(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113893240 A
(43)申请公布日 2022.01.07

(21)申请号 202111175690.0

(22)申请日 2016.01.15

(30)优先权数据
62/104,472 2015.01.16 US

(62)分案原申请数据
201680013224.3 2016.01.15

(71)申请人 艾菲穆恩有限公司
地址 爱尔兰都柏林市

(72)发明人 J·克莱麦克斯 D·科赫兰

(74)专利代理机构 深圳市百瑞专利商标事务所(普通合伙) 44240
代理人 金辉

(51)Int.Cl.
A61K 31/202(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)

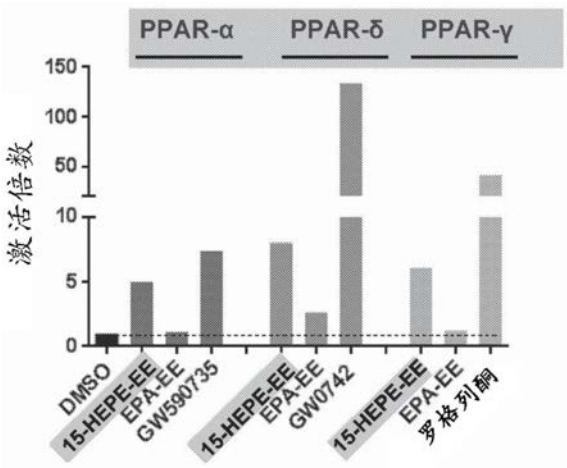
权利要求书1页 说明书10页 附图3页

(54)发明名称

包含15-HEPE的组合物和其使用方法

(57)摘要

本公开涉及通过给予15-HEPE来治疗或预防由过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)介导的疾病的组合物、制剂及方法。



CN 113893240 A

1.包含15-HEPE乙酯的药物组合物在制备用于治疗或预防在受试者中由过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)介导的疾病的药物中的用途,其中所述疾病是胰岛素敏感性受损或肥胖症,并且其中所述15-HEPE乙酯占所述组合物中存在的所有脂肪酸的至少90%。

2.如权利要求1所述的用途,其中所述15-HEPE乙酯以50mg至1000mg的量存在于所述组合物中。

3.如权利要求1所述的用途,其中所述15-HEPE乙酯占所述组合物中存在的脂肪酸的全部。

4.如权利要求1所述的用途,其中所述组合物不含任何其它ω-3脂肪酸。

5.如权利要求1所述的用途,其中向所述受试者每天1次至4次施用所述药物组合物。

6.如权利要求1所述的用途,其中所述药物组合物包含可口服递送的胶囊。

7.包含100mg至5g的15-HEPE乙酯的药物组合物在制备用于治疗或预防在受试者中由过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)介导的疾病的药物的用途,其中所述疾病是胰岛素敏感性受损或肥胖症。

包含15-HEPE的组合物和其使用方法

[0001] 本申请是申请号为201680013224.3,申请日为2016年1月15日,发明名称为“包含15-HEPE的组合物和其使用方法”的分案申请。

[0002] 优先权

[0003] 本申请要求2015年1月16日提交的美国临时申请序列号62/104,472的优先权,该美国临时申请的全部内容以引用的方式并入本文。

背景技术

[0004] 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是核激素受体超家族的配体激活转录因子,包括以下三种亚型:PPARα、PPARγ、以及PPARβ/δ。PPAR-α的激活降低甘油三酯水平并且参与调节能量稳态。PPAR-γ的激活引起胰岛素增敏并且增强葡萄糖代谢,而PPAR-β/δ的激活增强脂肪酸代谢。因此,核受体的PPAR家族在能量稳态和代谢功能方面起主要的调节作用。

发明内容

[0005] 在各种实施方案中,本发明提供了治疗由过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)介导的疾病和病症的组合物、制剂以及方法。在各种实施方案中,这样的疾病和病症包括胰岛素敏感性受损、银屑病、癌症(例如黑色素瘤)、神经退行性病症(例如亨廷顿氏病(Huntington’s disease))、炎症性疾病、脂肪细胞分化、生育或生殖问题、疼痛、肥胖症、以及它们的后遗症,所述治疗是通过向有需要的受试者施用药物组合物来实现的,所述药物组合物包含15-羟基二十碳五烯酸(在下文被称为“15-HEPE”)。

附图说明

[0006] 图1示出了与DMSO(0.10%)、EPA乙酯(100,000nm)以及GW590735(PPAR-α)、GW0742(PPAR-δ)或罗格列酮(rosiglitazone)(PPAR-γ)相比,100,000nm浓度的 15-HEPE乙酯对人类PPAR的激活。

[0007] 图2示出了与DMSO(0.10%)和EPA乙酯(11,111nm)相比,11,111nm浓度的15-HEPE乙酯对人类PPAR的激活。

[0008] 图3示出了与DMSO(0.10%)和EPA乙酯(33,333nm)相比,33,333nm浓度的15-HEPE乙酯对人类PPAR的激活。

[0009] 图4示出了与DMSO(0.10%)和EPA乙酯(100,000nm)相比,100,000nm浓度的15-HEPE乙酯对人类PPAR的激活。

[0010] 图5示出了与DMSO(0.10%)和EPA乙酯(33,333nm)相比,33,333nm浓度的15-HEPE乙酯对大鼠PPAR的激活。

具体实施方式

[0011] 本发明涉及治疗由过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)介导的疾病和病症的组合物、制剂以及方法,所述治疗是通过向有需要的受试者施用药物组合物来实现的,所述药

物组合物包含15-HEPE。

[0012] 如本文所用的“15-HEPE”是15-羟基-二十碳-5,8,11,13,17-五烯酸。15-HEPE偶尔也被称为15-OHEPA,可以根据本领域已知的方法从二十碳五烯酸(“EPA”、二十碳-5,8,11,14,17-五烯酸或20:5n-3)(一种ω-3脂肪酸)来合成。如本文所用的术语“15-HEPE”指的是呈游离酸形式(例如15-羟基-二十碳-5,8,11,13,17-五烯酸)的 15-HEPE和/或其药学上可接受的酯、缀合物或盐、或前述物质中的任一种的混合物。可以使用15-HEPE的衍生物来代替,尽管这不包括缺少15-HEPE的羟基的任何衍生化合物。在一些实施方案中,所述15-HEPE以游离酸形式使用。或者,在本发明中使用15-HEPE的药学上可接受的酯或盐。在一些实施方案中,所述15-HEPE呈C_{1-4}烷基酯的形式,如甲酯或乙酯形式。

[0013] 因此,在本发明的一个方面,提供了一种治疗受试者的PPAR介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的包含15-HEPE的组合物。在各种实施方案中,所述PPAR介导的疾病或病症选自:胰岛素敏感性受损、银屑病、癌症(例如黑色素瘤)、神经退行性病症(例如亨廷顿氏病)以及炎症性疾病。

[0014] 本发明提供了15-HEPE或包含15-HEPE的组合物用于制造用于治疗PPAR介导的疾病或病症的药物的用途,所述疾病或病症例如胰岛素敏感性受损、银屑病、癌症 (例如黑色素瘤)、神经退行性病症(例如亨廷顿氏病)以及炎症性疾病。

[0015] 在另一个方面,本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的15-HEPE。所述15-HEPE可以是该组合物中以及如本文所述的方法和用途中唯一的显著活性成分。所述15-HEPE可以是唯一的活性成分。或者,所述15-HEPE可以与用于治疗PPAR介导的疾病或病症的其它药剂组合用于共同配制或共同施用。如果要使用另外的活性剂,那么所述15-HEPE可以被共同配制成单个剂量单位或可以被配制成两个至多个剂量单位以用于协同、联合或并行施用。

[0016] 本发明还提供了15-HEPE的制剂和包含15-HEPE的制剂以及使用这些制剂治疗PPAR介导的疾病或病症的方法。

[0017] 15-HEPE是手性分子并且可以(S)-对映体或(R)-对映体形式或以外消旋混合物形式使用。如本文所用的“15-HEPE”包括所有这样的形式而在立体特异性方面没有限制。在另一个实施方案中,所述15-HEPE包括(S)形式:15(S)-羟基-(5Z,8Z,11Z,13E,17Z)- 二十碳五烯酸。在一些实施方案中,所述15-HEPE可以乙酯的形式使用。在其它实施方案中,所述15-HEPE可以游离酸形式使用。

[0018] 本发明还提供了一种用于口服递送的药物组合物,所述药物组合物包含 15-HEPE。该组合物可以包含药学上可接受的赋形剂。所述15-HEPE可以呈如本文所述的任何形式。所述15-HEPE可以约50mg至约3000mg存在。

[0019] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术术语和科学术语所具有的含义与本发明所属领域的普通技术人员通常所了解的含义相同。尽管可以在实施本发明中使用与本文所述的方法和材料相似或等同的方法和材料,但在下文描述了合适的方法和材料。本文提到的所有出版物、专利申请、专利以及其它参考文献明确地以引用的方式整体并入本文。在矛盾的情况下,将以包括定义在内的本说明书为准。此外,本文所述的材料、方法、以及实施例仅是说明性的并且不意图具有限制性。

[0020] 根据以下详细说明,本发明的其它特征和优势将是显而易见的。

[0021] 药物组合物

[0022] 虽然本发明能够以各种形式体现，但是作出以下对若干个实施方案的说明而应当了解的是，本公开将被认为是本发明的举例说明，而不意图将本发明限于所说明的具体实施方案。标题只是为方便起见而提供，并且不应当被解释为以任何方式限制本发明。在任何标题下所说明的实施方案可以与任何其它标题下所说明的实施方案组合。

[0023] 除非另外明确指出，否则本申请中所指定的各种定量值中数值的使用被表述为近似值，就如同所述范围内的最小值和最大值这两者之前均有词语“约”。以这种方式，可以使用相对于所述值的轻微变化来实现与所述值基本上相同的结果。此外，范围的公开意在作为连续范围，所述连续范围包括所述的最小值与最大值之间的每一个值以及可以由这些值形成的任何范围。本文还公开了可以通过用所述的数值除任何其它所述的数值所形成的任何和所有比率(以及任何这样的比率的范围)。因此，本领域技术人员将了解的是，许多这样的比率、范围、以及比率的范围可以明确地由本文所呈现的数值导出，并且在所有情况下，这样的比率、范围、以及比率的范围代表了本发明的各种实施方案。

[0024] 15-羟基二十碳五烯酸

[0025] 在一个实施方案中，本发明的组合物包含15-HEPE作为活性成分。15-HEPE是 15-羟基二十碳五烯酸的缩写，是二十碳五烯酸(EPA)的代谢产物，可以经由本领域已知的方法来合成，如使二十碳五烯酸暴露于酶15-脂氧合酶。如本文所用的术语“15-HEPE”指的是呈游离酸形式(例如15-羟基二十碳五烯酸)的15-HEPE和/或其药学上可接受的酯、缀合物或盐、或前述物质中的任一种的混合物。可以使用15-HEPE 的衍生物来代替，尽管这不包括缺少15-HEPE的羟基的任何衍生化合物。在本发明的背景下，术语“药学上可接受的”意指所考虑的物质不会产生不可接受的对受试者的毒性或与组合物的其它组分的相互作用。

[0026] 在一个实施方案中，所述15-HEPE呈酯的形式(在本文也被称为E-15-HEPE或乙基-15-HEPE)。在另一个实施方案中，所述15-HEPE包括15-HEPE的C_1-C_5烷基酯。在另一个实施方案中，所述15-HEPE包括15-HEPE甲酯、15-HEPE丙酯、或15-HEPE 丁酯。在再另一个实施方案中，所述15-HEPE包括光学活性15(S)-羟基 -(5Z,8Z,11Z,13E,17Z)-二十碳五烯酸。这种异构体可以上述形式中的任一种使用。

[0027] 在另一个实施方案中，所述15-HEPE包括15-HEPE锂盐、15-HEPE甘油一酯、甘油二酯或甘油三酯或15-HEPE的任何其它酯或盐、或15-HEPE的游离酸形式。

[0028] 在各种实施方案中，本发明提供了包含15-HEPE的药物组合物，例如可口服递送的组合物。在一个实施方案中，所述组合物包含治疗有效量的15-HEPE。在一个实施方案中，所述药物组合物包含约0.1重量％至约99重量％、约1重量％至约95重量％、约5重量％至约90重量％的15-HEPE。

[0029] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含约至少约70重量％、至少约80重量％或至少约90重量％的15-HEPE。在一个实施方案中，所述药物组合物包含至少约50 重量％、至少约60重量％、至少约70重量％、至少约80重量％或至少约90重量％的15-HEPE。

[0030] 在另一个实施方案中，15-HEPE以如下量存在于本发明的组合物中：约1mg至约10,000mg、25mg至约7500mg、约25mg至约5000mg、约50mg至约5000mg、约50mg至约3000mg、约75mg至约2500mg、或约100mg至约1000mg，例如约 25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200 mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约

375mg、约400mg、约425mg、约450mg、约475mg、约500mg、约525mg、约550mg、约575mg、约600mg、约625mg、约650mg、约675mg、约700mg、约725mg、约750mg、约775mg、约800mg、约825mg、约850mg、约875mg、约900mg、约925mg、约950mg、约975mg、约1000mg、约1025mg、约1050mg、约1075mg、约1100mg、约1025mg、约1050mg、约1075mg、约1200mg、约1225mg、约1250mg、约1275mg、约1300mg、约1325mg、约1350mg、约1375mg、约1400mg、约1425mg、约1450mg、约1475mg、约1500mg、约1525mg、约1550mg、约1575 mg、约1600mg、约1625mg、约1650mg、约1675mg、约1700mg、约1725mg、约1750mg、约1775mg、约1800mg、约1825mg、约1850mg、约1875mg、约1900 mg、约1925mg、约1950mg、约1975mg、约2000mg、约2025mg、约2050mg、约2075mg、约2100mg、约2125mg、约2150mg、约2175mg、约2200mg、约2225 mg、约2250mg、约2275mg、约2300mg、约2325mg、约2350mg、约2375mg、约2400mg、约2425mg、约2450mg、约2475mg、或约2500mg。

[0031] 在一个实施方案中，本发明的组合物中存在的15-HEPE包含至少90重量％的 15-HEPE(术语“15-HEPE”在本文被定义和举例说明)。15-HEPE组合物可以包含甚至更高纯度的15-HEPE，例如至少95重量％的15-HEPE或至少97重量％的 15-HEPE，其中所述15-HEPE是如本文所阐述的15-HEPE的任何形式。15-HEPE的纯度可以由本文所提供的15-HEPE的任何说明来进一步限定(例如杂质分布)。

[0032] 上文论述了药物组合物中15-HEPE的量和它们的纯度。必需脂肪酸和它们的合成的性质使得15-HEPE组合物可以包括来自必需脂肪酸代谢级联中的其它必需脂肪酸的部分。

[0033] 在一个实施方案中，本发明的组合物含有不多于约10重量％、不多于约9重量％、不多于约8重量％、不多于约7重量％、不多于约6重量％、不多于约5重量％、不多于约4重量％、不多于约3重量％、不多于约2重量％、不多于约1重量％、或不多于约0.5重量％的其它ω-3脂肪酸，包括α亚麻酸、十八碳四烯酸、二十二碳六烯酸(DHA)或其衍生物。在其它实施方案中，基本上不存在或不存在这样的其它ω-3 脂肪酸。

[0034] 在另一个实施方案中，15-HEPE占本发明的组合物中存在的所有脂肪酸的至少约60重量％、至少约70重量％、至少约80重量％、至少约90重量％、至少约95重量％、至少约97重量％、至少约98重量％、至少约99重量％、或100重量％。

[0035] 可能存在来自15-HEPE的合成的一定的残留二十碳五烯酸。可以存在不多于约 10重量％、不多于约9重量％、不多于约8重量％、不多于约7重量％、不多于约6 重量％、不多于约5重量％、不多于约4重量％、不多于约3重量％、不多于约2重量％、不多于约1重量％、或不多于约0.5重量％的EPA。或者，基本上不存在或不存在呈没有被修饰成羟基-形式的形式的EPA。

[0036] 另外的活性剂

[0037] 在一个实施方案中，所述药物组合物还包含一种或多种另外的活性剂。在一个实施方案中，所述药物组合物包含如下量的另外的活性剂，所述量小于该药剂的一般公认的治疗有效量。在一个实施方案中，所述药物组合物包含如下量的另外的活性剂，所述量等于或大于该药剂的一般公认的治疗有效量。

[0038] EPA本身在治疗FLD方面具有有益的特性并且在一个替代性实施方案中，有可能将15-HEPE与EPA组合。

[0039] 在一个实施方案中，15-HEPE和一种或多种活性剂以15-HEPE:另外的药剂的如下重量比存在于本发明的组合物中或被共同施用：约1:1000至约1000:1、约1:500至约500:1、约1:100至约100:1、约1:50至约50:1、约1:25至约25:1、约1:10至约10:1、约1:5至约5:1、约1:4至约4:1、约1:3至约3:1、约1:2至约2:1或约1:1。

[0040] 剂型

[0041] 用于根据本公开使用的组合物可以被配制成一个或多个剂量单位。术语“剂量单位(dose unit)”和“剂量单位(dosage unit)”在本文指的是药物组合物的一部分，该部分含有适用于单次施用以提供治疗作用的量的治疗剂。这样的剂量单位可以每天一次至多次(即1次至约10次、1次至8次、1次至6次、1次至4次或1次至2次) 施用、或以引出治疗响应所需那样多的次数施用。

[0042] 在一些实施方案中，本发明的组合物呈可口服递送的剂型或剂量单位的形式。合适的剂型的非限制性实例包括片剂(例如混悬片剂、咬食混悬片剂、快速分散片剂、咀嚼片剂等)、囊片、胶囊(例如软明胶胶囊或硬明胶胶囊或HPMC胶囊)、糖锭、小药囊、扁囊剂、锭剂、丸剂、混悬液、酏剂、糖浆或合理地适用于口服施用的任何其它固体剂型。术语“口服递送”和“口服施用”在本文包括任何形式的递送，其中所述药剂或组合物被放在接受治疗的受试者的口中，无论所述药剂或组合物是否被吞咽。这因此包括颊面施用和舌下施用以及食管施用。

[0043] 或者，本发明的组合物还可以被配制用于经直肠、局部、或肠胃外(例如皮下、肌内、静脉内以及真皮内或输注)递送。

[0044] 在论述本发明的组合物中15-HEPE的量时，这可以被分成几个剂型。在口服施用的规格方面存在限制。如果受试者每天要被施用1g至4g的15-HEPE，那么这可以通过最多4个胶囊来完成，每一个胶囊提供1g的15-HEPE。

[0045] 本发明的组合物可以呈待被直接吸入的液体剂型或剂量单位的形式或它们可以在摄入之前与食物或饮料混合。合适的液体剂型的非限制性实例包括溶液、混悬液、酏剂、糖浆、液体气溶胶制剂等。

[0046] 在另一个实施方案中，本发明的组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。术语“药学上可接受的赋形剂”在本文意指本身并非治疗剂的任何物质，所述物质用作用于向受试者递送治疗剂的载体或媒介物或被添加到药物组合物中以改进它的处理或储存特性或容许或有助于组合物的单位剂量的形成，并且不会产生不可接受的毒性或与组合物中的其它组分的相互作用。仅举例来说，根据本公开的药物组合物可以包含以下各项中的一种或多种：抗氧化剂、表面活性剂、防腐剂、调味剂、共溶剂、粘度助剂、悬浮助剂、以及亲脂相。

[0047] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含一种或多种抗氧化剂，如抗坏血酸、棕榈酸、抗坏血酸棕榈酸酯、α-生育酚、艾地苯醌、泛醌、阿魏酸、辅酶Q10、番茄红素、绿茶、儿茶素、表没食子儿茶素3-没食子酸酯(EGCG)、绿茶多酚(GTP)、水飞蓟素、咖啡豆、白藜芦醇、葡萄籽、石榴提取物、染料木黄酮、碧萝芷(pycnogenol)、烟酰胺等。在一个实施方案中，所述药物组合物包含约0.01重量％至约2重量％的抗氧化剂，例如约0.01重量％、约0.02重量％、约0.03重量％、约0.04重量％、约0.05 重量％、约0.06重量％、约0.07重量％、约0.08重量％、约0.09重量％、约0.1重量％、约0.11重量％、约0.12重量％、约0.13重量％、约0.14

重量%、约0.15重量%、约 0.16重量%、约0.17重量%、约0.18重量%、约0.19重量%、约0.2重量%、约0.21 重量%、约0.22重量%、约0.23重量%、约0.24重量%、约0.25重量%、约0.26重量%、约0.27重量%、约0.28重量%、约0.29重量%、约0.3重量%、约0.31重量%、约0.32重量%、约0.33重量%、约0.34重量%、约0.35重量%、约0.36重量%、约 0.37重量%、约0.38重量%、约0.39重量%、约0.4重量%、约0.41重量%、约0.42 重量%、约0.43重量%、约0.44重量%、约0.45重量%、约0.46重量%、约0.47重量%、约0.48重量%、约0.49重量%、约0.5重量%、约0.51重量%、约0.52重量%、约0.53重量%、约0.54重量%、约0.55重量%、约0.56重量%、约0.57重量%、约 0.58重量%、约0.59重量%、约0.6重量%、约0.61重量%、约0.62重量%、约0.63 重量%、约0.64重量%、约0.65重量%、约0.66重量%、约0.67重量%、约0.68重量%、约0.69重量%、约0.7重量%、约0.71重量%、约0.72重量%、约0.73重量%、约0.74重量%、约0.75重量%、约0.76重量%、约0.77重量%、约0.78重量%、约 0.79重量%、约0.8重量%、约0.81重量%、约0.82重量%、约0.83重量%、约0.84 重量%、约0.85重量%、约0.86重量%、约0.87重量%、约0.88重量%、约0.89重量%、约0.9重量%、约0.91重量%、约0.92重量%、约0.93重量%、约0.94重量%、约0.95重量%、约0.96重量%、约0.97重量%、约0.98重量%、约0.99重量%、约1 重量%、约1.1重量%、约1.2重量%、约1.3重量%、约1.4重量%、约1.5重量%、约1.6重量%、约1.7重量%、约1.8重量%、约1.9重量%、或约2重量%的一种或多种抗氧化剂。

[0048] 治疗方法

[0049] 本文所公开的组合物和制剂可以用于治疗PPAR介导的疾病或病症。在一个实施方案中，所述PPAR介导的疾病或病症选自胰岛素敏感性受损、银屑病、癌症(例如黑色素瘤)、纤维化、神经退行性病症(例如亨廷顿氏病)、炎症性疾病、脂肪细胞分化、生育或生殖问题、疼痛、肥胖症、以及它们的后遗症。

[0050] 在一个实施方案中，本公开提供了一种在受试者中治疗和/或预防胰岛素敏感性受损的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的包含15-HEPE的组合物。在一些实施方案中，所述方法还包括在施用所述包含15-HEPE的组合物之前确定所述受试者对胰岛素敏感和/或有产生胰岛素敏感性的风险。

[0051] 在一个实施方案中，本公开提供了一种在受试者中治疗和/或预防银屑病的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的包含15-HEPE的组合物。在一些实施方案中，所述方法还包括在施用所述包含15-HEPE的组合物之前确定所述受试者患有银屑病和/或有患银屑病的风险。

[0052] 在一个实施方案中，本公开提供了一种在受试者中治疗和/或预防癌症的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的包含15-HEPE的组合物。在一些实施方案中，所述方法还包括在施用所述包含15-HEPE的组合物之前确定所述受试者患有癌症和/或有患癌症的风险。在一些实施方案中，所述癌症是皮肤癌。在一些实施方案中，所述皮肤癌是黑色素瘤。

[0053] 在一个实施方案中，本公开提供了一种在受试者中治疗和/或预防神经退行性病症的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的包含15-HEPE的组合物。在一些实施方案中，所述方法还包括在施用所述包含15-HEPE的组合物之前确定所述受试者患有神经退行性病症和/或有患神经退行性病症的风险。在一些实施方案中，所述神经退行性病症是亨

廷顿氏病。

[0054] 在一个实施方案中，本公开提供了一种在受试者中治疗和/或预防炎症性疾病的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的包含15-HEPE的组合物。在一些实施方案中，所述方法还包括在施用所述包含15-HEPE的组合物之前确定所述受试者患有炎症性疾病和/或有患炎症性疾病的风险。

[0055] 在一个实施方案中，本公开提供了一种在受试者中治疗和/或预防脂肪细胞分化病症的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的包含15-HEPE的组合物。在一些实施方案中，所述方法还包括在施用所述包含15-HEPE的组合物之前确定所述受试者患有脂肪细胞分化病症和/或有患脂肪细胞分化病症的风险。

[0056] 在一个实施方案中，本公开提供了一种在受试者中治疗和/或预防生育或生殖问题的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的包含15-HEPE的组合物。在一些实施方案中，所述方法还包括在施用所述包含15-HEPE的组合物之前确定所述受试者有生育或生殖问题和/或有产生生育或生殖问题的风险。

[0057] 在一个实施方案中，本公开提供了一种在受试者中治疗和/或预防疼痛的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的包含15-HEPE的组合物。在一些实施方案中，所述方法还包括在施用所述包含15-HEPE的组合物之前确定所述受试者患有疼痛和/或有患疼痛的风险。

[0058] 在一个实施方案中，本公开提供了一种在受试者中治疗和/或预防肥胖症的方法，所述方法包括向所述受试者施用有效量的包含15-HEPE的组合物。在一些实施方案中，所述方法还包括在施用所述包含15-HEPE的组合物之前确定所述受试者是肥胖的和/或有变得肥胖的风险。

[0059] 如本文所用的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”疾病、病症、或病况至少部分地包括：(1)预防所述疾病、病症或病况，即使得暴露于或易患所述疾病、病症或病况，但尚未遭受或表现出所述疾病、病症或病况的症状的哺乳动物不产生所述疾病、病症或病况的临床症状；(2)抑制所述疾病、病症、或病况，即阻止或减少所述疾病、病症、或病况或它的临床症状的产生；或(3)缓解所述疾病、病症、或病况，即使所述疾病、病症、或病况或它的临床症状消退。关于给定的疾病或病症的术语“预防”意指：在没有发生疾病的情况下防止疾病开始产生；防止可能易患所述病症或疾病，但是尚未被诊断为患有所述病症或疾病的受试者发生所述疾病或病症；和 /或在已经存在的情况下防止疾病/病症进一步发展。

[0060] 如本文所用的“有效量”指的是活性组合物向受试者赋予治疗作用所需的量。如本文所用的“治疗有效量”指的是所施用的药剂或化合物的足够的量，所述量将在某种程度上缓解所治疗的疾病、病症、或病况的症状中的一个或多个。在一些实施方案中，结果是减轻和/或缓和疾病的体征、症状、或病因、或生物系统的任何其它所期望的改变。举例来说，在一些实施方案中，用于治疗用途的“有效量”是包括如本文所公开的化合物的组合物在没有过度的不良副作用的情况下使得疾病症状出现临床上显著的减少所需的量。在一些实施方案中，在任何个体情况下适当的“有效量”是使用诸如剂量递增研究的技术来确定的。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。在其它实施方案中，本文所公开的化合物，如式(A)或式(I)的化合物的“有效量”是有效实现所期望的药理作用或治疗改善而没有过度的不良副作用的量。在其它实施方案中，应当了解的是，“有效量”或“治疗有效量”因受试者而异，这

是因为在受试者的代谢、年龄、体重、一般情况、所治疗的病况、所治疗的病况的严重程度、以及处方医师的判断方面存在差异。在本发明的背景下，术语“药学上可接受的”意指所考虑的物质不会产生不可接受的对受试者的毒性或与组合物的其它组分的相互作用。

[0061] 在没有进一步说明的情况下，据信本领域的普通技术人员可以使用前述说明和下列说明性实施例来制备和利用本公开的药剂以及实施要求保护的方法。提供以下工作实施例以有助于实施本公开，并且不应当被视为以任何方式限制本公开的其余部分。

[0062] 实施例

[0063] 实施例1：PPAR激动剂活性

[0064] 这个实施例表明了15-HEPE在剂量响应曲线中在低剂量至更高剂量对人类 PPARα、PPARδ、以及PPARγ具有中度激动活性，并且在剂量响应曲线中在中等剂量至更高剂量对大鼠PPARα、PPARδ、以及PPARγ具有轻度至中度激动活性。

[0065] 1.1研究设计

[0066] 该研究利用了专有报告细胞，所述细胞表达杂合受体，所述杂合受体包含与特异性人类核受体(hPPARα、hPPARδ、以及hPPARγ)和大鼠核受体(rPPARα、rPPARδ、以及rPPARγ)的配体结合结构域融合的N末端Gal4 DNA结合结构域。在这个实施例中所用的报告载体包含与Gal4上游激活序列功能连接的萤火虫荧光素酶基因。

[0067] 1.2方法

[0068] 通过将报告细胞于含有10％炭吸附处理FBS的细胞回收培养基(CRM)中的100 μL悬浮液分配到白色96孔板的每一个孔中来进行核受体测定。使用含有10％炭吸附处理FBS的化合物筛选培养基(CSM)稀释测试化合物以产生“2×浓度”处理培养基。在这一稀释步骤之后立即将100μL的每一种经过稀释的2×浓度处理培养基分配(按一式三份)到容纳报告细胞的测定孔中。

[0069] 在37℃孵育24小时之后，弃去处理培养基。将100μL的荧光素酶检测试剂底物添加到每一个孔中并且从每一个孔定量RLU以确定核受体活性。

[0070] 1.3结果

[0071] 15-HEPE(乙酯，(S)-对映体)的激动剂测定结果示于下表1中。为了比较，还示出了15-HEPE的相应15-脂氧合酶前体EPA乙酯的激动剂测定结果。仅使用媒介物(DMSO)的测定结果将数据归一化(活性＝1.0)。

[0072] 表1：相比于媒介物的激动剂测定结果

[0073]

		激活倍数（相比于 0.10% DMSO）					
	nM	hPPAR-α	hPPAR-δ	hPPAR-γ	rPPAR-α	rPPAR-δ	rPPAR-γ
15-HEPE-EE	137	0.90	1.4	1.0	1.1	1.3	1.2
	412	1.1	2.1*	1.1	1.2	1.5	1.2
	1,235	1.1	2.1*	1.3	1.2	1.6	1.4

[0074]

	3,704	2.1*	2.4*	1.5	1.4	1.8	1.4
	11,111	4.2*	5.6*	2.1*	1.7	2.4*	1.8
	33,333	6.8*	4.1*	3.6*	2.6*	2.7*	3.5*
	100,000	5.0*	8.0*	6.1*	1.4	7.2*	10*
	300,000	0.98	0.073	0.027	0.068	1.9	14*
EPA-EE	137	0.88	1.2	0.90	1.3	1.3	0.90
	412	1.0	1.2	0.94	1.3	1.3	0.94
	1,235	0.90	1.3	0.94	1.3	1.2	0.99
	3,704	0.89	1.5	0.88	1.3	1.5	0.97
	11,111	0.86	1.4	1.0	1.4	1.4	0.97
	33,333	0.95	1.8	0.78	1.3	1.5	0.99
	100,000	1.1	2.6*	1.2	1.3	2.0	1.0
	300,000	2.0*	3.8*	2.8*	1.5	3.6*	2.1*

[0075] *具有统计显著性(相比于媒介物)。

[0076] 实施例2:PPAR拮抗剂和活细胞多重活性

[0077] 这个实施例表明了15-HEPE乙酯在更高的测试浓度对人类PPAR和大鼠PPAR表现出明显的抑制,而EPA乙酯没有表现出类似的抑制活性。

[0078] 2.1研究设计

[0079] 该研究利用了专有报告细胞,所述细胞表达杂合受体,所述杂合受体包含与特异性人类核受体(hPPARα、hPPARδ、以及hPPARγ)和大鼠核受体(rPPARα、rPPARδ、以及rPPARγ)的配体结合结构域融合的N末端Gal4 DNA结合结构域。在这个实施例中所用的报告载体包含与Gal4上游激活序列功能连接的萤火虫荧光素酶基因。

[0080] 2.2方法

[0081] 通过将报告细胞悬浮在含有10%炭吸附处理FBS的CRM中来进行核受体测定。然后将2×EC80浓度的适当的参考激动剂添加到报告细胞悬浮液中,并且将100μL 的混合物分配到白色96孔板的孔中。使用含有10%炭吸附处理FBS的化合物筛选培养基(CSM)稀释测试化合物以产生“2×浓度”处理培养基。在这一稀释步骤之后立即将100μL的每一种经过稀释的2×浓度处理培养基分配(按一式三份)到容纳报告细胞的测定孔中。

[0082] 在37℃孵育24小时之后,弃去处理培养基。将每一个孔用LCM缓冲液冲洗一次;然后添加LCM底物。在37℃孵育30分钟之后,测量荧光以确定每个测定孔的相对活细胞数。然后弃去LCM底物并且将100μL的荧光素酶检测试剂底物添加到每一个孔中。从每一个孔定量RLU以确定核受体活性。

[0083] 2.3结果

[0084] 15-HEPE(乙酯,(S)-对映体)的活细胞多重和拮抗剂测定结果示于下表2中。为了比较,还示出了15-HEPE的相应15-脂氧合酶前体EPA乙酯的激动剂测定结果。仅使用媒介物(DMSO)的测定结果将数据归一化(抑制%=0%;活细胞%=100%)。

[0085] 表2:相比于媒介物(0.10%DMSO)的活细胞多重和拮抗剂测定结果

[0086]

		hPPAR-α		hPPAR-δ		hPPAR-γ		rPPAR-α		rPPAR-δ		rPPAR-γ	
	nM	In%	LC%	In%	LC%	In%	LC%	In%	LC%	In%	LC%	In%	LC%
15-HEPE-EE	137	49	96	0.68	95	17	86	42	89	25	99	10	98
	412	21	94	-7.7	98	0.87	99	26	98	1.5	97	-13	101
	1,235	13	119	-11	99	-1.4	101	25	97	-1.8	98	-7.6	101
	3,704	14	120	-10	100	-4.6	101	21	99	6.8	99	-6.7	100
	11,111	14	117	-10	101	-0.42	100	21	99	1.2	100	-4.1	101
	33,333	26	115	1.6	101	5.2	99	38	98	26	100	8.4	101
	100,000	40	69	29	101	44	91	79	76	58	99	26	99
	300,000	83	35	100	7.7	100	4.9	100	3.1	100	5.0	93	91
EPA-EE	137	35	99	-3.4	97	13	88	51	89	26	100	9.6	97
	412	20	93	-8.9	97	3.8	99	20	98	4.0	94	-7.4	101
	1,235	18	113	-5.5	99	-8.0	101	5.7	102	5.7	98	-7.3	102
	3,704	17	112	-15	100	-11	101	4.2	103	8.1	95	-0.55	101
	11,111	11	116	-7.9	101	-8.4	101	-4.7	102	3.7	100	2.8	100
	33,333	10	112	-18	101	2.9	102	1.4	100	7.2	99	5.0	101
	100,000	7.1	96	-6.8	103	-0.59	103	13	95	10	101	6.2	98

[0087]

	300,000	2.8	80	11	103	30	92	36	94	36	102	7.0	102

[0088] In%=相比于0.10%DMSO(=0%)对激动剂刺激的受体活性的抑制%

[0089] LC%=相比于0.10%DMSO(=100%)的活细胞%。

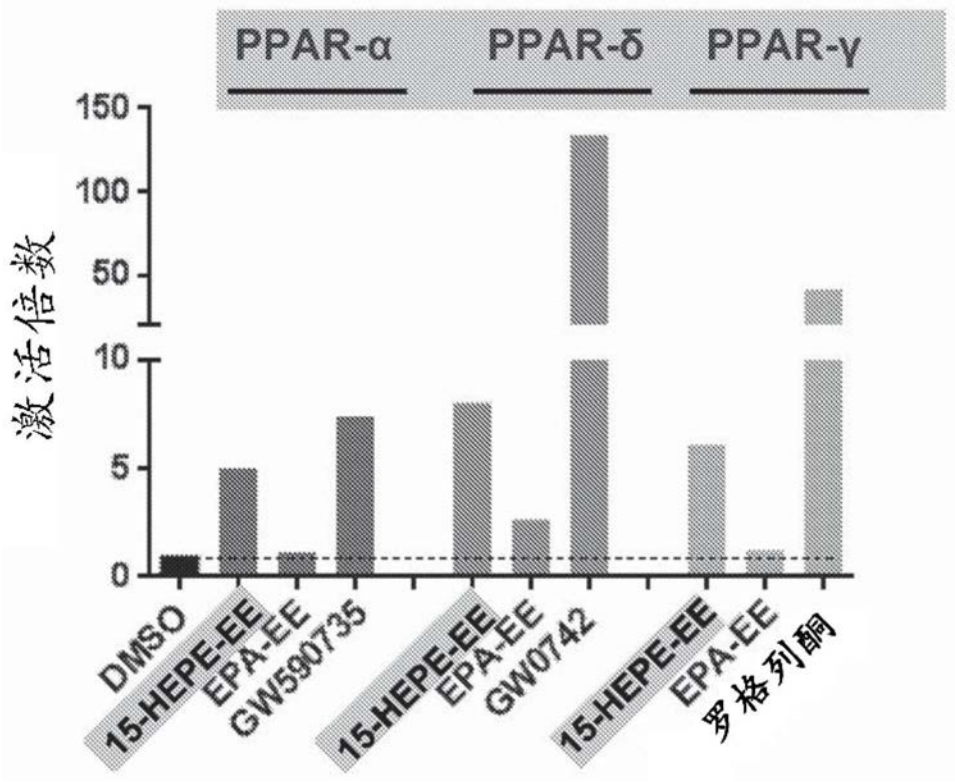

PPAR-α
PPAR-δ
PPAR-γ
激活倍数
150
100
50
10
5
0
DMSO
15-HEPE-EE
EPA-EE
GW590735
15-HEPE-EE
EPA-EE
GW0742
15-HEPE-EE
EPA-EE
罗格列酮

图1

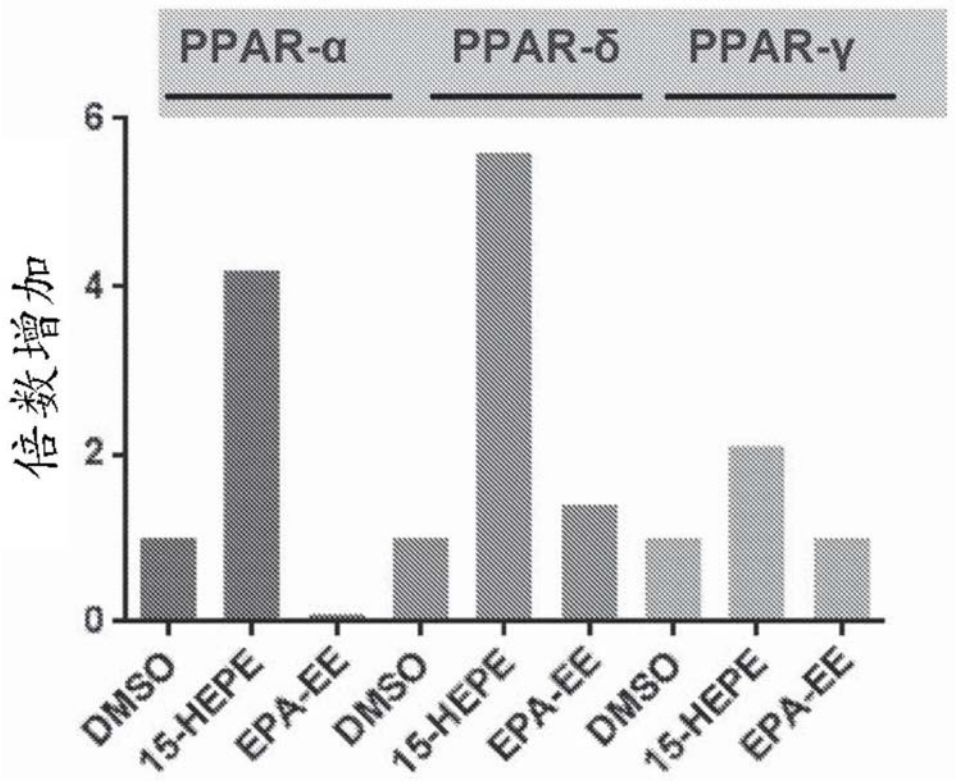

PPAR-α
PPAR-δ
PPAR-γ
倍数增加
6
4
2
0
DMSO
15-HEPE
EPA-EE
DMSO
15-HEPE
EPA-EE
DMSO
15-HEPE
EPA-EE

图2

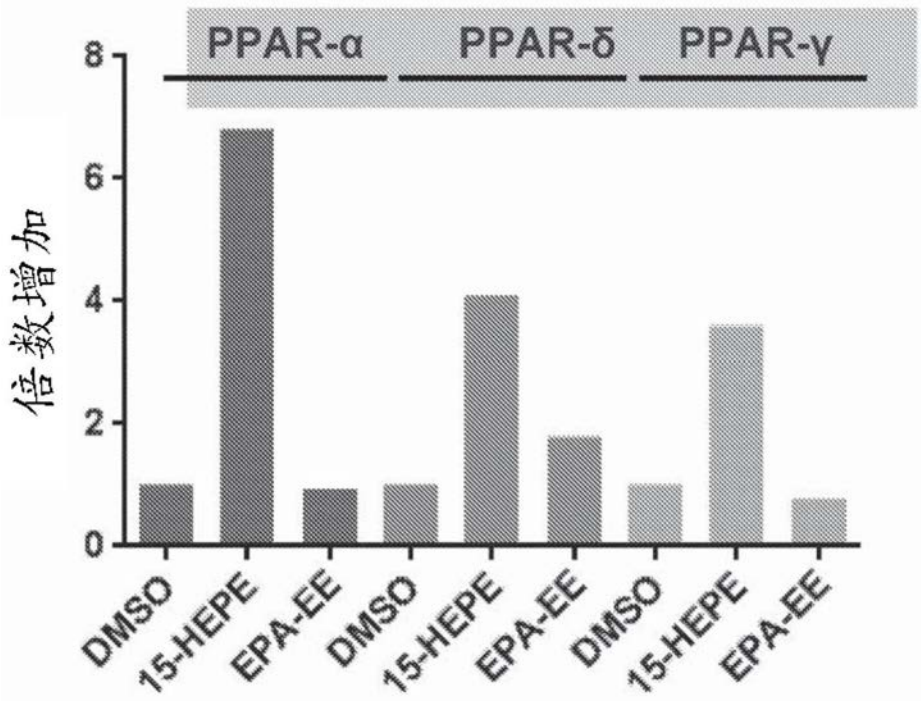

PPAR-α
PPAR-δ
PPAR-γ
倍数增加
0
2
4
6
8
DMSO
15-HEPE
EPA-EE
DMSO
15-HEPE
EPA-EE
DMSO
15-HEPE
EPA-EE

图3

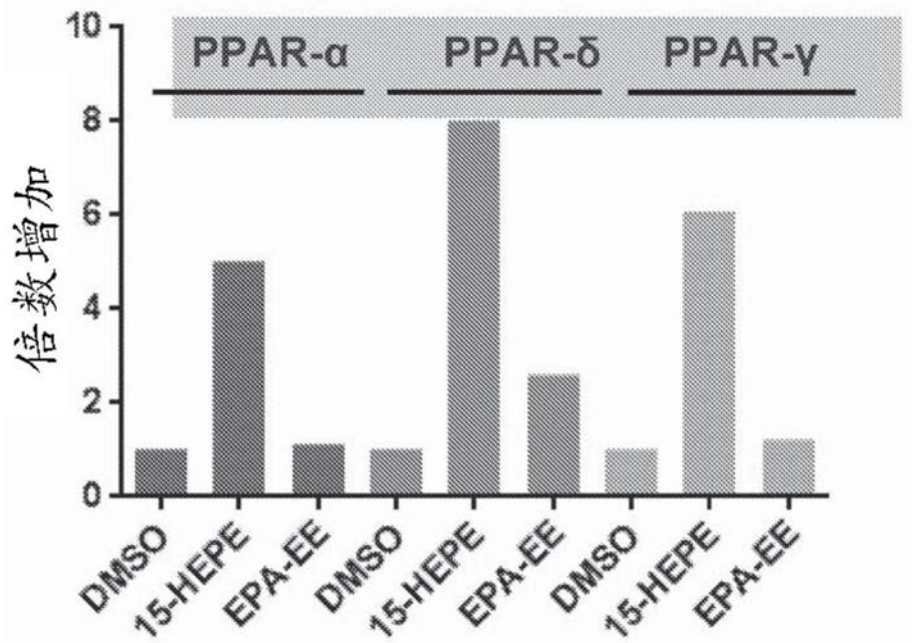

PPAR-α
PPAR-δ
PPAR-γ
倍数增加
0
2
4
6
8
10
DMSO
15-HEPE
EPA-EE
DMSO
15-HEPE
EPA-EE
DMSO
15-HEPE
EPA-EE

图4

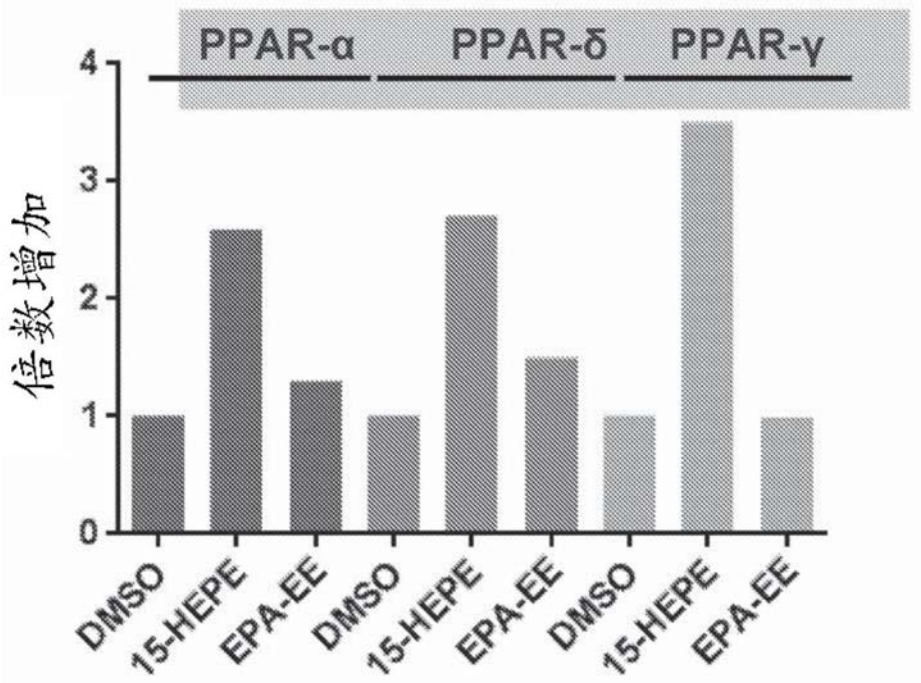

PPAR-α
PPAR-δ
PPAR-γ
倍数增加
4
3
2
1
0
DMSO
15-HEPE
EPA-EE
DMSO
15-HEPE
EPA-EE
DMSO
15-HEPE
EPA-EE

图5