



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 012 873 A1** 2007.09.27

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 012 873.7**

(22) Anmeldetag: **21.03.2006**

(43) Offenlegungstag: **27.09.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/20** (2006.01)

*A61P 3/06* (2006.01)

**A61K 31/194** (2006.01)

**A23L 1/30** (2006.01)

(71) Anmelder:

**Clariant International Limited, Muttenz, CH**

(74) Vertreter:

**Güthlein, P., Dipl.-Chem.Dr.rer.nat., Pat.-Ass.,  
65197 Wiesbaden**

(72) Erfinder:

**Kammermeier, Bernhard, Dr., 80687 München, DE;  
Heinrichs, Franz-Leo, Dr., 86456 Gablingen, DE;  
Krendlinger, Ernst, Dr., 86316 Friedberg, DE;  
Neumaier, Manfred, 86356 Neusäß, DE**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Mittel enthaltend Omega-3-Fettsäuren zur effektiven Senkung erhöhter Cholesterinspiegel im Blut**

(57) Zusammenfassung: Ein Mittel zur effektiven Senkung erhöhter Cholesterinspiegel im Blut enthält langkettige Carbonsäuren auf Basis von Montanwachsen sowie deren Derivate (VLCFA3) und/oder Guerbetsäuren oder deren Derivate oder den entsprechenden Komponenten von Carnaubawachs oder Shellack in Kombination mit Omega-3-Fettsäuren. Das Mittel kann in Mengen von 100 bis 2200 mg pro Tage als Nahrungsmittelzusatz oder in emulgierter Form als Getränk eingesetzt werden.

## Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Mittel enthaltend langkettige Carbonsäuren auf Basis von Montanwachsen und/oder Guerbetsäuren oder deren Derivate oder den entsprechenden Komponenten von Carnaubawachs oder Shellack in Kombination mit ungesättigten Fettsäuren vom Omega-3-Typ oder deren physiologisch verwertbare Ester oder Salze zur effektiven Senkung erhöhter Cholesterinspiegel oder daraus resultierende assoziierte pathologischer Formenkreise, insbesondere die positive Beeinflussung von kardiovaskulären Komplikationen.

**[0002]** Der Cholesterinspiegel lässt sich etwa wie folgt definieren:

Das HDL-Cholesterin (High-Density-Lipoprotein-Cholesterin) wird auch als das "gute" Cholesterin bezeichnet, da es in dem Ruf steht, die Gefäße vor Fettablagerungen zu schützen. Bei der Beurteilung des Cholesterinspiegels muss man zwischen dem "guten" und dem "schlechten" Cholesterin unterscheiden. Cholesterin liegt im Blut hauptsächlich in zwei verschiedenen Transportformen vor. Das "gute" HDL transportiert das Cholesterin von den Gefäßen zur Leber. Damit schützt es die Gefäße und kann Arteriosklerose vorbeugen. Eine hohe Konzentration von HDL im Blut wäre also wünschenswert.

**[0003]** Das "schlechte" LDL (Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin) transportiert dagegen das Cholesterin aus der Peripherie zu den Zellen. Bei einem Überangebot kann das LDL Cholesterin abgeben, das sich dann an den Gefäßwänden ablagert und zu Arteriosklerose führen kann. Das Verhältnis von LDL zu HDL im Blut sollte also möglichst gering sein.

**[0004]** Ideal wäre ein LDL-Spiegel von kleiner als 130 mg pro Deziliter und ein HDL-Spiegel von mehr als 45 mg pro Deziliter. Bei bestimmten Risikogruppen wie Diabetiker, KHK-Risikopatienten, Personen mit metabolischem Syndrom, etc. sollte das genannte Verhältnis weiter optimiert werden.

**[0005]** Es ist bekannt, dass bestimmte aliphatische langkettige Alkohole aus Naturprodukten bei einer Dosierung von 10 bis 20 mg/d den Gesamtcholesterinspiegel um 17 bis 21% und den LDL-Spiegel um 21 bis 29% senken können, wobei zusätzlich die HDL-Werte um 8 bis 15% steigen (siehe E. Ernst, MMW Nr. 23/2002, Seite 20). Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben dabei, dass dieses Substanzgemisch neben den genannten Effekten noch weitere antiatherogene u.a. positive gesundheitliche Effekte aufweist, wobei keine adversen Effekte gefunden wurden. Vergleichsstudien zeigen eine zu herkömmlichen Statinen (verglichen wurden Simvastatin und Pravastatin) äquivalente Wirkung bei fehlendem Nebenwirkungsprofil im Dreijahresvergleich. Weiterhin ist bekannt, dass bestimmte synthetische gesättigte

aliphatische Alkohole wie Montanwachsalkohole oder Guerbetalkohole mit etwas veränderter Zusammensetzung in ihrer Kohlenwasserstoff Kettenlängenverteilung gewebetoxikologisch unbedenklich sind (siehe „Umweltverhalten und Toxikologie der Wachse“, Fette Seifen Anstrichmittel, Jg. 78, (1976), Seite 62; Artikel „Montan Wax“. In: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol A 28, 5. Auflage, Weinheim, Verlag Chemie, S. 122) und vergleichbare Effekte in Hinblick auf das Lipidprofil aufweisen (siehe DE 10 2004 055 858).

**[0006]** Weiter wird ein Interkonversionsmechanismus im endoplasmatischen Retikulum postuliert, in dem sehr langkettige aliphatische Carbonsäuren (VLCFA = very long chain fatty acids) in einem Fett-Alkohol-Zyklus in die analogen langkettigen Alkohole bzw. Aldehyde reversibel konvertiert werden, bzw. alle drei Komponenten (Säuren, Alkohole, Aldehyde; VLCFA3 = very long chain fatty acid, alcohol and aldehyd) jeweils ineinander umwandelbar sind, wobei enzymatisch u.a. körpereigene Lipasen, Fettsäuretransportproteine, Aldehyddehydrogenasen, Alkoholdehydrogenasen, CoA-Ligasen u.a. beteiligt sind (J. L. Hargrove et al., Exp. Biol. Med. 229, 215–226, 2004 und darin zitierte Literatur). Daraus wird abgeleitet, dass langkettige Alkohole in ihrer Substanzeigenschaft bezüglich des oben beschriebenen Wirkmechanismus durch die analogen langkettigen Carbonsäuren oder Aldehyde unter Erhalt des Wirkprinzips substituiert werden können.

**[0007]** Es ist weiter bekannt, dass die langkettigen Omega-3-Fettsäuren, wie sie etwa in fetten Kaltwasserfischen wie Makrele, Hering, Lachs oder Heilbutt vorkommen, zahlreiche gesundheitsfördernde Effekte zeigen, deren Wirkmechanismen oft mit dem Fettstoffwechsel verknüpft sind (Cholesterinsenkung, Durchblutungsförderung, antirheumatische Effekte, Hemmung von Brust und Dickdarmkrebs, Morbus Alzheimer Prophylaxe, Milderung von Depressionen), bzw. der Vorbeugung von Krankheiten dienen, die u.a. mit entzündlichen Effekten einhergehen, bzw. chronisch degenerative Krankheiten verlangsamen (PTAheute, Nr. 10, 12 Jg., Seite 1005; ChiuZ, 2004, 38, 310; Deutsches Ärzteblatt, Jg. 102, Heft 42, 21. 10. 2005; <http://www.aerztezeitung.de/medizin/cholesterin/>; Abstract 210 aus: MMW Nr. 48/2005, Seite 10).

**[0008]** Mit Montanwachsen oder Guerbetderivaten stehen nun sowohl allgemein VLCFA3, als auch insbesondere VLCFA zur Verfügung, die weder die Nachteile der aliphatischen langkettigen Alkohole aus dem Wachs von *Laccharum Officinatum* aufweisen in Form natürlicher Schwankungen der Produktqualität, der Alkoholzusammensetzung, der Kettenlängenverteilung und anderer qualitätsbestimmender Merkmale, wie sie bei Substanzen aus erneuerbaren Rohstoffen naturbedingt auftreten, noch auf Alkohole

beschränkt sind, sondern die insbesondere die gewünschten sehr langkettigen Carbonsäuren aus synthetischen Quellen in literaturbekannten Reaktionen zur Verfügung stellen. Die aus natürlichen Quellen stammenden gesättigten langkettigen Alkohole können zudem nur in sehr geringen Mengen von wenigen Prozent Ausbeute nach aufwendigen physikalisch-chemischen Gewinnungs- und Reinigungsmethoden aus dem entsprechenden natürlichen Rohstoffen isoliert werden.

**[0009]** Bisher fehlt es an geeigneten langkettigen unverzweigten und ggf. für physiologische Untersuchungen relevanten verzweigten Verbindungen, insbesondere aus synthetischen Quellen, die für die Senkung erhöhter Cholesterinspiegel als Nahrungsergänzungsmittel zur Verfügung gestellt werden können. Mit der derzeitigen demographischen Entwicklung in vielen Ländern der westlichen Welt geht eine deutliche Zunahme chronisch-degenerativer Erkrankungen einher. Krankheiten des arteriosklerotischen Formenkreises und Krebserkrankungen tragen zu etwa 75% aller Todesfälle in Deutschland bei (ChiuZ, 2004, 38, 310). Ein Großteil der assoziierten Folgekomplikationen ist auf die in den hoch industrialisierten Ländern herrschende Fehlernährung bei gleichzeitigem Bewegungsmangel zurück zu führen. Insbesondere ein geändertes Ernährungsverhalten mit der Tendenz zu hoch kalorischen Lebensmitteln (Stichwort: „fettreich, zuckerhaltig, ballaststoffarm“) trägt wesentlich zu Krankheiten bei, die aus einem entgleisten Lipidprofil resultieren (Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, Adipositas, KHK). Die Kosten für diese ernährungsabhängigen Krankheiten wurden im Jahr 2003 allein in Deutschland auf ca. 63 Mrd. Euro geschätzt (siehe ChiuZ, 2004, 38, 310).

**[0010]** Wünschenswert wäre auch, diese langkettigen gesättigten Verbindungen mit den vorgenannten Omega-3-Fettsäuren zu kombinieren, um das komplette Wirkprofil beider Strukturkomponenten zu vereinen. Dabei können vorzugsweise physikalische Mischungen der vorgenannten Säurekomponenten wie Omega-3-Säuren und VLCFA aus den genannten synthetischen Quellen eingesetzt werden, wobei die Omega-3-Fettsäuren bevorzugt in Tagesdosen von 100 bis 2000 mg und die VLCFA auf Basis von Montanwachsen und/oder Guerbettsäuren oder deren Derivate oder den entsprechenden Komponenten von Carnaubawachs oder Shellack in Dosen von 5 bis 200 mg pro Tag zur Anwendung kommen. Anstelle der Omega-3-Fettsäuren können auch physiologisch verträgliche Ester oder Salze davon verwendet werden. Anstelle der VLCFA können auch deren physiologisch verträgliche Esterderivate und/oder Salze zum Einsatz kommen.

**[0011]** Gegenstand der Erfindung ist daher ein Mittel zur effektiven Senkung erhöhter Cholesterinspiegel im Blut enthaltend

langkettige Carbonsäuren auf Basis von Montanwachsen oder deren Derivate (VLCFA3) und/oder Guerbettsäuren oder deren Derivate oder die entsprechenden Komponenten von Carnaubawachs oder Shellack in Kombination mit den Omega-3-Fettsäuren, dessen kennzeichnende Merkmale darin zu sehen sind, dass die langkettigen Carbonsäuren eine Kettenlängenverteilung im Bereich von  $C_{14}$  bis  $C_{40}$ , vorzugsweise von  $C_{28}$  bis  $C_{40}$ , besitzen.

**[0012]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung besitzen die langkettigen Carbonsäuren eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen in der Kohlenwasserstoffkette.

**[0013]** In einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthalten die langkettigen Carbonsäuren zusätzlich kleine Anteile im Bereich von 0 bis 15% an unverzweigten Dicarbonsäuren.

**[0014]** In einer weiteren möglichen Ausführungsform der Erfindung können die Omega-3-Fettsäuren auch chemisch mit den langkettigen Carbonsäuren (VLCFA) verknüpft sein, was über physiologisch verträgliche Mehrfachalkohole wie Glycerin u.a. durch Veresterung möglich ist. In dieser Form können sie besonders gut oral appliziert werden, wobei körpereigene Lipasen zu einer Freisetzung analog zu Ethylestern von Omega-3-Fettsäuren führen, was ggf. sogar einen Depoteffekt bewirkt.

**[0015]** Bevorzugt werden die langkettigen Wachsester auf Basis von Montanwachsen sowie deren Derivaten, abgekürzt als VLCFA3 bezeichnet, und/oder Guerbetderivate oder die entsprechenden Komponenten von Carnaubawachs oder Shellack durch Verseifungsreaktionen aus den Wachsen erhalten.

**[0016]** Bevorzugt werden die synthetischen VLCFA auch durch oxidative Spaltung von Montanwachs erhalten.

**[0017]** Der technische Vorteil der langkettigen Wachsester auf Basis von Montanwachsen, sowie deren Derivate (VLCFA3) und/oder Guerbetderivate oder den entsprechenden Komponenten von Carnaubawachs oder Shellack liegt zum einen in ihrer leichten und mengenmäßig praktisch unbegrenzten Verfügbarkeit und Zugänglichkeit durch Isolierung aus Montanwachsen und in der gewerbetoxikologischen Unbedenklichkeit dieser Rohmaterialien und deren Derivate. Außerdem fehlte es bisher an geeigneten langkettigen unverzweigten und ggf. für physiologische Untersuchungen relevanten verzweigten wachsartigen Verbindungen aus rein synthetischen Quellen, die nicht tierischer oder pflanzlicher Provenienz sind.

**[0018]** Weiter ist die Technik der qualitativ reprodu-

zierbaren Gewinnung der genannten Wachse im Industriemaßstab gut etabliert und die Chemie zur Freisetzung der gewünschten VLCFA aus diesen synthetischen wachsartigen Verbindungen eine wohlbekannte und technisch sowie ökotoxikologisch ungefährliche Basisumsetzung.

**[0019]** Nach den bekannten industriellen Verfahren können die benötigten langkettigen Wachsester auf Basis von Montanwachsen, sowie deren Derivate (VLCFA3) und Guerbetderivate oder die entsprechenden Komponenten von Carnaubawachs oder Shellack beispielsweise durch Verseifungsreaktionen vom Wachs gespalten und anschließend reinigend extrahiert werden.

**[0020]** Das Montanwachs kann auch oxidativ durch Chromschwefelsäureoxidation, sog. Gersthofen Prozess, gespalten und die resultierenden Montanwachssäuren erfindungsgemäß verwendet werden.

**[0021]** Schwankungen der Produktqualität, wie sie bei Substanzen aus erneuerbaren Rohstoffen naturbedingt auftreten, sind bei den wachsartigen Verbindungen aus diesen großindustriellen Verfahren nicht zu erwarten.

**[0022]** Guerbetsäuren oder deren Derivate sind gleichfalls aus gut zugänglichen Rohstoffen und durch eine sehr einfache chemische Umsetzung zugänglich.

**[0023]** Die langkettigen Wachsester auf Basis von Montanwachsen sowie deren Derivate (VLCFA3) und Guerbetderivate oder die entsprechenden Komponenten von Carnaubawachs oder Shellack zeigen eine positive Beeinflussung des Lipidstoffwechsels auf. Bei den Guerbetderivaten kommt mit ihrer zusätzlichen  $\beta$ -Verzweigung und besseren Steuerung/Einstellung der Gesamtkettenlänge, eine weitere Möglichkeit der positiven Beeinflussung des Lipidstoffwechsels hinzu.

**[0024]** Da die metabolische Verwertbarkeit der Guerbetderivate mit ihrer zusätzlichen  $\beta$ -Verzweigung aufgrund der Verzweigung schlechter als bei unverzweigten Analoga ist, resultiert ähnlich wie bei den wachsartigen Verbindungen eine geringe bis fehlende Möglichkeit der metabolischen Energiegewinnung („fat replacers“ in Literatur: „Natural and Synthetic Substances Related to Human Health“, Pure and Appl. Chem. 2002, pages 1976–1977).

**[0025]** Langkettige Carbonsäuren auf Basis von Montanwachsen sowie deren Derivate (VLCFA3) und/oder Guerbetsäuren oder deren Derivate oder den entsprechenden Komponenten von Bienenwachs, Carnaubawachs oder Shellack können maßgeschneidert auf eine geforderte Kettenlängenverteilung synthetisiert werden und sind frei von uner-

wünschten Nebenprodukten herstellbar, wie sie in komplexen Mischungen aus natürlichen Quellen stets auftauchen.

**[0026]** Der Produktgehalt der wachsartigen Verbindungen kann ohne die Notwendigkeit einer mikrobiologischen Produktkontrolle, mittels Anwendung einer einfachen und gut etablierten Analytik, bestimmt werden.

**[0027]** Ein weiterer technischer Vorteil der Erfindung ist eine gesicherte Rohstoffbasis mit gleich bleibender Produktqualität und Ausbeute, ohne den Nachteil der natürlichen Schwankungen, denen ein Naturstoff üblicherweise unterliegt.

**[0028]** Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist darin zu sehen, dass lediglich analoge (bis geringere) Dosismengen an langkettigen Carbonsäuren im Vergleich zu Policosanolen notwendig sind. Auf Grund der sehr ähnlichen Molekülverteilungen, ist dabei in Anwendung des oben genannten Interkonversionsmechanismus, weil die Säurefunktion bereits vorliegt, zur Erzielung des Cholesterin senkenden Effekts die Beibehaltung der oralen Applikationsform weiter möglich.

**[0029]** Auch treten bei der Einnahme langkettiger Wachsester auf Basis von Montanwachsen sowie deren Derivate (VLCFA3) und/oder von Guerbetderivaten oder den entsprechenden Komponenten von Carnaubawachs oder Shellack keine wesentlichen kalorischen Zusatzbelastungen auf, wegen der eingeschränkten Möglichkeit zur Metabolisierung („Natural and Synthetic Substances Related to Human Health“, Pure and Appl. Chem. 2002, pages 1957–1985).

**[0030]** Bevorzugt werden die wachsartigen Verbindungen mit Zusatz von Omega-3-Fettsäuren oder deren physiologisch verträglichen Derivaten, zusammen solchen Lebensmitteln appliziert, die bereits einen lipophilen Charakter aufweisen. Erfindungsgemäß geeignete Lebensmittel sind Milch, Margarine, Butter, Schokolade, Kakao, Speiseöl. Dadurch wird eine gleichmäßigere Homogenisierung des Additivs ermöglicht, ohne dass zusätzlich noch Emulgatoren nötig sind. Vorteilhaft ist, dass die vorgenannten Lebensmittel eine hohe kalorische Dichte und einen vergleichsweise hohen Fettanteil besitzen, was zu einer ungünstigen nahrungsbedingten Veränderung des Lipidprofils führt (Butter, Schokolade, Kakao) und was den Effekt der genannten Additive verstärkt erfordert, oder sie sind wie etwa Margarine oder Speiseöl als solche schon Indiz einer gesundheitsbewussten Ernährung.

#### Patentansprüche

1. Mittel zur effektiven Senkung erhöhter Choles-

terinspiegel im Blut enthaltend langkettige Carbonsäuren auf Basis von Montanwachsen sowie deren Derivate (VLCFA3) und/oder Guerbetsäuren oder deren Derivate oder den entsprechenden Komponenten von Carnaubawachs oder Shellack, **dadurch gekennzeichnet**, dass die langkettigen Carbonsäuren eine Kettenlängenverteilung im Bereich von  $C_{14}$  bis  $C_{40}$ , vorzugsweise von  $C_{28}$  bis  $C_{40}$ , besitzen.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die langkettigen Carbonsäuren eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen in der Kohlenwasserstoffkette besitzen.

3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die langkettigen Carbonsäuren zusätzlich kleine Anteile im Bereich von 0 bis 15% an unverzweigten Dicarbonsäuren enthalten.

4. Mittel nach einem oder nach mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Omega-3-Fettsäuren chemisch mit den langkettigen Carbonsäuren (VLCFA) über physiologisch verträgliche Mehrfachalkohole wie Glycerin durch Veresterung verknüpft sind.

5. Mittel nach einem oder nach mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die langkettigen Carbonsäuren durch Verseifungsreaktion aus den Montanwachsen oder aus der Guerbetreaktion erhalten werden.

6. Mittel nach einem oder nach mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die langkettigen Carbonsäuren durch oxidative Spaltung aus Montanwachs erhalten werden.

7. Verwendung eines Mittels nach einem oder nach mehreren der Ansprüche 1 bis 6 in Tagesdosen im Bereich von 100 bis 2200 mg zur oralen Applikation.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel in Kombination mit lipophilen Lebensmitteln oral appliziert wird.

9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel in Kombination mit Milch, Milchprodukten, Margarine, Butter, Schokolade, Kakao oder Speiseöl oral appliziert wird.

10. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel in emulgierter Form als Getränk oral appliziert wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen