

**SISTEMAS Y MÉTODOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS, EN PARTICULAR QUE COMPRENDEN UNO O MÁS
INHIBIDORES DE SGLT-2**

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0001] Todas las referencias citadas en la presente, se incorporan por referencia en la presente, en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La invención se refiere al campo de la medicina, en particular a la medicina veterinaria. En particular, la invención se refiere a sistemas de administración que incluyen jeringas y métodos correspondientes que administran composiciones farmacéuticas líquidas, en particular que comprenden el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2, a un paciente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] El tratamiento de trastornos metabólicos en mamíferos incluye la inhibición del cotransportador renal de glucosa dependiente de sodio SGLT-2. El SGLT-2 en el riñón regula los niveles de glucosa mediando la reabsorción de glucosa de vuelta al plasma tras la filtración de la sangre. Así pues, la inhibición de SGLT-2 induce glucosuria y puede reducir los niveles de glucosa en sangre.

[0004] Por ejemplo, los animales de compañía, incluidos los felinos (por ejemplo, gatos) y los caninos (por ejemplo, perros) pueden verse afectados por diversos trastornos metabólicos, incluyendo hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes (como diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, o prediabetes), lipidosis hepática, obesidad, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, cetosis (en particular cetoacidosis), dislipidemia, disadipocinemia, obesidad, inflamación subclínica o inflamación sistémica, en particular inflamación sistémica de bajo grado, que también comprende tejido adiposo, síndrome X (síndrome metabólico), aterosclerosis y/o inflamación del páncreas. Existen diversas correlaciones entre estos trastornos. Entre estos trastornos, la diabetes y, en particular, la prediabetes y la diabetes mellitus de tipo 2, así como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la lipidosis hepática y la obesidad, están adquiriendo cada vez más importancia. La administración de composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más inhibidores de SGLT-2 para el tratamiento

y/o la prevención de trastornos metabólicos en animales felinos y caninos se ha descrito, por ejemplo, en los documentos WO 2015/091313 y WO 2015/110402.

[0005] Los animales equinos (por ejemplo, los caballos) se ven afectados por diversos trastornos metabólicos, como la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia. Tales trastornos relacionados con la insulina en los animales equinos, por ejemplo, solo se asocian raramente con la diabetes mellitus y la hiperglucemia, como ocurre en los seres humanos o en otros mamíferos diversos. Sin embargo, en los equinos, la insulina también regula funciones metabólicas vitales; por ejemplo, la insulina conduce la glucosa a tejidos como el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético; induce vías vasoconstrictoras y vasodilatadoras; y regula el metabolismo de las proteínas y las grasas. Así pues, los trastornos relacionados con la insulina tienen repercusiones graves y potencialmente mortales en la salud de los equinos. Se correlacionan o pueden asociarse con otros trastornos, afecciones o síndromes equinos, como la intolerancia a la glucosa, la dislipidemia, la disadipoquinemia, la obesidad y/o la adiposidad regional, la inflamación subclínica o sistémica, en particular la inflamación sistémica de bajo grado, que también comprende tejido adiposo, el síndrome metabólico equino (SME) y/o la disfunción de la Pars intermedia hipofisaria equina (PPID), también conocida como síndrome de Cushing equino, que se caracterizan, por ejemplo, por laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, hiperadrenocorticismos y/o aterosclerosis. La administración de composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más inhibidores de SGLT-2 para el tratamiento y/o la prevención de trastornos metabólicos en animales equinos se ha descrito, por ejemplo, en los documentos WO 2014/161836 y WO 2015/150299.

[0006] Otros usos y/o indicaciones médicas y/o afecciones para el tratamiento y/o la prevención mediante inhibidores de SGLT-2 en animales comprenden, por ejemplo, los divulgados en WO 2020/219645, WO 2021/105152, WO 2021/165177, WO 2023/006718, WO 2023/006745 y WO 2023/006747.

[0007] En la técnica se conocen y describen una gran variedad de inhibidores de SGLT-2. Una formulación farmacéutica líquida de inhibidores de SGLT-2 es especialmente útil para garantizar la administración adecuada de dichos compuestos de forma segura y eficaz al paciente. Sin embargo, puede ser difícil garantizar la administración de una dosis precisa, basada en el peso corporal del paciente, en un momento dado. Este es particularmente el caso de los animales más pequeños (por ejemplo, de compañía), incluidos los felinos y caninos, en los que la cantidad de dosificación puede ser muy pequeña (por ejemplo, 1 ml o menos) en función del peso corporal del animal.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

[0008] De acuerdo con las formas de realización descritas en la presente, un sistema de administración farmacéutico comprende un sistema para administrar una composición farmacéutica líquida a un paciente, el sistema comprende una jeringa. La jeringa comprende un cilindro que comprende un miembro alargado hueco que incluye un extremo delantero abierto del cilindro y un extremo posterior abierto del cilindro, en donde el miembro alargado hueco comprende una primera porción que se extiende del extremo delantero abierto del cilindro a una sección de transición dispuesta a lo largo del miembro alargado hueco, en donde la primera porción tiene una primera dimensión de la sección transversal, y una segunda porción que se extiende de la sección de transición al extremo posterior abierto del cilindro, en donde la segunda porción tiene una segunda dimensión de la sección transversal que es mayor que la primera dimensión de la sección transversal. La jeringa comprende además un émbolo que comprende un miembro alargado que incluye un extremo delantero del émbolo y un extremo posterior del émbolo. El émbolo y el cilindro están dimensionados de tal manera que una parte del émbolo, incluido el extremo delantero del émbolo, es insertable dentro del miembro alargado hueco del cilindro en el extremo posterior abierto del cilindro, y el émbolo es extensible dentro del cilindro hasta que el extremo delantero del émbolo encaja con una parte de la superficie interna del miembro alargado hueco en el extremo delantero del cilindro. La recepción de la composición farmacéutica líquida dentro del cilindro de la jeringa a través del extremo delantero abierto del cilindro se limita a un volumen definido dentro de la primera porción del cilindro, en donde el volumen se puede ajustar ajustando un desplazamiento del extremo delantero del émbolo lejos del extremo delantero del cilindro. Además, una sección de pared superficial del émbolo incluye indicaciones que comprenden una escala de dosificación que indica el volumen de la composición farmacéutica líquida recibida dentro de la primera porción del cilindro basándose en un desplazamiento correspondiente del extremo delantero del émbolo lejos del extremo delantero del cilindro.

[0009] De acuerdo con otras formas de realización descritas en la presente, el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para su uso en un método de tratamiento de un paciente con una composición farmacéutica líquida que comprende proporcionar la jeringa y el recipiente que incluye la composición farmacéutica líquida, retirar una cantidad de dosificación deseada de la composición farmacéutica líquida desde el recipiente a la primera porción del cilindro de la jeringa desplazando el extremo

delantero del émbolo una distancia seleccionada desde el extremo delantero del cilindro hasta que una marca seleccionada de la pluralidad de marcas para la escala de dosificación se alinee con una superficie exterior del cilindro en el extremo posterior del cilindro, y administrar la cantidad de dosificación deseada de la composición farmacéutica líquida desde la jeringa al paciente. Un método correspondiente de tratar a un paciente con una composición farmacéutica líquida, así como el uso correspondiente de el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para la preparación de un medicamento para tratar a un paciente con una composición farmacéutica líquida, también están comprendidos en la presente invención.

[0010] Las características y ventajas anteriores y aún otras características y ventajas de la presente invención se harán evidentes al considerar la siguiente descripción detallada de formas de realización específicas de la misma.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0011] La FIGURA 1 muestra una vista en alzado de los componentes de un sistema de administración (10) para administrar una composición farmacéutica líquida según las formas de realización descritas en la presente.

[0012] La FIGURA 2 representa una porción de un recipiente (una tapa) en sección transversal parcial para el sistema de administración de la FIGURA 1.

[0013] La FIGURA 3A representa una vista en perspectiva de un adaptador para el recipiente del sistema de administración de la FIGURA 1.

[0014] La FIGURA 3B muestra una vista lateral en sección transversal del adaptador de la FIGURA 3A.

[0015] La FIGURA 4 muestra una vista en elevación del cilindro de una jeringa para el sistema de administración de la FIGURA 1.

[0016] La FIGURA 5 muestra una vista en elevación del émbolo de la jeringa para el sistema de administración de la FIGURA 1.

[0017] La FIGURA 6 muestra una vista transversal parcial en elevación de la jeringa, incluyendo el émbolo acoplado con el cilindro para el sistema de administración de la FIGURA 1.

[0018] La FIGURA 7 muestra un ejemplo de una escala de dosificación provista en un émbolo para una jeringa del sistema de administración de la FIGURA 1.

[0019] Se han utilizado números de referencia similares para identificar elementos similares a lo largo de esta divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0020] Antes de que las formas de realización de la presente invención se describan con más detalle, debe tenerse en cuenta que, tal como se utilizan en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen una referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0021] A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Todos los intervalos y valores dados pueden variar entre un 1 y un 5 % a menos que se indique lo contrario o que el experto en la técnica conozca otra cosa, por lo que el término “aproximadamente” se omite en la descripción y en las reivindicaciones. Aunque en la práctica o ensayo de la presente invención pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente, a continuación se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan aquí por referencia con el fin de describir y divulgar las sustancias, excipientes, portadores y metodologías, tal como se informa en las publicaciones, que podrían utilizarse en relación con la invención. Nada de lo aquí expuesto debe interpretarse como una admisión de que la invención no tiene derecho a ser anterior a dicha divulgación en virtud de una invención anterior.

[0022] En la presente se describen sistemas que incluyen una composición farmacéutica líquida y un dispositivo de administración o suministro que comprende una jeringa capaz de suministrar dosis pequeñas y precisas de la composición farmacéutica líquida a un paciente de manera eficaz. Como se describe en la presente, la composición farmacéutica líquida comprende en particular el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 que, cuando se administran al paciente, proporcionan una prevención y/o tratamiento eficaces de un trastorno metabólico y/o cualquier otra afección médica del/para el paciente. La composición farmacéutica líquida puede suministrarse en un recipiente a prueba de manipulaciones, tal como se describe en la presente, en donde la jeringa y el recipiente cooperan de manera que se facilita eficazmente la transferencia de un volumen preciso de la composición farmacéutica líquida del recipiente a la jeringa durante su uso. El sistema puede suministrarse además como un kit de piezas, en donde el recipiente con la composición farmacéutica líquida y la jeringa se suministran juntos (por ejemplo, combinados en una única estructura de recipiente) para su venta comercial/uso final. Alternativamente, la composición farmacéutica líquida puede suministrarse separada del dispositivo de administración.

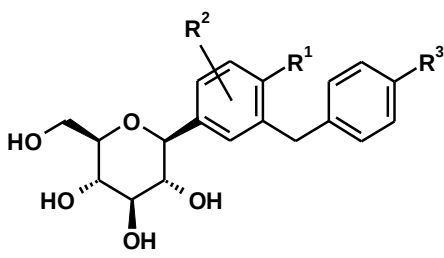
[0023] Composiciones farmacéuticas

[0024] Las composiciones farmacéuticas líquidas para uso en los sistemas descritos en la presente incluyen preferentemente el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 adecuados para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico y/o cualquier otra afección médica en un paciente. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede incluir un único compuesto inhibidor de SGLT-2 o, alternativamente, dos o más compuestos inhibidores de SGLT-2.

[0025] Los inhibidores de SGLT-2 que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas líquidas para sistemas descritos en la presente incluyen, entre otros, derivados de glucopiranosilbenceno sustituidos, por ejemplo, como se describe en los documentos WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940, WO 2009/022020 o WO 2009/022008.

[0026] Algunos ejemplos no limitantes de compuestos inhibidores de SGLT-2 que pueden proporcionarse en las composiciones farmacéuticas líquidas descritas en la presente incluyen los siguientes compuestos o formas farmacéuticamente aceptables de estos:

- (1) un derivado bencénico sustituido por glucopiranosilo representado por la siguiente fórmula:



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

R² es H, metilo, metoxi o hidroxilo (preferentemente H), y

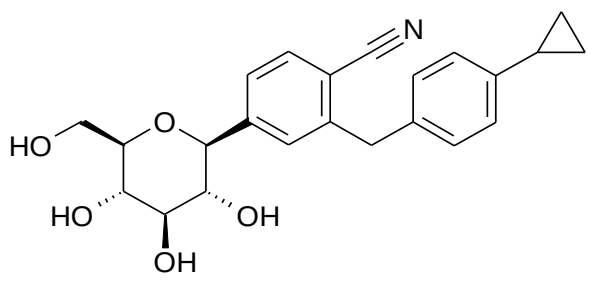
R³ denota ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxio-ciclopropilo, 1-hidroxio-ciclobutilo, 1-hidroxio-ciclopentilo, 1-hidroxio-ciclohexilo, etinilo, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxil-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxio-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-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxi, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi o ciano;

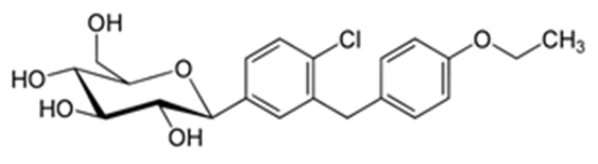
en donde R^3 se selecciona preferentemente de ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi; y más preferentemente R^3 es ciclopropilo,

o un derivado de éste en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (C_{1-18} -alquil)carbonilo, (C_{1-18} -alquil)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(C_{1-3} -alquil)-carbonilo;

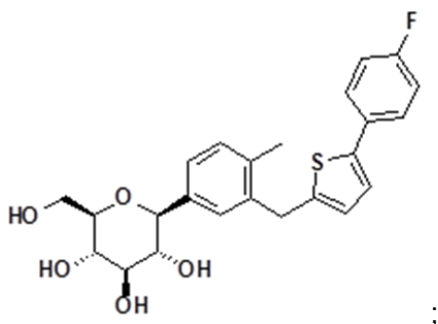
- (2) Velagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



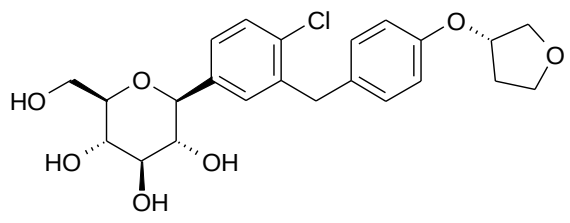
- (3) Dapagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



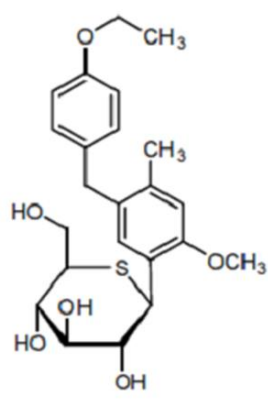
- (4) Canagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



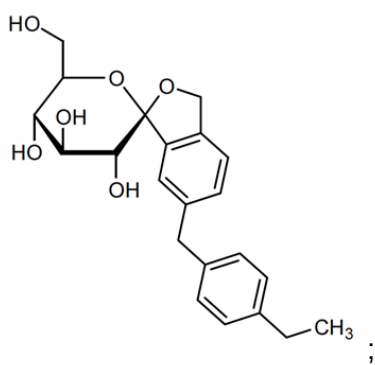
- (5) Empagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



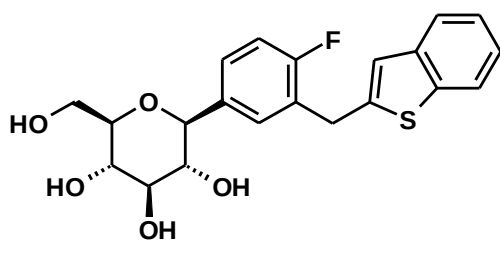
- (6) Luseogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



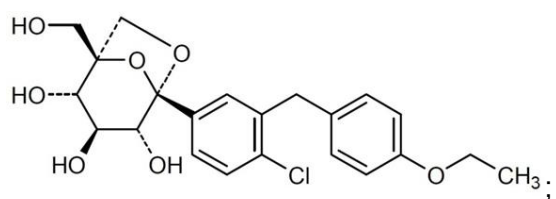
- (7) Tofogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



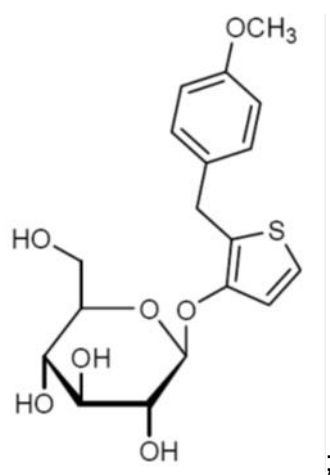
- (8) Ipragliflozina, representada por la siguiente fórmula:



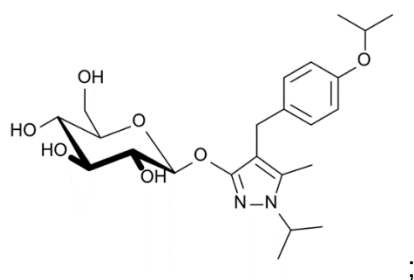
- (9) Ertugliflozina, representada por la siguiente fórmula:



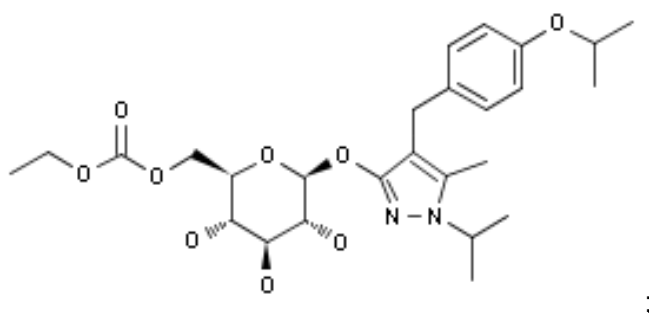
- (10) Atigliflozina, representada por la siguiente fórmula:



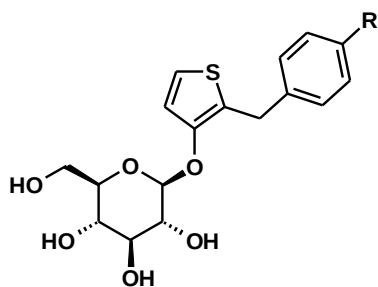
- (11) Remogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



- (11A) Etabonato de remogliflozina, representado por la siguiente fórmula:

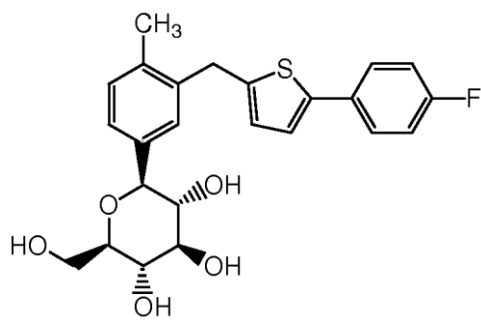


- (12) un derivado de tiofeno representado por la siguiente fórmula:

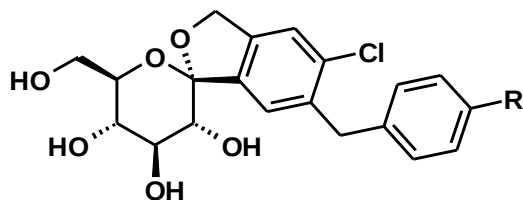


donde R denota metoxi o trifluorometoxi;

- (13) 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno, representado por la siguiente fórmula:

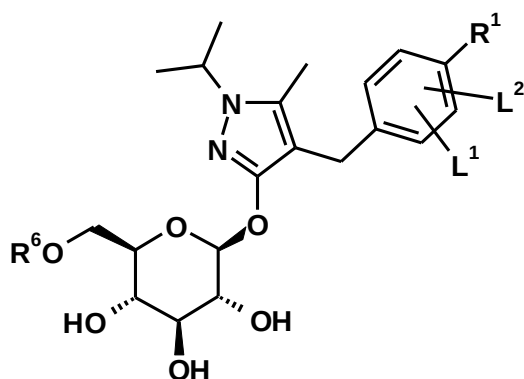


- (14) un derivado espirocetálico representado por la siguiente fórmula:



en donde R denota metoxi, trifluorometoxi, etoxi, etilo, isopropilo o ter-butilo;

- (15) un derivado pirazol-O-glucósido representado por la siguiente fórmula:



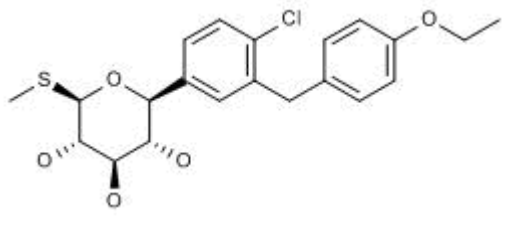
en donde

R¹ denota C₁₋₃-alcoxi,

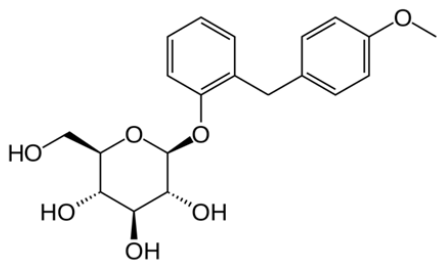
L¹, L² independientemente entre sí denotan H o F,

R⁶ denota H, (C₁₋₃-alquil)carbonilo, (C₁₋₆-alquil)oxycarbonilo, feniloxycarbonilo, benciloxycarbonilo o bencilcarbonilo;

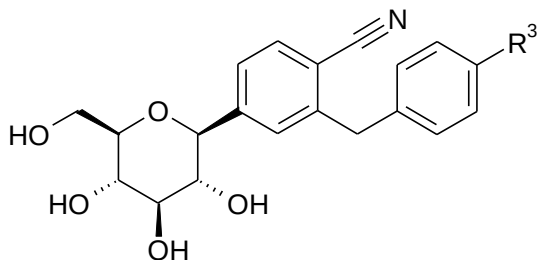
(16) Sotagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



(17) Sergliflozina, representada por la siguiente fórmula:



(18) un compuesto representado por la siguiente fórmula:



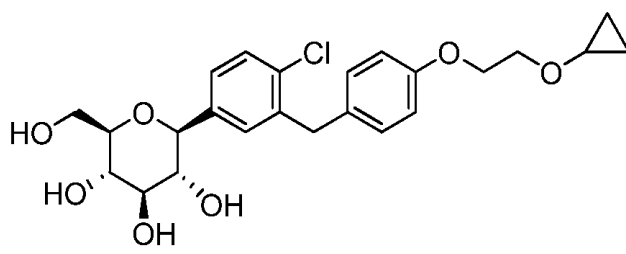
en donde:

R³ denota ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-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-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxil, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo,

(R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi o ciano; y en donde R³ se selecciona preferentemente de ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi; y R³ más preferentemente es ciclopropilo,

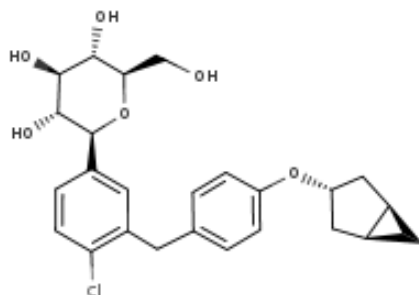
o un derivado de éste en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (C₁₋₁₈-alquil)carbonilo, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(C₁₋₃-alquil)-carbonilo;

- (19) Bexagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



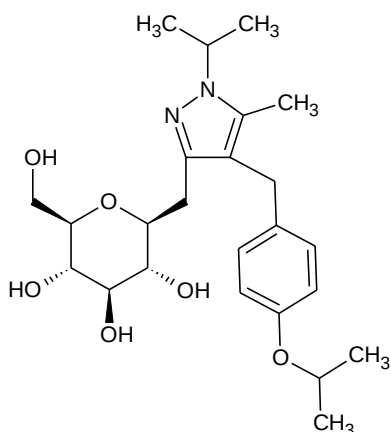
;

- (20) Janagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



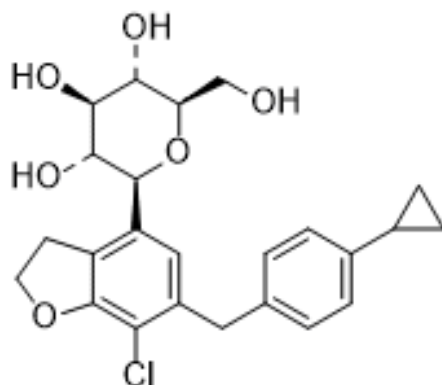
;

- (21) Rongliflozina;



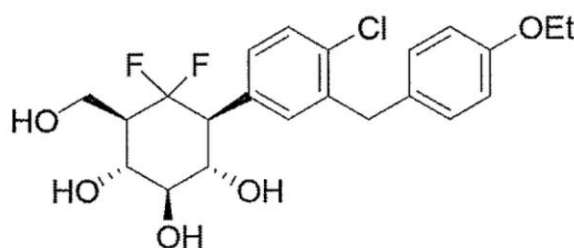
- (22) Wanpagliflozina;

(23) Enavogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



; y

(24) TFC-039, representado por la siguiente fórmula:



[0027] El término “velagliflozina” empleado en la presente se refiere a la velagliflozina de la estructura anterior, así como a sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. El compuesto, los métodos de su síntesis y los cocrystalos del mismo se describen en los documentos WO 2007/128749, WO 2014/016381 y WO 2019/121509, por ejemplo.

[0028] El término “dapagliflozina” empleado en la presente se refiere a la dapagliflozina de la estructura anterior, así como a sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. El compuesto y los métodos para su síntesis se describen, por ejemplo, en el documento WO 03/099836. Los hidratos, solvatos y formas cristalinas preferidos se describen en las solicitudes de patente WO 2008/116179 y WO 2008/002824, por ejemplo.

[0029] El término “canagliflozina” empleado en la presente se refiere a la canagliflozina de la estructura anterior, así como a sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. El compuesto y los métodos para su síntesis se describen en los documentos WO 2005/012326 y WO 2009/035969, por ejemplo. Los hidratos, solvatos y formas cristalinas preferidos se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente WO 2008/069327.

[0030] El término “empagliflozina” empleado en la presente se refiere a la empagliflozina

de la estructura anterior, así como a sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. El compuesto y los métodos de su síntesis se describen en los documentos WO 2005/092877, WO 2006/120208 y WO 2011/039108, por ejemplo. Una forma cristalina preferida se describe en las solicitudes de patente WO 2006/117359 y WO 2011/039107, por ejemplo.

[0031] El término “atigliflozina” empleado en la presente se refiere a la atigliflozina de la estructura anterior, así como a sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. El compuesto y los métodos para su síntesis se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004/007517.

[0032] El término “ipragliflozina” empleado en la presente se refiere a la ipragliflozina de la estructura anterior, así como a sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. El compuesto y los métodos para su síntesis se describen en los documentos WO 2004/080990, WO 2005/012326 y WO 2007/114475, por ejemplo.

[0033] El término “tofogliflozina” empleado en la presente se refiere a la tofogliflozina de la estructura anterior, así como a sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. El compuesto y los métodos para su síntesis se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2007/140191 y WO 2008/013280.

[0034] El término “luseogliflozina” empleado en la presente se refiere a la luseogliflozina de la estructura anterior, así como a sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas.

[0035] El término “ertugliflozina” empleado en la presente se refiere a la ertugliflozina de la estructura anterior, así como a sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. El compuesto se describe, por ejemplo, en el documento WO 2010/023594.

[0036] El término “remogliflozina” empleado en la presente se refiere a la remogliflozina de la estructura anterior, así como a sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos los profármacos de remogliflozina, en particular el etabonato de remogliflozina, incluidos sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. Los métodos de su síntesis se describen en las solicitudes de patente EP 1 213 296 y EP 1 354 888, por ejemplo.

[0037] El término “sergliflozina” empleado en la presente se refiere a la sergliflozina de la estructura anterior, así como a sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos los profármacos de sergliflozina, en particular el etabonato de sergliflozina, incluidos sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. Los métodos para su fabricación se

describen en las solicitudes de patente EP 1 344 780 y EP 1 489 089, por ejemplo.

[0038] El compuesto de fórmula (16) anterior, es decir, sotagliflozina, y su fabricación se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2008/042688 o WO 2009/014970.

[0039] El término “bexagliflozina” empleado en la presente se refiere a la bexagliflozina de la estructura anterior, así como a sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. El compuesto y los métodos para su síntesis se describen, por ejemplo, en el documento WO 2009/026537.

[0040] El término “TFC-039” empleado en la presente se refiere a la estructura anterior, así como a sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos sus hidratos y solvatos, y sus formas cristalinas. El compuesto y los métodos de su síntesis se describen en el documento WO 2012/160218, por ejemplo.

[0041] Las composiciones farmacéuticas líquidas pueden presentarse en cualquier forma adecuada que facilite una administración fácil y eficaz mediante el sistema de administración descrito en la presente. Por ejemplo, las composiciones pueden presentarse en forma de soluciones, jarabes o suspensiones. Como se describe en la presente en relación con el sistema de administración, las composiciones farmacéuticas líquidas pueden administrarse con una dosificación muy precisa basada en el peso corporal del paciente. Dependiendo de las características deseadas (por ejemplo, viscosidad, nivel de turbidez, nivel de solubilidad/suspensión, número y tipos de ingredientes farmacéuticos activos, etc.) de las composiciones farmacéuticas líquidas para una forma particular de tratamiento, también pueden proporcionarse otros componentes en las composiciones además de el uno o más compuestos inhibidores del SGLT-2.

[0042] De acuerdo con una forma de realización preferida, las composiciones farmacéuticas líquidas están en forma de solución o suspensión. En otras palabras, las composiciones farmacéuticas incluyen el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 en forma de solución o suspensión.

[0043] Con respecto a la composición que es una suspensión, se prefiere cuando la composición farmacéutica líquida comprende el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 en forma de partículas sólidas. En este contexto, las partículas sólidas pueden tener un tamaño, basado en la dimensión mayor de las partículas, en el intervalo de 0,01 μm a 150 μm o en el intervalo de 0,1 μm a 15 μm o en el intervalo de 0,2 μm a 10,0 μm o en el intervalo de 0,5 μm a 5 μm .

[0044] El inhibidor o inhibidores de SGLT-2 pueden administrarse únicamente como monoterapia para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico y/u otra

indicación y/o afección médica a un paciente. Alternativamente, la forma de tratamiento puede incluir uno o más otros agentes activos además del compuesto o compuestos inhibidores de SGLT-2.

[0045] Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas líquidas también pueden incluir uno o más inhibidor(es) de SGLT-2 combinado(s) con uno o más principios activos farmacéuticos (API), de tal manera que ambos tipos se administren de modo concomitante. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas líquidas que incluyen el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 pueden administrarse por separado con uno o más de los otros API. Algunos ejemplos no limitantes de API que pueden administrarse en combinación con uno o más inhibidores de SGLT-2 (ya sea dentro de la misma composición farmacéutica líquida o por separado) son los siguientes: diuréticos, como furosemida, torasemida o espironolactona; betabloqueantes, como atenolol o propranolol; bloqueantes de los canales del calcio, como diltiazem; inhibidores de la ECA, como benazepril, ramipril o enalapril; bloqueantes de los receptores de angiotensina, como telmisartán; agentes antiarrítmicos, como flecainida; inhibidores de la aglutinación plaquetaria, como clopidogrel; antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como aspirina; anticoagulantes, como cumarinas (antagonistas de la vitamina K), heparina (de bajo peso molecular), inhibidores sintéticos pentasacáridos del factor Xa, así como inhibidores directos del factor Xa y/o inhibidores directos de la trombina; inhibidores de la DPP-IV; y/o sensibilizadores de los canales del calcio y/o inótrópos positivos, como pimobendan y/o alcaloides digitálicos.

[0046] Las composiciones farmacéuticas líquidas también pueden contener otros solventes, excipientes, agentes tamponantes, aromatizantes y/u otros aditivos, como conservantes y/o solubilizantes, como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2017/032799 y WO 2023/227492 / EP 22175413.8. Por ejemplo, pueden proporcionarse uno o más solventes orgánicos polares en las composiciones farmacéuticas líquidas, como etanol (por ejemplo, en una cantidad de 0-20 g/100 mL), propilenglicol (propano-1,2-diol) (por ejemplo, en una cantidad de 0-60 g/100 mL) y/o glicerol (propano-1,2,3-triol) (por ejemplo, en una cantidad de 0-60 g/mL). En otra forma de realización, la composición farmacéutica líquida puede estar sustancialmente exenta de solventes orgánicos, es decir, no contener ningún solvente orgánico. Las composiciones farmacéuticas líquidas también pueden contener agua o un tampón acuoso que comprenda, por ejemplo, ácido cítrico o un fosfato, para lograr cualquier pH deseado para las composiciones (por ejemplo, en una cantidad de 0-100 g/100 mL, preferentemente 30-100 g/100 mL). Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas

líquidas pueden prepararse para tener valores de pH que oscilen entre 3 y 9.

[0047] Se descubrió sorprendentemente que los solventes influyen en la dosificabilidad y aplicabilidad de las composiciones farmacéuticas líquidas y que ciertos solventes o combinaciones de solventes facilitan la administración de volúmenes muy pequeños y la hacen más precisa.

[0048] Se obtienen resultados particularmente buenos cuando las composiciones farmacéuticas líquidas incluyen al menos dos o tres solventes polares orgánicos, siendo el propilenglicol (propano-1,2-diol) uno de los al menos dos o tres solventes polares orgánicos. Tales composiciones se divulgan en el documento WO 2017/032799. Las composiciones 1 a 6 divulgadas en el documento WO 2017/032799 se incorporan a la presente por referencia.

[0049] Preferentemente, las composiciones farmacéuticas líquidas incluyen propilenglicol en una cantidad del orden de 10 a 60 g/100 mL, especialmente del orden de 35 a 60 g/100 mL, preferentemente del orden de 50 a 60 g/100 mL, y al menos uno o dos solventes polares orgánicos más que se seleccionan entre etanol y/o glicerol (propano-1,2,3-triol). Con respecto a los solventes orgánicos polares adicionales, se prefiere además que las composiciones farmacéuticas líquidas incluyan etanol en una cantidad del orden de 1 a 20 g/100 mL, especialmente del orden de 1 a 15 g/100 mL, preferentemente del orden de 1 a 10 g/100 mL, más preferentemente del orden de 1 a 8 g/100 mL, y/o glicerol en una cantidad del orden de 1 a 60 g/100 mL, especialmente del orden de 1 a 52 g/100 mL.

[0050] De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida, las composiciones farmacéuticas líquidas incluyen propilenglicol en una cantidad en el intervalo de 10 a 60 g/100 mL, especialmente en el intervalo de 35 a 60 g/100 mL, preferentemente en el intervalo de 50 a 60 g/100 mL, y etanol en una cantidad en el intervalo de 1 a 20 g/100 mL, especialmente en el intervalo de 2 a 15 g/100 mL, preferentemente en el intervalo de 3 a 10 g/100 mL, de particular preferencia, en el intervalo de 5 a 8 g/100 mL. La composición 5 según el documento WO 2017/032799, dicha composición que comprende propilenglicol en una cantidad de 60 g/100 mL y etanol en una cantidad de 8 g/100 mL, muestra una dosabilidad particularmente precisa en los sistemas de administración descritos en los párrafos [0078] a [00107] de la presente memoria descriptiva.

[0051] En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas líquidas pueden incluir etanol como único solvente polar orgánico. De acuerdo con esta forma de realización, las composiciones farmacéuticas líquidas no contienen más de 20 g/100 mL de etanol,

preferentemente no más de 15 g/100 mL de etanol, más preferentemente no más de 10 g/100 mL de etanol. Preferentemente, el etanol está presente en las composiciones farmacéuticas líquidas en una cantidad en el intervalo de 1 a 20 g/100 mL, preferentemente en el intervalo de 2 a 15 g/100 mL, más preferentemente en el intervalo de 5 a 10 g/100 mL. De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida, el etanol está presente en las composiciones farmacéuticas líquidas en una cantidad de 8 g/100 mL. Ejemplos de tales composiciones se divulgan en EP 22175413.8 y WO 2023/227492 como Composiciones 1 a 4. Las Composiciones 1 a 4 divulgadas en el documento EP 22175413.8 y el documento WO 2023/227492 se incorporan por referencia en la presente.

[0052] En otro aspecto más, las composiciones farmacéuticas líquidas no contienen ningún solvente polar orgánico, especialmente solventes orgánicos como los descritos en los párrafos [0046] a [0051]. En caso de que no esté presente ningún solvente polar orgánico, el solvente de la composición farmacéutica líquida es 100 % agua, preferentemente en forma de tampón acuoso. Ejemplos de composiciones adecuadas que no contienen solventes polares orgánicos se describen en EP 22175413.8 y WO 2023/227492 como Composiciones 5 a 12. Las composiciones 5 a 12 descritas en el documento EP 22175413.8 y el documento WO 2023/227492 se incorporan por referencia en la presente.

[0053] Las composiciones farmacéuticas líquidas también pueden incluir uno o más agentes solubilizantes incluyendo, sin limitación, tensioactivos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos, aceites de ricino hidrogenados, copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, polietilenglicoles, derivados de propilenglicol. Algunos ejemplos específicos no limitantes de agentes solubilizantes adecuados incluyen dodecil sulfato sódico (SDS), Cremophor RH 40 (aceite de ricino hidrogenado PEG-40, hidroxiestearato de macrogol glicerol 40), polisorbato 20, Lutrol F 68 (Poloxamer 188), PEG 200, PEG 300, PEG 400, monolaurato de propilenglicol y Kollidon 12 (povidona) (por ejemplo, en una cantidad de 0-50 g/100 mL, preferentemente 1-50 g/100 mL).

[0054] De acuerdo con una forma de realización preferida de este aspecto, las composiciones farmacéuticas líquidas contienen uno o más agentes solubilizantes, particularmente donde los agentes solubilizantes se seleccionan de dodecil sulfato de sodio (SDS), Cremophor RH 40 (aceite de ricino hidrogenado PEG-40, hidroxiestearato de macrogol glicerol 40), polisorbato 20, Lutrol F 68 (Poloxamer 188), PEG 200, PEG 300, PEG 400, monolaurato de propilenglicol, Kollidon 12 (povidona), y combinaciones de estos.

[0055] Preferentemente, la cantidad total de agentes solubilizantes en las composiciones farmacéuticas líquidas es de 1 a 50 g/100 mL, especialmente de 1 a 45 g/100 mL, preferentemente de 1 a 40 g/100 mL, más preferentemente de 1 a 35 g/100 mL, aún más preferentemente de 1 a 30 g/mL, aún más preferentemente de 1 a 25 g/100 mL, más preferentemente de 5 a 25 g/100 mL.

[0056] En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas líquidas aquí descritas contienen dos o más, preferentemente dos agentes solubilizantes. En este contexto se prefiere cuando los agentes solubilizantes son Kollidon 12 (povidona) así como PEG 200, PEG 300 o PEG 400, más preferentemente Kollidon 12 (povidona) y PEG 300.

[0057] De acuerdo con otra forma de realización, en particular si la composición es una suspensión, las composiciones farmacéuticas líquidas contienen un vehículo líquido para transportar partículas sólidas que comprenden el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2. El vehículo líquido puede ser acuoso u orgánico, preferentemente acuoso. De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida, el vehículo líquido es agua o un tampón acuoso.

[0058] En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas líquidas pueden contener uno o más agentes de suspensión. Ejemplos de agentes de suspensión adecuados son agentes que aumentan la viscosidad, por ejemplo, derivados de celulosa o agentes formadores de gel, y/o agentes tixotrópicos, por ejemplo, polisacáridos formadores de gel o gomas naturales.

[0059] Las composiciones farmacéuticas líquidas también pueden contener uno o más agentes que aumenten la viscosidad, incluyendo, sin limitación, agentes inorgánicos formadores de gel, agentes orgánicos formadores de gel y derivados de la celulosa. Algunos ejemplos específicos no limitantes de agentes adecuados para aumentar la viscosidad incluyen hidroxil etil celulosa, hidroxil propil metil celulosa, metil celulosa, carboxil metil celulosa y dióxido de silicio.

[0060] Pueden proporcionarse uno o más agentes tixotrópicos en las composiciones farmacéuticas líquidas, incluyendo sin limitación, gomas y mucílagos sintéticos o naturales. Algunos ejemplos específicos no limitantes de agentes tixotrópicos adecuados incluyen tragacanto, xantano o alginato.

[0061] Las composiciones farmacéuticas líquidas pueden contener uno o más agentes aromatizantes (incluidos sabores y/o edulcorantes) (en particular para composiciones utilizadas para administración oral). Ejemplos no limitantes de agentes aromatizantes que pueden proporcionarse en las composiciones incluyen sabor a miel, sabor a lima/salvia, sabor a jazmín, sabor a lavanda, sabor a menta, sabor a frambuesa, sabor

a limón, sabor a hierbas, sabor a carne, sabor a carne artificial, sacarina, estevia y aspartamo.

[0062] La concentración de API(s) incluyendo inhibidor(es) de SGLT-2 en las composiciones farmacéuticas líquidas puede variar dependiendo de una serie de factores incluyendo, sin limitación, la cantidad de dosificación diaria requerida para un tipo particular de paciente, las características de solubilidad de los API(s) dentro de la solución en combinación con otros componentes en la solución, etc. La concentración de el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 en las composiciones farmacéuticas líquidas puede oscilar entre 0,1 mg/mL y 20 mg/mL o más, por ejemplo, entre 1,2 mg/mL y 15 mg/mL, o entre 1 mg/mL y 5 mg/mL, o entre 5 mg/mL y 20 mg/mL, o entre 10 mg/mL y 20 mg/mL, o entre 12 mg/mL y 18 mg/mL. En una forma de realización de ejemplo (por ejemplo, para tratamientos de felinos), la concentración de compuesto(s) inhibidor(es) de SGLT-2 en las composiciones farmacéuticas líquidas puede ser de 15 mg/mL. En otra forma de realización de ejemplo (por ejemplo, para tratamientos de caninos), la concentración de compuesto(s) inhibidor(es) de SGLT-2 en las composiciones farmacéuticas líquidas puede ser de 1,2 mg/mL. En otra forma de realización de ejemplo (por ejemplo, para tratamientos de equinos), la concentración de compuesto(s) inhibidor(es) de SGLT-2 en las composiciones farmacéuticas líquidas puede ser de 15 mg/mL.

[0063] Posología y administración

[0064] La cantidad de dosis de uno o más inhibidores de SGLT-2 a administrar a un paciente puede determinarse en función de diversos factores, como el tipo de paciente/mamífero, el tamaño/peso corporal del paciente, el tipo o tipos específicos de trastornos metabólicos y/u otras afecciones médicas que deben prevenirse y/o tratarse, etc.

[0065] Las composiciones farmacéuticas líquidas y los sistemas de administración para administrar dichas composiciones tal como se describen en la presente son adecuados para su uso en el tratamiento y/o la prevención de uno o más trastornos metabólicos y/u otras indicaciones médicas en un sujeto en cualquier paciente adecuado. El paciente es preferentemente un animal, más preferentemente un mamífero no humano, como un equino (por ejemplo, un caballo), un canino (por ejemplo, un perro), un felino (por ejemplo, un gato) o un rumiante (por ejemplo, una vaca). Las formas de realización aquí descritas son particularmente útiles para tratamientos relacionados con animales de compañía más pequeños, como felinos y caninos (pequeños).

[0066] Generalmente, una cantidad de dosificación de uno o más inhibidor(es) de

SGLT-2 que se administrará a un paciente estará en el intervalo de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal (PC) del paciente por día. La dosis puede administrarse una vez al día o una pluralidad de veces al día, como dos veces al día (por ejemplo, una vez cada 12 horas), tres veces al día, etc. Dependiendo del peso corporal del paciente y de la concentración de el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 en las composiciones farmacéuticas líquidas, la dosis puede ser muy pequeña (por ejemplo, del orden de 1 ml o menos). Por lo tanto, es importante disponer de un sistema de administración eficaz que pueda proporcionar una cantidad de dosificación precisa.

[0067] Por ejemplo, el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 pueden administrarse en dosis diarias de 0,01-10 mg/kg de peso corporal, o de 0,01-5 mg/kg de peso corporal, o de 0,01-4 mg/kg de peso corporal, o de 0,01-3 mg/kg de peso corporal, o de 0,01-2 mg/kg de peso corporal, o de 0,01-1,5 mg/kg de peso corporal, o de 0,01-1 mg/kg de peso corporal, o de 0,01-0,75 mg/kg de peso corporal, o de 0,01-0,5 mg/kg de peso corporal, o de 0,01-0,4 mg/kg de peso corporal, o de 0,01-0,3 mg/kg de peso corporal, o de 0,1-5,0 mg/kg de peso corporal, o de 0,1 a 3,0 mg/kg de peso corporal, o de 0,2 a 2,0 mg/kg de peso corporal, o de 0,1 a 1 mg/kg de peso corporal, o de 0,02-0,5 mg/kg de peso corporal, o de 0,03-0,4 mg/kg de peso corporal, o de 0,03-0,3 mg/kg de peso corporal.

[0068] Puede administrarse un inhibidor de SGLT-2 de manera que se alcance una concentración plasmática sanguínea adecuada del inhibidor de SGLT-2 (por ejemplo, una concentración plasmática sanguínea máxima o una concentración plasmática sanguínea después de un tiempo determinado, por ejemplo, 4, 8, 12 o 24 horas después de la administración oral, preferentemente aproximadamente 8 horas después de la administración oral). Por ejemplo, para Velagliflozina, la concentración en plasma sanguíneo (por ejemplo, concentración plasmática sanguínea máxima o concentración plasmática sanguínea después de dicho tiempo determinado tras la administración oral) puede estar dentro del intervalo de 2 a 4000 nM, por ejemplo, de 20 a 3000, o por ejemplo, de 40 a 2000 nM. Preferentemente, tras la administración y el tiempo necesario para que un inhibidor de SGLT-2 alcance el torrente sanguíneo, dichos niveles se mantienen en la sangre durante un intervalo de tiempo de al menos 12 horas, más preferentemente al menos 18 horas, más preferentemente al menos 24 horas.

[0069] Preferentemente, según las formas de realización descritas en la presente, las composiciones farmacéuticas líquidas se administran por vía oral. Utilizando el sistema de administración descrito en la presente, las composiciones farmacéuticas líquidas que incluyen compuesto(s) inhibidor(es) de SGLT-2 pueden administrarse directamente en

la boca del paciente o junto con la comida o bebida del animal (por ejemplo, con su agua de bebida o similar). Alternativamente, las composiciones farmacéuticas líquidas también pueden administrarse por vía parenteral, o por cualquier otra vía de administración adecuada (por ejemplo, rectal) a través del sistema de administración descrito en la presente.

[0070] Trastornos metabólicos/Otros trastornos médicos

[0071] Las composiciones farmacéuticas líquidas que incluyen uno o más inhibidor(es) de SGLT-2 según se describe en la presente pueden utilizarse, en combinación con el sistema de administración según se describe en la presente, para el tratamiento y/o la prevención de diversos trastornos metabólicos y/u otras indicaciones médicas para diversos tipos de pacientes.

[0072] Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas líquidas que incluyen el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 según se describe en la presente pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de uno o más trastornos metabólicos (o afecciones asociadas con tales trastornos metabólicos) en pacientes equinos (por ejemplo, caballos) incluyendo, sin limitación, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, disadipocinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, que también comprende tejido adiposo, obesidad, adiposidad regional, laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, aterosclerosis, hiperadrenocorticismo, disfunción de la Pars Intermedia Pituitaria y/o síndrome metabólico equino.

[0073] Las composiciones farmacéuticas líquidas que incluyen el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 según se describe en la presente también pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de uno o más trastornos metabólicos (o afecciones asociadas con dichos trastornos metabólicos) en pacientes caninos (por ejemplo, perros) incluyendo, sin limitación, diabetes, prediabetes, obesidad y/o cualquier trastorno, enfermedad, afección o síntoma asociado con uno o más de dichos trastornos. En particular, el trastorno metabólico puede ser hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes insulínica y/o lipidosis hepática. Otros trastornos metabólicos relevantes incluyen hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, cetosis (en particular cetoacidosis), hiperlipidemia, dislipidemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos y/o de glicerol, síndrome X (síndrome metabólico), y/o inflamación del páncreas, inflamación sistémica de bajo grado, inflamación del tejido adiposo. Las composiciones farmacéuticas líquidas que incluyen el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 descritos en la presente pueden utilizarse además

para el tratamiento y/o la prevención de una o más afecciones médicas en pacientes caninos (por ejemplo, perros), incluyendo, sin limitación, una o más enfermedades cardíacas. En particular, la una o más enfermedades cardíacas pueden incluir, sin limitación, insuficiencia cardíaca; insuficiencia cardíaca congestiva; insuficiencia cardíaca asintomática / preclínica / oculta; insuficiencia cardíaca debida a enfermedad de la válvula mitral (mixomatosa) [(M)MVD]; insuficiencia cardíaca congestiva debida a valvulopatía mitral (mixomatosa) [(M)MVD]; insuficiencia cardíaca asintomática / preclínica / oculta debida a valvulopatía mitral (mixomatosa) [(M)MVD]; valvulopatía mitral (mixomatosa) [(M)MVD]; valvulopatía mitral (mixomatosa) clínicamente manifiesta [(M)MVD]; valvulopatía mitral asintomática / preclínica / oculta (mixomatosa) [(M)MVD]; insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía dilatada (DCM); insuficiencia cardíaca congestiva debida a miocardiopatía dilatada (DCM); insuficiencia cardíaca asintomática / preclínica / oculta debida a miocardiopatía dilatada (DCM); miocardiopatía dilatada (DCM); miocardiopatía dilatada (DCM) clínicamente manifiesta; miocardiopatía dilatada (DCM) asintomática / preclínica / oculta; estenosis aórtica (valvular, supravalvular y/o subvalvular).

[0074] Además, las composiciones farmacéuticas líquidas que incluyen el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 según se describe en la presente pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de uno o más trastornos metabólicos (o afecciones asociadas con tales trastornos metabólicos) en pacientes felinos (por ejemplo, gatos) incluyendo, sin limitación, diabetes, prediabetes, diabetes mellitus tipo 2, acromegalia, diabetes con concentración elevada de IGF-1, obesidad y/o cualquier trastorno, enfermedad, afección o síntoma asociado con uno o más de dichos trastornos, hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes y/o lipidosis hepática, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, cetosis (en particular cetoacidosis), hiperlipidemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos y/o de glicerol, síndrome X (síndrome metabólico), aterosclerosis, inflamación del páncreas, inflamación del tejido adiposo y/o pérdida de la función de las células beta pancreáticas. Las composiciones farmacéuticas líquidas que incluyen el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 según se describe en la presente pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de una o más afecciones médicas en pacientes felinos (por ejemplo, gatos) incluyendo, sin limitación, una o más enfermedades cardíacas. En particular, la una o más enfermedades cardíacas pueden incluir, sin limitación, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca debida a una o más miocardiopatías, insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía hipertrófica (HCM), insuficiencia cardíaca debida a

miocardiopatía restrictiva (RCM), insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía dilatada (DCM), insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía no clasificada (UCM), insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (ARVC), miocardiopatía hipertrófica (HCM), miocardiopatía restrictiva (RCM), miocardiopatía dilatada (DCM), miocardiopatía no clasificada (UCM), y/o miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (ARVC); preferentemente seleccionados del grupo que consiste en: insuficiencia cardíaca debida a una o más miocardiopatías, insuficiencia cardíaca debida a una miocardiopatía hipertrófica (HCM), miocardiopatía hipertrófica (HCM).

[0075] Además, las composiciones farmacéuticas líquidas que incluyen el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 según se describe en la presente pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de una o más enfermedades renales en mamíferos no humanos, como pacientes felinos y/o caninos (por ejemplo, gatos y/o perros) incluyendo, sin limitación, displasia renal, glomerulopatía, enfermedad renal poliquística, amiloidosis, tubulo-nefritis / nefritis tubulointersticial (NTI), enfermedad renal aguda, enfermedad renal crónica.

[0076] Además, las composiciones farmacéuticas líquidas que incluyen el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 según se describe en la presente pueden utilizarse para el tratamiento y/o la prevención de la hipertensión en mamíferos no humanos, como pacientes felinos y/o caninos (por ejemplo, gatos y/o perros) incluyendo, sin limitación, hipertensión situacional, hipertensión secundaria e hipertensión idiopática, en donde la hipertensión secundaria puede seleccionarse del grupo que consiste en hipertensión asociada con enfermedad renal crónica (CKD), diabetes, obesidad, enfermedad cardíaca, enfermedad endocrina, como la enfermedad de Cushing, hipertiroidismo, acromegalia, y presión arterial (BP) elevada inducida por medicamentos, preferentemente por glucocorticoides, mineralocorticoides, agentes estimulantes de la eritropoyesis, efedrina y/o cloruro de sodio a dosis elevadas.

[0077] Además, las composiciones farmacéuticas líquidas que incluyen el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 según se describe en la presente pueden utilizarse para el secado de mamíferos no humanos, como rumiantes, incluyendo, sin limitación, mejorar y/o facilitar el secado, reducir la producción de leche, disminuir la acumulación de leche y/o la congestión en la ubre y/o la glándula mamaria, disminuir las molestias asociadas con la congestión de la ubre, como aumentar el tiempo de reposo diario y/o reducir el estrés, disminuir las pérdidas de leche tras el secado, y/o disminuir la incidencia de infecciones intramamarias (IMI), como mastitis y/o metritis.

[0078] Sistema de administración

[0079] El sistema de administración que facilita la administración de una composición farmacéutica líquida como se describe en la presente a un paciente incluye un recipiente de almacenamiento para recibir y almacenar la composición y una jeringa que extrae eficazmente un volumen de dosificación preciso de la composición del recipiente y suministra el volumen de dosificación al paciente (directa o indirectamente).

[0080] Haciendo referencia a las FIGURAS 1 - 7, un sistema de administración 10 para la composición farmacéutica líquida incluye un recipiente 20 y una jeringa 50. El recipiente 20 incluye un recipiente de almacenamiento 25 con un interior hueco, un extremo superior abierto 26, y un extremo inferior cerrado opuesto 27, en donde el recipiente de almacenamiento 25 tiene una geometría adecuada y un volumen interior suficiente para almacenar un número adecuado de dosis de composición farmacéutica líquida antes de su uso. Por ejemplo, el recipiente de almacenamiento puede tener un volumen que oscila entre 10 mL y 60 mL, preferentemente entre 15 mL y 45 mL, para facilitar una cantidad de dosis diaria suficiente de composición farmacéutica líquida durante al menos 14 días, preferentemente al menos 28 días o 30 días, en donde la concentración de SGLT-2 dentro de la composición farmacéutica líquida puede oscilar entre 1,2 mg/mL y 15 mg/mL (por ejemplo, 1,2 mg/mL para caninos, 15 mg/mL para felinos, 15 mg/mL para equinos).

[0081] El recipiente 20 incluye además una tapa o tapón 30 que se fija de forma removible al extremo superior abierto 26 del recipiente 25 (por ejemplo, a través de un acoplamiento roscado entre el tapón y el extremo abierto del recipiente, como se muestra en la vista transversal parcial del tapón mostrada en la FIGURA 2). Cada uno de los recipientes de almacenamiento 25 y la tapa 30 están contruidos de uno o más polímeros y/u otros materiales adecuados que son relativamente inertes y no reactivos a ninguno de los componentes de la composición farmacéutica líquida almacenada dentro del recipiente 20. Por ejemplo, cada uno de los recipientes de almacenamiento y la tapa pueden estar contruidos de uno o más materiales de poliolefina. En una forma de realización de ejemplo, el recipiente de almacenamiento se construye de un material polimérico que comprende, preferentemente, polietileno (por ejemplo, polietileno de alta densidad, o HDPE), mientras que la tapa se construye de un material polimérico que comprende, preferentemente, polipropileno y polietileno, de particular preferencia, polipropileno. Como es sabido, el polietileno de alta densidad (HDPE) tiene una estructura de cadena polimérica lineal y es opaco, mientras que el polietileno de baja densidad (LDPE) tiene una estructura de cadena polimérica ramificada y es transparente

o translúcido. Aunque el HDPE y el LDPE tienen propiedades similares, el HDPE tiene una mayor dureza o rigidez y es más resistente al desgarro/abrasión en relación con el LDPE, y el LDPE es un material más blando y flexible en relación con el HDPE.

[0082] La tapa 30 incluye una porción exterior 33 que comprende, preferentemente, polipropileno, y una porción interior 31 que comprende, preferentemente, polietileno (por ejemplo, polietileno de alta densidad, o HDPE). La porción interior 31 de la tapa incluye una rosca interior que se acopla en una conexión roscada con una rosca exterior correspondiente en el extremo superior abierto 26 del recipiente 25. La porción interior 31 puede fijarse o fundirse en la porción exterior 33 de cualquier manera adecuada (por ejemplo, mediante adhesión, soldadura, un proceso de comoldeo, etc.). En una superficie interior superior de la porción interior 31 puede haber un revestimiento (por ejemplo, preferentemente de polietileno) que encaje con el recipiente 25 en su extremo superior abierto 26 y proporcione un sellado hermético eficaz en dicha interfaz. La tapa puede incluir además un elemento de seguridad que indique si el recipiente se ha abierto (es decir, si la tapa se ha retirado parcial o totalmente del recipiente de almacenamiento) antes del uso inicial del sistema de administración.) En particular, la porción interior 31 de la tapa 30 incluye un anillo desmontable 32 que está conectado de forma removible en un extremo abierto de la tapa 30 directamente debajo de la rosca interior de la tapa (donde la rosca interior de la tapa se acopla con la rosca exterior correspondiente en el extremo superior abierto 26 del recipiente 25). El anillo desmontable 32 puede conectarse, por ejemplo, mediante lengüetas de separación 34, con la porción interior 31 de la tapa 30 en el extremo inferior de la tapa.

[0083] Durante la instalación inicial o conexión de la tapa 30 con el extremo superior abierto 26 del recipiente 25, la tapa 30 se conecta con el extremo superior del recipiente a través de la rosca correspondiente, en donde la tapa se gira (por ejemplo, en el sentido de las agujas del reloj) y se mueve hacia abajo sobre el extremo superior del recipiente para cerrar el recipiente 20. El anillo desmontable 32 también se mueve hacia abajo a lo largo del extremo superior del recipiente y se desplaza o monta sobre un saliente 28 en el extremo superior abierto 26 del recipiente. El anillo desmontable 32 incluye además uno o más elementos de tope 36 que se extienden hacia el interior y están inclinados hacia arriba (es decir, inclinados hacia el extremo cerrado de la tapa). El anillo 32 y uno o más miembros de tope 36 están configurados para permitir que el anillo 32 y el miembro o miembros de tope 36 pasen por encima del saliente 28 cuando se gira hacia abajo (por ejemplo, en el sentido de las agujas del reloj) en el recipiente 25. Sin embargo, cuando el anillo 32 está situado por debajo del saliente 28 (es decir, entre el

saliente y el extremo cerrado inferior 27 del recipiente 25), el miembro o miembros de tope 36 impiden el movimiento ascendente del anillo 32 más allá del saliente 28. La tapa 30 todavía puede girarse hacia arriba (girado, por ejemplo, en sentido contrario a las agujas del reloj) y retirarse del extremo superior abierto 26 del recipiente 25 debido a que las lengüetas de separación 34 desenganchan el anillo 32 de la porción interior 31 de la tapa 30 después de que el tapón se gire una distancia seleccionada para ser retirado del recipiente 25 (por ejemplo, parcialmente desenganchado o totalmente desenganchado/retirado del recipiente). La separación del anillo 32 de la tapa 30 indica que el recipiente 20 se ha abierto al menos parcialmente y, por tanto, se ha utilizado (al menos una vez) o manipulado de alguna manera (comprometiendo potencialmente la composición farmacéutica líquida dentro del recipiente) antes de su uso inicial.

[0084] El recipiente 20 puede incluir además un adaptador 40 que se fija en el extremo superior o abierto del recipiente 25. El adaptador puede estar construido de un polímero u otro material adecuado, tal como un material de poliolefina. En una forma de realización de ejemplo, el adaptador 40 está construido de un material polimérico que comprende, preferentemente, polietileno (por ejemplo, polietileno de baja densidad, o LDPE). Refiriéndose a las FIGURAS 3A y 3B, el adaptador 40 comprende un miembro principal 42 hueco y alargado (por ejemplo, generalmente cilíndrico) que está dimensionado adecuadamente para encajar sustancialmente dentro del extremo superior abierto 26 del recipiente 25. Al menos una porción del miembro principal 42 del adaptador 40 tiene un diámetro exterior que es sustancialmente similar y puede ser ligeramente mayor en relación con el diámetro interior (I.D.) en el extremo superior abierto 26 del recipiente 25. Las dimensiones del adaptador y del extremo superior abierto del recipiente contenedor, combinadas con los materiales de construcción de ambos componentes (por ejemplo, adaptador formado de LDPE, recipiente contenedor formado de HDPE), garantizan un ajuste hermético a la fricción y a los fluidos entre los dos componentes cuando el adaptador 40 se instala en el extremo superior abierto 26 del recipiente con las porciones de pared exterior del miembro principal 42 engranando con las porciones de pared interior del recipiente 25 en su extremo superior abierto. El miembro principal 42 incluye un extremo superior abierto 44 y una pared de extremo en el extremo inferior opuesto 45. Una brida circular 46 se dispone en el extremo superior abierto 44 del miembro principal 42, en donde la brida 46 es mayor en dimensión transversal de sección transversal en relación con el miembro principal 42. La brida 46 se extiende hacia fuera en el extremo superior 44 del miembro principal y tiene un diámetro que generalmente se corresponde con un diámetro exterior del recipiente 25

en su extremo superior 26 abierto. Así, cuando el adaptador 40 se conecta con el recipiente 25, la brida 46 se fija y descansa sobre el extremo superior abierto 26 del recipiente 25. El adaptador 40 se conecta además con el recipiente 25 de una manera adecuada para proporcionar un sellado hermético a los fluidos entre los dos componentes en el extremo abierto del recipiente.

[0085] La pared de extremo en el extremo inferior opuesto 45 del miembro principal 42 incluye una abertura central 47 que es más pequeña en tamaño en relación con la abertura en el extremo superior 44. Extendiéndose desde la pared final en el extremo inferior 45 en una dirección longitudinal dentro del miembro principal hueco 42 hay un miembro de conexión interior 48 alargado y hueco (por ejemplo, cilíndrico), en donde el miembro de conexión interior 48 se comunica (es decir, está alineado) de una manera estanca a los fluidos con la abertura central en la pared final inferior del extremo inferior 45 y además se extiende dentro del miembro principal 42 exterior y hueco hasta el extremo superior 44 abierto. El miembro de conexión interior 48 está abierto en su extremo superior, y el extremo superior del miembro de conexión interior es generalmente coplanario o enrasado con la brida 46 o, alternativamente, se extiende ligeramente más allá de esta. De este modo, cuando el adaptador 40 se fija con el recipiente 25 en el extremo superior abierto 26 del recipiente, el adaptador proporciona una salida a través del miembro de conexión interior alargado 48 para que la composición farmacéutica líquida se extraiga del interior del recipiente. Como se describe en la presente en relación con la jeringa 50, la sección transversal (por ejemplo, el diámetro) del miembro de conexión interior hueco 48 está dimensionado adecuadamente para acoplarse de manera liberable, friccional y estanca a los fluidos con un extremo correspondiente de la jeringa.

[0086] Haciendo referencia a las FIGURAS 4 y 5, la jeringa 50 del sistema de administración 10 incluye un cilindro 60 y un émbolo 80, en donde el émbolo 80 está dimensionado adecuadamente de tal manera que una porción del émbolo se recibe de forma deslizante y se mueve de forma telescópica dentro del cilindro para facilitar la extracción de fluido desde el recipiente al cilindro y forzar el flujo de fluido desde el cilindro a través del émbolo en uso. Cada uno de los cilindros de la jeringa y el émbolo pueden estar fabricados con polímeros adecuados y/u otros materiales relativamente inertes y no reactivos con los componentes de las composiciones farmacéuticas líquidas con las que interactúa la jeringa durante su uso. Por ejemplo, cada uno de los cilindros y émbolos de la jeringa puede estar hecho del mismo o de diferentes materiales de poliolefina. En una forma de realización preferida, el cilindro de la jeringa está fabricada

de un material polimérico que comprende, preferentemente, polietileno (por ejemplo, polietileno de baja densidad o LDPE), mientras que el émbolo de la jeringa está fabricado de un material polimérico que comprende, preferentemente, poliestireno. La elección de los materiales para el émbolo y el cilindro tiene efectos sorprendentes sobre las propiedades de dosificación de la jeringa. La combinación de un cilindro de la jeringa fabricada con LDPE y un émbolo fabricado con poliestireno mejora, en particular, la administración o el suministro de volúmenes muy pequeños de la composición farmacéutica líquida.

[0087] El cilindro de la jeringa 60 es hueco y tiene una configuración alargada y generalmente cilíndrica que incluye un extremo inferior o delantero 62 a través del cual se extrae la solución (a través del émbolo 80) desde el recipiente 25 del recipiente 20. El cilindro 60 tiene además un extremo superior o posterior abierto 64 que está adecuadamente dimensionado para recibir una parte del émbolo 80. La dimensión o diámetro de la sección transversal del cilindro 60 cambia a lo largo de su longitud, en donde el cilindro incluye una primera porción 66 que se extiende desde el extremo delantero 62 hasta una sección de transición 68 en donde el cilindro aumenta en dimensión o diámetro de la sección transversal en la sección de transición. Una segunda porción 70 del cilindro 60 se extiende desde la sección de transición 68 hasta el extremo posterior abierto 64. La segunda porción 70 tiene una dimensión o diámetro de sección transversal (es decir, una segunda dimensión de sección transversal) que es mayor que la dimensión o diámetro de sección transversal (es decir, la primera dimensión de sección transversal) de la primera porción 66. En el extremo posterior abierto 64 hay una pestaña de agarre 72 que tiene una dimensión de sección transversal mayor que la dimensión de sección transversal del extremo posterior abierto 64.

[0088] El extremo delantero del cilindro 62 incluye una pared final 74 con una pequeña abertura central a través de la pared final 74. La abertura proporcionada a través de la pared final 74 en el extremo delantero 62 del cilindro es más pequeña en tamaño en relación con la abertura en el extremo posterior 64 del cilindro. La primera porción del cilindro 66 también tiene un diámetro de pared exterior adecuado (O.D.) que es sustancialmente similar y puede ser ligeramente mayor en relación con un diámetro interior (I.D.) del miembro de conexión interior alargado 48 del adaptador 40 en el extremo superior del adaptador. Esto facilita una conexión estanca a la fricción y a los fluidos entre la primera porción del cilindro 66 y el miembro de conexión interior 48 del adaptador cuando el extremo delantero 62 del cilindro se inserta en el miembro de conexión interior 48. Esto facilita la transferencia efectiva de la composición

farmacéutica líquida desde el recipiente 20 al interior hueco del cilindro 60, al tiempo que evita la fuga de fluido entre estos dos componentes. En determinadas formas de realización, la primera porción del cilindro en el extremo delantero del cilindro puede tener una geometría de sección transversal exterior única (por ejemplo, cónica, multifacética, etc.) que coincide con una geometría de sección transversal interna del miembro de conexión interior alargado para el adaptador.

[0089] La estrecha correspondencia dimensional entre el diámetro exterior de la primera porción del cilindro en el extremo delantero del cilindro y el diámetro interior del miembro de conexión interior del adaptador, así como, opcionalmente, cualquier geometría correspondiente o coincidente en las superficies de acoplamiento entre el extremo delantero del cilindro y el miembro de conexión interior del adaptador, proporciona una conexión similar a una llave que requiere el uso de la jeringa 50 con el recipiente 20 para garantizar una conexión segura y estanca a los fluidos en sus interfaces y una transferencia eficaz de la composición farmacéutica líquida al cilindro de la jeringa. En otras palabras, la conexión tipo llave entre el cilindro de la jeringa y el recipiente, a través del adaptador, garantiza que solo la jeringa específica pueda utilizarse eficazmente con el recipiente que contiene la composición farmacéutica líquida concreta, y que no pueda intercambiarse otra jeringa por la jeringa configurada para utilizarse con el medicamento suministrado en el recipiente correspondiente. Tales características similares a una llave pueden ser únicas para la jeringa específica y su recipiente emparejado con la composición farmacéutica líquida especificada. Esto limita o impide el uso de una jeringa específica del sistema de administración con otro recipiente que pueda incluir una composición farmacéutica líquida diferente que no esté configurada para su uso con la jeringa específica.

[0090] El émbolo 80 comprende un miembro alargado que está dimensionado adecuadamente para ser recibido sustancialmente dentro del cilindro 60 a través del extremo posterior abierto 64 y facilitar un movimiento deslizable y telescópico del émbolo dentro del cilindro durante su uso. El émbolo 80 incluye un extremo superior o posterior 84 y un extremo inferior o delantero 82, en donde el extremo delantero 82 del émbolo se proporciona dentro del cilindro y puede extenderse con el interior hueco del cilindro dentro de la primera porción 66 del cilindro y la segunda porción 70 del cilindro. El émbolo incluye una primera porción 86 que se extiende desde el extremo delantero 82 del émbolo hasta una sección de transición 88, y una segunda porción 90 que se extiende desde la sección de transición 88 hasta el extremo posterior 84 del émbolo. De forma similar al cilindro 60, la segunda porción 90 del émbolo tiene una sección

transversal (por ejemplo, diámetro) que es mayor que la sección transversal de la primera porción 86 del émbolo. En el extremo posterior 84 del émbolo hay una pestaña de agarre 92 para agarrar con los dedos, en donde la pestaña de agarre 92 se extiende transversalmente más allá de la dimensión de la sección transversal del extremo posterior 84 del émbolo para proporcionar una superficie de agarre durante el uso de la jeringa 50 (por ejemplo, moviendo el émbolo dentro del cilindro).

[0091] El émbolo 80 tiene una dimensión longitudinal o longitudinal que es al menos sustancialmente la misma que, y preferentemente mayor que, la dimensión longitudinal o longitudinal del cilindro 60. Esto facilita la recepción completa del émbolo en el cilindro, en donde el extremo delantero del émbolo puede engancharse con la pared del extremo delantero del cilindro. Además, cuando el émbolo tiene una longitud mayor que el cilindro, una pequeña porción del émbolo en su extremo posterior se extiende más allá del extremo posterior del cilindro cuando el émbolo se recibe completamente dentro del cilindro (es decir, el extremo delantero del émbolo en contacto con el extremo delantero del cilindro). En dicha forma de realización, la brida del émbolo siempre se extiende una distancia adecuada más allá de la brida del cilindro (permitiendo así la facilidad de agarre de la brida del émbolo para extraer una parte del émbolo del cilindro).

[0092] Cada uno de los émbolos y cilindros están adecuadamente dimensionados para facilitar la extracción de una cantidad suficiente de líquido dentro del cilindro para asegurar una dosis adecuada de composición farmacéutica líquida al paciente. El extremo delantero 82 del émbolo 80 incluye un miembro de tope 94 que está dimensionado para proporcionar un acoplamiento hermético a la fricción y al fluido a lo largo de las paredes internas de la primera porción 66 del cilindro. El miembro de tope 94 puede estar formado del mismo material que el resto del émbolo 80 (por ejemplo, poliestireno), incluyendo la primera porción 86, la sección de transición 88, y la segunda porción 90. El miembro de tope 94 tiene una sección transversal que es mayor que la sección transversal interna (por ejemplo, diámetro interno) de la sección de transición 68 del cilindro. Durante la instalación del émbolo dentro del cilindro, el émbolo 80 puede ser insertado dentro del cilindro 60 con el extremo delantero 82 del émbolo con el miembro 94 de la tapa siendo forzada hacia abajo más allá de la sección 68 de la transición del cilindro y hacia el extremo delantero 62 del cilindro. Durante la retirada del émbolo del cilindro, la sección de transición del cilindro 68 proporciona un apoyo menor para el extremo delantero del émbolo 82 con el miembro de tope 94 con el fin de proporcionar una indicación al usuario de un punto de parada en donde el émbolo no debe retirarse más del cilindro. De este modo, el volumen máximo de fluido dentro del

cilindro 60 se limita al volumen definido por la primera porción del cilindro 66.

[0093] La jeringa 50 está configurada para proporcionar ciertas características beneficiosas para extraer dosis muy pequeñas, discretas y precisas de la composición farmacéutica líquida del recipiente 20 dependiendo de la cantidad de dosis requerida para un paciente. Por ejemplo, cuando un paciente tiene un peso corporal relativamente bajo (por ejemplo, un felino o un canino pequeño), el volumen de composición farmacéutica líquida que debe administrarse puede tener que ser muy pequeño. El volumen de la composición farmacéutica líquida dependerá de la dosis necesaria para el tratamiento (basada en mg de principio activo/kg de peso corporal del paciente), la concentración de principio activo (por ejemplo, inhibidor de SGLT-2) en la composición farmacéutica líquida y el peso corporal del paciente. Considérese el caso de un felino que debe tratarse por un trastorno metabólico, que pesa aproximadamente 2 kg, cuya dosis única debe ser de 1,0 mg/kg de peso corporal y cuya concentración de la composición farmacéutica líquida es de 15 mg/mL. La dosis única para el felino (por ejemplo, administrada por vía oral) para este escenario sería de aproximadamente 0,133 ml. Proporcionar una cantidad de dosificación volumétrica tan pequeña dentro del cilindro de una jeringa convencional sería muy difícil.

[0094] La jeringa 50 puede configurarse de tal manera que el volumen del cilindro definido en la primera porción 66 esté limitado a no más de 3 mL, preferentemente no más de 2 mL, más preferentemente no más de 1 mL, por ejemplo, no más de 0,9 mL, o no más de 0,8 mL, o no más de 0,7 mL, o no más de 0,6 mL, o no más de 0,5 mL, o preferentemente no más de 0,4 mL. En particular, la jeringa 50 puede configurarse de manera que el volumen del cilindro definido en la primera porción 66 esté en el intervalo de 0,01 mL a 3 mL, preferentemente en el intervalo de 0,01 mL a 2 mL, más preferentemente en el intervalo de 0,01 mL a 1 mL, especialmente en el intervalo de 0,02 mL a 0,9 mL, más preferido en el intervalo de 0,03 mL a 0,8 mL, más preferido en el intervalo de 0,04 mL a 0,7 mL, más preferido en el intervalo de 0,05 mL a 0,6 mL. Los incrementos de dosificación de la jeringa, que se basan en el peso corporal del paciente, podrían estar en una escala graduada de hasta 10 o más incrementos. Así, los volúmenes de dosificación podrían ser tan pequeños como 0,05 ml o incluso menores. De acuerdo con una forma de realización preferida, los volúmenes de dosificación estarán en el intervalo de 0,01 mL a 3 mL, preferentemente en el intervalo de 0,01 mL a 2 mL, más preferentemente en el intervalo de 0,01 mL a 1 mL, especialmente en el intervalo de 0,02 mL a 0,9 mL, más preferido en el intervalo de 0,03 mL a 0,8 mL, más preferido en el intervalo de 0,04 mL a 0,7 mL, más preferido en el intervalo de 0,05 mL

a 0,6 mL. En formas de realización de ejemplo, los volúmenes de dosificación para la jeringa estarán en el intervalo de 0,05 mL a 0,6 mL. La configuración de la jeringa 50 es tal que cada incremento de dosificación puede seleccionarse fácilmente dependiendo del escenario particular de tratamiento de un paciente.

[0095] No obstante, el volumen del cilindro definido en la primera porción 66 puede seleccionarse en función del peso corporal, el tamaño y la cantidad de dosificación requerida para el paciente. Por lo tanto, en otro aspecto, la jeringa 50 puede configurarse de manera que el volumen del cilindro definido en la primera porción 66 esté en el intervalo de 5 mL a 40 mL, preferentemente en el intervalo de 10 mL a 30 mL, más preferentemente en el intervalo de 15 mL a 25 mL. De acuerdo con esta forma de realización, los volúmenes de dosificación estarán en el intervalo de 5 mL a 40 mL, preferentemente en el intervalo de 10 mL a 30 mL, más preferentemente en el intervalo de 15 mL a 25 mL. Tales volúmenes de dosificación y configuraciones de la jeringa 50 son particularmente adecuados para el tratamiento de equinos.

[0096] En particular, la primera porción 66 del cilindro, que define el volumen máximo que puede extraerse del recipiente 20 a la jeringa 50, tiene una longitud mucho mayor que su diámetro interno (D.I.) o sección transversal interna. Al aumentar la longitud del volumen interno en relación con el diámetro interno de la porción del cilindro que recibe el fluido, se hace posible la extracción de fluido dentro del cilindro por el émbolo en incrementos volumétricos que son muy pequeños con alta precisión y granularidad, ya que el émbolo se puede retirar una mayor longitud del cilindro mientras se minimiza la cantidad de fluido que se extrae en el volumen interno del cilindro con cada desplazamiento incremental del émbolo del cilindro. Preferentemente, la primera porción del cilindro 66 tiene una relación longitud/diámetro interno (o sección transversal interna), denominada L/D, de al menos 5. Por ejemplo, la primera porción del cilindro 66 puede tener una relación L/D de 5 a 20, o de 7 a 15, o de 9 a 14. En una forma de realización de ejemplo específica, la relación L/D para la primera porción de cilindro es de aproximadamente 12,2 ($L/D = 12,2$). Esto también puede proporcionar el efecto de aumentar la distancia entre las demarcaciones que definen los incrementos volumétricos en una escala de graduación proporcionada como indicio en la jeringa (es decir, haciendo más fácil para un usuario interpretar visualmente una cantidad correcta de fluido extraído dentro del cilindro de la jeringa).

[0097] Los materiales de construcción de cada uno de los émbolos y el cilindro también mejoran la introducción de incrementos muy pequeños de composición farmacéutica líquida en el cilindro en cantidades volumétricas muy discretas y pequeñas. Por ejemplo,

la combinación de formar el émbolo a partir de un material polimérico que comprende, preferentemente, poliestireno y formar el cilindro a partir de un material polimérico que comprende, preferentemente, polietileno (por ejemplo, LDPE) proporciona una interacción muy suave y deslizante de estos dos componentes en sus interfaces de fricción y herméticas a los fluidos (por ejemplo, entre el miembro 94 del tapón del émbolo y las áreas de superficie de la pared interna de la primera porción 66 del cilindro). Esto facilita una retirada suave y fácil del émbolo del cilindro en pequeños incrementos de volúmenes muy precisos (por ejemplo, menos de 0,05 mL) al extraer fluido dentro de la cámara de fluido del cilindro (como se define en la primera porción del cilindro). Además, las configuraciones del adaptador y el cilindro facilitan la retirada de porciones muy pequeñas que permanecen en el recipiente durante su uso.

[0098] Una mejora adicional a la jeringa 50 incluye proporcionar indicios (por ejemplo, indicios impresos y/o grabados) a lo largo de una sección de pared de superficie expuesta del émbolo 80, preferentemente en la segunda porción 90 del émbolo, en donde los indicios comprenden una escala de dosificación 100 de marcas de gradación que comprenden líneas y/o números correspondientes (véase, por ejemplo, FIGURA 7) que están alineadas en una dirección que se corresponde con (por ejemplo, sustancialmente paralela a) la dimensión longitudinal del émbolo, en donde cada marca de gradación y/o número correspondiente es indicativo de una cantidad de dosificación específica que se ha introducido en el extremo delantero 62 del cilindro (cuando el cilindro 60 está conectada con el recipiente 20 de una manera como se describe en la presente). Típicamente, una escala volumétrica o de dosificación de marcas para una jeringa convencional se proporciona a lo largo del cilindro en lugar del émbolo, en donde el extremo delantero del émbolo se alinea con una marca de la escala proporcionada en el cilindro durante la extracción de fluido dentro del cilindro (donde el cilindro es transparente o al menos parcialmente translúcida) para obtener un volumen deseado de fluido dentro del cilindro. La jeringa 50 tal como se describe en la presente es operable para obtener un volumen preciso de composición farmacéutica líquida (y por lo tanto una cantidad de dosificación precisa) dentro del cilindro 60 retirando el émbolo 80 del cilindro 60 hasta que la marca de gradación deseada de la escala de dosificación 100 en el émbolo es visible en una ubicación designada a lo largo de la segunda porción 70 del cilindro o en una porción de la segunda porción 90 del émbolo que está expuesta (es decir, fuera del cilindro). Refiriéndose a la FIGURA 6, una indicación precisa del volumen de fluido (es decir, una cantidad precisa de dosificación) dentro de la primera porción del cilindro 66 se determina en base a una marca de gradación de la escala 100

a lo largo de la segunda porción del émbolo 90 que está expuesta y fuera del cilindro 60. En particular, durante la extracción de la composición farmacéutica líquida del recipiente 20, el émbolo 80 puede desplazarse del cilindro 60 hasta que la marca de gradación específica de la escala 100 se alinee (por ejemplo, sea sustancialmente coplanaria) con una superficie posterior 73 (como parte de la pestaña 72 del cilindro) que define el extremo posterior 64 del cilindro. Alternativamente, el émbolo también puede alinearse con el cilindro de cualquier otra manera, de forma que una marca de gradación específica de la escala de dosificación se alinee con cualquier otra parte de la jeringa. En otra forma de realización de ejemplo, el cilindro puede incluir una ventana u otro indicador (por ejemplo, una porción recortada situada a lo largo de la segunda porción del cilindro y/o un indicador impreso a lo largo de la segunda porción del cilindro) que proporciona una ubicación en donde una marca de gradación específica de la escala de dosificación proporcionada en una sección de la pared superficial de la segunda porción del émbolo está alineada para indicar la cantidad volumétrica/dosis precisa que se ha extraído dentro del cilindro en la primera porción del cilindro. La escala de la dosificación se proporciona a lo largo de la segunda porción del émbolo en una localización exacta tal que la dislocación del émbolo del cilindro que alinea una marca específica de la graduación con una localización del indicador a lo largo del cilindro establece un volumen exacto de líquido dibujado dentro de la primera porción del cilindro.

[0099] Las marcas de gradación en la escala de dosificación 100 para el émbolo 80 pueden proporcionarse en cantidades volumétricas (por ejemplo, en cantidades de mililitros o mL) o, alternativamente, en cualquier otro marcador numérico que facilite el uso de la jeringa para administrar una dosis precisa al paciente. En una forma de realización de ejemplo (como se muestra en la FIGURA 7), una escala de dosificación 100 para el émbolo 80 puede incluir marcas de gradación que se ordenan numéricamente basándose en una masa corporal o peso de un paciente (por ejemplo, felino), en donde la masa corporal o peso puede proporcionarse en cualquier tipo adecuado de unidades, tales como unidades SI o en kg (kilogramos), o unidades imperiales o en lb (libras). Esto aumenta la simplicidad o facilidad del sistema de administración que proporciona la dosis adecuada al paciente basándose en el peso del paciente y la concentración de inhibidor(es) de SGLT-2 (y/u otro API) en la composición farmacéutica líquida utilizada. En particular, esto minimiza la posibilidad de que el usuario cometa errores en la cantidad de la dosis al convertir la escala de dosificación al peso corporal del paciente, lo que lo hace particularmente conveniente para los

usuarios finales que pueden no ser un profesional de la salud o médico (por ejemplo, veterinario), sino el cuidador del paciente (por ejemplo, el dueño de una mascota para un paciente felino u otro paciente animal).

[00100] Por ejemplo, cuando una dosis requerida de inhibidor(es) de SGLT-2 a un paciente felino para el tratamiento de un trastorno metabólico particular es de 0,1 mg/kg de peso corporal, la escala de dosificación 100 proporciona una conversión fácil para el usuario para administrar la cantidad volumétrica correcta de la jeringa 50 simplemente extrayendo la composición farmacéutica líquida del recipiente 20 al cilindro de la jeringa 60 desplazando el émbolo 80 del cilindro 60 hasta que la marca de gradación en la escala 100 que representa el peso del paciente felino en kilogramos (kg) se alinee con un indicador correspondiente de la jeringa (por ejemplo, la marca de gradación en el émbolo está alineada o sustancialmente coplanar con la superficie posterior 73 de la brida 72 del cilindro). Se observa que tales marcas en el peso corporal del paciente requerirán una escala de dosificación que se corresponda con la concentración del inhibidor de SGLT-2 (y/u otro API) en la composición farmacéutica líquida que se está administrando (por ejemplo, 15 mg/mL como se muestra en la FIGURA 7). La conexión tipo llave entre la jeringa y el recipiente (a través del adaptador para el recipiente) garantiza que la jeringa adecuada con la escala de dosificación se corresponda con la composición farmacéutica líquida correcta que se está extrayendo del recipiente.

[00101] Como se ha indicado con anterioridad, la composición farmacéutica líquida que incluye en particular el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 y el sistema de administración (recipiente con jeringa) pueden combinarse como un único kit en piezas y ponerse a disposición para uso comercial u otro uso final conjuntamente proporcionando en un único recipiente como un kit en piezas. El kit en piezas puede incluir una única estructura envasada que incluya un recipiente con composición farmacéutica líquida y una jeringa. Cada uno de estos componentes puede estar subenvasado (es decir, suministrado en un recipiente separado) dentro del recipiente único del kit en piezas. El kit en piezas puede incluir además instrucciones adecuadas, por ejemplo, proporcionadas en un prospecto o folleto, que incluya información sobre la administración de la composición farmacéutica líquida y el uso del sistema de administración para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico y/u otra indicación médica como se describe en la presente para un paciente específico.

[00102] El sistema de administración puede configurarse para la administración de la composición farmacéutica líquida a pacientes animales como equinos, rumiantes, caninos y felinos. La vía de administración puede ser oral o parenteral, pero es

preferentemente oral. El sistema de administración 10 tal como se describe en la presente incluye una jeringa sin aguja, en donde la composición farmacéutica líquida se aspira dentro del cilindro de la jeringa 60 a través del acoplamiento del extremo delantero del cilindro 62 con el adaptador 40 del recipiente 20. Sin embargo, se observa que la composición farmacéutica líquida puede ser administrada por vía oral o parenteral. Sin embargo, cabe señalar que el sistema de administración también puede incluir una aguja para la administración parenteral en determinadas formas de realización.

[00103] Se describe ahora una forma de realización de ejemplo que demuestra el funcionamiento del sistema de administración 10 para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico u otra indicación médica en un paciente mediante la administración de una composición farmacéutica líquida que incluye en particular uno o más inhibidores de SGLT-2 al paciente. En esta forma de realización de ejemplo, el paciente es un felino, y la escala de dosificación 100 para la jeringa 80 es como se presenta en la FIGURA 7 (las marcas de gradación para la escala 100 están en relación con el peso corporal en kg para el felino).

[00104] Antes de conectar la jeringa 50 con el recipiente 20, el émbolo 80 se inserta completamente dentro del cilindro 60 de tal manera que el extremo delantero 82 del émbolo, incluyendo el miembro 94 del tapón, están en contacto con la superficie interior del extremo delantero 62 del cilindro. Después de retirar la tapa 30 del recipiente 20, la jeringa 50 (incluyendo el émbolo 80 instalado dentro del cilindro 60 como se muestra, por ejemplo, en las FIGURAS 1 y 6) se conecta con el recipiente 20 insertando el extremo delantero del cilindro 62 en el miembro de conexión interior 48 del adaptador 40 lo suficiente para asegurar un acoplamiento friccional y estanco al fluido. A continuación, el recipiente 20 con la jeringa 50 acoplada puede invertirse (por ejemplo, orientarse verticalmente de modo que el extremo superior 26 del recipiente quede por debajo del extremo inferior 27 del recipiente y la jeringa 50 se sitúe debajo del recipiente 20). Esto da como resultado que la composición farmacéutica líquida se disponga dentro del recipiente 20 en su extremo superior 26 sustancialmente sin ningún espacio de aire o vacío en la interfaz entre las porciones de superficie interior del adaptador 40 dentro del recipiente 20 y la composición farmacéutica líquida en contacto con dichas porciones de superficie interior. Además, y como puede observarse, por ejemplo, en las FIGURAS 5 y 6, las marcas de gradación de la escala de dosificación 100 pueden estar invertidas (por ejemplo, boca abajo) en relación con el extremo delantero 82 del émbolo 80.. Esto facilita la lectura de la escala de dosificación 100 (por ejemplo, las marcas de gradación

estarán al derecho) cuando se invierte la jeringa 50 y se introduce composición farmacéutica líquida en el cilindro 60.

[00105] El extremo posterior del émbolo 92 y el extremo delantero del émbolo 82 se desplazan una distancia seleccionada desde el extremo posterior del cilindro 72 y el extremo delantero del cilindro 62 respectivos hasta que una marca de gradación especificada a lo largo de la escala de dosificación 100 en la segunda porción del émbolo 90 que corresponde con el peso del paciente felino (en kg) se alinea adecuadamente (por ejemplo, coplanar) con la superficie posterior 73 de la brida del cilindro 72. Por ejemplo, si el peso del felino es de 4 kg, el émbolo 80 se desplaza del cilindro hasta que la marca de gradación para el número 4 en la escala de dosificación 100 se alinea (por ejemplo, coplanar) con la superficie 73 de la brida del cilindro (por ejemplo, como se muestra en la FIGURA 6). Este desplazamiento del émbolo 80 desde el cilindro 60 resulta en la retirada de la composición farmacéutica líquida desde el recipiente 20, a través del miembro de conexión interior 48 del adaptador 40, y a través de la abertura en la pared final 74 del extremo delantero 62 del cilindro hacia la primera porción 66 del cilindro. El desplazamiento del émbolo 80 desde el cilindro 60 para alinear la marca de gradación especificada de la escala 100 con la superficie posterior 73 de la brida del cilindro garantiza que la cantidad de dosificación precisa de la composición farmacéutica líquida se ha extraído del recipiente 20 a la primera porción del cilindro 66. La configuración del émbolo con el cilindro, así como el ajuste hermético a la fricción y al fluido entre el extremo delantero del cilindro 66 y el miembro de conexión interior 48 del adaptador 40, garantiza que se genere una fuerza de vacío suficiente dentro de la primera porción del cilindro 66 cuando el extremo posterior del émbolo 84 se desplaza una distancia seleccionada desde el extremo posterior del cilindro 64, lo que da como resultado que sustancialmente todo el volumen definido por el interior de la primera porción del cilindro 66 entre el extremo delantero del cilindro 62 y el miembro de cierre 94 de la jeringa 80 se corresponda con el volumen de la composición farmacéutica líquida extraída dentro del cilindro.

[00106] La cantidad de dosificación especificada de composición farmacéutica líquida extraída dentro del cilindro de la jeringa del sistema de administración puede administrarse oralmente al paciente felino directamente inyectando la composición desde el cilindro 60 (es decir, desplazando el émbolo 80 hacia atrás en el cilindro 60 para forzar la composición a través de la abertura en la pared final 74 en el extremo delantero del cilindro 62) en la boca del paciente felino. Alternativamente, la cantidad de dosis puede administrarse indirectamente por vía oral proporcionando la composición

farmacéutica líquida de la jeringa 50 a un líquido (por ejemplo, agua) o alimento para consumo del paciente felino. El prospecto o folleto proporciona información al usuario final con respecto a las cantidades diarias de dosificación (por ejemplo, el número de dosis al día) que deben proporcionarse al paciente felino en función de las particularidades del trastorno metabólico u otra indicación médica objeto del tratamiento.

[00107] Así, las formas de realización descritas en la presente facilitan la administración de una composición farmacéutica líquida que incluye en particular el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 en cantidades de dosificación muy pequeñas y discretas para el tratamiento y/o la prevención de uno o más trastornos metabólicos y/o una o más indicaciones médicas. Los sistemas de administración con características similares a una llave pueden garantizar que la jeringa adecuada (con indicaciones de dosificación específicas para una composición específica, un tipo de paciente específico y/o un tratamiento médico específico) se empareja con el recipiente adecuado con la composición específica para su administración a un paciente.

[00108] En particular, se han descrito en la presente formas de realización de ejemplo de la invención mediante las siguientes cláusulas, que también forman parte de la divulgación y están comprendidas en el espíritu y el alcance de la presente invención:

[00109] 1. Un sistema para administrar una composición farmacéutica líquida a un paciente, en donde el sistema comprende una jeringa, en donde la jeringa comprende:

un cilindro que comprende un miembro alargado hueco que incluye un extremo delantero abierto del cilindro y un extremo posterior abierto del cilindro, en donde el miembro alargado hueco comprende:

una primera porción que se extiende del extremo delantero abierto del cilindro a una sección de transición dispuesta a lo largo del miembro alargado hueco, en donde la primera porción tiene una primera dimensión transversal; y

una segunda porción que se extiende desde la sección de transición hasta el extremo posterior abierto del cilindro; la segunda porción tiene una segunda dimensión de sección transversal que es mayor que la primera dimensión de sección transversal; y

un émbolo que comprende un miembro alargado que incluye un extremo delantero del émbolo y un extremo posterior del émbolo; en donde:

el émbolo y el cilindro están dimensionados de tal manera que una parte del émbolo, incluido el extremo delantero del émbolo, es insertable dentro del miembro alargado hueco del cilindro en el extremo posterior abierto del cilindro, y el émbolo es

extensible dentro del cilindro hasta que el extremo delantero del émbolo encaja con una porción de superficie interna del miembro alargado hueco en el extremo delantero del cilindro;

recibir la composición farmacéutica líquida dentro del cilindro de la jeringa a través del extremo delantero abierto del cilindro se limita a un volumen definido dentro de la primera porción del cilindro, en donde el volumen es ajustable ajustando un desplazamiento del extremo delantero del émbolo lejos del extremo delantero del cilindro; y

una sección de la pared superficial del émbolo incluye indicios que comprenden una escala de dosificación que indica el volumen de la composición farmacéutica líquida recibida dentro de la primera porción del cilindro en función de un desplazamiento correspondiente del extremo delantero del émbolo con respecto al extremo delantero del cilindro.

[00110] 2. El sistema de acuerdo con la cláusula 1, en donde el cilindro está formado por un material polimérico que comprende, preferentemente, polietileno, preferentemente polietileno de baja densidad, y el émbolo está formado por un material polimérico que comprende, preferentemente, poliestireno.

[00111] 3. El sistema de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 2, en donde la segunda porción del cilindro tiene una relación longitud/diámetro (L/D) de 5 a 20, o de 7 a 15, o de 9 a 14.

[00112] 4. El sistema de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 3, en donde la segunda porción del cilindro define un volumen dentro del miembro alargado hueco que no es mayor de 1 mL, o no mayor de 0,9 mL, o no mayor de 0,8 mL, o no mayor de 0,7 mL, o no mayor de 0,6 mL, o no mayor de 0,5 mL, o no mayor de 0,4 mL.

[00113] 5. El sistema de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 4, en donde:
la escala de dosificación en la sección de la pared superficial del émbolo comprende una pluralidad de marcas alineadas en una dirección que se corresponde con una dimensión longitudinal del émbolo; y

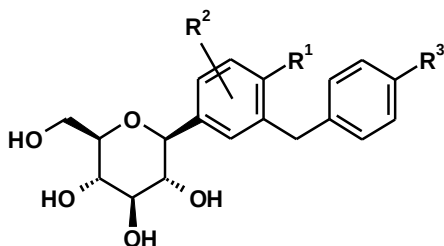
en funcionamiento, el volumen de la composición farmacéutica líquida recibida dentro de la primera porción del cilindro en respuesta al desplazamiento del extremo delantero del émbolo lejos del extremo delantero del cilindro se indica mediante la alineación de una marca correspondiente de la escala de dosificación con una superficie exterior del cilindro en el extremo posterior del cilindro.

[00114] 6. El sistema de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 5, que comprende además:

un recipiente que contenga la composición farmacéutica líquida.

[00115] 7. El sistema de acuerdo con la cláusula 6, en donde la composición farmacéutica líquida comprende el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 seleccionado(s) del grupo que consiste en:

- (1) un derivado bencénico sustituido por glucopiranosilo representado por la siguiente fórmula:



donde R¹ denota ciano, Cl o metilo (más preferentemente ciano),

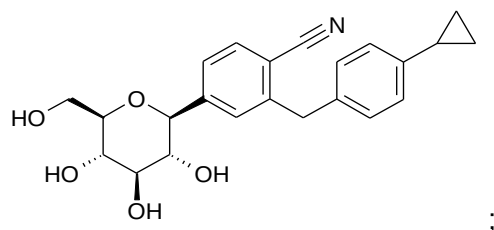
R² es H, metilo, metoxi o hidroxilo (preferentemente H), y

R³ denota ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxilo-ciclopropilo, 1-hidroxilo-ciclobutilo, 1-hidroxilo-ciclopentilo, 1-hidroxilo-ciclohexilo, etinilo, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxil-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxilo-propilo, 2-hidroxilo-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxilo-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxilo-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxilo-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxilo-1-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxilo, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi o ciano;

en donde R³ se selecciona preferentemente de ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi; y más preferentemente R³ es ciclopropilo,

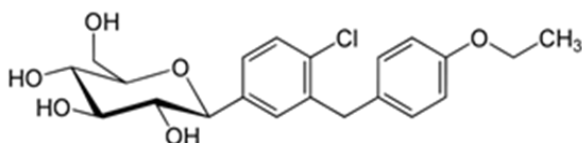
o un derivado de éste en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (C₁₋₁₈-alquil)carbonilo, (C₁₋₁₈-alquil)oxycarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(C₁₋₃-alquil)-carbonilo;

- (2) Velagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



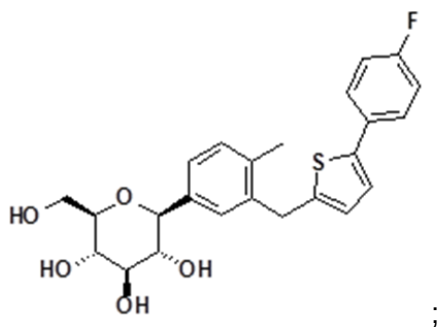
;

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



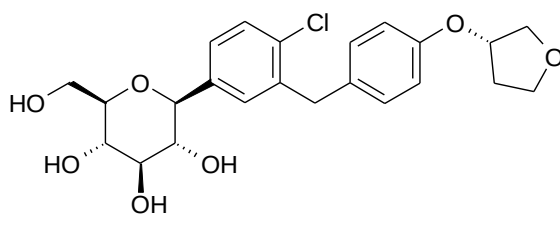
;

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



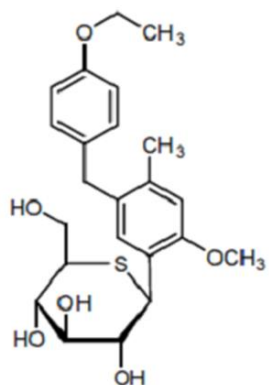
;

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



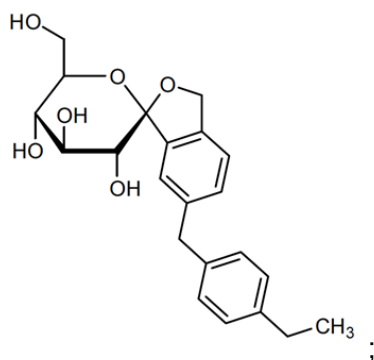
;

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



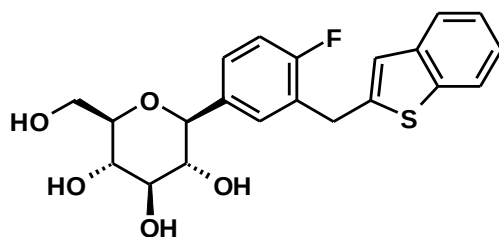
;

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



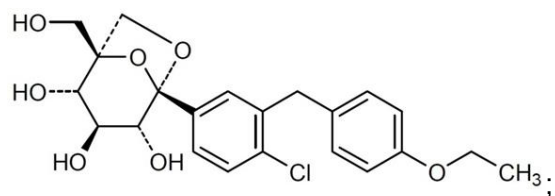
;

- (8) Ipragliflozina, representada por la siguiente fórmula:

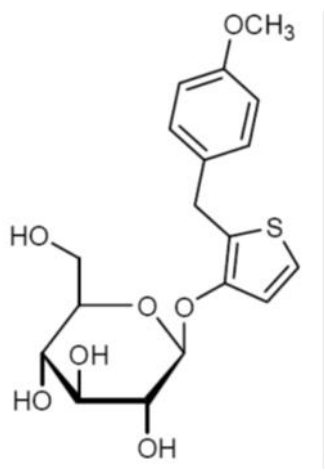


;

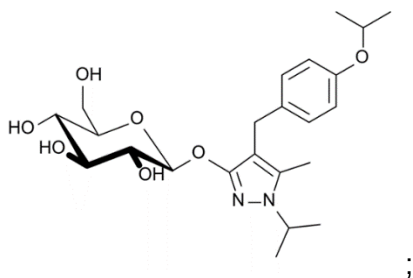
- (9) Ertugliflozina, representada por la siguiente fórmula:



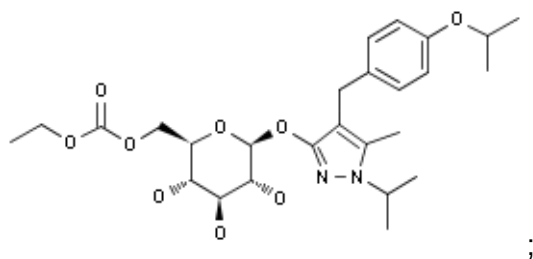
- (10) Atigliflozina, representada por la siguiente fórmula:



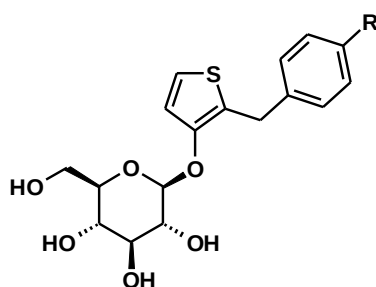
(11) Remogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



(11A) Etabonato de remogliflozina, representado por la siguiente fórmula:



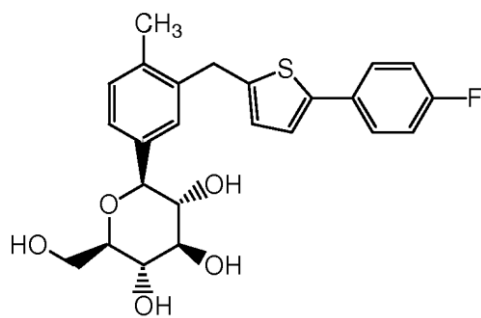
(12) un derivado de tiofeno representado por la siguiente fórmula:



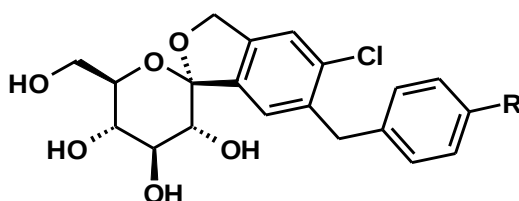
donde R denota metoxi o trifluorometoxi;

(13) 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno,

representado por la siguiente fórmula:

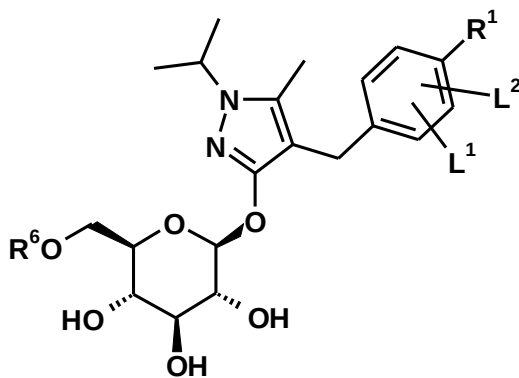


- (14) un derivado espirocetálico representado por la siguiente fórmula:



donde R denota metoxi, trifluorometoxi, etoxi, etilo, isopropilo o ter-butilo;

- (15) un derivado pirazol-O-glucósido representado por la siguiente fórmula:



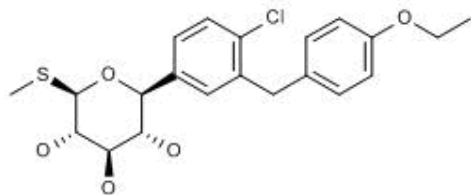
en donde

R¹ denota C₁₋₃-alcoxi,

L¹, L² independientemente entre sí denotan H o F,

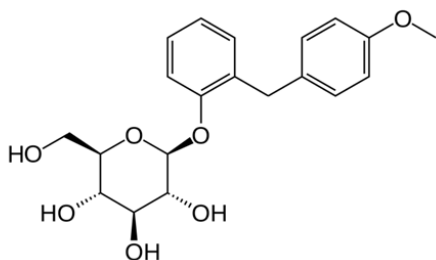
R₆ denota H, (C₁₋₃-alquil)carbonilo, (C₁₋₆-alquil)oxicarbonilo, feniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o bencilcarbonilo;

- (16) Sotagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



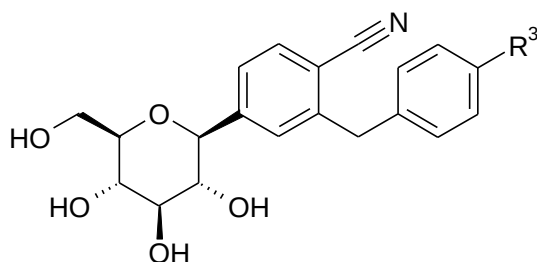
;

(17) Sergliflozina, representada por la siguiente fórmula:



;

(18) un compuesto representado por la siguiente fórmula:



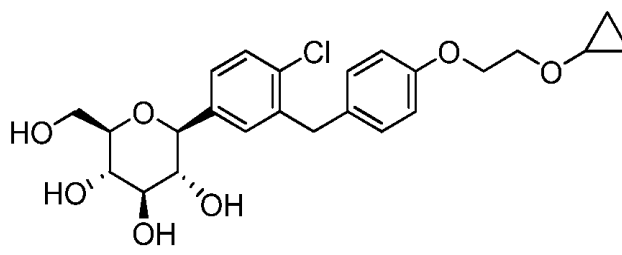
,

en donde:

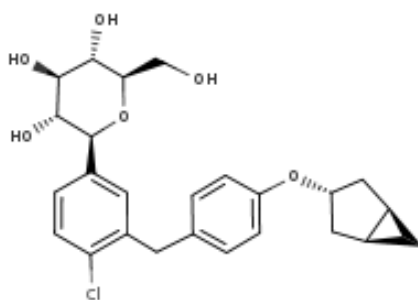
R³ denota ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxi-ciclopropilo, 1-hidroxi-ciclobutilo, 1-hidroxi-ciclopentilo, 1-hidroxi-ciclohexilo, etinilo, 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-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxil, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi o ciano; y en donde R³ se selecciona preferentemente de ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi; y R³ más preferentemente es ciclopropilo,

o un derivado de éste en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (C_{1-18} -alquil)carbonilo, (C_{1-18} -alquil)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(C_{1-3} -alquil)-carbonilo;

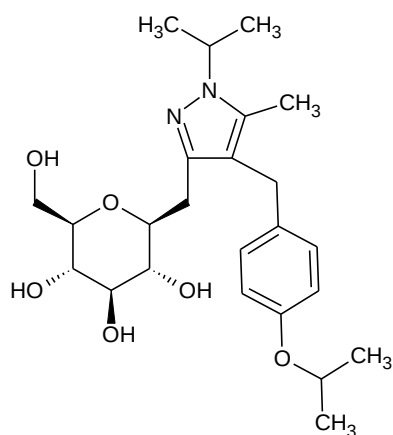
(19) Bexagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



(20) Janagliflozina, representada por la siguiente fórmula:

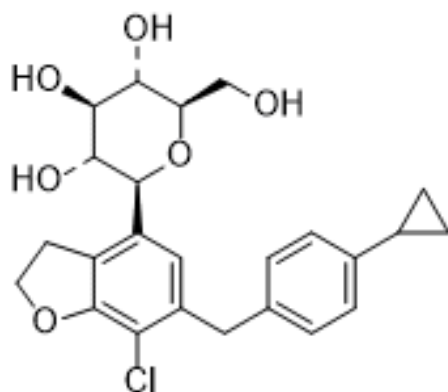


(21) Rongliflozina;



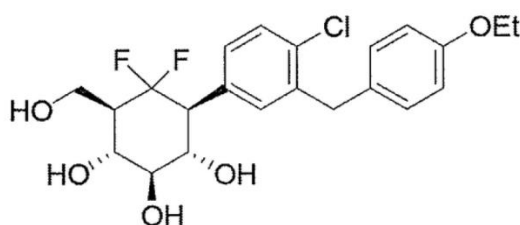
(22) Wanpagliflozina;

(23) Enavogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



; y

(24) TFC-039, representado por la siguiente fórmula:



[00116] 8. El sistema de acuerdo con la cláusula 7, en donde la concentración de el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 dentro de la composición farmacéutica líquida es de 0,1 mg/mL a 20 mg/mL.

[00117] 9. El sistema de acuerdo con la cláusula 8, en donde el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 comprenden Velagliflozina, en donde preferentemente Velagliflozina es el único inhibidor de SGLT-2 contenido en la composición farmacéutica líquida.

[00118] 10. El sistema de acuerdo con la cláusula 9, en donde la concentración de Velagliflozina dentro de la composición farmacéutica líquida es de 1,2 mg/mL o 15 mg/mL.

[00119] 11. El sistema de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 10, que comprende además:

un adaptador conectado con una abertura en el recipiente, en donde el adaptador comprende un miembro de conexión hueco que facilita el acoplamiento del extremo delantero del cilindro con el miembro de conexión para facilitar la transferencia de la composición farmacéutica líquida a la primera porción del cilindro, en donde una porción del miembro de conexión hueco del adaptador tiene un diámetro exterior que es sustancialmente similar a un diámetro interior en la abertura en el recipiente para establecer una conexión estanca a la fricción y a los fluidos entre el adaptador y el recipiente, y el miembro de conexión hueco del adaptador tiene un diámetro interior que

es sustancialmente similar a un diámetro exterior del extremo delantero del cilindro para establecer una conexión estanca a la fricción y a los fluidos entre el adaptador y el cilindro en respuesta a la inserción del extremo delantero del cilindro en el miembro de conexión hueco.

[00120] 12. El sistema de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 11, en donde el adaptador está formado por un material polimérico que comprende, preferentemente, polietileno de baja densidad, y el recipiente está formado por un material polimérico que comprende, preferentemente, polietileno de alta densidad.

[00121] 13. El uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para uso en un método de tratamiento y/o prevención de un trastorno metabólico y/u otra afección médica de un paciente administrando una dosis de una composición farmacéutica líquida que comprende el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 a un paciente, en donde el método comprende:

proporcionar una jeringa y un recipiente que incluya la composición farmacéutica líquida, en donde la jeringa comprende un cilindro y un émbolo, en donde:

el cilindro incluye un miembro alargado hueco con un extremo delantero abierto del cilindro y un extremo posterior abierto del cilindro, una primera porción que se extiende desde el extremo delantero abierto del cilindro hasta una sección de transición dispuesta a lo largo del miembro alargado hueco, en donde la primera porción tiene una primera dimensión de sección transversal, y una segunda porción que se extiende desde la sección de transición hasta el extremo posterior abierto del cilindro, en donde la segunda porción tiene una segunda dimensión de sección transversal que es mayor que la primera dimensión de sección transversal;

el émbolo incluye un miembro alargado y una escala de dosificación, el miembro alargado incluye un extremo delantero del émbolo y un extremo posterior del émbolo, y la escala de dosificación comprende una pluralidad de marcas dispuestas en una sección de la pared superficial del émbolo y alineadas en una dirección que se corresponde con una dimensión longitudinal del émbolo; y

el émbolo y el cilindro están dimensionados de tal manera que una parte del émbolo, incluido el extremo delantero del émbolo, es insertable dentro del miembro alargado hueco del cilindro en el extremo posterior abierto del cilindro, y el émbolo es extensible dentro del cilindro hasta que el extremo delantero del émbolo encaja con una porción de superficie interna del miembro alargado hueco en el extremo delantero del cilindro;

extraer una cantidad de dosificación deseada de la composición farmacéutica

líquida del recipiente en la primera porción de la jeringa desplazando el extremo delantero del émbolo una distancia seleccionada desde el extremo delantero del cilindro hasta que una marca seleccionada de la pluralidad de marcas para la escala de dosificación se alinee con una superficie exterior del cilindro en el extremo posterior del cilindro; y

administrar al paciente la cantidad de dosificación deseada de la composición farmacéutica líquida desde la jeringa.

(Un método correspondiente de tratamiento y/o prevención de un trastorno metabólico y/u otra afección médica de un paciente mediante la administración de una dosis de una composición farmacéutica líquida que comprende el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 a un paciente, así como el uso correspondiente de el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico y/u otra afección médica de un paciente, también están comprendidos en la presente invención).

[00122] 14. El uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para uso en un método de acuerdo con la cláusula 13, en donde la administración de la cantidad de dosificación deseada de la composición farmacéutica líquida desde la jeringa al paciente comprende la administración oral o parenteral al paciente, preferentemente administración oral.

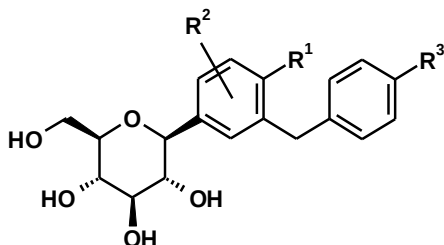
[00123] 15. El uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para su uso en un método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 13 a 14, en donde la administración de la cantidad de dosificación deseada de la composición farmacéutica líquida desde la jeringa al paciente comprende la administración oral al paciente mediante transferencia directa de la composición farmacéutica líquida desde la jeringa por vía oral al paciente o mediante transferencia indirecta de la composición farmacéutica líquida desde la jeringa a alimentos o líquidos para su consumo por el paciente.

[00124] 16. El uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para uso en un método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 13 a 15, en donde la cantidad de dosificación deseada no es mayor de 1 mL, o no mayor de 0,9 mL, o no mayor de 0,8 mL, o no mayor de 0,7 mL, o no mayor de 0,6 mL, o no mayor de 0,5 mL, o no mayor de 0,4 mL.

[00125] 17. El uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para uso en un método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 13 a 16, en donde la cantidad de dosificación deseada oscila entre 0,05 mL y 0,6 mL.

[00126] 18. El uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para uso en un método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 13 a 17, en donde el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 se selecciona(n) del grupo que consiste en:

- (1) un derivado bencénico sustituido por glucopiranosilo representado por la siguiente fórmula:



donde R^1 denota ciano, Cl o metilo (más preferentemente ciano),

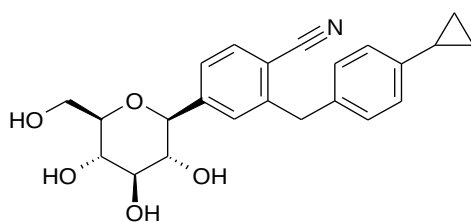
R^2 es H, metilo, metoxi o hidroxilo (preferentemente H), y

R^3 denota ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxilo-ciclopropilo, 1-hidroxilo-ciclobutilo, 1-hidroxilo-ciclopentilo, 1-hidroxilo-ciclohexilo, etinilo, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxilo-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxilo-propilo, 2-hidroxilo-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxilo-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxilo-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxilo-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxilo-1-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxilo, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi o ciano;

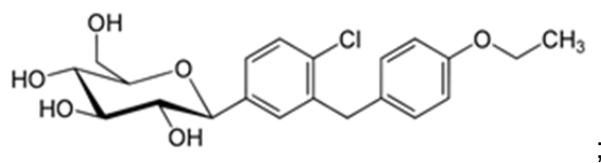
donde R^3 se selecciona preferentemente de ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi; y más preferentemente R^3 es ciclopropilo,

o un derivado de éste en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (C_{1-18} -alquil)carbonilo, (C_{1-18} -alquil)oxycarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(C_{1-3} -alquil)-carbonilo;

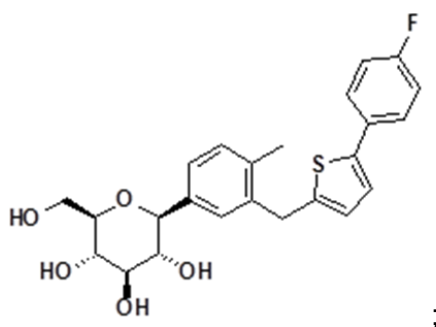
- (2) Velagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



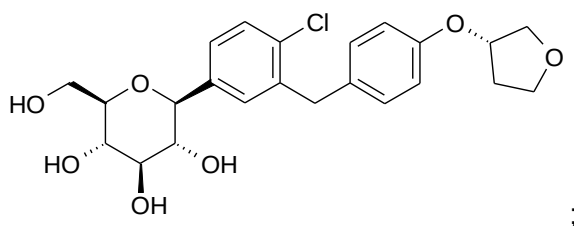
- (3) Dapagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



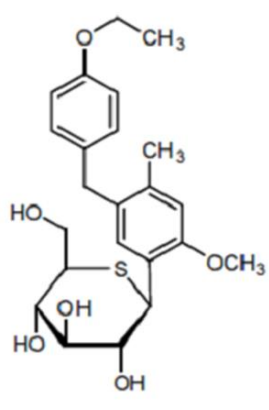
- (4) Canagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



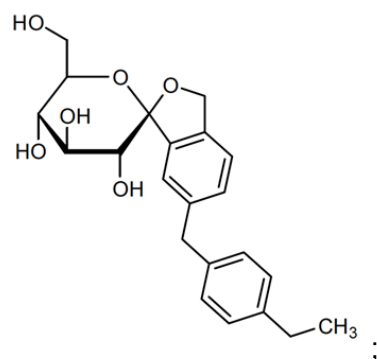
- (5) Empagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



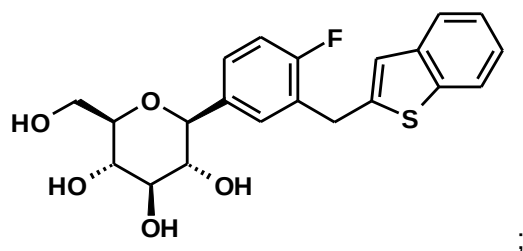
- (6) Luseogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



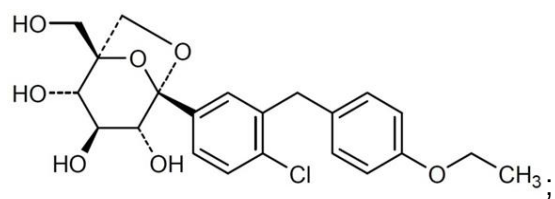
- (7) Tofogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



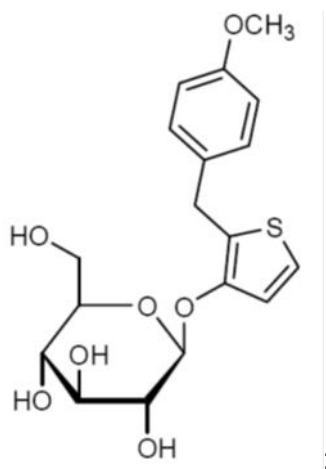
(8) Ipragliflozina, representada por la siguiente fórmula:



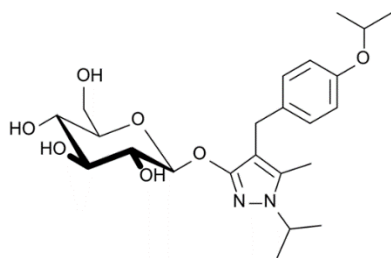
(9) Ertugliflozina, representada por la siguiente fórmula:



(10) Atigliflozina, representada por la siguiente fórmula:

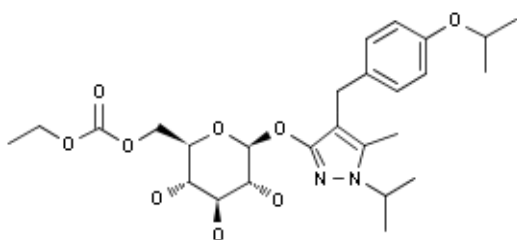


(11) Remogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



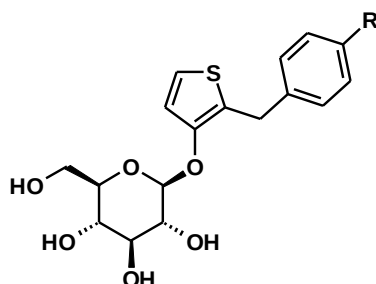
;

(11A) Etabonato de remogliflozina, representado por la siguiente fórmula:



;

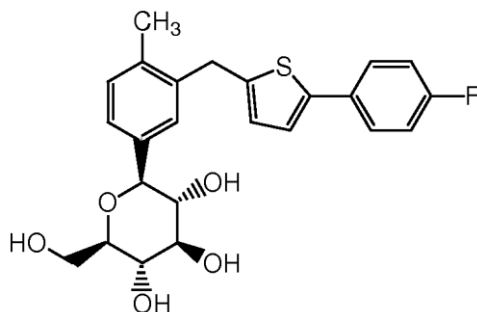
(12) un derivado de tiofeno representado por la siguiente fórmula:



,

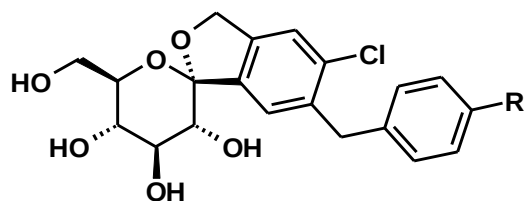
donde R denota metoxi o trifluorometoxi;

(13) 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno, representado por la siguiente fórmula:



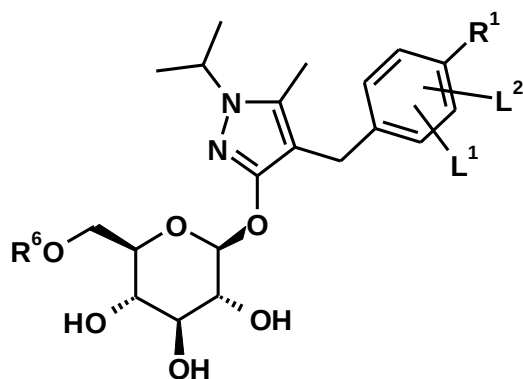
;

(14) un derivado espirocetálico representado por la siguiente fórmula:



donde R denota metoxi, trifluorometoxi, etoxi, etilo, isopropilo o terbutilo;

- (15) un derivado pirazol-O-glucósido representado por la siguiente fórmula:



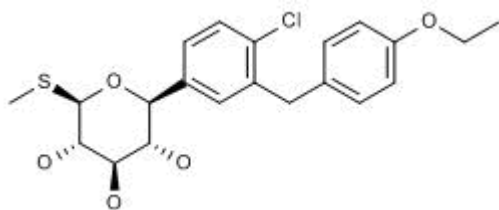
en donde

R^1 denota C_{1-3} -alcoxi,

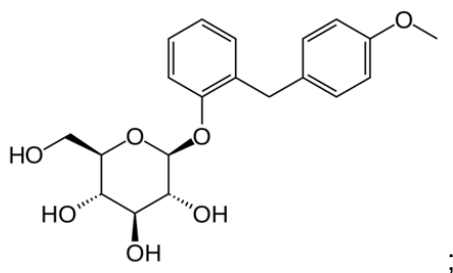
L^1 , L^2 independientemente entre sí denotan H o F,

R_6 denota H, $(C_{1-3}$ -alquil)carbonilo, $(C_{1-6}$ -alquil)oxicarbonilo, feniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o bencilcarbonilo;

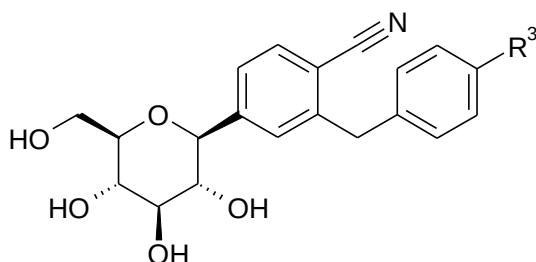
- (16) Sotagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



- (17) Sergliflozina, representada por la siguiente fórmula:



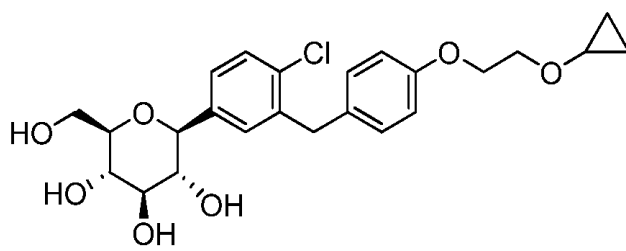
(18) un compuesto representado por la siguiente fórmula:



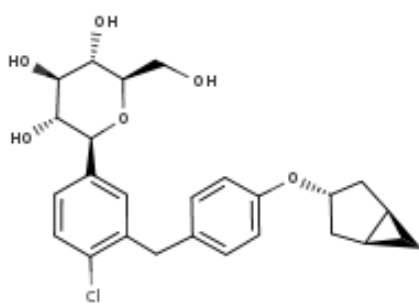
en donde:

R³ denota ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-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-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxil, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi o ciano; y en donde R³ se selecciona preferentemente de ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi; y R³ más preferentemente es ciclopropilo, o un derivado de éste en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (C₁₋₁₈-alquil)carbonilo, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(C₁₋₃-alquil)-carbonilo;

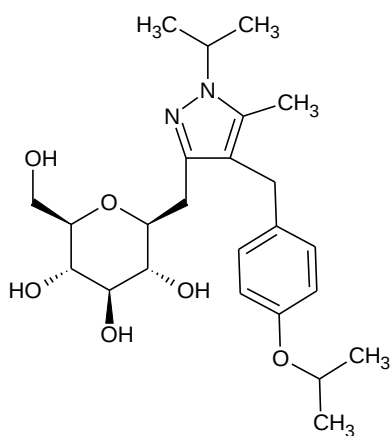
(19) Bexagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



(20) Janagliflozina, representada por la siguiente fórmula:

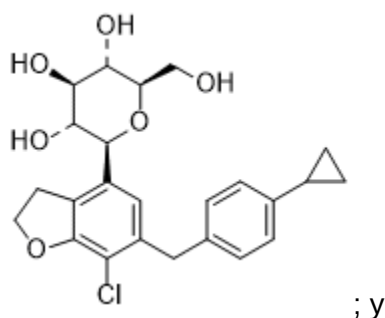


(21) Rongliflozina;

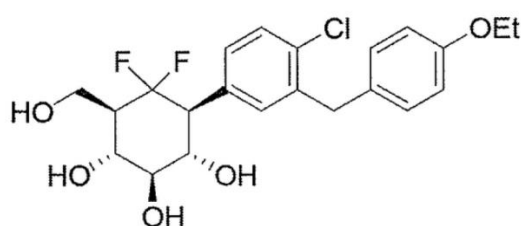


(22) Wanpagliflozina;

(23) Enavogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



(24) TFC-039, representado por la siguiente fórmula:



[00127] 19. El uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para uso en un método de acuerdo con la cláusula 18, en donde el uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 comprende Velagliflozina, preferentemente en donde Velagliflozina es el único compuesto inhibidor de SGLT-2 administrado.

[00128] 20. El uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para su uso en un método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 13 a 19, en donde la cantidad de dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal del paciente.

[00129] 21. El uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para uso en un método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 13 a 20, en donde el paciente es un mamífero no humano seleccionado del grupo de equinos, rumiantes, felinos y caninos, preferentemente un felino o un canino (pequeño).

[00130] 22. El uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para uso en un método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 13 a 21, en donde el trastorno metabólico y/u otra afección médica se selecciona del grupo que consiste en:

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

disadipocinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, obesidad y/o adiposidad regional;

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

(iii) un trastorno metabólico de un animal felino, en donde preferentemente el trastorno metabólico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en: cetoacidosis, prediabetes, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, resistencia a la insulina, acromegalia, diabetes con concentración elevada de IGF-1, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipocinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, aterosclerosis, inflamación del páncreas, neuropatía y/o Síndrome X (síndrome metabólico) y/o pérdida de la función de las células beta pancreáticas y/o en donde se consigue y/o se mantiene la remisión del trastorno metabólico, preferentemente la remisión diabética;

(iv) un trastorno metabólico de un animal canino, en donde preferentemente el trastorno metabólico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en: cetoacidosis, prediabetes, diabetes mellitus insulino dependiente, diabetes insulino resistente, resistencia a la insulina, obesidad, hiperglucemia, formación de cataratas inducida por hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipocinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, inflamación del páncreas, consecuencias de trastornos metabólicos, como hipertensión, disfunción renal y/o trastornos musculoesqueléticos, y/o síndrome X (síndrome metabólico), preferentemente prediabetes, diabetes mellitus insulino dependiente, diabetes insulino resistente, resistencia a la insulina, en los que preferentemente se previene el desarrollo de la formación de cataratas inducida por hiperglucemia o se consigue su remisión y/o en los que preferentemente se previene el desarrollo de las consecuencias de trastornos metabólicos, como hipertensión, disfunción renal y/o trastornos musculoesqueléticos, o

se ralentiza su progresión o se consigue su remisión;

(v) una enfermedad cardíaca de un animal felino, en donde preferentemente la enfermedad cardíaca es una o más seleccionadas del grupo que consiste en: insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca debida a una o más miocardiopatías, insuficiencia cardíaca debida a una miocardiopatía hipertrófica (HCM), insuficiencia cardíaca debida a una miocardiopatía restrictiva (RCM), insuficiencia cardíaca debida a una miocardiopatía dilatada (DCM), insuficiencia cardíaca debida a una miocardiopatía no clasificada (UCM) insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (ARVC), miocardiopatía hipertrófica (HCM), miocardiopatía restrictiva (RCM), miocardiopatía dilatada (DCM), miocardiopatía no clasificada (UCM), y/o miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (ARVC); preferentemente seleccionados del grupo que consiste en: insuficiencia cardíaca debida a una o más miocardiopatías, insuficiencia cardíaca debida a una miocardiopatía hipertrófica (HCM), miocardiopatía hipertrófica (HCM);

(vi) secado de un mamífero no humano, preferentemente rumiante, en donde preferentemente la afección médica es una o varias de las seleccionadas del grupo que consiste en: mejorar y/o facilitar el secado de un mamífero no humano, preferentemente rumiante, reducir la producción de leche, preferentemente producción de leche y/o secreción, en un mamífero no humano preñado y/o lactante, preferentemente rumiante, disminuir la acumulación de leche y/o la congestión en la ubre, preferentemente ubre y/o glándula mamaria, de un mamífero no humano, preferentemente rumiante, disminuir las molestias asociadas a la congestión de la ubre, como el aumento del tiempo de reposo diario y/o la reducción del estrés, de un mamífero no humano, preferentemente rumiante, disminuir las pérdidas de leche tras el secado de un mamífero no humano, preferentemente rumiante, disminuir la incidencia de infecciones intramamarias (IMI), preferentemente mastitis y/o metritis, en un mamífero no humano, preferentemente rumiante;

(vii) una enfermedad cardíaca de un mamífero no humano, excluido un felino, en particular un canino, en donde preferentemente la enfermedad cardíaca es una o más seleccionadas del grupo que consiste en: insuficiencia cardíaca; insuficiencia cardíaca congestiva; insuficiencia cardíaca asintomática / preclínica / oculta; insuficiencia cardíaca debida a valvulopatía mitral (mixomatosa) [(M)MVD]; insuficiencia cardíaca congestiva debida a valvulopatía mitral (mixomatosa) [(M)MVD]; insuficiencia cardíaca asintomática / preclínica / oculta debida a valvulopatía mitral (mixomatosa) [(M)MVD]; valvulopatía mitral (mixomatosa) [(M)MVD]; valvulopatía mitral (mixomatosa)

clínicamente manifiesta [(M)MVD]; valvulopatía mitral asintomática / preclínica / oculta (mixomatosa) [(M)MVD]; insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía dilatada (DCM); insuficiencia cardíaca congestiva debida a miocardiopatía dilatada (DCM); insuficiencia cardíaca asintomática / preclínica / oculta debida a miocardiopatía dilatada (DCM); miocardiopatía dilatada (DCM); miocardiopatía dilatada (DCM) clínicamente manifiesta; miocardiopatía dilatada (DCM) asintomática / preclínica / oculta; estenosis aórtica (valvular, supravalvular y/o subvalvular);

(viii) hipertensión en un mamífero no humano, preferentemente un carnívoro, más preferentemente un gato o un perro, en donde preferentemente la hipertensión es una o más seleccionadas del grupo que consiste en: hipertensión situacional, hipertensión secundaria e hipertensión idiopática, en donde preferentemente la hipertensión secundaria se selecciona del grupo que consiste en hipertensión asociada a enfermedad renal crónica (CKD), diabetes, obesidad, enfermedad cardíaca, enfermedades endocrinas, como la enfermedad de Cushing, el hipertiroidismo, la acromegalia, y la presión arterial (BP) elevada inducida por medicamentos, preferentemente por glucocorticoides, mineralocorticoides, agentes estimulantes de la eritropoyesis, efedrina y/o dosis elevadas de cloruro de sodio;

(ix) una enfermedad renal de un mamífero no humano, preferentemente un carnívoro, más preferentemente un gato o un perro, en donde preferentemente la enfermedad renal es una o más seleccionadas del grupo que consiste en: displasia renal, glomerulopatía, enfermedad renal poliquística, amiloidosis, tubulonefritis / nefritis tubulointerstitial (TIN), enfermedad renal aguda, enfermedad renal crónica.

[00131] Se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de esta invención siempre que entren dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Debe entenderse que los términos relativos tales como “arriba”, “abajo”, “adelante”, “atrás”, “lado”, “altura”, “longitud”, “ancho”, “superior”, “inferior”, “interior”, “exterior”, y similares que puedan utilizarse en la presente, simplemente describen puntos de referencia y no limitan la presente invención a ninguna orientación o configuración particular.

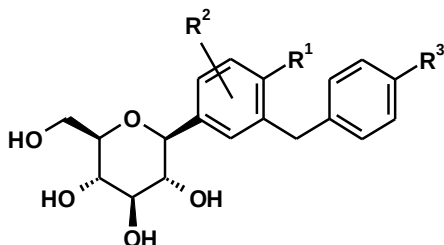
REIVINDICACIONES

1. Un sistema para administrar una composición farmacéutica líquida a un paciente, comprendiendo el sistema una jeringa, **caracterizado** porque la jeringa comprende:
 - un cilindro que comprende un miembro alargado hueco que incluye un extremo delantero abierto del cilindro y un extremo posterior abierto del cilindro, en donde el miembro alargado hueco comprende:
 - una primera porción que se extiende desde el extremo delantero abierto del cilindro a una sección de transición dispuesta a lo largo del miembro alargado hueco, en donde la primera porción tiene una primera dimensión transversal; y
 - una segunda porción que se extiende desde la sección de transición hasta el extremo posterior abierto del cilindro; donde la segunda porción tiene una segunda dimensión de sección transversal que es mayor que la primera dimensión de sección transversal; y
 - un émbolo que comprende un miembro alargado que incluye un extremo delantero del émbolo y un extremo posterior del émbolo; en donde:
 - el émbolo y el cilindro están dimensionados de tal manera que una porción del émbolo, incluyendo el extremo delantero del émbolo, es insertable dentro del miembro alargado hueco del cilindro en el extremo posterior abierto del cilindro, y el émbolo es extensible dentro del cilindro hasta que el extremo delantero del émbolo encaja con una porción de superficie interna del miembro alargado hueco en el extremo delantero del cilindro;
 - recibir la composición farmacéutica líquida dentro del cilindro de la jeringa a través del extremo delantero abierto del cilindro se limita a un volumen definido dentro de la primera porción del cilindro, en donde el volumen es ajustable ajustando un desplazamiento del extremo delantero del émbolo lejos del extremo delantero del cilindro; y
 - una sección de la pared superficial del émbolo incluye indicios que comprenden una escala de dosificación que indica el volumen de la composición farmacéutica líquida recibida dentro de la primera porción del cilindro basándose en un desplazamiento correspondiente del extremo delantero del émbolo con respecto al extremo delantero del cilindro.
2. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el cilindro está formado de un material polimérico que comprende, con preferencia

polietileno, con mayor preferencia polietileno de baja densidad, y el émbolo está formado por un material polimérico que comprende, preferentemente, poliestireno.

3. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado** porque la primera porción del cilindro tiene una relación longitud/diámetro (L/D) de 5 a 20, o de 7 a 15, o de 9 a 14.
4. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la primera porción del cilindro define un volumen dentro del miembro alargado hueco que no es mayor de 3 mL, o no mayor de 2 mL, o no mayor de 1 mL, o no mayor de 0,9 mL, o no mayor de 0,8 mL, o no mayor de 0,7 mL, o no mayor de 0,6 mL, o no mayor de 0,5 mL, o no mayor de 0,4 mL; y/o en donde la primera porción del cilindro define un volumen dentro del miembro alargado hueco que está en el intervalo de 0,01 mL a 3 mL, con preferencia en el intervalo de 0,01 mL a 2 mL, con mayor preferencia en el intervalo de 0,01 mL a 1 mL, especialmente en el intervalo de 0,02 mL a 0,9 mL, con más preferencia en el intervalo de 0,03 mL a 0,8 mL, con mayor preferencia en el intervalo de 0,04 mL a 0,7 mL, más preferentemente en el intervalo de 0,05 mL a 0,6 mL.
5. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque:
 - la escala de dosificación en la sección de la pared superficial del émbolo comprende una pluralidad de marcas alineadas en una dirección que se corresponde con una dimensión longitudinal del émbolo; y
 - en funcionamiento, el volumen de la composición farmacéutica líquida recibida dentro de la primera porción del cilindro en respuesta al desplazamiento del extremo delantero del émbolo desde el extremo delantero del cilindro se indica mediante la alineación de una marca correspondiente de la escala de dosificación con una superficie exterior del cilindro en el extremo posterior del cilindro.
6. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque comprende además:
 - un recipiente que contiene la composición farmacéutica líquida.
7. El sistema de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque la composición farmacéutica líquida comprende uno o más compuesto(s) inhibidor(es) de SGLT-2 seleccionado(s) del grupo que consiste en:

- (1) un derivado bencénico sustituido por glucopiranosilo representado por la siguiente fórmula:

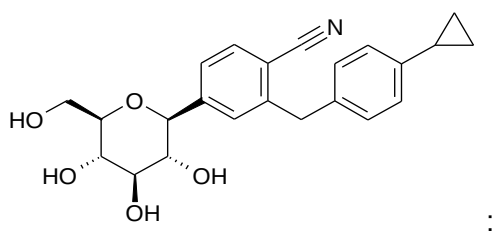


en donde R^1 denota ciano, Cl o metilo (más preferentemente ciano), R^2 es H, metilo, metoxi o hidroxilo (preferentemente H), y R^3 denota ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxilo-ciclopropilo, 1-hidroxilo-ciclobutilo, 1-hidroxilo-ciclopentilo, 1-hidroxilo-ciclohexilo, etinilo, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxilo-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxilo-propilo, 2-hidroxilo-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxilo-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxilo-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxilo-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxilo-1-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxilo, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi o ciano;

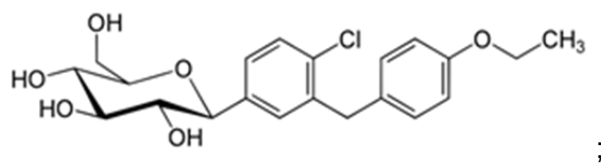
en donde R^3 se selecciona preferentemente de ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi; y más preferentemente R^3 es ciclopropilo,

o un derivado de este en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (C_{1-18} -alquil)carbonilo, (C_{1-18} -alquil)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(C_{1-3} -alquil)-carbonilo;

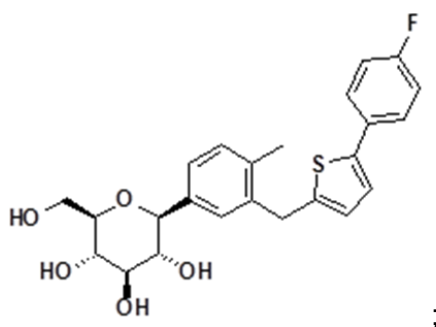
- (2) Velagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



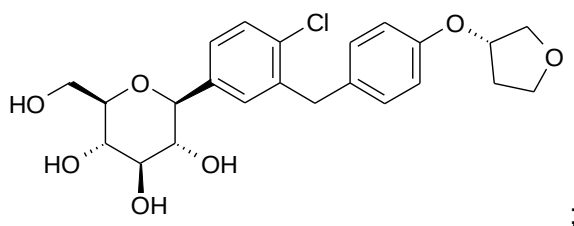
- (3) Dapagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



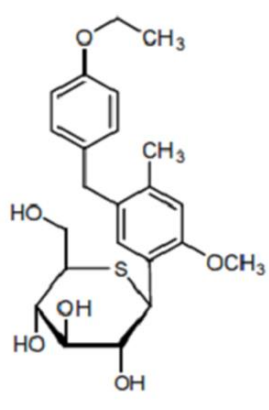
- (4) Canagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



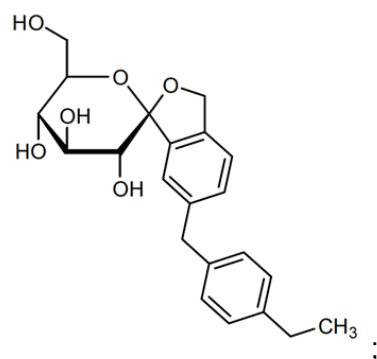
- (5) Empagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



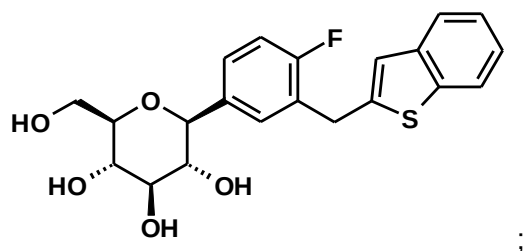
- (6) Luseogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



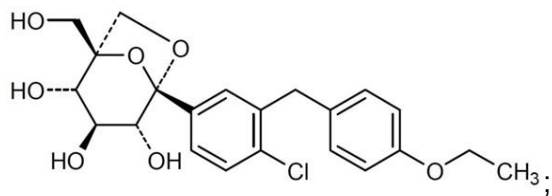
- (7) Tofogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



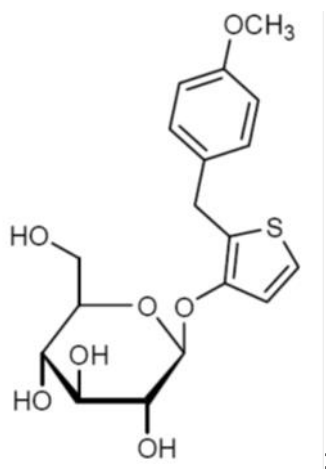
(8) Ipragliflozina, representada por la siguiente fórmula:



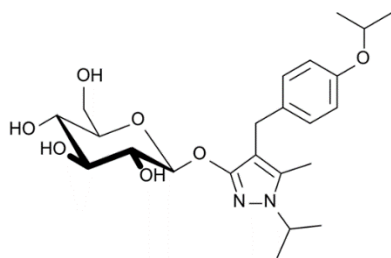
(9) Ertugliflozina, representada por la siguiente fórmula:



(10) Atigliflozina, representada por la siguiente fórmula:

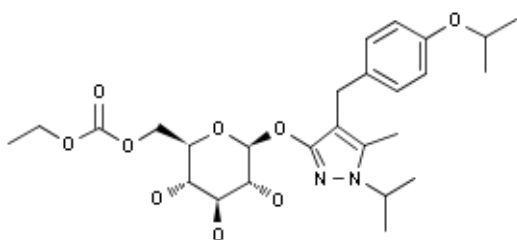


(11) Remogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



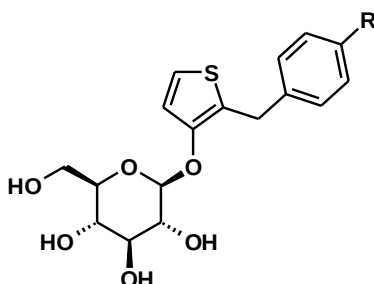
;

(11A) Etabonato de remogliflozina, representado por la siguiente fórmula:



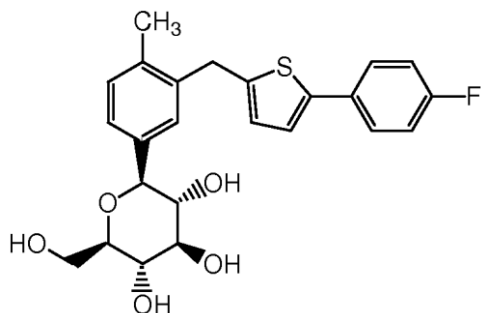
;

(12) un derivado de tiofeno representado por la siguiente fórmula:



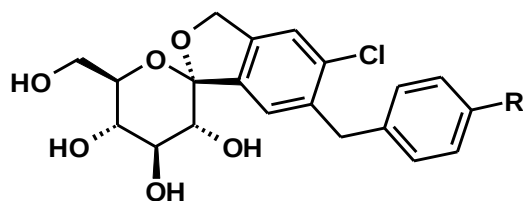
en donde R denota metoxi o trifluorometoxi;

(13) 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno, representado por la siguiente fórmula:



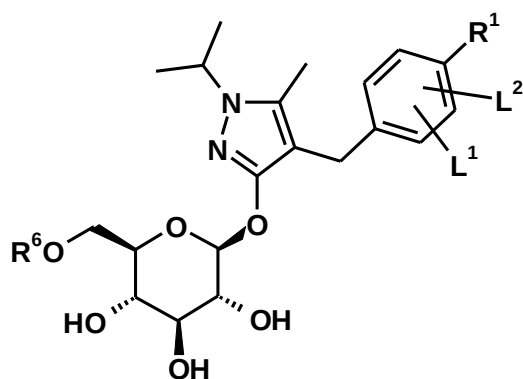
;

(14) un derivado espirocetálico representado por la siguiente fórmula:



en donde R denota metoxi, trifluorometoxi, etoxi, etilo, isopropilo o ter-butilo;

- (15) un derivado pirazol-O-glucósido representado por la siguiente fórmula:



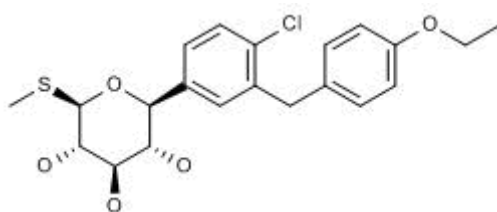
en donde

R¹ denota C₁₋₃-alcoxi,

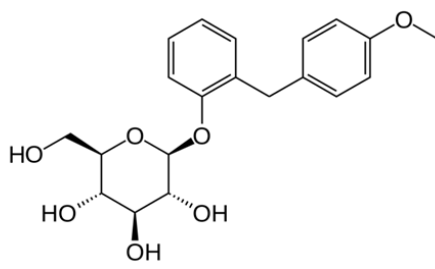
L¹, L² independientemente entre sí denotan H o F,

R₆ denota H, (C₁₋₃-alquil)carbonilo, (C₁₋₆-alquil)oxycarbonilo, feniloxycarbonilo, benciloxycarbonilo o bencilcarbonilo;

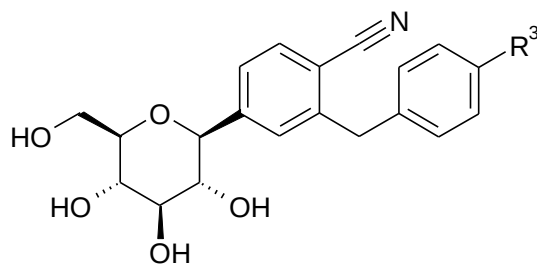
- (16) Sotagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



- (17) Sergliflozina, representada por la siguiente fórmula:



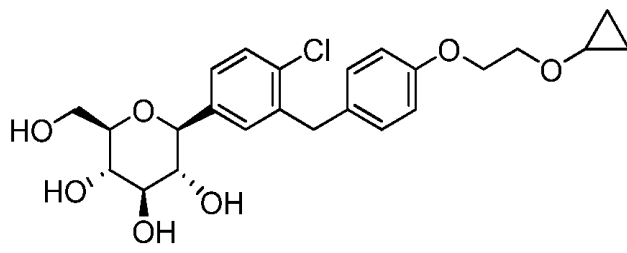
- (18) un compuesto representado por la siguiente fórmula:



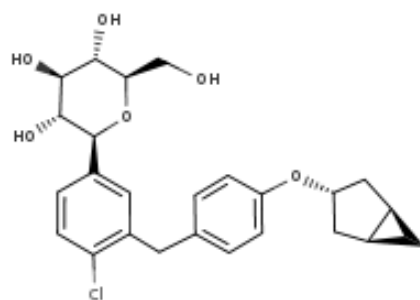
en donde:

R^3 denota ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-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-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxil, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi o ciano; y en donde R^3 se selecciona preferentemente de ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi; y R^3 más preferentemente es ciclopropilo, o un derivado de este en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β -D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (C_{1-18} -alquil)carbonilo, (C_{1-18} -alquil)oxicarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(C_{1-3} -alquil)-carbonilo;

(19) Bexagliflozina, representada por la siguiente fórmula:

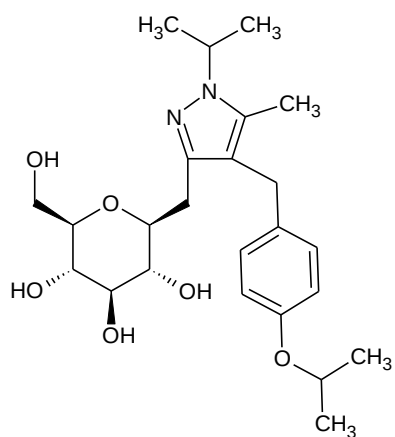


(20) Janagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



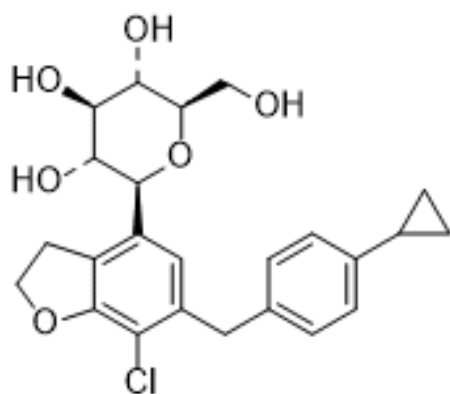
;

(21) Rongliflozina;



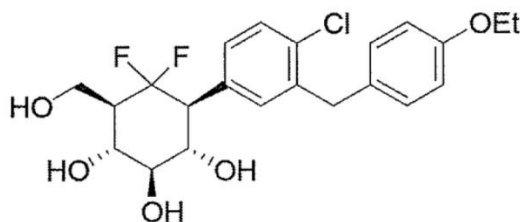
(22) Wanpagliflozina;

(23) Enavogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



; y

(24) TFC-039, representado por la siguiente fórmula:



8. El sistema de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado** porque la concentración de uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 dentro de la composición farmacéutica líquida es de 0,1 mg/mL a 20 mg/mL.
9. El sistema de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, **caracterizado** porque uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 comprenden Velagliflozina, en donde preferentemente Velagliflozina es el único inhibidor de SGLT-2 contenido en la composición farmacéutica líquida, en donde más preferentemente la concentración de Velagliflozina dentro de la composición farmacéutica líquida es de 1,2 mg/mL o 15 mg/mL.
10. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, **caracterizado** porque la composición farmacéutica líquida incluye uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 en forma disuelta o suspendida, preferentemente en forma disuelta, y/o en donde la composición farmacéutica líquida está en forma de una solución o una suspensión, preferentemente una solución.
11. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, **caracterizado** porque la composición farmacéutica líquida incluye uno o más solventes polares orgánicos, preferentemente seleccionados de etanol y/o propilenglicol y/o glicerol, particularmente en donde la composición farmacéutica líquida incluye propilenglicol como solvente polar orgánico y al menos otro solvente polar orgánico seleccionado entre etanol y/o glicerol.
12. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque comprende además:

un adaptador conectado con una abertura en el recipiente, en donde el adaptador comprende un miembro de conexión hueco que facilita el acoplamiento del extremo delantero del cilindro con el miembro de conexión para facilitar la transferencia de la composición farmacéutica líquida a la primera porción del cilindro, en donde una porción del miembro de conexión hueco del adaptador tiene un diámetro exterior que es sustancialmente similar a un

diámetro interior en la abertura en el recipiente para establecer una conexión estanca a la fricción y a los fluidos entre el adaptador y el recipiente, y el miembro de conexión hueco del adaptador tiene un diámetro interior que es sustancialmente similar a un diámetro exterior del extremo delantero del cilindro para establecer una conexión estanca a la fricción y a los fluidos entre el adaptador y el cilindro en respuesta a la inserción del extremo delantero del cilindro en el miembro de conexión hueco.

13. El sistema de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado** porque el adaptador está formado por un material polimérico que comprende, con preferencia, polietileno de baja densidad, y el recipiente está formado de un material polimérico que comprende, preferentemente, polietileno de alta densidad.
14. Uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de un trastorno metabólico y/u otra afección médica de un paciente mediante la administración de una dosis de una composición farmacéutica líquida **caracterizado** porque comprende dicho uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 a un paciente, en donde el método comprende:

proporcionar una jeringa y un recipiente que incluya la composición farmacéutica líquida, en donde la jeringa comprende un cilindro y un émbolo, en donde:

el cilindro incluye un miembro alargado hueco con un extremo delantero abierto del cilindro y un extremo posterior abierto del cilindro, una primera porción que se extiende desde el extremo delantero abierto del cilindro hasta una sección de transición dispuesta a lo largo del miembro alargado hueco, en donde la primera porción tiene una primera dimensión de sección transversal, y una segunda porción que se extiende desde la sección de transición hasta el extremo posterior abierto del cilindro, en donde la segunda porción tiene una segunda dimensión de sección transversal mayor que la primera dimensión de sección transversal;

el émbolo incluye un miembro alargado y una escala de dosificación, el miembro alargado incluye un extremo delantero del émbolo y un extremo posterior del émbolo, y la escala de dosificación comprende una pluralidad de marcas dispuestas en una sección de la pared superficial del émbolo y alineadas en una dirección que se corresponde con una dimensión longitudinal del émbolo;

y

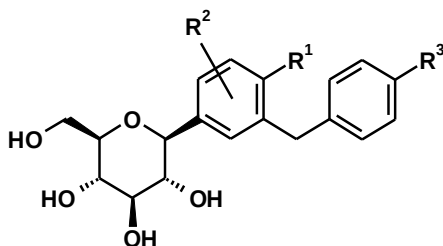
el émbolo y el cilindro están dimensionados de tal manera que una porción del émbolo, incluyendo el extremo delantero del émbolo, es insertable dentro del miembro alargado hueco del cilindro en el extremo posterior abierto del cilindro, y el émbolo es extensible dentro del cilindro hasta que el extremo delantero del émbolo encaja con una porción de superficie interna del miembro alargado hueco en el extremo delantero del cilindro; y

retirar una cantidad de dosificación deseada de la composición farmacéutica líquida del recipiente en la primera porción del cilindro de la jeringa al desplazar el extremo delantero del émbolo una distancia seleccionada desde el extremo delantero del cilindro hasta que una marca seleccionada de la pluralidad de marcas para la escala de dosificación se alinee con una superficie exterior del cilindro en el extremo posterior del cilindro.

15. El uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para uso en un método de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizados** porque la administración de la cantidad de dosificación deseada de la composición farmacéutica líquida desde la jeringa al paciente comprende administración oral o parenteral al paciente, preferentemente administración oral, en donde más preferentemente la administración de la cantidad de dosificación deseada de la composición farmacéutica líquida desde la jeringa al paciente comprende administración oral al paciente mediante transferencia directa de la composición farmacéutica líquida desde la jeringa oralmente al paciente o mediante transferencia indirecta de la composición farmacéutica líquida desde la jeringa a alimento o líquido para consumo del paciente.
16. El compuesto inhibidor o los compuestos inhibidores de SGLT-2 para uso en un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15, **caracterizados** porque la cantidad de dosificación deseada no es mayor de 3 mL, o no es mayor de 2 mL, o no es mayor de 1 mL, o no es mayor de 0,9 mL, o no es mayor de 0,8 mL, o no es mayor de 0,7 mL, o no es mayor de 0,6 mL, o no es mayor de 0,5 mL, o no es mayor de 0,4 mL, o en donde la cantidad de dosificación deseada oscila entre 0,05 mL y 0,6 mL; y/o en donde la cantidad de dosificación deseada está en el intervalo de 0,01 mL a 3 mL, o en el intervalo de 0,01 mL a 2 mL, o en el intervalo de 0,01 mL a 1 mL, o en el intervalo de 0,02 mL a 0,9 mL, o en el intervalo de 0,03 mL a 0,8 mL, o en el intervalo de 0,04 mL a 0,7 mL, o en el intervalo de 0,05 mL a 0,6 mL.

17. El uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para uso en un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, **caracterizados** porque el al menos un compuesto inhibidor de SGLT-2 se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) un derivado bencénico sustituido por glucopiranosilo representado por la siguiente fórmula:

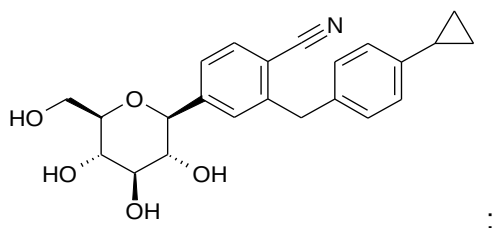


en donde R¹ denota ciano, Cl o metilo (más preferentemente ciano), R² es H, metilo, metoxi o hidroxilo (preferentemente H), y R³ denota ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxilo-ciclopropilo, 1-hidroxilo-ciclobutilo, 1-hidroxilo-ciclopentilo, 1-hidroxilo-ciclohexilo, etinilo, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxil-etilo, hidroximetilo, 3-hidroxilo-propilo, 2-hidroxilo-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxilo-3-metil-but-1-ilo, 1-hidroxilo-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxilo-1-metil-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxilo-1-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxilo, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi o ciano;

donde R³ se selecciona preferentemente de ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi; y más preferentemente R³ es ciclopropilo,

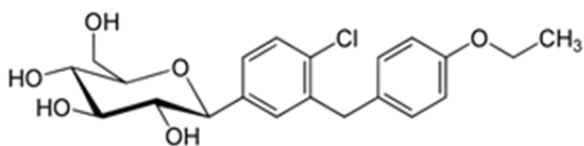
o un derivado de este en donde uno o más grupos hidroxilo del grupo β-D-glucopiranosilo están acilados con grupos seleccionados de (C₁₋₁₈-alquil)carbonilo, (C₁₋₁₈-alquil)oxycarbonilo, fenilcarbonilo y fenil-(C₁₋₃-alquil)-carbonilo;

- (2) Velagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



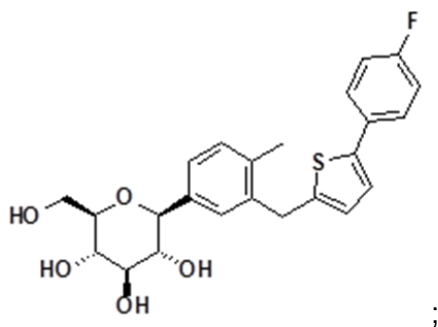
;

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



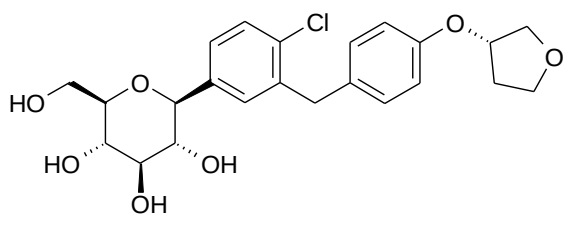
;

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



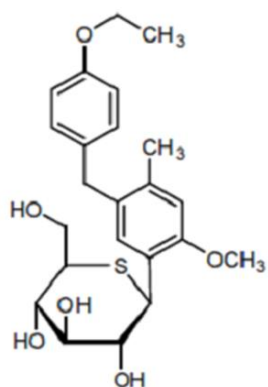
;

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



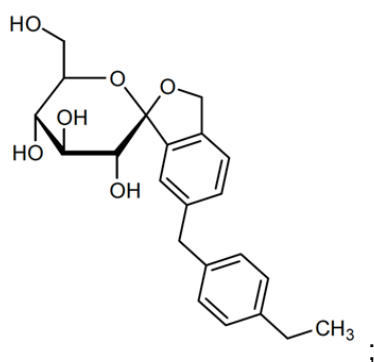
;

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



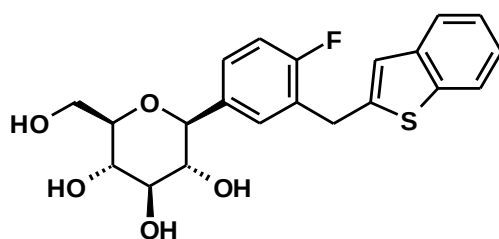
;

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



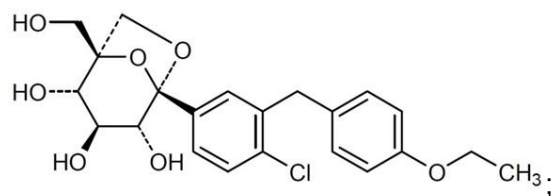
;

- (8) Ipragliflozina, representada por la siguiente fórmula:

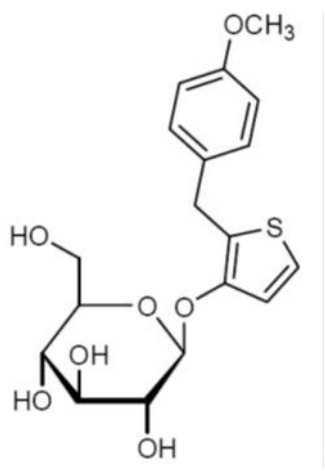


;

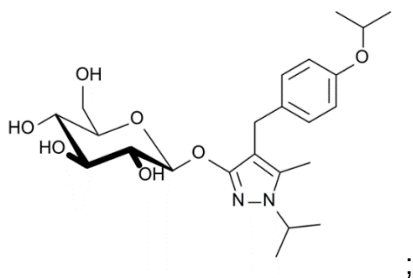
- (9) Ertugliflozina, representada por la siguiente fórmula:



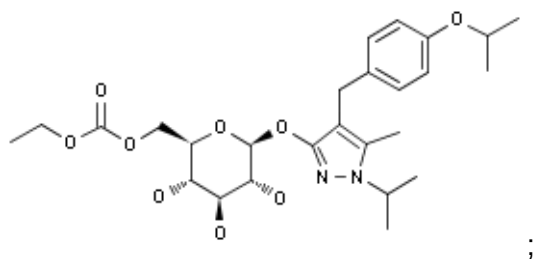
- (10) Atigliflozina, representada por la siguiente fórmula:



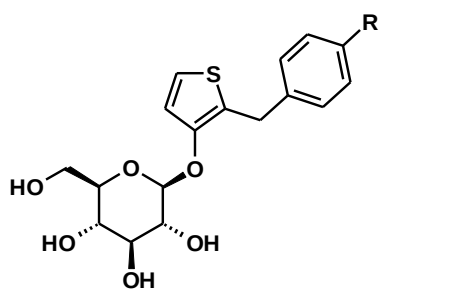
(11) Remogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



(11A) Etabonato de remogliflozina, representado por la siguiente fórmula:



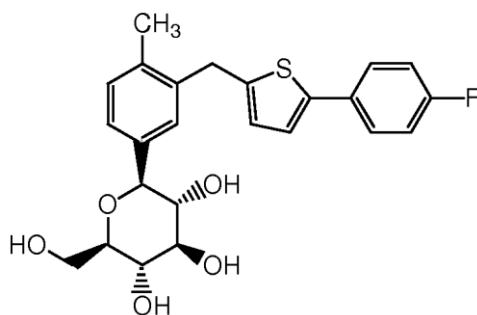
(12) un derivado de tiofeno representado por la siguiente fórmula:



en donde R denota metoxi o trifluorometoxi;

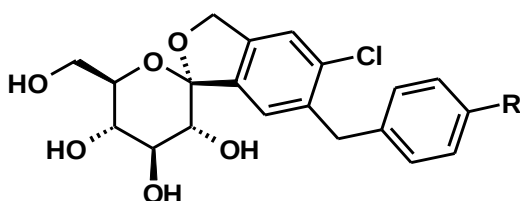
(13) 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-

tienilmetil]benceno, representado por la siguiente fórmula:



;

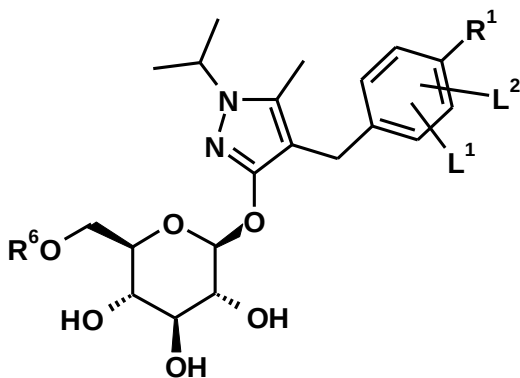
- (14) un derivado espirocetálico representado por la siguiente fórmula:



,

donde R denota metoxi, trifluorometoxi, etoxi, etilo, isopropilo o terbutilo;

- (15) un derivado pirazol-O-glucósido representado por la siguiente fórmula:



,

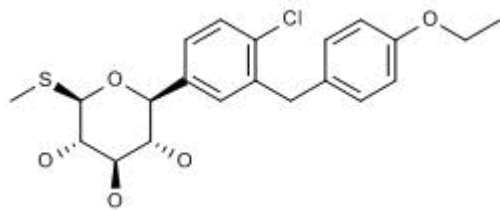
en donde

R¹ denota C₁₋₃-alcoxi,

L¹, L² independientemente entre sí denotan H o F,

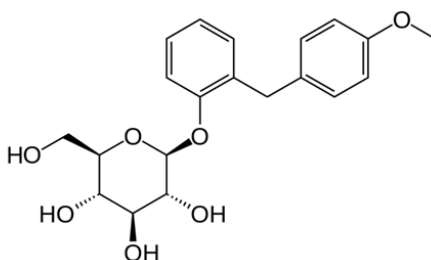
R₆ denota H, (C₁₋₃-alquil)carbonilo, (C₁₋₆-alquil)oxicarbonilo, feniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o bencilcarbonilo;

- (16) Sotagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



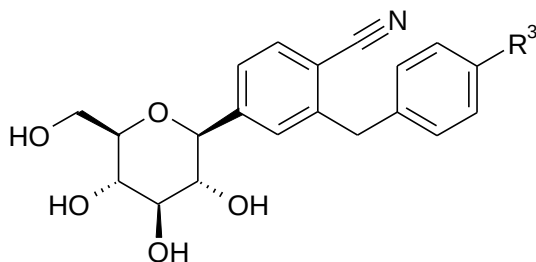
;

- (17) Sergliflozina, representada por la siguiente fórmula:



;

- (18) un compuesto representado por la siguiente fórmula:

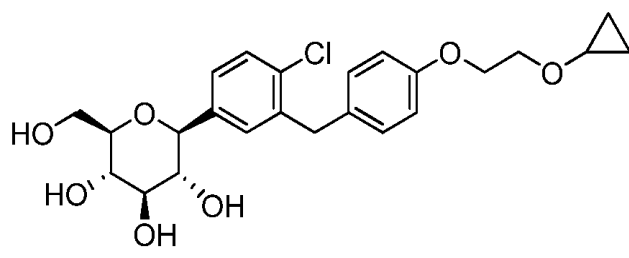


en donde:

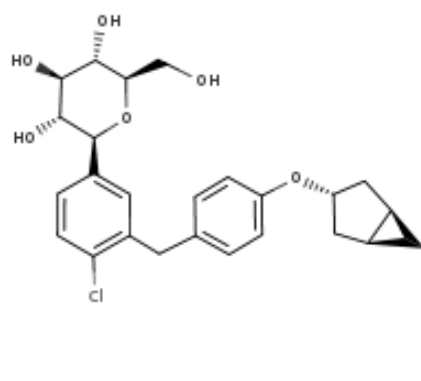
R³ denota ciclopropilo, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, 3-metil-but-1-ilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxi-ciclopropilo, 1-hidroxi-ciclobutilo, 1-hidroxi-ciclopentilo, 1-hidroxi-ciclohexilo, etinilo, 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-trifluorometil-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, hidroxil, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, 2-metiloxi-etiloxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfinilo, etilsulfonilo, trimetilsililo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-iloxi o ciano; y en donde R³ se selecciona preferentemente de ciclopropilo, etilo, etinilo, etoxi, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi o (S)-tetrahidrofurano-3-

iloxi; y R^3 más preferentemente es ciclopropilo,
o un derivado de este en donde uno o más grupos hidroxilo del
grupo β -D-glucopiranosilo están acilados con grupos
seleccionados de (C₁₋₁₈-alquil)carbonilo, (C₁₋₁₈-alquil)oxicarbonilo,
fenilcarbonilo y fenil-(C₁₋₃-alquil)-carbonilo;

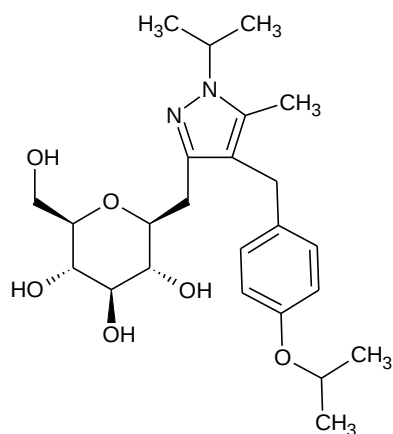
- (19) Bexagliflozina, representada por la siguiente fórmula:



- (20) Janagliflozina, representada por la siguiente fórmula:

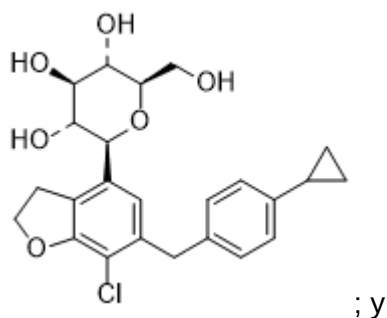


- (21) Rongliflozina;

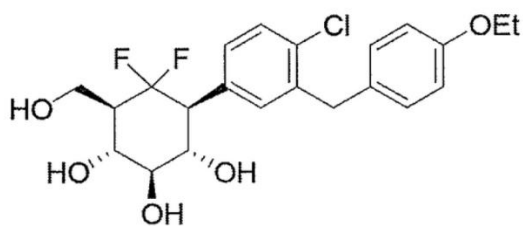


(22) Wanpagliflozina;

(23) Enavogliflozina, representada por la siguiente fórmula:



(24) TFC-039, representado por la siguiente fórmula:



en donde preferentemente el compuesto inhibidor o los compuestos inhibidores de SGLT-2 comprende/n Velagliflozina, y más preferentemente Velagliflozina es el único compuesto inhibidor de SGLT-2 administrado.

18. El uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2 para uso en un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde el trastorno metabólico y/u otra afección médica se selecciona del grupo que consiste en:
- (i) un trastorno metabólico de un animal equino, en donde preferentemente dicho trastorno metabólico es uno o más trastornos seleccionados de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, disadipoquinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, obesidad y/o adiposidad regional, en donde preferentemente dicho trastorno metabólico es resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y/o una afección clínica asociada a resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia; en donde preferentemente dicha afección clínica es una o más afecciones seleccionadas entre intolerancia a la glucosa, dislipidemia,

- disadipocinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, obesidad y/o adiposidad regional;
- (ii) un trastorno metabólico de un animal equino, en donde dicho trastorno metabólico es uno o más trastornos seleccionados de laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, aterosclerosis, hiperadrenocorticismo, disfunción de la pars intermedia hipofisaria y/o síndrome metabólico equino, en donde preferentemente el trastorno metabólico es una afección/signo clínico asociado a resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia, en donde preferentemente dicha afección/signo clínico es una o más afecciones seleccionadas entre laminitis, disfunción vascular, hipertensión, lipidosis hepática, aterosclerosis, hiperadrenocorticismo, disfunción de la Pars intermedia hipofisaria y/o síndrome metabólico equino;
- (iii) un trastorno metabólico de un animal felino, en donde preferentemente el trastorno metabólico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en: cetoacidosis, prediabetes, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, resistencia a la insulina, acromegalia, diabetes con concentración elevada de IGF-1, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipocinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, aterosclerosis, inflamación del páncreas, neuropatía y/o síndrome X (síndrome metabólico) y/o pérdida de la función de las células beta pancreáticas y/o en donde se consigue y/o se mantiene la remisión del trastorno metabólico, preferentemente la remisión diabética;
- (iv) un trastorno metabólico de un animal canino, en donde preferentemente el trastorno metabólico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en: cetoacidosis, prediabetes, diabetes mellitus insulino dependiente, diabetes insulino resistente, resistencia a la insulina, obesidad, hiperglucemia, formación de cataratas inducida por hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, disadipocinemia, inflamación subclínica, inflamación sistémica, inflamación sistémica de bajo grado, lipidosis hepática, inflamación del páncreas, consecuencias de trastornos metabólicos, como hipertensión, disfunción renal y/o trastornos musculoesqueléticos, y/o síndrome X (síndrome metabólico), preferentemente prediabetes, diabetes mellitus

insulinodependiente, diabetes insulinoresistente, resistencia a la insulina, en donde preferentemente se previene el desarrollo de la formación de cataratas inducida por hiperglucemia o se consigue su remisión y/o en donde preferentemente se previene el desarrollo de las consecuencias de trastornos metabólicos, como hipertensión, disfunción renal y/o trastornos musculoesqueléticos, o se ralentiza su progresión o se consigue su remisión;

- (v) una enfermedad cardíaca de un animal felino, en donde preferentemente la enfermedad cardíaca es una o más seleccionadas del grupo que consiste en: insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca debida a una o más miocardiopatías, insuficiencia cardíaca debida a una miocardiopatía hipertrófica (HCM), insuficiencia cardíaca debida a una miocardiopatía restrictiva (RCM), insuficiencia cardíaca debida a una miocardiopatía dilatada (DCM), insuficiencia cardíaca debida a una miocardiopatía no clasificada (UCM) insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (ARVC), miocardiopatía hipertrófica (HCM), miocardiopatía restrictiva (RCM), miocardiopatía dilatada (DCM), miocardiopatía no clasificada (UCM), y/o miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (ARVC); preferentemente seleccionados del grupo que consiste en: insuficiencia cardíaca debida a una o más miocardiopatías, insuficiencia cardíaca debida a una miocardiopatía hipertrófica (HCM), miocardiopatía hipertrófica (HCM);
- (vi) desecación de un mamífero no humano, preferentemente rumiante, en donde preferentemente la afección médica es una o varias de las seleccionadas del grupo que consiste en mejorar y/o facilitar el secado de un mamífero no humano, preferentemente rumiante, reducir la producción de leche, preferentemente producción de leche y/o secreción, en un mamífero no humano preñado y/o lactante, preferentemente rumiante, disminuir la acumulación de leche y/o la congestión en la ubre, preferentemente ubre y/o glándula mamaria, de un mamífero no humano, preferentemente rumiante, disminuir las molestias asociadas a la congestión de la ubre, como el aumento del tiempo de reposo diario y/o la reducción del estrés, de un mamífero no humano, preferentemente rumiante, disminuir las pérdidas de leche tras el secado de un mamífero no humano, preferentemente rumiante, disminuir la incidencia de

- infecciones intramamarias (IMI), preferentemente mastitis y/o metritis, en un mamífero no humano, preferentemente rumiante;
- (vii) una enfermedad cardíaca de un mamífero no humano, excluido un felino, en particular un canino, en donde preferentemente la enfermedad cardíaca es una o más seleccionadas del grupo que consiste en: insuficiencia cardíaca; insuficiencia cardíaca congestiva; insuficiencia cardíaca asintomática / preclínica / oculta; insuficiencia cardíaca debida a valvulopatía mitral (mixomatosa) [(M)MVD]; insuficiencia cardíaca congestiva debida a valvulopatía mitral (mixomatosa) [(M)MVD]; insuficiencia cardíaca asintomática / preclínica / oculta debida a valvulopatía mitral (mixomatosa) [(M)MVD]; valvulopatía mitral (mixomatosa) [(M)MVD]; valvulopatía mitral (mixomatosa) clínicamente manifiesta [(M)MVD]; valvulopatía mitral asintomática / preclínica / oculta (mixomatosa) [(M)MVD]; insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía dilatada (DCM); insuficiencia cardíaca congestiva debida a miocardiopatía dilatada (DCM); insuficiencia cardíaca asintomática / preclínica / oculta debida a miocardiopatía dilatada (DCM); miocardiopatía dilatada (DCM); miocardiopatía dilatada (DCM) clínicamente manifiesta; miocardiopatía dilatada (DCM) asintomática / preclínica / oculta; estenosis aórtica (valvular, supravalvular y/o subvalvular);
- (viii) hipertensión en un mamífero no humano, preferentemente un carnívoro, más preferentemente un gato o un perro, en donde preferentemente la hipertensión es una o más seleccionadas del grupo que consiste en: hipertensión situacional, hipertensión secundaria e hipertensión idiopática, en donde preferentemente la hipertensión secundaria se selecciona del grupo que consiste en hipertensión asociada a enfermedad renal crónica (CKD), diabetes, obesidad, enfermedad cardíaca, enfermedades endocrinas, como la enfermedad de Cushing, el hipertiroidismo, la acromegalia, y la presión arterial (BP) elevada inducida por medicamentos, preferentemente por glucocorticoides, mineralocorticoides, agentes estimulantes de la eritropoyesis, efedrina y/o dosis elevadas de cloruro de sodio;
- (ix) una enfermedad renal de un mamífero no humano, preferentemente un carnívoro, más preferentemente un gato o un perro, en donde

preferentemente la enfermedad renal es una o más seleccionadas del grupo que consiste en: displasia renal, glomerulopatía, enfermedad renal poliquística, amiloidosis, tubulonefritis / nefritis tubulointersticial (TIN), enfermedad renal aguda, enfermedad renal crónica; en donde, preferentemente, la cantidad de dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal del paciente.

BUENOS AIRES, MARZO DE 2024.

RESUMEN

SISTEMAS Y MÉTODOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS, EN PARTICULAR QUE COMPRENDEN UNO O MÁS INHIBIDORES DE SGLT-2

Sistemas y métodos para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno metabólico y/u otra afección médica en un paciente (por ejemplo, un felino) mediante la administración al paciente de una composición farmacéutica líquida, que incluye preferentemente uno o más compuestos inhibidores de SGLT-2, a través de un sistema de administración que incluye una jeringa. La jeringa incluye características que facilitan la dosificación fácil, segura y eficaz de pequeñas cantidades volumétricas de la composición farmacéutica líquida al paciente durante la administración.

REIVINDICACIÓN COMPLEMENTARIA

1. Un sistema para administrar una composición farmacéutica líquida a un paciente, comprendiendo el sistema una jeringa, **caracterizado** porque la jeringa comprende:

un cilindro que comprende un miembro alargado hueco que incluye un extremo delantero abierto del cilindro y un extremo posterior abierto del cilindro, en donde el miembro alargado hueco comprende:

una primera porción que se extiende desde el extremo delantero abierto del cilindro a una sección de transición dispuesta a lo largo del miembro alargado hueco, en donde la primera porción tiene una primera dimensión transversal; y

una segunda porción que se extiende desde la sección de transición hasta el extremo posterior abierto del cilindro; donde la segunda porción tiene una segunda dimensión de sección transversal que es mayor que la primera dimensión de sección transversal; y

un émbolo que comprende un miembro alargado que incluye un extremo delantero del émbolo y un extremo posterior del émbolo; en donde:

el émbolo y el cilindro están dimensionados de tal manera que una porción del émbolo, incluyendo el extremo delantero del émbolo, es insertable dentro del miembro alargado hueco del cilindro en el extremo posterior abierto del cilindro, y el émbolo es extensible dentro del cilindro hasta que el extremo delantero del émbolo encaja con una porción de superficie interna del miembro alargado hueco en el extremo delantero del cilindro;

recibir la composición farmacéutica líquida dentro del cilindro de la jeringa a través del extremo delantero abierto del cilindro se limita a un volumen definido dentro de la primera porción del cilindro, en donde el volumen es ajustable ajustando un desplazamiento del extremo delantero del émbolo lejos del extremo delantero del cilindro; y

una sección de la pared superficial del émbolo incluye indicios que comprenden una escala de dosificación que indica el volumen de la composición farmacéutica líquida recibida dentro de la primera porción del cilindro basándose en un desplazamiento correspondiente del extremo delantero del émbolo con respecto al extremo delantero del cilindro.

Siguen 17 reivindicaciones.