

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: A 50166/2024
(22) Anmeldetag: 28.02.2024
(43) Veröffentlicht am: 15.01.2025

(51) Int. Cl.: **A23C 9/142** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(71) Patentanmelder:
"S.u.K." Beteiligungs GmbH
1010 Wien (AT)

(74) Vertreter:
BEER & PARTNER PATENTANWÄLTE KG
1070 Wien (AT)

(54) **Verwendung von Milchpermeat zum Behandeln des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes**

(57) Milchpermeat wird zum Herstellen einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe oder zum Behandeln von Symptomen des Metabolischen Syndroms, des Typ 2-Diabetes und Folgeerkrankungen davon bei einem Säuger verwendet.

Zusammenfassung:

Milchpermeat wird zum Herstellen einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe oder zum Behandeln von Symptomen des Metabolischen Syndroms, des Typ 2-Diabetes und Folgeerkrankungen davon bei einem Säuger verwendet.

Die vorliegende Erfindung betrifft das Behandeln des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes. Ferner wird die Verwendung von Milchpermeat zum Herstellen diätetischer und pharmazeutischer Zusammensetzungen zur Prävention und zum Behandeln von Symptomen des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes offenbart.

Nach WHO-Kriterien sind 63 % aller Männer und 55 % aller Frauen in den industrialisierten Ländern übergewichtig. Ursache dieser bedenklichen Entwicklung ist die kalorische Überernährung mit Kohlenhydraten und Fetten bei weiterer Absenkung der täglichen Energieabgabe. Schon sehr kleine Differenzen in der täglichen Energiebilanz erzeugen über die Jahre einen großen kumulativen Effekt auf die Körpermasse. So führt 0,3 % Kalorienzufuhr pro Tag über dem Kalorienverbrauch zu einer Gewichtszunahme von 9,1 kg bei den 25 bis 55 Jahre alten Amerikanern. Die Übergewichtigen entwickeln häufig ein Metabolisches Syndrom (Reaven GM, Curr. Opin. Lipidol., 1997, 8 (1), S. 23-27).

Im Zusammenhang mit der Verwendung des Begriffs "Metabolisches Syndrom" sprechen Mediziner in der Regel vom sogenannten "tödlichen Quartett", das aus Übergewicht (Fettsucht), Bluthochdruck, erhöhtem Insulinspiegel und Fettstoffwechselstörung besteht. In der Fachliteratur wird das Metabolische Syndrom auch als 1. Frühsyndrom oder "Prädiabetes" bezeichnet (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257 Aufl. (1994), S. 321).

Unter dem Begriff "Syndrom" versteht der Fachmann einen Symptomenkomplex; eine Gruppe von Krankheitszeichen (Symptomen), die für ein bestimmtes Krankheitsbild mit meist uneinheitlicher oder unbekannter Ätiologie bzw. Pathogenese charakteristisch sind.

Mit weiterer Verschlechterung des Metabolischen Syndroms entwickelt sich häufig ein Typ 2-Diabetes. Hervorstechendes Merkmal hierfür ist die Erhöhung des Blutzuckers. Des Weiteren begünstigen diese Erkrankungen ein erhöhtes Risiko von Folgeerkrankungen wie beispielsweise einer Arterienverkalkung. Weitere Gesundheitsrisiken, die durch die pathologischen Veränderungen beim Diabetes bedingt sind, sind Augenleiden, Herz- und Gefäßerkrankungen, Schlaganfall, Herzinfarkt, Nierenerkrankungen etc.

In den vergangenen Jahrzehnten hat die Häufigkeit des Typ 2-Diabetes erheblich zugenommen. Das Statistische Bundesamt schätzt, dass derzeit rund vier Millionen Menschen in Deutschland betroffen sind. Andere Studien gehen jedoch von erheblich höheren Zahlen aus. Nach Schätzungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft wird 2006 jeder 10. Einwohner Deutschlands vom Typ 2-Diabetes betroffen sein. Bei übergewichtigen Diabetikern sind zumeist auch die Blutfettspiegel (Cholesterin, Triglyzeride) und der Blutdruck erhöht.

Im Gegensatz zum Typ 1-Diabetes wird beim Typ 2-Diabetes zwar Insulin produziert. Dieses Insulin kann vom Körper jedoch nicht mehr richtig verwertet werden. Das Insulin wird in der Bauchspeicheldrüse gebildet und sorgt dafür, dass Glucose aus der Nahrung in die Zellen gelangt. Wenn dem Körper durch die Nahrung Glucose zugeführt wird und der Blutzuckerspiegel im Blut ansteigt, wird vermehrt Insulin in das Blut abgegeben, um die Glucose in die Zellen zu befördern - der Blutzuckerspiegel sinkt dadurch wieder. Wenn der Körper nicht mehr richtig auf das Insulin reagiert, werden die Zellen insulinresistent. Laut Roche Lexikon Medizin, 4. Auflage, Urban & Fischer Verlag, 1999, versteht man unter Insulinresistenz die starke Minderung oder das Ausbleiben der therapeutischen Insulinwirkung. Für das Entstehen einer

Insulinresistenz gibt es drei Erklärungen. Erstens können IgG-Antikörper die biologische Wirksamkeit des Insulins hemmen und dadurch den Bedarf auf über 100 IE (Internationale Einheiten) täglich erhöhen. Zweitens kann es zu einer erhöhten enzymatischen Insulinspaltung kommen, oder drittens kann die Bindung des Insulins an seine Rezeptoren herabgesetzt sein. Als Folge gelangt nicht mehr ausreichend Energie in die Zellen, während der Blutzuckerspiegel hoch bleibt. Das führt dazu, dass die Bauchspeicheldrüse noch mehr Insulin ausschüttet, um den Blutzuckerspiegel zu senken. Durch die ständige Überproduktion von Insulin kommt es zu einer Erschöpfung der Insulin-produzierenden Beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse und schließlich zum Insulinmangel.

Heutzutage werden Typ 2-Diabetiker häufig mit oralen Antidiabetika behandelt. Hierzu zählen:

- a) Medikamente, die die Aufnahme von Kohlenhydraten verzögern, bspw. Alpha-Glukosidasehemmer,
- b) Biguanide - eine Gruppe von Substanzen, die sowohl die Zuckerresorption verzögern als auch die Zuckerneubildung in der Leber hemmen. Außerdem fördern Biguanide die Aufnahme von Zucker in die Muskulatur und gleichzeitig bremsen sie den Appetit;
- c) Glitazone verbessern die Empfindlichkeit der Zellen für Insulin, wenn dieses noch produziert wird - hierdurch wird der Blutzuckerspiegel wirksam gesenkt;
- d) Glinide regulieren den Blutzucker nach einer Mahlzeit dadurch, dass sie über einen speziellen Mechanismus die kurzfristige Insulinfreisetzung aus den Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse anregen,

- e) Sulfonylharnstoffe, die die Blutzucker-Schwelle, ab der die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse Insulin freisetzen, absenken.

Neben den oralen Antidiabetika kann es notwendig werden, dass dem Patient Insulin zugeführt wird. Hierbei werden individualisierte Therapieformen durchgeführt, die auf die Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten sind.

US 2003/0004095 A beschreibt die Verwendung von Molkenprotein-Hydrolysat zur Behandlung von Metabolischem Syndrom oder von Diabetes.

In WO 2005/004990 A1 wird die Verwendung von Molkepermeat, bevorzugt Süßmolkepermeat, noch bevorzugter hydrolysiertes oder teilhydrolysiertes Süßmolkepermeat zum Herstellen einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe oder zum Behandeln von Symptomen des Metabolischen Syndroms, des Typ 2-Diabetes und Folgeerkrankungen davon bei einem Säuger vorgeschlagen.

Das Behandeln des Metabolischen Syndroms beruht im Wesentlichen darauf, dass die Patienten durch eine Ernährungsumstellung und vermehrte Bewegung eine Gewichtsabnahme erreichen. Oft sind jedoch zusätzlich Medikamente zur Blutdruck-, Blutzucker- und Blutfettsenkung notwendig. Schätzungen hinsichtlich der Kosten, die jährlich in den USA durch direkte Aufwendungen und indirekte Kosten durch den Produktivitätsverlust durch die oben genannten Behandlungsformen anfallen, belaufen sich auf insgesamt 98 Milliarden Dollar - bei steigender Tendenz.

Deshalb ist es notwendig, Mittel und Wege zur Prävention und Behandlung des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes zur Verfügung zu stellen. Des Weiteren werden Mittel zur

Verhinderung oder Verzögerung der Verschlechterung der Symptome sowie zu deren Linderung oder Heilung benötigt. Insbesondere wird eine verbesserte Behandlung des Metabolischen Syndroms benötigt, um so einer weiteren Progression in den Typ 2-Diabetes entgegen zu wirken.

Unter dem Begriff "Prävention" wird folgend verstanden, dass das Entstehen eines Symptoms oder einer Erkrankung verhindert wird. Unter dem Begriff "Behandlung" wird nachfolgend jede Form einer Behandlung zur Verbesserung der Krankheitssymptome, der Verzögerung der Progression der Krankheit, der Regression der Krankheit oder der Linderung der Krankheitssymptome verstanden.

Es wurde überraschend gefunden, dass die Verabreichung von Milchpermeat an Tiere, die als Modell für das Metabolische Syndrom und den Typ 2-Diabetes anerkannt sind, zur Verhinderung der Glucoseintoleranz und der Verhinderung der Insulinresistenz sowie zu einer Verminderung der Triglycerid-Konzentration im Serum führt.

Erfindungsgemäß wird somit eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung gestellt, die Milchpermeat umfasst. Diese pharmazeutische Zusammensetzung wird zur Prophylaxe, zum Behandeln oder Verhindern der Hypertriglyceridämie, der Glucoseintoleranz und der Insulinresistenz beim Metabolischen Syndrom oder dem Typ 2-Diabetes sowie bei daraus entstehenden Folgeerkrankungen bei Säugern, bevorzugt beim Menschen, verwendet.

Beispiele für Folgeerkrankungen, die mit dem Metabolischen Syndrom oder dem Diabetes einhergehen, sind Gefäßerkrankungen, Koronarinsuffizienz, arterielle Verschlusskrankheiten, Myokardinfarkt, Xanthomen, Bauchbeschwerden, Milz-Leber-Vergrößerung, Pankreatitis,

Netzhaut-Lipämie, und/oder Schlaganfall.

Milchpermeat ist eine Flüssigkeit, die beim Entzug von Fetten und Protein aus Milch, teilentrahmter Milch oder Magermilch mit Hilfe der Ultrafiltration entsteht.

Die zurückbleibende wässrige Flüssigkeit enthält noch Mineralstoffe, Vitamine, Milchzucker und einen Teil der Molkenproteine der Milch.

Erfindungsgemäß kann Kuhmilch, Ziegenmilch, Schafmilch, Büffelmilch und Kamelmilch zur Milchpermeatgewinnung verwendet werden.

Das erfindungsgemäß verwendete Milchpermeat enthält alle wasserlöslichen Komponenten der Milch, sofern diese nicht durch Lab oder Säure ausgefällt werden. In einer besonderen Ausführungsform wird Süßmilch verwendet, die ca. 4,9% Lactose, 0,8% Protein, 0,5% Mineralstoffe, 0,2% Milchfett und 0,2% Milchsäure enthält.

Aus Milch kann mittels Ultrafiltration (Membranverfahren, mittlere Porengröße: 25 bis 100 kDalton) das Milcheiweiß abgetrennt werden. Diese "entweißte" Milch besteht zu etwa 95% aus Wasser und kann durch Sprühtrocknen zu einem Pulver weiterverarbeitet werden. Dieses Pulver wird hier als Milchpermeat bezeichnet. In der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Milchpermeat bevorzugt, das aus Süßmilch gewonnen wurde. Die darin durchschnittlich enthaltenen Bestandteile sind 84,9% Lactose, 4,5% Protein, 0,1% Fett und 7,5% Mineralstoffe. Beim Rest handelt es sich um nicht abgetrenntes Wasser. Bei diesen Mengenangaben handelt es sich um Durchschnittswerte, die je nach Herstellungsweise um 5-10 % (relativ) variieren können. Milchpermeat kann als solches, oder nach (Teil-)Hydrolyse der Lactose verwendet werden.

Erfindungsgemäß kann Milchpermeat sowohl hydrolysiert als auch teilhydrolysiert verwendet werden.

In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform hat sich eine Mikroverkapselung der pharmazeutischen Zusammensetzung, die Milchpermeat umfasst, als besonders vorteilhaft erwiesen. Die Mikroverkapselung kann wie unter anderem in DE 198 54 749 A1 und DE 100 08 880 A1 und DE 296 23 285 U1 beschrieben, erfolgen. Dabei wird die Verbindung zum Beispiel in einer Hülle aus einem Polysaccharid, wie z.B. Alginat, fest eingeschlossen. Damit der möglicherweise unverdauliche Hüllstoff eine Freisetzung der Verbindung nicht verhindert und dadurch eine ernährungsphysiologische Nutzung durch den Organismus unmöglich macht, kann der Umhüllung eine verdauliche Komponente, wie z.B. Stärke, beigefügt werden. Durch Wahl und/oder Kombination der löslichen und unlöslichen Umhüllungskomponenten kann so die Abgabe der mikroverkapselten pharmazeutischen Zusammensetzung in verschiedenen Bereichen des Verdauungstrakts gezielt gesteuert werden. Eine abgestufte Freisetzung im Darm, z.B. eine Freisetzung von 50 bis 80 Gew.-%, bevorzugt von 60 bis 70 Gew.-%, insbesondere von 62,5 Gew.-% im Dünndarm, und eine Freisetzung von 20 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 30 bis 40 Gew.-%, im Dickdarm ist eine mögliche Art der gezielten Freisetzung. Ein weiterer vorteilhafter Effekt kann durch eine verlängerte Haltbarkeit durch Schutz der verkapselten Verbindung z.B. vor Umwelteinflüssen erzielt werden.

Die Verwendung des Begriffs Milchpermeat schließt auch alle Stoffe ein, die daraus gewonnen werden können. Das sind Proteine, Zucker und deren Bestandteile sowie Mineralstoffe.

Des Weiteren wird die Verwendung von Milchpermeat bevorzugt, aus dem die Lactose teilweise oder ganz entfernt wurde.

Dieses Milchpermeat wird im Zusammenhang mit dieser Erfindung als Lactose-reduziertes Milchpermeat bezeichnet. Lactose-reduziertes Milchpermeat enthält normalerweise ca. 85 % an Lactose, die jedoch daraus zur weiteren Verwendung gewonnen werden kann. Übrig bleibt daher Lactose-reduziertes Milchpermeat, das zwischen 0,1 und 80 %, bevorzugt zwischen 1 bis 50 %, noch bevorzugter zwischen 5 und 25 % an Lactose enthält. Besonders bevorzugt ist Lactose-reduziertes Milchpermeat, das noch 10 bis 20 % an Lactose enthält.

Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Präparat zur Verfügung welches die folgenden Wirkungen hat:

- Senkung des Seruminsulinspiegels,
- Verhinderung des Entstehens einer Glucoseintoleranz,
- Verhinderung einer Insulinresistenz,
- Senkung des Inselvolumens der Bauchspeicheldrüse,
- Verringerung des Volumens der β -Zellen im Pankreas,
- Verhinderung der Neogenese von β -Zellen im Pankreasgangepithel,
- Verhinderung der Entwicklung von Hyperinsulinismus,
- Verhinderung einer Pankreasentzündung (Pankreatitis) oder einer Insel- und/oder β -Zell-selektiven Entzündung (Insulitis).

Ein weiteres Ziel ist die Verwendung von Milchpermeat zur Prävention und/oder zum Behandeln des Typ 2-Diabetes, vor allem zur Verzögerung der Progression der Erkrankung, bevorzugt zur Verbesserung von deren Symptomatik.

Es wurde erfindungsgemäß überraschend gefunden, dass es für den Hyperinsulinismus ein morphologisches Korrelat gibt. Das bedeutet, dass es zu einer Vermehrung des β -Zellvolumens, dem Auftreten kleiner β -Zellhaufen im exokrinen Pankreas, dem Nachweis von β -Zellen im Pankreasgangepithel (Hinweis auf eine Neogenese) und eine Erhöhung der Mitoserate der β -Zellen

kommt. Dieses morphologische Korrelat spricht für erhöhte Anforderungen an dieses Organ, die partiell durch eine Zellvermehrung kompensiert werden, um beispielsweise die übermäßige metabolisierbare Energie zu verwerten.

Es wurde erfindungsgemäß außerdem unerwartet gefunden, dass die Verabreichung von Milchpermeat zu einer Verhinderung des Anstiegs des β -Zellvolumens führt, und dass diese Substanzen zu einer Verringerung des Inselvolumens im Pankreas führen. Die Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzungen und Präparate dieser Erfindung für diese Zwecke ist daher bevorzugt.

Es wurde erfindungsgemäß bevorzugt, dass die Verwendung von Milchpermeat zu einer Senkung der Blutfettwerte führt, insbesondere zu einer Senkung der Triglyceridkonzentration.

Des Weiteren wurde überraschenderweise herausgefunden, dass eine Behandlung mit Milchpermeat bei alleiniger oder kombinierter Anwendung mit weiteren wirksamen Substanzen zu einer teilweise signifikanten Senkung der Seruminsulinspiegel führte. Diese wirksamen Substanzen sind Alpha-Glukosidase-Hemmer, Biguanide, Glitazone, Sulfonylharnstoffe, Glinide oder Insulin. Die Verwendung von Milchpermeat sowie die Verwendung von Präparaten, die neben dem Milchpermeat noch weitere Wirkstoffe enthalten, wird ebenfalls im Rahmen dieser Erfindung zur Verfügung gestellt, solange die weiteren wirksamen Substanzen keinen negativen Einfluss auf die Wirkung des Milchpermeats ausüben.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird das Milchpermeat zur Prävention oder zum Behandeln des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes aus der Milch von Rindern, Ziegen, Schafen, Büffeln, Kamelen oder anderen Milch gebenden Tieren gewonnen.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform ist darauf ausgerichtet, dass die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Präparate, die Milchpermeat enthalten, in Form von Nahrungsergänzungsmitteln vorliegen. Auch dabei ist die Verwendung von (teil-)hydrolysiertem Milchpermeat bevorzugt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird Milchpermeat zum Herstellen von diätetischen und/oder angereicherten Nahrungsmitteln verwendet, die geeignete pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe umfassen. Beispiele für Zusatzstoffe sind dem Fachmann bekannte Farbstoffe, Geschmacksverstärker, Konservierungsmittel, Bindemittel, oder Füllstoffe.

Erfindungsgemäß können die oben genannten Substanzen auch zum Herstellen von Nahrungsmitteln, zum Beispiel diätetischen Nahrungsmitteln und/oder Nahrungsergänzungsmitteln, verwendet werden, wodurch diese die Eigenschaft erhalten, das Metabolische Syndrom oder die Progression des Typ 2-Diabetes zu verhindern und/oder die Symptome dieser Indikationen zu lindern oder zu heilen. Beispiele für solche Nahrungsmittel sind Milchprodukte oder Fruchtsäfte, die mit erfindungsgemäßen Zusammensetzungen angereichert sind, aber auch andere Nahrungsmittel sind denkbar.

Bei dem Behandeln und der Prävention von Symptomen des Metabolischen Syndroms und des Typ 2-Diabetes mit Hilfe Milchpermeat enthaltender Zusammensetzungen oder Präparate wird die Dosierung je nach Krankheitsindikation, Alter, Gewicht und Geschlecht der zu behandelnden Person gegebenenfalls individuell variiert.

Die Konzentration der erfindungsgemäß Milchpermeat enthaltenden Zusammensetzungen oder Präparate in diätetischen

und/oder angereicherten Nahrungsmitteln kann in Abhängigkeit vom ausgewählten geeigneten Zusatzstoff und/oder Trägerstoff variieren, wobei insbesondere Rücksicht auf die organoleptischen Eigenschaften des Endprodukts genommen wird.

Des Weiteren können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einem Kombinationspräparat zur Prävention oder zum Behandeln von Symptomen des Metabolischen Syndroms und des Typ 2- Diabetes enthalten sein. Besonders bevorzugt enthält ein Kombinationspräparat neben den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine oder mehrere der folgenden Substanzen: Alpha-Glukosidasehemmer, Biguanide, Glitazone, Glinide, Sulfonylharnstoffe. Die Verabreichung der Kombinationspräparate kann ebenfalls individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Erfindungsgemäß können diese Kombinationspräparate einzeln in zwei oder mehr Einzeldosierungen oder zusammen verabreicht werden.

Besonders bevorzugt ist außerdem die Verwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung zum Herstellen eines Medikaments, bevorzugt zum Lindern oder Verhindern der Symptome des Metabolischen Syndroms und dem Behandeln und Verhindern des Entstehens von Typ 2-Diabetes, dem Verhindern von deren Progression sowie von Folgeerkrankungen, die durch das Metabolische Syndrom oder den Diabetes entstehen können.

Das Verwenden der erfindungsgemäßen Kombinationspräparate oder Medikamente zum Lindern/zur Prävention von Symptomen des Metabolischen Syndroms und des Typ 2-Diabetes sind insbesondere auf das Anwenden am Menschen ausgerichtet, aber die Behandlung anderer Säugetiere wie Hunde, Katzen, Pferde, Schafe, Kühe oder Schweine etc. ist ebenfalls in Betracht gezogen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen und Präparate werden

besonders bevorzugt zum Bekämpfen/zur Prävention des Wachstums von β -Zellen im Pankreas, der Vermehrung von β -Zellen im Pankreas, dem Anstieg des β -Zell- bzw. Inselvolumens oder der Pankreatitis bei einem Säugetier, insbesondere dem Menschen, verwendet.

Des Weiteren ist es besonders bevorzugt, dass das Verwenden der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Präparate zu einem Senken des Seruminsulinspiegels führt.

Ferner wird bevorzugt, dass durch die Gabe der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Präparate das Entstehen einer Glucoseintoleranz verhindert wird, oder dass diese gelindert wird.

Bevorzugt wird außerdem, dass das Verabreichen der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Präparate zu einem verzögerten Anstieg der morgendlichen Hyperglykämie führt.

Weiterhin wird besonders bevorzugt, dass das Konsumieren der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Präparate zu einem Senken der Blutfettwerte führt, insbesondere dem Senken der Konzentration an Triglyceriden, jedoch ist ein Beeinflussen anderer Blutfette ebenfalls in Betracht gezogen.

Erfindungsgemäß wird den pharmazeutischen Zusammensetzungen oder Präparaten, die Milchpermeat umfassen, vorzugsweise kein Calciumlactat zugegeben.

Von einer Hypertriglyceridämie (Hyperlipämie) spricht man bei einem erhöhten ($> 160 \text{ mg/100 ml}$) Triglyceridgehalt im Blutserum. Dieser Zustand kann eine Rolle beim Entstehen von Arterienerkrankungen und dem Entwickeln einer koronaren Herzkrankheit spielen (Vega und Grundy, Adv. Exp. Med. 243, 311 (1989)). Zusätzlich ist eine schwere Hypertriglyceridämie

(> 1.000 mg/dl) mit Chylomicronämie verbunden und sie ruft akute Pankreatitis hervor (siehe K. Soergel, Acute Pancreatitis, in *Gastrointestinal Disease* 91, 3. Ausgabe (Sleisenger, M.H. und Fordtran, J.S., Hrsg.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pa., 1983, S. 1462-1485; und Brown, M.S. und Goldstein, J.L., *Drugs used in the Treatment of Hyperlipoproteinemias*, in Goodman and Gillman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 34, 7. Ausgabe, (Macmillan Publishing Co., New York, 1985, S. 827-845). Ernsthafte Erhöhungen der Chylomicrone rufen auf direktem Weg eine Pankreatitis hervor, die durch Triglyceridverringern verhindert werden könnte (U.S. Department of Health and Human Services, NIH-Publication Nr. 89-2925, S. 74-77, Jänner 1989, "Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults"). Es hat sich außerdem gezeigt, dass das Risiko eines Schlaganfalls bei Patienten mit koronaren Herzkrankheiten durch Verringern des Triglyceridgehalts im Plasma vermindert werden kann (D. Tanne, et al.; *Circulation* 2001, 104, 2892-2897). Weiterhin ist bei Typ 2-Diabetikern die Lebenserwartung gegenüber Nichtdiabetikern um ein Drittel verkürzt. Dies steht vermutlich in direktem Zusammenhang mit einem erhöhten Triglyceridspiegel (*Diabetes Care*; 2001- 24, 1335-1341). Es ist daher wünschenswert, im Rahmen der Behandlung von Symptomen des Metabolischen Syndroms und des Typ 2-Diabetes auch ein Verfahren zum Verringern von Plasmatriglyceriden bei Patienten mit Hypertriglyceridämie bereitzustellen.

Besonders bevorzugt ist das Verabreichen der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder Präparate auf oralem Wege, aber auch andere Darreichungsmöglichkeiten, z.B. parenteral, intravenös, etc., sind in Betracht gezogen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden Bestandteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder

Präparate verabreicht, um die Symptome des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes zu verhindern, bzw. um diese zu lindern oder zu heilen.

Die Konzentration an Milchpermeat in einem pharmazeutischen oder Nahrungsergänzungsmittelpräparat liegt zwischen 0,01 % und 99,99 %, bevorzugt zwischen 0,1 und 99,9 %, bevorzugter zwischen 1 und 99 %, insbesondere bevorzugt zwischen 1 und 80 %, noch bevorzugter zwischen 10 und 80 %, am meisten bevorzugt zwischen 10 und 50 % bezogen auf das Gesamtgewicht des Nahrungsergänzungsmittels und/oder des pharmazeutischen Präparats.

Die erfindungsgemäßen Nahrungsergänzungsmittel, bzw. die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate können einmal oder mehrmals täglich eingenommen bzw. verabreicht werden, z.B. morgens, mittags, abends, zusammen, vor oder nach den Mahlzeiten, aber auch andere Darreichungsschemata sind vorstellbar.

Milchpermeat weist gegenüber dem in WO 2005/004990 A1 vorgeschlagenen Molkepermeat Vorteile auf. Vorteile sind unter anderem eine höhere Süßkraft, ein reineres Aroma, eine bessere Retention von Körperflüssigkeit, eine größere Verfügbarkeit und ein günstigeres Herstellen.

Das erfindungsgemäß vorgeschlagene Milchpermeat kann hergestellt werden, indem Milch durch eine Ultrafiltrations-Membran geleitet wird, wobei die Proteine (Retenate) von dem Rest der Milch (Permeat) abgetrennt werden. Das Permeat wird für gewöhnlich als pulverförmiges Milch-Protein-Konzentrat gehandelt. Milchpermeat enthält den überwiegenden Anteil des Wassers und der Lactose der Milch sowie Phosphate, mineralische Anteile (insbesondere Kalzium) und kurze Peptide mit einer Molekülgröße von weniger als 10,000 Da. Diese

Peptide bestehen aus etwa 50 bis 100 Aminosäuren.

Patentansprüche:

1. Verwendung von Milchpermeat zum Herstellen einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe oder zum Behandeln von Symptomen des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes oder Folgeerkrankungen davon bei einem Säuger.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Symptome ausgewählt sind aus Glucoseintoleranz oder Insulinresistenz.
3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Folgeerkrankungen ausgewählt sind aus Arteriosklerose, Koronarinsuffizienz, arteriellen Verschlusskrankheiten, Myokardinfarkt, Xanthomen, Bauchbeschwerden, Milz/Lebervergrößerung, Pankreatitis, Netzhaut-Lipämie, Schlaganfall oder Niereninsuffizienz.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das Milchpermeat Süßmilchpermeat ist.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Milchpermeat Lactose-reduziert ist.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Zusammensetzung mikroverkapselt ist.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Zusammensetzung in einer oralen Darreichungsform ausgebildet ist.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die orale Darreichungsform eine Lutschtablette, Pulver, Granulat, Sirup oder Saft ist.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Zusammensetzung ferner ein Zusatzstoff von Lebensmitteln ist.
10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Lebensmittel diätetische Lebensmittel oder Nahrungsergänzungsmittel sind.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Zusammensetzung ferner pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe und/oder Trägermaterialien umfasst.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei der Säuger ein Mensch ist.
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das Milchpermeat hydrolysiert ist.
14. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das Milchpermeat teilhydrolysiert ist.
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei teilhydrolysiertes, Lactose-reduziertes Milchpermeat zum Herstellen einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe oder zum Behandeln von Symptomen des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2-Diabetes bei einem Säuger verwendet wird, wobei die Symptome ausgewählt sind aus Glucoseintoleranz oder Insulinresistenz, und wobei der pharmazeutischen Zusammensetzung kein Calcium-Lactat zugesetzt ist.