

(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
10. Januar 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/003484 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/352 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/005936

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Juli 2007 (05.07.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
06450093.7 5. Juli 2006 (05.07.2006) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): VALORA UNTERNEHMENSBERATUNG
UND- BETEILIGUNG AG [AT/AT]; Goldegasse 7/III/13,
A-1040 Wien (AT).

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: HUBER, Johannes [AT/AT]; Os-
kar-Jascha-Gasse 10, A-1130 Wien (AT).

(74) Anwalt: SONN & PARTNER; Riemergasse 14, A-1010
Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, 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, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD AND AGENT FOR REDUCING WEIGHT, ACCELERATING LIPID CATABOLISM, AND/OR
RESTRICTING CALORIES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND MITTEL ZUR GEWICHTSREDUKTION, ZUR BESCHLEUNIGUNG DES FETTAB-
BAUES UND/ODER ZUR KALORIENRESTRIKTION

(57) Abstract: Disclosed is the use of a preparation comprising chrysin and cholic acid for producing a medicament that is utilized
for reducing weight, accelerating lipid catabolism, and/or restricting calories.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird die Verwendung eines Präparates, umfassend Chrysin und Cholsäure, zur Herstellung
eines Medikaments zur Gewichtsreduktion, zur Beschleunigung des Fettabbaues und/oder zur Kalorienrestriktion.



WO 2008/003484 A2

Verfahren und Mittel zur Gewichtsreduktion, zur Beschleunigung des Fettabbaues und/oder zur Kalorienrestriktion

Die Erfindung betrifft Mittel und Verfahren zur Gewichtsreduktion, zur Beschleunigung des Fettabbaus und zur Kalorienrestriktion.

Als Übergewicht wird ein zu hohes Körpergewicht in Relation zur Körpergröße bezeichnet. Im engeren Sinne ist damit nur die sogenannte Präadipositas gemeint, im Gegensatz zum schweren Übergewicht, der Fettleibigkeit oder Adipositas. Der Body-Mass-Index (BMI) - auch Körpermasseindex (KMI) , Kaup-Index oder Körpermassenzahl (KMZ) - ist eine Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen. Die Körpermassenzahl wird folgendermaßen berechnet: $BMI = \text{Masse (Körpergewicht in Kilogramm)} / \text{Größe (Körpergröße in Metern)}^2$ ($BMI = M/G^2$). Nach der Definition der WHO ist Übergewicht ein Körpergewicht, das einem BMI von 25 kg/m² und darüber entspricht, wobei eine Unterteilung in Präadipositas (Übergewicht im engeren Sinne) (BMI = 25 - 29.9), Adipositas Grad I (BMI = 30 - 34.9), Adipositas Grad II (BMI = 35 - 39.9) und Adipositas Grad III (BMI > 40) vorgenommen wird.

Es ist zwar unklar, ob bereits Präadipositas ein ernstzunehmendes Gesundheitsrisiko darstellt (leicht Übergewichtige (BMI = 25 - 27) können u.U. eine höhere Lebenserwartung als sog. Normalgewichtige oder stark Übergewichtige (BMI > 27) haben), jedenfalls besteht bei einer echten Adipositas (BMI von 30 und darüber) ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko. Wesentlich ist bei den Gesundheitsbeeinträchtigungen durch Übergewicht, insbesondere beim Risiko für Herz- und Kreislauferkrankungen, auch die Verteilung des Fettgewebes („Waist-Hip-Ratio“).

Übergewicht wie erhöhter Fettkonsum stehen mit verschiedenen Krebserkrankungen, wie Dickdarmkrebs oder Brustkrebs, mit dem Metabolischen Syndrom, mit der Wahrscheinlichkeit von Unfruchtbarkeit, Diabetes, Bluthochdruck, Arthrose und Herzleiden in Verbindung. Außerdem können bei starkem Übergewicht auch schon aufgrund der mechanischen Belastung Gelenkschäden auftreten, insbesondere im Knie.

Übergewicht kann auch psycho-soziale Folgeerkrankungen nach sich ziehen: Vielfach fühlen sich Betroffene ausgegrenzt, oder sie grenzen sich sozial aus. Neben den tatsächlich pathologischen Konsequenzen von Übergewicht stellt für die meisten Betroffenen das Übergewicht allerdings vor allem ein kosmetisches Problem dar: Übergewicht wird aufgrund des vorherrschenden modernen Schlankheitsideals als unästhetisch empfunden.

Unter „Kalorienrestriktion“ wird die Limitierung der mit der Nahrung aufgenommenen Energie bezeichnet. Maßnahmen zur Kalorienrestriktion werden oft mit einer Erwartung für verbesserte Gesundheit und längeres Leben verbunden. Es wurde gezeigt, dass Kalorienrestriktion im Menschen Cholesterin- und Blutdruck-senkende Wirkung hat. Aufgrund von Untersuchungen in verschiedenen Tieren (Primaten, Ratten, Mäusen, Spinnen, Drosophila, C. Elegans, etc.) wird der Kalorienrestriktion auch eine die Lebenszeit erhöhende Wirkung zugeschrieben. Im Rahmen der Kalorienrestriktion wird versucht, die dem Körper zugeführten Kalorien auf das erforderliche Minimum zu beschränken, dabei aber trotzdem die Zufuhr an ausreichenden Mengen an Vitaminen, Mineralien oder anderen wichtigen Nährstoffen sicherzustellen. Wichtig ist dabei, dass die Kalorienrestriktion nicht einfach eine bloße Nahrungsrestriktion ist, sondern eine ausgewogene Ernährung zur Verfügung stellen soll. In diesem Zusammenhang werden daher oft auch die Begriffe „Kalorienrestriktion mit optimaler/adäquater Ernährung“ („CRON“ oder „CRAN“ (calorie restriction with optimal/adequate nutrition) oder hoch-niedrig-Ernährung ("high-low diet" (hoch in allen Ernährungskomponenten, niedrig in Kalorien) benutzt.

Der Grund für die lebensverlängernde Wirkung der Kalorienrestriktion ist nicht eindeutig bekannt. Mehrere Erklärungen werden derzeit diskutiert, darunter die „Hormesis-Hypothese“, Sir2/SIRT-1 („silent information regulator 2“)-basierte Mechanismen, DHEA (Dehydroepiandrosteron)-basierte Mechanismen, die Theorie der Freien Radikale, die Theorie der Glykation, etc.. Oftmals wird davon ausgegangen, dass die durch die Kalorienrestriktion verursachte Umstellung des Zellstoffwechsels zu einer verminderten Stoffwechselrate führt, wodurch die mitochondriale

Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies verringert und damit die Wirkung von oxidativem Stress verzögert wird.

Eine kontinuierliche Kalorienrestriktion erfordert ein hohes Maß an Planung und Disziplin und ist oft nur schwer mit den üblichen beruflichen und privaten Gewohnheiten und Verpflichtungen zu vereinbaren. Es wurden daher zahlreiche Vorschläge zur medikamentösen Kalorienrestriktion gemacht, mit welchen die Kalorienrestriktion - bei uneingeschränkter Nahrungsaufnahme - durch eine Verringerung bzw. Steuerung der Kalorienaufnahme im Darm erreicht werden kann. Als Alternative zur kontinuierlichen Kalorienrestriktion wird oft auch das „unterbrochene Fasten“ gesehen, bei welchem man z.B. jeden zweiten Tag für 24 Stunden keine Nahrung zu sich nimmt. Andere Alternativen betreffen operative Maßnahmen (z.B. Magenverkleinerungen) oder die Verwendung von biologischen Substanzen bzw. Naturstoffen, von denen eine analoge Wirkung bekannt ist, beispielsweise Resveratrol. Resveratrol ist ein Phytoalexin, das in verschiedenen Pflanzen vorkommt und als Nahrungsergänzungsmittel vertrieben wird.

Medikamente, die zu einer Erniedrigung der Kalorienaufnahme führen, kommen insbesondere zur Verhinderung der Fettresorption zunehmend auf den Markt (neben Appetitzüglern oder anderen Schlankheitsmittel). Beispiele für aktuelle Medikamentenentwicklung sind Orlistat oder Sibutramin.

Orlistat ist ein synthetisches Derivat von Lipstatin, einem natürlicherweise vorkommenden Lipaseinhibitor. Durch die Inhibierung der Lipase kommt es zu einer verminderten Triglyzeridspaltung. Dadurch kann die Resorption etwa eines Drittels des mit der Nahrung aufgenommenen Fetts verhindert werden. Jedoch kann die Gabe von Orlistat aufgrund dieses Wirkmechanismus auch zu einer verminderten Resorption der fettlöslichen Vitamine A, D, E und Betakarotin führen.

Sibutramin führt zu einer zentralen Hemmung des Serotonin-Reuptakes sowie zu einer Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin in die präsynaptischen Neurone. Bedingt durch die stimulierende Wirkung auf das sympathische Nervensystem führt aber Sibutramin oftmals auch zu einer Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz.

Es zeigt sich, dass die Mittel und Verfahren, die im Stand der Technik zur Gewichtsreduktion im Allgemeinen oder zum gezielten Fettabbau oder zur Kalorienrestriktion im Speziellen vorhanden sind, nur entweder mit einer mehr oder weniger hohen Selbstdisziplin oder aber (medikamentös) mit einem nicht unbeträchtlichen Nebenwirkungsrisiko verbunden sind. Es besteht daher der Bedarf nach einer gut verträglichen Methode zur Gewichtsreduktion, insbesondere zur Erhöhung (bzw. zur Beschleunigung) des Fettabbaus oder zur Kalorienrestriktion, die ohne besondere Nebenwirkungen angewendet werden kann und auf natürlichen Stoffwechselmechanismen beruht. Trotzdem soll eine derartige Methode eine befriedigende Wirksamkeit haben und so in einfacher Weise beispielsweise als Nahrungsergänzungsmittel angewendet werden können.

Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung eines Präparates, umfassend Chrysin und Cholsäure, zur Herstellung eines Medikaments zur Gewichtsreduktion, insbesondere zur Beschleunigung des Fettabbaus und zur Kalorienrestriktion. Mit dem erfindungsgemäßen Kombinationspräparat kann eine effektive Gewichtsreduktion, Beschleunigung des Fettabbaus und Kalorienrestriktion erzielt werden. Die kombinierte Gabe von Chrysin und Cholsäure ergibt einen signifikanten synergistischen Effekt, der weit über die an sich bekannte Wirkung von Chrysin zur Gewichtsreduktion (US 2004/0097429) hinausgeht. Die erfindungsgemäß eingesetzten pflanzlichen Substanzen erreichen im Kombinationspräparat eine synergistische Wirkung indem auf der einen Seite eine verstärkte Verdrängung der gespeicherten Energie erfolgt und andererseits eine Reduktion der Nahrungsaufnahme gewährleistet wird. Die erfindungsgemäßen Präparate können ohne besondere Nebenwirkungen angewendet werden, wobei die erfindungsgemäßen Komponenten auf natürlichen Wirkstoff-Prinzipien und daher auf natürlichen Stoffwechselmechanismen beruhen.

Chrysin ist ein pflanzlicher Wirkstoff, der die endogene Synthese von Östradiol supprimiert. Da das Östrogen ein Induktor der Lipoprotein-Lipase ist, welches Triglyceride in Fettsäuren und Monoacyl-Glycerin spaltet und damit die Aufnahme der Fettsäuren in den Adipozyten ermöglicht, wird durch die Chrysin-bedingte

Hemmung der Lipoprotein-Lipase ebenfalls die Kalorienaufnahme reduziert. Das im Honig, in Propolis und in der Passionsfrucht vorkommende Chrysin (5,7-Dihydroxyflavon), ein potentes Bioflavonoid, hemmt vor allem die parakrine Synthese des Östradiols aus C19-Steroiden. Damit sinkt auch die Wirkung auf die Lipoprotein-Lipase, was zu einer reduzierten Fetteinlagerung in den Adipozyten führt. Eine Chrysin-reiche Diät hemmt damit den Fetteinbau. Chrysin kommt auch in der *pinna silvestris* vor, aufmerksam wurde man auf dieses Flavonoid ursprünglich durch seine androgene Partialwirkung. Diese ist allerdings nicht so stark, dass es zu einer hyperandrogenämischen Belastung der Haut, der Haare etc. führen würde.

Die u.a. in den Blättern des Granatapfels vorkommende Cholsäure bewirkt einerseits eine Verbesserung der Insulin-Sensitivität (über das Besetzen des PPAR-Gamma-Rezeptors) und eine verstärkte periphere Umwandlung des endokrin gebildeten Tetrajod-Thyronin in das biologisch aktive Trijod-Thyronin. Dadurch wird ein verstärkter Kalorienverbrauch angeregt, was ebenfalls zu einer Reduktion des Körpergewichts führt. Während Chrysin die Kalorienaufnahme reduziert, stimuliert die Cholsäure den Kalorienverbrauch. Die Energiebalance wird durch das Schilddrüsenhormon gesteuert, wobei die Schilddrüse selbst das weniger aktive Tetrajod-Thyronin bildet, das in der Peripherie in Trijod-Thyronin umgewandelt werden muss. Dieses bewirkt in der Zelle bzw. den Mitochondrien die Synthese der Antikoppelungsproteine und ist darüber hinaus in die Steuerung der ATP-Bildung in den Mitochondrien involviert. Die Umwandlung von Tetrajod-Thyronin in Trijod-Thyronin erfolgt in der Peripherie durch das Enzym Dejodase, welches ein Jod-Atom aus dem in der Schilddrüse gebildeten Hormon herauspaltet und dadurch erst die Verbindung aktiviert. Die Dejodase wird durch Cholsäure stimuliert, wodurch der Körper nach der Nahrungsaufnahme sein Gewicht im Großen und Ganzen stabil halten kann. Wird mehr Nahrung aufgenommen, vor allem die hoch-kalorösen Fettspeisen, wird mehr Cholsäure in der Leber gebildet, wodurch es in der Peripherie zu einer verstärkten Aktivierung der Dejodinase und damit zu einem erhöhten Umsatz kommt. Die Dejodinase ist unterschiedlich aktiv und nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab, wodurch es mitunter zu einer relativen Trijod-Thyronin-Insuffizienz in der Peripherie kommt.

Durch die erfindungsgemäße Aktivierung des Trijod-Thyronin durch Cholsäure werden die aufgenommenen Kalorien über die Uncoupling-Proteine in Energie umgewandelt und nicht in Adipozyten gespeichert. Dadurch wird die Lipolyse verstärkt und das Körpergewicht reduziert.

Demgemäß wirkt sich die erfindungsgemäße Kombination von Chrysin und Cholsäure synergistisch auf die Reduktion des Körpergewichtes aus, wobei Chrysin die Kalorienaufnahme hemmt, während die Cholsäure den Energieumsatz und den Kalorienverbrauch verstärkt.

Durch die synergistische Wirkungsweise der zwei Hauptkomponenten im erfindungsgemäßen Präparat kann eine hervorragende Wirksamkeit herbeigeführt werden, so dass das erfindungsgemäße Präparat sogar in einfacher Weise als Nahrungsergänzungsmittel verwendet und isoliert (etwa in Dosisform, z.B. als Tagesdosis) oder in Kombination mit Lebensmitteln eingenommen werden kann.

Bevorzugter Weise enthalten die erfindungsgemäßen Präparate zusätzlich auch Isoflavone. Isoflavone unterstützen dabei die Wirkung von Chrysin, allerdings von einem anderen physiologischen Ansatz. Isoflavone sind Glukosidase-Hemmer, welche die Aufnahme von Glykogen reduzieren. Isoflavone sind Östrogen-ähnliche Pflanzensubstanzen, welche präferentiell den Östrogenrezeptor Beta besetzen, aber auch unabhängig davon zahlreiche Funktionen im Säugetier-Organismus erfüllen. Sie sind auch in der Lage die (1→6)-Glukosidase zu hemmen. Damit reduzieren sie die Glykogen-Metabolisierung und gleichzeitig auch die Kalorienaufnahme. Die Liponeogenese in Adipozyten bedient sich Fettsäuren, die über die Nahrung aufgenommen und durch die Lipoprotein-Lipase aus den Triglyceriden abgespalten werden. Dieser Prozess wird durch lokal gebildetes Östradiol stark stimuliert. Der biologische Hintergrund dieses Zusammenhanges zwischen parakrin gebildetem Östradiol und Lipoprotein-Lipase liegt in der Tatsache, dass eine Schwangerschaft und drei Monate Laktation zusätzlich 140.000 Kalorien benötigen, welche über Fetteinlagerungen der Area gluteo femoralis geleistet wird. In diesem Prozess fördert das Geschlechtshormon Östrogen die Lipid-Inkorporation. Dabei

muss das 17-Beta-Östradiol nicht im Ovar gebildet werden, sondern kann auch im Adipozyten selbst synthetisiert werden, da die Fettzelle über eine hohe Aromatase-Aktivität verfügt. Dabei entsteht ein positives Feedback: das Östradiol stimuliert die Lipoprotein-Lipase, dadurch vergrößert sich der Adipozyt, wodurch dessen Aromatase-Aktivität steigt, was wieder zu einer vermehrten Bereitstellung des Östrogens führt.

Glukosidasen sind Enzyme, die Glukoside hydrolytisch spalten, wobei das Gleichgewicht auf Seiten der Spaltung liegt. Viele Glukosidasen sind gruppenspezifisch, ihre Spezifität ist auf die Natur des glykosidisch gebundenen Zuckers und die Art der glykosidischen Bindungen gerichtet.

Glykogen und Stärke werden im Verdauungstrakt zunächst durch Amylasen hydrolysiert, die in den Darmtrakt sezerniert werden. Die Alpha-Amylasen im Speichel und im Pankreassaft hydrolysieren die Alpha-(1→4)-Bindungen der äußeren Glykogen- und Amylopektin-äste, dabei entstehen D-Glukose, eine kleine Menge Maltose sowie Dextrine. Dextrin wird durch die Alpha-Amylase nicht weiter hydrolysiert, da diese die Alpha-(1→6)-Bindungen an den Verzweigungspunkten nicht angreifen können. Hierfür wird das Enzym Alpha-(1→6)-Glukosidase benötigt. Dieses Enzym kann die Bindungen an den Verzweigungen hydrolysieren und somit den Zucker so weit abbauen, dass erneut die Alpha-Amylase angreifen kann. Durch die gemeinsame Wirkung von Alpha-Amylase und Alpha-(1→6)-Glukosidase können somit Glykogen und Amylopektin vollständig zu Glukose und zu kleinen Mengen Maltose abgebaut werden.

Wird die Glukosidase gehemmt, so kann ein beträchtlicher Teil des Glykogens nicht weiter verarbeitet werden und muss teilweise unverdaut mit dem Stuhl ausgeschieden werden. In der präventiven Diabetologie sind Glukosidase-Hemmer eine Möglichkeit, eine Gewichtsreduktion zu erleichtern und damit den Diabetes zu verbessern.

Erfindungsgemäß erfolgt daher die Gewichtsabnahme durch Kalorienrestriktion bevorzugt durch Hemmung der Nahrungsaufnahme und/oder durch Induktion des Kalorienverbrauches, insbesondere durch beide Mechanismen.

Das erfindungsgemäße Präparat wird vorzugsweise in Dosiseinheitsform vorgesehen, insbesondere als Tagesdosis. Besonders für die orale Verabreichung haben sich Dosiseinheitformen, wie Tabletten, Kapseln, Granulate etc., insbesondere auch als Nahrungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel, als besonders vorteilhaft erwiesen. Es ist daher besonders bevorzugt das erfindungsgemäße Präparat in Form einer magensaftresistenten Tablette oder Kapsel vorzusehen. Als besonders geeignet hat sich erfindungsgemäß erwiesen, das Präparat als ein oral einnehmbares Präparat vorzusehen.

Die Relativverhältnisse der zwei bzw. (wenn auch Isoflavone enthalten sind) drei Hauptkomponenten im erfindungsgemäßen Präparat können einerseits auf die jeweiligen Ernährungsgewohnheiten eingestellt werden oder aber im Hinblick auf den im Vordergrund stehenden Effekt. Anhand der oben beschriebenen Funktionsweise der vorliegenden Erfindung kann der Fachmann dabei vorrangig auf die Hemmung der Kalorienaufnahme oder die Verstärkung des Kalorienverbrauches bzw. des Fettabbaues abzielen. Bevorzugterweise werden im erfindungsgemäßen Präparat Isoflavone, Chrysin und Cholsäure, bezogen auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffe im Präparat (vorzugsweise in einer Dosiseinheitsform), in den folgenden Relativverhältnissen (die %-Angaben sind jeweils bezogen auf die Gesamtmasse des Präparats in Trockenform oder die Gesamttrockensubstanz (bei flüssigen Präparaten)) vorgesehen:

Cholsäure: 5 bis 90 %,
Chrysin: 5 bis 90 %, und
Isoflavone: 0 bis 90 %.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Relativverhältnisse:

Cholsäure: 10 bis 50 %,
Chrysin: 20 bis 60 %, und
Isoflavone: 5 bis 40 %.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die folgenden Mindest-Verhältnisse (auch jeweils unabhängig voneinander) vorgesehen werden:

Cholsäure: mindestens 25%, insbesondere mindestens 30 %,

Chrysin: mindestens 25%, insbesondere mindestens 35 %, und
Isoflavone: mindestens 15 %, insbesondere mindestens 35 %.

Alternativ können sich die oben angegebenen bevorzugten Relativverhältnisse auch auf den %-(Massen-) Anteil an den Gesamt-Wirksubstanzen beziehen.

Die erfindungsgemäße Verabreichung kann entweder mit einem Kombinationspräparat durchgeführt werden oder aber in Form eines Einzelpräparate-Sets, worin ein Chrysin-Präparat, ein Cholsäure-Präparat und gegebenenfalls ein Isoflavon-Präparat vorgesehen werden. Unter einem „Chrysin-Präparat“, „Cholsäure-Präparat“ und „Isoflavon-Präparat“ werden jeweils Präparate verstanden, bei denen mehr als 50 % der im Präparat enthaltenen Wirksubstanzen Chrysin, Cholsäure bzw. Isoflavone sind.

Die Einzelkomponenten und Relativverhältnisse der erfindungsgemäßen Präparate können auch auf eine bestimmte Aktivierungs- oder Inhibierungswirkung (z.B. bevorzugte Dejodinase-Aktivierungs-Aktivitäten und/oder Östradiolsynthese-Inhibierungs-Aktivitäten; vorzugsweise auch bestimmte Glukosidase-Inhibierungs-Aktivitäten) eingestellt sein.

Die erfindungsgemäßen Präparate können die Hauptkomponenten als alleinige Wirksubstanzen umfassen oder aber in Kombination mit weiteren Wirkstoffen. Gegebenenfalls kann das erfindungsgemäße Präparat weitere Inhaltsstoffe zur Gewichtsreduktion, zur Beschleunigung des Fettabbaus und zur Kalorienrestriktion enthalten, besonders bevorzugt weitere Naturstoffe, insbesondere Resveratrol.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Präparate aus gereinigten Einzelkomponenten-Präparaten hergestellt. Dabei werden Extrakte oder gereinigte Präparate von Chrysin und Cholsäure sowie gegebenenfalls der weiteren Inhaltsstoffe zur Verfügung gestellt und in geeigneter Weise miteinander gemischt. Die Stoffe können sowohl aus natürlichen Quellen isoliert worden sein als auch synthetisch oder semi-synthetisch hergestellt werden. In jedem Fall müssen die zu verabreichenden Präparate natürlich in einer zur Verabreichung am Menschen geeigneten Form vorgegeben

und verabreicht werden.

Besonders bevorzugte Dosen im Endprodukt sind:

Chrysin: 10 bis 5000 mg, insbesondere 100 bis 500 mg
Cholsäure: 10 bis 5000 mg, insbesondere 100 bis 300 mg
Isoflavone: 0 bis 500 mg, insbesondere 40 bis 100 mg.

Vorzugsweise enthält das erfindungsgemäße Präparat (bzw. das Chrysin-Präparat im Kit) 1 mg bis 10 g, vorzugsweise 5 mg bis 5 g, insbesondere 10 mg bis 1 g (weilers bevorzugt 100 mg bis 500 mg), Chrysin.

Cholsäure wird vorzugsweise in einer Menge von 1 mg bis 10 g, vorzugsweise von 10 mg bis 5 g, insbesondere 100 mg bis 1 g (weilers bevorzugt 100 mg bis 300 mg), im Präparat vorgesehen.

Die Isoflavone werden bevorzugt als eine Mischung von Isoflavonen im erfindungsgemäßen Präparat zur Verfügung gestellt, insbesondere als Isoflavon-Extrakt aus pflanzlichen Rohstoffen. Pflanzliche Isoflavon-Extrakte haben sich dabei besonders bewährt. Diese sind im Stand der Technik weitgehend bekannt und werden als solche für verschiedene Zwecke eingesetzt. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden erfindungsgemäß als Isoflavone Formononetin, Daidzein, Genistein oder Mischungen davon eingesetzt. Bevorzugterweise enthält das erfindungsgemäße Präparat im Allgemeinen 1 mg bis 10 g, vorzugsweise 5 mg bis 5g, insbesondere 10 mg bis 1 g (weilers bevorzugt 40 mg bis 100 mg), Isoflavone.

Auch hierbei können die oben angegebenen Mengen anstelle des Kombinationspräparates in Form eines Präparate-Kits zur Verfügung gestellt werden, vorzugsweise in den oben angegebenen Wirkstoffmengen (also vorzugsweise 1 mg bis 10 g Dosen; z.B. eine 50 - 500 mg Lösung, Kapsel oder Tablette an Chrysin zusammen mit einer 50 - 500 mg Lösung, Kapsel oder Tablette an Cholsäure). Beispielsweise enthält der erfindungsgemäße Set unabhängig voneinander

- ein Chrysin-Präparat mit 1 mg bis 10 g, vorzugsweise 5 mg bis 5 g, insbesondere 100 mg bis 500 mg, Chrysin

- ein Cholsäure-Präparat mit einer Menge von 1 mg bis 10 g, vorzugsweise von 10 mg bis 5 g, insbesondere 100 mg bis 300 mg, Cholsäure, und gegebenenfalls
- ein Isoflavon-Präparat mit 1 mg bis 10 g, vorzugsweise 10 mg bis 1 g, insbesondere 40 mg bis 100 mg, Isoflavone.

Auch im erfindungsgemäßen Set sind die Präparate bevorzugter Weise oral einnehmbare Präparate.

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Präparate als Nahrungsergänzungsmittel zur Unterstützung der Gewichtsabnahme und der Kalorienrestriktion sowie zur Beschleunigung des Fettabbaus. Dabei können die erfindungsgemäßen Nahrungsergänzungsmittel entweder isoliert (z.B. als Kapsel oder Tablette vor, während oder nach dem Essen) oder aber in Kombination mit dem Nahrungsmittel selbst (also direkt im Nahrungsmittel selbst) eingenommen werden, z.B. als Tagesdosis auf einmal oder 2-4 mal am Tag.

Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Lebensmittel, enthaltend ein zugesetztes erfindungsgemäßes Präparat. „Zugesetzt“ bedeutet in diesem Fall, dass Chrysin oder Cholsäure nicht natürlicher Weise im erfindungsgemäßen Lebensmittel vorhanden sind oder aber in einer Konzentration, die zumindest eine, vorzugsweise zumindest zwei, insbesondere zumindest drei Zehnerpotenzen unter den Konzentrationen im erfindungsgemäßen Lebensmittel liegt. Enthält ein Lebensmittel natürlicher Weise bereits einen (Spuren-)Gehalt an Cholsäure oder Chrysin, so wird erfindungsgemäß durch zugesetztes erfindungsgemäßes Präparat dieser Gehalt (in Masse % (also zB mg/g Gesamtgewicht)) um zumindest eine, vorzugsweise zumindest zwei, insbesondere zumindest drei Zehnerpotenzen bezüglich Chrysin bzw. Cholsäure angehoben. Dieses Lebensmittel kann auf vielerlei Art zur Verfügung gestellt werden, z.B. als Fertiggericht, Aufstrich, Riegel, Burger, Joghurt, als Fruchtsaftgetränk, etc.. Die Dosierung kann selbstverständlich von jedem Lebensmittelfachmann einfach eingestellt werden, z.B. auf Basis der zuvor erwähnten Mengen für die Erwirkung der erfindungsgemäßen Effekte.

Weiters betrifft die vorliegende Erfindung auch die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate selbst, insbesondere zur medizinischen Verwendung. Dabei kann es in an sich bekannter Weise mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder Verdünnungsmittel vermischt werden und zu einem pharmazeutischen Präparat fertiggestellt werden. Das erfindungsgemäße Präparat ist gut verträglich und kann so auch über längere Zeiträume in der Regel völlig unbedenklich eingenommen werden.

Schließlich betrifft die vorliegende Erfindung auch die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate selbst, vorzugsweise zur kosmetischen Verwendung, insbesondere bei der kosmetischen Gewichtsreduktion.

Die vorliegende Erfindung wird anhand des nachfolgenden Beispiels, auf das sie selbstverständlich nicht eingeschränkt ist, näher erläutert.

Beispiel

Klinische Studie zur Wirkung der erfindungsgemäßen Präparate zur Gewichtsreduktion

Acht Frauen zwischen dem 52. und dem 59. Lebensjahr, die hormonell in der Postmenopause waren und trotz Bewegungsprogramm und gezielter Ernährung keine Änderung im Gewicht beobachteten, nahmen 100 mg Chrysin für 5 Tage ein. Diese Dosis liegt unter den Dosierungen jener Präparate, welche als Nahrungsergänzungsmittel angeboten werden.

Nach weiteren 5 Tagen wurden den Patientinnen geraten, um die Konversion des peripheren T4 und das periphere T3 anzuregen, zusätzlich 100 mg Cholsäure als Supplement einzunehmen.

Die Einnahme erfolgte jeweils zu mittag nach dem Mittagessen.

Die Patientinnen änderten nicht ihren Lebensstil und registrierten jeden Morgen das Körpergewicht.

Tabelle 1 zeigt die Gewichtsschwankungen nach 5 Tagen Chrysin

und nach weiteren 5 Tagen Chrysin und Cholsäure.

kg Ausgangsgewicht	kg nach 5 Tagen 100 mg Chrysin	kg nach 5 Tagen 100 mg Chrysin und 5 Tagen 100 mg Cholsäure
65	65	64,2
72,5	71	70,05
78	78	76,5
71,2	70,2	70
68,4	67	65,8
75	73,5	72,8
70,3	69,5	68
69,5	69,5	69,5

Von den 8 Patienten wiesen fünf durch die Chrysin-Zufuhr eine Reduktion des Körpergewichtes auf, bei drei konnte keine Gewichtsabnahme festgestellt werden.

Nach weiteren 5 Tagen, an denen sowohl Chrysin wie auch Cholsäure eingenommen wurden, zeigten 7 von den 8 Patientinnen eine deutliche Gewichtsabnahme, sowohl gegenüber dem Ausgangswert wie auch gegenüber Tag 5 und damit der alleinigen Chrysin-Einnahme.

Nebenwirkungen traten keine auf.

Die Patientinnen fühlten sich subjektiv gut und berichteten teilweise auch über eine Zunahme der Libido.

Interpretation der Daten:

Die Aromatase-Hemm-Wirkung von Chrysin ist bekannt. Östradiol stimuliert die endotheliale Lipoprotein-Lipase und ist damit in die Inkorporation von Triglyceriden in die Adipozyten mit involviert. Durch die Aromatase-Hemm-Wirkung sinkt wahrscheinlich auch die Lipoprotein-Lipase-Aktivität, gleichzeitig kommt der androgen-bedingte lipolytische Effekt am Adipozyten zum Tragen.

Cholsäure stimuliert die Dejodinase und damit den Umbau von Tetrajodthyronin in das Trijodthyronin. Dadurch wird - vor allem

postprandial - die Metabolisierung der Nahrungsmittel angeregt. Dies könnte die Erklärung dafür sein, dass zwei völlig unabhängige Mechanismen zum Tragen kommen und letztendlich aber doch eine Wirkung vermitteln, nämlich die Reduktion des Körpergewichtes. Dabei handelt es sich - von der Physiologie her - nicht um einen additiven Effekt, da es zwei völlig unterschiedliche Mechanismen sind, die in der Kombination über diese zwei Wege einen körperlsgewichtsreduzierenden Effekt haben.

Patentansprüche:

1. Verwendung eines Präparates, umfassend Chrysin und Cholsäure, zur Herstellung eines Medikaments zur Gewichtsreduktion, insbesondere zur Beschleunigung des Fettabbaues und/oder zur Kalorienrestriktion.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Gewichtsreduktion, die Beschleunigung des Fettabbaues und/oder die Kalorienrestriktion durch Hemmung der Nahrungsaufnahme und/oder durch Induktion des Kalorienverbrauches erfolgt.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat zusätzlich Isoflavone enthält und die Isoflavone vorzugsweise als eine Mischung von Isoflavonen im Präparat zur Verfügung gestellt werden, insbesondere als Isoflavon-Extrakt aus pflanzlichen Rohstoffen.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat in Dosiseinheitsform vorliegt, insbesondere als Tagesdosis.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat in Form einer magensaftresistenten Tablette oder Kapsel vorliegt.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass, Chrysin und Cholsäure sowie gegebenenfalls die Isoflavone, bezogen auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffe im Präparat in den folgenden Relativverhältnissen vorgesehen werden:
Cholsäure: 5 bis 90 %,
Chrysin: 5 bis 90 %, und
Isoflavone: 0 bis 90 %.
7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass Cholsäure, Chrysin und die Isoflavone, bezogen auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffe im Präparat in den folgenden Relativverhältnissen vorgesehen werden:
Cholsäure: 10 bis 50 %,
Chrysin: 20 bis 60 %, und

Isoflavone: 5 bis 40 %.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es weitere Inhaltsstoffe zur Kalorienrestriktion umfasst, vorzugsweise weitere Naturstoffe, insbesondere Resveratrol.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat 1 mg bis 10 g, vorzugsweise 5 mg bis 5 g, insbesondere 100 mg bis 500 mg, Chrysin enthält.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat ein oral einnehmbares Präparat ist.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat Formononetin, Daidzein, Genistein oder Mischungen davon als Isoflavone enthält.

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass Cholsäure in einer Menge von 1 mg bis 10 g, vorzugsweise von 10 mg bis 5 g, insbesondere 100 mg bis 300 mg, im Präparat enthalten ist.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat 1 mg bis 10 g, vorzugsweise 10 mg bis 1 g, insbesondere 40 mg bis 100 mg Isoflavone enthält.

14. Verwendung von Präparaten wie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert, als Nahrungsergänzungsmittel zur Unterstützung der Gewichtsreduktion oder Kalorienrestriktion, und/oder zur Beschleunigung des Fettabbaues.

15. Lebensmittel, enthaltend ein zugesetztes Präparat wie in einem der Ansprüche 1 bis 13 definiert.

16. Kombinationspräparat, umfassend Chrysin und Cholsäure und gegebenenfalls Isoflavone, insbesondere zur medizinischen Verwendung.

17. Set, enthaltend ein Chrysin-Präparat und ein Cholsäure-Prä-

parat, vorzugsweise zur Verwendung zur Gewichtsreduktion, insbesondere zur Beschleunigung des Fettabbaues und/oder zur Kalorienrestriktion.

18. Set nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich ein Isoflavon-Präparat enthält.

19. Set nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Set unabhängig voneinander

- ein Chrysin-Präparat mit 1 mg bis 10 g, vorzugsweise 5 mg bis 5 g, insbesondere 100 mg bis 500 mg, Chrysin
- ein Cholsäure-Präparat mit einer Menge von 1 mg bis 10 g, vorzugsweise von 10 mg bis 5 g, insbesondere 100 mg bis 300 mg, Cholsäure, und gegebenenfalls
- ein Isoflavon-Präparat mit 1 mg bis 10 g, vorzugsweise 10 mg bis 1 g, insbesondere 40 mg bis 100 mg, Isoflavone enthält.

20. Set nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Präparate oral einnehmbare Präparate sind.