



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0102879
(43) 공개일자 2017년09월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/202 (2006.01) *A61K 31/232* (2006.01)
A61K 31/557 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/202 (2013.01)
A61K 31/232 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7018195
- (22) 출원일자(국제) 2015년12월02일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년06월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/063488
- (87) 국제공개번호 WO 2016/090030
국제공개일자 2016년06월09일
- (30) 우선권주장
62/086,535 2014년12월02일 미국(US)

- (71) 출원인
애피뮨 리미티드
아일랜드 더블린 18 레퍼즈타운 사우쓰 카운티 비
즈니스 파크 트린테크 빌딩
- (72) 발명자
로우, 조나단
미국 06385 코네티컷주 워터퍼드 도일 로드 7
더피, 케빈
아일랜드 6더블유 더블린 테리뉴어 템플로그 로드
부쉬 파크 하우스 165
클라이맥스, 존
아일랜드 18 더블린 레퍼즈타운 사우쓰 카운티 비
즈니스 파크 트린테크 빌딩 내
- (74) 대리인
양영준, 서정애

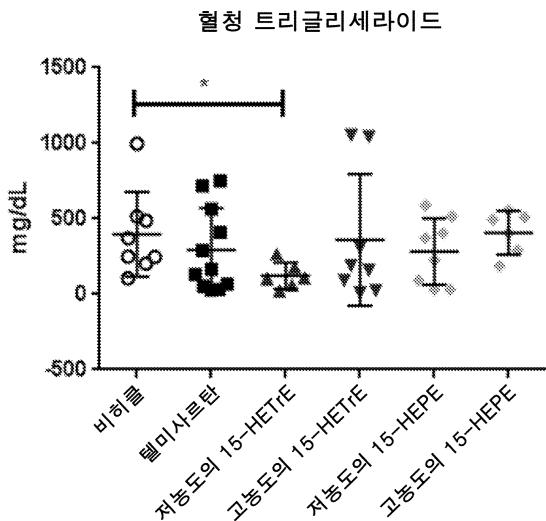
전체 청구항 수 : 총 26 항

- (54) 발명의 명칭 15-HEPE를 포함하는 조성물 및 이를 이용한 섬유증의 치료 또는 예방하는 방법

(57) 요 약

본 개시내용은 15-HEPE를 포함하는 조성물 및 그것을 필요로 하는 대상체의 섬유증을 치료 및/또는 예방하기 위해 이를 사용하는 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/557 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 섬유증을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 대상체에게 15-HEPE 또는 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 섬유증은 폐, 간, 심장, 종격막, 골수, 후복막, 피부, 장, 관절, 생식 기관 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 기관 또는 조직과 관련되는, 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 섬유증은 간 섬유증 또는 특발성 폐 섬유증인, 방법.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 섬유증은 비-알코올성 지방 간 질환(NAFLD)과 관련되는, 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서, NAFLD 활성 스코어(NAS)가 상기 조성물의 투여 후에 상기 대상체 내에서 감소되는, 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 NAS가 기준선과 비교하여 상기 대상체 내에서 감소되는, 방법.

청구항 7

청구항 5에 있어서, 상기 NAS가, 상기 조성물이 투여되지 않은 제2 대상체와 비교하여 감소되는, 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 제2 대상체에게 위약이 투여되는, 방법.

청구항 9

청구항 7 또는 8에 있어서, 상기 제2 대상체는 섬유증 치료 중인, 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 섬유증 치료는 C형 간염 바이러스(HCV) 비-항바이러스제, HCV 항바이러스제, B형 간염 바이러스(HBV) 비-항바이러스제, HBV 항바이러스제, 원발성 담도성 간경변증 제제, 알코올성 간염 제제, 원발성 경화 담관염 제제, NASH 제제, 자가면역 간염 제제, 폐 섬유증 제제, 낭포성 섬유증 제제, 신장 섬유증 제제, 피부 섬유증 제제, 골수섬유증 제제, 호산구 식도염 제제, 항-TGF- β 제제, 항-CTGF 제제, 재조합 인간 혈청 아밀로이드 P 제제, 항-IL-4 제제, 항-IL-5 제제(예를 들면, 메폴리주맙), 항-IL-13 제제, 신경화학 수용체 제제, 항-IL-17A 제제, Hh 또는 Hh(R) SMO 길항제, CCR5 길항제, CCR4 세포 동원 저해제, CXCR4 길항제, 항-CXCR4 제제, CXCR3 길항제, 항-CCL17 제제, NOX 저해제, 코팍손, 아디포넥틴, AMPK 효능제, Y-박스 결합 단백질-1, 근섬유아세포 동원 저해제, 항-Th17 MMP 유발제, 항-세포외 기질 침착 화합물, 아데노신 수용체 길항제, 마이크로-RNA(miR) 제제, 줄기세포, 테노포비르, 항-콜라겐 가교결합제(예를 들면, 심투주맙, 모가물리주맙), 또는 밸사르탄, 텔미사르탄, 로사르탄, 이르베사르탄, 아질사르탄, 애프로사르탄, 올메사르탄, 또는 전술한 것 중 어떤 것의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 안지오텐신 II 수용체 차단제ARB의 투여를 포함하는, 방법.

청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 섬유증 치료 중인, 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 15-HEPE 또는 상기 조성물을 투여하는 동안 상기 섬유증 치료가 계속되는, 방법.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 15-HEPE 또는 상기 조성물은 경구로 투여되는, 방법.

청구항 14

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 15-HEPE는 유리 산 형태인, 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 15-HEPE는 에스테르화된 형태인, 방법.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 에스테르화된 형태는 알킬 에스테르 형태인, 방법.

청구항 17

청구항 15에 있어서, 상기 에스테르화된 형태는 트리글리세라이드 형태인, 방법.

청구항 18

청구항 1에 있어서, 상기 15-HEPE는 염 형태인, 방법.

청구항 19

청구항 1에 있어서, 상기 15-HEPE는 15(S)-HEPE를 포함하는, 방법.

청구항 20

청구항 1에 있어서, 상기 15-HEPE는 15(R)-HEPE를 포함하는, 방법.

청구항 21

치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 섬유증을 치료 또는 예방하기 위한 15-HEPE 또는 15-HEPE를 포함하는, 조성물의 용도.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 상기 섬유증은 폐, 간, 심장, 종격, 골수, 후복막, 피부, 장, 관절, 생식 기관, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 장기 또는 조직과 관련되는, 용도.

청구항 23

청구항 21에 있어서, 상기 섬유증은 간 섬유증 또는 특발성 폐 섬유증인, 용도.

청구항 24

청구항 21에 있어서, 상기 섬유증은 비-알코올성 지방 간 질환(NAFLD)과 관련되는, 용도.

청구항 25

청구항 21 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 상기 15-HEPE 또는 15-HEPE를 포함하는 조성물은 경구로 투여되는, 용도.

청구항 26

청구항 21 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 15-HEPE는 유리 산 형태, 에스테르화된 형태, 알킬 에스테르

형태 또는 트리글리세라이드 형태인, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 우선권 주장

[0002] 본원은 2014년 12월 2일에 출원된 미국 가출원 번호 제62/086,535호에 대해 우선권 주장하며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0003] 본 개시내용은 15-하이드록시에이코사펜타에노산(또한 일명 15-HEPE 또는 15-OHEPA)을 포함하는 약제학적 조성물을 그것을 필요로 하는 대상체에 투여하여 섬유증(예를 들면, 간 섬유증)을 치료 또는 예방하는 조성물, 제형 및 방법을 제공한다.

배경 기술

[0004] 섬유증은 기관 또는 조직에 과도한 결합 조직의 형성을 특징으로 한다. 전형적으로, 섬유증은 기관이나 조직의 손상에 대한 반응으로 발생한다. 이 과정에 결합 조직 분자의 가교결합을 포함할 수 있기 때문에, 섬유증을 예전시키는 효율적인 치료법이 흔치 않다. 예방 치료가 오랫동안 이론화되어 왔지만, 섬유증 기전은 지금까지 너무 복잡하여 정복하기가 어렵다는 것이 입증되어왔다. 현재까지, 예를 들면, FDA 승인된 간 섬유증 치료법이 없으며, 지난 수십년에 걸쳐, 단지 몇 안되는 제안된 치료법이 가능성을 보여주었다. 예를 들면, 문헌 [Schuppan and Kim, *J. Clin. Invest.*, vol. 123(5), 페이지 1887-1901 (2013)] 참조.

[0005] 따라서, 섬유증을 치료 그리고/또는 예방을 위한 개선된 치료법이 요구된다.

발명의 내용

[0006] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 그것을 필요로하는 대상체의 섬유증의 치료 그리고/또는 예방하는 방법, 대상체에게 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0007] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 섬유증 치료 중인 대상체의 섬유증을 치료하는 방법, 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0008] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 그것을 필요로 하는 대상체의 섬유증을 치료 그리고/또는 예방하기 위한 조성물로서, 15-HEPE의 효율적인 양을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0009] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체의 섬유증을 치료 그리고/또는 예방을 위한 약제 제조에서 15-HEPE의 용도를 제공한다.

[0010] 본 명세서에서 개시된 기술의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 출생 후, 스트렙토조토신을 단회 용량으로 마우스에 투여하고, 4주 동안 고지방식을 먹인 다음, 8주 동안 비히클, 텔미사르탄(2-(4-{[4-메틸-6-(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-2-일)-2-프로필-1H-1,3-벤조디아졸-1-일]메틸}페닐)벤조산, 또한 일명 MICARDIS®), 15-하이드록시에이코사-8(Z), 11(Z), 13(E)-트리에노산(15-HETrE), 또는 15-HEPE로 치료한 다음, 마우스에 대한 혈청 트리글리세라이드의 차이를 보여준다.

도 2는 출생 후, 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여하고, 4주 동안 고지방식을 먹인 다음, 8주 동안 비히클, 텔미사르탄, 15-HETrE, 또는 15-HEPE로 치료한 다음, 마우스에 대한 초저밀도 지질단백질(VLDL) 수준의 차이를 보여준다.

도 3은 출생 후, 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여한 후, 4주 동안 고지방식을 먹인 다음, 8주 동안 비히클, 텔미사르탄, 15-HETrE, 또는 15-HEPE로 치료한 다음, 마우스에 대한 저밀도 지질단백질(LDL) 수준의 차이를 보여준다.

도 4는 출생 후, 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여한 후, 4주 동안 고지방식을 먹인 다음, 8주 동안 비히클, 텔미사르탄, 15-HETrE, 또는 15-HEPE로 치료한 다음, 마우스에 대한 총 콜레스테롤 수준의 차이를 보여준다.

도 5는 출생 후, 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여한 후, 4주 동안 고지방식을 먹인 다음, 8주 동안 비히클,

텔미사르탄, 15-HETrE, 또는 15-HEPE로 치료한 다음, 마우스에 대한 하이드록시프롤린 수준의 차이를 보여준다. 도 6은 출생 후, 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여한 후, 4주 동안 고지방식을 먹인 다음, 8주 동안 비히클, 텔미사르탄, 15-HETrE, 또는 15-HEPE로 치료한 다음, 마우스에 대한 플라즈마 알라닌 아미노기전달효소(ALT) 수준의 차이를 보여준다.

도 7a는 출생 후, 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여한 후, 4주 동안 고지방식을 먹인 다음, 8주 동안 비히클로 치료한 다음, 마우스에 콜라겐 형성을 보여주는 조직학(사이리우스 레드 염색, 200x)을 보여준다. 도 7b는 출생 후, 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여한 후, 4주 동안 고지방식을 먹인 다음, 8주 동안 텔미사르탄로 치료한 다음, 마우스에 대한 콜라겐 형성을 보여주는 조직학(사이리우스 레드 염색, 200x)을 보여준다. 도 7c는 출생 후, 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여한 후, 4주 동안 고지방식을 먹인 다음, 8주 동안 15-HEPE로 치료한 다음, 마우스에 대한 콜라겐 형성을 보여주는 조직학(사이리우스 레드 염색, 200x)을 보여준다. 도 7d는 도 7a-7c의 조직학 샘플에서 관측된 사이리우스 레드 염색의 정도를 보여준다.

도 8a는 출생 후, 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여한 후, 4주 동안 고지방식을 먹인 다음, 8주 동안 비히클로 치료한 다음, 마우스로부터 수득된 간 조직의 조직학(헤마톡실린 및 에오신 염색, 200x)을 보여준다. 도 8b는 출생 후, 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여한 후, 4주 동안 고지방식을 먹인 다음, 텔미사르탄로 8주 동안 치료한 다음, 마우스로부터 수득된 간 조직의 조직학(헤마톡실린 및 에오신 염색, 200x)을 보여준다. 도 8c는 출생 후, 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여한 후, 4주 동안 고지방식을 먹인 다음, 8주 동안 15-HEPE로 치료한 다음, 마우스로부터 수득된 간 조직의 조직학(헤마톡실린 및 에오신 염색, 200x)을 보여준다. 도 8d는 출생 후, 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여한 후, 4주 동안 고지방식을 먹인 다음, 8주 동안 비히클, 텔미사르탄, 15-HETrE(낮은 또는 고용량), 또는 15-HEPE(저용량 또는 고용량)로 치료한 다음, 마우스에 대한 NAFLD 활성 스코어(NAS)를 보여준다.

도 9는 4주 후에, 마우스 모델 내에 비히클, 텔미사르탄 및 EPA와 비교된 15-HEPE의 영향을 보여준다.

도 10은 100ug/ml의 As 15-HEPE에 의한 TGF-베타 유도된 알파-SMA 생성의 저해를 보여준다.

도 11은 치료되지 않은 동물에 비해 7일동안 15-HEPE(DS102) 500mg/kg을 복용한 동물에서의 간 및 폐의 15-HEPE 농도를 보여준다.

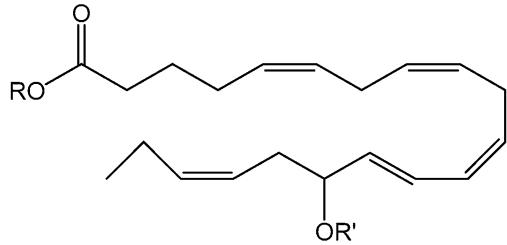
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012]

본 개시내용은 15-HEPE를 포함하는 조성물 및 그것을 필요로 하는 대상체에서 섬유증을 치료 및/또는 예방하기 위해 이를 사용하는 방법을 제공한다.

[0013]

15-하이드록시-에이코사-5,8,11,13,17-펜타에노산은 식(I)에 나타난 일반적인 구조를 갖는 작용화된 지방산이다.



[0014]

식(I)

[0016]

15-HEPE는 당해 분야에서 공지된 방법에 따라 에이코사펜타에노산(EPA)로부터 합성된 것일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “15-HEPE”는 그것의 유리 산 형태(예를 들면, 15-하이드록시-에이코사-5,8,11,13,17-펜타에노산; 식(I)에 R=R'=H) 및/또는 그것의 유도체, 예컨대 약제학적으로 허용가능한 에스테르(R≠H), 콘주게이트, 또는 식(I)에 일치된 염(R은 이온임), 또는 전술한 임의의 혼합물에서 15-HEPE로 지칭될 수 있다. 15-HEPE의 유도체(예를 들면, R≠H 및/또는 R'≠H)가 대신 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 15-HEPE는 유리 산 형태(즉, R=H)에서 사용된다. 대안적으로, 15-HEPE의 약제학적으로 허용가능한 에스테르 또는 염은 개시내용의 특정 구현예에서 사용된다. 일부 구현예에서, 15-HEPE는 C₁₋₄ 알킬 에스테르의 형태 예컨대 메틸 에스테르(R=CH₃) 또는 에틸 에스테르(R=CH₂CH₃) 형태이다. 15-HEPE는 키랄 분자이고, 15(S)- 또는 15(R)- 거울상이성

질체성 형태, 거울상이성질체 풍부한 형태, 또는 라세미 혼합물로서 사용될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 “15-HEPE”는 이러한 모든 형태를 포함하며, 입체특이성에 대한 제한은 없다. 또 다른 구현예에서, 15-HEPE는 15(S) 형태: 15(S)-하이드록시-(5Z,8Z,11Z,13E,17Z)-에이코사펜타에노산, 또는 그것의 유도체를 포함한다. 일부 구현예에서, 15-HEPE는 에틸 에스테르의 형태로 사용될 수 있다.

[0017] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, “EPA”는 오메가-3 지방산인 20:5n-3로 알려진 에이코사-5,8,11,14,17-펜타에노산을 의미한다. EPA는 상업적 공급원을 통해 쉽게 얻을 수 있다.

[0018] 따라서, 본 개시내용의 일측면에서, 상기 대상체에게 15-HEPE를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 섬유증을 치료 및/또는 예방하는 방법이 제공한다.

[0019] 본 개시내용은 섬유증의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위해 15-HEPE, 또는 15-HEPE를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0020] 본 개시내용은 섬유증의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에서 15-HEPE, 또는 15-HEPE를 포함하는 조성물의 용도를 제공한다.

[0021] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 15-HEPE를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 15-HEPE는 본 명세서에서 언급된 바와 같이, 제약 조성물 및 방법 및 용도에서, 유일한 활성 성분(예를 들면, API)일 수 있다. 15-HEPE는 유일한 활성 성분일 수 있다. 대안적으로, 15-HEPE는 섬유증의 치료 및/또는 예방을 위해 또 다른 제제 또는 제제와의 공 배합 또는 동시 투여를 위해 합치될 수 있다. 추가의 활성제 또는 제제가 사용될 경우, 15-HEPE는 단일 복용 단위로서 공배합 될 수 있거나 15-HEPE 및 추가의 섬유증 치료제는 배위된, 조합 또는 수반되는 관리를 위해 2 내지 다수의 복용 단위로 제형될 수 있다.

[0022] 본 개시내용은 15-HEPE의 제형 및 15-HEPE를 포함하는 제형 및 섬유증의 치료 및/또는 예방을 위한 이들 제형을 사용하는 방법을 또한 제공한다.

[0023] 본 개시내용은 15-HEPE를 포함하는 경구 전달용 약제학적 조성물을 추가로 제공한다. 상기 조성물은 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 15-HEPE는 본 명세서에서 논의된 것과 같은 임의의 형태일 수 있다. 15-HEPE는 약 50 mg 내지 약 3000 mg으로 존재할 수 있다.

15-하이드록시에이코사펜타에노산(15-HEPE)

[0025] 일 구현예에서, 본 개시내용의 조성물은 15-HEPE를 활성 성분으로서 포함한다. 15-HEPE는 에이코사펜타에노산을 효소 15-리폭시케나제에 노출시키는 것과 같은 당해 기술에 공지된 방법을 통해 합성될 수 있는 에이코사펜타에노산(EPA)의 대사물인 15-하이드록시에이코사펜타에노산의 약어이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “15-HEPE”는 그것의 유리 산 형태(예를 들면, 15-하이드록시에이코사펜타에노산) 및/또는 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 콘주게이트 또는 그것의 염, 또는 전술한 임의의 혼합물에서 15-HEPE로 지칭한다. 15-HEPE의 유도체는 15-HEPE의 수산기가 누락된 임의의 유도체 화합물을 포함하지 않지만, 대신에 사용될 수 있다. 본 맥락에서 용어 “약제학적으로 허용가능한”은 문제의 서비스터스가 상기 대상체에 허용될 수 없는 독성 또는 조성물의 다른 성분과의 상호작용을 일으키지 않는다는 것을 의미한다.

[0026] 일 구현예에서, 15-HEPE는 에스테르(또한 본 명세서에서 일명 E-15-HEPE 또는 에틸-15-HEPE)의 형태이다. 또 다른 구현예에서, 15-HEPE는 15-HEPE의 C₁-C₅ 알킬 에스테르를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 15-HEPE는 15-HEPE 메틸 에스테르, 15-HEPE 프로필 에스테르, 또는 15-HEPE 부틸 에스테르를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 15-HEPE는 광학 활성 15(S)-하이드록시-(5Z,8Z,11Z,13E,17Z)-에이코사펜타에노산을 포함한다. 이 이성질체는 상기에 논의된 형태 중 어느 것으로도 사용될 수 있다.

[0027] 또 다른 구현예에서, 15-HEPE는 리튬 15-HEPE, 모노, 디- 또는 트리글리세라이드 15-HEPE 또는 15-HEPE의 임의의 다른 에스테르 또는 염, 또는 15-HEPE의 유리 산 형태를 포함한다.

[0028] 다양한 구현예에서, 본 개시내용은 약제학적 조성물, 예를 들면 15-HEPE를 포함하는 경구로 전달가능한 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 조성물 치료적 유효량의 15-HEPE를 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 0.1% 내지 약 99%, 약 1% 내지 약 95%, 약 5% 내지 약 90중량 %의 15-HEPE를 포함한다.

[0029] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 중량으로, 적어도 약 70%, 적어도 약 80% 또는 적어도 약 90%의 15-HEPE를 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 중량으로, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80% 또는 적어도 약 90%의 15-HEPE를 포함한다.

[0030]

또 다른 구현예에서, 15-HEPE는 본 개시내용의 조성물에 약 1mg 내지 약 10,000mg, 25 mg 내지 약 7500mg, 약 25 mg 내지 약 5000 mg, 약 50 mg 내지 약 5000 mg, 약 50 mg 내지 약 3000 mg, 약 75 mg 내지 약 2500 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들면 약 25mg, 약 50mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 약 500 mg, 약 525 mg, 약 550 mg, 약 575 mg, 약 600 mg, 약 625 mg, 약 650 mg, 약 675 mg, 약 700 mg, 약 725 mg, 약 750 mg, 약 775 mg, 약 800 mg, 약 825 mg, 약 850 mg, 약 875 mg, 약 900 mg, 약 925 mg, 약 950 mg, 약 975 mg, 약 1000 mg, 약 1025 mg, 약 1050 mg, 약 1075 mg, 약 1100 mg, 약 1025 mg, 약 1050 mg, 약 1075 mg, 약 1200 mg, 약 1225 mg, 약 1250 mg, 약 1275 mg, 약 1300 mg, 약 1325 mg, 약 1350 mg, 약 1375 mg, 약 1400 mg, 약 1425 mg, 약 1450 mg, 약 1475 mg, 약 1500 mg, 약 1525 mg, 약 1550 mg, 약 1575 mg, 약 1600 mg, 약 1625 mg, 약 1650 mg, 약 1675 mg, 약 1700 mg, 약 1725 mg, 약 1750 mg, 약 1775 mg, 약 1800 mg, 약 1825 mg, 약 1850 mg, 약 1875 mg, 약 1900 mg, 약 1925 mg, 약 1950 mg, 약 1975 mg, 약 2000 mg, 약 2025 mg, 약 2050 mg, 약 2075 mg, 약 2100 mg, 약 2125 mg, 약 2150 mg, 약 2175 mg, 약 2200 mg, 약 2225 mg, 약 2250 mg, 약 2275 mg, 약 2300 mg, 약 2325 mg, 약 2350 mg, 약 2375 mg, 약 2400 mg, 약 2425 mg, 약 2450 mg, 약 2475 mg, 약 2500 mg, 약 2525 mg, 약 2550 mg, 약 2575 mg, 약 2600 mg, 약 2625 mg, 약 2650 mg, 약 2675 mg, 약 2700 mg, 약 2725 mg, 약 2750 mg, 약 2775 mg, 약 2800 mg, 약 2825 mg, 약 2850 mg, 약 2875 mg, 약 2900 mg, 약 2925 mg, 약 2950 mg, 약 2975 mg, 약 3000 mg, 약 3025 mg, 약 3050 mg, 약 3075 mg, 약 3100 mg, 약 3125 mg, 약 3150 mg, 약 3175 mg, 약 3200 mg, 약 3225 mg, 약 3250 mg, 약 3275 mg, 약 3300 mg, 약 3325 mg, 약 3350 mg, 약 3375 mg, 약 3400 mg, 약 3425 mg, 약 3450 mg, 약 3475 mg, 약 3500 mg, 약 3525 mg, 약 3550 mg, 약 3575 mg, 약 3600 mg, 약 3625 mg, 약 3650 mg, 약 3675 mg, 약 3700 mg, 약 3725 mg, 약 3750 mg, 약 3775 mg, 약 3800 mg, 약 3825 mg, 약 3850 mg, 약 3875 mg, 약 3900 mg, 약 3925 mg, 약 3950 mg, 약 3975 mg, 약 4000 mg, 약 4025 mg, 약 4050 mg, 약 4075 mg, 약 4100 mg, 약 4125 mg, 약 4150 mg, 약 4175 mg, 약 4200 mg, 약 4225 mg, 약 4250 mg, 약 4275 mg, 약 4300 mg, 약 4325 mg, 약 4350 mg, 약 4375 mg, 약 4400 mg, 약 4425 mg, 약 4450 mg, 약 4475 mg, 약 4500 mg, 약 4525 mg, 약 4550 mg, 약 4575 mg, 약 4600 mg, 약 4625 mg, 약 4650 mg, 약 4675 mg, 약 4700 mg, 약 4725 mg, 약 4750 mg, 약 4775 mg, 약 4800 mg, 약 4825 mg, 약 4850 mg, 약 4875 mg, 약 4900 mg, 약 4925 mg, 약 4950 mg, 약 4975 mg, 약 5000 mg, 약 5025 mg, 약 5050 mg, 약 5075 mg, 약 5100 mg, 약 5125 mg, 약 5150 mg, 약 5175 mg, 약 5200 mg, 약 5225 mg, 약 5250 mg, 약 5275 mg, 약 5300 mg, 약 5325 mg, 약 5350 mg, 약 5375 mg, 약 5400 mg, 약 5425 mg, 약 5450 mg, 약 5475 mg, 약 5500 mg, 약 5525 mg, 약 5550 mg, 약 5575 mg, 약 5600 mg, 약 5625 mg, 약 5650 mg, 약 5675 mg, 약 5700 mg, 약 5725 mg, 약 5750 mg, 약 5775 mg, 약 5800 mg, 약 5825 mg, 약 5850 mg, 약 5875 mg, 약 5900 mg, 약 5925 mg, 약 5950 mg, 약 5975 mg, 약 6000 mg, 약 6025 mg, 약 6050 mg, 약 6075 mg, 약 6100 mg, 약 6125 mg, 약 6150 mg, 약 6175 mg, 약 6200 mg, 약 6225 mg, 약 6250 mg, 약 6275 mg, 약 6300 mg, 약 6325 mg, 약 6350 mg, 약 6375 mg, 약 6400 mg, 약 6425 mg, 약 6450 mg, 약 6475 mg, 약 6500 mg, 약 6525 mg, 약 6550 mg, 약 6575 mg, 약 6600 mg, 약 6625 mg, 약 6650 mg, 약 6675 mg, 약 6700 mg, 약 6725 mg, 약 6750 mg, 약 6775 mg, 약 6800 mg, 약 6825 mg, 약 6850 mg, 약 6875 mg, 약 6900 mg, 약 6925 mg, 약 6950 mg, 약 6975 mg, 약 7000 mg, 약 7025 mg, 약 7050 mg, 약 7075 mg, 약 7100 mg, 약 7125 mg, 약 7150 mg, 약 7175 mg, 약 7200 mg, 약 7225 mg, 약 7250 mg, 약 7275 mg, 약 7300 mg, 약 7325 mg, 약 7350 mg, 약 7375 mg, 약 7400 mg, 약 7425 mg, 약 7450 mg, 약 7475 mg, 약 7500 mg, 약 7525 mg, 약 7550 mg, 약 7575 mg, 약 7600 mg, 약 7625 mg, 약 7650 mg, 약 7675 mg, 약 7700 mg, 약 7725 mg, 약 7750 mg, 약 7775 mg, 약 7800 mg, 약 7825 mg, 약 7850 mg, 약 7875 mg, 약 7900 mg, 약 7925 mg, 약 7950 mg, 약 7975 mg, 약 8000 mg, 약 8025 mg, 약 8050 mg, 약 8075 mg, 약 8100 mg, 약 8125 mg, 약 8150 mg, 약 8175 mg, 약 8200 mg, 약 8225 mg, 약 8250 mg, 약 8275 mg, 약 8300 mg, 약 8325 mg, 약 8350 mg, 약 8375 mg, 약 8400 mg, 약 8425 mg, 약 8450 mg, 약 8475 mg, 약 8500 mg, 약 8525 mg, 약 8550 mg, 약 8575 mg, 약 8600 mg, 약 8625 mg, 약 8650 mg, 약 8675 mg, 약 8700 mg, 약 8725 mg, 약 8750 mg, 약 8775 mg, 약 8800 mg, 약 8825 mg, 약 8850 mg, 약 8875 mg, 약 8900 mg, 약 8925 mg, 약 8950 mg, 약 8975 mg, 약 9000 mg, 약 9025 mg, 약 9050 mg, 약 9075 mg, 약 9100 mg, 약 9125 mg, 약 9150 mg, 약 9175 mg, 약 9200 mg, 약 9225 mg, 약 9250 mg, 약 9275 mg, 약 9300 mg, 약 9325 mg, 약 9350 mg, 약 9375 mg, 약 9400 mg, 약 9425 mg, 약 9450 mg, 약 9475 mg, 약 9500 mg, 약 9525 mg, 약 9550 mg, 약 9575 mg, 약 9600 mg, 약 9625 mg, 약 9650 mg, 약 9675 mg, 약 9700 mg, 약 9725 mg, 약 9750 mg, 약 9775 mg, 약 9800 mg, 약 9825 mg, 약 9850 mg, 약 9875 mg, 약 9900 mg, 약 9925 mg, 약 9950 mg, 약 9975 mg, 또는 약 10,000 mg의 양으로 존재한다.

- [0031] 일 구현예에서, 본 개시내용의 조성물 중에 존재하는 15-HEPE는 적어도 90중량 %의 15-HEPE를 포함한다. 15-HEPE 조성물은 보다 높은 순도 15-HEPE, 예를 들면 적어도 95중량 % 15-HEPE 또는 적어도 97중량 % 15-HEPE를 포함할 수 있으며, 상기 15-HEPE는 본 발명에서 제시된 5-HEPE의 임의의 형태이다. 15-HEPE의 순도는 본 명세서에서 제공된 15-HEPE의 임의의 설명에 의해 추가로 정의될 수 있다(예를 들면 불순물 프로파일).
- [0032] 상기한 바와 같이 약제학적 조성물 중의 15-HEPE의 양 및 그것의 순도에 대해 설명한다. 필수 지방산 및 그것의 합성의 성질은 15-HEPE 조성물이 필수 지방산 대사성 캐스케이드에서 다른 필수 지방산으로부터의 잔기를 포함할 수 있는 정도이다.
- [0033] 일 구현예에서, 본 개시내용의 조성물은 알파 리놀렌산, 스테아리돈산, 도코사헥사에노산(DHA) 또는 그것의 유도체를 포함하는 다른 오메가-3 지방산의 중량으로, 약 10% 이하, 약 9% 이하, 약 8% 이하, 약 7% 이하, 약 6% 이하, 약 5% 이하, 약 4% 이하, 약 3% 이하, 약 2% 이하, 약 1%, 이하 약 0.5%를 함유한다. 다른 구현예에서, 이러한 다른 오메가-3 지방산이 실질적으로 없거나 전혀 없다.
- [0034] 또 다른 구현예에서, 15-HEPE는 본 개시내용의 조성물 중에 존재하는 모든 지방산의 중량으로, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%를 나타낸다.
- [0035] 15-HEPE의 합성으로부터 일부 잔류 에이코사펜타에노산이 존재할 수 있다. 중량 EPA으로, 약 10% 이하, 약 9% 이하, 약 8% 이하, 약 7% 이하, 약 6% 이하, 약 5% 이하, 약 4% 이하, 약 3% 이하, 약 2% 이하, 약 1% 이하, 또는 약 0.5% 이하일 수 있다. 대안적으로, 하이드록실-형태로 변형되지 않은 형태의 EPA는 실질적으로 없거나 전혀 없다.
- [0036] 추가의 활성제
- [0037] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 추가로, 적어도 1종 이상의 추가의 활성제(들)를 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 제제의 일반적으로 인식되는 치료학적 유효량보다 적은 양의 추가의 활성제를 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 제제의 일반적으로 인식되는 치료학적 유효량보다 같거나 더 큰 양의 추가의 활성제를 포함한다.
- [0038] 일부 구현예에서, 추가의 활성제는 C형 간염 바이러스(HCV) 비-항바이러스제, HCV 항바이러스제, B형 간염 바이러스(HBV) 비-항바이러스제, HBV 항바이러스제, 원발성 담도성 간경변증 제제, 알코올성 간염 제제, 원발성 경화 담관염 제제, 비-알코올성 지방간염(NASH) 제제, 자가면역 간염 제제, 폐 섬유증 제제, 낭포성 섬유증 제제, 신장 섬유증 제제, 피부 섬유증 제제, 골수섬유증 제제, 호산구 식도염 제제, 항-TGF- β 제제, 항-CTGF 제제, 재조합 인간 혈청 아밀로이드 P 제제, 항-IL-4 제제, 항-IL-5 제제(예를 들면, 메폴리주맙), 항-IL-13 제제, 신경화학 수용체 제제, 항-IL-17A 제제, Hh 또는 Hh(R) SMO 길항제, CCR4 세포 동원 저해제, CXCR4 길항제, 항-CXCR4 제제, CXCR3 길항제, 항-CCL17 제제, NOX 저해제, 코팍손, 아디포넥틴, AMPK 효능제, Y-박스 결합 단백질-1, 근섬유아세포 동원 저해제, 항-Th17 MMP 유발제, 항-세포외 기질 침착 화합물, 아데노신 수용체 길항제, 마이크로-RNA(miR) 제제, 출기세포, 테노포비르, 항-콜라겐 가교결합제(예를 들면, 심투주맙, 모가물리주맙), 또는 밸사르탄, 텔미사르탄, 로사르탄, 이르베사르탄, 아질사르탄, 에프로사르탄, 올메사르탄, 또는 전술한 것 중 어떤 것의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 안지오텐신 II 수용체 차단제ARB)이다.
- [0039] 일 구현예에서, 1종 이상의 추가의 활성제(들)는 텔미사르탄의 구성 또는 본질적인 구성을 포함한다.
- [0040] 일 구현예에서, 15-HEPE 및 1종 이상의 활성제(들)는 본 개시내용의 조성물에 존재하거나 또는 약 1:1000 내지 약 1000:1, 약 1:500 내지 약 500:1, 약 1:100 내지 약 100:1, 약 1:50 내지 약 50:1, 약 1:25 내지 약 25:1, 약 1:10 내지 약 10:1, 약 1:5 내지 약 5:1, 약 1:4 to 약 4:1 약 1:3 to 약 3:1, 약 1:2 내지 약 2:1 또는 약 1:1로 15 HEPE:추가 제제의 중량비가 동시 투여된다.
- [0041] 복용 형태
- [0042] 개시내용에 부합되게 사용하기 위한 조성물은 1종 이상의 복용 단위로서 제형화될 수 있다. 본 명세서에서 용어들 “용량 단위” 및 “복용 단위”는 치료 효과를 제공하기 위해 단일 투여에 적합한 치료제의 양을 함유하는 약제학적 조성물의 일부분을 지칭한다. 이러한 복용 단위는 1일 1회 내지 복수회(즉 1 내지 약 10, 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 2) 또는 치료적 반응을 유도하는데 필요한 만큼 여러 번 투여될 수 있다.
- [0043] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조성물은 경구로 전달가능한 복용 형태 또는 단위의 형태이다. 적합한 복용 형태의 비-제한적인 예는 정제(예를 들면, 혼탁액 정제, 바이트 혼탁액 정제, 급속 분산 정제, 씹을 수 있는

정제, 등), 타원형 당의정, 캡슐(예를 들면, 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐 또는 HPMC 캡슐), 로젠키, 샤프트, 카세, 트로키, 펠렛, 혼탁액, 엘릭시르, 시럽 또는 경구 투여를 위해 상당히 적응된 임의의 다른 고체 복용 형태를 포함한다. 본 명세서에서 용어들 “경구 전달” 및 “경구 투여”는 상기 제제 또는 조성물이 삼켜지는지 여부와 상관없이 치료중인 대상체의 입에 놓여지는 임의의 형태의 전달을 포함한다. 따라서, 이것은 식도 투여 뿐만 아니라 구강 및 설하 투여를 포함한다.

[0044] 대안적으로, 본 개시내용의 조성물은 또한 직장, 국소, 또는 비경구(예를 들면 피하, 근육내, 정맥내 및 진피내 또는 주입) 전달을 위해 제형화될 수 있다.

[0045] 본 개시내용의 조성물에서 15-HEPE의 양을 논의함에 있어서, 이것은 여러가지의 복용 형태로 나누어질 수 있다. 경구 투여의 경우 크기에 제한이 있다. 대상체에 1일 1 내지 4 g의 15-HEPE이 투여되는 경우, 각각 1g의 15-HEPE를 제공하는 최대 4 캡슐까지 투여할 수 있다.

[0046] 본 개시내용의 조성물은 직접적으로 스며든 액체 복용 형태 또는 용량 단위의 형태일 수 있거나 또는 섭취 전에 음식 또는 음료와 혼합될 수 있다. 적합한 액체 복용 형태의 비-제한적인 예는 용액, 혼탁액, 엘릭시르, 시럽, 액체 에어로졸 제형, 등을 포함한다.

[0047] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 본 명세서에서 용어 “약제학적으로 허용가능한 부형제”는, 대상체에게 치료제의 전달을 위한 담체 또는 비히클로서 사용되거나 취급 또는 보관 특성을 개선하거나 또는 조성물의 단위 용량의 형성을 허용하거나 용이하기 위해 약제학적 조성물을 부가되는 자체 치료제가 아닌 임의의 물질을 의미하며, 이 물질은 허용될 수 없는 독성 또는 조성물에서 다른 구성요소와 상호작용을 생성하지 않는다. 단지 예로써, 본 개시내용에 따른 약제학적 조성물은 항산화제, 계면활성제, 보존제, 풍미제, 보조용매, 점도 보조제, 혼탁액 보조제, 및 친유성 상 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0048] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 항산화제 예컨대 아스코르브산, 팔미트산, 아스코르빌 팔미테이트, α-토코페롤, 이데베논, 유비퀴논, 폐룰산, 조효소 Q10, 라이코펜, 녹차, 카테킨, 에피갈로카테킨 3-갈레이트(EGCG), 녹차 폴리페놀(GTP), 실리마린, 커피열매, 레스베라트롤, 포도씨, 석류 추출물, 제니스텐, 피크노제놀, 니아신아미드, 부틸화된 하이드록실톨루엔(BHT), 부틸화된 하이드록실아니솔(BHA), 등을 포함한다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 0.01 wt.% 내지 약 2 wt.%의 항산화제, 예를 들면 약 0.01 wt.%, 약 0.02 wt.%, 약 0.03 wt.%, 약 0.04 wt.%, 약 0.05 wt.%, 약 0.06 wt.%, 약 0.07 wt.%, 약 0.08 wt.%, 약 0.09 wt.%, 약 0.1 wt.%, 약 0.11 wt.%, 약 0.12 wt.%, 약 0.13 wt.%, 약 0.14 wt.%, 약 0.15 wt.%, 약 0.16 wt.%, 약 0.17 wt.%, 약 0.18 wt.%, 약 0.19 wt.%, 약 0.2 wt.%, 약 0.21 wt.%, 약 0.22 wt.%, 약 0.23 wt.%, 약 0.24 wt.%, 약 0.25 wt.%, 약 0.26 wt.%, 약 0.27 wt.%, 약 0.28 wt.%, 약 0.29 wt.%, 약 0.3 wt.%, 약 0.31 wt.%, 약 0.32 wt.%, 약 0.33 wt.%, 약 0.34 wt.%, 약 0.35 wt.%, 약 0.36 wt.%, 약 0.37 wt.%, 약 0.38 wt.%, 약 0.39 wt.%, 약 0.4 wt.%, 약 0.41 wt.%, 약 0.42 wt.%, 약 0.43 wt.%, 약 0.44 wt.%, 약 0.45 wt.%, 약 0.46 wt.%, 약 0.47 wt.%, 약 0.48 wt.%, 약 0.49 wt.%, 약 0.5 wt.%, 약 0.51 wt.%, 약 0.52 wt.%, 약 0.53 wt.%, 약 0.54 wt.%, 약 0.55 wt.%, 약 0.56 wt.%, 약 0.57 wt.%, 약 0.58 wt.%, 약 0.59 wt.%, 약 0.6 wt.%, 약 0.61 wt.%, 약 0.62 wt.%, 약 0.63 wt.%, 약 0.64 wt.%, 약 0.65 wt.%, 약 0.66 wt.%, 약 0.67 wt.%, 약 0.68 wt.%, 약 0.69 wt.%, 약 0.7 wt.%, 약 0.71 wt.%, 약 0.72 wt.%, 약 0.73 wt.%, 약 0.74 wt.%, 약 0.75 wt.%, 약 0.76 wt.%, 약 0.77 wt.%, 약 0.78 wt.%, 약 0.79 wt.%, 약 0.8 wt.%, 약 0.81 wt.%, 약 0.82 wt.%, 약 0.83 wt.%, 약 0.84 wt.%, 약 0.85 wt.%, 약 0.86 wt.%, 약 0.87 wt.%, 약 0.88 wt.%, 약 0.89 wt.%, 약 0.9 wt.%, 약 0.91 wt.%, 약 0.92 wt.%, 약 0.93 wt.%, 약 0.94 wt.%, 약 0.95 wt.%, 약 0.96 wt.%, 약 0.97 wt.%, 약 0.98 wt.%, 약 0.99 wt.%, 약 1 wt.%, 약 1.1 wt.%, 약 1.2 wt.%, 약 1.3 wt.%, 약 1.4 wt.%, 약 1.5 wt.%, 약 1.6 wt.%, 약 1.7 wt.%, 약 1.8 wt.%, 약 1.9 wt.%, 또는 약 2 wt.%의 1종 이상의 항산화제를 포함한다.

[0049] 치료 방법

[0050] 본 명세서에 개시된 조성물 및 제형은 섬유증의 치료에 사용될 수 있다. 일 구현예에서 섬유증은 폐, 간, 심장, 신장, 하나 이상의 눈, 종격, 골수, 후복막, 피부, 장, 관절, 생식 기관, 또는 이들의 조합과 관련된 장기 또는 조직과 관련된다. 일부 구현예에서, 섬유증은 간 조직과 관련된다. 일 구현예에서, 섬유증은 특발성 폐 섬유증을 포함한다.

[0051] 일부 구현예에서, 섬유증은 비-알코올성 지방 간 질환(NAFLD)과 관련된다. 일부 구현예에서, NAFLD 활성 스코어

(NAS)는 조성물의 투여 후에 대상체에서 감소된다. 일부 구현예에서, the NAS는 기준선과 비교하여 대상체에서 감소된다. 일부 구현예에서, NAS는 조성물이 투여되지 않은 제2 대상체와 비교하여 감소된다. 일부 구현예에서, 제2 대상체는 위약이 투여된다. 일부 구현예에서, 제2 대상체는 섬유증 치료 중이다.

[0052] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 섬유증 치료 중이다. 일부 구현예에서, 섬유증 치료는 조성물 투여 동안 계속된다. 다른 구현예에서, 섬유증 치료는 조성물 투여 동안 중단된다. 예를 들어, 일부 구현예에서 상기 대상체는 텔미사르탄 치료중이고, 본 명세서에서 개시된 바와 같이, 15-HEPE를 포함하는 조성물의 투여를 포함하는 치료 방법을 개시한 후에 텔미사르탄 치료는 중단된다.

[0053] 일부 구현예에서, 본 조성물은 경구로 투여된다.

[0054] 일부 구현예에서, 15-HEPE는 조성물 중에 유일한 활성 성분이다. 다른 구현예에서, 조성물은 섬유증 치료에 영향을 미치는 추가 제제를 추가로 포함한다.

[0055] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 섬유증 치료에 대한 대상체의 섬유증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 섬유증은 폐, 간, 심장, 신장, 눈, 종격, 골수, 후복막, 피부, 장, 관절, 생식기관, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 장기 또는 조직과 관련된다. 일부 구현예에서, 섬유증은 간 섬유증이다. 일부 구현예에서, 섬유증은 비-알코올성 지방 간 질환(NAFLD)과 관련된다. 일부 구현예에서, NAFLD 활성 스코어(NAS)는 조성물 투여 후에 상기 대상체에서 감소된다. 일부 구현예에서, NAS는 기준선과 비교하여 대상체에서 감소된다. 일부 구현예에서, NAS는 조성물이 투여되지 않은 제2 대상체와 비교하여 감소된다. 일부 구현예에서, 제2 대상체에게 위약이 투여된다. 일부 구현예에서, 제2 대상체는 섬유증 치료 중이다. 일부 구현예에서, 섬유증 치료는 HCV 비-항바이러스제, HCV 항바이러스제, HBV 비-항바이러스제, HBV 항바이러스제, 원발성 담도성 간경변증 제제, 알코올성 간염 제제, 원발성 경화 담관염 제제, NASH 제제, 자가면역 간염 제제, 폐 섬유증 제제, 낭포성 섬유증 제제, 신장 섬유증 제제, 피부 섬유증 제제, 골수섬유증 제제, 호산구 식도염 제제, 항-TGF- β 제제, 항-CTGF 제제, 재조합 인간 혈청 아밀로이드 P 제제, 항-IL-4 제제, 항-IL-5 제제(예를 들면, 메폴리주맙), 항-IL-13 제제, 신경화학 수용체 제제, 항-IL-17A 제제, Hh 또는 Hh(R) SMO 길항제, CCR5 길항제, CCR4 세포 동원 저해제, CXCR4 길항제, 항-CXCR4 제제, CXCR3 길항제, 항-CCL17 제제, NOX 저해제, 코파손, 아디포넥틴, AMPK 효능제, Y-박스 결합 단백질-1, 근섬유아세포 동원 저해제, 항-Th17 MMP 유발제, 항-세포외 기질 침착 화합물, 아데노신 수용체 길항제, 마이크로-RNA(miR) 제제, 줄기세포, 테노포비르, 항-콜라겐 가교결합제(예를 들면, 심투주맙, 모가물리주맙), 또는 발사르탄, 텔미사르탄, 로사르탄, 이르베사르탄, 아질사르탄, 에프로사르탄, 올메사르탄, 또는 전술한 것 중 어떤 것의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 안지오텐신 II 수용체 차단제ARB의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 섬유증 치료 중이다. 일부 구현예에서, 섬유증 치료는 조성물 투여 동안 계속된다. 일부 구현예에서, 제2 대상체는 섬유증 치료 중이다. 일부 구현예에서, 본 조성물은 경구로 투여된다.

[0056] 본 명세서에서 개시된 방법의 일부 구현예에서, 15-HEPE는 조성물에서 유일한 활성 성분이다. 일부 구현예에서, 조성물은 섬유증 치료에 영향을 주는 추가의 제제를 추가로 포함한다.

[0057] 일부 구현예에서, 본 방법은 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 상기 대상체가 섬유증을 갖는 것으로 식별하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 15-HEPE를 포함하는 조성물을 투여하기 전에 상기 대상체가 섬유증으로 발전될 위험이 증가하는 것으로 식별되는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 식별하는 단계는 대상체와 관련된 NAS를 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체와 관련된 NAS는 적어도 3이다. 일부 구현예에서, 식별하는 단계는 대상체와 관련된 혁신 분자에서 유전적 돌연변이를 스크리닝하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 식별하는 단계는 대상체와 관련된 혈액 및/또는 혈청의 분석을 얻는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 식별하는 단계는 대상체와 관련된 조직을 검사하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 검사하는 단계는 대상체와 관련된 조직학적 조직 샘플(예를 들면, 생검)을 분석하는 단계를 포함한다.

[0058] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에서 NAS 값을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 방법은 일정한 기간 동안 조성물을 투여한 후 상기 대상체와 관련된 제2의 보다 낮은 NAS 값을 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0059] 일부 구현예에서, 상기 방법은 본 명세서에서 개시된 바와 같이, 약제학적 조성물을 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 3회이상 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

- [0060] 일 구현예에서, 본 발명은 그것을 필요로 하는 대상체에 섬유증을 치료 또는 예방하기 위한 15-HEPE를 포함하는 조성물 또는 15-HEPE의 용도를 제공하며, 여기서 (a) 부터 (m) 중 임의의 하나 이상은 참이다.
- [0061] (a) 섬유증은 군: 폐, 간, 심장, 종격, 골수, 후복막, 피부, 장, 관절, 생식 기관, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 장기 또는 조직과 관련되고;
- [0062] (b) 섬유증은 간 섬유증 또는 특발성 폐 섬유증이고;
- [0063] (c) 섬유증은 비-알코올성 지방 간 질환(NAFLD)과 관련되고;
- [0064] (d) NAFLD 활성 스코어(NAS)는 조성물 투여 후에 상기 대상체에서 감소되고;
- [0065] (e) NAS는 기준선과 비교하여 대상체에서 감소되고;
- [0066] (f) NAS는 조성물이 투여되지 않은 제2 대상체와 비교하여 감소 및/또는 제2 대상체에게 위약이 투여된다;
- [0067] (g) 상기 대상체는 섬유증 치료 중이고;
- [0068] (h) 섬유증 치료는 조성물 투여 동안 계속되고;
- [0069] (i) 15-HEPE 또는 본 조성물은 경구로 투여되고;
- [0070] (j) 15-HEPE는 유리 산 형태이고;
- [0071] (k) 15-HEPE는 에스테르화된 형태이고;
- [0072] (l) the 에스테르화된 형태는 알킬 에스테르 또는 트리글리세라이드 형태이고;
- [0073] (m) 15-HEPE는 염 형태이고;
- [0074] (n) 15-HEPE는 15(S)-HEPE를 포함하고; 및/또는
- [0075] (o) 15-HEPE는 15(R)-HEPE를 포함한다.
- [0076] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명의 개시내용과 관련된 당해 분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 기재된 것과 유사한 또는 동등한 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 아래에 기재되어 있다. 본 명세서에서 언급된 모든 공보, 특히 출원, 특히, 및 다른 참조 문헌은 명확히 그 전체가 참고로 편입된다. 충돌하는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선한다. 또한, 본 명세서에서 기재된 물질, 방법, 및 실시예는 단지 설명적이고 제한하려는 의도는 없다.
- [0077] 본 개시내용이 다양한 형태로 구현될 수 있지만, 이하의 몇몇 실시예 대한 본 설명은 본 개시내용이 본 개시내용의 예시로서 고려되어야한다는 이해하에 이루어지고, 본 명세서에서 개시된 기술을 예시한 특정 구현예로 한정될 의도는 없다. 제목은 편의상 제공되고, 임의의 방식으로 본 명세서에서 개시된 기술을 한정하도록 해석되지 않는다. 임의의 제목 아래 예시된 구현예는 임의의 다른 제목 하에 예시된 구현예와 조합될 수 있다.
- [0078] 본 명세서에서 지정된 정량적 값에서 수치의 사용은 달리 명확히 달리 나타내지 않는 한, 명시된 범위 내의 최소 및 최대 값 앞에는 모두 단어 “약”이 있는 것처럼 근사치로서 기술된다. 이런 식으로, 언급된 값과 실질적으로 동일한 결과를 성취하기 위해 언급된 값의 약간의 변화가 사용될 수 있다. 또한, 범위의 개시내용은 인용된 최소 및 최대 값사이의 모든 값 뿐만 아니라 이러한 값에 의해 형성될 수 있는 임의의 범위를 포함하는 연속적인 범위로서 의도된다. 또한 인용된 수치를 임의의 다른 인용된 수치로 나누어서 형성될 수 있는 임의의 및 모든 비율(및 임의의 그러한 비율의 범위)도 본 명세서에서 개시된다. 따라서, 숙련가는 많은 그러한 비율, 범위, 및 비율의 범위가 본 명세서에 제시하는 수치로부터 분명하게 유도될 수 있고, 모든 사례에서 그러한 비율, 범위, 및 비율의 범위는 본 개시내용의 다양한 구현예에 나타남을 인식할 것이다.
- [0079] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 질환, 장애, 또는 병태의 “치료하는” 또는 “치료”는 적어도 부분적으로:
 (1) 질환, 장애, 또는 병태를 예방하는 것, 즉 질환, 장애, 또는 병태에 노출되거나 취약하지만 아직 질환, 장애, 또는 병태의 증상을 경험하거나 나타내지 않은 포유류에서 질환, 장애, 또는 병태의 임상 증상이 발생하지 않는 것; (2) 질환, 장애, 또는 병태를 억제하는 것, 즉, 질환, 장애, 또는 병태 또는 그것의 임상 증상의 발생을 억제 또는 감소시키는 것; 또는 (3) 질환, 장애, 또는 병태를 완화하는 것, 즉, 질환, 장애, 또는 병태 또는 그것의 임상 증상의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다. 주어진 질환 또는 장애와의 관계에서 용어 “예방”은 질병이 발생하지 않았다면 질환 발병의 개시를 예방하는 것, 장애 또는 질환에 취약할 수 있으나 아직 장애 또는

질환을 가지고 있다고 진단되지 않은 대상체에 질환 또는 장애가 발생하지 않도록 예방하는 것, 및/또는 이미 질병이 존재한다면 추가 질환/장애가 발생하는 것을 예방하는 것을 의미한다.

[0080] “유효한 양”은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 대상체에 치료 효과를 부여하는데 필요한 활성 조성물의 양을 지칭한다. “치료적으로 유효한 양”은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 치료되는 질환, 장애, 또는 병태 중 하나 이상을 어느 정도까지 완화시키는 제제 또는 화합물의 충분한 투여 양을 의미한다. 일부 구현예에서, 그 결과는 질환의 정후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 완화 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 바람직한 변경이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 치료 용도의 “유효한 양”은 과도하고 유해한 부작용 없이 질환 증상의 임상적으로 유의미한 감소를 제공하기 위해 요구된, 본 명세서에서 개시된 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 일부 구현예에서, 임의의 개별적인 사례에서 적절한 “유효한 양”은 기술, 예컨대 용량 단계적 확대 연구를 사용하여 결정된다. 용어 “치료적으로 유효한 양”은 예를 들면, 예방적으로 유효한 양을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 화합물, 예컨대 식(A) 또는 식(I)의 화합물의 “유효한 양”은 과도한 유해한 부작용 없이 원하는 약리학적 효과 또는 치료적 개선을 달성하는데 유효한 양이다. 다른 구현예에서, “효과 양” 또는 “치료적으로 유효한 양”은 대사의 변화, 연령, 체중, 대상체의 일반적인 상태, 치료되는 상태, 치료되는 상태의 중증도, 및 처방의 판단에 의해 대상체 별로 달라질 수 있다고 이해된다. 본 맥락에서 용어 “약제학적으로 허용가능한”은 문제의 서브스턴스가 상기 대상체에 허용될 수 없는 독성 또는 조성물의 다른 성분과의 상호작용을 일으키지 않는다는 것을 의미한다.

[0081] 추가 설명 없이, 당해 분야의 숙련가는, 이전의 설명 및 하기 예시적인 실시예를 사용하여, 본 개시내용의 제제를 제조하고 이용하며 청구된 방법을 실시할 수 있다고 믿어진다. 하기 실시예는 본 개시내용의 실시를 용이하게 하기 위해 제공되고, 임의의 방식으로 개시내용의 나머지를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

[0082] 실시예

[0083] 실시예 1.

[0084] 이 연구의 목적은 NAFLD 마우스 모델에서 비히클 및 텔미사르탄과 비교된 15-HEPE 및 15-HETrE의 영향을 조사하는 것이다.

프로토콜

[0086] Charles River Laboratories로부터 수득된 C57/BL6 마우스를 아래와 같이 6개의 연구 그룹으로 나누었다:

[0087] 그룹 1(비히클): 출생 후, 12마리의 마우스에게 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여하고 4주 동안 고-지방식을 공급하였다. 그런 다음, 마우스에게 생후 5 내지 12주간 1일 1회 10 mL/kg의 용적으로 비히클을 공급하였다.

[0088] 그룹 2(텔미사르탄): 출생 후, 12마리의 마우스에게 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여하고 4주 동안 고-지방식을 공급하였다. 그런 다음, 마우스에게 생후 5 내지 12주간 1일 1회 5 mg/kg의 양으로 텔미사르탄을 공급하였다.

[0089] 그룹 3(15-HEPE, 낮은 용량): 출생 후, 12마리의 마우스에게 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여하고 4주 동안 고-지방식을 공급하였다. 그런 다음, 마우스에게 생후 5 내지 12주간 1일 1회 50 mg/kg 5의 양으로 15-HEPE를 공급하였다.

[0090] 그룹 4(15-HEPE, 고용량): 출생 후, 12마리의 마우스에게 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여하고 4주 동안 고-지방식을 공급하였다. 그런 다음, 마우스에게 생후 5 내지 12주간 1일 1회 500 mg/kg의 양으로 15-HEPE를 공급하였다.

[0091] 그룹 5(15-HETrE, 낮은 용량): 출생 후, 12마리의 마우스에게 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여하고 4주 동안 고-지방식을 공급하였다. 그런 다음, 마우스에게 생후 5 내지 12주간 1일 1회 10 mg/kg의 양으로 15-HETrE를 공급하였다.

[0092] 그룹 6(15-HETrE, 고용량): 12마리의 마우스에게 단회 용량의 스트렙토조토신을 투여하고 4주 동안 고-지방식을 공급하였다. 그런 다음, 마우스에게 생후 5 내지 12주간 1일 1회 100 mg/kg의 양으로 15-HETrE를 공급하였다.

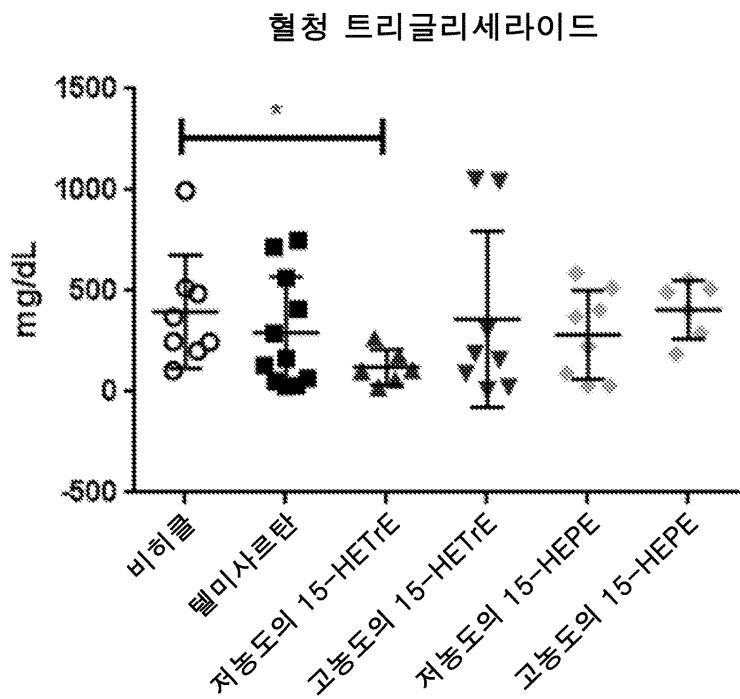
[0093] 생후 12 주에, 모든 마우스를 다음과 같은 변화에 대해 평가했다:

[0094] - 혈청 생화학(예를 들면, ALT 수준, LDL 수준, VLDL 수준, HDL 수준, 트리글리세라이드 수준, 총 콜레스테롤 수준),

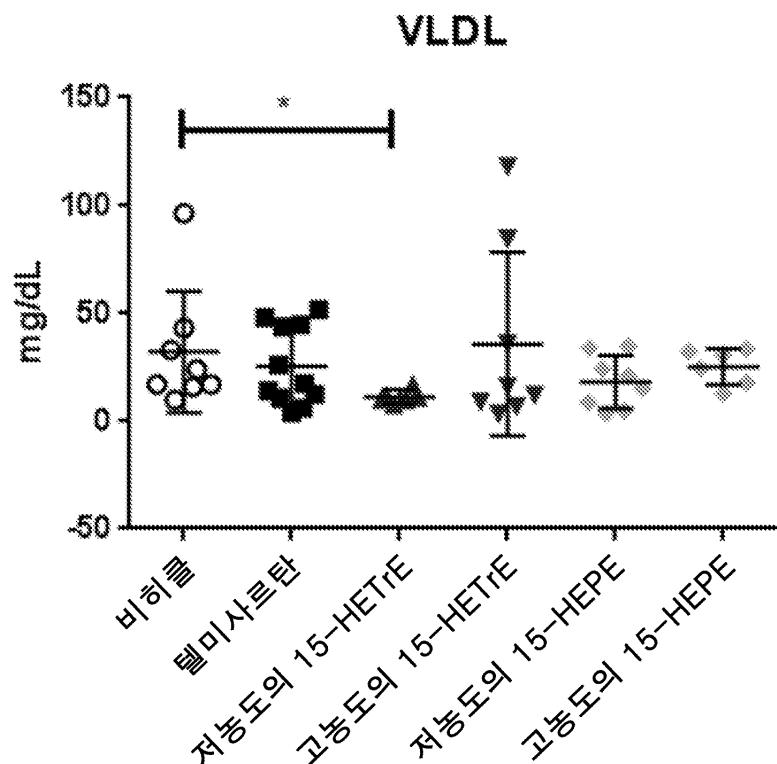
- [0095] - 섬유증(예를 들면, 사이리우스 레드 염색을 사용한 조직학), 및
- [0096] - NAFLD 활성 스코어(예를 들면, H&E 염색 조직학 포함).
- [0097] 결과
- [0098] 도 1에서 나타낸 바와 같이, 혈청 트리글리세라이드가 저용량 15-HETrE 그룹에서 비히클보다 유의미하게 낮았다 (Mann Whitney). 유사하게, VLDL 및 LDL 수준은 저용량 15-HETrE 그룹에서 비히클에 비해 유의미하게 낮았다(도 2-3). 총 콜레스테롤 수준은 저용량 15-HETrE 및 저용량 15-HEPE 그룹에서 비히클에 비해 유의미하게 낮았다(도 4). 하이드록시프롤린 수준은 도 5에 나타낸 바와 같이, 비히클과 비교하여 임의의 그룹에서 유의미하게 상이하지 않았다. 도 6에 나타낸 바와 같이, 플라즈마 ALT 수준은 고용량 15-HEPE 그룹에서 비히클에 비해 유의미하게 낮았고 고용량 15-HETrE 그룹과 비교하여 유의미하게 낮았다. 현저히, 텔미사르탄 그룹은 혈청 트리글리세라이드, VLDL, LDL, 총 콜레스테롤, 하이드록시프롤린, 또는 플라즈마 ALT에서 비히클에 비해 통계적으로 유의미하게 감소를 보이지 않았다.
- [0099] 조직학적 결과(사이리우스 레드 염색)는 도 7a-7d에 나타나있고, 고용량 15-HEPE 그룹은 비히클에 비해 텔미사르탄과 통계적으로 동등한 낮은 양의 섬유증이 발생했음을 나타낸다.
- [0100] 도 8a-d에 나타낸 바와 같이, 고용량 15-HEPE 그룹(도 8c)의 마우스는 위약보다 유의미하게 낮은 NAS($p<0.01$)을 나타냈다(도 8a). 텔미사르탄 그룹(도 8b)은 또한 비히클 대비 NAS($p<0.001$)가 유의미하게 낮게 나타났다.
- [0101] 실시예 2.
- [0102] 출생 후, 2일째 마우스에게 $200 \mu\text{g}$ 의 스프로토조토신(시그마 Aldrich) 을 1회 피하 주사하고 생후 4주후에 고지방식(57 kcal% 지방, CLEA 일본)을 공급하여 비-알코올성 지방간염(NASH)을 유도했다. 무작위화 후에, 각 마우스에게 생후 5 내지 9 주간 1일 1회 비히클, 텔미사르탄(10 mg/kg), 15-HEPE(500 mg/kg) 또는 EPA(500 mg/kg)를 경구로 투여하였다. 9 주째 말에, 마우스를 희생시키고 분석하였다.
- [0103] 도 9에 나타낸 바와 같이, 15-HEPE(500 mg/kg)는 EPA(500 mg/kg) 또는 비히클보다 마우스 모델에서 간 섬유증을 치료 및/또는 예방하는데 더 효과적이다(도 9).
- [0104] 실시예 3.
- [0105] 특발성 폐 섬유증(IPF) 환자로부터의 폐 섬유아세포를 각각의 성장 배지에서 1웰당 10000 세포에 플레이팅 하였고 밤새 부착시켰다. 부착 후에, 세포를 각각의 검정 배지에서 2시간 동안 15(S)-HEPE으로 전처리하였다. 2 시간 후에, 세포를 48시간 동안 화합물 +/- TGF 베타(20ng/ml)로 처리하였다. 48 시간 후에, 조건화된 배지를 수집하였고 미래의 콜라겐 분석을 위해 -80°C 에서 동결시켰다. 수집 후에, 세포를 SMA I 발현을 위해 염색하였다. 콜라겐 ELISA를 제조자의 지침에 따라 수행하였다. 도 10에서 나타낸 바와 같이, 100ug/ml의 15-HEPE는 TGF-베타 유도된 알파-SMA 생성을 억제하였다. 세포독성을 관찰되지 않았다.
- [0106] 실시예 4.
- [0107] 랫트(n=5)에게 15-HEPE(DS102) 500mg/kg을 7일 동안 복용시켰고 기관을 절제하여, 치료된 동물 대 치료되지 않은 동물의 조직에서 15-HEPE 수준을 분석하였다. 도 11에서 나타낸 바와 같이, 치료되지 않은 대조군과 비교하여 치료된 동물에서 간 및 폐에 15-HEPE가 유의미하게 더 많이 존재하였다.

도면

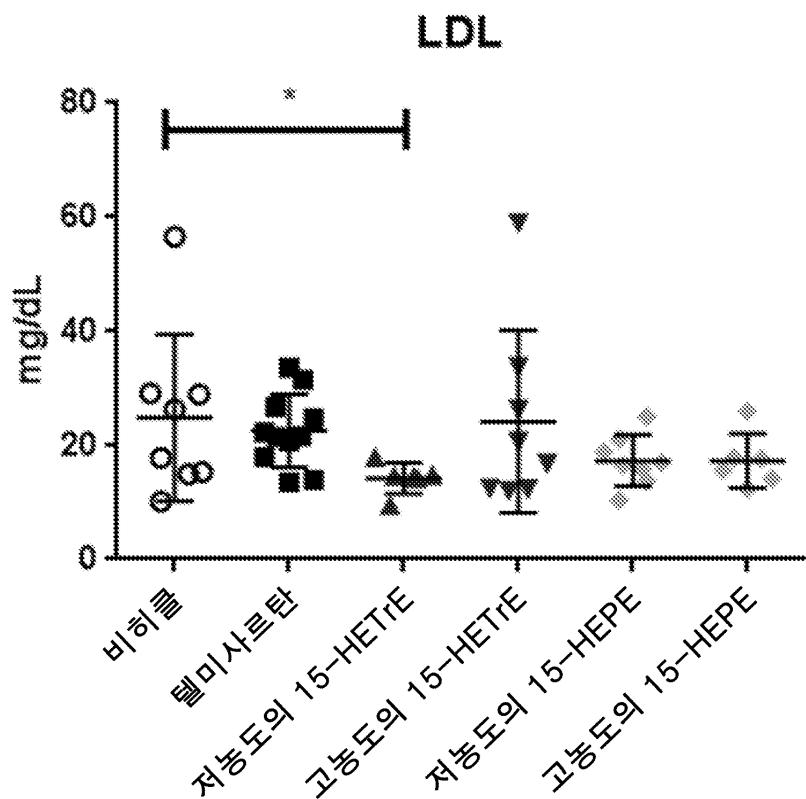
도면1



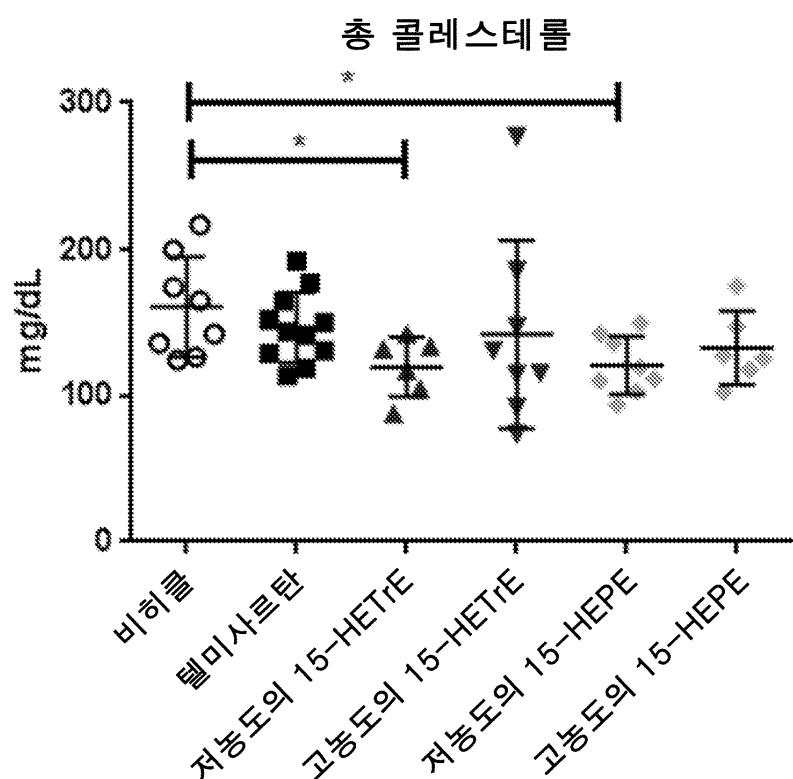
도면2



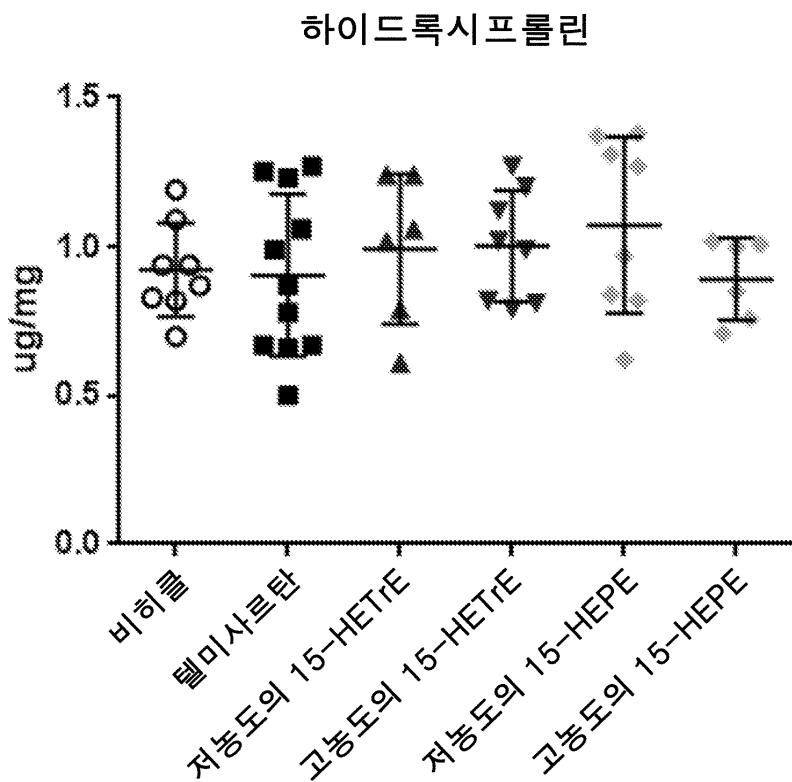
도면3



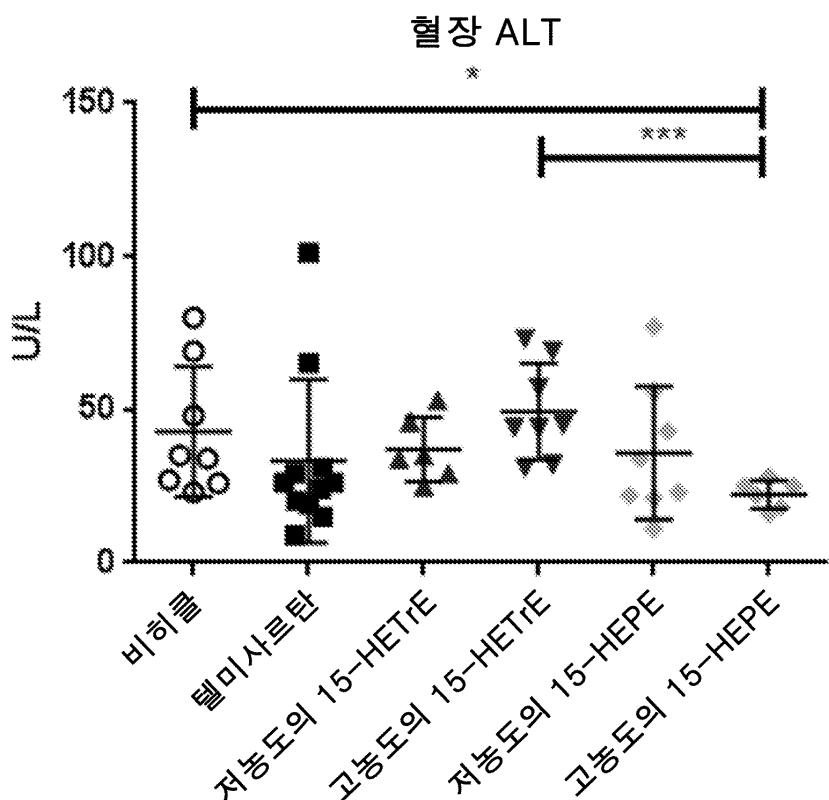
도면4



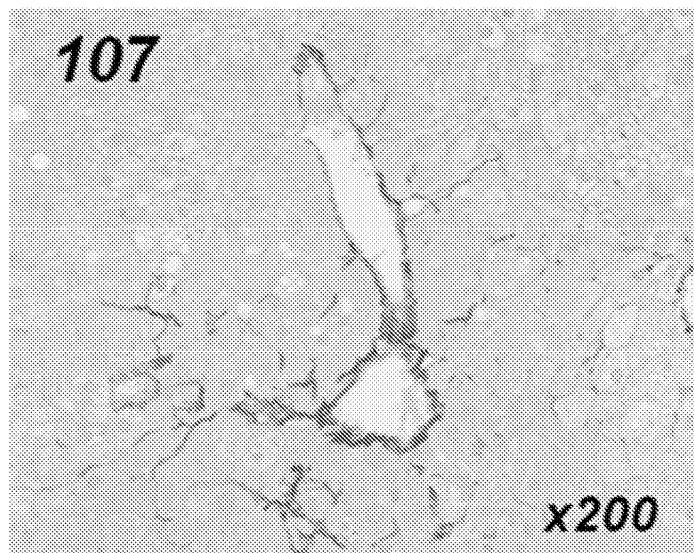
도면5



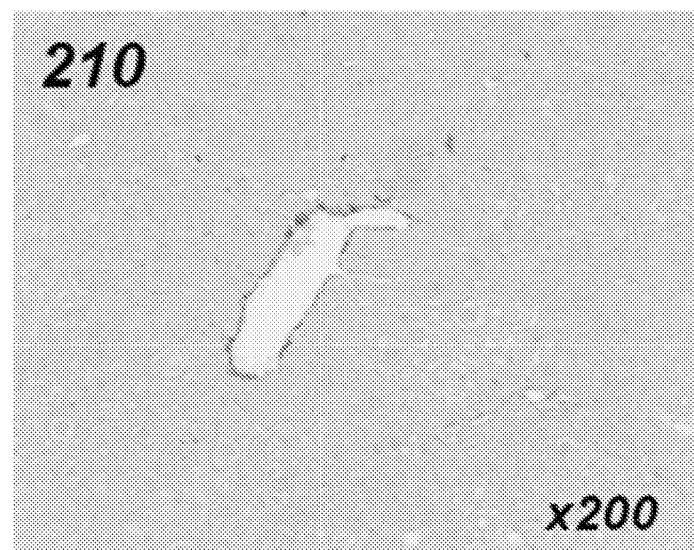
도면6



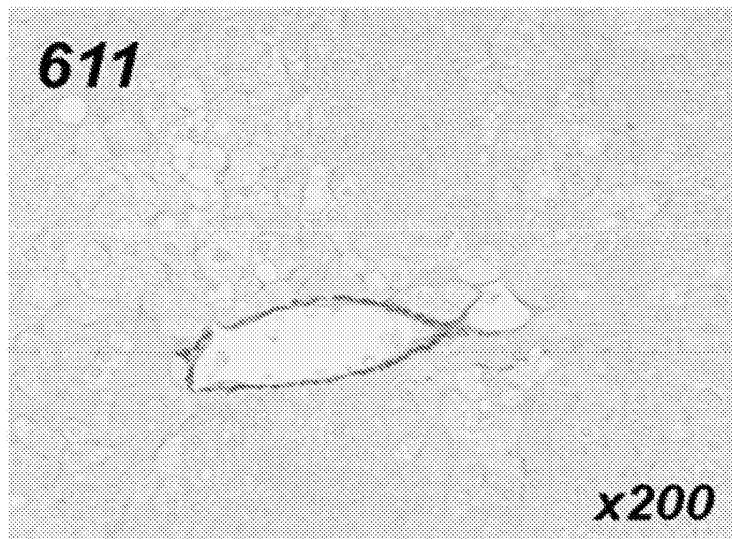
도면7a



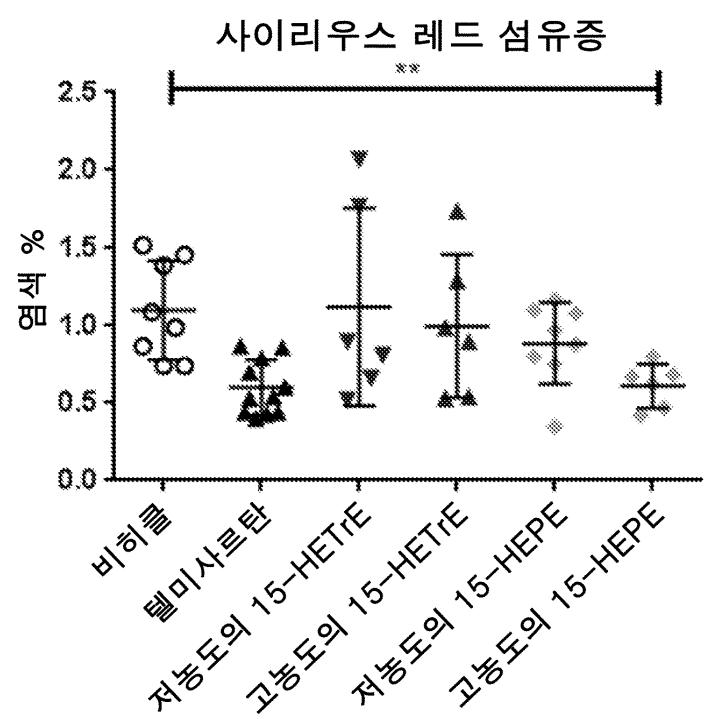
도면7b



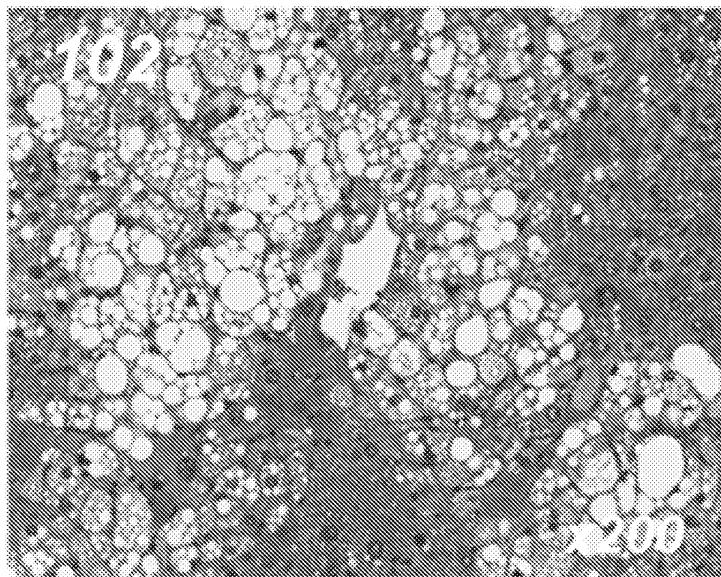
도면7c



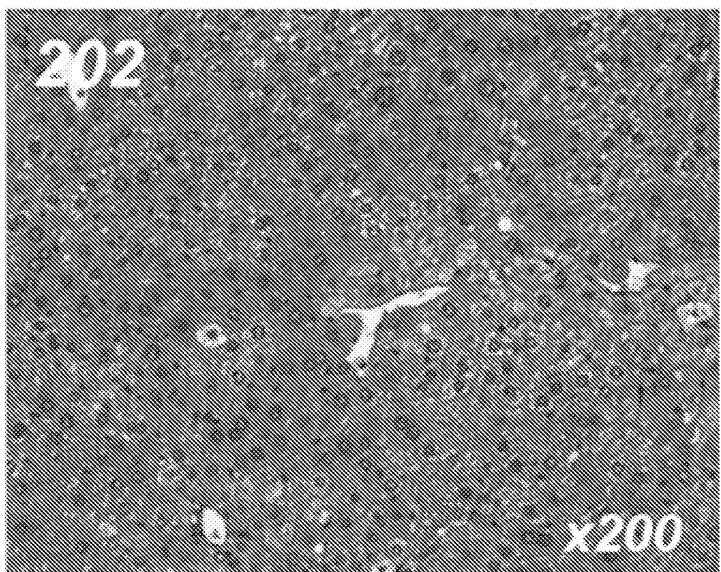
도면7d



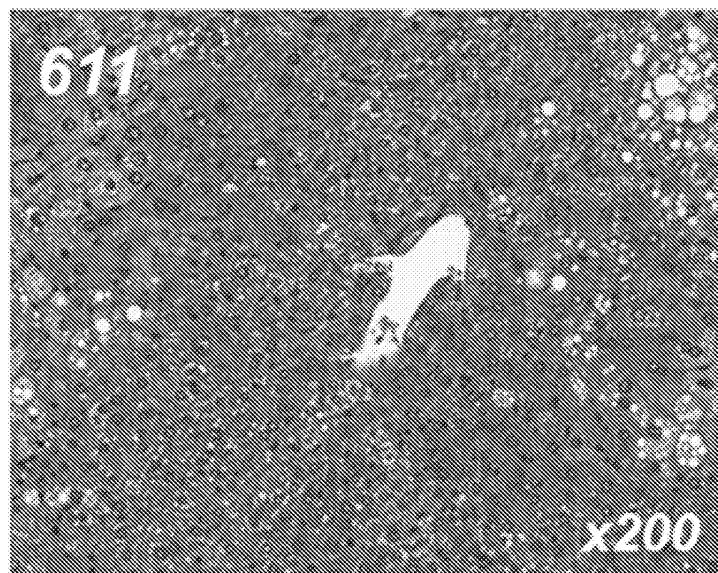
도면8a



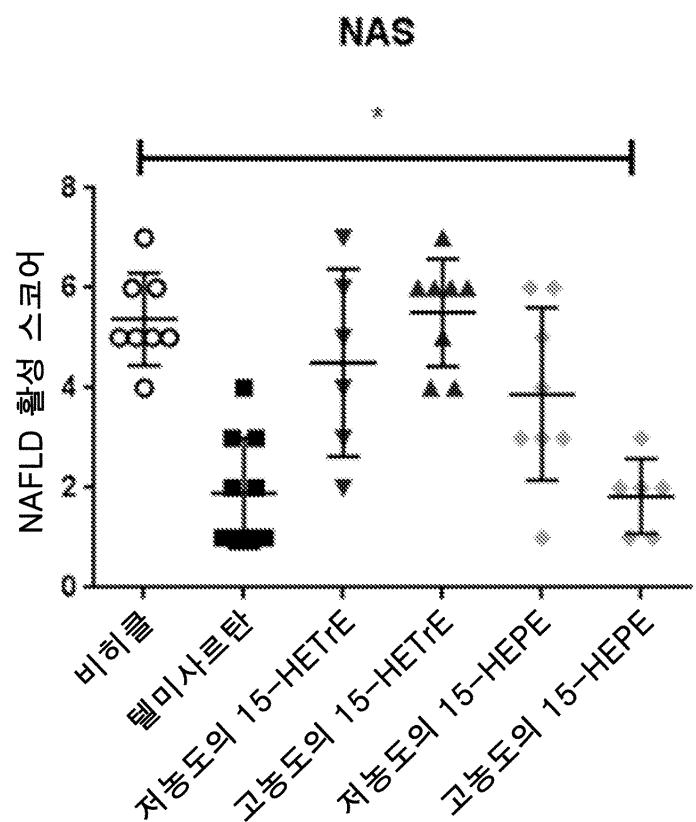
도면8b



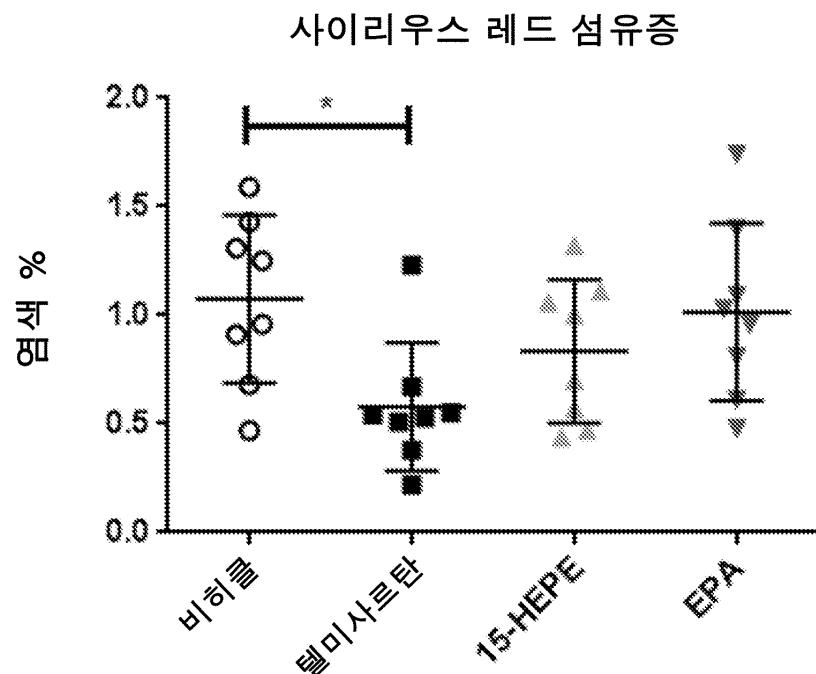
도면8c



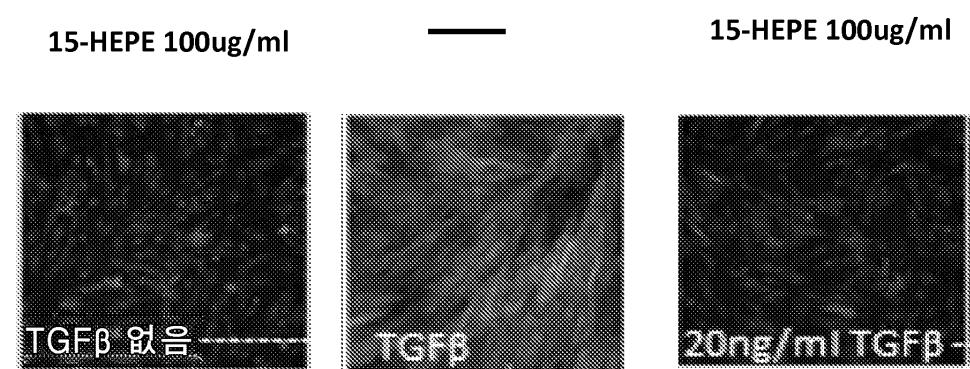
도면8d



도면9



도면10



도면11

