

(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2015-508748

(P2015-508748A)

(43) 公表日 平成27年3月23日(2015.3.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 8/37 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/37	4 B 0 1 8
<b>A 6 1 K 8/34 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/34	4 C 0 8 3
<b>A 6 1 K 8/97 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/97	
<b>A 6 1 K 8/86 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/86	
<b>A 6 1 K 8/67 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/67	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-554688 (P2014-554688)	(71) 出願人	513304057
(86) (22) 出願日	平成25年1月22日 (2013.1.22)		レシコフ, セルゲイ ユリエヴィッチ
(85) 翻訳文提出日	平成26年9月29日 (2014.9.29)		ロシア国 1 0 9 1 2 9 モスクワ 8-
(86) 国際出願番号	PCT/RU2013/000047		ワイエー ウル. テクスティルスチコフ
(87) 国際公開番号	W02013/115683		1 3 - 2 - 1 5 5
(87) 国際公開日	平成25年8月8日 (2013.8.8)	(71) 出願人	513304068
(31) 優先権主張番号	2012102815		ヴィクリエワ, ニーナ セルゲーエフナ
(32) 優先日	平成24年1月30日 (2012.1.30)		ロシア国 1 2 1 4 7 1 モスクワ グヴ
(33) 優先権主張国	ロシア (RU)		アーデイスケイア ウル. 1 - 1 8
		(74) 代理人	110001656
			特許業務法人谷川国際特許事務所
		(72) 発明者	レシコフ, セルゲイ ユリエヴィッチ
			ロシア国 1 0 9 1 2 9 モスクワ 8-
			ワイエー ウル. テクスティルスチコフ
			1 3 - 2 - 1 5 5
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒト及び動物細胞において熱ショックタンパク質の合成を誘導する剤；修復過程を促進するための化粧品；侵襲的美容処置の副作用を低減するための化粧品；栄養補助食品；食料品；侵襲的美

## (57) 【要約】

ケイ皮酸誘導体の群から選択される少なくとも1種のフェノール化合物、又はそのような化合物の混合物と、非イオン性界面活性剤、又はその混合物とを含む、ヒト及び動物細胞における熱ショックタンパク質誘導のための剤、並びに化粧品、栄養補助食品及び食料品における該剤の使用が開示されている。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ケイ皮酸誘導体の群から選択される少なくとも 1 種のフェノール化合物、又はそのような化合物の混合物と、少なくとも 75 重量 % の量の、非イオン性界面活性剤、又はそのような物質の混合物とを含有する、ヒト及び動物細胞における熱ショックタンパク質誘導のための剤。

**【請求項 2】**

用いられるケイ皮酸誘導体が、クロロゲン酸、フェルラ酸、コーヒー酸、クルクミン、又はコーヒー酸のフェニルエチルエステルである、請求項 1 記載の剤。

**【請求項 3】**

フェノール化合物の混合物が、植物又は動物由来の原材料からの抽出物である、請求項 1 記載の剤。

**【請求項 4】**

植物由来の抽出物が、コーヒー豆抽出物、好ましくは未焙煎コーヒー豆抽出物である、請求項 3 記載の剤。

**【請求項 5】**

非イオン性界面活性剤が、親水性親油性バランス (HLB) 10 ~ 18 の物質の群から選択される、請求項 1 記載の剤。

**【請求項 6】**

非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、ポリソルベート 80、PEG-40水和ヒマシ油、35-ポリオキシエチル化ヒマシ油又はヒドロキシステアリン酸PEG-15である、請求項 5 記載の剤。

**【請求項 7】**

請求項 1 記載の剤を含む、修復過程を刺激するための化粧品。

**【請求項 8】**

請求項 1 記載の剤を少なくとも 0.1 %、好ましくは 0.5 ~ 5 % の量で含む、請求項 7 記載の化粧品。

**【請求項 9】**

アスコルビン酸又はその誘導体を 0.01 ~ 20 重量 % の量でさらに含む、請求項 7 記載の化粧品。

**【請求項 10】**

天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤又はそのような抗酸化剤の混合物を 0.01 ~ 2 重量 % の量でさらに含む、請求項 7 記載の化粧品。

**【請求項 11】**

天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤として、トコフェロール、カロチン、レチノール、ルテイン、リコピン、ユビキノン又はそれらの誘導体を含む、請求項 10 記載の化粧品。

**【請求項 12】**

エマルジョン、クリーム、ミルク、バーム、軟膏、ゲル、シャンプー、トニック、ローション、又はボマードの形態である、請求項 7 ~ 11 に記載の化粧品。

**【請求項 13】**

請求項 1 記載の剤を含む、侵襲的美容処置の副作用を低減するための化粧品。

**【請求項 14】**

請求項 1 記載の剤を少なくとも 0.1 %、好ましくは 0.5 ~ 5 % の量で含む、請求項 13 記載の化粧品。

**【請求項 15】**

アスコルビン酸又はその誘導体を 0.01 ~ 20 重量 % の量でさらに含む、請求項 13 記載の化粧品。

**【請求項 16】**

天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤又はそのような抗酸化剤の混合物を 0.01 ~ 2 重量 % の量でさらに含む、請求項 13 記載の化粧品；

10

20

30

40

50

## 【請求項 17】

天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤として、トコフェロール、カロチン、レチノール、ルテイン、リコピン、ユビキノン又はそれらの誘導体を含む、請求項 16 記載の化粧品。

## 【請求項 18】

エマルジョン、クリーム、ミルク、バーム、軟膏、ゲル、シャンプー、トニック、ローション、又はボマードの形態である、請求項 13 ~ 17 に記載の化粧品。

## 【請求項 19】

侵襲的美容処置の副作用を低減する方法であって、前記処置の場所において請求項 13 ~ 18 記載の化粧品の適用を伴う美容処置の実施を含み、そのような物質が、そのような処置の前、及び / 又は処置中、及び / 又は処置後に適用される、方法。

10

## 【請求項 20】

請求項 1 記載の剤を含む栄養補助食品。

## 【請求項 21】

請求項 1 記載の剤を少なくとも 1 % の量で含む、請求項 20 記載の栄養補助食品。

## 【請求項 22】

アスコルビン酸又はその誘導体を 0.01 ~ 20 重量 % の量でさらに含む、請求項 20 記載の栄養補助食品。

## 【請求項 23】

天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤又はそのような抗酸化剤の混合物を 0.01 ~ 2 重量 % の量でさらに含む、請求項 20 記載の栄養補助食品。

20

## 【請求項 24】

天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤として、トコフェロール、カロチン、レチノール、ルテイン、リコピン、ユビキノン又はそれらの誘導体を含む、請求項 23 記載の栄養補助食品。

## 【請求項 25】

カプセル、錠剤、散剤、顆粒剤、マイクロスフェア、丸剤、キャンディー、懸濁剤、乳剤、又は可溶化物 (solubilizate) の形態である、請求項 20 ~ 24 に記載の栄養補助食品。

## 【請求項 26】

請求項 1 記載の剤を含む食料品。

30

## 【請求項 27】

請求項 1 記載の剤を少なくとも 0.001 %、好ましくは 0.01 ~ 0.5 % の量で含む、請求項 26 記載の食料品。

## 【請求項 28】

アスコルビン酸又はその誘導体を 0.01 ~ 20 重量 % の量でさらに含む、請求項 26 記載の食料品。

## 【請求項 29】

天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤又はそのような抗酸化剤の混合物を 0.01 ~ 2 重量 % の量でさらに含む、請求項 26 記載の食料品。

40

## 【請求項 30】

天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤として、トコフェロール、カロチン、レチノール、ルテイン、リコピン、ユビキノン又はそれらの誘導体を含む、請求項 29 記載の食料品。

## 【請求項 31】

すぐに使用できる状態の (ready-for-use) 製品、インスタント食品、濃縮食品又は飲料である、請求項 26 ~ 30 記載の食料品。

## 【請求項 32】

侵襲的美容処置の副作用を低減する方法であって、請求項 20 ~ 25 に記載の栄養補助食品及び / 又は請求項 26 ~ 31 に記載の食料品の、そのような処置の前及び / 又は処置中及び / 又は処置後における消費と併用して美容処置が行われる、方法。

## 【発明の詳細な説明】

50

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、生物学及び医学の分野、特に美容術の分野に関するものであり、化粧品、生物学的活性のある添加物及び食品の創作及び製造に用いることができる。

## 【背景技術】

## 【0002】

熱ショックタンパク質（HSP）は、温度の上昇及びその他多くの有害な曝露への応答でその発現が誘導される、機能的に類似したタンパク質の一群である。これまでに、分子量が異なる数種のHSPファミリーが単離されている。熱ショックタンパク質をコードする遺伝子の発現は熱ショック因子（HSF）により制御されており、HSFは正常時はHSPに結合した不活性なモノマーの形態で存在している。その複合体は熱ショック又は他のストレスの後に分解し、熱ショック因子はDNAへの結合及びHSP転写の活性化が可能なトリマーを形成する。熱ショックタンパク質は、細菌からヒトにわたる事実上全ての生物体の細胞内に見出されている。

10

## 【0003】

本発明によれば、HSPは、分子シャペロンの機能を遂行し、新規合成されたタンパク質及び部分的に構造が損傷したタンパク質のフォールディングに関与するタンパク質である。HSPは誤って折り畳まれたタンパク質又は部分的に折り畳まれていないタンパク質の凝集の防止、超分子タンパク質構造の組み立てと分解、タンパク質の膜輸送のほか、損傷タンパク質の分解代謝のためのそのアンフォールディングにも関与している。HSP含量は温度の上昇又はその他のストレスに晒された生物の細胞内で増加し、またHSP誘導性物質への曝露によっても増加する。

20

## 【0004】

定義された5クラスのHSPのうち、本発明の目的のために興味深いものはHSP60、70、90及び100であり、これらは最も強いシャペロン機能を有する。前述のHSPの誘導は、細胞のストレス耐性の増加の要因を定義していると考えられる。

## 【0005】

正常な機能を乱すストレス因子に曝露された生物体の細胞におけるHSP合成の活性化は、現在、外界からのストレスへの細胞の耐性促進、並びにストレスにより損傷を受けた構造及び機能タンパク質の除去に寄与する防御応答ととらえられている / Heat Shock Proteins and Whole Body Physiology 1st Edition/. A.A.A. Asea and B.K. Pedersen (eds.) , 2010, 430 p. /

30

## 【0006】

それらの要因のうち、加熱のみならず加熱への耐性がHSP発現に関与している。HSP合成の誘導は、冷却、中毒、紫外線照射、飢餓、低酸素、水欠乏、電解質異常、激しい身体運動、機械的な組織損傷、感染、及びあらゆる病因による炎症反応への曝露下で実証されてきた。細胞機能の崩壊を生じさせるのに十分ではあるが、急速な非可逆的損傷（壊死）を細胞に、ひいては各組織に生じさせることのない強度の上記外部因子の作用は、ストレスとして記述される。

## 【0007】

40

生物体における不十分なHSP合成は、細胞の増殖速度の低下とアポトーシスの増加を伴い、老齢化した生物体の細胞の特徴である。臨床的に不十分なHSP合成は、傷の治癒不良、神経変性疾患、虚血に対する生物体組織の感受性の増大、及び生殖の欠陥を伴う。

## 【0008】

意図的な細胞HSPレベルの制御は、ある種の細胞、組織、器官又は生物体全般の、治療作用、有害な生産因子又は有害な環境因子への曝露に対する感受性に影響を及ぼす機会として意図されている。実際的関心はHSPの誘導と障害の両者にある。

## 【0009】

HSPの障害は、主としてがん細胞への治療作用に適用されるように意図されている。この点において、実施されている抗がん治療に対する細胞の感受性を増加させる手段として

50

の温熱療法と併用して、ベンゾキノリジン (benzo[a]quinolizine) 三環構造を含むHSP阻害剤を抗がん治療の成分として適用する方法が知られている / WO 2007/041294 2007年 /

。

【 0 0 1 0 】

HSP誘導は幅広い応用を意図されている。

【 0 0 1 1 】

HSP合成を誘導する生物活性物質の、筋塊の成長のための使用が知られている / US 2011/0189312, 2011年 /。この目的のため、グルタミン、クレアチン、及び細胞内での熱ショックタンパク質の産生を誘導する物質を含む組成物が提案されている。

【 0 0 1 2 】

低酸素症、高酸素症、組織の虚血、高温、紫外線照射、細胞毒性若しくは放射線効果、代謝疾患、又は機械的損傷の悪影響を緩和するために細胞内HSPレベルの上昇が用いられるという事実が知られている。この目的のため、ヒドロキシアミン誘導体が化粧品組成物及び医薬組成物の成分として使用される / US 7148239, 2006年 /。

【 0 0 1 3 】

アセチルサリチラートを化粧品組成物又は医薬組成物の成分とし、HSP合成を誘導可能な剤として用いることが知られている / US 20060148767, 2006年 /。当該組成物は、皮膚疾患、心筋症、神経障害、糖尿病、虚血、及び神経系の変性疾患の治療への使用を推奨されている。

【 0 0 1 4 】

上記した組成物全ての不都合な点は、それらの適用の結果生じるHSP発現の増大が高温等のストレスの後にのみ観察されるという事実である。ストレス又は有害な因子の作用がないと、上記した事例におけるHSP発現の上昇は有意ではなく、このことは、有害な作用の開始時に細胞内の分子シャペロンの量が不十分であるが故に防御の有効性をかなり減少させる。これは、高レベルの一次損傷によって特徴付けられる強力な曝露の下では特に重要である。

【 0 0 1 5 】

そのシャペロン機能のおかげで、HSPは修復過程においても重要な役割を果たしている。生命システムにおいて、修復過程とは、損傷部位の再生を意味する。生体高分子及び超分子形成 (膜、原線維、オルガネラ) は、構造的及び機能的な細胞成分であるが、損傷したこれら成分の再生の場合に修復が起きる。損傷したものの代わりに新たに高分子が合成されたり、あるいは新たに細胞内構造が形成されたりするのではなく、既存の分子ないしは構造のうちの損傷した部分が修復されるのである。この場合の損傷修復のメカニズムは、常に活性のある細胞内分子損傷修復システム、第一にはDNA修復の作動に基づいている。

【 0 0 1 6 】

植物エストロゲン、イソフラボン、プロシアニドールオリゴマー、アントシアニン、アミノ酸、オリゴペプチド、フィチン酸、並びにその他のカルシウムキレート化剤及び上記物質を含有する植物抽出物を、有害因子からのヒト皮膚の保護において、再生過程を誘導するための化粧品組成物の成分として用いることが知られている / US 20030138502, 2003年 /。提案された当該方法の不都合な点は、修復システムの作動に関して記述された化粧品組成物により提供される刺激が持続的ではなく、問題とされる有害因子への接触の日前に予備的処置をすること、及び有害作用に先立ち直接的に処置することの両者が必要であるという事実である。HSP発現の上昇は、問題とされる有害因子 (排気ガス、タバコの煙) の作用の後にのみ観察される。そのようなストレス又は有害作用がないと、HSP発現の上昇は有意ではなく、このことは、上述した通り、防御の有効性をかなり減じる。

【 0 0 1 7 】

現在、肌の若返り、皮膚発達の欠陥の修正及び皮下脂肪の過剰な蓄積の抑制のために、組織の全体的な修復能力を超えない程度で問題のある組織細胞の制御されたダメージを生じる侵襲的美容処置 (aggressive cosmetic procedure) が美容行為において広く用いら

10

20

30

40

50

れている。

【 0 0 1 8 】

そのような処置は、細胞内で機能的及び / 又は構造的な破壊を生じ得る物理的又は化学的因子を適用するという手段で実施される。

【 0 0 1 9 】

皮膚の細胞及び組織に適用された制限されたダメージは、一方では古い細胞及び再生・修復が不能な細胞の除去をもたらし、他方では、十分な修復能力を有する安定な細胞の成長及び増殖を誘導し、破壊作用を受けた組織において損傷の修復を保証する。その後、損傷を受けた領域とその隣接領域の両者において、若い組織が形成される。

【 0 0 2 0 】

しかしながら、通例、侵襲的美容処置には深刻な副作用がある：

- レーザー照射及び高強度パルス光を用いた場合：ざ瘡、ヘルペス感染、びらん；
- 低温処置を適用した場合：発赤、血腫形成及び接触に対する圧痛；処置を受けた部位におけるチクチク・ヒリヒリ感及び / 又はしびれ；
- ケミカルピーリング及びマイクロダーマブレーションの後：色素沈着過剰斑の発生及びヘルペス性皮膚疾患の悪化；
- 電気的処置：色素皮膚症（皮膚色素沈着症）；
- 高周波処置：疼痛、皮膚の赤色化、浮腫、疱疹；
- 紫外線処置：ゆっくり浸潤する漿液又は皮下の血斑

【 0 0 2 1 】

このように、侵襲的美容処置は、細胞内HSP含量が低いことに関連して修復過程が低レベルであることを理由の一部として、問題となる組織内で不可逆的損傷を受けた細胞を高い割合で生じる。従って、正常な皮膚構造の再生が遅延し、一方で副作用の可能性が高まる。

【 0 0 2 2 】

例えば、皮膚によるエネルギーの吸収及び皮膚の加熱を伴う侵襲的美容処置の実施において、重金属、サリチレート、非ステロイド系抗炎症剤、ニコチン、アルコール、PPAR-ガンマアゴニスト、カフェイン又はそれらの混合物をHSP合成誘導剤として含有する化粧品組成物を用いることが知られている。そのような剤の適用は、加熱開始の前に又はそれと同時に実施するように推奨されている / US 20080031833, 2008年 / 。

【 0 0 2 3 】

当該提案された方法の限界は、HSP発現の効果的な促進の要求される必要条件が、美容処置において用いられる装置の作用によってもたらされる皮膚の加熱であるという事実である。その結果、当該化粧品組成物の適用は、侵襲的美容処置の開始時における低いHSPレベルに起因して起こり得る副作用からの保護を担保しない。

【 0 0 2 4 】

皮膚紫外線処置の実施において、例えばアセチルサリチル酸、サリチル酸、亜鉛化合物（硫酸亜鉛、L-カルノシン亜鉛）等の熱ショックタンパク質合成を誘導する剤を付加的な成分として含有する組成物を用いることが知られている / US 20110269693, 2011年 / 。

【 0 0 2 5 】

上記組成物の限界は、HSPの最大の誘導が、処置において用いられるストレス因子と組み合わせた場合にのみ観察されるという事実である。

【 0 0 2 6 】

このように、ストレスなしでHSPを効果的に誘導する剤の探索は、優先順位の高い実践目標である。その目標の達成は、とりわけ侵襲的美容処置、運動競技のトレーニング等の激しい身体運動、及び身体の修復システムの正常な機能を乱す有害な悪条件下での作業等の、強力かつ急速に増大する損傷ストレスに対する、細胞、組織及び生物体全般の耐性を強化する機会を提供するだろう。

【 発明の概要 】

【 0 0 2 7 】

10

20

30

40

50

本発明の課題は、ヒト及び動物細胞において、付加的なストレス因子を適用する必要なく、熱ショックタンパク質（HSP）合成を最も強力に誘導することを可能にする剤を創作すること、並びに、当該剤に基づいた、修復過程を刺激して侵襲的美容処置の副作用を低減するための化粧品の創作；当該剤に基づいた、栄養補助食品、食料品、及び侵襲的美容処置の副作用を低減する方法の創作である。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】図1は、ケイ皮酸誘導体をポリソルベート80含有組成物の成分として、及び水溶液（クロロゲン酸、コーヒー豆抽出物Svetol）又はアルコール溶液（フェルラ酸、コーヒー酸、クルクミン、コーヒー酸のフェニルエチルエステル）の形態で培地に添加した後、当該ケイ皮酸誘導体の存在下で4時間、37℃又は42℃（熱ショック）にてインキュベートした後の、ヒトケラチノサイトにおけるHSP70合成を示す。

10

【図2】図2は、クロロゲン酸を、種々のNISを含む組成物の成分として、及び水溶液の形態で培地に添加し、クロロゲン酸の存在下で37℃及び42℃（熱ショック）にて4時間インキュベートした後の、NIH/3T3系統線維芽細胞におけるHSP70合成を示す。

【図3】図3は、クロロゲン酸の存在下、並びにNIS、アスコルビン酸誘導体及び疎水性抗酸化剤を含むその組成物の存在下での、NIH/3T3系統線維芽細胞におけるHSP70合成を示す。

【図4】図4は、NIS、アスコルビン酸誘導体及び疎水性抗酸化剤を含む未焙煎コーヒー豆抽出物（Svetol）組成物の存在下での、毒性曝露したNIH/3T3系統線維芽細胞の生存率を示す。

20

【図5】実施例29によるクレームされた剤を含む化粧用クリームで処置した後のマウスの皮膚におけるHSP70合成を図5に示す。

【図6】異なる組成の化粧用クリームで処置した皮膚領域におけるTEWLを図6に示す。

【図7】異なる組成の化粧用クリームで処置した皮膚領域における紅斑指数を図7に示す。

【発明を実施するための形態】

【0029】

発明の詳細な開示

上記目標を達成するため、ケイ皮酸誘導体の群から選択される少なくとも1種のフェノール化合物又はそのような化合物の混合物と、少なくとも75重量%の量の非イオン性界面活性剤又はそのような物質の混合物とを含有する、ヒト及び動物細胞において熱ショックタンパク質合成を誘導する剤が提案される。

30

【0030】

ここで、そのようなケイ皮酸誘導体は、クロロゲン酸、フェルラ酸、コーヒー酸、クルクミン、又はコーヒー酸のフェニルエチルエステルであることが好ましい。

【0031】

ここで、フェノール化合物の混合物は、植物又は動物由来の原材料からの抽出物によって表されることが好ましい。

【0032】

ここで、植物抽出物として、コーヒー豆抽出物、好ましくは未焙煎コーヒー豆抽出物を用いることが好ましい。

40

【0033】

ここで、非イオン性界面活性剤は、親水性親油性バランス（HLB）10～18の物質の群から選択されることが好ましい。

【0034】

ここで、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、PEG-40水和ヒマシワックス、35-ポリオキシエチル化ヒマシ油又はヒドロキシステアリン酸PEG-15をそのような非イオン性界面活性剤として用いることが好ましい。

【0035】

50

本願はまた、ケイ皮酸誘導体の群から選択される少なくとも１種のフェノール化合物又はそのような化合物の混合物と、少なくとも７５重量％の量の非イオン性界面活性剤又はそのような物質の混合物とを含有する熱ショックタンパク質合成誘導剤を含有する、修復過程を刺激するための化粧品を開示する。

【００３６】

ここで、それが熱ショックタンパク質合成誘導剤を少なくとも０.１％、好ましくは０.５～５％の量で含有することが好ましい。

【００３７】

ここで、それがアスコルビン酸又はその誘導体を０.０１～２０重量％の量でさらに含むことが好ましい。

【００３８】

ここで、それが天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤又はそのような抗酸化剤の混合物を０.０１～２重量％の量でさらに含むことが好ましい；

【００３９】

ここで、天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤として、トコフェロール、カロチン、レチノール、ルテイン、リコピン、ユビキノン又はそれらの誘導体を用いることが好ましい。

【００４０】

ここで、該化粧品は、エマルジョン、クリーム、ミルク、バーム、軟膏、ゲル、シャンプー、トニック、ローション、又はボマードの形態であり得る。

【００４１】

本願はまた、ケイ皮酸誘導体の群から選択される少なくとも１種のフェノール化合物又はそのような化合物の混合物と、少なくとも７５重量％の量の非イオン性界面活性剤又はそのような物質の混合物とを含有する熱ショックタンパク質合成誘導剤を含有する、侵襲的美容処置の副作用を低減するための化粧品を開示する。

【００４２】

好ましくは、それは、熱ショックタンパク質合成誘導剤を少なくとも０.１％、好ましくは０.５～５％の量で含有する。

【００４３】

ここで、それがアスコルビン酸又はその誘導体を０.０１～２０重量％の量でさらに含むことが好ましい。

【００４４】

ここで、それが天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤又はそのような抗酸化剤の混合物を０.０１～２重量％の量でさらに含むことが好ましい；

【００４５】

ここで、天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤として、トコフェロール、カロチン、レチノール、ルテイン、リコピン、ユビキノン又はそれらの誘導体を用いることが好ましい。

【００４６】

ここで、該化粧品は、エマルジョン、クリーム、ミルク、バーム、軟膏、ゲル、シャンプー、トニック、ローション、又はボマードの形態であり得る。

【００４７】

本願はまた、侵襲的美容処置の副作用を低減する目的で、そのような処置の場の皮膚への化粧品の適用を伴うそのような処置の実施を含む、侵襲的美容処置の副作用を低減する方法であって、実施される処置の前及び／又は処置中及び／又は処置後に剤が適用される、方法を開示する。

【００４８】

本願はまた、ケイ皮酸誘導体の群から選択される少なくとも１種のフェノール化合物又はそのような化合物の混合物と、少なくとも７５重量％の量の非イオン性界面活性剤又はそのような物質の混合物とを含有する熱ショックタンパク質合成誘導剤を含有する、栄養補助食品を開示する。

【００４９】

10

20

30

40

50



ここで、該栄養補助食品が熱ショックタンパク質合成誘導剤を少なくとも1%の量で含有することが好ましい。

【0050】

ここで、それがアスコルビン酸又はその誘導体を0.01~20重量%の量でさらに含むことが好ましい。

【0051】

ここで、それが天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤又はそのような抗酸化剤の混合物を0.01~2重量%の量でさらに含むことが好ましい；

【0052】

ここで、天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤として、トコフェロール、カロチン、レチノール、ルテイン、リコピン、ユビキノン又はそれらの誘導体を用いることが好ましい。

10

【0053】

ここで、そのような栄養補助食品は、カプセル、錠剤、散剤、顆粒剤、マイクロスフェア、丸剤、キャンディー、懸濁剤、乳剤、又は可溶化物(solubilizate)の形態であり得る。

【0054】

本願はまた、ケイ皮酸誘導体の群から選択される少なくとも1種のフェノール化合物又はそのような化合物の混合物と、少なくとも75重量%の量の非イオン性界面活性剤又はそのような物質の混合物とを含有する熱ショックタンパク質合成誘導剤を含有する、食料品を開示する。

20

【0055】

ここで、それが熱ショックタンパク質合成誘導剤を少なくとも0.001%、好ましくは0.01~0.5%の量で含むことが好ましい。

【0056】

ここで、それがアスコルビン酸又はその誘導体を0.01~20重量%の量でさらに含むことが好ましい。

【0057】

ここで、それが天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤又はそのような抗酸化剤の混合物を0.01~2重量%の量でさらに含むことが好ましい。

【0058】

ここで、天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤として、トコフェロール、カロチン、レチノール、ルテイン、リコピン、ユビキノン又はそれらの誘導体を用いることが好ましい。

30

【0059】

ここで、該食料品は、すぐに消費できる状態の(ready-for-consumption)製品、インスタント食品、濃縮食品又は飲料の形態であり得る。

【0060】

本願はまた、侵襲的美容処置の副作用を低減する方法であって、実施される処置の前及び/又は処置中及び/又は処置後に栄養補助食品又は食料品を消費することを伴うそのような処置の実施を含む、方法を開示する。

【0061】

著者らが検討した複数の書籍及び特許文献は、細胞内の熱ショックタンパク質合成を誘導する種々の物質があることを示している。ここで、著者らの研究によって証明される通り、フェノール酸から誘導される天然のフェノール化合物が最も興味深い。

40

【0062】

天然フェノール化合物は、植物又は動物に由来する生物起源の原材料からの抽出によって製造され、また合成、半合成、及び生物工学的製造も可能である。それらの化学的組成は非常に多様である。フェノール酸、フラボノイド、ポリフェノールアミン及び複合構造のポリフェノールが天然フェノール化合物の主要な代表例として同定される。

【0063】

植物では、フェノール化合物は遊離状態又は配糖体の形態をとる。それらは最も多様な

50

生物学的特性を有し、ヒトにおける多くの生理的過程に影響を及ぼすことができる。フェノール化合物はその医薬用途が発見されてから久しく、その強壮、刺激及び鎮痙作用から評価を受けている；それらは神経症及び冠不全の治療に用いられている。フェノール化合物は、利尿、鎮静、利胆及び止血作用を有する。

【 0 0 6 4 】

哺乳動物細胞内でHSP合成を刺激（誘導）する能力は、フェノール酸の誘導体に属する天然フェノール化合物、すなわち安息香酸及びケイ皮酸において発見された。

【 0 0 6 5 】

ケイ皮酸誘導体であるフェノール酸に関連する天然ポリフェノールは、HSPを含め神経保護ペプチドを誘導可能であるが、中枢及び末梢神経系の細胞を変性疾患、傷害、加齢による変化及び他の疾患又は不調における分解及び死滅から保護するために用いることが知られている / US 20040167217, 2004年 /。しかしながら、上記の化合物は有害因子の作用のバックグラウンドに対してしかHSP合成を刺激できず、このことは、急性ではない病的経過、特に変性疾患、加齢による神経系の変化、外傷後炎症及び神経系の虚血状態においてのみ、それらを神経細胞のアポトーシスの抑制に使用することを可能にする。

10

【 0 0 6 6 】

しかしながら、生物体への上記化合物の事前投与は、損傷作用（ストレス）の時点における十分に高いHSPレベルを保証しない。必要なHSPレベルは、そのような作用の開始後のいつかの時点で達成される。そのことは、とりわけ急速に増大する激しい損傷作用の場合において、損傷を受けた分子が大量に蓄積するという結果をもたらし、また不可逆的に損傷した細胞の割合が高くなる。

20

【 0 0 6 7 】

著者らは、複数の実験と研究を実施し、ケイ皮酸誘導体の群から選択される天然ポリフェノールをポリソルベートやエトキシ化ヒマシ油等の非イオン性界面活性剤（NIS）ミセルの構造中に含ませることにより、ピトロでもビボでもHSP誘導レベルが高くなることを見出した。

【 0 0 6 8 】

ここで、得られたNIS及びケイ皮酸誘導体の剤は、自己乳化性であり、その組成中の生物活性物質のバイオアベイラビリティが高いことによって特徴づけられる。

【 0 0 6 9 】

「自己乳化剤」とは、界面活性剤に基づく物質であって、穏やかな攪拌を伴う技術的手順の中で分散媒に添加すると安定な分散系を形成するものを意味する。当該剤の自己乳化性は、生物体への様々な投与方法において、その中で用いられる生物活性物質の高いバイオアベイラビリティを保証し、様々な化粧品、医薬品、食料品の中に該剤を含めることを簡便にする。ここで、HLBが10～18の界面活性剤を用いることが好ましい。美容、食品及び医薬目的では、毒性が低いことから近年では非イオン性界面活性剤が好まれる。

30

【 0 0 7 0 】

NISミセルの構成成分としてのケイ皮酸誘導体に発見された、付加的なストレス無しでHSPを強く誘導する能力は、上記した組成を有する該剤を、修復過程の刺激及び強力で急速に増大するタイプのストレスに対する生物体細胞の抵抗性の増大に有望であると考え、これを可能にする。強力で急速に増大するタイプのストレスには、特に限定されないが、侵襲的美容処置、運動競技のトレーニング等の激しい身体運動、及び有害な悪条件下での種々の作業が包含される。

40

【 0 0 7 1 】

変性タンパク質の変性前のコンホメーションを復元することにより、HSPは、損傷した生体高分子及びそれにより形成される超分子細胞構造の再生（修復）の根底にある全てのプロセスの高い効率を保証する。同時に、HSPは、再生不能な損傷タンパク質と相互作用することにより、細胞内でそれらの異化及び新規タンパク質再合成のためのアミノ酸の形成を誘導する。

【 0 0 7 2 】

50

提案する剤は、修復過程を刺激して侵襲的美容処置の副作用を低減するために、化粧品、栄養補助食品及び食料品の構成成分として用いることができる。

【0073】

クレームされた、侵襲的美容処置の副作用を低減する方法は、前述の処置の前、処置中、及び処置後における、クレームされたHSP誘導剤を含有する化粧品の適用及び/又は栄養補助食品若しくは食料品の消費を含む。

【0074】

「侵襲的美容処置」との語は、細胞内で機能的及び/又は構造的な破壊を生じることができる物理的又は化学的因子の効果を用いた美容処置を意味する。そのような処置において適用される、細胞及び組織の代償能力を超えない制限された細胞及び組織損傷は、肌の若返り及び肌の正常な構造の回復をもたらすプロセスの活性化に寄与する。

10

【0075】

クレームされた剤の適用によってその効率が上昇し且つそれに伴う不所望の効果が低下する侵襲的美容処置の例としては、特に限定されないが、レーザーフラクショナル光加熱分解 (laser fractional photothermolysis)、レーザーピーリング、光脱毛、光リジュベネーション (photorejuvenation)、着色斑の光除去、毛細血管拡張の光除去及びレーザー照射若しくは高強度パルス光の補助と共に行われるその他の処置、低温 (冷凍) 及び高温皮膚科学的処置、電気脱毛及びその他の電氣的処置、高周波処置、超音波クレンジング及びその他の超音波処置、マイクロダーマブレーション、機械的クレンジング、ケミカルピーリング等が包含される。

20

【0076】

侵襲的美容処置の過程の前及び該過程中、及びその後の回復期間中における、クレームされたHSP誘導剤を含有する化粧品の適用、及び/又はそれを含有する栄養補助食品若しくは食料品の消費は、そのような美容処置に内在する副作用の数を減じるだけでなく、そのような回復期間の持続時間を減じることを可能にする。

【0077】

開示された剤を製造するため、美容、医薬又は食品目的に許容される下記の物質が用いられる：

- 0.1~25重量%の量の、ケイ皮酸誘導体の群から選択される少なくとも1種のフェノール化合物又はその混合物；
- 75~99.9重量%の量の、好ましくは親水性親油性バランス (HLB) が10~18である、非イオン性界面活性剤、又はそのような物質の混合物。

30

【0078】

ケイ皮酸誘導体として、クロロゲン酸、フェルラ酸、コーヒー酸、クルクミン、又はコーヒー酸のフェニルエチルエステルが用いられる。しかしながら、上記記載は他のケイ皮酸誘導体の使用を制限するものではない。本願でクレームされた発明における上記した化合物の使用は、植物又は動物由来の原材料からの抽出物中の構成成分としてそれらが見出される可能性を想定している。そのような抽出物の例としては、他の抽出物を使用する可能性を制限するものではないが、クロロゲン酸と他のヒドロキシケイ皮酸 (フェルラ酸及びコーヒー酸) の混合物が豊富なカフェイン除去したコーヒー豆抽出物であり得る。クロロゲン酸含量が最も高い抽出物は、未焙煎コーヒー豆から得られる。

40

【0079】

ここに開示される発明は、高い可溶化容量を有する、HLB 10~18のミセル形成性NISを用いる。本発明の目的のために他のNISを用いる可能性を制限するものではないが、そのような化合物には、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、PEG-40水和ヒマシ油 (Cremophor RH40)、35-ポリオキシエチル化ヒマシ油 (Cremophor EL)、及びヒドロキシステアリン酸PEG-15 (Solutol HS15) が包含される。

【0080】

クレームされた剤を製造するため、天然フェノール化合物又はそのような化合物の混合物の必要量を、80 に加熱したNIS中に溶解する。用いるNISに応じて、室温に冷却すると

50

液状の透明な組成物が得られるか、又は、30～40 に加熱すると透明な液体に変わるペースト状の不透明な組成物が得られる。得られる組成物の色は、その構成成分の色によって決まる。

#### 【0081】

組成物の自己乳化性は、そのような液体組成物を最大30重量%の量で室温にて水に添加し、ボルテックスミキサーで2,000rpm、30秒間攪拌すると、透明～弱く乳白光を発する分散系が室温で少なくとも3か月間安定的に形成されるという事実により示される。ペースト状組成物については、そのような分散系の調製は、35 以上の温度で同様の攪拌条件下にて行なわれるべきである。その場合、少なくとも3か月間の保存安定性を有する乳白光を発する分散系が形成される。

10

#### 【0082】

増大したHSP誘導能を有するより安定な剤を製造するために、動物及びヒト細胞内で天然ポリフェノール化合物及びその酸素化形態を還元できるさらなる物質、並びに疎水性抗酸化剤が組成物に添加される。ここに開示される発明では、還元型の天然ポリフェノール化合物、アスコルビン酸及びその誘導体（アスコルビン酸塩、アスコルビルグルコシド、パルミチン酸アスコルビル、ステアリン酸アスコルビル）を剤として用いることが好ましい。本発明で用いられる疎水性抗酸化剤の例は、トコフェロール、カロチン、レチノール、ルテイン、リコピン、ユビキノン及びそれらの誘導体を包含する。これらの例は、他の還元剤及び他の疎水性抗酸化剤を用いる可能性を制限するものではない。

20

#### 【0083】

ここに提案される、ヒト及び動物細胞内で熱ショックタンパク質を誘導するための剤は、以下のようにして得られる。

#### 【0084】

動物及びヒト細胞内で上記フェノール化合物及びそれらの酸素化形態を還元できる物質（例えば、アスコルビン酸又はその誘導体）を0.01～20重量%と、天然又は合成の脂溶性抗酸化剤又はそのような抗酸化剤の混合物を0.01～2重量%とを、必要量の天然フェノール化合物又はそのような化合物の混合物と共に、80 に加熱したNIS中に溶解させる；そのような物質が全て疎水性（脂溶性）である場合。それらが親水性である場合は、まず80 にて親水性化合物の水溶液を調製し、次いで、該水溶液を疎水性抗酸化剤のNIS溶液と混合する。該剤においては、含水量は最大10重量%まで許容される。用いるNISに応じて、室温まで冷却すると、液状の透明な組成物が得られるか、又は、ペースト状の不透明な組成物であって、30～40 に加熱すると透明な液体に変わるものが得られる。得られる組成物の色は、その構成成分の色によって決まる。

30

#### 【0085】

クレームされた剤において水分含量が低いないしは水を含まないことは、その組成中における生物活性物質の長期間の安定性を保証する。本願でクレームされた剤が室温において液状又はペースト状の物理的状态であることは、該剤を化粧品、栄養補助食品、食料品及び医薬品の製造のために都合のよい成分たらしめる。さらに、該剤の無水の態様は、水が構成成分として許容されない製品の製造のために興味深い。例えば、該剤は、食品添加剤又は医療用品としての用途を意図したソフトゲルカプセルの充填剤として用いられ得る。

40

#### 【0086】

修復過程を刺激するための化粧品及び侵襲的美容処置の副作用を低減するための化粧品を製造するため、上記の通りにして得られるヒト及び動物細胞内で熱ショックタンパク質を誘導するための剤は、いずれかの製造段階で添加される。

#### 【0087】

好ましい態様では、該剤は、化粧品の製造工程の最終段階において、ペースト状組成物の場合は35～40 で、液状組成物の場合はより低い温度で添加される。クレームされた剤は自己乳化性であるため、製品中の該剤の効果的な分散を達成するための激しい攪拌は無しですませることができる。従って、エマルジョン、懸濁液、クリーム、ミルク、ゲル、

50

軟膏、バーム、シャンプー、トニック、ローション、又はボマードの形態で均一な化粧品を得ることができる。クレームされた剤は、油中水及び水中油の化粧品基剤のいずれとも適合性である。

【0088】

必要な生物活性を確保するため、記述される化粧品は、クレームされた熱ショックタンパク質誘導剤を少なくとも0.1%、好ましくは0.5~5%の量で含有する。

【0089】

生物活性が最適に発現される化粧品を得るため、組成物には、アスコルビン酸若しくはその誘導体が0.01~20重量%の量で、及び/又は天然若しくは合成の脂溶性抗酸化剤若しくはそのような抗酸化剤の混合物が0.01~2重量%の量で添加される。トコフェロール、カロチン、レチノール、ルテイン、リコピン、ユビキノン又はそれらの誘導体が、天然又は合成の脂溶性抗酸化剤として用いられ得る。

10

【0090】

そのような化粧品は、保湿効果、再生作用、コラーゲン合成刺激能を有する物質、ビタミン、細胞増殖因子、及びその他の美容目的での使用が許された天然由来又は化学由来の成分等の、様々な生物活性物質をさらに含有し得る。

【0091】

クレームされた熱ショックタンパク質誘導剤を用いた栄養補助食品の製造においては、栄養補助食品の組成中に可能な限りの最大量の当該剤が含有されることが好ましい。クレームされた剤の1%未満の使用は、活性成分の有効な用量を保証することが難しいため非実用的である。

20

【0092】

これに関連して、熱ショックタンパク質誘導剤の無水の態様は興味深く、該態様は、可能な限りの最大量の該剤でソフトゲルカプセルを充填するために適用可能である。懸濁剤、乳剤、可溶化物(solubilizate)及びキャンディーの製造のため、クレームされた剤は、いずれかの技術的段階で添加され、その添加中又は添加後、十分に長く、しかしながら必ずしも激しくはない攪拌が意図される。

【0093】

クレームされた剤のアルコール溶液を用いた、湿式造粒による該剤を含有する顆粒状材料の調製は、ハードゲルカプセル、錠剤、散剤、顆粒剤、マイクロスフェア、及び丸剤の形態の栄養補助食品を、これらの剤形のための標準的な製造方法に従い、それぞれの補助的成分を用いて製造することを保証する。

30

【0094】

クレームされた剤を含有する栄養補助食品の製造は、該剤単独でも、また他の生物活性成分と組み合わせても可能である。

【0095】

栄養補助食品の製造のために記載された技術的アプローチはまた、すぐに消費できる状態の(ready-for-consumption)製品、インスタント食品、濃縮食品又は飲料の形態の食料品を得るためにも使用され得る。食料品は大量に消費されることを考慮すると、クレームされた剤の食料品中含量は栄養補助食品中含量よりも低くすべきである。しかしながら、クレームされた剤の食料品中含量が0.001%未満であることは非現実的である。好ましくは、クレームされた剤の食料品中含量は0.01~0.5%であるべきである。消費時には希釈されることを想定すると、濃縮食品においては1%を超える含量が許容される。

40

【0096】

クレームされた熱ショックタンパク質誘導剤を用いた、侵襲的美容処置の副作用を低減する方法は、以下のようにして実施される：

侵襲的美容処置の前及び/又は処置中及び/又は処置後に、クレームされた剤を含有する化粧品を上記処置の場所の皮膚に適用する、及び/又はクレームされた剤を含有する栄養補助食品若しくは食料品を患者が消費する。

【0097】

50

表層に行なう侵襲的美容処置（レーザーフラクショナル光加熱分解、レーザーピーリング、光脱毛、光リジュベネーション、着色斑の光除去、毛細血管拡張の光除去及びレーザー照射若しくは高強度パルス光の補助と共に行われるその他の処置、機械的クレンジング、ケミカルピーリング）では、クレームされた剤を組み合わせ及び個別に皮膚及び経口適用で用いることの両者が許容される。

【0098】

当該処置が皮膚深層及び皮下脂肪細胞に関与する場合（低温（冷凍）及び高温皮膚科学的処置、電気分解及びその他の電氣的処置、高周波処置、紫外線クレンジング及びその他の紫外線処置、マイクロダーマブレーション）、個別の適用は、クレームされた剤を含有する経口製品についてのみ実用的である。

10

【0099】

化粧品は、手による侵襲的美容処置の過程で、処置される皮膚表面 $\text{cm}^2$ 当たり0.05-0.2 gの量で皮膚表面に適用される。栄養補助食品又は食料品は、1日につき体重kg当たりクレームされた剤を1~15 mg含有する量で、好ましくは2~10mg/kg/日の量で投与されるべきである。

【0100】

HSP誘導時間特性を考慮すると、クレームされた剤を含有する化粧品の適用及び/又は栄養補助食品若しくは食料品の投与は、侵襲的美容処置の1~3日前に開始すべきである。上記処置の完了後は、リハビリテーション期間の完了まで数週間、上昇したレベルの修復過程を維持するために、クレームされた剤を含有する製品の適用を継続することが妥当である。

20

【0101】

侵襲的美容処置の副作用を低減する方法において記載された、クレームされた剤を含有する栄養補助食品又は食料品の投与はまた、激しい身体運動後の筋肉細胞の損傷の程度を低下させることもできる。激しい身体運動には、運動競技のトレーニング、有害な悪い労働条件下での種々の作業が包含されるが、これらに限定されない。

【0102】

栄養補助食品又は食料品は、そのような場合、1日につき体重kg当たりクレームされた剤を1~15mg含有する量で、好ましくは5~10mg/kg/日の量で摂取される。当該栄養補助食品又は食料品の投与は、激しい身体運動の1~3日前に開始され、そして上昇したレベルの修復過程を維持するためにリハビリテーション期間の完了まで数週間継続されるべきである。

30

【0103】

以下の実施例は本発明を説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されない。

【実施例】

【0104】

実施例1~12 NIS及びケイ皮酸誘導体の種々の選択肢

剤の製造のため、必要量のNISを80 に加熱する。その後、必要量のケイ皮酸誘導体を表1に従い添加する。

【0105】

上記した温度を維持しながら、添加した物質が完全に溶解するまで混合物を攪拌する。次いで、調製された組成物を室温まで冷却し、用いたNISに応じて、透明な液状の又は不透明なペースト状の組成物が得られる。

40

【0106】

【表 1】

表 1

成分	実施例における成分含量 (グラム)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ケイ皮酸誘導体												
クロロゲン酸	10.0					10.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
フェルラ酸		5.0										
コーヒー酸			2.5									
クルクミン				0.5								
コーヒー酸のフェニルエチルエステル					1.0							
コーヒー豆抽出物 (Svetol)											25.0	
NIS												
ポリソルベート 20 (Tween 20)						90.0						
ポリソルベート 40 (Tween 40)							95.0					
ポリソルベート 60 (Tween 60)								95.0				
ポリソルベート 80 (Tween 80)	90.0	95.0	97.5	99.5	99.0						75.0	
PEG-40 水和ヒマシ油 (Cremophor RH 40)								95.0				
35-ポリオキシエチル化ヒマシ油 (Cremophor EL)									95.0			
ヒドロキシステアリン酸 PEG-15 (Solutol HS 15)										95.0		
得られた産物の状態	L	L	L	L	L	L	P	P	P	P	P	L

## 注釈

L—透明な液状組成物、37℃に加熱した水と混合すると弱く乳白光を発する可溶化物(solubilizate)を形成する;

P—ペースト状の不透明な組成物、35℃に加熱すると透明な液体に変わる。そのような液体を 37℃に加熱し、同温度に加熱した水と混合すると、少なくとも 3 か月間室温で安定な、強く乳白光を発する分散系が生じる。

## 【0107】

そのような組成物は、化粧品、栄養補助食品及び食料品の製造に使用され得る。

## 【0108】

実施例 13 ポリソルベート80を含有する組成物の成分としてのクロロゲン酸、フェルラ酸、コーヒー酸、クルクミン、コーヒー酸のフェニルエチルエステル及びコーヒー豆抽出物 (Svetol) への曝露下における、ストレス因子へのさらなる曝露を伴わない、インビトロでのケラチノサイト培養物の細胞内HSP70含量の上昇

ケラチノサイトは、美容的介入の過程でインフォームド・コンセントを得た健常ボランティアから採取した皮膚サンプルより得た。PBSで洗浄した、皮下脂肪を除去した皮膚切片を、デイスパーゼ含有PBS溶液中で4、一晚インキュベートした。その後、表皮を真皮から分離し、トリプシン及びEDTAを含有する37の溶液中に置いた。インキュベートの完了時に大豆トリプシンインヒビターを添加して媒体中のトリプシン活性を抑制し、再懸濁後、遠心分離によりケラチノサイトを沈殿させた。それにより得られた細胞は、成長因子

10

20

30

40

50

を添加したケラチノサイト用無血清培地にて、培養フラスコで5%CO<sub>2</sub>、37℃で培養した。3～4日ごとに培地交換を行なった。実験の1日前、3×10<sup>5</sup>細胞のサンプルを6ウェルプレートのウェルに入れた。

#### 【0109】

HSP産生に及ぼす物質及び組成物の効果を調べるため、ウェルから培地を除去し、予め調製し37℃に加熱しておいたケラチノサイト用完全培地の混合物であって、実施例1～5及び12によるケイ皮酸誘導体とポリソルベート80との組成物を含むもの、又はケイ皮酸誘導体の水溶液を含むもの、又は水への溶解性の低さを前提としてケイ皮酸誘導体のアルコール溶液を含むもので各ウェルを満たした。混合物は、必要量の溶液又は組成物を添加し、透明な分散液又は溶液が得られるまで攪拌することにより調製した。インキュベーション培地中の終濃度は以下の通り：ケイ皮酸誘導体 - 50 µM、コーヒー豆抽出物 - 50 µg/ml、ポリソルベート80 - 最大0.25%、エタノール - 最大0.05%。コントロールのウェルは、0.25%ポリソルベート80又は0.05%エタノールのインキュベーション培地を含んでいた。

10

#### 【0110】

検討対象の物質及び組成物と培養培地との上記混合物を添加した後、プレートの一部を42℃で4時間、残りの部分を37℃で同時間インキュベートした。インキュベーション後、インキュベーション培地をウェルから除去し、細胞をヴェルセン溶液で基材から剥離し、PBSにて3回、遠心分離により洗浄した。得られた細胞残渣は、免疫発酵分析 (ELISA) 用のサンプル調製プロトコルに従い、プロテアーゼ阻害剤を含む溶液で溶解させた。得られたサンプル中のHSP70含量は、ELISA法により測定した。

20

#### 【0111】

図1は、ケイ皮酸誘導体をポリソルベート80含有組成物の成分として、及び水溶液 (クロロゲン酸、コーヒー豆抽出物Svetol) 又はアルコール溶液 (フェルラ酸、コーヒー酸、クルクミン、コーヒー酸のフェニルエチルエステル) の形態で培地に添加した後、当該ケイ皮酸誘導体の存在下で4時間、37℃又は42℃ (熱ショック) にてインキュベートした後の、ヒトケラチノサイトにおけるHSP70合成を示す。

#### 【0112】

相対HSP70含量は、特定された条件のウェルにおける絶対値の、非添加で37℃にてインキュベートしたウェル中のHSP70の平均絶対含量に対する比として算出し、平均値プラス/マイナス3回の実験の平均値の標準誤差として示す。\* - 熱ショック及び各物質の添加無し

30

のサンプルにおける値との比較でP<0.05。ここ及びこれ以後、対応のないスチューデントt検定を用いる。

#### 【0113】

得られた結果 (図1) は、ケイ皮酸誘導体の群から選択されるフェノール化合物、又はそのような化合物の混合物と、非イオン性界面活性剤とを含むクレームされた剤の、ストレスへのさらなる曝露をすることなく熱ショック下で達成される、それと類似したレベルまでHSP70合成を誘導する能力を示している。

#### 【0114】

実施例14 ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、PEG-40水和ヒマシ油 (Cremophor RH 40)、35-ポリオキシエチル化ヒマシ油 (Cremophor EL)、ヒドロキシステアリン酸PEG-15 (Solutol HS 15)を含有する組成物の成分としてのクロロゲン酸への曝露下における、ストレス因子へのさらなる曝露を伴わない、インビトロでの線維芽細胞培養物の細胞内HSP70含量の上昇

40

マウス線維芽細胞NIH/3T3株の培養物は、L-グルタミン、ペニシリン、ストレプトマイシン及び10%胚性仔ウシ血清を添加したDMEM培地中、37℃、5%CO<sub>2</sub>にて増殖させた。単層が80～90%コンフルエントに達するまで週2回細胞の継代を行なった。実験の1日前、3×10<sup>5</sup>細胞を6ウェルプレートのウェルに添加した。

#### 【0115】

HSP産生に及ぼす物質及び組成物の効果を調べるため、ウェルから培地を除去し、予め

50



調製し37 に加熱しておいた完全DMEM培地 - NIS混合物2.0ml、又は実施例6～11によるクロロゲン酸を含むそれらの組成物で各ウェルを満たした。混合物は、必要量のNIS又は組成物を添加し、透明な分散液又は溶液が得られるまで攪拌することにより調製した。実施例7～11の組成物及び各NISとの培地混合物の調製に先立ち、混合物の成分を37 に加熱した。クロロゲン酸の終濃度は、それを含む全てのウェルにおいて50  $\mu$ Mであった。クロロゲン酸を含まないウェル中のNIS濃度は0.035%であった。

【0116】

検討対象の物質及び組成物と培養培地との上記混合物を添加した後、プレートの一部を42 で4時間、残りの部分を37 で同時間インキュベートした。インキュベーション後、インキュベーション培地をウェルから除去し、細胞をヴェルセン溶液で基材から剥離し、PBSにて3回、遠心分離により洗浄した。得られた細胞残渣は、免疫発酵分析 (ELISA) 用のサンプル調製プロトコールに従い、プロテアーゼ阻害剤を含む溶液で溶解させた。得られたサンプル中のHSP70含量は、ELISA法により測定した。

10

【0117】

図2は、クロロゲン酸を、種々のNISを含む組成物の成分として、及び水溶液の形態で培地に添加し、クロロゲン酸の存在下で37 及び42 (熱ショック) にて4時間インキュベートした後の、NIH/3T3系統線維芽細胞におけるHSP70合成を示す。

【0118】

相対HSP70含量は、特定された条件のウェルにおける絶対値の、非添加で37 にてインキュベートしたウェルにおけるHSP70の平均絶対含量に対する比として算出し、平均値プラス/マイナス3回の実験の平均値の標準誤差として示す。\* - 熱ショック及び各物質の添加無し of the サンプルにおける値との比較で $P < 0.05$ 。

20

【0119】

得られた結果 (図2) は、ケイ皮酸誘導体の群から選択されるフェノール化合物と、種々の非イオン性界面活性剤のうちの1種とを含むクレームされた剤の、ストレスへのさらなる曝露をすることなく熱ショック下で達成される、それと類似したレベルまでHSP70合成を誘導する能力を示している。

【0120】

実施例15～23 アスコルビン酸誘導体及び疎水性抗酸化剤と組み合わせるNIS及びケイ皮酸誘導体の種々の選択肢

30

剤を製造するため、必要量のNISを80 に加熱する。その後、必要量のケイ皮酸誘導体を表2に従い添加する。上記した温度を維持しながら、添加した物質が完全に溶解するまで混合物を攪拌する。得られた透明な組成物に、パルミチン酸アスコルビル及び疎水性抗酸化剤を表中に示した量で添加し、透明な液体が得られるまで攪拌する。次いで、調製された組成物を室温まで冷却し、用いたNISに応じて、透明な液状の又は不透明なペースト状の組成物が得られる。

【0121】

【表 2】

表2

成分	実施例における成分含量 (グラム)								
	15	16	17	18	19	20	21	22	23
<b>ケイ皮酸誘導体</b>									
クロロゲン酸	10.0	1.0							
コーヒー豆抽出物 (Svetol)			15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	10.0
<b>NIS</b>									
ポリソルベート 80 (Tween 80)	79.0		74.0	74.95	74.975	74.75	74.75	74.5	78.95
ポリソルベート 60 (Tween 60)		93.5							
<b>アスコルビン酸誘導体</b>									
パルミチン酸アスコルビル	10.0	5.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
<b>脂溶性抗酸化剤</b>									
$\alpha$ -トコフェロール	1.0	0.5	1.0						0.5
$\beta$ -カロチン				0.05					0.05
レチノール					0.025				
ルテイン						0.25			
リコピン							0.25		
ユビキノン								0.5	0.5
得られた産物の状態	L	P	L	L	L	L	L	L	L

**注釈**

L—透明な液状組成物、37℃に加熱した水と混合すると弱く乳白光を発する可溶化物(solubilizate)を形成する;

P—ペースト状の不透明な組成物、35℃に加熱すると透明な液体に変わる。そのような液体を 37℃に加熱し、同温度に加熱した水と混合すると、少なくとも 3 か月間室温で安定な、強く乳白光を発する分散系が生じる。

## 【0122】

そのような組成物は、化粧品、栄養補助食品及び食料品の製造に使用され得る。

## 【0123】

実施例 24 剤の調製：ポリフェノール + 界面活性剤 + 抗酸化剤 + アスコルビン酸 + 水 80 に加熱した 69 g のポリソルベート 80 に 1 g の  $\alpha$ -トコフェロール及び 10 g のクロロゲン酸を加え、透明な組成物が得られるまで攪拌する。10 g のアスコルビン酸を 80 に加熱した水 10 g に溶解し、ポリソルベートと抗酸化剤の混合物に添加する。透明な組成物が得られるまで混合物を攪拌し、室温まで冷却する。透明な液状組成物が得られ、この組成物は、水と混合すると透明な可溶化物を形成する。この組成物は、化粧品、栄養補助食品、及び食料品の製造に使用され得る。

## 【0124】

実施例 25 剤の調製：抗酸化剤 + 界面活性剤 + ポリフェノール + アスコルビン酸 + 水 80 に加熱した 78 g のポリソルベート 80 に 1 g の  $\alpha$ -トコフェロールを加え、透明な組成物が得られるまで攪拌する。1 g のクロロゲン酸及び 10 g のアスコルビン酸を 80 に加

熱した水10 gに溶解し、ポリソルベートと抗酸化剤の混合物に添加する。透明な組成物が得られるまで得られた混合物を攪拌し、室温まで冷却する。透明な液状組成物が得られ、この組成物は、水と混合すると透明な可溶化物を形成する。この組成物は、化粧品、栄養補助食品、及び食料品の製造に使用され得る。

【0125】

実施例26 未焙煎コーヒー豆抽出物 + 界面活性剤 + アスコルビン酸 + 抗酸化剤 + 水を含む剤の調製

80 に加熱した77 gのポリソルベート80に1 gの  $\alpha$ -トコフェロールを加え、透明な組成物が得られるまで攪拌する。2 gの未焙煎コーヒー豆抽出物及び10 gのアスコルビン酸を80 に加熱した水10 gに溶解し、ポリソルベートとトコフェロールの混合物に添加する。透明な液体が得られるまで得られた混合物を攪拌し、室温まで冷却する。透明な液状組成物が得られ、この組成物は、水と混合すると透明な可溶化物を形成する。この組成物は、化粧品、栄養補助食品、及び食料品の製造に使用され得る。

10

【0126】

実施例27 NISのみとのクロロゲン酸の組成物の曝露と比較した、NIS、アスコルビン酸誘導体及び抗酸化剤とのクロロゲン酸の組成物の曝露下における、インビトロでの線維芽細胞培養細胞内でのより強く安定なHSP70含量の増大の実証

実施例14に記載の通りに、マウス線維芽細胞NIH/3T3株の培養物を調製して準備した。

【0127】

20

HSP産生に及ぼす線維芽細胞の効果を調べるため、ウェルから培地を除去し、予め調製して37 に加熱しておいた、組成物を含む完全DMEM培地混合物2.0 mlで、又はそのような組成物に含まれる物質を上記培地に溶解した溶液で各ウェルを満たした。実施例1及び15の組成物、並びに実施例15に記載された比率で混合して得られた、ポリソルベート80と  $\alpha$ -トコフェロールの組成物及びポリソルベート80とパルミチン酸アスコルビルの組成物を用いた。混合物は、必要量の組成物又は個々の物質を添加し、次いで透明な分散液又は溶液が得られるまで攪拌することにより調製した。培地に添加した物質の終濃度は次の通り：クロロゲン酸 - 50  $\mu$ M、パルミチン酸アスコルビル - 42.7  $\mu$ M、 $\alpha$ -トコフェロール - 4.1  $\mu$ M。純粋な形で添加された場合のインキュベーション培地中のポリソルベート80の濃度は0.016%であったが、これは用いられた組成物の成分として添加される場合のその最大濃度に相当する。

30

【0128】

検討対象の物質及び組成物と培地との上記混合物を添加した後、プレートの一部を1、2、3又は4時間、37、5%CO<sub>2</sub>にてインキュベートし、一方でプレートの他の部分は、4時間のインキュベーション後、さらに20時間同じ条件下でインキュベートした。それぞれのインキュベーションの後、インキュベーション培地をウェルから除去し、細胞をヴェルセン溶液で基材から剥離し、PBSにて3回、遠心分離により洗浄した。得られた細胞残渣は、免疫発酵分析 (ELISA) 用のサンプル調製プロトコールに従い、プロテアーゼ阻害剤を含む溶液で溶解させた。得られたサンプル中のHSP70含量はELISA法により測定した。

40

【0129】

図3は、クロロゲン酸の存在下、並びにNIS、アスコルビン酸誘導体及び疎水性抗酸化剤を含むその組成物の存在下での、NIH/3T3系統線維芽細胞におけるHSP70合成を示す。

【0130】

相対HSP70含量は、添加剤処理前に培地を除去した後のHSP70の平均絶対含量に対する処理後の絶対値の比として算出し、平均値プラス/マイナス3回の実験の平均値の標準誤差として示す。\* - 添加剤と共にインキュベートする前の値との比較でP<0.05。\*\* - 添加剤と共に4時間インキュベートした後の値との比較でP<0.05。添加剤とインキュベートした時間を横軸の太線にて示す。

【0131】

得られた結果 (図3) は、クレームされた剤がケイ皮酸誘導体の群から選択されるフェ

50

ノール化合物及びNISに加えて、さらにアスコルビン酸誘導体及び疎水性抗酸化剤を含む場合に、該剤によってHSP70がより強くかつより持続して誘導されることを示している。

【0132】

実施例28 インビトロで細胞毒性作用に曝露された線維芽細胞培養細胞に及ぼす、クレームされた剤の保護作用の実証

96ウェルプレートを使用し、実験の1日前に1ウェル当たり $1 \times 10^5$ 個の細胞を添加した他は実施例14に記載の通りにして、マウス線維芽細胞NIH/3T3株の培養物を調製し準備した。

【0133】

実験では、実施例17~22の組成物を、完全DMEM培地に0.02%の量で添加して使用し、また実施例12の組成物を、0.012%の量で添加して使用した。さらに、ポリソルベート80と-トコフェロールとの組成物、及びポリソルベート80とパルミチン酸アスコルビルとの組成物も使用し、これらの組成物は、実施例17における比率で混合することにより得て、実施例17の完全な組成物を添加した場合のウェル中含量に対応する量で培地中に添加して用いた。組成物と培地の混合物は、必要量の組成物又は個々の物質を添加し、透明な分散液又は溶液が得られるまで攪拌することにより調製した。物質の培地中終濃度は次の通り：未焙煎コーヒー豆抽出物 (Svetol) -  $30 \mu\text{g/ml}$ 、パルミチン酸アスコルビル -  $48.2 \mu\text{M}$ 、-トコフェロール -  $4.6 \mu\text{M}$ 。純粋な形で添加された場合のポリソルベート80のインキュベーション混合物中濃度は0.015%であり、これは使用した組成物の成分として添加される場合のその最大濃度に相当する。

10

20

【0134】

線維芽細胞の細胞毒曝露への感受性に及ぼすHSP誘導の効果を調べるため、ウェルから培地を除去し、各ウェルを、予め調製し37℃に加熱しておいた上記混合物2.0 mlで満たした。添加後、プレートを37℃、5%CO<sub>2</sub>で4時間インキュベートした。その後、同じ条件下でさらに20時間インキュベートした。

【0135】

インキュベーション後、MTT (3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド) の $5\text{mg/ml}$  PBS溶液20  $\mu\text{l}$ を各ウェルに加え、4時間インキュベートした。次いで、培地を完全に取り除き、200  $\mu\text{l}$ のジメチルスルホキシドを各ウェルに加え、30分間強く振盪して混合した。機能的な細胞の活性と比例する、生成したホルマザンの量は、プレート光度計で550nmにて計測したウェル含量の光学密度により測定した。

30

【0136】

図4は、NIS、アスコルビン酸誘導体及び疎水性抗酸化剤を含む未焙煎コーヒー豆抽出物 (Svetol) 組成物の存在下での、毒性曝露したNIH/3T3系統線維芽細胞の生存率を示す。ウェル内の細胞生存率は、それらの含量の光学密度の、非添加のウェルの含量の平均光学密度に対する比によって特徴付けられる。データは平均値 $\pm$ 3回の実験の平均値の標準誤差として示す。\* - 検討対象の物質又はその組成物を同様に添加し、50  $\mu\text{M}$ のヒ酸ナトリウムへの20時間の細胞毒曝露をしていないウェルにおける値との比較で $P < 0.05$ 。

【0137】

得られた結果 (図4) は、NIS、アスコルビン酸誘導体及び疎水性抗酸化剤を含む未焙煎コーヒー豆抽出物 (Svetol) 組成物の、発現された抗毒性作用を証明している。未焙煎コーヒー豆抽出物及びNISのみを含む組成物の効果はわずかに低かった。同時に、純粋な形態の未焙煎コーヒー豆抽出物は、弱い抗毒性作用を有している。

40

【0138】

実施例29 クレームされた剤を含む、修復過程を刺激するための化粧用クリームの調製  
修復過程を刺激するために用いられる化粧品として、下記組成のクリームが使用され得る：

【0139】

## 【表 3】

A		
カーボポール Ultrez 21	0.30 %	
水	53.34 %	
B		
トリエタノールアミン	0.40 %	
C		
Arlamol E	2.66 %	
Brij 721	1.99 %	
Brij 72	3.32 %	10
D		
水	31.89 %	
E		
実施例 16 の組成物 (未焙煎コーヒー豆抽出物+NIS+パルミチン酸アスコルビル+抗酸化剤)	5.00 %	
F		
Germaben II	1.00 %	
香料	0.10 %	

10

20

## 【0140】

クリームの調製のため、カーボポールUltrez21（相 A）を水の表面に落として十分に湿るまで置き、次いで均一になるまで攪拌する。次いでトリエタノールアミンを加え（相 B）、均一になるまで攪拌する（相 A B）。Arlamol E、Brij721、Brij72（相 ）、水（相 D）を85 に加熱する。相 C を相 D に添加し、Ultra Turraxで均一なエマルジョンが形成されるまで3分間ホモジナイズする。熱い相 C D を相 A B に添加し、プロペラ攪拌機で注意深く混合する。相 A B C D の混合物を攪拌下で40 まで放冷する。その後、実施例 16 の組成物（相 E）、Germaben II 及び香料（相 F）を相 A B C D に添加する。クリームが室温になって均一な稠度になるまで攪拌を続ける。得られたクリームは少なくとも12か月間安定である。

30

## 【0141】

上記したクリームは、有害な生産因子を包含する有害な環境因子に曝露された開放皮膚領域に適用される。該クリームは、皮膚の若返りと再生を刺激するために、及び侵襲的美容処置の副作用を低減するために、侵襲的美容処置の過程で使用され得る。

## 【0142】

実施例 30 修復過程を刺激し、侵襲的美容処置の副作用を低減するための化粧用クリームの調製

修復過程の刺激及び侵襲的美容処置の副作用低減のために用いられる化粧品として、とりわけ、下記組成のクリームが用いられ得る：

## 【0143】

40

## 【表 4】

A		
Emulgade SE PF	8.00 %	
セテアリルアルコール	5.00 %	
アボカド油	3.00 %	
Eutanol G	3.00 %	
ジメチコンDM350	2.00 %	
カモミール油抽出物	0.50 %	
B		
水	100 %まで	10
C		
実施例 1 2 の組成物	3.00 %	
(未焙煎コーヒー豆抽出物+NIS+パルミチン酸アスコルビル+抗酸化剤)		
D		
D-パンテノール75%	1.33 %	
Microcare DMP	1.00 %	
香料	0.10 %	

## 【0144】

20

クリームの調製のため、Aを80℃に加熱して均一になるまで攪拌する。Bを80℃に加熱し、強く攪拌しながらBにAを加える。攪拌を続けながら混合物を冷却し、40℃に達したら成分C及びDを加える。クリームが室温になって稠度が均一になるまで攪拌を続ける。得られたクリームは少なくとも12か月間常温保存可能である。

## 【0145】

上記したクリームは、侵襲的美容処置の場所の皮膚に、該処置の前、処置中及び処置後に適用され、それにより皮膚の若返りと再生が刺激され、また該処置の副作用が低減される。該クリームは、有害な生産因子を包含する有害な環境因子に曝露された開放皮膚領域に適用され得る。

## 【0146】

30

実施例 3 1 侵襲的美容処置の副作用を低減するための化粧用クリームの調製

侵襲的美容処置の副作用を低減するための化粧品として、とりわけ、下記組成のクリームが用いられ得る：

## 【0147】

## 【表 5】

A		
Eusolex OCR	9.00 %	
Emulgade SE PF	8.00 %	
セテアリルアルコール	5.00 %	
アボカド油	3.00 %	
Eutanol G	2.00 %	
ジメチコンDM350	2.00 %	
Eusolex 9020	2.00 %	
ビタミンE	0.50 %	10
カモミール油抽出物	0.50 %	
パルミチン酸アスコルビル	0.05 %	
B		
水	100 %まで	
ベータ-1,3-グルカン	0.50 %	
アラントイン	0.20 %	
C		
D-パンテノール75%	1.33 %	
Microcare DMP	1.00 %	
実施例 1 2 の組成物	2.00 %	20
(未焙煎コーヒー豆抽出物+NIS)		
Calmosensine (商標)	3.00 %	
D		
香料	0.10 %	

## 【0148】

クリームの調製のため、Aを80 に加熱して均一になるまで攪拌する。次いでBを調製し、80 に加熱する。強く攪拌しながらBにAを加える。攪拌を続けながら混合物を冷却し、40 に達したら成分C及びDを加える。クリームが室温になって稠度が均一になるまで攪拌を続ける。得られたクリームは少なくとも12か月間常温保存可能である。 30

## 【0149】

上記したクリームは、侵襲的美容処置の場所の皮膚に、該処置の前、処置中及び処置後に適用され、それにより皮膚の若返りと再生が刺激され、また該処置の副作用が低減される。

## 【0150】

実施例 3 2 クレームされた剤を含むソフトゼラチンカプセルの形態の栄養補助食品の調製

実施例1~12、15~23によるクレームされた剤は、標準的な方法でソフトゼラチンカプセルを充填するために用いられ得る。この点において、シーム溶接法により、実施例 1 7 の組成物（未焙煎コーヒー豆抽出物+NIS+パルミチン酸アスコルビル+抗酸化剤）で充填された場合のソフトゼラチンカプセルの安定性の検討を行なった。内部に0.60 gの組成物を充填した、オーバルサイズのカプセル10個及び長円形サイズのカプセル11個を用いた。実施された研究は、カプセルが少なくとも12か月間にわたって安定であることを証明した。その期間中、物理的及び化学的特性の変化は、カプセル殻及びその内容物のいずれにも観察されない。 40

## 【0151】

記述された栄養補助食品は、有害因子又は身体運動に曝露された後の回復中の生物体に悪影響を与える食物摂取不足の治療のため、また侵襲的美容処置の有効性及び安全性を高めるため、1日1カプセルの投与が推奨される。 50

## 【 0 1 5 2 】

実施例 3 3 クレームされた剤を含むハードゼラチンカプセルの形態の栄養補助食品の調製

クレームされた剤は、下記組成の混合物で調製された顆粒で充填されたハードゼラチンカプセルの形態の栄養補助食品を製造するために用いられ得る：

## 【 0 1 5 3 】

## 【表 6】

実施例 1 2 の組成物 (未焙煎コーヒー豆抽出物+NIS)	17.5 %	10
無水エチルアルコール	12.7 %	
アスコルビン酸	17.5 %	
コロイド状無水二酸化ケイ素	21.8 %	
結晶セルロース	30.5 %	

## 【 0 1 5 4 】

顆粒の調製のため、アスコルビン酸、結晶セルロース及び二酸化ケイ素をミキサーに入れ、均一になるまで攪拌する。別の容器で実施例 1 2 の組成物をエチルアルコールと混合し、得られた溶液を、造粒のための均一な塊が得られるまで低速で攪拌を続けながら粉末混合物にゆっくり加える。さらに、得られた塊を3~5 mm径の孔を有する造粒機の篩に通すことにより、湿式造粒を行なう。得られた顆粒はパレット上に薄い層状に沈着し、乾燥チャンバー内で20~35℃にて乾燥させてアルコールを完全に除去する（質量が12.5%程度減少）。その後、得られた塊を1~2 mm径の孔を有する造粒機の篩に通すことにより、乾式造粒が行われる。その結果、未焙煎コーヒー豆抽出物含量が5%の顆粒が得られ、これをサイズ0のハードゼラチンカプセル内に1カプセル当たり400 mgの量で充填する。

## 【 0 1 5 5 】

記述された栄養補助食品は、有害因子又は身体運動に曝露された後の回復中の生物体に悪影響を与える食物摂取不足を補う目的で、また侵襲的美容処置の有効性及び安全性を高めるために、1日2~4カプセルの投与が推奨される。

## 【 0 1 5 6 】

実施例 3 4 クレームされた剤を含む錠剤形態の栄養補助食品の調製

クレームされた剤を含む錠剤形態の栄養補助食品の調製のため、下記組成の処方が用いられる：

## 【 0 1 5 7 】

## 【表 7】

実施例 1 7 の組成物 (未焙煎コーヒー豆抽出物+NIS+パルミチン酸アスコルビル+抗酸化剤)	17.5 %	40
無水エチルアルコール	12.7 %	
ラクトース一水和物	55.0 %	
デンプングリコール酸ナトリウム	0.9 %	
コロイド状無水二酸化ケイ素	13.1 %	
ステアリン酸マグネシウム	0.9 %	

## 【 0 1 5 8 】

錠剤塊を調製するため、ラクトース一水和物、デンプングリコール酸ナトリウム及び二酸化ケイ素をミキサーに入れ、均一になるまで攪拌する。別の容器で実施例 1 7 の組成物をエチルアルコールと混合し、得られた溶液を、造粒のための均一な塊が得られるまで低速で攪拌を続けながら粉末混合物にゆっくり加える。さらに、得られた塊を3~5 mm径のメッシュサイズの造粒機の篩に通すことにより、湿式造粒を行なう。得られた顆粒はパレット上に薄い層状に沈着し、乾燥チャンバー内で20~35℃にて乾燥させてアルコールを完



全に除去する（質量が12.5%程度減少）。乾燥させた粒状材料をホモジナイザーに入れ、30分間粉碎する。次いでステアリン酸マグネシウムを添加し、混合物をさらに5分間攪拌する。得られた未焙煎コーヒー豆抽出物含量3%の錠剤塊を用いてオーバル型の500 mg錠を製造する。

#### 【0159】

記述された栄養補助食品は、有害因子又は身体運動に曝露された後の回復中の生物体に悪影響を与える食物摂取不足を補う目的で、また侵襲的美容処置の有効性及び安全性を高めるために、1日2～4錠の投与が推奨される。

#### 【0160】

実施例35 クレームされた剤を含む飲料形態の食料品の調製

10

透明な又は弱く乳白光を発する可溶化物を形成して水中に分散する組成物の能力を考慮すると、生物活性物質を豊富に含む透明な飲料及び不透明な飲料の両者の調製にそれを使用し得る。

#### 【0161】

本明細書に開示する組成物を活用して食料品及びとりわけ飲料を創作する可能性を制限するものではないが、透明なアルコールフリーの飲料の組成を以下に記載する。成分量は100 ml当たりのmg数である：

#### 【0162】

##### 【表8】

実施例23の組成物	50.00
(未焙煎コーヒー豆抽出物—5mg, ビタミンE—0.25mg, ビタミンA—0.025mg, コエンザイムQ10—0.25mg, ビタミンC—5mgを含む)	
ナイアシン	1.80
パントテン酸	0.60
ビタミンB6	0.20
ビタミンB2	0.16
ビタミンB1	0.14
葉酸, $\mu\text{g}$	20.00
ビオチン, $\mu\text{g}$	15.00
ビタミンB12, $\mu\text{g}$	0.10
甘味料(糖)	1000.00
酸度調整剤(クエン酸)	200.00
コーヒー味の香味剤	50.00
食用色素	30.00
保存料(安息香酸ナトリウム)	20.00
飲料水	残部

20

30

#### 【0163】

飲料の調製のため、実施例23の組成物以外の全ての成分を飲料の量に相当する量の水に溶解し、50℃に加熱する。調製された溶液を室温まで冷却し、実施例23の組成物を添加する。透明な産物が得られるまで混合物を攪拌する。

40

#### 【0164】

記述された飲料は、皮膚における再生過程を包含する再生過程の有効性のために、また環境の攻撃因子、中でも侵襲的美容処置に対するその抵抗性を確保するために必要な栄養物質を含むことから、侵襲的美容処置の前、処置中、及び処置後の投与が推奨され、さらには有害因子又は身体運動に曝露された後の回復中の生物体に悪影響を与える食物摂取不足を補う目的での消費が推奨される。

#### 【0165】

実施例36 HSP70誘導（修復過程の刺激）に対する化粧品適用の効果の記述

50

化粧用クリームの成分としてのクレームされた剤の適用による、皮膚におけるHSP誘導の効果を実証するため、実施例29に記載の通りに調製したクリームを用いた。同じクリーム基剤を用いた、同じ未焙煎コーヒー豆抽出物 (Svetol) 含量のクリームであって、クレームされた組成物とは別個に該抽出物が添加され、そのその他成分を含んでいないクリームとの比較を行なった。クレームされた剤の付加的成分の効果をコントロールするため、実施例29のクリーム基剤を用いて、未焙煎コーヒー豆抽出物 (Svetol) を用いずに調製した実施例16の組成物を添加した、そのような成分を含むクリームを使用した。用手操作及びクリーム基剤の効果をコントロールするため、実施例29のクリーム基剤の形態のクレームされた剤を添加していない、すなわち相Eを用いないクリームを適用した動物群を用いた。

10

#### 【0166】

体重20~25 gのBALB/cマウスを用いて研究を行なった。動物は天然光下、自由飲水・自由摂食（実験用マウス及びラットのための完全バランス飼料）条件で飼育した。実験処置を受けた背部の皮膚領域から、初回のクリーム適用に直接先立ち被毛をカットした。1cm×1cmの範囲にcm<sup>2</sup>当たり0.1gの量で1日おきに3回クリームを適用し、完全に吸収されるまで指ですり込んだ。各タイプのクリームをマウス12匹に適用した。

#### 【0167】

最後のクリーム適用から1日後、各タイプのクリームで処置した動物の半分を1時間42に保ち、次いで全ての動物をさらに6時間室温（23℃）に保った。次いで、頸椎脱臼法により動物を屠殺し、処置した皮膚領域を屠殺した動物より切り出した。皮膚弁は液体窒素中で凍結保存した。

20

#### 【0168】

解析当日、サンプルを解凍し、プロテアーゼ阻害剤の混合物を含む氷冷PBSを組織100 mgにつき1mlの量で用いて、該PBS中でPolytronホモジナイザーを用いてサンプルをホモジナイズした。得られたホモジネートを20分間、10,000gで遠心し、組織片及び細胞を沈殿させた。得られた上清中のHSP70含量をELISAにより測定し、得られた値を組織1g当たりで算出した。

#### 【0169】

実施例29によるクレームされた剤を含む化粧用クリームで処置した後のマウスの皮膚におけるHSP70合成を図5に示す。

30

#### 【0170】

相対HSP70含量は、相Eを含まない実施例29によるクリーム基剤のみで処置したマウスの皮膚における絶対平均HSP70含量に対する、特定された処置後の皮膚における絶対含量の比として算出した。データは平均値±6匹の平均値の標準誤差を示す。\* - クリーム基剤で処置した動物との比較でP<0.05。\*\*- 同じクリームで処置したが加温処置には付していない動物との比較でP<0.05。

#### 【0171】

得られた結果（図5）は、ストレスへのさらなる曝露をすることなく独立して、熱ショック下で達成されるのと近いレベルまでHSP70合成を誘導する、クレームされた剤を含む化粧用クリームの能力を証明している。そのことは、他の因子の中でも、侵襲的美容処置中に不所望の作用を低減する条件の一つであるところのストレスに付される前の皮膚において修復過程を刺激する、クレームされた剤の能力を確認している。

40

#### 【0172】

実施例37 侵襲的美容処置における化粧品品の適用方法の記述。経皮水分損失及び紅斑によって評価した、クレームされた剤を含む実施例30のクリームの適用中におけるFraxel SR 1500レーザーを用いたフラクショナル光加熱分解の後の炎症反応の持続期間の減少。

化粧用クリームの成分としてクレームされた剤を適用することによる皮膚におけるHSPの誘導が侵襲的美容処置の副作用の強度に及ぼす効果を証明するため、実施例30に記載の通りに調製したクリームを用いた。同じクリーム基剤に基づく、同一の未焙煎コーヒー豆抽出物 (Svetol) 含量のクリームであって、クレームされた組成物とは別個に該抽出物

50

が添加され、そのその他成分を含んでいないクリームとの比較を行なった。クレームされた剤の付加的成分の効果をコントロールするため、実施例 30 によるクリーム基剤を用いて、未焙煎コーヒー豆抽出物 (Svetol) を用いずに調製した実施例 17 の組成物を添加した、そのような成分を含むクリームを使用した。用手操作及びクリーム基剤の効果をコントロールするため、実施例 30 のクリーム基剤の形態のクレームされた剤を添加していない、すなわち相Cを用いないクリームを使用した。

#### 【0173】

本検討には、研究に対するインフォームドコンセントを得た、FitzpatrickスケールによるスキントypeII~IIIの、皮膚疾患を有しないボランティア10名が参加した。処置の前の3日間にわたり、上記組成のクリームを被験者の両方の前腕内側の重複しない皮膚領域5 cm × 5 cmに1 cm<sup>2</sup>当たり0.1 gの量で塗布した。クリームはそれぞれの領域に均一に分配され、完全に吸収されるまですり込まれた。

10

#### 【0174】

3回目のクリーム適用の1日後、Fraxel SR 1500レーザーを用いて被験者の処置した前腕領域及びほぼ同じサイズの非処置領域にフラクショナル光加熱分解処置を行なった。処置モードは、マイクロサーマルゾーン (MTZ) 当たり12 mJのエネルギー、密度は2,000 MTZ/cm<sup>2</sup>とした (パス数 8、各250 MTZ/cm<sup>2</sup>)。

#### 【0175】

レーザーフラクショナル光加熱分解の副作用として、異なるクリームで処置した皮膚領域及びクリーム非処置の皮膚領域における経皮水分損失 (TEWL) 及び紅斑の発達を調べた。MPA5マルチプローブアダプタ (Courage & Khazaka Electronic GmbH) を用いて、TEWLはTewameter (登録商標) TM300装置により、紅斑指数はMexameter (登録商標) MX 18装置により測定した。測定中は、装置を処置領域の中央部に位置させた。フラクショナル光加熱分解処置の直前、及びその後の種々の時点において測定を行なった。

20

#### 【0176】

異なる組成の化粧用クリームで処置した皮膚領域におけるTEWLを図6に示す。

#### 【0177】

データは平均値 ± 標準偏差として示す。\* - クレームされた剤を含む実施例 30 のクリームで処置した皮膚領域におけるTEWL値の、コントロールのクリームとの比較でP<0.05。

#### 【0178】

異なる組成の化粧用クリームで処置した皮膚領域における紅斑指数を図7に示す。

30

#### 【0179】

データは平均値 ± 標準偏差として示す。\* - クレームされた剤を含む実施例 30 のクリームで処置した皮膚領域における紅斑指数値の、コントロールのクリームとの比較でP<0.05。

#### 【0180】

得られた結果は、クレームされた剤を含む化粧用クリームの、レーザーフラクショナル光加熱分解後の皮膚における炎症反応症状を低減する能力を証明している。クレームされた剤の範囲外で独立した成分として未焙煎コーヒー豆抽出物 (Svetol) を含有するクリーム等の、検討対象のその他のクリームでは、副作用の低減は有意ではなかったが、これらのクリームと比較して、上記のクリームを前もって用いた場合には、皮膚のバリア機能の回復時間が信頼性のある減少を示し (図6)、紅斑強度がより低下しており (図7)、これらによって上記の能力が現されている。これにより、皮膚の修復過程を前もって刺激することにより、侵襲的美容処置中の不所望の副作用の強度を効果的に低減する、クレームされた剤の能力が確認される。

40

#### 【0181】

実施例 38 身体運動中に修復過程を刺激するために栄養補助食品を用いる方法の記述。クレームされた剤を含む実施例 33 の栄養補助食品を消費することによる、身体運動後の筋肉細胞へのダメージの程度の低減。

本検討には、研究に対するインフォームドコンセントを得た、スポーツやその他の特別

50

の身体訓練に積極的に関与しておらず、激しい肉体労働を行なうことが禁忌ではない19～25歳の健常な男性ボランティア18名が参加した。30日の期間にわたり、被験者6名は、クレームされた剤を含む実施例33の栄養補助食品を1日2カプセル服用した。被験者6名の別のグループは、同量の未焙煎コーヒー豆抽出物 (Svetol) を、クレームされた剤とは別個に添加されて含み、そのその他成分を含まないカプセルを1日2カプセル服用した。被験者6名の第三のグループは、実施例12の組成物を調製するために用いたポリソルベート80を添加した、実施例33の栄養補助食品の調製に用いた付加的な物質をそれぞれの量で含有する、未焙煎コーヒー豆抽出物 (Svetol) を含まないプラセボを1日2カプセル服用した。

【0182】

最後の栄養補助食品投与の1日後及び2日後に、被験者は、サイクルエルゴメータ (Body Guard, ノルウェー国Sandnes) による運動を60 rpm、1.5 kgfにて90分間実施した。

【0183】

最初の運動の直前、及び2回目のエクササイズの後、被験者から血液サンプルを採取し、室温で30分間にわたる血餅形成の後3,000 gで10分間遠心分離することにより血清を得た。得られた血清サンプルは分析まで - 80 で凍結保存した。37 で標準試薬セットを用いて血清中クレアチンキナーゼ活性を測定した。クレームされた剤を含む実施例33の栄養補助食品の消費が激しい身体活動後のボランティアの血中クレアチンキナーゼ活性の変化に及ぼす効果を表3に示す。

【0184】

【表9】

表3

ボランティアのグループに投与された製剤	ボランティア血清中の クレアチンキナーゼ活性、IU/l	
	身体運動前	身体運動後
クレームされた剤を含む実施例33の栄養補助食品のカプセル	107.3 ± 68.5	175.3 ± 74.2 *,**
クレームされた剤を含まない、未焙煎コーヒー豆抽出物 (Svetol) を含有するカプセル	115.8 ± 75.2	258.4 ± 87.8 *
プラセボ	98.5 ± 57.4	271.8 ± 85.1 *

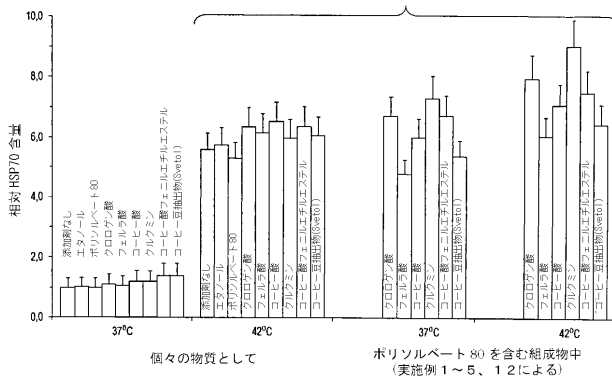
注釈

1. データは平均値プラス/マイナス平均値の標準誤差として示す。
2. \*—そのグループの身体活動前の値との比較でP<0.05。  
\*\*—身体活動後のコントロールグループとの比較でP<0.05。

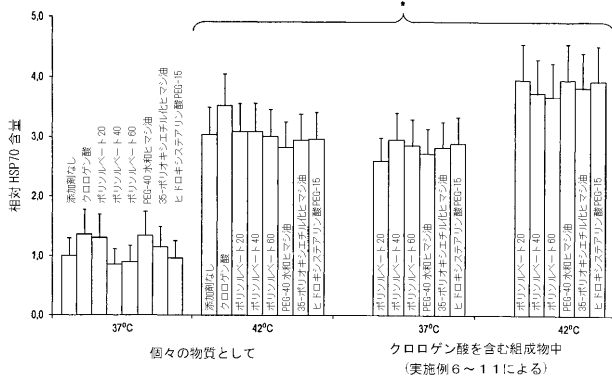
【0185】

検討対象の製剤を服用したボランティアの状態には異常は認められなかった。とはいえ、クレームされた剤を含む栄養補助食品の摂取により、他のグループと比べてそのグループの被験者の血中クレアチンキナーゼ活性の上昇が小さくなった (表3)。血中クレアチンキナーゼ活性の上昇は激しい身体活動下での筋肉細胞損傷の結果生じることから、得られた結果は、クレームされた剤の成分である未焙煎コーヒー豆抽出物を単独で作用させた場合とは対照的に、クレームされた剤には運動ストレスに対する生物体の抵抗性を増大させる能力があることを証明している。

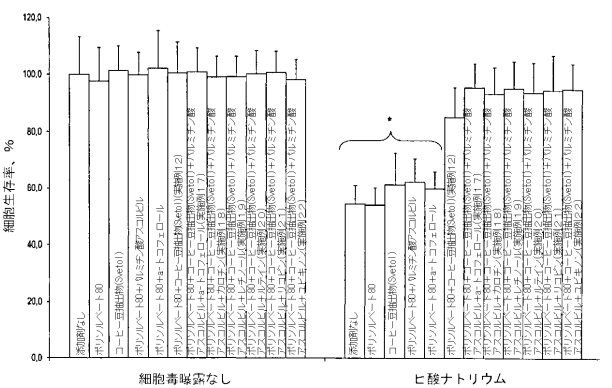
【図 1】



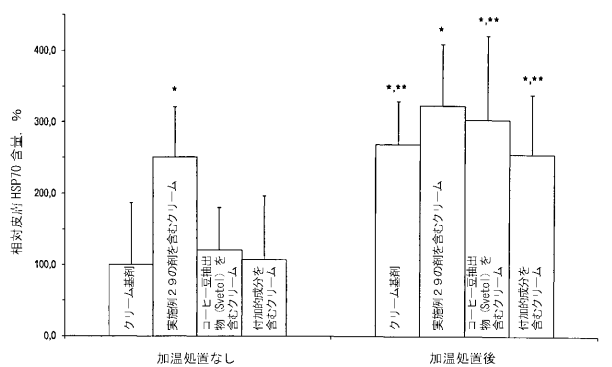
【図 2】



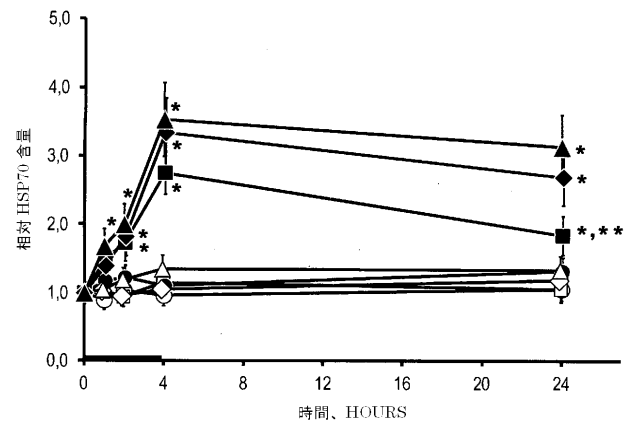
【図 4】



【図 5】

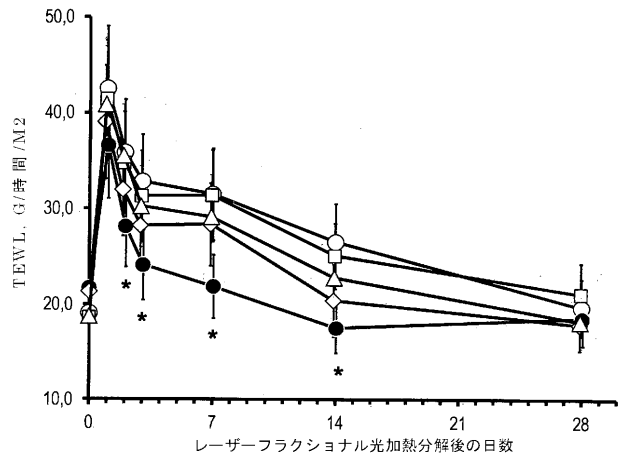


【図 3】



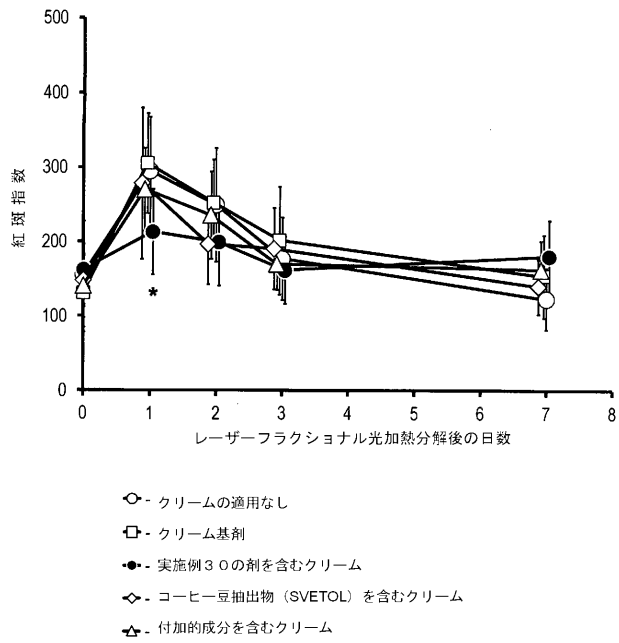
- - 添加剤なし
- - ポリスルベート 80
- - クロゲン酸
- ◇ - ポリスルベート 80+パルミチン酸アスコルビル
- △ - ポリスルベート 80+A-トコフェロール
- - ポリスルベート 80+クロロゲン酸 (実施例 1)
- ◆ - ポリスルベート 80+クロロゲン酸+パルミチン酸アスコルビル
- ▲ - ポリスルベート 80+クロロゲン酸+パルミチン酸アスコルビル+A-トコフェロール (実施例 15)

【図 6】



- - クリームの適用なし
- - クリーム基剤
- - 実施例 3 の剤を含むクリーム
- ◇ - コーヒー抽出物 (SVETOL) を含むクリーム
- △ - 付加的成分を含むクリーム

【 図 7 】



【国際調査報告】

61400750018



## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	<b>FOR FURTHER ACTION</b> see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/RU2013/000047	International filing date (day/month/year) 22 January 2013 (22-01-2013)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30 January 2012 (30-01-2012)
Applicant LESHKOV SERGEY YURIEVICH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

## 1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed  
☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

- b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).  
c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
☐ as suggested by the applicant  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention  
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

08.12.2014

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/RU2013/000047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	A61K31/35	A61K31/07	A61K31/12	A23L1/00
	A61Q19/00	A61K8/86	A61K8/97	A61K31/00
	A61K31/122	A61K31/216	A61K31/355	A61K31/375
				A61K8/36
				A61K31/192
				A61K8/37
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)				
A61Q 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 practicable, search terms used)				
EPO-Internal, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	CN 101 756 810 A (RUOSONG WANG) 30 June 2010 (2010-06-30) claims			1-32
X	JP 2007 230926 A (MANDOM CORP) 13 September 2007 (2007-09-13) claims			1-32
X	WO 2004/084854 A1 (OREAL [FR]; MAIGNAN JEAN [FR]) 7 October 2004 (2004-10-07) example 2			1-32
X	JP S50 18621 A (KYOKUTO SHIBOSAN CO) 27 February 1975 (1975-02-27) abstract			1-32
	----- -/-			
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 doubt 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 "Z" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report	
21 October 2014			04/11/2014	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3018			Authorized officer  Miller, Bernhard	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/RU2013/000047

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/234466 A1 (BANOWSKI BERNHARD [DE] ET AL) 25 November 2004 (2004-11-25) examples 3.5, 3.6 -----	1-32
X	DATABASE GNPDP [Online] MINTEL; 1 May 2007 (2007-05-01), "Rigenera Regenerating Night Cream", XP002731405, Database accession no. 710319 the whole document -----	1-32
X	DATABASE GNPDP [Online] MINTEL; 1 December 2010 (2010-12-01), "Cellular Anti-Aging Intensive Serum", XP002731406, Database accession no. 1469230 the whole document -----	1-32
X	DATABASE GNPDP [Online] MINTEL; 1 November 2010 (2010-11-01), "Light Parisian Vanilla Ice Cream", XP002731407, Database accession no. 1442459 the whole document -----	1-32
X	DATABASE GNPDP [Online] MINTEL; 1 April 2009 (2009-04-01), "Mustard", XP002731408, Database accession no. 1078209 the whole document -----	1-32
X	DATABASE GNPDP [Online] MINTEL; 1 August 2010 (2010-08-01), "Curcumin OR100 Tablets", XP002731409, Database accession no. 1384286 the whole document -----	1-32
X	DATABASE GNPDP [Online] MINTEL; 1 July 2007 (2007-07-01), "Dietary Supplement", XP002731410, Database accession no. 734756 the whole document -----	1-32
	----- -/--	

4

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/RU2013/000047

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KATO K ET AL: "STIMULATION OF THE STRESS-INDUCED EXPRESSION OF STRESS PROTEINS BY CURCUMIN IN CULTURED CELLS AND IN RAT TISSUES IN VIVO", CELL STRESS AND CHAPERONES, ALLEN PRESS ONLINE PUBLISHING, EDINBURGH, GB, vol. 3, no. 3, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 152-160, XP000974711, ISSN: 1355-8145, DOI: 10.1379/1466-1268(1998)003<0152:SOTSIE>2.3.CO;2 abstract	1-32
X	DE 699 28 005 T2 (DIOR CHRISTIAN PARFUMS [FR]) 20 July 2006 (2006-07-20) claims 1,2; examples	1-32
X	US 2004/167217 A1 (SCAPAGNINI GIOVANNI [US] ET AL) 26 August 2004 (2004-08-26) cited in the application claims	1-32
X	US 2004/228816 A1 (NIZARD CARINE [FR] ET AL) 18 November 2004 (2004-11-18) claims 1-2	1-32

1

5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/RU2013/000047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 101756810 A	30-06-2010	NONE	
JP 2007230926 A	13-09-2007	JP 5191099 B2 JP 2007230926 A	24-04-2013 13-09-2007
WO 2004084854 A1	07-10-2004	NONE	
JP S5018621 A	27-02-1975	JP S5018621 A JP S5214293 B2	27-02-1975 20-04-1977
US 2004234466 A1	25-11-2004	DE 10154368 A1 EP 1441691 A2 US 2004234466 A1 WO 03039505 A2	15-05-2003 04-08-2004 25-11-2004 15-05-2003
DE 69928005 T2	20-07-2006	DE 69928005 D1 DE 69928005 T2 EP 1140000 A1 ES 2249931 T3 FR 2787996 A1 JP 2003525860 A WO 0040215 A1	01-12-2005 20-07-2006 10-10-2001 01-04-2006 07-07-2000 02-09-2003 13-07-2000
US 2004167217 A1	26-08-2004	US 2004167217 A1 WO 2004075883 A1	26-08-2004 10-09-2004
US 2004228816 A1	18-11-2004	US 2004228816 A1 US 2012003164 A1	18-11-2004 05-01-2012

## 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 Q 19/00 (2006.01)</b>	A 6 1 Q 19/00	
<b>A 2 3 L 1/30 (2006.01)</b>	A 2 3 L 1/30	A
	A 2 3 L 1/30	B
	A 2 3 L 1/30	Z

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 ヴィクリエワ, ニーナ セルゲーエフナ

ロシア国 1 2 1 4 7 1 モスクワ グヴァーデイスケイア ウル . 1 - 1 8

(72)発明者 クルチャトフ, セルゲイ ペトロヴィッチ

ロシア国 1 4 0 4 0 0 モスクワ リージョン コロムナ グラナトネイア ウル . 1 8

F ターム(参考) 4B018 LE01 LE02 LE03 MD07 MD09 MD25 MD57 MD94 ME14 MF01

4C083 AA111 AA112 AA122 AC072 AC401 AC402 AC431 AC432 AC441 AC442

AC471 AC472 AC542 AC642 AC852 AD092 AD152 AD212 AD641 AD642

AD662 BB04 BB47 BB51 CC05 DD31 EE11

(54)【発明の名称】ヒト及び動物細胞において熱ショックタンパク質の合成を誘導する剤；修復過程を促進するための化粧品；侵襲的美容処置の副作用を低減するための化粧品；栄養補助食品；食料品；侵襲的美容処置の副作用を低減する方法