

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. April 2010 (15.04.2010)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/040345 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 36/59 (2006.01) A61K 36/21 (2006.01)
A61K 36/36 (2006.01) A61K 36/12 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2009/001401

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Oktober 2009 (12.10.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2008 050 957.4
10. Oktober 2008 (10.10.2008) DE
10 2009 011 264.2 5. März 2009 (05.03.2009) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): VERDEVITAL BERATUNGS-, IMPORT- UND VERTRIEBSGESELLSCHAFT MBH [DE/DE]; Domäne 8, 37120 Bovenden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SEIDLOVA-WUTTKE, Dana [DE/DE]; Domäne 8, 37120 Bovenden (DE). WUTTKE, Wolfgang [DE/DE]; Domäne 8, 37120 Bovenden (DE).

(74) Anwalt: SIMANDI, Claus; Postfach 14 46, 53773 Hennef/Bonn (DE).

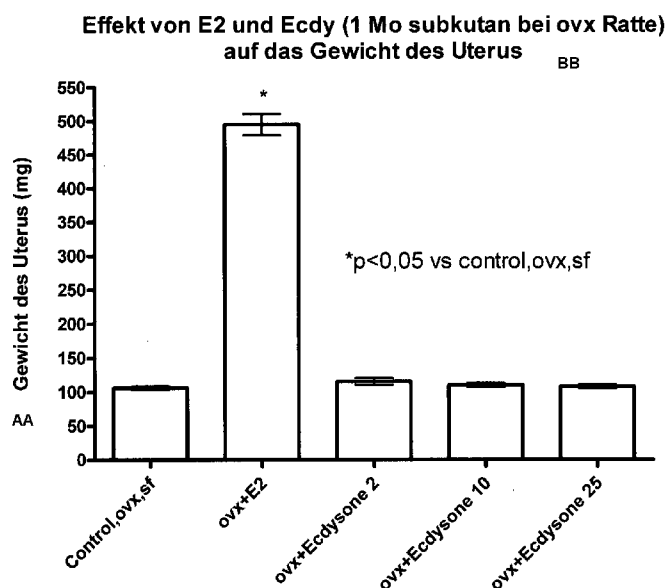
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ECDYSONE DERIVATIVES AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung : ECDYSON-DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG



AA... Weight of the uterus

BB... Effect of E2 and Ecdy (1 month subcutaneously in ovx rats) on the weight of the uterus

(57) Abstract: The invention relates to ecdysone derivatives, pharmaceutical drugs containing the same or the salts thereof, also in the form of a plant extract or a nutritional supplement, and to the use of ecdysone derivatives, ecdysteroids for the human and veterinary treatment and prophylaxis of age-related diseases, particularly osteoporosis, osteoarthritis, incontinence and obesity, particularly the lipotoxic effect, arteriosclerosis, heart diseases, particularly cardiac insufficiency, hypertension, particularly the metabolic syndrome, anemia, hyperandrogenemia, menopausal continence disorders, menopausal hot flashes associated with a hyperstimulation of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator, menopausal and climacteric ailments (women) or andropausal ailments (men), and age-typical skin conditions, particularly cellulite, alopecia, and wound healing.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Ecdyson-Derivate, Arzneimittel die diese oder deren Salze enthalten, auch in Form eines Pflanzenextraktes oder eines Nahrungsergänzungsmittels, und die Verwendung der Ecdyson-Derivate, Ecdysteroiden zur human- und veterinärmedizinischen Behandlung und Prophylaxe von Alterserkrankungen, insbesondere Osteoporose, Osteoarthritis, Inkontinenz sowie Fett-

leibigkeit,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2010/040345 A2



Veröffentlicht:

- *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)*

insbesondere des lipotoxischen Effektes, Arteriosklerose, Herzerkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, Hypertonus, insbesondere des metabolischen Syndroms, Anämien, Hyperandrogenämie, Menopausale Kontinenzstörungen, menopause Hitzewallungen, die mit einer Hyperstimulation des hypothalamischen Gonadotropin Releasing Hormon-Pulsgenerators assoziiert sind, menopause und klimakterischen Beschwerden (Frau) oder andropause Beschwerden (Mann) sowie alterstypische Hauterscheinungen, insbesondere Zellulite, Alopezie und Wundheilung.

Ecdyson-Derivate und deren Verwendung

5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft Ecdyson-Derivate, Arzneimittel die diese oder deren Salze enthalten, auch in Form eines Pflanzenextraktes oder eines Nahrungsergänzungsmittels oder Functional Food, und die Verwendung der Ecdyson –Derivate, Ecdysteroiden oder Pflanzenextrakte zur human- und veterinärmedizinischen Behandlung und Prophylaxe von Alterserkrankungen, insbesondere Osteoporose, Osteoarthritis, Inkontinenz sowie Fettleibigkeit, insbesondere des lipotoxischen Effektes, Arteriosklerose, Herzerkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, Hypertonus, insbesondere des metabolischen Syndroms, Anämien, Hyperandrogenämie, Menopausale Kontinenzstörungen, menopause Hitzewallungen, die mit einer Hyperstimulation des hypothalamischen Gonadotropin Releasing Hormon-Pulsgenerators assoziiert sind, menopause und klimakterischen Beschwerden (Frau) oder andropause Beschwerden (Mann) sowie alterstypische Hauterscheinungen, insbesondere Zellulite, Alopezie und Wundheilung.

Ecdyson ("Häutungshormon", (22R)-2 β ,3 β , 14, 22, 25-Pentahydroxy-5 β -cholest-7-en-6-on) ist das Steroidhormon der Arthropoden. Es wird von der Prothoraxdrüse gebildet, wirkt als Gegenspieler zum Juvenilhormon und reguliert die Larvenhäutung und die Metamorphose. Ecdysteroide sind im erwachsenen Tier ebenfalls an der sexuellen Reifung und an Fortpflanzungsvorgängen beteiligt (gonadotrope Wirkung). Die Erfindung betrifft ebenfalls Ecdysteroide im Sammelbegriff für Steroidhormone wie eben Ecdyson oder 20-OH-Ecdyson („Ecdysteron“), die bei vielen Invertebratengruppen vorkommen. Produziert werden Ecdysteroide ebenfalls in den Prothoraxdrüsen der Insekten. Das bekannte Ecdyson ist identisch mit dem Crustecdyson, dem Häutungshormon der Crustaceen (Krebstiere). Ecdyson kommt in 1000-mal höherer Konzentration auch in Pflanzen vor (Phytoectosteroide im Gegensatz zu Zooectosteroiden). Für Ecdyson-Derivate ist vor allem die En-on-Struktur im Ring B und 14 OH im Ring C charakteristisch.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

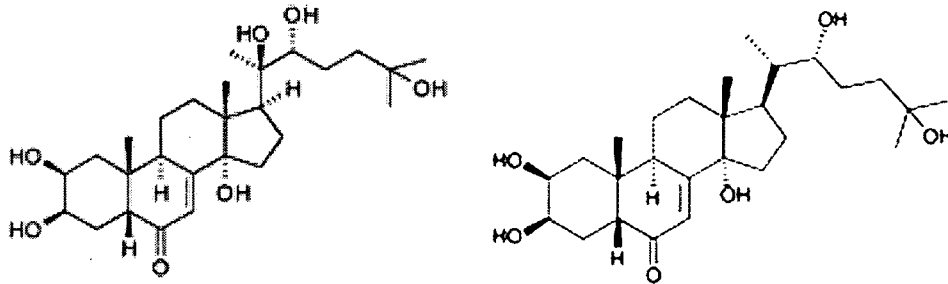


Abb. 1:

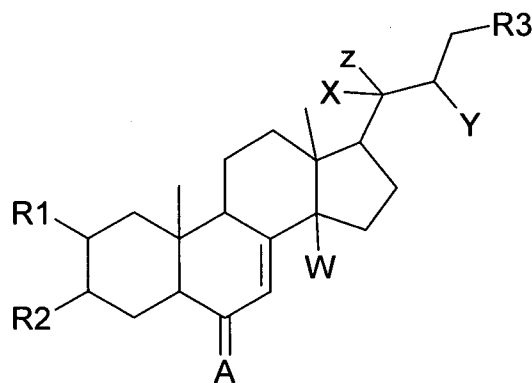
Links: „20-OH-Ecdyson“

= beta-Ecdyson ((2β,3β,5β,22R)-2,3,14,20,22,25-hexahydroxycholest-7-en-6-on)

5 Rechts: Ecdyson ((2β,3β,5β,22R)-2,3,14,22,25-hexahydroxycholest-7-en-6-on)

Überraschenderweise wurde nunmehr gefunden, dass Ecdyson-Derivate potente
 Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Alterserkrankungen, insbesondere
 Osteoporose, Osteoarthritis, Inkontinenz sowie Fettleibigkeit, insbesondere des
 10 lipotoxischen Effektes, Arteriosklerose, Herzerkrankungen, insbesondere
 Herzinsuffizienz, Hypertonus, insbesondere des metabolischen Syndroms, Anämien,
 Hyperandrogenämie, Menopausale Kontinenzstörungen, menopause
 Hitzewallungen, die mit einer Hyperstimulation des hypothalamischen Gonadotropin
 Releasing Hormon-Pulsgenerators assoziiert sind, menopause und klimakterischen
 15 Beschwerden (Frau) oder andropause Beschwerden (Mann) sowie alterstypische
 Hauterscheinungen, insbesondere Zellulite, Alopezie und Wundheilung darstellen.

Die Erfindung betrifft Ecdyson-Derivate der allgemeinen Formel I:



20

wobei jeweils

R1 und R2 unabhängig voneinander

Hydrogen, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl(C0-9)alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkenyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkynyl, substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl sind,

und / oder OR11 und OR21 ist, wobei R11 die Bedeutung von R1 hat und R21 die Bedeutung von R2 hat,

R3 C(R4)(R5)K ist, mit R4 und R5 unabhängig voneinander

Hydrogen, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkenyl, C₁-C₄-Alkynyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl(C0-9)alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl,

und

K ist OH, SH, NH₂, NHR6, wobei R6 C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkenyl annehmen kann,

A O, S, NH, N-R7, wobei R7 unabhängig von R6 die gleiche Bedeutung wie R6 annehmen kann.

W, X, Y unabhängig voneinander

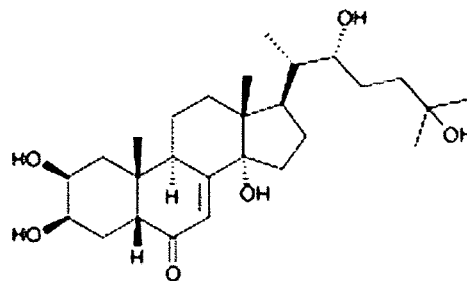
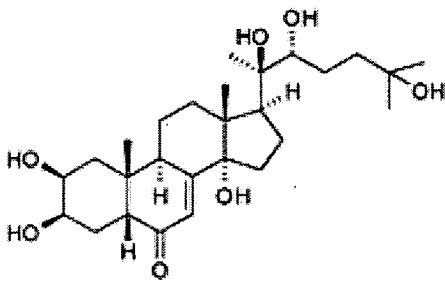
Hydrogen, OH, SH, NH₂, NHR8, wobei R8 C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkenyl annehmen kann,

Z Hydrogen, OH, SH, NH₂, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkenyl, C₁-C₄-Alkynyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl(C0-9)alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl sein kann,

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

5 Sofern diese Formel I nicht genuine oder native Ecdysteroiden abdeckt, können diese Derivate mittels üblichen Methoden der organischen Chemie aus den Formel IIA und Formel IIB (unten) gewonnen werden, ggfs. unter Verwendung von Schutzgruppen (siehe z.B. Organikum, 22. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, 2004).

Ganz besonders bevorzugt ist jedoch die Verbindung der Formel IIA oder Formel IIB (supra)



10

Formel IIA

Formel IIB

15

oder dessen Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, insbesondere deren natives Vorkommen in Pflanzenextrakten.

20

Die Erfindung betrifft bevorzugt außerdem Verbindungen der Formel I mit A = O und W = OH.

Weiterhin bevorzugt ist R1 und R2 mit OH, O-C₁-C₄-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkenyl.

Weiterhin bevorzugt ist mindestens ein W, X, Y gleich OH, oder mindestens zwei Substituenten aus W, X, Y gleich OH.

25

Weiterhin bevorzugt ist mindestens ein Substituent aus X, Y oder beide gleich Hydrogen, OH, C₁-C₄ Alkyl, vorzugsweise CH₃.

Z ist vorzugsweise O, CH₃, Hydrogen.

Insbesondere ist es vorteilhaft möglich über R1 und R2 am Ring A eine Erhöhung der Wasserlöslichkeit zu bewirken, dies erfolgt erfindungsgemäß z.B. über die Einführung von Gruppen, die vermehrt Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können und/oder polar und/oder ionisch sind.

Diese erfindungsgemäßen Verbindungen werden zur Herstellung von Arzneimitteln zur human- und veterinärmedizinischen Behandlung und Prophylaxe von Alterserkrankungen, insbesondere Osteoporose, Osteoarthritis, Inkontinenz sowie Fettleibigkeit, insbesondere des lipotoxischen Effektes, Arteriosklerose, Herzerkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, Hypertonus, insbesondere des metabolischen Syndroms, Anämien, Hyperandrogenämie, Menopausale Kontinenzstörungen, menopause Hitzewallungen, die mit einer Hyperstimulation des hypothalamischen Gonadotropin Releasing Hormon-Pulsgenerators assoziiert sind, menopause und klimakterischen Beschwerden (Frau) oder andropause Beschwerden (Mann) sowie alterstypische Hauterscheinungen, insbesondere Zellulite, Alopezie und Wundheilung.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Arzneimittel enthaltend obige Verbindungen der Formel I oder Formel IIA bzw. IIB samt den üblichen Trägern und Hilfsstoffen. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können diese Verbindungen Bestandteil eines Pflanzenextraktes sein oder in einem Pflanzenextrakt angereichert sein.

Im Rahmen dieser Erfindung wird mithilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel in einer bevorzugten Ausführungsform pathologische Osteoarthritis, insbesondere Arthrose (Osteoarthritis, syn. Arthrosis deformans) behandelt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird mithilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel pathologische Inkontinenz, vorzugsweise Harninkontinenz behandelt. Dies ist eine gestörte Reservoirfunktion der Harnblase mit unwillkürlichem Harnabgang, erfindungsgemäß ist die Form der Stressinkontinenz bevorzugt, andere Formen wie Dranginkontinenz, Reflexinkontinenz, Überlaufinkontinenz, extraurethrale Harninkontinenz sind jedoch umfasst. Eine Erhöhung des Blasendrucks über den des urethralen

Verschlussdrucks führt zu ungewolltem Harnabgang (Harninkontinenz). Ursache der Inkontinenz ist häufig die Erschlaffung der Beckenbodenmuskulatur. Das führt bei Erhöhung des Innendrucks im Bauchraum zu unwillkürlichem Harnabgang (=Stress-Inkontinenz), die erfindungsgemäß umfasst ist.

5 Zusätzlich entwickelt sich häufig eine übererregbare Blase (nervous bladder). Hierbei kontrahiert sich die Blasenmuskulatur unwillkürlich, ohne daß der Verschlussdruck der Urethra ebenfalls ansteigt. Das führt ebenfalls zu ungewolltem Harnabgang (=Drang (Urge) Inkontinenz), die erfindungsgemäß umfasst ist. Ferner umfasst sind synonyme Begriffe wie Blasendrang oder Blasenschwäche.

10

Durch günstige Wirkungen auf die Beckenbodenmuskulatur und gleichzeitig auf die „nervöse“ Überaktivität der Blasenmuskulatur können die erfindungsgemäßen Arzneimittel die häufig vorkommende Mischform beider Inkontinenzarten günstig beeinflussen bzw. deren Entstehung verhindern.

15

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird mithilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel pathologische Fettleibigkeit (Obesity, Obesitas), Arteriosklerose, Hypertonus, insbesondere des metabolischen Syndroms, insbesondere des lipotoxische Effektes, behandelt.

20

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird mithilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel der lipotoxische Effekt behandelt.

25

Beim lipotoxischen Effekt werden aus Fettzellen (Adipozyten), insbesondere von braunem Fett und Fettzellen im Knochenmark, toxische Substanzen, sogenannte Zytokine sezerniert. Durch diese Zytokine werden Knochen-, Knorpel- und Muskelaufbau nachteilig beeinflusst. In Tierexperimenten konnten die Erfinder zeigen, dass dieser lipotoxische Effekt durch die erfindungsgemäßen Arzneimittel gehemmt werden kann.

30

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird mithilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel pathologische Osteoporose behandelt.

35

Im Rahmen dieser Erfindung werden ebenfalls mithilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel pathologisch primäre und sekundäre Osteoporose behandelt. Primäre Osteoporose, wie idiopathisch, postmenopausal (Typ I), senil (Typ II).

Sekundäre Osteoporose, wie:

- endokrin, metabolisch (Cushing-Syndrom, Hyperthyreose, Hypogonadismus, Hyperparathyroidismus, Akromegalie, Diabetes mellitus, Homocystinurie),
- iatrogen, medikamentös (Glukokortikoide, Heparine, Schilddrüsenhormone, GnRH-Agonisten, Danazol, Glutethimid, Laxanzien, Colestyramin),
- myelogen, onkologisch (Plasmozytom, Mastozytose, lymphoproliferative Erkrankungen, diffuse Knochenmarkkarzinose),
- parainfektös, immunogen (rheumatoide Arthritis, Enteritis regionalis Crohn),
- Inaktivität, Immobilisation (Bettruhe, Paraplegie, Hemiplegie),
- hereditäre Bindegewebeerkrankungen (Osteogenesis imperfecta, Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom),
- komplexe Osteopathien (renale Osteopathie, intestinale Osteopathie).

In einer weiteren Ausführungsform werden mithilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel Anämien behandelt, hierbei sind sämtliche Formen der Anämie (auch so genannte Blutarmut) umfasst.

In einer weiteren Ausführungsform werden mithilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel Herzerkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche) behandelt, bei der das Herz nicht mehr imstande ist, eine den Anforderungen entsprechende Förderleistung zu erbringen, entweder Rechtsherzinsuffizienz, Linksherzinsuffizienz oder Globalinsuffizienz (Schweregrade nach New York Heart Association (Abk. NYHA in vier Gruppen) samt Folgeerkrankungen, wie Herzinfarkt, pulmonale Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Myokarditis, einschließlich Symptome bei Dekompensation Stauungszeichen im großen und kleinen Kreislauf (Lungenödem, periphere Ödeme, Stauungen aller Organe), Verminderung der Blutversorgung der Kreislaufperipherie, Herzvergrößerung, Tachykardie, Zyanose. Aufgrund der nachgewiesenen muskelstärkenden Wirkung der erfindungsgemäßen Arzneimittel können Herzerkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, behandelt werden, auch aufgrund der günstigen Wirkung der erfindungsgemäßen Arzneimittel auf die Blutfette (siehe Beispiele 2 und 8).

In einer weiteren Ausführungsform werden die erfindungsgemäßen Arzneimittel alternativ zur so genannten Hormonersatztherapie eingesetzt. Besonders vorteilhaft binden die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht an Estrogenrezeptoren und

zeigen keine uterotrope, estrogenere oder androgene Wirkung (siehe Figuren 1, 2 und 3).

Dieser Ausschluss der uterotropen, estrogenen oder androgenen Wirkung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt mittels Liganden-Bindungsassays (Uterotropie- bzw Hershberger-Assays (W. Owens, E. Zeiger et al.: The OECD program to validate the rat Hershberger bioassay to screen compounds for in vivo androgen and antiandrogen responses. Phase 1: use of a potent agonist and a potent antagonist to test the standardized protocol. Environ. Health Perspect. (2006) 114, 8: S. 1259-1265)). Die Erfinder konnten nachweisen, dass die erfindungsgemäßen Arzneimittel nicht an Estrogen-Rezeptoren binden. Zudem wird nicht das Wachstum der Samenblase und der Prostata stimuliert.

In einer weiteren Ausführungsform werden mithilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel Hyperandrogenämie, Menopausale Kontinenzstörungen, menopause Hitzewallungen, die mit einer Hyperstimulation des hypothalamischen Gonadotropin Releasing Hormon-Pulsgenerators assoziiert sind oder zur Behandlung von menopause und klimakterischen Beschwerden (Frau) oder andropause Beschwerden (Mann) behandelt.

In der Menopause kommt es zu einem Absinken der Estradiolspiegel in Folge des Erlöschens der Ovarialfunktion. Dies resultiert in einer Abschwächung proliferativer Prozesse und führt im Hypothalamus zu einer Verstärkung der Aktivität des GnRH-Pulsgenerators. (Der Gonadotropin-Releasing-Hormon-Pulsgenerator ist eine Art Taktgeber im Hypothalamus und taktet die pulsatile Ausschüttung von LH, wobei Steroide die Amplitude und die Frequenz beeinflussen.) Durch Überaktivität des hypothalamischen GnRH Pulsgenerators kommt es bei klimakterischen/postmenopausalen Frauen und bei andropausalen Männern zu zahlreichen psychovegetativen Beschwerden (Weitstellung der Hautgefäße, so genannte „hot flushes“ mit nächtlichem Schwitzen).

In Abwesenheit genügend hohem Estradiolspiegel im Blut überwiegen im Knochengewebe die Aktivität der Osteoklasten und der Abbau der Knochenmasse, der mit erhöhter Bruchgefahr des Skelettes einhergeht. Gleichzeitig besteht langfristig die Gefahr der Plaquebildung im Gefäßsystem und damit das erhöhte Risiko von Infarkten.

Die Erfinder konnten in Tierversuchen günstige Wirkungen auf klimakterische/postmenopausale/andropausale Symptome bzw. Erkrankungen mittels der erfindungsgemäßen Arzneimittel nachweisen. Nachteilig ist, das

Estrogene in ovariectomierten (ovx) Ratten das Gewicht des Uterus stimulieren und Androgene in orchiectomierten (orx) Ratten die Gewichte der Prostata und der Samenblase stimulieren (Figuren 1 bis 3). Die erfindungsgemäßen Arzneimittel weisen jedoch keine solche Stimulation auf und sind daher vorteilhaft einsetzbar für die Behandlung der klimakterischen / (post)menopausen / andropausen Beschwerden.

In einer weiteren Ausführungsform werden mithilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel alterstypische Hauterscheinungen behandelt.

Im Rahmen dieser Erfindung werden unter „alterstypische Hauterscheinungen“ solche Hauterscheinungen verstanden, wie z.B. Falten, Zellulite, Orangenhaut, Hautrötungen, pergamentähnliche Veränderungen, Alopezie. Erfindungsgemäß ist die Prophylaxe und Behandlung von Zellulite und Alopezie bevorzugt. Zellulite ist eine nichtentzündliche, konstitutionell bedingte umschriebene Degeneration der kollagenen und elastischen Fasern des subkutanen Bindegewebes in der Oberschenkel- und Glutäalregion und geht zumeist mit Obesity einher. Darüber hinaus werden mithilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel insbesondere die Hemmung von Haarausfall bzw. Stärkung des Haarwachstums bewirkt. Zudem erweisen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel förderlich für die Wundheilung, insbesondere bei alternden Menschen.

Alle vorbenannten Indikationen sind z.B. im Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, de Gruyter, Berlin (2007) beschrieben.

In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen Substituenten folgende Definitionen:

Der Term „Alkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge und optional eine CH₂-Gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann. So bedeutet C₁₋₄-Alkyl z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, C₁₋₆-Alkyl z.B. C₁₋₄-Alkyl, Pentyl, 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl-butyl.

„C(0-x)“: hier bedeutet „0“ kein Kohlenstoff und x = Anzahl der Kohlenstoffe in der Kette.

Der Term „Alkenyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit einer oder mehreren C=C-Doppelbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei mehrere Doppelbindungen bevorzugt konjugiert sind. So bedeutet C₂₋₆-Alkenyl z.B. Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1,3-Butdienyl, 2,4-Butdienyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentdienyl, 2,4-Pentdienyl, 1,4-Pentdienyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 1,3-Hexadienyl, 4-Methyl-1-pentenyl oder 3,3-Dimethyl-butenyl.

Der Term „Alkynyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit einer oder mehreren C-C-Dreifachbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei auch zusätzliche Doppelbindungen vorliegen können. So bedeutet C₂₋₆-Alkynyl z.B. Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 2-Methyl-2-propinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 1,4-Pentdiinyl, 1-Pentin-4-enyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 1,3-Hexdiinyl, 4-Methyl-1-pentinyl oder 3,3-Dimethyl-butinyl.

Der Term „Cycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoffgruppen, mit 3 bis 8 C-Atomen wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl, Cyclohexylmethylen, Cycloheptyl oder Cyclooctyl, als auch Heterocycloalkyl wie folgt definiert.

Die Verbindungen der Formel I oder Formel IIA bzw. IIB können als solche oder falls sie acidische oder basische Gruppen aufweisen in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Basen oder Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Trifluoressigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin. Beispiele für Basen sind Alkaliionen, bevorzugt Na, K, Erdalkaliionen, bevorzugt Ca, Mg, Ammoniumionen.

Ebenfalls können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form von Einschlussverbindungen vorliegen, wie Cyclodextrin, insbesondere alpha-

Cyclodextrin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral verabfolgt werden. Die Applikation kann auch i.v., i.m., mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 0,1 µg/kg und 1 g/kg bei oraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Slow-release-Form gegeben werden.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Lösungen, oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung betrifft die Erfindung ebenfalls Pflanzen oder Pflanzenextrakte, die eine Verbindung nach Formel I oder Formel IIA und / oder IIB enthalten.

Insbesondere betrifft die Erfindung solche Fraktionen von Pflanzenextrakten, die eine Verbindung nach Formel I oder Formel IIA bzw. Formel IIB enthalten.

Die Pflanzenextrakte können in üblicher Weise mit wässrigen, ethanolischen, Lösungsmitteln verschiedener Polarität aus dem pflanzlichen Rohmaterial oder der Pflanzendroge erhalten werden und ggfs. weiter mit Lösungsmitteln aufgearbeitet oder angereichert werden.

Daher betrifft die Erfindung ebenfalls ein Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach Formel I insbesondere eine Verbindung nach Formel IIA oder

Formel IIB oder dessen Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze in einem Pflanzenextrakt oder Pflanzen. Bevorzugte Pflanzen, die zumindest einen Anteil, Gehalt an Formel IIA oder Formel IIB aufweisen sind bevorzugt: *Tinospora cordifolia*, *Helleborus foetidissima*, *Silene pusilla*, *Spinatia oleacia*, *Polypodium vulgare*. Erfindungsgemäß umfasst sind alle Pflanzen und Extrakte, die mindestens einen Gehalt von 1 bis 500 µg/kg oder mehr an Formel IIA oder Formel IIB aufweisen.

Zur Herstellung solcher Pflanzenextrakte sind beispielsweise wässrig-ethanolische Auszüge möglich.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Nahrungsergänzungsmittel, insbesondere ein Functional Food, enthaltend einen erfindungsgemäßen Pflanzenextrakt oder eine Pflanze, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe *Tinospora cordifolia*, *Helleborus foetidissima*, *Silene pusilla*, *Spinatia oleacia*, *Polypodium vulgare*.

Ein solches Nahrungsergänzungsmittel kann ein weiteres Nahrungsmittel ergänzen, wie z.B. Milch, Calciumhaltige Mittel, Brot und andere.

Weiterhin kann es in Form einer Zubereitung (Soßen, Getränk, Fertigpulver) verabreicht werden. Ebenfalls können pharmazeutische Formulierungen, wie oben dargelegt, entsprechend adaptiert werden.

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen Ausführungsformen sind allesamt geeignet für Tiere, insbesondere Säugetier, sowie Nutz- und Haustiere. Sofern erforderlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen, Nahrungsergänzungsmittel bzw. Pflanzen oder Pflanzenextrakte in einer veterinärmedizinischen geeigneten Formulierung überführt werden.

Nachfolgende Beispiele und Figuren dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne die Erfindung auf diese Beispiele einzuschränken.

Beispiele:

Ecd = Ecdyson (Formel IIA) und E2 = beta Ecdyson (Formel IIB)

Als weitere Ecdysonquellen sind ausdrücklich Pflanzenextrakte geeignet, auch mittels Anreicherung von Ecdysonhaltigen Fraktionen.

5 Zum Studium div. alterstypischer Leiden wurden weibliche oder männliche Ratten kastriert. Vor Kastration und nach 3-monatiger oraler Gabe von Ecd wurden zahlreiche Organ- und Blutuntersuchungen durchgeführt.

Zu Kontrollzwecken wurden scheinbehandelte, kastrierte Tiere als Negativkontrollen mitgeführt. Positive Kontrollen waren intakte männliche und E2- behandelte ovariektomierte (ovx) Tiere.

10 Vor Kastration und nach 3-monatiger Gabe der Testsubstanzen wurden mittels quantitativer Computertomographie (Journal für Mineralstoffwechsel 2002, 9 (4): 22-31) folgende Parameter bestimmt:

- Corticale und spongiöse Knochendichten in der Metaphyse der Tibia,
- 15 - die Größe diverser Fettdepots.

Weibliche Sprague-Dawley Ratten (3 Monate alt, ca. 250g schwer) wurden ovariektomiert (ovx) und mit einem Tinospora cordifolia-haltigen Extrakt, mit 20 OH-Ecdyson (β -Ecdyson=Ecd) oder mit Estradiol 17 β („E2“) (Positivkontrollen) 20 getestet. Die Testsubstanzen waren dem Soja-freien Futter beigemischt. Negativkontrollen erhielten Soja-freies Haltungsfutter.

Nach 3-monatiger Applikation wurden die Tiere getötet, diverse Organe sowie Blut asserviert.

25 Beispiel 1: Indikation Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist gekennzeichnet durch Fettleibigkeit (Obesitas). Auch Ratten werden nach Ovariektomie (ovx) fett und dadurch erheblich schwerer als gleichaltrige E2 behandelte positive Kontrolltiere. Das reflektiert sich in der Größe div. Fettdepots. E2 reduziert die Größe der Fettdepots. Die Behandlung mit den 30 erfindungsgemäßen Verbindungen oder entsprechenden Pflanzenextrakten reduziert die Größe der Fettdepots signifikant.

Im Ergebnis reduziert Ecd die abdominellen Fettdepots (Figur 4), insbesondere im Unterschenkel (Figur 5). Nach 3-monatiger Therapie mit E2 ist das Gesamtcholesterin und die LDL gesenkt jedoch die „ganz schlechten“ Triglyceride 35 erhöht (Figuren 6, 7, 8).

Ecd hat keinen signifikanten Effekt auf die LDL, erhöht die HDL und senkt Cholesterin und die Triglyceride signifikant.

Beispiel 2: Indikation Arteriosklerose, Hypertonus

- 5 Eine Arteriosklerose und als Folge dieser ein Hypertonus entwickelt sich bei ungünstigem Verhältnis von HDL (die „guten“ Lipide) zu LDL und zu den Triglyceriden (beides sind „schlechte“=atherogene Lipide).
Nach 3-monatiger Therapie mit E2 ist das Gesamtcholesterin und die LDL gesenkt, jedoch die „ganz schlechten“ Triglyceride erhöht.
- 10 Ecd hat keinen signifikanten Effekt auf die LDL, erhöht vorteilhaft die HDL und senkt Cholesterin und die Triglyceride signifikant (Figuren 6, 7, 8).

Beispiel 3: Indikation Osteoporose

- 15 Ovariectomierte (ovx) Tiere verlieren innerhalb von 3 Monaten über 50% ihrer Knochenmasse (gemessen mit quantitativer Computertomographie, Figur 9).
An einer Osteoblasten-Zelllinie, den sogenannten SAOS-Zellen, konnte ebenfalls eine Wirkung gezeigt werden, die der von Östradiol-17-beta entspricht. Es sei nochmals betont, dass diese Ecdyson-Wirkung keinesfalls über Östrogenrezeptoren mediiert wird. Ecd hemmt die Aktivität von Osteoclasten und fördert die Aktivität von
- 20 Osteoblasten (Figuren 10 und 11).

Beispiel 4: Indikation Osteoarthritis

- Die Osteoarthritis ist bedingt durch Abnahme von Knorpelmasse in Gelenkspalten. Die Proliferation von Knorpelzellen wird in vitro und in vivo durch E2 stimuliert.
- 25 Auch Ecd stimuliert Proliferation von Knorpelzellen im Kniegelenk.
Ecd hemmt die Aktivität von Osteoclasten und fördert die Aktivität von Osteoblasten. Dies ist in den Figuren 10 und 11 gezeigt.

Beispiel 5: Indikation klimakterische / menopause Beschwerden

- 30 Eine Reduktion der LH-Spiegel im Blut ist ein Hinweis auf eine günstige Wirkung von Ecd auf Hot Flashes (Figur 12). Es zeigt sich bei Ecd Gabe, dass die mittlere Hauttemperatur bei ovx Ratten niedriger ist als bei scheinbehandelten Kontrollen (Figur 13).

- 35 Beispiel 6: Indikation Anämie

Bei der morphometrischen Aufarbeitung histologischer Knochenpräparate wurde ebenfalls das rote Knochenmark gemessen. Sowohl E2 als auch Ecd in allen Dosierungen erhöht die Fläche des roten Knochenmarks signifikant (Figur 14).

5 Beispiel 7: Indikation Inkontinenz

Ursache der Stress-Inkontinenz ist die Erschlaffung der Beckenbodenmuskulatur. E2 und Ecd bewirkt eine Zunahme der Muskulatur im Schließmuskel (Rhabdosphinkter) Harnblaseder.

10 Die Stressinkontinenz ist Folge der Senkung des Beckenbodens unter anderem auf der Basis erschlaffender Beckenbodenmuskulatur.

Muskelstärkende Maßnahmen haben hier zu signifikanten Verbesserungen geführt. Da E2 den gesamten Muskelapparat stärkt, ist auch die Beckenbodenmuskulatur günstig beeinflusst, mit der Folge der Verbesserung der Stressinkontinenz. Die Erfinder haben die ovx Ratte als Modell zum Studium der Urge-Inkontinenz entwickelt. Über konzentrisch verlaufende biluminale Katheter mit Auslässen in Blase und Sphincter urethrae können die Erfinder die Blase füllen und Blasen- und Urethra Drucke zur Urodynamik aufzeichnen (Figuren 15 und 16).

15 Fig 15: Die Blasendrucke übersteigen bei Füllung häufig die Verschlussdrucke (Gezeigt sind Mittelwerte, deutlich sind die Inkontingenzbereiche bei 30 und 100 s zu erkennen).

20 Fig 16 zeigt, dass Blasendrucke nur selten, bei maximaler Füllung höher sind als die Verschlussdrucke (siehe bei 100 s).

Beispiel 8: Indikation Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz

25 Aufgrund der in Beispiel 7 nachgewiesenen muskelstärkenden Wirkung von E2 und Ecd ist ebenfalls eine Zunahme oder Stärkung der Herzmuskulatur gegeben. Dies ist ebenfalls in der positiven Wirkung der HDL Zunahme und Senkung von Cholesterin und Triglyceriden begründet (Figuren 6, 7, 8), wie in Beispiel 2 dargelegt. Daher sind E2 und Ecd zur Behandlung und Prophylaxe von

30 Herzerkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz geeignet.

Beispiel 9: Indikation alterstypische Hauterscheinungen

Wie bereits in Beispiel 1 dargelegt, führt Ecd zum Fettabbau. Weitere Untersuchungen zeigen ebenfalls, dass Ecd die Abnahme der Epidermisdicke verhindert (Figur 17) und zur Reduktion des Unterhautfettgewebes führt (Figur 18).

35

Beispiel 10: Wundheilung

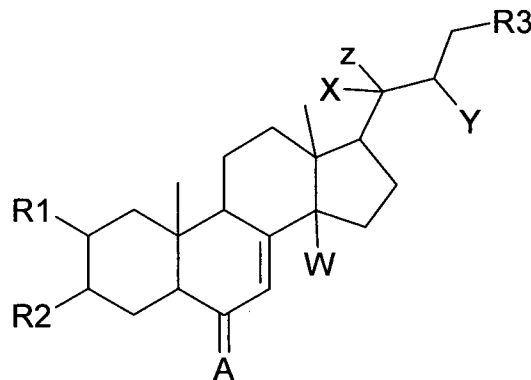
Ecd stimuliert die Wundheilung. Es konnte gezeigt werden, dass Hauteinschnitte, wie sie bei Ovariectomie erfolgen, rascher heilen als bei Kontrolltieren. Ebenfalls Knochenverletzungen, die tierexperimentell durch Trepanation von Wadenbein
5 ovarektomierter Ratten gesetzt werden, unter Therapie mit E2 oder Ecd rascher heilen, so dass nicht nur Haut, sondern auch die Heilung verletzter Knochen gefördert wird.

Beispiel 11: Haarwachstum bzw. Hemmung von Haarausfall

10 Beim histologischen Studium von Hautverletzungen fiel auf, dass die geschorenen Haare im Umfeld der Hautverletzung rascher nachwachsen als bei Kontrolltieren. Ein intensiveres Studium dieses Phänomens ergab, dass die Haarlänge aller E2 oder Ecd behandelten Tiere deutlich länger war als die von Kontrolltieren, so dass ganz offensichtlich nicht nur Haarwachstum gefördert, sondern auch Haarausfall
15 gehemmt wird.

Patentansprüche

1. Verbindungen zur human- und veterinärmedizinischen Behandlung und Prophylaxe von Alterserkrankungen, insbesondere Osteoporose, Osteoarthritis, Inkontinenz sowie Fettleibigkeit, insbesondere des lipotoxischen Effektes, Arteriosklerose, Herzerkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, Hypertonus, insbesondere des metabolischen Syndroms, Anämien, Hyperandrogenämie, Menopausale Kontinenzstörungen, menopause Hitzewallungen, die mit einer Hyperstimulation des hypothalamischen Gonadotropin Releasing Hormon-Pulsgenerators assoziiert sind, menopause und klimakterischen Beschwerden (Frau) oder andropause Beschwerden (Mann) sowie alterstypische Hauterscheinungen, insbesondere Zellulite, Alopezie und Wundheilung nach Formel I:



15 wobei jeweils

R1 und R2 unabhängig voneinander

20 Hydrogen, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl(C0-9)alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkenyl, substituiertes oder unsubstituiertes Alkynyl, substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl sind,

25 und / oder OR11 und OR21 ist, wobei R11 die Bedeutung von R1 hat und R21 die Bedeutung von R2 hat,

R3 C(R4)(R5)K ist, mit R4 und R5 unabhängig voneinander

Hydrogen, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkenyl, C₁-C₄-Alkynyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl(C0-9)alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl,

5

und

K ist OH, SH, NH₂, NHR₆, wobei R₆ C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkenyl annehmen kann,

10

A O, S, NH, N-R₇, wobei R₇ unabhängig von R₆ die gleiche Bedeutung wie R₆ annehmen kann.

W, X, Y unabhängig voneinander

Hydrogen, OH, SH, NH₂, NHR₈, wobei R₈ C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkenyl annehmen kann,

15

Z Hydrogen, OH, SH, NH₂, C₁-C₄ Alkyl, C₁-C₄ Alkenyl, C₁-C₄-Alkynyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Cycloalkyl(C0-9)alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Acyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl sein kann,

20

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

25

2. Verbindungen zur human- und veterinärmedizinischen Behandlung und Prophylaxe von Alterserkrankungen, insbesondere Osteoporose, Osteoarthritis, Inkontinenz sowie Fettleibigkeit, insbesondere des lipotoxischen Effektes, Arteriosklerose, Herzerkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, Hypertonus, insbesondere des metabolischen Syndroms, Anämien, Hyperandrogenämie, Menopausale Kontinenzstörungen, menopause Hitzewallungen, die mit einer Hyperstimulation des hypothalamischen Gonadotropin Releasing Hormon-Pulsgenerators assoziiert sind, menopause und klimakterischen Beschwerden (Frau) oder andropause Beschwerden (Mann) sowie alterstypische Hauterscheinungen, insbesondere

30

35

Zellulite, Alopezie und Wundheilung nach Formel I,
wobei

A = O und W = OH und / oder

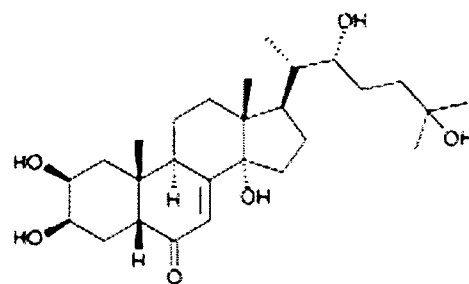
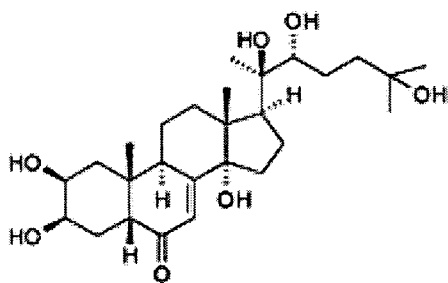
R1 und R2 mit OH, O-C₁-C₄-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkenyl und / oder

mindestens ein W, X, Y gleich OH, oder mindestens zwei Substituenten aus
W, X, Y gleich OH und / oder

mindestens ein Substituent aus X, Y oder beide gleich Hydrogen, OH, C₁-C₄
Alkyl, vorzugsweise CH₃ und / oder

Z gleich O, CH₃, Hydrogen ist.

3. Verbindungen zur human- und veterinärmedizinischen Behandlung und
Prophylaxe von Alterserkrankungen, insbesondere Osteoporose,
Osteoarthritis, Inkontinenz sowie Fettleibigkeit, insbesondere des
lipotoxischen Effektes, Arteriosklerose, Herzerkrankungen, insbesondere
Herzinsuffizienz, Hypertonus, insbesondere des metabolischen Syndroms,
Anämien, Hyperandrogenämie, Menopausale Kontinenzstörungen,
menopause Hitzewallungen, die mit einer Hyperstimulation des
hypothalamischen Gonadotropin Releasing Hormon-Pulsgenerators assoziiert
sind, menopause und klimakterischen Beschwerden (Frau) oder andropause
Beschwerden (Mann) sowie alterstypische Hauterscheinungen, insbesondere
Zellulite, Alopezie und Wundheilung nach Formel IIA und / oder IIB:



4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 in der Form von
Einschlussverbindungen, wie Cyclodextrin, insbesondere alpha-Cyclodextrin.
5. Arzneimittel enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder
Pflanzenextrakten enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis
4 zur human- und veterinärmedizinischen Behandlung und Prophylaxe von

5 Alterserkrankungen, insbesondere Osteoporose, Osteoarthritis, Inkontinenz sowie Fettleibigkeit, insbesondere des lipotoxischen Effektes, Arteriosklerose, Herzerkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, Hypertonus, insbesondere des metabolischen Syndroms, Anämien, Hyperandrogenämie, Menopausale Kontinenzstörungen, menopause Hitzewallungen, die mit einer
10 Hyperstimulation des hypothalamischen Gonadotropin Releasing Hormon-Puls-Generators assoziiert sind, menopause und klimakterischen Beschwerden (Frau) oder andropause Beschwerden (Mann) sowie alterstypische Hauterscheinungen, insbesondere Zellulite, Alopezie und Wundheilung samt üblichen Träger und Hilfsstoffen.

6. Arzneimittel enthaltend Pflanzenextrakte nach Anspruch 5, ausgewählt aus der Gruppe *Tinospora cordifolia*, *Helleborus foetidissima*, *Silene pusilla*, *Spinatia oleacea*, *Polypodium vulgare* und weitere Hilfs- und Zusatzstoffe.

15 7. Verwendung von Verbindungen oder Pflanzenextrakten gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Alterserkrankungen, insbesondere Osteoporose, Osteoarthritis, Inkontinenz sowie Fettleibigkeit, insbesondere des lipotoxischen Effektes, Arteriosklerose, Herzerkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, Hypertonus, insbesondere des metabolischen Syndroms,
20 Anämien, Hyperandrogenämie, Menopausale Kontinenzstörungen, menopause Hitzewallungen, die mit einer Hyperstimulation des hypothalamischen Gonadotropin Releasing Hormon-Puls-Generators assoziiert sind, menopause und klimakterischen Beschwerden (Frau) oder andropause
25 Beschwerden (Mann) sowie alterstypische Hauterscheinungen, insbesondere Zellulite, Alopezie und Wundheilung.

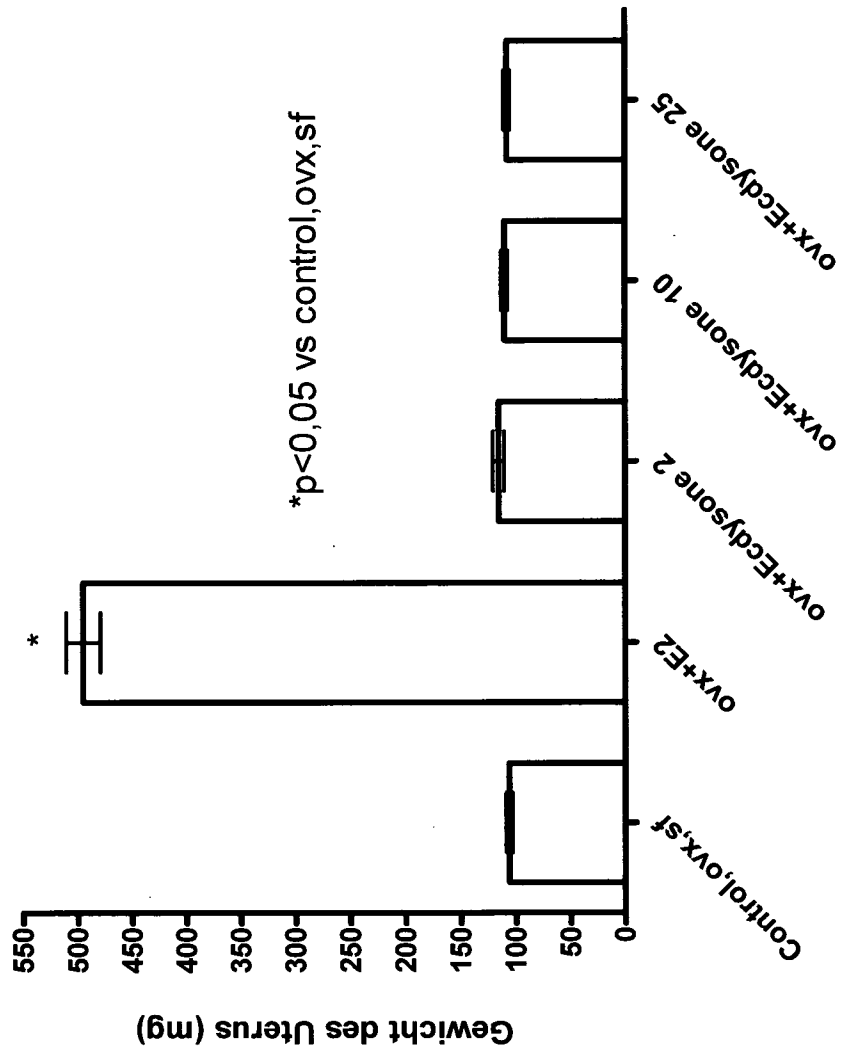
30 8. Nahrungsergänzungsmittel, insbesondere Functional Food, enthaltend Pflanzenextrakte oder Pflanzen, ausgewählt aus der Gruppe *Tinospora cordifolia*, *Helleborus foetidissima*, *Silene pusilla*, *Spinatia oleacea*, *Polypodium vulgare* und weitere Hilfs- und Zusatzstoffe zur human- und veterinärmedizinischen Behandlung und Prophylaxe von Alterserkrankungen, insbesondere Osteoporose, Osteoarthritis, Inkontinenz sowie Fettleibigkeit,
35 insbesondere des lipotoxischen Effektes, Arteriosklerose, Herzerkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, Hypertonus, insbesondere des metabolischen Syndroms, Anämien, Hyperandrogenämie, Menopausale

5

Kontinenzstörungen, menopause Hitzewallungen, die mit einer Hyperstimulation des hypothalamischen Gonadotropin Releasing Hormon-Pulsgenerators assoziiert sind, menopause und klimakterischen Beschwerden (Frau) oder andropause Beschwerden (Mann) sowie alterstypische Hauterscheinungen, insbesondere Zellulite, Alopezie und Wundheilung.

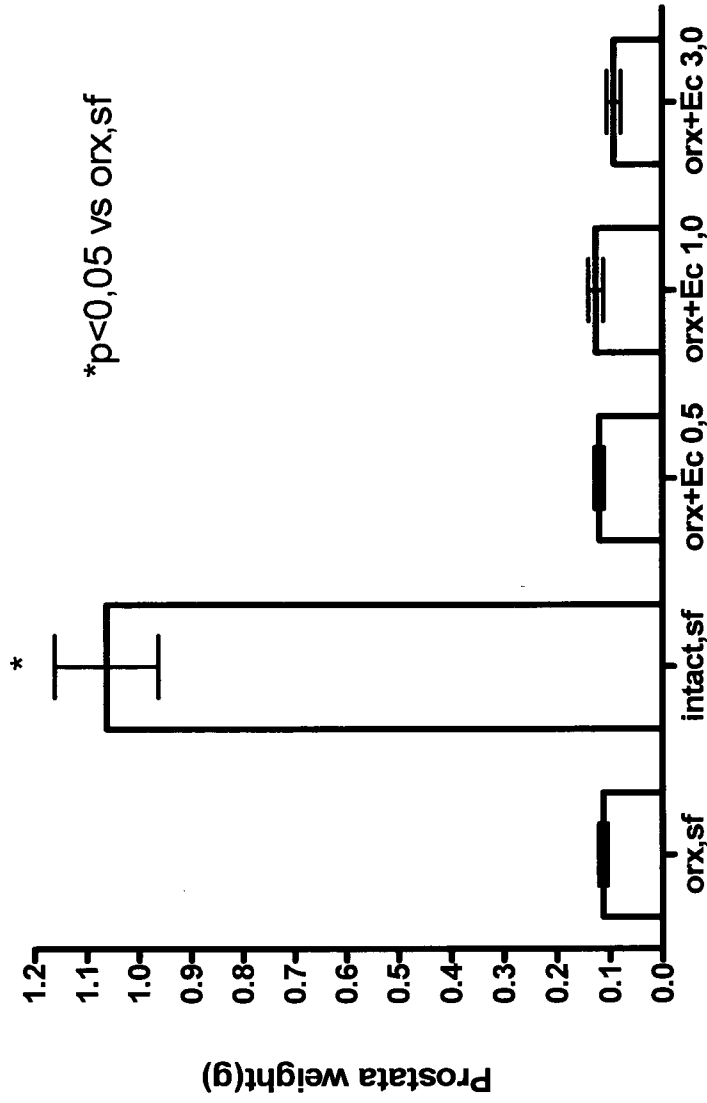
Figur 1

Effekt von E2 und Ecdy (1 Mo subkutan bei ovx Ratte)
auf das Gewicht des Uterus



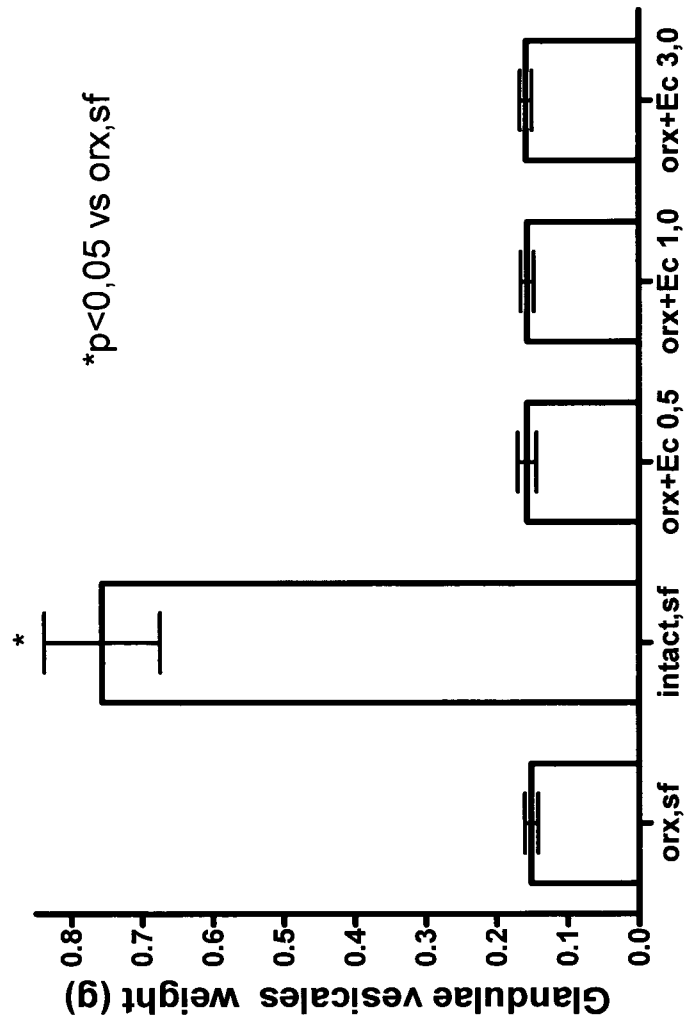
Figur 2

**Effects of Ecdysone (3 months per food in orx rats) on:
Prostata weight**



Figur 3

Effects of Ecdysone (3 months per food in orx rats) on:
Glandulae vesicales weight

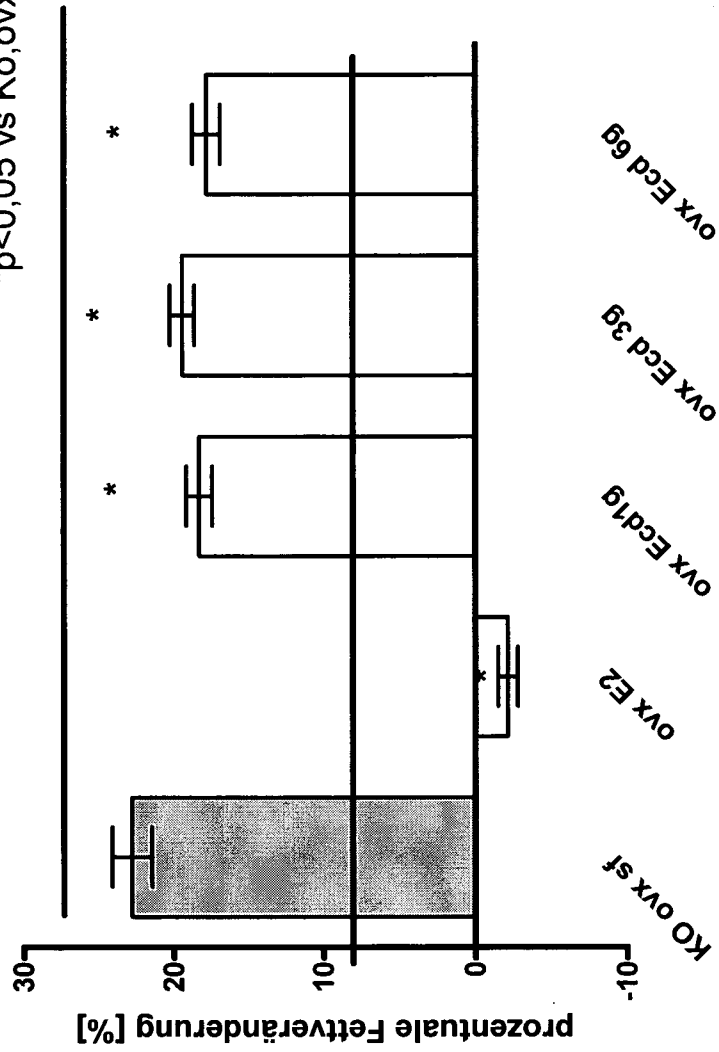


Figur 4

Der Effekt von E2 und β -Ecdyson (3 Monate per Futter, bei ovx S.D. Ratte)
auf:

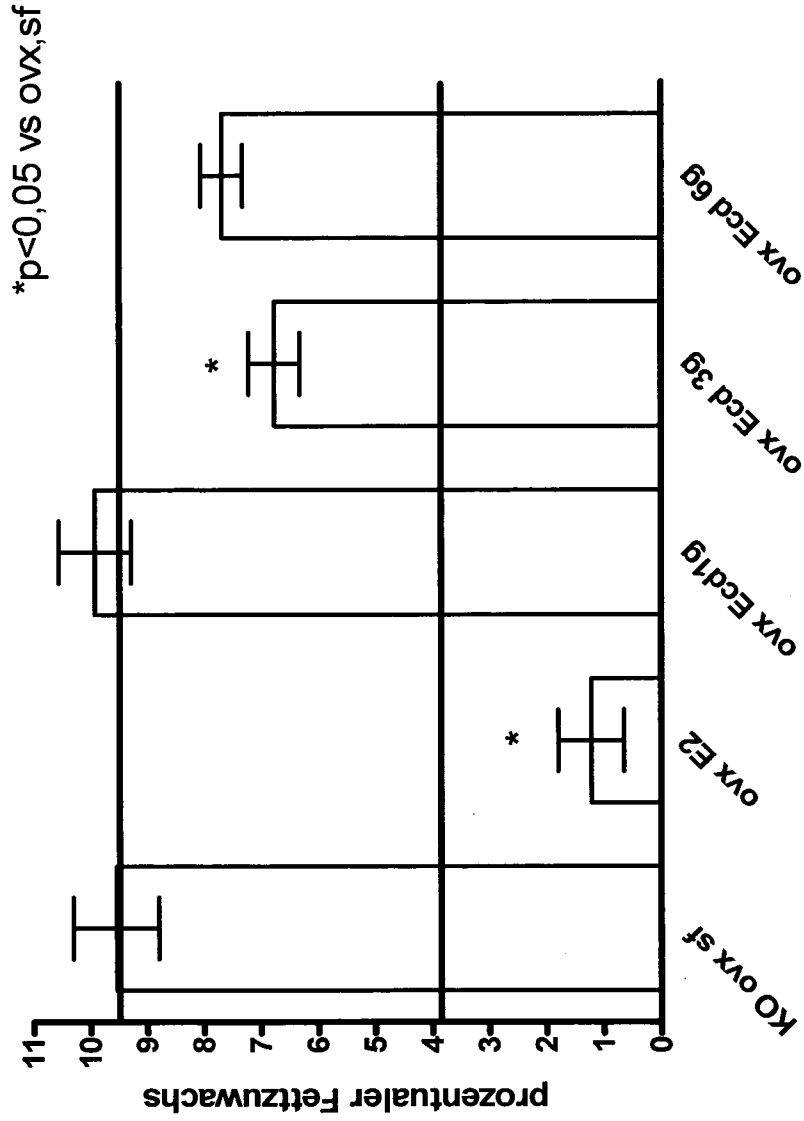
Fettveränderungen abdominal, Slice 1 + 2
Ecdysone 2

* $p < 0,05$ vs Ko, ovx, sf



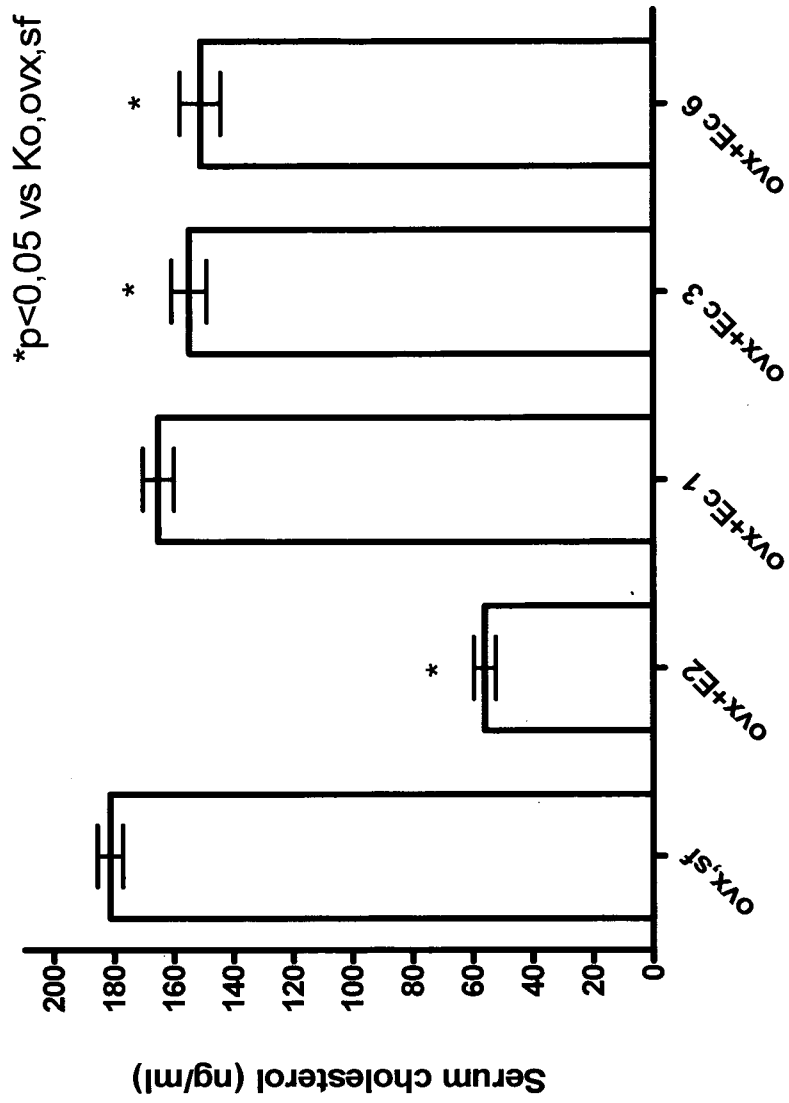
**Der Effekt von E2 und β -Ecdyson
(3 Monate per Futter, bei ovx S.D. Ratte) auf:
Fettveränderungen paratibial, Slice 1 + 2
Ecdysone 2**

Figur 5



Figur 6

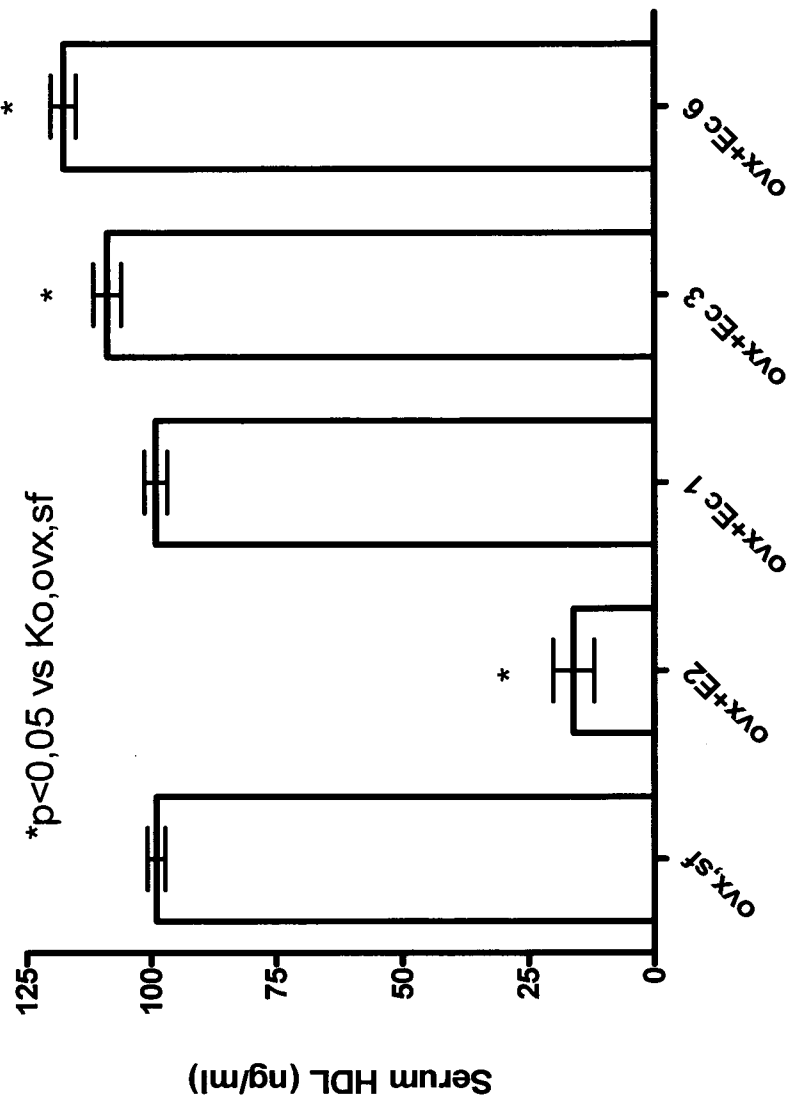
Der Effekt von E2 und β -Ecdyson (3 Monate per Futter, bei ovx S.D. Ratte) auf:
Serum Cholesterol
Ecdysone 2



Figur 7

Der Effekt von E2 und b-Ecdyson (3 Monate per Futter, bei ovx S.D. Ratte) auf:

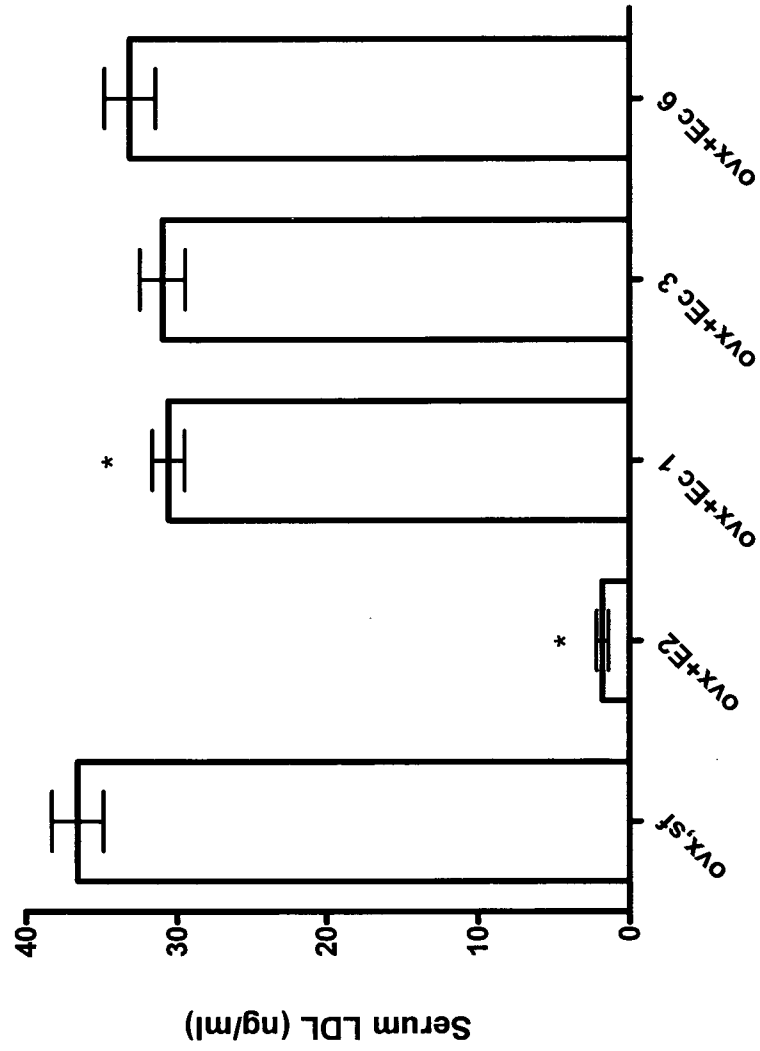
**Serum HDL
Ecdysone 2**



Figur 8

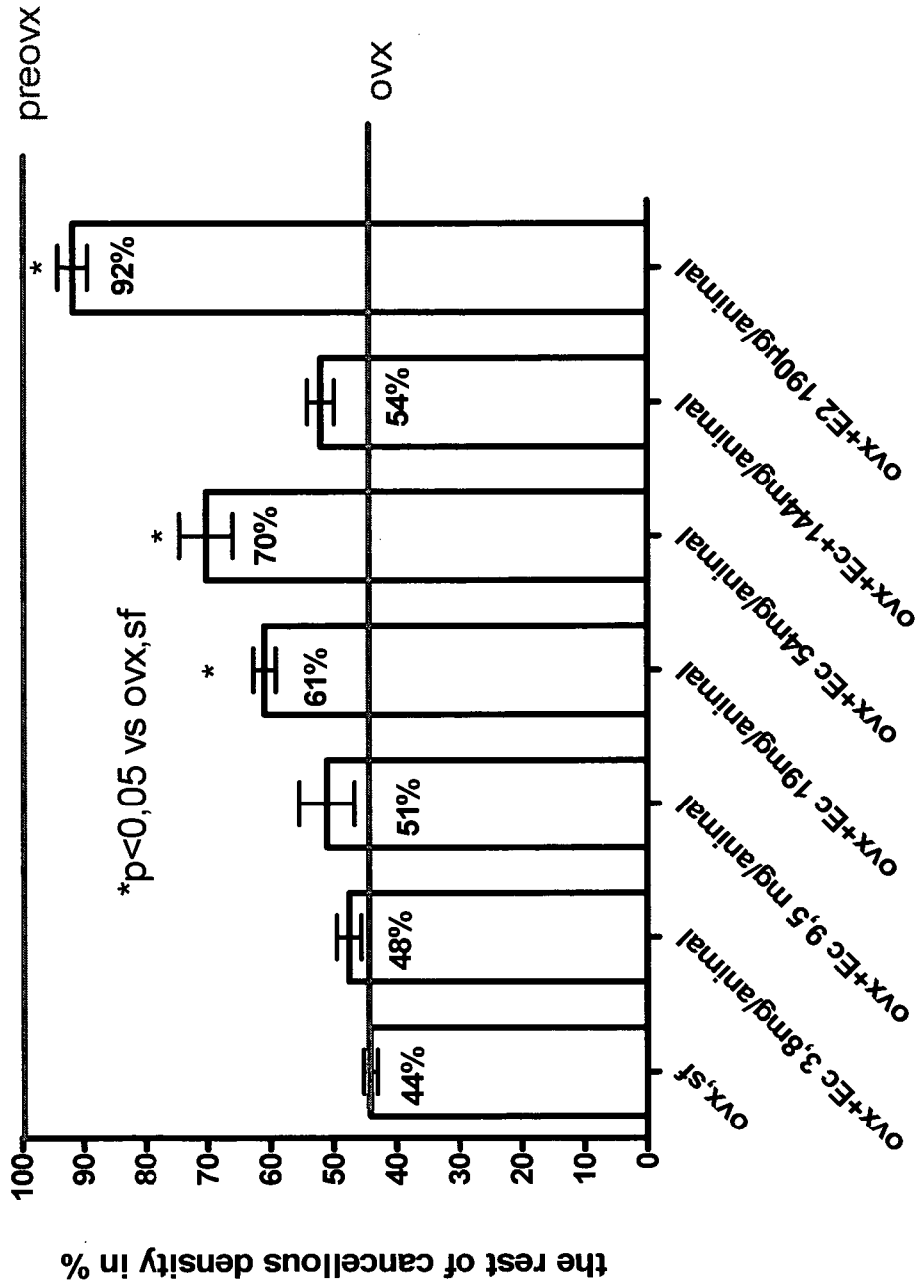
Der Effekt von E2 und b-Ecdyson (3 Monate per Futter, bei ovx S.D. Ratte) auf:
Serum LDL
Ecdysone 2

*p<0,05 vs ovx,sf



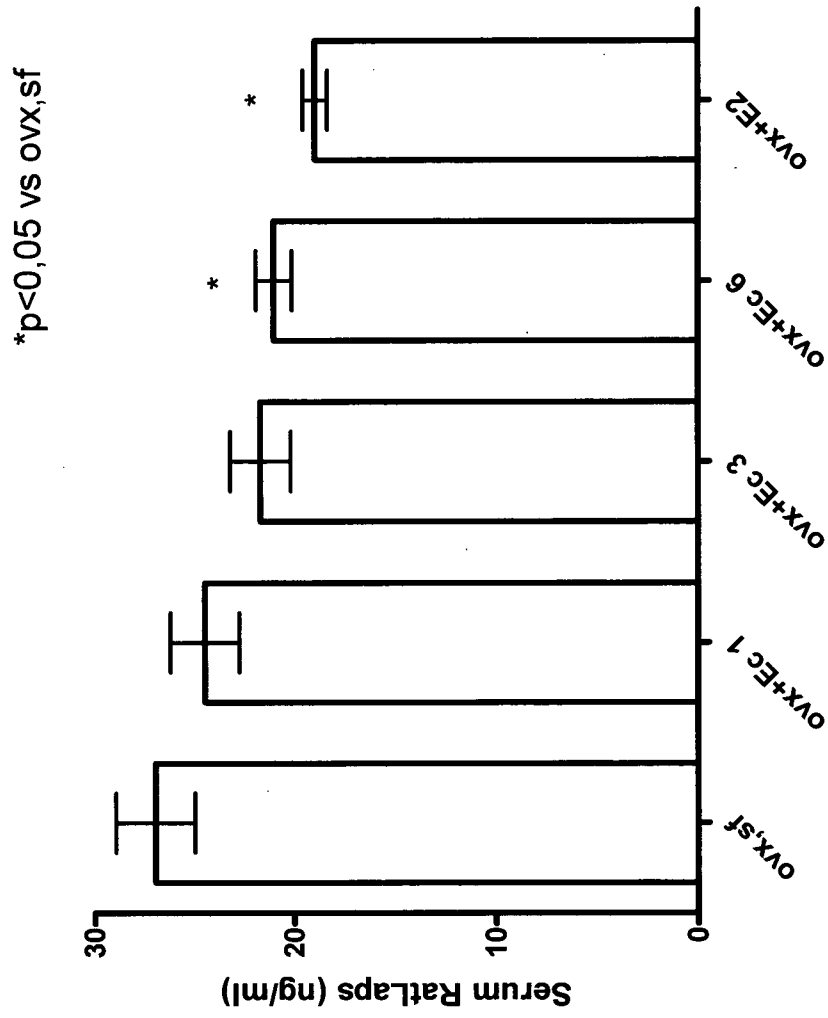
Figur 9

**Effects of Ecdysone (3 months per food in ovx rats) on:
cancellous density in the metaphysis of tibia**



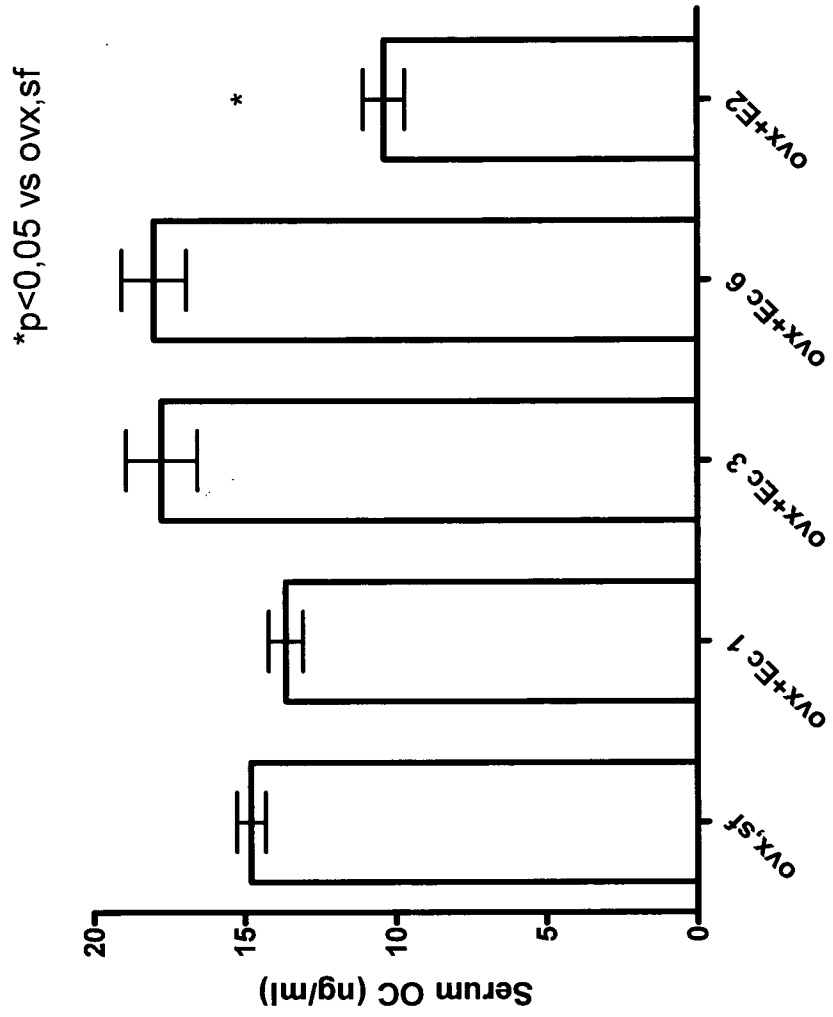
Figur 10

Effects of E2 and Ecdysone (3 months per food, ovx S.D. rats) on:
Serum RatLaps



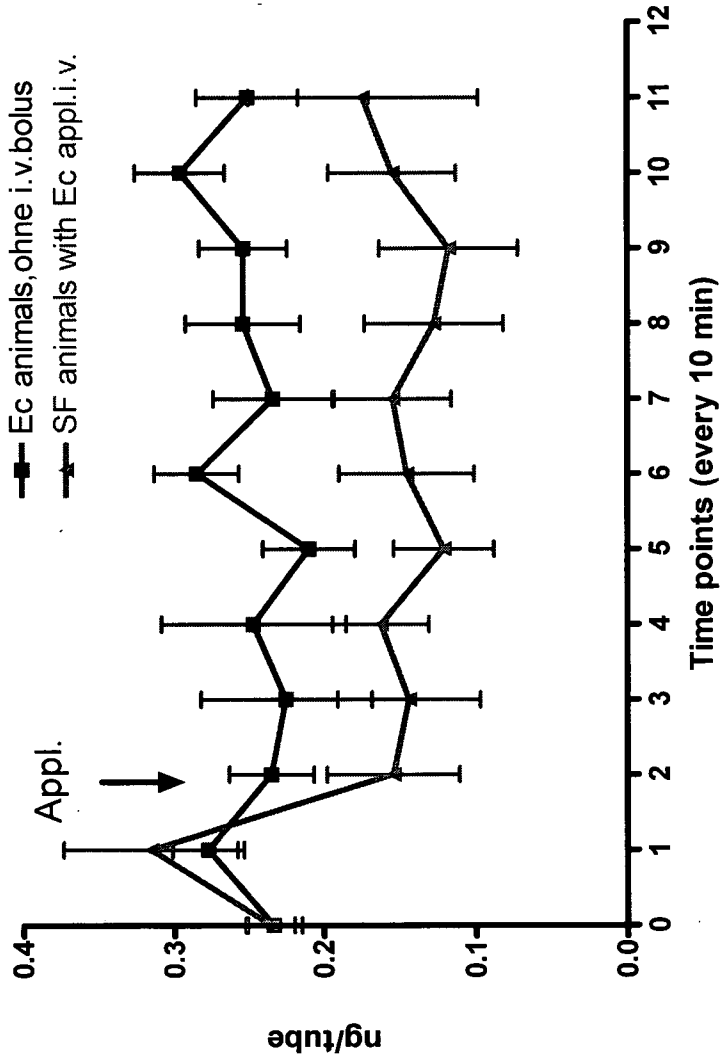
Figur 11

Effects of E2 and Ecdysone (3 months per food, ovx S.D. rats) on:
Serum Osteocalcin



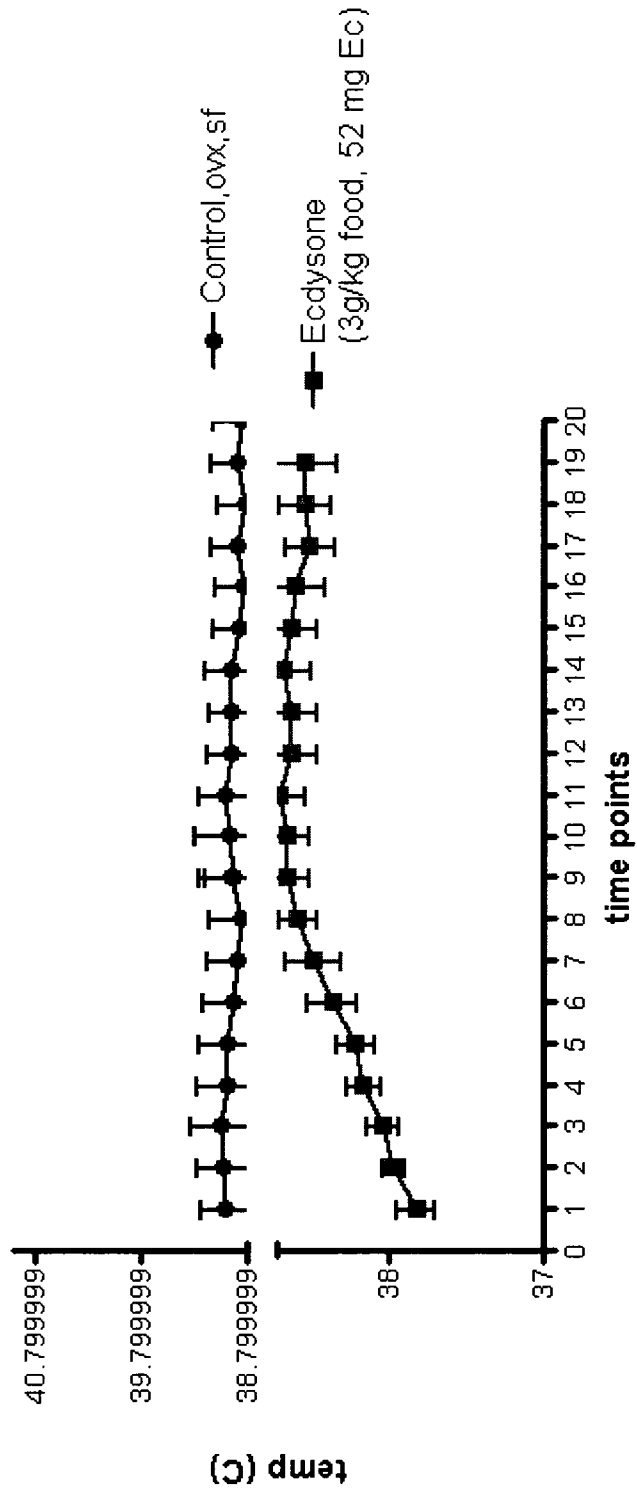
Figur 12

Effects of Ecdysone (5 mg i.v. in ovx rats) on:
serum LH



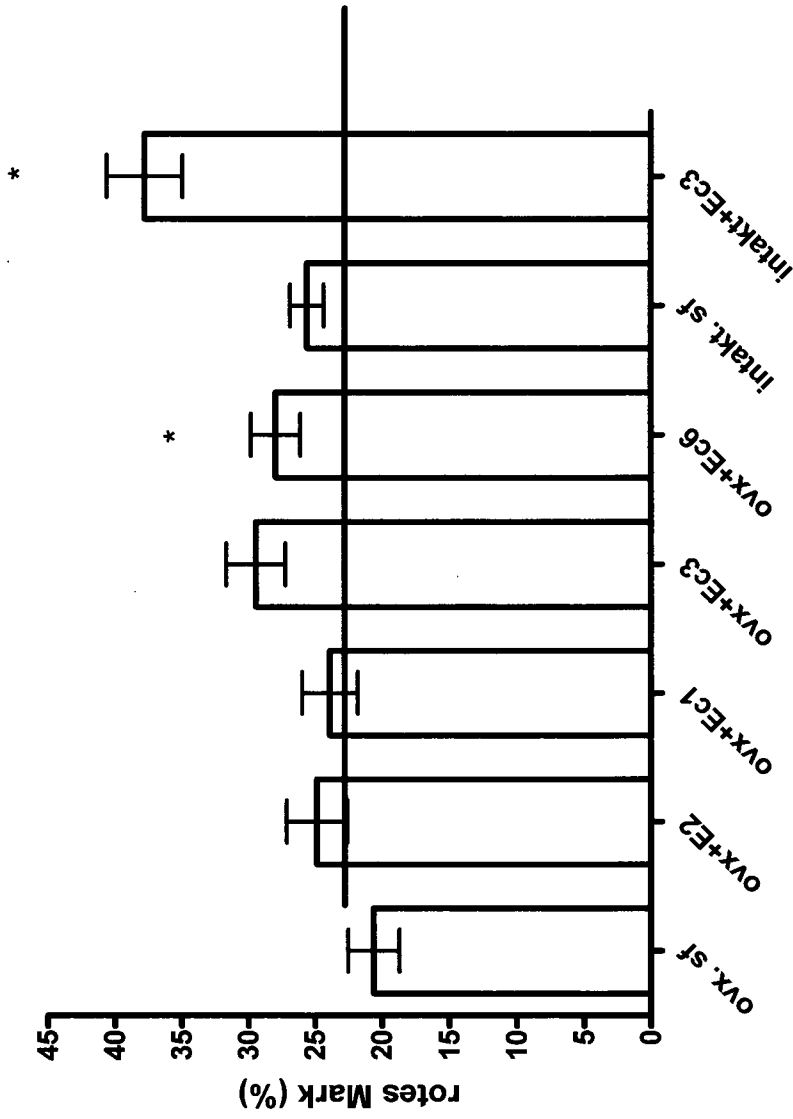
Figur 13

Effects of Ecdysone (1 week per food in ovx rats) on:
body temperature changes



Figur 14

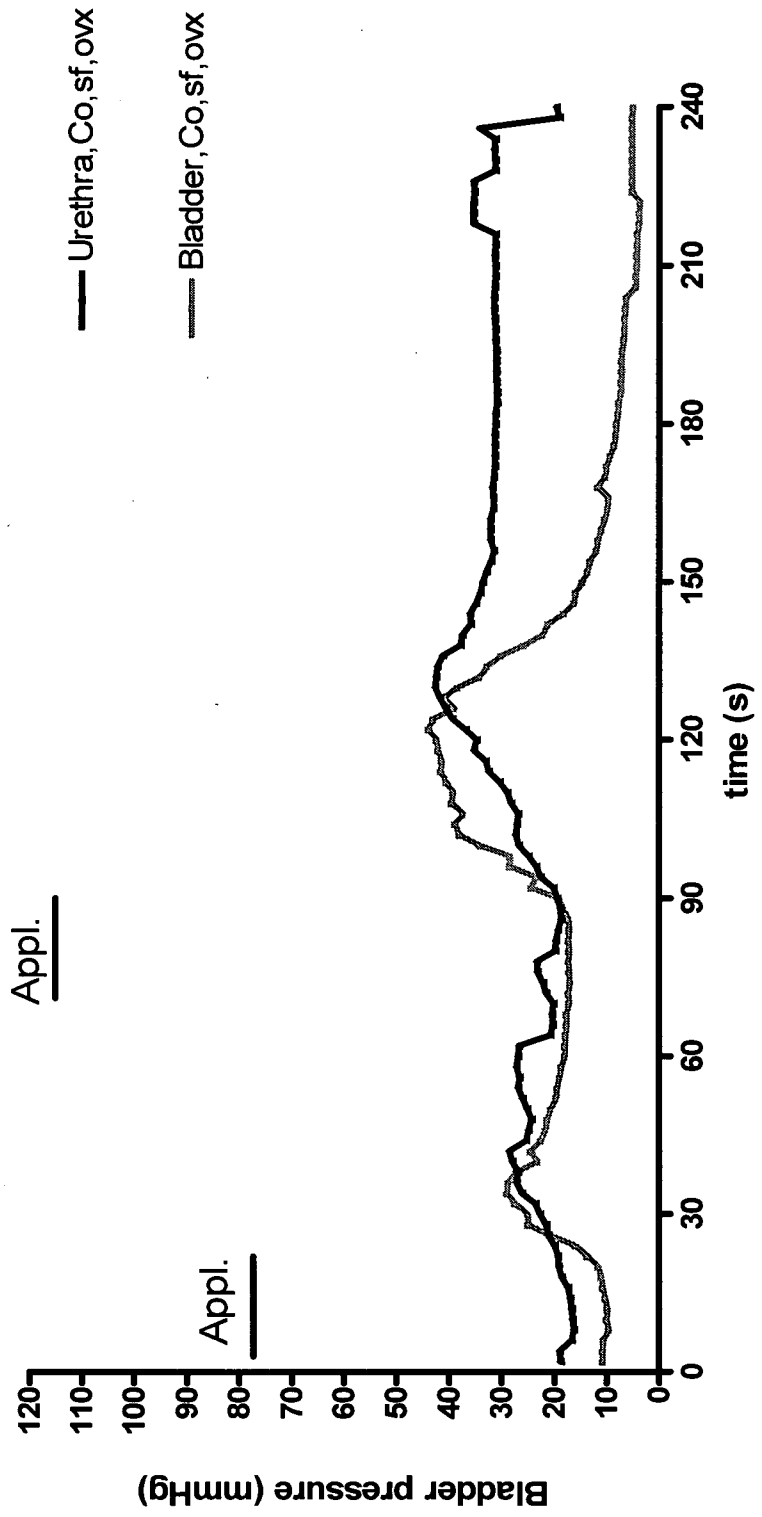
Der Effekt von Ecdysone und E2 (3 Monate per Futter bei ovx. Ratten) auf:
rotes Mark (%) in der Tibia



* p<0,01 vs Kontrolle, ovx, sf

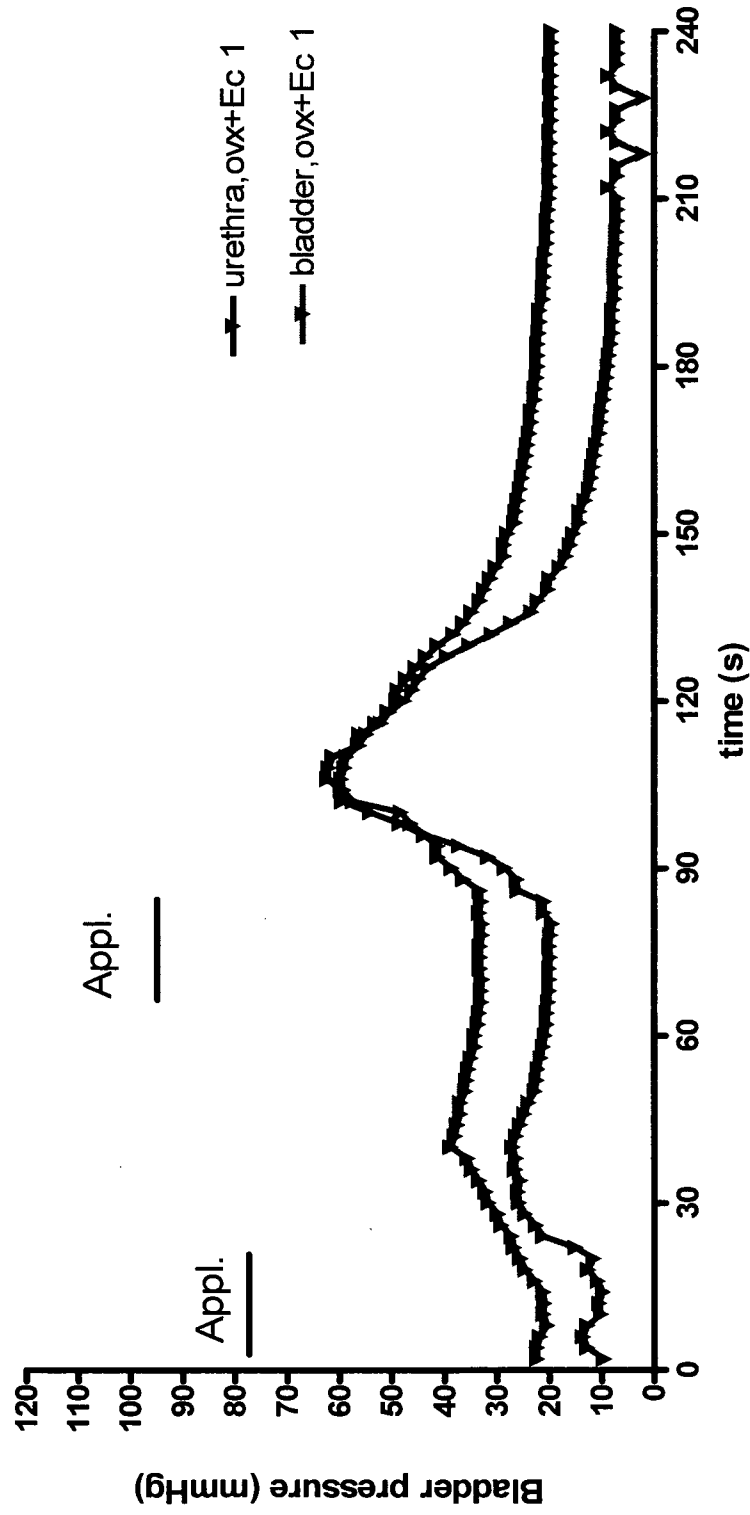
Figur 15

**Effects of ovariectomy in S.D. rats (3 months after ovx,sf food) on:
bladder and urethra pressure**



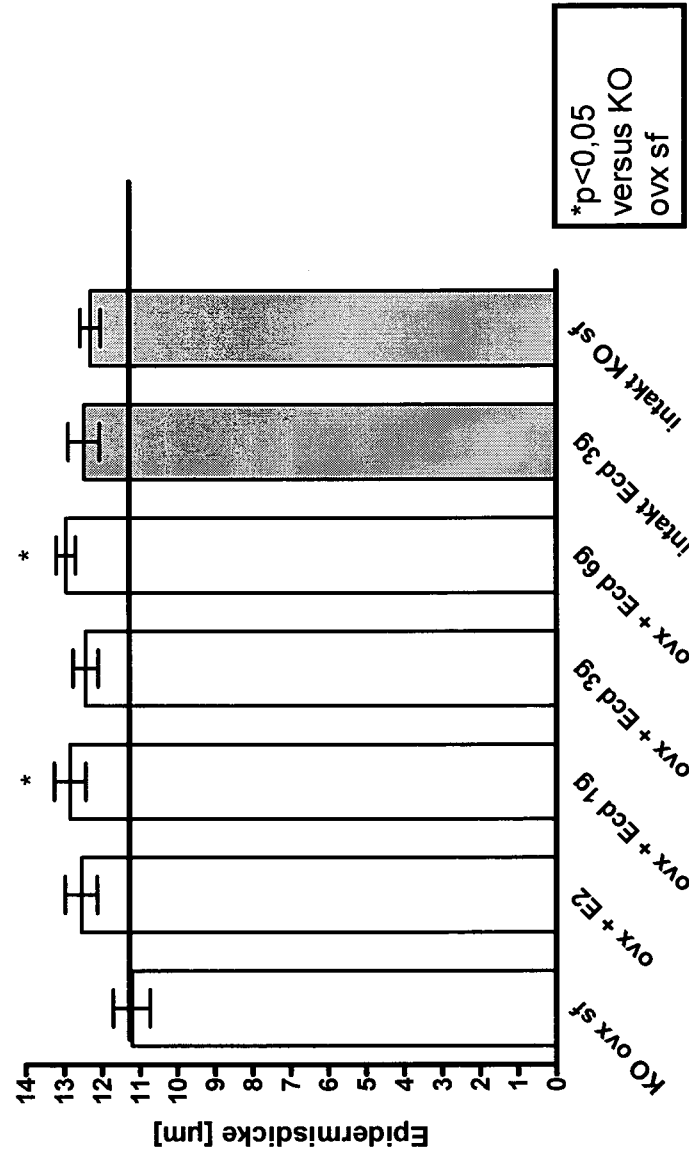
Figur 16

Effects of Ecdysone 1 (3 months per food, ovx S.D. rats) on:
bladder and urethra pressure



Figur 17

Effekt von E2 und Ecdysone
(3 Monate per Futter, bei ovx S.D. Ratte) auf:
Epidermisdicke
Langzeitversuch



*p<0,05
versus KO
ovx sf

Figur 18

Effekt von E2 und Ecdysone
 (3 Monate per Futter, bei ovx S.D. Ratte) auf:
 Fettdicke in der Haut
 Langzeitversuch

