



(51) МПК  
*A61K 36/87* (2006.01)  
*A61K 36/48* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)  
*A61P 17/00* (2006.01)  
*A61K 8/9789* (2017.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 36/87 (2019.02); A61K 36/48 (2019.02); A61P 3/04 (2019.02); A61P 17/00 (2019.02); A61K 8/9789 (2019.02); A61K 2121/00 (2019.02)*

(21)(22) Заявка: 2016135793, 26.02.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
26.02.2015

Дата регистрации:  
27.05.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
13.03.2014 US 61/952,534

(43) Дата публикации заявки: 13.04.2018 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 27.05.2019 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 13.10.2016

(86) Заявка РСТ:  
US 2015/017731 (26.02.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/138135 (17.09.2015)

Адрес для переписки:  
107078, Москва, Красноворотский пр-д, 3, стр.  
1, к. 18, ООО "Патентно-правовая фирма  
"Искона-П"

(72) Автор(ы):

ВЕЛЛИКУЕТТЕ Родней (US),  
 РАНДОЛФ Русселл Кейт (US),  
 ШОЛТЕН Джеффри Д. (US),  
 РАЖГОПАЛ Арун (US),  
 ГЕЛЛЕНБЕК Кевин (US),  
 ХУ Чун (US),  
 ГРАНН Керри (US),  
 МОРРИС Кристин (US)

(73) Патентообладатель(и):

АССЕСС БУЗИНЕСС ГРУП  
 ИНТЕРНЭШНЛ ЛЛС (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: JP 2000125823 A, 09.05.2000. US  
20130059020 A1, 07.03.2013. US 20070071871  
A1, 29.03.2007. BASKARAN YOGALAKSHMI  
et all. Grape seed proanthocyanidin rescues rats  
from steatosis: a comparative and combination  
study with metformin //Journal of lipids, 2013.  
QUESADA H et all. Grape seed  
proanthocyanidins correct dyslipidemia  
associated with a (см. прод.)

(54) Композиции и способы ингибирования синтеза триглицеридов с помощью синергетической комбинации ботанических составов

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической и пищевой промышленности, а именно к средству для ингибирования образования клеточных триглицеридов у субъекта. Композиция для ингибирования образования клеточных триглицеридов у субъекта, содержащая смесь экстрактов, включающую водно-этанольный экстракт целого винограда и, по крайней мере, один из водно-этанольного экстракта из листьев и стеблей ханибуша и водного экстракта

виноградных косточек в количестве, необходимом для синергетического ингибирования образования клеточных триглицеридов. Пищевой продукт или напиток для сокращения образования клеточных триглицеридов у субъекта. Продукт для управления весом. Способ лечения, предотвращения или управления увеличением веса субъекта. Способ снижения поглощения, транспорта, отложения, выработки и секреции

жира у субъекта. Способ облегчения потери веса тела у субъекта. Способ поддержания веса тела субъекта.. Способ для лечения, профилактики или управления кожными состояниями или заболеваниями, связанными с выработкой кожного жира, у субъекта. Способ синергетического ингибирования диацилглицерол

ацилтрансферазы-1 (DGAT-I) у субъекта. Вышеописанные средства эффективны для ингибирования образования клеточных триглицеридов у субъекта, для синергетического ингибирования диацилглицерол ацилтрансферазы-1 (DGAT-I) у субъекта. 9 н. и 23 з.п. ф-лы, 7 ил., 1 табл., 5 пр.

(56) (продолжение):

**high-fat diet in rats and repress genes controlling lipogenesis and VLDL assembling in liver //Int J Obes (Lond.)2009 Sep, 33(9): 1007-12. TOSCA L. ZERN et all. Grape polyphenols decrease plasma triglycerides and cholesterol accumulation in the aorta of ovariectomized pigs// The journal of nutrition, vol. 133, issue 7, 1 Jule 2003, p/p2268-2272. DUDHIA Z et all. Cyclopia maculate and cyclopia subternata (honeybush tea) inhibits adipogenesis in 3T3-L1 pre-adipocytes //Phytomedicine. 2013 Mar 15, 20(5): 401-8.**

R U 2 6 8 9 3 2 1 C 2

R U 2 6 8 9 3 2 1 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 36/87* (2006.01)  
*A61K 36/48* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01)  
*A61P 17/00* (2006.01)  
*A61K 8/9789* (2017.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 36/87* (2019.02); *A61K 36/48* (2019.02); *A61P 3/04* (2019.02); *A61P 17/00* (2019.02); *A61K 8/9789* (2019.02); *A61K 2121/00* (2019.02)

(21)(22) Application: **2016135793, 26.02.2015**(24) Effective date for property rights:  
**26.02.2015**Registration date:  
**27.05.2019**

Priority:

(30) Convention priority:  
**13.03.2014 US 61/952,534**(43) Application published: **13.04.2018 Bull. № 11**(45) Date of publication: **27.05.2019 Bull. № 15**(85) Commencement of national phase: **13.10.2016**(86) PCT application:  
**US 2015/017731 (26.02.2015)**(87) PCT publication:  
**WO 2015/138135 (17.09.2015)**Mail address:  
**107078, Moskva, Krasnovorotskij pr-d, 3, str. 1, k.  
18, OOO "Patentno-pravovaya firma "Iskona-II"**

(72) Inventor(s):

**VELLIKUETTE Rodnej (US),  
RANDOLF Russell Kejt (US),  
SHOLTEN Dzheffrej D. (US),  
RAZHGOPAL Arun (US),  
GELLENBEK Kevin (US),  
KHU Chun (US),  
GRANN Kerri (US),  
MORRIS Kristin (US)**

(73) Proprietor(s):

**ASSESS BUZINESS GRUP INTERNESHNL  
LLS (US)**

(54) **COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING TRIGLYCERIDE SYNTHESIS USING SYNERGISTIC COMBINATION OF BOTANICAL COMPOSITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals; food industry.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical and food industry, namely to an agent for inhibiting the formation of cell triglycerides in a subject. Composition for inhibiting the formation of cell triglycerides in a subject, comprising a mixture of extracts comprising a water-ethanol extract of whole grapes and, at least, one of water-ethanol extract of leaves and stems of hanibush and water extract of grape kernels in amount required for synergetic inhibition of cell triglycerides formation. Food product or beverage to reduce formation of cell triglycerides in a subject. Product for controlling weight.

A method of treating, preventing or controlling an individual's weight gain. A method for reducing absorption, transport, sedimentation, production and secretion of fat in a subject. Method of facilitating body weight loss in a subject. A method for maintaining body weight of a subject. A method for treating, preventing or controlling skin conditions or diseases associated with skin fat production in a subject. Method of synergistic inhibition of diacylglycerol acyltransferase-1 (DGAT-I) in a subject.

EFFECT: agents described above are effective for inhibiting the formation of cell triglycerides in a subject,

for synergistic inhibition of diacylglycerol acyltransferase-1 (DGAT-I) in a subject.

32 cl, 7 dwg, 1 tbl, 5 ex

R U 2 6 8 9 3 2 1 C 2

R U 2 6 8 9 3 2 1 C 2

Связанные заявки.

[0001] Настоящий патентный документ испрашивает приоритет в соответствии со статьей 35 §1 19 (е) Свода Законов США по предварительной заявке на патент США серийный №61/952,534, поданной 13 марта 2014, которая при этом полностью включена

здесь посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

[0002] Описаны композиции и способы ингибирования синтеза триглицеридов с помощью синергетической комбинации ботанических экстрактов. В частности, следующее описание касается лечения или предотвращения увеличения веса или ожирения, способствуя потере веса, подавлению аппетита и т.п., а также управления выработкой кожного жира посредством синергетического ингибирования фермента диацилглицерол ацилтрансферазы - 1 (DGAT-I), вовлеченного в синтез триглицеридов и модуляцию стеролового регуляторного элемента, связывающего белок 1с (SREBP-1с), и/или гамма соактиватора 1-альфа рецептора, активируемого пероксисомальным пролифератором (PGC1 $\alpha$ ).

[0003] DGAT-I - фермент, который катализирует предельный этап синтеза триглицеридов (жира) млекопитающих. DGAT-1 функционирует во время поглощения и ассимиляции пищевого жира, в депонировании жира в жировой ткани, а также других тканях, таких как, например, сальные железы в коже.

[0004] SREBP-1с является транскрипционным фактором, который принадлежит к основному семейству транскрипционного фактора спираль-петля-спираль / лейциновый zipper, которое также включает SREBP-1а и SREBP-2 (Brown and Goldstein, 1997, Cell 89, 331-340). Среди семейства SREBP транскрипционных факторов SREBP-1с избирательно регулирует гены, вовлеченные в синтез триглицеридов и жирных кислот, тогда как SREBP-2 регулирует гены, связанные с синтезом холестерина.

[0005] PGC 1 $\alpha$  является транскрипционным соактиватором, который является посредником многих биологических программ, связанных с энергетическим обменом. Первоначально описанный как соактиватор PPAR $\gamma$ , который модулировал экспрессию расщепляющего протеина I (UCP I) и термогенез в коричневом жире, он, как также показано, управлял митохондриальным биогенезисом и окислительным метаболизмом во многих типах клеток. PGC 1 $\alpha$  индуцируется в мышцах упражнениями и стимулирует многие известные благоприятные воздействия упражнений в мышцах:

митохондриальную биогенетику, ангиогенез и переключение волоконного типа (Handschin and Spiegelman (2008) Nature 454, 463-469). Он также обеспечивает устойчивость к мышечной дистрофии и связанной с денервацией мышечной атрофии (Sandri et al. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 16260-16265). Здоровые преимущества повышенной мышечной экспрессии PGC 1 $\alpha$  могут выходить за пределы самой мышечной ткани. Трансгенные мыши с мягко напряженными мышцами PGC 1 $\alpha$ , по существу, устойчивы к возрастному ожирению и диабету и имеют пролонгированную продолжительность жизни (Wenz et al. (2009) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106, 20405-20410), что предполагает, что PGC 1 $\alpha$  мягко стимулирует секрецию факторов из скелетной мышцы, что влияет на здоровье и функции других тканей и может относиться к управлению весом тела.

[0006] Класс препаратов, называемых связывающими желчные кислоты смолами, например, холестирамин, действуют для ингибирования поглощения пищевого жира за счет формирования физических комплексов с принятым внутрь жиром, предоставляя жир в сложной форме, не поглощаемой телом. Связывающие желчные кислоты смолы предписаны для людей, испытывающих трудности с влиянием пищевого жира на липиды крови и метаболизм. Однако физические комплексы, сформированные между

связывающими желчные кислоты смолами и диетическим жиром, вызывают стеаторею, нежелательный побочный эффект.

[0007] Также желательными являются улучшенные композиции и способы для использования в управлении весом тела, а также для управления выработкой кожного жира таким путем как ингибирование синтеза или поглощения триглицеридов.

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В одном воплощении было установлено, что эффективной является композиция, которая включает эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере,, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек. В композиции, по крайней мере,, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек может присутствовать в количестве относительно экстракта целого винограда для синергетического ингибирования диацилглицерол ацилтрансферазы - 1 (DGAT-1). В композиции экстракт ханибуша может присутствовать в количестве для активации промоторной активности PGC 1 $\alpha$ . В композиции экстракт виноградных косточек может присутствовать в количестве для ингибирования промоторной активности SREBP 1c. Композиция может дополнительно включать фармацевтически, нутрицевтически или косметически приемлемый носитель, разжижитель или наполнитель, при этом смесь экстрактов составляет от приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 90% вес. композиции. Также композиция может включать фармацевтически, нутрицевтически или косметически приемлемый носитель, разжижитель или наполнитель, при этом смесь экстрактов составляет от приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 75% вес. активных ингредиентов композиции.

Также композиция может включать фармацевтически, нутрицевтически или косметически приемлемый носитель, разжижитель или наполнитель, при этом смесь экстрактов составляет от приблизительно 0,5 (% вес. до приблизительно 50% вес. активных ингредиентов композиции. Композиция может быть для перорального приема и может быть приниматься как таблетка, капсула, порошок или гранула. Композиция может быть для местного назначения и может применяться как крем, гель, лосьон, раствор для распыления, прокладка, бандаж и трансдермальный пластырь. Композиция может модулировать поглощение и ассимиляцию пищевого жира в субъекте. Композиция может ингибировать синтез жира в жировой ткани. Композиция может ингибировать фермент диацилглицерол ацилтрансферазу - 1. Композиция может модулировать выработку кожного жира.

[0009] Другое воплощение обеспечивает пищевой продукт или напиток, включающий композицию, которая содержит эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере,, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек.

[0010] Еще одно воплощение касается продукта для оптимизации веса, который включает композицию, содержащую эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере,, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек. Продукт для оптимизации веса может быть разработан для перорального приема. Продукт для оптимизации веса может представлять собой пищевой продукт или напиток, включающий композицию как активное вещество. Продукт для оптимизации веса может быть фармацевтической продукцией, включающей композицию как активное вещество. Продукт для оптимизации веса может быть разработан для местного применения. Продукт для оптимизации веса может быть разработан для косметического использования. Продукт для оптимизации веса может включать фармацевтически, нутрицевтически или косметически приемлемый

носитель, разжижитель или наполнитель, при этом смесь экстрактов включает от приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 90% вес. композиции. Продукт для оптимизации веса может включать фармацевтически, нутрицевтически или косметически приемлемый носитель, разжижитель или наполнитель, при этом смесь экстрактов

5 включает от приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 75% вес. композиции. Продукт для оптимизации веса может включать фармацевтически, нутрицевтически или косметически приемлемый носитель, разжижитель или наполнитель, при этом смесь экстрактов включает от приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 50% вес. композиции.

10 [0011] Другое воплощение касается способа лечения, предотвращения или управления весом тела у субъекта. Способ включает применение для субъекта композиции, включающей эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек, чтобы эффективно лечить, предотвращать или управлять увеличением веса

15 у субъекта.

[0012] Дальнейшее воплощение касается способа снижения поглощения, транспорта, депонирования, производства и секреции жира у субъекта. Способ включает применение для субъекта композиции, включающей эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере, один из экстракта ханибуша

20 и экстракта виноградных косточек для эффективного снижения поглощения, транспорта, депонирования, производства и секреции жира у субъекта.

[0013] Другое воплощение касается способа упрощения потери веса тела у субъекта. Способ включает применение композиции, включающей эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере, один из

25 экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек для эффективного упрощения потери веса у субъекта.

[0014] Другое воплощение касается способа поддержания веса тела субъекта. Способ включает применение для субъекта композиции, включающий эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере, один

30 из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек для эффективного поддержания веса тела субъекта.

[0015] Другое воплощение касается способа лечения, предотвращения или управления кожными состояниями или заболеваниями, связанными с выработкой кожного жира у субъекта. Способ включает применение для субъекта композиции, включающей

35 эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек, чтобы эффективно лечить, предотвращать или управлять кожными состояниями или заболеваниями, связанными с выработкой кожного жира у субъекта.

[0016] Дальнейшее воплощение касается способа синергетического ингибирования

40 DGAT-I у субъекта. Способ включает применение для субъекта композиции, включающей эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек, чтобы синергетически ингибировать DGAT-1 у субъекта.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

45 [0017] Фиг. 1 изображает график, иллюстрирующий дозовый ответ и величину EC50 экстракта целого винограда на ингибирование фермента DGAT-I в бесклеточной пробе.

[0018] Фиг. 2 изображает график, иллюстрирующий дозовый ответ и величину EC50 экстракта целого винограда на клеточное DGAT-I ингибирование.

[0019] Фиг. 3А изображает график, иллюстрирующий процентное изменение в [0020] Фиг. 3В изображает график, иллюстрирующий процентное изменение в триглицеридном ответе до и после лечения в группе экстракта целого винограда.

5 [0021] Фиг. 3С изображает график, иллюстрирующий процентное изменение в реакции триглицерида после 7 дней плацебо или обработки экстрактом целого винограда.

[0022] Фиг. 4 изображает гистограмму, иллюстрирующую влияние экстракта ханибуша на клеточную PGC I $\alpha$  биологическую пробу.

[0023] Фиг. 5 изображает график, иллюстрирующий влияние экстракта виноградных косточек на SREBP 1 с клеточную промоторную активность.

10 [0024] Фиг. 6А изображает гистограмму, показывающую процент клеточных триглицеридов в ответе на лечение экстрактом целого винограда и экстрактом виноградных косточек (20 $\mu$ g/mL) в сравнении с контролем, только одним экстрактом целого винограда, только одним экстрактом виноградных косточек (20 $\mu$ g/mL) и предсказанный ответ.

15 [0025] Фиг. 6В изображает гистограмму, показывающую процент клеточных триглицеридов в ответ на лечение экстрактом целого винограда и экстрактом виноградных косточек (30 $\mu$ g/mL) в сравнении с контролем, только одним экстрактом целого винограда, только одним экстрактом виноградных косточек (3 ( $\mu$ g/ml) и предсказанную реакцию.

20 [0026] Фиг. 6С изображает гистограмму, показывающую процент клеточных триглицеридов в ответ на лечение экстрактом целого винограда и экстрактом виноградных косточек (40 $\mu$ g/mL) в сравнении с контролем, одним только экстрактом целого винограда, одним только экстрактом виноградных косточек (40 $\mu$ g/mL) и предсказанную реакцию.

25 [0027] Фиг. 7А изображает гистограмму, показывающую процент клеточных триглицеридов в ответ на лечение экстрактом целого винограда и экстрактом ханибуша (10 $\mu$ g/mL) в сравнении с контролем, только одним экстрактом целого винограда, единственным экстрактом ханибуша (10 $\mu$ g/mL) и предсказанную реакцию.

30 [0028] Фиг. 7В изображает гистограмму, показывающую процент клеточных триглицеридов в ответ на лечение экстрактом целого винограда и экстрактом ханибуша (25 $\mu$ g/mL) в сравнении с контролем, только одним экстрактом целого винограда, единственным экстрактом ханибуша (25 $\mu$ g/mL) и предсказанную реакцию.

35 [0029] Фиг. 7С изображает гистограмму, показывающую процент клеточных триглицеридов в ответ на лечение экстрактом целого винограда и экстрактом ханибуша (50( $\mu$ g/mL) в сравнении с контролем, только одним экстрактом целого винограда, единственным экстрактом ханибуша (50 $\mu$ g/mL) и предсказанную реакцию.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0030] В настоящее время нет составов или коммерческих продуктов, ингибирующих синтез жира посредством ингибирования DGAT-I и SREBP 1 $\alpha$  и активации PGC I $\alpha$ , что  
40 может быть полезно в управлении весом тела, а также в применениях для управления кожным жиром.

[0031] Описаны композиции и способы для оптимизации веса и, более подробно, композиции, включающие экстракт целого винограда в сочетании с экстрактом ханибуша или экстрактом виноградных косточек или обоими, а также способы  
45 использования таковых для оптимизации веса, лечения или предотвращения увеличения веса или ожирения, содействия потере веса, подавлению аппетита и т.п. через синергетическое ингибирование DGAT-I ферментов, а также ингибирование SREBP 1 $\alpha$  промоторной активности и активации PGC I $\alpha$  промоторной активности.



[0032] Кроме того, описаны композиции для лечения, предотвращения или управления кожными состояниями или заболеваниями, связанными с выработкой кожного жира у субъекта и, более подробно, композиции, включающие экстракт целого винограда в сочетании с экстрактом ханибуша или экстрактом виноградных косточек или обоими, а также способы использования таковых для лечения, предотвращения или управления кожными состояниями или заболеваниями, связанными с выработкой кожного жира у субъекта, или подобного посредством синергетического ингибирования DGAT-I ферментов, а также ингибирования SREBP 1c промоторной активности и активации PGC 1 $\alpha$  промоторной активности.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0033] Термин «композиция» относится к продукту, который лечит, улучшает, способствует, увеличивает, контролирует, управляет, поддерживает, оптимизирует, изменяет, уменьшает, ингибирует или предотвращает определенное условие, связанное с естественным состоянием или биологическим процессом. Термин «композиция» включает, но без ограничения, фармацевтический продукт (т.е. лекарственное средство), косметику, пищу, пищевой ингредиент или композицию пищевой добавки, включающие эффективное количество смеси экстрактов или ее компонента. Типичные композиции включают кремы для местного применения и лосьоны, пищевые добавки, напитки и питьевые смеси.

[0034] Термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, которая может использоваться для производства лекарственного продукта (т.е. лекарственного средства) так, чтобы она требовала предписание от врача или ветеринара.

[0035] Термин «косметическая композиция» относится к композиции, которая может использоваться для производства средств ухода, используемых для улучшения внешнего вида или запаха человеческого тела, которая может потребовать или может не потребовать предписания от врача или ветеринара.

[0036] Термин «продуктовая композиция» относится к композиции, которая может использоваться для производства еды или пищевого напитка.

[0037] Термин «пищевая добавка», как здесь используется, относится к продукту, который улучшает, способствует, увеличивает, управляет, контролирует, поддерживает, оптимизирует, модифицирует, снижает, ингибирует или предотвращает определенное состояние, связанное с естественным состоянием или биологическим процессом (т.е. не используются, чтобы диагностировать, лечить, смягчать, излечивать или предотвращать заболевание). Например, относительно связанных с весом состояний, пищевые добавки могут использоваться, чтобы вызвать потерю веса, управлять увеличением веса, поддерживать вес, уменьшать потребление калорий, увеличивать мышечную массу и т.п. Например, относительно управления состояниями, связанными с выработкой кожного жира, пищевые добавки могут использоваться для содействия сокращению выработки кожного жира, сокращению возникновения угрей кожи и т.п. Типичные пищевые добавки включают один или более пищевых компонентов, таких как витамин, минерал, лекарственное растение или другое ботаническое растение, аминокислоту или любое другое вещество, используемое для добавления к диете, повышая общее диетическое потребление, или концентрат, метаболит, составную часть, экстракт или любую их комбинацию. В определенных воплощениях пищевые добавки являются специальной категорией пищи и не являются лекарственным средством.

[0038] Термин «смесь экстрактов» относится к смеси или комбинации двух или более различных экстрактов. Экстракты, составляющие смесь, могут быть в эквивалентных или различных количествах или соотношениях.

[0039] Как используется здесь, термин «экстракт» относится к твердому, вязкому или жидкому веществу или составу, включающему активный ингредиент вещества растения, такого как целый виноград, ханибуш или виноградная косточка в сконцентрированной форме. Термин «экстракт» предназначен для включения не только сырого экстракта, произведенного из целого винограда, ханибуша и/или виноградных косточек при помощи растворителя, выбранного из воды, низших спиртов с 1-4 атомами углерода, такими как метанол, этанол, бутанол, и т.д., этилена, ацетона, гексана, эфира, хлороформа, этилацетата, бутилацетата, дихлорметана, N,N-диметилформамида (DMF), диметилсульфоксида (DMSO), 1,3-бутиленгликоля, пропиленгликоля и их комбинации, но также и фракции сырого экстракта в таком растворителе. При условии гарантии извлечения и сохранения активного ингредиента любой способ извлечения может использоваться. Примеры способов извлечения включают растворяющее извлечение, поверхностную флюидную экстракцию и т.д. Фракция может включать экстракты, полученные путем разделения сырого экстракта между двумя растворителями, имеющими различные полярности, и элюаты, полученные извлечением сырого экстракта, погруженного в заполненную силикагелем колонку, с помощью гидрофобного растворителя, гидрофильного растворителя или их комбинации в качестве подвижной фазы. Кроме того, экстракты могут быть в сконцентрированной жидкой фазе или твердой фазе в результате удаления растворителя экстракта путем сублимационной сушки, вакуумной сушки, сушки горячим воздухом или сушки распылением. Предпочтительно, экстракты могут быть сырыми экстрактами, полученными из целого винограда, ханибуша или виноградных косточек с помощью растворителя, выбранного из группы, состоящей из воды, этанола и их комбинации или фракцией сырого экстракта.

[0040] Как здесь используется, термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» композиции, смеси экстракта, компонента смеси экстракта, и/или активного вещества или компонента относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение многих промежутков времени, достаточного для достижения желаемого результата. Например, «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству композиции, смеси экстракта, компоненту смеси экстракта и/или активному веществу или его компоненту по изобретению, которое, когда применяется для субъекта (например, млекопитающего, такого как человек), достаточно для осуществления лечения, включая любое одно или более: (1) DGAT-I синергетическое ингибирование у субъекта; (2) лечение, предотвращение или управление увеличением веса у субъекта; (3) облегчение снижения веса; (4) подавление аппетита у субъекта; (5) лечение или предотвращение ожирения у субъекта; (6) изменение поглощения жира у субъекта (например, путем ослабления поглощения жира, транспорта, депонирования, производства и/или секреции); (7) ослабление поглощения, ассимиляции и депонирования пищевого жира путем ингибирования синтеза жира, имеющегося в клетках кишечника; (8) помеху увеличивающемуся метаболизму, чтобы способствовать потере веса или предотвратить привес у субъекта; (9) поддержание веса тела млекопитающего; (10) лечение, предотвращение или управление кожным состоянием или заболеванием, связанным с выработкой кожного жира у субъекта. Количество композиции, смеси экстрактов, компонента смеси экстрактов и/или активного вещества или компонента этого описания, которое составляет «терапевтически эффективное количество», будет изменяться в зависимости от активного вещества или соединения, состояния, которое лечится, и его серьезности, способа введения, продолжительности лечения или возраста субъекта, которого будут лечить, но может быть определено обычно одним из специалистов

области с учетом его собственных знаний и этого описания.

[0041] «Суб-эффективное количество» или «суб-терапевтическое количество» композиции, смеси экстрактов, компонента смеси экстрактов и/или активного вещества или компонента или терапии - это количество меньшее, чем эффективное количество для этих композиции, смеси экстрактов, компонента смеси экстрактов и/или активного вещества или компонента или терапии, но, когда оно объединено с эффективным или суб-терапевтическим количеством другой композиции, смеси экстрактов, компонентом смеси экстрактов и/или активным веществом или компонентом, может привести к желаемому результату, благодаря, например, синергии в имеющихся силу в результате эффектах и/или уменьшении побочных эффектов.

[0042] Термины «синергетический эффект» или «синергизирующий эффект» определяются здесь как взаимодействие двух или более композиций комбинации (например, смесь экстрактов) для получения объединенного биологического действия (действий), большего, чем сумма их отдельных эффектов (т.е.  $1+1<2$  или  $1+1+1<3$ ). Синергетический эффект может быть около или более, чем приблизительно 10, 20, 30, 50, 75, 100, 120, 150, 200, 250, 350 или 500% или еще больше, чем суммарный (дополнительный) эффект каждой композиции. Эффект может быть любым из измеримых эффектов, описанных здесь.

[0043] Как здесь используется, термин «носитель» относится к композиции, которая помогает в поддержании одного или более компонентов (например, эффективных компонентов или активных веществ) композиции в растворимом и гомогенном состоянии в форме, подходящей для назначения, которая нетоксична и не взаимодействует с другими компонентами вредным образом. Носитель включает, но без ограничения, любые материалы, известные в области, любой порошок, жидкость, гель, ожигающий агент или связующее вещество. Некоторые типичные носители включают, но без ограничения, мальтодекстрин, гуммиарабик, крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и их смеси. В определенных воплощениях носитель является мальтодекстрином и/или носителем, который используется как вкусовая и/или терпкая нейтраль, т.е. он не имеет никакого эффекта на аппетитность, включая терпкость конечного продукта.

[0044] Как здесь используется, термин «кожа» относится к слоям клеток, включающим наружный покров человеческого или нечеловеческого индивидуума и его структурным компонентам, таким как волосы, волосяные фолликулы, сальные железы, апокринные (потовые) железы, ногти на руках и ногах.

[0045] Как здесь используется, термин «зона поражения кожи» относится к области кожи, которую должны лечить композицией, включающей активные ингредиенты. Например, зона поражения может быть местом кожного состояния или заболевания, связанного с выработкой кожного сала в человеке, для которого предназначено лечение или профилактика. В некоторых случаях зона поражения может охватывать всю кожу на человеке. Также зона поражения может быть местом, для которого требуется улучшение косметического характера, и может также включать всю кожу на человеке или определенную область кожи, такую как лицо, спина или руки.

[0046] Термин «кожное состояние или заболевание, связанное с выработкой кожного сала», относится к любому состоянию или заболеванию кожи, которое является следствием или увеличенной, или уменьшенной выработки кожного сала сальными железами кожи. Примеры кожных состояний или заболеваний, связанных с выработкой кожного сала, включают, но без ограничения, акне, атеромы, гиперплазии, угри, грубую или неровную кожу, увеличенные и видимые поры, экзему и т.п.

[0047] Как здесь используется, термин «системный» или «систематически» относится к способу введения терапии через кровоток или лимфатическую систему. Примеры системного лечения включают, но без ограничения, оральное кормление через желудочный зонд или глотание, внутривенное или подкожное вливание насосом и введение посредством внутримышечной, интраперитонеальной, гиподермальной или подкожной инъекции.

[0048] Как здесь используется, термин «местный» или «местно» относится к способу введения, который применяется непосредственно на область кожи, которая может быть зоной поражения кожи. Примеры местного лечения включают, но без ограничения, применение крема, лосьона, геля, шампуня, кондиционирующего лосьона, спрея, прокладки, бандажа, пеленки, увлажненного полотенца или трансдермального пластыря; и местное введение через внутрикожную инъекцию или введение таблетки или свечи.

[0049] Термины «лечение» или «обработка», как здесь используются, относятся к лечению болезни или состояния, представляющего интерес, у млекопитающего, такого как человек, имеющего заболевание или состояние, представляющее интерес, и включает: (i) предупреждение болезни или состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к состоянию, но еще не было диагностировано наличие заболевания или состояния; (ii) ингибирование болезни или состояния, т.е. остановку его развития; (iii) освобождение от болезни или состояния, т.е. вызов регресса болезни или состояния; или (iv) освобождение от симптомов, следующих из болезни или состояния, (например, облегчение боли, уменьшение воспаления, вызов потери веса), без остановки основной болезни или состояния. Как здесь используются, термины «заболевание» и «состояние», могут использоваться взаимозаменяемо или могут отличаться в том, что определенная болезнь или состояние могут не иметь известного возбудителя (так, что этиология еще не выработана), и оно поэтому еще не признано как болезнь, а только как нежелательное состояние или синдром, при этом более или менее определенный синдром был идентифицирован клиницистами.

[0050] Термины «вводить», «введенный», «вводит» и «введение» определяются как обеспечение композиции субъекту через путь, известный в области, включая, но без ограничения, внутривенный, внутриартериальный, оральный, парентеральный, буккальный, местный, трансдермальный, ректальный, внутримышечный, подкожный, внутрикостный, трансмукозальный или интраперитонеальный пути применения. В определенных воплощениях может быть предпочтен оральный путь применения композиции. Альтернативно местное введение может быть предпочтительным.

[0051] Как здесь используется, термин «субъект» или «индивидуум» включает млекопитающих, которым может быть введена композиция. Неограничивающие примеры млекопитающих включают людей, нечеловеческих приматов, грызунов (включая трансгенных и нетрансгенных мышей) и т.п. Способы, описанные здесь, могут быть полезными в терапии человека, в пред-клиническом, нутрицевтическом, косметическом и ветеринарном применении. В некоторых воплощениях субъект является млекопитающим, и в некоторых воплощениях субъект является человеком.

[0052] Как здесь используется, «агент», «активный агент», «биологически активное вещество» или «активное вещество» относится к биологическому, фармацевтическому или химическому соединению или другому компоненту, полученному из растительного экстракта. В частности, «агент», «активный агент», «биологически активное вещество», или «активное вещество» может быть биологическим, фармацевтическим или химическим соединением или другим компонентом, который может быть получен из, по крайней мере, экстракта целого винограда, экстракта ханибушаа и экстракта виноградных

косточек. Неограничивающие примеры включают простые или сложные органические или неорганические молекулы, такие молекулы как пептид, протеин, углевод, жирная кислота или липид.

5 [0053] Термин «модулятор» относится к активному агенту или веществу, включенному как часть композиции, которая модулирует активность или экспрессию одного или более клеточных протеинов у субъекта. Модулятор может увеличить или подавить активность и/или уровень экспрессии или характеристику молекулы. Модулятор может активировать компонент в пути прямым связыванием компонента. Модулятор может также косвенно активировать компонент в пути путем взаимодействия с одним или 10 несколькими связанными компонентами. Выход пути может быть измерен в терминах экспрессии или уровня активности протеинов. Уровень экспрессии протеина на пути может быть отражен уровнями соответствующей mRNA или связанных транскрипционных факторов, а также уровнем протеина в субклеточном местоположении. Например, определенные протеины активируются путем перемещения 15 в или из определенного субклеточного компонента, включая, но без ограничения, ядро, митохондрий, эндосому, лизосому или другую клетку с мембранной структурой. Выход проводящего пути может также быть измерен с точки зрения физиологических эффектов, таких как поглощение и/или ассимиляция жира, потеря веса, уменьшение выработки кожного сала и т.д.

20 [0054] «Активатор» относится к модулятору, влияющему на проводящий путь способом, увеличивающим выход пути. Активация определенной цели может быть прямой (например, путем взаимодействия с целью) или косвенной (например, путем взаимодействия с протеином вверху от цели в сигнальном пути, включающем цель).

[0055] Термины «супрессор» или «ингибитор» относятся к модулятору, который 25 влияет на проводящий путь уменьшающим выход пути образом. Ингибирование определенной цели может быть прямым (например, взаимодействуя с целью) или косвенным (например, взаимодействуя с протеином вверху от цели в сигнальном пути, включающем цель).

### КОМПОЗИЦИИ

30 [0056] Применяемая композиция включает, по крайней мере, физиологически приемлемое количество смеси экстрактов, включающей: (i) экстракт целого винограда, который в состоянии, по крайней мере, частично ингибировать DGAT-I активность, и (ii), по крайней мере, один из: (a), по крайней мере, физиологически приемлемого количества экстракта ханибуша, который в состоянии, по крайней мере, частично, 35 активировать PGC Ia промоторную активность и синергетически ингибировать DGAT-I активность и/или (b), по крайней мере, физиологически приемлемого количества экстракта виноградных косточек, который в состоянии, по крайней мере, частично ингибировать SREBP Ic промоторную активность и синергетически ингибировать DGAT-I активность, и, таким образом, имеет важные разветвленное влияние на здоровье 40 и болезни и широкое и важное использование в оптимизации веса, а также для применений в управлении выработкой кожного жира.

[0057] В частности, описанные композиции могут влиять на поглощение и ассимиляцию пищевого жира путем ингибирования синтеза жира, имеющего место в клетках кишечника (не в полости желудочно-кишечного тракта). Описанные композиции 45 могут также влиять на синтез жира в жировой ткани в теле, при этом отмеченное потенциальное преимущество состоит в том, что это не часть эффектов смол, связывающих желчную кислоту. Кроме того, описанные композиции могут влиять на синтез жира в связи с выработкой кожного жира и могут влиять, например, на снижение

чрезмерной выработки кожного жира в случае местного применения.

[0058] Ингибирование поглощения, ассимиляции и депонирования пищевого жира может упростить снижение веса в людях, стремящихся потерять или поддержать вес, и у которых высокое потребление пищевых жиров является проблемой. Для местных применений ингибирование выработки жира в сальных железах может улучшить или 5 помочь вылечить кожные заболевания, связанные с выработкой кожного жира (например, чрезмерной выработкой кожного жира), такие как акне кожи.

[0059] В определенных воплощениях композиция может включать эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт белого винограда и, по крайней 10 мере, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек.

[0060] В определенных воплощениях по крайней мере один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек присутствует в количестве относительно экстракта целого винограда, чтобы синергетически ингибировать диацилглицерол-ацилтрансферазу-1 (DGAT-I).

[0061] В определенных воплощениях смесь экстрактов составляет от приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 90% вес. композиции. В определенном другом воплощении смесь экстрактов составляет от приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 75% вес. композиции. В определенном другом воплощении смесь экстрактов составляет от 15 приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 50% вес. композиции.

[0062] В определенных воплощениях композиция включает, по крайней мере, 20 приблизительно 5%, альтернативно, по крайней мере, 10%, альтернативно, по крайней мере, приблизительно 15%, альтернативно, по крайней мере, приблизительно 20%, альтернативно, по крайней мере, 25%, альтернативно, по крайней мере, 30%, альтернативно, по крайней мере, 40%, альтернативно, по крайней мере, 45%, 25 альтернативно, по крайней мере, 50%, альтернативно, по крайней мере, 55%, альтернативно, по крайней мере, 60%, альтернативно, по крайней мере, 65%, альтернативно, по крайней мере, 70%, альтернативно, по крайней мере, 75% смеси экстрактов. В некоторых воплощениях смесь экстрактов присутствует в количестве до 30 приблизительно 75%, альтернативно до приблизительно 50%, альтернативно до приблизительно 55%, альтернативно, до приблизительно 40%, альтернативно, до приблизительно 30%, альтернативно до приблизительно 25% композиции.

[0063] Источники подходящего экстракта целого винограда были получены из Cuvex Nutrition, Irvine CA, 92614. Экстракт целого винограда может быть приготовлен путем извлечения мякоти, кожуры и семян водой и этанолом для получения выхода в 35 отношении 8000:1 свежего целого винограда к экстракту целого винограда.

[0064] В одном воплощении экстракт целого винограда содержит следующий активный ингредиент (ингредиенты): проантоцианидины, олигомерные проантоцианидины, полифенолы, галловую кислоту, транс-ревератрол и стильбеноиды. Экстракт целого винограда может далее включать дополнительные компоненты, такие 40 как процианидины, катехины, метаболиты катехина, антоцианидины и эпикатехины.

[0065] Количество полифенолов в экстракте целого винограда может изменяться, например, от 10% до 90%; более предпочтительно, например, от 50% до 98%.

[0066] Количество стильбеноидов в экстракте целого винограда может изменяться, например, от 0,01% до 1%; более предпочтительно, например, от 0,01% до 0,1%.

[0067] Количество олигомерных проантоцианидинов в экстракте целого винограда может изменяться, например, от 10% до 90%; более предпочтительно, например, от 50% до 90%.

[0068] Предпочтительно и полезно, чтобы экстракт целого винограда составлял, по

крайней мере, приблизительно 30%, альтернативно, по крайней мере, приблизительно 35%, альтернативно, по крайней мере, приблизительно 40%, альтернативно, по крайней мере, приблизительно 45%, альтернативно, по крайней мере, приблизительно 50%, альтернативно, по крайней мере, приблизительно 55%, альтернативно, по крайней мере, приблизительно 60%, альтернативно, по крайней мере, приблизительно 65%, альтернативно, по крайней мере, приблизительно 70%, альтернативно, по крайней мере, приблизительно 75%, альтернативно, по крайней мере, приблизительно 80%, альтернативно, по крайней мере, приблизительно 90% и альтернативно приблизительно 100% смеси экстрактов, присутствующих в настоящей композиции.

[0069] В определенном воплощении композиция включает эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и экстракт ханибуша.

[0070] Подходящий экстракт ханибуша был получен способами извлечения из коммерчески проданных чайных пакетиков ханибуша.

[0071] Экстракт ханибуша включает следующие активные ингредиенты: флаваноны и ксантоны. Экстракт ханибуша может далее включать дополнительные компоненты, такие как дигидрохальконы, флавоны и бензофеноны.

[0072] Количество магиферина в экстракте ханибуша может изменяться, например, от 0,1% до 10%; более предпочтительно, например, от 0,5% до 5%.

[0073] Количество гесперидина в экстракте ханибуша может изменяться, например, от 0,1% до 10%; более предпочтительно от 0,5% до 5,0%.

[0074] Количество лютеолина в экстракте ханибуша может изменяться от 0,01% до 5,0%; более предпочтительно, например, от 0,1% до 1%.

[0075] Предпочтительно, экстракт целого винограда составляет приблизительно 25%, а экстракт ханибуша составляет приблизительно 75% смеси экстрактов; более предпочтительно экстракт целого винограда составляет приблизительно 50%, а экстракт ханибуша составляет приблизительно 50% смеси экстрактов, более предпочтительно экстракт целого винограда составляет приблизительно 60%, а экстракт ханибуша составляет приблизительно 40% смеси экстрактов; наиболее предпочтительно экстракт целого винограда составляет приблизительно 75%, а экстракт ханибуша составляет приблизительно 25% смеси экстрактов.

[0076] В определенных воплощениях отношение экстракта целого винограда к экстракту ханибуша равняется 1:5; более предпочтительно отношение равняется 1:4; более предпочтительно отношение равняется 1:3; более предпочтительно отношение равняется 1:2; более предпочтительно отношение равняется 1:1; более предпочтительно отношение равняется 2:1; более предпочтительно отношение равняется 3:1; более предпочтительно отношение равняется 4:1.

[0077] В определенных других воплощениях композиция включает эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и экстракт виноградных косточек.

[0078] Источники подходящего экстракта виноградных косточек были получены из Polyphenolic, Madera, CA 93637. Экстракт виноградных косточек получен путем извлечения виноградных косточек горячей водой для получения выхода при соотношении 30-50: 1 виноградные косточки к экстракту виноградных косточек.

[0079] Экстракт виноградных косточек включает следующие компоненты: олигомерные антоцианидины, проантоцианидины, полифенолы и галловую кислоту. Экстракт виноградных косточек может далее включать дополнительные компоненты, такие как процианидины, катехины, метаболиты и изомеры катехина, протокатеховую кислоту, эпикатехины, метаболиты и изомеры эпикатехинов и глюкогаллин.

[0080] Количество полифенолов в экстракте виноградных косточек может изменяться, например, от 10% до 98%; более предпочтительно, например, от 50% до 98%.

[0081] Количество галловой кислоты в экстракте виноградных косточек может изменяться, например, от 1% до 50%; более предпочтительно, например, от 5% до 20%.

5 [0082] Количество катехинов в экстракте виноградных косточек может изменяться, например, от 1% до 50%; более предпочтительно, например, от 5% до 20%.

[0083] Предпочтительно, экстракт целого винограда составляет приблизительно 25%, а экстракт виноградных косточек составляет приблизительно 75% смеси экстрактов; более предпочтительно экстракт целого винограда составляет  
10 приблизительно 50%, а экстракт виноградных косточек составляет приблизительно 50% смеси экстрактов; более предпочтительно экстракт целого винограда составляет приблизительно 60%, а экстракт виноградных косточек составляет приблизительно 40% смеси экстрактов; наиболее предпочтительно экстракт целого винограда составляет приблизительно 75%, а экстракт виноградных косточек составляет приблизительно  
15 25% смеси экстрактов.

[0084] В определенных других воплощениях отношение экстракта целого винограда к экстракту виноградных косточек составляет 1:4; более предпочтительно отношение равняется 1:3; более предпочтительно отношение равняется 1:2; более предпочтительно отношение равняется 1:1; более предпочтительно отношение равняется 2:1; более  
20 предпочтительно отношение равняется 3:1; более предпочтительно отношение равняется 4:1.

[0085] В определенных других воплощениях смесь экстрактов включает экстракт целого винограда и оба экстракта - экстракт ханибуша и экстракт виноградных косточек, при этом отношение экстракта целого винограда к экстракту ханибуша и к экстракту  
25 виноградных косточек равняется 1:1:1; более предпочтительно отношение равняется 1: 1:2; более предпочтительно отношение составляет 1:2:2; наиболее предпочтительно отношение равняется 1:1:2.5.

[0086] Композиции могут быть оставлены для системного (например, орального) или местного введения или применения. Для некоторых людей для использования могут  
30 быть предпочтительны комбинации системного и местного назначения. Это может иметь место благодаря интересу контролировать как местный, так и системный синтез триглицеридов и жира.

[0087] Для получения перорально или местно применяемых композиций эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней  
35 мере, один из экстракта ханибуша или экстракта виноградных косточек, смешивают с фармацевтически, нутрицевтически или косметически приемлемыми связующими веществами, адьювантами, носителями и/или наполнителями (например, крахмалом, мальтодекстрином, декстрином, микрокристаллической целлюлозой, окремненной микрокристаллической целлюлозой, целлюлозой). Фармацевтически, нутрицевтически  
40 или косметически приемлемые связующие вещества, адьюванты, носители и/или наполнители известны в области, например, как описано в издании Handbook of Pharmaceutical Excipients, second edition, American Pharmaceutical Association, 1994 (включенном здесь ссылкой). Некоторые определенные примеры представлены ниже.

[0088] В определенных воплощениях экстракты могут быть включены в растворитель  
45 для простоты обработки. Например, в предпочтительном воплощении, каждый экстракт целого винограда, экстракт ханибуша или экстракт виноградных косточек включен в смесь 1,3-бутиленгликоля и воды, глицерина, пропиленгликоля, карбомера 980, цетила и бигенилового спирта.



## ПЕРОРАЛЬНО ВВОДИМЫЕ КОМПОЗИЦИИ

[0089] Перорально вводимые композиции могут быть пищевыми или питьевыми композициями (например, здоровым питанием, питательными добавками или функциональными напитками), косметическими композициями или фармацевтическими композициями.

[0090] В определенных воплощениях перорально вводимые композиции могут включать дополнительные компоненты, такие как ароматизаторы, подсластители, красители и консервирующие компоненты, а также добавочные компоненты.

а) Ароматизаторы, подсластители, красители и консервирующие компоненты

[0091] Различные дополнительные компоненты, включая натуральные и искусственные ароматизаторы, натуральные и искусственные красители и/или краски пищевых сортов, могут быть включены в перорально принимаемые композиции. Кроме того, различные консерванты, как понятно специалистам области, также могут добавляться.

[0092] Ароматизирующий агент приспособлен для улучшения вкуса или аромата композиции и может быть натуральным или синтетическим. Предпочтительным является натуральный ароматизирующий агент. Ароматизирующий агент, если он естественный, может иметь функцию вкусового улучшения в дополнение к улучшению аромата.

Неограничивающие примеры ароматизаторов представляют натуральные или искусственные ароматизаторы и включают: шоколад; ваниль; карамель; кофе; фруктовые ароматизаторы, включая лимон, лайм, апельсин, ежевику, малину, чернику, персик, абрикос, вишню, виноград; сливки и их смеси. Такие ароматизаторы могут быть закуплены и/или приготовлены и добавлены с использованием известных ароматизирующих технологий. Натуральный ароматизирующий агент может быть в форме жидкого концентрата или твердого экстракта. Может использоваться синтетический ароматизирующий агент, в качестве примеров можно привести сложные эфиры, спирты, альдегиды и терпены.

[0093] Композиция может содержать добавку, такую как подсластитель. Подсластитель используется для придания сладкого вкуса композиции и может быть натуральным или синтетическим. Предпочтительным является натуральный подсластитель. Примеры натурального подсластителя включают: кукурузный сироп, мед, сахарозу, фруктозу, лактозу, мальтозу и другие сахара.

[0094] Неограничивающие примеры подходящих красителей включают: бузину, карамельные красители, полученные из карамелизованного сахара, аннатто, хлорофиллин, кошениль, бетанин, куркуму, шафран, паприку, ликопин, пандан и цветной горошек.

[0095] Неограничивающие примеры подходящих консервантов включают: бензоат натрия, цитрат натрия, фосфат натрия, метабисульфит калия, метабисульфит натрия, лактат натрия, сульфит натрия, EDTA (этилендиаминтетрауксусную кислоту), метилпарабен, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, яблочную кислоту и их смеси.

[0096] Композиции могут включать, индивидуально или в целом, по крайней мере, приблизительно 0,001% по весу композиции, ароматизатор, краситель и/или консервирующие компоненты и их смеси. Также композиции могут включать, индивидуально или в целом, от приблизительно 0,001% до приблизительно 10%, альтернативно от приблизительно 0,001% до приблизительно 5%, альтернативно от приблизительно 0,01% до приблизительно 4%, альтернативно от приблизительно 0,1% до приблизительно 3% по весу композиции, каждого или ароматизатора, красителя, и/

или консервирующего компонента и их смеси.

б) Добавочные Компоненты

[0097] В то время как настоящая композиция прежде всего предназначена быть композицией смеси экстрактов, считается, что воплощения изобретения могут включать добавки, такие как, но без ограничения, витамины, минералы, лекарственные травы, ботанические растения, производные от растительных добавки, производные из животных добавки, терапевтические соединения и их смеси.

[0098] Неограничивающие примеры таких других компонентов включают: кальций, калий, витамины группы В, витамины А, С, D, Е и К, фолиевую кислоту, другие витамины и минералы, обычно известные в области и используемые для подкрепления диеты (например, магний, хром, кобальт, медь, фтористые соединения, германий, йод, железо, литий, магний, марганец, молибден, фосфор, кальций, селен, силикон, натрий, сера, ванадий и цинк); экстракты и активные фитохимические вещества, включая феруловую кислоту (от яблок), женьшень, гинко билоба, бета каротин, капсициноиды, антоцианидины, биофлавиноиды, d-лимонен, изотиоцианаты, цистеины из чеснока, имбиря, винограда, катехины и полифенолы из чаев, лука, фитостеролов, изофлавонов, ликопина, куркумина, кофеина; глюкозамин, хондроитин; мелатонин, сератонин; и их смеси.

[0099] Композиции могут включать, по крайней мере, приблизительно 0,001% по весу композиции дополнительного компонента. Также композиция может включать от приблизительно 0,001% до приблизительно 25%, альтернативно от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% и альтернативно от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% по весу композиции дополнительного компонента.

[00100] Агенты, такие как консерванты, эмульгаторы и т.д., используются в таком минимальном количестве, насколько это возможно для достижения цели их добавления. Численно их количество лежит в диапазоне от приблизительно 0,0005% по весу до 0,5% по весу, основанному на общем весе композиции.

[00101] В определенных воплощениях фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемый наполнитель и формообразующее средство в дополнение к активному ингредиенту и может быть сформулирована в оральных формах дозировки (таблетки, суспензии, гранулы, эмульсии, капсулы, сироп и т.д.), парентеральных формах дозировки (стерильные инъекции, водные или масляные суспензии и т.д.). Примеры фармацевтически приемлемого наполнителя были приведены выше. Наполнители могут использоваться индивидуально или в комбинации согласно составу фармацевтической композиции.

[00102] Подходящий наполнитель также может использоваться в фармацевтической композиции. Например, наполнитель, подходящий для формулирования фармацевтической композиции в виде водной суспензии, может быть суспендирующим агентом или дисперсантом, таким как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидропропилметилцеллюлоза, альгинат натрия или поливинилпирролидон. Когда фармацевтическая композиция составляется для инъекции, раствор Рингера или изотонический хлорид натрия может использоваться в качестве наполнителя.

[00103] Для применения фармацевтической композиции могут быть выбраны оральный или парентеральный пути, такой как местный путь.

[00104] Пищевая или фармацевтическая перорально вводимые композиции могут быть сформированы в любую подходящую заглатываемую форму. Неограничивающие примеры формы композиции включают: мягкую жевательную резинку, твердую жевательную резинку, жевательную таблетку, пищевую пластинку, таблетку, порошок,

гранулы, гроздь, мягкий гель, полутвердую, подобную ириске, жевательную резинку, жевательную резинку, проглатываемую таблетку, проглатываемую капсулу, отдельные унифицированные дозы, дозируемые пользователем формы и их смеси. Например, единичная доза может быть единственной мягкой жвачкой или разделяемой формой, такой как пластинка, которую пользователь разрезает или разрывает для обеспечения единичной дозировки.

[00105] «Мягкая жвачка» предназначена для обозначения продукта, который является твердым при комнатной температуре и становится мягким для жевания и который является функционально требующим жевания, потому что продукт имеет некоторую пластичную структуру во время процесса жевания во рту.

[00106] В определенных воплощениях композиция не содержит несвязанной или добавленной воды. Термин «несвязанная вода» относится к воде, которая не присутствует как часть компонента, используемого в композиции. Напротив, «связанная вода» относится к воде, присутствующей как часть компонента, например, воде, которая могла бы присутствовать как часть концентрата фруктового сока.

[00107] В определенных воплощениях перорально применяемая композиция может быть в форме сиропа, пищи (такой как продуктовые пластинки, булочки, закуски и другие стандартные продовольственные формы, известные в области) или алкогольного или безалкогольного напитка. Напитки могут содержать ароматизирующие вещества, буферные вещества и т.п., как описано выше.

### 3. Дозировки

[00108] Суточная доза пищевой или фармацевтической композиции может составлять, например, 0,25-2,0 г/день.

[00109] Единственная доза или многократные дозы в день могут назначаться.

[00110] Доза фармацевтической композиции может изменяться в зависимости от различных факторов, включая путь введения, возраст пациента, пол и вес и серьезность болезни, и, таким образом, никоим образом не должна пониматься как ограничение объема.

[00111] Точно также доза (такая как количество) пищевой композиции или композиции в форме напитка может также изменяться в зависимости от различных факторов, включая возраст пациента, пол и вес и серьезность болезни, и, таким образом, никоим образом не должна пониматься как ограничение объема.

[00112] Предпочтительно пищевая или питьевая или фармацевтическая композиция вводится для потребления непосредственно перед проглатыванием пищевого жира.

Также пищевая или питьевая или фармацевтическая композиция вводятся для потребления, по крайней мере, за 15 минут до проглатывания пищевого жира; альтернативно, по крайней мере, за 30 минут до проглатывания пищевого жира; альтернативно, по крайней мере, за 45 минут до проглатывания пищевого жира; альтернативно, по крайней мере, за 1 час до проглатывания пищевого жира; альтернативно, по крайней мере, за 1,5 часа до проглатывания пищевого жира; альтернативно, по крайней мере, за 2 часа или более до проглатывания пищевого жира.

[00113] В альтернативном воплощении пищевая или питьевая или фармацевтическая композиция вводится для потребления немедленно после проглатывания пищевого жира. Также пищевая или питьевая или фармацевтическая композиция вводятся для потребления менее чем приблизительно через 2 часа после проглатывания пищевого жира; альтернативно менее чем приблизительно через 1,5 часа после проглатывания пищевого жира; альтернативно менее чем через 1 час после проглатывания пищевого жира; альтернативно менее чем приблизительно через 45 минут после глотания пищевого

жира; альтернативно менее чем приблизительно через 30 минут после глотания пищевого жира; альтернативно менее чем приблизительно 15 минут спустя после глотания пищевого жира; альтернативно менее чем приблизительно 5 минут спустя после глотания пищевого жира.

5 [00114] В определенных воплощениях пищевая или питьевая или фармацевтическая композиции применяются для употребления одновременно с глотанием пищевого жира.

[00115] Пищевая или питьевая или фармацевтическая композиция применяются для употребления в течение подходящего периода времени для достижения желаемого эффекта, такого как снижение веса тела или уменьшение нежелательной выработки  
10 кожного жира.

[00116] Например, пищевая или питьевая или фармацевтическая композиции могут применяться для употребления в течение одного дня, 2 дней, 5 дней, недели, двух недель, месяца или более. Пищевая или питьевая или фармацевтическая композиции могут также применяться для употребления в течение неопределенного временного периода.

### 15 МЕСТНО ПРИМЕНЯЕМЫЕ КОМПОЗИЦИИ

[00117] В определенных воплощениях композиции включают смесь экстрактов, включающую экстракт целого винограда или в сочетании с экстрактом ханибуша, или в сочетании с экстрактом виноградных косточек, при этом композиция является композицией для местного применения.

20 [00118] Местное применение может быть актуальным для лечения, предотвращения или управления кожными состояниями или заболеваниями, связанными с выработкой кожного жира у субъекта.

[00119] Например, в соответствии с одним аспектом, скорость выработки кожного жира может быть ингибирована местным применением на кожу композиции в зону  
25 поражения, такую как лицо, спина или руки. Местное назначение композиции может влиять на зоны поражения, в которых выработка кожного жира является чрезмерной и где вырабатывается меньшее количество кожного жира, чем требуется.

[00120] Обычно местное применение происходит, по крайней мере, на одноразовой основе ежедневно; альтернативно местное применение может быть, по крайней мере,  
30 два раза в день; более предпочтительно три раза в день или более.

[00121] Обычно композиция может накладываться на любой подходящий промежуток времени. Например, композиция может накладываться на период от небольшого количества минут до нескольких минут или часов. Применение может быть непрерывным или периодическим.

35 [00122] В течение нескольких дней пользователь может заметить улучшение в процессе выработки кожного жира. Пользователь может также заметить дополнительные улучшения в отношении структуры кожи и разглаживания.

[00123] Композиции для местного применения могут быть сформулированы как раствор, гель, лосьон, крем, мазь, эмульсия масла в воде, водно-жировая эмульсия, или  
40 другой фармацевтически, нутрицевтически или косметически приемлемой форме для местного применения.

[00124] Композиции могут также содержать различные известные и стандартные косметические и фармацевтические компоненты, если они пагубно не влияют на желаемый эффект кожи. Например, косметически приемлемый наполнитель может  
45 действовать как разжижитель, дисперсант или носитель для других материалов, присутствующих в композиции, чтобы упростить их распределение, когда композиция наносится на кожу.

[00125] В определенных воплощениях, местная композиция может также включать

другие косметические и фармацевтические активные компоненты и наполнители.

[00126] Наполнители, кроме воды, могут включать жидкие или твердые смягчающие средства, растворители, увлажнители, сгустители и порошки. Как здесь используется, «смягчающее средство» относится к материалам, используемым для профилактики или 5 облегчения сухости, а также для защиты кожи. Большое разнообразие подходящих смягчающих средств известно и может здесь использоваться. Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. I, pp. 32-43 (1972), издание, включенное здесь ссылкой, содержит многочисленные примеры подходящих материалов.

[00127] Наполнители могут также включать газ-вытеснитель, такой как пропан, 10 изобутан, диметиловый эфир, углекислый газ, оксид азота; и растворители, такие как этиловый спирт, изопропанол, ацетон, этиленгликольмонометиловый эфир, диэтиленгликольмонобутиловый эфир, диэтиленгликольмоноэтиловый эфир, или порошки, такие как мел, тальк, фуллерову землю, каолин, крахмал, коллоидный кварц, полиакрилат натрия, тетраалкил и/или триалкилариламмоний смектиты, 15 химически модифицированный магниевый силикат алюминия, органически модифицированную монтмориллонитовую глину, гидратированный силикат алюминия, испаренный кварц, карбоксивиниловый полимер, натрий карбоксиметилцеллюлозу, этиленгликольмоностеарат.

[00128] Примеры подходящих косметических и фармацевтических агентов для 20 использования с местно применяемой композицией включают, но без ограничения, противогрибковые средства, витамины, противовоспалительные средства, антибактериальные препараты, анальгезирующие средства, ингибиторы синтеза оксида азота, средства от насекомых, агенты самодубления, сурфактанты, увлажнители, стабилизаторы, консерванты, антисептики, сгустители, смазки, увлажнители, 25 хелирующие агенты, усилители проникновения в кожу, смягчающие средства, ароматизаторы и красители.

[00129] Композиция может произвольно включать солнцезащитные средства, такие как неорганические и органические солнцезащитные средства для обеспечения защиты от неблагоприятных эффектов чрезмерной экспозиции солнечного света во время 30 использования композиции.

[00130] Примеры подходящих органических солнцезащитных средств, когда они требуются, включают те, которые следуют из текущей OTC Sunscreen Monograph, включенной здесь ссылкой. Композиция по изобретению может соответственно включать от 0,1 до 10%, предпочтительно от 1 до 5% по весу органического 35 солнцезащитного материала.

[00131] Композиция произвольно может также включать неорганические солнцезащитные средства, такие как диоксид титана, оксид цинка, имеющие средний размер частиц от 1 до 300 нм, оксид железа, имеющий средний размер частиц от 1 до 300 нм, кварц, такой как коллоидальная двуокись кремния, имеющая средний размер 40 частиц от 1 до 100 нм. Нужно отметить, что кварц, когда используется как компонент в эмульсии согласно изобретению, может обеспечить защиту от инфракрасного излучения.

[00132] Сверхтонкий диоксид титана в любой из двух форм, а именно водно-дисперсный диоксид титана и масло-дисперсный диоксид титана может использоваться. 45 Водно-дисперсный диоксид титана является очень мелким диоксидом титана, частицы которого не покрыты, или который покрыт материалом для придания гидрофильного поверхностного свойства частицам. Примеры таких материалов включают оксид алюминия и силикат алюминия. Масло - дисперсный диоксид титана является

сверхтонким диоксидом титана, частицы которого проявляют гидрофобное поверхностное свойство, и который с этой целью может быть покрыт металлическими мылами, такими как стеарат алюминия, алюминиевый лаурат или стеарат цинка, или органосиликоновыми соединениями.

5 [00133] Термин «сверхтонкий диоксид титана» относится к частицам диоксида титана, имеющим средний размер частиц меньше, чем 100 нм, предпочтительно от 10 до 40 нм и наиболее предпочтительно от 15 до 25 нм. Общее количество диоксида титана, который может быть произвольно включен в композицию по изобретению, составляет от 1 до 25%, предпочтительно от 2 до 10% и идеально от 3 до 7% по весу композиции.

10 [00134] Продукт для местного применения может включать, по крайней мере, 0,01% и до 10% по весу смеси экстрактов. Выбранные диапазоны концентраций включают от приблизительно 0,01% до приблизительно 3%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 3%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,3% до приблизительно 1%, от 15 приблизительно 0,3% до приблизительно 3%, от приблизительно 0,3% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 3%, и от приблизительно 0,5% до приблизительно 5%. Как правило, 0,01% - 1% является диапазоном эффективной концентрации, который может быть применен во множестве интервалов. В некоторых случаях предпочтительно применять 20 продукт в концентрации до 5% для лечения некоторых патологических состояний или заболеваний. Существуют также случаи, при которых может потребоваться концентрация до 10% из-за серьезности состояния или заболевания.

#### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ И ПРОДУКТЫ

25 [00135] Экстракты целого винограда были определены как мощные ингибиторы фермента, катализирующего предельный этап в синтезе триглицеридов млекопитающих (жир), диацилглицеролацилтрансферазы - 1 или DGAT-I. В частности, экстракты целого винограда были определены как являющиеся мощными ингибиторами DGAT-I активности в обоих, бесклеточной и клеточной, DGAT-I пробах (см. Фиг. 1 и 2). Когда 30 экстракт целого винограда тестировали в доказательном механизме клинического испытания на людях, он привел к характерному ответу *in vivo* DGAT-I ингибирования, включающего: (1) сниженные быстрые триглицериды, (2) сниженную реакцию на проблему получаемого орально жира, и (3) задержанное время до максимальной концентрации триглицеридов (см. Фиг. 3).

[00136] Кроме того, были установлены два дополнительных механизма, которые 35 могли объединяться с DGAT-I для ингибирования формирования липидов и последующего формирования жировой ткани. Две цели были установлены как пероксисомальный пролифератор - активированный гамма соактиватор 1 $\alpha$  рецептора (PGC 1 $\alpha$ ) и белок 1c, связывающийся со стироловыми регуляторными элементами (SREBP 1c). Ботанические экстракты ханибуша и виноградных косточек были идентифицированы 40 как активатор PGC 1 $\alpha$  промоторной активности (Фиг. 4) и ингибитор SREBP 1c промоторной активности, соответственно (см. Фиг. 4 и 5).

[00137] В ряде экспериментов объединения для исследования потенциальных синергетических эффектов объединения экстракта целого винограда или с экстрактом ханибуша, или с экстрактом виноградных косточек, оба экстракта обеспечивали 45 синергию экстракту целого винограда на клеточную DGAT-I активность (см. Фиг. 6 и 7).

[00138] Ввиду этого синергетического эффекта на DGAT-1 ферментную активность и дальнейшее ингибирование на SREBP 1c и активацию PGC 1 $\alpha$ , композиции могут

использоваться в применениях для управления весом и для местных продуктов, для применений для контроля кожного жира.

[00139] Некоторые воплощения включают использование представленной композиции для модуляции DGAT-1 фермента, например, для ингибирования DGAT-1 фермента.

5 [00140] Некоторые воплощения касаются использования настоящей композиции для коррекции поглощения и ассимиляции пищевого жира у субъекта.

[00141] Другие воплощения касаются использования настоящей композиции для подавления синтеза жира в жировой ткани.

10 [00142] Другие воплощения касаются использования настоящей композиции для коррекции выработки кожного жира и для использования настоящей композиции для ингибирования выработки кожного жира.

[00143] Некоторые воплощения касаются продукта для управления весом, включающего композицию, которая содержит эффективное количество смеси экстрактов, где смесь экстрактов включает экстракт целого винограда и, по крайней мере, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек. Продукт может быть пищей или напитком, включающим композицию в качестве активного вещества. Альтернативно продукт может быть фармацевтическим продуктом, включающим композицию в качестве активного вещества. В еще одних воплощениях продукт может быть сформулирован для местного применения. Продукт может также быть сформулирован для косметического использования. Определенные примеры составов, способов введения, типов и дозировок были подробно описаны выше.

[00144] Некоторые другие воплощения касаются способов лечения, предотвращения или управления увеличением веса у субъекта. Способ включает введение субъекту композиции, включающей эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек для эффективного лечения, предотвращения или управления увеличением веса у субъекта.

30 [00145] Дальнейшее воплощение касается способа ослабления поглощения, транспорта, отложения, выработки и секреции жира у субъекта. Способ включает назначение субъекту композиции, включающей эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек для эффективного ослабления поглощения, транспорта, отложения, производства и секреции жира у субъекта.

35 [00146] Дальнейшее воплощение касается способа упрощения потери веса тела у субъекта. Способ включает назначение субъекту композиции, включающей эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек для эффективного упрощения потери веса у субъекта.

40 [00147] Некоторые другие воплощения касаются способа поддержания веса тела субъекта. Способ включает назначение субъекту композиции, включающей эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек для эффективного поддержания веса тела субъекта.

45 [00148] Другое воплощение касается способа лечения, предотвращения или управления кожными состояниями или заболеваниями, связанными с выработкой кожного жира у субъекта. Способ включает назначение субъекту композиции, включающей эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда и, по крайней мере, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных

косточек для эффективного лечения, предотвращения или управления кожными состояниями или заболеваниями, связанными с выработкой кожного жира у субъекта. Кожное состояние или заболевание, связанное с выработкой кожного жира, может быть вытекающим из чрезмерной выработки кожного жира, таким как закупоренные

5

волосяные фолликулы и поры, угри и результирующие акне, которые обычно образуются на лице, но могут также появляться на спине, груди, шее, руках и плечах. [00149] Другое воплощение касается способа синергетического ингибирования DGAT-I у субъекта. Способ включает назначение субъекту композиции, включающей эффективное количество смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда

10

и, по крайней мере, один из экстракта ханибуша и экстракта виноградных косточек для синергетического ингибирования DGAT-I у субъекта.

ПРИМЕРЫ:

[00150] Лучшее понимание может быть достигнуто через следующие примеры, которые приведены для иллюстрации, но не должны быть истолкованы как ограничение.

15

[00151] Способы

[00152] Экстракт целого винограда получен путем извлечения мякоти, кожи и семян водой и этанолом для получения выхода при соотношении 8000:1 свежего целого винограда к экстракту целого винограда.

20

[00153] Высушенные листья ханибуша и стебли, чайные пакетики Numi Organic, экстрагированы в 83%-м растворе этанол/вода при соотношении 1:10 материала к спирту под воздействием температуры 140°F в течение 2 часов и постоянном перемешивании. Суспензия затем охлаждена и пропущена через фильтр 325 меш, а полученный осадок был отжат вручную. Все жидкие собранные экстракты объединены, а остаточный спирт удален испарением. Вода добавлена для приблизительного удвоения

25

количества жидкого концентрата. [00154] Экстракция виноградных косточек осуществлена путем извлечения виноградных косточек горячей водой при соотношении 30-50: 1 виноградные косточки к растворителю.

[00155] Пример I: идентификация мощных ингибиторов DGAT-1

30

[00156] Более чем 200 ботанических экстрактов оценены в бесклеточной DGAT-1 ферментной пробе на свойства ингибирования DGAT-1 ферментной активности. Ботанические экстракты также оценены в клеточной модельной системе DGAT-1 пробы.

[00157] Протокол DGAT-1 ферментного анализа:

35

[00158] Микросомы из клеток кишечника человека использовались в качестве источника DGAT-1 фермента.

[00159] Диолеоилглицерол (DG) и пальмитолеоилкоэнзим-A (PCoA) были субстратами для DGAT I. Субстраты (DG (300  $\mu$ M)+PCoA (75  $\mu$ M)) смешаны с ботаническими экстрактами, наполнителем или положительным контролем (A922500) в 1,5 мм пробирке.

40

Микросомы (22.5  $\mu$ g/ml) добавлялись, встряхивались и затем инкубированы в 37°C водяной бане в течение 1 часа. После 1 часа диолеоилпальмитолилглицерол (TG продукт, полученный из DGAT I ферментной реакции) и триолеоилглицерол (внутренний стандарт) извлечены Изопропиловым спиртом / метиленхлоридом / муравьиной кислотой. Извлеченные TGs отфильтрованы и затем отделены и идентифицированы масс-спектрометром для жидкостной хроматографии (LCMS) с использованием мобильной фазы ацетонитрила / изопропилового спирта / метиленхлорида / муравьиной кислоты / аммония гидроксида. Диолеоилпальмитолилглицеролы количественно проанализированы в соответствии с внутренним стандартом.

45

[00160] Протокол клеточного DGAT I анализа:



[00161] 293Н клетки помещены на конфлюэнтность в 12-луночные планшеты для культуры и оставлены слипаться накануне вечером. Следующим утром среда заменена бессывороточной средой, содержащей только ботанические экстракты одни и в комбинации для экспериментов синергии или контролей (наполнитель, A922500 (положительный контроль), среде дали отстояться в течение 30 минут (предварительная обработка). После предварительной обработки триглицеридный (TG) синтез вызван с помощью 0.3 миллилитров олеиновой кислоты/BSA, содержащей [I C] - глицерол (I uCi/ml), среде позволили отстояться в течение 5 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Клетки контроля, предобработанные наполнителем, имели бессывороточную среду + 10% BSA без жирной кислоты и [I 4C] - глицерол, добавленный к контролю для индукции олеиновой кислоты. После 5 часов среда удалена, а клетки промыты, встряхнуты и собраны в небольшом объеме PBS.

[00162] Образцы подготовлены для тонкослойной хроматографии (TLC) извлечением хлороформом/метанолом и органический слой промыт прежде чем определенное количество полученной органической фазы высушено до завершения. Липиды растворены небольшим количеством хлороформа, содержащего TG, 1,2- и 1,3-DAG и MAG стандарты, и отделены с помощью TLC с использованием мобильной фазы толуола/хлороформа/метанола. Разновидности липидов идентифицированы паром йода и сравнением со стандартами. Радиоактивность, включенная в TG, была определена путем выскабливания и подсчета с помощью MicroBeta TriLux.

[00163] Экстракты целого винограда идентифицированы как мощные ингибиторы DGAT-1 активности и в бесклеточном и в клеточном DGAT-I анализе (см. Фиг. 1 и 2).

[00164] В частности, Фиг. 1 показывает дозовый ответ и значение EC<sub>50</sub> (3.053 µg/ml) экстракта целого винограда на DGAT-1 ферментное ингибирование в бесклеточной пробе.

[00165] Фиг. 2 показывает дозовый ответ и EC<sub>50</sub> (46.57 µg/ml) значение экстракта целого винограда на DGAT-1 ферментное ингибирование в клеточной пробе.

[00166] Пример 2. Доказательство клинического эксперимента механизма на людях

[00167] Человеческое доказательство клинической экспериментальной модели механизма (ПОМ):

[00168] Клинический эксперимент был двуручным параллельным, двойным слепым исследованием 37 здоровых грузных/страдающих ожирением (BMI 25-35 кг/м<sup>2</sup>) мужчин и женщин, которые рандомизированы для получения 2 граммов ежедневно экстракта целого винограда или плацебо в течение периода 7 дней. До и после 7-дневного приема экстракта целого винограда или плацебо, субъекты исследования употребляли пищевой вызов, содержащий стандартизованную нагрузку триглицеридов (84% Жира, 12% Углеводов, 4% белков). Образцы крови взяты до и немедленно после пищевого вызова через шестичасовой интервал и оценены на серологические уровни триглицеридов, что является утвержденной мерой DGAT I активности (Pharmacological inhibition to examine the role of DGAT I in dietary lipid absorption in rodents and humans. Benjamin S. Maciejewski et al., American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology 2013 Vol. 304: G958-G969 DOI: 10.1152/ajpgi.00384.2012).

[00169] Когда экстракт целого винограда тестировали в Доказательстве Клинического испытания Механизма на людях, он привел к характерному ответу in vivo DGAT-I ингибирования, включающему: (1) уменьшенные быстрые триглицериды, (2) уменьшенный ответ на оральное потребление жира и (3) задержанное время до максимальной концентрации триглицеридов (см. Фиг. 3A-C).

[00170] В частности, как показано на Фиг. 3A, семь дней обработки плацебо не влияли

на серологический триглицеридный ответ на оральный прием жира, что является утвержденным способом исследования активности DGAT-1 in vivo.

[00171] Как показано на Фиг. 3В, лечение 2 г экстракта целого винограда показало значительное процентное сокращение в триглицеридном ответе в конце периода лечения (7 дней) по сравнению с триглицеридным ответом перед иницированием исследования.

[00172] Как показано на Фиг. 3С, точно также 7-дневное лечение экстрактом целого винограда закончилось значительным сокращением разницы в триглицеридном ответе по сравнению с плацебо.

[00173]

Таблица I. Средства и станд. отклонения, Дельта триглицерид (TG).

После 7 дней лечения	Время после Оральной нагрузки жира	группа	Средняя Дельта TG мг/мл	Ст. Откл.	Значение Ст. ошибки	Ниже 95%	Выше 95%	P-величина (t-тест)
	2	Экстракт целого винограда	29.80	27.28	7.04	14.69	44.91	0.0139*
		плацебо	52.53	28.27	6.86	37.99	67.07	
	6	Экстракт целого винограда	41.27	42.45	10.96	17.76	64.78	05650
		плацебо	38.71	45.22	10.97	15.46	61.96	

[00174] Пример 3: эффекты экстракта ханибуша на PGC 1 $\alpha$  промоторную активность и экстракта виноградных косточек на SREBP 1c промоторную активность

[00175] Затем были установлены два дополняющих механизма, которые могли объединяться с DGAT-I для ингибирования формирования липидов и последующего формирования жировой ткани.

[00176] Две цели представляли собой гамма соактиватор 1 $\alpha$ -рецептора, активируемый пероксисомальным пролифератором (PGC 1 $\alpha$ ) и белок 1c, связывающийся со стероловыми регуляторными элементами (SREBP-1c).

[00177] А. PGC 1 $\alpha$  промоторная активность

[00178] CHO клеточная линия устойчиво трансфектирована с вектором репортера люциферазы (pGL4.27) под контролем человеческого PGC 1 $\alpha$  промотора полной длины. Устойчивые клетки выращены и обработаны экстрактами в 96-луночной планшете в течение 18 часов. После 18 часов инкубации среда удалена от клеток, и клетки промыты один раз 200  $\mu$ l PBS (буферизированным фосфатным солевым раствором). Затем добавили 20  $\mu$ l пассивного лизисного буфера на лунку и выдержали при комнатной температуре для разложения клеток. Вслед за этим 100  $\mu$ l буфера субстрата люциферазы добавлено, и люминесценция считана в спектрофотометре для прочтения планшетов.

[00179] Ботанический экстракт (ханибуш), который активировал PGC 1 $\alpha$  промоторную активность, был идентифицирован (Фиг. 4).

[00180] В частности, Фиг. 4 показывает активацию дозового ответа клеточной PGC 1 $\alpha$  промоторной активности экстрактом ханибуша.

[00181] В. SREBP 1c промоторная активность

[00182] Клеточная линия HEK293 устойчиво трансфектирована с вектором репортера люциферазы (pGL4.27) под контролем человеческого SREBP 1c промотора полной

длины. Устойчивые клетки выращены и обработаны экстрактами в 96-луночном планшете в течение 18 часов. После 18 часов инкубации среда удалена от клеток, и клетки промыты один раз с 200  $\mu$ l PBS (фосфатным буферным солевым раствором). Затем 20  $\mu$ l пассивного лизисного буфера добавили на лунку и выдерживали при комнатной температуре для разложения клеток. Вслед за этим, 100  $\mu$ l буфера субстрата люциферазы добавили, и люминесценцию считали в спектрофотометре для прочтения планшетов.

[00183] Идентифицирован ботанический экстракт (виноградных косточек), который ингибировал SREBP Ic промоторную активность (Фиг. 5).

[00184] В частности, Фиг. 5 показывает ингибирование дозового ответа SREBP Ic промоторной активности экстрактом виноградных косточек.

[00185] Пример 4: синергия с экстрактом виноградных косточек

[00186] Исследованы потенциальные синергетические эффекты объединения экстракта целого виноградного с экстрактом виноградных косточек.

[00187] Доза 2 g/ml виноградного экстракта, различные дозы экстракта виноградных косточек (20  $\mu$ g/ml, 3 g/ml и 40  $\mu$ g/ml) и низкая доза экстракта целого винограда (20  $\mu$ g/ml) в сочетании с различными дозами виноградных косточек тестированы для определения влияния на образование клеточного триглицерида (Фиг. 6A-C; данные выражены в процентах клеток необработанного контроля).

[00188] Как показано на Фиг. 6A-C, значительные синергетические ответы очевидны при всех дозах экстракта виноградных косточек, тестированного в сочетании с дозой 2 g/ml экстракта целого виноградного.

[00189] Как показано на Фиг. 6A, доза 2 g/ml экстракта целого винограда в сочетании с самой низкой дозой экстракта виноградных косточек (20  $\mu$ g/ml) показала значительное сокращение образования клеточного триглицерида по сравнению с контролем, одним только экстрактом целого винограда и одним только экстрактом виноградных косточек. Когда результат сравнивали с «предсказанным» дополнительным эффектом (т.е. эффектом одного только экстракта целого винограда в сочетании с эффектом одного экстракта виноградных косточек), максимальная синергия была отмечена при этой дозе - 55% сокращение (Фиг. 6A).

[00190] Как показано на Фиг. 6B, экстракт целого винограда в сочетании с экстрактом виноградных косточек при 3 g/ml привели к 48% сокращению формирования клеточных триглицеридов по сравнению с предсказанным результатом для комбинации.

[00191] Как показано на Фиг. 6C, экстракт целого винограда в сочетании с экстрактом виноградных косточек при 4 g/ml привели к 34% сокращению формирования клеточных триглицеридов по сравнению с предсказанным результатом для комбинации.

[00192] Пример 5: Синергия с экстрактом ханибуша

[00193] Исследованы потенциальные синергетические эффекты объединения экстракта целого виноградного с экстрактом ханибуша.

[00194] Доза 2 g/ml экстракта целого винограда, различные дозы экстракта ханибуша (10  $\mu$ g/ml, 25  $\mu$ g/ml и 50  $\mu$ g/ml) и низкая доза экстракта целого винограда (20  $\mu$ g/ml) в сочетании с различными дозами экстракта ханибуша тестированы для определения влияния на клеточное формирование триглицеридов (Фиг. 7A-C; данные выражены в процентах от клеток необработанного контроля).

[00195] Как показано на Фиг. 7A-C, значительная синергетическая реакция была очевидной для высокой дозы экстракта ханибуша, тестированного в сочетании с экстрактом целого винограда при дозе 2  $\mu$ g/ml.

[00196] Как показано на Фиг. 7A, экстракт целого винограда в сочетании с экстрактом

ханибуша при 10  $\mu\text{g/ml}$  не привели ни к какому заметному влиянию на клеточное формирование триглицеридов по сравнению с контролем, одним только экстрактом целого винограда, одним только экстрактом ханибуша и предсказанным результатом.

5 [00197] Как показано на Фиг. 7В, экстракт целого винограда в сочетании с экстрактом ханибуша при 25  $\mu\text{g/ml}$  привел к приблизительно 5% сокращению клеточных триглицеридов по сравнению с предсказанным результатом.

10 [00198] Как показано на фигуре 7С, доза 20  $\mu\text{g/ml}$  экстракта целого винограда в сочетании с самой высокой дозой экстракта ханибуша (50  $\mu\text{g/ml}$ ) привела к значительному сокращению клеточного формирования триглицеридов по сравнению с контролем, одним только экстрактом целого винограда и одним только экстрактом ханибуша. Когда результат сравнивался с «предсказанным» дополнительным эффектом (т.е. эффектом одного только экстракта целого винограда в сочетании с эффектом одного только экстракта ханибуша при 50  $\mu\text{g/ml}$ ), максимальная синергия наблюдалась при этой дозе, приблизительно 36% сокращение (Фиг. 7С).

15 [00199] Описанные эксперименты подтверждают синергетический эффект смеси экстрактов, включающей экстракт целого винограда или с экстрактом ханибуша или с экстрактом виноградных косточек на клеточное формирование триглицеридов через ингибирование DGAT-I ферментов.

20 [00200] Предшествующее подробное описание следует рассматривать как иллюстративное, но не как ограничивающее, и понятно, что последующие пункты формулы, включая все эквиваленты, предназначены для определения сущности и объема этого изобретения.

#### (57) Формула изобретения

25 1. Композиция для ингибирования образования клеточных триглицеридов у субъекта, содержащая смесь экстрактов, включающую водно-этанольный экстракт целого винограда и, по крайней мере, один из водно-этанольного экстракта из листьев и стеблей ханибуша и водного экстракта виноградных косточек в количестве, необходимом для синергетического ингибирования образования клеточных триглицеридов.

30 2. Композиция по п. 1, в которой экстракт из листьев и стеблей ханибуша присутствует в количестве, активирующем PGC I $\alpha$  промоторную активность.

3. Композиция по п. 1, в которой экстракт виноградных косточек присутствует в количестве, ингибирующем SREBP I $c$  промоторную активность.

35 4. Композиция по п. 1, дополнительно включающая фармацевтически,нутрицевтически или косметически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель, в которой смесь экстрактов составляет от приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 90% вес. композиции.

40 5. Композиция по п. 1, дополнительно включающая фармацевтически,нутрицевтически или косметически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель, в которой смесь экстрактов составляет от приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 75% вес. активных ингредиентов композиции.

45 6. Композиция по п. 1, дополнительно включающая фармацевтически,нутрицевтически или косметически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель, в которой смесь экстрактов составляет от приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 50% вес. активных ингредиентов композиции.

7. Композиция по п. 1, где композиция является композицией для перорального приема.

8. Композиция по п. 7, где композиция составлена в виде таблетки, капсулы, порошка

или гранулы.

9. Композиция п. 1, где композиция предназначена для местного применения.

10. Композиция по п. 9, где композиция составлена в виде крема, геля, лосьона, раствора для спрея, прокладки, повязки и трансдермального пластыря.

5 11. Композиция по п. 1, где композиция модулирует поглощение и усвоение пищевого жира в организме субъекта.

12. Композиция по п. 1, где композиция подавляет синтез жира в жировой ткани.

13. Композиция по п. 1, где композиция ингибирует фермент диацилглицерол ацилтрансферазу-1.

10 14. Композиция по п. 1, где композиция модулирует выработку кожного жира.

15. Композиция по п. 1, в которой отношение экстракта целого винограда к экстракту ханибуша или экстракту виноградных косточек составляет 1:1.

16. Композиция по п. 1, в которой отношение экстракта целого винограда к экстракту ханибуша или экстракту виноградных косточек составляет 1:2.

15 17. Пищевой продукт или напиток для сокращения образования клеточных триглицеридов у субъекта, содержащий композицию по любому из пунктов 1-6 и 11-16.

18. Продукт для управления весом, включающий композицию по любому из п.п. 1-16, где продукт эффективно регулирует вес субъекта, нуждающегося в этом, при введении в дозе от 0,25 до 2,0 г/день.

20 19. Продукт для управления весом по п. 18, где продукт разработан для перорального приема.

20. Продукт для управления весом по любому из п.п. 18-19, где продукт является пищевым продуктом или напитком, содержащим композицию в качестве активного вещества.

25 21. Продукт для управления весом по любому из п.п. 18-19, где продукт представляет собой фармацевтический препарат, включающий композицию в качестве активного вещества.

22. Продукт для управления весом по п. 18, где продукт предназначен для местного применения.

30 23. Продукт для управления весом по п. 18, где продукт предназначен для косметического использования.

24. Продукт для управления весом по п. 18, дополнительно содержащий фармацевтически, нутрицевтически или косметически приемлемые носитель, разбавитель или наполнитель, в котором смесь экстрактов составляет от приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 90% вес. композиции.

35 25. Продукт для управления весом по п. 18, дополнительно содержащий фармацевтически, нутрицевтически или косметически приемлемые носитель, разбавитель или наполнитель, в котором смесь экстрактов составляет от приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 75% вес. композиции.

40 26. Продукт для управления весом по п. 18, дополнительно содержащий фармацевтически, нутрицевтически или косметически приемлемые носитель, разбавитель или наполнитель, в котором смесь экстрактов составляет от приблизительно 0,5% вес. до приблизительно 50% вес. композиции.

45 27. Способ лечения, предотвращения или управления увеличением веса субъекта, включающий назначение субъекту композиции по любому из п.п. 1-16 для эффективного лечения, предотвращения или управления увеличением веса субъекта.

28. Способ снижения поглощения, транспорта, отложения, выработки и секреции жира у субъекта, включающий назначение субъекту композиции по любому из п.п. 1-

16 для эффективного ослабления поглощения, транспорта, отложения, выработки и секреции жира у субъекта.

29. Способ облегчения потери веса тела у субъекта, включающий назначение субъекту композиции по любому из п.п. 1-16 для эффективного облегчения потери веса у субъекта.

5 30. Способ поддержания веса тела субъекта, включающий назначение субъекту композиции по любому из п.п. 1-16 для эффективного поддержания веса тела субъекта.

31. Способ для лечения, профилактики или управления кожными состояниями или заболеваниями, связанными с выработкой кожного жира, у субъекта, включающий назначение субъекту композиции по любому из п.п. 1-16, для эффективного лечения,  
10 профилактики или управления кожными состояниями или заболеваниями, связанными с выработкой кожного жира у субъекта.

32. Способ синергетического ингибирования диацилглицерол ацилтрансферазы-1 (DGAT-1) у субъекта, включающий назначение субъекту композиции, содержащей смесь экстрактов, включающую водно-этанольный экстракт целого винограда и, по меньшей  
15 мере, один из водно-этанольного экстракта листьев и стеблей ханибуша и водного экстракта виноградных косточек, при этом, по меньшей мере, один из экстракта листьев и стеблей ханибуша и экстракта виноградных косточек в сочетании с экстрактом целого винограда синергетически ингибируют DGAT-1 у субъекта.

20

25

30

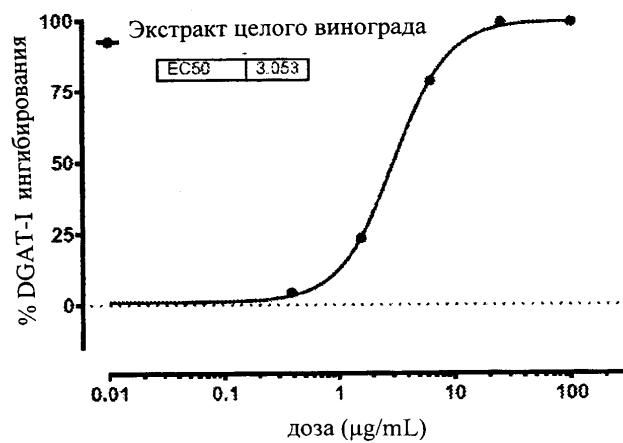
35

40

45

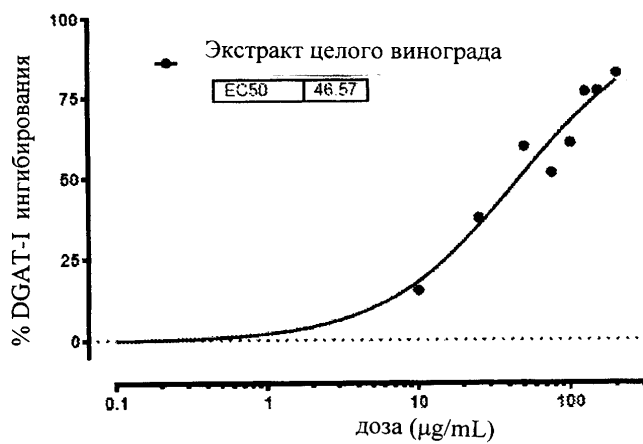
1

Бесклеточный DGAT-I ферментный анализ



Фиг. 1

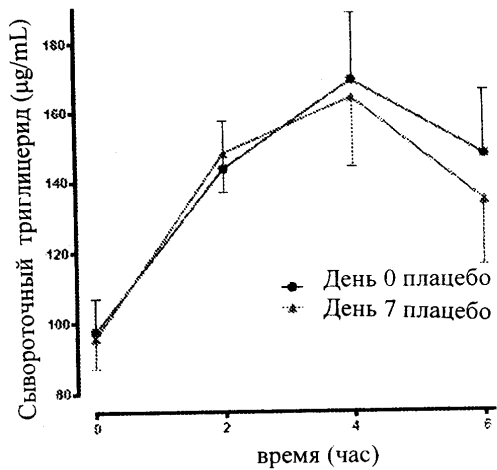
Клеточный DGAT-I анализ



Фиг. 2

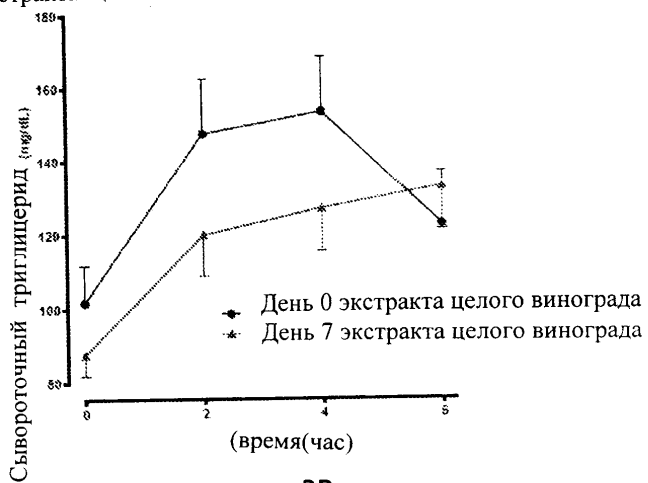
2

Триглицеридный ответ до и после обработки в группе плацебо (значение  $\pm$ MSE)



Фиг. 3А

Триглицеридный ответ до и после обработки в группе экстракта целого винограда (Mean  $\pm$  MSE)

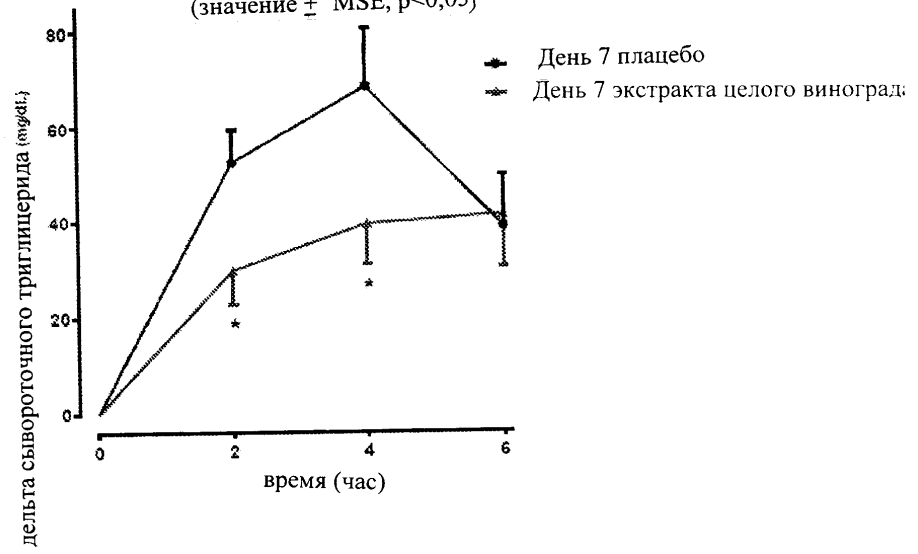


Фиг. 3В



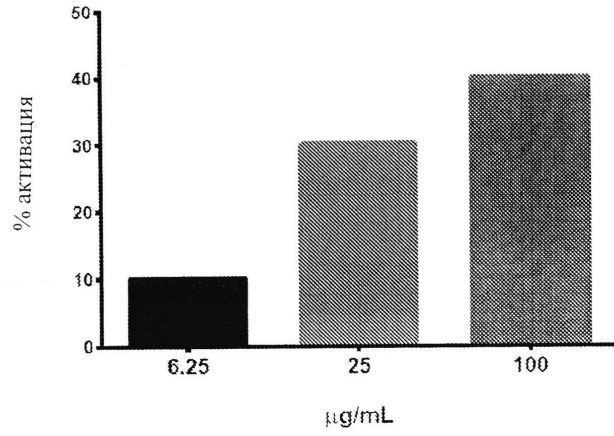
дельта триглицеридного ответа после 7 дней обработки плацебо или экстракта  
целого винограда

(значение  $\pm$  MSE,  $p < 0,05$ )



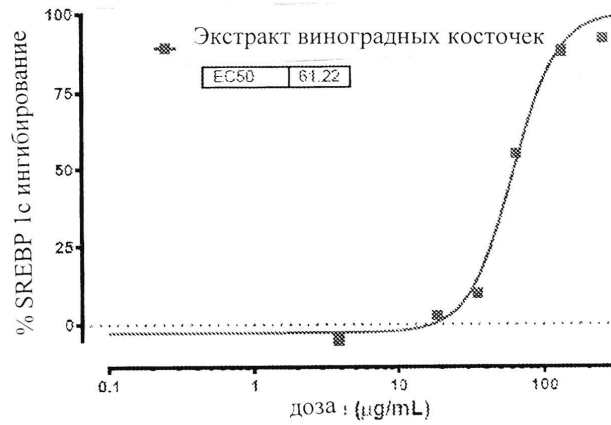
Фиг. 3С

влияние экстракта ханибуша на PGC1 $\alpha$  промоторную активность

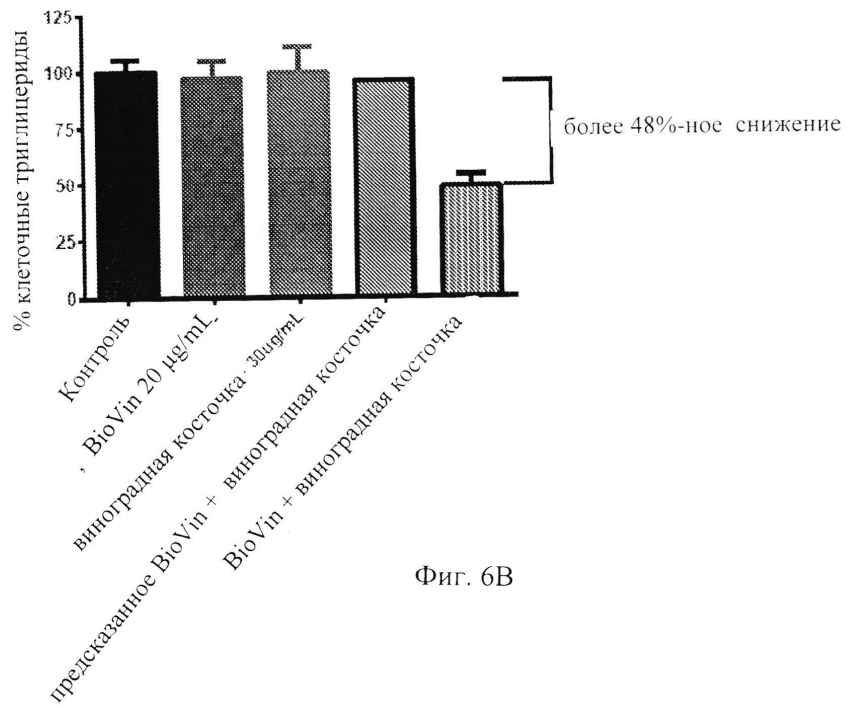
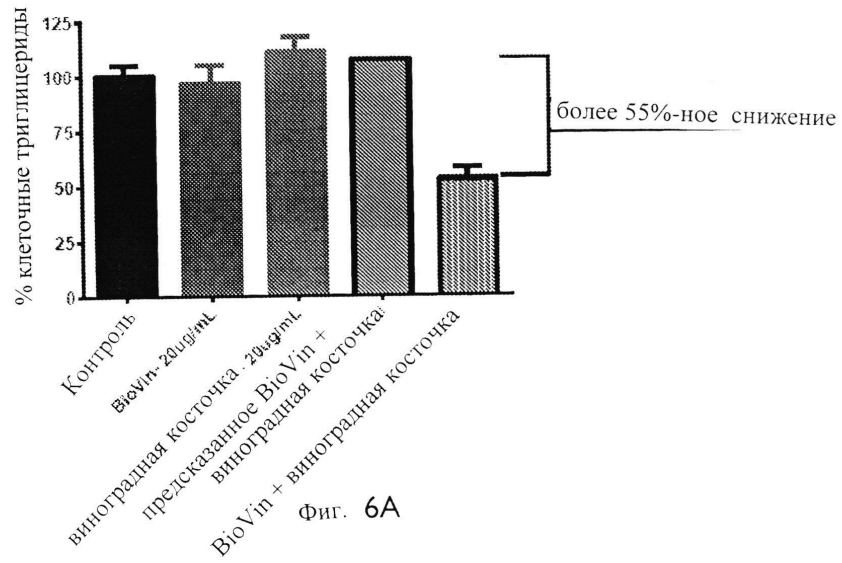


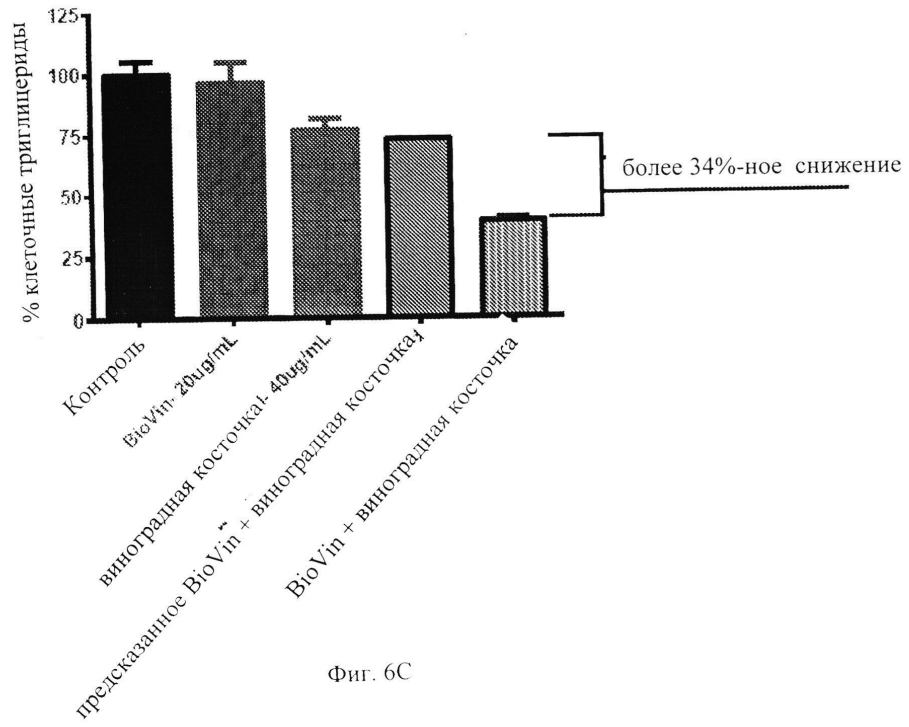
Фиг. 4

влияние экстракта виноградных косточек на SREBP 1c промоторную активность

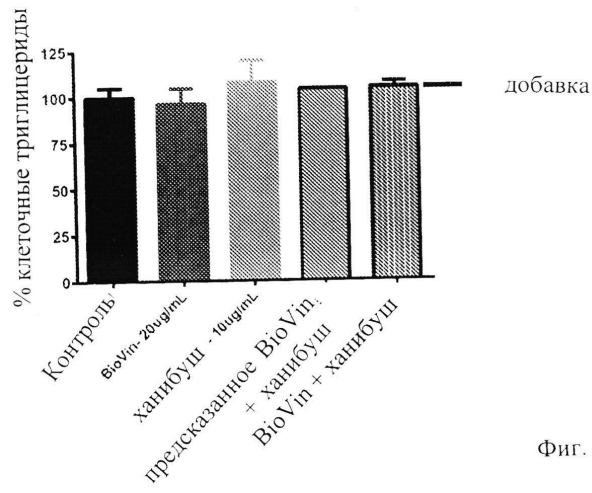


Фиг. 5

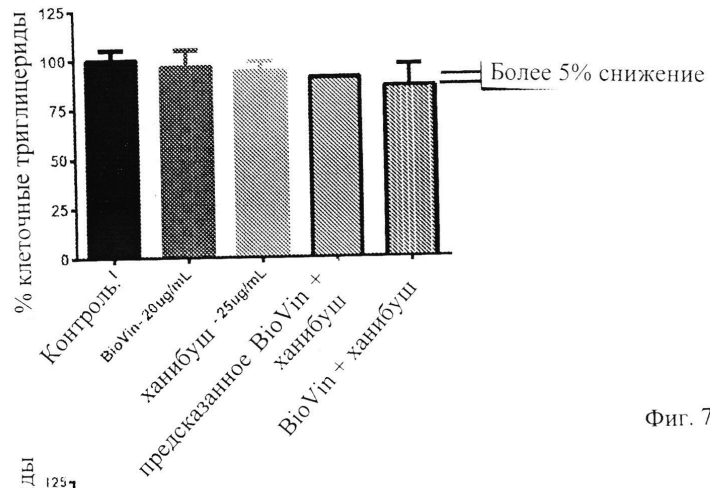




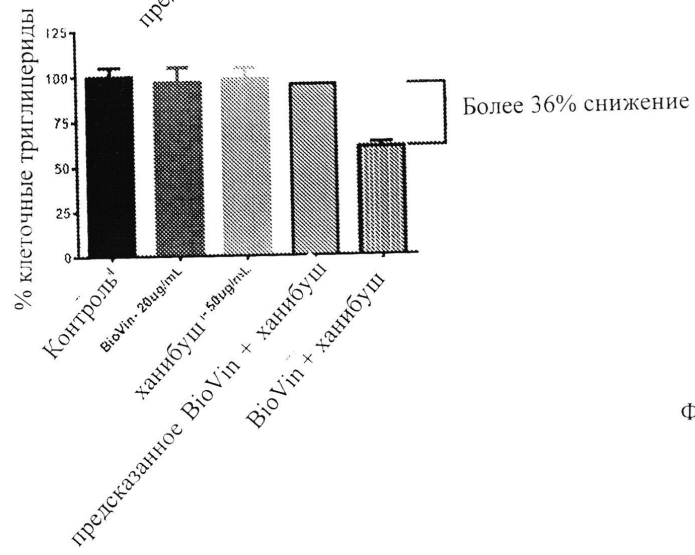
Фиг. 6С



Фиг. 7А



Фиг. 7В



Фиг. 7С