(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2004-526687

(P2004-526687A)

(43)公表日　平成16年9月2日(2004.9.2)

(51)Int.Cl.[7]	F I			テーマコード（参考）
A61K 31/01	A61K	31/01		4B018
A23L 1/30	A23L	1/30	A	4C084
A23L 1/304	A23L	1/30	B	4C086
A23L 1/305	A23L	1/304		4C087
A61K 31/045	A23L	1/305		4C088

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 36 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-553919(P2002-553919)
(86)(22)出願日　平成13年10月10日(2001.10.10)
(85)翻訳文提出日　平成15年6月26日(2003.6.26)
(86)国際出願番号　PCT/EP2001/011736
(87)国際公開番号　WO2002/052955
(87)国際公開日　平成14年7月11日(2002.7.11)
(31)優先権主張番号　MI2000A002854
(32)優先日　平成12年12月29日(2000.12.29)
(33)優先権主張国　イタリア(IT)

(71)出願人　503232410
ウンザー　ディ　ピストレージ　エルヴィラ　エ　チ．　エッセ．ア．エッセ．
ＨＵＮＺＡ　ＤＩ　ＰＩＳＴＯＬＥＳＩ　ＥＬＶＩＲＡ　Ｅ　Ｃ．　Ｓ．Ａ．Ｓ．
イタリア国　イ－２０１４８　ミラノ　ヴィア　ガヴィラーテ　７
(74)代理人　100123788
弁理士　宮崎　昭夫
(74)代理人　100088328
弁理士　金田　暢之
(74)代理人　100106297
弁理士　伊藤　克博
(74)代理人　100106138
弁理士　石橋　政幸

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗酸化活性を有する栄養および治療用調剤

(57)【要約】
老化プロセスおよび関連状態、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、糖尿病、腫瘍、肥満症および過体重、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、皮膚の老化、脱毛症、組織層炎（蜂巣炎）、骨粗鬆症、大脳の老化（アルツハイマー病、パーキンソン病、老年痴呆等）、および記憶喪失、ストレス、うつ病、更年期症候群、良性前立腺肥大症等の予防と治療を共に行うための、薬剤および食餌用組成物、ならびに補助剤として有用な機能性食品。前記組成物は、ａ）多価不飽和脂肪酸およびビタミンに富む脂質混合物を、ｂ）モノテルペン、および／または、セスキテルペンから選択された、１種または複数のテルペン、ｃ）純粋な形態、および／またはそれを含む黒コショウ中に豊富に存在する抽出物または精製した画分中の、１－ピペロイルピペリジン、ｄ）１個または複数のポリコサノール、および／またはポリコサノール酸、から選択された少なくとも２つの成分と組み合わせて含む。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ）多価不飽和脂肪酸およびビタミンに富む脂質混合物を、
ｂ）モノテルペン、および／またはセスキテルペンから選択された、１種または複数のテルペン、
ｃ）純粋な形態、および／またはそれを含む黒コショウ中に豊富に存在する抽出物または精製した画分中の、１－ピペロイルピペリジン、
ｄ）１個または複数のポリコサノール、および／またはポリコサノール酸、
から選択された少なくとも２つの成分と組み合わせて含む薬剤組成物、食餌用組成物、または食物用組成物。
【請求項２】
モノテルペンが、ｄ－リモネン、β－カリオフィレン、サビネン、ボルネオール、カルベオール、カルボン、オイゲノール、酢酸オイゲノール、ゲラニオール、メントール、ミルタノール、ピネン、β－ピネン、チモールから選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
セスキテルペンが、β－イオノン、ロージナル、アブシシン酸から選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
ポリコサノールが、オクタコサノール、トリコサノール、テトラコサノール、ヘキサコサノールから選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
ポリコサノール酸がモンタン酸である、請求項１に記載の組成物。
【請求項６】
不飽和酸に富む脂質混合物が、魚、トウモロコシ、ダイズ、ヒマワリ、コムギ胚芽、ルリヂサ、レッドカーラント、マツヨイグサ、オリーブのオイルから選択されたオイルからなる、請求項１に記載の組成物。
【請求項７】
成分ａ）、ｂ）、およびｃ）を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項８】
成分ａ）、ｂ）、ｃ）およびｄ）を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９】
成分ａ）、ｃ）およびｄ）を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０】
さらに、ミネラル塩、微量元素、アミノ酸、植物ステロール、生体フラボン、植物抽出物を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１１】
低コレステロール化、低グリイェリド血症化、および抗酸化活性を有し、体重および膜の剛性の増加の制限が可能な薬剤としての、請求項１から１０に記載の組成物。
【請求項１２】
請求項１で定義した成分ａ）、ｂ）、ｃ）およびｄ）、ならびに水溶性タンパク質からなる、水分散性リポタンパク質粉末。
【請求項１３】
水溶性タンパク質が、アルブミン、卵アルブミン、脱脂アルブミン、ダイズタンパク質、カゼイン、ゼラチンから選択される、請求項１２に記載のリポタンパク質粉末。
【請求項１４】
成分ａ）、ｂ）、および／またはｃ）、ならびに水溶性タンパク質の溶液を噴霧乾燥させることを含む、請求項１２および１３に記載のリポタンパク質粉末を調製する方法。
【請求項１５】
請求項１で定義した成分ａ）、ｂ）、ｃ）およびｄ）、ならびにジまたはポリ糖類からなる、水分散性リポタンパク質粉末。

【請求項１６】
ジまたはポリ糖類が、サクロース、ラクトース、デンプン、セルロース、キチン、チトサン、ペクチン、イヌリン、セルロース繊維、シクロデキストリンハチミツないしはその画分から選択される、請求項１５に記載のリポ糖類粉末。
【請求項１７】
成分ａ）、ｂ）、ｃ）およびｄ）、ならびにジまたはポリ糖類の水溶液を噴霧乾燥させることを含む、請求項１５および１６に記載のリポ糖類粉末を調製する方法。
【請求項１８】
請求項１２および１３に記載のリポタンパク質粉末、ならびに請求項１５および１６に記載のリポ糖類粉末の食品および生薬組成物への使用。
【請求項１９】
請求項１２および１３、ならびに請求項１５および１６に記載の水分散性粉末を含む機能性食品。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は、老化プロセスおよび関連状態、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、糖尿病、腫瘍、肥満症および過体重、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、皮膚の老化、脱毛症、皮下脂肪組織炎（蜂巣炎：セリュライト）、骨粗鬆症、大脳の老化（アルツハイマー病、パーキンソン病、老年痴呆等）、および記憶喪失、ストレス、うつ病、更年期症候群、良性前立腺肥大症等の予防と治療を共に行うための、薬剤および食餌用組成物、ならびに補助剤として有用な機能性食品に関する。
【０００２】
前記組成物は、
ａ）多価不飽和脂肪酸、好ましくはドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、共役リノール酸（ＣＬＡ）、およびγ－リノレン酸と抗酸化性ビタミンに富む脂質混合物を、以下の成分の少なくとも２つと組み合わせて含む。
【０００３】
ｂ）モノテルペン、および／または、セスキテルペン、トリテルペン、ラクトンテルペンから選択された、１種または複数のテルペン、好ましくはモノテルペンまたはセスキテルペン、
ｃ）１－ピペロイルピペリジン（純粋な形態、および／または黒コショウ中に豊富に含まれる精製した抽出物または画分として）、および／またはカプサイシンおよびその類似物、好ましくは１－ピペロイルピペリジン、
ｄ）１種または複数のポリコサノール、および／またはポリコサノール酸、
脂質混合物は、多価不飽和脂肪酸を、トリ、ジおよびモノグリセリド、リン脂質エステル、遊離酸またはアルカリもしくはアルカリ土類金属塩、アミノ酸（アルギニン、リジン、メチオニン、システイン等）塩ないしはエタノールアミン、モノおよびジメチルエタノールアミン、コリン等などの窒素塩基塩の形態で、またはエチルエステルとして含むことができる。これらの不飽和酸の好ましい供給源は、海洋動物（タラ、サバ、マグロ、アザラシ等から）からのオイル、および／または様々な種類の種子（トウモロコシ、ダイズ、ヒマワリ、ナタネ、コムギ胚芽、ルリヂサ、「マツヨイグサ」、レッドカーラント、アマニ、エゴマ等）からのオイル、オリーブ、海藻、コショウ、キノコ（たとえば、Ｍｕｃｏｒ　ｊａｖａｎｉｃｕｓ）油、レシチン、および様々な純度を持つ、様々な性質等のリン脂質である。
【０００４】
脂質混合物の抗酸化性ビタミンは、以下の１種または複数の化合物から選択することができる。
【０００５】
ビタミンＥ、リポ酸、ビタミンＣそれ自体および／またはアシル誘導体として、ビタミンＢ６それ自体および／またはアシル誘導体として、葉酸、ビタミンＢ１２等；水溶性ビタ

ミン（ビタミンＢ６、葉酸、ビタミンＢ１２等）は、好ましくは脂質混合物中でその分散を促進するレシチンとの複合体の形態で加える。

【０００６】

モノテルペンの例としては、ｄ－リモネン、β－カリオフィレン、サビネン、ボルネオール、カルベオール、カルボン、オイゲノール、酢酸オイゲノール、ゲラニオール、メントール、ミルタノール、ピネン、β－ピネン、チモール等がある。

【０００７】

セスキテルペンの例としては、アブシシン酸、β－イオノン、ロージナル等がある。

【０００８】

ラクトンテルペンの例としては、ギンゴライド、ビロバライド等がある。

【０００９】

トリテルペンの例としては、マデカシン酸（ｍａｄｅｃａｓｓｉｃ　ａｃｉｄ）、アシアチン酸、アシアチコシド（ａｓｉａｔｉｃｏｓｉｄｅ）等がある。

【００１０】

このテルペンの好ましい供給源は、以下のものを適切に精製した画分である。

【００１１】

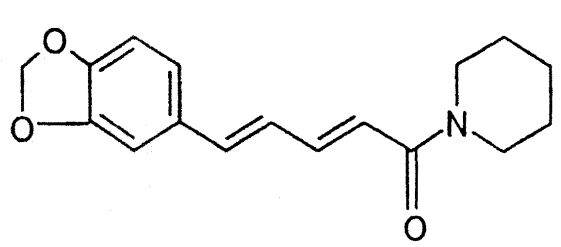
Ａ）リモネン、チモール、メントール等に富む、果実ないしは野菜、または香辛料の精油、および

Ｂ）ラクトンテルペンおよびトリテルペンに富む、薬草精油（イチョウ、センテラアジアテカ等など）

次式の１－ピペロイルピペリジン

【００１２】

【化１】



【００１３】

は、純粋な化合物として存在する、または黒コショウ（ｐｉｐｅｒ　ｎｉｇｒｕｍ）抽出物中に含まれ得る。

【００１４】

１－ピペロイルピペリジンを含む野菜抽出物の例は、黒コショウ果実の無極性溶媒中への抽出物であり、溶媒を蒸発した後、未精製のまま使用しても、１－ピペロイルピペリジンの非常に純粋な画分（９５％以上）を得るために、カラムクロマトグラフィーまたはその他の通常の技法によってさらに精製してもよい。

【００１５】

カプサイシンおよびその類似体は、純粋な化合物として存在する、または赤コショウ（ｃａｐｓｉｃｕｍ　ａｎｎｕｕｍ　Ｌ．）、チリトウガラシ、パプリカ等の抽出物中に含まれ得る。

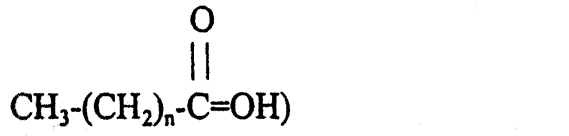
【００１６】

ポリコサノール（長鎖脂肪族アルコール、Ｃ≧２４）の例としては、オクタコサノール、トリコサノール、テトラコサノール、およびヘキサコサノールがある。このポリコサノールの好ましい供給源は、トウモロコシ、コムギ、コメ、柑橘類果実、サトウキビ等の適切に精製したワックス画分である。

【００１７】

ポリコサノール酸（飽和長鎖脂肪酸、Ｃ≧２４の例

【００１８】
【化２】



【００１９】
は、オクタコサノール酸（モンタン酸）、トリアコサノール、テトラコサノール、ヘキサコサノール酸等である。これらのポリコサノール酸の好ましい供給源は、トウモロコシ、コムギ、コメ、柑橘類果実、サトウキビ、海洋動物の脂肪等の適切に精製したワックス画分である。あるいは、この脂肪ポリコサノール酸は、対応するポリコサノールのアルコール基を、通常の酸化手順に従って化学的に酸化することにより容易に得られる。
【００２０】
オクタコサノノール酸の、対応するオクタコサノール（または、それを含有するポリコサノールの混合物）からの調製について、以下に例として報告する。
【００２１】
酢酸２００ｍｌ中にオクタコサノールを溶解し、酢酸中のクロム酸７５ｇで処理し、０℃で２時間および室温で１時間静置させた。この混合物に希塩酸およびベンゼンを加え、抽出物を減圧下で蒸発させた。この残留オイルを、水／メタノール２：１中のベンゼンおよび５％水酸化ナトリウム溶液の間に分配させた。ベンゼン層から中性の材料３０ｇを回収した。水性層から分離したオイルを、塩酸で酸性化し、ベンゼンで処理し、これを蒸発させてオクタコサノノール酸４０ｇを得た。後者のメチルエステルはＧＬＣで純粋であった。この生成物を１７０℃／０．０１ｍｍで蒸留した。この方法は、Ｓｔｅｉｎｂｅｒｇによる対応するフィトールからフィタン酸を調剤する手順を部分的に修正したものである（Ｄａｎｉｅｌ　Ｓｔｅｉｎｂｅｒｇ等、（１９６６）、Ｊ．Ｌｉｐｉｄ　Ｒｅｓ．、７巻、６８４～６９０頁；動物中の食餌性フィトールおよびフィタン酸の効果）。
【００２２】
多価不飽和脂肪酸［好ましくはルメン酸、および共役リノール酸（ＣＬＡ）：ＣＬＡの位置異性体には、Δ－７、Δ－９；Δ－８、Δ－１０；Δ－９、Δ－１１；Δ－１０、Δ－１２；Δ－１１、Δ－１３、およびΔ－１２、Δ－１４共役オクタデカジエン酸が含まれる。上述の位置共役ジエン異性体の各々は、以下の幾何学的配置で生成することができる；シス－、トランス－；トランス、シス－；シス－、シス－、およびトランス－、トランス－。ルメン酸は、主要なＣＬＡ異性体：シス－９、トランス－１１の提案された通称である）；γ－リノレン酸；エイコサペンタエン酸、およびドコサヘキサエン酸である］は、本発明の組成物中に、治療対象の体重ｋｇ当たり０．０１～５００ｍｇ、好ましくは５～５０ｍｇの範囲の量が存在する。
【００２３】
ビタミンは、ヒトに使用するその１日量の範囲に相当する量が本発明の組成物中に存在する。詳細には、以下の範囲が好ましい。
【００２４】
１）ビタミンＥ：体重ｋｇ当たり、０．０１～２０ｍｇ、好ましくは０．２～０．８ｍｇ；
２）リポ酸：体重ｋｇ当たり、０．０１～１０ｍｇ、好ましくは０．２～０．８ｍｇ；
３）ビタミンＣ：体重ｋｇ当たり、０．１～５０ｍｇ、好ましくは０．５～３．０ｍｇ；
４）ビタミンＢ６：体重ｋｇ当たり、１～３００μｇ、好ましくは５～５０μｇ；
５）葉酸塩：体重ｋｇ当たり、０．１～３０μｇ、好ましくは２～６μｇ；および
６）ビタミンＢ１２：体重ｋｇ当たり、０．００１～０．３μｇ、好ましくは０．０２～０．０６μｇ；
テルペンは、体重ｋｇ当たり、０．０１～１００ｍｇ、好ましくは０．５～１０ｍｇ範囲

の量が存在する。
【００２５】
１－ピペロイルピペリジンは、体重ｋｇ当たり、０．００１～５ｍｇ、好ましくは０．０２～０．２ｍｇ範囲の量が存在する。
【００２６】
カプサイシンは、体重ｋｇ当たり、０．０１～１００ｍｇ、好ましくは０．１～７．５ｍｇ範囲の量が存在する。
【００２７】
ポリコサノールおよび／またはポリコサノール酸は、体重ｋｇ当たり、０．０１～５０ｍｇ、好ましくは０．１～２ｍｇ範囲の量が存在する。
【００２８】
本発明の組成物は、さらに、微量元素、ミネラル塩、生体フラボン、薬草抽出物、植物ステロール、アミノ酸、ペプチド等などのその他の通常の成分を含んでもよい。
【００２９】
本発明はまた、１種または複数の活性成分の、油性溶液（実施例１から３参照）、水分散性リポタンパク質粉末（実施例４および５参照）、または水分散性リポ糖類粉末（実施例６参照）のいずれかの形態の混合物を調製するための手順、ならびに上記活性成分（ｐｒｉｎｃｉｐｌｅ）を含む様々な経口製剤および機能性食品に関する。油性溶液は、適当な機能性食品（ドレッシングオイル、およびマーガリン、バター、マヨネーズ、ソース、クリーム、チョコレート等などの油性食品誘導体）の調剤、およびハードまたはソフトゼラチンのそれを含むカプセルからなる生薬製剤の両方に使用し得る。
【００３０】
水分散性リポタンパク質粉末は、親油性活性成分を、アルブミン、脱脂アルブミン、ダイズタンパク質、コムギタンパク質、カゼイン、ミルク血清タンパク質、ゼラチン等などの適当な水溶性タンパク質賦形剤と複合体化させることにより調製する。水分散性リポ糖類粉末は、親油性の活性成分を、ラクトース、デンプン、セルロース、ハチミツないしはその画分、キチンおよびチトサン、ペクチン、イヌリン、天然繊維、シクロデキストリン等などの適当な糖類賦形剤と複合体化させることにより調製する。
【００３１】
両方の粉末は、たとえば以下のように様々な機能性食品の調製に使用することができる。
【００３２】
ａ）パン、パスタ、クラッカー、ビスケット、またはその他のベーカリー製品を調製するために、小麦粉と混合する。
【００３３】
ｂ）果実ジュース、清涼飲料、またはその他の飲料に添加する。
【００３４】
ｃ）ミルク、およびその誘導体（ヨーグルト、プディング、リコッタ、チーズ等）に添加する。
さらに、前記粉末は、錠剤、糖衣ピル、サシェ、発泡性錠剤、チューインガム等などの生薬製剤に使用することができる。
【００３５】
活性成分の油性混合物および粉末を共に調剤するための手順、ならびに本発明の様々な可能な製剤のいくつかの実施例を以下に報告する。
【００３６】
実施例１：以下の油性溶液：
ａ）　６０％の魚オイル（２８％のＥＰＡおよび１８％のＤＨＡを含む）、
２０％のルリヂサオイル（１８％のγ－リノレン酸を含む）、
および、２０％のＣＬＡに富むトウモロコシオイル（４０％）
からなる混合物１８．３ｇ、
ビタミンＥ（２００ｍｇ）、ビタミンＣパルミテート（４００ｍｇ）、

リポ酸（１００ｍｇ）を加えた　１９ｇ
＋
ｂ）　レモン精油のテルペン画分（７０％）、
タイム（２５％）、チョウジ（２．５％）、
およびニクズク（２．５％）、
好ましくは、ｄ－リモネン、サビネン、α－ピネン、β－ピネン、
オイゲノール、チモール、β－カリオフィレンを含む　０．４７５ｇ
＋
ｃ）　１－ピペロイルピペリジン　１００ｍｇ
＋
ｄ）　コメワックスからのポリコサノール（８０％）およびポリコサノール酸
（２０％）　０．４２５ｇ
混合物ａ）を緩やかに攪拌しながら４５～５０℃に加熱し、次いで、成分ｂ）、ｃ）、およびｄ）をゆっくり加え、これは数分内に均質に溶解する。次いで、得られた均質な油性溶液を室温に冷却し、さらに生薬または食餌で使用するために貯蔵する。

【００３７】

実施例２：以下の油性溶液：
ａ）　１８％のＥＰＡ、および１２％のＤＨＡを含むタラオイル１８．３ｇ、
ビタミンＥ（２００ｍｇ）、ビタミンＣパルミテート（４００ｍｇ）、
リポ酸（１００ｍｇ）を加えた　１９ｇ
＋
ｂ）　レモン精油のテルペン画分（７０％）、および
ｄ－リモネン、サビネン、α－ピネン、β－ピネン、オイゲノール、
チモール、およびβ－カリオフィレンを含むニクズク（１０％）、
タイム（２０％）　０．４７５ｇ
＋
ｃ）　１－ピペロイルピペリジン　２５ｍｇ
＋
ｄ）　コメワックスからのポリコサノールおよび／またはポリコサノール酸
０．５ｇ
様々な活性成分の油性混合物を、実施例１で述べたとおりに調製する。

【００３８】

実施例３：以下の油性溶液：
ａ）　ＥＰＡエチルエステル（５０％）＋ＤＨＡエチルエステル（３０％）
＋γ－リノレン酸エチルエステル（２０％）９５．９ｇ
ビタミンＥ（６００ｍｇ）、ビタミンＣパルミテート（１．２ｇ）、
およびリポ酸（３００ｍｇ）を加えた　９８ｇ
＋
ｂ）　実施例１中と同じ精油のテルペン画分　１ｇ
＋
ｃ）　実施例１中と同じ１－ピペロイルピペリジン　５０ｍｇ
＋
ｄ）　サトウキビワックスからのポリコサノール、および／または
ポリコサノール酸　０．９ｇ
様々な活性成分の油性混合物を、実施例１で述べたとおりに調製する。

【００３９】

実施例４：以下の水分散性リポタンパク質粉末
ａ）　脱脂卵アルブミン、またはミルクカゼイン、または
ダイズタンパク質、あるいはその混合物　５００ｇ
＋

ｂ）　実施例１と同じ精油のテルペン画分　５ｇ
＋
ｃ）　１－ピペロイルピペリジン　０．０５ｇ
＋
ｄ）　柑橘類ワックスからのポリコサノールおよび／または
ポリコサノール酸　５ｇ
＋
ｅ）　実施例１と同じ、ビタミンを加えた魚オイル、ルリヂサオイル、および
ＣＬＡ　３０ｇ
すべての成分を、攪拌下２．５リットルの水中に溶解させ、機械的ブレードホモジナイザー中で２０～２５℃で２／４分間混合する。次いで、この溶液を噴霧乾燥して粉末にする。これは、安定化な水分散性、親油性およびビタミン性の活性成分のリポタンパク質複合体であり、薬剤また食餌処方、または機能性食品の調製のためにそれ自体使用される。

【００４０】

実施例５：以下の水分散性リポタンパク質粉末
ａ）　ダイズタンパク質　２５０ｇ
＋
ｂ）　ダイズレシチン（リノール酸およびリノレン酸に富む）
２４６．９５ｇ、ビタミンＥ（１ｇ）、ビタミンＣ（２ｇ）、
ビタミンＢ６（５０ｍｇ）、葉酸（１００μｇ）、および
ビタミンＢ１２（１００）を加えた　２５０ｇ
＋
ｃ）　コメワックスからのポリコサノールおよび／またはポリコサノール酸
２．５ｇ
＋
ｄ）　実施例１と同じ、精油のテルペン画分　５ｇ
＋
ｅ）　１－ピペロイルピペリジン　０．０５ｇ
粉末を実施例５で述べたとおりに調製する。

【００４１】

実施例６：以下の水分散性リポ糖類粉末：
ａ）　コムギデンプン、またはβ－シクロデキストリン、またはペクチン、またはセルロースおよびその他の種の野菜繊維）　２００ｇ
＋
ｂ）　コムギワックスからのポリコサノールおよびポリコサノール酸
１．０ｇ
＋
ｃ）　実施例１と同じ、精油テルペン画分　１．０ｇ
＋
ｄ）　１－ピペロイルピペリジン　１０ｍｇ
＋
ｅ）　アマニオイル（５０％）およびルリヂサオイル（５０％）の混合物
４９．１５０ｇ、ビタミンＥ（１００ｍｇ）ビタミンＣパルミテート
（２００ｍｇ）、リポ酸（５０ｍｇ）およびビタミンＢ６（５ｍｇ）
を加えた　２０ｇ
様々な活性成分の混合物を、実施例４で述べたとおりに得る。

【００４２】

薬理学的および／または食餌試験
本発明の組成物の薬理学的および／または食餌特性を、ラットについて実験的試験をし、ヒトについて臨床的試験をした。

【００４３】
ラットに、高カロリー、高トリグリセセリド血症化性、および高コレステロール血症化性食餌を与えた。２０日の処置の後、以下のパラメータに対する組成物の影響を評価した。
１）　血漿、肝臓、脳、および心臓中の脂質過酸化物レベル；
２）　体重；
３）　赤血球ゴーストおよび血漿血小板膜の流動度；
４）　血漿のコレステロールおよびＨＤＬコレステロールの合計レベル；
５）　血漿の合計トリグリセリドレベル
それぞれ体重１５０～２００ｇの８０匹のオスのラットを使用した。動物を、各１０匹ずつ８グループに細分した。

【００４４】
第１グループ：対照（Ｃ）；１０匹（時間０における対照）にはなにも処理をしなかった。１０匹は、
２０％カゼイン；３．５％微量元素およびミネラル塩の混合物；０．１％ビタミンの混合物；０．２％重酒石酸コリン；２％セルロース；０．５％コレステロール；０．２５％コール酸ナトリウム；５８．４４％ショ糖；１０．０％ラード、および４．９％オリーブオイル
からなる、標準高カロリー、高脂血症性、および高コレステロール血症性食餌を２０日間与えた。

【００４５】
第２グループ：ビタミンを加えた魚オイル（ＯＰ）で処理；実施例２に報告したような、ビタミンを加えた魚オイル１．９ｇで同量のオリーブオイルを一部置き換えたことを除いては（使用したオリーブオイル：３．０％）、対照と同じ食餌を動物に２０日間与えた。

【００４６】
第３グループＡ：動物をコメワックスのポリコサノール混合物（オクタコサノール＝５０％）（ＰＬＣ）で処理；コメワックスポリコサノール０．５ｇで同量のオリーブオイルを一部置き換えたことを除いては（使用したオリーブオイル：４．４％）、対照と同じ食餌を動物に２０日間与えた。

【００４７】
第３グループＢ：動物を、第３グループＡのコメワックスポリコサノール混合物の酸化により得られるポリコサノール酸の混合物（ＰＬＣａｃ．）（モンタン酸　５０％）で処理；コメワックスポリコサノール酸０．５ｇで、同量のオリーブオイルを一部置き換えたことを除いては（使用したオリーブオイル：４．４％）、対照と同じ食餌を動物に２０日間与えた。

【００４８】
第４グループ：動物をテルペン混合物（ＴＲＰ）で処理；実施例１に報告したような、テルペン混合物０．４７５ｇで同量のオリーブオイルを一部置き換えたことを除いては（使用したオリーブオイル：４．４２５％）、対照と同じ食餌を動物に２０日間与えた。

【００４９】
第５グループ：１－ピペロイルピペリジン（Ｐ）で処理；１－ピペロイルピペリジン０．０２５ｇで同量のオリーブオイルを置き換えたことを除いては（使用したオリーブオイル：４．８７５％）、対照と同じ食餌を動物に２０日間与えた。

【００５０】
第６グループ：テルペン混合物＋１－ピペロイルピペリジン＋ビタミンを加えた魚オイル（ＴＲＰ＋Ｐ＋ＯＰ）で処理；ビタミンを加えた魚オイル１．９ｇ＋テルペン混合物０．４７５ｇ＋１－ピペロイルピペリジン０．０２５ｇで、同量のオリーブオイルを置き換えたことを除いては（使用したオリーブオイル：２．５％）、対照と同じ食餌を動物に２０日間与えた。

【００５１】
第７グループ：ビタミンを加えた魚オイル＋テルペン混合物＋１－ピペロイルピペリジン

＋ポリコサノール（５０％）およびポリコサノール酸（５０％）（ＯＰ＋ＴＲＰ＋Ｐ＋ＰＣＬ）で処理；ビタミンを加えた魚オイル１．９ｇ、テルペン混合物０．４７５ｇ、１－ピペロイルピペリジン０．０２５ｇ、ポリコサノールおよびポリコサノール酸０．５ｇで、オリーブオイル２．９ｇを置き換えたことを除いては（使用したオリーブオイル：２．０ｇ）、対照と同じ食餌を動物に２０日間与えた。

【００５２】

結果を以下の表Ｉ、ＩＩ、およびＩＩＩに報告する。

【００５３】

表Ｉ－ラットの２０日間の食餌処理前後の、赤血球ゴーストおよび血漿血小板膜の流動度の変化パーセント（時間０における対照の値に対する％として表わす）

【００５４】

【表１】

	膜流動度 （赤血球ゴースト）	膜流動度 （血漿血小板）
第1A 時間0における対照ラット	100%	100%
第1B 20日間の食餌後の対照ラット	72%	69%
第2 処置をしたラット (OP)	76%	74%
第3A 処置をしたラット (PLC)	74%	71%
第3B 処置をしたラット (Ac.PLC)	82%	81%
第4 処置をしたラット (TRP)	76%	71%
第5 処置をしたラット (P)	73%	70%
第6 処置をしたラット (OP+TRP+P)	90%	91%
第7 処置をしたラット (OP+TRP+P+PLC)	96%	96%

【００５５】

表ＩＩ　２０日間の食餌処理前後の、ラットの血漿、肝臓、脳、および心臓中の脂質過酸化物レベル［組織１ｇ当たり、または血漿１ｍｌ当たりのマロニルアルデヒド（ＭＤＡ）のｎｍｏｌで表した］

【００５６】

【表２】

	血漿中MDA	対照に対する変化パーセント	肝臓中MDA	対照に対する変化パーセント	脳中MDA	対照に対する変化パーセント	心臓中MDA	対照に対する変化パーセント
第1A 時間0における対照ラット	2.5 ± 0.5	//	25.5 ± 5.9	//	55 ± 4	//	24 ± 5	//
第1B 20日間の食餌後の対照ラット	5.1 ± 0.6	100%	44.2 ± 8.2	100%	108 ± 6	100%	45 ± 6	100%
第2 処置をしたラット (OP)	5.0 ± 0.6	-1.9%	45.1 ± 8.2	2%	106 ± 7	-1.8%	44 ± 9	-2.2%
第3A 処置をしたラット (PLC)	4.8 ± 0.5	-5.8%	43.1 ± 6.5	-2.4%	105 ± 9	-2.8%	42 ± 7	-6.6%
第3B 処置をしたラット (Ac.PLC)	3.9 ± 0.5	-22.0%	36.2 ± 6.1	-22.1%	95 ± 7	-12.0%	39 ± 7	-13.3%
第4 処置をしたラット (TRP)	4.7 ± 0.4	-7.8%	41.8 ± 8.2	-5.4%	108 ± 7	-0.0%	44 ± 9	-2.2%
第5 処置をしたラット (P)	5.0 ± 0.3	-1.9%	43.5 ± 7.8	-1.5%	107 ± 5	-0.9%	44 ± 7	-2.2%
第6 処置をしたラット (OP+TRP+P)	3.6 ± 0.4	-29.4%	34.7 ± 6.8	-21.4%	81 ± 8	-25.0%	36 ± 8	-20%
第7 処置をしたラット (OP+TRP+P+PLC)	2.9 ± 0.4	-43.1%	29.9 ± 7.1	-32.3%	76 ± 10	-29.6%	32 ± 8	-28.8%

【００５７】

表ＩＩＩ　ラットの体重、および総コレステロール、ＨＤＬコレステロール、およびトリグリセリドの２０日間の食餌処理前後の変化

【００５８】

【表３】

	総コレステロール (mg dl^{-1})	HDLコレステロール (mg dl^{-1})	総トリグリセリド (mg dl^{-1})	体重 (g)
第1A 時間0における対照ラット	35.6 ± 1.8	26.2 ± 1.4	50.2 ± 7.7	180 ± 12
第1B 20日間の食餌後の対照ラット	126.2 ± 13.5 (100%)	29.4 ± 1.6	82.5 ± 9.5 (100%)	224 ± 19 (100%)
第2 処置をしたラット (OP)	120.4 ± 12.7 (45%)	28.9 ± 2.8	80.5 ± 6.8 (-2.4%)	221 ± 16 (-1.3%)
第3A 処置をしたラット (PLC)	114.3 ± 10.1 (-12.5%)	31.6 ± 3.9	81.4 ± 8.7 (-1.3%)	219 ± 18 (-2.2%)
第3B 処置をしたラット (Ac.PLC)	89.2 ± 8.1 (-29.3%)	32.0 ± 4.1	75.2 ± 8.5 (-8.8%)	208 ± 16 (-7.1%)
第4 処置をしたラット (TRP)	113.9 ± 12.4 (-9.7%)	29.9 ± 2.0	80.4 ± 10.5 (-2.5%)	219 ± 14 (-2.2%)
第5 処置をしたラット (P)	125.2 ± 12.5 (-0.7%)	29.3 ± 1.5	81.9 ± 8.7 (-0.7%)	223 ± 16 (-0.4%)
第6 処置をしたラット (OP+TRP+P)	71.7 ± 8.9 (-43.1%)	32.1 ± 3.8	72.5 ± 7.9 (-12.1%)	200 ± 20 (-10.7%)
第7 処置をしたラット (OP+TRP+P+PLC)	54.8 ± 3.9 (-56.5%)	32.4 ± 4.1	68.7 ± 5.4 (-16.7%)	186 ± 15 (-16.9%)

【００５９】
赤血球ゴーストおよび血漿血小板の膜流動度は、Ｃａｉｍｉ　Ｆ．等、１９９９、Ｔｈｒｏｍｂ．Ｈｏｅｍｏｓｔ．、８２、１４９頁による方法に従って、蛍光プローブとしてＴＭＡ－ＤＰＨを用いて測定した。
【００６０】
マロニルジアルデヒドは、Ｋ．ヤギ等、１９８２、「Ｌｉｐｉｄ　Ｐｅｒｏｘｉｄｅｓ　ｉｎ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　ａｎｄ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ」、Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、３２４～３４０頁による手順に従って評価した。

【００６１】
表Ｉ、ＩＩ、およびＩＩＩに報告したデータは、本発明の組成物は、２０日間の高カロリー食餌を受けて飽和動物脂肪およびコレステロールが高くなったラット中で、以下の驚くべき相乗効果を促進できることを証明している。
【００６２】
ゴーストおよび血小板膜の流動度を復帰させること。
【００６３】
血漿、肝臓、脳、および心臓の抗酸化性の防御を改善させること。
【００６４】
体重の過剰な増加を抑制すること。
【００６５】
血漿コレステロールおよびトリグリセリドのレベルの過剰な増加を制限すること
前記有益で治療的な効果は、混合物の単体成分を個別に投与して得られる有益な効果の合計より、常に有意に大きい。
【００６６】
表Ｉ、ＩＩ、およびＩＩＩに報告したデータは、単独で投与されたポリコサノール酸の混合物は、２０日間の高カロリー食餌を受けて飽和動物脂肪およびコレステロールが高くなったラット中で、対応するポリコサノールの混合物で得られる効果より、驚くほど高い以下の効果を常に促進させることを示す。
【００６７】
ゴーストおよび血小板膜の流動度を復帰させること。
【００６８】
血漿、肝臓、脳、および心臓の抗酸化性の防御を改善させること。
【００６９】
体重の過剰な増加を抑制すること。
【００７０】
血漿コレステロールおよびトリグリセリドのレベルの過剰な増加を制限すること。
【００７１】
健康な、ならびに多くの加齢に関連する代謝異常障害（アテローム性動脈硬化症；肥満症および過体重；高コレステロール血症および／または高トリグリセリド血症；高血圧症；糖尿病；アルツハイマー病、パーキンソン病、老年痴呆、記憶喪失等など大脳変性疾患；ストレスおよび／またはうつ病；更年期症候群；前立腺肥大症；骨粗鬆症；皮膚の老化；組織層炎（蜂巣炎）；脱毛症）の１種または複数を罹った様々な患者のグループについて、臨床試験を実施した。実施例１または実施例２で報告した混合物による食餌療法処置を患者に行った。用量および回数は、処置グループに応じて変えた。
【００７２】
すべて臨床試験では、実施例１または実施例２で報告した混合物の投与により得られる有益な治療効果は、老化の生物学的症状の予防（膜流動度の向上、抗酸化性防御の改善、過体重の制限）、およびいくつかの試験したパラメータの改善において、常に有意に高かった。したがって、前記組成物は、老化防止にも、上記疾病の治療にすでに通常使用されている薬物の治療作用を改善するための補助剤および相乗作用剤としても有用に使用し得る。
【００７３】
さらに、前記有益な状況は、様々な混合物の単一活性成分の投与により得られる効果の合計より常にはるかに高い。
【００７４】
最後に、このヒトにおける臨床試験において、ポリコサノール酸のみの混合物の投与は、対応するポリコサノールだけの混合物の投与に較べると、老化の生物学的症状の予防（膜流動度の向上、抗酸化性防御の改善、過体重の制限、血漿コレステロールおよびトリグリセリドの低減等）に驚くほど有効であることを示した。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 July 2002 (11.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/052955 A1

(51) International Patent Classification⁷: A23L 1/30, 1/221, A61K 45/06

(21) International Application Number: PCT/EP01/11736

(22) International Filing Date: 10 October 2001 (10.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
MI2000A002854
29 December 2000 (29.12.2000) IT

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **HUNZA DI PISTOLESI ELVIRA E C. S.A.S.** [IT/IT]; Via Gavirate, 7, I-20148 Milano (IT).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant *(for US only)*: **PISTOLESI, ELvira** [IT/IT]; Via Gavirate, 7, I-20148 Milano (IT).

(74) Agents: **MINOJA, Fabrizio** et al.; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Rossini, 8, I-20122 Milano (IT).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/052955 A1

(54) Title: NUTRITIONAL AND THERAPEUTICAL PREPARATIONS HAVING ANTIOXIDANT ACTIVITY

(57) Abstract: Pharmaceutical and dietary compositions, as well as to functional foodstuffs useful as coadjuvants for both treating and preventing aging processes and related conditions: atherosclerosis, hypertension, diabetes, tumors, obesity and overweight, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, aging of the skin, alopecia, panniculopathia (cellulite), osteoporosis, cerebral aging (Alzheimer, Parkinson, senile dementia, etc.) and loss of memory, stress, depression, menopausal syndromes, benign prostate hypertrophy, etc.. Said compositions comprise: a) a lipidic mixture rich in polyunsaturated acids and vitamins, in combination with at least two components selected from; b) one or more terpenes selected from monoterpenes and/or sesquiterpenes; c) 1-piperoylpiperidine in the pure form and/or extracts or purified fractions enriched in black pepper containing it; d) one or more polycosanols and/or polycosanolic acids.

NUTRITIONAL AND THERAPEUTICAL PREPARATIONS HAVING ANTIOXIDANT ACTIVITY

The present invention relates to pharmaceutical and dietary compositions, as well as to functional foodstuffs useful as coadjuvants for both preventing and treating aging processes and related conditions: atherosclerosis, hypertension, diabetes, tumors, obesity and overweight, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, aging of the skin, alopecia, panniculitis (cellulite), osteoporosis, cerebral aging (Alzheimer, Parkinson, senile dementia, etc.) and loss of memory, stress, depression, menopausal syndromes, benign prostate hypertrophy, and the like.

Said compositions comprise:

a) a lipidic mixture rich in polyunsaturated fatty acids, preferably docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA), conjugated linoleic acids (CLA) and γ-linolenic acid, and antioxidant vitamins, in combination with at least two of the following components:

b) one or more terpenes, selected from monoterpenes and/or sesquiterpenes, triterpenes, lactonic terpenes, but preferably monoterpenes or sesquiterpenes,

c) 1-piperoylpiperidine (in pure form and/or purified extracts or fractions containing it enriched in black pepper) and/or capsaicin and analogues thereof, preferably 1-piperoylpiperidine,

d) one or more polycosanols and/or polycosanolic acids.

The lipidic mixture can contain the polyunsaturated fatty acids in the form of tri-, di- and monoglycerids, phospholipid esters, free acids or alkali or alkaline-earth metal salts, salts with amino acids (arginine, lysine, methionine, cysteine, and the like) or salts with nitrogen bases such as ethanolamine, mono- and dimethylethanolamine, choline, and the like, or as ethyl esters. Preferred sources of these unsaturated acids

CONFIRMATION COPY

are oils from sea animals (from cod, mackerel, tuna, seal, etc.) and/or oils from different types of seeds (maize, soy-bean, sunflower, colza, wheat germ, borage, "evening primrose", red currant, linseed, perilla, etc.), olive, seaweed, pepper, mushrooms (for example Mucor javanicus) oils, lecithins and phospholipids of different nature, etc. with various purity degrees.

The antioxidant vitamins of the lipidic mixture can be selected from one or more of the following compounds:

vitamin E, lipoic acid, vitamin C as such and/or as acyl derivative, vitamin B6 as such and/or as acyl derivative, folic acids, vitamin B12, etc.; water-soluble vitamins (vitamin B6, folic acids, vitamin B12, etc.) are preferably added in the form of complexes with lecithins which promote their dispersion in the lipidic mixture.

Examples of monoterpenes include d-limonene, β-caryophyllene, sabinene, borneol, carveol, carvone, eugenol, eugenol acetate, geraniol, menthol, myrtanol, pinene, β-pinene, thymol, and the like.

Examples of sesquiterpenes include abscisic acid, β-ionone, rodinal, and the like.

Examples of lactonic terpenes include ginkgolides, bilobalides, and the like.

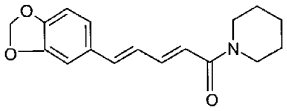
Examples of triterpenes include madecassic acid, asiatic acid, asiaticoside, etc.

Preferred sources of these terpenes are suitably purified fractions of:

A) fruit or vegetable or spices essential oils rich in limonene, thymol, menthol, etc.. and

B) medicinal herbs essential oils (such as Ginkgo biloba, Centella asiatica, etc..) rich in lactonic terpenes and triterpenes.

1-Piperoylpiperidine, of formula:



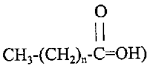
can be present as pure compound or it can be contained in black pepper (piper nigrum) extracts.

Examples of vegetable extracts containing 1-piperoylpiperidine are extracts in apolar solvents of black pepper fruits which, after evaporation of the solvent, may either be used crude or be further purified by column chromatography or other conventional techniques to obtain highly pure fractions of 1-piperoylpiperidine (above 95%).

Capsaicin and its analogues can be present as pure compounds or contained in extracts of red pepper (capsicum annuum L.), chili, paprika, etc..

Examples of polycosanols (long chain aliphatic alcohols: C ≥ 24) include octacosanol, triacosanol, tetracosanol and hexacosanol. Preferred sources of these polycosanols are suitably purified wax fractions of maize, wheat, rice, citrus fruits, sugar cane, and the like.

Examples of polycosanolic acids (saturated long chain fatty acids: C ≥ 24,



are octacosanolic acid (montanic acid), triacosanolic, tetracosanolic, hexacosanolic acids, and the like. Preferred sources of these polycosanolic acids are suitably purified wax fractions of maize, wheat, rice, citrus fruits, sugar cane, sea animals fats, and the like. Alternatively, these fatty polycosanolic acids can easily be obtained by chemical oxidation of the alcohol group of the corresponding polycosanols according to conventional oxidation procedures.

The preparation of octacosanolic acid from the corresponding octacosanol (or a mixture of polycosanols containing it) is reported in the following by way of example.

Octacosanol was dissolved in 200 ml of acetic acid, treated with 75 g of chromic acid in acetic acid, and left for 2 hr at 0°C and 1 hr at room temperature. Dilute hydrochloric acid and benzene were added to the mixture and the extract was evaporated under reduced pressure. The residual oil was partitioned between benzene and a solution of 5% sodium hydroxide in water-methanol 2:1. From the benzene layer, 30 g of neutral material was recovered. An oil that separated from the aqueous layer was acidified with hydrochloric acid and treated with benzene, which was evaporated to give 40 g of octacosanolic acid. The methyl ester of the latter was pure by GLC analysis. The product was distilled at 170°C/0.01 mm. This method is a partial modification of the procedure by Steinberg for the preparation phytanic acid from the corresponding phytol (Daniel Steinberg et al., (1966), J. Lipid Res., vol. 7, pp 684 - 690; Effects of dietary phytol and phytanic acid in animals).

Polyunsaturated fatty acids [that are preferably rumenic acid and conjugated linoleic acids (CLA): the positional isomers of CLA include Δ-7, Δ-9; Δ-8, Δ-10; Δ-9, Δ-11; Δ-10, Δ-12; Δ-11, Δ-13, and Δ-12, Δ-14 conjugated octadecadienoic acids. Each of the aforementioned positional conjugated diene isomers can occur in the following geometric configurations: cis-, trans-; trans-, cis-; cis-, cis- and trans-, trans-. Rumenic acid is the proposed common name of the predominant CLA isomer: cis-9, trans-11); γ-linolenic acid; eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid] are present in the compositions of the invention in amounts ranging from 0.01 to 500 mg, preferably from 5 to 50 mg per kg body weight of the treated subject.

Vitamins are present in the compositions of the invention in amounts corresponding to their daily dosage ranges used in humans. Particularly preferred ranges are the following:

1) vitamin E : 0.01 to 20 mg, preferably 0.2 to 0.8 mg per kg body weight;

2) lipoic acid: 0.01 to 10 mg, preferably 0.2 to 0.8 mg per kg body weight;

3) vitamin C: 0.1 to 50 mg, preferably 0.5 to 3.0 mg per kg body weight;

4) vitamin B6: 1 to 300 μg, preferably 5 to 50 μg per kg body weight;

5) folates: 0.1 to 30 μg, preferably 2 to 6 μg per kg body weight; and

6) vitamin B12: 0.001 to 0.3 μg, preferably 0.02 to 0.06 μg per kg body weight.

Terpenes are present in amounts ranging from 0.01 to 100 mg, preferably from 0.5 and 10 mg per kg body weight.

1-Piperoylpiperidine is present in amounts ranging from 0.001 to 5 mg, preferably from 0.02 and 0.2 mg per kg body weight.

Capsaicin is present in amounts ranging from 0.01 to 100 mg, preferably from 0.1 and 7.5 mg per kg body weight.

Polycosanols and/or polycosanolic acids are present in amounts ranging from 0.01 to 50 mg, preferably from 0.1 to 2 mg per kg body weight.

The compositions of the invention can further contain other conventional components, such as oligoelements, mineral salts, bioflavones, extracts of medicinal herbs, phytosterols, amino acids, peptides, etc.

The present invention also relates to the procedures for the preparation of the mixtures of one or more active principles either in the form of oily solutions (see examples 1-3), water-dispersible lipoprotein powders (see examples 4 and 5) or of powders water-dispersible liposaccharide powders (see example 6), as well as to the various oral formulations and functional foodstuffs containing the above mentioned active principles. Oily solutions may be used both for the preparation of suitable functional foodstuffs (dressing oils and oily food derivatives such as margarine, butter, mayonnaise, sauces, creams, chocolate, etc.) and for the galenic formulations consisting of hard- or soft- gelatin capsules containing them.

The water-dispersible lipoprotein powders are prepared by complexing lipophilic active principles with suitable water-soluble protein excipients such as albumins, delipidized albumins, soy-bean proteins, wheat proteins, caseins, milk serum proteins, gelatins, and the like. The water-dispersible liposaccharidic powders are prepared by

complexing the lipophilic active principles with suitable saccharide excipients such as lactose, starches, cellulose, honey or fractions thereof, chitins and chitosans, pectins, inulins, natural fibers, cyclodextrins, and the like.

Both powders can be used for the preparation of a variety of functional foodstuffs, for example by:

a) mixing with flours for the preparation of bread, pasta, cracker, biscuits or other bakery products;

b) addition to fruit juices, soft drinks or other beverages;

c) addition to milk and derivatives thereof (yogurt, puddings, ricotta, cheese, etc.).

Furthermore, said powders can be used for galenic formulations, such as tablets, sugar-coated pills, sachets, effervescent tablets, chewing gums, etc.

Some examples of procedures for the preparation of both the oily mixtures and the powders of the active principles, as well as of the different possible formulations of the invention, are reported in the following:

Example 1: oily solution of:

a)	18.3 g of a mixture consisting of 60% of fish oil (containing 28% of EPA and 18% of DHA), 20% of borage oil (containing 18% of γ-linolenic acid) and 20% of CLA-enriched maize oil (40%) added with vitamin E (200 mg), vitamin C palmitate (400 mg), lipoic acid (100 mg)	g 19
	+	
b)	terpene fractions of essential oils of lemon (70%), thyme (25%), clove (2.5%), and nutmeg (2.5%), preferably containing d-limonene, sabinene, α-pinene, β-pinene, eugenol, thymol, β-caryophyllene	g 0.475
	+	

c) 1-piperoylpiperidine mg 100

+

d) policosanols (80%) and polycosanolic acids (20%)
from wax rice g 0.425

Mixture a) is heated at 45°-50°C under mild stirring, then slowly added with components b), c) and d) which homogeneously dissolve in a few minutes. The resulting homogeneous oily solution is then cooled at room temperature and stored for further galenic or alimentary uses.

Example 2: oily solution of:

a) 18.3 g of cod oil containing 18% of EPA
and 12% of DHA added with vitamin E
(200 mg), vitamin C palmitate (400 mg),
lipoic acid (100 mg) g 19

+

b) terpene fractions of essential oils of lemon (70%),
nutmeg (10%), thyme (20%) containing
d-limonene, sabinene, α-pinene, β-pinene, eugenol,
thymol and β-caryophyllene g 0.475

+

c) 1-piperoylpiperidine mg 25

+

d) polycosanols and/or polycosanolic acids from rice wax g 0.5

The oily mixture of the various active principles is prepared as described in Example 1.

Example 3: oily solution of:

a) 95.9 g of EPA ethyl ester (50%) + DHA ethyl ester (30%)
+ γ-linolenic acid ethyl ester (20%) added with
vitamin E (600 mg) vitamin C palmitate (1.2 g) and

lipoic acid (300 mg) g 98

+

b) terpene fractions of essential oils as in Example 1 g 1

+

c) 1-piperoylpiperidine as in Example 1 mg 50

+

d) polycosanols and/or polycosanolic acids from sugar cane wax g 0.9

The oily mixture of the various active principles is prepared as described in Example 1.

Example 4: water-dispersible lipoprotein powders of:

a) delipidized egg albumin or milk caseins or soy proteins or a mixture thereof) g 500

+

b) terpene fractions of essential oils as in Example 1 g 5

+

c) 1-piperoylpiperidine g 0.05

+

d) polycosanols and/or polycosanolic acids from citrus wax g 5

+

e) vitaminized mixture of fish oil, oil of borage and CLA as in Example 1 g 30

All the components are dissolved under stirring in 2.5 liters of water and mixed for 2/4 minutes in a mechanical blade homogenizer at 20°-25°C; the solution is subsequently spray-dried to a powder, which is the stabilized water-dispersible lipoprotein complex of the lipophilic and vitaminic active principles and can be used as such for the preparation of both pharmaceutical or dietary formulations and various

functional foodstuffs.

Example 5: water-dispersible lipoprotein powders of

a)	soy proteins	g 250
	+	
b)	246.95 g of soy lecithin (rich in linoleic and linolenic acids) added with vitamin E (1 g), vitamin C (2 g), vitamin B6 (50 mg), folic acid (100 μg) and vitamin B12 (100)	g 250
	+	
c)	polycosanols and/or polycosanolic acids from rice wax	g 2,5
	+	
d)	terpene fractions of essential oils as in Example 1	g 5
	+	
e)	1-piperoylpiperidine	g 0.05

The powders are prepared as described in Example 5.

Example 6: water-dispersible liposaccharidic powders:

a)	wheat starch or β-cyclodextrins or pectins or cellulose and vegetable fibers of other species)	g 200
	+	
b)	polycosanols and polycosanolic acids from wheat waxes	g 1.0
	+	
c)	terpene fractions of essential oils as in Example 1	g 1.0
	+	
d)	1-piperoylpiperidine	mg 10
	+	
e)	49.150 g of a mixture of linseed oil (50%) and borage oil (50%) added with vitamin E	

(100 mg) vitamin C palmitate (200 mg), lipoic acid

(50 mg) and vitamin B6 (5 mg) g 20

The mixture of the different active principles is obtained as described in Example 4.

Pharmacological and/or dietetic tests

The pharmacological and/or dietetic characteristics of the compositions of the present invention were experimentally tested on rat and clinically tested on man.

Rats received hypercaloric, hypertriglyceridemizing and hypercholesterolemizing diet. After twenty days of treatment, the effect of the compositions on the following parameters was evaluated:

1) lipoperoxides levels in plasma, liver, brain and heart;
2) body weight;
3) fluidity of the membranes of erythrocyte ghosts and plasma platelets;
4) total cholesterol and HDL cholesterol plasma levels;
5) total triglycerids plasma levels.

80 Male rats, each weighing 150-200 g, were used. The animals were subdivided into 8 groups of 10 animals each:

1st group: control (C); 10 animals (control at time 0) received no treatment, 10 animals received for 20 days standard hypercaloric, hyperlipidemizing and hypercholesterolemizing diet consisting of:

20% casein; 3.5% mixture of oligoelements and mineral salts; 0.1% mixture of vitamins; 0.2% choline ditartrate; 2% cellulose; cholesterol 0.5%; 0.25% sodium cholate; 58.44% saccharose; 10.0% lard and 4.9% olive oil.

2nd group: treated with vitaminized fish oil (OP); animals received for 20 days the same diet as the controls, except that 1.9 g of vitaminized fish oil as reported in Example 2 replaced in part a similar amount olive oil (olive oil used: 3.0%).

3rd group A: animals were treated with a polycosanols mixture (octacosanol = 50%) of rice wax (PLC), animals received for 20 days the same diet as the controls,

except that 0.5 g of rice wax polycosanols replaced in part a similar amount of olive oil (olive oil used: 4.4%).

3rd group B: animals were treated with a mixture of polycosanolic acids (PLC ac.) (montanic ≅ 50%) obtained by oxidation of the mixture of rice wax polycosanols of 3rd group A; animals received for 20 days the same diet as the controls, except that 0.5 g of rice wax polycosanolic acids replaced in part a similar amount of olive oil (olive oil used: 4.4%).

4th group: animals were treated with a terpene mixture (TRP); animals received for 20 days the same diet as the controls, except that 0.475 g of a terpene mixture as reported in Example 1 replaced in part a similar amount of olive oil (olive oil used: 4.425%).

5th group: treated with 1-piperoylpiperidine (P); animals received for 20 days the same diet as the controls, except that 0.025 g of 1-piperoylpiperidine replaced a similar amount of olive oil (olive oil used: 4.875%).

6th group: treated with a terpene mixture + 1-piperoylpiperidine + vitaminized fish oil (TRP + P + OP); animals received for 20 days the same diet as the controls, except that 1.9 g of vitaminized fish oil + 0.475 g of a terpene mixture + 0.025 g of 1-piperoylpiperidine replaced a similar amount of olive oil (olive oil used: 2.5%).

7th group: treated with vitaminized fish oil + a mixture of terpenes + 1-piperoylpiperidine + a mixture of polycosanols (50%) and polycosanolic acids (50%) (OP + TRP + P + PCL); animals received for 20 days the same diet as the controls, except that 1.9 g of vitaminized fish oil, 0.475 g of a terpene mixture, 0.025 g of 1-piperoylpiperidine and 0.5 g of polycosanols and polycosanolic acids replaced 2.9 g of olive oil (olive oil used: 2.0 g).

Results are reported in the following tables I, II and III.

Table I - Percent changes of the fluidity of the membrane of erythrocyte ghosts and plasma platelets (expressed as % compared with controls values at time 0) of the rats before and after 20 days of dietary treatment.

	membrane fluidity (erythrocyte ghosts))	**membrane fluidity** (plasma platelets)
1st A control rats at time 0	100%	100%
1st B control rats after 20 day diet	72%	69%
2nd treated rats (OP)	76%	74%
3rd A treated rats (PLC)	74%	71%
3rd B treated rats (Ac. PLC)	82%	81%
4th treated rats (TRP)	76%	71%
5th treated rats (P)	73%	70%
6th treated rats (OP+TRP+P)	90%	91%
7th treated rats (OP+TRP+P+PLC)	96%	96%

Table II - Lipoperoxides levels [expressed as n mols of malonyldialdehyde (MDA) per gram of tissue or per ml of plasma] in plasma, liver, brain and heart of rats before and after 20 day dietary treatment.

	MDA PLASMA	Percent change vs. controls	MDA LIVER	Percent change vs. controls	MDA BRAIN	Percent change vs. controls	MDA HEART	Percent change compared with controls
1st A control rats at time 0	2.5 ± 0.5	//	25.5 ± 5.9	//	55 ± 4	//	24 ± 5	//
1st B control rats after 20 days of diet	5.1 ± 0.6	100%	44.2 ± 8.2	100%	108 ± 6	100%	45 ± 6	100%
2nd treated rats (OP)	5.0 ± 0.6	-1.9%	45.1 ± 8.2	2%	106 ± 7	-1.8%	44 ± 9	-2.2%
3rd A treated rats (PLC)	4.8 ± 0.5	-5.8%	43.1 ± 6.5	-2.4%	105 ± 9	-2.8%	42 ± 7	-6.6%
3rd B treated rats (Ac. PLC)	3.9 ± 0.5	-22.0%	36.2 ± 6.1	-22.1%	95 ± 7	-12.0%	39 ± 7	-13.3%
4th treated rats (TRP)	4.7 ± 0.4	-7.8%	41.8 ± 8.2	-5.4%	108 ± 7	-0.0%	44 ± 9	-2.2%
5th treated rats (P)	5.0 ± 0.3	-1.9%	43.5 ± 7.8	-1.5%	107 ± 5	-0.9%	44 ± 7	-2.2%
6th treated rats (OP+TRP+P)	3.6 ± 0.4	-29.4%	34.7 ± 6.8	-21.4%	81 ± 8	-25.0%	36 ± 8	-20%
7th treated rats (OP+TRP+P+PLC)	2.9 ± 0.4	-43.1%	29.9 ± 7.1	-32.3%	76 ± 10	-29.6%	32 ± 8	-28.8%

Table III - Change of the body weight and of total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerids plasma levels in rats before and after 20 days of diet treatments.

	Total cholesterol ($mg\ dl^{-1}$)	HDL cholesterol ($mg\ dl^{-1}$)	total triglycerids ($mg\ dl^{-1}$)	body weight (g)
1st A) control rats at time 0	35.6 ± 1.8	26.2 ± 1.4	50.2± 7.7	180 ± 12
1st B) control rats after 20 day diet	126.2 ± 13.5 (100%)	29.4 ± 1.6	82.5 ± 9.5 (100%)	224 ± 19 (100%)
2nd treated rats (OP)	120.4 ± 12.7 (-4.5%)	28.9 ± 2.8	80.5 ±6.8 (-2.4%)	221 ± 16 (-1.3%)
3rd A) treated rats (PLC)	114.3 ± 10.1 (-12.5%)	31.6 ±3.9	81.4 ± 8.7 (-1.3%)	219 ± 18 (-2.2%)
3rd B) treated rats (Ac. PLC)	89.2 ± 8.1 (-29.3%)	32.0 ± 4.1	75.2 ± 8.5 (-8.8%)	208 ± 16 (-7.1%)
4th) treated rats (TRP)	113.9 ± 12.4 (-9.7%)	29.9±2.0	80.4 ± 10.5 (-2.5%)	219 ± 14 (-2.2%)
5th) treated rats (P)	125.2 ± 12.5 (-0.7%)	29.3 ± 1.5	81.9 ± 8.7 (-0.7%)	223 ± 16 (-0.4%)
6th) treated rats (OP+TRP+P)	71.7 ± 8.9 (-43.1%)	32.1 ±3.8	72.5 ± 7.9 (-12.1%)	200 ± 20 (-10.7%)
7th) treated rats (OP+TRP+P+PLC)	54.8 ± 3.9 (-56.5%)	32.4 ± 4.1	68.7 ± 5.4 (-16.7%)	186 ± 15 (-16.9%)

Membrane fluidity of erythrocyte ghosts and plasma platelets was measured using TMA-DPH as fluorescent probe, according to the method by Caimi F. et al., 1999, Thromb. Hoemost., 82 pp. 149.

Malonyldialdehyde was evaluated according to the procedure by K. Yagi et al., 1982, in "Lipid Peroxides in Biology and Medicine", Academic Press, New York, pp. 324-340.

The data reported in tables I, II and III evidence that the compositions of yhe invention are able of promoting, in rats receiving for 20 days a hypercaloric diet and enriched in saturated animal fats and cholesterol, a surprising synergistic effect in:

- restoring membrane fluidity of ghosts and platelets;
- improving antioxidant defenses of plasma, liver, brain and heart;
- reducing excessive increase in body weight;
- limiting excessive increase in plasma cholesterol and triglycerid levels.

Said beneficial and therapeutical effects are always significantly higher than the sum of the beneficial effects obtainable by administering separately the single components of the mixture.

The data reported in Tables I, II and III show that mixtures of polycosanolic acids administered alone always promote, in rats receiving for 20 days a hypercaloric diet enriched in saturated animal fats and cholesterol, a surprisingly higher effect than that obtained with the corresponding mixtures of polycosanols in:

- restoring membrane fluidity of ghosts and platelets;
- improving antioxidant defenses of plasma, liver, brain and heart;
- reducing excessive increase in body weight;
- limiting excessive increase in plasma cholesterol and triglycerid levels.

Clinical trials were carried out on different groups of patients both healthy and suffering from one or more of the many aging-related dysmetabolic disorders (atherosclerosis; obesity and overweight; hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia; hypertension; diabetes; cerebral-degenerative diseases such as

Alzheimer, Parkinson, senile dementia, loss of memory and the like; stress and/or depression; menopausal syndromes; prostate hypertrophy; osteoporosis; aging of the skin; panniculopathies (cellulite); alopecia). Patients were subjected to dietotherapic treatment with the mixtures reported in Example 1 or in Example 2. Doses and times varied depending on the treated groups.

In all clinical trials, the beneficial, therapeutical effects obtainable with the administration of the mixtures reported in Example 1 or in Example 2 were always significantly high, in the prevention of aging biological symptoms (better membrane fluidity, improvement of antioxidant defenses, limitation of weight excesses) and in the improvement of some of the tested clinical parameters; therefore said compositions may be usefully employed both is aging prevention and as coadjuvants and synergetic agents to improve the therapeutical action of drugs already normally in use in the treatment of the above cited diseases.

Furthermore, said beneficial aspects were always by far higher than the sum of the effects obtainable by the administrations of the single active principles of the different mixtures.

Finally, these clinical trials in humans showed that the administration of a mixture of polycosanolic acids alone was surprisingly more effective in preventing aging biochemical symptoms (better membrane fluidity, improvement of antioxidant defenses, limitation of weight excesses, reduction of plasma cholesterol and triglycerides, etc.) than the administration of the mixture of the corresponding polycosanols alone.

CLAIMS

1. Pharmaceutical, dietetic or alimentary compositions containing:

a) a lipidic mixture rich in polyunsaturated acids and vitamins, in combination with at least two components selected from:

b) one or more terpenes selected from monoterpenes and/or sesquiterpenes;

c) 1-piperoylpiperidine in the pure form and/or extracts or purified fractions enriched in black pepper containing it;

d) one or more polycosanols and/or polycosanolic acids.

2. Compositions as claimed in claim 1, wherein monoterpenes are selected from d-limonene, β-caryophyllene, sabinene, borneol, carveol, carvone, eugenol, eugenol acetate, geraniol, menthol, myrtanol, pinene, β-pinene, thymol.

3. Compositions as claimed in claim 1, wherein sesquiterpenes are selected from β-ionone, rodinal, abscisic acid.

4. Compositions as claimed in claim 1, wherein polycosanols are selected from octacosanol, triacosanol, tetracosanol, hexacosanol.

5. Compositions as claimed in claim 1, wherein the polycosanolic acid is montanic acid.

6. Compositions as claimed in claim 1, wherein the lipidic mixture rich in unsaturated acids consists of an oil selected from fish, maize, soy-bean, sunflower, wheat germ, borage, red currant, evening primrose, olive oils.

7. Compositions as claimed in any one of the above claims containing components a), b) and c).

8. Compositions as claimed in any one of the above claims containing components a), b), c) and d).

9. Compositions as claimed in any one of the above claims containing components a), c) and d).

10. Compositions as claimed in any one of the above claims further containing

mineral salts, oligoelements, amino acids, phytosterols, bioflavones, plants extracts.

11. Compositions as claimed in claims 1-10 as agents capable of limiting the increase in body weight and membrane stiffness, having hypocholesterolemizing, hypogliyeridemizing and antioxidant activities.

12. Water-dispersible lipoprotein powders consisting of components a), b), c) and d) as defined in claim 1 and a water-soluble protein.

13. Lipoprotein powders as claimed in claim 12, wherein the water-soluble protein is selected from albumin, egg albumin, delipidized albumin, soy proteins, caseins, gelatins.

14. A process for the preparation of the lipoprotein powders of claims 12 and 13, which comprises subjecting to spray-drying a solution of components a), b) and/or c) and of the water-soluble protein.

15. Water-dispersible lipoprotein powders consisting of components a), b), c) and d) as defined in claim 1 and of a di - or polysaccharide.

16. Liposaccharide powders as claimed in claim 15, wherein the di- or polysaccharide is selected from saccharose, lactose, starches, cellulose, chitins, chitosans, pectins, insulin, cellulose fibers, cyclodextrins, honey or fractions thereof.

17. A process for the preparation of the liposaccharide powders of claims 15 and 16, which comprises subjecting to spray-drying an aqueous solution of components a), b), c) and d) and di- or polysaccharide.

18. The use of the lipoprotein powders of claims 12 and 13 and of the liposaccharide powders of claims 15 and 16 for the preparation of foodstuffs and galenic formulations.

19. Functional foodstuffs containing the water-dispersible powders of claims 12-13 and 15-16.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A23L1/30 A23L1/221 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A23L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198629 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1986-186011 XP002190617 & JP 61 118318 A (PALA KASEI KOGYO KK), 5 June 1986 (1986-06-05) abstract ---	1
X A	DATABASE WPI Section Ch, Week 198819 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1988-129547 XP002190811 & JP 63 072654 A (SANMARU KAGAKU KK), 2 April 1988 (1988-04-02) abstract --- -/--	1,2 4,5

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in 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 document 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	Date of mailing of the international search report
27 February 2002	07/03/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Serbetsoglou, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11736

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 43036 A (HUNZA DI MARIA CARMELA MARAZZITA S.A.S.) 27 July 2000 (2000-07-27) claims ---	1,10-19
A	WO 93 00015 A (KALAMAZOO HOLDINGS INC) 7 January 1993 (1993-01-07) claims; example 10 ---	1
A	GB 350 684 A (EDWIN MAYBURY) 18 June 1931 (1931-06-18) claims ---	1
A	EP 0 180 786 A (PISTOLESI ELVIRA) 14 May 1986 (1986-05-14) claims ---	1,4,10, 11
A	WO 99 22751 A (CHAMPON LOUIS S) 14 May 1999 (1999-05-14) claims 1-3 -----	1,2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
armation on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/11736

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
JP 61118318	A	05-06-1986	JP	1830686	C	15-03-1994
			JP	5042411	B	28-06-1993
JP 63072654	A	02-04-1988	NONE			
WO 0043036	A	27-07-2000	IT	MI990114	A1	24-07-2000
			IT	MI992471	A1	28-05-2001
			AU	2542500	A	07-08-2000
			WO	0043036	A2	27-07-2000
			EP	1143999	A2	17-10-2001
			US	6340669	B1	22-01-2002
WO 9300015	A	07-01-1993	US	5230836	A	27-07-1993
			AT	196979	T	15-11-2000
			CA	2071415	A1	21-12-1992
			DE	69231521	D1	23-11-2000
			DE	69231521	T2	08-03-2001
			DK	590029	T3	13-11-2000
			EP	0590029	A1	06-04-1994
			JP	3242404	B2	25-12-2001
			JP	6508748	T	06-10-1994
			WO	9300015	A1	07-01-1993
			US	5314686	A	24-05-1994
			US	5290481	A	01-03-1994
			US	5296249	A	22-03-1994
GB 350684	A	18-06-1931	NONE			
EP 0180786	A	14-05-1986	IT	1176916	B	18-08-1987
			AT	43242	T	15-06-1989
			DE	3570362	D1	29-06-1989
			EP	0180786	A1	14-05-1986
			JP	61112020	A	30-05-1986
			US	4780456	A	25-10-1988
WO 9922751	A	14-05-1999	US	6051233	A	18-04-2000
			AU	9683698	A	24-05-1999
			WO	9922751	A1	14-05-1999

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 31/20	Ａ６１Ｋ 31/045		４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ 31/202	Ａ６１Ｋ 31/20		
Ａ６１Ｋ 31/4525	Ａ６１Ｋ 31/202		
Ａ６１Ｋ 31/7016	Ａ６１Ｋ 31/4525		
Ａ６１Ｋ 31/715	Ａ６１Ｋ 31/7016		
Ａ６１Ｋ 35/60	Ａ６１Ｋ 31/715		
Ａ６１Ｋ 35/78	Ａ６１Ｋ 35/60		
Ａ６１Ｋ 38/00	Ａ６１Ｋ 35/78	Ｃ	
Ａ６１Ｐ 3/06	Ａ６１Ｋ 35/78	Ｔ	
Ａ６１Ｐ 3/10	Ａ６１Ｋ 35/78	Ｕ	
Ａ６１Ｐ 9/10	Ａ６１Ｐ 3/06		
Ａ６１Ｐ 9/12	Ａ６１Ｐ 3/10		
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 9/10	１０１	
	Ａ６１Ｐ 9/12		
	Ａ６１Ｐ 43/00	１２１	
	Ａ６１Ｋ 37/02		

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ピストレージ、 エルヴィラ
イタリア国 イー２０１４８ ミラノ ヴィア ガヴィラーテ ７

Ｆターム(参考) 4B018 MD05 MD07 MD11 MD12 MD13 MD19 MD20 MD29 MD34 MD35
MD36 ME04 ME06 ME10 MF01
4C084 AA01 AA02 AA03 BA02 BA44 CA13 CA41 MA02 NA14 ZA421
ZA451 ZC331 ZC351
4C086 AA01 BC21 EA01 EA20 EA23 GA02 GA07 MA03 MA06 MA52
NA14 ZA42 ZA45 ZC33 ZC35
4C087 AA01 BB29 MA02 MA52 NA14 ZA42 ZA45 ZC33 ZC35
4C088 AB12 AB26 AB36 AB61 AB64 AB73 AB78 MA08 MA52 NA14
ZA42 ZA45 ZC33 ZC35
4C206 AA01 BA02 CA07 DA05 MA03 MA05 MA72 NA14 ZA42 ZA45
ZC33 ZC35