

(1 9) 【発行国・地域】 CN

(1 1) 【公開番号】 107849083

(1 2) 【公報種別】 A

(4 3) 【公開日】 20180327

【公共使用可能日】

【巻号期号】 34-1301

(4 5) 【発行日】 20180327

【出願国・地域】 CN

(2 1) 【出願番号】 201680046668.7

(2 2) 【出願日】 20160225

(3 3) 【優先権主張国・地域】 US

(3 1) 【優先権主張番号】 62/173733

(3 2) 【優先日】 20150610

(3 3) 【優先権主張国・地域】 US

(3 1) 【優先権主張番号】 002015000173733

(3 2) 【優先日】 20150610

(5 1) 【国際特許分類】

【付与国・地域】 CN

【ソースコード】 H

C07H 19/048 (2006.01)

(5 1) 【国際特許分類】

【付与国・地域】 CN

【ソースコード】 H

A61K 31/09 (2006.01)

(5 4) 【発明の名称】 皮膚障害を治療するニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪組成物と方法に用いること

(7 1) 【出願人】

【氏名又は名称】 益力舒健康公司

【住所】

【住所】 0

【郵便局コード】 0

【私書箱番号】 0

【部屋番号】 0

【フロア階】 0

【建物の情報】 0

【通り】 0

【市、町】 0

【県名】 0

【都市・町名】 0

【地域・州・省名】 0

【郵便番号】 0

【国・地域名】 US

美国纽约州

【組織コード】 0000000000

(72) 【発明者】

【氏名又は名称】 E.A.马科图利

(72) 【発明者】

【氏名又は名称】 L.P.瓜伦特

(72) 【発明者】

【氏名又は名称】 D.A.阿尔米娜娜

(72) 【発明者】

【氏名又は名称】 P.M.鲍恩

【顧客番号】 72001

【代理人】

【組織機関名又は会社名】 中国专利代理(香港)有限公司 72001

【氏名又は名称】 段菊兰

【代理人】

【組織機関名又は会社名】 中国专利代理(香港)有限公司 72001

【氏名又は名称】 罗文锋

(85) 【翻訳文提出日】 20180208

【発行国・地域】 US

(86) 【国際出願番号】 PCT/US2016/019653

(86) (22) 【出願日】 20160225

【発行国・地域】 WO

(87) 【国際公開番号】 2016/200447

(87) 【国際公開日】 20161215

(57) 【要約】

皮膚障害を治療することに用いるニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪を含む組み合わせた組成物を記述して、及びこれらの組成物およびその均等物を用いて皮膚病治療症の方法。これらの組成物あるいは方法を用いて治療する皮膚障害は日光暴露関連性皮膚障害、炎症皮膚障害、自己免疫疾病関連性皮膚障害とがんの関連性皮膚障害を含む。1つの実施態様において、ニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪を含む組み合わせた組成物製造を経口製剤とする。

【特許請求の範囲】

1. 組成物、それは以下を含む：

(i)治療有効量のニコチンアミドリボヌクレオシドと治療有効量の紫檀芪の組み合わせ；及び

(ii)薬学的に許容可能な賦形剤、

前記は皮膚障害を治療する治療有効量とすることを組み合わせる。

2. 請求項1記載の組成物において、そのうちニコチンアミドリボヌクレオシドの治療有効量は約100mgのために約1000mgの毎日に至り、そして紫檀芪の治療有効量は約25mgのために約500mgの毎日に至る。
3. 請求項1または2に記載の製剤、そのうちニコチンアミドリボヌクレオシドの治療有効量は約200mg～700mgの毎日とする。
4. 請求項1～3のいずれかの記載の製剤、そのうちニコチンアミドリボヌクレオシドの治療有効量は約50～250mgの毎日とする。
5. 請求項1～4のいずれかの記載の製剤、そのうち紫檀芪の治療有効量は約50mgの毎日とする。
6. 請求項1～5のいずれかの記載の製剤、前記皮膚障害は炎症、日光、自己免疫疾病あるいはその組み合わせに露出されることから引き起こす。
7. 請求項6に記載の製剤、そのうち日光が引き起こした皮膚障害に露出されることから光線性角化症、着色汚れあるいは老人性色素斑、脂漏性角化症、サンバーン、光アレルギー、あざ、多形日光発疹、日光性弾性線維症あるいは皴、皮膚癌（例えばメラノーマ、鱗状の細胞癌、基底細胞がん）とそばかすから選ぶ。
8. 請求項6に記載の製剤、そのうちが炎症から引き起こす皮膚障害は乾癬症、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、欠乏皮脂性湿疹、皿状湿疹、手部湿疹、引力性／静脈瘤性湿疹、湿疹性葉疹、単純性コケ、にきび、偏平なコケ、苔癬の形糝糠疹、慢性の苔癬の形角化症、先端疼痛症、ストライプ状コケ、キノコ状肉芽腫症、紅皮症、多形性紅斑、歴史一約症候群、血管炎と中毒性表皮壊死の溶解症から選ぶ。
9. 請求項6に記載の製剤、そのうちが自己免疫疾病から引き起こす皮膚障害は壊疽性膿皮症、全身性エリテマトーデス、好酸性筋膜炎、強皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、円形脱毛症、白斑症、乾癬症、皮膚筋炎と異栄養性水疱性表皮水疱症から選ぶ。
10. 請求項1～9のいずれかの記載の製剤、前記薬学的に許容可能な賦形剤は微晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、植物ステアリン酸マグネシウム、オリーブ油、ゼラチン、グリセロール、精製水、蜜ロウから選んで黄色であり、ヒマワリレシチン、シリカ、二酸化チタン、F. D. & C Blue 1とF. D. & C Red 4。
11. 前記請求項の中のいずれか一項に記載の組成物、前記組成物は経口投与である。
12. 前記請求項の中のいずれか一項に記載の組成物、前記組成物は毎日の量として投与する。
13. 請求項1～11の中のいずれか一項に記載の組成物、前記組成物は1日2回の用量として投与する。
14. 一つの方法、それは治療有効量のニコチンアミドリボヌクレオシドと治療有効量の紫檀芪の組み合わせを投与することを含むことで皮膚障害を治療する患者中を必要とする皮膚障害を治療する。
15. 請求項14記載の方法のように、そのうちニコチンアミドリボヌクレオシドの治療有効量は約100mgのために約1000mgの毎日に至り、そして紫檀芪の治療有効量は約25mgのために約250mgの毎日に至る。
16. 請求項14または15に記載の方法、そのうちニコチンアミドリボヌクレオシドの治療有効量は約200mg～700mgの毎日とする。
17. 請求項14～16のいずれかの記載の方法、そのうちニコチンアミドリボヌクレオシドの治療有効量は約250mgの毎日とする。
18. 請求項14～17のいずれかの記載の方法、そのうち紫檀芪の治療有効量は約50mgの毎日とする。

19. 請求項14～18のいずれかの記載の方法、前記皮膚障害は日光、炎症、自己免疫疾病に露出されることあるいはその組み合わせから引き起こす。

20. 請求項19記載の方法のように、そのうち日光が引き起こした皮膚障害に露出されることから光線性角化症、着色汚れあるいは老人性色素斑、脂漏性角化症、サンバーン、光アレルギー、あざ、多形日光発疹、日光性弾性線維症あるいは皴、皮膚癌（例えばメラノーマ、鱗状の細胞癌、基底細胞がん）とそばかすから選ぶ。

21. 請求項19記載の方法のように、そのうちが炎症から引き起こす皮膚障害は乾癬症、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、欠乏皮脂性湿疹、皿状湿疹、手部湿疹、引力性/静脈瘤性湿疹、湿疹性薬疹、単純性コケ、にきび、扁平なコケ、苔癬の形糝糠疹、慢性の苔癬の形角化症、先端疼痛症、ストライプ状コケ、キノコ状肉芽腫症、紅皮症、多形性紅斑、歴史-約症候群、血管炎と中毒性表皮壊死の溶解症から選ぶ。

22. 請求項19記載の方法のように、そのうちが自己免疫疾病から引き起こす皮膚障害は壊疽性膿皮症、全身性エリテマトーデス、好酸性筋膜炎、強皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、円形脱毛症、白斑症、乾癬症、皮膚筋炎と異栄養性水疱性表皮水疱症から選ぶ。

23. 請求項14～22のいずれかの記載の方法、前記薬学的に許容可能な賦形剤は微晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、植物ステアリン酸マグネシウム、オリーブ油、ゼラチン、グリセロール、精製水、蜜ロウから選んで黄色であり、ヒマワリレシチン、シリカ、二酸化チタン、F. D. & C Blue 1とF. D. & C Red 4。

(54) 【発明の名称】皮膚障害を治療するニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪組成物と方法に用いること

#### 関連出願引用

本願は米国仮特許出願番号62/173,733の権益を要求し、この出願は引用することによってそれですべて本文に混和する。

#### 技術分野

本発明分野はほぼ皮膚障害を治療することに用いる組成物と方法に関する。特に、本発明は皮膚障害を治療することに用いるニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪組成物と方法に関する。

#### 背景技術

皮膚障害は最もヒト疾患を頻出することに属する。それらは約30%～約70%の個体に影響し、そして全世界水平に非致死疾患のために負担する第4の大きい主要原因（Hayなどの人、J. Invest. Dermatol. 2014, 134, 1527-1534）を配列される。国際疾病分類の最新によって研究し、10類ヒト疾患に1000の多種の皮膚障害が存在し、そのうち何種類病状がほとんどの皮膚病を負担させる（Hayなどの人、J. Invest. Dermatol. 2014, 134, 1527-1534）。総で話して、2010年皮膚障害に負傷して後遺障害を残すによって引き起こしたことを示す年数が損失した非致死が負担した第4の大きい主要原因。皮膚障害は個体に若干の有害作用を引き起こして、例えば健康を損ねて関連した生活品質、他人のマイナスな面評価、身体無能と死亡を恐れる。それでも、皮膚障害持続はきわめて少ない注目を受ける（Hayなどの人、J. Invest. Dermatol. 2014, 134, 1527-1534）。

標準療法は誘発物の例えば日光暴露を避けることを含む。治療または予防性薬品の組成物可全身送達、例えば経口投与、局所適用を介しあるいは真皮層を注入する。長い間もう色々な治療と方法を用いて、局所適用コルチコステロイド剤、ビタミンD3の類似体の例えばカード湖トリエン、石炭タールなどを含む。複数の患者はもうボディシャンプー（bath solution）と共通の保湿剤を利用した。またもう日光と紫外線光治療を用いた。時には次元のA種、メトトレキサート、シクロスポリン、ヒドロキシウレアと抗生物質の全身治療を利用する必要がある。最近であり、もう新しい生物学的薬剤と生物免疫応答修飾因子を開発して、例えば阿は西普遍的であり、法律に照らして珠マブその西によって普と。

これらの治療ものはそれぞれその利点と欠点を有する。多くの場合において、患者は治療する耐性に対することを生成して、これによって有効性を低下させる。また、これはよく面倒な（messy）であることを治療し、人に喜ばないようにするに有し、そして患者にとっては重複しつまらない。

Suaveなどの人の米国特許番号9,00,147は皮膚障害ニコチノイルヌクレオシドとニコチンアミドヌクレオシド誘導体を治療することに用いる内服と局所組成物を記述した。欧州特許番号2,493,462は紫檀芪と任意に選んだケルセチンを含むことあるいはそのいずれの許容される塩の組成物を記述して、局所投与を介して皮膚病を用いて損傷した予防、治療あるいは双方と。WO2015/066382は内服と外用スキンケア組成物を記述して、それはニコチンアミドリボヌクレオシドあるいはその塩を含み、任意に以下の化合物と以下を組み合わせる：例えばスチルベン誘導体類化合物

(例えば、紫檀芪)、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-アルコールビン酸)、アントシアンあるいはその組み合わせ。

前記多種有害作用にかんがみて皮膚障害に対する関心を払うことが少ないことと、抗生物質と免疫抑制剤に関しない皮膚障害に用いる全身治療の製剤と方法に必要な存在する。

#### 発明の詳細な説明

組成物、それは以下を含む、有効量のニコチンアミドリボヌクレオシドと治療有効量の紫檀芪の組み合わせを治療して、及び薬学的に許容可能な賦形剤、前記は皮膚障害を治療する治療有効量とすることを組み合わせる。

一つの方法、それは治療有効量のニコチンアミドリボヌクレオシドと治療有効量の紫檀芪の組み合わせを投与することを含むことで皮膚障害を治療する患者中を必要とする皮膚障害を治療する。

皮膚障害を治療する経口製剤と方法を記述した。ある実施形態に、組成物は治療有効量のニコチンアミドリボヌクレオシド、治療有効量の紫檀芪あるいは双方を含むことができる。ある実施形態に、組成物はニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪を含むことができる。ある実施形態に、方法は治療有効量を投与するニコチンアミドリボヌクレオシド及び/又は紫檀芪を含むことができる。ある実施形態に、方法は経口投与治療有効量のニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪の組み合わせを含むことができる。ある実施形態に、方法は経口投与治療有効量のニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪の組み合わせを含み皮膚障害を治療することができる。

ある実施形態に、組成物は治療有効量のニコチンアミドリボヌクレオシド、治療有効量の紫檀芪あるいは双方を含むことができる。ある実施形態に、組成物はニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪を含むことができる。ある実施形態に、方法は治療有効量を投与するニコチンアミドリボヌクレオシド及び/又は紫檀芪を含むことができる。ある実施形態に、方法は局所投与治療有効量のニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪の組み合わせを含むことができる。ある実施形態に、方法は局所投与治療有効量のニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪の組み合わせを含み皮膚障害を治療することができる。ある実施形態に、毎日の約100mg約1000mgの量に至りニコチンアミドリボヌクレオシドを投与する。ニコチンアミドリボヌクレオシドは紫檀芪と投与することを組み合わせることができて、毎日の約25mg約500mgの量に至り紫檀芪を投与する。

ある実施形態に、毎日の約200mg約700mgの量に至りニコチンアミドリボヌクレオシドを投与する。ニコチンアミドリボヌクレオシドは紫檀芪と投与することを組み合わせることができて、毎日の約25mg約250mgの量に至り紫檀芪を投与する。

ある実施形態に、毎日約250mgの量ニコチンアミドリボヌクレオシドを投与する。ニコチンアミドリボヌクレオシドは紫檀芪と投与することを組み合わせることができて、毎日の約25mg約250mgの量に至り紫檀芪を投与する。ある実施形態に、毎日約250mgの量ニコチンアミドリボヌクレオシドを投与する。ニコチンアミドリボヌクレオシドは紫檀芪と投与することを組み合わせることができて、毎日約50mgの量紫檀芪を投与する。

組成物、それは以下を含む、治療有効量でニコチンアミドモノヌクレオチドと治療有効量でε-ブドウ素(viniferin)で組み合わせる及び薬学上受け入れ可能な賦形剤、前記は皮膚病治療症とする治療有効量を組み合わせる。

一つの方法、それは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ε-ブドウ素の組み合わせを投与することを含むことで皮膚障害を治療する患者中を必要とする皮膚障害を治療する。

組成物、それは以下を含む、治療有効量でニコチンアミドモノヌクレオチドと治療有効量でニコチン酸で組み合わせる及び薬学上受け入れ可能な賦形剤、前記は皮膚病治療症とする治療有効量を組み合わせる。

一つの方法、それは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ニコチン酸の組み合わせを投与することを含むことで皮膚障害を治療する患者中を必要とする皮膚障害を治療する。

組成物、それは以下を含む、治療有効量でニコチンアミドリボヌクレオシドと治療有効量でε-ブドウ素で組み合わせる及び薬学上受け入れ可能な賦形剤、前記は皮膚病治療症とする治療有効量を組み合わせる。

一つの方法、それは治療有効量のニコチンアミドリボヌクレオシドと治療有効量のε-ブドウ素の組み合わせを投与することを含むことで皮膚障害を治療する患者中を必要とする皮膚障害を治療する。

組成物、それは以下を含む、治療有効量でニコチンアミドリボヌクレオシドと治療有効量でレスベラトロールで組み合わせる及び薬学上受け入れ可能な賦形剤、前記は皮膚病治療症とする治療有効量を組み合わせる。

一つの方法、それは治療有効量のニコチンアミドリボヌクレオ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ことで皮膚障害を治療する患者中を必要とする皮膚障害を治療する。

本文は皮膚障害を治療することに用いるニコチンアミドリボースを含むこと、紫檀芪あるいはその複合医薬組成物を記述した。ある実施形態に、組成物は治療有効量のニコチンアミドリボースを含むことができる。ある実施形態に、組成物は治療有効量の紫檀芪を含むことができる。

ある実施形態に、組成物は治療有効量のニコチンアミドリボースと紫檀芪の組み合わせを含むことができる。医薬組成物はソフトゲルカプセルあるいは硬質殻カプセルの形式を呈することができる、又は他の固体形態の例えば錠剤。ある実施形態に、医薬組成物は約250mgのニコチンアミドリボヌクレオシド講和条約50mgの紫檀芪を含むことができる。医薬組成物は1回あるいはさらに多くの回を毎日投与することができる。ある実施形態に、組成物は2回を毎日投与することができる。毎日2回の医薬組成物を投与する実施形態に、組成物は約125mgのニコチンアミドリボヌクレオシド講和条約25mgの紫檀芪を含むことができる。ある実施形態に、ニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪を含む化合物、組成物あるいは医薬組成物は経口製剤調製してなることができる。ある実施形態に、ニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪を含む化合物、組成物あるいは医薬組成物は局所用製剤調製してなることができる。

本発明の他の特徴、利点と実施形態は詳説を経てあるいは考慮以下の詳細説明と特許請求の範囲中から明らかである。また、前文を理解する開示内容と以下の詳述に応じて例示的であり、そしてさらに説明し記載の保護した本発明の範囲のように制限しないことを提供することを目標とする。

## I. 定義

用語“患者”、“対象”、“個体”あるいは“宿主”が指したものが人あるいは非ヒト動物である。

投与した後治療、減弱、減少、改善、軽減、緩和、予防及び／又は逆転に用語“治療”と“改善”は皮膚障害の視覚指標を示す。皮膚障害の視覚指標は赤面、紅斑、丘疹、膿疹、毛細血管拡張、顔面浮腫、肥大性赤鼻、乾癬症、赤くなることとすることができ、滑らかであり、粗雑であり、血管過多及び／又は顔面欠陥。

本文のように使用して、用語“治療して有効的である”が指し所望治療成績必要なニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪の量を生成する。ある実施形態に、ニコチンアミドモノヌクレオチド、ニコチンアミド (niacinamide、nicotinamide) 及び／又はニコチン酸 (nicotinic acid、nicotin) はニコチンアミドリボヌクレオシドに代わることができる。ある実施形態に、ニコチンアミドリボヌクレオシド、ニコチンアミドモノヌクレオチド及び／又はニコチン酸の組み合わせを用いることができる。ある実施形態に、 $\epsilon$ -ブドウ素及び／又はレスベラトロールは紫檀芪に代わることができる。ある実施形態に、紫檀芪、 $\epsilon$ -ブドウ素及び／又はレスベラトロールの組み合わせを用いることができる。

本文のように使用して、用語“薬学上受け入れ可能な担体”が指したものが薬学上受け入れ可能な物質、組成物あるいは担体であり、例えば液体あるいは固体充填剤、シンナー、賦形剤、溶媒あるいはカプセル材料、いずれの主題組成物かあるいはその成分を運搬しあるいは輸送に参加する。

本文のように一般的に使用して、 “薬学上受け入れ可能である”が指し合理的医学的判断の範囲であり、合理的収益と／リスク比が相応したものが適して人類と動物の組織、臓器及び／又は体液接触と用い過剰な毒性、刺激感、アレルギー性が又は他の問題あるいは合併症に回答するこれらの化合物、材料、組成物及び／又は薬剤形状を有しない。

本文のように使用して、“立体異性体”が指したものが同一分子式と結合原子順序（構造）を有し、ただその原子は空間中の三次元に上で違った異性体分子を決定する。「立体異性体」の例には、鏡像異性体及びジアステレオマーが含まれる。本文のように使用して、鏡像異性体が指したものが旋光性あるいはキラル分子の2種類の鏡像形式の一つである。ラセミ混合物は旋光性あるいはキラル分子の両形態を含む。ジアステレオマー（あるいはジアステレオマー異性）は鏡像異性体としない立体異性体（互いに鏡像を重ねることでないこととする）である。キラル分子は不斉中心を含み、同じく立体中心あるいは立体中心と呼び、前記中心が基含有分子を携帯することに任意の点、ただ必ず原子でなく、それはいずれか2個の基の相互変換に立体異性体を引き起こさせる。有機化合物に、不斉中心は一般的に炭、燐あるいは硫黄原子であり、ただ他の原子は同じく有機と無機化学化合物中の立体中心だろう。一分子は複数の立体中心を有することができ、これによってその多種の立体異性体を付与する。その立体異性現象四面体立体中心（例えば、四面体炭素）によっての化合物に、可能な立体異性体の総数が  $2^n$  を超えないと仮定し、そのうち  $n$  は四面体立体中心の数量である。対称性分子がしばしば最大可能な立体異性体数以下である立体異性体数を有することを有する。鏡像異性体の50：50の混合物はラセミ混合物と呼ばれる。鏡像異性体の混合物の可エナンチオマー濃縮、鏡像異性体に50%より大きい量で存在していさせる。鏡像異性体及び／又はジアステレオマーは当業界公知の技術を用いることができ分割あるいは分離。

本文のように使用して、“置換していた”が指す本文前記の化合物あるいは官能基であるものはすべてである許容することができる置換基。許容することができる置換基は有機化合物の非環と環状、分枝鎖と非分枝、炭素環と複素環、芳香族と非芳香族性の置換基を含むことができる。例示的置換基は以下を含むがそれに限定しない：あるいはあるいはハロゲン、ヒドロキシ基任意の炭素原子数（それは1-14個の炭素原子とすることができる）を含みあるいは、そして直鎖、分枝鎖にあるいは環状構造形式 (format) 中に任意に例えば酸素、硫を含む窒素基の1個の更に多数のヘテロ原子のいずれの他の有機基か。代表的置換基はアルキル基、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル基、置換アルキニル、フェニル基、置換フェニル基、アリール、置換アリール基、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、フェノキシ基、置換ベンゼンオキシ、アリールオキシ基、置換アリールオキシ

基、アルキルチオ基、置換アルキルチオ基、フェニルチオ、置換フェニルチオ、アリールチオ基、置換アリールチオ基、シアノ、イソシアノ、置換イソシアノ、カルボニル基、置換カルボキシル基、カルボキシル基、置換カルボキシル基、アミノ、置換アミノ、アミジノ、置換アミジノ、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、ホスホニル基、置換ホスホニル基、多いアリールを含み、多いアリール、 $C_3 - C_{20}$ の環状基、置換 $C_3 - C_{20}$ の環状基、複素環基、置換複素環基団、アミノ酸、ポリ（乳酸-全部で-グリコール酸）、ペプチドと多いペプチド基を置換する。この類のアルキル基、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル基、置換アルキニル、フェニル基、置換フェニル基、アリール、置換アリール基、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシ基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、フェノキシ基、置換ベンゼンオキシ、アリールオキシ基、置換したアリールオキシ基、アルキルチオ基、置換アルキルチオ、フェニルチオ、置換フェニルチオ、アリールチオ基、置換アリールチオ、シアノ、イソシアノ、置換イソシアノ、カルボニル基、置換カルボキシル基、カルボキシル基、置換カルボキシル基、アミノ、置換アミノ、アミジノ、置換アミジノ、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、ホスホニル基、置換ホスホニル基、多いアリール、多いアリール、 $C_3 - C_{20}$ の環状基、置換 $C_3 - C_{20}$ の環状基、複素環基、置換複素環基団、アミノ酸、ポリ（乳酸-全部で-グリコール酸）、ペプチドとポリペプチドの基を置換することはさらに置換されることができ

る。ヘテロ原子（例えば窒素）は水素置換基及び／又はヘテロ原子原子化状態を満たす本文中前記の有機化合物であるどんなに許容することができる置換基を有することができる。理解必要に、“置換”あるいは“置換していた”は非明示条件を含む：このような置換は基づいて置換原子と置換基の許容原子化状態に、そして安定化合物を生成することを置換されて、すなわち無吸血生殖は例えば再配列、環化、取り除きなどの転化した化合物によって経験する。

用語“アルキル基”が指す飽和脂肪族基である基、直鎖アルキル、分岐鎖のアルキル基、シクロアルキル（脂環族基）、アルキル基置換したシクロアルキルとシクロアルキル置換のアルキル基を含む。

ある実施形態では、直鎖また分岐鎖のアルキル基その骨格に有して30個が（例えば、直鎖に対して $C_1 - C_{30}$ であり、分岐鎖に対して $C_3 - C_{30}$ である）、20個が更に少なくあるいは更に少ないこと、15個あるいはあるいは更に少ない10個のまた更に少ない炭素原子。同様に、複数のシクロアルキルはその環状構造に3-10個の炭素原子を有し、そして環状構造に5、6あるいは7個の炭を有する。すべての明細書、実施例と特許請求の範囲中に記載の通りに使用して、用語“アルキル基”（あるいは“低級アルキル”）は“非置換アルキル”と“置換アルキル”を含むことができ、双方中の後者が指したものは置換炭化水素骨格を有する1個あるいは更に多数の炭上の水素の1個あるいは更に多数の置換基のアルキル部である。この類の置換基は以下を含むがそれに限定しない：ハロゲン（例えばフルオロ、塩素、ブロムあるいはヨウ素）、ヒドロキシ基、カルボニル基（例えばカルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ホルミル基あるいはアシル基）、チオカルボニル基（例えばチオキソエステル、チオ酢酸エステルあるいはチオキソホルマート）、アルコキシ基、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、アミジノ、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド基、メルカプト基、アルキルチオ基、硫酸エステル、スルホン酸エステル、スルホンアミド基、亜スルホンアミド基、スルホニル、複素環基、アラルキル、または芳香族あるいは複素環式芳香族部分- $NRR'$ 、そのうちRとR'は独立して水素、アルキル基あるいはアリールとし、さらにその中に窒素原子は任意に四級化する；-SR、そのうちRは水素、アルキル基あるいはアリールとする；-CN；-NO<sub>2</sub>；-COOH；カルボン酸塩；-COR-COORあるいは-CON(R)<sub>2</sub>、そのうちRは水素、アルキル基あるいはアリールとする；アジドフェンシクリジン、アラルキル、アルコキシ基、イミノ基、ホスホネート、ホスホナイト、シリル基、エーテル、スルホニル、亜スルホンアミド基、複素環基、芳香族あるいは複素環式芳香族部分、ハロアルキル基（例えば- $CF_3 - CH_2 - CF_3 - CCl_3$ ）；-CN；-NCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>；-NCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>；-NCS；その組み合わせ。

さらに炭を規定する数、さもないと本文中使用した“低級アルキル”示す前のような定義するアルキル基のように、ただその骨組み構造に1-10個炭素原子あるいは1-6個炭素原子を有する。同様に、“低級なアルケニル”と“低級アルキニル基”は類似する鎖長を有する。すべての本願に、アルキル基は低級アルキルとすることができる。いくつかの実施態様において、本文中に称は、アルキル基の置換基は低級アルキルである。

当業者は理解を、適当な時、炭化水素が連鎖換置する部分自身に置換とすることができる。例えば、置換アルキルの置換基はハロゲン、ヒドロキシ基、ニトロ、チオール基含有、アミノ、アジド基、イミノ基、アミジノ、ホスホリル（ホスホネートとホスホナイトを含む）、スルホニル（硫酸エステル、スルフェニルアミノ、スルホンアミド基とスルホン酸エステルを含む）を含むことができ、シリル基と、及びエーテル、アルキルチオ基、カルボニル基（ケトン、アルデヒド、カルボン酸塩とエステルを含む）- $CF_3 - CN$ など。シクロアルキルは同一方法置換される。

用語“アルケニル”と“アルキニル基”が指したものは長さにその上上記のアルキル基に代わってただそれぞれ少なくとも一つの二重結合あるいは三重結合を含む可能性がある不飽和脂肪族基と類似する。

用語“置換アルケニル”が指したものは置換炭化水素骨格を有する1個あるいは更に多数の炭上の1個あるいは更に多数の水素原子の1個あるいは更に多数の置換基のアルケニル成分である。この類の置換基は以下を含むがそれに限定しない：ハロゲン、アジドフェンシクリジン、アルキル基、アラルキル、アルケニル、アルキニル基、シクロアルキル、ヒドロキシ基、カルボニル基（例えばカルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ホルミル基あるいはアシル基）、シリル基、エーテル、エステル、チオカルボニル基（例えばチオキソエステル、チオ酢酸エステルあるいはチオキソホルマー）、アルコキシ基、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（あるいは四級化アミノ）、アミジノ、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド基、メルカプト基、アルキルチオ基、硫酸エステル、スルホン酸エステル、スルホンアミド基、スルフェニルアミノ、スルホニル、複素環基、アルカリール基、ハロアルキル基-CN、アリール、ヘテロアリールおよびその組み合わせ。

用語“置換アルキニル”が指したものは置換炭化水素骨格を有する1個あるいは更に多数の炭上の1個あるいは更に多数の水素原子の1個あるいは更に多数の置換基のアルキニル部分である。この類の置換基は以下を含むがそれに限定しない：ハロゲン、アジドフェンシクリジン、アルキル基、アラルキル、アルケニル、アルキニル基、シクロアルキル、ヒドロキシ基、カルボニル基（例えばカルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ホルミル基あるいはアシル基）、シリル基、エーテル、エステル、チオカルボニル基（例えばチオキソエステル、チオ酢酸エステルあるいはチオキソホルマー）、アルコキシ基、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（あるいは四級化アミノ）、アミジノ、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド基、メルカプト基、アルキルチオ基、硫酸エステル、スルホン酸エステル、スルホンアミド基、スルフェニルアミノ、スルホニル、複素環基、アルカリール基、ハロアルキル基-CN、アリール、ヘテロアリールおよびその組み合わせ。

本文のように使用していて、“アリール”が指したものがC<sub>5</sub>-C<sub>26</sub>の員芳香族、縮合芳香族、縮合複素あるいは2の芳香族環系である。本文は使用していれば、“アリール”は5-、6-、7-、8-、9-、10-、14-、18と、24員単環芳香族基を含むことができ、例えばベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、ピレン、コランヌレン（corannulene）、コロネンなど。“アリール”は更に2個を有することを含んであるいは更に多数の環式環の多環式環系、そのうちの2個あるいは更に多数の炭2カ所の隣り合わせの環（すなわち、“縮合環”）のために共有して、そのうち少なくとも一つの環は芳香族であり、例えば、他の1個あるいは更に多数の環式環はシクロアルキル、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール及び/又は複素環とすることができる。

用語“置換アリール基”が指し1個そのうちでありあるいは更に多数の芳香環上の1個あるいは更に多数の水素原子1個あるいは更に多数の置換基が置換したアリールに、前記置換基は以下を含むがそれに限定しない：ハロゲン、アジドフェンシクリジン、アルキル基、アラルキル、アルケニル、アルキニル基、シクロアルキル、ヒドロキシ基、アルコキシ基、カルボニル基（例えばケトン、アルデヒド、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ホルミル基あるいはアシル基）、シリル基、エーテル、エステル、チオカルボニル基（例えばチオキソエステル、チオ酢酸エステルあるいはチオキソホルマー）、アルコキシ基、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（あるいは四級化アミノ）、アミジノ、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド基、メルカプト基、イミノ基、アルキルチオ基、硫酸エステル、スルホン酸エステル、スルホンアミド基、スルフェニルアミノ、スルホニル、複素環基、アルカリール基、ハロアルキル基（例えば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の組み合わせ。

“複素環”、“複素環である”と“複素環基”は互換して用いることができ、そして指す3-10個の環原子を含むオン環あるいはビシクロ環環状の環炭素あるいは窒素原子接続する環状基を介して、そして5-6個の環原子を有することができ、炭と1-4個ヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子はそれぞれ非過酸化酸素、硫とN（Y）から選んで、そのうちYは存在しなくあるいはH、O、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>のアルキル基、フェニル基あるいはベンジル基のために、そして任意に1-3個の二重結合を含み任意選択であり1個にあるいは更に多数の置換基置換される。複素環基は定義にヘテロアリールと違う。複素環の実例はピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、ピペリジンケトン基、4-ピペリジンケトン基、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、モルホリノ、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジンケトン基、4-ピペリジンケトン基、ピペロニル、ピラニル、2H-ピロリル、4H-キノリジニル、キニーネ環基、テトラヒドロフリル、6H-1,2,5-チアジアジンイルを含むがそれに限定しない。複素環基は任意にアルキル基とアリール定義された1個あるいは更に多数の置換基置換に上記のように対されることできる。

用語“ヘテロアリール”が指しC<sub>5</sub>-C<sub>26</sub>の員芳香族、縮合芳香族、2の芳香族環系でありあるいはその組み合わせ、そのうちの1個あるいは更に多数の芳香族環構造上の1個あるいは更に多数の炭素原子もうヘテロ原子で置換される。適切なヘテロ原子は酸素、硫と窒素を含むがそれに限定しない。広義上に定義し、本文使用した“ヘテロアリール”は5-、6-、7-、8-、9-、10-、14-、18と、24-員単環芳香族基を含めば、前記芳香族基は1-4個ヘテロ原子を含むことができ、例えばピロール、フラン、チオフエン、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、ピリダジンとピリミジンなど。ヘテロアリールはまた“アリール複素環”あるい



は“複素芳香族基 (heteroaromatics)”と呼ばれることができる。“ヘテロアリール”は更に2個を有することを含んであるいは更に多数の環状の多環式環系、そのうちの2個あるいは更に多数の炭2カ所の隣り合わせの環（すなわち、“縮合環”）のために共有して、そのうち少なくとも一つの環は複素芳香族であり、例えば、他の1個あるいはあるいは更に多数の環式環シクロアルキル、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール、複素環とすることができるその組み合わせ。ヘテロアリール環の実例は以下を含むがそれに限定しない：ベンゾイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基 (benzothiofuranyl)、ベンゾチエニル基 (benzothiophenyl)、ベンゾキサゾリル、ベンゾオキサゾールイミダゾリンベース、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾール基、ベンゾテトラゾリル基、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾールイミダゾリンベース、カルバゾリル基、4aH-カルバゾリル基、カルボリニル基、クロマンイル、クロメニル基、シンノリニル基、10水素キノリニル、2H、6H-1,5,2-ジチアジンイル、フリル基、フラザニル、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドールアルケニル、インドリニル、インドリジン、インドリル、3H-インダゾリル、イサチンアシル (isatinoyl)、イソベンゾフラニル、異色は基、イソインダゾリル、イソインドリル、インドリル基、イソキノリニル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル、メチレンジオキシシフェニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル基、1,2を満たして、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、オキサゾリル、オキシンドールイル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル基、フェナジニル基、フェノチアジニル基、フェノールフラビンの基、フェノキサジニル基、フタラジニル、プテリジニル、プリン基、ピラジニル基、ピラゾリジニル、ピラゾリニル基、ピラゾール基、ピリダジニル基、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、ピリジル (pyridinyl、pyridyl)、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル基、ピロリル、キナゾリルイミダゾリンベース、キノリニル基、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル基、テトラヒドロキノリル、テトラゾリル基、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、チアントレン基、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基、チエニルとキサンテニル基。環中の1個あるいは更に多数であり“置換ヘテロアリール”に下記のように対して種類と定義させて置換される。

用語“置換ヘテロアリール”が指し1個そのうちでありあるいは更に多数の複素芳香環上の1個あるいは更に多数の水素原子1個あるいは更に多数の置換基が置換したヘテロアリールに、前記置換基は以下を含むがそれに限定しない：ハロゲン、アジドフェンシクリジン、アルキル基、アラルキル、アルケニル、アルキニル基、シクロアルキル、ヒドロキシ基、アルコキシ基、カルボニル基（例えばケトン、アルデヒド、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ホルミル基あるいはアシル基）、シリル基、エーテル、エステル、チオカルボニル基（例えばチオキソエステル、チオ酢酸エステルあるいはチオキノホルマー）、アルコキシ基、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（あるいは四級化アミノ）、アミジノ、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド基、メルカプト基、イミノ基、アルキルチオ基、硫酸エステル、スルホン酸エステル、スルホンアミド基、スルフェニルアミノ、スルホニル、複素環基、アルカリール基、ハロアルキル基（例えば $CF_3-CH_2-CF_3-CCl_3$ ）-CN、アリール、ヘテロアリールおよびその組み合わせ。

本文中使用する用語“ヘテロ原子”が示した炭あるいは水素と異なるいずれの元素の原子かのように。例示的ヘテロ原子は窒素、酸素と硫を含む。

“類似体”と“誘導体”は互換して用いることができ、そして指す親化合物同様の核と有して、ただ結合次数、1個にあるいは更に多数の原子及び/又は原子団の欠乏あるいは存在してその組み合わせ上に親化合物の化合物と異なる。誘導体が例えば核に存在する1個あるいは更に多数の置換基上に親化合物と異なって、あるいはそれは1個を含む更に多数の原子、官能基あるいはサブ構造。一般的に、（少なくとも理論的に）が化学及び/又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と想像することができる。

## II. 組成物

### A. 活性剤

#### i. ニコチンアミドリボヌクレオシド

上記のように議論する、ある実施形態に、前記方法と組成物はニコチンアミドリボヌクレオシドを含み、それは補助酵素NAD<sup>+</sup>の前駆体として、それは代謝過程の例えばエネルギー生成、DNA修復、細胞に参与して解毒して、炎症タンパク質折りたたみに応答することを鳴らす。ニコチンアミドリボヌクレオシドの化学構造は下方に提供する。

ニコチンアミドリボヌクレオシドは4個の不斉中心を有し、そしていずれの光学異性体かを用いることができ、分離した、純のあるいは部分精製の光学異性体およびそのいずれの混合物のように、ラセミ混合物を含む。マッピング体形式は鏡像異性体のために過剰にでき、例えば、基本的に純粋形を呈する。そのため、複数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%を有すること、少なくとも98%とその間範囲の鏡像異性体過剰なニコチンアミドリボヌクレオシドに関する。

例えば光学活性酸分離のそのジアステレオの塩を用いることによって、アルカリ処理を用いることによって光学活性アミン化合物を放出することと、ラセミ形態は公知方法によって光学的対掌体に分割する。ラセミ化合物を光学的対掌体の代替手法に分割することは光学活性マトリックスに基づくクロマトグラフィーである。またジアステレオ誘導体を形成することによって分割する本発明の化合物。当業者を用いることができ既知であり分割する光学異性体の他の方法。この類の方法は J. Jacques, A. Collet と S. Wilen から "Enantiomers, Racemates, and Resolutions" に含んで、John Wiley and Sons, New York (1981) に議論したあれらの。光学活性化合物はまた光学活性出発物質から調製する。

ニコチンアミドリボヌクレオシドは4級アンモニウム塩であり、そして対アニオンイオン結合と形成して。対アニオンの実例は例えば以下の適切な有機酸の陰イオンを含む：ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ケイヒ酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、イタコン酸、乳酸、メチルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メチルスルホン酸、エチルスルホン酸、酒石酸、アルコールビン酸、パモ酸、ジメチレン基サリチル酸、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、パラアミノ安息香酸、グルタミン酸、ベシル酸、パラトルエンスルホン酸、テオフィリン酢酸及び8-ハロゲノテオフィリン、例えば8-ブロムテオフィリンなど。薬学上受け入れ可能であり無機ことあるいは有機酸の対アニオンの他の実例 J. Pharm. Sci. 66 を含んで、2 (1977) 中に出した薬学的に許容可能な塩を記載する。ある他の実施形態に、活性剤はニコチンアミドリボヌクレオシドの誘導体、塩、溶媒和物あるいはプロドラッグである。ある実施形態では、ニコチンアミドリボヌクレオシド中のリボースはβ-D-リボースである。ある実施形態に、ニコチンアミドリボヌクレオシドは以下にあるいは以下に以下を組み合わせと代替される：ニコチンアミドモノヌクレオチド、ニコチンアミド (niacinamide, nicotinamide) 及び/又はニコチン酸 (nicotinic acid, niacin)。

ある実施形態では、活性剤は式 I の化学構造によって有する：

あるいはその薬学的に塩として、そのうち：

X は O、S あるいは NR である；

R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> は水素、置換または未置換のアルキル基、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよい非芳香族複素環基あるいは置換または未置換のアリール基とすることができる；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> は以下を選ぶことができる：水素、置換または未置換のアルキル基、置換または未置換のアリール基、置換されていてもよい非芳香族複素環基、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> と -NRC(O)R'；

R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub> と R<sub>10</sub> は以下を選ぶことができる：水素、置換または未置換のアルキル基、置換または未置換のアリール基-C(O)R-C(O)OR-C(O)NHR-C(O)NRR'-S(O)<sub>n</sub>R-S(O)<sub>n</sub>OR-S(O)<sub>n</sub>NRR'-C(S)R-C(S)OR と -C(O)SR；及び

R<sub>8</sub>、R<sub>11</sub> と R<sub>12</sub> は以下を選ぶことができる：水素、置換または未置換のアルキル基、置換または未置換のアリール基、置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン-CN-CO<sub>2</sub>R-OCOR-OCO<sub>2</sub>R-C(O)NRR'-OC(O)NRR'-C(O)R-COR-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> と -NRC(O)R'；

そのうち R と R' は水素、置換または未置換のアルキル基、置換または未置換のアリール基あるいは置換されていてもよい非芳香族複素環基とする；そして n は 1 あるいは 2 とする。式 I の化合物はその異性体、鏡像異性体と立体異性体を含むことができる。

#### ii. 紫檀芪

紫檀芪はレスバトロールの多価フェノールに基づく誘導体であり、そして NAD<sup>+</sup> 前駆体種類のように健康を代謝することを促進する。紫檀芪の化学構造は下方に提供する：

ある実施形態では、活性剤は紫檀芪の誘導体、塩、溶媒和物あるいはプロドラッグである。ある実施形態に、以下に以下を及び/又は組み合わせることと紫檀芪は以下に代替される：ε-ブドウ素及び/又はレスバトロール。

ある他の実施形態に、活性剤は式 I I の化学構造のスチルベン誘導体によって有する：

あるいは薬学的に許容可能な塩として、そのうち：

R'<sub>1</sub>、R'<sub>2</sub> と R'<sub>3</sub> は水素、置換または未置換のアルキル基、置換または未置換のアリール基-C(O)R-C(O)OR-C(O)NHR-C(O)NRR'-S(O)<sub>n</sub>R-S(O)<sub>n</sub>OR-S(O)<sub>n</sub>NRR'-C(S)R-C(S)OR と -C(O)SR とすることができる；

そのうちRとR'は水素、置換または未置換のアルキル基、置換または未置換のアリール基あるいは置換されていてもよい非芳香族複素環基とする；そしてnは1あるいは2とする。式I Iと式I I Iの化合物はその異性体、鏡像異性体と立体異性体を含むことができる。

## B. 投与経路

1つの実施態様において、化合物、組成物あるいは医薬組成物を経口供給に用いることを配合し、すなわち、製剤形を内服することを呈する。経口固体剤形はほぼRemington's Pharmaceutical Sciencesに、第18版を記述して、1990 (Mack Publishing Co. Easton Pa. 18042)、第89章中に。固体投与形態は錠剤、カプセル、丸薬、錠剤 (troche) あるいはロゼンジ、カシュ剤を含み、丸薬、散剤あるいは粒剤を弾き、あるいはこの材料配合を例えばポリ乳酸、ポリグルコール酸などの重合体の粒子状製剤中あるいはリポソーム中に至る。この類の組成物は公開物理的ステータス、安定性、インビボ放出速度とインビボクリアランス速度に影響することができる。参照して、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版 (1990、Mack Publishing Co. Easton, Pa. 18042.)、第1435-1712ページ。組成物は液体状態調製して、あるいは乾燥粉末 (例えば、凍結乾燥する) 形式を呈することができる。リポソームあるいはプロテノイドカプセル配合組成物を用いることができる。リポソームカプセルのその上各種の重合体を利用することが可能であり誘導脂質体 (例えば、米国特許番号5, 013, 556) を用いることができる。また参照して、Marshall、K. G. S. BankerとC. T. Rhodesから編集するModern Pharmaceuticsに、第10章、1979。製剤はペプチド (あるいはその化学変性形式) と不活性成分を含むことができ、前記不活性成分胃環境に保護化合物且つ腸に生物活性物質を放出する。

ニコチンアミドリボヌクレオシド、ニコチンアミド (niacinamide、nicotinamide)、ニコチン酸 (nicotinic acid)、紫檀芪、ニコチンアミドモノヌクレオチド、ニコチン酸 (niacin)、ε-ブドウ素、レスベラトロールあるいはその誘導体化学変性を、化合物の内服及び/又は部分に有効を送達させることで。考慮した化学変性は少なくとも一つの部分連結を成分分子自身に至り、前記部分は胃あるいは腸吸収から血流中まであるいは腸膜中に直接吸収することを許容する。また考慮する一つまたは複数の成分の全体安定性を向上しインビボ循環時間を増加する。ある実施形態は医薬組成物とすることができる。ある実施形態は栄養補給剤とすることができる。

ある実施形態は経口投与に用いた液体剤形を提供し、薬学的に許容可能な乳剤、溶液剤、懸濁製剤とシロップ剤を含み、前記製剤形状はそれの他成分を含むことができ、以下を含む：不活性希釈剤；佐剤の例えば湿潤剤；乳化と懸濁処方物及び甘味剤と香味剤。

放出制御経口製剤を提供することができる。放出制御は遅延放出とpH依存性を含むがそれに限定しなく放出することができる。ある実施形態に、活性成分の放出に影響することでコーティングを使用してニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪あるいはその誘導体配合をマイクロカプセル、微粒子、ナノ粒子など中に至ることができる。ある実施形態に、ニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪あるいはその誘導体配合を溶脱メカニズム放出の不活性マトリックス (例えばゴム) 中に拡散することによってあるいは許容することに至ることができる。また緩慢さを変成することができるマトリックス配合は製剤中に至る。

調節放出の経口製剤を提供することができる。調節放出は特定の放出プロフィールを許容することができる。

徐放性経口製剤を提供することができる。徐放性は所望時間帯内で放出活性成分を許容することができる。

異なった放出製剤と関連用語に対するその他はあるLeszczek Krowczynskiを議論して、Extended-Release Dosage Forms、1987 (CRC Press, Inc.) 中に発見する。

少しの面で、放出制御、調節放出あるいはあるいは経口徐放性製剤の形式経口投与に用いる錠剤、カプセルであるマイクロビーズ。その他の面で、含有して適切に有効治療量の所望成分の放出制御、調節放出あるいは徐放性製剤と丸薬、散剤、粒剤、無菌非経口溶液剤あるいは懸濁製剤、経口溶液あるいは懸濁製剤、油水乳剤及びインプラントとマイクロカプセル化送達システムとすることができる。

他の製剤は放出制御、調節放出あるいは徐放性曲線を提供することができる。本発明組成物は慣習的製薬学接着剤、賦形剤と添加剤を含むことができ、十分な量で用いる時それ放出制御、調節放出あるいは徐放性に用いることができる。コーティング剤 (例えば可塑性剤) を用い本発明組成物を増強することができる放出制御、調節放出あるいは徐放性プロフィール。経口製剤にとっては、解放位置は胃、小腸 (12指の腸、空腸あるいは回腸) あるいは大腸とすることができる。保護薬剤 (あるいは誘導体) によってあるいは胃環境外 (例えば腸に) に薬品 (あるいは誘導体) を放出することによって、胃環境の有害効果を避けることができることを放出する。完全な抗胃液性 (gastric resistance) を確保するため、少なくともpH 5.0が一時的に通らないコーティングが有用であることであることに。腸溶コーティングとして用いる更に一般的に不活性成分の実例は酢酸トリメリト酸セルロース (CAT)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMCP)、ポリ酢酸ビニルフタル酸エステル (PVAP)、ポリ (メタクリル酸-全部で-エチルアクリレート)

1 : 1、酢酸フタル酸セルロース (CAP)、ポリ(メタクリル酸-全部で-メタクリル酸メチル) 1 : 1、ポリ(メタクリル酸-全部で-メタクリル酸メチル) 1 : 2と天然セラック樹脂である。これらのコーティングは混合膜として用いることができる。

#### i. あるいは柔らかいハードゲルカプセル

前記方法はニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪あるいはその均等物の軟カプセルの経口投与を含むことを利用する。当技術分野中公知技術を用いて軟カプセルを製造することができる。例えば、正常の使用回転ダイカプセル方法は軟カプセルを生成する。重力によって活性剤配合物を供給してカプセル機中に至る。1つの実施態様において、製剤は薬用賦形剤を含んで、例えばオリブ油、ゼラチン、グリセロール、精製水、蜜ロウは黄色であり、ヒマワリレシチン、シリカ、二酸化チタン、F. D. & C Blue 1とF. D. & C Red 4、微晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、植物ステアリン酸マグネシウム及び/又はシリカ。

カプセルシェルは一つまたは複数の可塑剤を含むことができ、例えばグリセロール、ソルビトール、脱水ソルビトール、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個の炭素原子のポリオール、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の組み合わせを有する。一実施形態において、可塑剤は、グリセロールである。

除可塑剤以外に、カプセルシェルは他の適切な殻添加剤を含むことができ、例えば乳白剤、着色剤、湿潤剤、防腐剤、香味剤及び緩衝塩と酸。

カプセルシェルをカプセル化の活性剤が感光する時、乳白剤を用いて不透明にする。適切な乳白剤は二酸化チタン、酸化亜鉛、炭酸カルシウムおよびその組み合わせを含むがそれに限定しない。一実施形態において、乳白剤は、二酸化チタンである。

着色剤は製品と鑑別すること及び/又は区別した目的を販売することができる。適切な着色剤は合成と天然染料およびその組み合わせを含む。

湿潤剤はソフトゲルの水活性を抑制することができる。適切な湿潤剤はグリセロールとソルビトールを含み、それはよく可塑剤組成物の成分である。もう乾燥するので、適宜記憶したソフトゲルの低水活性、微生物から来る最大リスクはかびとイーストからである。この理由のため、防腐剤配合をカプセルシェル中に至る。適切な防腐剤はp-パラヒドロキシ安息香酸のアルキルエステルを含んで、例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチル、エチルエステル、プロピル、酢酸ブチルと庚エステル(まとめて“p-ヒドロキシ安息香酸エステル類”と呼ぶ)あるいはその組み合わせ。

呼ばれること組成物ニコチンアミドリボースと紫檀芪を含んで有効成分とする。このような組成物は微晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、植物ステアリン酸マグネシウム、オリブ油、ゼラチン、グリセロール、精製水、蜜ロウから黄、ヒマワリレシチン、シリカ、二酸化チタン、F. Dにある、& C Blue 1とF. D. & C Red 4が形成したカプセル中に、あるいは植物材料から作成する白い硬カプセル剤のみにある。いずれの実施形態かは微晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、植物ステアリン酸マグネシウム及び/又はシリカを含むことができる。

所に含まれて製剤中を開示することができる他の薬用賦形剤はアセトレボカルニチン、N-アセチルシステイン、アルファリポ酸、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を含む。

#### ii. 溶液剤と懸濁製剤

前記方法は液体投与組成物とすることをを用いることに関することができ、そのうち活性剤は組成物中に(例えば、溶液剤)あるいは分散(例えば、懸濁製剤)を溶解させる。一つまたは複数の薬学的に許容可能な賦形剤を用いて溶液剤あるいは懸濁製剤を製造することができる。適切な賦形剤は以下を含むがそれに限定しない: 界面活性剤、湿潤剤、可塑剤、結晶化阻害剤、湿潤剤、充填剤(bulk filling agent)、溶解補助剤、生物学的利用率増強剤、pH調整剤、香味剤と組み合わせ。

#### iii. 制御送達ポリマーマトリックス

制御放出ポリマー装置(device)を調製し重合体装置(ロッド、円柱、膜、皿)のものが(微粒子)を摂取することを、注射植設しあるいは内服した後全身長期放出に用いることができる。マトリックスは例えばマイクロバルーンの粒子性形態を呈することができる、そのうちペプチドは固体ポリマーマトリックスあるいはマイクロカプセル内に分散し、そのうち核はポリマー殻と異なる材料を有し、そしてペプチドは核中を分散させあるいは懸濁し、前記核は質的であることに液体あるいは固体とすることができる。本文に明確に定義しなければ、微粒子、マイクロバルーンとマイクロカプセルは互換して用いることができる。ナノのために4センチの範囲のシート(sheet)あるいは膜に重合体を鑄造することができ、又は他の標準技術生成した粉末を研磨することによって、あるいはさらにはゲルの例えばヒドロゲル。

非生分解性あるいは生体分解性のマトリックスを公開化合物を送達することに用いることができ、ある実施形態中に生体分解性のマトリックスが存在しても。これは天然あるいは合成ポリマーとすることができ、ある実施形態に合成ポリマを用い分解と放出プロフィールを特徴とすることができる。所望放出に基づく時間帯は重合体を選択する。場合により、線形放

出は用いることが最もある可能性があり、その他下パルス放出あるいは“全体放出 (bulk release)”の場合には更に有効な結果を提供することができても。重合体はヒドロゲルの形式（通常の吸収が約90重量%に達す水）を呈することができ、そして多価イオンあるいはポリマー架橋と任意選択で並行することができる。

溶媒蒸発、噴霧乾燥、溶媒抽出と当業者既知のその他の方法によってマトリックスを形成する。薬物送達のマイクロバルーンを用いて開発したいずれの方法かを製造することに対して生体侵食性マイクロバルーンを製造することを用いることができ、例えば、ようにMathiowitzとLangerから、J. Controlled Release 5:13-22 (1987); Mathiowitzなどの人、Reactive Polymers 6:275-283 (1987); Mathiowitzなどの人と、J. Appl. Polymer Sci. 35:755-774 (1988)が記述している。

可調合装置は局所的放出で植設することあるいは注射した領域を治療し、これは一般的に遠く全身あるいは全身送達の用量を治療することに用いる用量以下であることを送達する。これを皮下的に植設しあるいは筋肉に注射して、脂肪中または嚥下に。

### C. 用量と投与レジメン

当技術分野一般当業者が知った若干の要素の考慮に基づき、一般当業者から（例えば、臨床試験を介する）特定治療有効用量の選択を決定する。この類の要素は治療または予防するまで疾患を含み、症状、対象の体重、対象の免疫状態と技術者の知るところの他の要素に関する。製剤に確かに用量を切ってまた投与経路と疾患関連無駄な重症度によって決まることを用いて、そして医師の判定とオブジェクト別の場合によって決めるべきである。インビトロあるいは動物モデル試験系に由来する用量-応答曲線から有効用量を推論する。

例えば人の対象の有効化合物の用量がかなり広範に可変的にその上独立した判定を経ることができるとに投与するまで。実際によく1日の種々の時間に有効化合物の毎日用量を投与する。投与した有効化合物の量は例えば活性画分の溶解度、使用した製剤、対象状況（例えば重量）及び/又は投与経路などの要素によって決まることことができる。

単独でありあるいは紫檀芪あるいはその均等物と組み合わせる経口投与のニコチンアミドリボヌクレオシドあるいはその均等物の治療有効量の大体範囲であり約50mg約1500mg、約100mgに約1500mg、約100mgに約1000mgに毎日、約125mg約900mgに毎日、約150mg約850mgに毎日、約200mg~700mg毎日、約200mg約500mgに毎日、約250mg毎日、約1000mg約1500mg、あるいは250mgの毎日の量に至る。

毎日毎日、約45mg約250mgに至って毎日、約40mg約200mgに毎日、約30mg約225mgに毎日、約25mg約250mgに約25mg約1000mg、約100mgに約1000mg、約25mgに約500mgにニコチンアミドリボヌクレオシドあるいはその均等物と組み合わせる経口投与の紫檀芪あるいはその均等物の治療有効量の大体範囲であり単独でありあるいは、約50mg毎日、あるいは50mgの毎日の量。1つの実施態様において、ニコチンアミドリボヌクレオシドと紫檀芪を含む化合物、組成物あるいは医薬組成物は経口製剤調製してなられる。

ある実施形態に、数日、数週間あるいは数カ月の投与レジメンを経ることができて組成物を投与する。用量は毎日の複数回あるいは毎日単回用量とすることができる。数日間、多い週あるいは多い月内塗布用量の時の場合、毎回用量は不等量とすることができる。投与レジメンのうちに用量本文開示した量と範囲によって変化する。

### III. 使用方法

本文前記ある組成物と方法は皮膚に利益を有することができる。本文前記のある組成物と方法は治療して及び/又は皮膚障害を予防する。皮膚障害の経口製剤治療及び/または予防に用いることを提供することで、本文前記ある組成物は経口組成とすることができる。本文前記のある組成物と方法は及び/又は改善する皮膚を維持する審美的外観。いずれの実施形態かに、組成物は治療して及び/又は皮膚障害を予防して、ただ治療しあるいは紅斑のにきびを治療することができることができなく、特許請求の範囲中のように指摘していた。

治療した皮膚障害は含むがそれに限定されず日光暴露、炎症と自己免疫疾病から引き起こしたあれらの。治療した皮膚障害は除外しあるいは紅斑のにきびを除外することができることができなく、特許請求の範囲中のように指摘していた。治療した皮膚障害は含むあるいは紅斑毛細血管拡張性ローズのにきび、毛細血管拡張、丘疹膿疱性ローズのにきび及び/又は腫れ物性ローズのにきびを含むことができることができなく、特許請求の範囲中のように指摘していた。

#### i. 日光暴露関連性皮膚障害

前記組成物と方法で治療する日光暴露関連性皮膚障害は以下を含むがそれに限定しない：光線性角化症、着色汚れあるいは老人性色素斑、脂漏性角化症、サンバーン、光アレルギー、あざ、多形日光発疹、日光性弾性線維症あるいは皺、皮膚癌（例えばメラノーマ、鱗状の細胞癌、基底細胞がん）とそばかす。

#### ii. 炎症皮膚障害

前記組成物と方法で治療する炎症皮膚障害は以下を含むがそれに限定しない：乾癬症、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、皮脂性湿疹、皿状湿疹、手部湿疹、引力性／静脈瘤性湿疹、湿疹性蕁麻疹、単純性コケ、にきびを欠いて、扁平苔癬、苔癬の形糝糠疹、慢性の苔癬の形角化症、先端疼痛症、ストライプ状コケ、キノコ状肉芽腫病、紅皮症、多形性紅斑、歴史-約 (Stevens-Johnson) 症候群、血管炎と中毒性表皮は壊死する溶解症。

#### iii. 自己免疫皮膚障害

前記組成物と方法で治療する自己免疫皮膚障害は以下を含むがそれに限定しない：壊疽性膿皮症、全身性エリテマトーデス、好酸性筋膜炎、強皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、円形脱毛症、白斑症、乾癬症、皮膚筋炎と異栄養性水疱性表皮水疱症。

以下の非限定的例を参考にしさらに本発明を理解する。

#### 実施例

##### 実施例 1 例示組成物

材料：組成物が E l y s i u m H e a l t h からであること販売した製品。

##### 表 1 活性画分

以下の薬用賦形剤を更に含む：微晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、植物ステアリン酸マグネシウム、オリーブ油、ゼラチン、グリセロール、精製水、蜜ロウは黄色であり、ヒマワリレシチン、シリカ、二酸化チタン、F. D. & C B l u e 1 と F. D. & C R e d 4。いずれの実施形態かは微晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、植物ステアリン酸マグネシウム及び／又はシリカを含むことができる。

さらに定義しなければ、本文中に用いたすべての技術と科学用語は全て本発明と当該分野技術者の所通常理解の同意義であることを発明することを有する。本文中に引用する出版物とそれとすることのそれらを引用する材料明確に混和することを引用することによって。

当業者は認識して、あるいはルーチン実験を超えないことを用い本文前記発明の具体的態様の多くの同じ内容を決定することができる。この類の同じ内容は以下の特許請求の範囲がカバーされることを目標とする。

たとえ前文が本発明に関する好適実施形態を記述しても、ただ注意必要に、その他は変化し当業者に対して明らかであることを改善し、そして本発明から逸脱しない精神あるいは範囲の場合には作り出す。また、本発明の 1 個の実施形態に関して記述する特徴は他の実施形態と併用し、たとえ前記未確定は叙述する。