

(1 2) 【公報種別】 公開特許公報

【公報作成日】 2018-03-05

(1 9) 【発行国・地域】 KR

【発行国・地域】 KR

(1 1) 【公開番号】 1020180021784

(1 2) 【公報種別】 A

(4 3) 【公開日】 2018-03-05

(8 5) 【翻訳文提出日】 2018-01-05

【出願国・地域】 KR

(2 1) 【出願番号】 1020187000353

(2 2) 【出願日】 2016-02-25

(3 3) 【優先権主張国・地域】 US

(3 1) 【優先権主張番号】 62/173,733

(3 2) 【優先日】 2015-06-10

(5 1) 【国際特許分類】

【レベルコード】 A

【バリューコード】 I

A61K 31/706 (2006.01)

【レベルコード】 A

【バリューコード】 I

A61K 31/09 (2006.01)

【レベルコード】 A

【バリューコード】 I

A61K 8/368 (2006.01)

【レベルコード】 A

【バリューコード】 I

A61K 8/67 (2006.01)

【レベルコード】 A

【バリューコード】 I

A61K 9/48 (2006.01)

【レベルコード】 A

【バリューコード】 I

A61P 17/00 (2006.01)

【レベルコード】 A

【バリューコード】 I

A61Q 19/00 (2006.01)

【CPC分類】

A61K 31/706 (2013.01)

【ポジションコード】 F

【バリューコード】 I

【付与国・地域】 KR

A61K 31/09 (2013.01)

【ポジションコード】 L

【バリューコード】 I

【付与国・地域】 KR

A61K 8/368 (2013.01)

【ポジションコード】 L

【バリューコード】 I

【付与国・地域】 KR

A61K 8/675 (2013.01)

【ポジションコード】 L

【バリューコード】 I

【付与国・地域】 KR

A61K 9/4866 (2013.01)

【ポジションコード】 L

【バリューコード】 I

【付与国・地域】 KR

A61P 17/00 (2018.01)

【ポジションコード】 L

【バリューコード】 I

【付与国・地域】 KR

A61Q 19/004 (2013.01)

【ポジションコード】 L

【バリューコード】 I

【付与国・地域】 KR

A61K 2300/00 (2013.01)

【ポジションコード】 L

【バリューコード】 A

【付与国・地域】 KR

(54) 【発明の名称】 皮膚病の治療のためのニコチンアミドリボシード及びプテロステイルベン組成物及び方法

【請求項の数】 23

【審査請求の有無】 false

(71) 【出願人】

【組織機関名又は会社名】 엘리시움 헬스, 인크.

【住所】 미합중국 뉴욕주 뉴욕시 브로드웨이 434 2층 (우:10013)

【出願人分類】 Applicant

【国・地域名】 US

(72) 【発明者】

【組織機関名又は会社名】 마르코틀리, 에릭, 알렉산더

【住所】 미국 10012 뉴욕주 뉴욕 프린스 스트리트 50 넘버6에이

【組織機関名又は会社名】 구아랑테, 레오나르드, 퍼싱

【住所】 미국 02466 메사추세츠주 뉴턴 스탠턴 애비뉴 93

【組織機関名又は会社名】 알미나나, 다니엘, 안토니오

【住所】 미국 10013 뉴욕주 뉴욕 멀버리 스트리트 172 아파트 8

【組織機関名又は会社名】 보웬, 폴, 마이클

【住所】 미국 02465 메사추세츠주 뉴턴 버클리 스트리트 149

(74) 【代理人】

【代理人分類】 Agent

【組織機関名又は会社名】 양영준

(74) 【代理人】

【代理人分類】 Agent

【組織機関名又は会社名】 이상남

【出願国・地域】 US

(21) 【出願番号】 PCT/US2016/019653

【発行国・地域】 WO

(11) 【公開番号】 WO 2016/200447

(43) 【公開日】 2016-12-15

(57) 【要約】

【0001a】 皮膚病を治療するためのニコチンアミドリボシード及びプテロスティルเบนの調合物を含む組成物及びこれら組成物及びそれらの均等物を使用して皮膚病を治療する方法が記述される。 これら組成物または方法を使用して治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-関連皮膚病及び癌-関連皮膚病を含む。 一実施形態で、ニコチンアミドリボシード及びプテロスティルเบนの調合物を含む組成物は経口製剤に製造される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(i) 治療有効量のニコチンアミドリボシード及び治療有効量のプテロスティルเบนの調合物 ; 及び (ii) 製薬上許容される賦形剤を含んで、ここで調合物は皮膚病の治療のための治療有効量で存在することである組成物。

【請求項2】

第1項において、治療有効量のニコチンアミドリボシードが一日に約100mgないし約1000mg間で、治療有効量のプテロスティルベンが一日に約25mgないし約500mg間である組成物。

【請求項3】

第1項または第2項において、治療有効量のニコチンアミドリボシードが一日に約200mgないし700mg間である製剤。

【請求項4】

第1項ないし第3項の中でどれか一項において、治療有効量のニコチンアミドリボシードが一日に約50ないし250mg間である製剤。

【請求項5】

第1項ないし第4項の中でどれか一項において、治療有効量のプテロスティルベンが一日に約50mgである製剤。

【請求項6】

第1項ないし第5項の中でどれか一項において、皮膚病が炎症、日光露出、自己免疫疾患、またはその組合せによって誘発されることである製剤。

【請求項7】

第6項において、日光露出によって誘発される皮膚病が光線角化症、黒子または年まだら、脂漏性角化症、サンバーン、光敏感、母斑、多型光発疹、日光弾性線維症またはしわ、皮膚癌（例えば黒色腫、扁平細胞癌、基底細胞癌腫）、及びそばかすで成り立つ群から選択されたことである製剤。

【請求項8】

第6項において、炎症によって誘発される皮膚病が乾癬、接触しん、アトピー皮膚炎、退屈皮膚炎、乾燥湿疹、円盤湿疹、手湿疹、重力/静脈瘤湿疹、湿疹薬発疹、単純太線、にきび、扁平苔癬、太線形ザンビヌルズング、慢性太線形角化症、光沢苔癬、線状苔癬、菌床食肉種、紅色皮膚症、多型紅斑、スチーブンス-ジョンソン症候群、血管炎、及び毒性表皮壊死溶解で成り立つ群から選択されたことである製剤。

【請求項9】

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うみ皮膚症、電信紅斑ループス、好エオジン筋周膜炎、皮膚硬化症、尋常天疱瘡、水ぶくれ類似天疱瘡、円形脱毛、白斑症、乾癬、皮膚筋炎、及び異栄養性水泡性表皮剥離症で成り立つ群から選択されたことである製剤。

【請求項10】

第1項ないし第9項の中でどれか一項において、製薬上許容される賦形剤が微晶質セルロース、ヒップロメルロス、植物性マグネシウムステアレート、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、F. D. & Cブルー1及びF. D. & Cレッド4で成り立つ群から選択されたことである製剤。

【請求項11】

第1項ないし第10項の中でどれか一項において、経口投与される組成物。

【請求項12】

第1項ないし第11項の中でどれか一項において、1日1回用量に投与される組成物。

【請求項13】

第1項ないし第11項の中でどれか一項において、一日に2用量に投与される組成物。

【請求項14】

皮膚病の治療のためにその治療を必要とする患者で治療有効量のニコチンアミドリボシード及び治療有効量のプテロスティルベンの調合物を投与することを含む方法。

【請求項15】

第14項において、治療有効量のニコチンアミドリボシードが一日に約100mgないし約1000mg間で、治療有効量のプテロスティルベンが一日に約25mgないし約250mg間である方法。

【請求項16】

第14項または第15項において、治療有効量のニコチンアミドリボシードが一日に約200mgないし700mg間である方法。

【請求項17】

第14項ないし第16項の中でどれか一項において、治療有効量のニコチンアミドリボシードが一日に約250mgである方法。

【請求項18】

第14項ないし第17項の中でどれか一項において、治療有効量のプテロスティルベンが一日に約50mgである方法。

【請求項19】

第14項ないし第18項の中でどれか一項において、皮膚病が日光露出、炎症、自己免疫疾患、またはその組合せによって誘発されることである方法。

【請求項20】

第19項において、日光露出によって誘発される皮膚病が光線角化症、黒子または年まだら、脂漏性角化症、サンバーン、光敏感、母斑、多型光疹、日光弾性線維症またはしわ、皮膚癌（例えば黒色腫、扁平細胞癌、基底細胞癌腫）、及びそばかすで成り立つ群から選択されたことである方法。

【請求項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、接触しん、アトピー皮膚炎、退屈皮膚炎、乾燥湿疹、円盤湿疹、手湿疹、重力/静脈瘤湿疹、湿疹薬疹、単純太線、にきび、扁平苔癬、太線形ザンピヌルズング、慢性太線形角化症、光沢苔癬、線状苔癬、菌床食肉種、紅色皮膚症、多型紅斑、スチーブンス-ジョンソン症候群、血管炎、及び毒性表皮壊死溶解で成り立つ群から選択されたことである方法。

【請求項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壊疽うみ皮膚症、電信紅斑ループス、好エオジン筋周膜炎、皮膚硬化症、尋常天疱瘡、水ぶくれ類似天疱瘡、円形脱毛、白斑症、乾癬、皮膚筋炎、及び異栄養性水泡性表皮剥離症で成り立つ群から選択されたことである方法。

【請求項23】

第14項ないし第22項の中でどれか一項において、製薬上許容される賦形剤が微晶質セルロース、ヒップロメルロス、植物性マグネシウムステアレート、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、F. D. & Cブルー1及びF. D. & Cレッド4で成り立つ群から選択されたことである方法。

【説明】

(54) 【発明の名称】 皮膚病の治療のためのニコチンアミドリボシード及びプテロスティルベン組成物及び方法

【技術分野】

【0001】 本出願はアメリカ仮出願第62/173,733号の利益を主張しながらこれはその全体として本願に参照に引用される。

【0002】 本発明の分野は一般的に皮膚病の治療のための組成物及び方法に関する。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ード及びプテロスティルベン組成物及び方法に関する。

【背景技術】

【0003】 皮膚病は最も有り勝ちなヒト疾病中の一つである。それらは約30%ないし約70%間の個人に影響を及ぼして、世界的水準で備え付け名籍疾病負担の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、ヒト疾病の10個分類による最も最近の研究によると、1000個の超える皮膚病があり一部状態が皮膚疾病負担の大部分を占める(Hay, et al., J. Invest. Dermatol., 2014, 134, 1527-1534)。統べて、皮膚病は2010年に障害によって損失された軟水に表現された備え付け名籍負担の4番目に主な原因であった。皮膚病は個人に多くの有害な影響、例えば健康に関わる生の質損傷、他人による否定的な評価に対する恐れ、身体的不能状態及び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来た(Hay, et al., J. Invest. Dermatol., 2014, 134, 1527-1534)。

【0004】 標準治療は日光露出のような誘発源の回避を含む。治療または予防作用剤の組成物は例えば経口投与を通じて電信に伝達されるか、局所的に適用されるかまたは真皮層に注入される。コルチコステロイド；ビタミンD3類似体例えばカルシボトリエン；コールタールなどの局所適用を含めて多様な治療及び方法が数年の間使われた。一部患者は風呂溶液及び一般的な保湿剤を利用して来た。日光及び紫外線処理も使われた。レチノイド、メトトレキセート、サイクロスポリン、ヒドロキシウレア及び抗生剤への電信治療が時々必要である。より最近には、新しい生物学的製剤及び生物学的免疫反応調節剤、例えばアレファセプト、エファリズマブ、及びエタネルセプトが開発された。

【0005】このような各治療法はそれぞれ長短所を有する。多くの事例で、患者は治療法に対する耐性を有するようになって効果が減少するようになる。またこのような治療法は患者達にたびたび煩わしくて、不快なおいがして、反復的で退屈である。

【0006】スアブ (S u a v e) 以外の米国特許第 9, 0 0, 1 4 7 号は皮膚病を治療するためのニコチノイルリボシード及びニコチンアミドリボシード誘導体の経口及び局所組成物を記述する。ヨーロッパ特許第 2, 4 9 3, 4 6 2 号は局所投与を通じる皮膚疾患及び損傷の予防、治療、または二つともを使用するための、プテロスティルベン及び任意にケルセチンまたはその任意の許容される塩を含む組成物を記述する。WO 2 0 1 5 / 0 6 6 3 8 2 はスチルベノイド (例えば、プテロスティルベン)、コキユミン、ペプチド、レチノール、サリチル酸、ベンゾイル過酸化物、ビタミン C (L - アスコルビン酸)、アントシアニンのような化合物、またはその組合せと任意に共にニコチンアミドリボシード、またはその塩を含む経口及び局所皮膚管理組成物を記述する。

【0007】多くの有害な影響及び皮膚病に対する関心に照らしてみる時、抗生剤及び免疫抑制剤を伴わない皮膚病の電信治療のための製剤及び方法に対する要求がある。

【0008】治療有効量のニコチンアミドリボシード及び治療有効量のプテロスティルベンの調合物；及び製薬上許容される賦形剤を含んで、ここで調合物は皮膚病の治療のための治療有効量で存在することである組成物。

【0009】皮膚病の治療のためにその治療を必要とする患者で治療有効量のニコチンアミドリボシード及び治療有効量のプテロスティルベンの調合物を投与することを含む方法。

【0010】皮膚病を治療する経口製剤及び方法が記述される。特定実施様態で、組成物は治療有効量のニコチンアミドリボシード、治療有効量のプテロスティルベン、または二つともを含むことができる。特定実施様態で、組成物はニコチンアミドリボシード及びプテロスティルベンを含むことができる。特定実施様態で、方法は治療有効量のニコチンアミドリボシード及び／またはプテロスティルベンを投与することを含むことができる。特定実施様態で、方法は治療有効量のニコチンアミドリボシード及びプテロスティルベンの調合物を経口投与することを含むことができる。特定実施様態で、方法は皮膚病を治療するためにニコチンアミドリボシード及びプテロスティルベンの調合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。

【0011】特定実施様態で、組成物は治療有効量のニコチンアミドリボシード、治療有効量のプテロスティルベン、または二つともを含むことができる。特定実施様態で、組成物はニコチンアミドリボシード及びプテロスティルベンを含むことができる。特定実施様態で、方法は治療有効量のニコチンアミドリボシード及び／またはプテロスティルベンを投与することを含むことができる。特定実施様態で、方法はニコチンアミドリボシード及びプテロスティルベンの調合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。特定実施様態で、方法は皮膚病を治療するためにニコチンアミドリボシード及びプテロスティルベンの調合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。

【0012】特定実施様態で、ニコチンアミドリボシードは一日に約 1 0 0 mg ないし約 1 0 0 0 mg 間の量に投与されうる。ニコチンアミドリボシードは一日に約 2 5 mg ないし約 5 0 0 mg 間の量に投与されうるプテロスティルベンと組み合わせて投与されうる。

【0013】特定実施様態で、ニコチンアミドリボシードは一日に約 2 0 0 mg ないし約 7 0 0 mg の量に投与されうる。ニコチンアミドリボシードは一日に約 2 5 mg ないし約 2 5 0 mg 間の量に投与されうるプテロスティルベンと組み合わせて投与されうる。

【0014】特定実施様態で、ニコチンアミドリボシードは一日に約 2 5 0 mg の量に投与されうる。ニコチンアミドリボシードは一日に約 2 5 mg ないし約 2 5 0 mg の量に投与されうるプテロスティルベンと組み合わせて投与されうる。特定実施様態で、ニコチンアミドリボシードは一日に約 2 5 0 mg の量に投与されうる。ニコチンアミドリボシードは一日に約 5 0 mg の量に投与されうるプテロスティルベンと組み合わせて投与されうる。

【0015】治療有効量のニコチンアミドモノヌクレチド及び治療有効量のエプシロン-ビニペリンの調合物；及び製薬上許容される賦形剤を含んで、ここで調合物は皮膚病を治療するための治療有効量で存在することである組成物。

【0016】皮膚病の治療のためにその治療を必要とする患者で治療有効量のニコチンアミドモノヌクレチド及び治療有効量のエプシロン-ビニペリンの調合物を投与することを含む方法。

【0017】治療有効量のニコチンアミドモノヌクレチド及び治療有効量のナイアシンの調合物；及び製薬上許容される賦形剤を含んで、ここで調合物は皮膚病を治療するための治療有効量で存在することである組成物。

【0018】皮膚病の治療のためにその治療を必要とする患者で治療有効量のニコチンアミドモノヌクレチド及び治療有効量のナイアシンの調合物を投与することを含む方法。

【0019】治療有効量のニコチンアミドリボシード及び治療有効量のエプシロン-ビニペリンの調合物；及び製薬上許容される賦形剤を含んで、ここで調合物は皮膚病を治療するための治療有効量で存在することである組成物。

【0020】皮膚病の治療のためにその治療を必要とする患者で治療有効量のニコチンアミドリボシード及び治療有効量のエプシロン-ビニペリンの調合物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リボシード及び治療有効量のレスベラトロールの調合物；及び製薬上許容される賦形剤を含んで、ここで調合物は皮膚病を治療するための治療有効量で存在することである組成物。

【0022】皮膚病の治療のためにその治療を必要とする患者で治療有効量のニコチンアミドリボシード及び治療有効量のレスベラトロールの調合物を投与することを含む方法。

【0023】皮膚病を治療するためのニコチンアミドリボース、プテロステイルベンまたはその調合物を含む制約組成物が本明細書で記述される。特定実施様態で、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。特定実施様態で、組成物は治療有効量のプテロステイルベンを含むことができる。

【0024】特定実施様態で、組成物はニコチンアミドリボース及びプテロステイルベンの調合物を治療有効量で含むことができる。制約組成物は軟質ゲルカプセルまたは硬質外皮カプセル型、または錠剤のような他の固体形態であることができる。特定実施様態で、制約組成物は約250mgのニコチンアミドリボシード及び約50mgのプテロステイルベンを含むことができる。制約組成物は1日1回以上投与されうる。特定実施様態で、組成物は一日二回投与されうる。制約組成物が一日二回投与される実施様態で、組成物は約125mgのニコチンアミドリボシード及び約25mgのプテロステイルベンを含むことができる。特定実施様態で、ニコチンアミドリボシード及びプテロステイルベンを含む化合物、組成物または制約組成物は経口製剤に製造されうる。特定実施様態で、ニコチンアミドリボシード及びプテロステイルベンを含む化合物、組成物または制約組成物は局所製剤に製造されうる。

【0025】本発明の追加的特徴、長所、及び実施様態は提示されるか次詳細な説明及び請求項を考慮すると明白だ。また、前述の本発明の要約及び次詳細な説明は例示的で追加的説明を提供するための意図で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。

【0026】I. 定義

【0027】用語“患者”、“対象”、“個人”または“宿主”はヒトまたは人非人動物を指称する。

【0028】用語“治療する”及び“改善する”は投与後皮膚病の視覚的兆しが癒されて、減って、減少して、改善して、緩和されて、軽減されて、予防されて、及び/または逆転されることを意味する。皮膚病の視覚的兆しは紅潮、紅斑、口陳、膿疱、毛細血管拡張、顔むくみ、非類、乾癬、紅潮、滑らか、差し支え、血管科だ、及び/または顔欠点であることができる。

【0029】本明細書に使われた、用語“治療有効”は要望される治療結果を生むのに必要なニコチンアミドリボシード及びプテロステイルベンの量を指称する。特定実施様態で、ニコチンアミドモノヌクレチド、ナイアシニアミド、ニコチンアミド、ニコチン酸及び/またはナイアシンはニコチンアミドリボシードを取り替えることができる。特定実施様態で、ニコチンアミドリボシード、ニコチンアミドモノヌクレチド、及び/またはナイアシンの組合せが使われることができる。特定実施様態でエプシロン-ビニペリン及び/またはレスベラトロールがプテロステイルベンを取り替えることができる。特定実施様態で、プテロステイルベン、エプシロン-ビニペリン、及び/またはレスベラトロールの組合せが使われることができる。

【0030】本明細書に使われた、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製薬上許容される物質、組成物またはビヒクル、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称する。

【0031】本明細書で一般的に使われる“製薬上許容される”は正しい医学的判断の範囲内で合理的な利益/危険の割合に相応する過度な毒性、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ヒト及び動物の組織、機関、及び/または体液と接触して使用するのに適合したそういう化合物、物質、組成物、及び/または剤形を指称する。

【0032】本明細書に使われた“立体異性体”は等しい分子式及び結合された原子順序（構成）を有するが、空間でそれら原子の3次元配列が他の異性質体分子を指称する。立体異性体の例示は鏡像異性体及びジアステレオマーを含む。本明細書に使われた、鏡像異性体は光学活性またはキラル分子の2個の鏡像形態の中で一つを指称する。ラセミ混合物は光学活性またはキラル分子の二つの形態すべてを含む。ジアステレオマー（またはディアステレオイソメル）は鏡像異性体（お互いに重ならない鏡像）ではない立体異性体である。キラル分子は立体中心またはステレオゼニックセンターとも指称するキラル中心を含んで、これは任意の2個育てる相互乗換えすると立体異性体が作られる育てる含む分子内任意の点で、必ず原子である必要はない。有機化合物で、キラル中心は一般的に炭素、リンまたは硫黄原子だが、有機及び無機化合物で他の原子価立体中心になることもできる。分子は複数個の立体中心を有することができ、これは多くの立体異性体を付与する。立体異性質性が四面体ステレオゼニックセンター（例えば、四面体炭素）による化合物から、家庭的に可能な立体異性体の計個数は 2^n を超過しないだろうで、ここで n は四面体立体中心の個数である。対称である分子はよく立体異性体の最大可能個数よりさらに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だと指称する。鏡像異性体の混合物は一鏡像異性体が50%を超過する量で存在するように鏡像異性体超過（enantiomerically enri

c h e d) であることがある。鏡像異性体及び／またはジアステレオマーは該当の技術分野に公示された技術を使用して分割または分離することができる。

【0033】本明細書に使われた“置換された”は本明細書に記載された化合物または作用基のすべての許容される置換基を指称する。許容される置換基は有機化合物の非環式及び環式、分枝型及び非分枝型、炭素環式及びヘテロ環式、芳香族及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ないし14個の炭素原子であることができる任意の個数の炭素原子を含んで線形、分枝型、または環状構造形式である酸素、硫黄、または窒素グループのような1個以上のヘテロアトムを任意に含む任意の他の有機グループを含むが、ここに限定されない。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、アールオキシ、置換されたアールオキシ、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、カルボキシル、置換されたカルボキシル、アミノ、置換されたアミノ、アミド、置換されたアミド、スルホニル、置換されたスルホニル、スルホン酸、ホスホリル、置換されたホスホリル、ホスホニル、置換されたホスホニル、ポリアリール、置換されたポリアリール、C₃-C₂₀サイクリック、置換されたC₃-C₂₀サイクリック、ヘテロサイクリック、置換されたヘテロサイクリック、アミノ酸、ポリ(乳酸-コグリコール酸)、ペプチド、及びポリペプチド育てる含む。そういうアルキル、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、アールオキシ、置換されたアールオキシ、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、カルボキシル、置換されたカルボキシル、アミノ、置換されたアミノ、アミド、置換されたアミド、スルホニル、置換されたスルホニル、スルホン酸、ホスホリル、置換されたホスホリル、ホスホニル、置換されたホスホニル、ポリアリール、置換されたポリアリール、C₃-C₂₀サイクリック、置換されたC₃-C₂₀サイクリック、ヘテロサイクリック、置換されたヘテロサイクリック、アミノ酸、ポリ(乳酸-コグリコール酸)、ペプチド、及びポリペプチドという追加に置換されうる。

【0034】窒素のようなヘテロアトムは水素置換基及び／またはヘテロアトムの原子価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有することができる。“置換”または“置換された”はそういう置換が置換された原子及び置換基の許容される原子価に合致して置換結果安定した化合物、すなわち例えば再配列、横輪、除去などによって自発的に転換されない化合物を生成させるという暗黙的手がかりを含むことに理解される。

【0035】用語“アルキル”は飽和脂肪族基のラジカルを指称して、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、シクロアルキル(脂環式)機、アルキル-置換されたシクロアルキル機、及びシクロアルキル-置換されたアルキル基を含む。

【0036】一部実施形態で、直鎖または分枝鎖アルキルはそれの株骨格内に30個以下(例えば、直鎖の場合C₁-C₃₀、分枝鎖の場合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、一部シクロアルキルはそれらの環構造内に3-10個の炭素原子を有して、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、及び請求項全体にかけて使われた用語“アルキル”(または“低級アルキル”)は“非置換されたアルキル”及び“置換されたアルキル”二つともを含むことができ、この中後者は炭化水素株骨格の一つ以上の炭素上の水素を置換する一つ以上の置換基を有するアルキル部分を指称する。そういう置換基はハロゲン(例えばフッ素、クロリン、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)、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、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、サルフェイト、スルホネート、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及びR'は独立的に水素、アルキル、またはアリールで、ここで窒素原子は任意に4級化になる) ; -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、ホスフィネート、シリル、エーテル、スルホニル、スルホンアミド、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、ハロアルキル(例えば-CF₃、-CH₂-CF₃、-CCl₃) ; -CN ; -NCOCOCH₂CH₂ ; -NCOCOCH₂CH ; -NCS ; 及びその組合せを含むがここに限定されない。

【0037】炭素数が他に特定されない以上、本明細書に使われた“低級アルキル”は前記定義されたアルキル基を意味するものの、その株骨格構造内に1ないし10個の炭素、または1ないし6個の炭素原子を有する。同様に、“低級アルケニル”及

び“低級アルキニル”は似ている鎖長さを有する。本出願全体にかけて、アルキル基は低級アルキルであることができる。一部実施様態で、本明細書でアルキルとして指定された置換基は低級アルキルである。

【0038】該当の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部分それら自分が置換されうるということを理解するはずである。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、ホスホリル（例えばホスホネート及びホスフィネート）、スルホニル（例えばサルフェイト、スルホンアミド、スルファモイル及びスルホネート）、及びシリル機、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、及びエステル）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などを含むことができる。シクロアルキルは等しい方式に置換されうる。

【0039】用語“アルケニル”及び“アルキニル”は先立って記載されたアルキル基と長さ及び可能な置換が類似す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称する。

【0040】用語“置換されたアルケニル”は炭化水素株骨格の1個以上の炭素上の1個以上の水素原子を置換する1個以上の置換基を有するアルケニル部分を指称する。そういう置換基はハロゲン、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、またはチオホルメート）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（または4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、サルフェイト、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシリル、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、及びその組合せを含むが、ここに限定されない。

【0041】用語“置換されたアルキニル”は炭化水素株骨格の1個以上の炭素上の1個以上の水素原子を置換する1個以上の置換基を有するアルキニル部分を指称する。そういう置換基はハロゲン、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、またはチオホルメート）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（または4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、サルフェイト、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシリル、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、及びその組合せを含むが、ここに限定されない。

【0042】本明細書に使われた“アリール”は、 $C_5 - C_{26}$ - 円芳香族、接合芳香族、接合ヘテロサイクリック、またはこの芳香族 (biaromatic) 環システムを指称する。本明細書に使われた“アリール”は5 -、6 -、7 -、8 -、9 -、10 -、14 -、18 -、及び24 - 円単一 - 環芳香族機、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、コラヌルレン、コロネンなどを含むことができる。“アリール”は2個以上のサイクリック環を有するポリッシュクリック環システムをさらに含んでここで2個以上の炭素は2個の隣接環（すなわち、“接合環”）に共通で少なくとも1個の環は芳香族で、例えば、他のサイ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、アリール及び/またはヘテロサイクルであることができる。

【0043】用語“置換されたアリール”は1個以上の芳香族環上の1個以上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、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）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（または4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、サルフェイト、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシリル、アルキルアリール、ハロアルキル（例えば CF_3 、 $-CH_2 - CF_3$ 、 $-CCl_3$ ）、 $-CN$ 、アリール、ヘテロアリール、及びその組合せを含むがここに限定されない1個以上の置換基に置換されたアリール基を指称する。

【0044】“ヘテロサイクル”、“ヘテロサイクリック”及び“ヘテロシリル”は相互乗換えして使われることができ、3 - 10個の環原子を含む一環式または罹患式環の環炭素または窒素原子を通じて付着したサイクリックラジカルを指称して、5 - 6個の環原子を有することができ、炭素及びビーパーオキサイド酸素、硫黄、及びN (Y)（ここでYは存在しないと仮定またはH、O、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、フェニルまたはベンジルである）で成り立つ群からそれぞれ選択された1ないし4個のヘテロ原子を含んで、任意に1 - 3個の二重結合を含んで任意に1個以上の置換基に置換される。ヘテロシリルは定義によってヘテロアリールから区分される。ヘテロサイクルの例示はピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ジヒドロフロ [2, 3 - b] テトラヒドロフラン、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ピペロニル、ピラニル、2H - ピロリル、4H - キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフ

ラニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニルを含むが、ここに限定されない。ヘテロサイクリック這うアルキル及びアリアルに対して先立って定義されたところのような1個以上の置換基に任意に置換されうる。

【0045】用語“ヘテロアリアル”はC₅-C₂₆-円芳香族、接合芳香族、この芳香族環システム、またはその組合せを指称して、ここで1個以上の芳香族環構造上の1個以上の炭素原子はヘテロアトムに置換されている。適合したヘテロアトムは酸素、硫黄、及び窒素を含むが、ここに限定されない。本明細書に使われた広く定義された、“ヘテロアリアル”は、1ないし4個のヘテロアトムを含むことができる5-、6-、7-、8-、9-、10-、14-、18-、及び24-円単一環芳香族機、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、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジンなどを含む。ヘテロアリアル這うまた“アリアルヘテロサイクル”または“ヘテロ芳香族”に指称されうる。“ヘテロアリアル”は2個以上の環を有するポリリッシュクリック環システムをさらに含んでここで2個以上の炭素は2個の隣接環（すなわち、“接合環”）に共通で少なくとも1個の環はヘテロ芳香族であり、例えば、他のサイ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、アリアル、ヘテロサイクル、またはその組合せであることができる。ヘテロアリアル環の例示はベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノーリニル、デカヒドロキノリニル、2H、6H-1, 5, 2-ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、このサティノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、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、オキサゾリル、オックシンドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチエニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、フリニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、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、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、チオフェニル及びキサントニルを含むが、ここに限定されない。環の中で1個以上は下の“置換されたヘテロアリアル”に関して定義されるとおり置換されうる。

【0046】用語“置換されたヘテロアリアル”は1個以上のヘテロ芳香族環上の1個以上の水素価ハロゲン、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）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（または4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、サルフェイト、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、ハロアルキル（例えばCF₃、-CH₂-CF₃、-CCl₃）、-CN、アリアル、ヘテロアリアル、及びその組合せを含むが、ここに限定されない1個以上の置換基に置換されたヘテロアリアル育てる指称する。

【0047】本明細書に使われた用語“ヘテロアトム”は炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。ヘテロアトムの例示は窒素、酸素及び硫黄を含む。

【0048】“類似体”及び“誘導体”は相互乗換えして使われることができ、某化合物と等しい核心部を有するが、結合順序、1個以上の原子及び/または原子集団の存在または部材、及びその組合せで某化合物と差がある化合物を指称する。誘導体は例えば1個以上の原子、作用基、または下位構造を含むことができる、核心部に存在する1個以上の置換基で某化合物と違えることができる。一般的に、誘導体は少なくとも理論的に某化合物から化学的及び/または物理的方法を通じて形成されることとすることができる。

【0049】I I. 組成物

【0050】A. 活性化剤

【0051】i. ニコチンアミドリボシード

【0052】先立って論議したところのように、特定実施様態で、方法及び組成物は助酵素NAD⁺の前駆体であるニコチンアミドリボシードを含んで、これはエネルギー生産、DNA修繕、細胞解読、炎症反応、及びタンパク質折り畳みのような物質代謝過程に伴う。ニコチンアミドリボシードの化学構造は下の提示されている。

【0053】

【0054】 <化学式 I >

【0055】 ニコチンアミドリボシードは4個の非対称中心を有して分離した、純粋なまたは部分的に精製された光学異性体としての任意の光学的異性体及びラセミ混合物を含むその任意の混合物が使われることができる。鏡像異性体形態は鏡像異性体超過であることができるし、例えば本質的に純粋な形態であることができる。よって、一部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%、及びその間の範囲で鏡像異性体超過であるニコチンアミドリボシードに関する。

【0056】 ラセミ形態は公示された方法によって、例えば光学活性産科共にそのジアステレオマー塩を分離して塩基を処理して光学活性アミン化合物を硝子させることで光学エナンチオマーで分割することができる。ラセミ体を光学エナンチオマーで分割するためのまた他の方法は光学活性基質上のクロマトグラフィに基づく。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。該当の技術分野の通常の技術者に知られた光学異性体の分割のための追加的方法が使われることができる。そういう方法は文献 [J. Jacques, A. Collet and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)] で論議されたことを含む。光学活性化合物はまた光学活性である出発物質から製造されうる。

【0057】 ニコチンアミドリボシードは四級塩で反対陰イオンとイオン結合を形成する。反対陰イオンの例示は適合した有機酸、例えば蟻酸、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、シナム酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、イタコン酸、乳酸、メタンサルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンサルホン酸、エタンサルホン酸、タルタル酸、アスコルビン酸、パモ酸、ビスメチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンサルホン酸、テオフィリン酢酸、だけでなく8-ハロテオフィリン、例えば8-ブロモテオフィリンなどの陰イオンを含む。製薬上許容される無機または有機酸反対陰イオンの追加的例示は文献 [J. Pharm. Sci., 66, 2 (1977)] に羅列された製薬上許容される塩を含む。特定他の実施形態で、活性化剤はニコチンアミドリボシードの誘導体、塩、溶媒和物、またはプロドラッグである。一部実施形態で、ニコチンアミドリボシード内リボースはβ-D-リボースである。特定実施形態で、ニコチンアミドリボシードはニコチンアミドモノヌクレチド、ナイアシンアミド、ニコチンアミド、ニコチン酸、及び/またはナイアシンで取り替えられるか合わせられることができる。

【0058】 一部実施形態で、活性化剤は化学式 I による化学構造を有するか：

【0059】

【0060】 <化学式 I >

【0061】 またはその製薬上許容される塩で、ここで：

【0062】 XはO、S、またはNRで；

【0063】 R₁及びR₂は水素、置換されたまたは非置換されたアルキル基、置換されたまたは非置換されたアルケニル基、置換されたまたは非置換されたアルキニル基、置換されたまたは非置換された非芳香族ヘテロサイクリック既または置換されたまたは非置換されたアリール基であることがあって；

【0064】 R₃、R₄、R₅、及びR₆は水素、置換されたまたは非置換されたアルキル基、置換されたまたは非置換されたアリール基、置換されたまたは非置換された非芳香族ヘテロサイクリック機、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及び-NRC(O)R'で成り立つ群から選択されることができるし；

【0065】 R₇、R₉、及びR₁₀は水素、置換されたまたは非置換されたアルキル基、置換されたまたは非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及び-C(O)SRで成り立つ群から選択されることができるし；

【0066】 R₈、R₁₁、及びR₁₂は水素、置換されたまたは非置換されたアルキル基、置換されたまたは非置換されたアリール基、置換されたまたは非置換された非芳香族ヘテロサイクリック機、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及び-NRC(O)R'で成り立つ群から選択されることができるし；

【0067】 ここでR及びR'は水素、置換されたまたは非置換されたアルキル基、置換されたまたは非置換されたアリール基または置換されたまたは非置換された非芳香族ヘテロサイクリック期日ことがあって；nは1または2である。化学式 I

の化合物はその異性体、鏡像異性体、及び立体異性体を含むことができる。

【0068】 i i. プテロスティルベン

【0069】 プテロスティルベンはレスベラトロールのポリフェノール基材誘導体で N A D + 前駆体のように物質代謝健康を促進する。 プテロスティルベンの化学構造は下に提示されている：

【0070】

【0071】 一部実施様態で、活性化剤はプテロスティルベンの誘導体、塩、溶媒和物、またはプロドラッグである。 特定実施様態で、プテロスティルベンはエプシロン-ビニペリン及び/またはレスベラトロールで取り替えられて/かけるが合わせられることができる。

【0072】 特定他の実施様態で、活性化剤は化学式 I I による化学構造を有するスチルベンや：

【0073】 または

【0074】 <化学式 I I >

【0075】

【0076】 <化学式 I I I >

【0077】 またはその製薬上許容される塩で、ここで：

【0078】 R'1、R'2、及びR'3は水素、置換されたまたは非置換されたアルキル基、置換されたまたは非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及び-C(O)SRであることがあって；

【0079】 ここでR及びR'は水素、置換されたまたは非置換されたアルキル基、置換されたまたは非置換されたアリール基または置換されたまたは非置換された非芳香族ヘテロサイクリック期日ことがあって； nは1または2である。 化学式 I I I 及び化学式 I I I の化合物はその異性体、鏡像異性体、及び立体異性体を含むことができる。

【0080】 B. 投与経路

【0081】 一実施様態で化合物、組成物または制約組成物は経口伝達のために、すなわち経口製剤に剤形化される。 経口固体剤形は文献 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. 1990 (Mack Publishing Co. Easton Pa. 18042)] 第89枚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、トローチ剤またはローゼン紙製、カシェ剤、ペレット剤、散剤、または顆粒剤または重合体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へのまたはリポソームでの物質混入を含む。 そういう組成物は物理的状態、安定性、生体内放出速度、及び放出物の生体内除去速度に影響を及ぼすことができる。 例えば、文献 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) pages 1435-1712] を参照しなさい。 組成物は液体形態でまたは乾燥粉末（例えば、凍結乾燥）形態に製造されうる。 リポソームまたはプロテノイドカプセル化は組成物を剤形化するために使われることができる。 リポソームカプセル化が使われることができリポソームは多様な重合体に誘導体合成されうる（例えば、米国特許第5,013,556号）。 また文献 [Marshall, K. In: Modern Pharmaceutics Edited by G. S. Banker and C. T. Rhodes Chapter 10, 1979] を参照しなさい。 製剤は上の環境で化合物を保護して場で生物学的活性物質を放出する不活性成分及びペプチド（またはその化学的修飾形態）を含むことができる。

【0082】 ニコチンアミドリボシード、ナイアシンアミド、ニコチンアミド、ニコチン酸、プテロスティルベン、ニコチンアミドモノヌクレチド、ナイアシン、エプシロン-ビニペリン、レスベラトロールまたはその誘導体は化合物の経口及び/または局所伝達が効率的に成り立つように化学的に修飾されうる。 考慮される化学的修飾は少なくとも1個の部分が成分分子そのものに付着することで、ここで部分は上または小腸から血流への吸収、または小腸粘膜での直接吸収ができるようにする。 また考慮されることは成分または成分の全般的安定性増加及び体内循環時間増加である。 特定実施様態は制約組成物であることができる。 特定実施様態は栄養補充剤であることができる。

【0083】 特定実施様態は製薬上許容されるエマルション、溶液、懸濁液、及びシロップを含めた経口投与のための液体剤形を提供して、これは不活性希釈剤； アジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤及び懸濁液剤； 甘味剤； 及び着香剤を含めた他の成分を含むことができる。

【0084】 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及びpH-依存性放出を含むが、ここに限定されない。 特定実施様態で、ニコチンアミドリボシード及びプテロスティルベン、またはその誘導体は活性成分の放出に影響を及ぼすコーティングの使用を通じてマイクロカプセル、未所微粒子、ナノ微粒子などに混入されうる。 特定実施様態で、ニコチンアミドリボシード及びプテロスティルベン、またはその誘導体は拡散または浸出メカニズムの中で一つによって放出ができるようにする不活性基質、例えばかけることで混入されうる。 遅く変質される基質がまた製剤に混入されうる。

【0085】 変形放出経口製剤が提供されることができる。 変形放出は特定放出プロフィールを許容することができる。

【0086】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る期間の間活性成分の放出を許容することができる。

【0087】多様な放出製剤及び関連用語に対する追加的論議は文献 [Leszczek Krowczynski, Extended-Release Dosage Forms, 1987 (CRC Press, Inc.)] で探することができる。

【0088】特定状態で、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、または経口チューブです未所ビッドである。他の状態で、適合した有効治療容積の要望される成分を含む制御、変形または持続放出製剤は丸剤、散剤、顆粒剤、滅菌非経口溶液剤または懸濁液剤、経口溶液剤または懸濁液剤、油数エマルジョン剤だけではなくインプラント及びマイクロカプセル化伝達システムであることができる。

【0089】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制約結合剤、賦形剤及び添加剤を含むことができ、これは十分な量で使われる場合放出を制御するか、変形するかまたは持続させる役目を実行することができる。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われることができる。

【0090】経口製剤の場合、放出の位置は胃、小腸（十二指腸、工場、または会場）、または大腸であることができる。放出は作用剤（または誘導体）の保護によってまたは上の環境外、例えば小腸での作用剤（または誘導体）放出によって上の環境の有害な影響を避けることができる。完全な上の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。場コーティングで使われるより有り勝ち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-エチルアクリレート）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-メチルメタクリレート）1:1、ポリ（メタクリル酸-コ-メチルメタクリレート）1:2、及び天然シェラック樹脂である。これらコーティングは混合フィルムとして使われることができる。

【0091】i. 軟質または硬質ゲルカプセル

【0092】方法はニコチンアミドリボシード及びプテロスティルベンまたはそれらの均等物を含む軟質カプセルの経口投与を使用する。軟質カプセルは該当の技術分野によく知られた技術を使用して製造される。例えば、軟質カプセルは一般的に回転ダイカプセル化工程を使用して製造される。活性化剤製剤は重力によってカプセル化機械に供給される。実施状態で、製剤は制約賦形剤、例えばオリーブオイル、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、F. D. & Cブルー1及びF. D. & Cレッド4、微晶質セルロース、ヒップロメルロス、植物性マグネシウムステアレート、及び/またはシリカを含む。

【0093】カプセル外皮は1個以上の可塑剤、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ないし6個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及びその組合せを含むことができる。実施状態で、可塑剤はグリセリンである。

【0094】可塑剤外に、カプセル外皮は他の適合した外皮添加剤、例えば乳白剤、着色剤、保湿剤、保存剤、着香剤及び緩衝塩及び酸を含むことができる。

【0095】乳白剤はカプセル化された活性化剤が光に敏感な場合カプセル外皮を不透明にさせるために使われる。適合した乳白剤は二酸化チタン、酸化亜鉛、炭酸カルシウム及びその組合せを含むが、ここに限定されない。実施状態で、乳白剤は二酸化チタンである。

【0096】着色剤はマーケティング及び製品識別及び/または区別目的に使われることができる。適合した着色剤は合成及び天然染料及びその組合せを含む。

【0097】保湿剤はヨンジルゲルの水活性を抑制するために使われることができる。適合した保湿剤はグリセリン及びソルビトールを含んで、これはたびたび可塑剤組成物の成分である。乾燥して正しく保存されたヨンジルゲルの低い水活性によって、微生物からの最大危険はかび及び酵母から始まる。このような理由で、保存剤がカプセル外皮に混入される。適合した保存剤は例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル及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（集的に“パラベン”と知られ）またはその組合せを含む。

【0098】“ベース（BASIS）？”に指称される限り組成物は活性成分でニコチンアミドリボース及びプテロスティルベンを含む。これは微晶質セルロース、ヒップロメルロス、植物性マグネシウムステアレート、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、F. D. & Cブルー1及びF. D. & 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にだけ製造された菜食硬質カプセルであることができる。任意の実施状態は微晶質セルロース、ヒップロメルロス、植物性マグネシウムステアレート、及び/またはシリカを含むことができる。

【0099】開示された製剤に含まれることができる他の制約賦形剤はアセチル-L-カルニチン、N-アセチルシステイン、 α -リボ酸、ピオチン、ビタミンB6、ビタミンB12、ホラシン、レスベラトロール、ビンポセチン、クロムピコリ

ネート、ビタミンD3、ナリンギン、ケルセチン、及びクレアチンを含む。

【0100】 i i . 溶液及び懸濁液

【0101】 方法は組成物の中に活性化剤が溶解されるか（例えば、溶液）または分散している（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個以上の製薬上許容される賦形剤を使用して製造される。適合した賦形剤は界面活性剤、保湿剤、可塑剤、結晶化抑制剤、湿潤剤、バルク充填剤、可溶化剤、バイオアベイラビリティ向上剤、pH調節剤、着香剤及び組合せを含むが、ここに限定されない。

【0102】 i i i . 制御伝達重合体性基質

【0103】 制御放出重合体性装置は重合体性装置（棒、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）後電信で長期間放出のために作られることができる。基質は微小球のような微小粒子形態であることができるし、ここでペプチドは固体重合体性基質またはマイクロカプセル内に分散して、中心部は重合体性外皮と違う物質で成り立って、ペプチドは中心部で分散するか懸濁されて、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ない限り、微小粒子、微小球、及びマイクロカプセルは相互乗換えして使われることができる。重合体は数ナノメートルないし4センチメートル範囲である薄い平板またはフィルム、粉碎または他の標準技術によって製造された粉末またはその上ハイドロゲルのようなゲルに鑄造される。

【0104】 非生分解性または生分解性基質の中でいずれか一つが開示された化合物の伝達のために使われることができるが、特定実施様態で生分解性基質が存在する。これらは天然または合成重合体であることができるが、特定実施様態で分解及び放出プロファイルの特性化のために合成重合体が使われることができる。重合体は放出が要望される期間を土台に選択される。一部場合に線形放出が最も流用することができるが、他の場合にはパルス放出または“バルク放出”これより効果的な結果を提供することができる。重合体はヒドロゲル（一般的に最大約90重量%の水を吸収している）の形態であることができるし、任意に殆ど過ぎ去ってイオンまたは重合体と架橋結合される。

【0105】 基質は溶媒蒸発、噴霧乾燥、溶媒抽出及び該当の技術分野の通常の技術者に公示された他の方法によって形成される。生分解可能微小球は薬物伝達のための微小球製造のために開発された任意の方法によって、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)]; 及び文献[Mathiowitz, et al., J. Appl. Polymer Sci. 35: 755-774 (1988)]に記載されたところのように製造される。

【0106】 装置は移植または注入領域を治療するための局所放出（一般的に全身の治療のための投与量よりさらに少ない投与量を伝達するはずである）または電信伝達のために剤形化される。これらは移植されるか皮下で、筋肉、脂肪に注入されるかのまれることができる。

【0107】 C. 投与量及び投与法

【0108】 特定治療有効用量の選択は該当の技術分野の通常の技術者に知られているいくつかの要因に対する高麗を基盤で通常の技術者によって決まることことができる（例えば、臨床試験を通じて）。そういう要因は治るか予防される疾病、伴った症状、対象の体質量、対象の免疫状態及び熟練された技術者に知られた他の要因を含む。製剤内に使われる正確な用量はまた投与経路、及び疾病関連消耗性の深刻度によって変わるはずで、臨床医の判断及び各対象の状況によって決まらなければならない。有効用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用量-反応曲線から推定することができる。

【0109】 対象、例えばヒトに投与される活性化化合物の用量はかなり幅広く多様で独立的判断を受けることができる。一日中多様な時間に活性化化合物の日用量を投与することはたびたび実用的だ。投与される活性化化合物の洋銀活性成分の溶解度、使われる製剤、対象条件（例えば重量）、及び/または投与経路のような要因によって変わることができる。

【0110】 単独でまたはプテロスティルベンまたはその均等物と共に経口投与されるニコチンアミドリボシードまたはその均等物の治療有効量の一般的範囲は、約50mgないし約1500mg間、約100mgないし約1500mg間、一日に約100mgないし約1000mg間、一日に約125mgないし約900mg間、一日に約150mgないし約850mg間、一日に約200mgないし700mg間、一日に約200mgないし約500mg間、一日に約250mg、約1000mgないし約1500mg、または一日に250mgの量である。

【0111】 単独でニコチンアミドリボシードまたはその均等物と共に経口投与されるプテロスティルベンまたはその均等物の治療有効量の一般的範囲は約25mgないし約1000mg間、約100mgないし約1000mg間、一日に約25mgないし約500mg間、一日に約25mgないし約250mg間、一日に約30mgないし約225mg間、一日に約40mgないし約200mg間、一日に約45mgないし約250mg間、一日に約50mg、または一日に50mgの量である。一実施様態で、ニコチンアミドリボシード及びプテロスティルベンを含む化合物、組成物または制約組成物は経口製剤として製造される。

【0112】 特定実施様態で組成物は数日、数株、または数ヶ月にわたった投薬法に投与されうる。投与量は一日に複数回または一日に単一用量であることができる。投与量が複数1、株、またはヶ月にわたって投与される場合各投与量は等しい量ではないことがある。投与方法うちの投与量は本明細書に開示された両及び範囲によって変わることができる。

【0113】 I I I . 使用方法

【0114】 本明細書に記載された特定組成物及び方法は皮膚に有益な効果を有することができる。本明細書に記載された特定組成物及び方法は皮膚病を治療して／かけるが予防することができる。本明細書に記載された特定組成物は皮膚病を治療して／ことや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組成物及び方法は皮膚の美的外見を改善して／かけるが維持することができる。任意の実施様態で、組成物は皮膚病を治療して／かけるが予防することができるが請求項に現われたところのようにばら症を治療するかも、治療しないこともある。

【0115】 治る皮膚病は日光露出、炎症、及び自己免疫疾患によって誘発されたものなどを含むが、ここに限定されない。治る皮膚病は請求項に現われたところのようにばら症を排除するか排除しないこともある。治る皮膚病は請求項に現われたところのように紅斑血管拡張性ばら症、毛細血管拡張症、口陳膿疱性ばら症及び／または非類型ばら症を含むか含まないこともある。

【0116】 i . 日光露出－関連皮膚病

【0117】 記載された組成物及び方法で治る日光露出－関連皮膚病は光線角化症、黒子または年まだら、脂漏性角化症、サンバーン、光敏感、母斑、多型光発疹、日光弾性線維症またはしわ、皮膚癌（例えば黒色腫、扁平細胞癌、基底細胞癌腫）、及びそばかすを含むが、ここに限定されない。

【0118】 i i . 炎症性皮膚病

【0119】 記載された組成物及び方法で治る炎症性皮膚病は乾癬、接触しん、アトピー皮膚炎、退屈皮膚炎、乾燥湿疹、円盤湿疹、手湿疹、重力／静脈瘤湿疹、湿疹薬発疹、単純太線、にきび、扁平苔癬、太線形ザンビヌルズング、慢性太線形角化症、光沢苔癬、線状苔癬、菌床食肉種、紅色皮膚症、多型紅斑、スチーブンス－ジョンソン症候群、血管炎、毒性表皮壊死溶解を含むが、ここに限定されない。

【0120】 i i i . 自己免疫皮膚病

【0121】 記載された組成物及び方法で治る自己免疫皮膚病は壊疽うみ皮膚症、電信紅斑ループス、好エオジン筋周膜炎、皮膚硬化症、尋常天疱瘡、水ぶくれ類似トンプチアング、円形脱毛、白斑症、乾癬、皮膚筋炎、及び異栄養性水泡性表皮剥離症を含むが、ここに限定されない。

【0122】 本発明は次非制限的实施例を参照すると追加に理解されるはずである。

【0123】 実施例

【0124】 実施例 1 : 例示組成物

【0125】 物質：一組成物はエルリシウムヘルス (E l y s i u m H e a l t h) によって“ベース?”に販売される製品である。

【0126】 表 1 . ベース?の活性成分

【0127】

【0128】 ベース?増えた後制約賦形剤を追加で含む：微晶質セルロース、ヒプロメルロス、植物性マグネシウムステアレート、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、F . D . & Cブルー 1及びF . D . & Cレッド 4 . 任意の実施様態は微晶質セルロース、ヒプロメルロス、植物性マグネシウムステアレート、及び／またはシリカを含むことができる。

【0129】 他に定義されない限り、本明細書で使われるすべての技術及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的に理解することと等しい意味を有する。本明細書に引用された文献及びそれらが引用された資料は具体的に参照に引用される。

【0130】 該当の技術分野の熟練者は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様態に対する多くの均等物を認識することができるか確認することができる。このような均等物は下の請求の範囲に含まれることに意図される。

【0131】 先に進んだ説明は本発明の望ましい実施様態に関することであるが、他の変形及び修正が該当の技術分野の熟練者に明白だろって、本発明の思想及び範囲から脱しないで作られることができることを分かる。また、本発明の一実施様態と関連して記載された特徴は先立って明示的に言及されないさらにも他の実施様態と共に使われることができる。

【配列表】