(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-528900
(P2020-528900A)
(43)公表日　令和2年10月1日(2020.10.1)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| ***A61K 45/00*** | ***(2006.01)*** | A61K | 45/00 | | 4C084 |
| ***A61P 43/00*** | ***(2006.01)*** | A61P | 43/00 | 111 | 4C086 |
| ***A61P 3/06*** | ***(2006.01)*** | A61P | 3/06 | | 4C206 |
| ***A61P 3/04*** | ***(2006.01)*** | A61P | 3/04 | | |
| ***A61P 3/10*** | ***(2006.01)*** | A61P | 3/10 | | |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 32 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-503891 (P2020-503891)
(86)(22)出願日　平成30年7月27日 (2018.7.27)
(85)翻訳文提出日　令和2年3月24日 (2020.3.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/044134
(87)国際公開番号　WO2019/023605
(87)国際公開日　平成31年1月31日 (2019.1.31)
(31)優先権主張番号　62/537,853
(32)優先日　平成29年7月27日 (2017.7.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　591018268
アラーガン、インコーポレイテッド
ＡＬＬＥＲＧＡＮ，ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国９２６１２カリフォルニア州アーヴィン、デュポン・ドライブ２５２５番
(74)代理人　100094569
弁理士　田中　伸一郎
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田　和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田　洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎　一夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】体脂肪低減のためのプロスタサイクリン受容体アゴニスト

(57)【要約】
プロスタサイクリン受容体（ＰＩ）のアゴニストであるプロスタサイクリン（$PGI_2$）アナログが含脂肪細胞において脂肪分解活性を活性化することが示される。また、皮下脂肪組織を低減し、糖尿病、脂肪肝疾患および循環器疾患のような肥満に関連した病気または障害の症状を治療または低減するために$PGI_2$受容体アゴニストを使用する薬学的組成物および方法も記載されている。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストを含む薬学的組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む、それを必要とする対象において体脂肪を低減する方法。
【請求項２】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
投与が皮下または経皮注射を介する、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
投与が皮膚パッチ、経皮パッチ、または皮下デポーを介する、請求項１または２に記載の方法。
【請求項５】
投与が局所である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項６】
薬学的組成物が徐放性製剤である、請求項１から５までのいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
薬学的組成物が即時放出型製剤である、請求項１から５までのいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
対象への投与が臀部、下顎、脇の下、片目または両目の下、頬、額、ふくらはぎ、背中、大腿部、足首、および腹部からなる群から選択される身体の部分にアゴニストを投与することを含む、請求項１から７までのいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
対象がセルライトを有する、請求項１から８までのいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
投与がセルライトの内または近くの部分に行われる、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
対象が肺動脈高血圧と診断されていないかまたはされたことがない、請求項１から１０までのいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
対象がヒトである、請求項１から１０までのいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストを含む薬学的組成物を投与することを含む、それを必要とする対象を治療する方法。
【請求項１４】
対象が肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患と診断されているかまたはその危険性がある、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項１２または１３に記載の方法。
【請求項１６】
対象が他に肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患を治療するための投薬を必要としない、請求項１から１３までのいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
対象がヒトである、請求項１３から１６までのいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
含脂肪細胞をＰＧＩ$_2$受容体アゴニストに曝露することを含む、含脂肪細胞において脂

肪分解を活性化する方法。
【請求項１９】
脂肪分解の活性化の結果、含脂肪細胞によるグリセロールの産生が５０％～３００％増大する、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項１８または１９に記載の方法。
【請求項２１】
含脂肪細胞がヒト含脂肪細胞である、請求項１８から２０までのいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
必要とする対象において体脂肪を低減するための医薬の製造における$PGI_2$受容体アゴニストの使用。
【請求項２３】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項２２に記載の使用。
【請求項２４】
医薬が、それを必要とする対象において体脂肪の低減に使用されるとき、皮下または経皮注射により投与される、請求項２２または２３に記載の使用。
【請求項２５】
医薬が、それを必要とする対象において体脂肪の低減に使用されるとき、皮膚パッチ、経皮パッチ、または皮下デポーにより投与される、請求項２２または２３に記載の使用。
【請求項２６】
医薬が、体脂肪の低減に使用されるとき、局所に投与される、請求項２２または２３に記載の使用。
【請求項２７】
医薬が徐放性製剤である薬学的組成物である、請求項２２から２６までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項２８】
医薬が即時放出型製剤である薬学的組成物である、請求項２２から２６までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項２９】
医薬が、それを必要とする対象において体脂肪の低減に使用されるとき、臀部、下顎、脇の下、片目または両目の下、頬、額、ふくらはぎ、背中、大腿部、足首、および腹部からなる群から選択される対象の身体の部分に投与される、請求項２２から２８までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項３０】
必要とする対象がセルライトを有する、請求項２２から２９までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項３１】
医薬が、それを必要とする対象において体脂肪の低減に使用されるとき、セルライト内または近くの部分に投与される、請求項３０に記載の使用。
【請求項３２】
対象が肺動脈高血圧と診断されていないかまたはされたことがない、請求項２２から３１までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項３３】
対象がヒトである、請求項２２から３２までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項３４】

必要とする対象を治療するための医薬の製造における$PGI_2$受容体アゴニストの使用。

【請求項３５】
対象が肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患と診断されているかまたはその危険性がある、請求項３４に記載の使用。

【請求項３６】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項３４または３５に記載の使用。

【請求項３７】
対象が他に肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患を治療するための投薬を必要としない、請求項２２から３４までのいずれか１項に記載の使用。

【請求項３８】
対象がヒトである、請求項３４から３７までのいずれか１項に記載の使用。

【請求項３９】
含脂肪細胞において脂肪分解を活性化するための医薬の製造における$PGI_2$受容体アゴニストの使用。

【請求項４０】
脂肪分解の活性化の結果、含脂肪細胞によるグリセロールの産生が５０％～３００％増大する、請求項３９に記載の使用。

【請求項４１】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項３９または４０に記載の使用。

【請求項４２】
含脂肪細胞がヒト含脂肪細胞である、請求項３９から４１までのいずれか１項に記載の使用。

【請求項４３】
必要とする対象において体脂肪を低減する方法における$PGI_2$受容体アゴニストの使用。

【請求項４４】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項４３に記載の使用。

【請求項４５】
方法がＰＧＩ２受容体アゴニストを含む薬学的組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む、請求項４３に記載の使用。

【請求項４６】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項４５に記載の使用。

【請求項４７】
投与が皮下または経皮注射を介する、請求項４５または４６に記載の使用。

【請求項４８】
投与が皮膚パッチ、経皮パッチ、または皮下デポーを介する、請求項４５または４６に記載の使用。

【請求項４９】
投与が局所である、請求項４５または４６に記載の使用。

【請求項５０】
薬学的組成物が徐放性製剤である、請求項４５から４９までのいずれか１項に記載の使

用。
【請求項５１】
薬学的組成物が即時放出型製剤である、請求項４５から４９までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項５２】
対象への投与が臀部、下顎、脇の下、片目または両目の下、頬、額、ふくらはぎ、背中、大腿部、足首、および腹部からなる群から選択される身体の部分にアゴニストを投与することを含む、請求項４５から５１までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項５３】
対象がセルライトを有する、請求項４３から５２までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項５４】
投与がセルライト内または近くの部分に行われる、請求項５３に記載の使用。
【請求項５５】
対象が肺動脈高血圧と診断されていないかまたはされたことがない、請求項４３から５４までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項５６】
対象がヒトである、請求項４３から５４までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項５７】
必要とする対象を治療する方法における$PGI_2$受容体アゴニストの使用。
【請求項５８】
対象が肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患と診断されているかまたはその危険性がある、請求項５７に記載の使用。
【請求項５９】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項５７または５８に記載の使用。
【請求項６０】
対象が他に肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患を治療するための投薬を必要としない、請求項４３から５７までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項６１】
対象がヒトである、請求項５７から６０までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項６２】
含脂肪細胞において脂肪分解を活性化する方法における$PGI_2$受容体アゴニストの使用。
【請求項６３】
脂肪分解の活性化の結果、含脂肪細胞によるグリセロールの産生が５０％～３００％増大する、請求項６２に記載の使用。
【請求項６４】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項６２または６３に記載の使用。
【請求項６５】
含脂肪細胞がヒト含脂肪細胞である、請求項６２から６４までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項６６】
必要とする対象において体脂肪を低減する方法に使用するための、$PGI_2$受容体アゴニスト。
【請求項６７】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からな

る群から選択される、請求項６６に記載の使用。
【請求項６８】
方法がＰＧＩ２受容体アゴニストを含む薬学的組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む、請求項６６に記載の使用。
【請求項６９】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項６８に記載の使用。
【請求項７０】
投与が皮下または経皮注射を介する、請求項６８または６９に記載の使用。
【請求項７１】
投与が皮膚パッチ、経皮パッチ、または皮下デポーを介する、請求項６８または６９に記載の使用。
【請求項７２】
投与が局所である、請求項６８または６９に記載の使用。
【請求項７３】
薬学的組成物が徐放性製剤である、請求項６８から７２までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項７４】
薬学的組成物が即時放出型製剤である、請求項６８から７２までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項７５】
対象への投与が臀部、下顎、脇の下、片目または両目の下、頬、額、ふくらはぎ、背中、大腿部、足首、および腹部からなる群から選択される身体の部分にアゴニストを投与することを含む、請求項６８から７４までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項７６】
対象がセルライトを有する、請求項６６から７５までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項７７】
投与がセルライト内または近くの部分に行われる、請求項７６に記載の使用。
【請求項７８】
対象が肺動脈高血圧と診断されていないかまたはされたことがない、請求項６６から７７までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項７９】
対象がヒトである、請求項６６から７８までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項８０】
必要とする対象を治療する方法に使用するための、$PGI_2$受容体アゴニスト。
【請求項８１】
対象が肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患と診断されているかまたはその危険性がある、請求項８０に記載の使用。
【請求項８２】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項８０または８１に記載の使用。
【請求項８３】
対象が他に肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患を治療するための投薬を必要としない、請求項６６から８０までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項８４】
対象がヒトである、請求項８０から８３までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項８５】
含脂肪細胞における脂肪分解を活性化する方法に使用するための、$PGI_2$受容体アゴ

ニスト。
【請求項８６】
脂肪分解の活性化の結果、含脂肪細胞によるグリセロールの産生が５０％～３００％増大する、請求項８５に記載の使用。
【請求項８７】
アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項８５または８６に記載の使用。
【請求項８８】
含脂肪細胞がヒトの含脂肪細胞である、請求項８５から８７までのいずれか１項に記載の使用。
【請求項８９】
実質的に本明細書に記載されている対象において脂肪を低減する方法。
【請求項９０】
対象がヒトである、請求項８９に記載の方法。
【請求項９１】
実質的に本明細書に記載されている必要とする対象において脂肪を低減する方法。
【請求項９２】
対象がヒトである、請求項９１に記載の方法。
【請求項９３】
実質的に本明細書に記載されている$PGI_2$受容体アゴニストの使用。
【請求項９４】
実質的に本明細書に記載されている$PGI_2$受容体アゴニスト。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる２０１７年７月２７日に出願された米国仮出願第６２／５３７，８５３号の優先権および／または利益を主張する国際出願である。
本明細書に記載されている主題は、体脂肪の低減のためのプロスタサイクリン受容体アゴニスト、特に含脂肪細胞における脂肪分解を活性化する$PGI_2$受容体アゴニストおよびそのアナログに関する。これらのアゴニストは含脂肪細胞における脂肪分解を活性化するのに、特に、セルライトを始めとする過剰の脂肪組織の限局性沈着を低減し、肥満に関連した疾患の症状を処置または低減するのに有用である。
【背景技術】
【０００２】
脂肪組織は身体の主要なエネルギー貯蔵組織である。脂肪細胞、すなわち含脂肪細胞は、このエネルギーをトリグリセリドの形態で貯蔵する。トリグリセリド（ＴＧ）は貯蔵脂肪から動員されて、トリグリセリド加水分解を通して熱エネルギーを身体に提供する。このプロセスは、遊離のまたはエステル化されていない脂肪酸（ＮＥＦＡ）およびグリセロールを他の身体組織で使用するために血液中に放出する。トリグリセリドの貯蔵脂肪からの分解は脂肪分解といわれる。脂肪分解を増大させることを目的とする方策は、充血した含脂肪細胞が膨れ上がり、起伏のある表面外観を作り出している過剰の脂肪組織の限局性沈着およびまたセルライトを処置するのに有用であろう。
個人における過度の脂肪は幾つかの理由から望ましくない可能性がある。場合によっては、過度の脂肪は、セルライト、ならびに、例えば、顎下（あごの下）、腹部、ウエスト、および大腿部の脂肪沈着のような他の外部から目に見える脂肪沈着の場合のように審美的に不愉快なことがある。他の場合には、過度の脂肪は、例えば２型糖尿病、睡眠時無呼吸、心臓病、ある種のがん、変形性関節症、などのような無数の病気および疾患を伴う可

能性があり、その可能性を増大させる可能性がある肥満をもたらす可能性がある。
脂肪低減のための多くの方法は、一般に、運動および食事調節を含んでいる。しかし、脂肪を低減する化合物の投与による脂肪低減の方法は、簡単さ、実施の容易さ、および全身性（例えば、個人の全身にわたる）と限局性（例えば、顎下脂肪および／またはセルライト沈着に直接）の両方で脂肪沈着を標的とする能力のような利点を提供する。それ故、美容のための脂肪低減および治療的な脂肪低減に対する必要性がある。

【発明の概要】

【０００３】

１つの態様において、含脂肪細胞をプロスタサイクリン受容体アゴニストまたはその薬学的に許容できる塩に曝露することを含む、含脂肪細胞における脂肪分解を増大する方法が提供される。幾つかの実施形態において、本方法は、含脂肪細胞によるグリセロール産生を、アゴニストで処理されていない含脂肪細胞によるグリセロール産生と比較して少なくとも約５０％、７５％、１００％、１５０％、２００％、２５０％、３００％、３５０％もしくは４００％または約５０％～４００％、５０％～３００％、５０％～２００％もしくは１００％～４００％増大させる。

別の態様において、プロスタサイクリン（$PGI_2$）受容体アゴニストまたはその薬学的に許容できる塩をそれを必要とする対象に投与することを含む、対象における脂肪を低減する方法が提供される。

【０００４】

幾つかの実施形態において、$PGI_2$受容体アゴニストはベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロスト、トレプロスチニル、ＦＫ－７８８、セレキシパグ、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される。幾つかの実施形態において、$PGI_2$受容体アゴニストはベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロスト、トレプロスチニル、ＦＫ－７８８、またはセレキシパグのアナログである。さらに他の実施形態において、$PGI_2$受容体アゴニストはベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロスト、トレプロスチニル、ＦＫ－７８８、またはセレキシパグのプロドラッグである。

幾つかの実施形態において、対象における脂肪の低減は対象における含脂肪細胞のサイズを低減することを含む。他の実施形態において、含脂肪細胞は対象の皮下脂肪組織に位置する。さらに他の実施形態において、含脂肪細胞は内臓脂肪組織に位置しない。

幾つかの実施形態において、投与は対象の局所領域にされる。さらに他の実施形態において、局所領域は臀部、下顎、腕、脇の下、首、顔、片目または両目の下、頬、額、ふくらはぎ、背中、尻、脚、腿、膝、足首、腹部、胃およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０００５】

ある実施形態において、投与は皮下注射による。他の実施形態において、投与は皮内または経皮注射による。さらに他の実施形態において、投与は皮膚パッチまたは皮下デポーによる。さらに他の実施形態において、投与は局所である。

幾つかの実施形態において、対象は肥満、糖尿病、脂肪肝疾患または循環器疾患もしくは障害を有すると診断されるかまたはその危険性がある。他の実施形態において、循環器疾患もしくは障害は高血圧または肺動脈高血圧である。

幾つかの実施形態において、本方法はインスリン抵抗性を低下させる。

幾つかの実施形態において、本方法は$PGI_2$受容体アゴニストを対象に１日おきに、１週に２回、１週に１回、２週間に１回、１カ月に１回、２カ月に１回、３カ月に１回、４カ月に１回、５カ月に１回、または６カ月に１回投与することを含む。

幾つかの実例の実施形態を以下に挙げる。

【０００６】

実例の実施形態１：ＰＧＩ２受容体アゴニストを含む薬学的組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む、それを必要とする対象において体脂肪を低減する方法。

実例の実施形態２：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプ

ロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態１に記載の方法。
実例の実施形態３：投与が皮下または経皮注射を介する、実例の実施形態１または２に記載の方法。
実例の実施形態４：投与が皮膚パッチ、経皮パッチ、または皮下デポーを介する、実例の実施形態１または２に記載の方法。
実例の実施形態５：投与が局所である、実例の実施形態１または２に記載の方法。
【０００７】
実例の実施形態６：薬学的組成物が徐放性製剤である、実例の実施形態１から５までのいずれか１つに記載の方法。
実例の実施形態７：薬学的組成物が即時放出型製剤である、実例の実施形態１から５までのいずれか１つに記載の方法。
実例の実施形態８：対象への投与が臀部、下顎、脇の下、片目または両目の下、頬、額、ふくらはぎ、背中、大腿部、足首、および腹部からなる群から選択される身体の部分にアゴニストを投与することを含む、実例の実施形態１から７までのいずれか１つに記載の方法。
実例の実施形態９：対象がセルライトを有する、実例の実施形態１から８までのいずれか１つに記載の方法。
実例の実施形態１０：投与がセルライトの内または近くの部分に行われる、実例の実施形態９に記載の方法。
【０００８】
実例の実施形態１１：対象が肺動脈高血圧と診断されていないかまたはされたことがない、実例の実施形態１から１０までのいずれか１つに記載の方法。
実例の実施形態１２：対象がヒトである、実例の実施形態１から１０までのいずれか１つに記載の方法。
実例の実施形態１３：ＰＧＩ２受容体アゴニストを含む薬学的組成物を投与することを含む、それを必要とする対象を治療する方法。
実例の実施形態１４：対象が肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患と診断されているかまたはその危険性がある、実例の実施形態１３に記載の方法。
実例の実施形態１５：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態１２または１３に記載の方法。
【０００９】
実例の実施形態１６：対象が他に肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患を治療するための投薬を必要としない、実例の実施形態１から１３までのいずれか１つに記載の方法。
実例の実施形態１７：対象がヒトである、実例の実施形態１３から１６までのいずれか１つに記載の方法。
実例の実施形態１８：含脂肪細胞をＰＧＩ２受容体アゴニストに曝露することを含む、含脂肪細胞において脂肪分解を活性化する方法。
実例の実施形態１９：脂肪分解の活性化の結果、含脂肪細胞によるグリセロールの産生が５０％～３００％増大する、実例の実施形態１８に記載の方法。
実例の実施形態２０：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態１８または１９に記載の方法。
【００１０】
実例の実施形態２１：含脂肪細胞がヒト含脂肪細胞である、実例の実施形態１８から２０までのいずれか１つに記載の方法。

実例の実施形態２２：必要とする対象において体脂肪を低減するための医薬の製造におけるＰＧＩ２受容体アゴニストの使用。
実例の実施形態２３：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態２２に記載の使用。
実例の実施形態２４：医薬が、それを必要とする対象において体脂肪の低減に使用されるとき、皮下または経皮注射により投与される、実例の実施形態２２または２３に記載の使用。
実例の実施形態２５：医薬が、それを必要とする対象において体脂肪の低減に使用されるとき、皮膚パッチ、経皮パッチ、または皮下デポーにより投与される、実例の実施形態２２または２３に記載の使用。
【００１１】
実例の実施形態２６：医薬が、体脂肪の低減に使用されるとき、局所に投与される、実例の実施形態２２または２３に記載の使用。
実例の実施形態２７：医薬が徐放性製剤である薬学的組成物である、実例の実施形態２２から２６までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態２８：医薬が即時放出型製剤である薬学的組成物である、実例の実施形態２２から２６までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態２９：医薬が、それを必要とする対象において体脂肪の低減に使用されるとき、臀部、下顎、脇の下、片目または両目の下、頬、額、ふくらはぎ、背中、大腿部、足首、および腹部からなる群から選択される対象の身体の部分に投与される、実例の実施形態２２から２８までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態３０：必要とする対象がセルライトを有する、実例の実施形態２２から２９までのいずれか１つに記載の使用。
【００１２】
実例の実施形態３１：医薬が、それを必要とする対象において体脂肪の低減に使用されるとき、セルライト内または近くの部分に投与される、実例の実施形態３０に記載の使用。
実例の実施形態３２：対象が肺動脈高血圧と診断されていないかまたはされたことがない、実例の実施形態２２から３１までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態３３：対象がヒトである、実例の実施形態２２から３２までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態３４：必要とする対象を治療するための医薬の製造におけるＰＧＩ２受容体アゴニストの使用。
実例の実施形態３５：対象が肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患と診断されているかまたはその危険性がある、実例の実施形態３４に記載の使用。
【００１３】
実例の実施形態３６：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態３４または３５に記載の使用。
実例の実施形態３７：対象が他に肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患を治療するための投薬を必要としない、実例の実施形態２２から３４までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態３８：対象がヒトである、実例の実施形態３４から３７までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態３９：含脂肪細胞において脂肪分解を活性化するための医薬の製造におけるＰＧＩ２受容体アゴニストの使用。
実例の実施形態４０：脂肪分解の活性化の結果、含脂肪細胞によるグリセロールの産生が５０％～３００％増大する、実例の実施形態３９に記載の使用。

【００１４】
実例の実施形態４１：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態３９または４０に記載の使用。
実例の実施形態４２：含脂肪細胞がヒト含脂肪細胞である、実例の実施形態３９から４１までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態４３：必要とする対象において体脂肪を低減する方法におけるＰＧＩ２受容体アゴニストの使用。
実例の実施形態４４：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態４３に記載の使用。
実例の実施形態４５：方法がＰＧＩ２受容体アゴニストを含む薬学的組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む、実例の実施形態４３に記載の使用。
【００１５】
実例の実施形態４６：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態４５に記載の使用。
実例の実施形態４７：投与が皮下または経皮注射を介する、実例の実施形態４５または４６に記載の使用。
実例の実施形態４８：投与が皮膚パッチ、経皮パッチ、または皮下デポーを介する、実例の実施形態４５または４６に記載の使用。
実例の実施形態４９：投与が局所である、実例の実施形態４５または４６に記載の使用。
実例の実施形態５０：薬学的組成物が徐放性製剤である、実例の実施形態４５から４９までのいずれか１つに記載の使用。
【００１６】
実例の実施形態５１：薬学的組成物が即時放出型製剤である、実例の実施形態４５から４９までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態５２：対象への投与が臀部、下顎、脇の下、片目または両目の下、頬、額、ふくらはぎ、背中、大腿部、足首、および腹部からなる群から選択される身体の部分にアゴニストを投与することを含む、実例の実施形態４５から５１までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態５３：対象がセルライトを有する、実例の実施形態４３から５２までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態５４：投与がセルライト内または近くの部分に行われる、実例の実施形態５３に記載の使用。
実例の実施形態５５：対象が肺動脈高血圧と診断されていないかまたはされたことがない、実例の実施形態４３から５４までのいずれか１つに記載の使用。
【００１７】
実例の実施形態５６：対象がヒトである、実例の実施形態４３から５４までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態５７：必要とする対象を治療する方法におけるＰＧＩ２受容体アゴニストの使用。
実例の実施形態５８：対象が肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患と診断されているかまたはその危険性がある、実例の実施形態５７に記載の使用。
実例の実施形態５９：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態５７または５８に記載の使用。

実例の実施形態６０：対象が他に肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患を治療するための投薬を必要としない、実例の実施形態４３から５７までのいずれか１つに記載の使用。

【００１８】

実例の実施形態６１：対象がヒトである、実例の実施形態５７から６０までのいずれか１つに記載の使用。

実例の実施形態６２：含脂肪細胞において脂肪分解を活性化する方法におけるＰＧＩ２受容体アゴニストの使用。

実例の実施形態６３：脂肪分解の活性化の結果、含脂肪細胞によるグリセロールの産生が５０％～３００％増大する、実例の実施形態６２に記載の使用。

実例の実施形態６４：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態６２または６３に記載の使用。

実例の実施形態６５：含脂肪細胞がヒト含脂肪細胞である、実例の実施形態６２から６４までのいずれか１つに記載の使用。

【００１９】

実例の実施形態６６：必要とする対象において体脂肪を低減する方法に使用するための、ＰＧＩ２受容体アゴニスト。

実例の実施形態６７：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態６６に記載の使用。

実例の実施形態６８：方法がＰＧＩ２受容体アゴニストを含む薬学的組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む、実例の実施形態６６に記載の使用。

実例の実施形態６９：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態６８に記載の使用。

実例の実施形態７０：投与が皮下または経皮注射を介する、実例の実施形態６８または６９に記載の使用。

【００２０】

実例の実施形態７１：投与が皮膚パッチ、経皮パッチ、または皮下デポーを介する、実例の実施形態６８または６９に記載の使用。

実例の実施形態７２：投与が局所である、実例の実施形態６８または６９に記載の使用。

実例の実施形態７３：薬学的組成物が徐放性製剤である、実例の実施形態６８から７２までのいずれか１つに記載の使用。

実例の実施形態７４：薬学的組成物が即時放出型製剤である、実例の実施形態６８から７２までのいずれか１つに記載の使用。

実例の実施形態７５：対象への投与が臀部、下顎、脇の下、片目または両目の下、頬、額、ふくらはぎ、背中、大腿部、足首、および腹部からなる群から選択される身体の部分にアゴニストを投与することを含む、実例の実施形態６８から７４までのいずれか１つに記載の使用。

【００２１】

実例の実施形態７６：対象がセルライトを有する、実例の実施形態６６から７５までのいずれか１つに記載の使用。

実例の実施形態７７：投与がセルライト内または近くの部分に行われる、実例の実施形態７６に記載の使用。

実例の実施形態７８：対象が肺動脈高血圧と診断されていないかまたはされたことがない、実例の実施形態６６から７７までのいずれか１つに記載の使用。

実例の実施形態７９：対象がヒトである、実例の実施形態６６から７８までのいずれか

１つに記載の使用。
実例の実施形態８０：必要とする対象を治療する方法に使用するための、ＰＧＩ２受容体アゴニスト。
【００２２】
実例の実施形態８１：対象が肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患と診断されているかまたはその危険性がある、実例の実施形態８０に記載の使用。
実例の実施形態８２：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態８０または８１に記載の使用。
実例の実施形態８３：対象が他に肥満、糖尿病、脂肪肝疾患、または循環器疾患を治療するための投薬を必要としない、実例の実施形態６６から８０までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態８４：対象がヒトである、実例の実施形態８０から８３までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態８５：含脂肪細胞における脂肪分解を活性化する方法に使用するための、ＰＧＩ２受容体アゴニスト。
【００２３】
実例の実施形態８６：脂肪分解の活性化の結果、含脂肪細胞によるグリセロールの産生が５０％～３００％増大する、実例の実施形態８５に記載の使用。
実例の実施形態８７：アゴニストがセレキシパグ、ＦＫ－７８８、ベラプロスト、イロプロスト、カルバサイクリン、シカプロストおよびトレプロスチニル、またはその薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、実例の実施形態８５または８６に記載の使用。
実例の実施形態８８：含脂肪細胞がヒトの含脂肪細胞である、実例の実施形態８５から８７までのいずれか１つに記載の使用。
実例の実施形態８９：実質的に本明細書に記載されている対象において脂肪を低減する方法。
実例の実施形態９０：対象がヒトである、実例の実施形態８９に記載の方法。
【００２４】
実例の実施形態９１：実質的に本明細書に記載されている必要とする対象において脂肪を低減する方法。
実例の実施形態９２：対象がヒトである、実例の実施形態９１に記載の方法。
実例の実施形態９３：実質的に本明細書に記載されているＰＧＩ２受容体アゴニストの使用。
実例の実施形態９４：実質的に本明細書に記載されているＰＧＩ２受容体アゴニスト。
【図面の簡単な説明】
【００２５】
【図１】ヒト含脂肪細胞における脂肪分解活性に対する様々な用量の$PGI_2$受容体アゴニストの効果を示すグラフである。各々のデータ点は２～８回の実験の平均±ＳＥＭ（平均の標準誤差）を表す。
【図２】ＩＰアゴニスト（左のグラフ；Ｉｓｏ：イソプロテレノール、Ｃｉｃａ：シカプロスト、ＦＫ：ＦＫ－７８８）およびベータアゴニスト（Ｓａｌｍ：サルメテロール、Ｔｕｌｏ：ツロブテロール、ＢＴＡ：ＢＴＡ－２４３、Ｍｉｒａ：ミラベグロン）により引き起こされたグリセロール遊離を示すグラフである。シカプロスト（Ｃｉｃａ）、およびＦＫ－７８８は完全に分化したヒト含脂肪細胞でグリセロール遊離を増大させたが、マウス脂肪組織ではそうでなかった。
【発明を実施するための形態】
【００２６】
Ｉ．定義

ここで、様々な態様を以下により詳細に記載する。しかし、かかる態様は多くの異なる形態で具体化され得、本明細書に説明されている実施形態に限定されると解釈するべきではなく、むしろこれらの実施形態は、この開示が徹底的で完全となり、その範囲を当業者に十分に伝えるように提供されている。

値の範囲が挙げられている場合、その範囲の上限と下限の間の各々の値およびその述べられている範囲内のあらゆる他の述べられているかまたは間の値が本開示内に包含されることが意図されている。例えば、７０％～８０％の範囲が述べられていれば、７１％、７２％、７３％、７４％、７５％、７６％、７７％、７８％、および７９％も、また７０％以上の範囲の値および８０％以下の範囲の値と同様に明確に開示されていることが意図されている。

【００２７】

本明細書中他に断らない限り、用語「約」は、記載されている範囲に近接しており、個々の成分（例えば活性成分または添加剤）の機能性、組成、または具現化に関して等価（例えば生物学的に等価）である値（例えば、質量百分率）を包含することが意図されている。また、当業者には理解されるように、成分の量、分子量のような特性、反応条件、などを表すものを含めて全ての数は近似値であり、いかなる場合も用語「約」により修飾されていてもよいと理解される。これらの値は、本明細書中の記載の教示を利用する当業者により取得しようと求められる所望の性質に依存して変化する可能性がある。また、かかる値はそれぞれの試験の測定結果に見られる標準偏差に起因して必然的に生じるバラツキを本来含むことも理解される。

単数形態「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、状況が明らかに他のことを指示しない限り複数の指示対象を含む。それ故、例えば、「添加剤」に対する言及は単一の添加剤ならびに２以上の同一または異なる添加剤を含む、など。

【００２８】

本明細書で使用されるとき、「含脂肪細胞」とは、エネルギーを脂肪として貯蔵するように特化された、本来脂肪組織を構成する細胞を意味する。

本明細書で使用されるとき、「体脂肪」とは、「脂肪組織」といわれる疎性結合組織をいい、含脂肪細胞からなる。その主要な役割はエネルギーを脂肪の形態で貯蔵することであるが、身体を衝撃から保護し、また断熱もする。白色脂肪組織（ＷＡＴ）と褐色脂肪組織（ＢＡＴ）という２つの種類の脂肪組織が存在する。体脂肪は人の身体中に、例えば、皮膚の下（皮下脂肪、例えばセルライト）、内臓の周り（内臓脂肪）、骨髄中（黄色骨髄）、乳房組織内（乳房脂肪）、ウエストの周り（胴回りの脂肪、例えば「脇腹のぜい肉」）、下顎（顎下脂肪）、大腿部組織（太腿脂肪）、およびその他当業者に識別できる身体の部位（例えば、ＨＩＶ関連脂肪異栄養症、ステアトブレファロン（ｓｔｅａｔｏｂｌｅｐｈａｒｏｎ）、など）に存在することができる。

【００２９】

個人における体脂肪の量は当業者に確認できる種々の方法で決定および／または評価することができる。例えば、体脂肪百分率（体脂肪の質量を体重で割った値）は、流体静力学（水中）計量、全身空気置換プレスチモグラフィー、近赤外インタラクタンス、二重エネルギーＸ線吸収測定法、身体平均密度測定（ＢｒｏｚｅｋまたはＳｉｒｉ式と併用）、生体電気インピーダンス分析、身体計測法（例えば、皮下脂肪測定、超音波測定、および対象の肥満度指数を基にした評価）、核磁気共鳴映像法、コンピューター断層撮影、および当業者に確認できる他の方法のような当業者に公知の技術によって評価することができる。さらに、体脂肪量の直接測定ではないが、個人の肥満度指数（ＢＭＩ）も個々人の体脂肪の量を示すことができる。加えて、目視検査も、セルライトの定量的測定の一部としても使用することができるセルライトのような蓄積された体脂肪を明らかに示すことができる（例えば、Smalls, L. K., et al., International Journal of Cosmetic Science 2005, 27 (5), 295-295参照）。体脂肪の量を決定および／または評価するための追加の方法が当業者には確認できよう。

【００３０】

本明細書で使用されるとき、「トリグリセリド」（トリアシルグリセロール、ＴＡＧまたはトリグリセリド）はグリセロールと３つの脂肪酸から誘導されるエステルであり、動物性脂肪の主要な構成成分である。

本明細書で使用されるとき、「トリグリセリドリパーゼ」とは、トリグリセリドのエステル結合を加水分解するリパーゼをいう。

本明細書で使用されるとき、「脂肪分解」とは、脂質の加水分解をいう。

本明細書で使用されるとき、「受容体アゴニスト」（例えば、「$PGI_2$受容体アゴニスト」または「ＩＰアゴニスト」）とは、受容体と結合すると生物学的または機能性の応答自体を誘発または活性化するある種の受容体リガンドまたは薬剤をいう。アゴニストは活性部位もしくは受容体上のアロステリック部位に結合することによりその効果を仲介するか、または受容体の活性の生物学的な調節に通常は関与しない固有の結合部位で相互作用することができる。アゴニスト活性はアゴニスト－受容体複合体の寿命に応じて可逆または不可逆であり得、その寿命自体はアゴニスト受容体結合の性質に依存する。

【００３１】

用語「対象」とは、本明細書で使用されるとき、ヒトまたは非ヒトの動物をいう。本明細書で使用されるとき、用語「対象」、「個人」または「患者」は同義で使用されており、脊椎動物、好ましくは哺乳動物を意味する。哺乳動物には、限定されることはないがヒトが含まれる。対象は、個人が治療上または美容上の理由から体脂肪の低減を要望するか、勧告されたか、またはその他必要とするならば、（本明細書に記載されている体脂肪を低減する方法における「それを必要とする対象」のように）「体脂肪の低減を必要とする」。

【００３２】

本明細書で使用される「体脂肪を低減する」における用語「低減する」とは、体脂肪の量、質量、または体積の低下をいう。かかる低減は、本明細書に記載されている化合物（例えばＩＰアゴニスト）を投与する前の最初の時点で脂肪の量を本明細書に記載されている１以上の方法に従って測定し、その後様々な時点で（例えば本明細書に記載されている化合物を投与する期間中および投与を中止した後）体脂肪の量を測定することによって測定し決定することができる。例えば、対象の体重を、本明細書に記載されている化合物を用いた治療計画の開始前に測定し、次いで治療計画中およびその後に測定することができる。体重の低下は体脂肪の低減を示す。同様に、皮下脂肪測定および／または他の技術（例えば核磁気共鳴映像法および／またはコンピューター断層撮影）を質量測定と共に実施または実行することができ、この場合それらの技術で測定されたパラメーター（すなわち体脂肪百分率）の低下は脂肪低減を示す。さらに、脂肪の低減は、例えば治療計画の前、その間、およびその後の様々な時点で全身、または身体の一部分を写真撮影することによって定性的に決定することができ、この場合脂肪の低減は画像の目視検査により（例えば、顎下脂肪、胴回りの脂肪、セルライト、および目視検査できる他の形態の体脂肪のような特定の脂肪沈着の大きさおよび／または体積の目に見える低下を見ることにより）決定することができる。

本明細書で使用されるとき、用語「投与する」とは、物質（例えば、本明細書に記載されているＩＰアゴニスト）の対象の身体への導入および／または特定の経路による対象の身体への物質の適用をいう。投与の経路は当業者が識別でき、例えば、当業者が識別できる経口投与、非経口投与（例えば、皮下注射、筋肉内注射、および静脈内注射）、舌下投与、頬側投与、直腸投与、点眼、点耳、吸入経路（例えば、物質を含有するミストを口または鼻を介して吸入する）、局所投与、経皮投与（例えば、経皮パッチを介して）、インプラントデバイスを介した投与、などがある。

【００３３】

化合物が身体の特定の局所領域に投与され、投与部位の近くの領域のみが化合物に曝露されるとき（例えば、対象の身体の特定の領域への局所適用または皮下適用）、投与は「局所的」であり得る。

同様に、化合物が対象の身体中に曝露され、投与部位から遠く離れた１以上の領域で見

出され得るように化合物が投与される（例えば、化合物が血液内および様々な組織および／または身体の領域中に分配され、その結果それらの組織および／または領域で脂肪低減が見られるように化合物を経口または静脈内投与する）とき、投与は「全身性」であり得る。

【００３４】

本明細書で使用されるとき、「有効量」とは、ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストを投与する人に求められる細胞、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的反応を引き出す主題のＰＧＩ$_2$受容体アゴニストの量を意味する。

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容できる添加剤」、「薬学的に許容できる担体」などは、薬学的添加剤、例えば、投与に適しており、活性剤と有害な反応をしない、薬学的、生理学的に許容できる有機または無機の担体物質をいう。幾つかの実施形態において、薬学的組成物は滅菌することができ、および／または本明細書に開示されている化合物と有害な反応をしない、潤滑剤、保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響する塩、緩衝剤、着色および／または芳香物質などのような助剤と混合することができる。

【００３５】

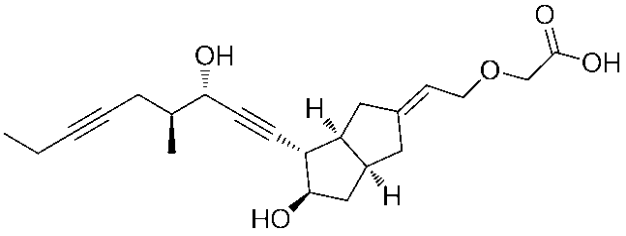
ＩＩ．ＰＧＩ$_2$受容体アゴニスト

本明細書には、ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストが完全に分化したヒト含脂肪細胞の脂肪分解およびグリセロール遊離を増大させることを示す研究が記載されている。理論に縛られることは望まないが、本発明者は、かかる研究はプロスタサイクリンアナログまたはそのプロドラッグを使用して脂肪分解を活性化し、脂肪低減または肥満に関連する症状の改善を必要とする対象を治療することに対する基礎を提供すると考えている。幾つかの実施形態において、本明細書に記載されているように成熟した含脂肪細胞と共にインビトロでインキュベートしたとき、成熟した含脂肪細胞におけるグリセロール産生をＰＧＩ$_2$受容体アゴニストで処置していない成熟した含脂肪細胞によるグリセロール産生のレベルの少なくとも約１．５、２、２．５、３、３．５または４倍に増大させるＰＧＩ$_2$受容体アゴニストはプロスタサイクリンアナログである。

シカプロスト（２－［（２Ｅ）－２－［（３ａＳ，４Ｓ，５Ｒ，６ａＳ）－５－ヒドロキシ－４－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルノナ－１，－　６－ジイニル］－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ペンタレン－２－イリデン］エトキシ］酢酸）：

【００３６】

【化１】

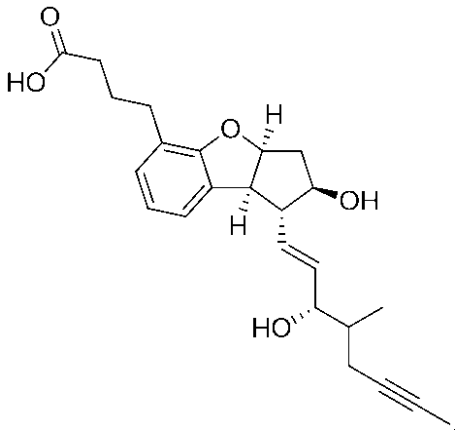



は化学的に安定であり、薬理学的に非常に強力であることが示されている（Hildebrand, 1992, Prostaglandins, 44:431-442）。このプロスタサイクリンアナログは血管拡張剤および血小板凝集の抑制剤として経口活性である。シカプロストの合成はSkuballa et al. in J. Med. Chem., 1986, 29, 313-316に記載されている。さらに、同様に本明細書に記載されている方法（例えば脂肪低減方法）で使用することが考えられるシカプロストのアナログおよびプロドラッグが米国特許出願公開第２０１４／０２７５２６６号に記載されている。

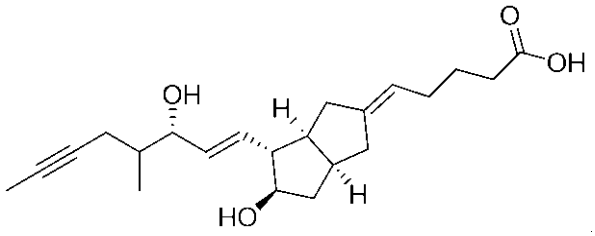
【００３７】

ベラプロスト（４－｛（１Ｒ，２Ｒ，３ａＳ，８ｂＳ）－２－ヒドロキシ－１－［（１Ｅ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチル－１－オクテン－６－イン－１－イル］－２，３，３ａ，８ｂ－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］シクロペンタ［ｄ］フラン－５－イ

ル｝ブタン酸）：
【００３８】
【化２】

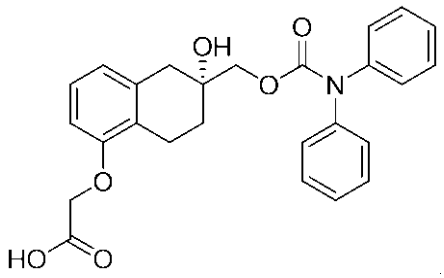


は天然のプロスタサイクリンの合成ベンゾプロスタサイクリンアナログであり、血管拡張作用および血小板凝集抑制作用を有するＰＧＩ$_2$受容体アゴニストである。ベラプロストのナトリウム塩（ベラプロストナトリウム）は閉塞性動脈硬化症または閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、痛み、および寒気を改善するのに有用である可能性があり、ｅｘ－ＵＳ市場で広く流通している。同様に本明細書に記載されている方法（例えば脂肪低減方法）で使用することが考えられるベラプロストおよび関連するベンゾプロスタサイクリンアナログが米国特許第５，２０２，４４７号およびTetrahedron Lett. 31, 4493 (1990)に記載されており、ベラプロストの合成は米国特許第８，７７９，１７０号に見ることができる。また、米国特許第７，３４５，１８１号および同第４，４７４，８０２号に記載されているように、ベンゾプロスタサイクリンアナログを製造する幾つかの合成方法は公知である。幾つかの実施形態において、ベラプロストはベラプロストナトリウムである。
【００３９】
イロプロスト（５－［（２Ｅ，３ａＳ，４Ｒ，５Ｒ，６ａＳ）－５－ヒドロキシ－４－［（１Ｅ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルオクト－１－エン－６－イン－１－イル］－オクタヒドロペンタレン－２－イリデン］ペンタン酸）：
【００４０】
【化３】



は合成のプロスタサイクリンアナログであり、例えば、米国特許第５，６６３，２０３号に記載されている。イロプロストの合成はChandrasekhar, S., et al., Tetrahedron: Asymmetry 2012, 23 (5), 388-394およびGais, H. J., et al.,“Development of a Common Fully Stereocontrolled Access to the Medicinally Important and Promising Prostacyclin Analogues Iloprost, 3-Oxa-Iloprost and Cicaprost.” Chemistry-A European Journal 2006, 12 (21), 5610-5617に見ることができる。
ＦＫ－７８８（２－［［（６Ｒ）－６－［ジ（フェニル）カルバモイルオキシメチル］－６－ヒドロキシ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ナフタレン－１－イル］オキシ］酢酸）：
【００４１】

【化４】

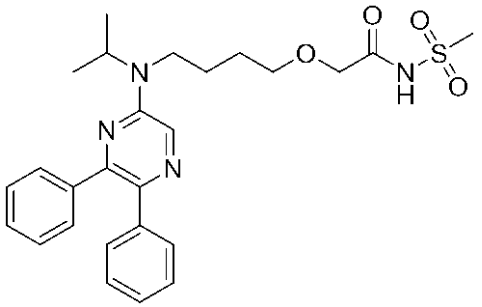


が開発され、高度に強力で選択的なＩＰアゴニストであることが示された。ＦＫ－７８８の合成はHattori et al., 2005, Bioorg. Med. Chem. Lett., 15:3091-3095に見ることができる。

セレキシパグ（２－（４－（（５，６－ジフェニルピラジン－２－イル）（イソプロピル）アミノ）ブトキシ）－Ｎ－（メチルスルホニル）アセトアミド）：

【００４２】

【化５】



は肺動脈高血圧の治療用として承認されているＩＰ－選択的アゴニストである。同様に本明細書に記載されている方法（例えば脂肪低減方法）で使用することが考えられるセレキシパグおよびその機能性アナログの合成は米国特許第７，２０５，３０２号および同第８，７９１，１２２号、米国特許出願公開第２０１４／０１５５４１４号、国際公開第２０１７／０２９５９４号、ならびにAsaki, T., et al., “Structure-activity studies on diphenylpyrazine derivatives: a novel class of prostacyclin receptor agonists.” Bioorganic & medicinal chemistry 2007, 15 (21), 6692-6704に記載されている。

【００４３】

同様に本明細書に記載されている方法（例えば脂肪低減方法）で使用することが考えられるその他のエポプロステノールアナログとして、１０，１０－ジフルオロ－１３－デヒドロプロスタサイクリン、１１－デスオキシプロスタサイクリン、１３，１４－デヒドロプロスタグランジンＩ２、１３，１４－デヒドロプロスタグランジンＩ２メチルエステル、１３，１４－ジデヒドロ－２０－メチルカルボプロスタサイクリン、１３，１４－ジノル－インター－ｐ－フェニレンカルバサイクリン、１５－シクロペンチル－７－オキソ－プロスタグランジンＩ２－エフェドリン、１５－デオキシ－（１６－ｍ－トリル）－１７，１８，１９，２０－テトラノルイソカルバサイクリンメチルエステル、１５－デオキシ－１６－ｍ－トリル－１７，１８，１９，２０－テトラノルイソカルバサイクリン、１５－フルオロ－１３，１４－デヒドロカルバサイクリン、１５－ケトプロスタグランジン１２、１６－トリル－１７，１８，１９，２０－テトラノルイソカルバサイクリン、１７，２０－ジメチルイソカルバサイクリン、１９－（３－アジドフェニル）－２０－ノルイソカルバサイクリン、２，２，１０，１０－テトラフルオロ－１３－デヒドロプロスタサイクリン、２０－メチル－１３，１４－ジデヒドロ２，４－インター－３－フェニレンプロスタグランジンＩ２、３－オキサ－９（Ｏ）－メタノ－デルタ（６，９）プロスタグランジンＩ（１）、３－オキサカルバサイクリン、３－オキサホモイソカルバサイクリン、４，５－ジデヒドロイソカルバサイクリン、５，６－ジヒドロプロスタサイクリン、５－ヒドロキシプロスタグランジンＩ、５－メチレンイソカルバサイクリン、５－ニトロプロス

タグランジンＩ１、５－ニトロプロスタグランジンＩ２、６，９－チアプロスタサイクリン、６ａ－カルバプロスタグランジンＩ３、７－フルオロプロスタサイクリン、７－オキソ－シクロペンチル－プロスタグランジンＩ２、７－オキソ－プロスタグランジンＩ２－エフェドリン、７－オキソプロスタグランジンＩ２、７ａ－ホモ－２－ノルプロスタサイクリン、９－Ｏ－メタノプロスタグランジンＩ、ＡＦＰ　０３、ＡＦＰ　０６、ＡＦＰ　０７、ＡＰＳ　３０６、ベンゾジオキサンプロスタサイクリン、ビシクロ（４．３．０）ノナ－２－エンホモイソカルバサイクリン、カルバプロスタサイクリン、カルボプロスタサイクリン、ＣＧ　４３０３、Ｃｈｉｎｏｉｎ　７２８４、Ｃｈｉｎｏｉｎ　７３８４、シプロステン、ＣＬ　１１５９９９、デヒドロ－１５－シクロヘキシルカルバプロスタサイクリン、ジホモ－プロスタグランジンＩ（２）、ＦＣＥ　２１２５８、ＨＯＥ　８９２、ホモイソカルバサイクリン、ＫＰ　１０６１４、ＭＭ　７０６、ナキサプロステン、ニレプロスト、ニトリロプロスタグランジン１２、ＯＮＯ　４１４８３、ＯＰ　２５０７、ＯＰ　４１４８３－α－シクロデキストリン、ピリプロスト、プロスタグランジンＩ２　１１－メチルエーテル、プロスタグランジンＩ２　１５－メチルエーテル、プロスタグランジンＩ２メチルエステル、プロスタグランジンＩ３、Ｒ　５９２７４、ＳＣ　３９９０２、ＳＭ　１０９０２、ＳＭ　１０９０６、タプロステン、ＴＥＩ　１３２４、ＴＥＩ　３３５６、ＴＥＩ　４３４３、ＴＥＩ　９０９０、ＴＦＣ　１３２、チルスプロスト、トレプロスチニル、ＴＲＹ　２００、ＴＴＣ　９０９、ＴＹ　１０９５７、ＴＹ　１１２２３、Ｕ　５６４６７、Ｕ　６８２１５、およびＵ　７２３８２がある。

【００４４】

本開示は$PGI_2$受容体アゴニスト化合物ならびにその薬学的に許容できる塩に関する。薬学的に許容できる塩は、本明細書に記載されている化合物に見られる特定の置換基に応じて比較的無毒性の酸または塩基を用いて製造される活性アゴニスト化合物の塩を包含することができる。本明細書中に開示されている化合物が比較的酸性の官能性を含有するとき、塩基付加塩は中性の形態のかかる化合物をそのままかまたは適切な不活性溶媒中の所望の塩基の充分な量と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容できる塩基付加塩の例には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、もしくはマグネシウム塩、または類似の塩が含まれる。本明細書中に開示されている化合物が比較的塩基性の官能性を含有するとき、酸付加塩は中性の形態のかかる化合物をそのままかまたは適切な不活性溶媒中の所望の酸の充分な量と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容できる酸付加塩の例には塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、重炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などのような無機酸に由来するもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、などのような比較的無毒性の有機酸に由来する塩がある。また、アルギニン酸などのようなアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクツロン酸などのような有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19参照）。本明細書に開示されている幾つかの特定の化合物は、それらの化合物を塩基または酸付加塩に変換することを可能にする塩基性と酸性の官能性を両方含有する。

【００４５】

本明細書に開示されている化合物は、例えば薬学的に許容できる酸との塩として存在し得る。かかる塩の例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩（例えば、（＋）－酒石酸塩、（－）－酒石酸塩、またはそのラセミ混合物を始めとする混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸のようなアミノ酸との塩がある（例えば、Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag; Helvetica Chimica Acta- Zurich, 2002, 329-345; and Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19参照）。これらの塩は当業者に公知の方法で製造できる。

【００４６】
化合物の中性の形態は好ましくは塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を慣用の方法で単離することによって再生される。親形態の化合物は、様々な塩形態と、極性溶媒に対する溶解性のようなある種の物理的な性質が異なる。
塩形態に加えて、本明細書に開示されている実施形態はプロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書に記載されている化合物のプロドラッグは、生理的条件下で化学変化を容易に受けて本明細書に開示されている化合物を提供する化合物である。さらに、プロドラッグは、生体外の環境で化学的または生化学的な方法によって本明細書に開示されている一定の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは経皮パッチリザーバーに入れたとき適切な酵素または化学的試薬を用いて本明細書に開示されている一定の化合物にゆっくり変換することができる。一例として、ＩＰアゴニストシカプロストのプロドラッグが米国特許出願公開第２０１４／０２７５２６６号に記載されている。
【００４７】
本明細書に開示されている幾つかの化合物は非溶媒和形態ならびに水和形態を始めとする溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と等価であり、本発明の範囲内に包含される。本明細書に開示されている幾つかの化合物は複数の結晶性または非晶質の形態で存在し得る。一般に、全ての物理的な形態が本発明で考えられる使用について等価であり、本発明の範囲内に入ることが意図されている。
本明細書に記載されている幾つかの化合物はその構造中に少なくとも１つの不斉中心を有する。この不斉中心はＲまたはＳ配置で存在することができ、前記ＲおよびＳ表記はPure Applied Chem. 1976, 45, 11-13に記載されている規則に従って使用されている。
本明細書に記載されている化合物への言及は、特定の異性体形態が特に言及されていない限り、その可能な異性体形態の各々およびそれらの混合物の化合物を包含することが意図されている。
【００４８】
ＩＩＩ．$PGI_2$受容体アゴニストの使用
脂肪分解とは、トリグリセリドがグリセロールと遊離脂肪酸（ＦＦＡ）に加水分解される生化学反応を指す。脂肪分解の調節は含脂肪細胞の成長においてある役割を果たし、脂肪分解の増大に伴って含脂肪細胞の大きさおよび／または脂肪組織の質量の低下または低減が起こる可能性がある。脂肪分解の調節はまた肥満、インスリン抵抗性、２型糖尿病、脂質異常症、高血圧およびアテローム性動脈硬化症のような疾患の発病および／または進行に影響を及ぼす可能性もある。
下記実施例１に記載されるように、ヒトの前脂肪細胞をインビトロで成熟含脂肪細胞に分化させる実験を行った。成熟含脂肪細胞を様々な用量の$PGI_2$受容体アゴニストに曝露し、これらの細胞によるグリセロールの放出を細胞の脂肪分解活性の直接的指標として測定した。結果は、各々の$PGI_2$受容体アゴニストが、アゴニストで処置しなかった含脂肪細胞と比較して含脂肪細胞の脂肪分解活性を増大したことを示している。含脂肪細胞によるグリセロール産生および分泌の増大は未処置の対照含脂肪細胞によるグリセロール産生および放出より約１．５倍～約３．５倍高い範囲であった。この実験で脂肪分解活性を増大するのに有効な$PGI_2$受容体アゴニストの濃度は約０．００１μＭ～１００μＭの範囲であった。従って、$PGI_2$受容体アゴニストは、対象において含脂肪細胞の大きさを低減させ、必要とする対象において脂肪組織の質量を低減させるのに有用である可能性がある。
従って、幾つかの実施形態において、脂肪分解活性を増大させる方法が提供させる。アゴニストは含脂肪細胞においてグリセロールの産生により測定される脂肪分解活性を増大させ、ここで培養下の含脂肪細胞へのアゴニストの投与は含脂肪細胞によるグリセロールの産生を$PGI_2$受容体アゴニストの投与がないときの含脂肪細胞によるグリセロールの産生に対して少なくとも約２５％、５０％、１００％、１５０％、２００％、２５０％または３００％、またはそれ以上増大させる。
【００４９】

同様に、以下により詳細に記載されるように対象にＰＧＩ$_2$受容体アゴニストを投与することを含む、対象において皮下脂肪の質量を低減する方法が提供される。脂肪低減は、体積、大きさ、質量、かさ（ｂｕｌｋ）、密度、量（ａｍｏｕｎｔ）、および／または量（ｑｕａｎｔｉｔｙ）の少なくとも１つにより測定される脂肪を低減することを含むことができる。過剰の脂肪の存在、量、または重症度は、客観的に、例えば、核磁気共鳴映像法（ＭＲＩ）、コンピューター断層撮影、生検、および、組織を薄片にし、脂肪塊の低減を測定し、未処置の部分、または皮膚カリパスと比較する組織学的分析によって、あるいは主観的に、例えば、臨床医、患者、またはその他の観察者により、任意に写真数値化、口頭、または記述的尺度もしくは分類体系、例えば、５段階重症度スケールを参照して、評価することができる。

【００５０】

部分的および／または全体の脂肪低減は７５％以上、７０％以上、６０％以上、５０％以上、４０％以上、３０％以上、２５％以上、２０％以上、１５％以上、１０％以上、または５％以上であることができる。脂肪低減は、脂肪細胞の量（例えば、脂肪細胞の数）の低減、脂肪細胞の体積の低減、脂肪細胞の成熟の低減、および／または脂肪細胞の脱分化を含むことができる。脂肪低減は例えば、約１週、２週、３週、４週、１月、２月、３月、４月、５月、６月、７月、８月、９月、１０月、１１月、１年または２年の期間にわたって起こる可能性がある。

また、ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストにより付与される増大した脂肪分解活性は、限定されることはないが糖尿病、脂肪肝疾患、再灌流傷害、または循環器疾患を始めとする様々な疾患に伴う症状の低減に有用である可能性がある。

【００５１】

幾つかの実施形態において、ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストは必要とする対象において体脂肪を低減させるのに使用され、ここでアゴニストはそれを必要とする対象に対して局所的に投与される。局所的投与とは、身体の局所領域への投与を意味することができ、限定されることはないが顎下領域（下顎部分を含む）、目または眉付近、上腕または前腕、臀部、内股、外股、膝の内側部分、腹部、下背、上背、および／または尻への投与を含む。幾つかの実施形態において、対象は肺動脈高血圧と診断されていないかまたはされない。他の実施形態において、対象はインスリン抵抗性および／または糖尿病と診断されていないかまたはされない。

【００５２】

ＩＩＩ．薬学的組成物および投与の方式

組成物の実施形態は、例えば、Remington: The Science And Practice Of Pharmacy (21st ed., Lippincott Williams & Wilkins)に記載されているように当技術分野で公知の任意の適切な方法で投与のために製剤化される。ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストは、当技術分野で公知の何らかの手段により、様々な型の送達用に、例えば、皮下、真皮下、含脂肪細胞内、局所、筋肉内注射、病巣内注射等のために製剤化することができる。好ましくは、組成物は限局または局所的投与のために製剤化される。かかる製剤は溶液、粉末、ゲル、エマルション、クリーム、蒸気、軟膏、ローション、経皮システム、錠剤、等の形態であることができる。ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストまたはその塩を含む組成物はさらに薬学的に許容できる添加剤を含むことができる。薬学的添加剤の例としては、緩衝剤、希釈剤、潤滑剤、可溶化剤、溶媒、界面活性剤、浸透促進剤、ポリマー、分散剤、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、ならびに保存料がある。

【００５３】

本開示の製剤は短時間作用型、長時間作用型、即時放出型、持続放出型、制御放出型、または徐放性であるように設計することができる。本明細書に開示されている組成物はさらに徐放性を提供する成分を含んでいてもよい。かかる成分としては、限定されることはないが高分子量、アニオン性のムコミメティック（ｍｕｃｏｍｉｍｅｔｉｃ）ポリマー、ゲル化多糖、および微細に分割された薬剤担体基材がある。これらの成分の非限定例は米国特許第６，１１３，９４３号、同第６，６３０，１５５号、および同第５，８０７，５

７３号でより詳細に論じられており、当業者に公知である。
本組成物はまた、例えば、ミセルもしくはリポソーム、または他の何らかのカプセル化された形態も含み得るか、あるいは持続放出型の形態で投与して長期の貯蔵および／または送達効果を提供し得る。従って、医薬製剤はペレットまたは円柱に圧縮し、デポー注射として、またはステントのようなインプラントとして筋肉内または皮下に移植し得る。かかるインプラントはシリコーンのような公知の不活性材料および生分解性ポリマーを使用してもよい。

【００５４】
$PGI_2$受容体アゴニストは所望の治療効果に従って投与される。例えば、限局性の皮下脂肪組織を低減するために使用するには、$PGI_2$受容体アゴニストの投与は、限定されることはないが臀部の皮膚、下顎、眼窩周囲の皮膚、頬、背中、腹部、または大腿部もしくは腕の領域のような身体の特定の領域に限定することができる。代わりの実施形態において、$PGI_2$受容体アゴニストは、限定されることはないが糖尿病、脂肪肝疾患および循環器疾患を始めとする過剰の脂肪組織に関連する非局部的な疾患の症状を処置または低減するための投与用に製剤化される。
幾つかの実施形態において、$PGI_2$受容体アゴニストまたはその塩は溶液に製剤化される。他の実施形態において、溶液は水性である。用語「水性」とは、本明細書で使用されるとき、溶質の分子または溶解した物質が水の分子の中に分散するように固体または液体を水に溶解させることによって調製される均質な混合物である溶液を意味する。薬学的に許容できる水性媒体の例としては、無制限に、生理食塩水、水、ベンジルアルコールおよび酢酸がある。通例、薬学的に許容できる水性媒体は無菌である。$PGI_2$受容体アゴニストまたはその塩を含む溶液は少なくとも皮下、経皮、皮内および／または皮下注射に適切である。

【００５５】
医薬製剤は、適当な溶液で再構成するのに適した粉末形態であってもよい。これらの例としては、限定されることはないが、凍結乾燥、回転乾燥もしくは噴霧乾燥粉末、非晶質粉末、顆粒、沈殿物、または微粒子がある。注射用として、製剤は安定剤、ｐＨ調整剤、界面活性剤、バイオアベイラビリティ調整剤およびこれらの組合せを含有していてもよい。注射用の単位投与形態はアンプルまたは多用量容器でよい。
経皮および局所投与用には、$PGI_2$受容体アゴニストは皮膚の角質層への浸透およびその貫通を高めるように製剤化することができる。当業者は、皮膚を横切る薬剤送達を促進する添加剤および添加物の種類に精通しているか、または容易に確かめることができる。この点において総説としては“Novel Drug Delivery Systems”, Chien, ed (Marcel Dekker, 1992)を参照でき、その開示は皮膚の角質層への薬剤送達に関する当技術分野の技術水準を示すためにこの参照により本明細書に組み入れられる。あるいは、アゴニストは水中油クリームベースを用いてクリームとして製剤化することができる。局所製剤はさらに、例えば、酸化防止剤（例えば、ビタミンＥ）；緩衝剤；潤滑剤（例えば、合成または天然の蜜蝋）；日焼止め剤（例えば、パラ－アミノ安息香酸）；ならびにその他の化粧用薬剤（例えば、着色剤、香料、油、エッセンシャルオイル、保湿剤または乾燥剤）を含んでいてもよい。
局所投与のその他の手段には、エレクトロポレーション、イオントフォレシス、フォノフォレシス、ソノフォレシス、およびマイクロニードルまたは例えば商標ＰＯＷＤＥＲＪＥＣＴ™、およびＢＩＯＪＥＣＴ™で販売されている系を用いる無針注射による送達がある。

【００５６】
$PGI_2$受容体アゴニストは経皮パッチによって投与してもよい。経皮パッチは特定の身体の部分および状態の処置に適した種々の大きさおよび形態に形作ることができる。経皮パッチを介して組成物を送達する方法は当技術分野で公知である。例えば、パッチおよびパッチ送達の方法は米国特許第６，９７４，５８８号、同第６，５６４，０９３号、同第６，３１２，７１６号、同第６，４４０，４５４号、同第６，２６７，９８３号、同第

６，２３９，１８０号、および同第６，１０３，２７５号に記載されている。イオントフォレシスを使用する経皮パッチも考えられ、この場合電流を流して、イオン化された物質の膜を貫通する流れを促進する。幾つかの実施形態において、パッチは溶けるマイクロニードルを含む。本発明の薬学的組成物は律速のパッチ膜をもつかまたはもたない「リザーバー型」経皮パッチを生成するようにパッケージに包み込むことができる。あるいは、本発明の組成物は「マトリックス型」経皮パッチに製剤化することができる。Drug Delivery Systems Characteristics and Biomedical Application, R. L Juliano, ed., Oxford University Press. N.Y. (1980)およびControlled Drug Delivery, Vol. I Basic Concepts, Stephen D. Bruck (1983)は経皮送達系に有用な方法の理論と応用を記載している。

【００５７】

また、ミクロポレーションを使用した$PGI_2$受容体アゴニストの投与も考えられる。ミクロポレーション技術は、下にある表皮に有意な損傷を与えることなく角質層を切除するのに充分な波長、パルス長、パルスエネルギー、パルス数、およびパルスの繰返し速度のパルスレーザー光を用いた皮膚の特定の領域の角質層の切除である。次いで、アゴニスト組成物を切除領域に適用する。

ソノフォレシスまたはフォノフォレシスは、超音波エネルギーを使用するもう１つ別のミクロポレーション技術である。超音波は２０ＫＨｚ超の周波数を有する音波である。超音波は連続的にまたはパルスとして適用し、様々な周波数および強度範囲で適用することができる(Nanda et al., Current Drug Delivery, 3:233 (2006))。

もう１つ別のミクロポレーション技術はマイクロニードルアレイの使用を含む。マイクロニードルのアレイは対象の皮膚領域に適用されたとき角質層を貫通するが、神経をかなり刺激するかまたは毛細血管に穴を開ける深さまでは浸透しない。それ故、患者は、アゴニストを送達するときに使う微小孔を生成するためにマイクロニードルアレイを適用する際に不快感や痛みを全く感じないか、最小である。

エレクトロポレーションは皮膚に微小孔を作り出すもう１つ別の技術である。このアプローチはマイクロ秒またはミリ秒の長さの高電圧電気パルスを適用して角質層内に一時的な透過性の細孔を作り出す。

【００５８】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載されている化合物が組成物の一部であるとき、その化合物は治療効果（例えば、それを必要とする個人において体脂肪を低減するのに役に立つような脂肪分解による脂肪低減）を有する唯一の活性成分である。用語「活性成分」とは、本明細書で使用されるとき、組成物の治療効果または効果（例えば、脂肪分解による脂肪低減）を担う成分をいい、一方組成物のその他の成分（例えば、賦形剤、担体、および希釈剤）は、製剤の一部として必要または望まれる他の機能（例えば、潤滑、香り付け、ｐＨ調節、乳化、およびその他本明細書に記載されている組成物の治療効果または効果以外の機能）を組成物中で有するとしても、組成物の治療効果には関与しない。特に、幾つかの実施形態において、化合物（例えばＩＰアゴニスト）が唯一の活性成分または成分である本明細書に記載されている組成物は、治療効果または効果を有すると考えられる他の成分が全くない組成物である。特に、幾つかの実施形態において、化合物（例えばＩＰアゴニスト）が唯一の活性成分または成分である本明細書に記載されている組成物は、脂肪低減効果を有すると考えられる他の成分が全くない組成物である。他の実施形態において、化合物（例えばＩＰアゴニスト）が唯一の活性成分または成分である本明細書に記載されている組成物は、脂肪分解活性を有すると考えられる他の成分が全くない組成物である。

【００５９】

Ｖ．有効な投薬量

本発明で考えられる薬学的組成物は、活性成分が有効量で、すなわち、その意図した目的を達成するのに有効な量で含まれる組成物を含む。「有効量」の実例は、病気の症状の治療、予防、または低減に寄与するのに充分な量であり、これは「治療上有効な量」ということができる。症状の「低減」（およびこの語句の文法的等価物）は、症状の重症度も

しくは頻度の低下、または症状の排除を意味する。特定の適用に有効な実際の量は、とりわけ、処置される状態に依存する。例えば、皮下脂肪組織を低減するための方法で投与されるとき、かかる組成物は所望の結果（例えば対象における脂肪組織の質量の低下）を達成するのに有効な量の活性成分を含有する。

【００６０】

投与される化合物の投薬量および頻度（単一または複数の用量）は、投与の経路、受容者の大きさ、年齢、性別、健康状態、体重、肥満度指数、および食事、処置される病気の症状の性質および程度（例えば、$PGI_2$受容体アゴニストに反応する病気）、他の病気の存在または他の健康に関連する問題、併用療法の種類、ならびに病気の合併症または治療計画を含めた種々の要因に依存して変化することができる。他の治療計画または薬剤を本明細書に開示されている方法および化合物と共に使用することができる。

【００６１】

治療上有効な量は、当業者が確認できる投薬頻度に従って、同様に当業者が確認できる期間中投与することができる。用語「投薬頻度」とは、本明細書で使用されるとき、本明細書に記載されている化合物を対象に投与する回数を意味する。典型的な投薬頻度は、当業者が確認できる、例えば、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）、１日４回（ＱＩＤ）、などのような１日の間の別々の時間に有効量投与することを含む。他の典型的な投薬頻度は連続投薬、例えば静脈内点滴または薬剤ポンプの使用、経皮パッチの使用、または当業者が確認できる他の連続投薬方法を含む。

治療上有効な量は当業者が確認できる期間中所望の投薬頻度で投与することができる。例えば、治療上有効な量は、設定した期間（例えば７～１４日、２～４週、１～６月、または当業者が確認できるもう１つ別の期間）中、１日に１回または２回（または当業者が確認できる別の投薬頻度で）投与することができる。もう１つ別の実例として、治療上有効な量は予め決められていない期間中１日に１回または２回（または当業者が確認できる別の投薬頻度で）投与することができる。当業者は期間中様々な点で有効量の投与を続けるかどうか（例えば、特定の量の脂肪消失のような所望の結果が達成されており、有効量の投与が必要とされないおよび／またはもはや望まれないかどうか）決定することができる。

【００６２】

本明細書に記載されている化合物またはその組合せに対して、治療上有効な量は最初に細胞培養アッセイから決定することができる。標的濃度は、例えば、当技術分野で公知の方法を用いて測定したとき、脂肪分解を増大する（例えば、グリセロール産生を増大する）ことができる活性化合物の濃度である。

【００６３】

ヒトに使用する治療上有効な量は動物モデルから決定し得る。例えば、ヒトに対する用量は、動物で有効であることが判明している濃度を達成するように製剤化することができる。ヒトにおける投薬量は、上に記載したように、脂肪低減をモニターし、投薬量を上方または下方に調節することによって調節することができる。

投薬量は、対象および使用する化合物の必要条件に依存して変化し得る。本明細書に開示されている幾つかの実施形態において、対象に投与される用量は対象において時間と共に有益な治療応答を奏するのに充分であるべきである。用量の大きさもまた、あらゆる不利な副作用の存在、性質、および程度により決定される。一般に、治療は、化合物の最適の用量より少ない小さめの投薬量で開始する。その後、投薬量を、状況下で最適の効果に達するまで少しずつ上昇させる。

投薬量および間隔は、処置される特定の臨床的兆候に対して有効な投与化合物のレベルを提供するようにそれぞれ調節することができる。これは、個人の病状の重症度にふさわしい治療計画を提供する。

【００６４】

任意の所与の場合に投与される化合物の実際の量は、医師またはその他の熟練者により、脂肪低減の量、患者の年齢および体重、患者の全般的な物理的状態、疾患の原因、なら

びに投与の経路のような関連する状況を考慮して決定される。

【００６５】

本明細書に記載されている活性化合物の実際の有効量はまた、具体的な化合物、および所望の脂肪低減の量に依存する。適当な用量の選択は、当業者の一般的な知識に基づいて本開示に接した当業者の知識の範囲内である。例えば、幾人かの対象の場合、女性において約２５～３１％以上の百分率の範囲、男性において約１５～２４％以上の百分率の範囲の体脂肪百分率の低減が所望の目標であることができる。さらなる低減が望ましい可能性があり、医学的に安全なやり方で脂肪を低減するように対象とそのヘルスケア提供者との間で検討することができる。そこで投薬量および処置の継続時間は対象の目標およびヘルスケア提供者の医学的知識に基づくヘルスケア提供者の推奨に基づいて選択することができる。別の例として、脂肪低減の量は体重の少なくとも約５％の低下をもたらす量であることができる。さらなる例として、脂肪低減の量は脂肪沈着の目に見える変化（例えば、顎下脂肪、セルライト、腹部の脂肪、または胴回りの脂肪の目に見える低減）を生じる量であることができる。化合物は、所望の目に見える変化が達成されるまで有効量で投与することができる。

【００６６】

他の治療上効率的な量は本開示に接した当業者には明らかである。例えば、当業者はルーチンの方法により動物研究において使用した投薬量に基づいて健康な対象に対する最大の安全な投薬量を決定し（例えば、Food and Drug Administration, “Guidance for industry: estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers” Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2005参照）、次いでルーチンの方法および実験により望ましい効果（例えば脂肪低減）を生じる投薬量に達するまで最大の安全な投薬量未満の様々な投薬量でそれを必要とする対象に投与することができる。典型的な非限定有効量は、例えば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇであることができ、ここでｍｇ／ｋｇは対象の体重１ｋｇ当たり化合物のミリグラムである。追加の非限定有効量は、例えば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約０．２ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約０．６ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約０．７ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約０．８ｍｇ／ｋｇ、および約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約０．９ｍｇ／ｋｇであることができる。

【００６７】

さらに追加の非限定的治療上有効な量は、例えば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約０．０５ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約０．１５ｍｇ／ｋｇ、約０．１５ｍｇ／ｋｇ～約０．２ｍｇ／ｋｇ、約０．２ｍｇ／ｋｇ～約０．２５ｍｇ／ｋｇ、約０．２５ｍｇ／ｋｇ～約０．３ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ～約０．３５ｍｇ／ｋｇ、約０．３５ｍｇ／ｋｇ～約０．４ｍｇ／ｋｇ、約０．４ｍｇ／ｋｇ～約０．４５ｍｇ／ｋｇ、約０．４５ｍｇ／ｋｇ～約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約０．５５ｍｇ／ｋｇ、約０．５５ｍｇ／ｋｇ～約０．６ｍｇ／ｋｇ、約０．６ｍｇ／ｋｇ～約０．６５ｍｇ／ｋｇ、約０．６５ｍｇ／ｋｇ～約０．７ｍｇ／ｋｇ、約０．７ｍｇ／ｋｇ～約０．７５ｍｇ／ｋｇ、約０．７５ｍｇ／ｋｇ～約０．８ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約０．８５ｍｇ／ｋｇ、約０．８５ｍｇ／ｋｇ～約０．９ｍｇ／ｋｇ、約０．９ｍｇ／ｋｇ～約０．９５ｍｇ／ｋｇ、および約０．９５ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇであることができる。

【００６８】

さらに追加の非限定的治療上有効な量は、例えば、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約０．００１５ｍｇ／ｋｇ、約０．００１５ｍｇ／ｋｇ～約０．００２ｍｇ／ｋｇ、約０．００２ｍｇ／ｋｇ～約０．００２５ｍｇ／ｋｇ、約０．００２５ｍｇ／ｋｇ～約０．００３ｍｇ／ｋｇ、約０．００３ｍｇ／ｋｇ～約０．００３５ｍｇ／ｋｇ、約０．００３５ｍｇ／ｋｇ～約０．００４ｍｇ／ｋｇ、約０．００４ｍｇ／ｋｇ～約０．００４５ｍｇ／ｋｇ、約

０．００４５ｍｇ／ｋｇ～約０．００５ｍｇ／ｋｇ、約０．００５ｍｇ／ｋｇ～約０．００５５ｍｇ／ｋｇ、約０．００５５ｍｇ／ｋｇ～約０．００６ｍｇ／ｋｇ、約０．００６ｍｇ／ｋｇ～約０．００６５ｍｇ／ｋｇ、約０．００６５ｍｇ／ｋｇ～約０．００７ｍｇ／ｋｇ、約０．００７ｍｇ／ｋｇ～約０．００７５ｍｇ／ｋｇ、約０．００７５ｍｇ／ｋｇ～約０．００８ｍｇ／ｋｇ、約０．００８ｍｇ／ｋｇ～約０．００８５ｍｇ／ｋｇ、約０．００８５ｍｇ／ｋｇ～約０．００９ｍｇ／ｋｇ、約０．００９ｍｇ／ｋｇ～約０．００９５ｍｇ／ｋｇ、および約０．００９５ｍｇ／ｋｇ～約０．０１ｍｇ／ｋｇであることができる。

【００６９】

さらに追加の非限定的治療上有効な量は、例えば、約１ｍｇ／ｋｇ～約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ～約３ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ～約３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．５ｍｇ／ｋｇ～約４ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ～約４．５ｍｇ／ｋｇ、約４．５ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ～約５．５ｍｇ／ｋｇ、約５．５ｍｇ／ｋｇ～約６ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ～約６．５ｍｇ／ｋｇ、約６．５ｍｇ／ｋｇ～約７ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約８ｍｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ～約８．５ｍｇ／ｋｇ、約８．５ｍｇ／ｋｇ～約９ｍｇ／ｋｇ、約９ｍｇ／ｋｇ～約９．５ｍｇ／ｋｇ、および約９．５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇであることができる。

治療上効率的な量は製剤（例えば、局所投与用）中に、例えば、約０．０１～約５％（ｗ／ｖ）で存在することができる。幾つかの実施形態において、製剤中の治療上有効な量は、例えば、約０．０１～約１％、約０．０１～約２％、約０．０１～約３％、および約０．０１～約４％（ｗ／ｖ）であることができる。他の実施形態において、製剤中の治療上有効な量は、例えば、約０．０１～約１％、約１～約２％、約２～約３％、約３～約４％、約４～約５％（ｗ／ｖ）であることができる。

【００７０】

他の実施形態において、製剤中の治療上有効な量は、例えば、約０．０１～約０．０６％、約０．０６～約０．１１％、約０．１１～約０．１６％、約０．１６～約０．２１％、約０．２１～約０．２６％、約０．２６～約０．３１％、約０．３１～約０．３６％、約０．３６～約０．４１％、約０．４１～約０．４６％、約０．４６～約０．５１％、約０．５１～約０．５６％、約０．５６～約０．６１％、約０．６１～約０．６６％、約０．６６～約０．７１％、約０．７１～約０．７６％、約０．７６～約０．８１％、約０．８１～約０．８６％、約０．８６～約０．９１％、約０．９１～約０．９６％、約０．９６～約１．０１％、約１．０１～約１．０６％、約１．０６～約１．１１％、約１．１１～約１．１６％、約１．１６～約１．２１％、約１．２１～約１．２６％、約１．２６～約１．３１％、約１．３１～約１．３６％、約１．３６～約１．４１％、約１．４１～約１．４６％、約１．４６～約１．５１％、約１．５１～約１．５６％、約１．５６～約１．６１％、約１．６１～約１．６６％、約１．６６～約１．７１％、約１．７１～約１．７６％、約１．７６～約１．８１％、約１．８１～約１．８６％、約１．８６～約１．９１％、約１．９１～約１．９６％、約１．９６～約２．０１％、約２．０１～約２．０６％、約２．０６～約２．１１％、約２．１１～約２．１６％、約２．１６～約２．２１％、約２．２１～約２．２６％、約２．２６～約２．３１％、約２．３１～約２．３６％、約２．３６～約２．４１％、約２．４１～約２．４６％、約２．４６～約２．５１％、約２．５１～約２．５６％、約２．５６～約２．６１％、約２．６１～約２．６６％、約２．６６～約２．７１％、約２．７１～約２．７６％、約２．７６～約２．８１％、約２．８１～約２．８６％、約２．８６～約２．９１％、約２．９１～約２．９６％、約２．９６～約３．０１％、約３．０１～約３．０６％、約３．０６～約３．１１％、約３．１１～約３．１６％、約３．１６～約３．２１％、約３．２１～約３．２６％、約３．２６～約３．３１％、約３．３１～約３．３６％、約３．３６～約３．４１％、約３．４１～約３．４６％、約３．４６～約３．５１％、約３．５１～約３．５６％、約３．５６～約３

．６１％、約３．６１～約３．６６％、約３．６６～約３．７１％、約３．７１～約３．７６％、約３．７６～約３．８１％、約３．８１～約３．８６％、約３．８６～約３．９１％、約３．９１～約３．９６％、約３．９６～約４．０１％、約４．０１～約４．０６％、約４．０６～約４．１１％、約４．１１～約４．１６％、約４．１６～約４．２１％、約４．２１～約４．２６％、約４．２６～約４．３１％、約４．３１～約４．３６％、約４．３６～約４．４１％、約４．４１～約４．４６％、約４．４６～約４．５１％、約４．５１～約４．５６％、約４．５６～約４．６１％、約４．６１～約４．６６％、約４．６６～約４．７１％、約４．７１～約４．７６％、約４．７６～約４．８１％、約４．８１～約４．８６％、約４．８６～約４．９１％、約４．９１～約４．９６％、および約４．９６～約５％（ｗ／ｖ）であることができる。

【００７１】

本明細書中に提供された教示を利用して、実質的な毒性を生じないが、それでも示される臨床症状を処置するのには全体として効果的である有効な治療上の治療計画を立てることができる。この計画は、化合物の有効性、相対的バイオアベイラビリティ、患者の体重、不利な副作用の存在および重症度、好ましい投与様式、ならびに選択された薬剤の毒性プロファイルのような要因を考慮することによる活性化合物の慎重な選択を含むべきである。

【実施例】

【００７２】

以下の実施例は実際上例示であり、いかなる意味でも限定を意図していない。

（実施例１）

含脂肪細胞の脂肪分解活性に対するＰＧＩ$_2$受容体アゴニストの効果

【００７３】

ＰＧＩ$_2$受容体アゴニストの脂肪分解活性に対する効果を立証するために、ヒトの含脂肪細胞を当技術分野でルーチンの方法を用いて前脂肪細胞から分化させた。分化開始の２週後、分化した細胞は丸みを帯びて見え、細胞質内の大きい脂肪滴が明白であり、従って成熟した含脂肪細胞と考えられた。この時点で分化媒体を洗浄した。分化剤の洗浄から２日後、成熟した含脂肪細胞をいろいろな濃度のＰＧＩ$_2$受容体アゴニスト化合物シカプロスト、ベラプロスト、ＦＫ－７８８およびセレキシパグで処理した。脂肪分解活性を、トリグリセリド分解で媒体中へ遊離したグリセロールの測定により評価した。この実験で、脂肪分解はヒトの含脂肪細胞脂肪分解アッセイキットを用いて測定した（ZenBio, Inc., Research Triangle Park, NC, Cat# LIP-1-SPF）。

【００７４】

データは図１に提供されており、緩衝剤対照（アゴニストの不在下で媒体緩衝剤で処理した成熟した含脂肪細胞）に対する倍誘導として表されている。図１のグラフの各々のデータ点は２～８回の実験の平均±ＳＥＭを表す。

結果は、細胞内トリグリセリドの遊離脂肪酸およびグリセロールへの分解の結果、起こるヒトの成熟した含脂肪細胞における脂肪分解活性に対するＰＧＩ$_2$受容体アゴニストの様々な活性化効果を示す。データは、この特定のアッセイ系で、最も強力なアゴニストがシカプロストであり、約０．１μＭの濃度でグリセロール産生においておよそ３倍の増大を示すことを示している。様々なアゴニストによる約１．５～３倍の増大が約０．００１μＭ～１０μＭの範囲の濃度で観察された。

【００７５】

（実施例２）

ＩＰアゴニストは齧歯動物モデルにおける低い脂肪分解活性にも拘らずヒトの含脂肪細胞において脂肪分解活性を有する

実施例１の１μＭ濃度でのシカプロストおよびＦＫ－７８８に対するインビトロのヒト含脂肪細胞脂肪分解結果を、一般に脂肪分解活性を検出するのに使用されるマウス含脂肪細胞において生体外で同じ化合物により誘導された脂肪分解と比較した。さらに、幾つかのベータアドレナリンアゴニスト（イソプロテレノール（陽性対照）、サルメテロール、

ツロブテロール、ＢＴＡ－２４３、およびミラベグロン）の脂肪分解活性もヒトの含脂肪細胞で（１μＭの濃度で実施例１に記載されたインビトロの方法を用いて）測定し、その結果をベータアドレナリンアゴニストが脂肪分解活性を有することが立証されているマウス含脂肪細胞において生体外で同じ化合物の幾つか（イソプロテレノール、ツロブテロール、ＢＴＡ－２４３、およびミラベグロン）により誘導された脂肪分解と比較した。

【００７６】

生体外マウス含脂肪細胞脂肪分解測定のために、順化期間の後マウスを頸椎脱臼により犠牲にし、脂肪組織（精巣上体脂肪パッド）を各々の動物から摘出した。脂肪組織をミンチにし、ヒストリチクム菌（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｈｉｓｔｏｌｙｔｉｃｕｍ）由来の０．１％コラゲナーゼＡ（組織１グラム当たり７ｍＬ）と共に３７℃で２０分インキュベートし、次いで重炭酸塩、グルコース、ＢＳＡおよびＨＥＰＥＳを含むＫｒｅｂｓ緩衝液で濯ぎ、含脂肪細胞を次に単離し、カウントした。試験化合物（陽性対照：イソプロテレノール；ＰＧＩ２アゴニスト：シカプロストおよびＦＫ－７８８；ベータアゴニスト：ツロブテロール、ＢＴＡ－２４３、およびミラベグロン）を含む脂肪分解アッセイ緩衝液１ｍＬ中およそ３０～５０万細胞／ｍＬを３つずつ３７℃基本条件で３時間インキュベートした。全ての化合物は１μＭであり、ただしイソプロテレノール陽性対照は１０ｎＭであった。３時間のインキュベーション期間後、含脂肪細胞を含有するチューブを氷上に置くことにより脂肪分解を停止した。これは１０分にわたって細胞のインキュベーション媒体からの分離を可能にした（遠心分離工程なし）。次いでグリセロール濃度をインキュベーション媒体から測定してｍｇ／百万細胞として表される脂肪分解を評価した。

【００７７】

データは図２に提供されており、緩衝剤対照（アゴニストの不在下で媒体緩衝で処理した含脂肪細胞）に対する倍誘導として表されている。

結果は、マウス含脂肪細胞およびマウス系（化合物の脂肪分解活性をスクリーニングする一般的な方法）が本明細書に記載されているＩＰアゴニストにより示された脂肪分解活性を予測しなかったことを示している。図２で、ＩＰアゴニスト（左のグラフ）はヒトの含脂肪細胞において明らかな活性を示すが、マウスではそうではない。同様に、ベータアゴニスト（右のグラフ）はマウスにおいて強い活性を示すが、ヒトではほとんどまたは全く活性を示さない。それ故、一般的なマウススクリーニング方法を用いて、本明細書に記載されているＩＰアゴニストは、殊にマウススクリーニングモデルでより大きい脂肪分解活性を示すベータアゴニストと比較して、脂肪分解活性を示すことが期待されなかった。しかし、この実施例および実施例１で示されたように、ＩＰアゴニストはヒトの含脂肪細胞においてかなりの脂肪分解活性を有する。また、やはり図２に見られるように、本明細書に記載されているＩＰアゴニストにより誘導されたヒトの含脂肪細胞における脂肪分解はベータアゴニストにより誘導されたヒトの含脂肪細胞における脂肪分解より大きい。

【００７８】

（実施例３）

インビボミニブタ研究

次の実験は、注射可能なＦＫ－７８８を含めた本発明による化合物が背面皮膚脂肪を低減するかどうか試験するためのミニブタでの研究を記載する。

Ｇｏｔｔｉｎｇｅｎミニブタが使用され、成体のミニブタ（研究開始時生後およそ３月齢）である。全ての動物に、その種に適当なＨａｒｌａｎ Ｔｅｋｌａｄ Ｍｉｎｉ Ｓｗｉｎｅ Ｂｒｅｅｄｅｒ Ｄｉｅｔまたは同等なブタ食餌を自由に与える。

動物の背中の４５の適用部位にマークをする。各々の部位は１ｃｍ×１ｃｍの正方形である。各々のミニブタに９列の適用部位がある。各々の列は５つの正方形から構成され、媒体（Ｖ）注射部位が２つの複製の薬剤適用部位の間の第３の正方形に位置する。各々の２つの複製薬剤適用部位は媒体注射部位の両側に位置する。第１の複製は第１および第２の正方形に位置し、一方第２の複製は第４および第５の正方形に位置する。すぐ隣接した薬剤適用部位間にはスペースがないが、交差汚染を避けるために１ｃｍのスペースが媒体部位を隣接した薬剤適用部位から分離する。異なる列には異なる用量のＦＫ－７８８が適

用され、互いに１ｃｍのスペースにより分離される。

【００７９】

動物は単一用量のオベチコール酸を陽性対照として受ける。複数のＳＣ用量の各々の５つの上昇する用量のＦＫ－７８８（０．４ｍｇ／ｃｍ２～０．０００８ｍｇ／ｃｍ２）およびそのそれぞれの媒体を７日間にわたって毎日投与する。

動物の体重を薬剤適用の前およびこの研究の終了時に記録する。

３つの皮膚サンプルを組織学的分析のために各々の列の処理部位から摘出する。第１のサンプルは２つの左の複製を含有し、第２のサンプルは媒体および隣接したブロックスペースを含有し、第３のサンプルは２つの右の複製を含有する。頭－尾配向をサンプルにマークし、２組の複製をそれぞれ「左」および「右」とラベル付けする。

組織学的分析をこれらの皮膚－脂肪サンプルで行って脂肪の低減を決定する。

上に記載した実験は、本発明による化合物、この場合はＦＫ－７８８で処理した動物の試験部分が、対照の部分および／または動物と比較して、より低い皮下（腹部）脂肪質量、および／またはより低い総体重を示すと考えられる。これらの結果はある範囲のＦＫ－７８８投与内で用量依存的に相関し得る。その結果、これらの予期された結果は、ＦＫ－７８８を始めとする本発明による化合物が、インビボで、脂肪を低減することができるということを示す。

【００８０】

（実施例４）

インビボのヒト研究

次の実験は、局所のＦＫ－７８８を含めた本開示による化合物が個人の身体の脂肪を低減するかどうか試験するためのヒト対象における無作為二重盲検研究を記載する。

複数のヒト対象（男性と女性の両方）、例えば肥満度指数が３０以上であるがその他は健康な人を無作為二重盲検研究に含める。左または右腕のいずれかに無作為に局所のＦＫ－７８８を与え、他の腕には媒体のみを与える。ＦＫ－７８８はペトロラタムをベースとする軟膏（媒体）に入れて最終濃度０％、０．００３％、０．０３％または０．３％で供給する。軟膏容器はＦＫ－７８８の存在または濃度についてラベルしてない。

毎日、新しいきれいな手術用手袋を用いて対象のそれぞれの三頭筋の皮膚に軟膏の薄膜を塗る。対象には、処理した部分を少なくとも８時間洗わないように指示し、処理した部分と接触するぴったりした衣服または閉鎖包帯を着けないように指示する。

【００８１】

毎週体脂肪カリパスを用いて三頭筋領域の両側の脂肪を測定する。研究は６カ月続ける。上に記載した実験は、ＦＫ－７８８を含めて本発明による化合物で処理した腕のような身体の部分が媒体のみで処理した腕のような対照部分と比較してより低い脂肪を示すということを示唆すると考えられる。これらの結果はある範囲のＦＫ－７８８投与内で用量依存的に相関する。結果として、この予期された結果は、インビボで、ＦＫ－７８８を含めた本発明による化合物が脂肪を低減することができるということを示す。

【００８２】

本明細書を通じて米国および外国の特許出願、学術論文、書籍の章、などのような刊行物が参照されている。全てのかかる刊行物は参照により、特に断らない限りあらゆる目的で、対応する言及と共に刊行された追加の／支持する情報欄を含めてその全体が明示的に組み入れられる。

【００８３】

幾つかの典型的な態様および実施形態について上で論じて来たが、当業者には一定の修正、変更、追加およびサブコンビネーションが認識されよう。従って、以下に導入される添付の特許請求の範囲は全てのかかる修正、変更、追加およびサブコンビネーションがその真の精神および範囲内に入るものとして包含すると解釈されることが意図されている。

【図１】

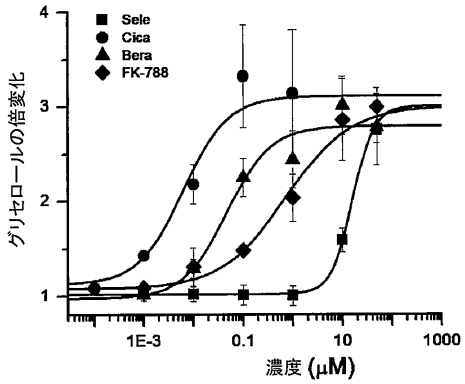



FIG. 1

【図２】

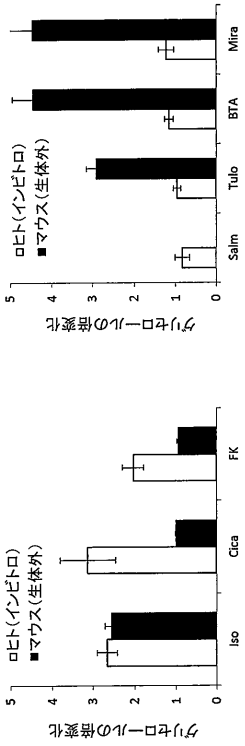



FIG. 2

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/044134

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K45/00 A61P3/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | ZHU YUANJUE ET AL: "A prostacyclin analogue, iloprost, protects from bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice", RESPIRATORY RESEARCH, BIOMED CENTRAL LTD., LONDON, GB, vol. 11, no. 1, 20 March 2010 (2010-03-20) , page 34, XP021071377, ISSN: 1465-9921, DOI: 10.1186/1465-9921-11-34 figure 1 ----- | 1-94 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 10 September 2018 | 19/09/2018 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Cattell, James |

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *A61P* | *1/16* | *(2006.01)* | A61P | 1/16 | |
| *A61P* | *9/00* | *(2006.01)* | A61P | 9/00 | |
| *A61K* | *31/4965* | *(2006.01)* | A61K | 31/4965 | |
| *A61K* | *31/27* | *(2006.01)* | A61K | 31/27 | |
| *A61K* | *31/5585* | *(2006.01)* | A61K | 31/5585 | |
| *A61K* | *31/5578* | *(2006.01)* | A61K | 31/5578 | |
| *A61K* | *31/5575* | *(2006.01)* | A61K | 31/5575 | |

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人　100123777
弁理士　市川　さつき
(74)代理人　100111796
弁理士　服部　博信
(72)発明者　リー　ヨン－シン
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２６９１　ミッション　ビエホ　コペンハーゲン　ストリート　２３８８５
(72)発明者　ポロソ　ニール　ジェイ
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２６３０　レイク　フォレスト　ローガンベリー　レーン　２５５１
(72)発明者　ドネロ　ジョン　イー
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２６２９　デイナ　ポイント　ペキート　ドライブ　３４０４１
(72)発明者　リウ　チアンヨン
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２７８２　タスティン　ブルー　スカイ　ドライブ　３０８

Ｆターム(参考)　4C084 AA17 MA32 MA63 MA66 NA14 ZA361 ZA701 ZA751 ZC331 ZC351 ZC411 ZC412
4C086 AA01 AA02 BC48 DA02 DA06 MA01 MA04 MA32 MA63 MA66 NA14 ZA36 ZA70 ZA75 ZC33 ZC35 ZC41
4C206 AA01 AA02 HA21 KA04 MA01 MA04 MA52 MA83 MA86 NA14 ZA36 ZA70 ZA75 ZC33 ZC35 ZC41