



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012113314/15, 27.09.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.09.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
29.09.2009 JP 2009-224743;
30.09.2009 JP 2009-225870

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2013 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 20.08.2014 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: JP 2007-051087 A, 01.03.2007. JP 2000-103727 A, 11.04.2000. JP 11-060436, 02.03.1999. J. Csap et. all "The D-amino acid content of foodstuffs (A Review)", 2008, стр. 5-21, Найдено в Интернет на сайте: <http://www.acta.sapientia.ro/acta-alim/C2-1/alim2-1.pdf>. RU 2275186 C2, 27.04.2006

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 02.05.2012

(86) Заявка РСТ:
JP 2010/066672 (27.09.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/040363 (07.04.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

**АСИДА Ютака (JP),
ТОДЗО Йосуке (JP),
СИМАДА Соитиро (JP),
МИДЗУМОТО Тиеко (JP),
МИТА Масаси (JP)**

(73) Патентообладатель(и):

СИСЕЙДО КОМПАНИ, ЛТД. (JP)

(54) КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБСТВУЮЩАЯ ВЫРАБОТКЕ КОЛЛАГЕНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к косметической промышленности и представляет собой композицию, способствующую выработке коллагена I типа в дермальных фибробластах человека, содержащую одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из

D-аспарагиновой кислоты, D-аланина и/или их солей, и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок. Изобретение обеспечивает расширение арсенала средств, способствующих выработке коллагена I типа в дермальных фибробластах человека. 3 з.п. ф-лы, 6 ил., 6 пр.

C 2
6 9 9 2
R U

R U
2 5 2 6 1 9 9
C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 8/44 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012113314/15, 27.09.2010**

(24) Effective date for property rights:
27.09.2010

Priority:

(30) Convention priority:
29.09.2009 JP 2009-224743;
30.09.2009 JP 2009-225870

(43) Application published: **10.11.2013 Bull. № 31**

(45) Date of publication: **20.08.2014 Bull. № 23**

(85) Commencement of national phase: **02.05.2012**

(86) PCT application:
JP 2010/066672 (27.09.2010)

(87) PCT publication:
WO 2011/040363 (07.04.2011)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**ASIDA Jutaka (JP),
TODZO Josuke (JP),
SIMADA Soitiro (JP),
MIDZUMOTO Tieko (JP),
MITA Masasi (JP)**

(73) Proprietor(s):

SISEJDO KOMPANI, LTD. (JP)

(54) COMPOSITION FACILITATING COLLAGEN PRODUCTION

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to cosmetic industry and provides a composition which facilitates production of type I collagen in human dermal fibroblasts, which contains one or more compounds selected from a group consisting of D-aspartic acid, D-

alanine and/or salts thereof, and one or more pharmaceutically acceptable additives.

EFFECT: invention widens the range of agents which facilitate production of type I collagen in human dermal fibroblasts.

4 cl, 6 dwg, 6 ex

**C 2
6 6 1 9 9
2 5 2 6 1 9 9
R U**

**R U
2 5 2 6 1 9 9
C 2**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001]

Настоящее изобретение относится к композиции, способствующей выработке коллагена, которая содержит одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из D-аспарагиновой кислоты, D-аланина, их производных и/или солей, и к способу поддержания и/или улучшения состояния кожи, включающему стадию введения соединения.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002]

Коллаген I типа является одним из основных белков кожи и представляет собой белок в виде тройной спирали, состоящий из двух нитей α (альфа)1 (I) цепи и одной нити α (альфа)2 (I) цепи. Коллаген I типа вырабатывается фибробластами в дермальном слое кожи и формирует внеклеточный матрикс, в который включены фибробласты. Как старение, вызванное внутренним состоянием организма, так и старение кожи под воздействием ультрафиолетовых лучей сопровождаются пониженной выработкой коллагена и повышенной активностью коллагеназы (непатентные документы 1-3). Таким образом, считалось, что стимулирование выработки коллагена приводит к поддержанию и/или улучшению состояния кожи, подверженной старению, вызванному внутренним состоянием организма, или старению кожи под воздействием ультрафиолетовых лучей, например появление морщин. В действительности известно, что ретиноиды, т.е. производные витамина А, оказывают эффект при нанесении на кожу лица или кожу верхней части рук, подверженной старению, вызванному внутренним состоянием организма, или старению кожи под воздействием ультрафиолетовых лучей (непатентные документы 4 и 5). Однако ретиноиды обладают побочным эффектом, таким как фотосенсибилизация или воспалительная реакция, известная как реакция на ретиноиды (непатентный документ 6). Кроме того, обычно обладая высокой фотореакционной активностью, ретиноиды для постоянного хранения нуждаются в защите от светового излучения. Таким образом, после нанесения на кожу ретиноиды могут легко разлагаться под воздействием света, облучающего живой организм в условиях его обычного существования.

ДОКУМЕНТЫ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ

Непатентный документ

[0003]

Непатентный документ 1: Takeda, K. et al., J. Cell. Physiol., 153:450 (1992)

Непатентный документ 2: Varani, J. et al., Am. J. Pathol., 158:931 (2001)

Непатентный документ 3: Varani, J. et al., Am. J. Pathol., 168:1861 (2006)

Непатентный документ 4: Kligman, A. M. et al., J. Am. Acad. Dermatol., 15:836 (1986)

Непатентный документ 5: Kligman, A.M. et al., J. Am. Acad. Dermatol., 29:25 (1993)

Непатентный документ 6: Mukherjee, S. et al., Clin. Interv. Aging 1:327 (2006)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**ЗАДАЧА, РЕШАЕМАЯ ИЗОБРЕТЕНИЕМ**

[0004]

При данных обстоятельствах существует потребность в разработке новой композиции, которая обладает эффектом стимулирования выработки коллагена, в частности композиции, которая обладает высокой светостабильностью и не имеет побочных эффектов, присущих ретиноидам.

СРЕДСТВА ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ

[0005]

Настоящее изобретение относится к композиции, способствующей выработке коллагена, содержащей одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из D-аспарагиновой кислоты, D-аланина, их производных и/или солей.

5 [0006] Композиция, способствующая выработке коллагена, по настоящему изобретению может быть использована для поддержания и/или улучшения состояния кожи.

[0007]

10 В отношении композиции, способствующей выработке коллагена, по настоящему изобретению, состояние кожи включает старение кожи от воздействия ультрафиолетовых лучей и/или морщины, но этим не ограничивается.

[0008]

Композиция, способствующая выработке коллагена, по настоящему изобретению, может быть использована для препарата для наружного нанесения на кожу.

[0009]

15 Композиция, способствующая выработке коллагена, по настоящему изобретению, может быть использована для продуктов питания.

[0010]

Композиция, способствующая выработке коллагена, по настоящему изобретению, может представлять собой композицию, усиливающую выработку коллагена I типа.

20 [0011]

Настоящее изобретение также относится к способу поддержания и/или улучшения состояния кожи, включающему стадию введения композиции, усиливающей выработку коллагена, содержащей одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из D-аспарагиновой кислоты, D-аланина, их производных и/или солей.

25 [0012]

Состояние кожи, которое поддерживается и/или улучшается способом по настоящему изобретению, включает старение кожи от воздействия ультрафиолетовых лучей и/или морщины, но этим не ограничивается.

[0013]

30 В отношении способа по настоящему изобретению, композиция, способствующая выработке коллагена, по настоящему изобретению, может быть использована в препарате для наружного нанесения на кожу.

[0014]

35 В отношении способа по настоящему изобретению, композиция, способствующая выработке коллагена, по настоящему изобретению, может быть использована в пищевой композиции.

[0015]

40 В отношении способа по настоящему изобретению, композиция, способствующая выработке коллагена, может представлять собой композицию, способствующую выработке коллагена I типа.

[0016]

Используемый в настоящем документе термин “соль” D-аспарагиновой кислоты и D-аланина обозначает любые соли, включая соль металла и соль амина или тому подобное, при условии, что эффект усиления выработки коллагена посредством D-аспарагиновой кислоты и D-аланина не ослабевает. Соли металла могут включать соль щелочного металла, соль щелочноземельного металла и тому подобное. Соли амина могут включать соль триэтиламина, соль бензиламина и тому подобное.

[0017]

Используемый в настоящем документе термин “производные” D-аспарагиновой кислоты и D-аланина обозначает молекулы D-аспарагиновой кислоты и D-аланина, которые ковалентно связаны с любой группой атомов с помощью своих аминогрупп, карбоксильных групп или боковых цепей, при условии, что эффект усиления выработки коллагена посредством D-аспарагиновой кислоты и D-аланина не ослабевает. Группа атомов включает, но ими не ограничивается, защитные группы, такие как N-фенилацетильная группа и 4,4'-диметокситритильная (DMT) группа; биополимеры, такие как белок, пептид, сахарид, липид и нуклеиновая кислота; синтетические полимеры, такие как полистирол, полиэтилен, поливинил, и сложный полиэфир; и функциональные группы, такие как группа сложного эфира. Группа сложного эфира может содержать, например, алифатический сложный эфир, такой как метиловый сложный эфир и этиловый сложный эфир; и ароматический сложный эфир.

[0018]

Аминокислота имеет оптические изомеры, которыми являются L-форма и D-форма. Природный белок содержит L-аминокислоты, связанные посредством пептидных связей, и используются только L-аминокислоты за исключением некоторых случаев, таких как бактериальная клеточная стенка. В связи с этим считали, что у млекопитающего, включая человека, присутствуют только L-аминокислоты и используются только L-аминокислоты (Kinouchi, T. et al., TANPAKUSHITSU KAKUSAN KOSO (PROTEIN, NUCLEIC ACID AND ENZYME), 50:453-460 (2005), Lehninger Principles of Biochemistry [Vol. 1] 2nd ed., pp132-147(1993), Japanese-language translation, Hirokawa Shoten Ltd., Harper's Biochemistry, Original version, 22nd ed., pp21-30 (1991), Japanese-language translation Maruzen Co., Ltd.). Соответственно, теоретически и в смысле промышленного получения, в течение долгого времени в качестве аминокислот использовали в основном только L-аминокислоты.

[0019]

Исключительными случаями использования D-аминокислоты являются, например, случай использования в качестве исходного вещества для антибиотиков, получаемых с помощью микроорганизма, и в случае пищевой добавки, использующей D-аминокислоту в DL-аминокислотной смеси только с целью снижения стоимости выделения L-аминокислоты из смеси L- и D-аминокислот, которые получают в эквимольных количествах путем синтеза аминокислот. Тем не менее не было случая использования в качестве физиологически активного вещества, в смысле промышленного применения, только D-аминокислоты, не включая L-аминокислоту.

[0020]

D-серин и D-аспарагиновая кислота имеют высокое относительное содержание D-формы, и, соответственно, было проведено большое количество исследований по сравнению с другими аминокислотами. D-серин локализован в головном мозге и гиппокампе и известен как регулирующий фактор для рецептора НМДА в головном мозге. D-аспарагиновая кислота локализована в мужской половой железе и шишковидном теле, и известно, что она принимает участие в регуляции гормональной секреции (Japanese Patent Unexamined Publication № 2005-3558). Однако физиологические активности D-аспарагиновой кислоты и D-аланина в каждой ткани ясно не определены.

[0021]

Как показано в следующих примерах, эффект стимулирования выработки коллагена посредством D-аспарагиновой кислоты и D-аланина до сих пор не был известен. Таким образом, композиция, способствующая выработке коллагена, по настоящему изобретению, содержащая D-аспарагиновую кислоту и/или D-аланин, является новым

изобретением.

[0022]

Недавно сообщалось, что мышцы линии ddY позволяли принимать внутрь, без ограничения, 10 мМ водный раствор D-аминокислоты в течение двух недель, и затем
5 измеряли концентрацию D-аминокислоты в каждом органе, которая составляла 3-1000 пмоль на железу в шишковидном теле и 2-500 нмоль на грамм сырого веса в ткани головного мозга (Morikawa, A. et al., Amino Acids, 32:13-20 (2007)). С учетом
вышесказанного, нижний предел ежедневного потребляемого количества D-аспарагиновой кислоты и D-аланина, содержащихся в композиции по настоящему
10 изобретению, вычисляли описанным ниже методом.

[0023]

D-аспарагиновая кислота по настоящему изобретению обладает эффектом стимулирования выработки коллагена в культивируемых фибробластах человека в пределах диапазона концентрации 0,01 мкМ (микромольная) - 320 мкМ
15 (микромольная), как описано в следующих примерах. Таким образом, количество D-аспарагиновой кислоты, которая содержится в композиции по настоящему изобретению, может быть любым, при условии, что D-аспарагиновая кислота, в указанном выше диапазоне концентрации, доставляется к фибробластам в кожной ткани *in vivo*. В отношении препарата для наружного нанесения на кожу по настоящему изобретению,
20 содержание D-аспарагиновой кислоты может составлять от 0,0000001% масс. до 50% масс. от всей композиции по изобретению, или вплоть до максимальной массовой концентрации, которую можно получить. В частности, в случае, когда композиция представляет собой средство для наружного нанесения на кожу, содержание D-аспарагиновой кислоты предпочтительно составляет от 0,000001% масс. до 30% масс.,
25 и наиболее предпочтительно от 0,00001% масс. до 3% масс. В случае, когда композиция по настоящему изобретению представляет собой средство для внутреннего введения, содержание D-аспарагиновой кислоты может быть в пределах от 0,0000001% масс. до 100% масс. В случае, когда композиция по настоящему изобретению представляет собой средство для внутреннего введения, содержание D-аспарагиновой кислоты
30 предпочтительно составляет от 0,0000002% масс. до 80% масс., и наиболее предпочтительно от 0,000001% масс. до 60% масс. Кроме того, нижний предел количества суточного приема D-аспарагиновой кислоты, содержащейся в композиции по настоящему изобретению, может составлять 0,01 нг, предпочтительно 0,1 нг, и более предпочтительно 1 нг на 1 кг массы тела.

35 [0024]

Как показано в следующих примерах, в пределах диапазона концентрации от 0,01 мкМ (микромольная) до 1000 мкМ (микромольная), D-аланин по настоящему изобретению обладает эффектом стимулирования выработки коллагена в культивируемых фибробластах человека. По существу, количество D-аланина,
40 содержащегося в средстве для улучшения состояния кожи, препарате для наружного нанесения на кожу и пищевой композиции по настоящему изобретению, может быть любым при условии, что D-аланин, в вышеуказанном диапазоне концентрации, доставляется в фибробласты в кожной ткани *in vivo*. В отношении препарата для наружного нанесения на кожу по настоящему изобретению, содержание D-аланина
45 может составлять от 0,000001% масс. до 50% масс. от всей композиции по изобретению, или вплоть до максимальной массовой концентрации, которую можно получить в лекарственном препарате. В частности, в случае, когда композиция представляет собой средство для наружного нанесения на кожу, содержание D-аланина предпочтительно

составляет от 0,00001% масс. до 30% масс., и наиболее предпочтительно от 0,0001% масс. до 10% масс. В случае, когда композиция по настоящему изобретению представляет собой средство для внутреннего введения, содержание D-аланина может быть в пределах от 0,000001% масс. до 100% масс. В случае, когда композиция по настоящему изобретению представляет собой средство для внутреннего введения, содержание D-аланина предпочтительно составляет от 0,00001% масс. до 80% масс. и наиболее предпочтительно от 0,0001% масс. до 60% масс. Кроме того, нижний предел количества суточного приема D-аланина, содержащегося в композиции по настоящему изобретению, может составлять 0,01 нг, предпочтительно 0,1 нг и более предпочтительно 1 нг на 1 кг массы тела.

[0025]

Композиция по настоящему изобретению может, кроме того, содержать одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, в дополнение к группе D-аспарагиновой кислоты, D-аланина, солей D-аспарагиновой кислоты и D-аланина, и/или производным D-аспарагиновой кислоты и D-аланина, способным высвобождать D-аспарагиновую кислоту и D-аланин посредством метаболизирующего фермента, и так далее *in vivo*, при условии, что эффект усиления выработки коллагена посредством D-аспарагиновой кислоты и D-аланина не ослабевает. Такие добавки включают, но этим не ограничиваются, разбавитель и наполнитель, связующее вещество и клейкое вещество, смазывающее вещество, вещество, обеспечивающее «скольжение», смягчитель, разрыхлитель, растворитель - носитель, буферизирующий агент, краситель, отдушку, подсластитель, консервант и стабилизатор, адсорбент, а также другие фармацевтические добавки, известные специалистам в данной области.

[0026]

Композиция по настоящему изобретению может быть получена с использованием в качестве активного компонента только D-аспарагиновой кислоты, D-аланина, соли D-аспарагиновой кислоты и D-аланина и/или производных D-аспарагиновой кислоты и D-аланина, способных высвобождать D-аспарагиновую кислоту и D-аланин посредством метаболизирующего фермента, и тому подобного, *in vivo*. Однако при условии, что эффект по настоящему изобретению не ослабевает, композиция может соответствующим образом быть получена с другими компонентами, используемыми для препарата для наружного нанесения на кожу, например, косметическими средствами, содержащими квазилекарственные препараты и фармацевтические препараты, если необходимо. Примеры других компонентов (т.е. компонентов, необязательно содержащихся в композиции) включают масло, поверхностно-активный агент, пудру, краситель, воду, спирты, загуститель, желатирующий агент, силиконы, антиоксидант, поглощающий УФ-агент, увлажняющий агент, отдушку, различные фармацевтически активные ингредиенты, консервант, регулирующий pH агент и нейтрализующий агент.

[0027]

Лекарственная форма композиции для усиления выработки коллагена по настоящему изобретению, применяемой для поддержания и/или улучшения состояния кожи (именуемая в дальнейшем “средство для улучшения состояния кожи”), может быть любой, которую обычно используют для композиций квазилекарственного препарата и фармацевтических композиций, содержащих средство для наружного нанесения на кожу, такой как мазь, крем, эмульсия, лосьон, пакет, гель и пластырь, оральный препарат, такой как порошок, гранулы, мягкая капсула и таблетка, назальный препарат, такой как назальный спрей и раствор для инъекции.

[0028]

Лекарственную форму средства для наружного нанесения на кожу в соответствии с настоящим изобретением особо никак не ограничивают при условии, что ее обычно используют для препарата для наружного нанесения на кожу и она включает мазь, крем, эмульсия, лосьон, пакет, гель и пластырь.

5 [0029]

Пищевая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать, помимо D-аспарагиновой кислоты, D-аланина, соли D-аспарагиновой кислоты и D-аланина и/или производных D-аспарагиновой кислоты и D-аланина, способных высвободить D-аспарагиновую кислоту и D-аланин с помощью метаболизирующего фермента, и тому подобное *in vivo*, заправку, краситель, консервант и другие компоненты, которые обычно могут быть использованы для пищевых продуктов при условии, что эффект усиления выработки коллагена посредством D-аспарагиновой кислоты и D-аланина не ослабевает.

[0030]

15 Пищевая композиция по настоящему изобретению может быть любой композицией, обычно используемой в качестве пищевой композиции, включающей, но ими не ограничиваясь, конфеты, печенье, ореховую пасту, “французскую приправу”, майонез, “французский хлеб”, соевый соус, йогурт, сушеные измельченные приправы для риса, приправы/соус для натто (японские ферментированные бобы сои), натто, неочищенный
20 черный укус.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0031]

На фиг.1 графически показан эффект D-аспарагиновой кислоты в отношении выработки коллагена I типа в нормальных дермальных фибропластах человека.

25 На фиг.2 графически показан эффект D-аланина в отношении выработки коллагена I типа в нормальных дермальных фибропластах человека.

На фиг.3 графически показан эффект L- и D-аспарагиновой кислоты в отношении выработки коллагена I типа в нормальных дермальных фибропластах человека.

30 На фиг.4 графически показан эффект L- и D-аланина в отношении выработки коллагена I типа в нормальных дермальных фибропластах человека.

На фиг.5 графически показан эффект D-аспарагиновой кислоты и D-аланина в отношении выработки ателоколлагена I типа в нормальных дермальных фибропластах человека.

35 На фиг.6 графически показан эффект D-аланина в отношении выработки ателоколлагена I типа в нормальных дермальных фибропластах человека.

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0032]

Описанные ниже примеры по настоящему изобретению предназначены только для иллюстрации настоящего изобретения, а не для ограничения его объема. Объем
40 настоящего изобретения ограничен только пунктами формулы изобретения.

[0033]

Все ссылки, приведенные в настоящем документе, включены посредством ссылки полностью.

Пример 1

45 [0034]

Способствующий выработке коллагена эффект D-аспарагиновой кислоты

Способы

Клеточная культура

Использовали коммерчески доступные человеческие неонатальные дермальные фибробласты (Cryo NHDF-Neo, производство Sanko Junyaku Co., Ltd.). Клетки инокулировали в коммерчески доступном 24-луночном планшете при 2×10^5 клеток на лунку. Клетки культивировали в течение четырех часов в коммерчески доступной среде для клеточных культур (D-MEM (глюкоза 1 г/л), производство Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), к которой добавляли 10%-ную фетальную бычью сыворотку (именуемая в дальнейшем как “стандартная среда”) в атмосфере 5% CO₂ и насыщенного водяного пара при температуре 37°C (градусы Цельсия).

[0035]

Добавление аминокислот

Далее, среду заменяли на коммерчески доступную среду для клеточных культур (D-MEM (глюкоза 1 г/л), производство Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) с добавлением 0,5% бычьего сывороточного альбумина (именуемая в дальнейшем “среда с низким содержанием сыворотки”) и культивировали в течение приблизительно одного дня в 5% CO₂ и насыщенного водяного пара при 37°C (градусы Цельсия). D-аспарагиновую кислоту (производство Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 018-04821) добавляли к среде с низким содержанием сыворотки с получением концентрации 0,01 мкМ (микромольная), 0,1 мкМ (микромольная), 10 мкМ (микромольная), 100 мкМ (микромольная) или 320 мкМ (микромольная). В качестве положительного контроля, L-аскорбилфосфат магния (н-гидрат магниевой соли фосфата L-аскорбиновой кислоты, именуемый в дальнейшем “АРМ”, производство Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 013-19641) добавляли к среде с низким содержанием сыворотки с получением концентрации 150 мкМ (микромольная), 250 мкМ (микромольная), или 500 мкМ (микромольная). Кроме того, вышеописанную среду с низким содержанием сыворотки, к которой не добавляли ни АРМ, ни D-аспарагиновую кислоту, использовали в качестве отрицательного контроля.

[0036]

Количественный анализ выработки коллагена I типа

После завершения культивирования клеток в течение двух дней супернатант культуры собирали и измеряли концентрацию С-концевого пептида проколлагена I типа (именуемый в дальнейшем “РІР”), полученного посредством человеческих неонатальных дермальных фибробластов, используя набор для ЕІА С-пептида проколлагена I (производство Takara Bio Inc.), в соответствии с инструкцией производителя.

[0037]

Количественные показатели результатов

На фиг.1 представлены результаты экспериментального исследования эффекта добавления D-аспарагиновой кислоты в отношении выработки коллагена I типа в человеческих неонатальных дермальных фибробластах. Величины ошибок для каждого экспериментального условия указывают на стандартные отклонения экспериментально измеренных значений, полученных повторением эксперимента четыре-шесть раз в одинаковых условиях. Кроме того, двойная звездочка (***) показывает, что р меньше чем 1% по тесту Бонферрони/Данна.

[0038]

Концентрация РІР составляла 583 нг/мл в отрицательном контроле. После добавления АРМ при концентрации 150 мкМ (микромольная), 250 мкМ (микромольная) и 500 мкМ (микромольная) (т.е. положительные контроли), концентрации РІР повышались до 1183 нг/мл, 1666 нг/мл и 1416 нг/мл, соответственно. После добавления D-

аспарагиновой кислоты при концентрации 0,01 мкМ (микромольная), 0,1 мкМ (микромольная), 10 мкМ (микромольная), 100 мкМ (микромольная) и 320 мкМ (микромольная) концентрации РІР составляли 1286 нг/мл, 1159 нг/мл, 1117 нг/мл, 1119 нг/мл и 1007 нг/мл, соответственно. Таким образом, по сравнению с отрицательным контролем, среда с добавлением АРМ или D-аспарагиновой кислоты показала статистически значимый эффект усиления выработки коллагена I типа при всех концентрациях. Кроме того, эффект усиления выработки коллагена I типа посредством D-аспарагиновой кислоты при концентрациях от 0,01 мкМ (микромольная) до 100 мкМ (микромольная) был аналогичен эффекту, полученному при использовании АРМ при нижней концентрации, т.е. 150 мкМ (микромольная), и, соответственно, это показывает, что D-аспарагиновая кислота имеет заметно более действенный эффект усиления выработки коллагена I типа, чем АРМ.

Пример 2

[0039]

Эффект стимулирования выработки коллагена посредством D-аланина

Способы

Клеточную культуру, добавление аминокислот и количественный анализ выработки коллагена I типа выполняли способом, аналогичным описанному в примере 1. В качестве аминокислоты использовали D-аланин (производство Peptide Institute, Inc., 2801) при концентрации 0,01 мкМ (микромольная), 0,1 мкМ (микромольная), 10 мкМ (микромольная), 1000 мкМ (микромольная) и 17400 мкМ (микромольная). Кроме того, в качестве отрицательного контроля использовали описанную выше среду с низким содержанием сыворотки, к которой не добавляли ни АРМ, ни D-аланин.

[0040]

Результаты количественного анализа

На фиг.2 представлены результаты экспериментального исследования эффекта добавления D-аланина в отношении выработки коллагена I типа в неонатальных дермальных фибробластах человека. Величины ошибок для каждого экспериментального условия указывают на стандартные отклонения экспериментально измеренных значений, полученных повторением эксперимента четыре-шесть раз в одинаковых условиях. Звездочка (*) показывает, что p меньше чем 5% по тесту Бонферрони/Данна. Двойная звездочка (**) показывает, что p меньше чем 1% по тесту Бонферрони/Данна.

[0041]

Концентрация РІР составляла 551 нг/мл в отрицательном контроле. После добавления АРМ при концентрации 150 мкМ (микромольная), 250 мкМ (микромольная) и 500 мкМ (микромольная) (т.е. положительные контроли) концентрации РІР повышались до 1183 нг/мл, 1666 нг/мл и 1416 нг/мл, соответственно, иллюстрируя усиление выработки коллагена I типа. После добавления D-аланина при концентрации 0,01 мкМ (микромольная), 0,1 мкМ (микромольная), 10 мкМ (микромольная), 1000 мкМ (микромольная) и 17400 мкМ (микромольная), концентрации РІР составляли 750 нг/мл, 789 нг/мл, 876 нг/мл, 823 нг/мл и 799 нг/мл, соответственно. Таким образом, по сравнению с отрицательным контролем, среда с добавлением АРМ или D-аланина демонстрировала статистически значимый эффект в отношении усиления выработки коллагена I типа при всех концентрациях.

Пример 3

[0042]

Эффект стимулирования выработки коллагена посредством L- и D-аспарагиновой

кислоты

Способы

Клеточную культуру, добавление аминокислот и количественный анализ выработки коллагена I типа выполняли способом, аналогичным описанному в примере 1. В качестве аминокислот использовали 0,1 мкМ (микромольная) D-аспарагиновой кислоты (производство Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 018-04821) и 0,1 мкМ (микромольная) L-аспарагиновой кислоты (производство Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 013-04832). Кроме того, в качестве отрицательного контроля использовали вышеописанную среду с низким содержанием сыворотки, к которой не добавляли ни L-аспарагиновую кислоту, ни D-аспарагиновую кислоту.

[0043]

Количественные показатели результатов

На фиг.3 представлены результаты экспериментального исследования эффекта добавления L- и D-аспарагиновой кислоты в отношении выработки коллагена I типа в человеческих неонатальных дермальных фибробластах. Величины ошибок для каждого экспериментального условия указывают на стандартные отклонения экспериментально измеренных значений, полученных повторением эксперимента шесть-двенадцать раз в одинаковых условиях. Двойная звездочка (***) показывает, что p меньше чем 1% по тесту Бонферрони/Данна.

[0044]

Концентрация PIP составляла 361 нг/мл в отрицательном контроле. После добавления L-аспарагиновой кислоты и D-аспарагиновой кислоты при концентрации 0,1 мкМ (микромольная), концентрация PIP составляла 406 нг/мл и 456 нг/мл, соответственно. Основываясь на этих результатах, обнаружили, что выработка коллагена I типа статистически значимо усиливается при добавлении 0,1 мкМ (микромольная) D-аспарагиновой кислоты, но не при добавлении 0,1 мкМ (микромольная) L-аспарагиновой кислоты.

Пример 4

[0045]

Эффект стимулирования выработки коллагена посредством L- и D-аланина

Способы

Клеточную культуру, добавление аминокислот и количественный анализ выработки коллагена I типа выполняли способом, аналогичным описанному в примере 1. В качестве аминокислот использовали 0,1 мкМ (микромольная) или 150 мкМ (микромольная) D-аланина (производство Peptide Institute, Inc., 2801) и 0,1 мкМ (микромольная) или 150 мкМ (микромольная) L-аланина (производство Peptide Institute, Inc., 2701). Кроме того, в качестве отрицательного контроля использовали вышеописанную среду с низким содержанием сыворотки, к которой не добавляли ни L-аланин, ни D-аланин.

[0046]

Количественные показатели результатов

На фиг.4 представлены результаты экспериментального исследования эффекта добавления L- и D-аланина в отношении выработки коллагена I типа в человеческих неонатальных дермальных фибробластах. Величины ошибок для каждого экспериментального условия указывают на стандартные отклонения экспериментально измеренных значений, полученных повторением эксперимента шесть-двенадцать раз в одинаковых условиях. Звездочка (*) и двойная звездочка (**) указывают, что p меньше чем 5% и меньше чем 1%, соответственно, по тесту Бонферрони/Данна.

[0047]

Концентрация РІР составляла 361 нг/мл в отрицательном контроле. После добавления D-аланина при концентрации 0,1 мкМ (микромольная) и 150 мкМ (микромольная) концентрации РІР составляли 502 нг/мл и 450 нг/мл, соответственно. После добавления L-аланина при концентрации 0,1 мкМ (микромольная) и 150 мкМ (микромольная) концентрации РІР составляли 405 нг/мл и 413 нг/мл, соответственно. На основе этих результатов обнаружили, что выработка коллагена I типа статистически значимо усиливается при добавлении 0,1 мкМ (микромольная) или 150 мкМ (микромольная) D-аланина, но не при добавлении 0,1 мкМ (микромольная) или 150 мкМ (микромольная) L-аланина.

Пример 5

[0048]

Эффект стимулирования выработки коллагена посредством D-аспарагиновой кислоты и D-аланина

Способы

Клеточную культуру и добавление аминокислот выполняли способом, аналогичным описанному в примере 1. В качестве аминокислот использовали 0,1 мкМ (микромольная) D-аспарагиновой кислоты (производство Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 018-04821) и 0,1 мкМ (микромольная) или 0,001 мкМ (микромольная) D-аланина (производство Peptide Institute, Inc., 2801). Кроме того, в качестве отрицательного контроля использовали вышеописанную среду с низким содержанием сыворотки, к которой не добавляли ни D-аспарагиновую кислоту, ни D-аланин. В качестве положительного контроля к вышеописанной среде с низким содержанием сыворотки добавляли АРМ с получением концентрации 250 мкМ (микромольная). Для оценки количества выработки коллагена I типа проколлаген I типа и тропоколлаген, продуцированные человеческими неонатальными дермальными фибробластами, обрабатывали пепсином (800-2500 единица/мг, P7000, производство SIGMA), и концентрацию ателоколлагена I типа измеряли посредством анализа ELISA с использованием человеческого коллагена I типа (EC1-E105, производство AC Biotechnologies) в соответствии с инструкцией производителя.

[0049]

Количественные показатели результатов (1)

На фиг.5 представлены результаты экспериментального исследования эффекта добавления D-аспарагиновой кислоты и D-аланина в отношении выработки ателоколлагена I типа в человеческих неонатальных дермальных фибробластах.

Величины ошибок для каждого экспериментального условия указывают на стандартные отклонения экспериментально измеренных значений, полученных повторением эксперимента пять-шесть раз в одинаковых условиях. Звездочка (*) и двойная звездочка (***) указывают, что p меньше чем 5% и меньше чем 1%, соответственно, по тесту Бонферрони/Данна.

[0050]

Концентрация ателоколлагена I типа составляла 1,8 мкг (микрограмм)/мл в отрицательном контроле. После добавления АРМ при концентрации 250 мМ (т.е. положительный контроль) концентрация ателоколлагена I типа повышалась до 3,9 мкг (микрограмм)/мл, демонстрируя усиление выработки коллагена I типа. После добавления D-аланина при концентрации 0,1 мкМ (микромольная) концентрация ателоколлагена I типа составляла 4,0 мкг (микрограмм)/мл. После добавления D-аспарагиновой кислоты при концентрации 0,1 мкМ (микромольная) концентрация ателоколлагена I типа составляла 3,8 мкг (микрограмм)/мл. На основе этих результатов обнаружили, что

выработка коллагена I типа статистически значимо усиливается при добавлении 0,1 мкМ (микромольная) D-аспарагиновой кислоты или D-аланина.

[0051]

Количественные показатели результатов (2)

5 На фиг.6 представлены результаты экспериментального исследования эффекта добавления D-аланина на выработку ателоколлагена I типа в человеческих неонатальных дермальных фибробластах. Величины ошибок для каждого экспериментального условия указывают на стандартные отклонения экспериментально измеренных значений, полученных повторением эксперимента два раза в одинаковых
10 условиях.

[0052]

Концентрация ателоколлагена I типа составляла 1,7 мкг (микрограмм)/мл в отрицательном контроле. После добавления АРМ при концентрации 250 мМ (т.е. положительный контроль) концентрация ателоколлагена I типа повышалась до 2,6 мкг
15 (микрограмм)/мл, демонстрируя усиление выработки коллагена I типа. После добавления D-аланина при концентрации 0,001 мкМ (микромольная) концентрация ателоколлагена I типа составляла 2,1 мкг (микрограмм)/мл.

Пример 6

[0053]

20 Примеры составов композиции, содержащие D-аспарагиновую кислоту и/или D-аланин в соответствии с настоящим изобретением, т.е. эмульсионный препарат, пластырь, таблетка, мягкая капсула, гранула, напиток, конфета, печенье, ореховая паста, французская приправа, майонез, французский хлеб, соевый соус, йогурт, сухая приправа для риса, приправа/соус для натто, натто, неочищенный черный уксус, крем,
25 крем для тела, гель, пиллинговая маска, влажное обертывание, эмульсия, лосьон для кожи и аэрозольный препарат, приведены ниже. Все указанные образцы составов являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

[0054]

30

Образец композиции 1 (Эмульсионный препарат)

(Состав)	Содержание (% масс.)
D-аспарагиновая кислота	0,4
Бегениловый спирт	0,2
Цетанол	0,5
35 Моноглицериновый эфир жирной кислоты	1,8
Гидрированное касторовое масло POE (60)	1,0
Белый вазелин	2,0
Жидкий парафин	10,0
Изопропил мирилат	3,0
40 Метил полисилоксан (6 cs)	1,5
Концентрированный глицерин	13,0
Дипропиленгликоль	2,0
Карбоксивиниловый полимер	0,25
Натрий гиалуронат	0,005
Гидроксид калия	Надлежащее количество
45 Молочная кислота	Надлежащее количество
Натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	Надлежащее количество
Этилпарабен	Надлежащее количество
Очищенная вода	Остальное
	100,000

[0055]

Образец композиции 2 (Эмульсионный препарат)

(Состав)	Содержание (% масс.)
5 D-аланин	10
Бегениловый спирт	0,2
Цетанол	0,5
Моноглицериновый эфир жирной кислоты	1,8
Гидрированное касторовое масло POE (60)	1,0
Белый вазелин	2,0
Жидкий парафин	10,0
10 Изопропил миристант	3,0
Метил полисилоксан (6 cs)	1,5
Концентрированный глицерин	13,0
Дипропиленгликоль	2,0
Карбоксвиниловый полимер	0,25
15 Натрий гиалуронат	0,005
Гидроксид калия	Надлежащее количество
Молочная кислота	Надлежащее количество
Натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	Надлежащее количество
Этилпарабен	Надлежащее количество
Очищенная вода	Остальное
20	100,000

[0056]

Образец композиции 3 (Пластырь)

(Состав)	Содержание (% масс.)
25 D-аспарагиновая кислота	0,3
Полиакриловая кислота	3,0
Полиакрилат натрия	2,5
Желатин	0,5
Натрий-карбоксиметилцеллюлоза	4,0
Поливиниловый спирт	0,3
30 Концентрированный глицерин	14,0
1,3-бутиленгликоль	12,0
Гидроксид алюминия	0,1
Натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,03
Метилпарабен	0,1
35 Очищенная вода	Остальное
	100,00

[0057]

Образец композиции 4 (Пластырь)

(Состав)	Содержание (% масс.)
40 D-аланин	15,0
Полиакриловая кислота	3,0
Полиакрилат натрия	2,5
Желатин	0,5
Натрий-карбоксиметилцеллюлоза	4,0
Поливиниловый спирт	0,3
45 Концентрированный глицерин	14,0
1,3-бутиленгликоль	12,0
Гидроксид алюминия	0,1
Натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,03
Метилпарабен	0,1

Очищенная вода		Остальное
		100,00
[0058]		
5	Образец композиции 5 (Таблетка)	
	(Состав)	Содержание (мг/таблетка)
	D-аспарагиновая кислота и/или D-аланин	360,5
	Лактоза	102,4
	Кальций-карбоксиметилцеллюлоза	29,9
	Гидроксипропилцеллюлоза	6,8
10	Стеарат магния	5,2
	Кристаллическая целлюлоза	10,2
		515,0
[0059]		
	Образец композиции 6 (Таблетка)	
15	(Состав)	Содержание (мг/таблетка)
	Эфир сахарозы	70
	Кристаллическая целлюлоза	74
	Метилцеллюлоза	36
	Глицерин	25
	D-аспарагиновая кислота и/или D-аланин	475
20	N-ацетилглюкозамин	200
	Гиалуроновая кислота	150
	Витамин E	30
	Витамин B6	20
	Витамин B2	10
	α(альфа)-Липоевая кислота	20
25	Коэнзим Q10	40
	Керамид (экстракт коньяка)	50
	L-пролин	300
		1500
[0060]		
30	Образец композиции 7 (Мягкая капсула)	
	(Состав)	Содержание (мг/капсула)
	Пищевое соевое масло	530
	Экстракт эвкоммии вязолистной	50
35	Экстракт женьшеня	50
	D-аспарагиновая кислота и/или D-аланин	100
	Маточное молочко	50
	Мака	30
	GABA	30
	Пчелиный воск	60
40	Желатин	375
	Глицерин	120
	Глицериновый эфир жирной кислоты	105
		1500
[0061]		
45	Образец композиции 8 (Мягкая капсула)	
	(Состав)	Содержание (мг/капсула)
	Масло ростков коричневого риса	659
	D-аспарагиновая кислота и/или D-аланин	500
	Ресвератрол	1

Экстракт ростков лотоса	100
Эластин	180
DNA	30
Фолиевая кислота	30
	<hr/>
	1500

5 [0062]

Образец композиции 9 (Гранула)

(Состав)	Содержание (мг/пакет)
D-аспарагиновая кислота и/или D-аланин	400
Витамин С	100
Соевый изофлавоны	250
Восстановленная лактоза	300
Соевый олигосахарид	36
Эритритол	36
Декстрин	30
Отдушка	24
Лимонная кислота	24
	<hr/>
	1200

[0063]

Образец композиции 10 (Напиток)

(Состав)	Содержание (г/60 мл)
Экстракт эвкоммии вязолистной	1,6
Экстракт женьшеня	1,6
D-аспарагиновая кислота	0,2
Сироп с пониженным содержанием мальтозы	28
Эритритол	8
Лимонная кислота	2
Отдушка	1,3
N-ацетилглюкозамин	1
Гиалуронат натрия	0,5
Витамин Е	0,3
Витамин В6	0,2
Витамин В2	0,1
α(альфа)-Липоевая кислота	0,2
Коэнзим Q10	1,2
Керамид (экстракт коньяка)	0,4
L-пролин	2
Очищенная вода	Остальное
	<hr/>
	60

[0064]

Образец композиции 11 (Напиток)

(Состав)	Содержание (г/60 мл)
Экстракт эвкоммии вязолистной	1,6
Экстракт женьшеня	1,6
D-аланин	8
Сироп с пониженным содержанием мальтозы	28
Эритритол	8
Лимонная кислота	2
Отдушка	1,3
N-ацетилглюкозамин	1
Натрий гиалуронат	0,5
Витамин Е	0,3

	Витамин В6	0,2
	Витамин В2	0,1
	α(альфа)-Липоевая кислота	0,2
	Коэнзим Q10	1,2
	Керамид (экстракт коньяка)	0,4
5	L-пролин	2
	Очищенная вода	Остальное
		60

[0065]

	Образец композиции 12 (Конфета)	
10	(Состав)	Содержание (% масс.)
	Сахар	50
	Сироп	48
	D-аспарагиновая кислота и/или D-аланин	1
	Отдушка	1
15		100

[0066]

	Образец композиции 13 (Печенье)	
	(Состав)	Содержание (% масс.)
20	Слабая мука	45,0
	Коровье масло	17,5
	Гранулированный сахар	20,0
	D-аспарагиновая кислота и/или D-аланин	4,0
25	Яйца	12,5
	Отдушка	1,0
		100,0

[0067]

Способ получения образца состава 13 (Печенье)

30 Гранулированный сахар по частям добавляют к животному маслу при перемешивании, добавляют яйца, D-аспарагиновую кислоту и/или D-аланин и отдушку и перемешивают. После энергичного смешивания добавляют однородно просеянную слабую муку и перемешивают с небольшой скоростью и оставляют выдерживаться в виде объемной массы в холодильнике. Затем формируют и выпекают в течение 15 минут при температуре 170°C (градусы Цельсия) с получением печенья.

35 [0068]

	Образец композиции 14 (Ореховая паста)	
	(Состав)	Содержание (г)
	Соя	1000
40	Солодовый рис	1000
	Соль	420
	D-аспарагиновая кислота и/или D-аланин	158
	Вода	Остальное
		4000

[0069]

45 Способ получения образца композиции 14 (Ореховая паста)

Солодовый рис тщательно смешивали с солью. Промытые соевые бобы замачивали в течение ночи в трехкратном избытке по объему воды, которую затем сливали и добавляли свежую воду при кипячении и выливали в дуршлаг, собирая отвар (бульон

для tanemizu), в котором растворяли D-аспарагиновую кислоту и/или D-аланин в количестве 10% масс./об. Пропаренные бобы сразу разминали, объединяли с солодовым рисом, смешанным с солью, в который добавляли бульон для tanemizu, содержащий растворенную в нем D-аспарагиновую кислоту и/или D-аланин, и однородно смешивали с получением глиноподобного продукта. Запекали и плотно наполняли в контейнер без образования каких-либо пустот и поверхность содержимого разравнивали и герметически закрывали пластиковой пленкой. Спустя три месяца содержимое переносили в новый контейнер и поверхность разравнивали и герметически закрывали пластиковой пленкой. Вместо добавления D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина в бульон tanemizu может быть использован солодовый рис, вырабатывающий большое количество D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина. Такой солодовый рис может быть выбран путем определения количества D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина с помощью способа, описанного в публикации не прошедшего экспертизу патента № 2008-185558. Альтернативно, коммерчески доступная ореховая паста может быть дополнена D-аспарагиновой кислотой и/или D-аланином или их солью.

[0070]

Образец композиции 15 (Французская приправа)

(Состав)	Содержание (г)
Салатное масло	27,45
Уксус	30,45
Хлорид натрия	0,9
D-аспарагиновая кислота	0,2
Перец	1,0
	<hr/> 60,0

25 [0071]

Образец композиции 16 (Французская приправа)

(Состав)	Содержание (г)
Салатное масло	27,0
Уксус	30,0
Хлорид натрия	0,9
D-аланин	1,1
Перец	1,0
	<hr/> 60,0

35 [0072]

Способ получения образца композиций 15 и 16 (Французская приправа) Уксус объединяли с хлоридом натрия и D-аспарагиновой кислотой или D-аланином и затем тщательно перемешивали до растворения. В смесь добавляли салатное масло, и смесь тщательно перемешивали и потом добавляли перец.

40 [0073]

Образец композиции 17 (Майонез)

(Состав)	Содержание (г)
Салатное масло	134,5
Уксус	5
Хлорид натрия	0,9
D-аспарагиновая кислота	0,5
Яичный желток	18
Сахар	0,2
Перец	0,9
	<hr/>

[0074]

Образец композиции 18 (Майонез)

	(Состав)	Содержание (г)
5	Салатное масло	134,0
	Уксус	5
	Хлорид натрия	0,9
	D-аланин	1
	Яичный желток	18
10	Сахар	0,2
	Перец	0,9
		<hr/> 160,0

[0075]

Способ получения образца композиций 17 и 18 (майонез)

15 Яичный желток (комнатная температура) объединяли с уксусом, хлоридом натрия, D-аспарагиновой кислотой или D-аланином и перцем и тщательно перемешивали, используя взбивалку. Перемешивание продолжали, добавляя по частям салатное масло до образования эмульсии. Наконец, добавляли сахар и смесь перемешивали.

[0076]

20 Образец композиции 19 (Французский хлеб)

	(Состав)	Содержание (г)
	Мука из твердых сортов пшеницы	140
	Слабая мука	60
	Хлорид натрия	3
25	Сахар	6
	D-аспарагиновая кислота	2
	Сухие дрожжи	4
	Теплая вода	128
		<hr/> 343

[0077]

30 Образец композиции 20 (Французский хлеб)

	(Состав)	Содержание (г)
	Мука из твердых сортов пшеницы	140
	Слабая мука	60
	Хлорид натрия	3
35	Сахар	6
	D-аланин	17
	Сухие дрожжи	4
	Теплая вода	120
		<hr/> 350

[0078]

40 Способ получения образца композиций 19 и 20 (Французский хлеб)

45 Теплую воду смешивали с 1 г сахара и сухими дрожжами, затем оставляли подвергаться предварительной ферментации. Муку из твердых сортов пшеницы, слабую муку, хлорид натрия, 5 г сахара и D-аспарагиновую кислоту или D-аланин помещали в миску, в которой были предварительно ферментированные дрожжи. После тщательно замешивания теста в шар проводили первичную ферментацию при температуре 30°C (градусы Цельсия). Тесто опять замешивали и оставляли выдерживаться и затем придавали соответствующую форму, которую подвергали конечной ферментации, используя электронное оборудование для ферментации. После формования нарезок

выпечку осуществляли в течение 30 минут в печи при температуре 220°C (градусы Цельсия).

[0079]

Образец композиции 21 (Соевый соус)		
(Состав)		Содержание (г)
Коммерчески доступный соевый соус		996
D-аспарагиновая кислота		4
		1000

[0080]

Образец композиции 22 (Соевый соус)		
(Состав)		Содержание (г)
Коммерчески доступный соевый соус		900
D-аланин		100
		1000

[0081]

Способ получения образца композиций 21 и 22 (Соевый соус)

В коммерчески доступный соевый соус добавляли D-аспарагиновую кислоту или D-аланин и тщательно перемешивали. Вместо добавления D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина или их соли для ферментации соевого соуса может быть использован солодовый рис, вырабатывающий большое количество D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина. Такой солодовый рис может быть выбран путем определения количества D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина с помощью способа, описанного в публикации не прошедшего экспертизу патента № 2008-185558.

[0082]

Образец композиции 23 (Йогурт)		
(Состав)		Содержание (г)
Молоко		898
<i>L. bulgaricus</i>		50
<i>S. thermophilus</i>		50
D-аспарагиновая кислота		2
		1000

[0083]

Образец композиции 24 (Йогурт)		
(Состав)		Содержание (г)
Молоко		850
<i>L. bulgaricus</i>		50
<i>S. thermophilus</i>		50
D-аланин		50
		1000

[0084]

Способ получения образца композиции 23 и 24 (Йогурт)

Ферментацию проводят при температуре от 40 до 45°C (градусы Цельсия). Может быть использована другая коммерчески доступная микрофлора для ферментации семян и в коммерчески доступный йогурт может быть добавлена D-аспарагиновая кислота или D-аланин. Вместо добавления D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина или их соли может быть использована микрофлора семенного материала, вырабатывающая большое количество D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина. Такая микрофлора может быть выбрана путем определения количества D-аспарагиновой кислоты и/или

D-аланина с помощью способа, описанного в публикации не прошедшего экспертизу патента № 2008-185558.

[0085]

5	Образец композиции 25 (Сухая приправа для риса)	
	(Состав)	Содержание (г)
	D-аспарагиновая кислота и/или D-аланин	50
	Красная водоросль	15
	L-глутамат натрия	10
	Хлорид натрия	2
10	Обжаренный кунжут	10
	Сухая стружка скумбрии	10
	Сахар	1
	Соевый соус	2
		<hr/>
		100

[0086]

15	Образец композиции 26 (Приправа/Соус для натто)	
	(Состав)	Содержание (г)
	Коммерчески доступный соус для натто	9,8
	D-аспарагиновая кислота	0,2
20		<hr/>
		10

[0087]

25	Образец композиции 27 (Приправа/Соус для натто)	
	(Состав)	Содержание (г)
	Коммерчески доступный соус для натто	9
	D-аланин	1
		<hr/>
		10

[0088]

30	Образец композиции 28 (Натто)	
	(Состав)	Содержание (г)
	Коммерчески доступный натто	19,9
	D-аспарагиновая кислота и/или D-аланин	0,1
		<hr/>
		20

[0089]

35 Способ получения образца композиции 28 (Натто)
 Вместо добавления D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина или их соли для выработки натто может быть использована микрофлора, вырабатывающая большое количество D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина. Такая микрофлора может быть выбрана путем определения количества D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина с
 40 помощью способа, описанного в публикации не прошедшего экспертизу патента № 2008-185558.

[0090]

45	Образец композиции 29 (Неочищенный черный уксус)	
	(Состав)	Содержание (г)
	Коммерчески доступный неочищенный черный уксус	996
	D-аспарагиновая кислота	4
		<hr/>
		1000

[0091]

Образец композиции 30 (Неочищенный черный уксус)

(Состав)	Содержание (г)
Коммерчески доступный неочищенный черный уксус	900
D-аланин	100
	1000

5

[0092]

Способ получения образца композиции 29 и 30 (Неочищенный черный уксус)

Вместо добавления D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина или их соли для выработки уксуса, черного уксуса или неочищенного уксуса может быть использована микрофлора семенного материала, вырабатывающая большое количество D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина. Такая микрофлора может быть выбрана путем определения количества D-аспарагиновой кислоты и/или D-аланина с помощью способа, описанного в публикации не прошедшего экспертизу патента № 2008-185558.

10

[0093]

15

Образец композиции 31 (Крем)

(Состав)	Содержание (% масс.)
Жидкий парафин	3
Белый вазелин	1
Диметил полисилоксан	1
20 Стеариловый спирт	1,8
Бегениловый спирт	1,6
Глицерин	8
Дипропиленгликоль	5
Масло ореха макадамии	2
Гидрированное масло	3
25 Сквалан	6
Стеариновая кислота	2
Холестерил гидроксистеарат	0,5
Цетил 2-этилгексаноат	4
Полиоксиэтилен гидрированное касторовое масло	0,5
Самозмульгирующийся глицерил моностеарат	3
30 Гидроксид калия	0,15
Гексаметафосфат натрия	0,05
Триметил глицин	2
Калий аскорбил токоферил фосфат	1
Токоферил ацетат	0,1
D-аспарагиновая кислота	0,4
35 Парабен	Надлежащее количество
Тринатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,05
4-трет-Бутил-4'-метокси дибензоилметан	0,05
Глицерил этилгексаноат диметоксициннамат	0,05
Краситель	Надлежащее количество
40 Карбоксивиниловый полимер	0,05
Очищенная вода	Остальное
	100,00

[0094]

Образец композиции 32 (Крем)

45

(Состав)	Содержание (% масс.)
Жидкий парафин	3
Белый вазелин	1
Диметил полисилоксан	1
Стеариловый спирт	1,8

	Бегениловый спирт	1,6
	Глицерин	8
	Дипропиленгликоль	5
	Масло ореха макадамии	2
	Гидрированное масло	3
5	Сквалан	6
	Стеариновая кислота	2
	Холестерил гидроксистеарат	0,5
	Цетил 2-этилгексаноат	4
	Полиоксипропилен гидрированное касторовое масло	0,5
10	Самоэмульгирующийся глицерил моностеарат	3
	Гидроксид калия	0,15
	Гексаметафосфат натрия	0,05
	Триметил глицин	2
	Калий аскорбил токоферил фосфат	1
	Токоферил ацетат	0,1
15	D-аланин	10
	Парабен	Надлежащее количество
	Тринатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,05
	4-трет-Бутил-4'-метокси дибензоилметан	0,05
	Глицерил этилгексаноат диметоксисиннамат	0,05
	Краситель	Надлежащее количество
20	Карбоксивиниловый полимер	0,05
	Очищенная вода	Остальное
		100,00

[0095]

	Образец композиции 33 (Крем для тела)	Содержание (% масс.)
25	(Состав)	
	Диметил полисилоксан	3
	Декаметил циклопентасилоксан	13
	Додекаметил циклогексасилоксан	12
	Полиоксиэтилен метилполисилоксан сополимер	1
30	Этанол	2
	Изопропанол	1
	Глицерин	3
	Дипропиленгликоль	5
	Полиэтиленгликоль 6000	5
	Гексаметафосфат натрия	0,05
35	Токоферил ацетат	0,1
	D-аспарагиновая кислота	0,4
	Экстракт фенхеля обыкновенного	0,1
	Экстракт гаммелиса вирджинского (дикого орешка)	0,1
	Экстракт женьшеня	0,1
	L-ментол	Надлежащее количество
40	Сложный эфир параоксибензойной кислоты (Парабен)	Надлежащее количество
	Тринатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,05
	Диморфолинопиридазинон	0,01
	Изопентил триметоксисиннамат трисилоксан	0,1
	Желтый оксид железа	Надлежащее количество
45	Титанат кобальта	Надлежащее количество
	Диметил дистеарил аммоний гекторит	1,5
	Поливиниловый спирт	0,1
	Гидроксиэтилцеллюлоза	0,1
	Триметилсилоксисиликат	2

Отдушка		Надлежащее количество
Очищенная вода		Остальное
		100,00
[0096]		
5	Образец композиции 34 (Крем для тела)	
	(Состав)	Содержание (% масс.)
	Диметил полисилоксан	3
	Декаметил циклопентасилоксан	13
	Додекаметил циклогексасилоксан	12
10	Полиоксиэтилен метилполисилоксан сополимер	1
	Этанол	2
	Изопропанол	1
	Глицерин	3
	Дипропиленгликоль	5
	Полиэтиленгликоль 6000	5
15	Гексаметафосфат натрия	0,05
	Токоферил ацетат	0,1
	D-аланин	10
	Экстракт фенхеля обыкновенного	0,1
	Экстракт гаммелиса вирджинского (дикого орешка)	0,1
	Экстракт женьшеня	0,1
20	L-ментол	Надлежащее количество
	Сложный эфир параоксибензойной кислоты (Парабен)	Надлежащее количество
	Тринатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,05
	Диморфолинопиридазинон	0,01
	Изопентил триметоксидинамат трисилоксан	0,1
25	Желтый оксид железа	Надлежащее количество
	Титанат кобальта	Надлежащее количество
	Диметил дистеарил аммоний гекторит	1,5
	Поливиниловый спирт	0,1
	Гидроксиэтилцеллюлоза	0,1
	Триметилсилоксисиликат	2
30	Отдушка	Надлежащее количество
	Очищенная вода	Остальное
		100,00

[0097]

Образец композиции 35 (Гель)		
35	(Состав)	Содержание (% масс.)
	Диметил полисилоксан	5
	Глицерин	2
	1,3-бутиленгликоль	5
	Полиэтиленгликоль 1500	3
40	Полиэтиленгликоль 20000	3
	Цетил этилгексаноат	3
	Лимонная кислота	0,01
	Цитрат натрия	0,1
	Гексаметафосфат натрия	0,1
	Дикалий глицирризинат	0,1
45	D-аспарагиновая кислота	0,4
	Токоферил ацетат	0,1
	Экстракт корня шлемника байкальского	0,1
	Экстракт камнеломки плетеной	0,1
	Тринатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,1

	Ксантановая смола	0,3
	Акрилаты/С10-30 алкилакрилат кроссполимер (Пемулен TR-2)	0,05
	Порошок агар-агара	1,5
	Феноксизтанол	Надлежащее количество
	Дибутилгидрокситолуол	Надлежащее количество
5	Очищенная вода	Остальное
		100,00

[0098]

Образец композиции 36 (Гель)

	(Состав)	Содержание (% масс.)
10	Диметил полисилоксан	5
	Глицерин	2
	1,3-бутиленгликоль	5
	Полиэтиленгликоль 1500	3
	Полиэтиленгликоль 20000	3
15	Цетил этилгексаноат	3
	Лимонная кислота	0,01
	Цитрат натрия	0,1
	Гексаметафосфат натрия	0,1
	Дикалий глицирризинат	0,1
20	D-аланин	10
	Токоферил ацетат	0,1
	Экстракт корня шлемника байкальского	0,1
	Экстракт камнеломки плетеной	0,1
	Тринатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,1
	Ксантановая смола	0,3
25	Кроссполимер акрилаты/С10-30 алкилакрилат (Пемулен TR-2)	0,05
	Порошок агар-агара	1,5
	Феноксизтанол	Надлежащее количество
	Дибутилгидрокситолуол	Надлежащее количество
	Очищенная вода	Остальное
		100,00

30 [0099]

Образец композиции 37 (Пиллинговая маска)

	(Состав)	Содержание (% масс.)
	Этанол	10
	1,3-бутиленгликоль	6
35	Полиэтиленгликоль 4000	2
	Оливковое масло	1
	Масло ореха макадамии	1
	Фитостерил гидроксистеариновая кислота	0,05
	Молочная кислота	0,05
40	Лактат натрия	0,1
	Динатрий аскорбил сульфат	0,1
	Калий аскорбил токоферил фосфат	0,1
	D-аспарагиновая кислота	0,4
	Рыбный коллаген	0,1
	Натрий хондроитин сульфат	0,1
45	Натрий-карбоксиметилцеллюлоза	0,2
	Поливиниловый спирт	12
	Сложный эфир параоксибензойной кислоты (Парабен)	Надлежащее количество
	Отдушка	Надлежащее количество
	Очищенная вода	Остальное

[0100]

Образец композиции 38 (Пиллинговая маска)

	(Состав)	Содержание (% масс.)
5	Этанол	10
	1,3-бутиленгликоль	6
	Полиэтиленгликоль 4000	2
	Оливковое масло	1
	Масло ореха макадамии	1
10	Фитостерил гидроксистеариновая кислота	0,05
	Молочная кислота	0,05
	Лактат натрия	0,1
	Динатрий аскорбил сульфат	0,1
	Калий аскорбил токоферил фосфат	0,1
15	D-аланин	15
	Рыбный коллаген	0,1
	Натрий хондроитин сульфат	0,1
	Натрий-карбоксиметилцеллюлоза	0,2
	Поливиниловый спирт	12
	Сложный эфир параоксибензойной кислоты (Парабен)	Надлежащее количество
20	Отдушка	Надлежащее количество
	Очищенная вода	Остальное
		100,00

[0101]

Образец композиции 39 (Влажное обертывание)

	(Состав)	Содержание (% масс.)
25	Глицерин	1
	1,3-бутиленгликоль	8
	Ксилит	2
	Полиэтиленгликоль 1500	2
30	Розмариновое масло	0,01
	Масло шалфея	0,1
	Лимонная кислота	0,02
	Цитрат натрия	0,08
	Гексаметафосфат натрия	0,01
	Гидроксипропил-β(бета)-циклодекстрин	0,1
35	D-аспарагиновая кислота	0,25
	Березовый экстракт	0,1
	Лавандовое масло	0,01
	Ксантановая смола	0,05
	Карбоксивиниловый полимер	0,15
40	Сложный эфир параоксибензойной кислоты (Парабен)	Надлежащее количество
	Очищенная вода	Остальное
		100,00

[0102]

Образец композиции 40 (Влажное обертывание)

	(Состав)	Содержание (% масс.)
45	Глицерин	1
	1,3-бутиленгликоль	8
	Ксилит	2
	Полиэтиленгликоль 1500	2

	Розмариновое масло	0,01
	Масло шалфея	0,1
	Лимонная кислота	0,02
	Цитрат натрия	0,08
	Гексаметафосфат натрия	0,01
5	Гидроксипропил-β(бета)-циклодекстрин	0,1
	D-аланин	8
	Березовый экстракт	0,1
	Лавандовое масло	0,01
	Ксантановая смола	0,05
	Карбоксивиниловый полимер	0,15
10	Сложный эфир параоксибензойной кислоты (Парабен)	Надлежащее количество
	Очищенная вода	Остальное
		100,00

[0103]

15	Образец композиции 41 (Эмульсия)	
	(Состав)	Содержание (% масс.)
	Жидкий парафин	7
	Белый вазелин	3
	Декаметил циклопентасилоксан	2
20	Бегениловый спирт	1,5
	Глицерин	5
	Дипропиленгликоль	7
	Полиэтиленгликоль 1500	2
	Масло жожоба	1
	Изостеариновая кислота	0,5
25	Стеариновая кислота	0,5
	Бегеновая кислота	0,5
	Пентаэритритол тетра(2-этилгексаноат)	3
	Цетил 2-этилгексаноат	3
	Глицерин моностеарат	1
	Полиоксиэтилен-глицерин моностеарат	1
30	Гидроксид калия	0,1
	Гексаметафосфат натрия	0,05
	Стеарил глицирретинат	0,05
	D-аспарагиновая кислота	0,2
	Экстракт маточного молочка	0,1
35	Дрожжевой экстракт	0,1
	Токоферил ацетат	0,1
	Ацелированный натрий гиалуронат	0,1
	Тринатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,05
	4-трет-Бутил-4'-метоксидибензоил метан	0,1
	2-Этилгексил параметоксициннамат	0,1
40	Карбоксивиниловый полимер	0,15
	Парабен	Надлежащее количество
	Отдушка	Надлежащее количество
	Очищенная вода	Остальное
		100,00

[0104]

45	Образец композиции 42 (Эмульсия)	
	(Состав)	Содержание (% масс.)
	Жидкий парафин	7
	Белый вазелин	3

	Декаметилпентасилоксан	2
	Бегениловый спирт	1,5
	Глицерин	5
	Дипропиленгликоль	7
	Полиэтиленгликоль 1500	2
5	Масло жожоба	1
	Изостеариновая кислота	0,5
	Стеариновая кислота	0,5
	Бегеновая кислота	0,5
	Пентаэритритол тетра (2-этилгексаноат)	3
10	Цетил 2-этилгексаноат	3
	Глицерин моностеарат	1
	Полиоксиэтилен-глицерин моностеарат	1
	Гидроксид калия	0,1
	Гексаметафосфат натрия	0,05
	Стеарил глицирретинат	0,05
15	D-аланин	5
	Экстракт маточного молочка	0,1
	Дрожжевой экстракт	0,1
	Токоферил ацетат	0,1
	Ацелированный натрий гиалуронат	0,1
	Тринатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,05
20	4-трет-Бутил-4'-метоксидбензоил метан	0,1
	2-Этилгексил параметоксициннамат	0,1
	Карбоксивиниловый полимер	0,15
	Парабен	Надлежащее количество
	Отдушка	Надлежащее количество
	Очищенная вода	Остальное
25		100,00

[0105]

Образец композиции 43 (Эмульсия)

	(Состав)	Содержание (% масс.)
30	Диметил полисилоксан	2
	Бегениловый спирт	1
	Бутиловый спирт	0,5
	Глицерин	5
	1,3-бутиленгликоль	7
	Эритритол	2
35	Гидрированное масло	3
	Сквалан	6
	Пентаэритритол тетра (2-этилгексаноат)	2
	Полиоксиэтилен глицерил изостеарат	1
	Полиоксиэтилен глицерил моностеарат	1
	D-аспарагиновая кислота	0,3
40	Гидроксид калия	Надлежащее количество
	Гексаметафосфат натрия	0,05
	Феноксизтанол	Надлежащее количество
	Карбоксивиниловый полимер	0,1
	Очищенная вода	Остальное
		100,00

45 [0106]

Образец композиции 44 (Эмульсия)

	(Состав)	Содержание (% масс.)
	Диметил полисилоксан	2

	Бегениловый спирт	1
	Бутиловый спирт	0,5
	Глицерин	5
	1,3-бутиленгликоль	7
	Эритритол	2
5	Гидрированное масло	3
	Сквалан	6
	Пентаэритритол тетра (2-этилгексаноат)	2
	Полиоксиэтилен глицерил изостеарат	1
	Полиоксиэтилен глицерил моностеарат	1
	D-аланин	10
10	Гидроксид калия	Надлежащее количество
	Гексаметафосфат натрия	0,05
	Феноксизтанол	Надлежащее количество
	Карбоксивиниловый полимер	0,1
	Очищенная вода	Остальное
		100,00

15 [0107]

Образец композиции 45 (Лосьон для кожи)

(Состав)	Содержание (% масс.)
Этиловый спирт	5
Глицерин	1
20 1,3-бутиленгликоль	5
Полиоксиэтилен полиоксипропилендецил тетрадециловый эфир	0,2
Гексаметафосфат натрия	0,03
Триметил глицин	1
Полиаспарагинат натрия	0,1
25 Калий аскорбил токоферил фосфат	0,1
Тиотаурин	0,1
D-аспарагиновая кислота	0,3
Тринатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,1
Карбоксивиниловый полимер	0,05
Гидроксид калия	0,02
30 Феноксизтанол	Надлежащее количество
Отдушка	Надлежащее количество
Очищенная вода	Остальное
	100,00

[0108]

35

Образец композиции 46 (Лосьон для кожи)

(Состав)	Содержание (% масс.)
Этиловый спирт	5
Глицерин	1
1,3-бутиленгликоль	5
40 Калий аскорбил токоферил фосфат	0,2
Гексаметафосфат натрия	0,03
Триметил глицин	1
Полиаспарагинат натрия	0,1
Калий аскорбил токоферил фосфат	0,1
45 Тиотаурин	0,1
D-аланин	10
Тринатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,1
Карбоксивиниловый полимер	0,05
Гидроксид калия	0,02
Феноксизтанол	Надлежащее количество

Отдушка	Надлежащее количество
Очищенная вода	Остальное
	100,00

[0109]

5

Образец композиции 47 (Лосьон для кожи)

(Состав)	Содержание (% масс.)
Этанол	10
Дипропиленгликоль	1
Полиэтиленгликоль 1000	1
10 Полиоксиэтилен метил глюкозид	1
Масло жожоба	0,01
Глицерил три(2-этилгексаноат)	0,1
Полиоксиэтилен гидрированное касторовое масло	0,2
Полиглицерил диизостеарат	0,15
Натрий N-стеароил-L-глутамат	0,1
15 Лимонная кислота	0,05
Цитрат натрия	0,2
Гидроксид калия	0,4
Дикалий глицирризинат	0,1
Аргинин гидрохлорид	0,1
L-аскорбиновая кислота-2-глюкозид	2
20 D-аспарагиновая кислота	0,2
Тринатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,05
Октил 4-метоксициннамат	0,01
Дибутилгидрокситолуол	Надлежащее количество
Парабен	Надлежащее количество
Глубоководная морская вода	3
25 Отдушка	Надлежащее количество
Очищенная вода	Остальное
	100,00

[0110]

30

Образец композиции 48 (Лосьон для кожи)

(Состав)	Содержание (% масс.)
Этанол	10
Дипропиленгликоль	1
Полиэтиленгликоль 1000	1
Полиоксиэтилен метил глюкозид	1
35 Масло жожоба	0,01
Глицерил три(2-этилгексаноат)	0,1
Полиоксиэтилен гидрированное касторовое масло	0,2
Полиглицерил диизостеарат	0,15
Натрий N-стеароил-L-глутамат	0,1
40 Лимонная кислота	0,05
Цитрат натрия	0,2
Гидроксид калия	0,4
Дикалий глицирризинат	0,1
Аргинин гидрохлорид	0,1
L-аскорбиновая кислота-2-глюкозид	2
45 D-аланин	12
Тринатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,05
Октил 4-метоксициннамат	0,01
Дибутилгидрокситолуол	Надлежащее количество
Парабен	Надлежащее количество
Глубоководная морская вода	3

Отдушка	Надлежащее количество
Очищенная вода	Остальное
	100,00

[0111]

5	Образец композиции 49 (Основной раствор аэрозольного состава на основе мочевины для внешнего применения)	
	(Состав)	Содержание (% масс.)
	Этанол	15,0
	Полиоксиэтилен гидрированное касторовое масло 50	1,5
	Дифенилгидрамин	1,0
10	Дибукаин	2,0
	Токоферил ацетат	0,5
	D-аспарагиновая кислота	0,1
	Изостеариновая кислота	0,1
	1,3-бутиленгликоль	3,0
15	Полиэтиленгликоль 400	3,0
	Камфара	0,05
	Мочевина	20,0
	Очищенная вода	Остальное
		100,00

[0112]

20	Образец композиции 50 (Основной раствор аэрозольного препарата на основе мочевины для внешнего применения)	
	(Состав)	Содержание (% масс.)
	Этанол	15,0
	Полиоксиэтилен гидрированное касторовое масло 50	1,5
	Дифенилгидрамин	1,0
25	Дибукаин	2,0
	Токоферил ацетат	0,5
	D-аланин	5
	Изостеариновая кислота	0,1
	1,3-бутиленгликоль	3,0
	Полиэтиленгликоль 400	3,0
30	Камфара	0,05
	Мочевина	20,0
	Очищенная вода	Остальное
		100,00

[0113]

35	Образец композиции 51 (Аэрозольный спрей на основе мочевины)	
	(Состав)	Содержание (% масс.)
	Основной раствор аэрозольного состава на основе мочевины для внешнего применения	65,0
	Диметиловый эфир	35,0
40		100,00

[0114]

Способ наполнения образцом композиции 51 (Аэрозольный спрей на основе мочевины)

45 Основным раствором аэрозольного препарата на основе мочевины для внешнего применения и диметиловым эфиром наполняли аэрозольный алюминиевый баллон под давлением, наружная поверхность которого покрыта тефлоном (зарегистрированная торговая марка) для изготовления аэрозольного препарата.

Формула изобретения

1. Композиция, способствующая выработке коллагена I типа в дермальных фибропластах человека, содержащая одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из D-аспарагиновой кислоты, D-аланина и/или солей, и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок.

2. Композиция по п.1, предназначенная для поддержания и/или улучшения состояния кожи.

3. Композиция по п.2, где состоянием кожи является старение кожи от воздействия ультрафиолетовых лучей и/или морщины кожи.

4. Композиция по любому из пп.1-3, предназначенная для применения в средстве для наружного нанесения на кожу.

15

20

25

30

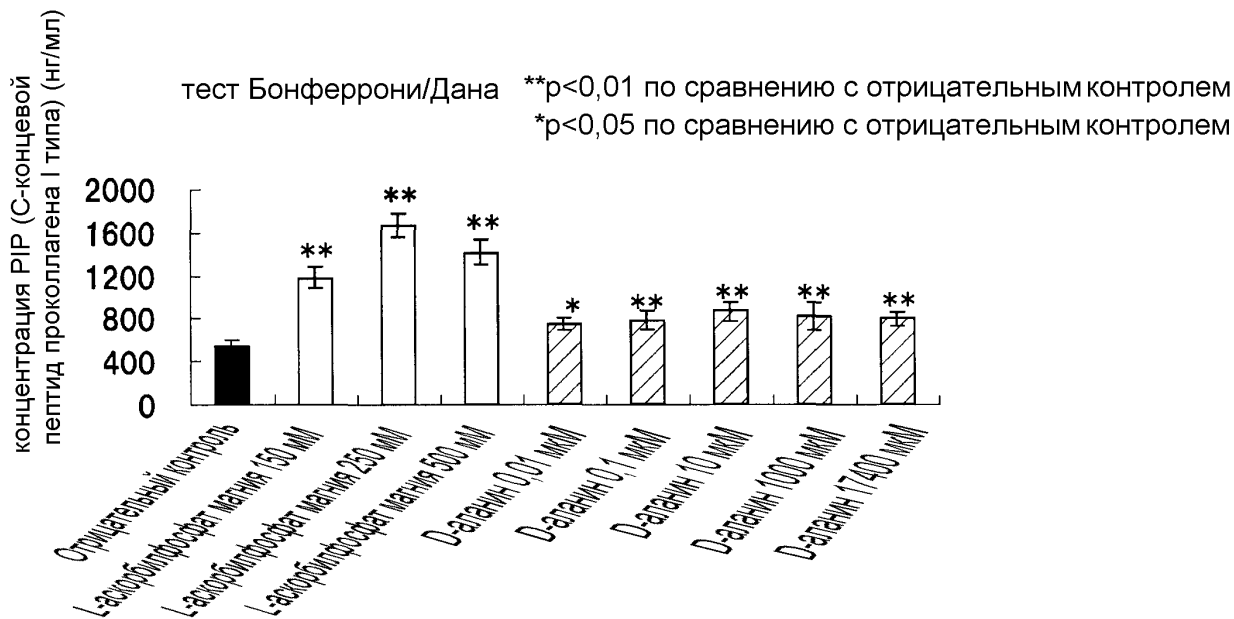
35

40

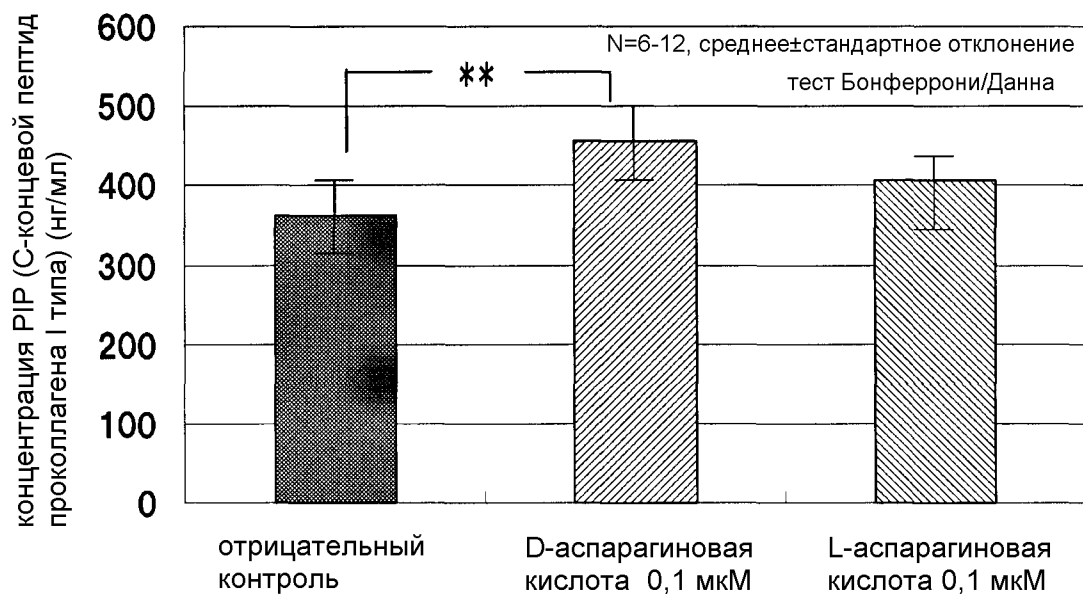
45



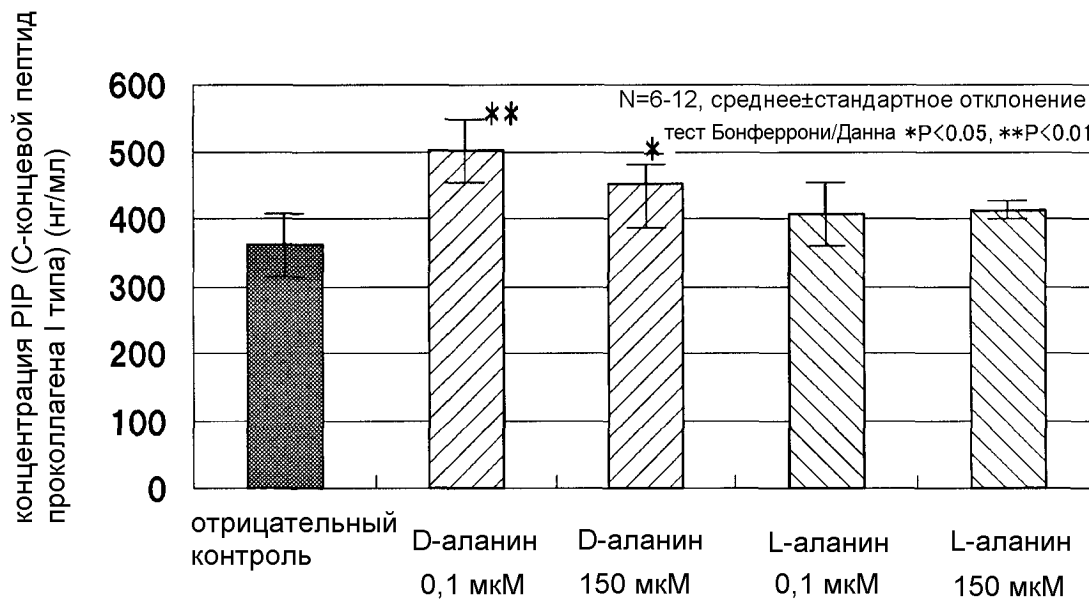
Фиг. 1



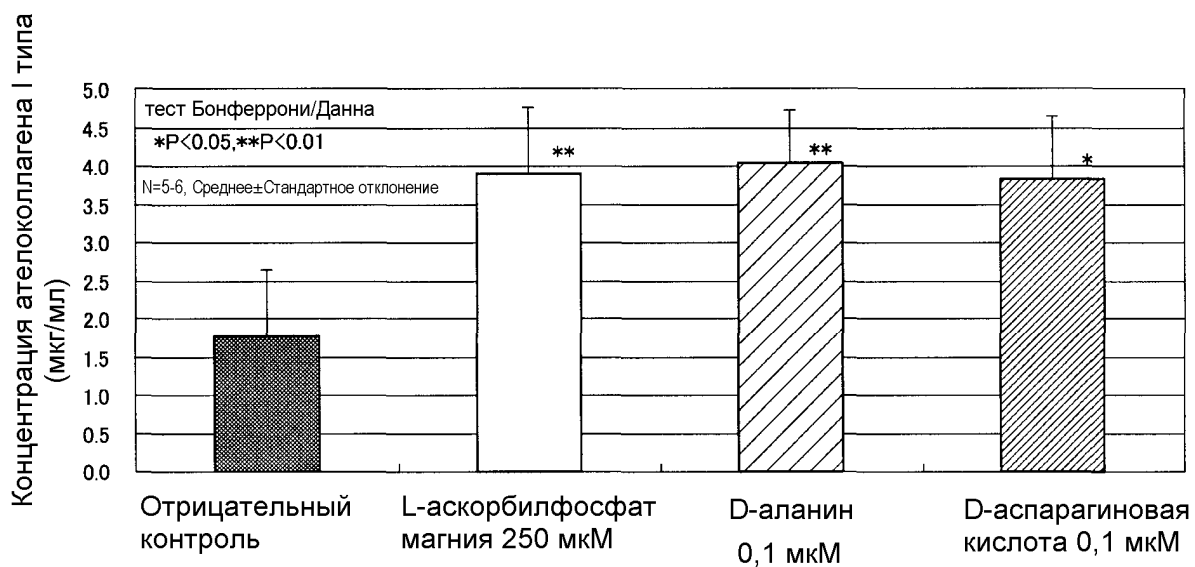
Фиг. 2



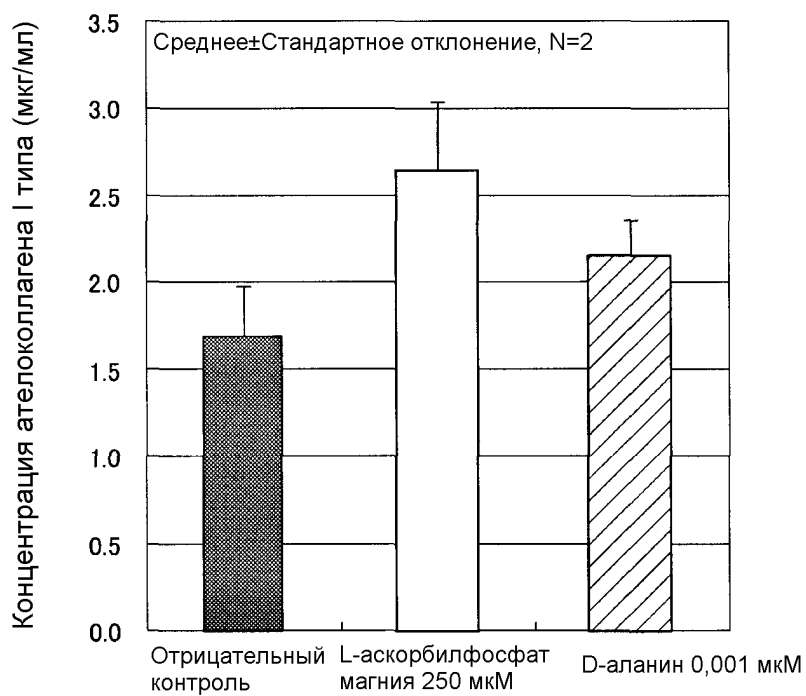
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6