



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 693 33 624 T2** 2005.09.15

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 656 786 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **693 33 624.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/AU93/00230**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **93 909 679.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 93/023069**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.05.1993**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **25.11.1993**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.06.1995**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **15.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.09.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 35/78**

**A61P 15/12, A61P 35/00**

(30) Unionspriorität:

**2511992 19.05.1992 AU**

(73) Patentinhaber:

**Novogen Research Pty. Ltd., North Ryde,  
Neusüdwaales, AU**

(74) Vertreter:

**WUESTHOFF & WUESTHOFF Patent- und  
Rechtsanwälte, 81541 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,  
MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**gleich Anmelder**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON ISOFLAVON PHYTO-ÖSTROGEN EXTRAKTEN VON SOJA ODER KLEE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Technischer Hintergrund

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Medikamente, die Phyto-Östrogene oder Phyto-Östrogen-Metaboliten enthalten, die zur Behandlung von prämenstruellem Syndrom, Menopausen-Syndrom oder Prostata-Krebs verwendet werden.

## Stand der Technik

**[0002]** Die Medikamente zur Verwendung in Übereinstimmung mit der Erfindung werden aus bestimmten Pflanzen mit dem besonderen Zweck der Anreicherung von Phyto-Östrogenen hergestellt, und zwar sowohl in ihrem natürlichen Zustand als auch im Zustand ihrer nahe verwandten Derivate und Metabolite.

**[0003]** Pflanzen, die als Lebensmittel oder Medizin-Kräuter verwendet werden, enthalten eine große Vielzahl von Chemikalien, die in den Körper im Anschluss an die Verdauung assimiliert werden. Einige dieser Chemikalien sind wichtige Nährstoffe für Menschen und Tiere (z. B. Fette, Kohlehydrate, Proteine, Vitamine, Mineralien), während andere keinen oder geringen oder keine bekannten Nährwert haben. Die Phyto-Östrogene fielen bisher in die letztgenannte Kategorie von Substanzen ohne bekannten Nährwert.

**[0004]** Es gibt 3 Haupt-Klassen von Phyto-Östrogenen, nämlich Isoflavone, Lignane und Coumestane. Man glaubt, dass die Isoflavone einen breiten Bereich biologischer Funktionen in Pflanzen haben, obwohl diese bisher kaum verstanden werden. Jedoch werden zwei besondere Funktionen erkannt: (a) als Phyto-Alexin- oder Stress-Chemikalien, die von der Pflanze in Reaktion auf Angriffe durch Parasiten wie beispielsweise Insekten, Pilze, Viren usw. abgeschieden werden und die eine Aktivität gegen die Parasiten zeigen; und (b) Chemikalien, die eine Kolonisierung von Stickstoff fixierenden Bakterien auf den Wurzeln von Hülsenfrüchten fördern. Die biologischen Funktionen der Lignane und Coumestane in Pflanzen werden allgemein nicht verstanden.

**[0005]** Die verschiedenen Typen von Phyto-Östrogenen sind die folgenden:

## Typ 1-Phyto-Östrogene (Isoflavone)

**[0006]** Isoflavone scheinen im Pflanzenreich weit verbreitet zu sein, und über 700 verschiedene Isoflavone sind beschrieben. Jedoch gehören die Isoflavone, die Östrogen-Aktivität zeigen, zu einer kleinen Unter-Gruppe und sind nahezu ausschließlich auf die Leguminosen-Familie beschränkt. Die bekannten östrogenen Isoflavone sind Daidzein, Formononetin, Genistein und Biochanin A. In üblichen menschlichen Lebensmitteln wie beispielsweise Sojabohnen, Kichererbsen, Linsen und Bohnen liegen die Gesamt-Konzentrationen der östrogenen Isoflavone im Bereich zwischen etwa 40 und 300 mg pro 100 g Trockengewicht.

**[0007]** In dem Roh-Pflanzen-Material treten Isoflavone hauptsächlich als Glycoside auf. Im Anschluss an eine Verdauung durch Menschen und Tiere wird die Glycosid-Einheit durch Hydrolyse durch eine Kombination aus Magensäure-Hydrolyse und Fermentation durch Darm-Bakterien freigesetzt. Einige der Isoflavone in der Aglycon-Form werden direkt absorbiert und zirkulieren im Blut, während der Rest durch Darm-Fermentation zu einer Vielzahl von Verbindungen metabolisiert wird, die auch absorbiert werden. Die absorbierten Isoflavone und ihre Metabolite scheinen wenig oder gar keinen weiteren Metabolismus im Körper einzugehen, wobei sie leicht im Blutstrom transportiert und letztlich im Urin ausgeschieden werden.

## Typ 2-Phyto-Östrogene (Lignane)

**[0008]** Lignane sind im Pflanzenreich weit verbreitet. Über 100 Lignane sind beschrieben, und es wird über ihren Gehalt in gängigen menschlichen Lebensmitteln wie beispielsweise Cerealien, Früchten und Gemüse berichtet. Ölsamen wie beispielsweise Flachs (Leinsamen) haben die höchsten bekannten Konzentrationswerte bei 20 bis 60 mg/100 g Trockengewicht, während Cerealien und Hülsenfrüchte viel niedrigere Konzentrationswerte von 0,3 bis 0,6 mg/100 g und Gemüse sogar niedrigere Konzentrationen bei 0,1 bis 0,2 mg/100 g aufweisen. Das am meisten verbreitete Lignan gemäß der Beschreibung ist Metaresinol. Lignane in Lebensmitteln scheinen recht effizient innerhalb des Dünndarms durch bakterielle Fermentation metabolisiert zu werden und führen zu Metaboliten wie beispielsweise Enterodiol und Enterolacton, die in den Blutstrom absorbiert und im Urin ausgeschieden werden.

## Typ 3-Phyto-Östrogene (Coumestane)

**[0009]** Verglichen mit Isoflavonen und Lignanen scheinen östrogene Coumestane eine relativ beschränkte Verbreitung in Pflanzen zu haben und treten allgemein in viel niedrigeren Konzentrationswerten auf. Alfalfa, Grünklee und einige andere Futter-Pflanzen wie beispielsweise Hopfenklee weisen signifikante Konzentrationen auf, und es wurde berichtet, dass diese Pflanzen zu Fortpflanzungs-Dysfunktionen bei Weide-Tieren führen. In der menschlichen Ernährung sind die wichtigen Quellen von Coumestanen Sprossen von Soja und Alfalfa, für die Konzentrationswerte bis hinauf zu 7 mg/100 g Trockengewicht berichtet werden. Ganze Sojabohnen und andere übliche Lebensmittel-Hülsenfrüchte enthalten Konzentrationswerte von etwa 0,12 mg/100 g Trockengewicht, und das meiste davon ist in der Samenhülle konzentriert, die üblicherweise bei der Herstellung von Lebensmitteln für Menschen entfernt wird.

## Typ 4-Phyto-Östrogene (Östrogene)

**[0010]** Dies sind Verbindungen, die tierischen Östrogenen wie beispielsweise Östron, Östradiol und Östriol nahe verwandt sind. Diese wurden in Pflanzen wie beispielsweise Lakritz, Apfel, grünen Bohnen (französischen Bohnen), Granatapfel und Dattelpalme beschrieben. Wenig ist bekannt vom Metabolismus und biologischer Bedeutung dieser Chemikalien in Menschen und Tieren.

**[0011]** Der volle Bereich biologischer Wirkungen dieser Nahrungs-Phyto-Östrogene in Tieren wurde erst allerjüngst untersucht. Eine erste Wirkung scheint mit deren naher struktureller Verwandtschaft zu natürlicherweise vorkommenden Östrogenen assoziiert zu sein, was es den Phyto-Östrogenen erlaubt, die Wirkungen der endogenen Östrogene nachzuahmen. Die bekannten biologischen Wirkungen von Phyto-Östrogenen können damit wie folgt zusammengefasst werden:

## In vitro

- (a) sie binden sich sowohl an Cytoplasma-Membran-Östrogen-Rezeptoren als auch an Kern-Membran-(Typ 2)-Östrogen-Rezeptoren an menschlichen Geweben;
- (b) sie konkurrieren stark mit Östrogenen um Östrogen-Rezeptoren, stimulieren diese Rezeptoren jedoch nur schwach;
- (c) sie stimulieren stark die Produktion von Sexualhormon-bindendem Globulin (sex hormone-binding globulin) (SHBG) von menschlichen Zellen;

## In vivo

- (d) sie sind schwach östrogen in Tieren;
- (e) sie inhibieren kompetitiv die Reaktion von Gewebe auf Östrogene.

**[0012]** Die drei Haupt-Typen von Phyto-Östrogenen scheinen auf zellulärem Niveau in ähnlicher Weise zu wirken, d. h. durch Wechselwirkung mit den Zelloberflächen-Östrogen-Rezeptoren. Im Körper üben natürlich vorkommende Östrogene, die in weitem Umfang im Blut zirkulieren, ihre Aktivität durch Wechselwirkung mit Östrogen-Rezeptoren auf Zelloberflächen aus; solche Wechselwirkungen triggern dann eine besondere biologische Funktion der besonderen Zelle. Phyto-Östrogene sind in der Lage, sich an diese Östrogen-Rezeptoren zu binden, da die Struktur dieser Verbindungen den endogenen Östrogenen sehr stark ähnelt; jedoch im Unterschied zu tierischen Östrogenen aktivieren Phyto-Östrogene den Östrogen-Rezeptor nur schwach.

**[0013]** Als Ergebnis der Tatsache, dass Phyto-Östrogene und endogene Östrogene um die Östrogen-Bindungsstellen auf Zellen in Konkurrenz treten, können die schwächer östrogenen Phyto-Östrogene als einen anti-östrogenen Effekt aufweisend angesehen werden. Dieses Phänomen ist als kompetitive Inhibition bekannt, womit gemeint ist, dass die biologische Wirkung einer aktiven Substanz durch das kompetitive Binden einer ähnlichen, jedoch weniger aktiven Verbindung an einen Ziel-Rezeptor gestört wird.

**[0014]** Somit wird davon ausgegangen, dass ein primärer biologischer Effekt von Phyto-Östrogenen die kompetitive Inhibition endogener Östrogene ist. Jedoch ist eine weitere, direktere Wirkung die Stimulation der Synthese von SHBG in der Leber, wie sie bei oral verabreichten synthetischen Steroid-Östrogenen auftritt. Man glaubt, dass hohe Konzentrationsniveaus von Phyto-Östrogenen in der Nahrung verantwortlich für die höheren SHBG-Konzentrationen sind, wie sie bei Vegetariern und in Kulturen beobachtet werden, die bei einer traditionellen (in hohem Maße Hülsenfrüchte enthaltende) Ernährung auftreten.

**[0015]** Bei hohen Konzentrationswerten können Phyto-Östrogene in der Nahrung durchgreifende physiologische Effekte aufweisen. Ein Beispiel dafür sind Weide-Futter für Schafe und Rinder, die einen hohen Mengenanteil an unterirdischem Klee oder rotem Klee enthalten, die hohe Konzentrationswerte an Phyto-Östrogenen bei einem Wert von 5% des Trockengewichts der Pflanze enthalten können. Als Ergebnis der kompetitiv inhibitorischen Wirkung der Phyto-Östrogene in der Nahrung auf die Funktion der endogenen Östrogene im Hypothalamus können männliche und weibliche Schafe und Kühe androgene Symptome entwickeln.

**[0016]** Solch hohe Konzentrationswerte an Phyto-Östrogenen in der Nahrung sind jedoch selten. Es ist viel weiter verbreitet, dass die meisten Nährstoffe von Tieren und Menschen niedrige bis mäßig hohe Konzentrationswerte an Phyto-Östrogenen enthalten, und es gibt zunehmende epidemiologische Beweise, dass solche Konzentrationswerte eine günstige Wirkung auf die menschliche Gesundheit haben.

**[0017]** In den meisten traditionellen menschlichen Nährstoffen in Entwicklungsländern sind die hauptsächlich konsumierten Phyto-Östrogene Isoflavone, und zwar aufgrund des allgemein hohen Zugriffs auf Hülsenfrüchte (auch als „Pulse“ bekannt) als Proteinquelle. Die allgemeinen Verbrauchs-Mengen (in g/Tag/Person) für Hülsenfrüchte für verschiedene Regionen sind derzeit etwa: Japan: 50 bis 90; Indien: 40 bis 80; Südamerika: 30 bis 70; Nordafrika: 40 bis 50; Zentral-/Süd-Afrika: 20 bis 50; und südlicher Mittelmeer-Raum: 30 bis 60. Hülsenfrüchte sind auch eine Quelle von Lignan- und – in viel geringerem Umfang – Coumestanen, und die zusätzlich in der Nahrung vorhandenen Cerealien und Gemüse erhöhen auch die Lignan-Aufnahme. Jedoch übersteigt die Isoflavon-Aufnahme in diesen traditionellen Kulturen mit Hülsenfrüchte-Verbrauch typischerweise sehr stark die Aufnahme von Lignan oder Coumestan.

**[0018]** Die Haupt-Typen von Hülsenfrüchten, die in der traditionellen Ernährung verwendet werden, schließen Soja, Kichererbsen, Linsen, Erdnüsse, Bohnen (breite Bohnen, grüne Bohnen, weiße Bohnen, Lima-Bohnen, Gartenbohnen) und Gram-Bohnen (bengalische Bohnen, Pferde-Bohnen und grüne Bohnen) ein.

**[0019]** In westlichen entwickelten Ländern liegt die tägliche Aufnahme von Phyto-Östrogenen in der Nahrung bei vernachlässigbaren bis niedrigen Werten. In West-Europa, Nord-Amerika und Austral-Asien waren Hülsenfrüchte eine Hauptquelle von Protein für die Mehrheit der Bevölkerung bis zum Ende des 19. Jahrhunderts. Von der Zeit an ist der Verbrauch von Hülsenfrüchten signifikant zurückgegangen und wurde in der Nahrung durch Protein tierischen Ursprungs ersetzt. Der mittlere Hülsenfrüchte-Verbrauch in diesen Regionen liegt derzeit zwischen 5 und 15 g/Tag/Person, wobei ein signifikanter Anteil der Bevölkerung wenig oder gar keine Hülsenfrüchte oder anderen Phyto-Östrogen enthaltende Nahrungsmittel auf regelmäßiger Basis aufnimmt. Darüber hinaus weisen die Typen von Hülsenfrüchten, die in diesen Regionen verzehrt werden (z. B. Garten-Erbesen, grüne Bohnen) einen typischerweise niedrigeren Isoflavon-Gehalt als Hülsenfrüchte wie beispielsweise Soja und Kichererbsen auf.

**[0020]** Auf der Basis typischer Verbrauchs-Raten und der Typen von konsumierten Lebensmitteln kann die typische Phyto-Östrogen-Aufnahme (in mg/Tag) für verschiedene Bereiche etwa wie folgt berechnet werden:

	Isoflavone	Lignane	Coumestane
Japan	50 - 300	2 - 5	0,5
Australien	2 - 25	1 - 5	0,2

**[0021]** Damit kann beobachtet werden, dass Regionen, die traditionelle Ernährung beibehalten haben, eine höhere mittlere tägliche Aufnahme von Phyto-Östrogenen, insbesondere Isoflavonen, aufweisen, verglichen mit westlichen Ländern. Menschen in Ländern wie beispielsweise Japan oder in Entwicklungsländern mit hoher Hülsenfrüchte-Aufnahme scheiden wesentlich höhere Konzentrationen an Phyto-Östrogen-Metaboliten in ihren Urinen aus, verglichen mit Menschen in westlichen Ländern. Innerhalb der letztgenannten Länder scheiden auch Vegetarier höhere Konzentrationen an Phyto-Östrogen-Metaboliten aus als dies bei Menschen der Fall ist, die eine typischere alle Nahrungsmittel umfassende Nahrung westlichen Stil konsumieren.

**[0022]** Das Vorhandensein relativ großer Mengen an Phyto-Östrogen-Metaboliten im Urin dient zur Unterstreichung ihrer potentiellen biologischen Signifikanz. Es wurde gezeigt, dass die Gesamt-Ausscheidung von Isoflavonen und ihrer aktiven Metaboliten im Urin bei Menschen, die mäßige Mengen an Hülsenfrüchten konsumieren, stark über derjenigen der Konzentrationen an Steroid-Östrogenen liegt (bis zum 10.000fachen). So beträgt zwar die Östrogenizität von Isoflavonen gegenüber Östrogen-Rezeptoren nur etwa 1% derjenigen endogener Östrogene, doch wird diese schwächere Wirkung überkompensiert durch die viel höheren Blut-Kon-

zentrationen der Isoflavone.

**[0023]** Es ist bekannt, dass Hülsenfrüchte einen wichtigen Teil der menschlichen Nahrung über die letzten 20.000 bis 30.000 Jahre gebildet haben. Es folgt daraus, dass sich der menschliche Metabolismus über wenigstens diesen Zeitraum in Gegenwart relativ großer Konzentrationen von Phyto-Östrogenen in der Nahrung entwickelt hat, insbesondere von Isoflavonen. Unterstellt man die bekannten biologischen Wirkungen von Phyto-Östrogenen, folgt daraus auch, dass sich der endogene Östrogen-Metabolismus und dessen Funktion im Hinblick auf signifikante kompetitive inhibierende Wirkungen von Phyto-Östrogenen entwickelt hat. Es wurde spekuliert, dass die Gegenwart signifikanter Konzentrationen an Phyto-Östrogenen in der Nahrung in der jüngsten menschlichen Evolution zu einem Grad der Adaption von Geweben in Reaktion auf Geschlechtshormone an diese Nahrungs-Komponenten geführt hat. Mit anderen Worten: Sowohl die Rate der Produktion und/oder die Funktion endogener Östrogene kann entweder abhängig sein von oder beeinflusst sein von der Gegenwart von Phyto-Östrogenen im Körper. Daraus folgt, dass ein relativer Mangel von Phyto-Östrogenen in der Nahrung erwartungsgemäß zu einem Ungleichgewicht des endogenen Östrogen-Metabolismus führt.

**[0024]** Es besteht ein zunehmendes Interesse an dem wahrscheinlichen Beitrag eines relativen Mangels an Phyto-Östrogenen in der Nahrung auf die Entwicklung der sogenannten „westlichen Krankheiten“, insbesondere Brustkrebs, gutartige (zystenartige) Brust-Erkrankungen, Uterus-Krebs, Prostata-Krebs, Krebs der Eingeweide, prämenstruelles Syndrom, Menopausal-Syndrom und Artherosclerose. Alle diese Krankheiten sind in größerem oder geringerem Umfang mit dem Östrogen-Metabolismus assoziiert, und es ist entweder bekannt oder wird vermutet, dass die Funktion von Östrogen eine Rolle in ihrer Ätiologie und/oder Pathogenese spielt.

**[0025]** Jede dieser Krankheiten tritt in viel höherem Vorkommen in westlichen, entwickelten Ländern auf, als dies in Entwicklungsländern der Fall ist. Darüber hinaus wird angenommen, dass in westlichen Gesellschaften das Auftreten jeder der Krankheiten im Verlauf des letzten Jahrhunderts angestiegen ist. Es wird auch allgemein angenommen, dass von allen Umwelt-Faktoren, von denen wahrscheinlich ist, dass sie zu diesem Phänomen beitragen, die Ernährung der Haupt-Faktor ist. Von denjenigen Nahrungs-Komponenten mit dem Potential zum Beeinflussen der Ätiologie Östrogen-verbundener Krankheiten gibt es ein wachsendes Bewußtsein dafür, dass Phyto-Östrogene ein wichtiges Potential aufweisen.

**[0026]** Die nützlichen Wirkungen von Phyto-Östrogenen auf die menschliche Gesundheit leiten sich – wie angenommen wird – von wenigstens zwei grundsätzlichen Funktionen ab, die da sind: (i) eine kompetitive Inhibition der Funktion endogener Östrogene; und (ii) die Stimulation der Produktion von SHBG. SHBG spielt eine wichtige Rolle in Primaten im Hinblick auf das Binden und den Transport der Geschlechtshormone (Östrogene, Androgene) im Blut, so dass die Verfügbarkeit von Geschlechtshormonen in einem starken Ausmaß durch die Konzentrationen an SHBG reguliert wird. Höhere Konzentrationen an SHBG werden als nützlich dahingehend angesehen, dass sie zu einer Reduktion der Konzentrationswerte von ungebundenen (und unregulierten) Geschlechtshormonen im Blut und zu guten Werten der Freisetzung (clearance) von Metaboliten der Hormone führen. Obwohl Isoflavone potente Stimulatoren der SHBG-Synthese sind, binden sie sich nur schwach an SHBG, so dass die erhöhten Konzentrationen an SHBG, die von den Isoflavonen in der Nahrung kommen, in großem Umfang für eine Bindung an endogene Östrogene verfügbar sind.

**[0027]** Was die direkte Identifikation der nützlichen Wirkungen von Phyto-Östrogenen zur Verbesserung irgendeiner oder aller „westlichen Krankheiten“ angeht, gibt es nur zwei Beispiele. In einem Beispiel wurde die Nahrung von Frauen mit menopausalem Syndrom mit Lebensmitteln (Soja, Leinsamen, roter Klee) angereichert, die einen hohen Gehalt an Phyto-Östrogenen aufweist, und es wurde eine Verbesserung der menopausalen Symptome in einem Ausmaß erreicht, das ähnlich dem war, das bei Ersatz-Therapie mit synthetischen Östrogenen erreicht wurde. Die Wirkung wurde dem Phyto-Östrogen-Gehalt der Nahrungsergänzung zugeschrieben. In einem anderen Beispiel wurde gezeigt, dass Hülsenfrüchte wie beispielsweise Soja und verschiedene Bohnen eine hypocholesterinämische Wirkung im Menschen zeigen. Diese Wirkung wurde nicht Phyto-Östrogenen zugeschrieben, obwohl gereinigte Isoflavone tatsächlich eine hypocholesterinämische Wirkung in Tieren mit künstlich induzierter Hypercholesterinämie haben.

**[0028]** Zusammenfassend könnte vernünftigerweise abgeleitet werden, dass der Einschluß größerer Konzentrationen von Lebensmitteln, die einen hohen Gehalt an Phyto-Östrogenen aufweisen, in die Standard-Nahrung von Männern und Frauen in den entwickelten Ländern entsprechend den Erwartungen dazu führen kann, ein allgemeines Ungleichgewicht des Metabolismus der endogenen Fortpflanzungs-Hormone zu beseitigen und dadurch die Prädisposition dieser Gesellschaften für die obigen Krankheiten zu verringern. Zwar gibt es verschiedene Typen von Phyto-Östrogenen, die für diesen Zweck geeignet sein können; die große Diskrepanz des Isoflavon-Konsums zwischen Gesellschaften mit westlicher und traditioneller Ernährung legt je-

doch nahe, dass Lebensmittel mit hohem Isoflavon-Gehalt von primärem Interesse sind.

**[0029]** Jedoch ist es unrealistisch, zu erwarten, dass öffentliche Erziehungsprogramme einfache Gesellschaften in entwickelten Ländern von einer Ernährung, in der der Protein-Gehalt vornehmlich tierischen Ursprungs ist, in eine Ernährung umwandeln, in der das Protein vornehmlich von Hülsenfrüchten abgeleitet ist. Darüber hinaus sind die Hülsenfrüchte, die üblicherweise in entwickelten Ländern konsumiert werden, relativ schlechte Quellen von Phyto-Östrogenen, und die allgemeine Akzeptanz von weniger gut bekannten Hülsenfrüchten mit höherem Phyto-Östrogen-Gehalt in der Gesellschaft wäre notwendigerweise ein langsamer Prozeß. Auch legen die in hohem Maße variablen Konzentrationen an Phyto-Östrogenen in der Nahrung in Bezug auf den Typ des Pflanzen-Stamms, den Grad der Pflanzen-Reifung und klimatische und andere Umwelt-Bedingungen nahe, dass die Zufuhr einer sichergestellten Menge an Phyto-Östrogenen durch die Verwendung der Gesamt-Nahrung schwierig sein kann.

**[0030]** Eine alternative Strategie dazu ist, entweder (i) Phyto-Östrogene in gereinigter Form verfügbar zu machen; oder (ii) Lebensmittel verfügbar zu machen, die an Phyto-Östrogenen angereichert sind.

**[0031]** Auf diesem Wege könnte das Phyto-Östrogen der Nahrung in einer bequem zugänglichen Form als Ergänzung zugesetzt werden, ohne dass dies irgendeine substantielle Änderung der Ernährung erfordert.

**[0032]** Die vorliegende Erfindung stellt bereit die Verwendung eines Isoflavon-Phyto-Östrogen-Extrakts von Soja oder Klee für die Herstellung eines Medikaments zur Verabreichung in Dosierungs-Einheits-Form für die Behandlung des prämenstruellen Syndroms von Symptomen, die mit der Menopause verbunden sind, oder von Prostata-Krebs.

**[0033]** Das Medikament kann weiter wenigstens ein Nahrungsmittel-geeignetes Exzipiens (Träger) umfassen, vorzugsweise worin das Medikament in Form einer Tablette oder einer Kapsel vorliegt.

**[0034]** Die Isoflavon-Phyto-Östrogene sind vorzugsweise zugegen in einer Menge von etwa 20 mg bis 200 mg pro Dosierungseinheit, gegebenenfalls worin die Menge im Bereich von 50 mg bis 150 mg liegt.

**[0035]** In bevorzugten Ausführungsformen wird der Extrakt erhalten von Klee oder Sojabohnen. Der Extrakt wird am meisten bevorzugt erhalten von den Blättern von Klee oder von den Hypocotylen der Sojabohne.

**[0036]** Der Extrakt liegt vorzugsweise in flüssiger Form vor, noch mehr bevorzugt ist der Extrakt ein Extrakt in einem wässrigen organischen Lösungsmittel und noch mehr bevorzugt ein wässriger Alkohol-Extrakt.

**[0037]** In bevorzugten Ausführungsformen erfolgt die Verabreichung des Medikaments wenigstens täglich über einen Zeitraum von wenigstens einem Monat.

**[0038]** Die Medikamente gemäß der vorliegenden Erfindung sind speziell angereichert an Isoflavonen, die gewählt sind aus Genistein, Daidzein, Formononetin und Biochanin A oder ihrer natürlichen Glycosid-Form oder ihren Analogen.

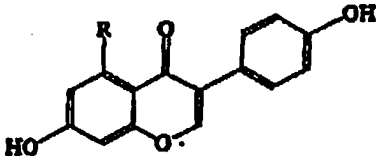
**[0039]** Vorzugsweise enthält das Medikament ein Exzipiens (einen Träger), ein Verdünnungsmittel, einen Träger oder dergleichen oder es kann darüber hinaus mit Lebensmitteln gemischt sein oder kann direkt konsumiert werden. Es ist auch bevorzugt, dass das Verhältnis von Genistein und/oder seinem methylierten Derivat Biochanin A zu Daidzein und/oder seinem methylierten Derivat Formononetin zwischen 1 : 2 und 2 : 1 liegt. Andere Pflanzenkomponenten mit östrogenen Aktivität einschließlich Lignan, Coumestane und Flavone können ebenfalls in dem Extrakt zugegen sein; es wird jedoch davon ausgegangen, dass diese Verbindungen von sekundärer Wichtigkeit gegenüber den vorherrschenden Isoflavonen sind. Der Begriff „Phyto-Östrogene“ wird hiernach verwendet, um eine vorherrschende Präsenz von Isoflavonen bei geringeren Mengen an Lignan, Coumestane und Flavone anzuzeigen.

**[0040]** Die Medikamente in Übereinstimmung mit der Erfindung können verwendet werden zur Verbesserung der Gesundheit eines Menschen durch Verabreichung an einen Menschen regelmäßig auf täglicher Basis über einen ausreichenden Zeitraum wie beispielsweise wenigstens einen Monat. Die Gesundheits-Zustände, die verbessert werden, sind Krebs der Prostata, prämenstruelles Syndrom (auch bekannt als prämenstruelle Spannung) oder nachteilige Symptome, die mit der Menopause bei Frauen verbunden sind.

**[0041]** Die Phyto-Östrogene werden aus einem Klee wie beispielsweise aus rotem Klee oder unterirdischem

Klee oder aus Soja extrahiert, die hohe Konzentrationen an Phyto-Östrogenen enthalten.

**[0042]** Es wurden verschiedene unterschiedliche Isoflavone aus diesen Quellen identifiziert – dies sind hauptsächlich Genistein, Biochanin A, Daidzein, Formononetin und Glycitein. In Pflanzen treten diese Verbindungen hauptsächlich in Gylcosid-Form an Zucker wie beispielsweise Glucose-gebunden auf, wobei kleinere Mengen auch als Aglycon-Formen vorhanden sind. Die Formeln dieser Isoflavone sind:



Daidzein: R = H

Genistein: R = OH

**[0043]** Die Struktur von Biochanin A ist dieselbe wie die von Genistein, weist jedoch eine 4'-Methoxy-Gruppe auf, und in ähnlicher Weise hat Formononetin dieselbe Struktur wie Daidzein, jedoch mit einer 4'-Methoxy-Gruppe.

**[0044]** Im Anschluß an die Verdauung beim Menschen werden die glykosidischen Isoflavone zur Aglycon-Form hydrolysiert, und Biochanin A und Formononetin werden durch bakterielle Fermentation demethyliert zu Genistein bzw. Daidzein. Ein kleiner Mengenanteil dieser freien Isoflavone wird direkt von den Eingeweiden absorbiert und zirkuliert im Blut. Die Hauptmenge der Isoflavone bleibt jedoch in den Eingeweiden und geht eine Fermentation unter Bildung verschiedener Metabolite ein, die auch im Blutstrom absorbiert werden. Die Haupt-Metabolite, die identifiziert wurden, sind Equol und O-Desmethylangolensin.

**[0045]** In vitro- und in vivo-Untersuchungen haben gezeigt, dass Genistein, Biochanin A, Equol, Daidzein und Formononetin alle Östrogen-Wirkung haben, und zwar in absteigender Reihenfolge. O-Desmethylangolensin ist nur schwach östrogen, und Glycitein ist nicht-östrogen.

**[0046]** In Untersuchungen in Tieren und in in vitro-Untersuchungen wurde gezeigt, dass Genistein eine größere östrogene/anti-östrogene Aktivität und SHBG stimulierende Kapazität aufweist als die anderen Isoflavone oder ihre Metabolite (etwa das 10fache derjenigen von Daidzein und Formononetin). Jedoch wurde der volle Bereich biologischer Wirkungen der verschiedenen Isoflavone noch nicht vollständig bestimmt, und insbesondere sind ihre relativen Wirksamkeiten in den verschiedenen biologischen Wirkungen wie beispielsweise Östrogenizität, Hypercholesterinämie, Anti-Angiogenese, Anti-Oxidation und Anti-Karzinogenese, um einige Beispiele zu nennen, noch nicht vollständig bekannt.

**[0047]** Es wird davon ausgegangen, dass aufgrund der Tatsache, dass die Methyl-Formen (Biochanin A und Formononetin) letztendlich weitgehend zu ihren Stamm-Verbindungen Genistein und Daidzein demethyliert werden, und das bei verbesserter biologischer Wirksamkeit, es dann unwichtig ist, ob die Isoflavone in Übereinstimmung mit der beanspruchten Erfindung in der methylierten oder demethylierten Form zugegen sind.

**[0048]** Unterstellt man die Tatsache, dass die relative biologische Wirkung der beiden Isoflavon-Gruppen (nämlich Genistein und Daidzein) für die menschliche Gesundheit unklar bleibt und dass jede der beiden Verbindungen in der Praxis unterschiedliche Wichtigkeit aufweist, und auch die Tatsache, dass beide Isoflavone in der Nahrung in ungefähr gleichen Mengenanteilen zugegen sind, ist es vorausschauend, dass in Übereinstimmung mit der beanspruchten Erfindung die beiden Isoflavone in etwa gleichen Mengenanteilen zugegen sind.

**[0049]** Die idealen Soja- oder Klee-Quellen für Phyto-Östrogene in Übereinstimmung mit der Erfindung sind vorzugsweise diejenigen, die (i) einfach verfügbar sind; (ii) relativ preiswert sind; (iii) einfach und wirtschaftlich verarbeitet werden, um so den Extrakt zu erhalten; (iv) einen hohen Isoflavon-Gehalt aufweisen und damit zu hohen Ausbeuten führen; (v) keine bekannten toxischen Komponenten aufweisen, die eine selektive Entfernung oder Inaktivierung erfordern.

**[0050]** Bestimmte Klee-Arten wie beispielsweise roter Klee (*T. pratense*) und unterirdischer Klee (*T. subterranea*) sind die bevorzugten Quellen. Auf Trockengewichts-Basis enthalten diese Klee-Arten die höchsten Mengen an östrogenen Isoflavonen aller Hülsenfrüchte, die bis heute getestet wurden, bei Konzentrationswerten von 3 bis 5 g% (*T. subterranea*) und 1 bis 3 g% (*T. pratense*). Im Vergleich dazu hat Soja-Mehl eine Konzent-

ration von 0,15 bis 0,30 g%, haben Linsen eine Konzentration von 0,08 bis 0,12 g%, haben Kichererbsen eine Konzentration von 0,07 bis 0,13 g% und haben Gartenerbsen eine Konzentration von 0,02 bis 0,03 g%. Damit ist es ersichtlich, dass Klee-Arten etwa wenigstens die 10- bis 30fache Gewichtsmenge des Isoflavon-Gehalts aller allgemein verfügbaren, menschlichen Hülsenfrucht-Nährstoffe enthalten, was bedeutet, dass für Herstellungszwecke die Ausbeute an Isoflavonen pro Einheitsgewicht Pflanzenmaterial bei Klee um ein Vielfaches höher ist als bei anderen Hülsenfrüchten.

**[0051]** Roter Klee und unterirdischer Klee sind auch verbreitete Futterpflanzen und werden einfach gezüchtet und sind in weitem Umfang erhältlich. Klee-Arten sind auch vergleichsweise preiswerter (\$ 200/Tonne) als Pflanzen wie beispielsweise Soja und Linsen (\$ 500/Tonne).

**[0052]** Bei Klee werden die Isoflavone von den Blättern und weniger von den Samen gewonnen wie im Fall von Soja, Bohnen, Nüssen und Bohnen. Dies liefert eine wesentlich höhere Ausbeute an Isoflavonen pro Einheit Anbaufläche bei Klee, verglichen mit den anderen Hülsenfrüchten, und zwar aufgrund der größeren Menge Blattmaterial, verglichen mit dem Samenmaterial, das pro Pflanze gewonnen wird.

**[0053]** Klee-Arten haben auch eine ausgedehnte Wachstums-Saison und haben schnellere Wachstumsraten, verglichen mit denjenigen von Hülsenfrüchten wie Soja, Linsen oder Kichererbsen, bei denen der Samen das End-Produkt ist. Klee kann bezüglich seines Blatt-Gehalts wiederholt über eine einzige Wachstums-Saison geerntet werden. Ein zusätzlicher Vorzug davon ist, dass – wie Phyto-Alexine – der Isoflavon-Gehalt in Reaktion auf den Streß des Erntens steigt. Damit ist ersichtlich, dass Klee-Arten im Vergleich mit anderen Hülsenfrüchten eine Kombination aus (a) höherem Isoflavon-Gehalt pro Trockengewicht Pflanze; (b) eine höhere Ausbeute an Trocken-Material pro Pflanze, das Isoflavone enthält; und (c) eine höhere Ausbeute an Trocken-Material pro Hektar liefern.

**[0054]** Ein zusätzliches Merkmal der Klee-Arten ist, dass sie eine große Varietät von Kulturpflanzen mit im weitem Umfang unterschiedlichen Isoflavon-Konzentrationen und Typen sind. Dies ermöglicht das Mischen verschiedener Kulturpflanzen zum Erhalt des gewünschten Verhältnisses der verschiedenen Isoflavone, obwohl es in gleicher Weise möglich ist, eine einzelne Kulturpflanze zu verwenden, die das gewünschte Verhältnis liefert.

**[0055]** Sojabohnen-Mehl kann als Quelle von Phyto-Östrogenen verwendet werden, jedoch bedeutet die erheblich geringere (etwa 10%) Ausbeute an Isoflavonen, verglichen mit Klee, dass die Herstellungskosten wesentlich höher sind und dass es wesentlich größere Mengen an Abfall-Produkten gibt, die eine Entsorgung oder weitere Behandlung zur weiteren Verwendung als Lebensmittel erfordern. Eine Alternative zur Verwendung der gesamten Soja-Pflanze für diesen Zweck ist jedoch die Verwendung der Hülle und des Hypocotyls (oder Keims) der gesamten Sojabohne. Die Hülle und das Hypocotyl stellen nur einen kleinen gewichtsmäßigen Mengenanteil (8% bzw. 2%) der intakten Sojabohne dar. Jedoch ist der Coumestrol-Gehalt von Soja in der Hülle konzentriert, und der Daidzein-Gehalt von Soja ist in dem Hypocotyl konzentriert. Die beiden Cotyledonen, die die Hauptmenge der Sojabohne umfassen (90 Gewichtsprozent), enthalten die Hauptmenge des Genistein-Gehalts von Soja. Während der Standard-Verarbeitung von Sojabohnen werden die Hüllen, die eine Faser-Komponente mit wenig oder keinem nachweislichen Nährwert sind, normalerweise abgetrennt und durch physikalische Mittel entfernt. Die Hypocotylen werden im Anschluß an das Spalten der Cotyledonen abgetrennt. Zwar werden diese gegenwärtig allgemein nicht gezielt isoliert, jedoch können sie durch Hindurchgeben der gestörten Sojabohnen durch ein Sieb mit ausreichender Porengröße zur selektiven Entfernung der kleinen Hypocotylen abgetrennt und isoliert werden. Das Hypocotyl enthält etwa 1,0 bis 1,5 g% Isoflavone (95% Daidzein, 5% Genistein). Das rohe Hypocotyl- und Hüll-Material kann gerieben oder gemahlen werden, um beispielsweise ein trockenes Pulver oder Mehl herzustellen, das dann entweder gemischt oder getrennt als Nahrungsergänzungsmittel auf einer Vielzahl von Wegen verwendet werden könnte, einschließlich beispielsweise als Pulver, in flüssiger Form, in granulierter Form, in Tablettenform oder in verkapselter Form oder in einer Form, in der es anderen hergestellten Lebensmitteln zugesetzt wird. Zur Verwendung in Übereinstimmung mit der Erfindung wird es weiter bearbeitet, und man erhält so einen an Phyto-Östrogenen angereicherten Extrakt. Dieser könnte auch Klee-Extrakt in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung zugesetzt werden.

**[0056]** In Pflanzen sind die östrogenen Isoflavone hauptsächlich auf das Blatt, die Frucht und die Wurzel beschränkt. Der Stamm und der Blattstil enthalten nur sehr wenig. Bei Soja-Erntepflanzen werden die Blätter selten als Lebensmittel angesehen. Praktisch läßt man bei diesen Erntepflanzen die Pflanzen normalerweise absterben und austrocknen, bevor die Saat geerntet wird. Nichtsdestoweniger könnten die frischen Blätter dieser Erntepflanzen als Quelle für Phyto-Östrogene für die Erfindung angesehen werden, obwohl der viel niedrigere Isoflavon-Gehalt der Blätter dieser Erntepflanzen, im Vergleich zu Klee, und zusätzlich ihr allgemein langsa-



mes Wachstum, verglichen mit Klee, nahelegt, dass sie nicht eine bevorzugte Quelle einer Isoflavon-Anreicherung in großem Umfang sind.

**[0057]** Um eine Menge an Isoflavon zu liefern, die ähnlich derjenigen ist, die in den meisten traditionellen, an Hülsenfrüchten reichen Nahrungen enthalten ist (50 bis 100 mg östrogenen Isoflavone/Tag) würde ein mittlerer täglicher Verbrauch von 3 bis 6 g Trockengewicht oder 15 bis 30 g Feuchtgewicht speziell ausgewählter Kulturpflanzen von Klee mit besonders hohen Isoflavon-Konzentrationen erfordern. Klee-Gräser werden allgemein nicht von Menschen gegessen, mit Ausnahme – in beschränktem Ausmaß – als Sprossen einiger der angenehmer schmeckenden Arten. Isoflavone sind intensiv adstringierend und sind in weiten Teilen verantwortlich für den bitteren Geschmack von Hülsenfrüchten. So wurden die Typen von Bohnessprossen, Kleesprossen und Alfalfa-Sprossen, die allgemein erhältlich sind, ausgewählt auf der Basis von Kulturpflanzen und von Alter für einen angenehmen Geschmack und wurden, indem man dies tat, unbeabsichtigt auf der Basis eines niedrigen Isoflavon-Gehalts ausgewählt. Von den derzeit in westlichen Staaten für menschlichen Konsum erhältlichen Sprossen müssten etwa 150 und 200 g täglich konsumiert werden, um eine Dosis von 50 bis 100 mg Isoflavone zu liefern. Bestimmte Klee-Sprossen und andere Hülsenfrüchte-Sprossen werden in solch ausreichenden Mengen von Menschen allgemein nicht gegessen, um die Vorteile der vorliegenden Erfindung zu erhalten.

**[0058]** Die Erfindung betrifft auch Formulierungen, die die Phyto-Östrogene enthalten, die oben diskutiert wurden, zusammen mit einem für Nahrungszwecke geeigneten Exciapiens, Verdünnungsmittel, Träger oder mit einem Nahrungsmittel. Idealerweise liegt die Formulierung in Form einer Pille, einer Tablette, einer Kapsel oder einer ähnlichen Dosierungsform vor.

**[0059]** Die Medikamente gemäß der Erfindung können präsentiert werden als Nahrungsergänzungsmittel, pharmazeutische Zubereitungen, Vitamin-Ergänzungsmittel, Lebensmittelzusätze oder Lebensmittel, die mit den spezifischen aktiven Phyto-Östrogenen gemäß der Erfindung ergänzt sind, flüssigen oder festen Zubereitungen, einschließlich Drinks, steril injizierbaren Lösungen, Tabletten, beschichteten Tabletten, Kapseln, Pulvern, Tropfen, Suspensionen oder Sirupen, Salben, Lotionen, Cremes, Pasten, Gelen oder dergleichen.

**[0060]** Die Formulierungen können in passenden Dosierungsformen vorliegen und können auch andere aktive Bestandteile einschließen und/oder können herkömmliche Exzipientien, Träger und Verdünnungsmittel enthalten. Die Medikamente werden vorzugsweise bereitgestellt als pflanzliche Heilmittel und Behandlungen.

**[0061]** Die Erfindung ist gerichtet auf die Behandlung der spezifisch angegebenen Zustände unter Verwendung der spezifisch angegebenen Phyto-Östrogen-Medikamente. Die bevorzugten, an Menschen zu verabreichenden Mengen liegen innerhalb des Bereichs von 20 bis 300 mg, angegeben auf der Basis der täglichen Menge. Noch mehr bevorzugt liegt die Dosierung im Bereich von 50 bis 150 mg auf Tagesbasis, und am meisten bevorzugt liegt die Menge bei einer Dosierung von etwa 100 mg. Sofern erwünscht, können größere Dosierungen aus therapeutischen Gründen verabreicht werden. Im Gegensatz zu früherer Praxis waren solche hohen Dosierungen nicht möglich. Beispielsweise können Dosierungen bis hinauf zu oder größer als 1000 mg geeignet sein. Um die nützlichen Seiten der Erfindung zu erhalten, sollte die Behandlung mit den Isoflavonen für eine erhebliche Zeitdauer fortgesetzt werden, idealerweise für wenigstens einen Monat, und idealerweise sollte die Behandlung kontinuierlich für den ganzen Zeitraum fortgesetzt werden, für den die Vorteile einer gesundheitlichen Verbesserung anfallen sollten.

**[0062]** Das Medikament entsprechend dem beanspruchten Gebrauch der vorliegenden Erfindung liefert eine konstante und akkurat bekannte Menge an Isoflavonen. Das Produkt ist auch idealerweise ein Naturprodukt, das Vorteile hinsichtlich der Verbraucher-Akzeptanz aufweist, und in Übereinstimmung mit der vermuteten Theorie hinter der Erfindung kann sehr gut möglich einer der Hauptgründe für die nützlichen Wirkungen sein. Ganze Hülsenfrüchte haben einen in weitem Umfang variablen Isoflavon-Gehalt aufgrund von zwei Hauptgründen: Der Typ an Hülsenfrüchten und der Auswirkungen auf die Umwelt. Der Typ an Hülsenfrüchten weist typischerweise einen weiten Bereich des Isoflavon-Gehalts auf. Die in Milligramm angegebene Menge an Isoflavonen pro 100 Gramm Voll-Lebensmittel (Trockengewicht) ist in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

<b>Soja-Produkte</b>	
- Voll-Soja	150 – 300
- Sojamilch	25 – 40 (mg pro 200 ml)
- Tofu	55 – 95
<b>Linsen</b>	80 – 120
<b>Kichererbsen</b>	70 – 130
<b>Breite Bohnen</b>	15 – 20
<b>Gartenerbsen</b>	15 - 25

**[0063]** Die allgemeinen Hülsenfrüchte-Lebensmittel, die in westlichen Ländern konsumiert werden (breite Bohnen, Gartenerbsen usw.) haben einen relativ niedrigen Östrogen-Isoflavon-Gehalt, und außerordentlich große Mengen dieser Lebensmittel müssten täglich konsumiert werden, um diese Isoflavon-Gehalte zu approximieren, die in traditioneller Nahrung konsumiert werden. Die meisten westliche Kulturen essen traditionell keine Hülsenfrüchte mit hohem Isoflavon-Gehalt und solche Soja-Produkte (Milch, Tofu usw.), die zunehmend populär in westlichen Ländern werden, haben auch relativ niedrige Isoflavon-Konzentrationen, verglichen mit Voll-Soja, was anzeigt, dass relativ große Mengen dieser Pflanzen auf regelmäßiger Basis konsumiert werden müssten, um die erforderlichen Isoflavon-Konzentrationsmengen zu liefern.

**[0064]** Es tritt auch die Umwelt-Wirkung ein, da die Isoflavon-Konzentrationen in vielen Spezies von Pflanzen in starkem Umfang von dem Alter der Pflanze, den klimatischen Bedingungen, wo sie gezüchtet wurde, dem Dünger usw. abhängen. Daher ist eine konstante und konsistente Dosierung sehr schwierig mit gewöhnlichen Voll-Lebensmitteln. Die akkurat bestimmte Qualität und Quantität der aktiven Isoflavone in dem Medikament und seine leichte Konsumierbarkeit, verglichen mit dem nahezu unmöglichen Ziel des Essens großer Mengen von häufig praktisch unessbaren Lebensmitteln ist daher ein wirkliches Merkmal der vorliegenden Erfindung, um dazu beizutragen, die speziell angegebenen Gesundheitsprobleme zu überwinden. Die Gesundheitsprobleme schließen die Behandlung von PMS und Menopausen-Symptomen ein.

**[0065]** Die Erfindung ist daher gerichtet auf die Verwendung des speziellen Medikaments für die Behandlung eines Menschen zur Bekämpfung der speziell angegebenen Zustände, die mit Phyto-Östrogen-Mangel verbunden sind, welche das Verabreichen einer wirksamen Menge eines Phyto-Östrogens, vornehmlich eines Isoflavons, an einen Menschen umfasst, was auch relativ kleinere Mengen an Lignan und Coumestanen einschließen könnte, idealerweise in konzentrierter Form, wobei die Isoflavone Genistein und/oder Biochanin A und/oder Daidzein und/oder Formononetin einschließen.

**[0066]** Krebs der Prostata wird allgemein als mit einer Sexualhormon-Dysfunktion assoziiert angesehen, und das Wachstum von Prostata-Krebs-Zellen wird durch Östrogene und Androgene beeinflusst. Das Auftreten von Prostata-Krebs ist gering in Gesellschaften mit hoher Hülsenfrüchte-Aufnahme und ist – umgekehrt – hoch in westlichen Gesellschaften. Man geht davon aus, dass Phyto-Östrogene vor einer Entwicklung von Prostata-Krebs schützen. Ein Mechanismus kann die Wirkung von Phyto-Östrogene bei der Erniedrigung des Mengenanteils an ungebunden : gebundenen Sexualhormonen im Blut sein. Jedoch gibt es andere Beweise dafür, vorzuschlagen, dass Phyto-Östrogene, insbesondere Isoflavone, einen direkten Einfluss auf bestimmte zelluläre Enzyme innerhalb der Prostata-Zellen haben.

**[0067]** Prämenstruelles Syndrom hat eine unbestimmte Ätiologie und Pathogenese, obwohl es sehr sicher assoziiert ist mit einer Dysfunktion der Sexualhormone. Es ist auch ein Syndrom, von dem berichtet wurde, dass es ein geringeres Auftreten in Gesellschaften zeigt, bei denen eine traditionell hohe Menge Hülsenfrüchte aufweisende Diät gehalten wird. Es wird vorgeschlagen, dass Phyto-Östrogene diesen Zustand durch Wiedereinstellen des Gleichgewichts beim Östrogen-Metabolismus verbessern.

**[0068]** Menopausal-Syndrom ist verbunden mit Änderungen im Östrogen-Profil im Körper mit fortschreitendem Alter. Nachteilige klinische Symptome können mit Östrogen-Ersatz-Therapie behandelt werden. Es gibt Beweise dafür, dass Lebensmittel mit hohem Gehalt an Phyto-Östrogenen eine geeignete Alternative zu synthetischen Hormonen diesbezüglich sind und eine Verbesserung der nachteiligen klinischen Symptome erzeugen. Wiederum wird vorgeschlagen, dass Phyto-Östrogene dazu beitragen, die Balance im Östrogen-Metabo-

lismus wiederherzustellen.

### Wege zur Durchführung der Erfindung

**[0069]** Die Erfindung wird nun unter Bezugnahme auf die verschiedenen Beispiele beschrieben.

#### Beispiel 1

##### Herstellung des Rotklee-Produkts

**[0070]** Tabletten wurden hergestellt unter Verwendung von Rotklee in Übereinstimmung mit der folgenden Verfahrensweise: Das rohe Pflanzen-Material wird geerntet und getrocknet. Ein derartiges Trocknen kann entweder Trocknen an der Sonne oder Trocknen aufgrund aufgebracht Wärme sein.

**[0071]** Das getrocknete Produkt wird dann vor dem folgenden Extraktionsschritt vorzugsweise geschnitten, obwohl dies weggelassen werden kann, wenn es erwünscht ist.

**[0072]** Das getrocknete Material wird in einer Lösungsmittel-Mischung aus Wasser und organischem Lösungsmittel extrahiert. Es ist erforderlich, dass die wässrige Phase die wasserlösliche Glycosid-Form der Isoflavone extrahiert, während es erforderlich ist, dass das organische Lösungsmittel die in Wasser unlösliche Aglycon-Form solubilisiert. Das organische Lösungsmittel kann entweder Alkohol, Chloroform, Aceton oder Ethylacetat sein. Der Mengenanteil Lösungsmittel in Wasser kann zwischen 0,1% und 99,9% liegen. Das bevorzugte Verfahren ist, 60% Alkohol in Wasser zu verwenden.

**[0073]** Die Isoflavone werden dadurch extrahiert, dass man das Pflanzenmaterial dem Wasser-Lösungsmittel-Mix aussetzt. Die Aussetz-Zeit ist – allgemein gesprochen – indirekt proportional zur Temperatur der Mischung. Die Temperatur der Mischung kann im Bereich zwischen Umgehungs-Temperatur und Siede-Temperatur liegen. Die Zeit des Aussetzens kann zwischen 1 h und 4 Wochen oder sogar länger liegen. Es wurde bestimmt, dass die adäquaten Zeiten für eine maximale Rückgewinnung von Isoflavon 2 Wochen bei 50°C und 24 h bei 90°C sind. Die überstehende Flüssigkeit wird von dem ungelösten Pflanzen-Material getrennt, und das organische Lösungsmittel wird durch Destillation entfernt. Die wässrige überstehende Flüssigkeit wird dann konzentriert, typischerweise durch Destillation.

**[0074]** Zusätzliche Verfahrensschritte können angewendet werden, sofern dies erwünscht ist, um das extrahierte Naturprodukt in Kapseln, Tabletten oder andere bequeme Formen für eine Integration zu überführen, wobei normale Verfahrensweisen, dies zu tun, angewendet werden. Darüber hinaus kann das Produkt als bequemer Lebensmittel-Zusatz abgepackt werden.

#### Beispiel 2

##### Herstellung eines Soja-Hypocotyl-Produktes

**[0075]** Sojabohnen wurden in trockener Luft erhitzt, so dass die Hülle brüchig wurde. Die Bohnen wurden dann durch eine Taumelmühle verarbeitet, die die Hülle entfernte und die Bohne in die beiden Cotyledonen und das kleine Hypocotyl aufspaltete, die voneinander getrennt wurden. Die leichtgewichtigen Hüllen wurden dann durch einen Luftstrom entfernt. Die kleinen Hypocotylen wurden von den größeren Cotyledonen durch Sieben durch ein Stahldraht-Sieb mit Öffnungen von 1 mm × 1 mm getrennt. Dies ergab etwa 87% Reinheit von Hypocotylen mit 13% Verunreinigung durch kleine Cotyledonen-Chips.

**[0076]** Normale Schritte zur Verarbeitung von Sojabohnen isolieren die Hüllen, und dann wurden diese verworfen oder getrennt zur Verwendung in menschlichen und tierischen Nahrungsmitteln verarbeitet. Die Hypocotylen werden normalerweise nicht abgetrennt und werden zusammen mit den Cotyledonen verarbeitet. Jedoch trennen eine kleine Zahl von Sojabohnen-Verarbeitern Hypocotylen durch die oben beschriebenen Verfahren, um den adstringierenden Geschmack von Sojamehl für menschlichen Konsum zu verringern, und derzeit werden diese Hypocotylen entweder verworfen oder zu Mehl zur Verwendung in Tierfutter verarbeitet.

## Beispiel 3

Wirkung einer Verabreichung von Rotklee-Extrakt an Menschen (nicht erfindungsgemäß)

[0077] Sieben normale Individuen wurden auf die vergleichweisen Wirkungen von Rotklee-Extrakt und Voll-Früchten auf das Blut-Cholesterin-Konzentrationsniveau untersucht. Alle Individuen konsumierten eine standardmäßige westliche Nahrung mit minimalen Mengen von Hülsenfrüchten.

[0078] Drei Männer konsumierten zwischen 100 und 150 Gramm grüne Bohnen oder Gartenbohnen täglich 3 Wochen lang als Zusatz zu ihrer normalen Nahrung. Dies ergab eine ungefähre tägliche Isoflavon-Dosierung von zwischen 60 und 100 mg.

[0079] Vier andere Individuen (3 Männer, 1 Frau) konsumierten 5 Gramm Rotklee-Extrakt, der 100 mg Isoflavone täglich für 3 Wochen.

[0080] Die Gesamt-Serum-Cholesterin-Werte wurden unmittelbar vor und unmittelbar nach der Verabreichung bestimmt.

	Vorbehandlung	Nachbehandlung	% Änderung
<b>Nur Bohnen</b>			
Patient 1	5,77	5,46	-5,4
Patient 2	6,24	6,12	-1,9
Patient 3	7,45	8,51	+14,3
<b>Extrakt vom rotem Klee</b>			
Patient 5	6,53	5,90	-9,6
Patient 6	7,43	6,63	-10,8
Patient 7	6,33	5,50	-13,1
Patient 8	6,98	7,28	+4,3

[0081] Der Rotklee-Extrakt hatte eine signifikant ( $P < 0,05$ ) größere Hypocholesterin-Wirkung als die grünen Bohnen.

[0082] Keiner der Behandlungswege erzeugte irgendwelche ungünstigen Nebenwirkungen, obwohl die Esser der ganzen Bohnen über größere Schwierigkeiten berichteten, der Behandlung zu entsprechen, als dies die taten, die den Rotklee-Extrakt einnahmen.

## Beispiel 4

Wirkung der Verabreichung von Soja-Hypocotylen auf Menschen

[0083] Fünfzehn Freiwilligen (8 Frauen, 7 Männern) wurden 5 Gramm Hypocotyl verabreicht, das 45 mg Daidzein und 5 mg Genistein enthielt, und zwar täglich für die Zeit von 2 Monaten. Das Hypocotyl wurde konsumiert als Pulver, das der Nahrung zugesetzt wurde.

[0084] Die Wirkungen auf die Cholesterin-Konzentrationen sind in der folgenden Tabelle gezeigt. Die Individuen wurden gruppiert entsprechend der Cholesterin-Konzentrationen bei der Vorbehandlung (hohe Konzentration, mittlere Konzentration, niedrige Konzentration).

<b>(Mittlerer) Bereich (<math>\mu\text{Mol/l}</math>)</b>			
	<b>n</b>	<b>Vorbehandlung</b>	<b>Nachbehandlung</b>
<b>Gruppe 1</b>	<b>6</b>	<b>6,3 – 8,4 (7,1)</b>	<b>5,4 – 6,5 (6,1)</b>
<b>Gruppe 2</b>	<b>6</b>	<b>5,0 – 6,2 (5,5)</b>	<b>4,7 – 5,9 (5,1)</b>
<b>Gruppe 3</b>	<b>3</b>	<b>3,3 – 4,7 (4,2)</b>	<b>3,4 – 4,6 (4,1)</b>

**[0085]** Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Rückgang der Gesamt-Cholesterin-Konzentrationen bei diesen Individuen, wobei die Cholesterin-Konzentrationswerte als am oberen Ende des Normal-Bereichs liegend angesehen werden.

**[0086]** Darüber hinaus berichtete eine Frau über eine substantielle Verbesserung ihres gutartigen Brustkrankheits-Problems, das mit einer Schwellung und einer Empfindlichkeit in der Mitte des Zyklus verbunden war, und eine andere Frau berichtete über die Regularisierung ihres Menstrual-Zyklus und verringertes Menstrual-Bluten. Diese beiden Wirkungen wurden als günstig angesehen. Es wurde über keine anderen Nebeneffekte als Ergebnis der Behandlung berichtet.

### **Patentansprüche**

1. Verwendung eines Isoflavon-Phytoöstrogen-Extrakts von Soja oder Klee für die Herstellung eines Medikaments zur Verabreichung in Dosierungseinheitsform für die Behandlung des prämenstruellen Syndroms, von Symptomen, die mit der Menopause verbunden sind, oder von Prostatakrebs.

2. Verwendung wie in Anspruch 1 beansprucht, wobei das Medikament außerdem wenigstens ein nahrungsmittelgeeignetes Exciapiens umfasst.

3. Verwendung wie in Anspruch 1 oder 2 beansprucht, wobei das Isoflavon-Phytoöstrogen aus Soja extrahiert wird.

4. Verwendung wie in Anspruch 3 beansprucht, wobei das Isoflavon-Phytoöstrogen aus Sojahypokotylen extrahiert wird.

5. Verwendung wie in Anspruch 1 oder 2 beansprucht, wobei das Isoflavon-Phytoöstrogen aus Klee extrahiert wird.

6. Verwendung wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 beansprucht, wobei der Isoflavon-Phytoöstrogen-Extrakt einen oder mehrere Vertreter aus der Gruppe Genistein, Daidzein oder Glycoside davon oder Metabolite oder Derivate davon umfasst.

7. Verwendung wie in Anspruch 1 oder Anspruch 2 beansprucht, wobei das Isoflavon-Phytoöstrogen Genistein und/oder Biochanin A: Daidzein und/oder Formononetin umfasst, die in einem Verhältnis von ungefähr 1 : 2 bis 2 : 1 vorhanden sind.

8. Verwendung wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 beansprucht, wobei die Isoflavon-Phytoöstrogene in einer Menge von ungefähr 20 mg bis 200 mg pro Dosiseinheit vorhanden sind, wobei die Menge gegebenenfalls 50 mg bis 150 mg beträgt.

9. Verwendung wie in einem der vorangehenden Ansprüche beansprucht, wobei die Verabreichung des Medikaments wenigstens täglich über einen Zeitraum von wenigstens einem Monat erfolgt.

10. Verwendung wie in einem der vorangehenden Ansprüche beansprucht, wobei der Extrakt Coumestane, Lignane und Flavone einschließt.

11. Verwendung wie in einem der vorangehenden Ansprüche beansprucht, wobei die Dosierungseinheitsform eine Tablette oder Kapsel ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen