

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: **A 898/2008**

(22) Anmeldetag: **04.06.2008**

(43) Veröffentlicht am: **15.12.2009**

(51) Int. Cl.⁸: **A61K 31/565** (2006.01),
A61K 31/57 (2006.01),
A61K 31/352 (2006.01),
A61P 5/30 (2006.01),
A61P 5/32 (2006.01),
A61P 15/00 (2006.01)

(73) Patentinhaber:

APOMEDICA PHARMAZEUTISCHE
PRODUKTE GMBH
A-8010 GRAZ (AT)

(54) **VERWENDUNG VON ISOFLAVONEN FÜR DIE HERSTELLUNG EINES MEDIKAMENTS**

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von Isoflavonen für die Herstellung eines Medikaments enthaltend Ethinylöstradiol und/oder 17-Betaöstradiol zur Behandlung von Östrogeninduzierten Beschwerden.

AT 506 818 A1 2009-12-15

008204

Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Isoflavonen für die Herstellung eines Medikaments enthaltend Ethinylöstradiol und/oder 17-Betaöstradiol zur Behandlung von Östrogen-induzierten Beschwerden.



Die Erfindung betrifft die Verwendung von Isoflavonen für die Herstellung eines Medikaments enthaltend Ethinylöstradiol und/oder 17-Betaöstradiol zur Behandlung von Östrogen-induzierten Beschwerden, insbesondere zur Herstellung eines Medikaments für die Hormonersatztherapie, oder eines ovulationssuppressiven antikonzeptiven Medikaments mit verringerten Östrogen-induzierten Nebenwirkungen.

Das Hormon 17-Betaöstradiol wird endogen gebildet, es wird aber auch im Zuge der Hormonersatztherapie (HET) (engl. hormone replacement therapy/HRT) exogen zugeführt. Der Begriff der Hormonersatztherapie bezeichnet dabei die medizinische Verwendung von Hormonen zur Behandlung von Beschwerden, die auf einen relativen oder absoluten Mangel eines oder mehrerer Hormone zurückgeführt werden. Im engeren Sinne wird mit Hormonersatztherapie die Gabe von Medikamenten nach der Menopause in den Wechseljahren zur Behandlung menopausaler Beschwerden verstanden. Beschwerden dieser Art sind etwa vermehrte Schweißbildung und Schwindel, Müdigkeit, Antriebsarmut, Herzrhythmusstörungen, Kopfschmerzen, Wassereinlagerungen im Gewebe (Ödeme), oder Harninkontinenz. Im Rahmen der Hormonumstellung in den Wechseljahren steigt auch das Risiko für die Entwicklung von Knochenschwund (Osteoporose). Bei Östrogen-induzierten Beschwerden finden etwa Medikamente enthaltend 17-Betaöstradiol Anwendung.

Orale Verhütungsmittel auf der Basis von Ethinylöstradiol sind in der Empfängnisverhütung hoch wirksam, und finden weltweit breite Verwendung. Ethinylöstradiol ist dabei ein künstliches Östrogen, das sowohl im zentralen Nervensystem, als auch in Geweben des Urogenitaltraktes wirkt, wodurch die Reproduktionsfunktion inhibiert wird. Von oralen Verhütungsmitteln dieser Art wurde festgestellt, dass sie neben der effektiven Verhütung von Schwangerschaft auch andere Vorteile bereitstellen. So konnte etwa gezeigt werden, dass Frauen, die orale Verhütungsmittel einnehmen, ein geringeres Risiko einer Erkrankung an Beckenentzündung (PID), ektopischer Schwangerschaft, Gebärmutterkrebs und gutartigen Brusterkrankungen besitzen. Orale Verhütungsmittel können

ebenso die Beseitigung von üblichen Menstruationsstörungen, einschließlich außerplanmäßiger Regel, prämenstrueller Spannung, übermäßigem Blutverlust und Krämpfen bewirken.

Die Verwendung bekannter, oraler Verhütungsmittel ist jedoch mitunter auch von Nebenwirkungen begleitet. Diese Nebenwirkungen bestehen etwa in einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für venöse Thromboembolismen, ischämische Herzkrankheit, cerebrovaskuläre Erkrankungen, bis zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Brustspannen, Vaginitis, Zwischenblutungen, Ausbleiben der Regel, Schlafstörungen, oder Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Blutdruck und der Blutgerinnung. Diese Nebenwirkungen werden zu einem großen Anteil der Östrogen-Komponente, also typischerweise Ethinylöstradiol, zugeschrieben.

Zur Erforschung und Bekämpfung dieser Nebenwirkungen wurden intensive Bestrebungen unternommen, insbesondere konnten Metabolite des Ethinylöstradiols identifiziert werden, die an der Entstehung von Nebenwirkungen großen Anteil haben. So ist bekannt, dass das Ethinylöstradiol im weiblichen Körper in unterschiedliche Varianten von Hydroxyöstrogen umgewandelt werden, wobei als Haupt-Metabolite das 16-Hydroxyöstrogen, das 4-Hydroxyöstrogen, sowie das 2-Hydroxyöstrogen zu nennen sind. Bei den vorgenannten 16- und 4-Hydroxyöstrogenen konnten Zusammenhänge mit der Entstehung von Nebenwirkungen nachgewiesen werden, da sie depurinierte Addukte an der DNA erzeugen und stark angiogenetisch und mitotisch wirken. Die angiogenetische Wirkung ist für die Reproduktion zwar von großer Bedeutung, in der Postmenopause stellt sie allerdings eine unnötige Belastung der hormonabhängigen Gewebe dar. Das letztgenannte 2-Hydroxyöstrogen wirkt antimitotisch und angiostatisch, und hat sich als gesundheitlich neutral erwiesen. Dieselben Beobachtungen treffen auch auf das 17-Betaöstradiol zu, da es in derselben Weise wie das Ethinylöstradiol metabolisiert wird. Es ist daher zu erwarten, dass eine gezielte Beeinflussung der Östrogen-Metabolisierung, bei der die Bildung von 2-Hydroxyöstrogen begünstigt, die Bildung von 16- und 4-Hydroxyöstrogen hingegen unterdrückt

wird, die Entstehung von Nebenwirkungen bei der Einnahme von 17-Betaöstradiol und Ethinylöstradiol mindert.

Das Ziel der Erfindung besteht somit in der Herstellung eines Medikaments enthaltend Ethinylöstradiol und/oder 17-Betaöstradiol, das über deutlich reduzierte Östrogen-induzierte Nebenwirkungen verfügt, indem die Metabolisierung des Ethinylöstradiols und/oder 17-Betaöstradiols in günstiger Weise beeinflusst wird.

Dieses Ziel wird durch die Merkmale von Anspruch 1 erreicht. Anspruch 1 bezieht sich dabei auf die Verwendung von Isoflavonen für die Herstellung eines Medikaments enthaltend Ethinylöstradiol und/oder 17-Betaöstradiol zur Behandlung von Östrogen-induzierten Beschwerden. Bei den Östrogen-induzierten Beschwerden kann es sich um menopausale Beschwerden handeln, oder um die Nebenwirkungen eines ovulationssuppressiven antikonzeptiven Medikaments, wie etwa eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für venöse Thromboembolismen, die ischämische Herzkrankheit, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Brustspannen, Vaginitis, Zwischenblutungen, Ausbleiben der Regel, Schlafstörungen, sowie um Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Blutdruck und der Blutgerinnung.

Isoflavone gehören der Gruppe der Phytoöstrogene an, und finden sich etwa im Rotklee oder in Sojabohnen. Sie ähneln in ihrer Struktur und Wirkungsweise dem natürlichen Östrogen, üben diese Wirkung aber nicht nur durch unmittelbare Interaktion mit dem Östrogenrezeptor ER- α aus, sondern auch durch inhibitorische Effekte aufgrund ihrer Affinität zum Gegenspieler des Östrogenrezeptors ER- α , dem Östrogenrezeptor ER- β . Isoflavone binden mit deutlich höherer Affinität zum Beta-Rezeptor und können daher als SERMs (Selective estrogen receptor modulator) bezeichnet werden. SERMs zeichnen sich durch positive Effekte auf Knochen, Herz und Kreislauf aus, während Brust und Uterus nicht betroffen sind. Während Soja hinsichtlich der Isoflavone nur Genistein und Daidzein in



signifikanten Konzentrationen enthält, finden sich in Rotklee zusätzlich Formononetin und Biochanin A.

Gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung handelt es sich bei den verwendeten Isoflavonen insbesondere um die Aglyka Genistein, Daidzein, Glycitein, Formononetin und Biochanin A, sowie um die Glykoside Genistin, Daidzin, Glycitin, Ononin und Sissotrin, sowie um den Isoflavon-Metaboliten Equol, oder um Kombinationen hiervon.

Hinsichtlich der Erfindung wurde nun festgestellt, dass Isoflavone in der Lage sind, jene zytochromalen Enzyme zu modulieren, die das Östradiol in das 2-, 4- oder 16-Hydroxyöstrogen umwandeln, insbesondere konnte eine Aktivierung des Enzyms CYP1-A1 nachgewiesen werden. Hierzu wurde bei 8 normal zyklierenden Frauen am Tag des Eisprunghes in standardisierter Weise aus dem Harn die 2-Hydroxy- und 16-Hydroxymetabolit-Konzentration gemessen. Die Frauen führten diese Messung zu Hause im Rahmen des Ovulations-Self-Monitoring durch, wobei hierzu der Harn analysiert wurde. Am Tag des Eisprunghes wurde zusätzlich der Harn für die Bestimmung von 2- und 16-Hydroxyöstrogen untersucht. Dabei wurde ein EMT-Enzym-Immunoassay-Kit verwendet.

Die Messungen wurden zweimal vorgenommen, und zwar im ersten Zyklus ohne Aufnahme von Isoflavonen, und im zweiten Zyklus im Rahmen des Ovulationsmonitorings nach Einnahme von 90 mg Isoflavonen. Die Isoflavon-Einnahme begann dabei am ersten Zyklustag des zweiten Beobachtungszyklus.

Die Untersuchungen ergaben im nicht behandelten Zyklus periovulatorisch erhöhte 16-Hydroxyöstrogen-Werte mit durchschnittlich 12 ± 3.7 ng/mg Kreatinin, sowie 2-Hydroxyöstrogen-Werte von 9.77 ± 2.4 ng/mg Kreatinin. Im Behandlungszyklus hingegen lag der 16-Hydroxyöstrogen-Wert bei 4.7 ± 0.9 ng/mg Kreatinin, und der 2-Hydroxyöstrogen-Wert bei 7.6 ± 1.4 ng/mg.

Die Resultate zeigen einerseits, dass periovulatorisch eine verstärkte Hydroxylierung des Östrogens in der Position 16 erfolgt, dass aber andererseits durch eine Isoflavon-Einnahme das Gleichgewicht zugunsten des 2-Hydroxyöstrogens verschoben werden kann.

Somit ist zu erwarten, dass durch die Einnahme von Isoflavonen bei oraler Aufnahme eines Medikaments enthaltend Ethinylöstradiol und/oder 17-Betaöstradiol die durch 16- und 4-Hydroxyöstrogen verursachten Nebenwirkungen reduziert werden. Diese Eigenschaften erweisen sich sowohl bei der Einnahme ovulationssuppressiver antikonzeptiver Medikamente enthaltend Ethinylöstradiol als vorteilhaft, als auch bei der Einnahme von Medikamenten enthaltend 17-Betaöstradiol, etwa im Zuge der Hormonersatztherapie.

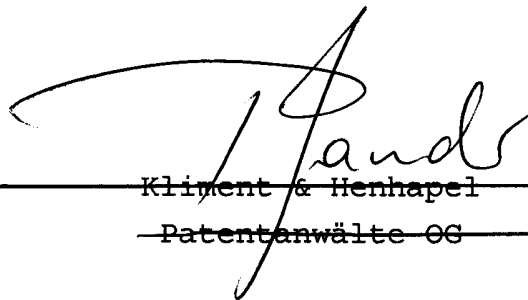
005204

Patentansprüche:

1. Verwendung von Isoflavonen für die Herstellung eines Medikaments enthaltend Ethinylöstradiol und/oder 17-Betaöstradiol zur Behandlung von Östrogen-induzierten Beschwerden.
2. Verwendung von Isoflavonen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei den Östrogen-induzierten Beschwerden um die Nebenwirkungen eines ovulationssuppressiven antikonzeptiven Medikaments handelt.
3. Verwendung nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei den Nebenwirkungen um eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für venöse Thromboembolismen, ischämische Herzkrankheit, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Brustspannen, Vaginitis, Zwischenblutungen, Ausbleiben der Regel, Schlafstörungen, sowie um Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Blutdruck und der Blutgerinnung handelt.
4. Verwendung von Isoflavonen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei den Östrogen-induzierten Beschwerden um menopausale Beschwerden handelt.
5. Zusammensetzung mit ovulationssuppressiver, antikonzeptiver Wirkung, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zusammensetzung Ethinylöstradiol und ein Isoflavon umfasst.
6. Zusammensetzung für die Hormonersatztherapie, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zusammensetzung 17-Betaöstradiol und ein Isoflavon umfasst.

008204

7. Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei dem Isoflavon um die Aglyka Genistein, Daidzein, Glycitein, Formononetin und Biochanin A, sowie um die Glykoside Genistin, Daidzin, Glycitin, Ononin und Sissotrin, sowie um den Isoflavon-Metaboliten Equol,, oder um Kombinationen hiervon handelt.



~~Wien, am 4. Juni 2008~~

~~Kliment & Henhappel~~

~~Patentanwälte OG~~

005495

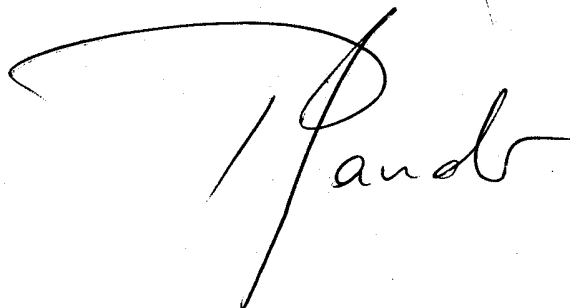
898/2008
APOMEDICA pharmazeutische
Produkte GmbH
neue Patentansprüche

F/F/42273

Patentansprüche:

1. Verwendung von Isoflavonen für die Herstellung von Antikonzeptiva auf Basis von Ethinylöstradiol.
2. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass bei den Antikonzeptiva folgende Nebenwirkungen reduziert sind: erhöhte Wahrscheinlichkeit für venöse Thromboembolismen, ischämische Herzkrankheit, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Brustspannen, Vaginitis, Zwischenblutungen, Ausbleiben der Regel, Schlafstörungen, sowie Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Blutdruck und der Blutgerinnung.
3. Antikonzeptivum, **dadurch gekennzeichnet**, dass es Ethinylöstradiol und ein Isoflavon umfasst.
4. Antikonzeptivum nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei dem Isoflavon um die Aglyka Genistein, Daidzein, Glycitein, Formononetin und Biochanin A, sowie um die Glykoside Genistin, Daidzin, Glycitin, Ononin und Sissotrin, sowie um den Isoflavon-Metaboliten Equol, oder um Kombinationen hiervon handelt.

16. Juni 2009

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Pando', with a large, sweeping flourish above the name.

NACHGEREICHT



Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC ⁸ : A61K 31/565 (2006.01); A61K 31/57 (2006.01); A61K 31/352 (2006.01); A61P 5/30 (2006.01); A61P 5/32 (2006.01); A61P 15/00 (2006.01)		
Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß ECLA: A61K31/565 ; A61K31/57 ; A61K31/352		
Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): A61K		
Konsultierte Online-Datenbank: EPODOC, WPI, TXTE, TXTG, NPL		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 4. Juni 2008 eingereichten Ansprüchen 5 und 7 erstellt.		
Kategorie ¹⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	US 2003/0027772 A1 (Breton) 6. Februar 2003 (06.02.2003) <i>Ansprüche 1, 3-5, 8, 9; Beschreibung Absatz [0029], [0032], [0037], [0051]</i> --	5, 7
X	US 2004/0192598 A1 (Kragie) 30. November 2004 (30.11.2004) <i>Ansprüche 1, 3, 6, 7, 10, 19, 20; Beschreibung Absatz [0030], [0031], [0038], [0039]</i> ---	5, 7
Datum der Beendigung der Recherche: 26. November 2008		
☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt		Prüfer(in): Dr. HUNGER
¹⁾ Kategorien der angeführten Dokumente: X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. Y Veröffentlichung von Bedeutung: der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert. P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde. E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein älteres Recht hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen). & Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist.		