó significativamente en caballos tratados, aunque se mantuvo esencialmente sin cambios en caballos de control en los que se había administrado únicamente vehículo.
 - Estos datos indican que la resistencia a la insulina mejoraba significativamente tras un tratamiento de 2 a 4 semanas con compuesto A.
- 40 Ejemplo 5. Efecto sobre la dislipemia, disadipoquinemia y peso corporal/obesidad en caballos.

25

60

- El ejemplo siguiente muestra el efecto beneficioso del compuesto A en caballos obesos resistentes a la insulina. Los detalles de los experimentos se indican en el Ejemplo 4.
- Para someter a ensayo el efecto del tratamiento de compuesto A sobre la manipulación/eliminación de lípidos sanguíneos, se llevó a cabo una prueba de tolerancia a insulina intravenosa (pTliv, 0,03 U de insulina por kg de peso corporal) antes del inicio y el día 35 del periodo de tratamiento. El ensayo se llevó a cabo antes de la alimentación de la mañana y aproximadamente 24 h después de la última administración de compuesto A o su vehículo (día 35 únicamente). La sangre se recogió antes del reto de insulina y 15, 30, 60, 90, 120 y 150 minutos después del reto de insulina. La figura 10 muestra un curso temporal de las concentraciones de NEFA sanguínea corregidos según la línea base [µEq/l] en caballos obesos resistentes a insulina durante una PTliv.
- La curva de eliminación de NEFA corregida según la línea base durante la PTI era claramente no diferente entre los grupos antes del tratamiento (ver la figura 10, panel A). Al final del periodo de tratamiento, la eliminación de NEFA resultó significativamente mejorada por el tratamiento de compuesto A (ver la figura 10, panel B).
 - La utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención también redujo ventajosamente los niveles sanguíneos de leptina. Tal como se muestra en la figura 11, durante el curso del periodo de tratamiento de cuatro semanas, las concentraciones plasmáticas de leptina se redujeron significativamente en caballos tratados, aunque se mantuvieron esencialmente sin cambios en caballos de control en los que se había administrado únicamente vehículo.
 - Adicionalmente, la utilización de uno o más inhibidores de SGLT2 según la presente invención también redujo significativamente el peso corporal de caballos obesos tratados con compuesto A (ver la figura 12) durante el curso del periodo de tratamiento de cuatro semanas.

Estos datos indican que, tras un tratamiento de 2 a 5 semanas con compuesto A, los caballos resistentes a insulina obesos mostraban una gestión significativamente mejorada de los lípidos sanguíneos (eliminación tras un reto) y un perfil mejorado de adipoquinas con concentraciones reducidas de leptina sanguínea. Adicionalmente, el peso corporal se redujo significativamente por el tratamiento con compuesto A e indica el potencial de influir sobre la obesidad y/o la adiposidad regional en caballos.

La eficacia de la inhibición de SGLT2 de acuerdo con la invención en el tratamiento de obesidad patológica y/o adiposidad regional puede someterse a ensayo utilizando estudios clínicos. En estudios durante un periodo más corto o más largo (p.ej., 3 a 6 meses o 1 a 2 años), se examinó el éxito del tratamiento mediante la determinación de, p.ej., el peso corporal, las puntuaciones de condición corporal, otras mediciones morfométricas o métodos de determinación de la composición corporal no invasivos, p.ej., determinación mediante ultrasonidos de la dimensión de las almohadillas grasas o métodos de dilución con óxido de deuterio (agua pesada). Una diferencia significativa de dichos valores durante o al final del estudio, en comparación con el valor inicial o en comparación con un grupo de placebo, o un grupo en el que se ha administrado una terapia diferente, demuestra la eficacia de una composición farmacéutica según la invención en la reducción de la obesidad y/o la adiposidad regional.

Eiemplo 6. Efectos sobre los parámetros de inflamación.

5

10

15

30

35

40

50

55

60

En estudios en caballos con trastornos metabólicos según la presente invención de diferentes duraciones (p.ej., 2 semanas a 12 meses), se evaluó el efecto del tratamiento con inhibidores de SGLT2 según la invención sobre la inflamación (sea inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de grado bajo) mediante la determinación en el torrente sanguíneo de, por ejemplo, la concentración de citoquinas proinflamatorias (p.ej., TNF-alfa o IL-6) o proteínas de fase aguda (p.ej., amiloide A sérico o haptoglobulina). Una caída significativa de dichos valores durante o al final del estudio, en comparación con el valor inicial o en comparación con un grupo de placebo, o un grupo en el que se ha administrado una terapia diferente, demuestra la eficacia de una composición farmacéutica según la invención en la reducción de los parámetros de inflamación en caballos con trastornos metabólicos.

Ejemplo de referencia 7. Efectos sobre el síndrome metabólico equino y enfermedades asociadas, tales como laminitis.

En estudios en caballos con trastornos metabólicos según la presente exposición, en particular en estudios en caballos con síndrome metabólico equino y/o disfunción de la *pars intermedia* de la pituitaria y enfermedades asociadas tales como laminitis, de duraciones diferentes (p.ej., 2 semanas a 2 meses), p.ej., el éxito de la mejora de la resistencia a la insulina puede comprobarse mediante la medición de la glucosa en sangre de línea base, el nivel de la fructosamina en sangre y el nivel de insulina en sangre y las relaciones correspondientes en el caballo individual. También pueden utilizarse los valores de glucosa e insulina después de una comida o después de una prueba de carga (prueba de tolerancia a la glucosa o prueba de tolerancia a la insulina) después o durante el periodo de terapia y comparándolos con los valores antes del inicio del estudio y/o con los de un grupo de placebo. Adicionalmente, la incidencia de la laminitis y/o la reducción de la cojera y/o el tiempo hasta la recuperación de un episodio de laminitis pueden evaluarse con respecto a los valores iniciales de cojera y el curso temporal de la cojera durante todo un periodo de observación. Además, la comparación con un grupo de placebo o un grupo en el que se ha administrado una terapia diferente puede demostrar la eficacia de una composición farmacéutica según la invención.

Ejemplo de referencia 8. Efectos del compuesto A sobre la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia en caballos que sufren de disfunción de la *pars intermedia* de la pituitaria equina (DPIP).

El ejemplo de referencia siguiente muestra el efecto beneficioso del compuesto A en un caballo resistente a la insulina con DPIP. Se diagnosticó la DPIP basándose en los valores sanguíneos de ACTH, siendo el valor normal de ACTH inferior a 30 pg/ml. El caballo respectivo mostró una concentración sanguínea de ACT de 966 pg/ml; de esta manera, se diagnosticó claramente que sufría de DPIP.

Se llevó a cabo un ensayo de reto de glucosa oral en el alimento antes del tratamiento y al final de un periodo de tratamiento de 4 semanas. Para ello, se disolvieron polvos de dextrosa oral a razón de 1 g/kg de peso corporal en 100 ml de agua corriente y se añadieron a 200 g de salvado de trigo más alfalfa. Se extrajo sangre por la vena yugular antes del reto y 2 horas después.

El caballo recibió una dosis diaria de 0,3 mg/kg de compuesto A disueltos en agua purificada, Macrogol 15 e hidroxiestearato. Se administró el compuesto A por vía oral con algo de compota de manzana durante 4 semanas. Antes del tratamiento había claras pruebas de hiperinsulinemia; las concentraciones basales de insulina plasmática eran de 19 µIU/ml. El tratamiento redujo claramente la hiperinsulinemia basal hasta las concentraciones normales (4 µIU/ml) y también redujo claramente el incremento de la insulina en respuesta al reto en un 45%. La respuesta de la glucosa en sangre también se encontraba ligeramente reducida; en consecuencia, al determinar los valores de sensibilidad a la insulina expresada mediante el índice QUICKY (1/log(gluc*ins) 4 semanas de tratamiento incrementaron la sensibilidad basal a la insulina en 160% respecto al valor previo.

Los datos muestran que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina en caballos con DPIP puede mejorarse significativamente mediante el tratamiento con inhibidores de SGLT2, p.ej., compuesto A.

5 Ejemplo 9. Efectos el compuesto A en caballos con trastornos metabólicos y enfermedades asociadas, tales como laminitis.

En el ejemplo siguiente, se seleccionaron los caballos para un estudio clínico basándose en el diagnóstico de un trastorno metabólico, es decir, hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina. Se determinó la resistencia a la insulina mediante una prueba de reto de glucosa oral en el alimento, tal como se ha indicado anteriormente en el Ejemplo de referencia 8. Los caballos seleccionados se sometieron a reto dietético, es decir, los caballos se alimentaron con una dieta que contenía carbohidratos no estructurales (CNE) de avena y melazas en una cantidad de 10 a 12 g de CNE por kg de peso corporal de caballo. Se detuvo el reto dietético al inicio de la laminitis y se examinaron los caballos par cojera los días 10 y 2 y 4 semanas después del inicio. Se diagnosticó laminitis clínica subclínica mediante un sistema de puntuaciones que incluía evaluación del cambio de peso, respuesta a la elevación de una pata, marcha al caminar y al trotar y en círculo, así como respuesta a un probador de cascos. El reto dietético indujo laminitis en aproximadamente 90% de los caballos, es decir, de 8 caballos no sometidos a tratamiento, 4 desarrollaron laminitis clínica v 3 desarrollaron laminitis subclínica.

Dos caballos que eran muy comparables en su resistencia a la insulina y mostraban un grado similar de laminitis (puntuaciones de 3,5 y 4, respectivamente) se asignaron aleatoriamente al inicio de a laminitis al tratamiento con compuesto a o placebo. Se administró compuesto A o placebo con algo de compota de manzana una vez al día por vía oral a una dosis de 0,3 mg/kg de compuesto A disuelto en agua purificada, Macrogol 15 e hidroxiestearato. En el caballo que había sido tratado con compuesto A, la laminitis se resolvió ya el día 10. En contraste, el caballo que recibió el placebo todavía presentaba una puntuación de cojera de 1 el día 10 y 2 semanas después del inicio de la laminitis; sólo en el examen de las 4 semanas, el caballo se encontraba completamente libre de cojera.

Además, se llevaron a cabo pruebas de reto de glucosa oral en el alimento para determinar los efectos sobre la resistencia a la insulina. La figura 15 muestra el cambio en los niveles sanguíneos de glucosa e insulina en respuesta al reto de glucosa antes del reto dietético y el día 14 después del inicio de la laminitis. El tratamiento con compuesto A redujo claramente la elevación de la insulina en respuesta al reto en 88% en comparación con el valor previo. Lo anterior concuerda con la observación de que el caballo tratado ya se encontraba libre de cojera en este punto, mientras que el caballo que recibió el placebo todavía presentaba una puntuación clínicamente anormal.

30

55

65

35 Se trató un conjunto diferente de caballos resistentes a la insulina (n=3) con compuesto A durante 3 semanas antes del inicio y durante el reto dietético indicado anteriormente. Se administró compuesto A o placebo con algo de compota de manzana una vez al día por vía oral a una dosis de 0,3 mg/kg de compuesto A disuelto en agua purificada, Macrogol-15 e hidroxiestearato. En caballos no tratados con resistencia a la insulina, el reto dietético indujo un incremento fuerte y duradero de glucosa e insulina en sangre. La figura 16 muestra el curso temporal de niveles sanguíneos de glucosa 40 e insulina durante un periodo de 0 a 240 minutos respecto a la alimentación de la mañana el día 2 del reto dietético. Los caballos pretratados con compuesto A se beneficiaron claramente del tratamiento en el aspecto de que sus excursiones de glucosa e insulina se redujeron significativamente en comparación con los caballos no tratados (n=8) (glucosa, p=0,003; insulina, p=0,06). Lo anterior también se refleja en el cálculo de la sensibilidad a la insulina según se determina en la superficie relativa bajo la curva mediante el índice de Belfiore modificado (1/log(ΔAUC gluc*ΔAUC 45 ins). Lo anterior se incrementó significativamente mediante el tratamiento con compuesto A (p=0,01) en comparación con los caballos no tratados. Los niveles basales de insulina también se redujeron con el tratamiento con compuesto A (media: 51 µIU/ml) en comparación con los caballos no tratados. Los niveles basales de insulina también se redujeron mediante el tratamiento con compuesto A (media: 51 µIU/mI) en comparación con los caballos no tratados (media: 140 µIU/mI), aunque estos valores no alcanzaron la significancia estadística debido al pequeño tamaño de la 50 muestra y la variabilidad d los datos. De esta manera, pudo observarse un claro efecto beneficioso del tratamiento con compuesto A sobre el control glucémico y la resistencia a la insulina y ello concuerda con la observación de que en este subgrupo de caballos llegado el día 13 del reto dietético ninguno había desarrollado laminitis clínica.

Los datos indican claramente que en caballos con trastornos metabólicos según la presente exposición, particularmente en estudios con caballos con resistencia a la insulina asociada al síndrome metabólico equino y/o disfunción de la pars intermedia de la pituitaria que está asociada a signos clínicos tales como laminitis, el tratamiento con inhibidores de SGLT2, es decir, compuesto A, puede mejorar no sólo la resistencia a la insulina, sino que también puede reducir el tiempo hasta la recuperación de un episodio de laminitis, así como evitar el desarrollo de laminitis.

60 Ejemplo 10. Preparación de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (compuesto A).

En lo anterior y en el texto a continuación, los átomos de H en los grupos hidroxilo no se muestran explícitamente en todos los casos en las fórmulas estructurales. El ejemplo siguiente de síntesis sirve para ilustrar un método de preparación de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (compuesto A). También se describe un método de preparación de su complejo cristalino con L-prolina. Debe considerarse únicamente un posible método descrito a título de ejemplo, sin ser limitativo del alcance de la invención. Las expresiones "temperatura de laboratorio"

y "temperatura ambiente" se utilizan intercambiablemente y denotan temperaturas de aproximadamente 20°C. Se utilizan las abreviaturas siguientes:

DMF dimetilformamida NMP N-metil-2-pirrolidona THF tetrahidrofurano

Preparación de 4-bromo-3-hidroximetil-1-yodobenceno

10

15

5

Se añadió cloruro de oxalilo (13,0 ml) a una solución helada de ácido 2-bromo-5-yodobenzoico (49,5 g) en CH_2CI_2 (200 ml). Se añadió DMF (0,2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación, se concentró la solución bajo presión reducida y el residuo se disolvió en THF (100 ml). La solución resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió LiBH₄ (3,4 g) en partes. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF y se trató con ácido clorhídrico 0,1 M. A continuación, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporó el solvente bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto. Rendimiento: 47,0 g (99% de la teoría)

20

Preparación de 4-bromo-3-clorometil-1-yodobenceno

25

Se añadió cloruro de tionilo (13 ml) a una suspensión de 4-bromo-3-hidroximetil-1-yodobenceno (47,0 g) en diclorometano (100 ml) que contenía DMF (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se eliminó el solvente y el exceso de reactivo bajo presión reducida. El residuo se trituró con metanol y se secó. Rendimiento: 41,0 g (82% de la teoría)

30

Preparación de 4-bromo-1-yodo-3-fenoximetil-benceno

35

Se añadió fenol (13 g) disuelto en solución de KOH 4 M (60 ml) a 4-bromo-3-clorometil-1-yodobenceno (41,0 g) disuelto en acetona (50 ml). Se añadió Nal (0,5 g) y la mezcla resultante se agitó a 50° C durante la noche. A continuación, se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos agrupados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 19:1).

Rendimiento: 38,0 g (79% de la teoría)

40

Preparación de 1-bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno

Una solución 2 M de iPrMgCl en THF (11 ml) se añadió a LiCl seco (0,47 g) suspendido en THF (11 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la disolución de la totalidad del LiCl. Dicha solución se añadió gota a gota a una solución de 4-bromo-1-yodo-3-fenoximetil-benceno (8,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml) enfriado a -60°C bajo una atmósfera de argón. La solución se calentó a -40°C y después se añadió 2,3,4,6-tetrakis-O-(trimetilsilil)-D-glucopiranona (10,7 g, 90% de pureza) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución resultante se calentó a -5°C en el baño de enfriamiento y se agitó durante 30 min adicionales a dicha temperatura. Se añadió solución acuosa de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (80 ml) y se trató con ácido metanosulfónico (0,6 ml) para producir el anómero, más estable, únicamente. Tras agitar la solución de reacción a 35-40°C durante la noche, la solución se neutralizó con NaHCO₃ sólido y se eliminó el metanol bajo presión reducida. El resto se diluyó con solución acuosa de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos agrupados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó el solvente, rindiendo el producto en bruto, que se sometió a reducción sin purificación adicional.

Rendimiento: 7,8 g (93% de la teoría).

Preparación de 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno

20

25

30

5

10

15

Se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (4,9 ml) a una solución de 1-bromo-4-(1-metoxi-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (8,7 g) y trietilsilano (9,1 ml) en diclorometano (35 ml) y acetonitrilo (50 ml) enfriado a -20°C a una velocidad que mantuviese la temperatura a menos de -10°C. La solución resultante se calentó a 0°C durante un periodo de 1,5 h y después se trató con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h; se eliminó el solvente orgánico y el residuo se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el solvente. El residuo se introdujo en diclorometano (50 ml) y se añadió piridina (9,4 ml), anhídrido acético (9,3 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,5 g) en sucesión a la solución. La solución se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano. Dicha solución se lavó con ácido clorhídrico 1 M y se secó sobre sulfato sódico. Tras eliminar el solvente, se recristalizó el residuo a partir de etanol, proporcionando el producto en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 6,78 g (60% de la teoría).

Espectro de masas (IEP+): m/z=610/612 (Br) [M+NH4]+

35 Preparación de 2-(fenoximetil)-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

40 tet

Un matraz cargado con cianuro de cinc (1,0 g), cinc (30 mg), Pd₂(dibencilidén-acetona)₃*CHCl₃ (141 mg) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (111 mg) se enjuagó con argón. A continuación, se añadió una solución de 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno (5,4 g) en NMP (12 ml) y la mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras la dilución con acetato de etilo, la mezcla se filtró y el filtrado se lavó con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó (sulfato sódico) y se eliminó el solvente. El residuo se recristalizó a partir de etanol.

Rendimiento: 4,10 g (84% de la teoría). Espectro de masas (IEP*): m/z=557 [M+NH₄]*

5

Alternativamente, el compuesto indicado anteriormente se sintetiza a partir de 1-bromo-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-2-(fenoximetil)-benceno utilizando cianuro de cobre (I) (2 equivalentes) en NMP a 210°C.

10 Preparación de 2-bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo

Una solución al 33% de ácido bromhídrico en ácido acético (15 ml) se añadió a una solución de 2-feniloximetil-4(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (0,71 g) y anhídrido acético (0,12 ml) en ácido acético (10 ml).

La solución resultante se agitó a 55°C durante 6 h y después se enfrió en un baño de hielo. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa enfriada de carbonato potásico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo.

Los extractos orgánicos agrupados se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se introdujo en acetato de etilo/ciclohexano (1:5) y el precipitado se separó mediante filtración y se secó a 50°C, proporcionando el producto puro.

Rendimiento: 0,52 g (75% de la teoría).

Espectro de masas (IEP+): m/z=543/545 (Br) [M+NH₄]+

Preparación de ácido 4-ciclopropil-fenilborónico

Se añadió gota a gota una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (14,5 ml) a 1-bromo-4-ciclopropil-benceo (5,92 g) disuelto en THF (14 ml) y tolueno (50 ml) y se enfrió a -70°C. La solución resultante se agitó a -70°C durante 30 min antes de añadir borato de triisopropilo (8,5 ml). La solución se calentó a -20°C y después se trató con solución acuosa 4 M de ácido clorhídrico (15,5 ml). La mezcla de reacción se calentó adicionalmente hasta la temperatura ambiente y después se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y las fases orgánicas agrupadas se secaron (sulfato sódico). Se evaporó el solvente y el residuo se lavó con una mezcla de éter y ciclohexano, proporcionando el producto en forma de un sólido incoloro.

Rendimiento: 2,92 g (60% de la teoría).

Espectro de masas (IEP+): m/z=207 (CI) [M+HCOO]-

Preparación de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-benceno

40

25

30

35

Un matraz lleno de Ar se cargó con 2-bromometil-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos-1-il)-benzonitrilo (1,6 0g), ácido 4-ciclopropil-fenilborónico (1,0 g), carbonato potásico (1,85 g) y una mezcla 3:1 desgasificada de acetona y agua

(22 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, antes de enfriarla en un baño de hielo. A continuación, se añadió dicloruro de paladio (30 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con solución hipersalina y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos agrupados se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 ml) y se trató con solución acuosa 4 M de hidróxido potásico (4 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. Se evaporó el metanol y el residuo se diluyó con solución hipersalina y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el solvente. El residuo se cromatografió en gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0->8:1).

10 Rendimiento: 0,91 g (76% de la teoría). Espectro de masas (IEP+): m/z=413 [M+NH₄]+

5

Preparación de un complejo cristalino (1: 1) de compuesto A y L-prolina

- Se añadió L-prolina (0,34 g disuelta en 2,1 ml de una mezcla de etanol y agua (proporción en volumen: 10:1) a una solución de 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno (1,17 g, obtenido tal como se ha indicado anteriormente) disuelta en 2 ml de etanol. La solución resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente. Tras aproximadamente 16 h, el complejo cristalino se aisló en forma de cristales blancos mediante filtración. En caso necesario, la cristalización puede iniciarse mediante raspado con una barra de vidrio o espátula de metal, por ejemplo, o mediante inoculación con cristales de inóculo. Se eliminó el solvente residual mediante almacenamiento de los cristales a una temperatura ligeramente elevada (30°C a 50°C) bajo vacío durante aproximadamente 4 h, rindiendo 1,27 g del complejo 1:1 cristalino de L-prolina y 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno.
- Se obtuvieron varios lotes del complejo cristalino según la preparación anteriormente indicada. Los patrones de difracción de rayos X de los polvos coincidían. Se determinaron los puntos de fusión mediante DSC y se evaluaron como temperatura de inicio. Son ejemplos de puntos de fusión, aproximadamente 89°C, 90°C, 92°C, 101°C y 110°C. El patrón de difracción de rayos X de los polvos contenidos en la Tabla 2 e ilustrados en la figura 13 y la DSC y diagrama de GT en la figura 14 correspondiente a un lote con un punto de fusión de aproximadamente 90°C
- 30 El patrón de difracción de rayos X de los polvos del complejo cristalino del compuesto A y la L-prolina (picos hasta 30° en 2 Θ) se ha proporcionado anteriormente, en la Tabla 1.

Ejemplo 11. Formulaciones.

- 35 Se indican algunos ejemplos de formulaciones en los que la expresión "sustancia activa" denota uno o más inhibidores de SGLT2 o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos según se reivindica, p.ej., una forma cristalina, para la utilización según la invención. En el caso de una combinación con una o adicionales sustancias activas, la expresión "sustancia activa" también puede incluir la sustancia activa adicional.
- 40 Tabletas que contienen 100 g de sustancia activa.

Composición:

1 tableta contiene:	
sustancia activa	100,0 mg
lactosa	80,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg
	220.0 ma

Método de preparación:

45

La sustancia activa, lactosa y almidón se mezclaron entre sí y se humectaron uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Tras tamizar la composición húmeda (tamaño de malla: 2,0 mm) y secarla en un secador de tipo estante a 50°C, se tamizó nuevamente (tamaño de malla: 1,5 mm) y se añadió el lubricante. La mezcla acabada se comprimió para formar tabletas.

50 Peso de tableta: 220 mg

Diámetro: 10 mm, biplana, facetado en ambas caras y mellado en una cara.

Tabletas que contienen 150 mg de sustancia activa.

Composición:

1 tableta contiene:	
Sustancia activa	150,0 mg
Lactosa en polvo	89,0 mg
almidón de maíz	40,0 mg
sílice coloidal	10,0 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
estearato de magnesio	1,0 mg
	300,0 mg

Preparación:

La sustancia activa mezclada con lactosa, almidón de maíz y sílice se humectó con una solución acuosa al 20% de polivinilpirrolidona y se pasó por un tamiz con un tamaño de malla de 1,5 mm. Los gránulos, secos a 45°C, se pasaron por el mismo tamiz nuevamente y se mezclaron con la cantidad especificada de estearato de magnesio. Las tabletas se prensaron a partir de la mezcla.

Peso de tableta: 300 mg matriz: 10 mm, plana

10

Cápsulas de gelatina dura que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

1 cápsula contiene:

Sustancia activa 150,0 mg
almidón de maíz (seco)
Lactosa (en polvo)
estearato de magnesio

150,0 mg
Aprox. 180,0 mg
Aprox. 87,0 mg
Aprox. 420,0 mg

15

20

Preparación:

La sustancia activa se mezcló con los excipientes, se pasó por un tamiz con un tamaño de malla de 0,75 m y se mezcló homogéneamente utilizando un aparato adecuado. La mezcla acabada se empaquetó en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

Llenado de las cápsulas: aprox. 320 mg.

Cubierta de la cápsula: cápsula de gelatina dura de tamaño 1.

Supositorios que contienen 150 mg de sustancia activa.

25

40

Composición:

1 supositorio contiene:	
Sustancia activa	150,0 mg
Polietilenglicol 1500	550,0 mg
Polietilenglicol 6000	460,0 mg
Monoestearato de polioxietilén-sorbitán	840,0 mg
	2.000.0 mg

Preparación:

Tras fundir la masa de supositorio, la sustancia activa se distribuyó homogéneamente en la misma y el fundido se vertió en moldes enfriados.

Ampollas que contienen 10 mg de sustancia activa.

35 Composición:

Sustancia activa 10,0 mg ácido clorhídrico 0,01 N / NaCl c.s. Agua doblemente destilada hasta 2,0 ml

Preparación:

La sustancia activa se disolvió en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hizo isotónica con sal común, se filtró a esterilidad y se transfirió a ampollas de 2 ml.

Ampollas que contienen 50 mg de sustancia activa.

Composición:

Sustancia activa 50,0 mg ácido clorhídrico 0,01 N / NaCl c.s. Agua doblemente destilada hasta 10,0 ml

5 Preparación:

La sustancia activa se disolvió en la cantidad necesaria de HCl 0,01 N, se hizo isotónica con sal común, se filtró a esterilidad y se transfirió a ampollas de 10 ml.

REIVINDICACIONES

1. Uno o más inhibidores de SGLT2 de formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico en un animal equino, en el que el trastorno metabólico es laminitis y en el que el inhibidor o inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos son 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno, representado mediante la fórmula (2):

10

5

- 2. Uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización según la reivindicación 1, en el que el trastorno metabólico es una condición/signo clínico asociado a resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia.
- 15 3. Uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización según la reivindicación 2, en el que dicha condición/signo clínico es la laminitis.
 - 4. Uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el animal equino sufre de laminitis.

20

30

5. Uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización según las reivindicaciones 1a 4, en el que dicha laminitis está asociada a resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia.

Uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico en un animal equino, en el que el trastorno metabólico es hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina, en el que dicha hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina está asociado a laminitis y en el que el inhibidor o inhibidores de SGLT2 o formas

cristalinas farmacéuticamente aceptables es: 1-ciano-2-(4-ciclopropil-bencil)-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-benceno, representado mediante la fórmula (2):

35

- 7. Uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el trastorno metabólico es laminitis recurrente asociada a hiperinsulinemia en animales equinos con resistencia a la insulina o asociada a síndrome metabólico equino (SME) en animales equinos.
- 8. Uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el animal equino es un caballo o un poni.

9.

Uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el animal equino es obeso y/o muestra adiposidad regional o en el que el animal equino no es obeso y/o se presenta con pérdida muscular y/o muestra hiperglucemia.

45

50

10. Uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la forma cristalina farmacéuticamente aceptable es un complejo cristalino entre uno o más inhibidores de SGLT2 y uno o más aminoácidos, preferentemente en el que uno o más aminoácidos son de prolina.

- 11. Uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la administración oral o parenteral, preferentemente para la administración oral.
- 5 12. Uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la administración de 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente de 0,02 a 1,0 mg/kg de peso corporal al día, más preferentemente de 0,03 a 0.4 mg/kg de peso corporal al día.
- 10 13. Uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que dicho inhibidor de SGLT2 o forma cristalina farmacéuticamente aceptable del mismo debe administrarse sólo una vez al día.
- 14. Composición farmacéutica que comprende uno o más inhibidores de SGLT2 o formas cristalinas
 15 farmacéuticamente aceptables de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

Figura 1

Concentración urinaria de glucosa (mM)

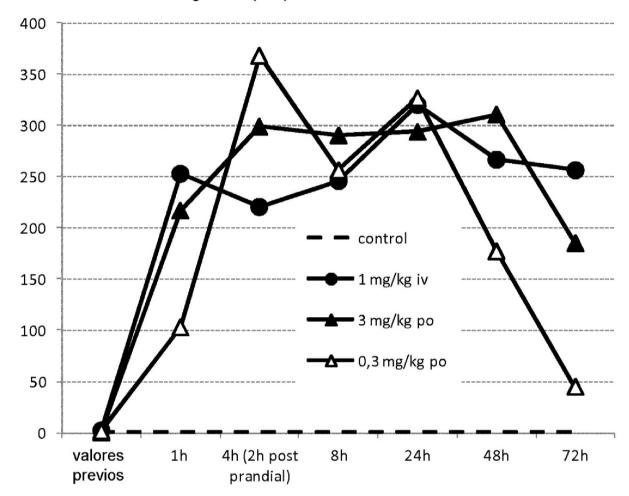


Figura 2

Exposición plasmática de compuesto A (nM)

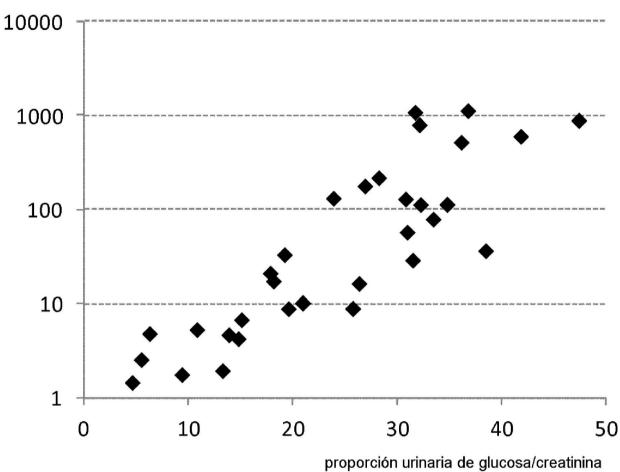


Figura 3
Glucosa plasmática (mM)

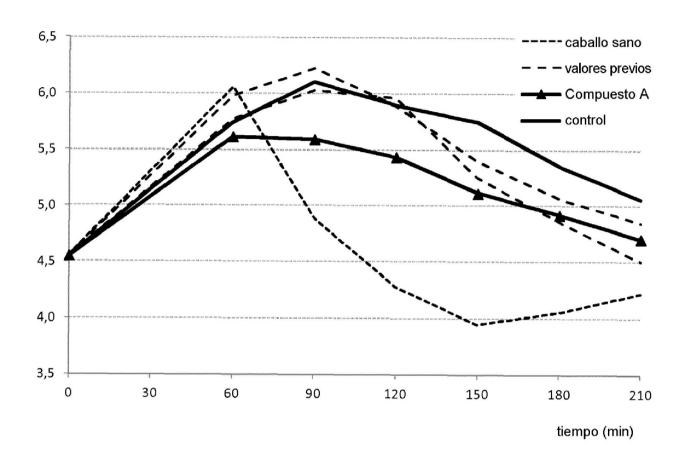


Figura 4

Glucosa plasmática (mM)

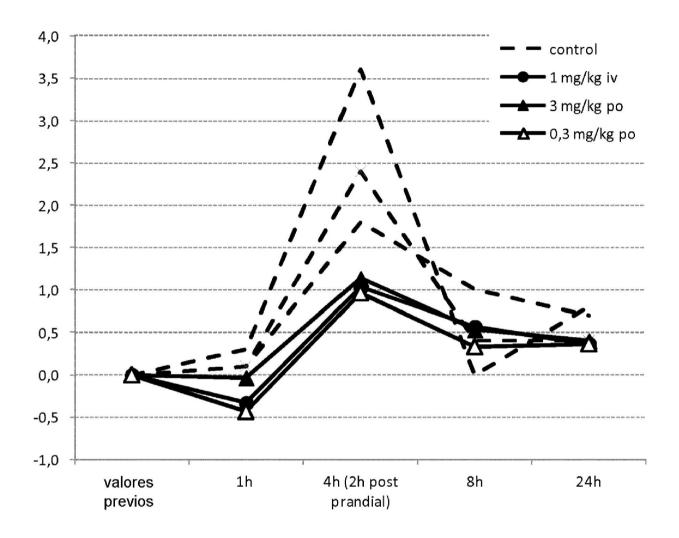


Figura 5 Insulina plasmática (µIU/ml)

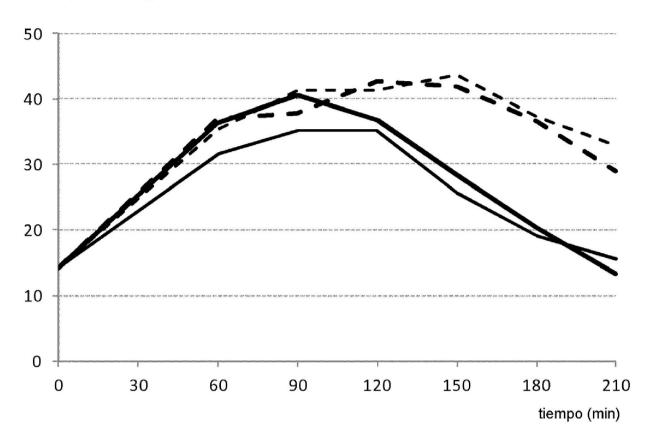


Figura 6



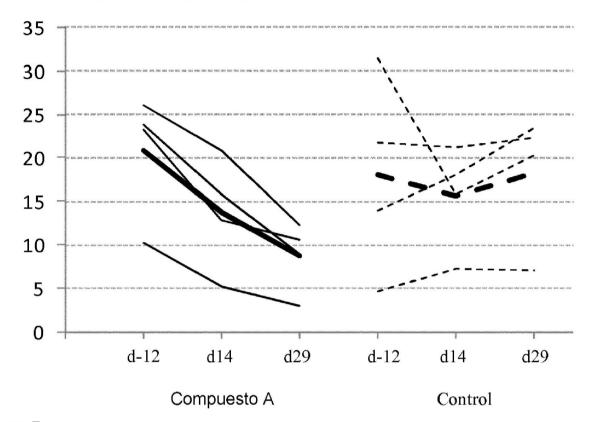


Figura 7

Sensibilidad la insulina (índice QUICKI)

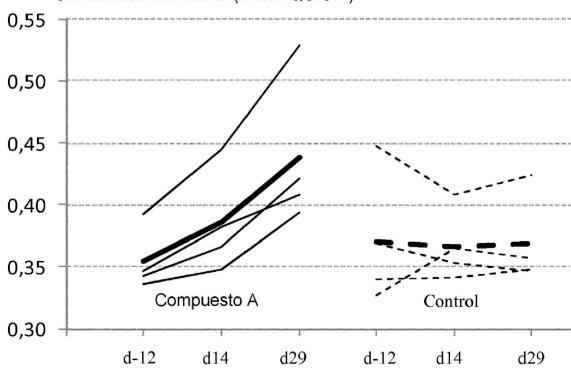


Figura 8

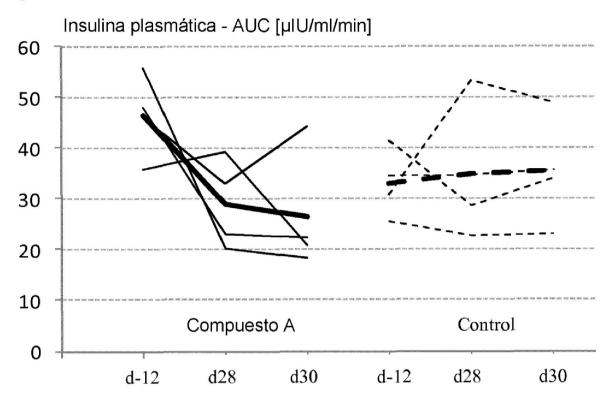


Figura 9

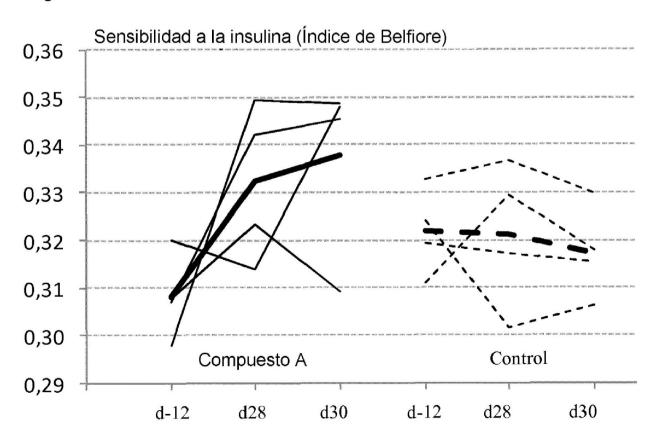
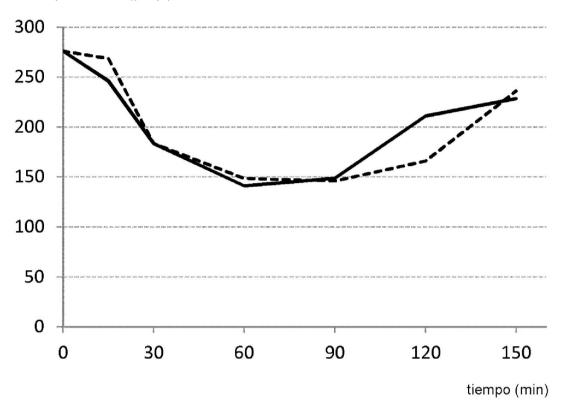


Figura 10

A

NEFA plasmático (µEq/l)



B NEFA plasmático (μEq/l)

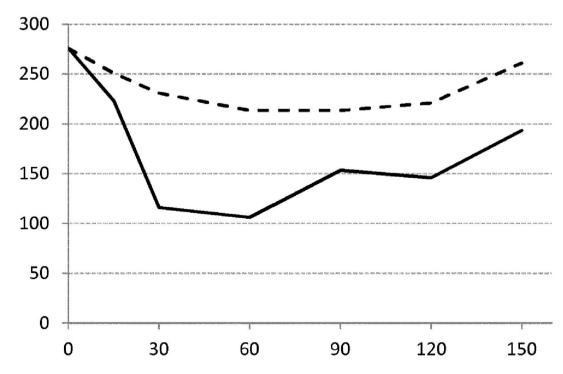


Figura 11

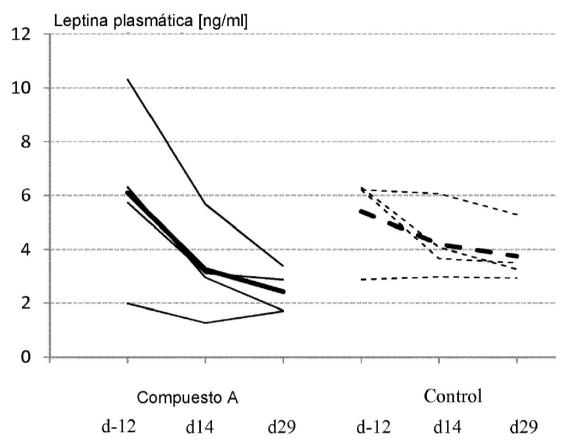


Figura 12

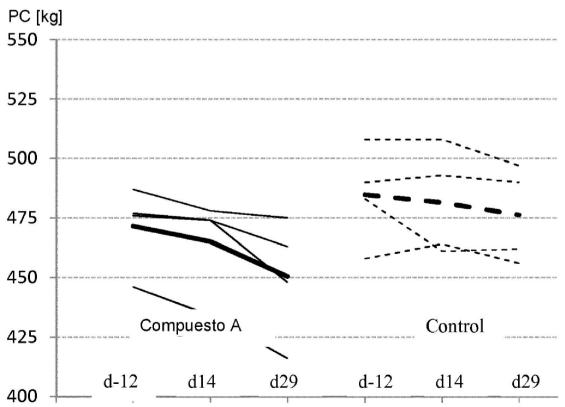


Figura 13

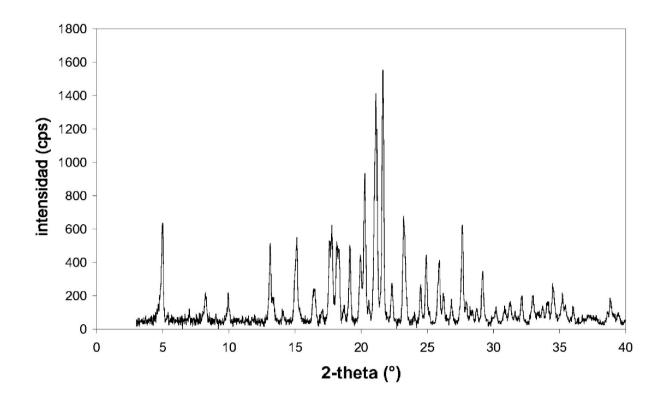


Figura 14

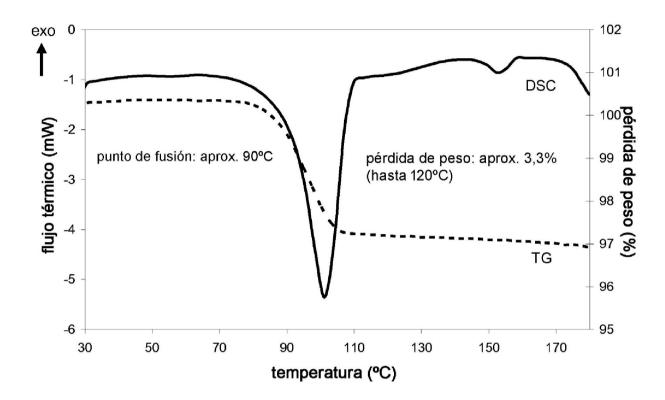


Figura 15

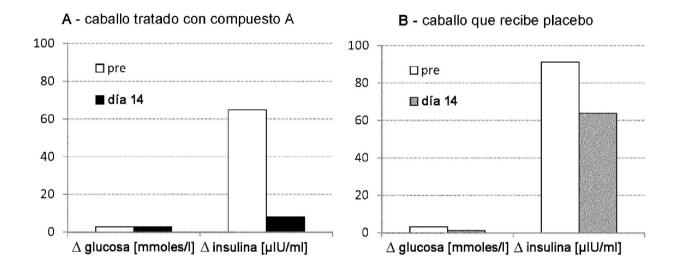
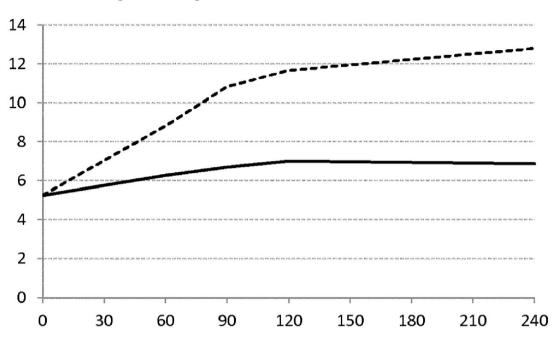


Figura 16

Α

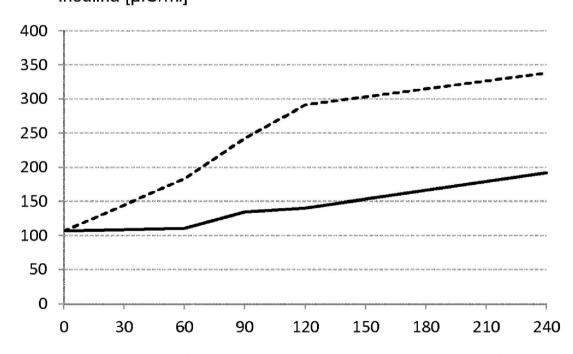
Glucosa [mmoles/l]



Tiempo [min] respecto a la alimentación de la mañana

В

Insulina [µIU/ml]



Tiempo [min] respecto a la alimentación de la mañana