



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113896628 A

(43) 申请公布日 2022.01.07

(21) 申请号	202111198132.6	A61K 31/202 (2006.01)
(22) 申请日	2016.05.12	A61K 45/06 (2006.01)
(30) 优先权数据		A61P 29/00 (2006.01)
	62/160,863 2015.05.13 US	A61P 17/10 (2006.01)
		A61P 11/06 (2006.01)
(62) 分案原申请数据		A61P 37/02 (2006.01)
	201680040919.0 2016.05.12	A61P 13/08 (2006.01)
(71) 申请人	DS生物制药有限公司	A61P 13/12 (2006.01)
地址	爱尔兰都柏林	A61P 13/00 (2006.01)
		A61P 19/02 (2006.01)
(72) 发明人	M·曼库 J·克莱麦克斯	A61P 37/06 (2006.01)
	D·考夫兰	A61P 13/10 (2006.01)
(74) 专利代理机构	深圳市百瑞专利商标事务所	A61P 1/00 (2006.01)
	(普通合伙) 44240	A61P 9/14 (2006.01)
代理人	金辉	
(51) Int. Cl.		
	C07C 59/76 (2006.01)	

权利要求书2页 说明书15页

(54) 发明名称

包含15-氧代-EPA或15-氧代-DGLA的组合物
及其制备和使用方法

(57) 摘要

本公开提供15-氧代-EPA和15-氧代-DGLA、
包含15-氧代-EPA和/或15-氧代-DGLA的组合物
以及通过施用15-氧代-EPA和/或15-氧代-DGLA
来在有此需要的受试者中治疗和/或预防纤维
化、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的方法。

1. 一种 (5Z, 8Z, 11Z, 13E, 17Z) -15-氧代二十碳-5, 8, 11, 13, 17-五烯酸 (“15-氧代-EPA”)。

2. 一种组合物, 包含约0.1g到约4g的 (5Z, 8Z, 11Z, 13E, 17Z) -15-氧代二十碳-5, 8, 11, 13, 17-五烯酸 (“15-氧代-EPA”)。

3. 一种药物组合物, 包含 (5Z, 8Z, 11Z, 13E, 17Z) -15-氧代二十碳-5, 8, 11, 13, 17-五烯酸 (“15-氧代-EPA”) 和药学上可接受的赋形剂。

4. 一种 (8Z, 11Z, 13E) -15-氧代二十碳-8, 11, 13-三烯酸 (“15-氧代-DGLA”)。

5. 一种组合物, 包含约0.1g到约4g的 (8Z, 11Z, 13E) -15-氧代二十碳-8, 11, 13-三烯酸 (“15-氧代-DGLA”)。

6. 一种药物组合物, 包含 (8Z, 11Z, 13E) -15-氧代二十碳-8, 11, 13-三烯酸 (“15-氧代-DGLA”) 和药学上可接受的赋形剂。

7. 一种在有此需要的受试者中治疗和/或预防纤维化、炎症、肾病或肾功能障碍的方法, 所述方法包含向所述受试者施用前述权利要求中任一项所述的化合物、组合物或药物组合物。

8. 根据权利要求7所述的方法, 其中所述纤维化与选自由以下组成的群组的器官或组织相关: 肺、肝脏、心脏、纵隔、骨髓、腹膜后腔 (retroperitoneum)、皮肤、肠、关节、生殖器官及其组合。

9. 根据权利要求7或权利要求8所述的方法, 其中所述纤维化为肝纤维化。

10. 根据权利要求7到9中任一项所述的方法, 其中所述纤维化与非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 相关。

11. 根据权利要求7到10中任一项所述的方法, 其中在施用所述组合物之后, 所述受试者中的NAFLD活动性评分 (NAS) 降低, 任选地:

其中, 与基线相比, 所述受试者中的所述NAS降低, 或者

其中, 所述受试者在进行纤维化治疗, 并且与尚未施用所述组合物的第二受试者相比, 所述受试者中的所述NAS降低, 其中任选地已经对所述第二受试者施用安慰剂, 和/或其中所述第二受试者任选地在进行纤维化治疗, 以及

任选地其中在施用所述化合物、组合物或药物组合物期间继续进行所述纤维化治疗。

12. 根据权利要求11所述的方法, 其中所述纤维化治疗包含施用丙型肝炎病毒 (HCV) 非抗病毒剂、HCV抗病毒剂、乙型肝炎病毒 (HBV) 非抗病毒剂、HBV抗病毒剂、原发性胆汁性肝硬化剂、酒精性肝炎剂、原发性硬化性胆管炎剂、NASH剂、自身免疫性肝炎剂、肺纤维化剂、囊肿性纤维化剂、肾纤维化剂、皮肤纤维化剂、骨髓纤维化剂、嗜酸细胞增多性食管炎剂、抗TGF- β 剂、抗-CTGF剂、重组人血清淀粉样蛋白P剂、抗IL-4试剂、抗IL-5剂 (例如, 美泊利单抗 (mepolizumab))、抗IL-13剂、神经化学受体剂、抗IL-17A剂、Hh或Hh (R) SMO拮抗剂、CCR5拮抗剂、CCR4细胞募集抑制剂、CXCR4拮抗剂、抗CXCR4剂、CXCR3拮抗剂、抗CCL17剂、NOX抑制剂、克帕松 (copaxone)、脂联素、AMPK激动剂、Y-盒结合蛋白-1、肌成纤维细胞募集抑制剂、抗Th17 MMP诱导剂、抗细胞外基质沉积化合物、腺苷受体拮抗剂、微RNA (miR) 剂、干细胞、替诺福韦 (tenofovir)、抗胶原交联剂 (例如, 丝图珠单抗 (simtuzumab)、莫甘珠单抗 (mogamulizumab)), 或选自由缬沙坦 (valsartan)、替米沙坦 (telmisartan)、氯沙坦 (losartan)、厄贝沙坦 (irbesartan)、阿齐沙坦 (azilsartan)、依普罗沙坦 (eprosartan)、

奥美沙坦 (olmesartan) 组成的群组的血管紧张素II受体阻断剂 (ARB), 或上述任何组合。

13. 根据权利要求7到12中任一项所述的方法, 其中所述15-氧代-EPA、所述包含15-氧代-EPA的组合物、所述包含15-氧代-EPA的药物组合物、所述15-氧代-DGLA、所述包含15-氧代-DGLA的组合物或所述包含15-氧代-DGLA的药物组合物是经口施用的。

14. 根据权利要求7到13中任一项所述的方法, 其中所述15-氧代-EPA或所述15-氧代-DGLA是所述组合物中唯一的活性成分。

15. 根据权利要求11到13中任一项所述的方法, 其中所述组合物还包含用于影响所述纤维化治疗的另外的药剂。

16. 根据权利要求7到15中任一项所述的方法, 还包含在施用所述15-氧代-EPA、所述包含15-氧代-EPA的组合物、所述包含15-氧代-EPA的药物组合物、所述15-氧代-DGLA、所述包含15-氧代-DGLA的组合物或所述包含15-氧代-DGLA的药物组合物之前, 鉴定所述受试者为患有纤维化。

17. 根据权利要求7到16中任一项所述的方法, 还包含在施用所述15-氧代-EPA、所述包含15-氧代-EPA的组合物、所述包含15-氧代-EPA的药物组合物、所述15-氧代-DGLA、所述包含15-氧代-DGLA的组合物或所述包含15-氧代-DGLA的药物组合物之前, 鉴定所述受试者为具有增加的发生纤维化的风险。

18. 根据权利要求16或权利要求17所述的方法, 其中所述鉴定步骤包含确定与所述受试者相关的NAS, 任选地, 其中与所述受试者相关的所述NAS至少为3。

19. 根据权利要求16到18中任一项所述的方法, 其中所述鉴定步骤包含筛选与所述受试者相关的核酸分子中的遗传突变。

20. 根据权利要求16到19中任一项所述的方法, 其中所述鉴定步骤包含获得与所述受试者相关的血液和/或血清的分析。

21. 根据权利要求16到20中任一项所述的方法, 其中所述鉴定步骤包含检查与所述受试者相关的组织, 任选地, 其中所述组织是与所述受试者相关的组织学组织样品。

22. 根据权利要求18到21中任一项所述的方法, 还包含在施用所述组合物一段时间之后, 确定与所述受试者相关的第二、较低的NAS值。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、组合物、药物组合物或方法, 其中所述15-氧代-EPA或所述15-氧代-DGLA为游离酸形式。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、组合物、药物组合物或方法, 其中所述15-氧代-EPA或所述15-氧代-DGLA为酯化形式,

任选地其中所述酯化形式为烷基酯形式,

任选地其中所述酯化形式为甘油三酯形式。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物、组合物、药物组合物或方法, 其中所述15-氧代-EPA或所述15-氧代-DGLA为乙酯形式。

26. 根据权利要求7到25中任一项所述的方法, 其中所述炎性疾病选自寻常痤疮、哮喘、自身免疫疾病、自身炎症性疾病、乳糜泻、慢性前列腺炎、肾小球肾炎、炎症肠病、盆腔炎、再灌注损伤、类风湿性关节炎、结节病、移植排斥、脉管炎和间质性膀胱炎。

包含15-氧代-EPA或15-氧代-DGLA的组合物及其制备和使用方法

[0001] 本申请是申请号为201680040919.0,申请日为2016年5月12日,发明名称为“包含15-氧代-EPA或15-氧代-DGLA的组合物及其制备和使用方法”的分案申请。

[0002] 优先权要求

[0003] 本申请要求于2015年5月13日提交的美国临时专利申请序列号62/160,863的优先权,其全部内容在此通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明提供了(5Z,8Z,11Z,13E,17Z)-15-氧代二十碳(oxoicosa)-5,8,11,13,17-五烯酸(也称为15-氧代-EPA)和(8Z,11Z,13E)-15-氧代二十碳-8,11,13-三烯酸(也称为15-氧代-DGLA),包含15-氧代-EPA或15-氧代-DGLA的组合物、制剂和剂量单位以及通过向有此需要的受试者施用15-氧代-EPA或15-氧代-DGLA(或包含其的药物组合物)来治疗或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的方法。

发明内容

[0005] 在一些实施例中,本公开提供了在有此需要的受试者中治疗和/或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的方法,所述方法包含向受试者施用包含15-氧代-EPA的组合物。

[0006] 在一些实施例中,本公开提供了在进行纤维治疗的受试者中治疗纤维化的方法,所述方法包含向受试者施用包含15-氧代-EPA的组合物。

[0007] 在一些实施例中,本公开提供了用于在有此需要的受试者中治疗和/或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的组合物,其中所述组合物包含有效量的15-氧代-EPA。

[0008] 在一些实施例中,本公开提供了15-氧代-EPA(或包含15-氧代-EPA的药物组合物)用于治疗和/或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的用途。

[0009] 在一些实施例中,本公开提供了包含15-氧代-EPA的药物组合物。

[0010] 在一些实施例中,本公开提供了在有此需要的受试者中治疗和/或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的方法,所述方法包含向受试者施用包含15-氧代-DGLA的组合物。

[0011] 在一些实施例中,本公开提供了在进行纤维化治疗的受试者中治疗纤维化的方法,所述方法包含向受试者施用包含15-氧代-DGLA的组合物。

[0012] 在一些实施例中,本公开提供了用于在有此需要的受试者中治疗和/或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的组合物,其中所述组合物包含有效量的15-氧代-DGLA。

[0013] 在一些实施例中,本公开提供了15-氧代-DGLA(或包含15-氧代-DGLA的药物组合物)用于治疗和/或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的用途。

途。

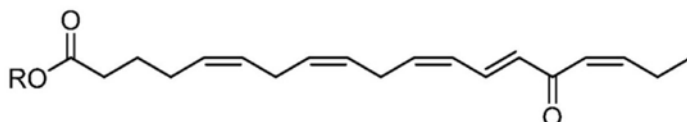
[0014] 在一些实施例中,本公开提供了包含15-氧代-DGLA的药物组合物。

[0015] 根据以下详细描述,本文所公开的技术的其它特征和优点将变得显而易见。

具体实施方式

[0016] 在一个实施例中,本公开提供了包含15-氧代-EPA、15-氧代-DGLA或其组合的组合物,以及使用所述组合物在有此需要的受试者中治疗和/或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的方法。

[0017] 15-氧代-EPA具有式(I)所示的通式结构和IUPAC名称:



[0018]

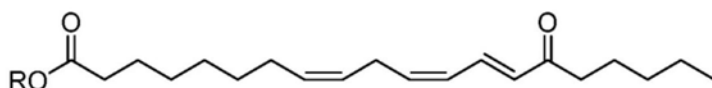
R=H:(5Z,8Z,11Z,13E,17Z)-15-氧代二十碳-5,8,11,13,17-五烯酸

式(I)

[0019] 15-氧代-EPA可以根据本领域已知的方法由二十碳五烯酸(EPA)合成。如本文所用,术语“15-氧代-EPA”可以指以其游离酸形式的15-氧代-EPA和/或其衍生物($R \neq H$),如与式(I)一致的药学上可接受的酯、缀合物或盐(R是离子),或前述任何一个的混合物。在一些实施例中,以游离酸形式(即, $R=H$)使用15-氧代-EPA。或者,在本公开的某些实施例中使用15-氧代-EPA的药学上可接受的酯或盐。在一些实施例中,15-氧代-EPA为 C_{1-4} 烷基酯的形式如甲酯($R=CH_3$)或乙酯($R=CH_2CH_3$)形式。

[0020] 如本文所使用的,“EPA”是指二十碳-5,8,11,14,17-五烯酸,也称为20:5n-3, ω -3脂肪酸。EPA可很容易地通过商业来源获得。

[0021] 15-氧代-DGLA具有式(II)所示的通式结构和IUPAC名称:



[0022]

R=H:(8Z,11Z,13E)-15-氧代二十碳-8,11,13-三烯酸

式(II)

[0023] 15-氧代-DGLA可以根据本领域已知的方法由二高- γ -亚麻酸(DGLA)合成。如本文所用,术语“15-氧代-DGLA”可以指以其游离酸形式的15-氧代-DGLA和/或其衍生物($R \neq H$),如与式(I)一致的药学上可接受的酯、缀合物或盐(R是离子),或前述任何一个的混合物。在一些实施例中,以游离酸形式(即, $R=H$)使用15-氧代-DGLA。或者,在本公开的某些实施例中使用15-氧代-DGLA的药学上可接受的酯或盐。在一些实施例中,15-氧代-DGLA为 C_{1-4} 烷基酯的形式如甲酯($R=CH_3$)或乙酯($R=CH_2CH_3$)形式。

[0024] 如本文所使用的,“DGLA”是指二十碳-8,11,14-三烯酸,也被称为20:3n-6, ω -6脂肪酸。DGLA可很容易地通过商业来源获得。

[0025] 因此,在本公开的一个方面中,提供了在受试者中治疗和/或预防纤维化的方法,其包含向所述受试者施用治疗有效量的15-氧代-EPA或包含15-氧代-EPA的组合物。

[0026] 因此,在本公开的另一个方面中,提供了在受试者中治疗和/或预防纤维化的方法,其包含向所述受试者施用治疗有效量的15-氧代-DGLA或包含15-氧代-DGLA的组合物。

[0027] 本公开提供了用于治疗 and/或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的15-氧代-EPA或包含15-氧代-EPA的组合物。

[0028] 本公开还提供了用于治疗 and/或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的15-氧代-DGLA或包含15-氧代-DGLA的组合物。

[0029] 本公开提供了15-氧代-EPA或包含15-氧代-EPA的组合物在制备用于治疗 and/或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的药物中的用途。

[0030] 本公开提供了15-氧代-DGLA或包含15-氧代-DGLA的组合物在制备用于治疗 and/或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的药物中的用途。

[0031] 在另一方面,本公开提供了包含治疗有效量的15-氧代-EPA的药物组合物。15-氧代-EPA可以是如本文所述的药物组合物中以及方法和用途中的唯一的活性成分(例如,API)。15-氧代-EPA可以是唯一的活性成分。或者,15-氧代-EPA可以与用于治疗 and/或预防纤维化的另一种药剂或多种药剂共同配制或共同-施用。如果要使用另外的一种活性剂或多种活性剂,可以将15-氧代-EPA共同配制为单一剂量单位,或者可以将15-氧代-EPA和另外的纤维化治疗剂配制为两个到多个剂量单位以用于协调、联合或伴随施用。

[0032] 在另一方面,本公开提供了包含治疗有效量的15-氧代-DGLA的药物组合物。15-氧代-DGLA可以是如本文所述的药物组合物中以及方法和用途中的唯一的活性成分(例如,API)。15-氧代-DGLA可以是唯一的活性成分。或者,15-氧代-DGLA可以与用于治疗 and/或预防纤维化的另一种药剂或多种药剂共同配制或共同-施用。如果要使用另外的一种活性剂或多种活性剂,可以将15-氧代-DGLA共同配制为单一剂量单位,或者可以将15-氧代-DGLA和另外的纤维化治疗剂配制为两个到多个剂量单位以用于协调、联合或伴随施用。

[0033] 本公开还提供了15-氧代-EPA的制剂和包含15-氧代-EPA的制剂以及使用这些制剂来治疗和/或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的方法。

[0034] 本公开还提供了15-氧代-DGLA的制剂和包含15-氧代-DGLA的制剂以及使用这些制剂来治疗和/或预防纤维化(例如,肝纤维化)、皮肤病症、炎症、肾病或肾功能障碍的方法。

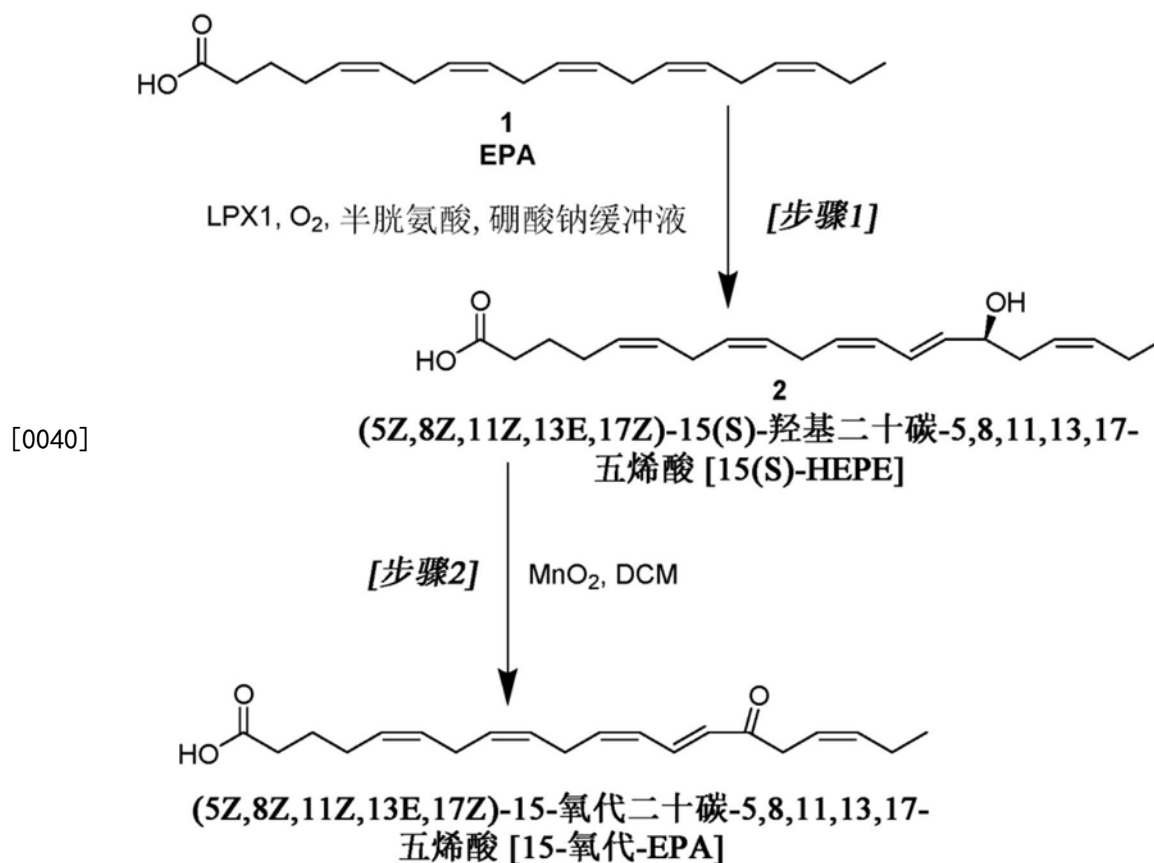
[0035] 本公开还提供了用于经口递送的药物组合物,其包含15-氧代-EPA。所述组合物可以包含药学上可接受的赋形剂。15-氧代-EPA可以是本文讨论的任何形式。15-氧代-EPA可以以约1mg到约10,000mg的量的一个或多个分开的剂量单位存在。

[0036] 本公开还提供了用于经口递送的药物组合物,其包含15-氧代-DGLA。所述组合物可以包含药学上可接受的赋形剂。15-氧代-DGLA可以是本文讨论的任何形式。15-氧代-DGLA可以以约1mg到约10,000mg的量的一个或多个分开的剂量单位存在。

[0037] 15-氧代-EPA

[0038] 在一个实施例中,本公开的组合物包含15-氧代-EPA作为活性成分。如本文所使用的,术语“15-氧代-EPA”是指以其游离酸形式的15-氧代-EPA和/或其药学上可接受的酯、缀合物或盐,或前述任何一个的混合物。15-氧代-EPA可以通过本领域已知的方式合成。在一个实施例中,如反应路线1所示,15-氧代-EPA可以由EPA以2步法合成:

[0039] 反应路线1



[0041] 在步骤1中,使用试剂氧、硼砂、L-半胱氨酸和适当浓度的特定酶LPX1将EPA (1) 转化为其相应的15 (S) -羟基化合物(化合物2) (15- (S) -HEPE)。在步骤2中,在二氯甲烷(DCM)中用MnO₂氧化从步骤1获得的15- (S) -HEPE (化合物2),以获得15-氧代-EPA。

[0042] 可使用15-氧代-EPA的衍生物来代替,尽管术语“15-氧代-EPA的衍生物”不包括缺少15-氧代-EPA的氧代基团的任何衍生化合物。在本上下文中的术语“药学上可接受的”意指所述物质不会对受试者产生不可接受的毒性或与组合物的其它组分相互作用。

[0043] 在一个实施例中,15-氧代-EPA为酯的形式,如乙酯(在本文中也称为E-15-氧代-EPA或乙基-15-氧代-EPA)。在一些实施例中,15-氧代-EPA包含15-氧代-EPA的C₁-C₅烷基酯。在另一个实施例中,15-氧代-EPA包含15-氧代-EPA甲酯、15-氧代-EPA丙酯或15-氧代-EPA丁酯。

[0044] 在另一个实施例中,15-氧代-EPA包含15-氧代-EPA锂、15-氧代-EPA单甘油酯、二甘油酯或三甘油酯或者15-氧代-EPA的任何其它酯或盐,或15-氧代-EPA的游离酸形式。

[0045] 在多个实施例中,本公开提供了包含15-氧代-EPA的药物组合物,例如,可经口递送的组合物。在一个实施例中,所述组合物包含治疗有效量的15-氧代-EPA。在一个实施例中,药物组合物包含按重量计约0.1%到约99%、约1%到约95%、约5%到约90%的15-氧代-EPA。

[0046] 在一个实施例中,药物组合物包含约按重量计至少约70%、至少约80%或至少约90%的15-氧代-EPA。在一个实施例中,药物组合物包含按重量计至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%或至少约90%的15-氧代-EPA。

[0047] 在另一个实施例中,15-氧代-EPA以以下量存在于本公开的组合物中:约1mg到约10,000mg、25mg到约7500mg、约25mg到约5000mg、约50mg到约5000mg、约50mg到约3000mg、约

75mg到约2500mg、或约100mg到约1000mg,例如,约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、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1575mg、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1900mg、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2225mg、约2250mg、约2275mg、约2300mg、约2325mg、约2350mg、约2375mg、约2400mg、约2425mg、约2450mg、约2475mg、约2500mg、约2525mg、约2550mg、约2575mg、约2600mg、约2625mg、约2650mg、约2675mg、约2700mg、约2725mg、约2750mg、约2775mg、约2800mg、约2825mg、约2850mg、约2875mg、约2900mg、约2925mg、约2950mg、约2975mg、约3000mg、约3025mg、约3050mg、约3075mg、约3100mg、约3125mg、约3150mg、约3175mg、约3200mg、约3225mg、约3250mg、约3275mg、约3300mg、约3325mg、约3350mg、约3375mg、约3400mg、约3425mg、约3450mg、约3475mg、约3500mg、约3525mg、约3550mg、约3575mg、约3600mg、约3625mg、约3650mg、约3675mg、约3700mg、约3725mg、约3750mg、约3775mg、约3800mg、约3825mg、约3850mg、约3875mg、约3900mg、约3925mg、约3950mg、约3975mg、约4000mg、约4025mg、约4050mg、约4075mg、约4100mg、约4125mg、约4150mg、约4175mg、约4200mg、约4225mg、约4250mg、约4275mg、约4300mg、约4325mg、约4350mg、约4375mg、约4400mg、约4425mg、约4450mg、约4475mg、约4500mg、约4525mg、约4550mg、约4575mg、约4600mg、约4625mg、约4650mg、约4675mg、约4700mg、约4725mg、约4750mg、约4775mg、约4800mg、约4825mg、约4850mg、约4875mg、约4900mg、约4925mg、约4950mg、约4975mg、约5000mg、约5025mg、约5050mg、约5075mg、约5100mg、约5125mg、约5150mg、约5175mg、约5200mg、约5225mg、约5250mg、约5275mg、约5300mg、约5325mg、约5350mg、约5375mg、约5400mg、约5425mg、约5450mg、约5475mg、约5500mg、约5525mg、约5550mg、约5575mg、约5600mg、约5625mg、约5650mg、约5675mg、约5700mg、约5725mg、约5750mg、约5775mg、约5800mg、约5825mg、约5850mg、约5875mg、约5900mg、约5925mg、约5950mg、约5975mg、约6000mg、约6025mg、约6050mg、约6075mg、约6100mg、约6125mg、约6150mg、约6175mg、约6200mg、约6225mg、约6250mg、约6275mg、约6300mg、约6325mg、约6350mg、约6375mg、约6400mg、约6425mg、约6450mg、约6475mg、约6500mg、约6525mg、约6550mg、约6575mg、约6600mg、约6625mg、约6650mg、约6675mg、约6700mg、约6725mg、约6750mg、约6775mg、约6800mg、约6825mg、约6850mg、约6875mg、约6900mg、约6925mg、约6950mg、约6975mg、约7000mg、约7025mg、约7050mg、约7075mg、约7100mg、约7125mg、约7150mg、约7175mg、约7200mg、约7225mg、约7250mg、约7275mg、约7300mg、约7325mg、约7350mg、约7375mg、约7400mg、约7425mg、约7450mg、约7475mg、约7500mg、约7525mg、约7550mg、约7575mg、约7600mg、约7625mg、约7650mg、约7675mg、约7700mg、约7725mg、约7750mg、约7775mg、约7800mg、约7825mg、约

7850mg、约7875mg、约7900mg、约7925mg、约7950mg、约7975mg、约8000mg、约8025mg、约8050mg、约8075mg、约8100mg、约8125mg、约8150mg、约8175mg、约8200mg、约8225mg、约8250mg、约8275mg、约8300mg、约8325mg、约8350mg、约8375mg、约8400mg、约8425mg、约8450mg、约8475mg、约8500mg、约8525mg、约8550mg、约8575mg、约8600mg、约8625mg、约8650mg、约8675mg、约8700mg、约8725mg、约8750mg、约8775mg、约8800mg、约8825mg、约8850mg、约8875mg、约8900mg、约8925mg、约8950mg、约8975mg、约9000mg、约9025mg、约9050mg、约9075mg、约9100mg、约9125mg、约9150mg、约9175mg、约9200mg、约9225mg、约9250mg、约9275mg、约9300mg、约9325mg、约9350mg、约9375mg、约9400mg、约9425mg、约9450mg、约9475mg、约9500mg、约9525mg、约9550mg、约9575mg、约9600mg、约9625mg、约9650mg、约9675mg、约9700mg、约9725mg、约9750mg、约9775mg、约9800mg、约9825mg、约9850mg、约9875mg、约9900mg、约9925mg、约9950mg、约9975mg或约10,000mg。

[0048] 在一个实施例中,存在于本公开的组合物中的15-氧代-EPA包含按重量计至少90%的15-氧代-EPA。15-氧代-EPA组合物可包含甚至更高纯度的15-氧代-EPA,例如,按重量计至少95%的15-氧代-EPA或按重量计至少97%的15-氧代-EPA,其中15-氧代-EPA为如本文所述的任何形式的15-氧代-EPA。通过本文提供的15-氧代-EPA的任何描述,可进一步限定15-氧代-EPA的纯度(例如,杂质分布)。

[0049] 以上讨论了药物组合物中的15-氧代-EPA的量及其纯度。必需脂肪酸的性质及其合成使得15-氧代-EPA组合物可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。

[0050] 在一个实施例中,本公开的组合物包含按重量计不大于约10%、不大于约9%、不大于约8%、不大于约7%、不大于约6%、不大于约5%、不大于约4%、不大于约3%、不大于约2%、不大于约1%、或不大于约0.5%的其它 ω -3脂肪酸,所述 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。在其它实施例中,基本上不存在或不存在这样的其它 ω -3脂肪酸。

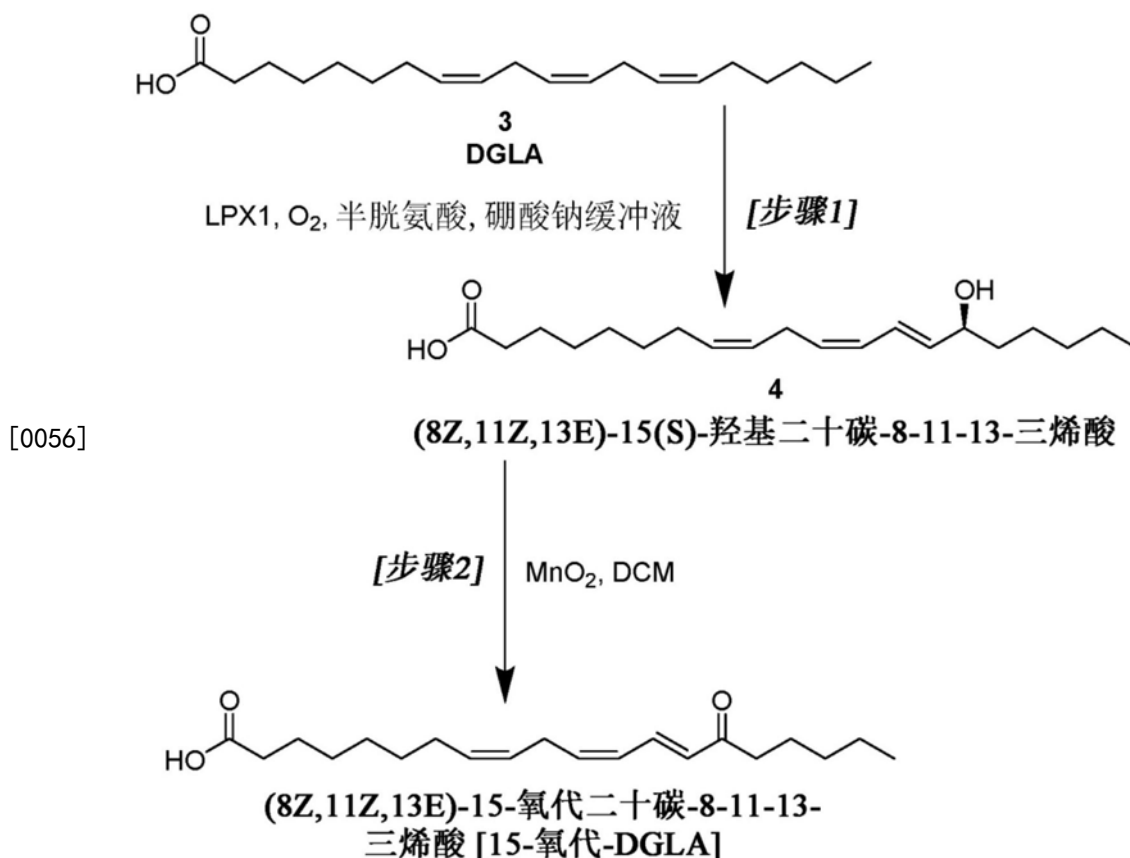
[0051] 在另一个实施例中,15-氧代-EPA代表本公开的组合物中存在的所有脂肪酸的按重量计至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%。

[0052] 从15-氧代-EPA的合成中可能存在一些残留的二十碳五烯酸。可以存在按重量计不大于约10%、不大于约9%、不大于约8%、不大于约7%、不大于约6%、不大于约5%、不大于约4%、不大于约3%、不大于约2%、不大于约1%、或不大于约0.5%的EPA。或者,基本上不存在或不存在以未经修饰成氧代形式的形式的EPA。

[0053] 15-氧代-DGLA

[0054] 在一个实施例中,本公开的组合物包含15-氧代-DGLA作为活性成分。如本文所使用的,术语“15-氧代-DGLA”是指以其游离酸形式的15-氧代-DGLA和/或其药学上可接受的酯、缀合物或盐,或前述任何一个的混合物。15-氧代-DGLA可以通过本领域已知的方式合成。在一个实施例中,如反应路线2所示,15-氧代-DGLA可以由DGLA以2步法合成:

[0055] 反应路线2



[0057] 在步骤1中,使用试剂氧、硼砂、L-半胱氨酸和适当浓度的特定酶LPX1将DGLA(化合物3)转化为其相应的15(S)-羟基化合物(化合物4)。在步骤2中,在二氯甲烷(DCM)中用MnO₂氧化从步骤1获得的化合物4,以获得15-氧代-DGLA。

[0058] 可使用15-氧代-DGLA的衍生物来代替,尽管术语“15-氧代-DGLA的衍生物”不包括缺少15-氧代-DGLA的氧代基团的任何衍生化合物。在本上下文中的术语“药学上可接受的”意指所述物质不会对受试者产生不可接受的毒性或与组合物的其它组分相互作用。

[0059] 在一个实施例中,15-氧代-DGLA为酯的形式,如乙酯(在本文中也称为E-15-氧代-DGLA或乙基-15-氧代-DGLA)。在一些实施例中,15-氧代-DGLA包含15-氧代-DGLA的C₁-C₅烷基酯。在另一个实施例中,15-氧代-DGLA包含15-氧代-DGLA甲酯、15-氧代-DGLA丙酯或15-氧代-DGLA丁酯。

[0060] 在另一个实施例中,15-氧代-DGLA包含15-氧代-DGLA锂、15-氧代-DGLA单甘油酯、二甘油酯或三甘油酯或者15-氧代-DGLA的任何其它酯或盐,或15-氧代-DGLA的游离酸形式。

[0061] 在多个实施例中,本公开提供了包含15-氧代-DGLA的药物组合物,例如,可经口递送的组合物。在一个实施例中,所述组合物包含治疗有效量的15-氧代-DGLA。在一个实施例中,药物组合物包含按重量计约0.1%到约99%、约1%到约95%、约5%到约90%的15-氧代-DGLA。

[0062] 在一个实施例中,药物组合物包含约按重量计至少约70%、至少约80%或至少约90%的15-氧代-DGLA。在一个实施例中,药物组合物包含按重量计至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%或至少约90%的15-氧代-DGLA。

[0063] 在另一个实施例中,15-氧代-DGLA以以下量存在于本公开的组合物中:约1mg到约

10,000mg、25mg到约7500mg、约25mg到约5000mg、约50mg到约5000mg、约50mg到约3000mg、约75mg到约2500mg、或约100mg到约1000mg,例如,约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、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1575mg、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1900mg、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2225mg、约2250mg、约2275mg、约2300mg、约2325mg、约2350mg、约2375mg、约2400mg、约2425mg、约2450mg、约2475mg、约2500mg、约2525mg、约2550mg、约2575mg、约2600mg、约2625mg、约2650mg、约2675mg、约2700mg、约2725mg、约2750mg、约2775mg、约2800mg、约2825mg、约2850mg、约2875mg、约2900mg、约2925mg、约2950mg、约2975mg、约3000mg、约3025mg、约3050mg、约3075mg、约3100mg、约3125mg、约3150mg、约3175mg、约3200mg、约3225mg、约3250mg、约3275mg、约3300mg、约3325mg、约3350mg、约3375mg、约3400mg、约3425mg、约3450mg、约3475mg、约3500mg、约3525mg、约3550mg、约3575mg、约3600mg、约3625mg、约3650mg、约3675mg、约3700mg、约3725mg、约3750mg、约3775mg、约3800mg、约3825mg、约3850mg、约3875mg、约3900mg、约3925mg、约3950mg、约3975mg、约4000mg、约4025mg、约4050mg、约4075mg、约4100mg、约4125mg、约4150mg、约4175mg、约4200mg、约4225mg、约4250mg、约4275mg、约4300mg、约4325mg、约4350mg、约4375mg、约4400mg、约4425mg、约4450mg、约4475mg、约4500mg、约4525mg、约4550mg、约4575mg、约4600mg、约4625mg、约4650mg、约4675mg、约4700mg、约4725mg、约4750mg、约4775mg、约4800mg、约4825mg、约4850mg、约4875mg、约4900mg、约4925mg、约4950mg、约4975mg、约5000mg、约5025mg、约5050mg、约5075mg、约5100mg、约5125mg、约5150mg、约5175mg、约5200mg、约5225mg、约5250mg、约5275mg、约5300mg、约5325mg、约5350mg、约5375mg、约5400mg、约5425mg、约5450mg、约5475mg、约5500mg、约5525mg、约5550mg、约5575mg、约5600mg、约5625mg、约5650mg、约5675mg、约5700mg、约5725mg、约5750mg、约5775mg、约5800mg、约5825mg、约5850mg、约5875mg、约5900mg、约5925mg、约5950mg、约5975mg、约6000mg、约6025mg、约6050mg、约6075mg、约6100mg、约6125mg、约6150mg、约6175mg、约6200mg、约6225mg、约6250mg、约6275mg、约6300mg、约6325mg、约6350mg、约6375mg、约6400mg、约6425mg、约6450mg、约6475mg、约6500mg、约6525mg、约6550mg、约6575mg、约6600mg、约6625mg、约6650mg、约6675mg、约6700mg、约6725mg、约6750mg、约6775mg、约6800mg、约6825mg、约6850mg、约6875mg、约6900mg、约6925mg、约6950mg、约6975mg、约7000mg、约7025mg、约7050mg、约7075mg、约7100mg、约7125mg、约7150mg、约7175mg、约7200mg、约7225mg、约7250mg、约7275mg、约7300mg、约7325mg、约7350mg、约7375mg、约7400mg、约7425mg、约7450mg、约7475mg、约7500mg、约7525mg、约7550mg、约7575mg、约7600mg、约7625mg、约

7650mg、约7675mg、约7700mg、约7725mg、约7750mg、约7775mg、约7800mg、约7825mg、约7850mg、约7875mg、约7900mg、约7925mg、约7950mg、约7975mg、约8000mg、约8025mg、约8050mg、约8075mg、约8100mg、约8125mg、约8150mg、约8175mg、约8200mg、约8225mg、约8250mg、约8275mg、约8300mg、约8325mg、约8350mg、约8375mg、约8400mg、约8425mg、约8450mg、约8475mg、约8500mg、约8525mg、约8550mg、约8575mg、约8600mg、约8625mg、约8650mg、约8675mg、约8700mg、约8725mg、约8750mg、约8775mg、约8800mg、约8825mg、约8850mg、约8875mg、约8900mg、约8925mg、约8950mg、约8975mg、约9000mg、约9025mg、约9050mg、约9075mg、约9100mg、约9125mg、约9150mg、约9175mg、约9200mg、约9225mg、约9250mg、约9275mg、约9300mg、约9325mg、约9350mg、约9375mg、约9400mg、约9425mg、约9450mg、约9475mg、约9500mg、约9525mg、约9550mg、约9575mg、约9600mg、约9625mg、约9650mg、约9675mg、约9700mg、约9725mg、约9750mg、约9775mg、约9800mg、约9825mg、约9850mg、约9875mg、约9900mg、约9925mg、约9950mg、约9975mg或约10,000mg。

[0064] 在一个实施例中,存在于本公开的组合物中的15-氧代-DGLA包含按重量计至少90%的15-氧代-DGLA。15-氧代-DGLA组合物可包含甚至更高纯度的15-氧代-DGLA,例如,按重量计至少95%的15-氧代-DGLA或按重量计至少97%的15-氧代-DGLA,其中15-氧代-DGLA为如本文所述的任何形式的15-氧代-DGLA。通过本文提供的15-氧代-DGLA的任何描述,可进一步限定15-氧代-DGLA的纯度(例如,杂质分布)。

[0065] 以上讨论了药物组合物中的15-氧代-DGLA的量及其纯度。必需脂肪酸的性质及其合成使得15-氧代-DGLA组合物可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。

[0066] 在一个实施例中,本公开的组合物包含按重量计不大于约10%、不大于约9%、不大于约8%、不大于约7%、不大于约6%、不大于约5%、不大于约4%、不大于约3%、不大于约2%、不大于约1%、或不大于约0.5%的其它 ω -3脂肪酸,所述 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。在其它实施例中,基本上不存在或不存在这样的其它 ω -3脂肪酸。

[0067] 在另一个实施例中,15-氧代-DGLA代表本公开的组合物中存在的所有脂肪酸的按重量计至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%。

[0068] 从15-氧代-DGLA的合成中可能存在一些残留的DGLA。可以存在按重量计不大于约10%、不大于约9%、不大于约8%、不大于约7%、不大于约6%、不大于约5%、不大于约4%、不大于约3%、不大于约2%、不大于约1%、或不大于约0.5%的DGLA。或者,基本上不存在或不存在以未经修饰成氧代形式的形式的DGLA。

[0069] 另外的活性剂

[0070] 在一个实施例中,药物组合物进一步包含至少一种或多种另外的活性剂。在一个实施例中,药物组合物包含一定量的另外的活性剂,所述量小于所述药剂的通常公认的治疗有效量。在一个实施例中,药物组合物包含一定量的另外的活性剂,所述量等于或大于所述药剂的通常公认的治疗有效量。

[0071] 在一些实施例中,另外的活性剂是丙型肝炎病毒(HCV)非抗病毒剂、HCV抗病毒剂、乙型肝炎病毒(HBV)非抗病毒剂、HBV抗病毒剂、原发性胆汁性肝硬化剂、酒精性肝炎剂、原

发性硬化性胆管炎剂、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 剂、自身免疫肝炎剂、肺纤维化剂、囊肿性纤维化剂、肾纤维化剂、皮肤纤维化剂、骨髓纤维化剂、嗜酸细胞增多性食管炎剂、抗TGF- β 剂、抗CTGF剂、重组人血清淀粉样蛋白P剂、

[0072] 抗IL-4剂、抗IL-5剂(例如,美泊利单抗(mepolizumab))、抗IL-13剂、神经化学受体剂、抗IL-17A剂、Hh或Hh(R) SMO拮抗剂、CCR5拮抗剂、CCR4细胞募集抑制剂、CXCR4拮抗剂、抗CXCR4剂、CXCR3拮抗剂、抗CCL17剂、NOX抑制剂、克帕松(copaxone)、脂联素、AMPK激动剂、Y-盒结合蛋白-1、肌成纤维细胞募集抑制剂、抗Th17 MMP诱导剂、抗细胞外基质沉积化合物、腺苷受体拮抗剂、微RNA(miR)剂、干细胞、替诺福韦(tenofovir)、抗胶原交联剂(例如,丝图珠单抗(simtuzumab)、莫甘珠单抗(mogamulizumab)),或选自由缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、氯沙坦(losartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、阿齐沙坦(azilsartan)、依普罗沙坦(eprosartan)、奥美沙坦(olmesartan)组成的群组的血管紧张素II受体阻断剂(ARB),或上述任何组合。

[0073] 在一个实施例中,一种或多种另外的活性剂包含替米沙坦、基本上由替米沙坦组成或由替米沙坦组成。

[0074] 在一个实施例中,本公开提供了包含15-氧代-EPA和替米沙坦作为唯一活性剂的组合物(例如,药物组合物)。

[0075] 在一个实施例中,本公开提供了包含15-氧代-DGLA和替米沙坦作为唯一活性剂的组合物(例如,药物组合物)。

[0076] 在一个实施例中,15-氧代-EPA与一种或多种活性剂以以下重量比的15-氧代-EPA:另外的药剂存在于本公开的组合物中,或者以以下重量比的15-氧代-EPA:另外的药剂进行共同施用:约1:1000到约1000:1、约1:500到约500:1、约1:100到约100:1、约1:50到约50:1、约1:25到约25:1、约1:10到约10:1、约1:5到约5:1、约1:4到约4:1、约1:3到约3:1、约1:2到约2:1或约1:1。

[0077] 在一个实施例中,15-氧代-DGLA与一种或多种活性剂以以下重量比的15-氧代-DGLA:另外的药剂存在于本公开的组合物中,或者以以下重量比的15-氧代-DGLA:另外的药剂进行共同施用:约1:1000到约1000:1、约1:500到约500:1、约1:100到约100:1、约1:50到约50:1、约1:25到约25:1、约1:10到约10:1、约1:5到约5:1、约1:4到约4:1、约1:3到约3:1、约1:2到约2:1或约1:1。

[0078] 剂型

[0079] 可以根据本公开所使用的组合物配制为一个或多个剂量单位。本文中的术语“剂量单位(dose unit)”和“剂量单位(dosage unit)”是指含有一定量的适于单次施用以提供治疗效果的治疗剂的药物组合物部分。这样的剂量单位可以每天施用一次到多次(即,1次到约10次、1次到8次、1次到6次、1次到4次或1次到2次)或者施用引发治疗反应所需的次数。

[0080] 在一些实施例中,本公开的组合物为可经口递送的剂型或单位的形式。合适的剂型的非限制性实例包括片剂(例如,混悬片剂、咀嚼(bite)悬浮片剂、快速分散片剂、可咀嚼片剂等)、囊片、胶囊(例如,软明胶胶囊或硬明胶胶囊或者HPMC胶囊)、锭剂、小药囊剂、扁囊剂、含片、丸剂、混悬剂、酏剂、糖浆剂或合理地适于经口施用的任何其它固体剂型。本文中的术语“经口递送”和“经口施用”包括任何形式的递送,其中将所述药剂或组合物放置在治

疗中的受试者的口中, 无论是否吞咽。因此, 这包括经颊施用和舌下施用以及食道(esophagae1)施用。

[0081] 或者, 还可以将本公开的组合物配制成用于直肠、局部或经肠胃外(例如, 皮下、肌内、静脉内和皮内或输注)递送。

[0082] 在讨论本公开的组合物中15-氧代-EPA或15-氧代-DGLA的量时, 这可以分成若干剂型。经口施用的大小是有限制的。例如, 如果每天向受试者施用1g到4g的15-氧代-EPA或1g到4g的15-氧代-DGLA, 则每提供1g的15-氧代-EPA或15-氧代-DGLA, 这可以多达4个胶囊, 或者每提供500mg的15-氧代-EPA或15-氧代-DGLA, 多达8个胶囊。

[0083] 本公开的组合物可以是液体剂型或剂量单位的形式以直接饮入, 或者可以在食入前将其与食物或饮料混合。合适的液体剂型的非限制性实例包括溶液剂、混悬剂、酏剂、糖浆剂、液体气雾制剂等。

[0084] 在另一个实施例中, 本公开的组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。本文中的术语“药学上可接受的赋形剂”意指任何物质, 其本身不是治疗剂, 用作载体或载剂, 所述载体或载剂用于将治疗剂递送给受试者或加入到药物组合物中以改善其处理或储存性质或者允许或有助于形成单位剂量的组合物, 并且不会产生不可接受的毒性或与组合物中其它组分的相互作用。仅作为示例, 根据本公开的药物组合物可以包含以下中的一种或多种: 抗氧化剂、表面活性剂、防腐剂、矫味剂、助溶剂、粘性助剂、助悬剂和亲脂相。

[0085] 在一个实施例中, 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、木黄酮(genisten)、碧萝芷、烟酰胺、丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基茴香醚(BHA)等。在一个实施例中, 药物组合物包含约0.01重量%到约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。

[0086] 治疗方法

[0087] 本文公开的组合物和制剂可用于治疗纤维化、炎症和炎性病症、肾病和肾功能障碍。在一个实施例中,纤维化与器官或组织相关,所述器官或组织与肺、肝脏、心脏、肾脏、一只或多只眼睛、纵隔、骨髓、腹膜后腔(retroperitoneum)、皮肤、肠、关节、生殖器官或其组合相关。在一些实施例中,纤维化与肝组织相关。

[0088] 在一些实施例中,纤维化与非酒精性脂肪肝病(NAFLD)相关。在一些实施例中,在施用组合物之后,受试者中的NAFLD活动性评分(NAS)降低。在一些实施例中,与基线相比,受试者中的NAS降低。在一些实施例中,与没有施用组合物的第二受试者相比,NAS降低。在一些实施例中,已经对第二受试者施用安慰剂。在一些实施例中,第二受试者在进行纤维化治疗。

[0089] 在一些实施例中,所述受试者在进行纤维化治疗。在一些实施例中,在施用组合物期间继续进行纤维化治疗。在其它实施例中,在施用组合物期间继续中止纤维化治疗。例如,在一些实施例中,受试者在进行替米沙坦治疗,并且在开始包含施用如本文所公开的包含15-氧代-EPA或15-氧代-DGLA的组合物的治疗方法之后,中止替米沙坦治疗。

[0090] 在一些实施例中,炎性疾病选自寻常痤疮、哮喘、自身免疫疾病、自身炎性疾病、乳糜泻、慢性前列腺炎、肾小球肾炎、炎性肠病、盆腔炎、再灌注损伤、类风湿性关节炎、结节病、移植排斥、脉管炎和间质性膀胱炎等。

[0091] 在一些实施例中,组合物是经口施用的。在一些实施例中,15-氧代-EPA或15-氧代-DGLA是组合物中唯一的活性成分。在其它实施例中,组合物还包含用于影响治疗的另外药剂。在一些实施例中,另外的药剂是替米沙坦。

[0092] 在一些实施例中,本公开提供了在进行纤维化治疗的受试者中治疗纤维化的方法,所述方法包含向受试者施用包含15-氧代-EPA的组合物。在一些实施例中,纤维化与器官或组织相关,所述器官或组织选自由以下组成的群组:肺、肝脏、心脏、肾脏、眼睛、纵隔、骨髓、腹膜后腔、皮肤、肠、关节、生殖器官及其组合。在一些实施例中,纤维化为肝纤维化。在一些实施例中,纤维化与非酒精性脂肪肝病(NAFLD)相关。在一些实施例中,在施用组合物之后,受试者中的NAFLD活动性评分(NAS)降低。在一些实施例中,与基线相比,受试者中的NAS降低。在一些实施例中,与没有施用组合物的第二受试者相比,NAS降低。在一些实施例中,已经对第二受试者施用安慰剂。在一些实施例中,第二受试者在进行纤维化治疗。在一些实施例中,纤维化治疗包含施用HCV非抗病毒剂、HCV抗病毒剂、HBV非抗病毒剂、HBV抗病毒剂、原发性胆汁性肝硬化剂、酒精性肝炎剂、原发性硬化性胆管炎剂、NASH剂、自身免疫性肝炎剂、肺纤维化剂、囊肿性纤维化剂、肾纤维化剂、皮肤纤维化剂、骨髓纤维化剂、嗜酸细胞增多性食管炎剂、抗TGF- β 剂、抗-CTGF剂、重组人血清淀粉样蛋白P剂、抗IL-4试剂、抗IL-5剂(例如,美泊利单抗)、抗IL-13剂、神经化学受体剂、抗IL-17A剂、Hh或Hh(R) SMO拮抗剂、CCR5拮抗剂、CCR4细胞募集抑制剂、CXCR4拮抗剂、抗CXCR4剂、CXCR3拮抗剂、抗CCL17剂、NOX抑制剂、克帕松(copaxone)、脂联素、AMPK激动剂、Y-盒结合蛋白-1、肌成纤维细胞募集抑制剂、抗Th17 MMP诱导剂、抗细胞外基质沉积化合物、腺苷受体拮抗剂、微RNA(miR)剂、干细胞、替诺福韦(tenofovir)、抗胶原交联剂(例如,丝图珠单抗、莫甘珠单抗),或选自由缬

沙坦、替米沙坦、氯沙坦、厄贝沙坦、阿齐沙坦、依普罗沙坦、奥美沙坦组成的群组的血管紧张素II受体阻断剂(ARB),或上述任何组合。在一些实施例中,所述受试者在进行纤维化治疗。在一些实施例中,在施用组合物期间继续进行纤维化治疗。在一些实施例中,第二受试者在进行纤维化治疗。在一些实施例中,组合物是经口施用的。

[0093] 在一些实施例中,所述方法还包含在施用包含15-氧代-EPA的组合物之前鉴定受试者为患有纤维化。在一些实施例中,所述方法还包含在施用包含15-氧代-EPA的组合物之前鉴定受试者为具有增加的发生纤维化的风险。在一些实施例中,鉴定步骤包含确定与受试者相关的NAS。在一些实施例中,与受试者相关的NAS至少为3。在一些实施例中,鉴定的步骤包含筛选与受试者相关的核酸分子中的遗传突变。在一些实施例中,鉴定的步骤包含获得与受试者相关的血液和/或血清的分析。在一些实施例中,鉴定的步骤包含检查与受试者相关的组织。在一些实施例中,检查的步骤包含分析与受试者相关的组织学组织样品(例如,活组织检查)。

[0094] 在一些实施例中,本公开提供了在进行纤维化治疗的受试者中治疗纤维化的方法,所述方法包含向受试者施用包含15-氧代-DGLA的组合物。在一些实施例中,纤维化与器官或组织相关,所述器官或组织选自以下组成的群组:肺、肝脏、心脏、肾脏、眼睛、纵隔、骨髓、腹膜后腔、皮肤、肠、关节、生殖器官及其组合。在一些实施例中,纤维化为肝纤维化。在一些实施例中,纤维化与非酒精性脂肪肝病(NAFLD)相关。在一些实施例中,在施用组合物之后,受试者中的NAFLD活动性评分(NAS)降低。在一些实施例中,与基线相比,受试者中的NAS降低。在一些实施例中,与没有施用组合物的第二受试者相比,NAS降低。在一些实施例中,已经对第二受试者施用安慰剂。在一些实施例中,第二受试者在进行纤维化治疗。在一些实施例中,纤维化治疗包含施用HCV非抗病毒剂、HCV抗病毒剂、HBV非抗病毒剂、HBV抗病毒剂、原发性胆汁性肝硬化剂、酒精性肝炎剂、原发性硬化性胆管炎剂、NASH剂、自身免疫性肝炎剂、肺纤维化剂、囊肿性纤维化剂、肾纤维化剂、皮肤纤维化剂、骨髓纤维化剂、嗜酸细胞增多性食管炎剂、抗TGF- β 剂、抗-CTGF剂、重组人血清淀粉样蛋白P剂、抗IL-4试剂、抗IL-5剂(例如,美泊利单抗)、抗IL-13剂、神经化学受体剂、抗IL-17A剂、Hh或Hh(R) SMO拮抗剂、CCR5拮抗剂、CCR4细胞募集抑制剂、CXCR4拮抗剂、抗CXCR4剂、CXCR3拮抗剂、抗CCL17剂、NOX抑制剂、克帕松(copaxone)、脂联素、AMPK激动剂、Y-盒结合蛋白-1、肌成纤维细胞募集抑制剂、抗Th17 MMP诱导剂、抗细胞外基质沉积化合物、腺苷受体拮抗剂、微RNA(miR)剂、干细胞、替诺福韦(tenofovir)、抗胶原交联剂(例如,丝图珠单抗、莫甘珠单抗),或选自缬沙坦、替米沙坦、氯沙坦、厄贝沙坦、阿齐沙坦、依普罗沙坦、奥美沙坦组成的群组的血管紧张素II受体阻断剂(ARB),或上述任何组合。在一些实施例中,所述受试者在进行纤维化治疗。在一些实施例中,在施用组合物期间继续进行纤维化治疗。在一些实施例中,第二受试者在进行纤维化治疗。在一些实施例中,组合物是经口施用的。

[0095] 在一些实施例中,所述方法还包含在施用包含15-氧代-DGLA的组合物之前鉴定受试者为患有纤维化。在一些实施例中,所述方法还包含在施用包含15-氧代-DGLA的组合物之前鉴定受试者为具有增加的发生纤维化的风险。在一些实施例中,鉴定步骤包含确定与受试者相关的NAS。在一些实施例中,与受试者相关的NAS至少为3。在一些实施例中,鉴定的步骤包含筛选与受试者相关的核酸分子中的遗传突变。在一些实施例中,鉴定的步骤包含获得与受试者相关的血液和/或血清的分析。在一些实施例中,鉴定的步骤包含检查与受试

者相关的组织。在一些实施例中，检查的步骤包含分析与受试者相关的组织学组织样品（例如，活组织检查）。

[0096] 在一些实施例中，本公开的方法导致受试者中的NAS值降低。在一些实施例中，所述方法还包含在施用所述组合物一段时间之后测定与受试者相关的第二、较低的NAS值。

[0097] 在一个实施例中，本公开提供了在有此需要的受试者中治疗皮肤疾病或病症的方法，所述方法包含向受试者经口施用包含15-氧代-EPA的药物组合物。皮肤紊乱和疾病的非限制性实例包括痤疮、特应性皮炎、银屑病、瘙痒症/瘙痒、辐射防护、干性皮肤、抗衰老和光保护。

[0098] 在一个实施例中，本公开提供了在有此需要的受试者中治疗皮肤疾病或病症的方法，所述方法包含向受试者经口施用包含15-氧代-DGLA的药物组合物。皮肤紊乱和疾病的非限制性实例包括痤疮、特应性皮炎、银屑病、瘙痒症/瘙痒、辐射防护、干性皮肤、抗衰老和光保护。

[0099] 本文中的术语“痤疮”是指出现一种或多种痤疮样疹如丘疹、脓疱、囊肿等的皮肤的任何疾病或紊乱。痤疮的非限制性实例包括寻常痤疮、坏死性痤疮、卤素痤疮、氯痤疮、职业性痤疮、油性痤疮、焦油痤疮、夏令痤疮、热带痤疮、美容剂痤疮、香膏剂痤疮、瘢痕瘤性痤疮(acne keloidalis nuchae)、机械性痤疮、表皮脱落性痤疮、药物性痤疮、婴儿痤疮、新生儿痤疮、聚合性痤疮、暴发性痤疮、粟粒状坏死性痤疮(acne miliaris necrotica)、粟粒状狼疮(miliaris disseminatus faciei)和与痤疮样疹相关的其它皮肤紊乱。

[0100] 在一个实施例中，本公开提供了在有此需要的受试者中治疗或预防与痤疮丙酸杆菌(*P.acnes*)相关的痤疮的方法。在一个实施例中，所述方法包含向受试者施用如本文所公开的组合物。

[0101] 在一个实施例中，本公开提供了在有此需要的受试者中抑制痤疮丙酸杆菌包括，例如，其生长、定殖和/或感染的方法。在一个实施例中，所述方法包含使痤疮丙酸杆菌与本文所公开的组合物接触。

[0102] 在一个实施例中，所述方法还包含在施用组合物之前洗涤皮肤的感染区域(和/或皮肤上通常易于发生痤疮样疹的区域)。如本文所使用的，术语“洗涤”通常是指本领域技术人员已知的用于清洁皮肤、剥落皮肤、从皮肤上除去污垢、油、死皮细胞等的任何方法。

[0103] 在一个实施例中，本公开提供了在有此需要的受试者中治疗高血压(例如，肺性高血压)的方法，所述方法包含向受试者经口施用如本文所公开的包含15-氧代-EPA的药物组合物。

[0104] 在一个实施例中，本公开提供了在有此需要的受试者中治疗高血压(例如，肺性高血压)的方法，所述方法包含向受试者经口施用如本文所公开的包含15-氧代-DGLA的药物组合物。

[0105] 在一个实施例中，所述方法包含向受试者施用如本文所公开的药物组合物，每天一次、每天两次、每天三次或每天多于三次。

[0106] 除非另有定义，否则本文所使用的所有技术和科学术语均具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管在本公开的实践中可以使用类似于或等同于本文所述的方法和材料，但是以下描述了合适的方法和材料。本文所提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献均通过引用以其整体明确地并入本文。在冲突的情况下，以本

说明书(包括定义)为准。此外,本文所述的材料、方法和实例只是说明性的而不旨在进行限制。

[0107] 虽然本公开能够以多种形式实施,但以下作出对几个实施例的本描述,同时应理解,将本公开看作本公开的示例,并且不旨在将本文所公开的技术限制于所示的具体实施例。提供标题仅仅是为了方便,而不应解释为以任何方式限制本文所公开的技术。可以将任何标题下示出的实施例与在任何其它标题下示出的实施例相结合。

[0108] 除非另外明确指出,否则将本申请中所指定的多种定量值中使用的数值表述为近似值,就好像在所述范围内的最小值和最大值前面都加上词语“约”。以这种方式,可以使用来自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,范围的公开旨在作为包括所列最小值与最大值之间的每个值的连续范围以及可以由这样的值形成的任何范围。本文还公开了可以通过将所列的数值除以任何其它所列的数值所形成的任何和所有比值(以及任何这样的比值的范围)。因此,本领域技术人员将理解,许多这样的比值、范围和比值范围可以从本文所示的数值明确地得出,并且在所有情况下,这样的比值、范围和比值范围代表本公开的多个实施例。

[0109] 如本文所使用的,疾病、紊乱或病症的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”至少部分地包括:(1)预防疾病、紊乱或病症(即,引起疾病、紊乱或病症的临床症状)不在哺乳动物中发生,所述哺乳动物暴露于或易感染疾病、紊乱或病症,但尚未经历或表现出疾病、紊乱或病症的症状;(2)抑制疾病、紊乱或病症,即,阻止或减少疾病、紊乱或病症或其临床症状的发生;(3)缓解疾病、紊乱或病症,即,导致疾病、紊乱或病症或其临床症状的消退。与给定疾病或紊乱相关的术语“预防”意指:如果没有发生,则预防疾病发生的发作,预防可能易感染紊乱或疾病但尚未诊断为患有紊乱或疾病的受试者中发生疾病和紊乱,和/或如果已经存在,则防止疾病/紊乱进一步发生。

[0110] 如本文所使用的,“有效量”是指给予受试者治疗效果所需的活性组合物的量。如本文所使用的,“治疗有效量”是指足够量的待施用的药剂或化合物,其将在一定程度上缓解所治疗的疾病、紊乱或病症的一种或多种症状。在一些实施例中,结果是疾病的体征、症状或原因的减少和/或减轻,或生物系统的任何其它期望的改变。例如,在一些实施例中,用于治疗用途的“有效量”是所需的包括本文所公开的化合物的组合物的量,以提供临床上显著的疾病症状减少而没有不良副作用。在一些实施例中,使用诸如剂量递增研究的技术来确定任何个体情况中的适当的“有效量”。术语“治疗有效量”包括,例如,预防有效量。在其它实施例中,本文所公开的化合物(如式(A)或式(I)的化合物)的“有效量”是有效地实现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。在其它实施例中,应理解,由于代谢、年龄、体重、受试者的一般情况、所治疗的病症、所治疗的病症的严重程度以及处方医师的判断的不同,“有效量”或“治疗有效量”因受试者而异。在本上下文中的术语“药学上可接受的”意指所述物质不会对受试者产生不可接受的毒性或与组合物的其它组分相互作用。

[0111] 在没有进一步描述的情况下,相信本领域的普通技术人员可以使用前面的描述和下面的说明性实例来制造和利用本公开的药剂并实践所要求保护的方法。提供以下工作实例以促进本公开的实践,并且不应解释为以任何方式限制本公开的其余部分。