

特許

US20180353497A1



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

## 概要

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

## 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

US20180353497A1

アメリカ

PDFをダウンロード  
似ている

先行技術を探す

発明者: [エリック・マルコトゥリ](#), [ダンアルミナナ](#)

現在の譲受人: [Elysium Health Inc](#)

世界的なアプリケーション

2016年 [RU](#) [CA](#) [WO](#) [我ら](#) [CN](#) [MX](#) [AU](#) [KR](#) [JP](#) [EP](#) [TW](#) 2020 [AU](#)

アプリケーションUS15 / 735,066イベント

2015-06-10 US201562173733Pの優先順位

2016-02-25 Elysium Health, Inc. によって提出された申請書。

2016-02-25 US15 / 735,066の優先順位

2016-02-25 PCT / US2016 / 019653の優先順位

2018-12-13 US20180353497A1の発行

2019-11-07 ELYSIUM HEALTH, INC. に配属

2021-05-28 VENTURE LENDING & LEASING IX, INC. に配属

スターテス 保留中

情報: 特許の引用 (10), (10) による引用, 法的イベント, 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: [USPTO](#), [USPTO](#)の割り当て, [Espacenet](#), [グローバルシエ](#), [議論](#)

## クレーム (23)

扶養家族を隠す

## 1. 以下を含む組成物:

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

ここで、組み合わせは、皮膚障害の治療のために治療上有効な量である。

- の構成クレーム1ここで、ニコチンアミドリボシドの治療効果量は1日あたり約100mgから約1000mgの間であり、プテロスチルベンの治療効果量は1日あたり約25mgから約500mgの間である。
- の構成クレーム1ここで、ニコチンアミドリボシドの治療有効量は、1日あたり約200mgから700mgの間である。
- の構成クレーム1ここで、ニコチンアミドリボシドの治療有効量は、1日あたり約50~250mgである。
- の構成クレーム1ここで、プテロスチルベンの治療有効量は、1日あたり約50mgである。
- の構成クレーム1ここで、皮膚障害は、炎症、太陽への曝露、自己免疫疾患、またはそれらの組み合わせによって引き起こされる。
- の構成請求項6ここで、日光への曝露によって引き起こされる皮膚障害は、光線性角化症、黒子またはシミ、脂漏性角化症、日焼け、光線過敏症、ほくろ、多形性光発疹、太陽弾性線維症またはしわ、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。
- の構成請求項6ここで、炎症によって引き起こされる皮膚障害は、乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、脂溶性湿疹、円板状湿疹、手湿疹、重力性/静脈瘤性湿疹、湿疹性薬物発疹、単純苔癬、にきび、苔癬からなる群から選択される。扁平苔癬、扁平苔癬、慢性角化性皮膚炎、ニチダス扁平苔癬、線条体、真菌性真菌症、紅皮症、多形性皮膚炎、スティーブンス-ジョンソン症候群、血管炎、および有毒な表皮壊死。
- の構成請求項6ここで、自己免疫疾患によって引き起こされる皮膚障害は、壊疽性膿皮症、全身性紅斑性狼瘡、好酸球性筋膜炎、強皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、円形脱毛症、白斑、乾癬、皮膚筋炎、および異栄養症からなる群から選択される。
- の構成クレーム1ここで、薬学的に許容される賦形剤は、微結晶性セルロース、ヒプロメロース、植物性ステアリン酸マグネシウム、オリーブオイル、ゼラチン、グリセリン、精製水、ミツバチ黄色、ヒマワリレシチン、二酸化ケイ素、FD&Cブルー1およびFD&Cレッド4。
- の構成クレーム1ここで、組成物は経口投与される。
- の構成クレーム1ここで、組成物は1日1回の用量として投与される。
- の構成クレーム1ここで、組成物は、1日2回の用量として投与される。
- 治療を必要とする患者の皮膚障害の治療のために、治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のプテロスチルベンの組み合わせを投与することを含む方法。
- の方法請求項14ここで、ニコチンアミドリボシドの治療効果量は1日あたり約100mgから約1000mgの間であり、プテロスチルベンの治療効果量は1日あたり約25mgから約500mgの間である。
- の方法請求項14ここで、ニコチンアミドリボシドの治療有効量は、1日あたり約200mgから700mgの間である。
- の方法請求項14ここで、ニコチンアミドリボシドの治療有効量は、1日あたり約250mgである。
- の方法請求項14ここで、プテロスチルベンの治療有効量は、1日あたり約50mgである。
- の方法請求項14ここで、皮膚障害は、太陽への曝露、炎症、自己免疫疾患、またはそれらの組み合わせによって引き起こされる。

20. の方法クレーム19ここで、日光への曝露によって引き起こされる皮膚障害は、光線性角化症、黒子またはシミ、脂漏性角化症、日焼け、光線過敏症、ほくろ、多形日光発疹、太陽弾性線維症またはしわ、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。

21. の方法クレーム19ここで、炎症によって引き起こされる皮膚障害は、乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、脂肪性湿疹、円板状湿疹、手湿疹、重力性/静脈瘤性湿疹、湿疹性薬物発疹、単純苔癬、にきび、苔癬からなる群から選択される。扁平苔癬、扁平苔癬、慢性角化性皮膚炎、ニチダス扁平苔癬、線条体、真菌性真菌症、紅皮症、多形性皮膚炎、ステイブンス-ジョンソン症候群、血管炎、および有毒な表皮壊死。

22. メソッドクレーム19ここで、自己免疫疾患によって引き起こされる皮膚障害は、壊疽性膿皮症、全身性紅斑性狼瘡、好酸球性筋膜炎、強皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、円形脱毛症、白斑、乾癬、皮膚筋炎、および異栄養症からなる群から選択される。

23. の方法請求項14ここで、薬学的に許容される賦形剤は、微結晶性セルロース、ヒプロメロース、植物性ステアリン酸マグネシウム、オリーブオイル、セラチン、グリセリン、精製水、ミツバチ黄色、ヒマワリレシチン、二酸化ケイ素、二酸化ケイ素、FD&Cブルー1およびFD&Cレッド4。

## 説明

関連アプリケーションへの参照

[0001] この出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国仮出願第 6 2 / 1 7 3 , 7 3 3 号の利益を主張する。

発明の分野

[0002] 本発明の分野は、一般に、皮膚障害の治療のための組成物および方法に関する。特に、本発明は、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンとの組成物ならびに皮膚障害の治療のための方法に関する。

発明の背景

[0003] 皮膚障害は、最も一般的な人間の病気の1つです。それらは個人の約30%から約70%に影響を及ぼし、世界レベルで致命的でない疾病負荷の4番目の主要な原因としてランク付けされています。(Hay, et al., J. Invest. Dermatol. 2014, 134, 1527-1534)。人間の病気の10の分類である国際疾患分類による最新の研究によると、1000を超える皮膚障害があり、いくつかの状態が皮膚疾患の負担の大部分を占めています(Hay, et al., J. Invest. Dermatol. 2014, 134, 1527-1534)。まとめると、皮膚障害は、2010年に障害のために失われた年数として表される致命的でない負担の4番目の主要な原因でした。皮膚障害は、健康関連の生活の質の低下、他者による否定的な評価の恐れなど、個人にいくつかの有害な影響を引き起こします。身体的無能力と死。それにもかかわらず、皮膚障害はほとんど注目され続けていません(Hay, et al., J. Invest. Dermatol. 2014, 134, 1527-1534)。

[0004] 標準的な治療法には、日光への曝露などの誘発因子の回避が含まれます。治療薬または予防薬の組成物は、経口投与などを介して全身的に到達するか、局所的に適用するか、または真皮層に注射することができる。コルチコステロイドの局所塗布を含むさまざまな治療法と方法が長年にわたって使用されてきました。カルシポトリオールなどのビタミンD3類似体; コールタールなど。一部の患者は入浴剤や一般的な保湿剤を使用しています。日光と紫外線の処理も使用されています。レチノイド、メトトレキサート、シクロスポリン、ヒドロキシアミノ酸、抗生物質による全身治療が必要になる場合があります。より最近では、アレファセプト、エファリスマブ、およびエタネルセプトなどの新しい生物学的薬剤および生物学的免疫応答修飾因子が開発された。

[0005] これらの治療法にはそれぞれ長所と短所があります。多くの場合、患者は治療に対する耐性を発達させ、その結果、有効性が低下します。さらに、これらの治療法はしばしば厄介で、不快な臭いがあり、患者にとって反復的で退屈なものです。

[0006] 米国のパット。S u a v e r a の米国特許第 9 , 0 0 , 1 4 7 号は、皮膚障害を治療するためのニコチンアミドリボシドおよびニコチンアミドリボシド誘導体の経口および局所組成物を記載している。欧州特許第2,493,462号は、局所投与による皮膚疾患および損傷の予防、治療、またはその両方に使用するための、プテロスチルベンおよび任意選択でケルセチンまたはそれらの任意の許容される塩を含む組成物を記載している。WO 2015/066382は、ニコチンアミドリボシドまたはその塩を、任意選択でステロイド(例えば、プテロスチルベン)、クルクミン、ヘプチド、レチノール、サリチル酸、過酸化ベンゾイル、ビタミン C (L-アスコルビン酸)、アントシアニン、またはそれらの組み合わせ。

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

発明の詳細な説明

[0008] 治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のプテロスチルベンとの組み合わせを含む組成物。組み合わせが皮膚障害の治療に治療上有効な量である、薬学的に許容される賦形剤。

[ 0 0 9 ] 治療を必要とする患者の皮膚障害の治療のために、治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のプテロスチルベンとの組み合わせを投与することを含む方法。

[0010] 経口製剤および皮膚障害を治療する方法が記載されている。特定の実施形態において、組成物は、治療有効量のニコチンアミドリボシド、治療有効量のプテロスチルベン、またはその両方を含み得る。特定の実施形態において、組成物は、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンを含み得る。特定の実施形態において、方法は、治療有効量のニコチンアミドリボシドおよび/またはプテロスチルベンを投与することを含み得る。特定の実施形態において、方法は、治療有効量のニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンとの組み合わせを経口投与することを含み得る。特定の実施形態において、方法は、皮膚障害を治療するために、治療有効量のニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンとの組み合わせを経口投与することを含み得る。

[0011] 特定の実施形態において、組成物は、治療有効量のニコチンアミドリボシド、治療有効量のプテロスチルベン、またはその両方を含み得る。特定の実施形態において、組成物は、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンを含み得る。

[0012] 特定の実施形態において、方法は、治療有効量のニコチンアミドリボシドおよび/またはプテロスチルベンを投与することを含み得る。特定の実施形態では、方法は、治療有効量のニコチンアミドリボシドとプテロスチルベンとの組み合わせを局所投与することを含み得る。特定の実施形態において、方法は、皮膚障害を治療するために、治療有効量のニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンとの組み合わせを局所投与することを含み得る。

[0013] 特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約100mgから約1000mgの間の量で投与され得る。ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約25mgから約500mgの量で投与され得るプテロスチルベンと組み合わせで投与され得る。

[0014] 特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約200mgから約700mgの間の量で投与され得る。ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約25mgから約250mgの量で投与され得るプテロスチルベンと組み合わせで投与され得る。

[0015] 特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約250mgの量で投与され得る。ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約25mgから約250mgの量で投与され得るプテロスチルベンと組み合わせで投与され得る。特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約250mgの量で投与され得る。ニコチンアミドリボシドは、1日あたり約50mgの量で投与され得るプテロスチルベンと組み合わせで投与され得る。

[0016] 治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のイプシロン-ピニフェリンの組み合わせを含む組成物。組み合わせが皮膚障害の治療に治療上有効な量である、薬学的に許容される賦形剤。

[0017] 治療を必要とする患者の皮膚障害の治療のために、治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のイプシロン-ピニフェリンの組み合わせを投与することを含む方法。

。 治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のナイアシンの組み合わせを含む組成物。組み合わせが皮膚障害の治療に治療上有効な量である、薬学的に許容される賦形剤。

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

[0020] 治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のイプシロン-ピニフェリンの組み合わせを含む組成物。組み合わせが皮膚障害の治療に治療上有効な量である、薬学的に許容される賦形剤。

[0021] 治療を必要とする患者の皮膚障害の治療のために、治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のイプシロン-ピニフェリンの組み合わせを投与することを含む方法。

[0022] 治療有効量のニコチンアミドリボシドと治療有効量のレスバトロールの組み合わせを含む組成物。組み合わせが皮膚障害の治療に治療上有効な量である、薬学的に許容される賦形剤。

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

[0024] 皮膚障害を治療するためのニコチンアミドリボシド、プテロスチルベンまたはそれらの組み合わせを含む医薬組成物が本明細書に記載されている。特定の実施形態では、組成物は、治療有効量のニコチンアミドリボシドを含み得る。特定の実施形態において、組成物は、治療有効量のプテロスチルベンを含み得る。

[0025] 特定の実施形態では、組成物は、治療有効量のニコチンアミドリボシドとプテロスチルベンとの組み合わせを含み得る。医薬組成物は、ソフトゲルカプセルまたはハードシェルカプセルの形態、あるいは錠剤などの他の固体形態であり得る。特定の実施形態において、医薬組成物は、約250mgのニコチンアミドリボシドおよび約50mgのプテロスチルベンを含み得る。医薬組成物は、1日1回または複数回投与することができる。特定の実施形態において、組成物は、1日2回投与され得る。医薬組成物が1日2回投与される実施形態では、組成物は、約125mgのニコチンアミドリボシドおよび約25mgのプテロスチルベンを含み得る。特定の実施形態では、化合物、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンを含む組成物または医薬組成物は、経口製剤として調製することができる。特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンを含む化合物、組成物または医薬組成物は、局所製剤として調製され得る。

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

I.定義

[0027] 「患者」、「対象」、「個体」または「宿主」という用語は、ヒトまたはヒト以外の動物のいずれかを指す。

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

- [0029] 本明細書で使用される場合、「治療的に有効な」という用語は、所望の治療結果を生み出すのに必要なニコチンアミドリボシドおよびブテロスチルベンの量を指す。特定の実施形態において、ニコチンアミドモノヌクレオチド、ナイアシンアミド、ニコチンアミド、ニコチン酸および/またはナイアシンは、ニコチンアミドリボシドの代わりになり得る。特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシド、ニコチンアミドモノヌクレオチド、および/またはナイアシンの組み合わせが使用され得る。特定の実施形態において、イブシロン-ビニフェリンおよび/またはレスベラトロールは、ブテロスチルベンの代わりになり得る。特定の実施形態において、ブテロスチルベン、イブシロン-ビニフェリン、および/またはレスベラトロールの組み合わせが使用され得る。
- [0030] 本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、任意の対象の組成物または成分の運搬または輸送に関与する、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを指す。その。
- [0031] 本明細書で一般的に使用される場合、「薬学的に許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内で、組織、器官、および/または体液と接触して使用するのに適した化合物、材料、組成物、および/または剤形を指す。過度の毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題や合併症のない人間と動物は、合理的な利益/リスク比に見合ったものです。
- [0032] 本明細書で使用される「立体異性体」は、同じ分子式および結合原子の配列（構成）を有するが、空間におけるそれらの原子の三次元配向が異なる異性体分子を指す。立体異性体の例には、エナンチオマーおよびジアステレオマーが含まれる。本明細書で使用される場合、エナンチオマーは、光学活性またはキラル分子の2つの鏡像形態のうちの1つを指す。ラセミ混合物には、光学活性分子またはキラル分子の両方の形態が含まれています。ジアステレオマー（またはジアステレオ異性体）は、エナンチオマーではない立体異性体です（互いに重ね合わせることができない鏡像）。キラル分子には、立体中心または立体中心とも呼ばれるキラル中心が含まれています。これは、必ずしも原子ではありませんが、任意の点です。任意の2つの基の交換が立体異性体をもたらすような基を有する分子において。有機化合物では、キラル中心は通常、炭素、リン、または硫黄原子ですが、他の原子が有機および無機化合物の立体中心になることもあります。分子は複数の立体中心を持つことができ、多くの立体異性体を与えます。立体異性が四面体立体中心に起因する化合物（例えば、四面体炭素）では、仮想的に可能な立体異性体の総数は $2^n$ を超えません。ここで、 $n$ は四面体立体中心の数です。対称性のある分子は、立体異性体の可能な最大数よりも少ないことがよくあります。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物と呼ばれます。エナンチオマーの混合物は、エナンチオマー的に濃縮され得、その結果、1つのエナンチオマーが50%を超える量で存在する。エナンチオマーおよび/またはジアステレオマーは、当技術分野で知られている技術を使用して分解または分離することができる。
- [0033] 本明細書で使用される「置換」は、本明細書に記載の化合物または官能基のすべての許容される置換基を指す。許容される置換基には、有機化合物の非環式および環式、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基が含まれる。例示的な置換基には、ハロゲン、ヒドロキシル基、または1~14個の炭素原子であり得る任意の数の炭素原子を含む任意の他の有機基が含まれ、任意選択で、酸素、硫黄、または線形、分岐、または環状構造形式での窒素のグループ化。代表的な置換基には、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、フェニル、置換フェニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、フェノキシ、置換フェノキシ、アロキシ、置換アロキシ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、フェニルチオ、置換フェニルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、シアノ、イソシアノ、置換イソシアノ、カルボニル、置換カルボニル、カルボキシ、置換カルボキシ、アミノ、置換アミノ、アミド、置換アミド、スルホニル、置換スルホニル、スルホン酸、ホスホリル、置換ホスホリル、ホスホニル、置換ホスホニル、ポリアリール、置換ポリアリール、 $C_3-C_{20}$ 環状、置換 $C_3-C_{20}$ 環状、複素環式、置換複素環式、アミノ酸、ポリ（乳酸-co-グリコール酸）、ペプチド、およびポリペプチド基をさらに置換することができる。
- [0034] 窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、水素置換基および/または本明細書に記載の有機化合物の任意の許容可能な置換基を有し得る。「置換」または「置換」は、そのような置換が置換原子および置換基の許容される原子価に従うという暗黙の但し書きを含み、置換が安定な化合物、すなわち自発的に受け入れられない化合物をもたらすことが理解される。転位、環化、除去などによる変換。
- [0035] 「アルキル」という用語は、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基のラジカルを指す。
- [0036] いくつかの実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、その骨格に30個の以下の炭素原子を有する（例えば、 $C_1-C_{30}$ 直鎖については $C_3-C_{30}$ 分岐鎖の場合）、20以下、15以下、または10以下。同様に、いくつかのシクロアルキルは、それらの環構造に3~10個の炭素原子を有し、環構造に5、6または7個の炭素を有し得る。本明細書、実施例、および特許請求の範囲全体で使用される「アルキル」（または「低級アルキル」）という用語は、「非置換アルキル」および「置換アルキル」の両方を含むことができ、後者は、炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素上の水素。そのような置換基には、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素など）、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメート）、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、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およびR'は独立して水素、アルキル、またはアリールであり、ここで、窒素原子は任意選択で四級化されている。-SR、ここで、Rは水素、アルキル、またはアリールである。-CN; -NH<sub>2</sub>; -COOH; カルボン酸塩; -COR、-COOR、または-CON(R)<sub>2</sub>、ここで、Rは水素、アルキル、またはアリールである。アジド、アラルキル、アルコキシ、イミノ、ホスホネート、ホスフィネート、シリル、エーテル、スルホニル、スルホンアミド、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、ハロアルキル (-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>など); -CN; -NCOCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; -NCOCOCHCH<sub>2</sub>; -NCS; およびそれらの組み合わせ。
- [0037] 炭素数が別段の定めがない限り、本明細書で使用される「低級アルキル」は、上記で定義されたアルキル基を意味するが、その骨格構造に1から10個の炭素、または1から6個の炭素原子を有する。同様に、「より低いアルケニル」および「より低いアルキニル」は、同様の鎖長を有する。用途を通して、アルキル基は低級アルキルであり得る。いくつかの実施形態において、本明細書でアルキルとして指定される置換基は、低級アルキルである。
- [0038] 炭化水素鎖上で置換された部分は、適切な場合、それ自体で置換され得ることが当業者によって理解されるであろう。例えば、置換アルキルの置換基には、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、チオール、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネートおよびホスフィネートを含む）、スルホニル（硫酸塩、スルホンアミド、スルファモイルおよびスルホネートを含む）、およびシリル基が含まれる。、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、およびエステルを含む）、-CF<sub>3</sub>、-CNなど。シクロアルキルも同様に置換できます。

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

- [0040] 「置換アルケニル」という用語は、炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素上の1つまたは複数の水素原子を置換する1つまたは複数の置換基を有するアルケニル部分を指す。そのような置換基には、これらに限定されないが、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、シリル、エーテル、エステル、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（または四級化アミノ）、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、ハロアルキル、-CN、アリール、ヘテロアリール、およびそれらの組み合わせ。

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

- [0042] 本明細書で使用される「アリール」は、 $C_5-C_{26}$ 員芳香族、縮合芳香族、縮合複素環式、または二芳香族環系を指す。本明細書で使用される「アリール」は、5、6、7、8、9、10、14、18、および24員の単環芳香族基、例えば、ベンゼン、ナフタレンを含み得る。「アリール」は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環（すなわち、「縮合環」）に共通である2つ以上の環を有する多環式環系をさらに包含する。環の少なくとも1つは芳香族であり、例えば、他の1つまたは複数の環状環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールおよび/または複素環式であり得る。

。「置換アリール」という用語は、1つまたは複数の芳香環上の1つまたは複数の水素原子が、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニルを含むがこれらに限定されない1つまたは複数の置換基で置換されているアリール基を指す。シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、シリル、エーテル、エステル、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（または四級化アミノ）、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、イミノ、アルキルチオ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アルキルアリール、ハロアルキル（CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>）、-CN、アリール、ヘテロアリール、およびそれらの組み合わせ。

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

[0045] 用語「ヘテロアリアルール」は、Cを意味し、 $-C_{5-26}$ または複数の芳香族環構造上の1つまたは複数の炭素原子がヘテロ原子で置換されている、メンバー化芳香族、縮合芳香族、二芳香族環系、またはそれらの組み合わせ。適切なヘテロ原子には、酸素、硫黄、および窒素が含まれるが、これらに限定されない。広義には、本明細書で使用される「ヘテロアリアルール」には、5、6、7が含まれる。8、9、10、14、18、および24員の単環芳香族基。これには、1~4個のヘテロ原子、たとえば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなど。ヘテロアリアルール基は、「アリアルール複素環」または「ヘテロ芳香族化合物」と呼ばれることもある。「ヘテロアリアルール」はさらに、2つ以上の炭素が2つの隣接する環（すなわち、「縮合環」）に共通であり、環の少なくとも1つがヘテロ芳香族である、2つ以上の環を有する多環式環系、例えば、他の環状環または環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアルール、複素環、またはそれらの組み合わせであり得る。ヘテロアリアルール環の例には、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルブが含まれるが、これらに限定されない。デカヒドロキノリン、2H、6H-1,5,2-ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、チオフェニルとキサンテニル。「置換ヘテロアリアルール」について以下に定義されるように、1つ以上の環を置換することができる。

[0046] 「置換ヘテロアリアルール」という用語は、1つまたは複数のヘテロ芳香族環上の1つまたは複数の水素原子が、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニルを含むがこれらに限定されない1つまたは複数の置換基で置換されているヘテロアリアルール基を指す。シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、シリル、エーテル、エステル、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（または四級化アミノ）、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、イミノ、アルキルチオ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アルキルアリアルール、ハロアルキル ( $CF_3$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ),  $-CN$ , アリアルール、ヘテロアリアルール、およびそれらの組み合わせ。

[0047] 本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。例示的なヘテロ原子には、窒素、酸素および硫黄が含まれる。

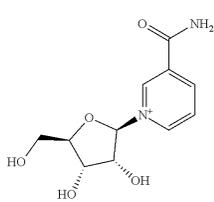
[0048] 「アナログ」および「誘導体」は交換可能に使用することができ、親化合物と同じコアを有するが、結合次数、1つまたは複数の原子および/または基の有無が親化合物とは異なる化合物を指す。原子の、およびそれらの組み合わせ。誘導体は、例えば、コア上に存在する1つ以上の置換基において親化合物とは異なり得、これは、1つ以上の原子、官能基、または部分構造を含み得る。一般に、誘導体は、少なくとも理論的には、化学的および/または物理的プロセスを介して親化合物から形成されると想像することができる。

## II. 構成

[0049] A. アクティブエージェント

[0050] NS. ニコチンアミドリボシド

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

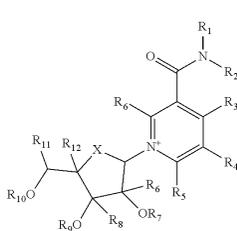


[0052] ニコチンアミドリボシドは4つの不斉中心を有し、分離された、純粋なまたは部分的に精製された光学異性体としての任意の光学異性体、およびラセミ混合物を含むそれらの任意の混合物を使用することができる。エナンチオマー形態は、例えば本質的に純粋な形態で、エナンチオマー過剰であり得る。したがって、いくつかの実施形態は、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも96%、少なくとも98%、および範囲の鏡像体過剰率を有するニコチンアミドリボシドに関する。間に。

[0053] ラセミ形態は、既知の方法によって、例えば、そのジアステレオマー塩を光学活性酸で分離し、塩基で処理することによって光学活性アミン化合物を遊離させることによって、光学アンチポッドに分解することができる。ラセミ体を光学対掌体に分解する別の方法は、光学活性マトリックスでのクロマトグラフィーに基づいています。本発明の化合物はまた、ジアステレオマー誘導体の形成によって分解され得る。当業者に知られている、光学異性体を分解するための追加の方法を使用することができる。このような方法には、J. Jacques, A. Collet, およびS. Wilenが「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」、John Wiley and Sons, ニューヨーク (1981) で説明した方法が含まれます。光学活性化合物はまた、光学活性出発物質から調製することができる。

[0054] ニコチンアミドリボシドは四級塩であり、対イオンとイオン結合を形成します。対アニオンの例には、ホルム酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、桂皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、イタコン酸、乳酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデルリック、シュウ酸、ピクリン酸などの適切な有機酸の陰イオンが含まれる。ピルピン酸、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、バレルミン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸酢酸、ならびに8-ハロテオフィリン、例えば8-ブロモテオフィリンなど。医薬的に許容される無機または有機酸の対アニオンのさらなる例には、J. Pharmに記載されている医薬的に許容される塩が含まれる。科学66, 2 (1977)。特定の他の実施形態において、活性剤は、ニコチンアミドリボシドの誘導体、塩、溶媒和物、またはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、ニコチンアミドリボシド中のリボースは、βD-リボースである。特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドは、ニコチンアミドモノヌクレオチド、ナイアシンアミド、ニコチンアミド、ニコチン酸、および/またはナイアシンと置換または組み合わせられ得る。

[0055] いくつかの実施形態において、活性剤は、式Iによる化学構造を有する：



またはその薬学的塩であり、ここで：

[0056] XはO、S、またはNRです。

。R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、水素、置換または非置換アルキル基、置換または非置換アルケニル基、置換または非置換アルキニル基、置換または非置換非芳香族複素環基、または置換または非置換アリアルール基であり得る。

[0058] R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、およびR<sub>6</sub>は、水素、置換または非置換アルキル基、置換または非置換アリアルール基、置換または非置換非芳香族複素環基、ハロゲン、-ORからなる群から選択することができる。、-CN、-CO<sub>2</sub>R、-OCOR、-OCO<sub>2</sub>R、-C(O)NRR'、-C(O)NRR'、-C(O)R、-COR、-SR、-OSO<sub>3</sub>H、-S(O)<sub>n</sub>R、-S(O)<sub>n</sub>OR、-S(O)<sub>n</sub>NRR'、-NRR'、-NRC(O)OR'、-NO<sub>2</sub>および-NRC(O)R'；

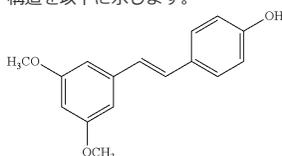
【0059】R<sub>9</sub>、およびR<sub>10</sub>は、水素、置換または非置換アルキル基、置換または非置換アリアルール基、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NIIR、-C(O)NRR'、-S(O)<sub>n</sub>R、-S(O)<sub>n</sub>OR、-S(O)<sub>n</sub>NRR'、-C(S)R、-C(S)ORおよび-C(O)SR；と

[0060] R<sub>8</sub>、R<sub>11</sub>、およびR<sub>12</sub>は、水素、置換または非置換アルキル基、置換または非置換アリアルール基、置換または非置換非芳香族複素環基、ハロゲン、-C<sub>n</sub>N、-からなる群から選択され得る。CO<sub>2</sub>R、-OCOR、-OCO<sub>2</sub>R、-C(O)NRR'、-C(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>および-NRC(O)R'；

[0061] ここで、RおよびR'は、水素、置換または非置換アルキル基、置換または非置換アリアルール基、または置換または非置換非芳香族複素環基であり得る。式Iの化合物は、それらの異性体、鏡像異性体、および立体異性体を含み得る。

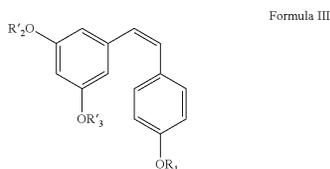
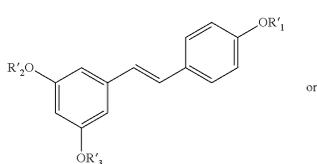
6 ii. プテロスチルベン

[0063] プテロスチルベン<sup>+</sup>は、レスパトラロールのポリフェノールベースの誘導体であり、NAD<sup>+</sup>前駆体と同様に、代謝の健康を促進します。プテロスチルベンの化学構造を以下に示します。



[0064] いくつかの実施形態において、活性剤は、プテロスチルベン<sup>18</sup>の誘導体、塩、溶媒和物、またはプロドラッグである。特定の実施形態において、プテロスチルベン<sup>18</sup>は、イブシロン<sup>18</sup>-ビニフェリンおよび/またはレスベラトロールと置換および/または組み合わせられる。

[0065] 特定の他の実施形態において、活性剤は、式 I I による化学構造を有するスチルベンである：



またはその薬学的に許容される塩であり、ここで：

[0066]  $R'_1$ 、 $R'_2$ 、及び $R'_3$ は、水素であってもよい、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NHR、-C(O)NRR'、-S(O)<sub>n</sub>R、-S(O)<sub>n</sub>OR、-S(O)<sub>n</sub>NRR'、-C(S)R、-C(S)ORおよび-C(S)SR;

[0067] ここで、RおよびR'は、水素、置換または非置換アルキル基、置換または非置換アリール基、または置換または非置換非芳香族複素環基であり得る。式 I I および式 I I I の化合物は、それらの異性体、鏡像異性体、および立体異性体を含み得る。

[0068] B.投与経路

[0069] 一実施形態では、化合物、組成物、または医薬組成物は、経口送達のために、すなわち経口製剤で製剤化される。経口固形剤は、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences、<sup>18</sup>版に記載されている。1990 (Mack Publishing Co. Easton Pa. 18042) 第89章。固形剤には、錠剤、カプセル、ピル、トローチまたはロゼンジ、カシエ、ペレット、粉末、または顆粒、または材料を次のような高分子化合物の粒子状調製物に組み込むことが含まれる。ポリ乳酸、ポリグリコール酸など、またはリポソームに。そのような組成物は、開示されたものの物理的状態、安定性、インピボ放出の速度、およびインピボクリアランスの速度に影響を及ぼし得る。たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences、<sup>18</sup>版を参照してください。エド。(1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) 1435-1712ページ。組成物は、液体形態で調製することができ、または乾燥粉末(例えば、凍結乾燥)形態であり得る。リポソームまたはプロテノイドカプセル化を使用して、組成物を処方することができる。リポソームカプセル化を使用することができ、リポソームを様々なポリマーで誘導体化することができる(例えば、米国特許第5,013,556号)。Marshall, K. In : Modern Pharmaceutics Edited by GS Banker and CT Rhodes Chapter 10, 1979を参照してください。製剤には、胃の環境で化合物を保護するペプチド(またはその化学修飾型)と不活性成分が含まれている場合があります。腸内の生物学的に活性な物質。

7 ニコチンアミドリボシド、ナイアシンアミド、ニコチンアミド、ニコチン酸、プテロスチルベン、ニコチンアミドモノヌクレオチド、ナイアシン、イブシロン<sup>18</sup>-ビニフェリン、レスベラトロールまたはそれらの誘導体は、化合物の経口および/または局所送達効果が効果的であるように化学的に修飾される。企図される化学修飾は、構成要素分子自体への少なくとも1つの部分の付着であり、その部分は、胃または腸からの血流への取り込み、または腸粘膜への直接の取り込みを可能にする。1つまたは複数の構成要素の全体的な安定性の増加、および体内の循環時間の増加も企図される。特定の実施形態は、医薬組成物であり得る。特定の実施形態は、栄養補助食品であり得る。

[0071] 特定の実施形態は、不活性希釈剤を含む他の成分を含み得る、薬学的に許容される乳濁液、溶液、懸濁液、およびシロップを含む、経口投与のための液体剤形を提供する。湿潤剤、乳化剤および懸濁剤などの補助剤。甘味料、香料。

[0072] 徐放性経口製剤が提供され得る。制御放出には、遅延放出およびpH依存性放出が含まれ得るが、これらに限定されない。特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベン、またはそれらの誘導体は、有効成分の放出に影響を与えるコーティングの使用を通じて、マイクロカプセル、マイクロ粒子、ナノ粒子などに組み込むことができる。特定の実施形態において、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベン、またはそれらの誘導体は、拡散または浸出メカニズム、例えば、ガムのいずれかによる放出を可能にする不活性マトリックスに組み込むことができる。ゆっくりと変性するマトリックスもまた、製剤に組み込まれ得る。

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

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

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

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

[0077] 他の製剤は、制御された、修正された、または延長された放出プロファイルを提供し得る。本発明の組成物は、十分な量で使用される場合に放出を制御、改変または延長するように作用し得る従来の医薬結合剤、賦形剤および添加剤を含み得る。コーティング剤、例えば可塑剤は、本発明の組成物の制御された、改変された、または持続放出の特徴を増強するために使用され得る。

[0080] 経口製剤の場合、放出の場所は、胃、小腸(十二指腸、空腸、または回腸)、または大腸であり得る。放出は、薬剤(または誘導体)の保護によって、または腸内などの胃環境を超えた薬剤(または誘導体)の放出のいずれかによって、胃環境の有害な影響を回避することができる。完全な胃の抵抗を確実にするために、少なくともpH5.0に対して一時的に不浸透性のコーティングが有用である。腸溶コーティングとして使用されるより一般的な不活性成分の例は、酢酸三量化セルロース(CAT)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCP)、フタル酸ポリビニル(PVAP)、ポリ(メタクリル酸-アクリル酸エチル)1:1、酢酸セルロースです。フタル酸エステル(CAP)、ポリ(メタクリル酸-co-メチルメタクリレート)1:1、ポリ(メタクリル酸-co-メチルメタクリレート)1:2、天然シラック樹脂。これらのコーティングは、混合フィルムとして使用することができる。

7 NS. ソフトまたはハードジェルカプセル

[0080] この方法は、ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンまたはそれらの同等物を含むソフトカプセルの経口投与を利用する。ソフトカプセルは、当技術分野で周知の技術を使用して調製することができる。たとえば、ソフトカプセルは通常、ロータリーダイカプセル化プロセスを使用して製造されます。活性剤製剤は、重力によってカプセル化機に供給されます。一実施形態では、製剤は、オリーブ油、ゼラチン、グリセリン、精製水、ミツバチ黄色、ヒマワリレシチン、二酸化ケイ素、二酸化チタン、FD&Cブルー1およびFD&Cレッド4、微結晶性セルロース、ヒプロメロースなどの医薬賦形剤を含む。植物性ステアリン酸マグネシウム、および/またはシリカ。

[0081] 硬質カプセルは、グリセリン、ソルビトール、ソルピタン、マルチトール、グリセロール、ポリエチレングリコール、3~6個の炭素原子を有する多価アルコール、クエン酸、クエン酸エステル、クエン酸トリエチルおよびそれらの組み合わせなどの1つまたは複数の可塑剤を含むことができる。一実施形態では、可塑剤はグリセリンである。

[0082] 可塑剤に加えて、カプセルシェルは、乳白剤、着色剤、保湿剤、防腐剤、香料、および緩衝塩および酸などの他の適切なシェル添加剤を含むことができる。

[0083] カプセル化された活性剤が感光性である場合、乳白剤はカプセルシェルを不透明にするために使用されます。適切な乳白剤には、二酸化チタン、酸化亜鉛、炭酸カルシウム、およびそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、乳白剤は二酸化チタンである。

[0084] 着色剤は、マーキングおよび製品の識別および/または差別化の目的で使用できます。適切な着色剤には、合成および天然染料ならびにそれらの組み合わせが含まれる。

[0085] 保湿剤は、ソフトジェルの水分活性を抑制するために使用できます。適切な保湿剤には、可塑剤組成物の成分であることが多いグリセリンおよびソルビトールが含まれる。適切に保管された乾燥ソフトジェルの水分活性が低いため、微生物による最大のリスクはカビや酵母にあります。このため、防腐剤をカプセルシェルに組み込むことができます。適切な防腐剤には、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびヘプチル(総称して「パラベン」として知られている)またはそれらの組み合わせなどのp-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステルが含まれる。

[0086] 「BASIS」と呼ばれる1つの組成物には、有効成分としてニコチンアミドリボシドとプテロスチルベンが含まれています。これは、微結晶性セルロース、ヒプロメロース、植物性ステアリン酸マグネシウム、オリーブオイル、ゼラチン、グリセリン、精製水、ミツバチ黄色、ヒマワリレシチン、二酸化ケイ素、二酸化チタン、FD&Cブルー1およびFD&Cレッド4で形成されたカプセルに入れることができます。、または植物材料のみで作られたベジタリアンハードカプセル。任意の実施形態は、微結晶性セルロース、ヒプロメロース、植物性ステアリン酸マグネシウム、および/またはシリカを含み得る。

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

[0088] リンキューションとサスペンション

[0089] この方法は、活性剤が組成物中に溶解(例えば、溶液)または分散(例えば、懸濁液)された液体として投与される組成物の使用を含み得る。溶液または懸濁液は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を使用して調製することができる。適切な賦形剤には、界面活性剤、保湿剤、可塑剤、結晶化阻害剤、湿潤剤、バルク充填剤、可溶性剤、生物学的利用能増強剤、pH調整剤、香料および組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

0 iii. 制御された送達高分子マトリックス

- 【0091】**製剤**放出ポリマーデバイス、ポリマーデバイス（ロッド、シリンダー、フィルム、ディスク）の移植、注射または経口摂取（微粒子）に続いて、全身的に長期放出のために作製することができる。マトリックスは、ペプチドが固体ポリマーマトリックスまたはマイクロカプセル内に分散され、コアがポリマーシェルとは異なる材料であり、ペプチドがコアに分散または懸濁されているミクロスフェアなどの微粒子の形態であり得る。本質的に液体または固体の場合があります。本明細書で特に定義されていない限り、微粒子、ミクロスフェア、およびマイクロカプセルは交換可能に使用される。ポリマーは、ナノメートルから4センチメートルの範囲の薄いスラブまたはフィルム、粉砕または他の標準的な技術によって生成された粉末、あるいはヒドロゲルなどのゲルとして製造することができる。
- 【0092】特定の形態では生分解性マトリックスが存在するが、非生分解性または生分解性マトリックスのいずれかを、開示された化合物の送達に使用することができる。これらは、天然または合成ポリマーであり得るが、合成ポリマーは、分解および放出プロファイルの特徴付けのために特定の形態で使用され得る。ポリマーは、放出が望まれる期間に基づいて選択される。線形放出が最も有用な場合もあれば、パルス放出または「パルス放出」がより効果的な結果を提供する場合もあります。ポリマーは、ヒドロゲルの形態であり得（典型的には、最大約90重量%の水を吸収する）、任意選択で、多価イオンまたはポリマーで架橋することができる。
- 【0093】**マトリックス**は、溶媒蒸発、噴霧乾燥、溶媒抽出、および当業者に知られている他の方法によって形成することができる。生体侵食性ミクロスフェアは、例えば、Mathiowitz and Langer, J. *Controlled Release* 5: 13-22 (1987)に記載されているように、薬物送達用のミクロスフェアを作製するために開発された方法のいずれかを使用して調製することができる。Mathiowitz, et al., *Reactive Polymers* 6: 275-283 (1987); および Mathiowitz, et al., *J. Appl. 高分子科学* 35: 755-774 (1988)。
- 【0094】**デバイス**は、移植または注射の領域を治療するための局所放出用に処方することができ（これは通常、全身の治療のための投与量よりはるかに少ない投与量を送達する）、または全身送達である。これらは、皮下、筋肉、脂肪に移植または注射するか、飲み込むことができます。
- 【0095】**投与量と投与量連隊**
- 【0096】**特定の治療上有効な用量**の選択は、当業者に知られているいくつかの要因の考慮に基づいて、通常の当業者によって（例えば、臨床試験を介して）決定することができる。そのような要因には、治療または予防される疾患、関連する症状、対象の体重、対象の免疫状態、および当業者によって知られている他の要因が含まれる。製剤に使用される正確な用量は、投与経路、および疾患に関連する消耗の深刻さにも依存し、開業医の判断および各被験者の状況に応じて決定されるべきである。有効量は、invitroまたは動物モデル試験システムから得られた用量反応曲線から推定することができます。
- 【0097】**特定の**などの対象に投与される活性化合物の用量は、かなり広く変動し、独立した判断の対象となる可能性がある。一日の様々な時間に活性化合物の1日量を投与することがしばしば実用的である。投与される活性化合物の量は、活性成分の溶解度、使用される製剤、対象の状態（体重など）、および/または投与経路などの要因に依存し得る。
- 【0098】**特定の**またはブテロステルベンまたはその同等物と組み合わせ、経口投与されたニコチンアミドリボシドまたはその同等物の治療有効量の一般的な範囲は、約50mgから約1500mgの間、約100mgから約1500mgの間の量である。1日あたり約100mgから約1000mg、1日あたり約125mgから約900mg、1日あたり約150mgから約850mg、1日あたり約200mgから700mg、約200mgから約5001日あたりmg、1日あたり約250mg、約1000mgから約1500mgの間、または1日あたり250mg。
- 【0099】**特定の**投与されたブテロステルベンまたはその同等物の一般的な範囲は、単独で、またはニコチンアミドリボシドまたはその同等物と組み合わせ、約25mgから約1000mgの間、約100mgから約1000mgの間、約25mg〜約500mg/日、約25mg〜約250mg/日、約30mg〜約225mg/日、約40mg〜約200mg/日、約45mg〜約250mg1日あたり、1日あたり約50mg、または1日あたり50mg。一実施形態では、ニコチンアミドリボシドおよびブテロステルベンを含む化合物、組成物または医薬組成物は、経口製剤として調製される。
- 【0100】**特定の**製剤の調製法において、組成物は、数日、数週間、または数ヶ月にわたって投薬計画で投与され得る。投与量は、1日あたり複数回または1日あたりの単回投与である可能性があります。投与量が複数日、数週間、または数ヶ月にわたって投与される場合の各投与量は、等しい量ではない場合があります。投薬計画中の投薬量は、本明細書に開示される量および範囲に応じて変化し得る。
- III. 使用方法
- 【0101】**本明細書**に記載の特定の組成物および方法は、皮膚に有益な効果をもたらす可能性がある。本明細書に記載の特定の組成物および方法は、皮膚障害を治療および/または予防することができる。本明細書に記載の特定の組成物は、皮膚障害を治療および/または予防するための経口製剤を提供するための経口組成物であり得る。本明細書に記載の特定の組成物および方法は、皮膚の美的外観を改善および/または維持することができる。任意の実施形態において、組成物は、皮膚障害を治療および/または予防することができるが、請求項に示されるように、酒齶を治療する場合も含まない場合もある。
- 【0102】**治療**される皮膚障害には、日光への曝露、炎症、および自己免疫疾患によって引き起こされるものが含まれますが、これらに限定されません。治療される皮膚障害は、特許請求の範囲に示されているように、酒齶を除外する場合と除外しない場合がある。治療される皮膚障害は、特許請求の範囲に示されるように、紅斑性毛細血管拡張性酒齶、毛細血管拡張症、丘疹膿疱性酒齶および/または肉腫性酒齶を含み得る場合も含まない場合もある。
- 【0103】**ONS**日光曝露に関連する皮膚障害
- 【0104】**記載**された組成物および方法で治療される日光曝露関連皮膚障害には、光線性角化症、レンチギンまたは年齢スポット、脂漏性角化症、日焼け、光線過敏症、ほくろ、多形性光疹、太陽弾性線維症またはしわが含まれるが、これらに限定されない。皮膚がん（黒色腫、扁平上皮がん、基底細胞がんなど）、そばかす。
- 【0105】**炎症性**皮膚障害
- 【0106】**記載**された組成物および方法で治療される炎症性皮膚障害には、乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹性湿疹、円板状湿疹、手足皸、重力性/静脈瘤性湿疹、湿疹性薬物疹、扁平苔癬が含まれるが、これらに限定されない。単純性、にきび、扁平苔癬、乾癬性苔癬、慢性角化症、線条体苔癬、真菌性真菌症、紅皮症、多形性皮膚炎、ステーブンス・ジョンソン症候群、血管炎、および有毒な表皮壊死。
- 【0107】**自己免疫性**皮膚疾患
- 【0108】**記載**された組成物および方法で治療される自己免疫性皮膚障害には、神経節膿皮症、全身性エリテマトーデス、好酸球性筋膜炎、強皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、円形脱毛症、白斑、乾癬、皮膚筋炎が含まれるが、これらに限定されない。水疱性。
- 【0109】**本発明**は、以下の非限定的な例を参照することによってさらに理解されるであろう。
- 例
- 実施例1：例示的な組成物
- 材料：
- 【0110】**組成物**は、ElysiumHealthから「BASIS®」として販売されている製品です。
- 【0111】**表1**
- | BASIS®の有効成分 |            |    |  |
|-------------|------------|----|--|
| 成分          | コンポーネントの重量 |    |  |
| ニコチンアミドリボシド | 250        | mg |  |
| ブテロステルベン    | 50         | mg |  |
- BASIS®にはさらに、微結晶性セルロース、ヒプロメロース、植物性ステアリン酸マグネシウム、オリーブオイル、ゼラチン、グリセリン、精製水、ミツバチ黄色、ヒマワリレシチン、二酸化ケイ素、FD&Cブルー1およびFD&Cレッドが含まれています。任意の実施形態は、微結晶性セルロース、ヒプロメロース、植物性ステアリン酸マグネシウム、および/またはシリカを含み得る。
- 【0112】**用語**の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、開示された発明が属する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で引用されている刊行物およびそれらが引用されている資料は、参照により具体的に組み込まれている。
- 【0113】**当業者**は、本明細書に記載の本発明の特定の形態と同等のものを多く認識し、または通常の実験のみを使用して確認することができる。そのような同等物は、以下の特許請求の範囲に含まれることが意図されている。
- 【0114】**前記**の説明は本発明の好ましい実施形態に向けられているが、他の変形および修正は当業者には明らかであり、本発明の精神または範囲から逸脱することなく行うことができることに留意されたい。さらに、本発明の一実施形態に関連して説明された特徴は、上で明示的に述べられていなくても、他の実施形態と併せて使用され得る。

特許の引用 (10)

刊行物番号	優先日	発行日	譲受人	タイトル
US20120172584A1 *	2005-11-18	2012-07-05	コーネル大学	ニコチンアミドリボシドの組成と使用方法
US20120289605A1 *	2011-05-11	2012-11-15	カリフォルニア大学の摂政	ブテロステルベンを使用して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
WO2015066382A1 *	2013-10-30	2015-05-07	ChromaDex Inc.	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ボシド組成物

家族から家族への引用				
US5013556A	1989-10-20	1991-05-07	Liposome Technology, Inc.	循環時間が強化されたリボソーム
EP2322159A1	2009-10-30	2011-05-18	グリーンモレキュラー、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薬剤として、または化粧品としてのプテロスチルベン (pter) の使用
CN103547256A *	2011-03-23	2014-01-29	加利福尼亚大学校務委員会	炎症性および感染性皮膚疾患の治療
US20130296440A1 *	2012-05-01	2013-11-07	ChromaDex Inc.	酸化ストレスと炎症の治療のためのプテロスチルベンとクルクミンの組み合わせ
WO2015186114A1 *	2014-06-06	2015-12-10	グラクソ・スミスクライン知的財産 (No.2) Limited	ニコチンアミドリボシド類似体および医薬組成物およびそれらの使用
WO2016149395A1 *	2015-03-16	2016-09-22	ChromaDex Inc.	ニコチン酸リボシドまたはニコチンアミドリボシド組成物、それらの還元誘導体、およびそれらの使用
WO2016149277A1 *	2015-03-17	2016-09-22	スペシャリティニュートリショングループ株式会社	ミトコンドリアのエネルギー生産を高める栄養組成物

\*審査官による引用、†第三者による引用

## 引用者 (10)

刊行物番号	優先日	発行日	譲受人	タイトル
WO2020190703A1 *	2019-03-21	2020-09-24	Elysium Health, Inc.	創傷治療の方法
家族から家族への引用				
EP3533451A4	2017-01-21	2020-01-15	寧波志明バイオテクノロジー株式会社	シェーグレン症候群の治療薬におけるペオニフロリン-6'-o-ベンゼンスルホン酸塩の応用
EP3595673A1 *	2017-03-17	2020-01-22	Elysium Health, Inc.	肝臓の損傷の治療または予防に使用するためのニコチンアミドリボシド
JP2020520991A *	2017-05-17	2020-07-16	ウニベルシタバレンシア-エストウディヘネラル	ニコチンアミドリボシドを用いた運動ニューロン疾患の治療と予防
WO2019023471A1 *	2017-07-28	2019-01-31	Centers For Age Control, Inc.	老化の側面を予防および逆転させるための組成物および方法
CN109589309A *	2017-09-30	2019-04-09	浙江嘉華化工有限公司	ナイアシンアミドリボースマイクロカプセルの調製方法
US20200330497A1 *	2017-10-19	2020-10-22	Elysium Health, Inc.	tdp-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および組成物
US20200384004A1 *	2017-12-01	2020-12-10	Elysium Health, Inc.	緑内障を治療するための方法および組成物
CN111569084B *	2019-02-19	2021-07-13	中国科学院上海药物研究所	サリドロソールとプテロスチルベンに基づく円分カップリング分子DCZ0801化合物、およびその調製方法と応用

\*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
US20180353497A1	2018-12-13	ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの組成および皮膚障害の治療方法
US10189855B2	2019-01-29	フマル酸塩のプロドラッグとさまざまな病気の治療におけるそれらの使用
US20190201426A1	2019-07-04	ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの組成およびニューロ変性障害の治療方法
CN102497864B	2015-07-22	化学療法によって誘発される痛みの予防または治療のためのシグマリガン
KR20160005356A	2016-01-14	製剤の放射線緩和
US20140112983A1	2014-04-24	亜硝酸塩の組成とその使用
US20210100776A1	2021-04-08	ピオチン酸マグネシウムの組成と使用方法
US10301256B2	2019-05-28	フマル酸塩のスルホンアミドおよびスルフィンアミドプロドラッグおよび様々な疾患の治療におけるそれらの使用
DE4011505A1	1991-10-24	ニトロアルカン炭素酸誘導体、その製造方法、その使用およびそれを含む医薬品
JP6173352B2	2017-08-02	筋萎縮性側索硬化症の治療法
US9168237B2	2015-10-27	治療薬としてのアダマンチル誘導体
TW200920348A	2009-05-16	ピコタミドとナフロニルの組み合わせ
US10301318B2	2019-05-28	神経活性化合物とその使用方法
ES2811674A2	2021-03-12	寄生虫症を治療するための駆虫剤と組み合わせたアスコルビン酸およびキノロン化合物
CN112755018A	2021-05-07	尿酸腎症の予防と治療のための薬の準備におけるフィセチンの適用

## 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)

申し込み	優先日	出願日	タイトル
US201562173733P	2015-06-10	2015-06-10	米国暫定申請
<a href="#">US15 / 735,066</a>	2015-06-10	2016-02-25	ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの組成および皮膚障害の治療方法
<a href="#">PCT / US2016 / 019653</a>	2015-06-10	2016-02-25	ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの組成および皮膚障害の治療方法

## 優先権を主張する出願 (1)

申し込み	出願日	タイトル
<a href="#">US15 / 735,066</a>	2016-02-25	ニコチンアミドリボシドおよびプテロスチルベンの組成および皮膚障害の治療方法

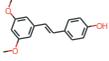
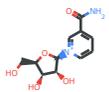
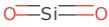
## 法的イベント

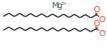
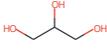
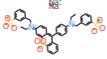
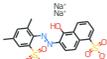
日にち	コード	タイトル	説明
2019-03-14	STPP	ステータスに関する情報：一般的な特許出願および付与手順	<b>自由形式のテキスト</b> ：入力され、審査官に転送された非最終的なオフィスアクションへの応答
2019-04-23	STPP	ステータスに関する情報：一般的な特許出願および付与手順	<b>フリーフォーマットのテキスト</b> ：NON FINAL ACTION MAILED
2019-10-28	STPP	ステータスに関する情報：一般的な特許出願および付与手順	<b>自由形式のテキスト</b> ：入力され、審査官に転送された非最終的なオフィスアクションへの応答
2019-10-30	STCB	ステータスに関する情報：アプリケーションの中止	<b>フリーフォーマットのテキスト</b> ：FINAL REJECTION MAILED
2019-11-07	なので	割り当て	<b>オーナー名</b> ： ELYSIUM HEALTH, INC.、NEW YORK <b>自由形式のテキスト</b> ： ASSIGNORS INTEREST; ASSIGNORS : MARCOTULLI, ERIC A.; ALMINANA, DANIEL A.; BOWEN, PAUL M.; SIGNING DATES FROM 20191104 to 20191105; REEL / FRAME : 050946/0555
2020-11-17	STPP	ステータスに関する情報：一般的な特許出願および付与手順	<b>フリーフォーマットのテキスト</b> ：NON FINAL ACTION MAILED
2021-02-19	STPP	ステータスに関する情報：一般的な特許出願および付与手順	<b>自由形式のテキスト</b> ：入力され、審査官に転送された非最終的なオフィスアクションへの応答
2021-04-05	STCB	ステータスに関する情報：アプリケーションの中止	<b>フリーフォーマットのテキスト</b> ：FINAL REJECTION MAILED
2021-05-28	なので	割り当て	<b>所有者名</b> ： VENTURE LENDING & LEASING IX, INC.、CALIFORNIA <b>フリーフォーマットのテキスト</b> ：担保権譲渡人： ELYSIUMHEALTH, INC.; リール/フレーム： 056388/0978 <b>発効日</b> ： 20210527
2021-07-13	STPP	ステータスに関する情報：一般的な特許出願および付与手順	<b>自由形式のテキスト</b> ：試験官に転送された最終アクション後の応答

## 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	カウント	クエリ的一致
■ 混合		タイトル、クレーム、要約、説明	149	0.000
■ プテロスチルベン		タイトル、クレーム、要約、説明	105	0.000
■ <chem>NC(=O)C1=CC=C[N+](C@@H)2O[C@@H](CO)[C@@H](O)[C@H]2O=C1</chem>		タイトル、クレーム、要約、説明	67	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	61	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	61	0.000
■ 皮膚疾患		タイトル、クレーム、要約、説明	58	0.000
■ 自己免疫疾患		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
■ 二酸化ケイ素		クレーム、説明	16	0.000
■ ステアリン酸マグネシウム		クレーム、説明	14	0.000

				
■ 薬剤援助		クリーム、説明	14	0.000
■ 二酸化チタン		クリーム、説明	14	0.000
				
■ グリセリン		クリーム、説明	11	0.000
				
■ 効果		クリーム、説明	9	0.000
■ グリセリン		クリーム、説明	9	0.000
■ 水		クリーム、説明	9	0.000
				
■ 二酸化ケイ素		クリーム、説明	8	0.000
■ 湿疹		クリーム、説明	7	0.000
■ 微結晶性セルロース		クリーム、説明	7	0.000
■ 皮膚炎		クリーム、説明	7	0.000
■ 湿疹		クリーム、説明	7	0.000
■ ヒドロキシプロピルメチルセルロース		クリーム、説明	7	0.000
■ ヒドロキシプロピルメチルセルロース		クリーム、説明	7	0.000
■ ヒドロキシプロピルメチルセルロース		クリーム、説明	7	0.000
■ ヒプロメロース		クリーム、説明	7	0.000
■ ステアリン酸マグネシウム		クリーム、説明	7	0.000
■ 微結晶性セルロース		クリーム、説明	7	0.000
■ 微結晶性セルロース		クリーム、説明	7	0.000
■ 微結晶性セルロース		クリーム、説明	7	0.000
■ 乾癬		クリーム、説明	7	0.000
■ 二酸化チタン		クリーム、説明	7	0.000
■ 二酸化チタン		クリーム、説明	7	0.000
■ 野菜		クリーム、説明	7	0.000
■ 鬱滞性皮膚炎		クリーム、説明	6	0.000
■ プリリアントブルー-FCF		クリーム、説明	5	0.000
				
■ ゼラチン		クリーム、説明	5	0.000
■ 炎症		クリーム、説明	5	0.000
■ スカーレットGN		クリーム、説明	5	0.000
				
■ ひまわりレシチン		クリーム、説明	5	0.000
■ 蜂のワックス		クリーム、説明	5	0.000
■ 蜜蝋		クリーム、説明	5	0.000
■ プリリアントブルー-FCF		クリーム、説明	5	0.000
■ ゼラチン		クリーム、説明	5	0.000
■ ゼラチン		クリーム、説明	5	0.000
■ ゼラチン		クリーム、説明	5	0.000

■ セフナナサート	クリーム、説明	5	0.000
■ 炎症過程	クリーム、説明	5	0.000
■ オリーブオイル	クリーム、説明	5	0.000
■ オリーブオイル	クリーム、説明	5	0.000
■ 精製水	クリーム、説明	5	0.000
■ 二酸化ケイ素	クリーム、説明	5	0.000
■ アトピー性皮膚炎	クリーム、説明	4	0.000
■ にきび	クリーム、説明	3	0.000
■ 日光角化症	クリーム、説明	3	0.000
■ 日光弾性線維症	クリーム、説明	3	0.000
■ 円形脱毛症	クリーム、説明	3	0.000
■ 基底細胞がん	クリーム、説明	3	0.000
■ 水疱性類天疱瘡	クリーム、説明	3	0.000
■ 接触性皮膚炎	クリーム、説明	3	0.000
■ アトピー性皮膚炎	クリーム、説明	3	0.000
■ 皮膚炎の接触	クリーム、説明	3	0.000
■ 剥離性皮膚炎	クリーム、説明	3	0.000
■ 薬疹	クリーム、説明	3	0.000
■ 好酸球性筋炎	クリーム、説明	3	0.000
■ エフェリド	クリーム、説明	3	0.000
■ 表皮水疱症ジストロフィー	クリーム、説明	3	0.000
■ 多形紅斑	クリーム、説明	3	0.000
■ 剥離性皮膚炎	クリーム、説明	3	0.000
■ 角質増殖症	クリーム、説明	3	0.000
■ 角化症。	クリーム、説明	3	0.000
■ レンティゴ	クリーム、説明	3	0.000
■ Lichen nitidus	クリーム、説明	3	0.000
■ Lichen striatus	クリーム、説明	3	0.000
■ 悪性黒色腫	クリーム、説明	3	0.000
■ 類乾癬	クリーム、説明	3	0.000
■ 類天疱瘡	クリーム、説明	3	0.000
■ 感光性反応	クリーム、説明	3	0.000
■ Pityriasis Lichenoides	クリーム、説明	3	0.000
■ 壊疽性膿皮症	クリーム、説明	3	0.000
■ 発疹	クリーム、説明	3	0.000
■ 強皮症	クリーム、説明	3	0.000
■ 脂漏性皮膚炎	クリーム、説明	3	0.000
■ 脂漏性皮膚炎	クリーム、説明	3	0.000
■ 肌のしわ	クリーム、説明	3	0.000
■ 扁平上皮癌	クリーム、説明	3	0.000
■ スティーブンス・ジョンソン症候群	クリーム、説明	3	0.000
■ スティーブンス・ジョンソン症候群	クリーム、説明	3	0.000
■ 日焼け	クリーム、説明	3	0.000
■ 中毒性表皮壊死症	クリーム、説明	3	0.000
■ 中毒性表皮壊死症	クリーム、説明	3	0.000
■ 血管炎	クリーム、説明	3	0.000
■ 白斑	クリーム、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
● 扁平苔癬	クレーム、説明	3	0.000
● 黒色腫	クレーム、説明	3	0.000
● 菌状息肉腫	クレーム、説明	3	0.000
● 神経皮膚炎	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
● 感光性	クレーム、説明	3	0.000
● 脂漏性角化症	クレーム、説明	3	0.000
● 皮膚ガン	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
● シワ	クレーム、説明	3	0.000
● 乾皮症性湿疹	請求	2	0.000
● 日当たり	要約、説明	4	0.000
● 炎症性	要約、説明	3	0.000
● 癌	概要	1	0.000

[説明セクションのすべての概念を表示する](#)

IFICLAIMS特許サービスによって提供されるデータ

[約](#) [フィードバックを送信する](#) [公開データセット](#) [条項](#) [プライバシーポリシー](#)