

特許

KR20180021784A



皮膚病の治療のためのニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベン組成物および方法

概要

皮膚病を治療するため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物を含有する組成物、およびこれらの組成物および均等物を使用して、皮膚病を治療する方法が記述される。これらの組成物または方法を使用して治療されている皮膚病は日光露出 - 関連皮膚病、炎症性皮膚病、自己免疫疾患 - 関連皮膚病や癌 - 関連皮膚病を含んでいる。一実施態様では、ニコチン酸アミドリボシドおよびプテロスチルベンの組み合わせ物を含有する組成物は、経口製剤として製造される。

分類

■ **A61K31 / 455** ニコチン酸、例えばナイアシン; その誘導体、例えば、エステル、アミド

さらに9つの分類を表示

KR20180021784A

韓国

PDFをダウンロード 先行技術を探す
似ている

他の言語 : 英語

Inventor : エリックアレクサンダーマルコタリー, レオナルド
パーシング区アランテ, ダニエルアントニオアルミナヤ, ポール
マイケルボーエン

世界的なアプリケーション

2016 [RU](#) [それどこ](#) [我ら](#) [CN](#) [MX](#) [に](#) [KR](#) [JP](#) [EP](#) [TW](#) 2020 [に](#)

アプリケーションKR1020187000353Aイベント ②

2015-06-10 US201562173733Pの優先順位

2015-06-10 US62 / 173,733の優先順位

2016-02-25 Application filed byエリクションヘルス、イン
ク。

2016-02-25 PCT / US2016 / 019653の優先順位

2018-03-05 KR20180021784Aの発行

情報 : [Patent citations \(10\)](#), [Cited by \(10\)](#), [同様の文書](#), [優先順位
および関連アプリケーション](#)

外部リンク : [Espacenet](#) , [グローバルドシエ](#) , [議論](#)

クレーム (23)

[扶養家族を隠す](#) へ

- (i) 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物; と
(ii) 製薬上許容される賦形剤
を含み、ここで、組み合わせ物は、皮膚病の治療のための治療有効量で存在しているものである組成物。
- 第1項において、治療有効量のニコチンアミドリボシドが、一日に約100 mg〜約1000 mgの間であり、治療有効量のプテロスチルベンは、一日に約25 mg〜約500 mgの間である組成物。
- 第1項又は第2項において、治療有効量のニコチンアミドリボシドが、一日に約200 mg〜700 mgの間である製剤。
- 第1項から第3項のいずれか一項において、治療有効量のニコチンアミドリボシドが、一日に約50〜250 mgの間である製剤。
- 第1項から第4項のいずれか一項において、治療有効量のプテロスチルベンは、一日に約50 mgである製剤。
- 第1項から第5項のいずれか一項において、皮膚病が炎症、日光曝露、自己免疫疾患、または彼の組み合わせによって誘発されるものである製剤。
- 第6項において、日光曝露によって誘発される皮膚病が光線角化症、黒ドットまたは年齢の点、退屈角化症、日焼け、光に敏感、母斑、多型光発疹、日光弾力線維症またはしわ、皮膚癌 (例えば黒色腫、扁平上皮癌、基底細胞癌)、およびそばかすからなる群から選択されたものである製剤。
- 第6項において、炎症によって誘発される皮膚病が乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、退屈皮膚炎、乾燥湿疹、円盤湿疹、手湿疹、重力/静脈瘤湿疹、スプジンヤク発疹、単純太線、にきび、扁平苔癬、太線形杯うろこ症、慢性太線形角化症、光沢のある太線、船上太線、菌床式肉腫、紅色皮膚症、多型紅斑、ステューブンス-ジョンソン症候群、血管炎、および毒性表皮壊使用からなる群から選択されたものである製剤。
- 第6項において、自己免疫疾患によって誘発される皮膚病が壊疽膿皮膚症、全身性エリテマトーデス、好酸性グンマクヨム、皮膚硬化症は、通常チョンボチャン、水疱類似チョンボチャン、円形脱毛、白板症、乾癬、皮膚筋炎、およびこの映画陽性水疱性表皮バクリジュンからなる群から選択されたものである製剤。
- 第1項から第9項のいずれか一項において、制約上許容される賦形剤が微晶質セルロース、ボトムロンメルロス、植物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、ピーズワックスイエロー、ひまわりレシチン、二酸化ケイ素、二酸化チタン、FD&Cブルー1とFD&Cレッド4からなる群から選択されたものである製剤。
- 第1項から第10項のいずれか一項において、経口投与される組成物。
- 第1項から第11項のいずれか一項において、1日1回用量で投与される組成物。
- 第1項から第11項のいずれか一項において、一日に2用量で投与される組成物。
- 皮膚病の治療のために彼の治療を必要とする患者に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物を投与することを含む方法。
- 第14項において、治療有効量のニコチンアミドリボシドが、一日に約100 mg〜約1000 mgの間であり、治療有効量のプテロスチルベンは、一日に約25 mg〜約250 mgの間である方法。
- 第14項又は第15項において、治療有効量のニコチンアミドリボシドが、一日に約200 mg〜700 mgの間である方法。
- 第14項から第16項のいずれか一項において、治療有効量のニコチンアミドリボシドが、一日に約250 mgである方法。
- 第14項から第17項のいずれか一項において、治療有効量のプテロスチルベンは、一日に約50 mgである方法。
- 第14項から第18項のいずれか一項において、皮膚病が日光曝露、炎症、自己免疫疾患、または彼の組み合わせによって誘発されるものである方法。

- 20.第19項において、日光曝露によって誘発される皮膚病が光線角化症、黒ドットまたは年齢の点、退屈角化症、日焼け、光に敏感、母斑、多型光発疹、日光弾力線維症またはしわ、皮膚癌（例えば黒色種、扁平上皮癌、基底細胞癌）、およびそばかすからなる群から選択されたものである方法。
- 21.第19項において、炎症によって誘発される皮膚病が乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、退屈皮膚炎、乾燥湿疹、円盤湿疹、手湿疹、重力/静脈瘤湿疹、スプジンヤク発疹、単純太線、にきび、扁平苔癬、太線形杯うろこ症、慢性太線形角化症、光沢のある太線、船上太線、菌床式肉腫、紅色皮膚症、多型紅斑、ステーパーブンス-ジョンソン症候群、血管炎、および毒性表皮壊死からなる群から選択されたものである方法。
- 22.第19項において、自己免疫疾患によって誘発される皮膚病が壞疽膿皮膚症、全身性エリテマトーデス、好酸性グンマクヨム、皮膚硬化症は、通常チョンボチャン、水疱類似チョンボチャン、円形脱毛、白板症、乾癬、皮膚筋炎、およびこの映画陽性水疱性表皮バクリジュンからなる群から選択されたものである方法。
- 23.第14項から第22項のいずれか一項において、制約上許容される賦形剤が微晶質セルロース、ボトムロンメルロス、植物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、ピーズワックスイエロー、ひまわりレシチン、二酸化ケイ素、二酸化チタン、FD&Cブルー1とFD&Cレッド4からなる群から選択されたものである方法。

説明

皮膚病の治療のためのニコチンアミドリボシドおよびブテロスチルベン組成物および方法

本出願は、米国仮出願第62 / 173,733号の利益を主張し、これはその全体として本明細書に参照として引用される。

本発明の分野は、一般的に皮膚病の治療のための組成物および方法に関するものである。特に、本発明は、皮膚病の治療のためのニコチンアミドリボシドおよびブテロスチルベン組成物および方法に関するものである。

皮膚病は、最も一般的なヒト疾患の一つである。彼らは約30％〜約70％の間の個人に影響を与え、世界レベルでの非致死的な病気の負担の4番目に主な原因を占める（Hay、*et al.*、J.Invest. Dermatol. 2014、134、1527-1534）。国際疾病分類、ヒト疾患の10個の分類による最新の研究によると、1000以上の皮膚病があり、いくつかの状態は、皮膚疾患の負担の大部分を占めている（Hay、*et al.*、J.Invest. Dermatol. 2014、134、1527-1534）。全体として、皮膚病は、2010年に障害のために失われた研修で表現された非致死的負担の4番目に主な原因だった。皮膚病は個人に多くの有害な影響、例えば、健康に関連する生活の質の損傷、他人による否定的な評価のための恐れ、身体不能状態と死を引き起こすことができる。それにもかかわらず、皮膚病は継続して少ない関心を受けてきた（Hay、*et al.*、J. Invest. Dermatol. 2014、134、1527-1534）。

標準的な治療法は、日光曝露など誘発源の回避を含んでいる。治療または予防アゴニストの組成物は、例えば、経口投与を介して全身に伝達されるか、局所的に適用されるか、または真皮層に注入されることができる。副腎皮質ステロイド;ビタミンD3類似体、例えばカルシフォトリソP;コルタールなどの局所適用を含む、様々な治療および方法が、数年の間に使用された。一部の患者は、バス溶液と、一般的な保湿剤を利用してきた。日光および紫外線処理も使用された。レチノイド、レトトレキサート、シクロスポリン、ヒドロキシア尿素および抗生物質での全身治療が時々必要である。より最近では、は、新しい生物学的製剤と生物学的免疫反応調節剤、例えばアレ波ロシェット、に売れるジマブ、およびエタノセプトゥが開発された。

これらの各治療法は、それぞれの長所と短所を持つ。多くの事例では、患者は治療に対する耐性を持つようになって効果が減少することになる。また、これらの治療法は、患者にしばしば迷惑、不快な臭いが出て、反復的退屈である。

数アブ（Suave）以外の米国特許第9,00,147号は、皮膚病を治療するためのニコチーノコトリボシドおよびニコチン酸アミドリボシド誘導体の経口および局所組成物を記述する。欧州特許第2,493,462号は、局所投与を介して皮膚疾患および損傷の予防、治療、または両方に使用するための、ブテロスチルベンと任意クウェルセチンまたはその任意の許容される塩を含有する組成物を記述する。WO 2015/066382は、スチールベノイド（例えば、ブテロスチルベン）、クルクミン、ペプチド、レチノール、サリチル酸、ベンゾイルボクシード、ビタミンC（L-アスコルビン酸）、アントシアニンなどの化合物、またはその組み合わせで任意と一緒にニコチンアミドリボシド、またはその塩を含有する経口および局所のスキンケア組成物を記述する。

多くの有害な影響と皮膚病の少ない関心に照らしてみると、抗生物質および免疫抑制剤を伴わない皮膚病の全身治療のための製剤および方法に対する要求がある。

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ブテロスチルベンの組み合わせ物;製薬上許容される賦形剤を含み、ここで、組み合わせ物は、皮膚病の治療のための治療有効量で存在しているものである組成物。

皮膚病の治療のために彼の治療を必要とする患者に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ブテロスチルベンの組み合わせ物を投与することを含む方法。

皮膚病を治療する経口製剤および方法が記述される。特定の実施態様では、組成物は、治療有効量のニコチンアミドリボシド、治療有効量のブテロスチルベンは、またはその両方を含有することができる。特定の実施態様では、組成物は、ニコチン酸アミドリボシドおよびブテロスチルベンを含有することができる。特定の実施態様では、方法は、治療有効量のニコチンアミドリボシドおよび/またはブテロスチルベンを投与することを含むことができる。特定の実施態様では、方法は、治療有効量のニコチンアミドリボシドおよびブテロスチルベンの組み合わせ物を経口投与することを含むことができる。特定の実施態様では、方法は、皮膚病を治療するためにニコチン酸アミドリボシドおよびブテロスチルベンの組み合わせ物を治療有効量で経口投与することを含むことができる。

特定の実施態様では、組成物は、治療有効量のニコチンアミドリボシド、治療有効量のブテロスチルベンは、またはその両方を含有することができる。特定の実施態様では、組成物は、ニコチン酸アミドリボシドおよびブテロスチルベンを含有することができる。特定の実施態様では、方法は、治療有効量のニコチンアミドリボシドおよび/またはブテロスチルベンを投与することを含むことができる。特定の実施態様では、方法は、ニコチン酸アミドリボシドおよびブテロスチルベンの組み合わせ物を治療有効量で局所投与することを含むことができる。特定の実施態様では、方法は、皮膚病を治療するためにニコチン酸アミドリボシドおよびブテロスチルベンの組み合わせ物を治療有効量で局所投与することを含むことができる。

特定の実施態様では、ニコチン酸アミドリボシド一日に約100 mg〜約1000 mgの間の量で投与することができる。ニコチン酸アミドリボシド一日に約25 mg〜約500 mgの間の量で投与することができるブテロスチルベンと組み合わせて投与することができる。

特定の実施態様では、ニコチン酸アミドリボシド一日に約200 mg〜約700 mgの量で投与することができる。ニコチン酸アミドリボシド一日に約25 mg〜約250 mgの間の量で投与することができるブテロスチルベンと組み合わせて投与することができる。

特定の実施態様では、ニコチン酸アミドリボシド一日に約250 mgの量で投与することができる。ニコチン酸アミドリボシド一日に約25 mg〜約250 mgの量で投与することができるブテロスチルベンと組み合わせて投与することができる。特定の実施態様では、ニコチン酸アミドリボシド一日に約250 mgの量で投与することができる。ニコチン酸アミドリボシド一日に約50 mgの量で投与することができるブテロスチルベンと組み合わせて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および治療有効量のイブシロン-ヴィニーペリンの組み合わせ物;製薬上許容される賦形剤を含み、ここで、組み合わせ物は、皮膚病を治療するための治療有効量で存在しているものである組成物。

皮膚病の治療のために彼の治療を必要とする患者に治療有効量のニコチンアミドモノヌクレオチドおよび治療有効量のイブシロン-ヴィニーペリンの組み合わせ物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モノヌクレオチドおよび治療有効量のナイアシンの組み合わせ物;製薬上許容される賦形剤を含み、ここで、組み合わせ物は、皮膚病を治療するための治療有効量で存在しているものである組成物。

皮膚病の治療のために彼の治療を必要とする患者に治療有効量のニコチンアミドモノヌクレオチドおよび治療有効量のナイアシンの組み合わせ物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および治療有効量のイブシロン-ヴィニーペリンの組み合わせ物;製薬上許容される賦形剤を含み、ここで、組み合わせ物は、皮膚病を治療するための治療有効量で存在しているものである組成物。

皮膚病の治療のために彼の治療を必要とする患者に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イブシロン-ヴィニーペリンの組み合わせ物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および治療有効量のレスバトラロールの組み合わせ物;製薬上許容される賦形剤を含み、ここで、組み合わせ物は、皮膚病を治療するための治療有効量で存在しているものである組成物。

皮膚病の治療のために彼の治療を必要とする患者に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レスバトラロールの組み合わせ物を投与することを含む

方法。

皮膚病を治療するためのニコチン酸アミドリボース、ブレロスチルベン、またはその組み合わせ物を含有する医薬品組成物が、本明細書で記述される。 特定の実施態様では、組成物は、治療有効量のニコチンアミドリボースを含有することができる。 特定の実施態様では、組成物は、治療有効量のブレロスチルベンを含有することができる。

特定の実施態様では、組成物は、ニコチン酸アミドリボースとブレロスチルベンとの組み合わせ物を治療有効量で含有することができる。 製薬組成物は、軟質ゲルカプセルまたは硬質外殻カプセルの形、またはタブレットのような他の固体の形態であることができる。 特定の実施態様では、製薬組成物は、約250 mgのニコチンアミドリボースと、約50 mgのブレロスチルベンを含有することができる。 製薬組成物は、1日1回以上投与することができる。 特定の実施態様では、組成物は、1日2回投与することができる。 制約組成物が、1日2回投与される実施態様では、組成物は、約125 mgのニコチンアミドリボースと、約25 mgのブレロスチルベンを含有することができる。 特定の実施態様では、ニコチン酸アミドリボースおよびブレロスチルベンを含有する化合物、組成物、または製薬組成物は、経口製剤で製造することができる。 特定の実施態様では、ニコチン酸アミドリボースおよびブレロスチルベンを含有する化合物、組成物、または製薬組成物は、局所製剤に製造することができる。

本発明の追加的特徴、利点、および実施形態は、提示されたり、次の詳細な説明及び請求項を考慮すると明らかである。 また、前述した本発明の概要と以下の詳細な説明は、例示的追加説明を提供する意図であり、請求された本発明の範囲を限定しないことを理解しなければならない。

I.定義

用語「患者」、「対象」、「個人」または「宿主」は、ヒトまたは非人間動物を指す。

用語「治療する」および「改善する」は、投与後の皮膚病の視覚的な兆候が治癒され、減り、減少し、改善され、緩和され、軽減され、予防され、および/または逆転されることを意味する。 皮膚病の視覚的な兆候はフラッシュ、紅斑、丘疹、膿疱、毛細血管の拡張、顔の腫れ、沸流、乾癬、フラッシュ、滑らかさ、粗、血管過多、および/または表面の欠陥であることができる。

本明細書で使用される、用語「治療有効」は、要望されている治療の結果を生み出すために必要なニコチン酸アミドリボースおよびブレロスチルベンを指す。 特定の実施態様では、ニコチン酸アミドモノヌクレオチド、ナイアシンアミド、ニコチン酸アミド、ナイアシン、および/またはナイアシンはニコチンアミドリボースを置き換えることができる。 特定の実施態様では、ニコチン酸アミドリボース、ニコチン酸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ることができる。 特定の実施態様では、イプシロン-ビーニーペリンおよび/またはレスペラトロールがブレロスチルベンを置き換えることができる。 特定の実施態様では、ブレロスチルベン、イプシロン-ヴィニーペリン、および/またはレスペラトロールの組み合わせが使用されること

本明細書で使用される、用語「製薬上許容される担体」は、任意の対象組成物またはその成分を運ぶか、輸送するのに伴う制約上許容される物質、組成物またはピークル、例えば、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化物質を指す。

本明細書で一般的に使用される「製薬上許容される」は、適切な医学的判断の範囲内で合理的な利益/危険比に相当する過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題または合併症なしに、人間と動物の組織、器官、および/または体液と接触して使用するのに適した、そのような化合物、物質、組成物、および/または剤形を指す。

本明細書で使用される「立体異性体」は、同じ分子式と結合された原子の順序（構成）を持ちますが、スペースでそれらの原子の3次元配列は、他の異性体分子を指す。 立体異性体の例は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含んでいる。 本明細書で使用される、鏡像異性体は、光学活性またはキラル分子の2つの鏡像形態のいずれかを指す。 ラセミ混合物は、光学活性またはキラル分子の両方の形態の両方を含有する。 ジアステレオマー（またはジアステレオアイソマー）は、鏡像異性体（ネストされていない鏡像）ではなく、立体異性体である。 キラル分子は、立体中心またはステレオジェニック中心とも呼ばれ指すキラル中心を含有して、これは任意の2つの基の相互交換する立体異性体が作られる基を含む分子内の任意の点で、必ずしも原子である必要はない。 有機化合物では、キラル中心は、一般的に、炭素、リン、または硫黄原子であるが、有機と無機化合物の他の原子の立体中心になることもある。 分子は、複数の立体中心を持つことができ、これは多くの立体異性体を付与する。 イプチェイ性質が四面体ステレオジェニック中心（例えば、四面体炭素）による化合物では、家庭的で可能な立体異性体の合計数は、2nを超えないものであり、ここで、nは、4面体の立体中心の数である。 対称的な分子は、一般的に、立体異性体の最大可能数よりも少ない立体異性体を有する。 鏡像異性体の50:50混合物は、ラセミ混合物と称する。 鏡像異性体の混合物は、一エナンチオマーが50%を超える量で存在するように鏡像異性体過剰（enantiomerically enriched）ことができる。 鏡像異性体および/またはジアステレオマーは、当該技術分野で公知の技術を使用して分割または分離することができる。

本明細書で使用される「置換された」は、本明細書に記載された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。 許可されている置換基は、有機化合物の備考離型とリング型、分枝および非分枝地形、炭素環式およびヘテロ環式、芳香族および非芳香族置換基を含むことができる。 例示的置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル基、または1〜14個の炭素原子であることができる任意の数の炭素原子を含有して線形、分枝、または環状構造形式である酸素、硫黄、または窒素のグループのような1つ以上のヘテロ原子を任意に含んでいる任意の他の有機基を含むが、これに限定されない。 代表的な置換基は、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、フェニル、置換されたフェニル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換されたアルコキシ、フェノキシ、置換されたフェノキシであり、オキシ、置換されたアルオキシ、アルキルチオ、置換されたアルキルチオ、フェニルチオ、置換されたフェニルチオ、アリールチオ、置換されたアリールチオ、シアノ、イソシアノ、置換されたイソシアノ、カルボニル、置換されたカルボニル、カルボン、置換されたカルボン、アミノ、置換されたアミノ、アミド、置換されたアミド、スルホン酸、スルホン酸、置換されたスルホン酸、フォースホル、置換されたフォースホル、フォースニル、置換されたフォースニル、ポリアリール、置換されたポリアリール、C、3-C₂₀時クリック、置換されたC₃-C₂₀時クリック、ヘテロ環状、置換されたヘテロ環状、アミノ酸、ポリ（乳酸-コグリコール酸）、ペプチド、およびポリペプチド基を含む。 そのようなアルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、フェニル、置換されたフェニル、置換されたフェニル、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換されたアルコキシ、フェノキシ、置換されたフェノキシであり、オキシ、置換されたアルオキシ、アルキルチオ、置換されたアルキルチオ、フェニルチオ、置換されたフェニルチオ、アリールチオ、置換されたアリールチオ、シアノ、イソシアノ、置換されたイソシアノ、カルボニル、置換されたカルボニル、カルボン、置換されたカルボン、アミノ、置換されたアミノ、アミド、置換されたアミド、スルホン酸、置換されたスルホン酸、スルホン酸、置換されたスルホン酸、フォースホル、置換されたフォースホル、フォースニル、置換されたフォースニル、ポリアリール、置換されたポリアリール、C、3-C₂₀時クリック、置換されたC₃-C₂₀時クリック、ヘテロ環状、置換されたヘテロ環状、アミノ酸、ポリ（乳酸-コグリコール酸）、ペプチド、およびポリペプチド基、さらに置換されることが

窒素のようなヘテロ原子は、水素置換基および/またはヘテロ原子の原子を満足する本明細書に記載された有機化合物の任意の許容される置換基を持つことができる。「置換」または「置換された」は、そのような置換が置換された原子と置換基の許容される原子に合致して置換結果安定化合物、すなわち、例えば、再配列、環化、除去などにより自発的に転換されていない化合物を生成させる暗黙の手がかりを含むものと理解される。

用語「アルキル」は、飽和脂肪族基のラジカルを指して、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-置換されたシクロアルキル基、およびシクロアルキル-置換されたアルキル基を含んでいる。

いくつかの実施態様では、直鎖又は分岐鎖アルキルは、その主骨格内に30個以下（例えば、直鎖の場合C₁-C₃₀、分岐鎖の場合C₃-C₃₀）、20個以下、15個以下、10個以下の炭素原子を有する。 同様に、いくつかのシクロアルキルは、その環構造内に3-10個の炭素原子を有し、環構造内に5、6または7個の炭素を有することができる。 本明細書、実施例、および請求項全体にわたって使用される用語「アルキル」（または「低級アルキル」）は、「置換されたアルキル」および「置換されたアルキル」の両方を含むことがあり、このうち後者は、炭化水素主骨格の一つまたは複数の炭素上の水素を置換する1つ以上の置換基を有するアルキル一部分を指す。 そのような置換基は、ハロゲン（例えばフッ素、クロロリン、臭素、またはヨウ素）、ヒドロキシル、カルボニル（例えばカルボキシル、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（例えば例えばチオエステル、チオアセテート、またはチオフォルメート）、アルコキシル、カホルル、リン酸、ホスホネート、ホスフィン酸塩、アミノ、アミド、アミノアール、移民、シアノ、ニトロ、アジド、お酒アビドリル、アルキルチオ、硫酸、スルホン酸、スルパ集まる、スルホンアミド、スルホン酸、ヘテロシクロリル、アルキル、または芳香族またはヘテロ芳香族の一部分、-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、任意に4チャファれる）;-SR（ここで、Rは、水素、アルキル、またはアリールである）;-CN;-NO₂;-COOH;カルボキシレート;-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、アラルキル、アルコキシル、イミノ、ホスホネート、ホスフィン酸塩、シリル、エーテル、スルホニル、スルホンアミド、ヘテロシクロリル、芳香族またはヘテロ芳香族の一部分、ハロアルキル（例えば、-CF₃、-CH₂-CF₃、-CCI₃）;-CN;-NCOCOCH₂CH₂;-NCOCOCHCH;-NCS;と彼の組み合わせを含むが、これらに限定されない。

炭素数が異なり特定されない限り、本明細書に使用される「低級アルキル」は、上記定義されたアルキル基を意味するが、その主骨格構造内に1〜10個の炭素、または1〜6個の炭素原子を有する。 同様に、「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は、同様の鎖の長さ

当該技術分野の通常の技術者は、適切な場合、炭化水素鎖上に置換された一部分自身が置換されることがあることを理解するだろう。 例えば、置換されたアルキルの

置換基は、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、フォースホリル（例えばホスフォネートとホスフィン酸塩）、スルホニル（例えば硫酸、スルホンアミド、スルパ集まるとスルホネート）、およびシリル基だけでなく、エーテル、アルキルチオ、カルボニル（例えばケトン、アルデヒド、カルボキシレート、およびエステル）、-CF₃、-CNなどを含むことができる。 シクロアルキルは、同じ方法で置換することができる。

用語「アルケニル」および「アルキニル」は、先に記載されたアルキル基と長さおよび可能な置換が似ているが、それぞれ少なくとも一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。

用語「置換されたアルケニル」とは、炭化水素主骨格の1個以上の炭素上の1つ以上の水素原子を置換する1つ以上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、ヒドロキシル、カルボニル（例えばカルボキシル、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、またはチオフォルメート）、アルコキシル、カホルル、リン酸、ホスホネート、ホスフィン酸塩、アミノ（または4チャファアミノ）、アミド、アミノディーン、移民、シアノ、ニトロ、アジド、お酒ブヒドリル、アルキルチオ、硫酸、スルホン酸、スルパ集まる、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクロリール、アルキルアリール、ハロアルキル、-CN、アリール、ヘテロアリール、と彼の組み合わせを含むが、これに限定されない。

用語「置換されたアルキニル」は、炭化水素主骨格の1個以上の炭素上の1つ以上の水素原子を置換する1つ以上の置換基を有するアルキニルの一部分を指す。 そのような置換基は、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、ヒドロキシル、カルボニル（例えばカルボキシル、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、またはチオフォルメート）、アルコキシル、カホルル、リン酸、ホスホネート、ホスフィン酸塩、アミノ（または4チャファアミノ）、アミド、アミノディーン、移民、シアノ、ニトロ、アジド、お酒ブヒドリル、アルキルチオ、硫酸、スルホン酸、スルパ集まる、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクロリール、アルキルアリール、ハロアルキル、-CN、アリール、ヘテロアリール、と彼の組み合わせを含むが、これに限定されない。

本明細書で使用される「アリール」は、*i*、C、5-C₂₆-ウォン芳香族、接合芳香族、接合ヘテロ時のクリック、またはこの芳香族（*biaromatic*）リングシステムを指す。 本明細書で使用される「アリール」は、5、6、7、8、9、10、14、18、および24員単環芳香族基、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、クリセン、ピレン、コーラヌレン、コロネンなどを含むことができる。「アリール」は、2つ以上の時クリック環を有するポリシークリックリングシステムをさらに含み、ここで、2つ以上の炭素は、2つの隣接環（すなわち、「接合リング」）に共通であり、少なくとも1つの環は芳香族であり、例えば、*i*、他の時クリック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、アリールおよび/または複素環であることができる。

用語「置換されたアリール」は、1つ以上の芳香環上の1つ以上の水素原子、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、アルコキシ、カルボニル（例えばケトン、アルデヒド、カルボン、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、またはチオフォルメート）、アルコキシル、カホルル、リン酸、ホスフォネート、ホスフィン酸塩、アミノ（または4チャファアミノ）、アミド、アミノディーン、移民、シアノ、ニトロ、アジド、お酒ブヒドリル、イミノ、アルキルチオ、硫酸、スルホン酸塩、スルパ集まる、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクロリール、アルキルアリール、ハロアルキル（例えばCF₃、-CH₂-CF₃、-CCl₃）、-CN、アリール、ヘテロアリール、および彼の組み合わせを含むが、これらに限定されていない1つ以上の置換基で置換されたアリール基を指す。

「ヘテロサイクル」、「ヘテロ環状」および「ヘテロシクロリール」は、相互交換して使用することができ、3-10個の環原子を含む一環式またはイファンシク環の環炭素または窒素原子を介して接続された時にクリックラジカルを指し、5-6個の環原子を持つことができ、炭素と非オクシード酸素、硫黄、およびN（Y）（ここで、Yは存在しないか、またはH、O、C、1-C₁₀アルキル、フェニルまたはベンジルである）からなる群からそれぞれ選択された1〜4個のヘテロ原子を含み、任意に1〜3個の二重結合を含有して任意に1つ以上の置換基で置換される。 ヘテロシクロリールは定義によってヘテロアリールから区分される。 複素環の例は、被フェアもつ、ビペリデニール、コビペリドニール、4-コビペリドニール、ジヒドロプロ[2,3-*b*]テトラヒドロフラン、モルボルニル、被フェアもつ、ビペリデニール、コビペリドニール、4-コビペリドニール、コビペデニール、ピラニアニール、2H-血ロルリル、4H-クイ単一もつ、クウィヌリーデニール、テトラヒドロプラニル、6H-1,2,5-チアディアもつを含むが、これに限定されない。 ヘテロ時クリック基アルキルとアリールの前に定義されたような1つ以上の置換基で任意に置換されることができる。

用語「ヘテロアリール」は、C₅-C₂₆-ウォン芳香族、接合芳香族は、この芳香族環システム、またはその組み合わせを指して、ここで1つ以上の芳香環構造上の1つ以上の炭素原子は、ヘテロ原子で置換されている。 適切なヘテロ原子は、酸素、硫黄、および窒素を含むが、これに限定されない。 本明細書に使用されて広く定義された、「ヘテロアリール」は、1〜4個のヘテロ原子を含むことができる5、6、7、8、9、10、14、18、と24ウォンシングル環芳香族基、例えば、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、ビリジン、ピラジン、ビリダジン、およびビリミジンなどを含んでいる。 ヘテロアリール基はまた、「アリール複素環」または「ヘテロ芳香族」と呼ばれることができる。「ヘテロアリール」は、2つ以上の環を有するポリシークリックリングシステムをさらに含み、ここで、2つ以上の炭素は、2つの隣接環（すなわち、「接合リング」）に共通であり、少なくとも1つの環はヘテロ芳香族であり、例えば、*i*、他の時クリック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、アリール、複素環、または彼の組み合わせであることができる。 ヘテロアリール環の例は、ベンズイミダゾリル、ベンゾプラニール、ベンゾチオプラニール、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサ眠い、ベンツオキサジョリーニール、ベンツチアゾリル、ベンズトリア眠い、ベンツテトラ眠い、ベンジュイ速射眠い、ベンツイソチアゾリル、ベンズイミダゾル、カルバ眠い、4aH-カルバ眠い、カルボンピバルニール、クロマニル、クロメニル、新海苔ニール、デカヒドロクイ単一ニール、2H、6H-1,5、2-ジティアもつ、プラニール、ブラジャニル、イミダゾデニール、イミダゾニール、イミダゾリル、1H-状眠い、インドールレニル、インドールリニル、インドールリーもつ、インドリル、3H-インドリル、引っ越しティーン日、イソベンゾプラニール、イソクロマニル、イソ状眠い、イソナドリーニール、イソを回す、イソキノリニル、イソチアゾリル、移動速度社眠い、メチレンジオキシフェニル、ナブチリディニール、オクタヒスローイソキノリニル、1,2,3-オキサジ眠い、1,2,4-オキサジ眠い、1,2,5-オキサジ眠い、1,3,4-オキサジ眠い、オキサジョリーデニール、オキサ眠く、オキシン回す、ビリミディニール、ペナツツリーデニール、ペナントロリーニール、ペナもつ、ペノティアもつ、ベ緑地球エチニル、ベ緑地球もつ、ブタラもつ、プテリーデニール、プリニール、ピラジニル、ピラニアジョリーデニール、ピラニアジョリーニール、ピラニア眠い、笛多もつ、笛もオキサゾール、ビリもイミダゾール、ビリもアゾール、ビリジニル、ビリジニル、ビリジニル、ビリミディニール、ピロリデニール、ピロリニル、被ロルリル、クウィナジョリーニール、クイ単一ニール、クウィノク生かしニール、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロクイ単一ニール、テトラ眠い、1,2,3-ティアディア眠い、1,2,4-ティアディア眠い、1,2、5ティアディア眠い、1,3,4-ティアディア眠い、天トレニル、チアゾリル、ティエニル、ティーンチアゾリル、ティーンオキサ眠い、ティーンノイイミダジ眠い、チオフエニル、およびクサンテニルを含むが、これに限定されない。 リングのうちの1つ以上は、下記の「置換されたヘテロアリール」について定義されるとおり置換されることができる。

用語「置換されたヘテロアリール」は、1つ以上のヘテロ芳香族環上の1つ以上の水素がハロゲン、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、アルコキシ、カルボニル（例えば、ケトン、アルデヒド、カルボン、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、またはチオフォルメート）、アルコキシル、カホルル、リン酸、ホスホネート、ホスフィン酸塩、アミノ（または4チャファアミノ）、アミド、アミノディーン、移民、シアノ、ニトロ、アジド、お酒ブヒドリル、イミノ、アルキルチオ、硫酸、スルホン酸塩、スルパ集まる、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクロリール、アルキルアリール、ハロアルキル（例えばCF₃、-CH₂-CF₃、-CCl₃）、-CN、アリール、ヘテロアリール、および彼の組み合わせを含むが、これに限定されない1つ以上の置換基で置換されたヘテロアリール基を指す。

本明細書で使用される用語「ヘテロ原子」は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。 ヘテロ原子の例は、窒素、酸素、および硫黄を含んでいる。

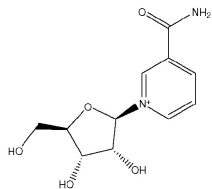
「類似体」および「誘導体」は、相互交換して使用することができ、某化合物と同じ核心部を有するが、結合順、1つ以上の原子および/または原子集団の存在または不在、および彼の組み合わせで某化合物との差がある化合物を指す。 誘導体は、例えば、1つ以上の原子、官能基、またはサブ構造を含むことができる。 核心部に存在する1つ以上の置換基で某化合物とは異なる場合があります。 一般的に、誘導体は、少なくとも理論的には某化合物から化学的および/または物理的方法を使用して形成されるものと考えられる。

II. 組成物

A. 活性剤

i. ニコチン酸アミドリボシド

先に説明したように、特定の実施態様では、方法および組成物は、補酵素NAD⁺の前駆体であるニコチンアミドリボシドを含有し、これは、エネルギー生産、DNA修理、細胞解毒、炎症反応、およびタンパク質折り畳みのような物質代謝過程に伴う。 ニコチン酸アミドリボシドの化学構造は、以下の提示されている。



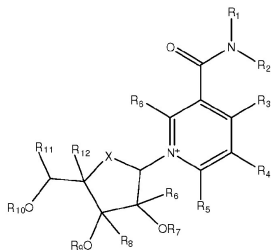
<式(1)>

ニコチン酸アミドリボシード4つの非対称中心を持って分離された、純粋な、または部分的に精製された光学異性体として、任意の光学異性体とラセミ混合物を含む彼の任意の混合物が使用されることができる。鏡像異性体の形態は、鏡像異性体過剰であることができ、例えば、本質的に純粋な形であることができる。したがって、いくつかの実施形態では、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%、およびその間の範囲で鏡像異性体過剰であるニコチン酸アミドリボシードのある。

ラセミ形態は、公知の方法により、例えば光学活性酸と一緒に彼の部分の立体異性体塩を分離し、塩基を処理して光学活性アミン化合物をガラスさせること光学鏡上体に分割することができる。ラセミ体を光学鏡上体に分割するための別の方法は、光学活性基質上のクロマトグラフィーに基づいている。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割することができる。当該技術分野の通常の技術者に知られている光学異性体の分割のための追加の方法が使用されることができる。そのような方法は、文献[J. Jacques, A. Collet and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)]で議論されたものを含む。光学活性化合物は、また、光学活性な出発物質から製造することができる。

ニコチン酸アミドリボシードサチャ塩であり、反対マイナスイオンとイオン結合を形成する。反対アニオンの例は、適切な有機酸、例えばギ酸、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、新南山、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、イタコン酸、乳酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、ワデルサン、シュウ、ピクリン酸、ビルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パムサン、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、テオフィリン酢酸、だけでなく、8割テオフィリン、例えば8-プロモテオフィリンなどの陰イオンを含んでいる。製薬上許容される無機または有機酸反対アニオンの追加例は、文献[J. Pharm. Sci. 66, 2 (1977)]に記載され制約上許容される塩を含んでいる。特定の他の実施形態では、活性剤は、ニコチン酸アミドリボシードの誘導体、塩、溶媒和物、または電球薬です。いくつかの実施形態では、ニコチン酸アミドリボシード内リボースはβ-D-リボースである。特定の実施形態では、ニコチン酸アミドリボシードニコチンアミドモノヌクレオチド、ナイアシンアミド、ニコチン酸アミド、ナイアシン、および/またはナイアシンで置き換えたり、しることができる。

いくつかの実施形態では、活性剤は、式(1)による化学構造を持ったり：



<式(1)>

または彼の制約上許容される塩であり、ここで：

XはO、S、またはNRであり；

R₁とR₂は、水素、置換されたまたは置換されたアルキル基、置換されたまたは置換されたアルケニル基、置換されたまたは置換されたアルキニル基、置換されたまたは置換された非芳香族複素環でクリック基または置換されたまたは置換されたアリール期日ができ、；

R₃、R₄、R₅、及びR₆は、水素、置換されたまたは置換されたアルキル基、置換されたまたは置換されたアリール基、置換されたまたは置換された非芳香族複素環でクリック基、ハロゲン、-OR、-CN、-CO₂R、-OCOR、-OCO₂R、-C(O)NRR'、-OC(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'からなる群から選択することができる；

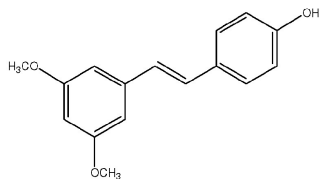
R₇、R₉、及びR₁₀は、水素、置換されたまたは置換されたアルキル基、置換されたまたは置換されたアリール基、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NHR、-C(O)NRR'、-S(O)_nR、-S(O)_nOR、-S(O)_nNRR'、-C(S)R、-C(S)ORおよび-C(O)SRからなる群から選択することができる；

R₈、R₁₁、及びR₁₂は、水素、置換されたまたは置換されたアルキル基、置換されたまたは置換されたアリール基、置換されたまたは置換された非芳香族複素環でクリック基、ハロゲン、-CN、-CO₂R、-OCOR、-OCO₂R、-C(O)NRR'、-OC(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'からなる群から選択することができる；

ここで、RおよびR'は、水素、置換されたまたは置換されたアルキル基、置換されたまたは置換されたアリール基または置換されたまたは置換された非芳香族複素環でクリック期日ができ、；nは1または2である。式(1)の化合物は、彼の異性体、鏡像異性体、および立体異性体を含むことができる。

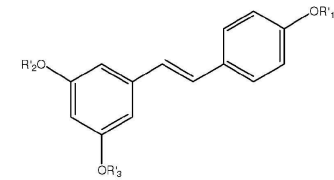
ii. プテロスチルベン

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記載誘導体であり、NAD⁺前駆体のような物質代謝の健康を促進する。プテロスチルベンの化学構造は、以下に提示されている：



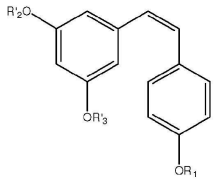
いくつかの実施形態では、活性剤は、プテロスチルベンの誘導体、塩、溶媒和物、または電球薬です。特定の実施形態では、プテロスチルベンは、イプシロン-ピーニーベリンおよび/またはレスベラトロールに置き換えられて/または合計になることができる。

特定の他の実施形態では、活性剤は、化学式IIによる化学構造を有するスチルベンか：



または

<化学式II>



<化学式III>

または彼の制約上許容される塩であり、ここで：

R'1、R'2、及びR'3は、水素、置換されたまたは置換されたアルキル基、置換されたまたは置換されたアリール基、-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と-C(O)SRであることができ、；

ここで、RおよびR'は、水素、置換されたまたは置換されたアルキル基、置換されたまたは置換されたアリール基または置換されたまたは置換された非芳香族複素時クリック期日ができ、nは1または2である。化学式IIおよび式IIIの化合物は、彼の異性体、鏡像異性体、および立体異性体を含むことができる。

B. 投与経路

一実施態様では、化合物、組成物、または製薬組成物は、経口伝達のために、すなわち、経口製剤として製剤化される。経口固体剤形は、文献[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. 1990 (Mack Publishing Co. Easton Pa. 18042)]第89章に、一般的に記載されている。固体剤形は、錠剤、カプセル剤、丸剤、トロキジェまたはローゼン紙製、カー洗剤、ペレット剤、散剤、または顆粒剤またはポリマー性化合物、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸などの微粒子製剤またはリポソームへの物質混入を含んでいる。そのような組成物は物理的状態、安定性、生体内放出速度、および放出物の生体内除去速度に影響を与えることができる。例えば、文献[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990年、Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) pages 1435-1712] を参照してください。組成物は、液体の形で、または乾燥粉末（例えば、凍結乾燥）形態で製造することができる。リポソームまたはプロテノイドカプセル化は、組成物を製剤化するために使用することができる。リポソームカプセル化が使用されることができ、リポソームは、様々なポリマーで誘導体合成することができる（例えば、米国特許第5,013,556号）。また、文献[Marshall, K. In : Modern Pharmaceutics Edited by GS Banker and CT Rhodes Chapter 10, 1979] を参照してください。製剤は、上記の環境で化合物を保護し、章の生物学的活性物質を放出する不活性成分とペプチド（またはその化学修飾形態）を含むことができる。

ニコチン酸アミドリポソド、ナイアシンアミド、ニコチン酸アミド、ナイアシン、ブテロスチルベンは、ニコチン酸アミドモノヌクレオチド、ナイアシン、イブシロン-ヴィニベリン、レスベラトロールまたはその誘導体は、化合物の経口および/または局所伝達が効率的に行われるように化学的に式になることができる。考慮される化学式は、少なくとも1つの一部分が成分の分子そのものに付着することで、ここで的一部分は、上記または小腸から血流への吸収、または小腸粘膜への直接吸収を可能にする。また、考慮されるのは、成分または成分の全体の安定性の増加と体内循環時間の増加である。特定の実施形態は、製薬組成物であることができる。特定の実施形態は、栄養補助食品である場合もある。

特定の実施形態は、製薬上許容されるエマルジョン、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製剤を提供し、これは不活性希釈剤、エジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、と着ヒヤンジェをはじめとする他の成分を含有することができる。

制御放出経口製剤が提供されることができる。制御放出は、遅延放出、およびpH依存性放出を含むが、これに限定されない。特定の実施態様では、ニコチン酸アミドリポソドおよびブテロスチルベンは、またはその誘導体は、活性成分の放出に影響を与えるコーティングを使用して笑顔カプセル、微小粒子、ナノ微粒子などで混入することができる。特定の実施態様では、ニコチン酸アミドリポソドおよびブテロスチルベンは、またはその誘導体は、拡散または浸出機構のいずれかによって放出を可能にする不活性基質、例えば剣で混入することができる。ゆっくり変質される基質がまた製剤に混入することができる。

変形放出経口製剤が提供されることができる。変形放出は、特定の放出プロファイルを可能にすることができる。

持続放出経口製剤が提供されることができる。持続放出は要望されている期間中に活性成分の放出を可能にすることができる。

様々な放出製剤と関連用語の追加議論は文献[Lesczek Krowczynski, Extended-Release Dosage Forms、1987 (CRC Press, Inc.)]で見つけることができる。

特定の態様では、制御、変形または持続放出経口製剤の形態は錠剤、カプセル剤、または経口投与用の微小ビーズである。別の態様では、適切な有効トリョリヤンの要望されている成分を含んでいる制御、変形または持続放出製剤は、丸剤、散剤、顆粒剤、滅菌非経口溶液製又は懸濁液剤、経口溶液製又は懸濁液剤、有することができエマルジョン第だけでなく、インプラントと笑顔カプセル化送達システムであることができる。

他の製剤は、制御、変形または持続放出プロファイルを提供することができる。本発明の組成物は、通常の製薬結合剤、賦形剤、および添加剤を含むことができ、これは十分な量で使用される場合、放出を制御したり、変形したり、または持続させる役割を行うことができる。コーティング剤、例えば、可塑剤は、本発明の組成物の制御、変形または持続放出特性を向上させるために使用することができる。

経口製剤の場合には、放出の位置は胃、小腸（十二指腸、工場、または会長）、または大腸であることができる。放出は、アゴニスト（または誘導体）の保護によって、または、上記の環境の外、例えば小腸でのアゴニスト（または誘導体）の放出によって、上記の環境の有害な影響を避けることができる。完全な上耐性を確保するために、少なくともpH 5.0に、一時的に不浸透性であるコーティングが有用である。章コーティングで使用されるよりも一般的な不活性成分の例は、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、ポリ（メタクリル酸-コ-アクリル酸エチル）1：1、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ポリ（メタクリル酸-コ-メタクリル酸メチル）1：1、ポリ（メタクリル酸-コ-メタクリル酸メチル）1：2、および天然シェラック樹脂ある。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。

i. 軟質または硬質ゲルカプセル

方法は、ニコチン酸アミドリポソドおよびブテロスチルベンまたはその均等物を含有する軟質カプセルの経口投与を使用する。軟質カプセルは、当該技術分野でよく知られている技術を使用して製造することができる。例えば、軟質カプセルは、一般的に回転ダイカプセル化プロセスを使用して製造される。活性剤製剤は、重力によってカプセル化機械に供給される。実施形態では、製剤は、製薬賦形剤、例えばオリブオイル、ゼラチン、グリセリン、精製水、ビーズワックスイエロー、ひまわりレシチン、二酸化ケイ素、二酸化チタン、FD&Cブルー1とFD&Cレッド4、微晶質セルロース、ボトムロンメルロス、植物ステアリン酸マグネシウム、および/またはシリカを含んでいる。

カプセル外皮は、1つ以上の可塑剤、例えばグリセリン、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アルコール、クエン酸、クエン酸エステル、トリエチルシトレート、および彼の組み合わせを含むことができる。実施形態では、可塑剤はグリセリンである。

可塑剤（S）のほかに、カプセル外皮は、他の適切な外皮の添加剤、例えば油百済、着色剤、保湿剤、保存剤、色素ヒヤンジェと緩衝塩と酸を含むことができる。

油百済は、カプセル化された活性剤は、光に敏感な場合、カプセル外皮を不透明にするために使用される。適切な油百済は、二酸化チタン、酸化亜鉛、炭酸カルシウム、および彼の組み合わせを含むが、これに限定されない。実施形態では、油百済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/または特殊目的のために使用することができる。適切な着色剤は、合成と天然染料と彼の組み合わせを含んでいる。

保湿剤は軟質ゲルの水活性を抑制するために使用することができる。適切な保湿剤にはグリセリンとソルビールを含み、これは、多くの場合、可塑性組成物の成分である。乾燥され、正しく保存された軟質ゲルの低い水活性のために、微生物からの最大のリスクは、カビや酵母から始まる。このような理由から、保存剤がカプセル外皮に混入することができる。適切な保存剤は、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、およびヘプチルのようなp-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル（集合的に「パラベン」で知られている）、またはその組み合わせを含んでいる。

「ベース（BASIS）®」と呼ばれる組成物は、活性成分としてニコチン酸アミドリボースとブテロステルベンを含んでいる。これは微晶質セルロース、ボトムロンメルロス、植物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、ビーズワックスイエロー、ひまわりレシチン、二酸化ケイ素、二酸化チタン、FD&Cブルー1とFD&Cレッド4に形成されたカプセル、またはひたすら植物物質のみ製造されたベジタリアン硬質カプセルであることができる。任意の実施形態は、微晶質セルロース、ボトムロンメルロス、植物ステアリン酸マグネシウム、および/またはシリカを含むことができる。

開示された製剤に含めることができる他の製薬賦形剤は、アセチル-L-カルニチン、N-アセチルシステイン、α-リポ酸、ピオチン、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、レスベラトロール、ビンボチエチン、クロム被コリーネート、ビタミンD3、ナリンギン、クワエルセチン、およびクレアチンを含んでいる。

ii. 溶液および懸濁液

方法は、組成物中に活性剤が溶解されるか（例えば、溶液）または分散されている（例えば、懸濁液）液体として投与される組成物の使用を伴うことができる。溶液または懸濁液は、1つ以上の制約上許容される賦形剤を使用して製造することができる。適切な賦形剤は、界面活性剤、保湿剤、可塑性、結晶化抑制剤、湿潤剤、バルク充填剤、可溶化剤、生体利用率向上剤、pH調整剤、色素ヒヤンジェとの組み合わせを含むが、これに限定されない。

iii. 制御伝達 ポリマー 基質

制御放出ポリマーデバイスは、ポリマー装置（ロッド、柱、フィルム、ディスク）の移植、注入または経口摂取（微小粒子）の後、全身に長期間放出のために作ることができる。気質は笑顔区のような微小粒子の形態であることができ、ここで、ペプチドは、固体ポリマー基質または微小カプセル内に分散され、中心部はポリマー外皮と他の物質からなり、ペプチドは、中心部から分散されるか懸濁され、これは本質的に液体または固体であることができる。本明細書で具体的に定義されていない限り、微小粒子、微小球、および微小カプセルは、相互交換して使用することができる。ポリマーは、数ナノメートルから4センチメートルの範囲である薄い平板またはフィルム、粉砕または他の標準的な技術によって製造された粉末あるいはハイドロゲルのようなゲル形成することができる。

非生分解性または生分解性の基質のいずれかが開始された化合物の伝達のために使用することがありますが、特定の実施態様では、生分解性の基質が存在する。これらの天然または合成ポリマーであることがありますが、特定の実施態様では、分解と放出プロファイルの特性のために、合成ポリマーが使用されることができる。ポリマーは、放出が望まれる期間に基づいて選択される。一部の場合に線形放出が最も有用であるが、他の場合には、パルス放出または「バルク放出」がより効果的な結果を提供することができる。ポリマーは、ハイドロゲル（一般的には最大約90重量%の水を吸収している）の形態であることができ、任意に近づいてイオンまたはポリマーと架橋結合することができる。

気質は、溶媒蒸発、噴霧乾燥、溶媒抽出、および当該技術分野の通常の技術者に公知された他の方法によって形成することができる。生分解可能な微小球は薬物送達のための微小球の製造のために開発された任意の方法により、例えば、文献[Mathiowitz and Langer, *J. Controlled Release* 5 : 13-22 (1987)]; 文献[Mathiowitz, et al.、*Reactive Polymers*、6 : 275-283 (1987)]; と文献[Mathiowitz, et al.、*J. Appl. Polymer Sci.* 35 : 755-774 (1988)]に記載されているように製造することができる。

装置は、移植または注入領域を治療するための局所放出（一般的には、体全体の治療のための投与量よりもはるかに少ない投与量を伝える）または全身伝達のために製剤化されることができる。これら移植されたり避けるように、筋肉、脂肪に注入されたり飲み込まることができる。

C.投与量と投与法

特定の治療有効容量の選択は、当該技術分野の通常の技術者に知られているような複数の要因を考慮に基づいて、通常の技術者によって決定されることができる（例えば、臨床試験を介して）。そのような要因は、治療されるか、予防することが病気、伴う症状は、対象の体格、対象の免疫状態と熟練した技術者に知られている他の要因を含んでいる。製剤内に使用される正確な量は、投与経路、および疾患関連消耗性の重要度に応じて異なりものであり、臨床的判断と各ターゲットの状況に応じて決定されるべきである。有効容量は、試験管内または動物モデル試験システムから誘導された容量-反応曲線から推定することができる。

対象は、例えば人間に投与される活性化合物の量は、かなり幅広く多様で独立の判断を受けることができる。一日の様々な時間に活性化合物の日量を投与することは、多くの場合、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、対象条件（例えば重量）、および/または投与経路などの要因に応じて異なることができる。

単独で、またはブテロステルベンまたはその均等物と一緒に経口投与されるニコチン酸アミドリボンドまたはその均等物の治療有効量の一般範囲は、約50 mg〜約1500 mgの間、約100 mg〜約1500 mgの間、一日約100 mg〜約1000 mgの間、1日約125 mg〜約900 mgの間、1日約150 mg〜約850 mgの間、1日約200 mg〜700 mgの間、1日約200 mg〜約500 mgの間、1日約250 mg、約1000 mg〜約1500 mg、または1日250 mgの量である。

単独でニコチン酸アミドリボンドまたはその均等物と一緒に経口投与されるブテロステルベンまたはその均等物の治療有効量の一般範囲は約25 mg〜約1000 mgの間、約100 mg〜約1000 mgの間、1日約25 mg〜約500 mgの間、1日約25 mg〜約250 mgの間、1日約30 mg〜約225 mgの間、1日約40 mg〜約200 mgの間、1日約45 mg〜約250 mg間は、1日に約50 mg、または1日50 mgの量である。一実施態様では、ニコチン酸アミドリボンドおよびブテロステルベンを含有する化合物、組成物、または製薬組成物は、経口製剤として製造される。

特定の実施態様では、組成物は、数日、数週、または数ヶ月にわたる投薬法で投与することができる。投与量は、一日に複数回または1日単回投与であることができる。投与量が複数日、週、または月に渡って投与されている場合は、各投与量は、同じ量ではないことができる。投与法の間の投与量は、本明細書に開示された量と範囲に応じて異なることができる。

III. 使用方法

本明細書で記載された特定の組成物および方法は、皮膚に有益な効果を持つことができます。本明細書に記載された特定の組成物および方法は、皮膚病を治療して/または予防することができる。本明細書に記載された特定の組成物は、皮膚病を治療して/または予防するための経口製剤を提供する経口組成物であることができる。本明細書に記載された特定の組成物および方法は、皮膚の美的外観を改善し、/または維持できる。任意の実施形態では、組成物は、皮膚病を治療して/または予防することがありますが、請求項に示したように、**バラ症**を治療することができる、治療していない場合があります。

治療される皮膚病は日光露出、炎症、および自己免疫疾患によって誘発されたものを含むが、これらに限定されない。治療される皮膚病は、請求項に示されたように、**バラ症**を排除したり、排除しないことができる。治療される皮膚病は、請求項に示されたように、**紅斑**、**血管拡張性のバラ症**、**毛細血管拡張症**、**丘疹膿疱性バラ症**および/または**沸流型のバラ症**を含むか含まれていないことができる。

i. 日光露出 - 関連皮膚病

記載された組成物および方法で治療されている日光暴露 - 関連皮膚病は光線角化症、黒ドットまたは年齢の点、退屈角化症、日焼け、光に敏感、母斑、多型光発疹、日光弾力線維症またはしわ、皮膚癌（例えば、メラノーマ、扁平上皮癌、基底細胞癌）、およびそばかすを含むが、これに限定されない。

ii. 炎症性皮膚病

記載された組成物および方法で治療される炎症性皮膚疾患は、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、退屈皮膚炎、乾燥湿疹、円盤湿疹、手湿疹、重力/静脈瘤湿疹、スプジンヤク発疹、単純太線、にきび、扁平苔癬、太線形杯鱗増、慢性太線形角化症、光沢のある太線、船上太線、菌床式肉腫、紅色皮膚症、多型紅斑、ステイブンス-ジョンソン症候群、血管炎、毒性表皮壊使用を含むが、これに限定されない。

iii. 自己免疫皮膚病

記載された組成物および方法で治療される自己免疫皮膚病は壞疽膿皮膚症、全身性エリテマトーデス、好酸性グンマクヨム、皮膚硬化症は、通常チョンボチャン、プリスター似千ブチャン、円形脱毛、白板症、乾癬、皮膚筋炎、およびこの映画陽性水疱性表皮バクリジュンを含むが、これに限定されない。

本発明は、以下の非限定的実施例を参照すると、さらに理解されるだろう。

実施例

実施例1：例示組成物

物質：一組成物は、エリシオンヘルス（Elysium Health）によって「ペーシス®」として販売される製品である。

表1ペーシス®の活性成分

성분	성분의 중량
니코틴아미드 리보시드	250 mg
프레로스틸렌	50 mg

ペーシス®は、以下の制約賦形剤をさらに含有する：微晶質セルロース、ボトムロンメルロス、植物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、ビーズワックスイエロー、ひまわりレシチン、二酸化ケイ素、二酸化チタン、FD&Cブルー1とFD&Cレッド4、任意の実施形態は、微晶質セルロース、ボ

Patent Citations (特許) ステアリン酸マグネシウム、および/またはシリカを含むことができる。

違っ定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術および科学用語は、開示された発明が属する技術分野の通常の技術者が一般に理解するのと同じ意味を持つ。本明細書に引用された文獻、およびそれ等が引用された資料は、譲受人の参照として引用される。 役職

家族から家族への引用、日常的な実験のみを使用して、本明細書に記載された本発明の具体的な実施形態の多くの均等物を認識することができたり、確認することができる。これらの均等物は、以下の請求の範囲に含まれるものと意図される。

US5013556A 1989-10-20 1991-05-07 Linsome Technology, Inc. 循環時間が強化されたリポソーム

先進説明は、本発明の好ましい実施態様に関するものであるが、他の変形および修正が当該技術分野の熟練者には明らかであり、本発明の思想及び範囲から逸脱することなく作成することができることを知ることができる。また、本発明の一実施形態に関連して記載された特徴は、先に明示的に言及されていても、他の実施形

EP3730507A1 * 2005-11-18 2020-10-28 Inc.hmg-coalレタクターゼ阻害剤によって誘発される毒性の低減に使用するためのニコチンアミドリポシドおよびニコチンアミドリポシド組成物

態と一緒に使用することができる。 Cornell Research Foundation、

EP2322159A1	2009-10-30	2011-05-18	Green Molecular, SL	皮膚病、損傷または損傷の予防および/または治療のための医薬品として、または化粧品としてのブテロスチルベン（pter）の使用
CN103547256A *	2011-03-23	2014-01-29カリフォルニア	大学理事	会：炎症性および感染性皮膚疾患の治療
US8841350B2 *	2011-05-11	2014-09-23	ChromaDexInc.	ブテロスチルベンを使用してUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性を誘導する方法
US20130296440A1 *	2012-05-01	2013-11-07	ChromaDexInc. ブテロスチルベン	酸化ストレスと炎症の治療のための とクルクミンの組み合わせ
AU2014342185B2	2013-10-30	2019-01-03	ChromaDexInc.	皮膚状態の治療に局所使用するためのニコチンアミドリポシド組成物
WO2015186114A1 *	2014-06-06	2015-12-10	Glaxosmithkline Intellectual Property（No.2）限定	ニコチンアミドリポシド類似体および医薬組成物とその使用
WO2016149395A1 *	2015-03-16	2016-09-22	ChromaDex Inc.	ニコチン酸リポシドまたはニコチンアミドリポシド組成物、その還元誘導体、およびその使用
WO2016149277A1 *	2015-03-17	2016-09-22	Specialty Nutrition Group、Inc.	ミトコンドリアのエネルギー生産を強化するための栄養組成物

*審査官による引用、†第三者による引用

Cited By (10)

発行番号	優先日	発行日	譲受人の	役職
家族から家族への引用				
EP3533451A4	2017-01-21	2020-01-15	Ningbo Zhiming Biotechnology Co., Ltd.	シェーグレン症候群の治療のための医学における PAEENIFLORIN-6'-O-BENZENESULFONATEの適用
EP3595673A1 *	2017-03-17	2020-01-22	Elysium Health、Inc.	肝臓障害の治療または予防に使用するニコチンアミドリポシド
JP2020520991A *	2017-05-17	2020-07-16	ウニベルシタデ バレンシア- エストゥディ ヘネラル	ニコチンアミドリポシドを使用する運動ニューロン疾患の治療及び予防
WO2019023471A1 *	2017-07-28	2019-01-31	Centers For Age Control、Inc.	老化の側面を防止および逆転させるための組成物および方法
CN109589309A *	2017-09-30 Zhejiang リボ	2019-04-09 Jiahua シド	Chemical Co., Ltd. の。	ニコチンアミド マイクロカプセルの調製方法
US20200330497A1 *	2017-10-19	2020-10-22 Inc.tdp	Elysium Health、	-43関連疾患の予防と治療
EP3717500A1 *	2017-12-01	2020-10-07	Elysium Health、Inc.	多発性硬化症を治療するための方法と組成物
US20200384004A1 *	2017-12-01	2020-12-10	Elysium Health、Inc.	緑内障を治療するための方法と組成物
CN111569084B *	2019-02-19 スルファノー	2021-07-13 ブテロスチルベン、	中国科学院 上海 研究所	ベースの環形成カップリング分子dcz0801化合物に基づく、その調製方法および用途
WO2020190703A1 *	2019-03-21	2020-09-24	Elysium Health、Inc.	創傷治療の方法

*審査官による引用、†第三者による引用、‡家族から家族への引用

同様の文書

出版物	発行日	タイトル
-----	-----	------

出版物	発行日	タイトル
KR20180021784A	2018-03-05	皮膚病の治療のためのニコチンアミドリボシドおよびブテロステルベン組成物および方法
KR20190046895A	2019-05-07	神経変性疾患の治療のためのニコチンアミドリボサイドとブテロステレン組成物および方法
TW201827051A	2018-08-01	ノルベナジンの使用 統合失調症または情動性統合失調症の治療における
ES2760920T3	2020-05-18	Profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol
CN105143174A	2015-12-09	治疗帕金森疾病的新型高穿透力药物和医药组合物
JP2013534930A	2013-09-09	糖尿病を治療するための多成分調剤
KR20160005356A	2016-01-14	방사선완화 약제학적 제형
US20140112983A1	2014-04-24	Nitrite compositions and uses thereof
JP2016537360A	2016-12-01	神経変性疾患を治療するための新規な方法
TW517048B	2003-01-11	Pharmaceutical composition for treating depressive disorders and bipolar disorders comprising (+)-A-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-piperidinemethanol
CN104725363A	2015-06-24	取代的嘧啶化合物及其使用方法和用途
WO2015016698A1	2015-02-05	Composición farmacéutica con agentes antiinflamatorios y proceso de producción
JP6337135B2	2018-06-06	フマル酸エステルのスルホンアミドプロドラッグ及びスルフィンアミドプロドラッグ並びに種々の疾患の治療におけるその使用
WO2013186311A1	2013-12-19	Extended release formulations
JP2016530289A	2016-09-29	重水素化合物
MX2013001506A	2013-02-27	PANTENYL DOCOSAHEXANOATE AND ITS USE FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES.
TW200724138A	2007-07-01	Substituted carboxylic acid derivatives for the treatment of diabetes and lipid disorders, their preparation and use
WO2005019157A1	2005-03-03	Choline esters useful for the treatment of cognitive dysfunctions and enhancement of memory, learning and cognition
CN105828808B	2020-03-13	包含溴醋茶碱及疏水性缓释剂的缓释型药学组合物
US10301318B2	2019-05-28	神経 活性化化合物とその使用方法
CN109251155A	2019-01-22	α-アミノアミド 誘導体とその用途
WO2020190703A1	2020-09-24	創傷治療の方法
CN110240557A	2019-09-17	ピロリジンアミド 誘導体とその用途
CN108912029A	2018-11-30	窒素 含有複素環式アミド誘導体とその用途
WO2020214879A1	2020-10-22	徐放性製剤

優先順位および関連アプリケーション

優先アプリケーション (3)

出願	優先日	出願日	タイトル
US201562173733P	2015年6月10日	2015年6月10日	<i>の米国仮出願</i>
US62 / 173,733		2015-06-10	
PCT / US2016 / 019653	2015-06-10	2016-02-25	ニコチンアミドリボシドおよびブテロステルベンの組成および皮膚障害の治療方法

コンセプト

機械抽出

[ダウンロード](#) [フィルターテーブル](#)

名前	画像	セクション	数	クエリー一致
■ 混合物		タイトル、クレーム、要約、説明	129	0.000
■ [C @ H] 1 (CO) O [C @ @ H] ([n +] 2cccc (c2) C (= O) N) [C @ @ H] ([C @ @ H] 1O) O		タイトル、クレーム、要約、説明	62	0.000
■ 皮膚疾患		タイトル、クレーム、要約、説明	58	0.000
■ ニコチンアミドリボシド		タイトル、クレーム、要約、説明	58	0.000
■ ニコチンアミドリボシド		タイトル、クレーム、要約、説明	56	0.000

名前	画像	セクション	数	クエリー一致
■ 配合		クレーム、要約、説明	13	0.000
■ 自己免疫疾患		クレーム、要約、説明	6	0.000
■ 日当たり		クレーム、要約、説明	6	0.000
■ 自己免疫性過敏症		クレーム、要約	5	0.000
■ 気道感染症		クレーム、説明	14	0.000
■ 医薬品エイズ		クレーム、説明	14	0.000
■ 用途別化学物質		クレーム、説明	13	0.000
■ 医薬組成物		クレーム、説明	12	0.000
■ 湿疹		クレーム、説明	11	0.000
■ 皮膚炎		クレーム、説明	11	0.000
■ 湿疹		クレーム、説明	11	0.000
■ 乾癬		クレーム、説明	10	0.000
■ 強皮症		クレーム、説明	9	0.000
■ グリセリン		クレーム、説明	9	0.000
■ グリセリン		クレーム、説明	9	0.000
■ 皮膚病		クレーム、説明	8	0.000
■ 二酸化ケイ素		クレーム、説明	8	0.000
■ 二酸化ケイ素		クレーム、説明	8	0.000
■ 二酸化ケイ素		クレーム、説明	8	0.000
■ デキストリン		クレーム、説明	7	0.000
■ 微結晶性セルロース		クレーム、説明	7	0.000
■ ステアリン酸マグネシウム		クレーム、説明	7	0.000
■ ステアリン酸マグネシウム		クレーム、説明	7	0.000
■ ステアリン酸マグネシウム		クレーム、説明	7	0.000
■ 微結晶性セルロース		クレーム、説明	7	0.000
■ 微結晶性セルロース		クレーム、説明	7	0.000
■ 微結晶性セルロース		クレーム、説明	7	0.000
■ 酸化チタン		クレーム、説明	7	0.000
■ 二酸化チタン		クレーム、説明	7	0.000
■ 二酸化チタン		クレーム、説明	7	0.000
■ 野菜		クレーム、説明	7	0.000
■ 紅斑		クレーム、説明	6	0.000
■ 角質増殖症		クレーム、説明	6	0.000
■ 角化症。		クレーム、説明	6	0.000

名前	画像	セクション	数	クエリー一致
■ 鬱滞性皮膚炎		クレーム、説明	6	0.000
■ プリリアントブルー-FCF		クレーム、説明	5	0.000
■ 発疹		クレーム、説明	5	0.000
■ ゼラチン		クレーム、説明	5	0.000
■ 炎症		クレーム、説明	5	0.000
■ 発疹		クレーム、説明	5	0.000
■ ひまわりレシチン		クレーム、説明	5	0.000
■ 蜂のワックス		クレーム、説明	5	0.000
■ ミツバチ		クレーム、説明	5	0.000
■ プリリアントブルー-FCF		クレーム、説明	5	0.000
■ 紅斑		クレーム、説明	5	0.000
■ 発疹		クレーム、説明	5	0.000
■ ゼラチン		クレーム、説明	5	0.000
■ ゼラチン		クレーム、説明	5	0.000
■ ゼラチン		クレーム、説明	5	0.000
■ ゼラチンデザート		クレーム、説明	5	0.000
■ inflammatory processes		claims,description	5	0.000
■ olive oil		claims,description	5	0.000
■ olive oils		claims,description	5	0.000
■ purified water		claims,description	5	0.000
■ silicon dioxide		claims,description	5	0.000
■ titanium dioxide		claims,description	5	0.000
■ water		クレーム、説明	5	0.000
■ にきび		クレーム、説明	4	0.000
■ スカーレットGN		クレーム、説明	4	0.000
■ 肌		クレーム、説明	4	0.000
■ 扁平上皮癌		クレーム、説明	4	0.000
■ アトピー性皮膚炎		クレーム、説明	4	0.000
■ ヒドロキシプロピルメチルセルロース		クレーム、説明	4	0.000
■ ヒドロキシプロピルメチルセルロース		クレーム、説明	4	0.000
■ ヒドロキシプロピルメチルセルロース		クレーム、説明	4	0.000
■ ヒプロメロース		クレーム、説明	4	0.000
■ 日光角化症		クレーム、説明	3	0.000
■ 基底細胞がん		クレーム、説明	3	0.000
■ Colletotrichumagaves		クレーム、説明	3	0.000
■ 接触性皮膚炎		クレーム、説明	3	0.000
■ アトピー性皮膚炎		クレーム、説明	3	0.000
■ 皮膚炎の接触		クレーム、説明	3	0.000

名前	画像	セクション	数	クエリー一致
■ 乾皮症性湿疹		クレーム、説明	3	0.000
■ 好酸球性筋炎		クレーム、説明	3	0.000
■ そばかす		クレーム、説明	3	0.000
■ 肉腫		クレーム、説明	3	0.000
■ 脂漏性皮膚炎		クレーム、説明	3	0.000
■ 脂漏性皮膚炎		クレーム、説明	3	0.000
■ スティーブンス・ジョンソン症候群		クレーム、説明	3	0.000
■ スティーブンス・ジョンソン症候群		クレーム、説明	3	0.000
■ 日焼け		クレーム、説明	3	0.000
■ 静脈瘤		クレーム、説明	3	0.000
■ 白斑		クレーム、説明	3	0.000
■ 脱毛症		クレーム、説明	3	0.000
■ コースティクス		クレーム、説明	3	0.000
■ 慢性		クレーム、説明	3	0.000
■ 皮膚炎の接触		クレーム、説明	3	0.000
■ 皮膚筋炎		クレーム、説明	3	0.000
■ 真菌		クレーム、説明	3	0.000
■ 脱毛		クレーム、説明	3	0.000
■ 天疱瘡		クレーム、説明	3	0.000
■ 尋常性天疱瘡		クレーム、説明	3	0.000
■ 全身性エリテマトーデス		クレーム、説明	3	0.000
■ 組織		クレーム、説明	3	0.000
■ 母斑		クレーム、説明	2	0.000
■ 血管炎		クレーム、説明	2	0.000
■ 毎日		クレーム、説明	2	0.000
■ 良性前立腺肥大症		クレーム	4	0.000
■ エリテマトーデス		クレーム	2	0.000
■ メラノダーマ		クレーム	2	0.000
■ 天疱瘡		クレーム	2	0.000
■ 羞明		クレーム	2	0.000
■ 壊死性		クレーム	2	0.000
■ 再生不良性貧血		クレーム	1	0.000
■ メラニン細胞性母斑		クレーム	1	0.000
■ 脊髄		クレーム	1	0.000
■ 腺		クレーム	1	0.000
■ 毒		クレーム	1	0.000