

1.US20180353497-ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの組成物および皮膚障害の治療方法

国立書誌。データ 説明 請求 パテントファミリー ドキュメント

パーマリンク 機械翻訳

オフィス

アメリカ合衆国

出願番号

15735066

出願日

2016年2月25日

刊行物番号

20180353497

発行日

13.12.2018

出版物の種類

A1

IPC

A61K 31/455

A61P 17/00

A61K 9/00

CPC

A61K 2300/00

A61K 31/455

A61K 31/706

A61K 9/0053

A61P 17/00

応募者

Elysium Health, Inc.

発明家

Eric Marcotulli

Dan Alminana

タイトル

[EN] ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの組成物および皮膚障害の治療方法

概要

[EN]

皮膚障害を治療するためのニコチンアミドリボシドとプテロスチルベンの組み合わせを含む組成物、およびこれらの組成物およびそれらの同等物を使用して皮膚障害を治療する方法が記載されている。これらの組成物または方法を使用して治療される皮膚障害には、日光曝露関連皮膚障害、炎症性皮膚障害、自己免疫疾患関連皮膚障害、および癌関連皮膚障害が含まれる。一実施形態では、ニコチンアミドリボシドとプテロスチルベンの組み合わせを含む組成物は、経口製剤として調製される。

としても公開

[AU2016274126](#) [CN107849083](#) [EP3307754](#) [KR1020180021784](#) [RU2017145692](#) [JP2018517774](#)

[WO/2016/200447](#) [MX2017016024](#) [CA2989115](#) [IN201717046835](#) [AU2020286208](#)



1.US20180353497-ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの組成物および皮膚障害の治療方法

国立書誌。データ 説明 請求 **パテントファミリー** ドキュメント

パーマリンク 機械翻訳

注：自動光学式文字認識プロセスに基づくテキスト。法的な問題についてはPDF版を使用してください

[JA]

請求

1. 以下を含む組成物：

- (i) 治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のプテロスチルベンの組み合わせ; と
- (ii) 薬学的に許容される賦形剤、

ここで、組み合わせは、皮膚障害の治療のために治療上有効な量である。

2. ニコチンアミドリボシドの治療効果量が1日あたり約100mgから約1000mgの間であり、プテロスチルベンの治療効果量が1日あたり約25mgから約500mgの間である、請求項1に記載の組成物。

3. ニコチンアミドリボシドの治療有効量が1日あたり約200mgから700mgの間である、請求項1に記載の組成物。

4. ニコチンアミドリボシドの治療有効量が1日あたり約50から250mgの間である、請求項1に記載の組成物。

5. プテロスチルベンの治療有効量が1日あたり約50mgである、請求項1に記載の組成物。

6. 皮膚障害が、炎症、日光への曝露、自己免疫疾患、またはそれらの組み合わせによって引き起こされる、請求項1に記載の組成物。

7. 日光への曝露によって引き起こされる皮膚障害が、光線性角化症、レンチギンまたは年齢スポット、脂漏性角化症、日焼け、光線過敏症、ほくろ、多形性光疹、太陽弾性またはしわからなる群から選択される、請求項6に記載の組成物。皮膚がん（黒色腫、扁平上皮がん、基底細胞がんなど）、そばかす。

8. 炎症によって引き起こされる皮膚障害が、乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、脂肪性湿疹、円盤状湿疹、手湿疹、重力性/静脈瘤性湿疹、湿疹性薬物疹、扁平苔癬からなる群から選択される、請求項6に記載の組成物。単純性、にきび、扁平苔癬、扁平苔癬、慢性角化症、扁平苔癬、真菌性真菌症、紅皮症、多形性皮膚炎、ステーブンス-ジョンソン症候群、血管炎、および有毒な表皮壊死。

9. 自己免疫疾患によって引き起こされる皮膚障害が、壊疽性膿皮症、全身性紅斑性狼瘡、好酸球性筋膜炎、強皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡および円形脱毛症、白斑、乾癬、皮膚筋炎からなる群から選択される、請求項6に記載の組成物。表皮水疱症。

10. 薬学的に許容される賦形剤が、微結晶性セルロース、ヒプロメロース、植物性ステアリン酸マグネシウム、オリーブ油、ゼラチン、グリセリン、精製水、ミツバチ黄色、ヒマワリレシチン、二酸化ケイ素、二酸化チタン、FDからなる群から選択される、請求項1に記載の組成物。 &Cブルー1およびFD&Cレッド4。

11. 組成請求項1の組成物が経口投与されます、。

12. 組成物が1日1回の用量として投与される、請求項1に記載の組成物。

13. 組成請求項1の組成物は、1日当たり2回の服用として投与されます、。

14. 治療を必要とする患者の皮膚障害の治療のために、治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のプテロスチルベンの組み合わせを投与することを含む方法。

15. ニコチンアミドリボシドの治療効果量が1日あたり約100mgから約1000mgの間であり、プテロスチルベンの治療効果量が1日あたり約25mgから約250mgの間である、請求項14に記載の方法。

16. ニコチンアミドリボシドの治療有効量が1日あたり約200mgから700mgの間である、請求項14に記載の方法。

17. ニコチンアミドリボシドの治療有効量が1日あたり約250mgである、請求項14に記載の方法。

18. プテロスチルベンの治療有効量が1日あたり約50mgである、請求項14に記載の方法。

19. 皮膚障害が、太陽への曝露、炎症、自己免疫疾患、またはそれらの組み合わせによって引き起こされる、請求項14に記載の方法。

20. 日光への曝露によって引き起こされる皮膚障害が、光線性角化症、レンチギンまたは年齢スポット、脂漏性角化症、日焼け、光線過敏症、ほくろ、多形性光疹、太陽弾性またはしわからなる群から選択される、請求項19に記載の方法。皮膚がん（黒色腫、扁平上皮がん、基底細胞がんなど）、そばかす。

21. 炎症によって引き起こされる皮膚障害が、乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、脂肪性湿疹、円盤状湿疹、手湿疹、重力性/静脈瘤性湿疹、湿疹性薬物疹、扁平苔癬からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。単純性、にきび、扁平苔癬、扁平苔癬、慢性角化症、扁平苔癬、真菌性真菌症、紅皮症、多形性皮膚炎、ステーブンス-ジョンソン症候群、血管炎、および有毒な表皮壊死。

22. 自己免疫疾患によって引き起こされる皮膚障害が、壊疽性膿皮症、全身性紅斑性狼瘡、好酸球性筋膜炎、強皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、円形脱毛症、白斑、乾癬および皮膚筋炎からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。水疱性。

23. 薬学的に許容される賦形剤が、微結晶性セルロース、ヒプロメロース、植物性ステアリン酸マグネシウム、オリーブ油、ゼラチン、グリセリン、精製水、ミツバチ黄色、ヒマワリレシチン、二酸化ケイ素、二酸化チタン、FDからなる群から選択される、請求項14に記載の方法。 &Cブルー1およびFD&Cレッド4。



1.US20180353497-ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの組成物および皮膚障害の治療方法

国立書誌。データ 説明 請求 パテントファミリー ドキュメント

パーマリンク 機械翻訳

注：自動光学式文字認識プロセスに基づくテキスト。法的な問題についてはPDF版を使用してください

[JA]

関連アプリケーションへの参照

この出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国仮出願第 6 2 / 1 7 3 , 7 3 3 号の利益を主張する。

発明の分野

本発明の分野は、一般に、皮膚障害の治療のための組成物および方法に関する。特に、本発明は、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの組成物ならびに皮膚障害の治療のための方法に関する。

発明の背景

皮膚障害は、最も一般的な人間の病気の1つです。それらは個人の約30%から約70%に影響を及ぼし、世界レベルで致命的でない疾病負荷の4番目の主要な原因としてランク付けされています。(Hay, et al., J. Invest. Dermatol. 2014, 134, 1527-1534)。人間の病気の10の分類である国際疾患分類による最新の研究によると、1000を超える皮膚障害があり、いくつかの状態が皮膚疾患の負担の大部分を占めています(Hay, et al., J. Invest. Dermatol. 2014, 134, 1527-1534)。まとめると、皮膚障害は、2010年に障害のために失われた年数として表される致命的でない負担の4番目の主要な原因でした。皮膚障害は、健康関連の生活の質の低下、他者による否定的な評価の恐れなど、個人にいくつもの有害な影響を引き起こします。身体的無能力と死。それにもかかわらず、皮膚障害はほとんど注目され続けていません(Hay, et al., J. Invest. Dermatol. 2014, 134,1527-1534)。

標準的な治療法には、日光への曝露などの誘発因子の回避が含まれます。治療薬または予防薬の組成物は、経口投与などを介して全身的に送達するか、局所的に適用するか、または真皮層に注射することができる。コルチコステロイドの局所塗布を含むさまざまな治療法と方法が長年にわたって使用されてきました。カルシポトリオールなどのビタミンD3類似体; コールタールなど。一部の患者は入浴剤や一般的な保湿剤を使用しています。日光と紫外線の処理も使用されています。レチノイド、メトトレキサート、シクロスポリン、ヒドロキシ尿素、抗生物質による全身治療が必要になる場合があります。より最近では、アレファセプト、エファリズマブ、およびエタネルセプトなどの新しい生物学的薬剤および生物学的免疫応答修飾因子が開発された。

これらの治療法にはそれぞれ長所と短所があります。多くの場合、患者は治療に対する耐性を発達させ、その結果、有効性が低下します。さらに、これらの治療法はしばしば厄介で、不快な臭いがあり、患者にとって反復的で退屈なものです。

米国のパット。Suaveらの米国特許第9,00,147号は、皮膚障害を治療するためのニコチンアミドリボシドおよびニコチンアミドリボシド誘導体の経口および局所組成物を記載している。欧州特許第2,493,462号は、局所投与による皮膚疾患および損傷の予防、治療、またはその両方に使用するための、プテロスチルベンおよび任意選択でケルセチンまたはそれらの任意の許容される塩を含む組成物を記載している。WO 2015/066382は、ニコチンアミドリボシドまたはその塩を、任意選択でスチルベノイド(例えば、プテロスチルベン)、クルクミン、ペプチド、レチノール、サリチル酸、過酸化ベンゾイル、ビタミンC(L-アスコルビン酸)、アントシアニン、またはそれらの組み合わせ。

多くの有害な影響および皮膚障害にほとんど注意が払われていないことを考慮して、抗生物質および免疫抑制剤を含まない皮膚障害の全身治療のための製剤および方法が必要である。

発明の詳細な説明

治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のプテロスチルベンとの組み合わせを含む組成物。組み合わせが皮膚障害の治療に治療上有効な量である、薬学的に許容される賦形剤。

治療を必要とする患者の皮膚障害の治療のために、治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のプテロスチルベンの組み合わせを投与することを含む方法。

経口製剤および皮膚障害を治療する方法が記載されている。特定の実施形態において、組成物は、治療有効量のニコチンアミドリボシド、治療有効量のプテロスチルベン、またはその両方を含み得る。特定の実施形態において、組成物は、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンを含み得る。特定の実施形態において、方法は、治療有効量のニコチンアミドリボシドおよび/またはプテロスチルベンを投与することを含み得る。特定の実施形態において、方法は、治療有効量のニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの組み合わせを経口投与することを含み得る。特定の実施形態において、方法は、皮膚障害を治療するために、治療有効量のニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの組み合わせを経口投与することを含み得る。

特定の実施形態において、組成物は、治療有効量のニコチンアミドリボシド、治療有効量のプテロスチルベン、またはその両方を含み得る。特定の実施形態において、組成物は、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンを含み得る。

特定の実施形態において、方法は、治療有効量のニコチンアミドリボシドおよび/またはプテロスチルベンを投与することを含み得る。特定の実施形態では、方法は、治療有効量のニコチンアミドリボシドとプテロスチルベンの組み合わせを局所投与することを含み得る。特定の実施形態において、方法は、皮膚障害を治療するために、治療有効量のニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの組み合わせを局所投与することを含み得る。

特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約100mgから約1000mgの間の量で投与され得る。ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約25mgから約500mgの量で投与され得るプテロスチルベンと組み合わせで投与され得る。

特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約200mgから約700mgの間の量で投与され得る。ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約25mgから約250mgの量で投与され得るプテロスチルベンと組み合わせで投与され得る。

特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約250mgの量で投与され得る。ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約25mgから約250mgの量で投与され得るプテロスチルベンと組み合わせで投与され得る。特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約250mgの量で投与され得る。ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約50mgの量で投与され得るプテロスチルベンと組み合わせで投与され得る。

治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のイプシロン-ピニフェリンの組み合わせを含む組成物。組み合わせが皮膚障害の治療に治療上有効な量である、薬学的に許容される賦形剤。

治療を必要とする患者の皮膚障害の治療のために、治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のイプシロン-ピニフェリンの組み合わせを投与することを含む方法。

治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のナイアシンの組み合わせを含む組成物。組み合わせが皮膚障害の治療に治療

上有効な量である、薬学的に許容される賦形剤。

治療を必要とする患者の皮膚障害の治療のために、治療有効量のニコチンアミドモノヌクレオチドと治療有効量のナイアシンの組み合わせを投与することを含む方法。

治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のイブシロン-ビニフェリンの組み合わせを含む組成物。組み合わせが皮膚障害の治療に治療上有効な量である、薬学的に許容される賦形剤。

治療を必要とする患者の皮膚障害の治療のために、治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のイブシロンビニフェリンの組み合わせを投与することを含む方法。

治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のレスベラトロールの組み合わせを含む組成物。組み合わせが皮膚障害の治療に治療上有効な量である、薬学的に許容される賦形剤。

治療を必要とする患者の皮膚障害の治療のために、治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のレスベラトロールの組み合わせを投与することを含む方法。

皮膚障害を治療するためのニコチンアミドリボス、プテロスチルベンまたはそれらの組み合わせを含む医薬組成物が本明細書に記載されている。特定の実施形態では、組成物は、治療有効量のニコチンアミドリボシドを含み得る。特定の実施形態において、組成物は、治療有効量のプテロスチルベンを含み得る。

特定の実施形態では、組成物は、治療有効量のニコチンアミドリボシドとプテロスチルベンの組み合わせを含み得る。医薬組成物は、ソフトゲルカプセルまたはハードシェルカプセルの形態、あるいは錠剤などの他の固形形態であり得る。特定の実施形態において、医薬組成物は、約250mgのニコチンアミドリボシドおよび約50mgのプテロスチルベンを含み得る。医薬組成物は、1日1回または複数回投与することができる。特定の実施形態において、組成物は、1日2回投与され得る。医薬組成物が1日2回投与される実施形態では、組成物は、約125mgのニコチンアミドリボシドおよび約25mgのプテロスチルベンを含み得る。特定の実施形態では、化合物、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンを含む組成物または医薬組成物は、経口製剤として調製することができる。特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンを含む化合物、組成物または医薬組成物は、局所製剤として調製され得る。

本発明の追加の特徴、利点、および実施形態は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲を考慮することから説明または明らかである。さらに、本発明の前述の要約および以下の詳細な説明の両方が例示的であり、特許請求される本発明の範囲を限定することなくさらなる説明を提供することを意図していることを理解されたい。

I.定義

「患者」、「対象」、「個体」または「宿主」という用語は、ヒトまたはヒト以外の動物のいずれかを指す。

「治療する」および「改善する」という用語は、皮膚障害の視覚的兆候が、投与後に治癒、軽減、軽減、改善、改善、緩和、予防、および/または逆転することを意味する。皮膚障害の視覚的兆候は、紅潮、紅斑、丘疹、膿疱、毛細血管拡張症、顔面浮腫、鼻瘤、乾癬、赤面、滑らかさ、粗さ、血管過多、および/または顔面の傷である可能性がある。

本明細書で使用される場合、「治療的に有効な」という用語は、所望の治療結果を生み出すのに必要なニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの量を指す。特定の実施形態において、ニコチンアミドモノヌクレオチド、ナイアシニアミド、ニコチンアミド、ニコチン酸および/またはナイアシンは、ニコチンアミドリボシドの代わりになり得る。特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシド、ニコチンアミドモノヌクレオチド、および/またはナイアシンの組み合わせが使用され得る。特定の実施形態において、イブシロン-ビニフェリンおよび/またはレスベラトロールは、プテロスチルベンの代わりになり得る。特定の実施形態において、プテロスチルベン、イブシロン-ビニフェリン、および/またはレスベラトロールの組み合わせが使用され得る。

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、任意の対象の組成物または成分の運搬または輸送に関与する、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを指す。その。

本明細書で一般的に使用される場合、「薬学的に許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内で、組織、器官、および/または体液と接触して使用するのに適した化合物、材料、組成物、および/または剤形を指す。過度の毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題や合併症のない人間と動物は、合理的な利益/リスク比に見合ったものである。

本明細書で使用される「立体異性体」は、同じ分子式および結合原子の配列（構成）を有するが、空間におけるそれらの原子の三次元配向が異なる異性体分子を指す。立体異性体の例には、エナンチオマーおよびジアステレオマーが含まれる。本明細書で使用される場合、エナンチオマーは、光学活性またはキラル分子の2つの鏡像形態のうちの1つを指す。ラセミ混合物には、光学活性分子またはキラル分子の両方の形態が含まれています。ジアステレオマー（またはジアステレオ異性体）は、エナンチオマーではない立体異性体です（互いに重ね合わせることができない鏡像）。キラル分子には、立体中心または立体中心とも呼ばれるキラル中心が含まれています。これは、必ずしも原子ではありませんが、任意の点です。任意の2つの基の交換が立体異性体をもたらすような基を有する分子において。有機化合物では、キラル中心は通常、炭素、リン、または硫黄原子ですが、他の原子が有機および無機化合物の立体中心になることもあります。分子は複数の立体中心を持つことができ、多くの立体異性体を与えます。立体異性が四面体立体中心に起因する化合物（例えば、四面体炭素）では、仮想的に可能な立体異性体の総数は 2^n を超えません。ここで、 n は四面体立体中心の数です。対称性のある分子は、立体異性体の可能な最大数よりも少ないことがよくあります。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物と呼ばれます。エナンチオマーの混合物は、エナンチオマー的に濃縮され得、その結果、1つのエナンチオマーが50%を超える量で存在する。エナンチオマーおよび/またはジアステレオマーは、当技術分野で知られている技術を使用して分解または分離することができる。

本明細書で使用される「置換」は、本明細書に記載の化合物または官能基のすべての許容される置換基を指す。許容される置換基には、有機化合物の非環式および環式、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基が含まれ得る。例示的な置換基には、ハロゲン、ヒドロキシル基、または1~14個の炭素原子であり得る任意の数の炭素原子を含む任意の他の有機基が含まれ、任意選択で、酸素、硫黄、または線形、分岐、または環状構造形式での窒素のグルーピング。代表的な置換基には、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、フェニル、置換フェニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 3-C_{20} サイクリック、置換 $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ 環状、複素環式、置換複素環式、アミノ酸、ポリ（乳酸-co-グリコール酸）、ペプチド、およびポリペプチドグループ。そのようなアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、フェニル、置換フェニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、フェノキシ、置換フェノキシ、アロキシ、置換アロキシ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、フェニルチオ、置換フェニルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、シアノ、イソシアノ、置換イソシアノ、カルボニル、置換カルボニル、カルボキシル、置換カルボキシル、アミノ、置換アミノ、アミド、置換アミド、スルホニル、置換スルホニル、スルホン酸、ホスホリル、置換ホスホリル、ホスホニル、置換ホスホニル、ポリアリール、置換ポリアリール、 $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ 環状、置換 $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ 環状、複素環式、置換複素環式、アミノ酸、ポリ（乳酸-co-グリコール酸）、ペプチド、およびポリペプチド基をさらに置換することができます。

窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、水素置換基および/または本明細書に記載の有機化合物の任意の許容可能な置換基を有し得る。「置換」または「置換」は、そのような置換が置換原子および置換基の許容される原子価に従うという暗黙の但し書きを含み、置換が安定な化合物、すなわち自発的に受けにくい化合物をもたらすことが理解される。転位、環化、除去などによる変換。

「アルキル」という用語は、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基のラジカルを指す。

いくつかの実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、その骨格に30個の以下の炭素原子を有する（例えば、 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 直鎖については $\text{C}_3\text{-C}_{30}$ 分岐鎖の場合）、20以下、15以下、または10以下。同様に、いくつかのシクロアルキルは、それらの環構造に3~10個の炭素原子を有し、環構造に5、6または7個の炭素を有し得る。本明細書、実施例、および特許請求の範囲全体で使用される「アルキル」（または「低級アルキル」）という用語は、「非置換アルキル」および「置換アルキル」の両方を含むことができ、後者は、炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素上の水素。そのような置換基には、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素など）、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメート）、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフィドリル、アルキルチオ、サルフェート、スルホネート、スルファミン、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラキル、または芳香族またはヘテロ芳香族部分-NRR'、ここで、RおよびR'は独立して水素、アルキル、またはアリールであり、ここで、窒素原子は任意選択で四級化されている。-SR、ここで、Rは水素、アルキル、またはアリールである。-CN; -いいえ₂; -COOH; カルボン酸塩; -COR、-COOR、または-CON(R)₂、ここで、Rは水素、アルキル、またはアリールである。アジド、アラキル、アルコキシ、イミノ、ホスホネート、ホスフィネート、シリル、エーテル、スルホニル、スルホンアミド、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、ハロアルキル(-CF₃、-CH₂-CF₃、-CCl₃など); -CN; -NCOCOCH₂CH₂; -NCOCOCH₂; -NCS; およびそれらの組み合わせ。

炭素数が別段の指定がない限り、本明細書で使用される「低級アルキル」は、上記で定義されたアルキル基を意味するが、その骨格構造に1から10個の炭素、または1から6個の炭素原子を有する。同様に、「より低いアルケニル」および「より低いアルキニル」は、同様の鎖

長を有する。用途を通して、アルキル基は低級アルキルであり得る。いくつかの実施形態において、本明細書でアルキルとして指定される置換基は、低級アルキルである。

炭化水素鎖上で置換された部分は、適切な場合、それ自体で置換されることが当業者によって理解されるであろう。例えば、置換アルキルの置換基には、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、チオール、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネートおよびホスフィネートを含む）、スルホニル（硫酸塩、スルホンアミド、スルファモイルおよびスルホネートを含む）、およびシリル基が含まれ得る。、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、およびエステルを含む）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ など。シクロアルキルも同様に置換できます。

「アルケニル」および「アルキニル」という用語は、長さが類似であり、上記のアルキルに可能な置換であるが、それぞれ少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む不飽和脂肪族基を指す。

「置換アルケニル」という用語は、炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素上の1つまたは複数の水素原子を置換する1つまたは複数の置換基を有するアルケニル部分を指す。そのような置換基には、これらに限定されないが、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、シリル、エーテル、エステル、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（または四級化アミノ）、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アルキルアリーール、ハロアルキル、 $-CN$ 、アリーール、ヘテロアリーール、およびそれらの組み合わせ。

「置換アルキニル」という用語は、炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素上の1つまたは複数の水素原子を置換する1つまたは複数の置換基を有するアルキニル部分を指す。そのような置換基には、これらに限定されないが、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、シリル、エーテル、エステル、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（または四級化アミノ）、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アルキルアリーール、ハロアルキル、 $-CN$ 、アリーール、ヘテロアリーール、およびそれらの組み合わせ。

本明細書で使用される「アリーール」は、 C_5-C_{26} 員芳香族、縮合芳香族、縮合複素環式、または二芳香族環系を指す。本明細書で使用される「アリーール」は、5、6、7、8、9、10、14、18、および24員の単環芳香族基、例えば、ベンゼン、ナフタレンを含み得る。「アリーール」は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環（すなわち、「縮合環」）に共通である2つ以上の環を有する多環式環系をさらに包含する。環の少なくとも1つは芳香族であり、例えば、他の1つまたは複数の環状環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリーールおよび/または複素環であり得る。

「置換アリーール」という用語は、1つまたは複数の芳香環上の1つまたは複数の水素原子が、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニルを含むがこれらに限定されない1つまたは複数の置換基で置換されているアリーール基を指す。シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、シリル、エーテル、エステル、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（または四級化アミノ）、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、イミノ、アルキルチオ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アルキルアリーール、ハロアルキル（ CF_3 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CCl_3$ ）、 $-CN$ 、アリーール、ヘテロアリーール、およびそれらの組み合わせ。

「複素環」、「複素環」および「複素環」は交換可能に使用され、3~10個の環原子を含む単環式または二環式環の環炭素または窒素原子を介して結合した環状ジカルを指し、5~6個の環を有することができる。原子を含む炭素および1~4個のヘテロ原子は、それぞれ、YはO、H存在しないかである非ペルオキシド酸素、硫黄、およびN（Y）からなる群から選択される C_1-C_{10} アルキル、フェニルまたはベンジル、および任意選択で1~3個の二重結合を含み、任意選択で1つまたは複数の置換基で置換されている。ヘテロシクリルは、定義上、ヘテロアリーールと区別されます。複素環の例には、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ジヒドロフラン[2,3-b]テトラヒドロフラン、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、ピラニル、2H-ピロリルが含まれるが、これらに限定されない。4H-キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラン、6H-1,2,5-チアジジニル。複素環式基は、任意選択で、アルキルおよびアリーールについて上で定義された1つまたは複数の置換基で置換することができる。

用語「ヘテロアリーール」は、Cを意味し C_{26} 1つまたは複数の芳香族環構造上の1つまたは複数の炭素原子がヘテロ原子で置換されている、メンバー化芳香族、縮合芳香族、二芳香族環系、またはそれらの組み合わせ。適切なヘテロ原子には、酸素、硫黄、および窒素が含まれるが、これらに限定されない。広義には、本明細書で使用される「ヘテロアリーール」には、5、6、7が含まれる。8、9、10、14、18、および24員の単環芳香族基。これには、1~4個のヘテロ原子、たとえば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなど。ヘテロアリーール基は、「アリーール複素環」または「ヘテロ芳香族化合物」と呼ばれることもある。「ヘテロアリーール」はさらに、2つ以上の炭素が2つの隣接する環（すなわち、「縮合環」）に共通であり、環の少なくとも1つがヘテロ芳香族である、2つ以上の環を有する多環式環系、例えば、他の環状環または環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリーール、複素環、またはそれらの組み合わせであり得る。ヘテロアリーール環の例には、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルブが含まれるが、これらに限定されない。デカヒドロキノリニル、2H、6H-1,5,2-ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、チオフェニルとキサンテニル。「置換ヘテロアリーール」について以下に定義されるように、1つ以上の環を置換することができる。

「置換ヘテロアリーール」という用語は、1つまたは複数のヘテロ芳香族環上の1つまたは複数の水素原子が、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニルを含むがこれらに限定されない1つまたは複数の置換基で置換されているヘテロアリーール基を指す。シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、シリル、エーテル、エステル、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（または四級化アミノ）、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、イミノ、アルキルチオ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アルキルアリーール、ハロアルキル（ CF_3 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CCl_3$ ）、 $-CN$ 、アリーール、ヘテロアリーール、およびそれらの組み合わせ。

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。例示的なヘテロ原子には、窒素、酸素および硫黄が含まれる。

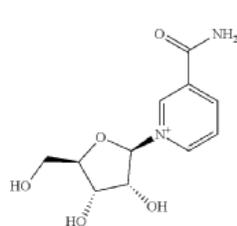
「アナログ」および「誘導体」は交換可能に使用することができ、親化合物と同じコアを有するが、結合次数、1つまたは複数の原子および/または基の有無が親化合物とは異なる化合物を指す。原子の、およびそれらの組み合わせ。誘導体は、例えば、コア上に存在する1つ以上の置換基において親化合物とは異なり得、これは、1つ以上の原子、官能基、または部分構造を含み得る。一般に、誘導体は、少なくとも理論的には、化学的および/または物理的プロセスを介して親化合物から形成されると想像することができる。

II. 構成

A. アクティブエージェント

NS. ニコチンアミドリボシド

上記のように、特定の形態では、方法および組成物は、エネルギー生成、DNA修復、細胞解毒、炎症反応、およびタンパク質フォールディングなどの代謝プロセスに関連する補酵素NAD⁺の前駆体であるニコチンアミドリボシドを含む。ニコチンアミドリボシドの化学構造を以下に示します。



Formula 1

(MOL) (CDX)

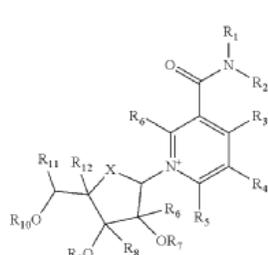
ニコチンアミドリボシドは4つの不斉中心を有し、分離された、純粋なまたは部分的に精製された光学異性体としての任意の光学異性体、

およびラセミ混合物を含むそれらの任意の混合物を使用することができる。エナンチオマー形態は、例えば本質的に純粋な形態で、エナンチオマー過剰であり得る。したがって、いくつかの実施形態は、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも96%、少なくとも98%、および範囲の鏡像体過剰率を有するニコチンアミドリボシドに関する。間に。

ラセミ形態は、既知の方法によって、例えば、そのジアステレオマー塩を光学活性酸で分離し、塩基で処理することによって光学活性アミン化合物を遊離させることによって、光学アンチポッドに分解することができる。ラセミ体を光学対掌体に分解する別の方法は、光学活性マトリックスでのクロマトグラフィーに基づいています。本発明の化合物はまた、ジアステレオマー誘導体の形成によって分解され得る。当業者に知られている、光学異性を分解するための追加の方法を使用することができる。このような方法には、J. Jacques, A. Collet, および S. Wilenが「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」、John Wiley and Sons, ニューヨーク (1981) で説明した方法が含まれます。光学活性化合物はまた、光学活性出発物質から調製することができる。

ニコチンアミドリボシドは四級塩であり、対イオンとイオン結合を形成します。対アニオンの例には、ホルム酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、桂皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、イタコン酸、乳酸、メタンサルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデリック、シュウ酸、ピクリン酸などの適切な有機酸の陰イオンが含まれる。ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンサルホン酸、エタンサルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモ酸、ビスメチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸酢酸、ならびに8-ハロテオフィリン、例えば8-ブロモテオフィリンなど。医薬的に許容される無機または有機酸の対アニオンのさらなる例には、J. Pharmに記載されている医薬的に許容される塩が含まれる。科学66, 2 (1977)。特定の他の実施形態において、活性剤は、ニコチンアミドリボシドの誘導体、塩、溶媒和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、ニコチンアミドリボシド中のリボースは、βD-リボースである。特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドは、ニコチンアミドモノヌクレオチド、ナイアシンアミド、ニコチンアミド、ニコチン酸、および/またはナイアシンと置換または組み合わせられ得る。

いくつかの実施形態において、活性剤は、式 I による化学構造を有する：



(MOL) (CDX) またはその薬学的塩であり、ここで：

XはO、S、またはNRです。

R₁ および R₂ は、水素、置換または非置換アルキル基、置換または非置換アルケニル基、置換または非置換アルキニル基、置換または非置換非芳香族複素環基、または置換または非置換アリール基であり得る。

R₃、R₄、R₅、およびR₆は、水素、置換または非置換アルキル基、置換または非置換アリール基、置換または非置換非芳香族複素環基、ハロゲン、-ORからなる基から選択することができる。、-CN、-CO₂R、-OCOR、-OCO₂R、-C(O)NRR'、-C(O)NRR'、-C(O)R、-COR、-SR、-OSO₃H、-S(O)_nR、-S(O)_nOR、-S(O)_nNRR'、-NRR'、-NRC(O)OR'、-NO₂および-NRC(O)R'；

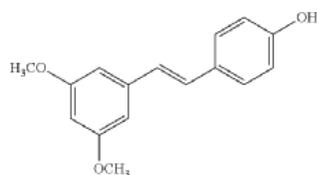
R₇、R₉、およびR₁₀は、水素、置換または非置換アルキル基、置換または非置換アリール基、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NIIR、-C(O)NRR'、-S(O)_nR、-S(O)_nOR、-S(O)_nNRR'、-C(S)R、-C(S)ORおよび-C(O)SR；と

R₈、R₁₁、およびR₁₂は、水素、置換または非置換アルキル基、置換または非置換アリール基、置換または非置換非芳香族複素環基、ハロゲン、-CN、-からなる群から選択され得る。CO₂R、-OCOR、-OCO₂R、-C(O)NRR'、-C(O)NRR'、-C(O)R、-COR、-OSO₃H、-S(O)_nR、-S(O)_nOR、-S(O)_nNRR'、-NRR'、-NRC(O)OR'、-NO₂および-NRC(O)R'；

ここで、RおよびR'は、水素、置換または非置換アルキル基、置換または非置換アリール基、または置換または非置換非芳香族複素環基であり得る。式 I の化合物は、それらの異性体、鏡像異性体、および立体異性体を含み得る。

ii. プテロスチルベン

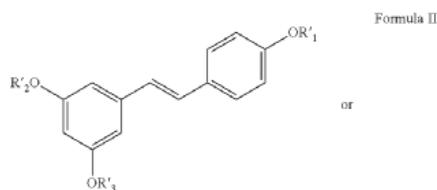
プテロスチルベンは、レスペラトロールのポリフェノールベースの誘導体であり、NAD⁺前駆体と同様に、代謝の健康を促進します。プテロスチルベンの化学構造を以下に示します。



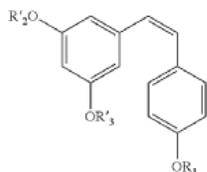
(MOL) (CDX)

いくつかの実施形態において、活性剤は、プテロスチルベンの誘導体、塩、溶媒和物、またはプロドラッグである。特定の実施形態において、プテロスチルベンは、イプシロン-ビニフェリンおよび/またはレスペラトロールと置換および/または組み合わせられ得る。

特定の他の実施形態において、活性剤は、式 II による化学構造を有するスチルベンである：



Formula III



(MOL) (CDX) またはその薬学的に許容される塩であり、ここで：

R'₁、R'₂、及びR'₃は水素であってもよい、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NHR、-C(O)NRR'、-S(O)_nR、-S(O)_nOR、-S(O)_nNRR'、-C(S)R、-C(S)ORおよび-C(O)SR；

ここで、RおよびR'は、水素、置換または非置換アルキル基、置換または非置換アリール基、または置換または非置換非芳香族複素環基であり得る。式 II および式 III の化合物は、それらの異性体、鏡像異性体、および立体異性体を含み得る。

B.投与経路

一実施形態では、化合物、組成物、または医薬組成物は、経口送達のために、すなわち経口製剤で製剤化される。経口固形剤は、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版に記載されている。1990 (Mack Publishing Co. Easton Pa. 18042) 第89章。固形剤には、錠剤、カプセル、錠、トローチまたはロゼンジ、カシエ、ペレット、粉末、または顆粒、または材料を次のような高分子化合物の粒子状調製物に組み込むことが含まれる。ポリ乳酸、ポリグリコール酸など、またはリボソームに。そのような組成物は、開示されたものの物理的状態、安定性、インビボ放出の速度、およびインビボクリアランスの速度に影響を及ぼし得る。たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences、18thを参照してください。エド。(1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) 1435-1712ページ。組成物は、液体形態で調製することができ、または乾燥粉末（例えば、凍結乾燥）形態であり得る。リボソームまたはプロテインイドカプセル化を使用して、組成物を処

方することができる。リボソームカプセル化を使用することができ、リボソームを様々なポリマーで誘導化することができる（例えば、米国特許第5,013,556号）。Marshall, K. In: Modern Pharmaceutics Edited by GS Banker and CT Rhodes Chapter 10, 1979も参照してください。製剤には、胃の環境で化合物を保護するペプチド（またはその化学修飾型）と不活性成分が含まれている場合があります。腸内の生物学的に活性な物質。

ニコチンアミドリボシド、ナイアシンアミド、ニコチンアミド、ニコチン酸、プテロスチルベン、ニコチンアミドモノヌクレオチド、ナイアシン、イブシロン-ピニフェリン、レスベラトロールまたはそれらの誘導体は、化合物の経口および/または局所送達に効果的であるように化学的に修飾され得る。企図される化学修飾は、構成要素分子自体への少なくとも1つの部分の付着であり、その部分は、胃または腸からの血流への取り込み、または腸粘膜への直接の取り込みを可能にする。1つまたは複数の構成要素の全体的な安定性の増加、および体内の循環時間の増加も企図される。特定の実施形態は、医薬組成物であり得る。特定の実施形態は、栄養補助食品であり得る。

特定の実施形態は、不活性希釈剤を含む他の成分を含み得る。薬学的に許容される乳濁液、溶液、懸濁液、およびシロップを含む、経口投与のための液体剤を提供する。湿潤剤、乳化剤および懸濁剤などの補助剤。甘味料、香料。

徐放性経口製剤が提供され得る。制御放出には、遅延放出およびpH依存性放出が含まれ得るが、これらに限定されない。特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベン、またはそれらの誘導体は、有効成分の放出に影響を与えるコーティングの使用を通じて、マイクロカプセル、マイクロ粒子、ナノ粒子などに組み込むことができる。特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベン、またはそれらの誘導体は、拡散または浸出メカニズム、例えば、ガムのいずれかによる放出を可能にする不活性マトリックスに組み込むことができる。ゆっくりと変性するマトリックスもまた、製剤に組み込まれ得る。

徐放性経口製剤が提供され得る。変更されたリリースでは、特定のリリースプロファイルが許可される場合があります。

徐放性経口製剤が提供され得る。徐放は、所望の期間にわたる有効成分の放出を可能にし得る。

さまざまな放出製剤および関連用語に関する追加の議論は、Lesczek Krowczynski, *Extended-Release Dosage Forms*, 1987 (CRC Press, Inc.)に記載されています。

特定の態様では、制御放出、徐放性、または徐放性の経口製剤の形態は、経口投与用の錠剤、カプセル、またはマイクロビーズである。他の局面において、所望の成分の適切かつ効果的な治療量を含む制御、徐放または持続放出製剤は、錠剤、粉末、顆粒、無菌非経口溶液または懸濁液、経口溶液または懸濁液、油水エマルジョン、ならびにインプラントおよびマイクロカプセル化送達であり得る。システム。

他の製剤は、制御された、修正された、または延長された放出プロファイルを提供し得る。本発明の組成物は、十分な量で使用される場合に放出を制御、改変または延長するように作用し得る従来の医薬結合剤、賦形剤および添加剤を含み得る。コーティング剤、例えば可塑性剤は、本発明の組成物の制御された、改変された、または持続放出の特徴を増強するために使用され得る。

経口製剤の場合、放出の場所は、胃、小腸（十二指腸、空腸、または回腸）、または大腸であり得る。放出は、薬剤（または誘導体）の保護によって、または腸内などの胃環境を超えた薬剤（または誘導体）の放出のいずれかによって、胃環境の有害な影響を回避することができる。完全な胃の抵抗を確実にするために、少なくともpH5.0まで一時的に不浸透性のコーティングが有用です。腸溶コーティングとして使用されるより一般的な不活性成分の例は、酢酸三量セルロース（CAT）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）、フタル酸ポリビニル（PVAP）、ポリ（メタクリル酸-アクリル酸エチル）1:1、酢酸セルロースです。フタル酸エステル（CAP）、ポリ（メタクリル酸-co-メチルメタクリレート）1:1、ポリ（メタクリル酸-co-メチルメタクリレート）1:2、天然シエラック樹脂。これらのコーティングは、混合フィルムとして使用することができる。

NS. ソフトまたはハードジェルカプセル

この方法は、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンまたはそれらの同等物を含むソフトカプセルの経口投与を利用する。ソフトカプセルは、当該分野で周知の技術を使用して調製することができる。たとえば、ソフトカプセルは通常、ロータリーダイカプセル化プロセスを使用して製造されます。活性剤製剤は、重力によってカプセル化機に供給されます。一実施形態では、製剤は、オリーブ油、ゼラチン、グリセリン、精製水、ミツバチ黄色、ヒマワリレシチン、二酸化ケイ素、二酸化チタン、FD&Cブルー1およびFD&Cレッド4、微結晶性セルロース、ヒプロメロースなどの医薬賦形剤を含む。植物性ステアリン酸マグネシウム、および/またはシリカ。

カプセルシェルは、グリセリン、ソルビトール、ソルピタン、マルチトール、グリセロール、ポリエチレングリコール、3〜6個の炭素原子を有する多価アルコール、クエン酸、クエン酸エステル、クエン酸トリエチルおよびそれらの組み合わせなどの1つまたは複数の可塑性剤を含むことができる。一実施形態では、可塑性剤はグリセリンである。

可塑性剤に加えて、カプセルシェルは、乳白剤、着色剤、保湿剤、防腐剤、香料、および緩衝塩および酸などの他の適切なシェル添加剤を含むことができる。

カプセル化された活性剤が感光性である場合、乳白剤はカプセルシェルを不透明にするために使用されます。適切な乳白剤には、二酸化チタン、酸化亜鉛、炭酸カルシウム、およびそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、乳白剤は二酸化チタンである。

着色剤は、マーケティングおよび製品の識別および/または差別化の目的で使用できます。適切な着色剤には、合成および天然染料ならびにそれらの組み合わせが含まれる。

保湿剤は、ソフトジェルの水分活性を抑制するために使用できます。適切な保湿剤には、可塑性組成物の成分であることが多いグリセリンおよびソルビトールが含まれる。適切に保管された乾燥ソフトジェルの水分活性が低いため、微生物による最大のリスクはカビや酵母にあります。このため、防腐剤をカプセルシェルに組み込むことができます。適切な防腐剤には、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびヘプチル（総称して「パラベン」として知られている）またはそれらの組み合わせなどのp-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステルが含まれる。

「BASIS®」と呼ばれる1つの組成物には、有効成分としてニコチンアミドリボシドとプテロスチルベンが含まれています。これは、微結晶性セルロース、ヒプロメロース、植物性ステアリン酸マグネシウム、オリーブオイル、ゼラチン、グリセリン、精製水、ミツバチ黄色、ヒマワリレシチン、二酸化ケイ素、二酸化ケイ素、FD&Cブルー1およびFD&Cレッド4で形成されたカプセルに入れることができます。または植物材料のみで作られたベジタリアンハードカプセル。任意の実施形態は、微結晶性セルロース、ヒプロメロース、植物性ステアリン酸マグネシウム、および/またはシリカを含み得る。

開示された製剤に含めることができる他の医薬賦形剤には、アセチル-L-カルニチン、N-アセチルシステイン、α-リボ酸、ビオチン、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、レスベラトロール、ビンボセチン、ピコリン酸クロム、ビタミンD3が含まれる。ナリンギン、ケルセチン、クレアチン。

ii. ソリューションとサスペンション

この方法は、活性剤が組成物中に溶解（例えば、溶液）または分散（例えば、懸濁液）された液体として投与される組成物の使用を含み得る。溶液または懸濁液は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を使用して調製することができる。適切な賦形剤には、界面活性剤、保湿剤、可塑性剤、結晶化阻害剤、湿潤剤、ハレック充填剤、可溶性剤、生物学的利用能増強剤、pH調整剤、香料および組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

iii. 制御された送達高分子マトリックス

制御放出ポリマーデバイス（ロッド、シリンダー、フィルム、ディスク）の移植、注射または経口摂取（微粒子）に続いて、全身的に長期放出のために作製することができる。マトリックスは、ペプチドが固体ポリマーマトリックスまたはマイクロカプセル内に分散され、コアがポリマーシェルとは異なる材料であり、ペプチドがコアに分散または懸濁されているミクロスフェアなどの微粒子の形態であり得る。本質的に液体または固体的場合があります。本明細書で特に定義されていない限り、微粒子、ミクロスフェア、およびマイクロカプセルは交換可能に使用される。ポリマーは、ナノメートルから4センチメートルの範囲の薄いスラブまたはフィルム、粉砕または他の標準的な技術によって生成された粉末、あるいはヒドロゲルなどのゲルとして製造することができる。

特定の実施形態では生分解性マトリックスが存在するが、非生分解性または生分解性マトリックスのいずれかを、開示された化合物の送達に使用することができる。これらは、天然または合成ポリマーであり得るが、合成ポリマーは、分解および放出プロファイルの特徴付けのために特定の実施形態で使用され得る。ポリマーは、放出が望まれる期間に基づいて選択される。線形放出が最も有用な場合もあれば、パルス放出または「ハレック放出」がより効果的な結果を提供する場合もあります。ポリマーは、ヒドロゲルの形態であり得（典型的には、最大約90重量%の水を吸収する）、任意選択で、多価イオンまたはポリマーで架橋することができる。

マトリックスは、溶媒蒸発、噴霧乾燥、溶媒抽出、および当業者に知られている他の方法によって形成することができる。生体侵食性ミクロスフェアは、例えば、Mathiowitz and Langer, J. *Controlled Release* 5: 13-22 (1987)に記載されているように、薬物送達用のミクロスフェアを作製するために開発された方法のいずれかを使用して調製することができる。Mathiowitz, et al., *Reactive Polymers* 6: 275-283 (1987); およびMathiowitz, et al., *J. Appl. 高分子科学* 35: 755-774 (1988)。

デバイスは、移植または注射の領域を治療するための局所放出用に処方することができ（これは通常、全身の治療のための投与量よりはるかに少ない投与量を送達する）、または全身送達である。これらは、皮下、筋肉、脂肪に移植または注射するか、飲み込むことができます。

C. 投与量と投与量連隊

特定の治療上有効な用量の選択は、当業者に知られているいくつかの要因の考慮に基づいて、通常の当業者によって（例えば、臨床試験を介して）決定することができる。そのような要因には、治療または予防される疾患、関連する症状、対象の体重、対象の免疫状態、および当業者によって知られている他の要因が含まれる。製剤に使用される正確な用量は、投与経路、および疾患に関連する消耗の深刻さにも依存

し、開業医の判断および各被験者の状況に応じて決定されるべきである。有効量は、invitroまたは動物モデル試験システムから得られた用量反応曲線から推定することができます。

ヒトなどの対象に投与される活性化合物の用量は、かなり広く変動し、独立した判断の対象となる可能性がある。一日の様々な時間に活性化合物の1日量を投与することがしばしば実用的である。投与される活性化合物の量は、活性成分の溶解度、使用される製剤、対象の状態（体重など）、および/または投与経路などの要因に依存し得る。

単独でまたはプテロスチルベンまたはその同等物と組み合わせて、経口投与されたニコチンアミドリボシドまたはその同等物の治療有効量の一般的な範囲は、約50mgから約1500mgの間、約100mgから約1500mgの間の量である。1日あたり約100mgから約1000mg、1日あたり約125mgから約900mg、1日あたり約150mgから約850mg、1日あたり約200mgから700mg、約200mgから約5001日あたりmg、1日あたり約250mg、約1000mgから約1500mgの間、または1日あたり250mg。

経口投与されたプテロスチルベンまたはその同等物の一般的な範囲は、単独で、またはニコチンアミドリボシドまたはその同等物と組み合わせて、約25mgから約1000mgの間、約100mgから約1000mgの間、約25mg～約500mg/日、約25mg～約250mg/日、約30mg～約225mg/日、約40mg～約200mg/日、約45mg～約250mg1日あたり、1日あたり約50mg、または1日あたり50mg。一実施形態では、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンを含む化合物、組成物または医薬組成物は、経口製剤として調製される。

特定の実施形態において、組成物は、数日、数週間、または数ヶ月にわたって投薬計画で投与され得る。投与量は、1日あたり複数回または1日あたりの単回投与である可能性があります。投与量が複数日、数週間、または数ヶ月にわたって投与される場合の各投与量は、等しい量ではない場合があります。投薬計画中の投薬量は、本明細書に開示される量および範囲に応じて変化し得る。

III. 使用方法

本明細書に記載の特定の組成物および方法は、皮膚に有益な効果をもたらす可能性がある。本明細書に記載の特定の組成物および方法は、皮膚障害を治療および/または予防することができる。本明細書に記載の特定の組成物は、皮膚障害を治療および/または予防するための経口製剤を提供するための経口組成物であり得る。本明細書に記載の特定の組成物および方法は、皮膚の美的外観を改善および/または維持することができる。任意の実施形態において、組成物は、皮膚障害を治療および/または予防することができるが、請求項に示されるように、酒皸を治療する場合もしい場合もある。

治療される皮膚障害には、日光への曝露、炎症、および自己免疫疾患によって引き起こされるものが含まれますが、これらに限定されません。治療される皮膚障害は、特許請求の範囲に示されているように、酒皸を除外する場合と除外しない場合がある。治療される皮膚障害は、特許請求の範囲に示されるように、紅斑性毛細血管拡張性酒皸、毛細血管拡張症、丘疹膿疱性酒皸および/または肉腫性酒皸を含み得る場合も含まない場合もある。

NS. 日光曝露に関連する皮膚障害

記載された組成物および方法で治療される日光曝露関連皮膚障害には、光線性角化症、レンチギンまたはシミ、脂漏性角化症、日焼け、光線過敏症、ほくろ、多形性光発疹、太陽弾性線維症またはしわが含まれるが、これらに限定されない。皮膚がん（黒色腫、扁平上皮がん、基底細胞がんなど）、そばかす。

ii. 炎症性皮膚障害

記載された組成物および方法で治療される炎症性皮膚障害には、乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹性湿疹、円板状湿疹、手湿疹、重力性/静脈瘤性湿疹、湿疹性薬物発疹、扁平苔癬が含まれるが、これらに限定されない。単純性、にきび、扁平苔癬、乾癬性苔癬、慢性角化症、線条体苔癬、真菌性真菌症、紅皮症、多形性皮膚炎、ステーブンス-ジョンソン症候群、血管炎、および有毒な表皮壊死。

iii. 自己免疫性皮膚疾患

記載された組成物および方法で治療される自己免疫性皮膚障害には、神経節膿皮症、全身性エリテマトーデス、好酸球性筋膜炎、強皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、円形脱毛症、白斑、乾癬、皮膚筋炎が含まれるが、これらに限定されない。水疱性。

本発明は、以下の非限定的な例を参照することによってさらに理解されるであろう。

例

実施例 1：例示的な組成物

材料：

1つの組成物は、ElysiumHealthから「BASIS®」として販売されている製品です。

[表-US-00001]

BASIS®の有効成分	成分		コンポーネントの重量
	ニコチンアミドリボシド	250	mg
	プテロスチルベン	50	mg

BASIS®にはさらに、次の医薬品添加剤が含まれています：微結晶性セルロース、ヒプロメロース、植物性ステアリン酸マグネシウム、オリブオイル、ゼラチン、グリセリン、精製水、ミツバチ黄色、ヒマワリレシチン、二酸化ケイ素、FD&Cブルー1およびFD&Cレッド任意の実施形態は、微結晶性セルロース、ヒプロメロース、植物性ステアリン酸マグネシウム、および/またはシリカを含み得る。

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、開示された発明が属する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で引用されている刊行物およびそれらが引用されている資料は、参照により具体的に組み込まれている。

当業者は、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態に相当する多くの同等物を認識し、または日常的な実験のみを使用して確認することができるであろう。そのような同等物は、以下の特許請求の範囲に含まれることが意図されている。

前述の説明は本発明の好ましい実施形態に向けられているが、他の変形および修正は当業者には明らかであり、本発明の精神または範囲から逸脱することなく行うことができることに留意されたい。さらに、本発明の一実施形態に関連して説明された特徴は、上で明示的に述べられていなくても、他の実施形態と併せて使用され得る。

