



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 048 530 A1** 2008.04.17

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 048 530.0**

(22) Anmeldetag: **13.10.2006**

(43) Offenlegungstag: **17.04.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A23L 1/30** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61K 31/575** (2006.01)

**A61K 31/585** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

**A61K 36/18** (2006.01)

(71) Anmelder:

**Cognis IP Management GmbH, 40589 Düsseldorf,  
DE**

(72) Erfinder:

**Fabry, Bernd, Dr., 41352 Korschenbroich, DE**

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

(54) Bezeichnung: **Zubereitungen zur oralen Aufnahme (II)**

(57) Zusammenfassung: Vorgeschlagen werden Zubereitungen zur oralen Aufnahme, enthaltend

(a) Sterole bzw. Sterolester und

(b) Hoodia-Extrakte bzw. die daraus erhältlichen Steroidglycoside.

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Nahrungsmittelzusatz- bzw. -ergänzungstoffe und betrifft neue Zubereitungen zur oralen Aufnahme, enthaltend spezielle Sterole bzw. Sterolester zusammen mit Hoodia-Extrakten.

## Stand der Technik

**[0002]** Unter hypochloesterinämischen Wirkstoffen werden Mittel verstanden, die zu einer Verminderung des Cholesteringehaltes im Serum von Warmblütern führen, ohne dass dadurch eine Hemmung oder Verringerung der Bildung von Cholesterin im Blut eintritt. Für diesen Zweck wurden bereits von Peterson et al. in J. Nutrit. 50, 191 (1953) Phytostenole, also pflanzliche Stenole, und deren Ester mit Fettsäuren vorgeschlagen. In die gleiche Richtung weisen auch die Patentschriften US 3,089,939, US 3,203,862 sowie die deutsche Offenlegungsschrift DE-OS 2035069 (Procter & Gamble). Die Wirkstoffe werden üblicherweise Brat- oder Speiseölen zugesetzt und dann über die Nahrung aufgenommen, wobei die Einsatzmengen jedoch in der Regel gering sind und üblicherweise unter 0,5 Gew.-% liegen, um zu verhindern, daß die Speiseöle eintrüben oder die Stenole bei Zusatz von Wasser ausgefällt werden. Für den Einsatz im Nahrungsmittelbereich, in Kosmetika, pharmazeutischen Zubereitungen und im Agrarsektor werden in der europäischen Patentanmeldung EP 0289636 A1 (Ashai) lagerstabile Emulsionen der Stenolester in Zucker- oder Polyglycerinestern vorgeschlagen. Die Einarbeitung von Sitostanolestern zur Verminderung des Blutcholesteringehaltes in Margarine, Butter, Mayonnaise, Salatsaucen und dergleichen wird in der Europäischen Patentschrift EP 0594612 B1 (Raision) vorgeschlagen. In der Internationalen Patentanmeldung WO 98/23277 A1 (Henkel) werden Kombinationen von Phytostenolen und/oder Phytostenolestern mit Potenzierungsmitteln zur Herstellung von hypocholesterinämischen Mitteln offenbart. Phytostenolester wie das gamma-Oryzanol und fünf ähnliche Verbindungen vermindern über die Hemmung der Phospholipase A<sub>2</sub>-Aktivität die Aufnahme von Cholesterin über den Darm, so beschrieben in der japanischen Offenlegungsschrift JP 07 330611 (Yakult Honsha Co. Ltd). Die bekannten hypocholesterinämischen Mittel auf Basis von Sterolen oder Sterolestern werden zwar bereits in großem Umfang Nahrungsmitteln zugesetzt, es besteht jedoch ein nachhaltiges Interesse, deren Wirksamkeit weiter zu verbessern.

**[0003]** Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat somit darin bestanden, neue Zubereitungen für die orale Aufnahme zur Verfügung zu stellen, die es erlauben, mit gleichen Wirkstoffmengen die Konzentration unerwünschten Cholesterins im Blut rascher zu senken oder einen entsprechenden Effekt mit einer verminderten Wirkstoffmenge zu erzielen.

## Beschreibung der Erfindung

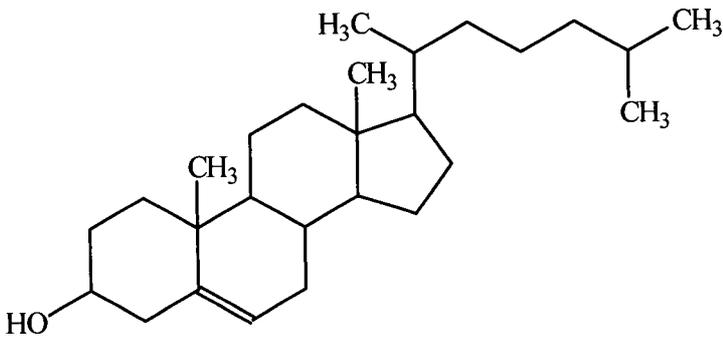
**[0004]** Gegenstand der Erfindung sind Zubereitungen zur oralen Aufnahme, enthaltend

- (a) Sterole bzw. deren Ester mit C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> Fettsäuren und
- (b) Hoodia-Extrakte bzw. die daraus erhältlichen Steroidglycoside, insbesondere Substanz P57 sowie die zugehörigen Homologen, Analogen und Isomeren.

**[0005]** Es wurde gefunden, dass gegenüber dem Stand der Technik die Kombination aus den Sterolen bzw. Sterolestern und den Steroidglycosid-reichen Hoodia-Extrakten bei oraler Verabreichung zu einer rascheren Entfernung des unerwünschten Cholesterins aus dem Serum führt, was besonders überraschend ist, da Hoodia-Extrakte und ihre aktiven Prinzipien für sich genommen keinerlei hypocholesterinämische Aktivität besitzen. Weiterhin wurde beobachtet, dass sich die Cholesterinausscheidung durch Beimischung zusätzlicher Pflanzenextrakte tendenziell weiter verbessern lässt.

## Sterole und Sterolester

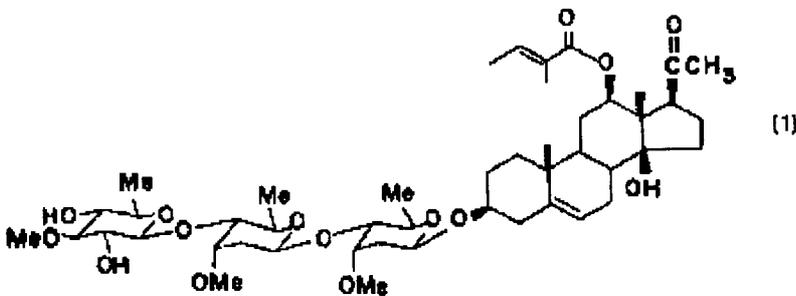
**[0006]** Sterole – gelegentlich auch als Sterine bezeichnet – stellen Steroide dar, die durch eine einzelne Hydroxylgruppe in C3-Stellung gekennzeichnet sind. Des Weiteren können Sterole, die üblicherweise 27 bis 30 Kohlenstoffatome aufweisen, auch über eine Doppelbindung verfügen, die sich vorzugsweise in der 5/6-Stellung befindet. Die Hydrierung dieser Doppelbindung – auch als Härtung bezeichnet – führt zu speziellen Sterolen, die als Stanole bezeichnet werden. Die nachfolgende Abbildung zeigt die Struktur des bekanntesten Vertreters aus der Gruppe der Sterole, des Cholesterols, das zur Gruppe der Zoosterole gehört.



**[0007]** Aufgrund ihrer überlegenen physiologischen Eigenschaften stellen pflanzliche Sterole, die so genannten Phytosterole, wie Ergosterol, Stigmasterol und insbesondere Sitosterol sowie dessen Hydrierungsprodukt Sitostanol die bevorzugten Steroltypen dar. Alternativ können anstelle der Sterole bzw. Stanole auch deren Ester mit gesättigten und/oder ungesättigten Fettsäuren eingesetzt werden, wobei die Acylreste dann 6 bis 22 Kohlenstoffatome und 0 bzw. 1 bis 6 Doppelbindungen aufweisen können. Typische Beispiele sind die Ester von  $\beta$ -Sitosterol oder  $\beta$ -Sitostanol mit Capronsäure, Caprylsäure, 2-Ethylhexansäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Isotridecansäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Palmoleinsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Elaidinsäure, Petroselinensäure, Linolsäure, Linolensäure, Elaeostearinsäure, Arachinsäure, Gadoleinsäure, Behensäure und Erucasäure sowie deren technische Mischungen, die z.B. bei der Druckspaltung von natürlichen Fetten und Ölen, bei der Reduktion von Aldehyden aus der Roelen'schen Oxosynthese oder der Dimerisierung von ungesättigten Fettsäuren anfallen. Ganz besonders bevorzugt sind jedoch die Ester der beiden vorgenannten Sterole mit konjugierter Linolsäure (CLA).

#### Hoodia-Extrakte

**[0008]** Hoodia, speziell Hoodia gordonii, ist eine Kaktuspflanze, die in Südafrika beheimatet und der einheimischen Bevölkerung seit langem als Mittel zur Bekämpfung des Hungergefühls bekannt ist. Es wird berichtet, dass in früheren Zeiten Buschmänner bei ihren Jagdzügen nur durch das Kauen von Hoodiawurzeln mehrere Wochen praktisch ohne Nahrung auskamen. In den vergangenen Jahren wurde gefunden, dass die erstaunlichen Eigenschaften dieser Pflanze mit ihrem hohen Gehalt an speziellen aktiven Steroidglykosiden zusammenhängen. In 2001/2002 gelang es erstmals, eine dieser Spezies zu isolieren und zu charakterisieren; sie wird in der Literatur seitdem als Substanz P57 bezeichnet:



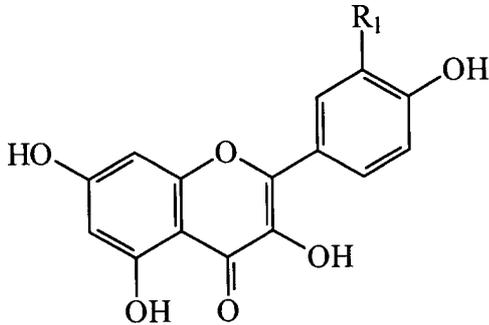
**[0009]** Aus der Patentliteratur ist bislang wenig über Hoodia und Hoodia-Extrakte bekannt. Aus der internationalen Patentanmeldung WO 98/046243 A1 (CSIR) sind jedoch pharmazeutische Zubereitungen auf Basis von Extrakten von Pflanzen des Genus Trichocaulon oder Hoodia bekannt, die über eine appetitzügelnde Wirkung verfügen sollen.

#### Pflanzenextrakte

**[0010]** In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können die oralen Zubereitungen als optionale Komponente (c) weitere Pflanzenextrakte enthalten, die über vorteilhafte physiologische Eigenschaften verfügen. Typischerweise sind diese ausgewählt aus der Gruppe, die gebildet wird von Ginkgo biloba, Camellia sinensis, Oleacea europensis, Glyzyrrhiza glabra, Vaccinium myrtillus, Trifolium pratense, Litchi sinensis, Vitis vinifera, Brassica oleracea, Punica granatum, Petroselinium crispum, Centella asiatica, Passiflora incarnata, Medicago sativa, Valeriana officinalis, Castanea sativa, Salix alba sowie Hapagophytum procumbens. Im Folgenden wird kurz auf die Zusammensetzung und die wesentlichen aktiven Wirkstoffe in den Extrakten eingegangen.

## • Ginkgo biloba

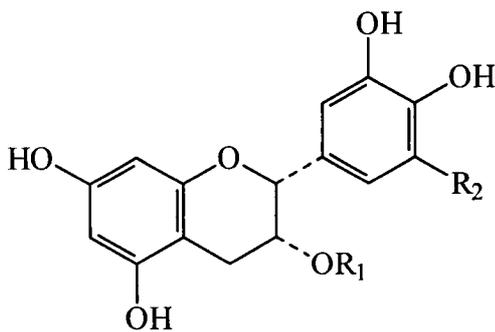
**[0011]** Die aktiven Wirkstoffe der Extrakte, die aus den Blättern des Ginkgobaumes (*Ginkgo biloba*) gewonnen werden, sind Flavonoidglycosides, welche unter anderem (Iso)Quercitinglycoside, Kaempferol, Kaempferol-3-rhamnoside, Isorhamnetin, Luteolinglycoside, Sitosterolglycoside und insbesondere hexacyclische Terpenlactone, die sogenannten Ginkgolide A, B, C, J, M und Bilobalide enthalten.



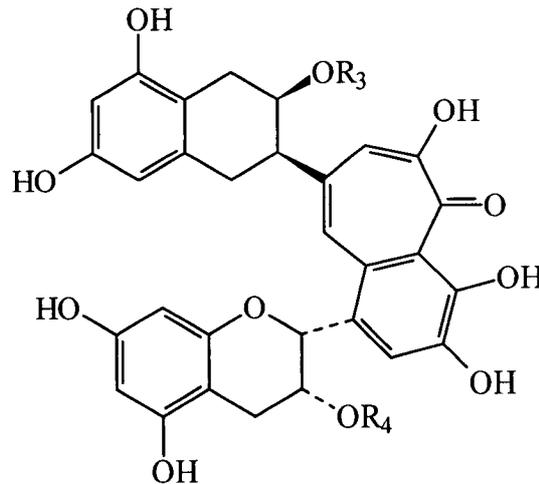
Isorhamnetin ( $R^1 = H$ ), Kaempferol ( $R^1 = OH$ ), Ginkgolid A ( $R^1 = OMe$ )

## • Camellia sinensis

**[0012]** Die Blätter des Grünen Tees enthalten eine Vielzahl von Stoffen, wie z.B. Polysaccharide, flüchtige Öle, Vitamine, Mineralien, Purine und neben Alkaloiden, wie dem Koffein, insbesondere Polyphenole, bei denen es sich in der Regel um Catechine und Flavonoide handelt und die auch als „Tee-Tatnne“ bezeichnet werden.



Catechin Typ

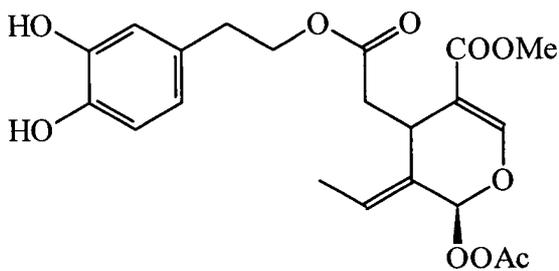


Flavonoid Typ

Komponenten	R1	R2	R3	R4
(-)-Epicatechin	H	H		
(-) Epigallocatechin	H	OH		
(-) Epicatechin gallate	Galloyl	H		
(-) Epigallocatechin gallate	Galloyl	OH		
Theflavin			H	H
Theaflavin monogallate A			Galloyl	H
Theaflavin monogallat B			H	Galloyl
Theaflavin digallate			Galloyl	Galloyl

• *Oleacea europensis*

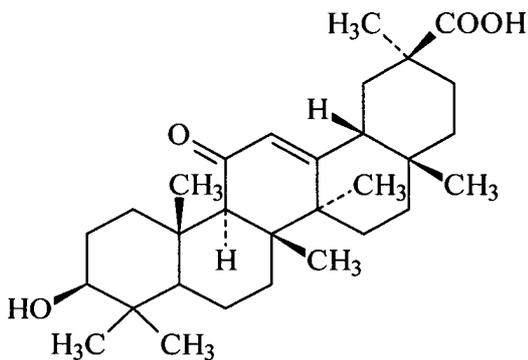
**[0013]** Der Hauptbestandteil der Blätter des Olivenbaums (*Oleacea europensis*) ist das Antioxidants Oleuropein, das auch die wichtigste Quelle für Hydroxytyrosol darstellt.



Oleuropein

• *Glyzyrrhiza glabra*

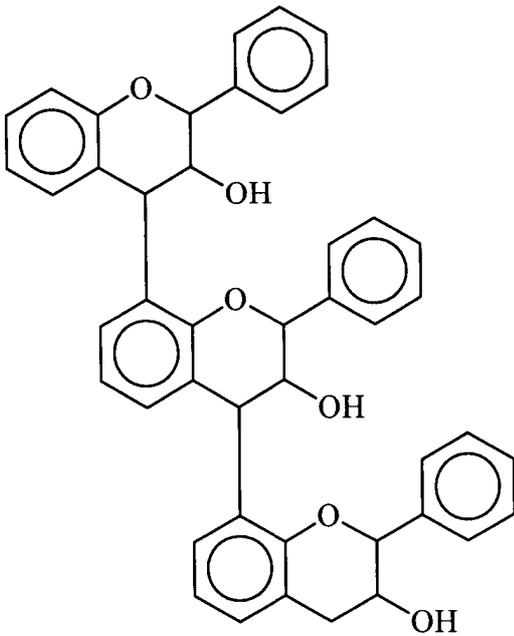
**[0014]** Hauptbestandteil des Extraktes der Süßwurzel *Glyzyrrhiza glabra* ist die Glyzyrrhetinsäure.



Glyzyrrhetinsäure

• *Vaccinium myrtillus*

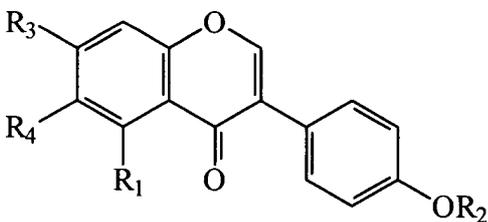
**[0015]** Extrakte der gemeinen Blaubeere (*Vaccinium myrtillus*) enthalten eine Mischung von wenigstens 15 verschiedenen Anthocyanosides, wie beispielsweise dem folgenden:



**[0016]** Üblicherweise, weisen die Extrakte 20 bis 25 Gew.-% Anthocyanoside, 5 bis 10 Gew.-% Tannine sowie geringe Mengen verschiedener Alkaloide, wie z.B. Myrtin und Epimyrtin, Phenolsäuren sowie Glycoside von Quercitrin, Isoquercitrin und Hyperosid auf.

• *Trifolium pratense*

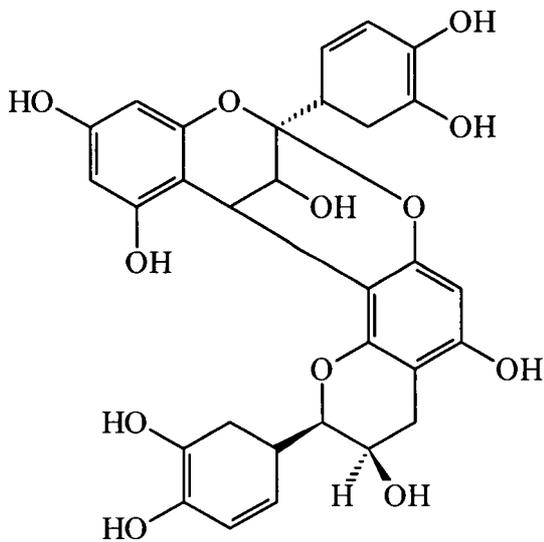
**[0017]** Die Hauptbestandteile der Extrakte des Rotklee (*Trifolium pratense*) sind Isoflavone, wie z.B. Daidzein, Genestein, Formononetin and Biochanin A sowie deren Glucosides wie z.B. Ononin oder Sissostrin:



Isoflavonglucoside	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Daizidin	H	H	Glucose	H
Genistin	H	H	Glucose	OH
Ononin	H	CH <sub>3</sub>	Glucose	H
Sissostrin	H	CH <sub>3</sub>	Glucose	OH

• *Litchi sinensis*

**[0018]** Extrakte, die aus den Schalen der Litchifrukt (*Litchi sinensis*) gewonnen werden, weisen hohe Gehalte an Flavonerivaten auf, wie z.B. 2-Phenyl-4H-1-benzopyranen, Flavanen, Flavan-3-olen (Catechinen, Catechinoligomeren), Flavan-3,4-diolen (Leucoanthocyaniden), Flavonen, Flavonolen und Flavononen. Der Hauptbestandteil wird jedoch ausgemacht von kondensierten Tanninen, sogenannten Procyanodolen (OPC). Diese Stoffe enthalten 2 bis 8 Monomere des Catechins oder eines Catechintyps, wie z.B. Procyanidin, Proanthocyanidin, Procyanidole, Oligoprocyanidin, Leucoanthocyanidin, Leucodelphinin, Leucocyanin and Anthocyanogen. OPC, vorzugsweise Proanthocyanidin A2 (OPC A2) verhalten sich wie Vitamin P, vor allem mit Hinblick auf die Inhibierung von Matrixmetallproteinasen.



Oligomeres Proanthocyanidin

- *Vitis vinifera*

**[0019]** Die Hauptbestandteile Extrakte aus Blättern, Wurzeln und insbesondere Schalen der Weintraube (*Vitis vinifera*) sind Polyphenole vom oben beschriebenen OPC-Typ.

- *Brassica oleracea*

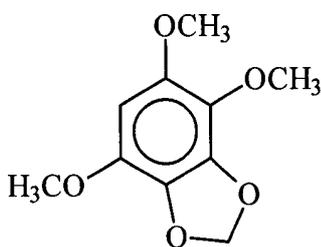
**[0020]** Die Hauptbestandteile der Extrakte des Blumenkohls (*Brassica oleracea*) sind Aminosäuren, insbesondere Methionin und Cystein sowie die Glucosinolate, wie z.B. Glucoraphanin.

- *Punica granatum*

**[0021]** In den Extrakten des Granatapfels (*Punica granatum*) finden sich neben Zuckern und Zitronensäure insbesondere Delphinidin-1,2-glykoside sowie deren Aglykone.

- *Petroselinium crispum*

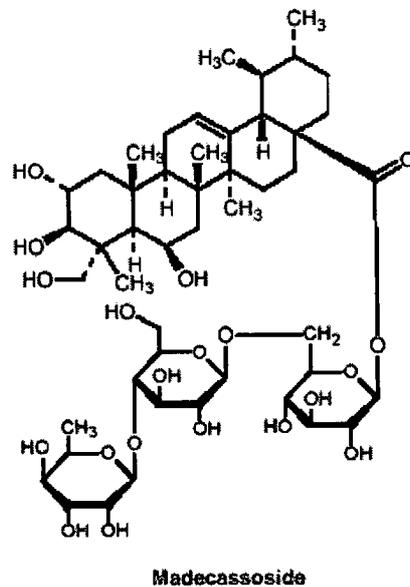
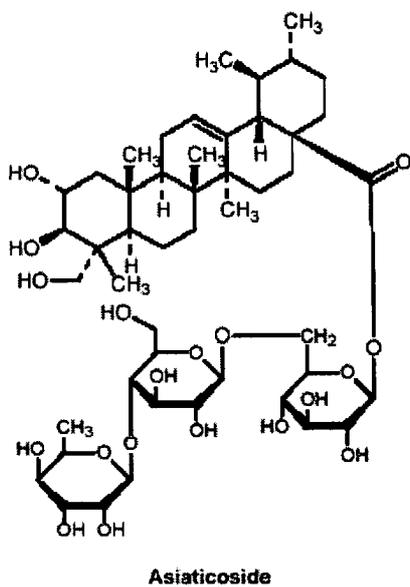
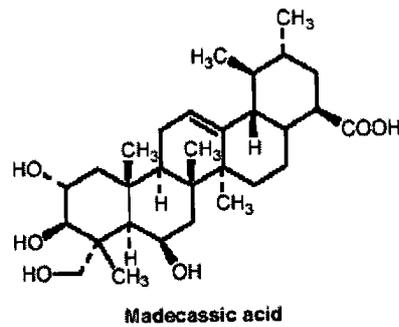
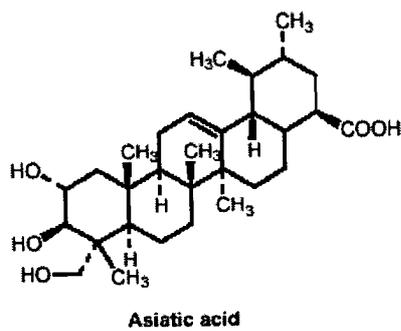
**[0022]** Hauptbestandteil des fetten Öls der Petersilie (*Petroselinium crispum*) ist die Petroselinsäure. Die Extrakte hingegen zeigen hohe Gehalte an Apiol (1-Allyl-2,5-dimethoxy-3,4-(methylenedioxy)benzol.), sowie Apiin, Myristicin, Pinen und Selenin.



Apiol

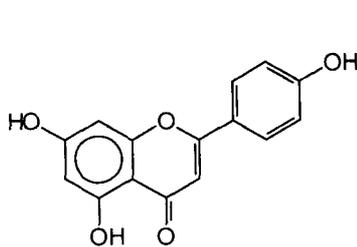
- *Centella asiatica*

**[0023]** Hauptbestandteile der Extrakte der *Centella asiatica* sind hochkondensierte Naphthensäuren, speziell Asiaticasäure, Madecassicasäure sowie deren Glycoside.

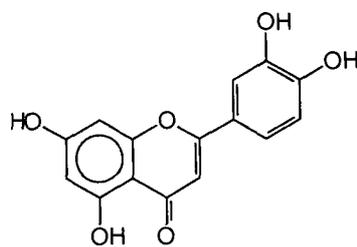


• *Passiflora incarnata*

[0024] Extrakte der Passionsfrucht (*Passiflora incarnata*) sind reich an Flavonen vom Typ des Apigenins und Luteolins sowie deren C-Glycoside.



Apigenin

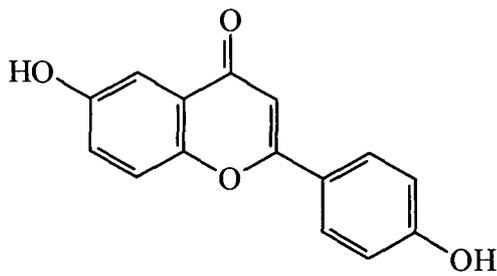


Luteolin

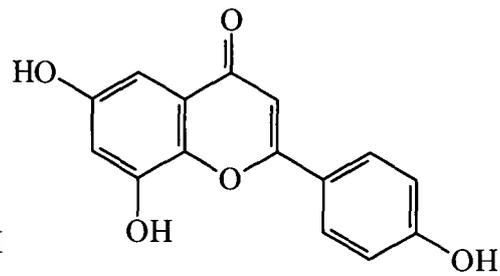
[0025] Des Weiteren enthalten sie 2''-B-D-Glucosides, Schaftoside and Isoschaftoside, Isovitexin, Isoorientin, Vicenin-2, Incenin-2, Daponanin sowie Spurenelement, nämlich vor allem Kalzium, Phosphor und Eisen.

• *Medicago sativa*

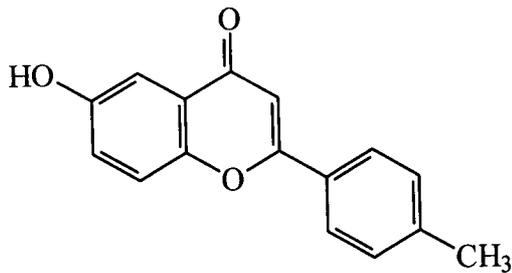
[0026] Extrakte der Alfalfa (*Medicago sativa*) sind reich an Isoflavonen, wie z.B. Daidzein, Genestein, Formononetin, Biochanin A und Tricin:



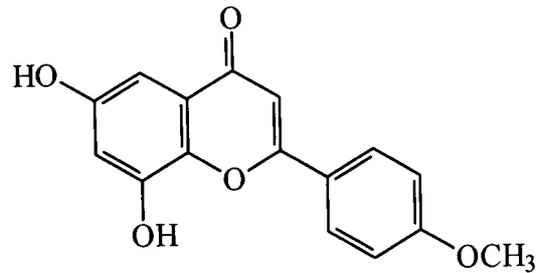
Daidzein



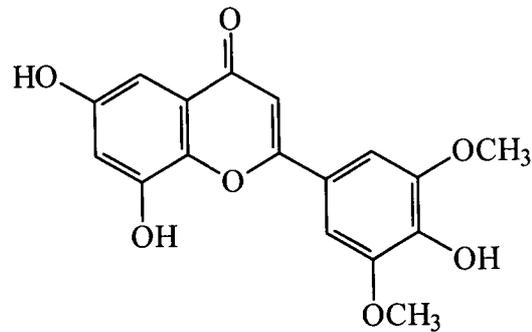
Genestein



Formononetin



Biochanin A



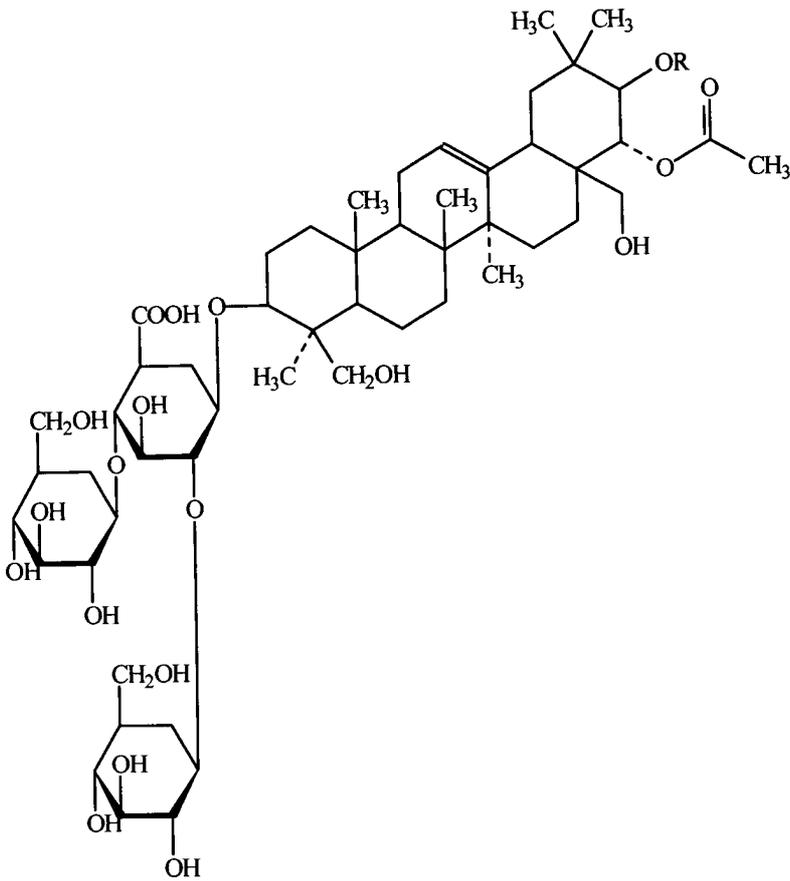
Tricin

- *Valeriana officinalis*

**[0027]** Die Hauptbestandteile von Extrakten der *Valeriana officinalis* sind Valeriansäure, Valerianon sowie Borneolester.

- *Castanea sativa*

**[0028]** Rosskastanienextrakte (*Castanea sativa*) enthalten hauptsächlich Saponine sowie Escin, welches die Mischung zweier Glycoside darstellt, deren Aglycone sich von Proteoescigenin ableiten, während es sich bei den Zuckern entweder um Glucuronsäure oder zwei Molekülen D-Glucose handelt. Die beiden Glycoside unterscheiden sich in der Natur der Acylgruppen in der C22-Position.

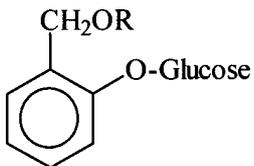


R = Tiglicsäure oder Angelicasäure

**[0029]** Während  $\alpha$ -Escin ein amorphes Pulver darstellt, welches bei 225 bis 227°C schmilzt und leicht wasserlöslich ist, liegt  $\beta$ -Escin (das auch als Flogencyl bezeichnet wird) in Form von Schuppen vor, die praktisch wasserunlöslich, aber leicht löslich in Alkohol sind.

• *Salix alba*

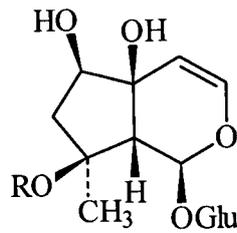
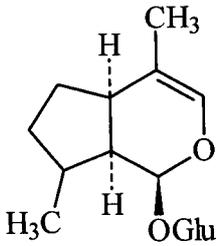
**[0030]** Hauptbestandteile der Extrakte von *Salix alba* sind Phenolglykoside und insbesondere Salicylate wie z.B. Salicin, Salicortin und Tremulacin:



Salicin

• *Harpagophytum procumbens*

**[0031]** Die Hauptbestandteile der Extrakte der Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens*) sind Iridoidglucoside, Harpagoside, Harpagide und Procumbide.



Iridoidglucosid

R = H = Harpagid

R = PhCH=CHCO- = Harpagosid

**[0032]** Des Weiteren findet man Stachylose und glycosylierte Phytosterole (z.B.  $\beta$ -Sitosterol), Flavonoide (z.B. Kaempferol, Luteolin), Phenolsäuren und glycosidische Phenylpropansäureestern (z.B. Verbacoside, Isoacteoside).

#### Extraktion

**[0033]** Die Herstellung der steoridglycosid-haltigen Hoodia-Extrakte kann in an sich bekannter Weise erfolgen, d.h. beispielsweise durch wässrigen, alkoholischen oder wässrig-alkoholischen Auszug der Pflanzen bzw. Pflanzenteile bzw. der Blätter oder Früchte. Geeignet sind alle herkömmlichen Extraktionsverfahren wie z.B. Mazeration, Remazeration, Digestion, Bewegungsmazeration, Wirbelextraktion, Ultraschallextraktion, Gegenstromextraktion, Perkolation, Reperkolation, Evakolation (Extraktion unter vermindertem Druck), Diakolation oder Festflüssig-Extraktion unter kontinuierlichem Rückfluss. Für den großtechnischen Einsatz vorteilhaft ist die Perkulationsmethode. Als Ausgangsmaterial können frische Pflanzen oder Pflanzenteile eingesetzt werden, üblicherweise wird jedoch von getrockneten Pflanzen und/oder Pflanzenteilen ausgegangen, die vor der Extraktion mechanisch zerkleinert werden können. Hierbei eignen sich alle dem Fachmann bekannten Zerkleinerungsmethoden, als Beispiel sei die Gefriermahlung genannt. Als Lösungsmittel für die Durchführung der Extraktionen können organische Lösungsmittel, Wasser (vorzugsweise heißes Wasser einer Temperatur von über 80°C und insbesondere von über 95°C) oder Gemische aus organischen Lösungsmitteln und Wasser, insbesondere niedermolekulare Alkohole mit mehr oder weniger hohen Wassergehalten, verwendet werden. Besonders bevorzugt ist die Extraktion mit Methanol, Ethanol, Pentan, Hexan, Heptan, Aceton, Propylenglykolen, Polyethylenglykolen sowie Ethylacetat sowie Mischungen hieraus sowie deren wässrige Gemische. Die Extraktion erfolgt in der Regel bei 20 bis 100°C, bevorzugt bei 30 bis 90°C, insbesondere bei 60 bis 80°C. In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Extraktion unter Inertgasatmosphäre zur Vermeidung der Oxidation der Wirkstoffe des Extraktes. Dies ist insbesondere bei Extraktionen bei Temperaturen über 40°C von Bedeutung. Die Extraktionszeiten werden vom Fachmann in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Extraktionsverfahren, der Extraktionstemperatur, vom Verhältnis Lösungsmittel zu Rohstoff u.a. eingestellt. Nach der Extraktion können die erhaltenen Rohextrakte gegebenenfalls weiteren üblichen Schritten, wie beispielsweise Aufreinigung, Konzentration und/oder Entfärbung unterzogen werden. Falls wünschenswert, können die so hergestellten Extrakte beispielsweise einer selektiven Abtrennung einzelner unerwünschter Inhaltsstoffe, unterzogen werden. Die Extraktion kann bis zu jedem beliebigen Extraktionsgrad erfolgen, wird aber gewöhnlich bis zur Erschöpfung durchgeführt. Typische Ausbeuten (= Trockensubstanzmenge des Extraktes bezogen auf eingesetzte Rohstoffmenge) bei der Extraktion getrockneter Blätter liegen im Bereich von 3 bis 15, insbesondere 6 bis 10 Gew.-%. Die vorliegende Erfindung umfasst die Erkenntnis, dass die Extraktionsbedingungen sowie die Ausbeuten der Endextrakte vom Fachmann ja nach gewünschtem Einsatzgebiet gewählt werden können. Diese Extrakte, die in der Regel Aktivsubstanzgehalte (= Feststoffgehalte) im Bereich von 0,5 bis 10 Gew.-% aufweisen, können als solche eingesetzt werden, es ist jedoch ebenfalls möglich, das Lösungsmittel durch Trocknung, insbesondere durch Sprüh- oder Gefriertrocknung vollständig zu entfernen. Die Extrakte können auch als Ausgangsstoffe für die Gewinnung der oben genannten reinen Wirkstoffe dienen, sofern diese nicht auf synthetischem Wege einfacher und kostengünstiger hergestellt werden können. Demzufolge kann der Wirkstoffgehalt in den Extrakten 5 bis 100, vorzugsweise 50 bis 95 Gew.-% betragen. Die Extrakte selbst können als wässrige und/oder in organischen Solventien gelöste Zubereitungen sowie als sprüh- bzw. gefriertrocknete, wasserfreie Feststoffe vorliegen. Als organische Lösungsmittel kommen in diesem Zusammenhang beispielsweise die aliphatischen Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (z.B. Ethanol), Ketone (z.B. Aceton), Halogenkohlenwasserstoffe (z.B. Chloroform oder Methylenchlorid), niedere Ester oder Polyole (z.B. Glycerin oder Glycole) in Frage. Speziell verwiesen sei auf das Herstellverfahren, welches in der bereits genannten WO 98/046243 A1 offenbart und hiermit durch direkte Bezugnahme von der Lehre der vorliegenden Pa-

tentanmeldung eingeschlossen wird.

**[0034]** Vorzugsweise werden die Komponenten (a) und (b) im Gewichtsverhältnis 99:1 bis 80:20 eingesetzt, wobei besondere synergistische Effekte im Bereich von 98:2 bis 85:15 und insbesondere 95:5 bis 90:10 zu beobachten sind. Bezogen auf die Hoodia-Extrakte können die optionalen Pflanzenextrakte der Komponente (c) 1 bis 25, vorzugsweise 5 bis 20 und insbesondere 8 bis 12 Gew.-% ausmachen.

#### Verkapselung

**[0035]** In einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die oralen Zubereitungen in verkapselter Form – beispielsweise in Gestalt üblicher Gelatinemakrokapseln – vorzugsweise aber in mikroverkapselter Form eingesetzt. Eine typische Gelatinekapselform kann für die tägliche orale Aufnahme beispielsweise 3 g CLA und 150 mg Hoodia-Extrakt enthalten.

**[0036]** Unter dem Begriff "Mikrokapsel" werden vom Fachmann sphärische Aggregate mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 0,0001 bis etwa 5 mm verstanden, die mindestens einen festen oder flüssigen Kern enthalten, der von mindestens einer kontinuierlichen Hülle umschlossen ist. Genauer gesagt handelt es sich um mit filmbildenden Polymeren umhüllte feindisperse flüssige oder feste Phasen, bei deren Herstellung sich die Polymere nach Emulgierung und Koazervation oder Grenzflächenpolymerisation auf dem einzuhüllenden Material niederschlagen. Nach einem anderen Verfahren werden geschmolzene Wachse in einer Matrix aufgenommen („microsponge“), die als Mikropartikel zusätzlich mit filmbildenden Polymeren umhüllt sein können. Die mikroskopisch kleinen Kapseln, auch Nanokapseln genannt, lassen sich wie Pulver trocknen. Neben einkernigen Mikrokapseln sind auch mehrkernige Aggregate, auch Mikrosphären genannt, bekannt, die zwei oder mehr Kerne im kontinuierlichen Hüllmaterial verteilt enthalten. Ein- oder mehrkernige Mikrokapseln können zudem von einer zusätzlichen zweiten, dritten etc. Hülle umschlossen sein. Die Hülle kann aus natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Materialien bestehen. Natürlich Hüllmaterialien sind beispielsweise Gummi Arabicum, Agar-Agar, Agarose, Maltodextrine, Alginsäure bzw. ihre Salze, z.B. Natrium- oder Calciumalginat, Fette und Fettsäuren, Cetylalkohol, Collagen, Chitosan, Lecithine, Gelatine, Albumin, Schellack, Polysaccharide, wie Stärke oder Dextran, Polypeptide, Proteinhydrolysate, Sucrose und Wachse. Halbsynthetische Hüllmaterialien sind unter anderem chemisch modifizierte Cellulosen, insbesondere Celluloseester und -ether, z.B. Celluloseacetat, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Carboxymethylcellulose, sowie Stärkederivate, insbesondere Stärkeether und -ester. Synthetische Hüllmaterialien sind beispielsweise Polymere wie Polyacrylate, Polyamide, Polyvinylalkohol oder Polyvinylpyrrolidon.

**[0037]** Beispiele für Mikrokapseln des Stands der Technik sind folgende Handelsprodukte (in Klammern angegeben ist jeweils das Hüllmaterial): Hallcrest Microcapsules (Gelatine, Gummi Arabicum), Coletica Thalasspheres (maritimes Collagen), Lipotec Millicapseln (Alginsäure, Agar-Agar), Induchem Unispheres (Lactose, mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose); Unicerin C30 (Lactose, mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose), Kobo Glycospheres (modifizierte Stärke, Fettsäureester, Phospholipide), Softspheres (modifiziertes Agar-Agar) und Kuhs Probiol Nanospheres (Phospholipide) sowie Primaspheres und Primasponges (Chitosan, Alginate) und Primasys (Phospholipide).

**[0038]** Chitosanmikrokapseln und Verfahren zu ihrer Herstellung sind Gegenstand früherer Patenanmeldungen der Patentanmelderin [WO 01/01926, WO 01/01927, WO 01/01928, WO 01/01929]. Mikrokapseln mit mittleren Durchmessern im Bereich von 0,0001 bis 5, vorzugsweise 0,001 bis 0,5 und insbesondere 0,005 bis 0,1 mm, bestehend aus einer Hüllmembran und einer die Wirkstoffe enthaltenden Matrix, können beispielsweise erhalten werden, indem man

- (a1) aus Gelbildnern, kationischen Polymeren und Wirkstoffen eine Matrix zubereitet,
- (a2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,
- (a3) die dispergierte Matrix mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.

oder

- (b1) aus Gelbildnern, anionischen Polymeren und Wirkstoffen eine Matrix zubereitet,
- (b2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,
- (b3) die dispergierte Matrix mit wässrigen Kationpolymerlösungen behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt;

oder

- (c1) aus Gelbildnern und Wirkstoffen eine Matrix zubereitet,

- (c2) die Matrix mit einer Kationpolymerlösung versetzt und  
 (c3) die Mischung auf einen pH-Wert einstellt der oberhalb des  $pK_s$ -Wertes des Kationpolymers liegt;

oder

- (d1) wässrige Wirkstoffzubereitungen mit Ölkörpern in Gegenwart von Emulgatoren zu O/W-Emulsionen verarbeitet,  
 (d2) die so erhaltenen Emulsionen mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt,  
 (d3) die so erhaltene Matrix mit wässrigen Kationpolymerlösungen in Kontakt bringt und  
 (d4) die so erhaltenen Verkapselungsprodukte von der wässrigen Phase abtrennt;

oder

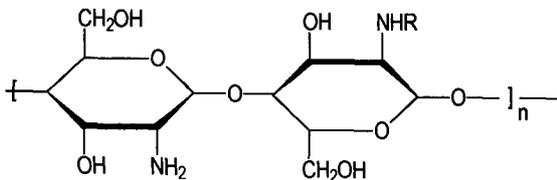
den Wirkstoff abwechselnd mit Schichten aus unterschiedlich geladenen Polyelektrolyten einhüllt (layer-by-layer-Technologie).

• Gelbildner

**[0039]** Im Sinne der Erfindung werden als Gelbildner vorzugsweise solche Stoffe in Betracht gezogen, welche die Eigenschaft zeigen in wässriger Lösung bei Temperaturen oberhalb von 40°C Gele zu bilden. Typische Beispiele hierfür sind Heteropolysaccharide und Proteine. Als thermogelierende Heteropolysaccharide kommen vorzugsweise Agarosen in Frage, welche in Form des aus Rotalgen zu gewinnenden Agar-Agar auch zusammen mit bis zu 30 Gew.-% nicht-gelbildenden Agaropektinen vorliegen können. Hauptbestandteil der Agarosen sind lineare Polysaccharide aus D-Galaktose und 3,6-Anhydro-L-galaktose, die alternierend  $\beta$ -1,3- und  $\beta$ -1,4-glykosidisch verknüpft sind. Die Heteropolysaccharide besitzen vorzugsweise ein Molekulargewicht im Bereich von 110.000 bis 160.000 und sind sowohl farb- als auch geschmacklos. Als Alternativen kommen Pektine, Xanthane (auch Xanthan Gum) sowie deren Mischungen in Frage. Es sind weiterhin solche Typen bevorzugt, die noch in 1-Gew.-%iger wässriger Lösung Gele bilden, die nicht unterhalb von 80°C schmelzen und sich bereits oberhalb von 40°C wieder verfestigen. Aus der Gruppe der thermogelierenden Proteine seien exemplarisch die verschiedenen Gelatine-Typen genannt.

• Chitosane

**[0040]** Chitosane stellen Biopolymere dar und werden zur Gruppe der Hydrokolloide gezählt. Chemisch betrachtet handelt es sich um partiell deacetylierte Chitine unterschiedlichen Molekulargewichtes, die den folgenden – idealisierten – Monomerbaustein enthalten:



**[0041]** Im Gegensatz zu den meisten Hydrokolloiden, die im Bereich biologischer pH-Werte negativ geladen sind, stellen Chitosane unter diesen Bedingungen kationische Biopolymere dar. Die positiv geladenen Chitosane können mit entgegengesetzt geladenen Oberflächen in Wechselwirkung treten und werden daher in kosmetischen Haar- und Körperpflegemitteln sowie pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt. Zur Herstellung der Chitosane geht man von Chitin, vorzugsweise den Schalenresten von Krustentieren aus, die als billige Rohstoffe in großen Mengen zur Verfügung stehen. Das Chitin wird dabei in einem Verfahren, das erstmals von Hackmann et al. beschrieben worden ist, üblicherweise zunächst durch Zusatz von Basen deproteiniert, durch Zugabe von Mineralsäuren demineralisiert und schließlich durch Zugabe von starken Basen deacetyliert, wobei die Molekulargewichte über ein breites Spektrum verteilt sein können. Vorzugsweise werden solche Typen eingesetzt, wie die ein durchschnittliches Molekulargewicht von 10.000 bis 500.000 bzw. 800.000 bis 1.200.000 Dalton aufweisen und/oder eine Viskosität nach Brookfield (1 Gew.-%ig in Glycolsäure) unterhalb von 5000 mPas, einen Deacetylierungsgrad im Bereich von 80 bis 88% und einem Aschegehalt von weniger als 0,3 Gew.-% besitzen. Aus Gründen der besseren Wasserlöslichkeit werden die Chitosane in der Regel in Form ihrer Salze, vorzugsweise als Glycolate eingesetzt.

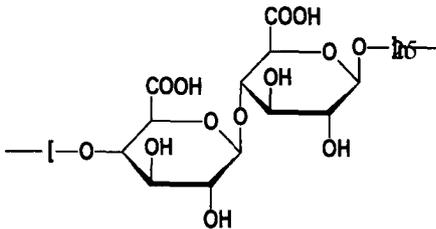
• Ölphase

**[0042]** Die Matrix kann vor der Bildung der Membran optional in einer Ölphase dispergiert werden. Als Öle kommen für diesen Zweck beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugs-

weise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen  $C_6$ - $C_{22}$ -Fettsäuren mit linearen  $C_6$ - $C_{22}$ -Fettalkoholen, Ester von verzweigten  $C_6$ - $C_{13}$ -Carbonsäuren mit linearen  $C_6$ - $C_{22}$ -Fettalkoholen, wie z.B. Myristylmyristat, Myristylpalmitat, Myristylstearat, Myristylisostearat, Myristyloleat, Myristylbehenat, Myristyleryucat, Cetylmyristat, Cetylpalmitat, Cetylstearat, Cetylisostearat, Cetyloleat, Cetylbehenat, Cetylerucat, Stearylmyristat, Stearylpalmitat, Stearylstearat, Stearylisostearat, Stearyloleat, Stearylbehenat, Stearylerucat, Isostearylmyristat, Isostearylpalmitat, Isostearylstearat, Isostearylisostearat, Isostearyloleat, Isostearylbehenat, Isostearyleryucat, Oleylmyristat, Oleylpalmitat, Oleylstearat, Oleylisostearat, Oleyloleat, Oleylbehenat, Oleylerucat, Behenylmyristat, Behenylpalmitat, Behenylstearat, Behenylisostearat, Behenyloleat, Behenylbehenat, Behenyleryucat, Erucylmyristat, Erucylpalmitat, Erucylstearat, Erucylisostearat, Erucyloleat, Erucylbehenat und Erucyleryucat. Daneben eignen sich Ester von linearen  $C_6$ - $C_{22}$ -Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von Hydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten  $C_6$ - $C_{22}$ -Fettalkoholen, insbesondere Dioctyl Malate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis  $C_6$ - $C_{10}$ -Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von  $C_6$ - $C_{18}$ -Fettsäuren, Ester von  $C_6$ - $C_{22}$ -Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von  $C_2$ - $C_{12}$ -Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte  $C_6$ - $C_{22}$ -Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten  $C_6$ - $C_{22}$ -Alkoholen (z.B. Finsolv<sup>®</sup> TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. wie Squalan, Squalen oder Dialkylcyclohexane in Betracht.

- Anionpolymere

**[0043]** Die anionische Polymere haben die Aufgabe, mit den Chitosanen Membranen zu bilden. Für diesen Zweck eignen sich vorzugsweise Salze der Alginsäure. Bei der Alginsäure handelt es sich um ein Gemisch carboxylgruppenhaltiger Polysaccharide mit folgendem idealisierten Monomerbaustein:



30

**[0044]** Das durchschnittliche Molekulargewicht der Alginsäuren bzw. der Alginate liegt im Bereich von 150.000 bis 250.000. Dabei sind als Salze der Alginsäure sowohl deren vollständige als auch deren partiellen Neutralisationsprodukte zu verstehen, insbesondere die Alkalisalze und hierunter vorzugsweise das Natriumalginate („Algin“) sowie die Ammonium- und Erdalkalisalze. besonders bevorzugt sind Mischalginat, wie z.B. Natrium/Magnesium- oder Natrium/Calciumalginat. In einer alternativen Ausführungsform der Erfindung kommen für diesen Zweck jedoch auch anionische Chitosanderivate, wie z.B. Carboxylierungs- und vor allem Succinylierungsprodukte in Frage. Alternativ kommen auch Poly(meth)acrylate mit durchschnittlichen Molekulargewichten im Bereich von 5.000 bis 50.000 Dalton sowie die verschiedenen Carboxymethylcellulosen in Frage. Anstelle der anionischen Polymeren können für die Ausbildung der Hüllmembran auch anionische Tenside oder niedermolekulare anorganische Salze, wie beispielsweise Pyrophosphate eingesetzt werden.

- Herstellverfahren Mikrokapseln

**[0045]** Zur Herstellung der Mikrokapseln stellt man üblicherweise eine 1 bis 10, vorzugsweise 2 bis 5 Gew.-%ige wässrige Lösung des Gelbildners, vorzugsweise des Agar-Agars her und erhitzt diese unter Rückfluss. In der Siedehitze, vorzugsweise bei 80 bis 100°C, wird eine zweite wässrige Lösung zugegeben, welche das Kationpolymer, vorzugsweise das Chitosan in Mengen von 0,1 bis 2, vorzugsweise 0,25 bis 0,5 Gew.-% und den Wirkstoffen in Mengen von 0,1 bis 25 und insbesondere 0,25 bis 10 Gew.-% enthält; diese Mischung wird als Matrix bezeichnet. Die Beladung der Mikrokapseln mit Wirkstoffen kann daher ebenfalls 0,1 bis 25 Gew.-% bezogen auf das Kapselgewicht betragen. Falls gewünscht, können zu diesem Zeitpunkt zur Viskositätseinstellung auch wasserunlösliche Bestandteile, beispielsweise anorganische Pigmente zugegeben wer-

den, wobei man diese in der Regel in Form von wässrigen oder wässrig/alkoholischen Dispersionen zusetzt. Zur Emulgierung bzw. Dispergierung der Wirkstoffe kann es ferner von Nutzen sein, der Matrix Emulgatoren und/oder Lösungsvermittler hinzuzugeben. Nach der Herstellung der Matrix aus Gelbildner, Kationpolymer und Wirkstoffen kann die Matrix optional in einer Ölphase unter starker Scherung sehr fein dispergiert werden, um bei der nachfolgenden Verkapselung möglichst kleine Teilchen herzustellen. Dabei hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, die Matrix auf Temperaturen im Bereich von 40 bis 60°C zu erwärmen, während man die Ölphase auf 10 bis 20°C kühlt. Im letzten, nun wieder obligatorischen Schritt erfolgt dann die eigentliche Verkapselung, d.h. die Ausbildung der Hüllmembran durch Inkontaktbringen des Kationpolymers in der Matrix mit den anionischen Polymeren. Hierzu empfiehlt es sich, die gegebenenfalls in der Ölphase dispergierte Matrix bei einer Temperatur im Bereich von 40 bis 100, vorzugsweise 50 bis 60°C mit einer wässrigen, etwa 1 bis 50 und vorzugsweise 10 bis 15 Gew.-%ige wässrigen Lösung des Anionpolymers zu behandeln und dabei – falls erforderlich – gleichzeitig oder nachträglich die Ölphase zu entfernen. Die dabei resultierenden wässrigen Zubereitungen weisen in der Regel einen Mikrokapselgehalt im Bereich von 1 bis 10 Gew.-% auf. In manchen Fällen kann es dabei von Vorteil sein, wenn die Lösung der Polymeren weitere Inhaltsstoffe, beispielsweise Emulgatoren oder Konservierungsmittel enthält. Nach Filtration werden Mikrokapseln erhalten, welche im Mittel einen Durchmesser im Bereich von vorzugsweise etwa 0,01 bis 1 mm aufweisen. Es empfiehlt sich, die Kapseln zu sieben, um eine möglichst gleichmäßige Größenverteilung sicherzustellen. Die so erhaltenen Mikrokapseln können im herstellungsbedingten Rahmen eine beliebige Form aufweisen, sie sind jedoch bevorzugt näherungsweise kugelförmig. Alternativ kann man die Anionpolymere auch zur Herstellung der Matrix einsetzen und die Verkapselung mit den Kationpolymeren, speziell den Chitosanen durchführen.

**[0046]** Alternativ kann die Verkapselung auch unter ausschließlicher Verwendung von Kationpolymeren erfolgen, wobei man sich deren Eigenschaft zu Nutze macht, bei pH-Werten oberhalb des pKs-Wertes zu koagulieren.

**[0047]** In einem zweiten alternativen Verfahren wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mikrokapseln wird zunächst eine O/W-Emulsion zubereitet, welche neben dem Ölkörper, Wasser und den Wirkstoffen eine wirksame Menge Emulgator enthält. Zur Herstellung der Matrix wird diese Zubereitung unter starker Rühren mit einer entsprechenden Menge einer wässrigen Anionpolymerlösung versetzt. Die Membranbildung erfolgt durch Zugabe der Chitosanlösung. Der gesamte Vorgang findet vorzugsweise im schwach sauren Bereich bei pH = 3 bis 4 statt. Falls erforderlich erfolgt die pH-Einstellung durch Zugabe von Mineralsäure. Nach der Membranbildung wird der pH-Wert auf 5 bis 6 angehoben, beispielsweise durch Zugabe von Triethanolamin oder einer anderen Base. Hierbei kommt es zu einem Anstieg der Viskosität, die durch Zugabe von weiteren Verdickungsmitteln, wie z.B. Polysacchariden, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginaten und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, höhermolekularen Polyethylenglycolmono- und -diestern von Fettsäuren, Polyacrylaten, Polyacrylamiden und dergleichen noch unterstützt werden kann. Abschließend werden die Mikrokapseln von der wässrigen Phase beispielsweise durch Dekantieren, Filtrieren oder Zentrifugieren abgetrennt.

**[0048]** In einem dritten alternativen Verfahren erfolgt die Bildung der Mikrokapseln um einen vorzugsweise festen, beispielsweise kristallinen Kern, indem dieser schichtweise mit entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten eingehüllt wird. In diesem Zusammenhang sei auf das Europäische Patent EP 1064088 B1 (Max-Planck Gesellschaft) verwiesen.

#### Gewerbliche Anwendbarkeit

**[0049]** Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeigen bei oraler Aufnahme eine verbesserte Ausscheidung von unerwünschtem Cholesterin aus dem Blut. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher die Verwendung von Mischungen, enthaltend

(a) Sterole und Sterolester und

(b) Hoodia-Extrakte bzw. die daraus erhältlichen Steroidglycoside, insbesondere Substanz P57 sowie die zugehörigen Homologen, Analogen und Isomeren.

zur Herstellung von Nahrungsmitteln und Nahrungsmittelzusatzstoffen, speziell zur Herstellung von hypocholesterinämischen Medikamenten. Typische Beispiele für geeignete Nahrungsmitteln sind Butter, Margarine, Speiseöle, Bratöle und Bratfette, Brotaufstriche, Wurst, Käse, Mayonnaise, Joghurt, Pudding, Milchgetränke, aber auch Backwaren, Kekse und Keksriegel sowie Süßigkeiten, in denen die erfindungsgemäßen Zubereitungen in Mengen von 0,01 bis 10, vorzugsweise 0,1 bis 5 und insbesondere 1 bis 2 Gew.-% enthalten sein können.

## Beispiele

## Beispiel 1

**[0050]** In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g  $\beta$ -Sitosterol, 1 g getrockneter Hoodia gordonii Extrakt, 0,5 g Phenonip<sup>®</sup> und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween<sup>®</sup> 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60°C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

## Beispiel 2

**[0051]** In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g  $\beta$ -Sitosterolstearat, 1 g getrockneter Hoodia gordonii Extrakt, 0,5 g Trifolium pratense Extrakt, 0,5 g Phenonip<sup>®</sup> und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween<sup>®</sup> 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60°C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

## Beispiel 3

**[0052]** In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starker Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g eines Esters aus  $\beta$ -Sitosterol und CLA, 1 g getrockneter Hoodia gordonii Extrakt, 0,5 g Ginkgo biloba Extrakt, 0,5 g Phenonip<sup>®</sup> und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween<sup>®</sup> 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60°C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

## Beispiel 4

**[0053]** In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starker Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g  $\beta$ -Sitosterolpalmitat, 1 g getrockneter Hoodia gordonii Extrakt, 0,5 g getrockneter Vitis vinifera Extrakt, 0,5 g Phenonip<sup>®</sup> und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween<sup>®</sup> 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60°C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

## Beispiel 4

**[0054]** In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starker Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g  $\beta$ -Sitosterolpalmitat, 1 g getrockneter Hoodia gordonii Extrakt, 0,5 g getrockneter Camellia sinensis Extrakt, 0,5 g Phenonip<sup>®</sup> und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween<sup>®</sup> 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60°C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

## Beispiele 5 bis 9, Vergleichsbeispiele V1 bis V3

**[0055]** Es wurden Gelatine kapseln (Gewicht ca. 1,5 g) mit einem Gehalt an  $\beta$ -Sitosterol bzw.  $\beta$ -Sitosterolester

sowie Hoodia- und gegebenenfalls weiteren Pflanzenextrakten sowie 0,5 Gew.-% radioaktiv markiertem Cholesterin hergestellt. Zur Untersuchung der hypocholesterinämischen Wirkung ließ man männliche Ratten (Einzelgewicht ca. 200 g) über Nacht fasten. Am folgenden Tag wurde den Versuchstieren jeweils eine zerkleinerte Gelatinekapsel mit etwas kochsalzhaltigem Wasser über eine Magensonde eingeführt. Nach 3, 6, 12, 24 und 48 h wurde den Tieren Blut abgenommen und der Gehalt an radioaktivem Cholesterin bestimmt. Die Ergebnisse, die den Mittelwert der Messungen von 10 Versuchstieren darstellen, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Angaben zur Abnahme der Radioaktivität verstehen sich jeweils in Bezug auf eine Blindgruppe von Versuchstieren, denen lediglich Gelatinekapseln mit einem Gehalt von 20 Gew.-% Vitamin E und einer entsprechenden Menge radioaktiv markiertem Cholesterin verabreicht worden war. Die Mischungen 5 bis 9 sind erfindungsgemäß, die Mischungen V1 bis V3 dienen dem Vergleich.

Tabelle 1

Hypocholesterinämische Wirkung (Mengenangaben als Gew.-% bezogen auf Gelatinekapsel)

Zusammensetzung/Wirksamkeit	V1	V2	V3	5	6	7	8	9
β-Sitosterol	10	0	0	9	8	0	0	0
β-Sitosterolpalmitat	0	10	0	0	0	9	9	9
Hoodia-Extrakt	0	0	10	1	1	1	0,8	0,8
Ginkgo Biloba-Extrakt	0	0	0	0	1	0	0,2	0
Trifolium Pratense-Extrakt	0	0	0	0	0	0	0	0,2
Radioaktivität [%-rel]								
– nach 3 h	97	91	100	97	97	91	91	92
– nach 6 h	89	79	100	86	86	77	77	76
– nach 12 h	81	67	100	78	76	61	59	60
– nach 24 h	56	40	100	51	48	36	34	32
– nach 48 h	34	21	100	28	25	18	16	16

#### Diskussion der Ergebnisse:

- Hoodia-Extrakt alleine besitzt keine hypocholesterinämische Wirkung (Beispiel V1)
- Mischungen aus 90 Gew.-% Sterolen bzw. Sterolestern und 10 Gew.-% Hoodia-Extrakt zeigen anfangs die gleiche hypocholesterinämische Leistung wie die reinen Sterole bzw. Sterolester, nach 12 h beschleunigt sich jedoch die Ausscheidung von Cholesterin.
- Dieser Effekt wird tendenziell durch Ersatz von bis zu 20 Gew.-% des Hoodia-Anteils gegen andere Pflanzenextrakte wie z.B. Ginkgo oder Rotklee verbessert.

**Patentansprüche**

1. Zubereitungen zur oralen Aufnahme, enthaltend
  - (a) Sterole bzw. Sterolester und
  - (b) Hoodia-Extrakte bzw. die daraus erhältlichen Steroidglycoside, insbesondere Substanz P57 sowie die zugehörigen Homologen, Analogen und Isomeren.
2. Zubereitungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Komponente (a) Sitosterol oder Sitostanol enthalten.
3. Zubereitungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Komponente (a) Sitosterolester oder Sitostanolester enthalten.
4. Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Komponente (a) Ester von Sitosterol oder Sitostanol mit konjugierter Linolsäure enthalten.
5. Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Komponente (b) Substanz P57 sowie die zugehörigen Homologen, Analogen und Isomeren enthalten.
6. Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie als optionale Komponente (c) Extrakte von weiteren Pflanzen enthalten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Ginkgo biloba, Camellia sinensis, Oleacea europensis, Glyzyrrhiza glabra, Vaccinium myrtillus, Trifolium pratense, Litchi sinensis, Vitis vinifera, Brassica oleracea, Punica granatum, Petroselinium crispum, Centella asiatica, Passiflora incarnata, Medicago sativa, Valeriana officinalis, Castanea sativa, Salix alba sowie Hapagophytum procumbens sowie deren Gemischen.
7. Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Komponenten (a) und (b) im Gewichtsverhältnis 99:1 bis 80:20 enthalten.
8. Zubereitungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie in verkapselter Form vorliegen.
9. Verwendung von Mischungen, enthaltend
  - (a) Sterole bzw. Sterolester und
  - (b) Hoodia-Extrakte bzw. die daraus erhältlichen Steroidglycoside zur Herstellung von Nahrungsmitteln und Nahrungsmittelzusatzstoffen.
10. Verwendung von Mischungen, enthaltend
  - (a) Sterole bzw. Sterolester und
  - (b) Hoodia-Extrakte bzw. die daraus erhältlichen Steroidglycoside zur Herstellung eines hypocholesterinämischen Medikamentes.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen