

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-506898  
(P2021-506898A)

(43) 公表日 令和3年2月22日(2021.2.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07H 19/048 (2006.01)</b>	C07H 19/048 CSP	4C057
<b>A61K 31/706 (2006.01)</b>	A61K 31/706	4C086
<b>A61P 25/20 (2006.01)</b>	A61P 25/20	
<b>A61P 25/00 (2006.01)</b>	A61P 25/00	
<b>A61P 21/02 (2006.01)</b>	A61P 21/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-534265 (P2020-534265)  
 (86) (22) 出願日 平成30年12月20日 (2018.12.20)  
 (85) 翻訳文提出日 令和2年8月17日 (2020.8.17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/066769  
 (87) 国際公開番号 WO2019/126482  
 (87) 国際公開日 令和1年6月27日 (2019.6.27)  
 (31) 優先権主張番号 62/609, 512  
 (32) 優先日 平成29年12月22日 (2017.12.22)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 519379248  
 エリシウム ヘルス、インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国 10012 ニューヨーク州、  
 ニューヨーク、スイート 707、ブロードウェイ 594  
 (74) 代理人 110002572  
 特許業務法人平木国際特許事務所  
 (72) 発明者 マルコトゥッリ、エリック  
 アメリカ合衆国 10012 ニューヨーク州、  
 ニューヨーク、アパートメント 6 エー、  
 プライス ストリート 50

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニコチンアミドリボシドクロリドの結晶形態

(57) 【要約】

ニコチンアミドリボシドクロリドの結晶形態及びこれを作製する方法が本明細書に提供されている。ニコチンアミドリボシドクロリドの結晶形態を含む組成物、及びニコチンアミドリボシドクロリドの結晶形態を利用する治療方法もまた提供される。

【選択図】 図 1

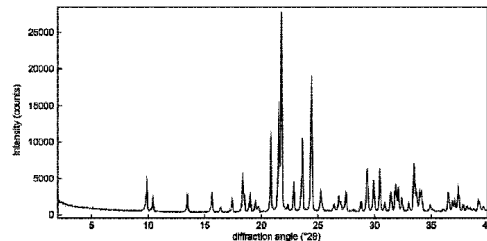


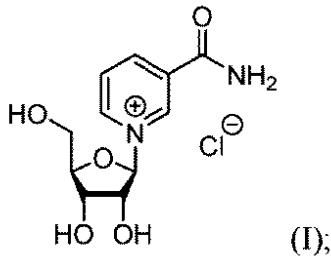
FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(1)の構造:

## 【化 1】



10

を有する化合物の結晶形態であって、 $20.9 \pm 0.1$ 、 $21.6 \pm 0.1$ 、 $21.8 \pm 0.1$ 、 $23.6 \pm 0.1$ 、及び $24.4 \pm 0.1$ の2 値を特徴とする結晶形態。

## 【請求項 2】

$9.9 \pm 0.1$ 、 $18.4 \pm 0.1$ 、 $20.9 \pm 0.1$ 、 $21.6 \pm 0.1$ 、 $21.8 \pm 0.1$ 、 $23.6 \pm 0.1$ 、 $24.4 \pm 0.1$ 、 $29.4 \pm 0.1$ 、 $29.9 \pm 0.1$ 、 $30.5 \pm 0.1$ 、及び $33.5 \pm 0.1$ の2 値を特徴とする、請求項1に記載の結晶形態。

## 【請求項 3】

$9.9 \pm 0.1$ 、 $18.4 \pm 0.1$ 、 $20.9 \pm 0.1$ 、 $21.6 \pm 0.1$ 、 $21.8 \pm 0.1$ 、 $22.9 \pm 0.1$ 、 $23.6 \pm 0.1$ 、 $24.4 \pm 0.1$ 、 $25.2 \pm 0.1$ 、 $29.4 \pm 0.1$ 、 $29.9 \pm 0.1$ 、 $30.5 \pm 0.1$ 、 $31.9 \pm 0.1$ 、 $32.1 \pm 0.1$ 、 $33.5 \pm 0.1$ 、 $34.1 \pm 0.1$ 、及び $37.4 \pm 0.1$ の2 値を特徴とする、請求項2に記載の結晶形態。

20

## 【請求項 4】

$9.9 \pm 0.1$ 、 $15.6 \pm 0.1$ 、 $18.4 \pm 0.1$ 、 $18.5 \pm 0.1$ 、 $19.0 \pm 0.1$ 、 $20.9 \pm 0.1$ 、 $21.6 \pm 0.1$ 、 $21.8 \pm 0.1$ 、 $22.9 \pm 0.1$ 、 $23.6 \pm 0.1$ 、 $24.4 \pm 0.1$ 、 $25.2 \pm 0.1$ 、 $29.4 \pm 0.1$ 、 $29.9 \pm 0.1$ 、 $30.5 \pm 0.1$ 、 $31.5 \pm 0.1$ 、 $31.9 \pm 0.1$ 、 $32.1 \pm 0.1$ 、 $33.5 \pm 0.1$ 、 $34.0 \pm 0.1$ 、 $34.1 \pm 0.1$ 、 $36.5 \pm 0.1$ 、及び $37.4 \pm 0.1$ の2 値を特徴とする、請求項3に記載の結晶形態。

## 【請求項 5】

$20.87 \pm 0.10$ 、 $21.55 \pm 0.10$ 、 $21.79 \pm 0.10$ 、 $23.63 \pm 0.10$ 、及び $24.44 \pm 0.10$ の2 値を特徴とする、請求項1に記載の結晶形態。

30

## 【請求項 6】

$9.87 \pm 0.10$ 、 $18.36 \pm 0.10$ 、 $20.87 \pm 0.10$ 、 $21.55 \pm 0.10$ 、 $21.79 \pm 0.10$ 、 $23.63 \pm 0.10$ 、 $24.44 \pm 0.10$ 、 $29.35 \pm 0.10$ 、 $29.93 \pm 0.10$ 、 $30.47 \pm 0.10$ 、及び $33.51 \pm 0.10$ の2 値を特徴とする、請求項5に記載の結晶形態。

## 【請求項 7】

$9.87 \pm 0.10$ 、 $18.36 \pm 0.10$ 、 $20.87 \pm 0.10$ 、 $21.55 \pm 0.10$ 、 $21.79 \pm 0.10$ 、 $22.87 \pm 0.10$ 、 $23.63 \pm 0.10$ 、 $24.44 \pm 0.10$ 、 $25.25 \pm 0.10$ 、 $29.35 \pm 0.10$ 、 $29.93 \pm 0.10$ 、 $30.47 \pm 0.10$ 、 $31.87 \pm 0.10$ 、 $32.08 \pm 0.10$ 、 $33.51 \pm 0.10$ 、 $34.15 \pm 0.10$ 、及び $37.38 \pm 0.10$ の2 値を特徴とする、請求項6に記載の結晶形態。

## 【請求項 8】

$9.87 \pm 0.10$ 、 $15.61 \pm 0.10$ 、 $18.36 \pm 0.10$ 、 $18.49 \pm 0.10$ 、 $19.01 \pm 0.10$ 、 $20.87 \pm 0.10$ 、 $21.55 \pm 0.10$ 、 $21.79 \pm 0.10$ 、 $22.87 \pm 0.10$ 、 $23.63 \pm 0.10$ 、 $24.44 \pm 0.10$ 、 $25.25 \pm 0.10$ 、 $29.35 \pm 0.10$ 、 $29.93 \pm 0.10$ 、 $30.47 \pm 0.10$ 、 $31.46 \pm 0.10$ 、 $31.87 \pm 0.10$ 、 $32.08 \pm 0.10$ 、 $33.51 \pm 0.10$ 、 $34.00 \pm 0.10$ 、 $34.15 \pm 0.10$ 、 $36.53 \pm 0.10$ 、及び $37.38 \pm 0.10$ の2 値を特徴とする、請求項7に記載の結晶形態。

40

## 【請求項 9】

図1に実質的に示されているようなXRDスペクトルを有する、請求項1から8のいずれか一項に記載の結晶形態。

## 【請求項 10】

加熱速度5 /分でのDSCサーモグラムにおいて $123.9$  の吸熱を有する、請求項1から9の

50

いずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 1 1】

図2に実質的に示されているようなDSCサーモグラムを有する、請求項10に記載の結晶形態。

【請求項 1 2】

加熱速度2 /分でのDSCサーモグラムにおいて115.4 の吸熱を有する、請求項1から9のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 1 3】

図3に実質的に示されているようなDSCサーモグラムを有する、請求項12に記載の結晶形態。

【請求項 1 4】

加熱速度10 /分でのDSCサーモグラムにおいて131.2 の吸熱を有する、請求項1から9のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 1 5】

図4に実質的に示されているようなDSCサーモグラムを有する、請求項14に記載の結晶形態。

【請求項 1 6】

加熱速度20 /分でのDSCサーモグラムにおいて139.2 の吸熱を有する、請求項1から9のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 17】

図5に実質的に示されているようなDSCサーモグラムを有する、請求項16に記載の結晶形態。

【請求項 1 8】

前記結晶形態の純度が、95%、96%、97%、98%、99%、99.2%、99.4%、99.6%、若しくは99.8%又はこれらより高い、請求項1から17のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 1 9】

請求項1から18のいずれか一項に記載の結晶形態及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 0】

請求項1から18のいずれか一項に記載の結晶形態を調製するための方法であって、  
(a)第1の有機溶媒中の式(1)の化合物の混合物を準備するステップ、及び  
(b)前記第1の有機溶媒中の式(1)の化合物の混合物から前記式(1)の化合物を結晶化するステップ  
を含む、方法。

【請求項 2 1】

前記第1の有機溶媒がメタノールである、請求項20に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記式(1)の化合物を含む前記混合物が溶液であり、前記混合物から前記式(1)の化合物を結晶化するステップが、前記溶液を過飽和に至らせて、前記式(1)の化合物を前記溶液から沈殿させることを含む、請求項20又は21に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記溶液を過飽和に至らせるステップが、貧溶媒をゆっくりと添加すること、前記溶液を冷却させること、前記溶液の体積を低減させること、又はそれらの任意の組合せを含む、請求項22に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記溶液を過飽和に至らせるステップが、前記溶液を周辺温度又はこれより低い温度に冷却させることを含む、請求項22に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記溶液を過飽和に至らせるステップが、前記溶液の体積を低減させることを含む、請求項22に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 26】

前記結晶形態を単離するステップをさらに含む、請求項20から25のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 27】

前記結晶形態を単離するステップが、前記混合物から前記結晶形態を濾過することを含む、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 28】

前記結晶形態を第2の有機溶媒で洗浄するステップをさらに含む、請求項26又は27に記載の方法。

## 【請求項 29】

前記第2の有機溶媒が、エタノール、アセトン、及びメチルtert-ブチルエーテルから選択される、請求項28に記載の方法。

## 【請求項 30】

前記結晶形態を乾燥させるステップをさらに含む、請求項26から29のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 31】

対象における細胞の健康を改善する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の結晶形態を投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 32】

対象における睡眠の質を改善する、レム睡眠を刺激する若しくは増加する、又は不眠症、非同期症候群、若しくはサーカディアンリズム睡眠障害を治療する若しくは予防する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の結晶形態を投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 33】

対象における運動ニューロン疾患若しくはALSを治療する若しくは予防する、又は運動ニューロン変性の進行を遅らせる若しくは逆転させる方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の結晶形態を投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 34】

受精率を改善する、不妊を治療する若しくは予防する、排卵を誘発する、精子数を増加させる、又は乳汁分泌を増加させる方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の結晶形態を投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 35】

腎臓損傷、急性腎臓傷害、若しくは腎臓病を治療する若しくは予防する、又は腎臓への血流量を増加させる方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の結晶形態を投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 36】

対象における肝臓損傷若しくは脂肪肝を治療する若しくは予防する、又はアラニントランスアミナーゼ(ALT)若しくはアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)の血清レベルを減少させる方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の結晶形態を投与するステップを含む、方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願

本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2017年12月22日に出願された、米国仮特許出願第62/609,512号の優先権を主張するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

ニコチンアミドリボシドは、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD<sup>+</sup>)への前駆体

10

20

30

40

50

として働く、ナイアシン(すなわち、ビタミンB<sub>3</sub>)のピリジン-ヌクレオシド形態である。NAD<sup>+</sup>は、細胞代謝、ミトコンドリア機能、及びエネルギー産生を推進する。現在、ニコチンアミドリボシドは合成法又は発酵プロセスを介して作製されている。栄養補助食品として使用した場合、健康効果が得られるその潜在能力は重大であることから、ニコチンアミドリボシドの製造及び精製のために極めて効率的及び拡張可能なプロセスを開発する必要性が存在する。

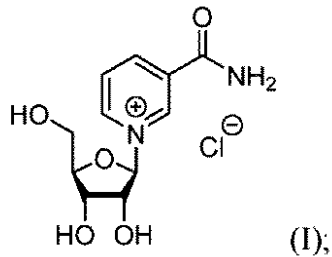
【発明の概要】

【0003】

ある特定の態様では、本発明は、式(1)の構造:

【0004】

【化1】



を有する化合物の結晶形態であって、 $20.9 \pm 0.1$ 、 $21.6 \pm 0.1$ 、 $21.8 \pm 0.1$ 、 $23.6 \pm 0.1$ 、及び $24.4 \pm 0.1$ の2値を特徴とする結晶形態を提供する。

【0005】

ある特定の態様において、本発明は、本発明の結晶形態を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含む、医薬組成物を提供する。

【0006】

一部の態様において、本発明は、本発明の結晶形態を調製するための方法であって、(a)第1の有機溶媒中の式(1)の化合物の混合物を準備するステップ、及び(b)第1の有機溶媒中の式(1)の化合物の混合物から式(1)の化合物を結晶化するステップを含む方法を提供する。

【0007】

ある特定の態様において、本発明は、対象における細胞の健康を改善する方法であって、対象に、治療有効量の本発明の結晶形態を投与するステップを含む方法を提供する。

【0008】

ある特定の態様において、本発明は、対象における睡眠の質を改善する、レム睡眠を刺激する若しくは増加する、又は不眠症、非同期症候群(desynchronosis)、若しくはサーカディアンリズム睡眠障害を治療する若しくは予防する方法であって、対象に、治療有効量の本発明の結晶形態を投与するステップを含む方法を提供する。

【0009】

ある特定の態様において、本発明は、対象における運動ニューロン疾患若しくはALSを治療する若しくは予防する、又は運動ニューロン変性の進行を遅らせる若しくは逆転させる方法であって、対象に、治療有効量の本発明の結晶形態を投与するステップを含む方法を提供する。

【0010】

ある特定の態様において、本発明は、受精率を改善する、不妊を治療する若しくは予防する、排卵を誘発する、精子数を増加させる、又は乳汁分泌を増加させる方法であって、対象に、治療有効量の本発明の結晶形態を投与するステップを含む方法を提供する。

【0011】

ある特定の態様において、本発明は、腎臓損傷、急性腎臓傷害、若しくは腎臓病を治療する若しくは予防する、又は腎臓への血流量を増加させる方法であって、対象に、治療有効量の本発明の結晶形態を投与するステップを含む方法を提供する。

10

20

30

40

50

## 【0012】

ある特定の態様において、本発明は、対象における肝臓損傷若しくは脂肪肝を治療する若しくは予防する、又はアラニントランスアミナーゼ(ALT)若しくはアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)の血清レベルを減少させる方法であって、対象に、治療有効量の本発明の結晶形態を投与するステップを含む方法を提供する。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0013】

【図1】結晶性ニコチンアミドリボシドクロリドのX線回折スペクトルを示している図である。

【図2】結晶性ニコチンアミドリボシドクロリドの、加熱速度5 /分でのDSCサーモグラムを示している図である。

【図3】結晶性ニコチンアミドリボシドクロリドの、加熱速度2 /分でのDSCサーモグラムを示している図である。

【図4】結晶性ニコチンアミドリボシドクロリドの、加熱速度10 /分でのDSCサーモグラムを示している図である。

【図5】結晶性ニコチンアミドリボシドクロリドの、加熱速度20 /分でのDSCサーモグラムを示している図である。

【図6 - 1】ニコチンアミドリボシドクロリドの結晶形態の製造用プロセス流れ図である。

【図6 - 2】図6 - 1の続きである。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0014】

## 1. 定義

本明細書において使用される場合、用語「投与すること」は、医薬品又は組成物を対象に提供することを意味し、医療専門家及び自己投与によって投与することを含むがこれらに限定されない。対象への、物質、化合物又は作用物質の投与は、当業者に公知の様々な方法の1つを使用して行うことができる。例えば、化合物又は作用物質は、静脈内に、動脈内に、皮内に、筋肉内に、腹腔内に、皮下に、眼内に、舌下に、経口的に(摂取によって)、鼻腔内に(吸入によって)、髄腔内に、脳内に及び経皮的に(吸収によって、例えば、皮膚管を通して)、投与することができる。化合物又は作用物質は、再荷電可能若しくは生分解性ポリマーデバイス、又は他のデバイス、例えばパッチ及びポンプ、又は、化合物若しくは作用物質の、長時間、緩徐若しくは制御放出を提供する製剤によって、適切に導入することもできる。投与は、例えば、1回、複数回及び/又は1つ以上の長期間にわたって、実施することもできる。

## 【0015】

物質、化合物又は作用物質を対象に投与する適切な方法は、例えば、対象の年齢及び/又は身体状態並びに化合物又は作用物質の化学的及び生物学的特性(例えば、溶解度、消化性、バイオアベイラビリティ、安定性及び毒性)にも依存することになる。一部の実施形態において、化合物又は作用物質は、例えば対象に摂取によって経口的に投与される。一部の実施形態において、経口的に投与される化合物又は作用物質は、長時間放出若しくは緩徐放出製剤であるか、又はそのような緩徐若しくは長時間放出のためのデバイスを使用して投与される。

## 【0016】

語句「薬学的に許容される担体」は、本明細書において使用される場合、薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクル、例えば、液体若しくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、又は溶媒カプセル化材料を意味する。

## 【0017】

本明細書において使用される場合、用語「対象」は、治療又は療法のために選択されるヒト又は非ヒト動物を意味する。

## 【0018】

語句「治療有効量」及び「有効量」は、本明細書において使用される場合、あらゆる医療に適用可能な合理的なベネフィット/リスク比で、対象の細胞の少なくとも垂集団において所望の治療効果を生成するために有効な、作用物質の量を意味する。

【0019】

対象における疾患を「治療すること」又は疾患を有する対象を「治療すること」は、対象を、該疾患の少なくとも1つの症状を減少させる又は悪化を予防するような、薬学的治療、例えば、薬物の投与に供することを指す。

【0020】

本明細書において使用される場合、障害又は状態を「予防する」治療薬は、障害又は状態の発症前に統計的試料に投与された場合、未治療対照試料と比べて、治療試料における障害又は状態の出現を低減させる、或いは未治療対照試料と比べて、障害又は状態の1つ以上の症状の発症を遅延させる又は重症度を低減させる、化合物を指す。

10

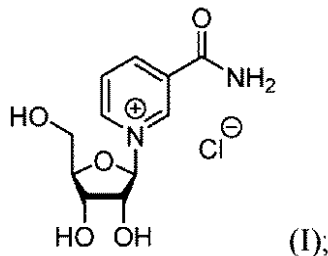
【0021】

## II. 結晶形

本発明は、純度が優れ、製造が容易なニコチンアミドリボシドクロリドの新規結晶形態の驚くべき発見に基づく。したがって、ある特定の実施形態において、本発明は、式(I)の構造：

【0022】

【化2】



20

を有する化合物の結晶形態であって、 $20.9 \pm 0.1$ 、 $21.6 \pm 0.1$ 、 $21.8 \pm 0.1$ 、 $23.6 \pm 0.1$ 、及び $24.4 \pm 0.1$ の2 値を特徴とする結晶形態を提供する。

【0023】

さらなる実施形態において、本発明の結晶形態は、 $9.9 \pm 0.1$ 、 $18.4 \pm 0.1$ 、 $20.9 \pm 0.1$ 、 $21.6 \pm 0.1$ 、 $21.8 \pm 0.1$ 、 $23.6 \pm 0.1$ 、 $24.4 \pm 0.1$ 、 $29.4 \pm 0.1$ 、 $29.9 \pm 0.1$ 、 $30.5 \pm 0.1$ 、及び $33.5 \pm 0.1$ の2 値を特徴とする。

30

【0024】

またさらなる実施形態において、本発明の結晶形態は、 $9.9 \pm 0.1$ 、 $18.4 \pm 0.1$ 、 $20.9 \pm 0.1$ 、 $21.6 \pm 0.1$ 、 $21.8 \pm 0.1$ 、 $22.9 \pm 0.1$ 、 $23.6 \pm 0.1$ 、 $24.4 \pm 0.1$ 、 $25.2 \pm 0.1$ 、 $29.4 \pm 0.1$ 、 $29.9 \pm 0.1$ 、 $30.5 \pm 0.1$ 、 $31.9 \pm 0.1$ 、 $32.1 \pm 0.1$ 、 $33.5 \pm 0.1$ 、 $34.1 \pm 0.1$ 、及び $37.4 \pm 0.1$ の2 値を特徴とする。

【0025】

またさらなる実施形態において、本発明の結晶形態は、 $9.9 \pm 0.1$ 、 $15.6 \pm 0.1$ 、 $18.4 \pm 0.1$ 、 $18.5 \pm 0.1$ 、 $19.0 \pm 0.1$ 、 $20.9 \pm 0.1$ 、 $21.6 \pm 0.1$ 、 $21.8 \pm 0.1$ 、 $22.9 \pm 0.1$ 、 $23.6 \pm 0.1$ 、 $24.4 \pm 0.1$ 、 $25.2 \pm 0.1$ 、 $29.4 \pm 0.1$ 、 $29.9 \pm 0.1$ 、 $30.5 \pm 0.1$ 、 $31.5 \pm 0.1$ 、 $31.9 \pm 0.1$ 、 $32.1 \pm 0.1$ 、 $33.5 \pm 0.1$ 、 $34.0 \pm 0.1$ 、 $34.1 \pm 0.1$ 、 $36.5 \pm 0.1$ 、及び $37.4 \pm 0.1$ の2 値を特徴とする。

40

【0026】

一部の実施形態において、本発明の結晶形態は、 $20.87 \pm 0.10$ 、 $21.55 \pm 0.10$ 、 $21.79 \pm 0.10$ 、 $23.63 \pm 0.10$ 、及び $24.44 \pm 0.10$ の2 値を特徴とする。

【0027】

さらにこのような実施形態において、本発明の結晶形態は、 $9.87 \pm 0.10$ 、 $18.36 \pm 0.10$ 、 $20.87 \pm 0.10$ 、 $21.55 \pm 0.10$ 、 $21.79 \pm 0.10$ 、 $23.63 \pm 0.10$ 、 $24.44 \pm 0.10$ 、 $29.35 \pm 0.10$ 、

50

29.93±0.10、30.47±0.10、及び33.51±0.10の2 値を特徴とする。

【0028】

またさらなるこのような実施形態において、本発明の結晶形態は、9.87±0.10、18.36±0.10、20.87±0.10、21.55±0.10、21.79±0.10、22.87±0.10、23.63±0.10、24.44±0.10、25.25±0.10、29.35±0.10、29.93±0.10、30.47±0.10、31.87±0.10、32.08±0.10、33.51±0.10、34.15±0.10、及び37.38±0.10の2 値を特徴とする。

【0029】

またさらなる実施形態において、本発明の結晶形態は、9.87±0.10、15.61±0.10、18.36±0.10、18.49±0.10、19.01±0.10、20.87±0.10、21.55±0.10、21.79±0.10、22.87±0.10、23.63±0.10、24.44±0.10、25.25±0.10、29.35±0.10、29.93±0.10、30.47±0.10、31.46±0.10、31.87±0.10、32.08±0.10、33.51±0.10、34.00±0.10、34.15±0.10、36.53±0.10、及び37.38±0.10の2 値を特徴とする。

10

【0030】

本発明の結晶形態は、図1に実質的に示されているようなXRDスペクトルを有し得る。

【0031】

一部の実施形態において、本発明の結晶形態は、加熱速度5 /分でのDSCサーモグラムにおいて123.9 の吸熱を有する。例えば、結晶形態は、図2に実質的に示されているようなDSCサーモグラムを有し得る。

【0032】

他の実施形態において、本発明の結晶形態は、加熱速度2 /分でのDSCサーモグラムにおいて115.4 の吸熱を有する。例えば、結晶形態は、図3に実質的に示されているようなDSCサーモグラムを有し得る。

20

【0033】

他の実施形態において、本発明の結晶形態は、加熱速度10 /分でのDSCサーモグラムにおいて131.2 の吸熱を有する。このような結晶形は、図4に実質的に示されているようなDSCサーモグラムを有し得る。

【0034】

一部の実施形態において、本発明の結晶形態は、加熱速度20 /分でのDSCサーモグラムにおいて139.2 の吸熱を有する。このような結晶形は、図5に実質的に示されているようなDSCサーモグラムを有し得る。

30

【0035】

ある特定のこのような実施形態において、吸熱は融点を表す。

【0036】

本発明の結晶形態は、95%、96%、97%、98%、99%、99.2%、99.4%、若しくは99.6%、99.8%又はこれらよりも高い純度を有し得る。

【0037】

III. 合成法。

【0038】

ある特定の態様において、本発明は、本明細書に記載の結晶形態を調製するための方法であって、(a)第1の有機溶媒中の式(1)の化合物の混合物を準備するステップ、及び(b)第1の有機溶媒中の式(1)の化合物の混合物から式(1)の化合物を結晶化するステップを含む方法を提供する。

40

【0039】

ある特定の実施形態において、第1の有機溶媒はメタノールである。

【0040】

代替の実施形態において、第1の有機溶媒は別の極性プロトン性溶媒、例えば、エタノール又はイソプロパノールである。代わりに、第1の有機溶媒は、場合により水又は有機極性プロトン性溶媒と組み合わせた、極性非プロトン性溶媒、例えば、テトラヒドロフランである。

【0041】

50

ある特定の実施形態において、式(1)の化合物及び第1の有機溶媒を含む混合物は溶液であり、混合物から式(1)の化合物を結晶化するステップは、溶液を過飽和に至らせて、式(1)の化合物を溶液から沈殿させることを含む。

【0042】

ある特定の実施形態において、溶液を過飽和に至らせるステップは、貧溶媒(anti-solvent)をゆっくりと添加すること、溶液を冷却させること、溶液の体積を低減させること、又はその任意の組合せを含む。一部の実施形態において、溶液を過飽和に至らせるステップは、溶液を周辺温度以下に冷却することを含む。好ましくは、溶液を過飽和に至らせるステップは、溶液の体積を低減させることを含む。

【0043】

ある特定の実施形態において、方法は、例えば、結晶を濾過する、結晶から流体をデカントする、又は他の任意の適切な分離技術により結晶形態を単離するステップをさらに含む。

【0044】

さらなる実施形態において、調製方法は、結晶形態を第2の有機溶媒で洗浄するステップをさらに含む。第2の有機溶媒は、エタノール、アセトン、メチルtert-ブチルエーテル及びその組合せから選択することができる。

【0045】

方法はまた、結晶を、例えば、減圧下で乾燥させるステップを含んでもよい。

【0046】

「極性プロトン性溶媒」は、本明細書において使用される場合、双極子モーメント約1.4~4.0Dを有し、水素結合、例えば、O-H結合又はN-H結合に関与する化学部分を含む溶媒である。例示的な極性プロトン性溶媒は、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、アンモニア、水、及び酢酸を含む。

【0047】

「極性非プロトン性溶媒」は、本明細書において使用される場合、水素結合基、例えば、O-H又はN-Hが欠如している、双極子モーメント約1.4~4.0Dを有する溶媒を意味する。例示的な極性非プロトン性溶媒は、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、及びジメチルスルホキシドを含む。

【0048】

「非極性溶媒」は、本明細書において使用される場合、低い誘電率(<5)及び低い双極子モーメント約0.0~約1.2を有する溶媒を意味する。例示的な非極性溶媒は、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、及びジエチルエーテルを含む。

【0049】

本発明の目的のため、化学元素は、Periodic Table of the Elements、CAS版、Handbook of Chemistry and Physics、第67版、1986~87年、内表紙に従い特定される。

【0050】

アルコールの例は、制限なしで、メタノール、エタノール、2-ブトキシエタノール、プロパノール、アリルアルコール、メタアリルアルコール、プレノール、イソプロパノール、2,2-ジメチルプロパン-1-オール、2-メチル-2-フェニルプロパン-1-オール、ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール、2-ブテン-1-オール、ペンタノール、2-シクロペンテン-1-オール、4-シクロペンテン-1-オール、シクロペンタノール、3-シクロペンテン-1-オール、ヘキサノール、シクロヘキサノール、3-シクロヘキセン-1-オール、フェノール、1-ナフトール、2-ナフトール、ベンジルアルコール、メントール、1,2-エタンジオール、9-フルオレニルメタノール、レゾルシノール、メタ-クレゾール、シナミルアルコール、及びゲラニオールを含む。

【0051】

IV. 本発明の組成物。

10

20

30

40

50

## 【0052】

ある特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載の式(1)の構造を有する化合物の結晶形態を提供する。

## 【0053】

ある特定の実施形態において、結晶形態の純度は、95%、96%、97%、98%、99%、99.2%、99.4%、99.6%、若しくは99.8%又はこれらよりも高い。

## 【0054】

またさらなる実施形態において、本発明は、本発明の結晶形態を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

## 【0055】

以下で詳細に記述される通り、本明細書において記述されている医薬組成物は、下記に適応しているものを含む固体又は液体形態での投与のために特別に製剤化されてよい：(1)経口投与、例えば、飲薬(水性又は非水性液剤又は懸濁剤)、錠剤、例えば、口腔内、舌下及び全身吸収を標的としたもの、ポーラス剤、散剤、顆粒剤、舌への塗布用のペースト剤、(2)例えば、滅菌液剤若しくは懸濁剤又は持続放出製剤としての、例えば、皮下、筋肉内、静脈内又は硬膜外注射による、非経口投与、或いは(3)舌下に。

## 【0056】

一部の実施形態において、組成物は、追加の作用物質を含む。例えば、組成物は、酸化防止剤等の栄養剤を含んでよい。薬学的に許容される酸化防止剤の例は、(1)アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等の水溶性酸化防止剤、(2)パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロール等の油溶性酸化防止剤、並びに(3)クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等の金属キレート剤を含む。

## 【0057】

本明細書において記述されている化合物の製剤は、単位剤形で提示されてよく、薬学分野において周知の任意の方法によって調製されてよい。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、治療されている宿主及び特定の投与モードに応じて変動することになる。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、概して、治療効果を生成する作用物質の量となる。

## 【0058】

ある特定の実施形態において、本明細書において記述されている製剤は、シクロデキストリン、リポソーム、ミセル形成剤、例えば、胆汁酸、及び高分子担体、例えば、ポリエステル及びポリ無水物を含むがこれらに限定されない賦形剤、並びに本発明の作用物質を含む。一部の実施形態において、前述の製剤は、本発明の作用物質を、経口バイオアベイラブルにする。これらの製剤又は組成物を調製する方法は、本発明の化合物を、担体及び場合により1つ以上の副成分と会合させるステップを含んでよい。

## 【0059】

本明細書において提供される製剤の経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容される乳剤、マイクロ乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤を含む。有効成分に加えて、液体剤形は、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油(特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含有してよい。

## 【0060】

不活性希釈剤のほかに、経口組成物は、補助剤、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、着香剤及び保存剤も含み得る。

10

20

30

40

50

## 【0061】

懸濁剤は、活性化合物に加えて、懸濁化剤を、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタ水酸化物、ベントナイト、寒天及びトラガカント、並びにそれらの混合物として含有してよい。

## 【0062】

経口投与に好適な本明細書において提供される製剤は、それぞれが所定量の本発明の化合物を有効成分として含有する、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、錠剤、キャンディー剤(香味基剤、通常スクロース及びアカシア又はトラガカントを使用)、散剤、顆粒剤の形態、又は水性若しくは非水性液体中の溶液若しくは懸濁液として、又は水中油型若しくは油中水型液体エマルジョンとして、又はエリキシル剤若しくはシロップ剤として、又はパステル剤として(不活性基剤、例えば、ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシアを使用)並びに/或いは洗口剤としてのもの等であってよい。本発明の化合物は、ポーラス剤、舐剤又はペースト剤として投与されてもよい。

10

## 【0063】

経口投与のための本発明の固体剤形(例えば、カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤等)において、有効成分は、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウム等の1つ以上の薬学的に許容される担体、並びに/或いは下記のいずれかと混合される:(1)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及び/又はケイ酸等の充填剤又は増量剤、(2)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び/又はアカシア等のバインダー、(3)グリセロール等の保湿剤、(4)寒天、炭酸カルシウム、パレイショ又はタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート及び炭酸ナトリウム等の崩壊剤、(5)パラフィン等の溶液遅延剤、(6)第四級アンモニウム化合物等の吸収加速剤、(7)例えば、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート及び非イオン性界面活性剤等の湿潤剤、(8)カオリン及びベントナイト粘土等の吸収剤、(9)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及びそれらの混合物等の滑沢剤、並びに(10)着色剤。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、医薬組成物は、緩衝剤も含んでよい。同様の種類の固体組成物は、ラクトース又は乳糖等の賦形剤、及び高分子量ポリエチレングリコール等を使用して、軟及び硬殻ゼラチンカプセル剤における充填剤として用いられてもよい。

20

30

## 【0064】

錠剤は、場合により1つ以上の副成分とともに、圧縮又は成形によって作製されてよい。圧縮錠は、バインダー(例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース)、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤(例えば、デンプングリコール酸ナトリウム又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、表面活性剤又は分散剤を使用して調製されてよい。成形錠剤は、好適な機械内、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末状化合物の混合物を成形することによって作製され得る。

## 【0065】

本明細書において記述されている医薬組成物の錠剤及び他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤は、場合により切り込み線が入れているか、又はコーティング及び外殻、例えば、腸溶コーティング及び医薬製剤分野において周知である他のコーティングを用いて調製されていてもよい。それらは、例えば、所望の放出プロファイルを提供するための可変割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム及び/又はマイクロスフェアを使用して、その中の有効成分の緩徐又は制御放出を提供するように製剤化されてもよい。本明細書において記述されている組成物は、急速放出のために製剤化、例えば、フリーズドライされてもよい。それらは、例えば、細菌保持フィルターに通す濾過によって、又は滅菌水若しくは何らかの他の滅菌注射用媒質に使用直前に溶解され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌されてよい。これらの組成物は、乳白剤を場合により含有してもよく、有効成分

40

50

のみを、又は優先的に、胃腸管のある特定の一部で、場合により、遅延様式で放出する組成物であってよい。使用され得る包埋組成物の例は、ポリマー性物質及びワックスを含む。有効成分は、適切ならば、上述した賦形剤の1つ以上を加えた、マイクロカプセル化形態であってよい。

【0066】

非経口投与に好適な本明細書において提供される医薬組成物は、1つ以上の本発明の化合物を、1つ以上の薬学的に許容される滅菌等張水性若しくは非水性溶液、分散液、懸濁液若しくはエマルジョン、又は使用直前に滅菌注射溶液若しくは分散液に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせて含み、これらは、砂糖、アルコール、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤、製剤を意図されているレシピエントの血液と等張にする溶質、又は懸濁化剤若しくは増粘剤を含有してよい。

10

【0067】

本発明の医薬組成物において用いられてよい好適な水性及び非水性担体の例は、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等)及びそれらの好適な混合物、オリーブ油等の植物油、並びにオレイン酸エチル等の注射可能な有機エステルを含む。適正な流動性は、例えば、レシチン等のコーティング材料の使用によって、分散液の場合は必要とされる粒子サイズの維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持することができる。

【0068】

V. 治療方法。

20

【0069】

ある特定の実施形態において、本発明は、対象における細胞の健康を改善する方法であって、対象に、本明細書において開示される結晶形態を投与するステップを含む方法を提供する。

【0070】

さらなる実施形態において、本発明は、対象における睡眠の質を改善する、

レム睡眠を刺激する若しくは増加する、

不眠症を治療する若しくは予防する、

非同期症候群を治療する若しくは予防する、又は

サーカディアンリズム睡眠障害を治療する若しくは予防するための方法であって、対象に、本明細書において開示される結晶形態を投与するステップを含む方法を提供する。

30

【0071】

ある特定の実施形態において、このような治療方法はプテロスチルベンを投与するステップをさらに含む。

【0072】

一部の実施形態において、方法は、サーカディアンリズム睡眠障害を治療又は予防する。サーカディアンリズム睡眠障害は、外因性であることも(例えば、交代勤務睡眠障害、非同期症候群)、内因性であることもできる(例えば、進行睡眠相障害(ASPD)、遅延睡眠相障害(DSPD)、不規則睡眠覚醒リズム、及び/又は非24時間睡眠覚醒障害(すなわち、過剰睡眠症候群))。

40

【0073】

対象は男性であっても、女性であってもよい。一部の実施形態において、対象は成人である(すなわち、年齢18才以上)。対象は小児であってもよい(すなわち、18才未満の年齢)。一部の実施形態において、対象は哺乳動物、好ましくは、ヒトである。

【0074】

ある特定の態様において、本明細書に提供されている方法及び組成物は、本明細書に記載の結晶性ニコチンアミドリボシドの結晶形態及び/又はプテロスチルベンを含む組成物を対象に投与する(例えば、対象に経口投与する)ことにより、対象における睡眠健康及び睡眠の質を改善することに関する。睡眠の質とは、睡眠の「安らぎ」(すなわち、休んだ

50

個体が起きている間にどのように感じるか)を指してもよい。睡眠の質とは睡眠の量を指してもよい。良好な睡眠の質は、広範囲なプラスの結果、例えば、より良い健康、昼間に眠気を生じない、より高い健全性及びより良い心理学的機能に関連する。一部の実施形態において、対象はピッツバーグ睡眠質問票(Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI))で1、2、又は3の得点を有する。PSQIについてのさらなる詳細は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J.(1989年)、The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Research*, 28巻(2号)、193~213頁に見出すことができる。一部の実施形態において、対象は、寝つきが悪い。一部の実施形態において、対象は長く眠れない。一部の実施形態において、対象は、正常な睡眠サイクルを乱すような、又はさもなければ睡眠の質に影響を与えるような朝の時間に目覚めてしまう。

10

**【0075】**

一部の態様において、それを必要とするレム睡眠を刺激する方法であって、対象に、本発明の結晶形態及び/又はプテロスチルベンを投与するステップを含む方法が本明細書に提供されている。急速眼球運動睡眠(レム睡眠)は、眼の急速な運動、全身の筋緊張の低下、及び睡眠者が鮮明な夢を見る傾向にあることを特徴とする独特な睡眠相である。一部の実施形態において、本明細書において開示される組成物及び方法は、1睡眠セッション当たり対象がレム睡眠状態にある時間の総量(例えば、一晩当たりのレムの時間の総量)を増加させる。一部の実施形態において、本明細書において開示される組成物及び方法は、睡眠1サイクル当たり対象がレム睡眠状態にある時間の量を増加させる。睡眠は、夜間を通して一連の4又は5回のほぼ定期的なノンレム睡眠とレム睡眠の睡眠サイクルで進行する。最初の睡眠サイクルは通常約90分の長さであり、続くサイクルは平均約100~120分であるが、個体によっては、より長い又はより短い平均サイクルを有することもある。各サイクルは、ノンレム睡眠ステージ(ステージ1-ステージ2-ステージ3)が続き、次いで、深いステージ3の徐波睡眠の期間の後、ステージを逆戻りする(ステージ3-ステージ2-ステージ1)。次いで、覚醒の代わりに、睡眠者は、短い期間のレム睡眠に入り、その後新規サイクルのノンレムステージに戻ることができる。夜が進むにつれて、深い睡眠ステージ3に費やされる時間が減少し、レム睡眠に費やされる時間が増加し、よって、ステージ3の睡眠のより大きな割合は夜の早いうちに存在し、レム睡眠のより大きな割合は夜遅く、特に最後の2つの睡眠サイクル中に存在する。本明細書において使用される場合、レムを刺激する又はレムを増加させることは、睡眠1サイクル当たり対象がレム睡眠に留まる時間又は対象が1日当たり就眠する時間の総量を増加させることを指してもよい。

20

30

**【0076】**

ある特定の態様において、本明細書において提供される方法及び組成物は、対象に、本発明の結晶形態及び/又はプテロスチルベンを投与する(例えば、対象に経口投与する)ことによる、対象における睡眠障害の治療及び/又は予防に関する。

**【0077】**

一部の実施形態において、対象は不眠症を有する。不眠症は、眠れないことを特徴とする睡眠障害である。例えば、不眠症を有する対象は、寝つきが悪い、長く眠れない、又は朝早く目が覚めてしまい、眠りに戻ることができないことがある。本明細書において使用される場合、不眠症は、短期(急性)不眠症(すなわち、眠れないことが数日から数週間続く)又は長期(慢性)不眠症(すなわち、眠れないことが1カ月以上長く続く)を指すことができる。一部の実施形態において、不眠症は一時的な不眠症である。不眠症は、ストレス、外傷性事象、鼻の/副鼻腔アレルギー、消化管の問題、脳病変及び腫瘍、脳卒中、慢性疼痛、慢性疲労症候群、うっ血性心不全、狭心症、胃酸逆流疾患(GERD)、慢性閉塞性肺疾患、喘息、内分泌性障害、例えば、甲状腺機能亢進、関節炎、神経系の状態、例えば、パーキンソン病若しくはアルツハイマー病、腰痛、又は遺伝による結果であってよい。一部の実施形態において、対象は下肢静止不能症候群を有する。一部の実施形態において、対象は睡眠時無呼吸を有する。一部の実施形態において、対象は、睡眠を妨げる心理状態、例え

40

50

ば、不安、うつ病、双極性障害、統合失調症、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、及び/又は注意欠陥多動性障害(ADHD)を有する。一部の実施形態において、不眠症は薬物の副作用である。不眠症を起こし得る薬物の例は、これらに限定されないが、コルチコステロイド、アルファ遮断剤、ベータ遮断剤、SSRI抗うつ剤、ACE阻害剤、コリンエステラーゼ阻害剤、第二世代(非鎮静)H1アゴニスト、若しくはグルコサミン/コンドロイチンを含む。

#### 【0078】

対象のサーカディアンリズムを制御するのに有用な方法及び組成物が本明細書に提供されている。サーカディアンリズムは、1日を通して眠気及び覚醒の期間のタイミングを調節する。サーカディアンリズムは内因的に生じるが、ただし、サーカディアンリズムは外部の合図、例えば、太陽光及び温度によりモジュレートされ得る。サーカディアンリズムは、ヒトを含むすべての動物の就眠及び摂食行動パターンを決定するのに重要である。この1日のサイクルに結びついた脳波の活動、ホルモン産生、細胞再生及び他の生物学的活性の明白なパターンが存在し、不規則なサーカディアンリズムは以前に記述されたプロセスのいずれかの妨害をもたらし得る。一部の実施形態において、対象はサーカディアンリズム睡眠障害を有する。サーカディアンリズム睡眠障害は外因性であっても(例えば、環境の影響又は状況の結果)、内因性であってもよい(例えば、遺伝の結果であるか、又は状況の結果ではない)。外因性サーカディアン睡眠障害の例は、交代勤務睡眠障害を含み、これは多くの場合、夜又は交代制で働く個体に影響を与える。内因性睡眠障害は、進行睡眠相障害(ASPD)、遅延睡眠相障害(DSPD)、不規則睡眠覚醒リズム、及び/又は非24時間睡眠覚醒障害(すなわち、過剰睡眠症候群)を含む。ASPDは、晩に覚醒したままでいることが困難であり、朝方には眠ったままでいられないことを特徴とする。DSPDは、睡眠の開始及び消失が正常なタイミングよりかなり遅く、真夜中に覚醒ピークの期間が来ることを特徴とする。不規則睡眠覚醒リズムを有する個体は、非常に不規則な時間での就眠に悩まされ、普通1日当たり2回よりも多く眠るが(夜の間頻繁に目覚め、日中昼寝をする)、多くの場合1日当たりの全睡眠時間はその人の年齢に対して一般的なものである。非24時間睡眠覚醒障害、又は過剰睡眠症候群は、影響を受けた個体の睡眠が日に日に後で生じるようになる睡眠障害であり、覚醒ピークの期間もまた日ごとに24時間の間で連続的に移動する。

#### 【0079】

一部の態様において、本明細書に提供されている組成物及び方法は、非同期症候群(すなわち、時差ぼけ)を治療するのに有用である。時差ぼけは時間帯を横断することにより(例えば、飛行機フライト中)引き起こされる一時的な睡眠障害であり、多くの場合、身体のサーカディアンリズムに混乱が起きた結果である。時差ぼけは、体内時計が新規時間帯からの合図とシンクロしない場合、いつでも生じ得る。合図は、露光及び食事時間を含むことができる。一般的な症状は疲労及び失見当識、睡眠の分断、混乱、気分の変化、及び四肢の疼痛を含む。

#### 【0080】

本明細書において開示される組成物の実際の用量レベル及び投与レジメンは、患者に有毒であることなく、特定の患者、組成物、及び投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効な量のニコチンアミドリボシド及び/又はプテロスチルベンを得るように変化させることができる。一部の実施形態において、対象は本明細書において開示される化合物を連続的に自己投与する。他の実施形態において、対象は、必要に応じて、本明細書において開示される化合物を摂取することができる。

#### 【0081】

一部の実施形態において、組成物の投与は、1以上の用量での組成物の投与を含む。一部の実施形態において、組成物の投与は、1以上、5以上、10以上、20以上、30以上、40以上、50以上、100以上、又は1000以上の用量での組成物の投与を含む。一部の実施形態において、用量は、少なくとも25mg、少なくとも50mg、少なくとも75mg、少なくとも100mg、少なくとも125mg、少なくとも150mg、少なくとも200mg、少なくとも225mg、少なくとも250mg、少なくとも275mg、少なくとも300mg、少なくとも325mg、少なくとも350mg、少なくとも375mg、少なくとも400mg、少なくとも425mg、少なくとも450mg、少なくとも475mg

、少なくとも500mg、少なくとも550mg、少なくとも600mg、少なくとも650mg、少なくとも700mg、少なくとも750mg、少なくとも800mg、又は少なくとも850mgのニコチンアミドリボシド(化合物4)を含む。一部の実施形態において、用量は、少なくとも5mg、少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも90mg、少なくとも95mg、少なくとも100mg、少なくとも110mg、少なくとも120mg、少なくとも130mg、少なくとも140mg、少なくとも150mg、少なくとも160mg、少なくとも170mg、少なくとも180mg、少なくとも190mg、少なくとも200mg、又は少なくとも250mgのプテロスチルベンを含む。

10

**【0082】**

本明細書において開示される組成物は、患者に有毒であることなく、特定の患者、組成物、及び投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効ないずれかの期間にわたり投与することができる。期間は、少なくとも1日、少なくとも10日、少なくとも20日、少なくとも30日、少なくとも60日、少なくとも3カ月、少なくとも6カ月、少なくとも1年、少なくとも3年、少なくとも5年、又は少なくとも10年であってよい。用量は、必要とされる時点で、散発的に、又は定期的な間隔で投与することができる。例えば、用量は、毎月、毎週、隔週、3週間ごとに、1日1回、又は1日2回投与することができる。

**【0083】**

さらなる実施形態において、本発明は、対象における運動ニューロン疾患を治療する若しくは予防する、ALSを治療する若しくは予防する、又は運動ニューロン変性の進行を遅らせる若しくは逆転させる方法であって、対象に、本明細書において開示される結晶形態を投与するステップを含む方法を提供する。

20

**【0084】**

ある特定の実施形態において、このような治療の方法は、プテロスチルベンを投与するステップをさらに含む。

**【0085】**

ある特定の実施形態において、運動ニューロン疾患は、ALS、遺伝性痙性対麻痺(HSP)、原発性側索硬化症(PLS)、進行性筋萎縮(PMA)、進行性球麻痺(PBP)、仮性球麻痺、又は脊髄性筋萎縮症である。

30

**【0086】**

一部の実施形態において、対象は、運動ニューロン疾患(例えば、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、例えば、髄質ALS又は脳幹ALS)を有し得る又は罹りやすい可能性がある。運動ニューロン疾患又は障害は、運動ニューロンの機能又は構造に影響を与えるいずれかの疾患又は障害であってよい。本明細書において使用される場合、運動ニューロン疾患は、脳及び脊髄において、運動ニューロン、又は神経の機能喪失をもたらす進行性疾患を含む。運動ニューロン疾患の例は筋萎縮性側索硬化症(ALS)、遺伝性痙性対麻痺(HSP)、原発性側索硬化症(PLS)、進行性筋萎縮(PMA)、進行性球麻痺(PBP)、仮性球麻痺、又は脊髄性筋萎縮症を含む。運動ニューロン疾患は上位運動ニューロン又は下位運動ニューロンに影響を与え得る。

40

**【0087】**

本明細書において開示される組成物の実際の用量レベル及び投与レジメンは、患者に有毒であることなく、特定の患者、組成物、及び投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効な量のニコチンアミドリボシド及び/又はプテロスチルベンを得るよう変化させることができる。

**【0088】**

一部の実施形態において、組成物の投与は、1以上の用量での組成物の投与を含む。一部の実施形態において、組成物の投与は、1以上、5以上、10以上、20以上、30以上、40以上、50以上、100以上、又は1000以上の用量での組成物の投与を含む。一部の実施形態に

50

において、用量は、少なくとも100mg、少なくとも200mg、少なくとも300mg、少なくとも400mg、少なくとも500mg、少なくとも600mg、少なくとも700mg、少なくとも800mg、少なくとも900mg、少なくとも1000mg、少なくとも1100mg、少なくとも1200mg、少なくとも1300mg、少なくとも1400mg、少なくとも1500mg、少なくとも1600mg、少なくとも1700mg、少なくとも1800mg、少なくとも1900mg、少なくとも2000mg、少なくとも2100mg、少なくとも2200mg、少なくとも2300mg、少なくとも2400mg、少なくとも2500mg、少なくとも2600mg、少なくとも2700mg、少なくとも2800mg、少なくとも2900mg、又は少なくとも3000mgのニコチンアミドリポシド化合物4を含む。一部の実施形態において、用量は、少なくとも5mg、少なくとも10mg、少なくとも20mg、少なくとも30mg、少なくとも40mg、少なくとも50mg、少なくとも60mg、少なくとも80mg、少なくとも100mg、少なくとも120mg、少なくとも140mg、少なくとも160mg、少なくとも180mg、少なくとも200mg、少なくとも220mg、少なくとも240mg、少なくとも260mg、少なくとも280mg、少なくとも300mg、少なくとも320mg、少なくとも340mg、少なくとも360mg、少なくとも380mg、少なくとも400mg、少なくとも500mg、少なくとも600mg、少なくとも700mg、少なくとも800mg、少なくとも900mg、又は少なくとも1000mgのプテロスチルベンを含む。

10

#### 【0089】

本明細書において開示される組成物は、患者に有毒であることなく、特定の患者、組成物、及び投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効ないずれかの期間にわたり投与することができる。期間は、少なくとも1日、少なくとも10日、少なくとも20日、少なくとも30日、少なくとも60日、少なくとも3カ月、少なくとも6カ月、少なくとも1年、少なくとも3年、少なくとも5年、又は少なくとも10年であってよい。用量は、必要とされる時点で、散発的に、又は定期的な間隔で投与することができる。例えば、用量は、毎月、毎週、隔週、3週間ごとに、1日1回、又は1日2回投与することができる。

20

#### 【0090】

一部の実施形態において、対象には、運動ニューロン疾患の一般的進行又は症候性進行を測定するための試験が課される。一部の実施形態において、対象には運動機能試験並びに/又は認知及び行為機能試験が課される。運動機能試験は改訂筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール(ALSFRS-R)であってよい。認知及び行為試験は、コンプルテンセ言語記憶評価テスト(TAVEC)、符号数字モダリティ検査(SDMT)、言語流暢性検査、デジットスパン(ウエクスラー記憶スケールIII)、D2注意試験、文字及び数に対するウエクスラー記憶スケールIII、ロンドン塔試験、ストループテスト、前頭葉性行動スケール(FrSBe)、及び/又は簡便検査(主観的行為)であってよい。一部の実施形態において、対象には、運動機能試験と認知機能試験の両方が課される。運動機能試験又は認知機能試験は、対象に1回又は複数回課されてもよい。

30

#### 【0091】

一部の実施形態において、方法は、対象における特徴(例えば、炎症に関連する特徴)を測定することをさらに含む。一部の実施形態において、特徴は血液試験で測定される。試験され得る特徴の例は、サイトカインのレベル、アミロイドAタンパク質のレベル、マクロファージ活性化マーカーネオプテリンのレベル、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)のレベル、赤血球沈降速度のレベル、C反応性タンパク質のレベル、血漿粘度、及び/又は白血球数である。一部の実施形態において、サイトカインは炎症促進性サイトカインである。一部の実施形態において、サイトカインは抗炎症性サイトカインである。サイトカインの例は、これらに限定されないが、TNF、IFN、IL-1、IL-6、IL-8、又はTGFを含む。

40

#### 【0092】

一部の実施形態において、方法は、対象に脂肪酸サプリメントを投与するステップをさらに含む。一部の実施形態において、脂肪酸サプリメントは油を含む。油は加工されてもよい(例えば、精製、漂白、又は脱臭されている)。他の実施形態において、油は未加工又はバージンオイルである。一部の実施形態において、脂肪酸サプリメントは、原料から誘導又は分画されて、分離された脂肪酸を生成する。一部の実施形態において、油はヤシ油である。ヤシ油は、本明細書において使用される場合、ココナッツパームの木の実か

50

ら生成される任意の油を含み得る。本明細書において開示されるサプリメント中に見出される脂肪酸は、短鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸、又は長鎖脂肪酸であってよい。サプリメント中に見出され得る例示的脂肪酸は、これらに限定されないが、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、及び/又はリノレン酸を含む。本明細書において開示される脂肪酸サプリメントは、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、単不飽和脂肪酸、及び/又は多価不飽和脂肪酸を含み得る。一部の実施形態において、脂肪酸サプリメントは水素化油を含み得る。脂肪酸サプリメントは、1種以上の脂肪酸を含み得る。本明細書において開示される脂肪酸サプリメントの実際の用量レベル及び投与レジメンは、患者に有毒であることなく、特定の患者、組成物、及び投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効な量の脂肪酸サプリメントを得るために変化させることができる。

10

**【0093】**

さらなる実施形態において、本発明は、  
受精率を改善する、  
不妊を治療する若しくは予防する、  
排卵を誘発する、  
精子数を増加させる、又は  
乳汁分泌を増加させることに関する方法であって、  
対象に、本発明の結晶形態を投与するステップを含む方法を提供する。

**【0094】**

ある特定の実施形態において、このような治療方法は、プテロスチルベンを投与することをさらに含む。

20

**【0095】**

一部の実施形態において、受精率を改善する、又は不妊を治療する及び/若しくは予防することは、女性対象における排卵及び/又は卵母細胞、並びにろ胞熟成を誘発することを含む。一部の実施形態において、受精率を改善する、又は不妊を治療する及び/若しくは予防することは、男性対象における精子数及び/又は精子運動性を増加させることを含む。

**【0096】**

一部の実施形態において、対象は哺乳動物(例えば、ヒト、ヒト以外の哺乳動物)である。対象は男性又は女性であってよい。一部の実施形態において、対象は、受精率が損なわれている(例えば、精子数の低減、精子運動性の低減、排卵の低減、ろ胞及び/又は卵母細胞熟成の低減)。一部の実施形態において、対象は不妊又は無精子症である。

30

**【0097】**

一部の実施形態において、対象(例えば、それを必要とする対象)に、本明細書において開示される組成物を投与することにより、対象における全体的な精子の健康及び/又は精子数を増加させる方法が本明細書に提供されている。精子数の増加は、精液中の精子の濃度を増加させる、精液中の精子の絶対数を増加させる、及び/又は1回当たりの射精液中の精液の量を増加させることにより達成し得る。本明細書において開示される方法及び組成物は、精子形成を増加させる又は誘発することにより全体的な精子数を増加させることができる。一部の実施形態において、本明細書において開示される組成物を投与することは、対象における精子運動性を増加させる又は改善する(例えば、精液中で移動する精子のパーセンテージを増加させる又は精子が移動する時間量を増加させる)。一部の実施形態において、本明細書において開示される組成物を投与することは、精子形成後の精巣及び/又は精巣上体内での全体的な精子の健康、精子数、及び/又は精子運動性を維持又は改善する。

40

**【0098】**

一部の実施形態において、対象(例えば、それを必要とする対象)に、本明細書において開示される組成物を投与することにより、対象における排卵の可能性を誘発する及び/又は増加させる方法が本明細書に提供されている。一部の実施形態において、対象(例えば

50

、それを必要とする対象)に、本明細書において開示される組成物を投与することにより、対象における胞及び卵母細胞熟成(例えば、卵胞形成)を誘発する方法が本明細書に提供されている。

【0099】

インビトロ受精の手順及び実施に役立つ組成物及び方法が本明細書において開示される。一部の態様において、インビトロ処置において、配偶子(すなわち、精子及び/又は卵母細胞)の受精の可能性を治療、維持、又は改善する方法が本明細書で提供される。一部の実施形態において、本明細書において開示される組成物は、人工受精又は子宮内受精(IUI)に備えて精液(例えば、ドナー対象から得た精液)に添加される。一部の実施形態において、本明細書において開示される組成物は、卵母細胞への細胞質内精子注射に備えて精液に添加される。

10

【0100】

一部の実施形態において、本明細書において開示される組成物は、ミトコンドリア数、ミトコンドリア活性、卵母細胞における細胞エネルギー準位又は細胞エネルギー産生の潜在能力、出産後の女性生殖幹細胞(本明細書ではOSCとも呼ばれている)及び/又はインビトロ受精の方法を実施前及び/又は該方法後の着床前胎仔を増強するために使用することができる。成人女性哺乳動物は、成人精巣内での精子産生の生殖幹細胞サポートと類似の方式で、新規卵母細胞を規定通りに産生する稀な生殖幹細胞又は卵原幹細胞(OSC)を滞留させ、これらのOSCはインビトロ受精療法の新規標的となり得ることが最近発見された(Spradling, Nature 2004年、428巻:133~134頁)。一部の実施形態において、対象から取り出した卵母細胞(例えば、インビトロ受精に備えて取り出した卵母細胞)の全体的生存率を増加させる方法が本明細書に提供されている。一部の実施形態において、卵母細胞は、インビトロ受精前に、本明細書において開示される組成物で処置されるか、又はこれと共に貯蔵される。1つの例において、インビトロ受精の方法であって、対象から得た卵母細胞を、本明細書において開示される組成物と共にインキュベートするステップ、及びこの卵母細胞をインビトロで受精させて、受精卵を形成するステップを含む方法が本明細書に提供される。別の例では、本明細書に提供されている方法は、インビトロ受精の方法であって、(a)対象から得たOSCを、本明細書において開示される組成物と共にインキュベートするステップ、(b)OSC由来のOSCミトコンドリアを含有する組成物を得るステップ、(c)この組成物を単離した卵母細胞(例えば、対象から抽出した卵母細胞)に移すステップ、及び(d)インビトロの卵母細胞を受精させて、受精卵を形成するステップを含む方法を含む。

20

30

【0101】

一部の実施形態において、本明細書において開示される組成物は、卵母細胞の調製及び/又は貯蔵のためのインビトロ受精手順に使用される溶液、例えば、細胞培養物媒体、卵母細胞回復溶液、卵母細胞洗浄液、卵母細胞インビトロ熟成媒体、卵胞インビトロ熟成媒体、卵母細胞インビトロ受精媒体、胎仔培地、cleavage媒体、ガラス化溶液、凍結保存溶液及び/又は胎仔解凍媒体に添加してもよい。

【0102】

配偶子は、インビトロ受精が実施される前に、本明細書において開示される組成物と共に任意の期間貯蔵されてもよい。

40

【0103】

一部の態様において、対象(例えば、それを必要とする対象)に、本明細書において開示される組成物を投与することにより、対象における乳汁分泌を増加させる方法が本明細書に提供されている。一部の実施形態において、乳汁分泌を増加させることは、母乳が対象の乳腺から分泌及び/又は産生される速度を増加させることを含む。一部の実施形態において、乳汁分泌を増加させることは、対象における分泌される母乳の量を増加させることを含む。一部の実施形態において、対象はヒトである。一部の実施形態において対象はヒト以外の動物、例えば、乳畜(例えば、雌ウシ、パッファロー、ヤギ、ヒツジ、ラクダ)である。

【0104】

50

一部の態様において、対象(複数可)(例えば、非ヒト対象)に本明細書において開示される組成物を投与することによって、動物家畜において動物繁殖力及び/又は繁殖の結果を改善する方法が本明細書に提供されている。一部の実施形態において、対象(例えば、非ヒト対象、例えば、家畜)における産子数を増加する。一部の実施形態において、対象は哺乳動物である。対象は、げっ歯類、ウサギ目の動物、ネコ、イヌ、ブタ、ヒツジ、ウシ、ウマ、又は霊長類であってよい。例えば、本明細書において開示される組成物は、一腹当たりの子孫の数又は生殖サイクルを増加させるために雌の対象に投与してもよい。代わりに、本明細書において開示される組成物は、人工受精で使用するため、精子産生を増加させて、より高い生殖能力を有する精液試料を得るために、雄の対象に投与してもよい。

【0105】

本明細書において開示される組成物の実際の用量レベル及び投与レジメンは、患者に有毒であることなく、特定の患者、組成物、及び投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効な量のニコチンアミドリボシド及び/又はプテロスチルベンを得るために変化させることもできる。

【0106】

一部の実施形態において、組成物の投与は、1以上の用量での組成物の投与を含む。一部の実施形態において、組成物の投与は1以上、5以上、10以上、20以上、30以上、40以上、50以上、100以上、又は1000以上の用量での組成物の投与を含む。一部の実施形態において、用量は、少なくとも25mg、少なくとも50mg、少なくとも75mg、少なくとも100mg、少なくとも125mg、少なくとも150mg、少なくとも200mg、少なくとも225mg、少なくとも250mg、少なくとも275mg、少なくとも300mg、少なくとも325mg、少なくとも350mg、少なくとも375mg、少なくとも400mg、少なくとも425mg、少なくとも450mg、少なくとも475mg、少なくとも500mg、少なくとも550mg、少なくとも600mg、少なくとも650mg、少なくとも700mg、少なくとも750mg、少なくとも800mg、又は少なくとも850mgのニコチンアミドリボシド(化合物4)を含む。一部の実施形態において、用量は、少なくとも5mg、少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも90mg、少なくとも95mg、少なくとも100mg、少なくとも110mg、少なくとも120mg、少なくとも130mg、少なくとも140mg、少なくとも150mg、少なくとも160mg、少なくとも170mg、少なくとも180mg、少なくとも190mg、少なくとも200mg、又は少なくとも250mgのプテロスチルベンを含む。

【0107】

本明細書において開示される組成物は、患者に有毒であることなく、特定の患者、組成物、及び投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効な任意の期間にわたり投与することができる。期間は、少なくとも1日、少なくとも10日、少なくとも20日、少なくとも30日、少なくとも60日、少なくとも3カ月、少なくとも6カ月、少なくとも1年、少なくとも3年、少なくとも5年、又は少なくとも10年であってよい。用量は、必要とされる時点で、散発的に、又は定期的な間隔で投与することができる。例えば、用量は、毎月、毎週、隔週、3週間ごとに、1日1回、又は1日2回投与されてもよい。

【0108】

さらなる実施形態において、本発明は、腎臓損傷を治療する若しくは予防する、急性腎臓傷害を治療する若しくは予防する、腎臓病を治療する若しくは予防する、又は腎臓への血流量を増加させることに関する方法であって、対象に、本発明の結晶形態を投与するステップを含む方法を提供する。

【0109】

ある特定の実施形態において、このような治療方法は、プテロスチルベンを投与することをさらに含む。

10

20

30

40

50

## 【0110】

ある特定の実施形態において、腎臓損傷は、がん、腎臓への血液流入の減少(すなわち、虚血)、腎臓における尿の逆流、敗血症、外傷、自己免疫疾患、薬物誘発性毒性(例えば、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)誘発性腎毒性)、鉛中毒、及び/又は重度の脱水の結果である。

## 【0111】

一部の実施形態において、急性腎臓傷害は、腎臓への血流量の減少(すなわち、虚血性傷害)の結果である。腎臓への血流量の減少は、低血圧、失血、重度の下痢、心臓発作、心不全、心機能の低下、臓器不全、薬物誘発性腎毒性(例えば、NSAID誘発性腎毒性)、アレルギー反応、熱傷、外傷(例えば、鈍的外傷)、及び/又は手術の結果であり得る。一部の実施形態において、急性腎臓傷害は、がん(例えば、多発性骨髄腫)、敗血症、血管炎、間質性腎炎、強皮症、細尿管壊死、糸球体腎炎、又は血栓性微小血管症の結果である。一部の実施形態において、急性腎臓傷害は、尿路の閉塞の結果である。尿路の閉塞は、膀胱がん、前立腺がん、子宮頸がん、前立腺肥大、腎臓結石、又は尿中の血栓によって引き起こされ得る。

10

## 【0112】

一部の実施形態において、慢性腎臓病は、免疫系疾患(例えば、ループス)、長期ウイルス性疾患(例えば、HIV/AIDS、B型肝炎、又はC型肝炎)、尿路感染症、多発性嚢胞腎、及び/又は糸球体の炎症の結果である。

20

## 【0113】

本明細書において使用される場合、腎臓損傷は、腎臓が血液から代謝廃棄物を的確に濾過することができない、腎臓機能の異常の病状を指す場合がある。一部の実施形態において、腎臓損傷は、腎臓不全を示すものでもある。腎臓損傷を引き起こし得る状態の例は、腎臓への血液流入の減少、腎臓における尿の逆流、敗血症、外傷(例えば、鈍的外傷等)、自己免疫疾患、薬物誘発性腎毒性(例えば、NSAID誘発性腎毒性)、重金属中毒(例えば、鉛中毒)又は重度の脱水を含むがこれらに限定されない。

30

## 【0114】

一部の態様において、急性腎臓傷害(すなわち、それを必要とする対象における)を治療する又は予防する方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態において、急性腎臓傷害は、数時間又は数日以内に起こる腎臓不全又は腎臓損傷のエピソードである。急性腎臓傷害は、本明細書において使用される場合、腎臓機能における急激な劣化を特徴とし得る。一部の実施形態において、対象は、急性腎臓傷害を有し、急性腎臓傷害は、尿量の減少を伴う又は伴わない血清クレアチニンレベルの増大によって現れ得る。一部の実施形態において、対象は、血清クレアチニンレベルの増大を有する。一部の実施形態において、対象は、尿量の減少を有し得る。一部の実施形態において、対象は、急性腎臓傷害を有し、急性腎臓傷害は、腎前(例えば、腎血流量の減少によって引き起こされる)、内因性腎(例えば、腎臓内でのプロセスによって引き起こされる)又は腎後(例えば、腎臓より遠位の尿の不十分な排水によって引き起こされる)であってよい。

40

## 【0115】

急性腎臓傷害又は腎臓損傷は、NSAID、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬、シクロスポリン、利尿薬、タクロリムス、ペニシリン類似体、セファロスポリン、スルホンアミド、シプロフロキサシン、アシクロビル、リファンピン、フェニトイン、インターフェロン又はプロトンポンプ阻害剤等の薬剤の使用(例えば、過剰使用)の結果であり得る。急性腎臓傷害及び腎臓損傷の他の原因は、心腎症候群、肝腎症候群、腹部コンパートメント症候群、高カルシウム血症、敗血症、神経原性ショック、腎実質の感染症、糸球体腎炎、ウイルス感染症(エプスタイン・バーウイルス感染症又はサイトメガロウイルス感染症等)、細菌感染症(例えば、連鎖球菌(*Streptococcus*)又はレジオネラ属菌(*Legionella*)種の細菌によって引き起こされる細菌感染症)又は真菌感染症(例えば、カンジダ症又はヒストプラズマ症によって引き起こされる真菌感染症)を含む。一部の実施形態において、急性腎臓傷害及び/又は腎臓損傷は、サルコイドーシス又はループ

50

ス等の全身性疾患によって引き起こされる。

【0116】

急性腎臓傷害及び腎臓損傷を引き起こす状態の追加の例は、がん(例えば、多発性骨髄腫)、長期にわたる低血圧、腎静脈血栓症、悪性高血圧症、強皮症腎クリーゼ、腎アテローム血栓症、腎梗塞血管炎、間質性腎炎、強皮症、並びに又は、細尿管壊死、糸球体腎炎又は血栓性微小血管症等の腎臓尿細管の炎症若しくは腎臓尿細管への損傷を引き起こす状態を含む。

【0117】

一部の実施形態において、急性腎臓傷害及び/又は腎臓損傷は、腎臓への血流量の減少によって引き起こされる。腎臓への血流量の減少を引き起こし得る状態は、例えば、失血、重度の下痢、心臓発作、心不全、心機能の低下、臓器不全、アレルギー反応、熱傷及び/又は外傷を含む。一部の実施形態において、対象は、手術を受けており、対象の血管は固定されており、腎臓への血流量の減少につながる。一部の実施形態において、急性腎臓傷害又は腎臓損傷は、尿路の閉塞の結果である。尿路の閉塞は、例えば、神経因性膀胱、後腹膜線維症、膀胱がん、前立腺がん、子宮頸がん、前立腺肥大、腎臓結石、血栓又は腫瘍の結果であり得る。

10

【0118】

一部の実施形態において、対象は、腎臓病を有する。腎臓病は、血液中から化合物を濾過する、血液中からの余分な水を濾過する、及び/又は血圧を制御するのを助ける腎臓の能力に影響するあらゆる状態である。腎臓病は、糖尿病、高血圧症、全身性疾患(例えば、ループス)、ウイルス性疾患(例えば、HIV/AIDS、B型肝炎又はC型肝炎)、尿路感染症、遺伝性疾患、例えば、多発性嚢胞腎、又は腎臓糸球体の炎症をもたらす任意の状態によって引き起こされ得る。

20

【0119】

一部の実施形態において、対象の腎臓機能は、本明細書において開示される組成物の投与の前、最中又は後に測定されてよい。腎臓機能は、糸球体濾過率、尿量、又はクレアチニン、尿素、窒素、リン若しくはカリウム等の腎臓の健康の他の生物医学的マーカーのレベルの関数として評価されてよい。クレアチニン、尿素、窒素、リン又はカリウム等のマーカーは、尿中で又は血液試験を通して測定されてよい。

【0120】

本明細書において開示される組成物の実際の投薬量レベル及び投与レジメンは、特定の患者、組成物及び投与モードについて、患者に毒性となることなく所望の治療応答を実現するために有効な量のニコチンアミドリボシド及び/又はプテロスチルペンを取得するように、変動し得る。

30

【0121】

一部の実施形態において、組成物の投与は、1以上の用量での組成物の投与を含む。一部の実施形態において、組成物の投与は、1以上、5以上、10以上、20以上、30以上、40以上、50以上、100以上、又は1000以上の用量での組成物の投与を含む。一部の実施形態において、用量は、少なくとも25mg、少なくとも50mg、少なくとも75mg、少なくとも100mg、少なくとも125mg、少なくとも150mg、少なくとも200mg、少なくとも225mg、少なくとも250mg、少なくとも275mg、少なくとも300mg、少なくとも325mg、少なくとも350mg、少なくとも375mg、少なくとも400mg、少なくとも425mg、少なくとも450mg、少なくとも475mg、少なくとも500mg、少なくとも550mg、少なくとも600mg、少なくとも650mg、少なくとも700mg、少なくとも750mg、少なくとも800mg又は少なくとも850mgのニコチンアミドリボシド(化合物4)を含む。一部の実施形態において、用量は、少なくとも5mg、少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも90mg、少なくとも95mg、少なくとも100mg、少なくとも110mg、少なくとも120mg、少なくとも130mg、少なくとも140mg、少なくとも150mg、少なくとも160mg、少なくとも170mg、少なく

40

50

とも180mg、少なくとも190mg、少なくとも200mg又は少なくとも250mgのプテロスチルベンを含む。

【0122】

本明細書において開示される組成物は、患者に有毒であることなく、特定の患者、組成物、及び投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効な任意の期間にわたり投与することができる。期間は、少なくとも1日、少なくとも10日、少なくとも20日、少なくとも30日、少なくとも60日、少なくとも3カ月、少なくとも6カ月、少なくとも1年、少なくとも3年、少なくとも5年、又は少なくとも10年であってよい。用量は、必要とされる時点で、散発的に、又は定期的な間隔で投与することができる。例えば、用量は、毎月、毎週、隔週、3週間ごとに、1日1回、又は1日2回投与することができる。

10

【0123】

さらなる実施形態において、本発明は、対象に、本明細書において開示される結晶形態を投与することにより、対象における肝臓に関連した疾患及び障害を治療及び/又は予防することに関する、並びに肝臓の健康を改善するための方法を提供する。具体的に、本発明は、対象における肝臓損傷を治療する若しくは予防する、脂肪肝を治療する若しくは予防する、アラニントランスアミナーゼ(ALT)の血清レベルを減少させる、又はアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)の血清レベルを減少させる方法であって、対象に、本明細書において開示されている結晶形態を投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0124】

ある特定の実施形態において、このような治療方法は、プテロスチルベンを投与することをさらに含む。

【0125】

ある特定の実施形態において、肝臓損傷は、がん(例えば、肝臓がん、胆管がん及び/又は肝臓腺腫)、肝硬変症、ウイルス感染症(例えば、A型肝炎感染症、B型肝炎感染症及び/又はE型肝炎感染症)、代謝の先天性障害、外傷、自己免疫疾患(例えば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、又は原発性硬化性胆管炎)、血色症、高シュウ酸塩尿、シュウ酸症、ウィルソン病及び/又は薬物誘発性肝毒性(例えば、アルコール誘発性肝毒性及び/又はアセトアミノフェン誘発性肝毒性)の結果である。

30

【0126】

対象(例えば、それを必要とする対象)に、本明細書において開示される組成物を投与することにより、対象における肝臓損傷及び/又は脂肪肝を予防又は治療する方法が本明細書に提供されている。

【0127】

一部の実施形態において、対象は、肝臓損傷及び/又は脂肪肝を有する又は罹りやすい可能性がある。肝臓損傷は、肝臓の細胞(すなわち、肝細胞)の死を引き起こすか、又はさもなければ正常に機能しなくなる任意の状態から生じ得る。肝臓損傷を引き起こし得る状態の例は、これらに限定されないが、がん(例えば、肝臓がん、胆管がん、又は肝臓腺腫)、外傷、先天性代謝障害(例えば、酵素欠損症をもたらす遺伝的代謝障害)、血管傷害、肝硬変症、ウイルス感染症(例えば、A型肝炎、B型肝炎、E型肝炎)、自己免疫疾患(例えば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、又は原発性硬化性胆管炎)、血色症、高シュウ酸塩尿、シュウ酸症、ウィルソン病、又は薬物誘発性肝毒性(例えば、アルコール誘発性肝毒性又はアセトアミノフェン誘発性肝毒性)を含む。脂肪肝は、肝臓の脂肪蓄積を引き起こす任意の状態により引き起こされ得る。これらの状態は、これらに限定されないが、非アルコール性脂肪肝疾患又はアルコール性肝疾患であってよい。

40

【0128】

本明細書において開示される組成物を投与することを含む、加齢に伴う症状又は疾患を治療する又は予防する方法が本明細書において開示される。対象におけるアラニントラン

50

スアミナーゼ(ALT)及び/又はアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)の量を減少させる方法であって、対象に、本明細書に提供されている組成物を投与するステップを含む方法が本明細書に提供されている。AST及びALTは、異なる種類の疾患又は状態からの肝臓損傷又は損傷の手頃な感受性指標であり、これらは、多くの場合肝臓試験又は肝臓血液試験において測定される。AST及びALTのレベルの上昇は、肝臓損傷及び肝機能不全に関連する。一部の実施形態において、ALTは、組成物の投与後、対象において、少なくとも0.1U/L、少なくとも0.2U/L、少なくとも0.3U/L、少なくとも0.4U/L、少なくとも0.5U/L、少なくとも0.6U/L、少なくとも0.7U/L、少なくとも0.8U/L、少なくとも0.9U/L、少なくとも0.10U/L、1.1U/L、少なくとも1.2U/L、少なくとも1.3U/L、少なくとも1.4U/L、少なくとも1.5U/L、少なくとも1.6U/L、少なくとも1.7U/L、少なくとも1.8U/L、少なくとも1.9U/L、少なくとも2.0U/L、2.1U/L、少なくとも2.2U/L、少なくとも2.3U/L、少なくとも2.4U/L、少なくとも2.5U/L、少なくとも2.6U/L、少なくとも2.7U/L、少なくとも2.8U/L、少なくとも2.9U/L、少なくとも3.0U/L、少なくとも3.5U/L、4.0U/L、少なくとも4.5U/L、又は少なくとも5.0U/L減少する。一部の実施形態において、ALTは、組成物の投与後、少なくとも0.1U/L、少なくとも0.2U/L、少なくとも0.3U/L、少なくとも0.4U/L、少なくとも0.5U/L、少なくとも0.6U/L、少なくとも0.7U/L、少なくとも0.8U/L、少なくとも0.9U/L、少なくとも1.0U/L、1.1U/L、少なくとも1.2U/L、少なくとも1.3U/L、少なくとも1.4U/L、少なくとも1.5U/L、少なくとも1.6U/L、少なくとも1.7U/L、少なくとも1.8U/L、少なくとも1.9U/L、少なくとも2.0U/L、2.1U/L、少なくとも2.2U/L、少なくとも2.3U/L、少なくとも2.4U/L、少なくとも2.5U/L、少なくとも2.6U/L、少なくとも2.7U/L、少なくとも2.8U/L、少なくとも2.9U/L、少なくとも3.0U/L、少なくとも3.5U/L、4.0U/L、少なくとも4.5U/L、又は少なくとも5.0U/L減少する。

#### 【0129】

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD<sup>+</sup>)は、多くの代謝反応に関与する補酵素である。NAD<sup>+</sup>は、転写制御、寿命、及び加齢に伴う疾患において重要な役割を果たす。年齢と共にNAD<sup>+</sup>レベルは減少するが、NAD<sup>+</sup>レベルの増加は強健に関連する。一部の実施形態において、本明細書において開示される組成物を投与することによって、対象のNAD<sup>+</sup>の量を増加させる方法が本明細書に提供されている。NAD<sup>+</sup>は、組成物の投与後、少なくとも1.0 µg/mL、少なくとも2.0 µg/mL、少なくとも3.0 µg/mL、少なくとも4.0 µg/mL、少なくとも5.0 µg/mL、少なくとも6.0 µg/mL、少なくとも7.0 µg/mL、少なくとも8.0 µg/mL、少なくとも9.0 µg/mL、少なくとも10.0 µg/mL、少なくとも11.0 µg/mL、少なくとも12.0 µg/mL、少なくとも13.0 µg/mL、少なくとも14.0 µg/mL、少なくとも15.0 µg/mL、少なくとも16 µg/mL、少なくとも17 µg/mL、少なくとも18 µg/mL、少なくとも19 µg/mL、少なくとも20 µg/mL、少なくとも21 µg/mL、少なくとも22 µg/mL、少なくとも23 µg/mL、少なくとも24 µg/mL、少なくとも25 µg/mL、少なくとも26 µg/mL、少なくとも27 µg/mL、少なくとも28 µg/mL、少なくとも29 µg/mL、又は少なくとも30 µg/mL増加し得る。

#### 【0130】

本明細書の組成物を投与することによって、対象の血圧(例えば、心臓拡張期血圧)を減少させる方法が本明細書に提供されている。一部の実施形態において、対象の心臓拡張期血圧は、組成物の投与後、少なくとも1mmHg、少なくとも1.5mmHg、少なくとも2mmHg、少なくとも2.5mmHg、少なくとも3mmHg、少なくとも3.5mmHg、少なくとも4.0mmHg、少なくとも4.5mmHg、又は少なくとも5mmHg低下する。

#### 【0131】

ある特定の実施形態において、本発明はまた、対象に、本発明の結晶形態を投与することを含む、疾患を治療する方法を提供する。

#### 【0132】

ある特定のこのような実施形態において、疾患は神経変性疾患である。例示的な神経変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病及びハンチントン病を含む。

#### 【0133】

代替のこのような実施形態において、疾患は皮膚障害である。皮膚障害は日光への曝露

により引き起こされ得る。例示的なこのような障害は、日光角化症、黒子又は加齢斑、脂漏性角化上皮症、日焼け、光過敏、あざ、多型性光線疹、日光弾力線維症又はしわ、皮膚がん(例えば、黒色腫、扁平上皮癌、及び基底細胞癌)、及び雀斑からなる群から選択される。皮膚障害はまた、炎症により引き起こされ得る。例示的なこのような障害は、乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、貨幣状湿疹、手湿疹、うっ滞性/静脈瘤性湿疹、湿疹型蕁麻疹、単純性苔癬、ざ瘡、扁平苔癬、苔癬状靴擦れ、慢性苔癬状角化上皮症、光沢苔癬、線状苔癬、菌状息肉腫、紅皮症、多形紅斑、ステイブンスジョンソン症候群、血管炎、及び有毒性表皮壊死融解症からなる群から選択される。さらなる実施形態において、自己免疫疾患により引き起こされ得る皮膚障害は、壊疽性膿皮症、全身性エリテマトーデス、好酸球性筋膜炎、強皮症、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、円形脱毛症、尋常性白斑、乾癬、皮膚筋炎、及びジストロフィーの表皮水疱症からなる群から選択される。

【0134】

さらなる代替の実施形態において、疾患は肥満又は糖尿病である。方法はまた脂質の低下及び血圧の低減を可能にし得る。

【0135】

さらに代替の実施形態において、疾患は筋肉疲労又は筋肉減少症である。

【0136】

さらに代替の実施形態において、疾患は自己免疫疾患、例えば、関節炎又はループスである。

【0137】

さらに代替の実施形態において、疾患はミトコンドリアの機能障害又は疾患である。

【0138】

またさらなる代替の実施形態において、疾患は促進老化疾患、例えば、早老である。

【0139】

他の実施形態において、疾患は化学療法誘発性ニューロパシー、又は認知機能低下である。方法はまた、疼痛の軽減を可能にし得る。

【0140】

またさらなる実施形態において、疾患は、がん、例えば、乳がん、結腸がんなどである。

【0141】

他の実施形態において、本発明は、サーチュイン活性化、NAD+強化、PARP活性化、自食作用及びマイトファジー、又はミトコンドリア発生を推進する方法を提供する。

【0142】

またさらなる実施形態において、本発明は、対象に、本発明の結晶形態を投与するステップを含む、健康を推進する方法を提供する。

【0143】

一部の実施形態において、方法は幹細胞の健康及び機能を推進することにより健康を推進する。このような幹細胞は、腸、皮膚、筋肉、造血、又は神経の幹細胞であってよい。

【0144】

方法はまた、聴覚損失又は抜け毛を防止することにより健康を推進することができる。

【0145】

代替において、方法は健康な毛髪及び爪の成長を推進することができる。

【0146】

またさらなる代替の実施形態において、方法は、耐久性及び強度、減量、又は/及び免疫応答の増加(先天性及び適応性機能)のために筋肉増強を推進することができる。

【0147】

本明細書において開示される組成物の実際の用量レベル及び投与レジメンは、患者に有毒であることなく、特定の患者、組成物、及び投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効な量のニコチンアミドリボシド(又はニコチンアミドリボシドクロリド)及び

10

20

30

40

50

/又はプテロスチルベンを得るために変化させることができる。

【0148】

一部の実施形態において、組成物の投与は、1以上の用量での組成物の投与を含む。一部の実施形態において、組成物の投与は、1以上、5以上、10以上、20以上、30以上、40以上、50以上、100以上、又は1000以上の用量での組成物の投与を含む。一部の実施形態において、用量は、少なくとも25mg、少なくとも50mg、少なくとも75mg、少なくとも100mg、少なくとも125mg、少なくとも150mg、少なくとも200mg、少なくとも225mg、少なくとも250mg、少なくとも275mg、少なくとも300mg、少なくとも325mg、少なくとも350mg、少なくとも375mg、少なくとも400mg、少なくとも425mg、少なくとも450mg、少なくとも475mg、少なくとも500mg、少なくとも550mg、少なくとも600mg、少なくとも650mg、少なくとも700mg、少なくとも750mg、少なくとも800mg、又は少なくとも850mgのニコチンアミドリボシドを含む。一部の実施形態において、用量は、少なくとも5mg、少なくとも10mg、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも90mg、少なくとも95mg、少なくとも100mg、少なくとも110mg、少なくとも120mg、少なくとも130mg、少なくとも140mg、少なくとも150mg、少なくとも160mg、少なくとも170mg、少なくとも180mg、少なくとも190mg、少なくとも200mg、又は少なくとも250mgのプテロスチルベンを含む。

10

【0149】

本明細書において開示される組成物は、患者に有毒であることなく、特定の患者、組成物、及び投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効な任意の期間にわたり投与することができる。期間は、少なくとも1日、少なくとも10日、少なくとも20日、少なくとも30日、少なくとも60日、少なくとも3カ月、少なくとも6カ月、少なくとも1年、少なくとも3年、少なくとも5年、又は少なくとも10年であってよい。用量は、必要とされる時点で、散発的に、又は定期的な間隔で投与することができる。例えば、用量は、毎月、毎週、隔週、3週間ごとに、1日1回、又は1日2回投与することができる。

20

【0150】

本明細書に記載の治療方法のいずれかにおいて、ニコチンアミドリボシドクロリドは、単独で又はプテロスチルベンと組み合わせて、1つ以上の薬学的に許容される担体(添加剤)及び/又は希釈剤と一緒に製剤化することができる。別の態様では、本明細書に記載の薬剤は、そのまま投与されてもよいし、又は薬学的に許容される担体との混合物で投与されてもよく、また他の薬剤と併せて投与することもできる。故に、併用療法は、1つ以上の本発明の化合物の順次、同時及び別個、又は共投与を含み、ここで、最初に投与したものの治療効果は、その後の化合物が投与された際に完全に消失していない。

30

【0151】

本発明の方法に対して有用な組成物が上記に記載されている。

【実施例】

【0152】

例証

本明細書に全般的に記載されている本発明は、単に本発明のある特定の態様及び実施形態の例示目的のために含まれ、本発明を限定することを意図しない以下の実施例を参照して、より容易に理解されよう。

40

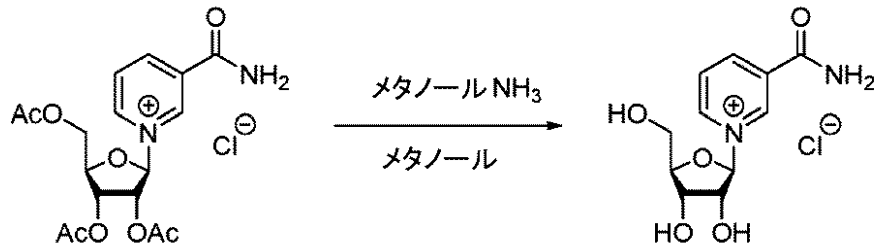
【0153】

[実施例1]

スケールアップ合成及びニコチンアミドリボシドクロリドの結晶化

【0154】

## 【化3】



900kgのニコチンアミドリボシドトリアセテート及び2133kgのメタノールを反応器に充填し、混合し、次いで0 に冷却した。747kgの7Mメタノール中アンモニア(すなわち、「メタノールNH<sub>3</sub>」)を0 で反応器にゆっくりと充填した。反応混合物を研磨フィルターに通し、次いで反応混合物を14時間攪拌した。反応の進行を評価するために反応混合物から試料を採取した。反応完了時に、反応混合物を真空下に配置し、次いで20 ~ 25 に4時間温めた。固体が形成されるまで真空を適用した。固体が形成されたら、生成したスラリーをNutscheフィルター乾燥器上で濾過した。固体を1422kgのエタノール、次いで1422kgのアセトン、次いで1322kgのメチルtertブチルエーテル(MTBE)で洗浄した。次いで、生成した固体を40 に乾燥させた。生成物を収率60%で形成した。この反応に対するプロセスの流れ図が図6に示されている。

【0155】

## [実施例2]

場合による2次的単離

結晶形態には、以下のステップに従い第2の単離プロセスを場合によって施すことができる。実施例1で得た固体を30 ~ 40 で精製水に溶解した。エタノールを溶液にゆっくりと添加し、10時間混合し、この期間にわたり固体は沈殿し始めた。次いで、MTBEを添加し、2時間混合した。次いで、混合物をBuchner漏斗で濾過し、固体をエタノール、次いでアセトン、次いでMTBEで洗浄した。固体を40 で乾燥させた。

【0156】

## [実施例3]

分光分析データ。

【0157】

実施例1及び2に記載されているプロセスにより作製された結晶形態は、図1に実質的に示されているようなXRDスペクトルを有する。XRDデータを収集するのに利用した装置は、Rigaku Smart Lab X線回折システムである。

【0158】

具体的には、XRDデータを収集するために、線源のX線ビームを使用して、反射Bragg-Brentano形状に対してRigaku Smart-Lab X線回折システムを設計した。X線源は、40kV及び4mAで作動したCu Long Fine Focusチューブである。このX線源は、試料において、高い角度での細かい線から、低い角度での幅広い長方形へと変化する入射ビームプロファイルを提供する。ビームコンディショニングスリットは、最大ビームサイズが、線に沿って及び線に垂直に、確実に10mm未満となるように、X線の線源上で使用される。Bragg-Brentano形状は、受動的発散及び受光スリットにより制御されるパラ集束形状であり、試料それ自体は光学機器に対する集束部分として作用する。Bragg-Brentano形状の特有の分解能は、回折計半径及び使用された受光スリットの幅により部分的に規定される。通常、Rigaku Smart-Labは、0.1°2 以下のピーク幅を付与するよう作動される。X線ビームの軸発散は、入射ビームと回折ビームの両経路において、5.0度のSollerスリットにより制御される。

【0159】

試料表面を平坦に保ち、試料ホルダーの基準表面と同じ高さになるように軽い手動圧を使用して低バックグラウンドのSiホルダー内に試料を調製した。単結晶Siの低バックグラウンドホルダーは、20~25mgの間の試料を保持した小さな環状溝(直径10mm及び深さ約0.2mm)

50

を有する。有効ステップサイズ $0.02^{\circ}2$  を用いて、毎分 $6^{\circ}2$  の連続スキャンを使用して、試料を $2\sim 40^{\circ}2$  で分析した。これらの試料を分析するために使用されるデータ収集手順は検証されなかった。PDXL2 v.2.3.1.0を使用して、ピークリストを作成した。PlotM on V1.00を使用して、図を作成した。

【0160】

参照による組み込み

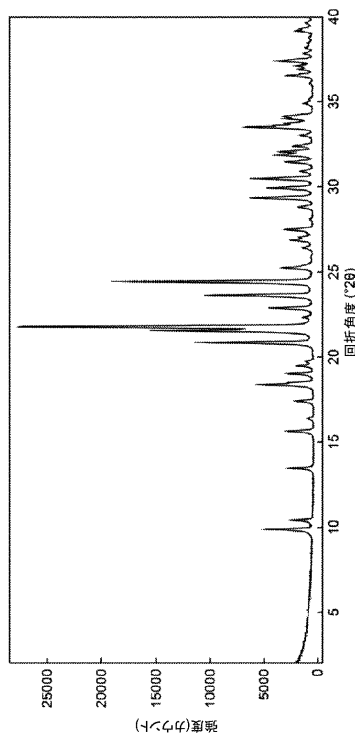
本明細書において言及されるすべての刊行物及び特許は、各個々の刊行物又は特許が参照により組み込まれることが具体的に且つ個々に示されているかの如く、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。矛盾する場合、本明細書におけるあらゆる定義を含む本出願が優先するものとする。

【0161】

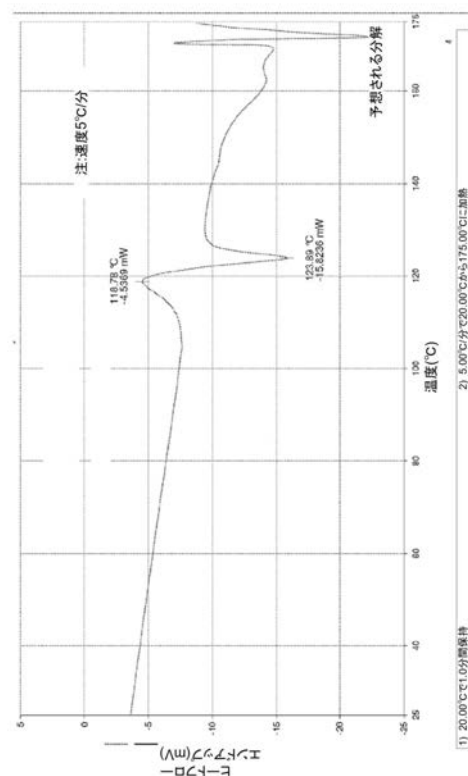
均等物

対象発明の特定の実施形態が論じられてきたが、上記明細書は例示的であり、限定的ではない。本明細書及び以下の特許請求の範囲を精査する時点で、本発明の多くの変化形が当業者に明らかとなる。完全な本発明の範囲は、これらの均等物、及び明細書の全範囲と共に、並びにこのような変化形と共に、特許請求の範囲を参照して決定されるべきである。

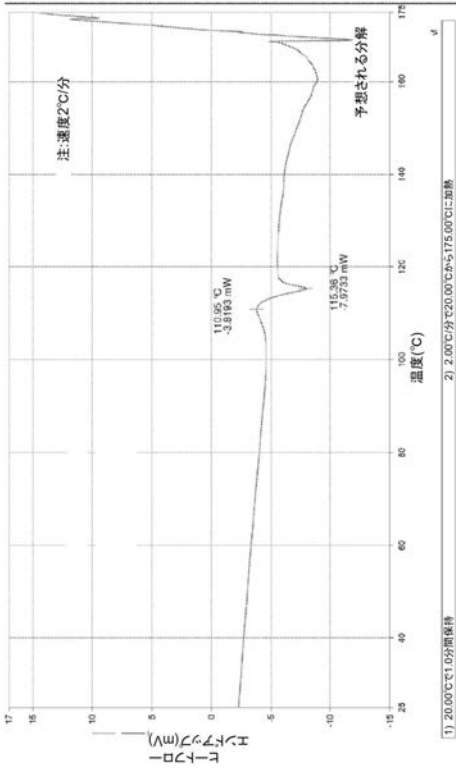
【図1】



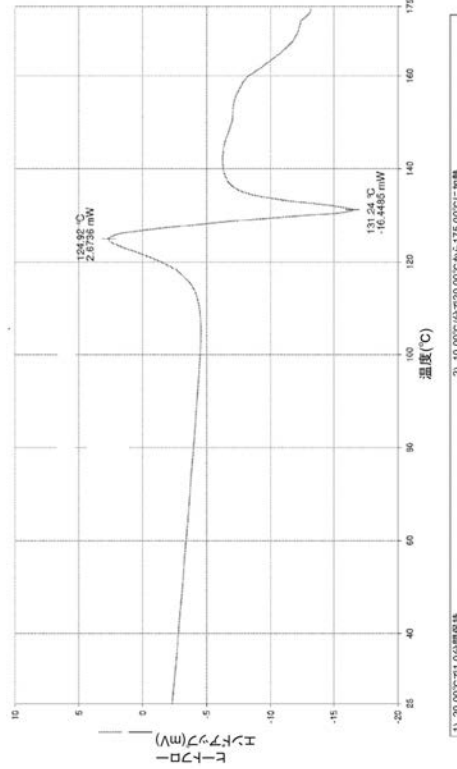
【図2】



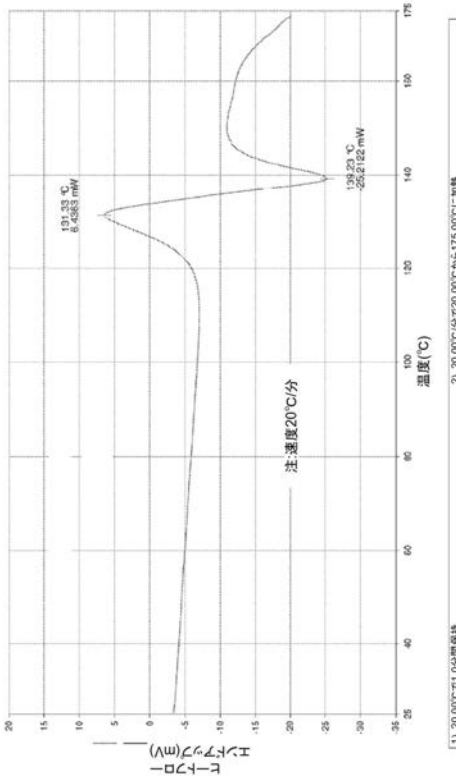
【 図 3 】



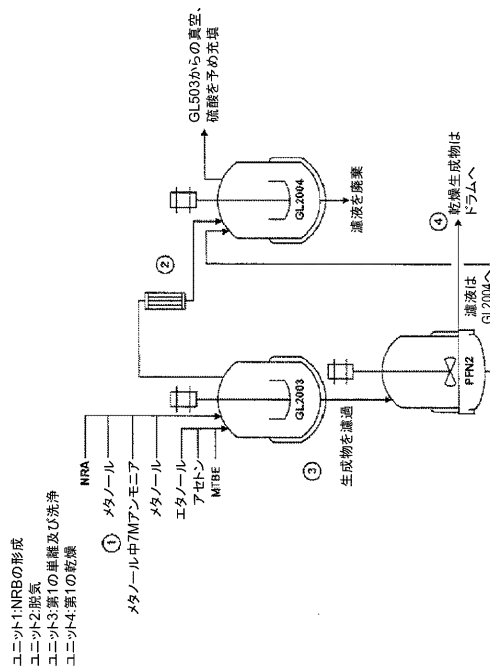
【 図 4 】



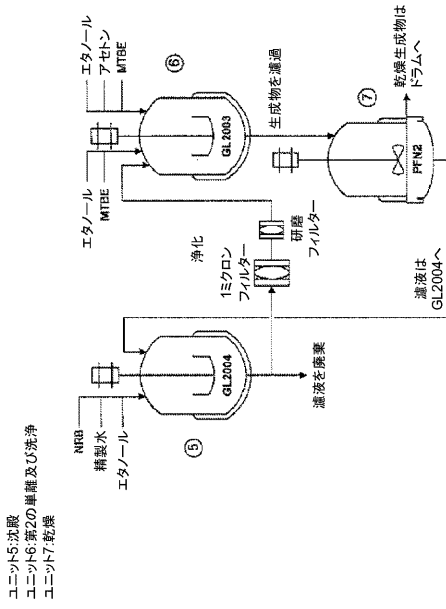
【 図 5 】



【 図 6 - 1 】



【 図 6 - 2 】



ユニット5:沈殿  
ユニット6:第2の単離及び洗浄  
ユニット7:乾燥

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US18/66769
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC - A61K 31/706; C07H 19/048 (2019.01) CPC - A61K 31/706; C07H 19/048		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/144660 A1 (W.R. GRACE & CO.-CONN.) 15 September 2016; paragraphs [0028]-[0029]	1-8, 9/1-8
A	US 2017/0204131 A1 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (No.2) LIMITED) 20 July 2017; figures 2 & 6; paragraph [0019]	1-8, 9/1-8
A	US 2017/0296564 A1 (CHROMADEX, INC.) 19 October 2017; paragraphs [0043]-[0044], [0102]-[0103], [0113], [0116]	1-8, 9/1-8
A	WO 2017/218580 A1 (REJUVENATION THERAPEUTICS CORPORATION) 21 December 2017; paragraph [0101]	1-8, 9/1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05 February 2019 (05.02.2019)		Date of mailing of the international search report <b>05 MAR 2019</b>
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/66769

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.: 10-36  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P</b>	<b>15/08</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>15/08</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>13/12</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>13/12</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>1/16</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>1/16</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>3/06</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>3/06</b>

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72) 発明者 アルミナナ, ダン  
 アメリカ合衆国 1 0 0 1 3 ニューヨーク州, ニューヨーク, アパートメント 5 イー フラン  
 クリン ストリート 5 0

(72) 発明者 デリンガー, ライアン  
 アメリカ合衆国 9 1 7 0 2 カリフォルニア州, アズーサ, ボックスウッド レーン 6 3 5

(72) 発明者 モリス, マーク  
 アメリカ合衆国 1 0 0 2 3 ニューヨーク州, ニューヨーク, アパートメント 2 1 1 4 ウェ  
 スト エンド アベニュー 2 1

F ターム(参考) 4C057 BB02 CC03 DD01 LL05  
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 EA16 GA15 MA01 MA04 NA03 NA05  
 ZA01 ZA05 ZA23 ZA75 ZA81 ZC33