



Espacenet

## Bibliographic data: CN107849083 (A) — 2018-03-27

### Nicotinamide riboside and pterostilbene compositions and methods for treatment of skin disorders

**Inventor(s):** MARCOTULLI ERIC ALEXANDER; GUARENTE LEONARD PERSHING; ALMINANA DANIEL ANTONIO; BOWEN PAUL MICHAEL ± (E.A.马科图利, ; L.P.瓜伦特, ; D.A.阿尔米娜娜, ; P.M.鲍恩)

**Applicant(s):** ELYSIUM HEALTH INC ± (益力舒健康公司)

**Classification:** - international: **A61K31/09**; **C07H19/048**  
 - cooperative: **A61K31/09 (EP, US)**; **A61K31/455 (US)**; **A61K31/706 (EP, US)**; **A61K8/368 (EP)**; **A61K8/675 (EP)**; **A61K9/0053 (US)**; **A61K9/4866 (EP)**; **A61P17/00 (EP, US)**; **A61Q19/004 (EP)**; **A61K2300/00 (US)**. more

**Application number:** CN20168046668 20160225 [Global Dossier](#)

**Priority number(s):** [US201562173733P](#) 20150610 ; [WO2016US19653](#) 20160225

**Also published as:** [AU2016274126 \(A1\)](#) [AU2020286208 \(A1\)](#) [CA2989115 \(A1\)](#) [EP3307754 \(A1\)](#) [EP3307754 \(A4\)](#) more

### Abstract of CN107849083 (A)

Compositions containing a combination of nicotinamide riboside and pterostilbene for treating skin disorders, and methods of treating skin disorders using these compositions and their equivalents are described. The skin disorders that are treated using these compositions or methods include sun exposure-related skin disorders, inflammatory skin disorders, autoimmune disease-related skin disorders and cancer-related skin disorders. In one embodiment, the compositions containing a combination of nicotinamide riboside and pterostilbene are prepared as oral formulations.

## 注意

これは機械による自動翻訳です。従って翻訳文の明確性、正確性、完全性、信頼性、または特定目的への適合性は保証しかねます。事業に関連したものや金融に関する判断などの重要な判断は、機械翻訳の結果に基づいて行わないようにしてください。日本語に関するPatent Translate (パテント・トランスレート) はただいま開発中です。翻訳品質の向上に努力しております。

## 要約書 CN107849083A

11 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。



## 特許翻訳

EPOとGoogleを搭載

### 知らせ

この翻訳は機械で生成されます。わかりやすく、正確で、完全で、信頼性があり、特定の目的に適合していることを保証することはできません。商業的に関連する決定や財務上の決定などの重要な決定は、機械翻訳の出力に基づくべきではありません。

### クレームCN107849083A

#### 1.1。

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、皮膚障害を治療するための治療上有効な量である。

#### 2.2。

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

#### 3.3。

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である、請求項1または2に記載の製剤。

#### 4.4。

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である、請求項1から3のいずれか一項に記載の製剤。

#### 5.5。

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から4のいずれか一項に記載の製剤。

#### 6.6。

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から5のいずれか一項に記載の製剤。

#### 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、色素沈着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、多形性太陽発疹、太陽弾性組織変性またはしわからなる群から選択される、請求項6に記載の製剤。皮膚がん（例、黒色腫、扁平上皮がん、基底細胞がん）およびそばかす。

#### 8.8。

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、脂漏性湿疹、円盤状湿疹、手の湿疹、重力/静脈性静脈瘤湿疹、湿疹薬の発疹からなる群から選択される、請求項6に記載の製剤。単純性苔癬、にきび、扁平苔癬、扁平苔癬、慢性苔癬様角化症、苔癬釉薬、線条体苔癬、肉芽腫性疾患、紅皮症、多形性紅斑、歴史若年症候群、血管炎および毒性表皮壊死。

#### 9.9。

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、水疱性類天疱瘡ヘルペス、限局性脱毛症、白斑、乾癬、皮膚筋炎からなる群から選択される、請求項6に記載の調製物。とジストロフィー表皮水疱性。

#### 10.10。

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、二酸化ケイ素からなる群から選択される、請求項1から9の

いずれか一項に記載の製剤。、二酸化チタン、FD&Cブルー1およびFD&Cレッド4。

**11.11。**

組成物が経口投与される、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

**12.12。**

組成物が1日1回の用量として投与される、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

**13.13。**

組成物が1日2回の用量として投与される、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

**14.14。**

皮膚障害の治療を必要とする患者の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有効量が1日あたり約100mgから約1000mgであり、プテロスチルベンの治療有効量が1日あたり約25mgから約250mgである、請求項14に記載の方法。

**16.16。**

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である、請求項14または15に記載の方法。

**17.17。**

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から16のいずれか一項に記載の方法。

**18.18。**

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から17のいずれか一項に記載の方法。

**19。**

皮膚障害が、日光、炎症、自己免疫疾患、またはそれらの組み合わせへの曝露によって引き起こされる、請求項14から18のいずれか一項に記載の方法。

**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、色素沈着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、多形性太陽発疹、太陽弾性組織変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（例、黒色腫、扁平上皮がん、基底細胞がん）およびそばかす。

**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、脂漏性湿疹、円盤状湿疹、手の湿疹、重力/静脈性静脈瘤湿疹、湿疹薬の発疹からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。単純性苔癬、にきび、扁平苔癬、慢性苔癬様角化症、苔癬油薬、線条体苔癬、肉芽腫性疾患、紅皮症、多形性紅斑、歴史若年症候群、血管炎および毒性表皮壊死。

**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、水疱性類天疱瘡ヘルペス、限局性脱毛症、白斑、乾癬、皮膚筋炎からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。とジストロフィー表皮水疱性。

**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、二酸化ケイ素からなる群から選択される、請求項14から22のいずれか一項に記載の方法。、二酸化ケイ素、FD&C Blue1およびFD&C Red4。



## 特許翻訳

EPOとGoogleを搭載

### お知らせ

この翻訳は機械で生成されます。わかりやすく、正確で、完全で、信頼性があり、特定の目的に適合していることを保証することはできません。商業的に関連する決定や財務上の決定などの重要な決定は、機械翻訳の出力に基づくべきではありません。

### 説明CN107849083A

ニコチンアミドリボシドとプテロスチルベンの組成と皮膚障害の治療法

#### [0001]

関連するアプリケーションリファレンス

#### [0002]

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62 / 173, 733号の利益を主張する。

#### [0003]

発明分野

#### [0004]

本発明の分野は、一般に、皮膚障害を治療する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。

#### [0005]

本発明の背景

#### [0006]

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、世界レベルで非致命的な疾病負荷の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.

ダーマトール。2014、134、1527-1534)。

国際疾病分類の最新の研究によると、10の人間の病気に1,000以上の皮膚病があり、そのうちのいくつかは皮膚病の負担の大部分を引き起こします (Hay et al.、J.Invest.

ダーマトール。2014、134、1527-1534)。一般に、皮膚障害は、2010年に障害により失われた数年間の致命的ではない負担の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への損害、他人からの否定的な評価の恐れなど、個人にいくつかの有害な影響を引き起こします、身体的無力、そして死。それにもかかわらず、皮膚障害はほとんど注目されていません (Hay et al.、J. Invest. Dermatol. 2014、134,1527-1534)。

#### 7

標準的な治療法には、日光への曝露などの引き金を避けることが含まれます。

治療薬または予防薬の組成物は、例えば、経口投与、局所適用、または真皮への注射を介して全身的に送達することができる。コルチコステロイド、カルシポトリオール、コールタールなどのビタミンD3アナログの局所塗布を含む、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。一部の患者は、バスソリユーションとユニバーサルモイスチャライザーを使用しています。日光と紫外線療法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な場合があります。最近、alexcept、efalizumab、etanerceptなどの新しいバイオ医薬品や生物学的免疫応答修飾因子が開発されました。

#### [0008]

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、効果が低下します。さらに、これらの治療はしばしば厄介で、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。

**【0099】**

Suaveらの米国特許第9,00,147号。皮膚障害の治療のためのニコチルヌクレオ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、皮膚疾患および損傷の予防、治療、またはその両方のための局所適用を介して、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の許容可能な塩を含む組成物を記載している。WO2015 / 066382は、ニコチンアミドリボシドまたはその塩を、任意選択で以下の化合物と組み合わせて含む経口および局所スキンケア組成物を記載している：例えば、スチルベン化合物（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。

**[0010]**

様々な有害な影響および皮膚障害へのほとんど注意を考慮して、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。

**[0011]**

本発明の詳細な説明

**[0012]**

治療有効量のニコチンアミドリボシドおよび治療有効量のプテロスチルベンの組み合わせと、薬学的に許容される賦形剤とを含む組成物であって、組み合わせが皮膚障害を治療するための治療有効量である組成物。

**[0013]**

皮膚障害の治療を必要とする患者の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。

**[0014]**

皮膚障害を治療するための経口製剤および方法について説明します。

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、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。

特定の実施形態では、この方法は、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、この方法は、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の経口投与を含み得る。

特定の実施形態では、この方法は、皮膚状態を治療するために、治療有効量のニコチンアミドリボシドとプテロスチルベンの組み合わせの経口投与を含み得る。

**【0015】**

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、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。特定の実施形態では、この方法は、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、この方法は、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の局所投与を含み得る。特定の実施形態では、この方法は、皮膚状態を治療するために、治療有効量のニコチンアミドリボシドとプテロスチルベンの組み合わせの局所適用を含み得る。

**【0016】**

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の量で投与され得る。

ニコチンアミドリボシドはプテロスチルベンと組み合わせて投与することができ、プテロスチルベンは1日あたり約25mgから約500mgの量で投与することができる。

**[0017]**

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の量で投与され得る。

ニコチンアミドリボシドはプテロスチルベンと組み合わせて投与することができ、プテロスチルベンは1日あたり約25mgから約250mgの量で投与することができる。

**[0018]**

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プテロスチルベンと組み合わせて投与することができ、プテロスチルベンは1日あたり約25mgから約250mgの量で投与することができる。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プテロスチルベンと組み合わせて投与することができ、プテロスチルベンは1日あたり約50mgの量で投与することができる。

。

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イプシロン-ビニフェリン（ビニフェリン）および薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを含む組成物であって、組み合わせは、皮膚障害の治療のためのものである。治療有効量。

#### **[0020]**

皮膚障害の治療を必要とする患者の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モノヌクレオチドと治療有効量のイプシロングルシンの組み合わせを投与することを含む方法。

#### **[0021]**

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および薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを含む組成物であって、組み合わせは、皮膚障害を治療するための治療有効量である。

#### **[0222]**

皮膚障害の治療を必要とする患者の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。

#### **[0023]**

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グルシンおよび薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを含む組成物であって、組み合わせは、皮膚障害を治療するための治療有効量である。

#### **[0024]**

皮膚障害の治療を必要とする患者の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と治療有効量のイプシロングルシンの組み合わせを投与することを含む方法。

#### **[0025]**

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および薬学的に許容される賦形剤との組み合わせを含む組成物であって、組み合わせは、皮膚障害を治療するための治療有効量である。

#### **[0026]**

皮膚障害の治療を必要とする患者の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。

#### **[0027]**

皮膚障害の治療のためのニコチンアミドリボース、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。

#### **[0028]**

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体形態であり得る。

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回投与することができる。

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有する化合物、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有する化合物、組成物または医薬組成物は、局所製剤として調製することができる。

#### **[0029]**

本発明の他の特徴、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説明するか、または検討することから明らかである。

さらに、本発明の前述の要約および以下の詳細な説明は例示的なものであり、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。

**[0030]**

NS。

意味

**[0031]**

「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を指す。

**[0032]**

「治療」および「改善」という用語は、皮膚状態の視覚的指標が、適用後に治癒、弱化、減少、改善、緩和、緩和、予防、および/または逆転されることを意味する。

皮膚障害の視覚的指標は、紅潮、紅斑、丘疹、膿疱、毛細血管拡張症、顔面浮腫、肥厚性酒皸、乾癬、発赤、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ります。

**[0033]**

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、ニコチンアミド（ナイアシンアミド、ニコチンアミド）、および/またはナイアシン（ニコチン酸、ナイアシン）は、ニコチンアミドリボシドを置き換えることができる。

特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシド、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、イプシロングルコースおよび/またはレスベラトロールは、プテロスチルベンを置き換えることができる。特定の実施形態において、プテロスチルベン、イプシロン-ジンおよび/またはレスベラトロールの組み合わせが使用され得る。

**[0034]**

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、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料などの薬学的に許容される物質、組成物または担体を指し、任意の対象組成物またはその成分の運搬または輸送に参加する。

**[0035]**

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、合理的な医学的判断の範囲内で、合理的な利益/リスク比に見合った、ヒトおよび動物の組織、器官および/または体液との接触での使用に適していることを指す。過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題または合併症を有さない組成物および/または剤形。

**[0036]**

本明細書で使用される場合、「立体異性体」は、結合原子の同じ分子式および順序（構造）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、2つの形態の光学活性分子またはキラル分子が含まれています。ジアステレオマー（またはジアステレオマー）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。中心は、基を持っている分子内の任意の点ですが、必ずしも原子である必要はありません。これにより、任意の2つの基の交換により立体異性体が生成されます。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、他の原子も有機および無機化合物の立体中心である場合があります。分子は複数の立体中心を持つことができ、複数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（たとえば、四面体炭素）では、可能な立体異性体の総数は $2^n$ を超えないと想定されます。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、多くの場合、可能な最大数の立体異性体よりも少ない数の立体異性体を持っています。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、エナンチオマーを濃縮して、1つのエナンチオマーが50%を超える量で存在するようにすることができます。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ます。エナンチオマーの混合物は、エナンチオマーを濃縮して、1つのエナンチオマーが50%を超える量で存在するようにすることができます。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ます。エナンチオマーの混合物は、エナンチオマーを濃縮して、1つのエナンチオマーが50%を超える量で存在するようにすることができます。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ます。

**[0037]**



本明細書で使用される場合、「置換された」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、または任意の数の炭素原子（1～14個の炭素原子であり得る）を含み、任意選択で、線状、分岐、または環状構造フォーマット（フォーマット）を含むが、これらに限定されない。酸素、硫黄または窒素基の1つまたは複数のヘテロ原子などの有機基。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、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、フェノキシ、置換フェノキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、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、置換カルボキシ、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、ホスホノ、置換ホスホノ、ポリアリール、置換ポリアリール、C3-C20環状基、置換C3-C20環状基、複素環基、置換複素環基、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。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、ハロゲン、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、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アルキルチオ、

#### [0038]

ヘテロ原子（例えば、窒素）は、ヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載の有機化合物の水素置換基および／または任意の許容可能な置換基を有し得る。

「置換」または「置換」には暗黙の条件が含まれることを理解されたい。この置換は、置換された原子および置換基の許容原子価に基づいており、置換は安定な化合物を生成する。転位、環化、他の変換された化合物の除去を介して。

#### [0039]

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

#### [0040]

いくつかの実施形態において、直鎖または分岐鎖アルキル基は、その骨格に30以下（例えば、直鎖の場合はC1-C30、分岐鎖の場合はC3-C30）、20以下、15以下または10以下の炭素原子を有する。

同様に、一部のシクロアルキルは、環構造に3～10個の炭素原子を持ち、環構造に5、6、または7個の炭素を持つことができます。

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場合、「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」を含み得、後者は、以下の1つ以上の置換基を有するアルキル部分を指す。炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素の水素を置換します。そのような置換基には、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素）、ヒドロキシル、カルボニル（例えば、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ホルミルまたはアシル）、チオカルボニル（例えば、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、ホスホリルが含まれるが、これらに限定されない。、ホスフェート、ホスホネート、ホスホナイト、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、メルカプト、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、アラルキル、または芳香族またはヘテロ芳香族部分、-NRR'、ここでRとR'独立して水素、アルキルまたはアリールであり、窒素原子は任意に四級化されている。-SR、ここで、Rは水素、アルキルまたはアリールであり；-CN；-NO<sub>2</sub>；-COOH；カルボン酸塩；-COR、-COOR、または-CON(R)<sub>2</sub>。ここで、Rは水素、アルキル、またはアリールです。アジド、アラルキル、アルコキシ、イミノ、ホスホネート、ホスホナイト、シラン基、エーテル、スルホニル、スルホンアミド、複素環式、芳香族またはヘテロ芳香族部分、ハロアルキル（例えば、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>）；-CN；-NCOCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>；-NCOCOCHCH；-NCS；およびそれらの組み合わせ。ハロアルキル（例えば、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>）；-CN；-NCOCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>；-NCOCOCHCH；-NCS；およびそれらの組み合わせ。ハロアルキル（例えば、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>）；-CN；-NCOCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>；-NCOCOCHCH；-NCS；およびそれらの組み合わせ。

炭素数が別段の定めがない限り、本明細書で使用する「低級アルキル」とは、先に定義したアルキル基を意味するが、骨格構造に1～10個の炭素原子または1～6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。この用途を通して、アルキル基は低級アルキル基であり得る。いくつかの実施形態において、本明細書でアルキル基と呼ばれる置換基は、低級アルキル基である。

#### [0042]

当業者は、適切な場合、炭化水素鎖で置換された部分自体が置換され得ることを理解するであろう。

例えば、置換アルキル基の置換基には、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ホナイトを含む）、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）、およびシリルが含まれ得る。、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、エステルを含む）、-CF<sub>3</sub>、-CNなど。シクロアルキル基も同様に置換することができます。

#### [0043]

「アルケニル」および「アルキニル」という用語は、長さが類似しており、前述のアルキル基を置き換えることができるが、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。

#### [0044]

「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、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、カルボニル（カルボキシ、アルコキシカルボニル、ホルミルまたはアシルなど）、メチルシリル基、エーテル、エステル、チオカルボニル（例えば、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、ホスホナイト、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、アルカリル、ハロアルキル、-CN、アリール、ヘテロアリール、およびそれらの組み合わせ。

#### [0045]

「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、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、カルボニル（カルボキシ、アルコキシカルボニル、ホルミルまたはアシルなど）、メチルシリル基、エーテル、エステル、チオカルボニル（例えば、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、ホスホナイト、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、アルカリル、ハロアルキル、-CN、アリール、ヘテロアリール、およびそれらの組み合わせ。

#### [0046]

本明細書で使用される場合、「アリール」は、C5～C26員の芳香族、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場合、「アリール」は、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンなどの5、6、7、8、9、10、14、18、および24員の単環式芳香族基を含み得る。<img file = "BDA0001573751100000071.TIF" he = "59" img-content = "drawing" img-format = "tif" inline = "no" Orientation = "portrait" wi = "83" />ピレン、コランニユレン、コロネン、NS。

「アリール」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」）によって共有され、その少なくとも1つの環が芳香族である、2つ以上の環状環を有する多環式環系を含む。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、アリール、および/または複素環であり得る。

#### [0047]

「置換アリール」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によって置換されているアリール基を指す。シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボニル（例えば、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）、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、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスホナイト、アミノ（または四級アンモニウム）、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、スルホン酸塩アシル、ヘテロシクリル、アルカリル、ハロアルキル（例：CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>）、-CN、アリール、ヘテロアリール、およびそれらの組み合わせ。

#### [0048]

「複素環式」、「複素環式」および「複素環式」は交換可能に使用され、3～10個の環原子基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接続された環状基を指し、5～6個の環原子を有し得る。炭素および1～4個のヘテロ原子を含み、それぞれが非過酸化酸素、硫黄、およびN（Y）から選択されます。ここで、Yは存在しないか、H、O、C1～C10アルキル、フェニル、またはベンジルであり、オプションで1～3個の二重結合であり、必要に応じて1つまたは複数の置換基で置換されます。

複素環式基は、定義においてヘテロアリールとは異なります。

複素環の例には、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、4-ピペリジノニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、モルホリニル、ピペラジニル、ピペラジニルピリジニル、ピペリジノン、4-ピペリジノン、ピペロニル、ピラニル、2Hが含まれるが、これらに限定されない。-ピロリル、4H-キナジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラン、6H-1,2,5-チオジアジニル。複素環式基は、アルキル基およびアリール基について上で定義されたように、任意選択で1つまたは複数の置換基で置換され得る。

#### [0049]

「ヘテロアリール」という用語は、C5-C26メンバーの芳香族、縮合芳香族、二芳香族環系、またはそれらの組み合わせを指し、1つまたは複数の芳香環構造の1つまたは複数の炭素原子がヘテロ原子に置き換えられている。

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「ヘテロアリール」は、5、6、7、8、9、10、14、18、および24員の単環式芳香族基を含み、したがって、芳香族基は、ピロリル、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、ピリミジンなどの4つのヘテロ原子。ヘテロアリール基は、「アリール複素環」または「ヘテロ芳香族化合物」と呼ばれることもあります。「ヘテロアリール」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」）によって共有され、その少なくとも1つの環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を含む。1つ以上の環状環はシクロアルキルであり得る、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、複素環式、またはそれらの組み合わせ。ヘテロアリール環の例には、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

ル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリン、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソキサゾリン、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバルが含まれるが、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、インダジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、1、2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾール基、オキシインドール基、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノフラビン、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリジン、プリニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリン、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2、4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チオアントラニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエニルおよびキサンテニル。「置換ヘテロアリアル」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。フェナジニル、フェノチアジニル、フェノフラビン、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリン、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2、4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チオアントラニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエニルおよびキサンテニル。「置換ヘテロアリアル」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。フェナジニル、フェノチアジニル、フェノフラビン、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリン、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2、4-チアゾリル-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チオアントラニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエニルおよびキサンテニル。「置換ヘテロアリアル」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。ピリドチアゾール、ピリジニル（ピリジニル、ピリジル）、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2、4-チアゾリル-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チオアントラニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエニルおよびキサンテニル。「置換ヘテロアリアル」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。ピリドチアゾール、ピリジニル（ピリジニル、ピリジル）、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2、4-チアゾリル-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チオアントラニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエニルおよびキサンテニル。「置換ヘテロアリアル」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。チエニルとキサンテニル。「置換ヘテロアリアル」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。

#### [0050]

「置換ヘテロアリアル」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1つまたは複数の置換基によって置換されているヘテロアリアル基を指し、置換基には、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニルが含まれるが、これらに限定されない。、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボニル（例えば、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）、シリル、エーテル、エステル、チオカルボニル（例えば、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、ホスホナイト、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、スルフィニルアミノ、スルホニル、ヘテロシクリル、アルカリル、ハロアルキル（例：CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>）、-CN、アリアル、ヘテロアリアル、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。

#### [0052]

「類似体」および「誘導体」は交換可能に使用され、親化合物と同じ核を有するが、結合レベル、1つまたは複数の原子および/または原子基の欠如または存在、およびそれらの組み合わせが異なる親化合物からの化合物を指す。。

誘導体は、例えば、核上に存在する1つまたは複数の置換基において親化合物とは異なり得、そしてそれは、1つ以上の原子、官能基、または下部構造を含み得る。

一般に、（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誘導体を形成することが考えられます。

#### [0053]

II。

組み合わせ

#### [0054]

NS。

アクティブエージェント

**[0055]**

NS。

ニコチンアミドリボシド

**[0056]**

上記のように、特定の実施形態では、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与する補酵素NAD<sup>+</sup>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。

**[0058]**

ニコチンアミドリボシドは4つの不斉中心を有し、単離された、純粋な、または部分的に精製された光学異性体、およびラセミ混合物を含むそれらの任意の混合物などの任意の光学異性体を使用することができる。

エナンチオマー形態は、例えば、実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。

**[0059]**

ラセミ形態は、既知の方法、例えば、そのジアステレオマー塩を光学活性酸で分離することによって、および塩基で処理して光学活性アミン化合物を放出することによって、光学エナンチオマーに分解することができる。

ラセミ体を光学エナンチオマーに分解する別の方法は、光学活性基質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を形成することによって分解することができる。光学異性体の分解のために当業者に知られている他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。

**[0060]**

ニコチンアミドリボシドは第四級アンモニウム塩であり、対アニオンとイオン結合を形成します。

薬学的に許容される無機または有機酸カウンターアニオンの他の例には、J.Pharmが含まれる。科学に記載されている薬学的に許容される塩。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、β-D-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、ニコチンアミド（ナイアシンアミド、ニコチンアミド）、および/またはニコチン酸（ナイアシン）で置換または組み合わせることができる。ニコチンアミドリボシドのリボースはβ-D-リボースです。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、ニコチンアミド（ナイアシンアミド、ニコチンアミド）、および/またはニコチン酸（ナイアシン）で置換または組み合わせることができる。ニコチンアミドリボシドのリボースはβ-D-リボースです。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、ニコチンアミド（ナイアシンアミド、ニコチンアミド）、および/またはニコチン酸（ナイアシン）で置換または組み合わせることができる。

**[0061]**

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：

**[0063]**

またはその薬学的塩、その中で：

**[0064]**

XはO、S、またはNRです。

**[0065]**

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換非芳香族複素環式基、または置換または非置換芳香族塩基であり得る。

**[0066]**

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換非芳香族複素環式基、ハロゲン、-OR、-CN、-CO<sub>2</sub>R、-OCOR、-OCO<sub>2</sub>R、-C(O)NRR'、-OC(O)NRR'、-C(O)R、-COR、-SR、-OSO<sub>3</sub>H、-S(O)<sub>n</sub>R、-S(O)<sub>n</sub>OR、-S(O)<sub>n</sub>NRR'、-NRR'、-NRC(O)OR'、-NO<sub>2</sub> および -NRC(O)R'；

**[0067]**

R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NHR、-C(O)NRR' から選択できます。、-S(O)<sub>n</sub>R、-S(O)<sub>n</sub>OR、-S(O)<sub>n</sub>NRR'、-C(S)R、-C(S)OR および -C

(O) SR; と

**[0068]**

R8、R11およびR12は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換非芳香族複素環基、ハロゲン、-CN、-CO<sub>2</sub>R、-OCOR、-OCO<sub>2</sub>R、-C(O) から選択できます。NRR'、-OC(O)NRR'、-C(O)R、-COR、-OSO<sub>3</sub>H、-S(O)nR、-S(O)nOR、-S(O)nNRR'、-NRR'、-NRC(O)OR'、-NO<sub>2</sub>および-NRC(O)R';

**[0069]**

ここで、RおよびR'は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、または置換または非置換非芳香族複素環式基であり得る。nは1または2です。

式Iの化合物は、その異性体、エナンチオマーおよび立体異性体を含み得る。

**[0070]**

ii。

プテロスチルベン

**[0071]**

プテロスチルベンは、レスベラトロールのポリフェノールベースの誘導体であり、NAD<sup>+</sup>前駆体のような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。

**[0073]**

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、イプシロングルルシンおよび/またはレスベラトロールと置き換えられ、および/または組み合わせられ得る。

**[0074]**

特定の他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スチルベンである：

**[0076]**

またはその薬学的に許容される塩、ここで：

**[0077]**

R'1、R'2およびR'3は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、-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;

**[0078]**

ここで、RおよびR'は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、または置換または非置換非芳香族複素環式基であり得る。nは1または2です。

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。

**[0079]**

NS。

投与経路

**[0080]**

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、経口製剤の形態で製剤化される。

経口固形剤は、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、1990 (Mack Publishing Co. EastonPa. 18042)、第89章に記載されています。

固形剤には、錠剤、カプセル、ピル、錠剤(トローチ)またはロゼンジ、カシエ、ペレット、粉末または顆粒が含まれるか、または材料をポリ乳酸、ポリグリコール酸などのポリマーとブレンドします。顆粒製剤またはリポソーム。

そのような組成物は、開示された物理的状態、安定性、インビボ放出速度、およびインビボクリアランス速度に影響を及ぼし得る。

たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版(1990年、Mack Publishing Co.、ペンシルバニア州イーストン、18042ページ)の1435-1712ページを参照してください。

組成物は、液体形態で調製することができ、または乾燥粉末の形態(例えば、凍結乾燥)であり得る。

リポソームまたはタンパク質様カプセル化を使用して、組成物を処方することができる。

リポソームカプセル化を使用することができ、様々なポリマーを使用してリポソームを誘導体化することができる（例えば、米国特許第5,013,556号）。

Marshall、Kも参照してください。

GSBankerとCTRhodesが編集したModernPharmaceutics、1979年第10章。

製剤は、ペプチド（またはその化学的に修飾された形態）および胃の環境で化合物を保護し、腸で生物学的に活性な物質を放出する不活性成分を含み得る。

#### 【0081】

ニコチンアミドリボシド、ニコチンアミド（ナイアシンアミド、ニコチンアミド）、ナイアシン（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、イプシロングルコース、レスベラトロールまたはそれらの誘導体化化合物の経口および/または局所送達を効果的にするための化合物の化学修飾。

検討中の化学修飾は、少なくとも1つの部分を構成要素分子自体に付着させることであり、前記部分は、胃または腸から血流へ、または直接腸粘膜への吸収を可能にする。

また、1つまたは複数のコンポーネントの全体的な安定性を改善し、体内の循環時間を増加させると考えられています。

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。

#### 【0082】

特定の実施形態は、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、経口投与用の液体剤形を提供する。剤形は、以下を含む他の成分を含み得る。保湿剤などの補助剤。湿潤剤; 乳化剤および懸濁剤、ならびに甘味料および香料。

#### [0083]

徐放性経口製剤を提供できます。

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、活性成分の放出に影響を与えるためにコーティングを使用することによって、マイクロカプセル、微粒子、ナノ粒子などにブレンドすることができる。

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またはそれらの誘導体は、拡散または浸出メカニズムによる放出を可能にする不活性マトリックス（例えば、接着剤）にブレンドされ得る。ゆっくりと変性する塩基も製剤に組み込むことができます。

#### [0084]

放出が改善された経口製剤を提供することができる。

改善されたリリースでは、特定のリリースプロファイルが可能になる場合があります。

#### [0085]

徐放性経口製剤を提供できます。

持続放出は、有効成分が所望の期間内に放出されることを可能にし得る。

#### [0086]

さまざまな放出製剤および関連する用語の追加の議論は、Lesczek Krowczynski、Extended-Release Dosage Forms、1987（CRC Press、Inc.

）。

#### [0087]

特定の局面において、徐放性、徐放性または徐放性の経口製剤は、経口投与用の錠剤、カプセルまたはマイクロビーズの形態である。

他の局面において、適切かつ有効な治療量の所望の成分を含む徐放性、徐放性または徐放性調製物は、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剤、油であり得る。および水エマルジョン、インプラントおよびマイクロカプセル送達システム。

#### 【0088】

他の製剤は、制御放出、徐放または徐放プロファイルを提供することができます。

本発明の組成物は、十分な量で使用される場合、制御放出、改善された放出または持続放出のために使用され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）を使用して、本発明の組成物の制御放出、徐放、または徐放特性を増強することができる。

#### 【0089】

経口製剤の場合、放出場所は胃、小腸（十二指腸、空腸または回腸）または大腸である可能性があります。

薬剤（または誘導体）を保護することによって、または薬剤（または誘導体）を胃の環境の外（例えば、腸内）に放出することによって、放出は胃の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である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、酢酸トリメリテートセルロース（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酢酸エステル（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および天然シェラック樹脂。これらのコーティングは、ハイブリッドフィルムとして使用できます。

0

NS。

ソフトまたはハードジェルカプセル

### 【0091】

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。

当技術分野で周知の技術を使用して、ソフトカプセルを調製することができる。例えば、回転型カプセル化法は、ソフトカプセルを製造するためにしばしば使用されます。活性剤配合物は、重力によってカプセル化機に供給される。一実施形態では、製剤は、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、二酸化チタン、FD&Cブルー1およびFD&CRed 4、微結晶繊維ベジタリアン、ヒプロメロース、植物性ステアリン酸マグネシウムなどの医薬賦形剤を含む。/またはシリカ。

### [0092]

カプセルシェルは、グリセリン、ソルビトール、ソルビタン、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ポリオール、クエン酸、クエン酸塩、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剤を含み得る。

一実施形態では、可塑剤はグリセリンである。

### 【0093】

可塑剤に加えて、カプセルシェルは、日焼け止め、着色剤、湿潤剤、防腐剤、香味剤、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み得る。

### 【0094】

カプセル化された活性剤が感光性である場合、不透明化剤を使用してカプセルシェルを不透明にします。

適切な日焼け止めには、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、日焼け止めは二酸化チタンである。

### 【0095】

着色剤は、販売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。

### 【0096】

保湿剤は、ソフトジェルの水分活性を阻害するために使用できます。

適切な保湿剤には、可塑剤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。乾燥して適切に保管されたソフトジェルは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、およびヘプチルパラベン（総称して「パラベン」と呼ばれる）またはそれらの組み合わせなどのパラベンのアルキルエステルが含まれる。

### 【0097】

<img file = "BDA0001573751100000141.TIF" he = "47" img-content = "drawing" img-format = "tif" inline = "no" Orientation = "portrait" wi = "239" />というコンポジションにはニコチンアミドが含まれていますが有効成分としてのリボースとプテロスチルベン。

この組成物は、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をカプセルまたはハードで作ることができます。植物材料のみで作られたカプセル。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。

### 【0098】

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、 $\alpha$ -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、ビンポセチン、ピコリン酸クロム、ビタミンD3、ナリンギン、ケルセチンとクレアチン。

### 【0099】

ii。

ソリューションとサスペンション

### 【0100】 【0100】

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）されている、液体として投与される組成物の使用を含み得る。

溶液または懸濁液を調製するために、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を使用することができる。

適切な賦形剤には、界面活性剤、湿潤剤、可塑剤、結晶化阻害剤、湿潤剤、バルク充填剤、可溶化剤、生物学的利用能増強剤、pH調節剤、香味剤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。

### 【0101】

iii。

制御された送達ポリマーマトリックス

### 【0102】

徐放性ポリマーデバイス、ポリマーデバイス（ロッド、シリンダー、メンブレン、ディスク）の移植、注射、または経口摂取（微粒子）後の長期の全身放出のために準備することができます。

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に分散され、コアがポリマーシェルとは異なる材料を有し、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粒子の形態であり得る。、それは液体または固体である可能性があります。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することができる。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キャストすることができます。

### 【0103】

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を使用して、開示された化合物を送達することができる。

特定の実施形態では、合成ポリマーを使用して分解および放出プロファイルを特徴付けることができるが、これらは天然または合成ポリマーであり得る。ポリマーは、所望の放出の期間に基づいて選択される。線形放出が最も有用な場合がありますが、パルス放出または「バルク放出」がより効果的な結果をもたらす場合があります。ポリマーは、ヒドロゲル（通常、最大約90重量%の水を吸収する）の形態であり得、そして任意選択で、多価イオンまたはポリマーで架橋され得る。

### 【0104】

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。

薬物送達のためのミクロスフェアの製造のために開発された任意の方法を使用して、例えば、Mathiowitz and Langer、J. Controlled Release 5 : 13-22 (1987) に記載されているように、生体侵食性ミクロスフェアを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) 。

### 【0105】

デバイスは、局所放出を伴う移植または注射の領域を治療するように処方することができ、これは通常、全身または全身送達を治療するために使用される用量よりはるかに少ない用量を送達するであろう。

これらは皮下に移植するか、筋肉、脂肪に注射するか、飲み込むことができます。

### 【0106】

NS。

投与量と投与計画

### 【0107】

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を考慮して、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投与量は、投与経路および疾患関連廃棄物の重症度にも依存し、医師の判断および各被験者の状況に基づいて決定する必要があります。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測することができます。



**【0108】**

ヒトなどの対象に投与される活性化化合物の投与量は、非常に広く変動し、独立して判断することができる。

実際には、活性化化合物の1日量は1日の異なる時間に投与されることがよくあります。投与される活性化化合物の量は、有効成分の溶解度、使用される製剤、対象の状態（例えば、体重）、および／または投与経路などの要因に依存し得る。

**【0109】**

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するための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は、一般に、約50mgから約1500mg、約100mgから約1500mg、約100mgから約1000mgの範囲である。1日あたり、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、1日あたり約200mgから約500mg、1日あたり約250mg、約1000 mgから約1500mg、または1日あたり250mg。

**【0110】**

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経口投与されるプテロスチルベンまたはその同等物の治療有効量は、一般に、約25mgから約1000mg、約100mgから約1000mg、約25mgから約500mg /の範囲である。1日、約25mg～約250mg /日、約30mg～約225mg /日、約40mg～約200mg /日、約45mg～約250mg /日、約50mg /日、または50 1日あたりのmg。

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。

**【0111】**

特定の実施形態において、組成物は、数日、数週間、または数ヶ月の投薬計画にわたって投与することができる。

投与量は、1日あたり複数回または1日あたり1回の投与量にすることができます。

用量が複数日、数週間、または数ヶ月にわたって投与される場合、各用量は不均等な量である可能性があります。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従って変化し得る。

**【0112】**

III。

手順

**【0113】**

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、皮膚障害の治療および／または予防の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、特許請求の範囲に示されるように、酒皸を治療する場合もしない場合もある。

**【0114】**

治療される皮膚の状態には、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。

治療される皮膚の状態は、特許請求の範囲に示されるように、酒皸を除外する場合もしない場合もある。治療される皮膚状態は、特許請求の範囲で指定されるように、酒皸毛細血管拡張症、毛細血管拡張症、丘疹膿疱性酒皸、および／または腫瘍性酒皸を含み得る場合も含まない場合もある。

**【0115】**

NS。

日光への露出に関連する肌の状態

**【0116】**

組成物および方法で治療される日光曝露関連の皮膚状態には、光線性角化症、色素沈着またはシミ、脂漏性角化症、日焼け、光線過敏症、ほくろ、多形日光発疹、日光弾性組織変性またはしわ、皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。（例：黒色腫、扁平上皮癌、基底細胞癌）およびそばかす。

**【0117】**

ii。

炎症性皮膚状態

**【0118】**

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、脂漏性湿疹、円板状湿疹、手の湿疹、重力/静脈瘤性湿疹、湿疹薬の発疹、扁平苔癬、にきびが含まれるが、これらに限定されない。、扁平苔癬、扁平苔癬、慢性苔癬様角化症、苔癬釉葉、線条体、真菌性肉芽腫、紅皮症、尋常性皮膚炎、スティーブンス-ジョンソン症候群、血管炎および有毒な表皮壊死。

### 【0119】

iii。

自己免疫性皮膚障害

### 【0120】

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、壊疽性膿皮症、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、水疱性類天疱瘡ヘルペス、限局性脱毛症、白斑、乾癬、皮膚筋炎および異栄養症が含まれるが、これらに限定されない。

### 【0121】

本発明は、以下の非限定的な例を参照してさらに理解されるであろう。

### 【0122】

例

### 【0123】

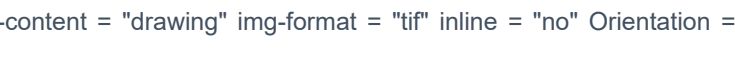
実施例1：例示的な組成物

### 【0124】

素材：コンポジションは、ElysiumHealthからとして販売されている製品です。

### 【0125】

表1。

のアクティブコンポーネント

### 【0127】

には、次の医薬品も含まれています賦形剤：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、二酸化チタン、FD&Cブルー1およびFD&Cレッド4。

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。

### 【0128】

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的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、参照により明示的に組み込まれている。

### 【0129】

当業者は、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態の多くの同等物を決定するために、日常的な実験を認識するか、またはそれを使用することができるだけである。

そのような同等物は、以下の特許請求の範囲によってカバーされることを意図している。

### 【0130】

前述の説明は本発明の好ましい実施形態に関するが、他の変更および改善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して記載された特徴は、上で明示的に述べられていなくても、他の実施形態と組み合わせて使用することができる。