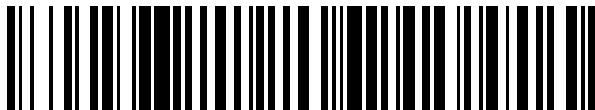


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 900 593**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/557 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2015 PCT/US2015/063488**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016 WO16090030**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2015 E 15865150 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.10.2021 EP 3226873**

(54) Título: **Composiciones que comprenden 15-HEPE y su uso para tratar o prevenir la fibrosis pulmonar idiopática**

(30) Prioridad:

02.12.2014 US 201462086535 P

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

17.03.2022

(73) Titular/es:

AFIMMUNE LIMITED (100.0%)
Trintech Building, South Country Business Park,
Leopardstown
Dublin, 18, IE

(72) Inventor/es:

ROWE, JONATHAN;
DUFFY, KEVIN y
CLIMAX, JOHN

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 900 593 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden 15-HEPE y su uso para tratar o prevenir la fibrosis pulmonar idiopática

5 REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. n.º de serie 62/086.535, presentada el 2 de diciembre de 2014.

10 Campo

La presente divulgación proporciona composiciones, formulaciones y métodos de tratamiento o prevención de la fibrosis (por ejemplo, la fibrosis hepática) mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende ácido 15-hidroxieicosapentaenoico (también denominado 15-HEPE o 15-OHEPA) a un sujeto que lo necesite.

Antecedentes

20 La fibrosis se caracteriza por la formación de un exceso de tejido conectivo en un órgano o tejido. Normalmente, la fibrosis se produce como respuesta a un daño en el órgano o tejido. Debido a que el proceso puede incluir el entrecruzamiento de moléculas de tejido conectivo, las terapias eficaces para revertir la fibrosis son escasas. Aunque desde hace mucho tiempo se han teorizado terapias preventivas, hasta ahora el mecanismo de la fibrosis ha resultado ser demasiado complejo de vencer. Hasta la fecha, por ejemplo, no existen terapias contra la fibrosis hepática aprobadas por la FDA y solo un puñado de propuestas terapéuticas han resultado ser prometedoras en las 25 últimas dos décadas. Véase, por ejemplo, Schuppan y Kim, J. Clin. Invest., vol. 123(5), páginas 1887-1901 (2013).

El documento US2014/079631A1 desvela partículas que comprenden al menos un componente de una micropartícula derivada de células y métodos para tratar la inflamación, las heridas y el dolor.

30 El documento WO2014/118097A1 desvela composiciones, formulaciones y métodos de tratamiento de la enfermedad del hígado graso, tal como la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y sus secuelas mediante la administración de 15-OHEPA.

Por lo tanto, se necesitan terapias mejoradas para tratar y/o prevenir la fibrosis.

35 Sumario

De acuerdo con la invención, se proporciona 15-HEPE o una composición que comprende 15-HEPE, para su uso en el tratamiento o la prevención de la fibrosis, en donde 15-HEPE representa al menos el 80 % en peso de todos los 40 ácidos grasos presentes en la composición y en donde la fibrosis es una fibrosis pulmonar idiopática.

Otras características y ventajas de la tecnología desvelada en el presente documento serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

45 Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 muestra las diferencias en los triglicéridos séricos de ratones a los que se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento, se les alimentó con una dieta rica en grasa durante 4 semanas, y después se les trató durante 8 semanas con vehículo, telmisartán (ácido 2-(4-[[4-metil-6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-propil-1H-1,3-benzodiazol-1-il]metil]fenil)benzoico, también denominado MICARDIS®, ácido 15-hidroxieicosa-8(Z),11(Z),13(E)-trienoico (15-HETrE), o 15-HEPE.

La FIG. 2 muestra las diferencias en los niveles de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) de ratones a los que se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento, se les alimentó con una dieta rica en grasa durante 4 semanas, y después se les trató durante 8 semanas con vehículo, telmisartán, 15-HETrE o 15-HEPE.

La FIG. 3 muestra las diferencias en los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL) de ratones a los que se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento, se les alimentó con una dieta rica en grasa durante 4 semanas, y después se les trató durante 8 semanas con vehículo, telmisartán, 15-HETrE o 15-HEPE.

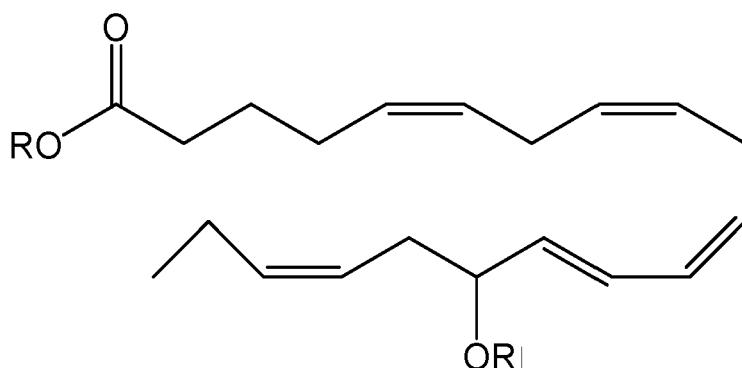
La FIG. 4 muestra las diferencias en los niveles de colesterol total de ratones a los que se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento, se les alimentó con una dieta rica en grasa durante 4 semanas, y después se les trató durante 8 semanas con vehículo, telmisartán, 15-HETrE o 15-HEPE.

La FIG. 5 muestra las diferencias en los niveles de hidroxiprolina de ratones a los que se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento, se les alimentó con una dieta rica en grasa durante 4 semanas, y después se les trató durante 8 semanas con vehículo, telmisartán, 15-HETrE o 15-HEPE.

- 5 La FIG. 6 muestra las diferencias en los niveles plasmáticos de alanina transaminasa (ALT) de ratones a los que se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento, se les alimentó con una dieta rica en grasa durante 4 semanas, y después se les trató durante 8 semanas con vehículo, telmisartán, 15-HETrE o 15-HEPE.
- 10 La FIG. 7A muestra la histología (tinción con rojo sirio, 200x) que muestra la formación de colágeno en ratones a los que se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento, se les alimentó con una dieta rica en grasa durante 4 semanas, y después se les trató durante 8 semanas con vehículo. La FIG. 7B muestra la histología (tinción con rojo sirio, 200x) que muestra la formación de colágeno en ratones a los que se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento, se les alimentó con una dieta rica en grasa durante 4 semanas, y después se les trató durante 8 semanas con telmisartán. La FIG. 7C muestra la histología (tinción con rojo sirio, 200x) que muestra la formación de colágeno en ratones a los que se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento, se les alimentó con una dieta rica en grasa durante 4 semanas, y después se les trató durante 8 semanas con 15-HEPE. La FIG. 7D muestra gráficamente el grado de tinción con rojo sirio observado en las muestras histológicas de las FIG. 7A-7C.
- 15 20 La FIG. 8A muestra la histología (tinción con hematoxilina y eosina, 200x) de tejidos hepáticos obtenidos de ratones a los que se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento, se les alimentó con una dieta rica en grasa durante 4 semanas, y después se les trató durante 8 semanas con vehículo. La FIG. 8B muestra la histología (tinción con hematoxilina y eosina, 200x) de tejidos hepáticos obtenidos de ratones a los que se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento, se les alimentó con una dieta rica en grasa durante 4 semanas, y después se les trató durante 8 semanas con telmisartán. La FIG. 8C muestra la histología (tinción con hematoxilina y eosina, 200x) de tejidos hepáticos obtenidos de ratones a los que se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento, se les alimentó con una dieta rica en grasa durante 4 semanas, y después se les trató durante 8 semanas con 15-HEPE. La FIG. 8D muestra las Puntuaciones de Actividad de la EHGNA (PAE) de ratones a los que se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento, se les alimentó con una dieta rica en grasa durante 4 semanas, y después se les trató durante 8 semanas con vehículo, telmisartán, 15-HETrE (dosis baja o alta) o 15-HEPE (dosis baja o alta).
- 25 30 35 La FIG. 9 muestra los efectos del 15-HEPE en comparación con el vehículo, telmisartán y EPA después de 4 semanas en un modelo en ratón.
- 40 La FIG. 10 muestra la inhibición de la producción de alfa-SMA inducida por TGF-beta por As 15-HEPE a 100 ug/ml.
- 45 La FIG. 11 muestra la concentración hepática y pulmonar de 15-HEPE en animales que recibieron una dosis de 15-HEPE (DS102) de 500 mg/kg durante 7 días frente a los animales sin tratar.

Descripción detallada

- 45 La presente divulgación proporciona composiciones que comprenden 15-HEPE y métodos de uso de las mismas para tratar y/o prevenir la fibrosis en un sujeto que lo necesite.
- 50 El ácido 15-hidroxi-eicosa-5,8,11,13,17-pentaenoico es un ácido graso funcionalizado que tiene la estructura general mostrada en la Fórmula (I).



Fórmula (I)

El 15-HEPE puede sintetizarse a partir del ácido eicosapentaenoico (EPA) de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Como se usa en el presente documento, el término "15-HEPE" puede referirse al 15-HEPE en su forma de ácido libre (por ejemplo, ácido 15-hidroxi-eicosa-5,8,11,13,17-pentaenoico; R=R'=H en la Fórmula (I)) y/o un derivado del mismo, tal como un éster farmacéuticamente aceptable (R≠H), un conjugado o una sal (R es un ion) de acuerdo con la Fórmula (I), o mezclas de cualquiera de los anteriores. En su lugar, puede usarse un derivado de 15-HEPE (por ejemplo, R≠H y/o R'≠H). En algunas realizaciones, el 15-HEPE se usa en forma de ácido libre (es decir, R=H). Como alternativa, los ésteres o sales farmacéuticamente aceptables de 15-HEPE se usan en determinadas realizaciones de la presente divulgación. En algunas realizaciones, el 15-HEPE tiene la forma de un éster de alquilo C₁₋₄ tales como forma de éster metílico (R=CH₃) o de éster etílico (R=CH₂CH₃). El 15-HEPE es una molécula quiral y puede usarse en la forma enantiomérica 15(S) o 15(R), en forma enantioméricamente enriquecida o como una mezcla racémica. Usado en el presente documento, "15-HEPE" incluye todas esas formas, sin limitación en cuanto a estereoespecificidad. En otra realización, el 15-HEPE comprende la forma 15(S): ácido 15(S)-hidroxi-(5Z,8Z,11Z,13E,17Z)-eicosapentaenoico o un derivado del mismo. En algunas realizaciones, el 15-HEPE puede usarse en forma del éster etílico.

Como se usa en el presente documento, "EPA" se refiere al ácido eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico, también conocido como 20:5n-3, un ácido graso omega-3. EPA puede obtenerse fácilmente a través de fuentes comerciales.

Por consiguiente, en un aspecto de la presente divulgación, se proporciona un método de tratamiento y/o prevención de la fibrosis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende 15-HEPE.

De acuerdo con la invención, se proporciona 15-HEPE o una composición que comprende 15-HEPE, para su uso en el tratamiento o la prevención de la fibrosis, en donde 15-HEPE representa al menos el 80 % en peso de todos los ácidos grasos presentes en la composición y en donde la fibrosis es una fibrosis pulmonar idiopática.

La presente divulgación proporciona un uso de 15-HEPE o una composición que comprende 15-HEPE, en la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir la fibrosis.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 15-HEPE. El 15-HEPE puede ser el único principio activo (por ejemplo, PAF) en la composición farmacéutica y en los métodos y usos indicados en el presente documento. El 15-HEPE puede ser el único principio activo. Como alternativa, el 15-HEPE puede combinarse para su coformulación o coadministración con otro agente o agentes para tratar y/o prevenir la fibrosis. Si se va a usar un agente o agentes activos adicionales, el 15-HEPE puede coformularse como una unidad de dosificación unitaria o el 15-HEPE y el agente terapéutico adicional para la fibrosis pueden formularse como dos a una pluralidad de unidades de dosificación para la administración coordinada, de combinación o simultánea.

La presente divulgación también proporciona formulaciones de 15-HEPE y formulaciones que comprenden 15-HEPE y métodos de uso de estas formulaciones para tratar y/o prevenir la fibrosis.

La presente divulgación proporciona además una composición farmacéutica para administración oral, que comprende 15-HEPE. Esta composición puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable. El 15-HEPE puede estar en cualquier forma como se analiza en el presente documento. El 15-HEPE puede estar presente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 3000 mg.

Ácido 15-hidroxieicosapentaenoico (15-HEPE)

Las composiciones de la presente invención comprenden 15-HEPE como principio activo. 15-HEPE es la abreviatura de ácido 15-hidroxieicosapentaenoico, un metabolito del ácido eicosapentaenoico (EPA) que puede sintetizarse a través de vías conocidas en la técnica, tales como la exposición del ácido eicosapentaenoico a la enzima 15-lipoxygenasa. Como se usa en el presente documento, el término "15-HEPE" se refiere a 15-HEPE en su forma de ácido libre (por ejemplo, ácido 15-hidroxieicosapentaenoico) y/o un éster farmacéuticamente aceptable, conjugado o sal del mismo, o mezclas de cualquiera de los anteriores. En su lugar, puede usarse un derivado de 15-HEPE, aunque esto no incluye ningún compuesto derivado al que le falte el grupo hidroxi de 15-HEPE. La expresión "farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto significa que la sustancia en cuestión no produce una toxicidad inaceptable para el sujeto o interacción con otros componentes de la composición.

En una realización, el 15-HEPE está en forma de un éster (también denominado en el presente documento E-15-HEPE o etil-15-HEPE). En otra realización, el 15-HEPE comprende un éster de alquilo C₁—C₅ de 15-HEPE. En otra realización, el 15-HEPE comprende el éster metílico de 15-HEPE, éster propílico de 15-HEPE o éster butílico de 15-HEPE. En aún otra realización, el 15-HEPE comprende el ácido 15(S)-Hidroxi-(5Z,8Z,11Z,13E,17Z)-eicosapentaenoico ópticamente activo. Este isómero puede usarse en cualquiera de las formas analizadas anteriormente.

En otra realización, el 15-HEPE comprende 15-HEPE de litio, mono, di- o triglicérido de 15-HEPE o cualquier otro éster o sal de 15-HEPE, o la forma de ácido libre de 15-HEPE.

5 En diversas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas, por ejemplo, composiciones administrables por vía oral, que comprende 15-HEPE. En una realización, las composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de 15-HEPE. En una realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 99 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 95 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 90 % en peso de 15-HEPE.

10 En una realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 % o al menos aproximadamente el 90 %, en peso, de 15-HEPE. En una realización, la composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 % o al menos aproximadamente el 90 %, en peso de 15-HEPE.

15 En otra realización, 15-HEPE está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10.000 mg, de 25 mg a aproximadamente 7500 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 2500 mg o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1525 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1575 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1625 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1675 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1725 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1775 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1825 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1875 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1925 mg, aproximadamente 1950 mg, aproximadamente 1975 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2025 mg, aproximadamente 2050 mg, aproximadamente 2075 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2125 mg, aproximadamente 2150 mg, aproximadamente 2175 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2225 mg, aproximadamente 2250 mg, aproximadamente 2275 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2325 mg, aproximadamente 2350 mg, aproximadamente 2375 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2425 mg, aproximadamente 2450 mg, aproximadamente 2475 mg, aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 2525 mg, aproximadamente 2550 mg, aproximadamente 2575 mg, aproximadamente 2600 mg, aproximadamente 2625 mg, aproximadamente 2650 mg, aproximadamente 2675 mg, aproximadamente 2700 mg, aproximadamente 2725 mg, aproximadamente 2750 mg, aproximadamente 2775 mg, aproximadamente 2800 mg, aproximadamente 2825 mg, aproximadamente 2850 mg, aproximadamente 2875 mg, aproximadamente 2900 mg, aproximadamente 2925 mg, aproximadamente 2950 mg, aproximadamente 2975 mg, aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 3025 mg, aproximadamente 3050 mg, aproximadamente 3075 mg, aproximadamente 3100 mg, aproximadamente 3125 mg, aproximadamente 3150 mg, aproximadamente 3175 mg, aproximadamente 3200 mg, aproximadamente 3225 mg, aproximadamente 3250 mg, aproximadamente 3275 mg, aproximadamente 3300 mg, aproximadamente 3325 mg, aproximadamente 3350 mg, aproximadamente 3375 mg, aproximadamente 3400 mg, aproximadamente 3425 mg, aproximadamente 3450 mg, aproximadamente 3475 mg, aproximadamente 3500 mg, aproximadamente 3525 mg, aproximadamente 3550 mg, aproximadamente 3575 mg, aproximadamente 3600 mg, aproximadamente 3625 mg, aproximadamente 3650 mg, aproximadamente 3675 mg, aproximadamente 3700 mg, aproximadamente 3725 mg, aproximadamente 3750 mg, aproximadamente 3775 mg, aproximadamente 3800 mg, aproximadamente 3825 mg, aproximadamente 3850 mg, aproximadamente 3875 mg, aproximadamente 3900 mg, aproximadamente 3925 mg, aproximadamente 3950 mg, aproximadamente 3975 mg, aproximadamente 4000 mg, aproximadamente 4025 mg, aproximadamente 4050 mg, aproximadamente 4075 mg, aproximadamente 4100 mg, aproximadamente 4125 mg, aproximadamente 4150 mg, aproximadamente 4175 mg, aproximadamente 4200 mg, aproximadamente 4225 mg, aproximadamente 4250 mg, aproximadamente 4275 mg, aproximadamente 4300 mg, aproximadamente 4325 mg, aproximadamente 4350 mg, aproximadamente 4375 mg, aproximadamente 4400 mg, aproximadamente 4425 mg, aproximadamente 4450 mg, aproximadamente 4475 mg, aproximadamente 4500 mg, aproximadamente 4525 mg, aproximadamente 4550 mg,

aproximadamente 4575 mg, aproximadamente 4600 mg, aproximadamente 4625 mg, aproximadamente 4650 mg, aproximadamente 4675 mg, aproximadamente 4700 mg, aproximadamente 4725 mg, aproximadamente 4750 mg, aproximadamente 4775 mg, aproximadamente 4800 mg, aproximadamente 4825 mg, aproximadamente 4850 mg, aproximadamente 4875 mg, aproximadamente 4900 mg, aproximadamente 4925 mg, aproximadamente 4950 mg, 5 aproximadamente 4975 mg, aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 5025 mg, aproximadamente 5050 mg, aproximadamente 5075 mg, aproximadamente 5100 mg, aproximadamente 5125 mg, aproximadamente 5150 mg, aproximadamente 5175 mg, aproximadamente 5200 mg, aproximadamente 5225 mg, aproximadamente 5250 mg, aproximadamente 5275 mg, aproximadamente 5300 mg, aproximadamente 5325 mg, aproximadamente 5350 mg, aproximadamente 5375 mg, aproximadamente 5400 mg, aproximadamente 5425 mg, aproximadamente 5450 mg, 10 aproximadamente 5475 mg, aproximadamente 5500 mg, aproximadamente 5525 mg, aproximadamente 5550 mg, aproximadamente 5575 mg, aproximadamente 5600 mg, aproximadamente 5625 mg, aproximadamente 5650 mg, aproximadamente 5675 mg, aproximadamente 5700 mg, aproximadamente 5725 mg, aproximadamente 5750 mg, aproximadamente 5775 mg, aproximadamente 5800 mg, aproximadamente 5825 mg, aproximadamente 5850 mg, aproximadamente 5875 mg, aproximadamente 5900 mg, aproximadamente 5925 mg, aproximadamente 5950 mg, 15 aproximadamente 5975 mg, aproximadamente 6000 mg, aproximadamente 6025 mg, aproximadamente 6050 mg, aproximadamente 6075 mg, aproximadamente 6100 mg, aproximadamente 6125 mg, aproximadamente 6150 mg, aproximadamente 6175 mg, aproximadamente 6200 mg, aproximadamente 6225 mg, aproximadamente 6250 mg, aproximadamente 6275 mg, aproximadamente 6300 mg, aproximadamente 6325 mg, aproximadamente 6350 mg, aproximadamente 6375 mg, aproximadamente 6400 mg, aproximadamente 6425 mg, aproximadamente 6450 mg, 20 aproximadamente 6475 mg, aproximadamente 6500 mg, aproximadamente 6525 mg, aproximadamente 6550 mg, aproximadamente 6575 mg, aproximadamente 6600 mg, aproximadamente 6625 mg, aproximadamente 6650 mg, aproximadamente 6675 mg, aproximadamente 6700 mg, aproximadamente 6725 mg, aproximadamente 6750 mg, aproximadamente 6775 mg, aproximadamente 6800 mg, aproximadamente 6825 mg, aproximadamente 6850 mg, aproximadamente 6875 mg, aproximadamente 6900 mg, aproximadamente 6925 mg, aproximadamente 6950 mg, 25 aproximadamente 6975 mg, aproximadamente 7000 mg, aproximadamente 7025 mg, aproximadamente 7050 mg, aproximadamente 7075 mg, aproximadamente 7100 mg, aproximadamente 7125 mg, aproximadamente 7150 mg, aproximadamente 7175 mg, aproximadamente 7200 mg, aproximadamente 7225 mg, aproximadamente 7250 mg, aproximadamente 7275 mg, aproximadamente 7300 mg, aproximadamente 7325 mg, aproximadamente 7350 mg, aproximadamente 7375 mg, aproximadamente 7400 mg, aproximadamente 7425 mg, aproximadamente 7450 mg, 30 aproximadamente 7475 mg, aproximadamente 7500 mg, aproximadamente 7525 mg, aproximadamente 7550 mg, aproximadamente 7575 mg, aproximadamente 7600 mg, aproximadamente 7625 mg, aproximadamente 7650 mg, aproximadamente 7675 mg, aproximadamente 7700 mg, aproximadamente 7725 mg, aproximadamente 7750 mg, aproximadamente 7775 mg, aproximadamente 7800 mg, aproximadamente 7825 mg, aproximadamente 7850 mg, aproximadamente 7875 mg, aproximadamente 7900 mg, aproximadamente 7925 mg, aproximadamente 7950 mg, 35 aproximadamente 7975 mg, aproximadamente 8000 mg, aproximadamente 8025 mg, aproximadamente 8050 mg, aproximadamente 8075 mg, aproximadamente 8100 mg, aproximadamente 8125 mg, aproximadamente 8150 mg, aproximadamente 8175 mg, aproximadamente 8200 mg, aproximadamente 8225 mg, aproximadamente 8250 mg, aproximadamente 8275 mg, aproximadamente 8300 mg, aproximadamente 8325 mg, aproximadamente 8350 mg, aproximadamente 8375 mg, aproximadamente 8400 mg, aproximadamente 8425 mg, aproximadamente 8450 mg, 40 aproximadamente 8475 mg, aproximadamente 8500 mg, aproximadamente 8525 mg, aproximadamente 8550 mg, aproximadamente 8575 mg, aproximadamente 8600 mg, aproximadamente 8625 mg, aproximadamente 8650 mg, aproximadamente 8675 mg, aproximadamente 8700 mg, aproximadamente 8725 mg, aproximadamente 8750 mg, aproximadamente 8775 mg, aproximadamente 8800 mg, aproximadamente 8825 mg, aproximadamente 8850 mg, aproximadamente 8875 mg, aproximadamente 8900 mg, aproximadamente 8925 mg, aproximadamente 8950 mg, 45 aproximadamente 8975 mg, aproximadamente 9000 mg, aproximadamente 9025 mg, aproximadamente 9050 mg, aproximadamente 9075 mg, aproximadamente 9100 mg, aproximadamente 9125 mg, aproximadamente 9150 mg, aproximadamente 9175 mg, aproximadamente 9200 mg, aproximadamente 9225 mg, aproximadamente 9250 mg, aproximadamente 9275 mg, aproximadamente 9300 mg, aproximadamente 9325 mg, aproximadamente 9350 mg, aproximadamente 9375 mg, aproximadamente 9400 mg, aproximadamente 9425 mg, aproximadamente 9450 mg, 50 aproximadamente 9475 mg, aproximadamente 9500 mg, aproximadamente 9525 mg, aproximadamente 9550 mg, aproximadamente 9575 mg, aproximadamente 9600 mg, aproximadamente 9625 mg, aproximadamente 9650 mg, aproximadamente 9675 mg, aproximadamente 9700 mg, aproximadamente 9725 mg, aproximadamente 9750 mg, aproximadamente 9775 mg, aproximadamente 9800 mg, aproximadamente 9825 mg, aproximadamente 9850 mg, aproximadamente 9875 mg, aproximadamente 9900 mg, aproximadamente 9925 mg, aproximadamente 9950 mg, 55 aproximadamente 9975 mg o aproximadamente 10.000 mg.

En una realización, el 15-HEPE presente en la composición comprende al menos el 90 % en peso de 15-HEPE. Las composiciones de 15-HEPE pueden comprender 15-HEPE incluso de mayor pureza, por ejemplo al menos el 95 % en peso de 15-HEPE o al menos el 97 % en peso de 15-HEPE, en donde el 15-HEPE es cualquier formad e 15-HEPE como se expone en el presente documento. La pureza del 15-HEPE puede definirse además (por ejemplo, el perfil de impureza) por cualquiera de las descripciones de 15-HEPE proporcionadas en el presente documento.

Anteriormente se analizan las cantidades del 15-HEPE en la composición farmacéutica y su pureza. La naturaleza de los ácidos grasos esenciales y sus síntesis es de tal manera que la composición de 15-HEPE puede incluir restos de otros ácidos grasos esenciales en la cascada metabólica de ácidos grasos esenciales.

En una realización, la composición contiene no más de aproximadamente el 10 %, no más de aproximadamente el 9 %, no más de aproximadamente el 8 %, no más de aproximadamente el 7 %, no más de aproximadamente el 6 %, no más de aproximadamente el 5 %, no más de aproximadamente el 4 %, no más de aproximadamente el 3 %, no más de aproximadamente el 2 %, no más de aproximadamente el 1 % o no más de aproximadamente el 0,5 %, en peso de otros ácidos grasos omega-3 incluyendo ácido alfa linolénico, ácido estearidónico, ácido docosahexaenoico (DHA) o derivados de los mismos. En otras realizaciones, no hay presentes sustancialmente otros ácidos grasos omega-3, o ninguno de ellos.

5 De acuerdo con la invención, el 15-HEPE representa al menos el 80 % en peso, de todos los ácidos grasos presentes en la composición. Opcionalmente, el 15-HEPE representa al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 %, al menos aproximadamente el 99 % o el 100 %, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en la composición.

10 Puede haber presente algo de ácido eicosapentaenoico residual de la síntesis del 15-HEPE. Puede haber no más de aproximadamente el 10 %, no más de aproximadamente el 9 %, no más de aproximadamente el 8 %, no más de aproximadamente el 7 %, no más de aproximadamente el 6 %, no más de aproximadamente el 5 %, no más de aproximadamente el 4 %, no más de aproximadamente el 3 %, no más de aproximadamente el 2 %, no más de aproximadamente el 1 % o no más de aproximadamente el 0,5 %, en peso de EPA. Como alternativa, no hay sustancialmente, o no hay, EPA en una forma que no se ha modificado a la forma hidroxilo.

20 Agentes activos adicionales

En una realización, la composición farmacéutica comprende además al menos uno o más agentes activos adicionales. En una realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad del agente activo adicional que es inferior a la cantidad terapéuticamente eficaz generalmente reconocida para ese agente. En una realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad del agente activo adicional que es igual o superior a la cantidad terapéuticamente eficaz generalmente reconocida para ese agente.

25 30 En algunas realizaciones, el agente activo adicional es un agente no antivírico contra el virus de la hepatitis C (VHC), un agente antivírico contra el VHC, un agente no antivírico contra el virus de la hepatitis B (VHB), un agente antivírico contra el VHB, un agente para la cirrosis biliar primaria, un agente para la hepatitis alcohólica, un agente para la colangitis esclerosante primaria, un agente para la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), un agente para la hepatitis autoinmunitaria, un agente para la fibrosis pulmonar, un agente para la fibrosis quística, un agente para la fibrosis renal, un agente para fibrosis cutánea, un agente para la mielofibrosis, un agente para la esofagitis eosinofílica, un agente anti-TGF-β, un agente anti-CTGF, un agente amiloide P sérico humano recombinante, un agente anti-IL-4, un agente anti-IL-5 (por ejemplo, mepolizumab), un agente anti-IL-13, un agente receptor neuroquímico, un agente anti-IL-17A, un antagonista de SMO Hh o Hh(R), un antagonista de CCR5, un inhibidor del reclutamiento de células CCR4, un antagonista de CXCR4, un agente anti-CXCR4, un antagonista de CXCR3, un agente anti-CCL17, un inhibidor de NOX, copaxona, adiponectina, un agonista de AMPK, proteína 1 de unión a la caja Y, un inhibidor del reclutamiento de miofibroblastos, un inductor de MMP anti-Th17, un compuesto anti-deposición de la matriz extracelular, un antagonista del receptor de adenosina, un agente de micro-ARN (miR), una célula madre, tenofovir, un agente anti-entrecrezamiento del colágeno (por ejemplo, simtuzumab, mogamulizumab) o un bloqueante de los receptores de angiotensina II (BRA) seleccionado del grupo que consiste en: valsartán, telmisartán, losartán, irbesartán, azilsartán, eprosartán, olmesartán o una combinación de cualquiera de los anteriores.

40 45 En una realización, el uno o más agentes activos adicionales comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en telmisartán.

50 55 En una realización, el 15-HEPE y uno o más agentes activos están presentes en la composición, o se coadministran en una relación en peso de 15-HEPE:agente adicional de aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 1000:1, de aproximadamente 1:500 a aproximadamente 500:1, de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 1:25 a aproximadamente 25:1, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1 o aproximadamente 1:1.

Formas de dosificación

60 Una composición para su uso de acuerdo con la invención se puede formular como una o más unidades de dosificación. Las expresiones "unidad de dosis" y "unidad de dosificación" en el presente documento se refieren a una porción de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de un agente terapéutico adecuado para una sola administración para proporcionar un efecto terapéutico. Dichas unidades de dosificación pueden administrarse de una a una pluralidad (es decir, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a 8, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 2) de veces al día, o tantas veces como sea necesario para provocar una respuesta terapéutica.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención están en forma de formas o unidades de dosificación administrables por vía oral. Los ejemplos no limitantes de formas de dosificación adecuadas incluyen comprimidos (por ejemplo, comprimidos en suspensión, comprimidos en suspensión para morder, comprimidos de dispersión rápida, comprimidos masticables, etc.), comprimidos encapsulados, cápsulas (por ejemplo, una cápsula de gelatina blanda o dura o una cápsula de HPMC), pastillas para chupar, sobres, sellos, trociscos, gránulos, suspensión, elixires, jarabes o cualquier otra forma de dosificación sólida razonablemente adaptada para la administración oral. Las expresiones "administración por vía oral" y "administración oral" en este documento incluyen cualquier forma de administración en donde el agente o la composición se coloque en la boca del sujeto en tratamiento, ya sea ingerido o no. Por lo tanto esto incluye la administración bucal y sublingual, así como la administración esofágica.

Como alternativa, las composiciones de la presente invención también pueden formularse para su administración rectal, tópica o parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica o infusión).

- 5 15 Al analizar la cantidad de 15-HEPE en una composición de la presente invención, esto puede dividirse en varias formas de dosificación. Existe un límite en cuanto al tamaño para la administración oral. Si a un sujeto se le va a administrar de 1 a 4 g de 15-HEPE al día, esto puede ser por hasta 4 cápsulas, proporcionando cada una 1 g de 15-HEPE.
- 10 20 Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de formas de dosificación líquidas o unidades de dosis para beberse directamente o pueden mezclarse con alimentos o bebidas antes de la ingestión. Algunos ejemplos no limitantes de formas de dosificación líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, elixires, jarabes, formulaciones líquidas en aerosol y similares.

- 25 30 En otra realización, las composiciones de la presente invención comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" en el presente documento significa cualquier sustancia, no en sí misma un agente terapéutico, usada como un portador o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o para añadirse a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una dosis unitaria de la composición y que no produce toxicidad inaceptable o interacción con otros componentes de la composición. A modo de ejemplo solamente, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más de: antioxidantes, tensioactivos, conservantes, agentes saborizantes, co-disolventes, adyuvantes de viscosidad, adyuvantes de suspensión y fases lipófilas.

- 35 40 En una realización, la composición farmacéutica comprende uno o más antioxidantes tales como ácido ascórbico, ácido palmítico, palmitato de ascorbilo, α-tocoferol, idebenona, ubiqinona, ácido ferúlico, coenzima Q10, licopeno, té verde, catequinas, 3-galato de epigalocatequina (EGCG), polifenoles de té verde (GTP), silimarina, grano de café, resveratrol, semilla de uva, extractos de granada, genisten, picnogenol, niacinamida, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxilanisol butilado (BHA) y similares. En una realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso de un antioxidante, por ejemplo aproximadamente el 0,01 % en peso, aproximadamente el 0,02 % en peso, aproximadamente el 0,03 % en peso, aproximadamente el 0,04 % en peso, aproximadamente el 0,05 % en peso, aproximadamente el 0,06 % en peso, aproximadamente el 0,07 % en peso, aproximadamente el 0,08 % en peso, aproximadamente el 0,09 % en peso, aproximadamente el 0,1 % en peso, aproximadamente el 0,11 % en peso, aproximadamente el 0,12 % en peso, aproximadamente el 0,13 % en peso, aproximadamente el 0,14 % en peso, aproximadamente el 0,15 % en peso, aproximadamente el 0,16 % en peso, aproximadamente el 0,17 % en peso, aproximadamente el 0,18 % en peso, aproximadamente el 0,19 % en peso, aproximadamente el 0,2 % en peso, aproximadamente el 0,21 % en peso, aproximadamente el 0,22 % en peso, aproximadamente el 0,23 % en peso, aproximadamente el 0,24 % en peso, aproximadamente el 0,25 % en peso, aproximadamente el 0,26 % en peso, aproximadamente el 0,27 % en peso, aproximadamente el 0,28 % en peso, aproximadamente el 0,29 % en peso, aproximadamente el 0,3 % en peso, aproximadamente el 0,31 % en peso, aproximadamente el 0,32 % en peso, aproximadamente el 0,33 % en peso, aproximadamente el 0,34 % en peso, aproximadamente el 0,35 % en peso, aproximadamente el 0,36 % en peso, aproximadamente el 0,37 % en peso, aproximadamente el 0,38 % en peso, aproximadamente el 0,39 % en peso, aproximadamente el 0,4 % en peso, aproximadamente el 0,41 % en peso, aproximadamente el 0,42 % en peso, aproximadamente el 0,43 % en peso, aproximadamente el 0,44 % en peso, aproximadamente el 0,45 % en peso, aproximadamente el 0,46 % en peso, aproximadamente el 0,47 % en peso, aproximadamente el 0,48 % en peso, aproximadamente el 0,49 % en peso, aproximadamente el 0,5 % en peso, aproximadamente el 0,51 % en peso, aproximadamente el 0,52 % en peso, aproximadamente el 0,53 % en peso, aproximadamente el 0,54 % en peso, aproximadamente el 0,55 % en peso, aproximadamente el 0,56 % en peso, aproximadamente el 0,57 % en peso, aproximadamente el 0,58 % en peso, aproximadamente el 0,59 % en peso, aproximadamente el 0,6 % en peso, aproximadamente el 0,61 % en peso, aproximadamente el 0,62 % en peso, aproximadamente el 0,63 % en peso, aproximadamente el 0,64 % en peso, aproximadamente el 0,65 % en peso, aproximadamente el 0,66 % en peso, aproximadamente el 0,67 % en peso, aproximadamente el 0,68 % en peso, aproximadamente el 0,69 % en peso, aproximadamente el 0,7 % en peso, aproximadamente el 0,71 % en peso, aproximadamente el 0,72 % en peso, aproximadamente el 0,73 % en peso, aproximadamente el 0,74 % en peso, aproximadamente el 0,75 % en peso, aproximadamente el 0,76 % en peso, aproximadamente el 0,77 % en peso, aproximadamente el 0,78 % en peso,

aproximadamente el 0,79 % en peso, aproximadamente el 0,8 % en peso, aproximadamente el 0,81 % en peso, aproximadamente el 0,82 % en peso, aproximadamente el 0,83 % en peso, aproximadamente el 0,84 % en peso, aproximadamente el 0,85 % en peso, aproximadamente el 0,86 % en peso, aproximadamente el 0,87 % en peso, aproximadamente el 0,88 % en peso, aproximadamente el 0,89 % en peso, aproximadamente el 0,9 % en peso, 5 aproximadamente el 0,91 % en peso, aproximadamente el 0,92 % en peso, aproximadamente el 0,93 % en peso, aproximadamente el 0,94 % en peso, aproximadamente el 0,95 % en peso, aproximadamente el 0,96 % en peso, aproximadamente el 0,97 % en peso, aproximadamente el 0,98 % en peso, aproximadamente el 0,99 % en peso, aproximadamente el 1 % en peso, aproximadamente el 1,1 % en peso, aproximadamente el 1,2 % en peso, 10 aproximadamente el 1,3 % en peso, aproximadamente el 1,4 % en peso, aproximadamente el 1,5 % en peso, aproximadamente el 1,6 % en peso, aproximadamente el 1,7 % en peso, aproximadamente el 1,8 % en peso, aproximadamente el 1,9 % en peso o aproximadamente el 2 % en peso del uno o más antioxidantes.

Métodos y usos terapéuticos

15 Las composiciones y formulaciones desveladas en el presente documento pueden usarse en el tratamiento de la fibrosis. La fibrosis puede estar asociada a un órgano o tejido asociado a un pulmón, un hígado, un corazón, un riñón, uno o más ojos, mediastino, médula ósea, retroperitoneo, piel, un intestino, una articulación, un órgano reproductor o una combinación de los mismos. La fibrosis puede estar asociada al tejido hepático. De acuerdo con la invención, la fibrosis es fibrosis pulmonar idiopática.

20 La fibrosis puede estar asociada a la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). Una puntuación de actividad de EHGNA (PAE) puede reducirse en el sujeto después de la administración de la composición. La PAE puede reducirse en el sujeto en comparación con el valor basal. El PAE puede reducirse en comparación con un segundo sujeto al que no se le ha administrado la composición. Al segundo sujeto puede haberse administrado un placebo. El segundo sujeto puede estar en terapia para la fibrosis.

25 En algunas realizaciones, el sujeto está en terapia para la fibrosis. En algunas realizaciones, la terapia de la fibrosis continúa durante la administración de la composición. En otras realizaciones, el tratamiento de la fibrosis se interrumpe durante la administración de la composición. Por ejemplo, en algunas realizaciones el sujeto está en terapia con telmisartán y, después de comenzar la administración de una composición que comprende 15-HEPE como se desvela en el presente documento, el tratamiento con telmisartán se interrumpe.

30 En algunas realizaciones, la composición se administra por vía oral.

35 En algunas realizaciones, el 15-HEPE es el único principio activo en la composición. En otras realizaciones, la composición comprende además un agente adicional para afectar a la terapia de fibrosis.

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de la fibrosis en un sujeto en terapia para la fibrosis, comprendiendo el método administrar al sujeto una composición que comprende 15-HEPE. La fibrosis puede estar 40 asociada a un órgano o tejido seleccionado del grupo que consiste en: pulmón, hígado, corazón, riñón, ojo, mediastino, médula ósea, retroperitoneo, piel, intestino, articulación, un órgano reproductor y una combinación de los mismos. La fibrosis puede ser fibrosis hepática. La fibrosis puede estar asociada a la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). Una puntuación de actividad de EHGNA (PAE) puede reducirse en el sujeto después de la administración de la composición. La PAE puede reducirse en el sujeto en comparación con el valor basal. El PAE 45 puede reducirse en comparación con un segundo sujeto al que no se le ha administrado la composición. Al segundo sujeto puede haberse administrado un placebo. El segundo sujeto puede estar en terapia para la fibrosis. La terapia para la fibrosis puede comprender la administración de un agente no antivírico contra el VHC, un agente antivírico contra el VHC, un agente no antivírico contra el VHB, un agente antivírico contra el VHB, un agente para la cirrosis biliar primaria, un agente para la hepatitis alcohólica, un agente para la colangitis esclerosante primaria, un 50 agente para la EHNA, un agente para la hepatitis autoinmunitaria, un agente para la fibrosis pulmonar, un agente para la fibrosis quística, un agente para la fibrosis renal, un agente para fibrosis cutánea, un agente para la mielofibrosis, un agente para la esofagitis eosinofílica, un agente anti-TGF-β, un agente anti-CTGF, un agente amiloide P sérico humano recombinante, un agente anti-IL-4, un agente anti-IL-5 (por ejemplo, mepolizumab), un agente anti-IL-13, un agente receptor neuroquímico, un agente anti-IL-17A, un antagonista de SMO Hh o Hh(R), un 55 antagonista de CCR5, un inhibidor del reclutamiento de células CCR4, un antagonista de CXCR4, un agente anti-CXCR4, un antagonista de CXCR3, un agente anti-CCL17, un inhibidor de NOX, copaxona, adiponectina, un agonista de AMPK, proteína 1 de unión a la caja Y, un inhibidor del reclutamiento de miofibroblastos, un inductor de MMP anti-Th17, un compuesto anti-deposición de la matriz extracelular, un antagonista del receptor de adenosina, un agente de micro-ARN (mi R), una célula madre, tenofovir, un agente anti-entrecrezamiento del colágeno (por 60 ejemplo, simtuzumab, mogamulizumab) o un bloqueante de los receptores de angiotensina II (BRA) seleccionado del grupo que consiste en: valsartán, telmisartán, losartán, irbesartán, azilsartán, eprosartán, olmesartán o una combinación de cualquiera de los anteriores. El sujeto puede estar en terapia para la fibrosis. La terapia de la fibrosis puede continuar durante la administración de la composición. El segundo sujeto puede estar en terapia para la fibrosis. La composición puede administrarse por vía oral.

65 En algunas realizaciones, el 15-HEPE es el único principio activo en la composición. En algunas realizaciones, la

composición comprende además un agente adicional para afectar a la terapia de fibrosis.

En algunas realizaciones, puede identificarse al sujeto como que tiene fibrosis antes de administrar la composición que comprende 15-HEPE. En algunas realizaciones, puede identificarse al sujeto como que tiene un mayor riesgo de desarrollar fibrosis antes de administrar la composición que comprende 15-HEPE. En algunas realizaciones, la etapa

- 5 de identificación comprende determinar una PAE asociada al sujeto. En algunas realizaciones, la PAE asociada al sujeto es de al menos 3. En algunas realizaciones, la etapa de identificación comprende el cribado de una mutación genética en una molécula de ácido nucleico asociada al sujeto. En algunas realizaciones, la etapa de identificación comprende obtener un análisis de sangre y/o suero asociado con el sujeto. En algunas realizaciones, la etapa de identificación comprende examinar un tejido asociado con el sujeto. En algunas realizaciones, la etapa de examinar comprende analizar una muestra de tejido histológico (por ejemplo, una biopsia) asociada con el sujeto.

10 En algunas realizaciones, puede provocarse que un valor de PAE disminuya en un sujeto. En algunas realizaciones, puede determinarse un segundo valor de PAE inferior asociado al sujeto después de la administración de la 15 composición durante un período de tiempo.

15 En una realización, una composición farmacéutica como se desvela en el presente documento se administra a un sujeto una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más de tres veces al día.

20 De acuerdo con la divulgación, puede proporcionarse el uso de 15-HEPE o una composición que comprende 15-HEPE para tratar o prevenir la fibrosis en un sujeto que lo necesite y, opcionalmente, en donde uno cualquiera o más de (a) a (m) sea cierto:

- 25 (a) la fibrosis se asocia a un órgano o tejido seleccionado del grupo que consiste en: pulmón, hígado, corazón, mediastino, médula ósea, retroperitoneo, piel, intestino, articulación, un órgano reproductor y una combinación de los mismos;
- (b) la fibrosis es fibrosis hepática o fibrosis pulmonar idiopática;
- 30 (c) la fibrosis se asocia a la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA);
- (d) la puntuación de actividad de EHGNA (PAE) se reduce en el sujeto después de la administración de la composición;
- 35 (e) la PAE se reduce en el sujeto en comparación con el valor basal;
- (f) la PAE se reduce en comparación con un segundo sujeto al que no se le ha administrado la composición y/o el segundo al que se le ha administrado un placebo;
- 40 (g) el sujeto está en terapia para la fibrosis;
- (h) la terapia para la fibrosis continúa durante la administración de la composición;
- (i) el 15-HEPE o la composición se administran por vía oral;
- 45 (j) el 15-HEPE está en forma de ácido libre;
- (k) el 15-HEPE está en forma esterificada;
- 50 (l) la forma esterificada es una forma de éster de alquilo o triglicérido;
- (m) el 15-HEPE está en forma de sal;
- (n) el 15-HEPE comprende 15(S)-HEPE; y/o
- 55 (o) el 15-HEPE comprende 15(R)-HEPE.

60 A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la materia a la cual pertenece la presente divulgación. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica de la presente divulgación, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Además, los materiales, métodos y ejemplos descritos en el presente documento son únicamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

65 Los encabezados se proporcionan solo por conveniencia y no deben interpretarse como una limitación de la tecnología desvelada en el presente documento de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier

encabezado pueden combinarse con las realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

El uso de valores numéricos en los diversos valores cuantitativos especificados en el presente documento, salvo que se indique expresamente lo contrario, se establecen como aproximaciones como si los valores mínimo y máximo

5 dentro de los intervalos citados estuvieran ambos precedidos por la palabra "aproximadamente". De esta manera, pueden usarse ligeras variaciones de un valor establecido para lograr sustancialmente los mismos resultados que el valor establecido. También, la descripción de los intervalos pretende ser un intervalo continuo que incluye todos los valores entre los valores mínimo y máximo enumerados, así como cualquier intervalo que pueda formarse por dichos valores. También se desvelan en el presente documento todas y cada una de las relaciones (e intervalos de

10 cualquiera de dichas relaciones) que pueden formarse dividiendo un valor numérico enumerado en cualquier otro valor numérico enumerado. Por consiguiente, la persona experta apreciará que muchas de estas relaciones, intervalos e intervalos de relaciones pueden derivar de manera inequívoca de los valores numéricos presentados en el presente documento y en todos los casos tales relaciones, intervalos e intervalos de relaciones representan diversas realizaciones de la presente divulgación.

15 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, trastorno o afección incluye al menos parcialmente: (1) prevenir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno o afección no se desarrollen en un mamífero que está expuesto o predispuesto a la enfermedad, trastorno o afección, pero que aún no experimenta ni muestra síntomas de la enfermedad, trastorno o afección; (2) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, trastorno o afección o sus síntomas clínicos; o (3) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno o afección o sus síntomas clínicos. El término "prevención" en relación con una determinada enfermedad o trastorno significa: prevenir la aparición del desarrollo de la enfermedad si no se hubiera producido ninguna, prevenir que la enfermedad o trastorno se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto al trastorno o enfermedad pero que aún no ha sido diagnosticado con el trastorno o enfermedad, y/o prevenir el desarrollo de enfermedad/trastorno adicional si ya está presente.

20 Una "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de una composición activa que se requiere para conferir un efecto terapéutico al sujeto. Una "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando. En algunas realizaciones, el resultado es una reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que incluye un compuesto como se desvela en el presente documento que se requiere para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad sin efectos secundarios adversos indebidos. En algunas realizaciones, una "cantidad eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina usando técnicas, tales como un estudio de escalada de dosis. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. En otras realizaciones, una "cantidad eficaz" de un compuesto desvelado en el presente documento, tal como un compuesto de Fórmula (A) o Fórmula (I), es una cantidad eficaz para lograr un efecto farmacológico deseado o una mejora terapéutica sin efectos secundarios adversos indebidos. En otras realizaciones, se entiende que "una cantidad de efecto" o "una cantidad terapéuticamente eficaz" varía de un sujeto a otro, debido a la variación en el metabolismo, la edad, el peso, la condición general del sujeto, la afección a tratar, la gravedad de la afección que se está tratando y el criterio del médico que prescribe. La expresión "farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto significa que la sustancia en cuestión no produce una toxicidad inaceptable para el sujeto o interacción con otros componentes de la composición.

25 Los siguientes ejemplos de trabajo se proporcionan para facilitar la práctica de la presente divulgación, o la práctica de la presente invención, y no deben interpretarse como limitantes de ninguna manera del resto de la divulgación o la invención.

Ejemplos

EJEMPLO 1 (Ejemplo de referencia).

30 El fin de este estudio fue examinar los efectos de 15-HEPE y 15-HETrE en comparación con vehículo y con telmisartán en un modelo en ratón de EHGNA.

Protocolo

35 Los ratones C57/BL6 obtenidos de Charles River Laboratories se dividieron en 6 grupos de estudio de la siguiente manera:

40 Grupo 1 (Vehículo): A cada uno de los doce ratones se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento y se les alimentó con una dieta rica en grasas durante cuatro semanas. Después, a los ratones se les alimentó con vehículo en un volumen de 10 ml/kg una vez al día desde las 5 hasta las 12 semanas

de edad.

5 Grupo 2 (telmisartán): A cada uno de los doce ratones se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento y se les alimentó con una dieta rica en grasas durante cuatro semanas. Después, a los ratones se les alimentó con telmisartán en una cantidad de 5 mg/kg una vez al día desde las 5 hasta las 12 semanas de edad.

10 Grupo 3 (15-HEPE, dosis baja): A cada uno de doce ratones se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento y se les alimentó con una dieta rica en grasas durante cuatro semanas. Despues, a los ratones se les alimentó con 15-HEPE en una cantidad de 50 mg/kg una vez al día desde las 5 hasta las 12 semanas de edad.

15 Grupo 4 (15-HEPE, dosis alta): A cada uno de doce ratones se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento y se les alimentó con una dieta rica en grasas durante cuatro semanas. Despues, a los ratones se les alimentó con 15-HEPE en una cantidad de 500 mg/kg una vez al día desde las 5 hasta las 12 semanas de edad.

20 Grupo 5 (15-HETRE, dosis baja): A cada uno de doce ratones se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento y se les alimentó con una dieta rica en grasas durante cuatro semanas. Despues, a los ratones se les alimentó con 15-HETRE en una cantidad de 10 mg/kg una vez al día desde las 5 hasta las 12 semanas de edad.

25 Grupo 6 (15-HETRE, dosis alta): A doce ratones se les administró una dosis única de estreptozotocina después del nacimiento y se les alimentó con una dieta rica en grasas durante cuatro semanas. Despues, a los ratones se les alimentó con 15-HETRE en una cantidad de 100 mg/kg una vez al día desde las 5 hasta las 12 semanas de edad.

A las 12 semanas de edad, se evaluaron todos los ratones para determinar los cambios en:

- 30 • bioquímica sérica (por ejemplo, niveles de ALT, niveles de LDL, niveles de VLDL, niveles de HDL, niveles de triglicéridos, nivel de colesterol total),
• fibrosis (por ejemplo, histología usando tinción con rojo sirio) y
• Puntuación de actividad de EHGNA (incluyendo, por ejemplo, histología de tinción con HyE).

35 Resultados

Como se muestra en la FIG. 1, los triglicéridos séricos fueron significativamente más bajos (Mann Whitney) para el grupo de 15-HETRE de dosis baja que para el vehículo. De manera similar, los niveles de VLDL y LDL fueron significativamente más bajos en el grupo de 15-HETRE de dosis baja en comparación con el vehículo (FIG. 2-3). Los niveles de colesterol total fueron significativamente más bajos en los grupos de 15-HETRE de dosis baja y de 15-HEPE de dosis baja en comparación con el vehículo (FIG. 4). Los niveles de hidroxiprolina no fueron significativamente diferentes en ningún grupo en comparación con el vehículo, como se muestra en la Figura 5. Como se muestra en la FIG. 6, los niveles de ALT en plasma fueron significativamente más bajos en el grupo de 15-HEPE de dosis alta en comparación con el vehículo y en comparación con el grupo de 15-HETRE de dosis alta. En particular, el grupo del telmisartán no mostró reducciones estadísticamente significativas de triglicéridos séricos, VLDL, LDL, colesterol total, hidroxiprolina o ALT plasmática en comparación con el vehículo.

50 Los resultados histológicos (tinción con rojo sirio) se muestran en las FIG. 7A-7D y revelan que el grupo de 15-HEPE de dosis alta desarrolló una cantidad baja de fibrosis estadísticamente equivalente a la del telmisartán en comparación con el vehículo.

Como se revela en las FIG. 8A-D, los ratones del grupo de 15-HEPE de dosis alta (FIG. 8C) mostraron una PAE significativamente más baja ($p<0,01$) que el placebo (FIG. 8A). El grupo del telmisartán (FIG. 8B) también mostró una PAE significativamente más baja ($p<0,001$) frente al vehículo.

55 EJEMPLO 2 (Ejemplo de referencia).

Se indujo esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en ratones mediante una única inyección subcutánea de 200 µg de estreptozotocina (Sigma Aldrich) dos días después del nacimiento y alimentación con una dieta rica en grasa (57 % de kcal de grasa, CLEA Japón) después de 4 semanas de edad. Después de la aleatorización, a cada ratón se le administró por vía oral vehículo, telmisartán (10 mg/kg), 15-HEPE (500 mg/kg) o EPA (500 mg/kg) una vez al día desde las 5 hasta las 9 semanas de edad. Al final de la 9^a semana, los ratones se sacrificaron y analizaron.

65 Como se muestra en la FIG. 9, el 15-HEPE (500 mg/kg) fue más eficaz para tratar y/o prevenir la fibrosis hepática en un modelo en ratón que el EPA (500 mg/kg) o el vehículo (FIG. 9).

EJEMPLO 3.

Se cultivaron en placa fibroblastos pulmonares de pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) a razón de 10000 células por pocillo en sus respectivos medios de crecimiento y se dejaron fijar durante la noche. Después de la fijación, las células se pretrataron con 15(S)-HEPE durante 2 horas en sus respectivos medios de ensayo. Después de 2 horas, las células se trataron con compuestos +/- TGF beta (20 ng/ml) durante 48 horas. Después de 48 horas, el medio acondicionado se recogió y se congeló a -80 °C para el futuro análisis de colágeno. Después de la recogida, las células se tiñeron para determinar la expresión de SMA I. El ELISA de colágeno se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Como se muestra en la Fig. 10, el 15-HEPE a razón de 100 ug/ml inhibió la producción de alfa-SMA inducida por TGF-beta. No se observó citotoxicidad.

EJEMPLO 4.

Las ratas (n = 5) recibieron una dosis de 15-HEPE (DS102) de 500 mg/kg durante 7 días y se extirparon los órganos para analizar los niveles de 15-HEPE en los tejidos de los animales tratados frente a los animales sin tratar. Como se muestra en la Fig. 11, había significativamente más 15-HEPE en el hígado y el pulmón de los animales tratados en comparación con el control sin tratar.

REIVINDICACIONES

1. 15-HEPE o una composición que comprende 15-HEPE para su uso en el tratamiento o la prevención de la fibrosis, en donde 15-HEPE representa al menos el 80 % en peso de todos los ácidos grasos presentes en la composición y en donde la fibrosis es una fibrosis pulmonar idiopática.
- 5 2. 15-HEPE o una composición que comprende 15-HEPE para el uso de la reivindicación 1, en donde el uso es para un sujeto que está en terapia para la fibrosis.
- 10 3. 15-HEPE o una composición que comprende 15-HEPE para el uso de la reivindicación 2, en donde la terapia de la fibrosis comprende la administración de un agente no antivírico contra el virus de la hepatitis C (VHC), un agente antivírico contra el VHC, un agente no antivírico contra el virus de la hepatitis B (VHB), un agente antivírico contra el VHB, un agente para la cirrosis biliar primaria, un agente para la hepatitis alcohólica, un agente para la colangitis esclerosante primaria, un agente para la EHNA, un agente para la hepatitis autoinmunitaria, un agente para la fibrosis pulmonar, un agente para la fibrosis quística, un agente para la fibrosis renal, un agente para fibrosis cutánea, un agente para la mielofibrosis, un agente para la esofagitis eosinofílica, un agente anti-TGF-β, un agente anti-CTGF, un agente amiloide P sérico humano recombinante, un agente anti-IL-4, un agente anti-IL-5 (por ejemplo, mepolizumab), un agente anti-IL-13, un agente receptor neuroquímico, un agente anti-IL-17A, un antagonista de SMO Hh o Hh(R), un antagonista de CCR5, un inhibidor del reclutamiento de células CCR4, un antagonista de CXCR4, un agente anti-CXCR4, un antagonista de CXCR3, un agente anti-CCL17, un inhibidor de NOX, copaxona, adiponectina, un agonista de AMPK, proteína 1 de unión a la caja Y, un inhibidor del reclutamiento de miofibroblastos, un inductor de MMP anti-Th17, un compuesto anti-deposición de la matriz extracelular, un antagonista del receptor de adenosina, un agente de micro-ARN (miR), una célula madre, tenofovir, un agente anti-entre cruzamiento del colágeno (por ejemplo, simtuzumab, mogamulizumab) o un bloqueante de los receptores de angiotensina II (BRA) seleccionado del grupo que consiste en: valsartán, telmisartán, losartán, irbesartán, azilsartán, eprosartán, olmesartán o una combinación de cualquiera de los anteriores.
- 15 4. 15-HEPE o una composición que comprende 15-HEPE para el uso de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde la terapia para la fibrosis continúa durante la administración de 15-HEPE o la composición.
- 20 5. 15-HEPE o una composición que comprende 15-HEPE para el uso de cualquier reivindicación anterior, en donde el 15-HEPE o la composición es para la administración oral.
- 25 6. 15-HEPE o una composición que comprende 15-HEPE para el uso de cualquier reivindicación anterior, en donde el 15-HEPE está en forma de ácido libre, forma esterificada o forma de sal.
- 30 7. 15-HEPE o una composición que comprende 15-HEPE para el uso de la reivindicación 6, en donde la forma esterificada es una forma de éster de alquilo o una forma de triglicérido.
- 35 8. 15-HEPE o una composición que comprende 15-HEPE para el uso de la reivindicación 1, en donde el 15-HEPE comprende 15(S)-HEPE.
- 40 9. 15-HEPE o una composición que comprende 15-HEPE para el uso de la reivindicación 1, en donde el 15-HEPE comprende 15(R)-HEPE.

45

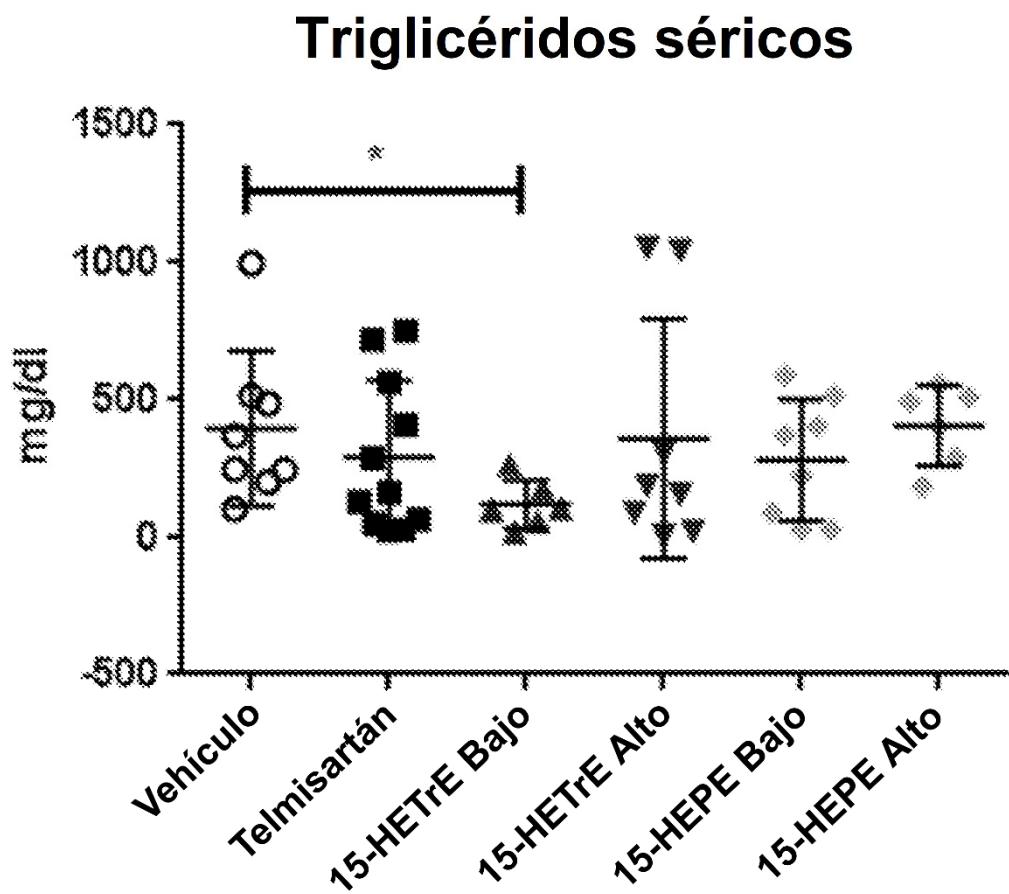


FIG. 1

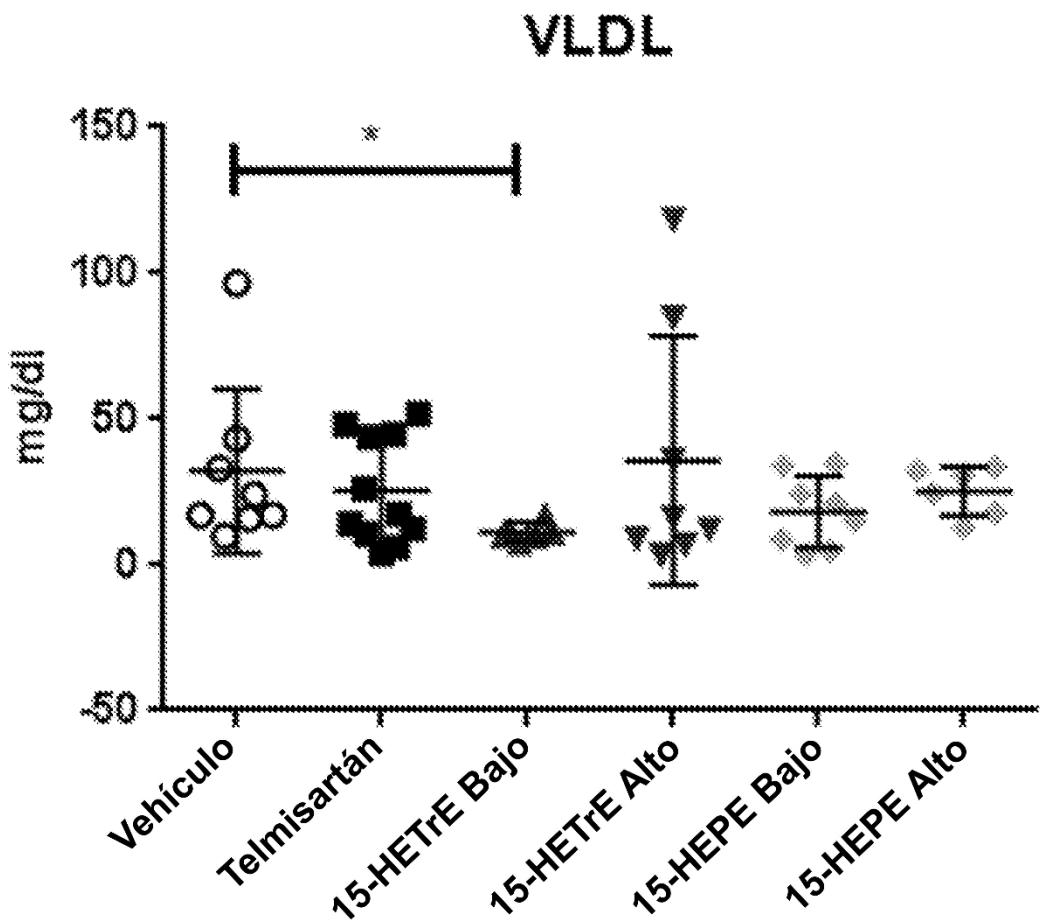


FIG. 2

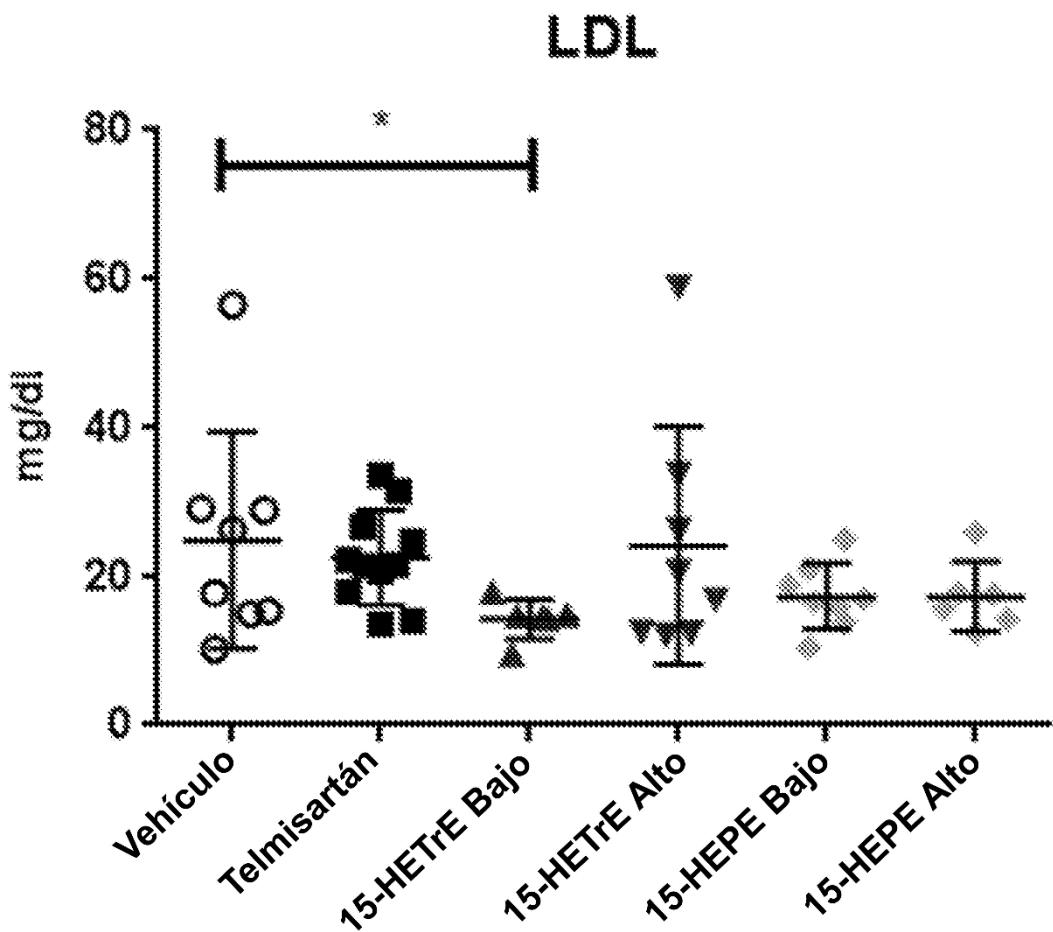


FIG. 3

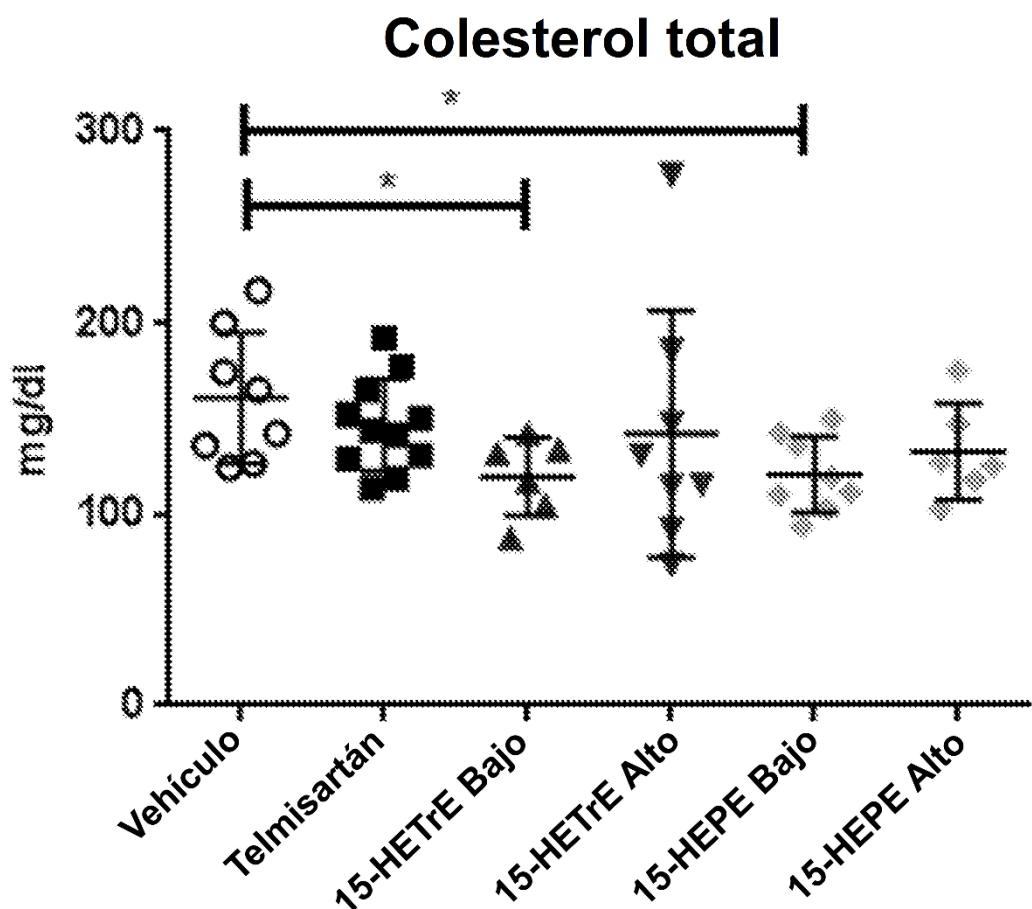


FIG. 4

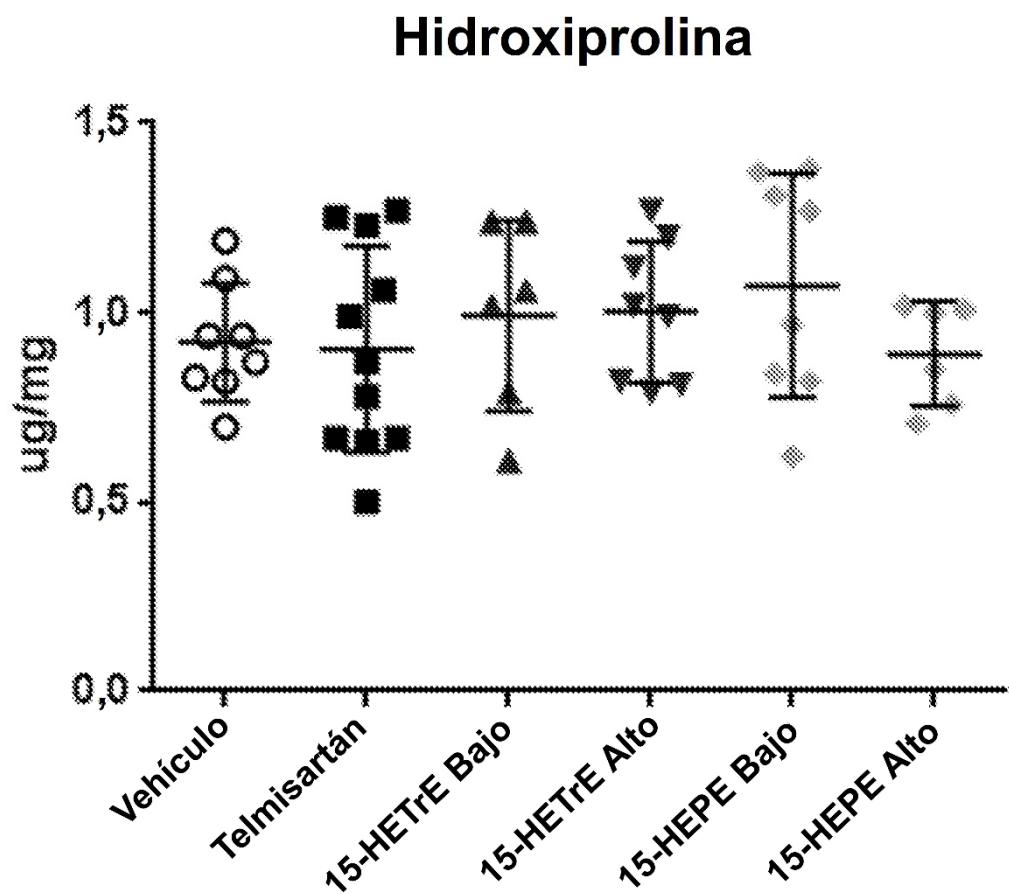


FIG. 5

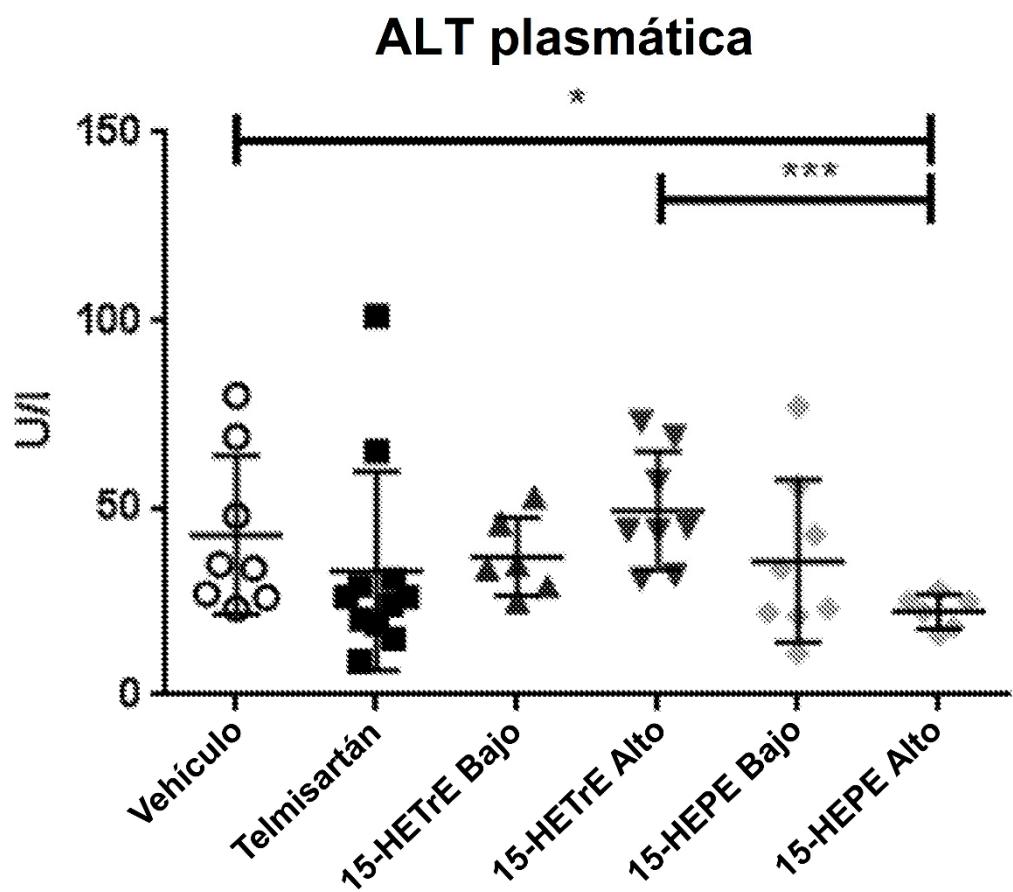
**FIG. 6**

FIG. 7A

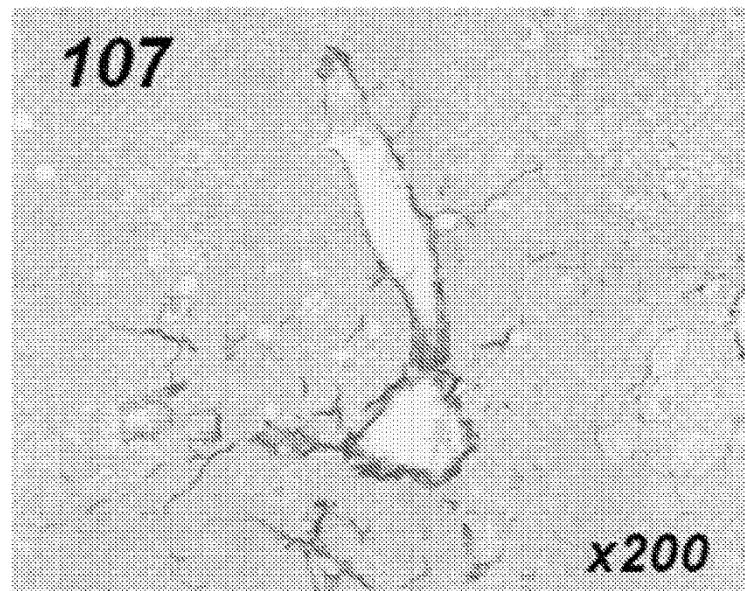


FIG. 7B

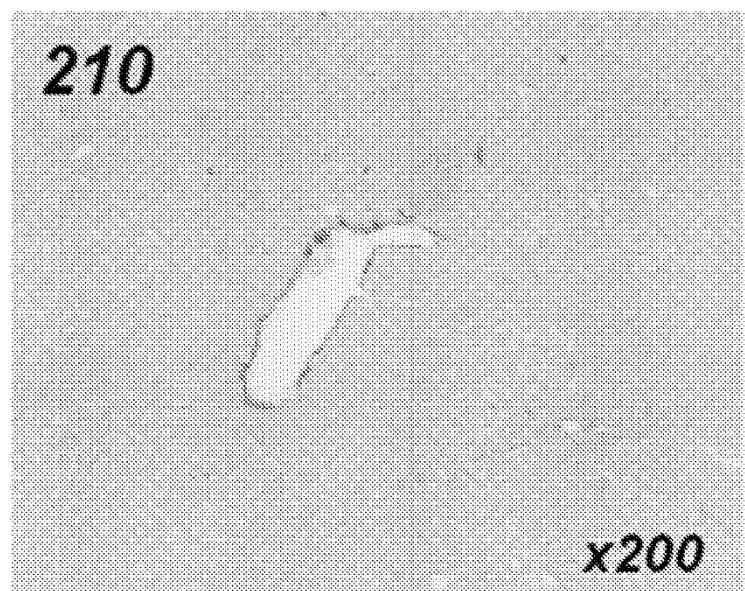


FIG. 7C

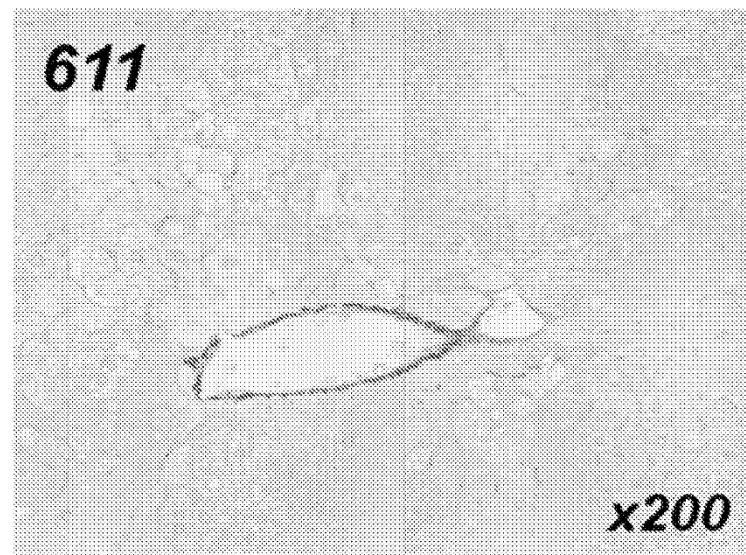


FIG. 7D

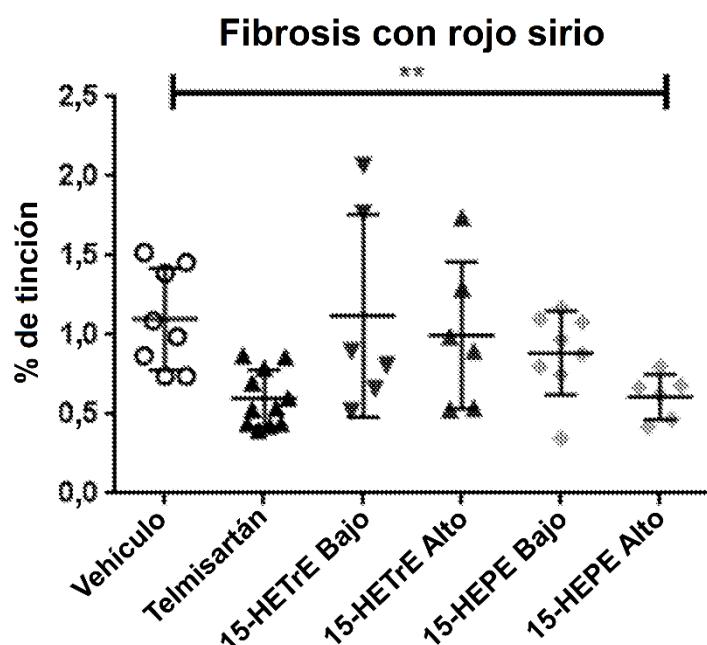


FIG. 8A

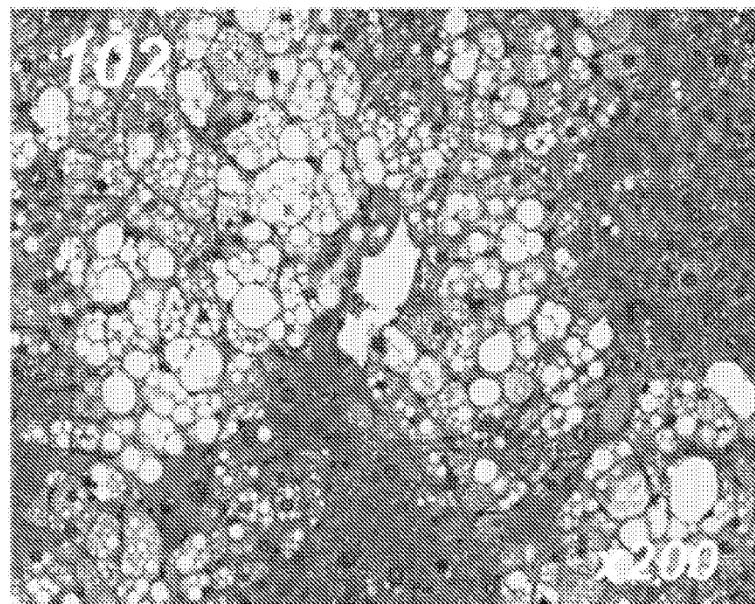


FIG. 8B

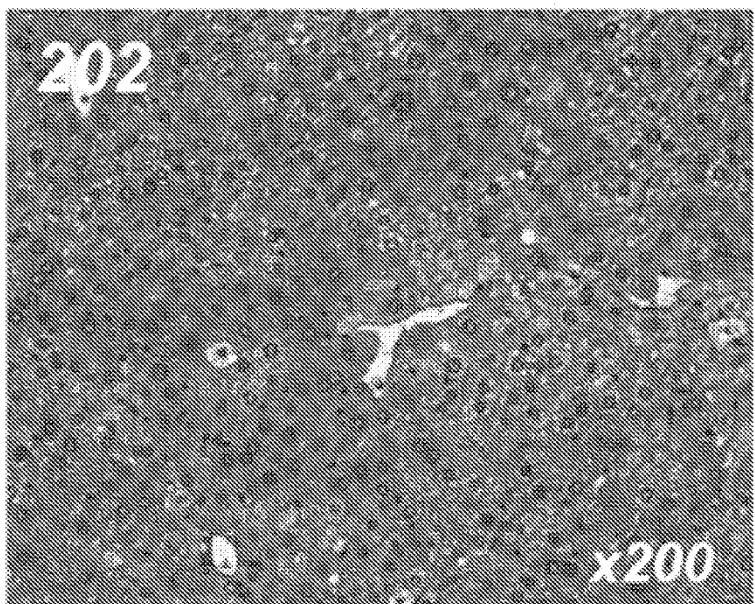


FIG. 8C

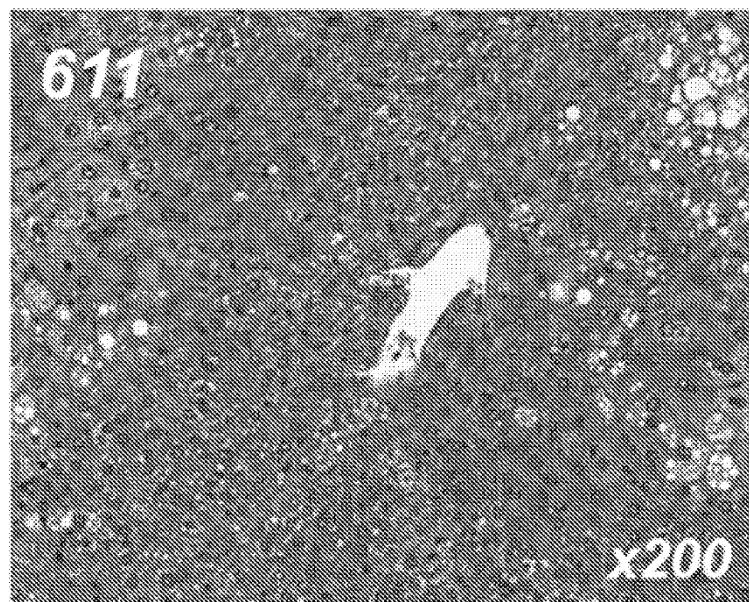
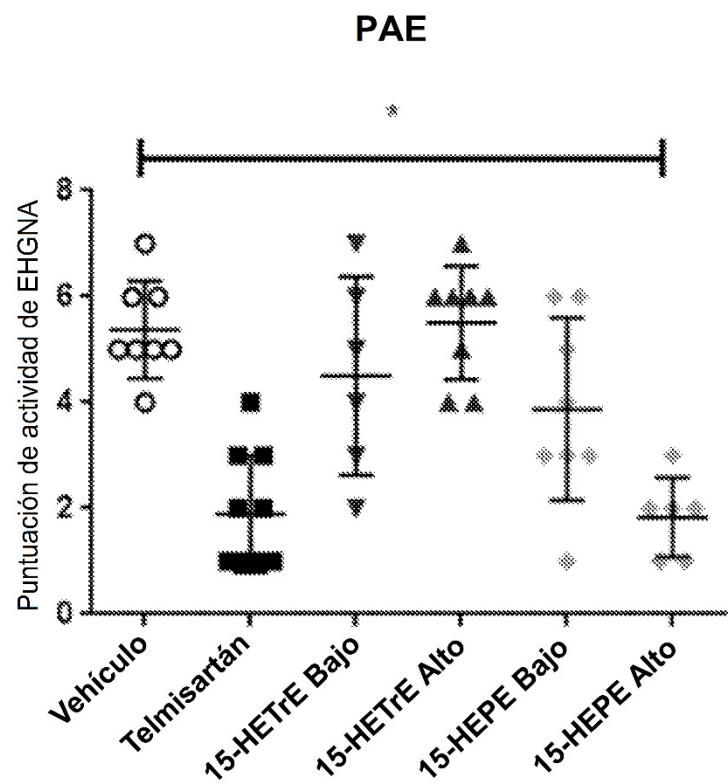


FIG. 8D

Fibrosis con rojo sirio

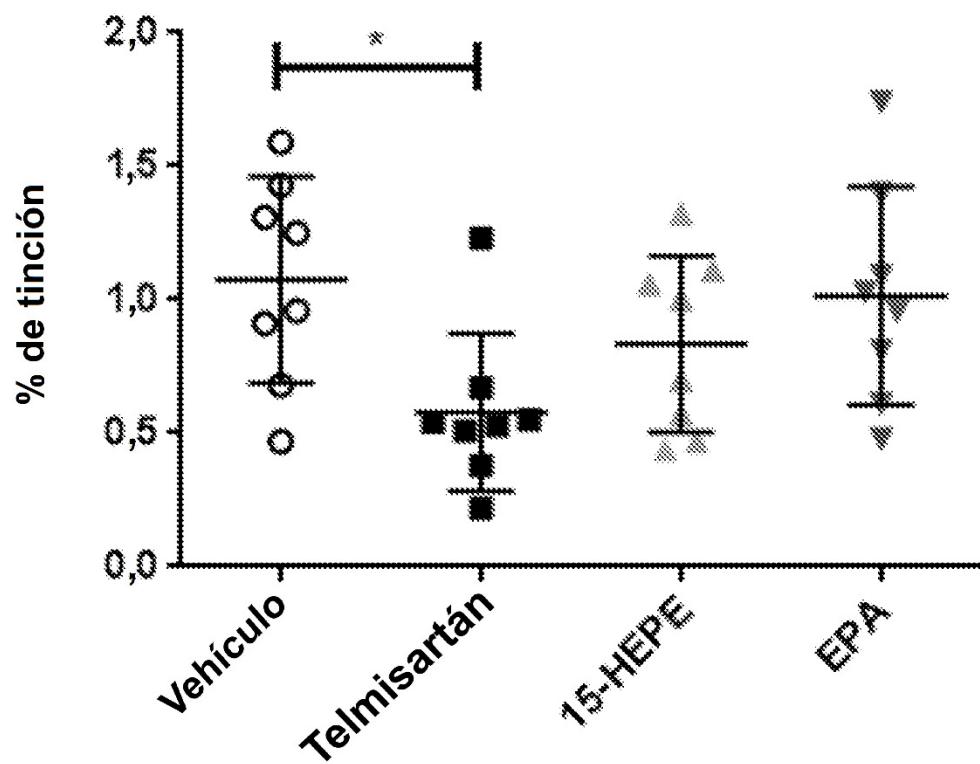


FIG. 9

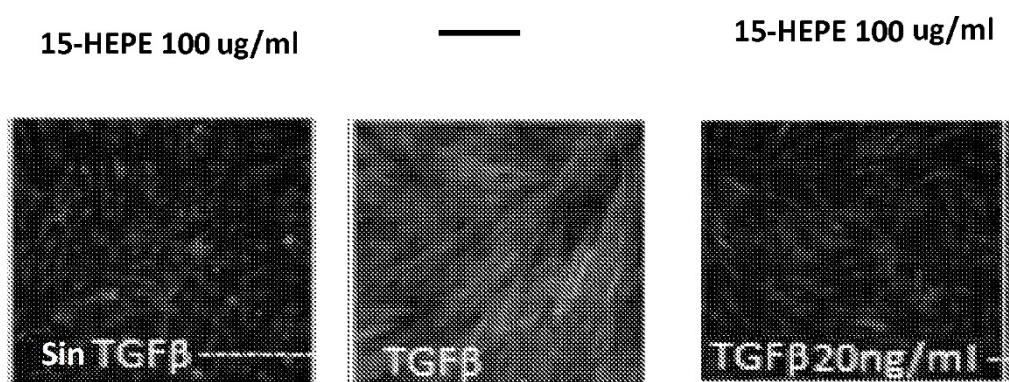


Fig. 10

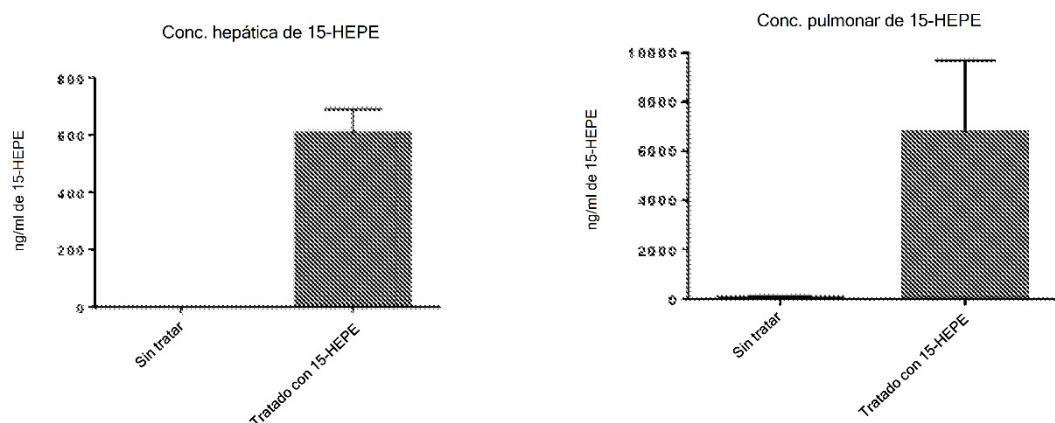


Fig. 11