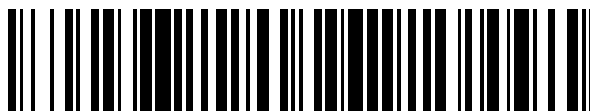


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 448**

51 Int. Cl.:

A61K 31/557 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2013** **E 15197389 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019** **EP 3058943**

54 Título: **Composiciones que comprenden 15-HEPE y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

30.01.2013 GB 201301626

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

11.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DUFFY, KEVIN;
CLIMAX, JOHN y
ROWE, JONATHAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 759 448 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 métodos de uso de las mismas

Campo de la invención

La invención se refiere a las composiciones, formulaciones y métodos para tratar trastornos de hígado graso (EHG), tales como enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), y sus secuelas, mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende ácido 15-hidroxi-eicosapentaenoico (conocido como 15-OHEPA, por su fórmula y siglas en inglés, o 15-HEPE) a un sujeto que lo necesita. En particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica con eficacia mejorada con respecto a una que comprenda EPA en lugar de 15-HEPE como componente activo significativo, para el tratamiento de sujetos que padecen EHG y/o complicaciones de EHG, para reducir depósitos grasos en el hígado con el fin de tratar o prevenir EHG y sus complicaciones asociadas.

Compendio de la invención

Los trastornos de hígado graso, también conocidos como hígado graso o enfermedad de hígado graso (EHG), se refieren a una afección en la cual se acumulan en células hepáticas grandes vacuolas de grasa triglicérida, a través del proceso de la esteatosis, o retención anormal de lípidos dentro de una célula. A pesar de tener múltiples causas, se considera al hígado graso una única enfermedad que se presenta frecuentemente en sujetos con consumo excesivo de alcohol y/o en los que son obesos (con o sin efectos de resistencia a la insulina). La afección está asociada también a otras enfermedades que influyen en el metabolismo graso. La EHG se puede clasificar en dos afecciones distintas: EHG alcohólica y EHG no alcohólica. Ambas afecciones presentan alteraciones grasas microvesiculares y macrovesiculares en diferentes estadios de la enfermedad. La acumulación de grasa también puede ir acompañada de una inflamación progresiva del hígado (hepatitis), denominada esteatohepatitis. El hígado graso también es conocido en la técnica como esteatosis alcohólica y enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), y las formas más graves como esteatohepatitis alcohólica (dentro de la enfermedad hepática alcohólica) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). La cirrosis asociada con la enfermedad de hígado graso no alcohólico es la forma más grave de la enfermedad y se caracteriza por la inflamación del hígado que conduce a la cicatrización del tejido hepático, que con el tiempo termina en insuficiencia hepática.

La obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y la aterosclerosis están aumentando a un ritmo alarmante en el mundo occidental. En los últimos años, el hígado graso ha surgido como un factor de riesgo independiente para estas enfermedades. El hígado graso es la acumulación de triglicéridos y otras grasas dentro de los hepatocitos. La enfermedad de hígado graso puede variar desde solamente hígado graso (también conocido como "esteatosis") hasta hígado graso asociado con inflamación, o esteatohepatitis. La enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) son las causas más comunes de enfermedad hepática crónica en la población adulta, y representan un factor de riesgo importante para la progresión hacia insuficiencia hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Mientras que la esteatosis afecta aproximadamente al 30% de la población, el 80% de los pacientes obesos presentan hígado graso no alcohólico y el 50% de los pacientes que se someten a cirugía bariátrica presentan esteatohepatitis. La EHGNA también representa la causa más común de enfermedad hepática en niños. Se estima que la EHGNA afecta hasta el 20 por ciento de los adultos y casi el 5 por ciento de los niños. Algunos expertos estiman que alrededor de dos tercios de los adultos obesos y la mitad de los niños obesos pueden presentar hígado graso. En los últimos diez años, dado que las tasas de obesidad se han duplicado en los adultos y se han triplicado en los niños y adolescentes, la EHGNA y la EHNA son cada vez más comunes. La EHNA puede provocar cicatrización y endurecimiento del hígado, lo que conduce a cirrosis, una enfermedad muy grave que puede requerir un trasplante de hígado, y a la larga a carcinoma hepatocelular.

No existe un tratamiento médico establecido único para el hígado graso. En la actualidad, el tratamiento de la EHGNA se limita a 1) tratamiento de los trastornos metabólicos asociados, tales como diabetes e hiperlipidemia; 2) control de la resistencia a la insulina, centrado en la pérdida de peso, ejercicio y/o un enfoque farmacológico y 3) el uso de antioxidantes como agentes hepatoprotectores. A pesar del uso de muchas modalidades terapéuticas distintas, no está actualmente disponible ningún tratamiento claro para hacer frente a la EHGNA. Dado que es clínicamente importante resolver la EHGNA y sus secuelas, son necesarios nuevos enfoques destinados a prevenir y revertir la acumulación de grasa en el hígado.

Los autores de la presente invención han hallado, sorprendentemente, que 15-HEPE, un metabolito del EPA, es más potente que el EPA en el tratamiento de la EHG.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para tratar trastornos de hígado graso, entre ellos enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), mediante la administración de una composición que comprende 15-HEPE a un sujeto que lo necesite.

En la presente memoria, "15-HEPE" es el ácido 15-hidroxi-eicososa-5,8,11,13,17-pentaenoico, un derivado del EPA. Se puede sintetizar 15-HEPE a partir de EPA conforme a métodos conocidos en la técnica. En la presente memoria, el

término "15-HEPE" se refiere a 15-HEPE en su forma de ácido libre (por ejemplo, ácido 15-hidroxi-eicosa-5,8,11,13,17-pentaenoico) y/o un éster, conjugado o sal del mismo, farmacéuticamente aceptable, o mezclas de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, el 15-HEPE está en forma de un éster de alquilo C₁₋₄, por ejemplo en forma de éster metílico o de éster etílico.

- 5 En la presente memoria, "EPA" es, por sus siglas en inglés, ácido eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico, también conocido como 20:5n-3, un ácido graso omega-3. El EPA se puede conseguir fácilmente a través de fuentes comerciales.

En consecuencia, en un aspecto de la presente invención se proporciona un método para tratar un trastorno de hígado graso en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende 15-HEPE.

10 La presente invención proporciona 15-HEPE, o una composición que comprende 15-HEPE, para uso en el tratamiento de un trastorno de hígado graso.

La presente invención proporciona un uso de 15-HEPE, o de una composición que comprende 15-HEPE, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno de hígado graso.

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 15-HEPE. El 15-HEPE puede ser el único ingrediente activo significativo en esa composición y en los métodos y usos como se indica en la presente memoria. El 15-HEPE puede ser el único ingrediente activo. Como alternativa, el 15-HEPE puede estar combinado para la coformulación o coadministración con otros agentes para tratar la EHG. Si se va a utilizar un agente activo adicional, se puede coformular el 15-HEPE como una única unidad de administración, o bien se puede formular en un número desde dos hasta una pluralidad de unidades de administración, para la administración coordinada, en combinación o concomitante.

La invención también proporciona formulaciones de 15-HEPE y formulaciones que comprenden 15-HEPE y métodos de uso de estas formulaciones para tratar trastornos de hígado graso, entre ellos enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

- 25 El 15-HEPE es una molécula quiral, y se puede utilizar en la forma enantiomérica (S) o (R), o como una mezcla racémica. En la presente memoria, "15-HEPE" incluye todas estas formas, sin limitación en cuanto a la estereoespecificidad. En otra realización, el 15-HEPE comprende la forma (S): ácido 15-(S)-hidroxi-(5Z,8Z,11Z,13E,17Z)-eicosapentaenoico. En algunas realizaciones, el 15-HEPE se puede emplear en forma de su éster etílico. En otras realizaciones, el 15-HEPE se puede emplear como el ácido libre.

- 30 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para la administración oral, que comprende 15-HEPE. Esa composición puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable. El 15-HEPE puede estar en cualquier forma discutida en la presente memoria. El 15-HEPE puede estar presente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 3.000 mg.

- 35 Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos empleados en la presente memoria tienen el mismo significado que un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención entiende comúnmente. Aunque en la práctica de la presente invención se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, se describen a continuación métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en la presente memoria se incorporan expresamente por referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria
- 40 descriptiva, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos descritos en la presente memoria son sólo ilustrativos, y no pretenden ser limitantes.

A partir de la descripción detallada que sigue se harán evidentes otras características y ventajas de la invención.

Breve descripción de los dibujos

- 45 Las Figuras 1.1, 1.2, 2.1 y 2.2 presentan datos actuales de un estudio de eficacia *in vivo* de 15-HEPE y EPA en el modelo STAM de esteatohepatitis no alcohólica, como se detalla en los ejemplos de la presente memoria.

Composiciones farmacéuticas

- Aunque la presente invención es capaz de realizarse de diversas formas, la descripción a continuación de varias realizaciones se hace con el entendimiento de que la presente divulgación se debe considerar como una ilustración de la invención, y no se pretende que se limite la invención a las realizaciones específicas ilustradas. Los títulos se han puesto sólo por razones de conveniencia, y no deben ser interpretados como limitantes de la invención en modo alguno. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier título se pueden combinar con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro título.

El uso de valores numéricos para los diversos valores cuantitativos especificados en esta solicitud, salvo que se indique expresamente otra cosa, indica aproximaciones, mismamente como si los valores mínimos y máximos dentro

de los intervalos indicados fueran ambos precedidos por la palabra "aproximadamente". Así, se pueden utilizar ligeras variaciones con respecto a un valor indicado, para lograr sustancialmente los mismos resultados que el valor indicado. Además, se pretende que la descripción de los intervalos sea un intervalo continuo que incluye cada valor entre los valores mínimo y máximo indicados, así como cualesquiera intervalos que tales valores puedan formar. También se describen en la presente memoria todas y cada una de las proporciones (y los intervalos de dichas proporciones) que se pueden formar dividiendo un valor numérico indicado, por cualquier otro valor numérico indicado. En consecuencia, la persona experta apreciará que muchas de tales proporciones, intervalos e intervalos de proporciones se pueden derivar de forma inequívoca a partir de los valores numéricos expuestos en la presente memoria, y en todos los casos tales proporciones, intervalos e intervalos de proporciones representan diversas realizaciones de la presente invención.

Ácido 15-hidroxi-eicosapentaenoico

En una realización, las composiciones de la invención comprenden 15-HEPE como un ingrediente activo. 15-HEPE es la abreviatura de ácido 15-hidroxi-eicosapentaenoico, un metabolito del ácido eicosapentaenoico (EPA) que se puede sintetizar de maneras conocidas en la técnica, por ejemplo mediante la exposición del ácido eicosapentaenoico a la enzima 15-lipoxigenasa. En la presente memoria, el término "15-HEPE" se refiere a 15-HEPE en su forma de ácido libre (por ejemplo, ácido 15-hidroxi-eicosapentaenoico) y/o un éster, conjugado o sal del mismo, farmacéuticamente aceptable, o mezclas de cualquiera de los anteriores y/o un éster, conjugado o sal del mismo, farmacéuticamente aceptable, o mezclas de cualquiera de los anteriores. La expresión "farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto significa que la sustancia en cuestión no produce inaceptable toxicidad en 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 la presente memoria 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 éster metílico de 15-HEPE, éster propílico de 15-HEPE o éster butílico de 15-HEPE. En otra realización más, el 15-HEPE comprende el ácido 15(S)-hidroxi-(5Z,8Z,11Z,13E,17Z)-eicosapentaenoico ópticamente activo. Este isómero se puede utilizar en cualquiera de las formas antes indicadas.

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

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

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

En otra realización, está presente 15-HEPE en una composición de la invención en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10.000 mg, de 25 mg a aproximadamente 7.500 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5.000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 3.000 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 2.500 mg o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 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 1.000 mg, aproximadamente 1.025 mg, aproximadamente 1.050 mg, aproximadamente 1.075 mg, aproximadamente 1.100 mg, aproximadamente 1.025 mg, aproximadamente 1.050 mg, aproximadamente 1.075 mg, aproximadamente 1.200 mg, aproximadamente 1.225 mg, aproximadamente 1.250 mg, aproximadamente 1.275 mg, aproximadamente 1.300 mg, aproximadamente 1.325 mg, aproximadamente 1.350 mg, aproximadamente 1.375 mg, aproximadamente 1.400 mg, aproximadamente 1.425 mg, aproximadamente 1.450 mg, aproximadamente 1.475 mg, aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 1.525 mg, aproximadamente 1.550 mg, aproximadamente 1.575 mg, aproximadamente 1.600 mg, aproximadamente 1.625 mg, aproximadamente 1.650 mg, aproximadamente 1.675 mg, aproximadamente 1.700 mg, aproximadamente 1.725 mg, aproximadamente 1.750 mg, aproximadamente 1.775 mg, aproximadamente 1.800 mg, aproximadamente 1.825 mg, aproximadamente 1.850 mg, aproximadamente 1.875 mg, aproximadamente 1.900 mg, aproximadamente 1.925 mg,

aproximadamente 1.950 mg, aproximadamente 1.975 mg, aproximadamente 2.000 mg, aproximadamente 2.025 mg, aproximadamente 2.050 mg, aproximadamente 2.075 mg, aproximadamente 2.100 mg, aproximadamente 2.125 mg, aproximadamente 2.150 mg, aproximadamente 2.175 mg, aproximadamente 2.200 mg, aproximadamente 2.225 mg, aproximadamente 2.250 mg, aproximadamente 2.275 mg, aproximadamente 2.300 mg, aproximadamente 2.325 mg, aproximadamente 2.350 mg, aproximadamente 2.375 mg, aproximadamente 2.400 mg, aproximadamente 2.425 mg, aproximadamente 2.450 mg, aproximadamente 2.475 mg o aproximadamente 2.500 mg.

En una realización, el 15-HEPE presente en una composición de la invención comprende al menos 90% en peso de 15-HEPE (tal como se ha definido e ilustrado el término "15-HEPE" en la presente memoria). Las composiciones de 15-HEPE pueden comprender incluso mayor pureza de 15-HEPE, por ejemplo al menos 95% en peso de 15-HEPE o al menos 97% en peso de 15-HEPE, en donde el 15-HEPE es cualquier forma de 15-HEPE expuesta en la presente memoria. La pureza de 15-HEPE puede definirse adicionalmente (por ejemplo, en el perfil de impurezas) por cualquiera de las descripciones de 15-HEPE proporcionadas en la presente memoria.

Se han discutido más arriba las cantidades de 15-HEPE en la composición farmacéutica y su pureza. La naturaleza de los ácidos grasos esenciales y su síntesis es tal 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, una composición de la invención contiene no más de aproximadamente 10%, no más de aproximadamente 9%, no más de aproximadamente 8%, no más de aproximadamente 7%, no más de aproximadamente 6%, no más de aproximadamente 5%, no más de aproximadamente 4%, no más de aproximadamente 3%, no más de aproximadamente 2%, no más de aproximadamente 1% o no más de aproximadamente 0,5%, en peso, de otros ácidos grasos omega-3, entre ellos ácido alfa-linolénico, ácido estearidónico, ácido docosahexaenoico (ADH) o sus derivados. En otras formas de realización, sustancialmente no están presentes, o bien no están presentes en absoluto, otros ácidos grasos omega-3.

En otra realización, 15-HEPE representa al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99% o 100%, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en una composición de la invención.

Puede estar presente algo de ácido eicosapentaenoico residual de la síntesis del 15-HEPE. Puede existir no más de aproximadamente 10%, no más de aproximadamente 9%, no más de aproximadamente 8%, no más de aproximadamente 7%, no más de aproximadamente 6%, no más de aproximadamente 5%, no más de aproximadamente 4%, no más de aproximadamente 3%, no más de aproximadamente 2%, no más de aproximadamente 1% o no más de aproximadamente 0,5%, en peso, de EPA. Como alternativa, no existe sustancialmente, o bien no existe en absoluto, EPA en una forma que no ha sido modificado a la forma hidroxílica.

Agentes activos adicionales

En una realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes activos. En una realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad del agente activo adicional que es menor que 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 mayor que la cantidad terapéuticamente eficaz generalmente reconocida para ese agente.

El EPA tiene en sí propiedades beneficiosas para tratar la EHG y, en una realización alternativa, es posible combinar el 15-HEPE con EPA.

En una realización, el 15-HEPE y uno o más agentes activos están presentes en una composición de la invención, o bien se coadministran, en una relación en peso de 15-HEPE:agente adicional de aproximadamente 1:1.000 a aproximadamente 1.000:1, 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 bien aproximadamente 1:1.

Formas farmacéuticas

Una composición para uso según la descripción puede formularse como una o más unidades de administración. Las expresiones "dosis unitaria" o "unidad de administración" en el presente documento se refieren a una porción de una composición farmacéutica que contiene una cantidad adecuada de un agente terapéutico para una administración única, con el fin de proporcionar un efecto terapéutico. Tales unidades de administración se pueden administrar desde una vez al día hasta 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) veces al día, o tantas veces como sea necesario para obtener una respuesta terapéutica.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención están en forma de formas farmacéuticas o unidades de administración administrables por vía oral. Los ejemplos no limitantes de formas farmacéuticas adecuadas incluyen

comprimidos (por ejemplo comprimidos suspendibles, comprimidos suspendibles para morder, comprimidos de dispersión rápida, comprimidos masticables, etc.), comprimidos oblongos, cápsulas (por ejemplo una cápsula de gelatina blanda o dura o una cápsula de HPMC), pastillas, sobres, sellos, trociscos, gránulos, suspensiones, elixires, jarabes o cualquier otra forma de dosificación sólida razonablemente adaptada para la administración oral. La expresión "administración oral" incluye en la presente memoria cualquier forma de administración en la que se coloca el agente o composición en la boca del sujeto en tratamiento, se trague o no. Por tanto, esto incluye la administración bucal y sublingual, así como la administración esofágica.

Como alternativa, también se pueden formular las composiciones de la invención para administración rectal, tópica o parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica, o infusión). Con respecto a la cantidad de 15-HEPE en una composición de la invención, esta se puede dividir entre varias formas de dosificación. Existe un límite en cuanto al tamaño para la administración oral. Si hay que administrar a un sujeto de 1 a 4 g de 15-HEPE por día, esto se puede realizar mediante hasta 4 cápsulas que proporcionen cada una 1 g de 15-HEPE.

Las composiciones de la invención pueden presentarse como formas farmacéuticas o unidades de administración líquidas, para ser bebidas directamente o bien para poderse mezclar con comida o bebida antes de ingerirlas. Los ejemplos no limitantes de formas de administración líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, elixires, jarabes, formulaciones líquidas en aerosol, y similares.

En otra realización, las composiciones de la invención comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En la presente memoria, la expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sustancia, que no sea en sí un agente terapéutico, empleada como soporte o vehículo para administrar un agente terapéutico a un sujeto, o bien añadida a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o conservación, 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. Solo a modo de ejemplo, una composición farmacéutica según la presente descripción puede comprender uno o más de: antioxidantes, tensioactivos, conservantes, agentes saborizantes, codisolventes, adyuvantes para viscosidad, adyuvantes de suspensión y fases lipófilas.

En una realización, la composición farmacéutica comprende uno o más antioxidantes tales como ácido ascórbico, ácido palmítico, palmitato de ascorbilo, α -tocoferol, idebenona, ubiquinona, ácido ferúlico, coenzima Q10, licopeno, té verde, catequinas, 3-galato de epigallocatequina (GEGC), polifenoles de té verde (PTV), silimarina, baya del café, resveratrol, semilla de uva, extractos de granada, genisteína, picnogenol, niacinamida y similares. En una realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 2% en peso de un antioxidante, por ejemplo aproximadamente 0,01% en peso, aproximadamente 0,02% en peso, aproximadamente 0,03% en peso, aproximadamente 0,04% en peso, aproximadamente 0,05% en peso, aproximadamente 0,06% en peso, aproximadamente 0,07% en peso, aproximadamente 0,08% en peso, aproximadamente 0,09% en peso, aproximadamente 0,1% en peso, aproximadamente 0,11% en peso, aproximadamente 0,12% en peso, aproximadamente 0,13% en peso, aproximadamente 0,14% en peso, aproximadamente 0,15% en peso, aproximadamente 0,16% en peso, aproximadamente 0,17% en peso, aproximadamente 0,18% en peso, aproximadamente 0,19% en peso, aproximadamente 0,2% en peso, aproximadamente 0,21% en peso, aproximadamente 0,22% en peso, aproximadamente 0,23% en peso, aproximadamente 0,24% en peso, aproximadamente 0,25% en peso, aproximadamente 0,26% en peso, aproximadamente 0,27% en peso, aproximadamente 0,28% en peso, aproximadamente 0,29% en peso, aproximadamente 0,3% en peso, aproximadamente 0,31% en peso, aproximadamente 0,32% en peso, aproximadamente 0,33% en peso, aproximadamente 0,34% en peso, aproximadamente 0,35% en peso, aproximadamente 0,36% en peso, aproximadamente 0,37% en peso, aproximadamente 0,38% en peso, aproximadamente 0,39% en peso, aproximadamente 0,4% en peso, aproximadamente 0,41% en peso, aproximadamente 0,42% en peso, aproximadamente 0,43% en peso, aproximadamente 0,44% en peso, aproximadamente 0,45% en peso, aproximadamente 0,46% en peso, aproximadamente 0,47% en peso, aproximadamente 0,48% en peso, aproximadamente 0,49% en peso, aproximadamente 0,5% en peso, aproximadamente 0,51% en peso, aproximadamente 0,52% en peso, aproximadamente 0,53% en peso, aproximadamente 0,54% en peso, aproximadamente 0,55% en peso, aproximadamente 0,56% en peso, aproximadamente 0,57% en peso, aproximadamente 0,58% en peso, aproximadamente 0,59% en peso, aproximadamente 0,6% en peso, aproximadamente 0,61% en peso, aproximadamente 0,62% en peso, aproximadamente 0,63% en peso, aproximadamente 0,64% en peso, aproximadamente 0,65% en peso, aproximadamente 0,66% en peso, aproximadamente 0,67% en peso, aproximadamente 0,68% en peso, aproximadamente 0,69% en peso, aproximadamente 0,7% en peso, aproximadamente 0,71% en peso, aproximadamente 0,72% en peso, aproximadamente 0,73% en peso, aproximadamente 0,74% en peso, aproximadamente 0,75% en peso, aproximadamente 0,76% en peso, aproximadamente 0,77% en peso, aproximadamente 0,78% en peso, aproximadamente 0,79% en peso, aproximadamente 0,8% en peso, aproximadamente 0,81% en peso, aproximadamente 0,82% en peso, aproximadamente 0,83% en peso, aproximadamente 0,84% en peso, aproximadamente 0,85% en peso, aproximadamente 0,86% en peso, aproximadamente 0,87% en peso, aproximadamente 0,88% en peso, aproximadamente 0,89% en peso, aproximadamente 0,9% en peso, aproximadamente 0,91% en peso, aproximadamente 0,92% en peso, aproximadamente 0,93% en peso, aproximadamente 0,94% en peso, aproximadamente 0,95% en peso, aproximadamente 0,96% en peso, aproximadamente 0,97% en peso, aproximadamente 0,98% en peso,

aproximadamente 0,99% en peso, aproximadamente 1% en peso, aproximadamente 1,1% en peso, aproximadamente 1,2% en peso, aproximadamente 1,3% en peso, aproximadamente 1,4% en peso, aproximadamente 1,5% en peso, aproximadamente 1,6% en peso, aproximadamente 1,7% en peso, aproximadamente 1,8% en peso, aproximadamente 1,9% en peso o aproximadamente 2% en peso del uno o más antioxidantes.

Métodos terapéuticos

Las composiciones y formulaciones descritas en la presente memoria se pueden emplear en el tratamiento de la enfermedad de hígado graso. En una realización, la enfermedad de hígado graso es una enfermedad de hígado graso no alcohólica. En otra realización, la enfermedad de hígado graso es la esteatohepatitis no alcohólica. En una realización, el método comprende administrar una composición farmacéutica descrita en la presente memoria a un sujeto una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, o más de tres veces al día.

En la presente memoria, "tratar" o "el tratamiento" de una enfermedad, trastorno o afección incluye, al menos parcialmente: (1) prevenir la enfermedad, trastorno o afección, es decir hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno o afección en un mamífero que está expuesto o predispuesto a la enfermedad, trastorno o afección, pero aún no experimenta o presenta 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 de sus síntomas clínicos; o bien (3) aliviar la enfermedad, trastorno, o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno o afección o de sus síntomas clínicos. El término "prevención", referido a una enfermedad o trastorno dado significa: prevenir el inicio del desarrollo de la enfermedad si no se había producido, prevenir que la enfermedad o trastorno se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto al trastorno o enfermedad pero a quien aún no se ha diagnosticado que padezca el trastorno o enfermedad, y/o prevenir el desarrollo ulterior de la enfermedad/trastorno si ya está presente.

Una "cantidad eficaz", en la presente memoria, se refiere a la cantidad de una composición activa que es necesaria para obrar un efecto terapéutico sobre el sujeto. Una "cantidad terapéuticamente eficaz", en la presente memoria, se refiere a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra, que aliviará en cierto grado 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 descrito en la presente memoria, necesaria para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad, sin indebidos efectos secundarios adversos. En algunas realizaciones, la "cantidad eficaz" adecuada en un caso individual cualquiera se determina utilizando una técnica, por ejemplo un estudio de incremento progresivo de dosis. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. En otras realizaciones, una "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo un compuesto de fórmula (A) o de fórmula (I), es una cantidad eficaz para conseguir un efecto farmacológico deseado o mejora terapéutica sin indebidos efectos secundarios adversos. En otras realizaciones, se entiende que la "cantidad con efecto" o la "cantidad terapéuticamente eficaz" varían de un sujeto a otro debido a variaciones en el metabolismo, edad, peso, estado general del sujeto, afección a tratar y gravedad de la afección a tratar, y al criterio del médico prescriptor. La expresión "farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto significa que la sustancia en cuestión no produce toxicidad inaceptable para el sujeto o interacción con otros componentes de la composición.

Sin más descripción, se cree que un experto en la técnica puede, haciendo uso de la descripción precedente y los ejemplos ilustrativos que siguen, preparar y utilizar los agentes de la presente descripción y poner en práctica los métodos reivindicados. Los siguientes ejemplos de trabajo se ofrecen para facilitar la práctica de la presente descripción, y no deben interpretarse como que limiten en modo alguno del resto de la descripción.

En los siguientes párrafos numerados se definen diversos aspectos de la invención:

1. 15-HEPE para uso en el tratamiento de un trastorno del hígado graso
2. 15-HEPE para el uso según el párrafo 1, en el que el trastorno del hígado graso se selecciona de enfermedad del hígado graso no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica.
3. 15-HEPE para el uso según el párrafo 1 o el párrafo 2, en el que el 15-HEPE comprende un éster de alquilo C₁-C₅.
4. 15-HEPE para el uso según cualquier párrafo numerado precedente, en el que el 15-HEPE está en forma de una composición farmacéutica.
5. 15-HEPE para el uso según el párrafo 4, en el que la composición farmacéutica además comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. 15-HEPE para el uso según el párrafo 4 o en el párrafo 5, en el que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica oral.

7. 15-HEPE para el uso según cualquier párrafo numerado precedente, en el que el 15-HEPE representa al menos aproximadamente 90% en peso de todos los ácidos grasos presentes.

8. 15-HEPE para el uso según cualquier párrafo numerado precedente, en el que el no hay presentes cantidades sustanciales de cualquier otros ácidos grasos omega-3.

5 9. 15-HEPE para el uso según cualquier párrafo numerado precedente, en el que el no hay presente otro ácido graso omega-3.

10. 15-HEPE para el uso según cualquier párrafo numerado precedente, en el que el 15-HEPE está presente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 3000 mg.

Ejemplos

10 El propósito de este estudio era examinar los efectos de 15-HEPE y EPA en el modelo STAM de esteatohepatitis no alcohólica.

Protocolo

15 Se obtuvieron de Charles River Laboratories Japan, Inc. (Kanagawa, Japón) ratones hembra C57BL/6 grávidas de 15 días, libres de patógenos. Se indujo EHNA en ratones macho mediante una inyección subcutánea única de estreptozotocina (STZ) (Sigma, EE.UU.) tras nacer, y alimentándolos con una dieta alta en grasa (DAG) (CLEA Japan, Japón) *ad libitum* cuando tenían 4 semanas de edad (día 28 ± 2). A las 5 semanas de edad (día 35 ± 2), el día antes del inicio del tratamiento, se distribuyeron al azar los ratones en 5 grupos de 8 ratones.

Durante el período de tratamiento se midió diariamente el peso corporal individual y se anotaron signos clínicos de conducta y supervivencia.

20 Grupos:

Grupo 1 (vehículo): a ocho ratones con EHNA se les administró por vía oral vehículo [aceite de oliva] en un volumen de 10 ml/kg una vez al día desde la edad de 5 semanas a la de 9 semanas.

Grupo 2 (15-HEPE, 50 mg/kg): a ocho ratones con EHNA se les administró por vía oral vehículo suplementado con 15-HEPE a una dosis de 50 mg/kg, una vez al día desde la edad de 5 semanas a la de 9 semanas.

25 Grupo 3 (15-HEPE, 500 mg/kg): a ocho ratones con EHNA se les administró por vía oral vehículo suplementado con 15-HEPE a una dosis de 500 mg/kg, una vez al día desde la edad de 5 semanas a la de 9 semanas.

Grupo 4 (EPA, 500 mg/kg): a ocho ratones con EHNA se les administró por vía oral vehículo suplementado con EPA a una dosis de 500 mg/kg, una vez al día desde la edad de 5 semanas a la de 9 semanas.

30 Grupo 5 (testigo positivo): a ocho ratones con EHNA se les administró por vía oral agua pura suplementada con telmisartán a una dosis de 10 mg/kg, una vez al día desde la edad de 5 semanas a la de 9 semanas.

A la edad de 9 semanas se sacrificaron todos los ratones y se registraron los siguientes datos:

- el peso del hígado individual
- la proporción del peso del hígado respecto al peso corporal

35 Se realizó el análisis histopatológico de cortes hepáticos utilizando tinción HE (para estimar el baremo de actividad de EHNA, abreviado "NAS" por sus siglas en inglés). Para la tinción HE, se seccionaron cortes de bloques en parafina de tejido hepático prefijado en solución de Bouin y se tiñeron con hematoxilina de Lillie-Mayer (Muto Pure Chemicals, Japón) y solución de eosina (Wako Pure Chemical Industries). El baremo de actividad de EHNA se calculó de acuerdo con los criterios de Kleiner (Kleiner DE *et al*, Hepatology, 2005; 41:1313).

40 Se realizaron pruebas estadísticas empleando la prueba de comparación múltiple de Bonferroni. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

La Figura 1.1 muestra que en ninguno de los grupos experimentales se produjo una alteración significativa del peso corporal.

45 La Figura 1.2 muestra que sólo el grupo de tratamiento con 15-HEPE (500 mg/kg) y el testigo positivo (telmisartán) presentaron una reducción significativa en el peso del hígado en comparación con el testigo de vehículo.

Las Figuras 2.1 y 2.2 muestran que sólo en los grupos de 15-HEPE (500 mg/kg) y testigo positivo (telmisartán) disminuyó significativamente el NAS en comparación con el testigo de vehículo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende ácido 15-hidroxi-eicosa-5,8,11,13,17-pentaenoico ("15-HEPE") para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno de hígado graso, en donde el 15-HEPE comprende su forma ácida libre, un éster, conjugado o sal del mismo, farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos.
- 5 2. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde el trastorno de hígado graso esteatohepatitis no alcohólica.
3. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde el trastorno de ácido graso es la enfermedad de hígado graso no alcohólica.
- 10 4. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde el 15-HEPE está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg.
5. La composición para uso según cualquier la reivindicación 1, en donde el 15-HEPE representa al menos aproximadamente 1% a aproximadamente 95% de todos los ácidos grasos presentes en la composición.
6. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde el 15-HEPE representa sustancialmente todos los ácidos grasos presentes en la composición.
- 15 7. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde la composición está exenta de cualquier otros ácidos grasos omega-3.
8. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde la composición está presente en una o más unidades de dosificación que comprenden cápsulas suministrables por vía oral.
- 20 9. La composición para uso según la reivindicación 8, en donde la una o más unidades de dosificación se administran al sujeto aproximadamente 1 a aproximadamente 4 veces al día.
10. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde el sujeto tiene una predisposición a y/o un diagnóstico de trastorno de hígado graso.

FIGURA 1. Peso del hígado y peso corporal

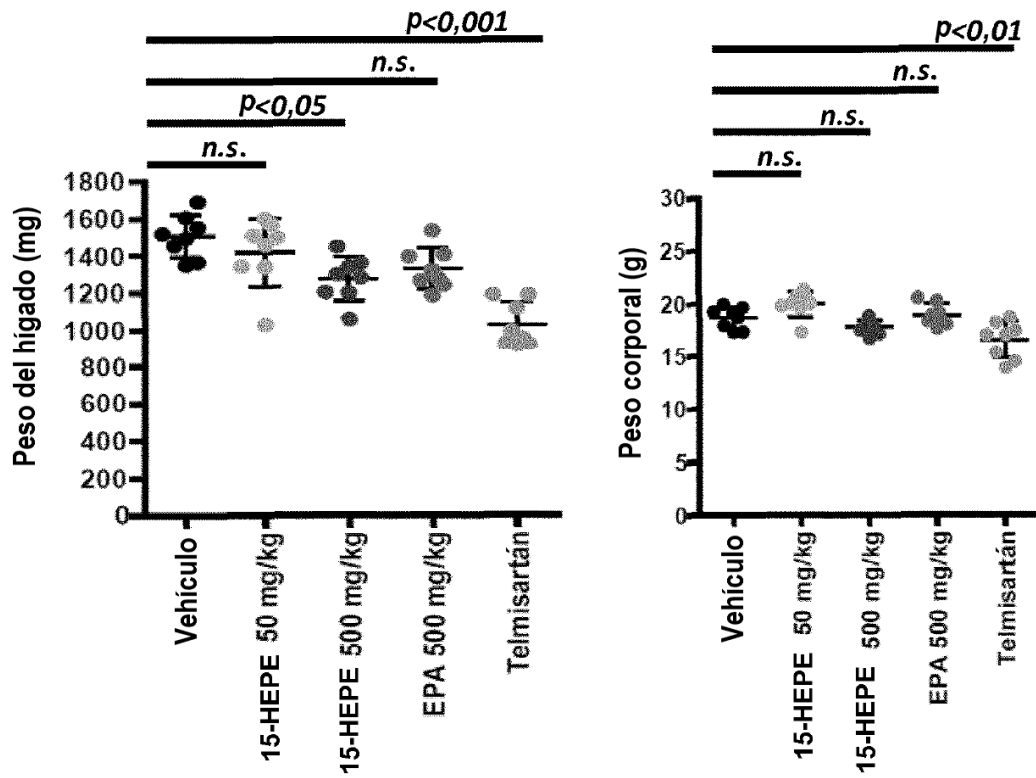


FIGURA 2. Baremo de actividad de EHGNA

FIGURA 2.1

		<u>Baremo</u>												
<u>Grupo</u>	<u>n</u>	<u>Esteatosis</u>				<u>Inflamación lobular</u>				<u>Balonización de hepatocitos</u>			<u>NAS</u> (Media ± DT)	
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2		
Vehículo	8	-	8	-	-	-	2	3	3	-	-	8	5,1 ± 0,8	
15-HEPE 50 mg/kg	8	2	6	-	-	-	3	3	2	-	4	4	4,1 ± 1,2	
15-HEPE 500 mg/kg	8	-	7	1	-	2	5	1	-	-	4	4	3,5 ± 1,2	
EPA 500 mg/kg	8	-	7	1	-	1	4	2	1	-	3	5	4,1 ± 1,1	
Telmisartán	8	8	-	-	-	3	4	1	-	1	5	2	1,9 ± 1,2	

FIGURA 2.2

