

Lokale NF-κB-Modulation durch topisches Tocotrienol

Patentschrift

Die vorliegende Erfindung betrifft die topische Anwendung von Wirkstoffen und/oder Präparaten, welche diese enthalten zur Beeinflussung NF-κB beeinflusster Erscheinungen in Körperstrukturen unter der Haut durch Auftragen auf die Haut; insbesondere für die Behandlung oder Verhütung von Entzündungserscheinungen, Alterungserscheinungen und Krebserkrankungen.

Mit der Bezeichnung „NF-κB beeinflusste Erscheinungen“ werden in dieser Patentschrift bezeichnet

- Schmerzzustände in Gelenken, Nerven und anderen Organen
- Entzündliche Vorgänge in Gelenken, Nerven und anderen Organen
- chronische entzündliche Krankheiten
- sonstige entzündliche Krankheiten
- Unannehmlichkeiten durch Alterserscheinungen
- Krebserkrankungen
- andere Tumor-artige oder Tumor-ähnliche Veränderungen
- proliferative Retinopathie
- sonstige durch erhöhtes NF-κB beeinflusste Erscheinungen

Mit Tocotrienolen im Sinne dieser Erfindung werden bezeichnet

- Varianten (Isomere) der verbreiteten Tocopherole (Vitamin E), die sich dadurch auszeichnen, dass sie anstelle des gesättigten Radikals der Tocopherole andere Radikale aufweisen
- die natürlichen in der Ölpalme *Elaeis Guineensis* vorkommenden Tocotrienole, insbesondere mit dreifach ungesättigter Seitenkette
- die in der Annatto-Pflanze natürlich vorkommenden Tocotrienole aus gamma- und delta-Tocotrienol
- die in Gereiden natürlich vorkommenden Vitamin E ähnlichen Substanzen
- Fraktionen natürlicher vorkommender Tocotrienol-Gemische, insbesondere solche, die reich an delta- und gamma-Tocotrienol sind
- Tocomonoenole, MDT
- chemisch, synthetisch oder biotechnologisch erzeugte ähnliche Varianten

Erfinderbenennung: Erfinder ist Ingo Schmidt-Philipp, Linsen 3a, 87448 Waltenhofen

Idee der Erfindung

Tocotrienole sind in der Lage die Aktivität von NF-κB in Zellen zu verringern und damit eine Vielzahl von unerwünschten Wirkungen von NF-κB einzudämmen.

Wesentlich für die Erfindung ist die Feststellung, dass Tocotrienole durch topisches Auftragen auf die Haut nicht, wie bisher angenommen nur einige Micrometer in die Haut vordringen können, sondern von dort auch darunterliegende Strukturen wie Gelenke, Nerven oder andere Organe erreichen.

Durch Verbringung von Tocotrienolen auf die Haut, stehen diese nach kurzer Zeit in allen Lipid-haltigen Strukturen auch weit unter der Haut zur Verfügung und können so zur Beeinflussung aller NF-κB modulierter Erscheinungen genutzt werden. Auch und insbesondere bei Entzündungsvorgängen normaler oder krankhafter Ausprägung und bei Tumorerkrankungen.

Im Unterschied zu oral verabreichten Tocotrienolen verteilt sich der Wirkstoff nicht im ganzen Körper, sondern zunächst in einem begrenzten Gewebereich unter der verwendeten

Hautoberfläche. Dadurch lassen sich schon mit relativ geringen Mengen hohe lokale Konzentrationen erreichen (z.B. Verteilung in 1 kg Gewebe anstatt in 70 kg Gesamtkörper).

Vorteile der Erfindung

- Nebenwirkungsarm: Im Unterschied zu Corticosteroiden erfolgt die NF-κB Modulation mit Tocotrienolen nur über die ROS, während anderweitige, gewünschte NF-κB-Reaktionen weiter zur Verfügung stehen.
So kann eine nebenwirkungsfreie oder nebenwirkungsarme NF-κB Modulation erfolgen.
- Die Wirkung erfolgt sehr schnell, da sich Tocotrienole sehr schnell im Gewebe ausbreiten.
- Im Gegensatz zu oraler Einnahme kann die Wirkung auf einen lokalen Bereich begrenzt werden.
- Tocotrienole sind Naturstoffe, die auch mit der normalen Ernährung durch Cerealien und einige Pflanzenöle ständig im Körper vorhanden sind. So sind sie Teil eines natürlichen vorhandenen eigenen Regulationsmechanismus.
- Wegen der sehr geringen Toxizität der Tocotrienole können sie auch als Vorbeugemaßnahme gegen alle unerwünschten NF-κB-Auswirkungen verwendet werden, insbesondere bei Tumorzellen zur Erhöhung der Fähigkeit zur Apoptose und bei durch Alterung in Seneszenz geratende normalen Zellen.

Technisches Umfeld

NF-κB (NfκB, NF-kappaB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) ist eine Familie von Polypeptiden, die die Transkription von DNA (Erbinformation) kontrolliert. NF-κB ist in den Zellen der vieler Lebewesen bei der Ausprägung schneller Zellantworten auf schädliche Reize verantwortlich. Diese Zellantwort besteht unter anderem in der Verstärkung von Anti-Apoptose-Faktoren und in der Auslösung des Entzündungsprogrammes mit Schwellung, Schmerz, Erhitzung, Rötung und eingeschränkter Funktion.

Aktiviert wird NF-κB von bakteriellen oder viralen Antigenen, Stress, Cytokinen, Zigarettenrauch, sowie ionisierende Strahlung, oxidierte LDL, und ROS/NOS (freie Radikale). Im Fall von bakteriellen oder viralen Infektionen oder bei Verletzungen sind diese Reaktionen wichtige Voraussetzung zur Immunabwehr und Wundheilung.

NF-κB wird auch als redox-sensibler Transkriptionsfaktor bezeichnet, da er durch Behandlung von Zellen mit Wasserstoffperoxid aktiviert werden kann, während seine Aktivierung durch Antioxidantien blockiert wird.

In vielen Fällen kommt es zu einer Dysregulation mit stark erhöhtem NF-κB. Dies spielt eine Schlüsselrolle beispielsweise bei der Entwicklung von Autoimmun-Krankheiten, sonstigen entzündlichen Krankheiten, Sepsis, Asthma, Arthritis, normaler Alterung und Krebs.

Bei Entzündungen werden als Teil der Immunantwort wiederum ROS (freie Radikale) freigesetzt, die ihrerseits (über NF-κB) die Entzündungsreaktion verstärken. Dies kann zu einer Verselbständigung einer sich immerfort selbst verstärkenden Entzündungsreaktion führen (chronische Entzündung), auch wenn die Entzündung über einen „falschen“ Reiz wie ein Allergen gestartet ist.

Tocotrienol ist die Bezeichnung für eine Reihe von **Vitamin E** Isomeren, die sich durch eine veränderte (ungesättigte) Seitenkette von den Tocopherolen unterscheiden. Diese ungesättigte Seitenkette bewirkt eine viel stärkere Mobilität der Moleküle im Vergleich zu Tocopherolen. In vivo wurde so eine um den Faktor 40 bis 60 stärkere antioxidative Aktivität an Zellmembranen beobachtet, obwohl durch die identische Funktionsgruppe (Chromanol-Ring) in vitro kaum Unterschiede zu den Tocopherolen feststellbar sind.

Vitamin E ist für den Schutz insbesondere der Zellmembranen vor ROS (freien Radikalen)

zuständig. ROS entstehen sowohl durch die normale Energiegewinnung in den Mitochondrien als auch durch Umweltreize und Entzündungsprozesse. Tocotrienole sind für die Schutzwirkung an den Membranen besonders aktiv, haben aber eine viel kürzere Verweildauer im Gewebe. Die eigentliche Regulation bzw. Neutralisierung der ROS, die auch Signalcharakter haben, erfolgt durch spezielle Enzyme (Superoxid Dismutase, Catalasen, Peroxidasen).

Mehrere unabhängige Beweislinien legen nahe, dass Tocotrienole die Aktivierung von NF-κB blockieren.

Stand der Technik

Für die Einbremsung einer übermäßigen oder chronischen Immunreaktion werden derzeit Corticosteroide (Cortison) genutzt, die NF-κB stark inaktivieren, dies aber leider auch bei Vorliegen valider Aktivierungsreize wie beispielsweise Infektionen. Dies führt zu starken Nebenwirkungen von Corticosteroiden.

Derzeit werden Tocotrienole vorwiegend als Antioxidans zur Vermeidung bzw. Reduzierung der Zellschäden durch „freien Radikalen“ (ROS und NOS) genutzt. In der Forschung wird die Aktivität von Tocotrienen auch zur NF-κB-Begrenzung beschrieben. Bisher wurden topische Tocotrienole aber nur für kosmetische oder medizinische Wirkungen in der Haut selbst beschrieben, nicht aber für darunterliegende Strukturen.

Im Jahr 2008 wurden entzündungshemmende Eigenschaften von Tocotrienen, beschrieben. Sie hemmen iNos, COX-2, die Freisetzung von Arachidonsäure und beeinflussen die Prostaglandinsynthese.

Weitere wichtige Einsatzgebiete von Tocotrienen sind Herz/Kreislaufkrankheiten.

Seit über 20 Jahren existieren Studien an Zellkulturen, die eine deutliche Aktivität ("*powerful anticancer activity*") gegen Krebszellen durch Herbeiführung von Apoptose nachweisen.

In Publikationen zur topischen Verwendung von Tocotrienen wurde ihnen ein deutlich verbessertes Eindringverhalten in die Haut im Vergleich zu Tocopherolen bescheinigt. Bislang wurde jedoch nur die Verteilung bis in das Corneum der Haut beschrieben und eine Weiterverteilung in tiefere Schichten oder andere Organe nicht in Betracht gezogen.

Die Nutzung der Weiterverteilung von Tocotrienen in tiefere, unter der Haut liegende Strukturen, wurde zum ersten mal in der Patentschrift „*Verfahren zur Therapie proliferativer sowie entzündlicher Krankheiten mit Tocotrienen*“ (DE102011008070A1, identischer Erfinder) als Teil des Verfahrens beschrieben.

Als Teil des dort beschriebenen Verfahrens dienen Mittel zum Auftragen auf die Haut, um in Strukturen unter der Haut entzündungshemmende und antiproliferative Wirkungen zu erzielen. Diese Patentanmeldung zielt aber noch nicht auf die NF-κB-spezifischen Wirkungen ab.

Stand der Technik bei der Zuführung von Tocotrienen ist die Verabreichung oral (in Form von Kapseln oder Flüssigkeiten) oder intravenös (auch unter Verwendung von Liposomen) oder als Beimengung in Cremes für die Versorgung der Haut selbst und für die Stabilisierung von Cremes. Im Tierversuch zum Thema Strahlungsschutz wurden Tocotrienole auch subcutan verwendet.

Bekannte Patente

In der Patentschrift „VERWENDUNG ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG VON TOCOTRIENOL AUF DIE HAUT UND HAARE“ (DE 000069534536 T2, 27.03.1995 und ähnliche von Dr.Perricone) wird die Verwendung von topischen Tocotrienolen zur Verbesserung des Erscheinungsbildes von Haut und Haar beschrieben.

In der Patentschrift „Anwendung von Antioxidantien und ausgewählten Fettsäuren zur Linderung oder Verhütung von Schmerzen und anderer unerwünschter Körperreaktionen“ (DE 102007046202 A1 26.09.2007 , identischer Erfinder, Prüfungsantrag im gange) wurde die Kombination von Tocotrienolen mit ausgewählten Fettsäuren auch für topische Mittel beschrieben.

In der Patentschrift „Zusammensetzung und Arzneimittel enthaltend omega-3-Fettsäuren sowie einen Inhibitor des NF-kappaB-Transkriptionsfaktors“ (DE 102010050570 A1 05.11.2010) wird ein Mittel mit omega-3 Fettsäuren beschrieben. Omega-3 Fettsäuren sind in der vorliegenden Erfindung nicht erwähnt.

Als Inhibitor des NF-kappaB-Transkriptionsfaktors werden die Tocotrienole nur erwähnt, aber die besonderen Eigenschaften bei der Durchdringung der Haut nicht wahrgenommen.

Beschreibung der Tiefenwirksamkeit am Beispiel Entzündungshemmung

Durch Versuche mit Tocotrienol-haltigen Salben haben wir die Erfahrung gewonnen, dass Tocotrienole bereits innerhalb weniger Minuten mehrere Zentimeter tief in erheblicher Konzentration durch die Haut eindringen konnten.

So kann z.B. eine (nach dieser Patentschrift erstellte) Tocotrienol-haltige auf den Rücken aufgetragene Salbe innerhalb von 10-15 Minuten Schmerzen in der Wirbelsäule („Hexenschuss“) deutlich lindern. Dadurch kann man erkennen, dass die Tocotrienole in diesem Zeitraum mindestens einige Zentimeter tief in die komplexe Struktur aus Knochen, Knorpeln und Nerven eindringen konnten, wo ein lokaler Entzündungsvorgang die Ursache der Rückenschmerzen darstellte. Da der schmerzstillende (antientzündliche) Effekt an der Wirbelsäule eintritt, ist erkennbar, dass die dazu nötige Konzentration bereits durch einfaches Auftragen auf der darüberliegenden Haut erzielbar ist.

Laut [1] ist eine deutliche Entzündungs- und Schmerzlinderung beginnend mit einer Konzentration von 1,0 microg/mL zu beobachten.

Diese Konzentrationen sind ausreichend um den entzündungshemmenden und schmerzlindernden Effekt von Tocotrienolen auszulösen und sie können durch topisches Auftragen auf der darüberliegenden Haut erzielt werden.

Da dieselben Konzentrationen auch die Aktivität von NF-κB hemmen können schlagen wir hier die Anwendung von topischen Tocotrienolen zur gezielten Beeinflussung von NF-κB-modulierten Vorgängen unter der Haut vor.

Die beobachtete Schmerzlinderung an der Wirbelsäule erklären wir durch die Wirkung auf NF-κB.

Wichtige von NF-κB modulierte Vorgänge

Krebserkrankungen: Apoptose heisst ein kaskadenartig verlaufender Selbstauflösungsvorgang von Zellen. Körperzellen können die Apoptose selbst einleiten, wenn sie fehlerhafte DNA oder Proteine feststellen. Dies stellt einen grundlegenden Schutzmechanismus gegen Krebs dar. Krebszellen zeichnen sich meist durch erhöhte Anti-Apoptose-Faktoren und erhöhtes NF-κB aus. Durch Tocotrienole kann die Aktivität

von NF-κB verringert werden und so die Fähigkeit der Zellen zur Apoptose wiederhergestellt werden. Viele Studien erklären die Anti-Krebs-Wirkung von Tocotrienolen durch den Einfluss auf NF-κB.

Entzündungsvorgänge: Bekanntlich werden Entzündungsvorgänge durch verschiedene Schlüsselstoffe wie Cytokine, Cyclooxygenasen und Prostaglandine gesteuert. Diese wiederum werden von NF-κB-abhängigen Genen gesteuert. Wird die NF-κB-Aktivierung z.B. durch bakterielle oder virale Antigene ausgelöst, handelt es sich um einen validen Reiz, der nicht unterdrückt werden darf um die Immunantwort nicht zu verringern. Wird die NF-κB-Überhöhung aber durch die ROS (freien Radikale) einer einmal aufgetretenen, bereits bestehenden Entzündung am Leben erhalten, kann es zu einer sich selbst Verselbständigung der Entzündungsreaktion kommen. Tocotrienole als ausgezeichnetes Antioxidans an Zellmembranen sind das ideale Mittel um den ROS-Einfluss auf NF-κB zu dämpfen.

Alterung: Insbesondere bei Älteren wird ein chronisch erhöhter Entzündungsstatus durch systemische Erhöhung von Cytokinen festgestellt, der als Grund für die altersbedingte Gebrechlichkeit genannt wird. Da diese Cytokine von NF-κB abhängigen Genen gesteuert werden, wird weithin angenommen, dass Alterung mit einer Disregulation von NF-κB einhergeht. Zum Beispiel die verbreiteten Probleme am Bewegungsapparat im Alter (Gelenke) könnten durch topische T3 nebenwirkungsfrei normalisiert werden.

Auf Zell-Ebene geht die Alterung bis zur Seneszenz mit einer stetigen Erhöhung von NF-κB einher. Durch die Wirkung von Tocotrienolen kann der Alterung so sogar auf Zell.Ebene begegnet werden.

Alle genannten und nicht genannten von NF-κB modulierten Vorgänge können durch das topische Tocotrienol-Mittel günstig beeinflusst werden.

Gestaltung des topischen Mittels

Ich schlage folgende Formen der topischen Verabreichung vor:

1. Auftragen auf die Haut (z.B. in Form eines Öls, einer Creme oder eines Pflasters)
2. Einführen in Körperöffnungen (z.B. Rektum, Scheide, Mundhöhle) z.B. in Form eines Zäpfchens oder einer Pumpe

Auftragen auf die Haut (z.B. in Form eines Öls, einer Creme oder eines Pflasters)

Tocotrienole sind äusserst gut durch die Haut aufnehmbar. Die Einwanderung von Tocotrienolen durch die Haut umfasst ca 50% der aufgetragenen Menge und wird so sofort bioverfügbar. Nach verschiedenen Studien übertrifft die Bioverfügbarkeit bei Auftragen auf die Haut sowohl die orale Gabe, als auch die Gabe über die Blutbahn. Was bisher aber noch nicht beschrieben wurde, ist die Weiterverbreitung und Wirksamkeit der Tocotrienole in unter der Haut liegenden Organen.

Beim topischen Auftragen auf die Haut können folgende Faktoren beeinflusst werden:

1. Zielgewebe der Behandlung
2. Geschwindigkeit der eindringenden Tocotrienole
3. Menge der eindringenden Tocotrienole
4. Zeitspanne, über die Tocotrienole in die Haut einwandern (Depot-Wirkung)
5. Hautfreundlichkeit, auch bei längerfristiger Anwendung der Mittel

Grundsätzlich können Tocotrienole auch in reiner Form oder als konzentrierter natürlicher Auszug (TRF) auf die Haut aufgebracht werden, da die relativ lipidhaltige Haut ein Medium zur passiven Ausbreitung darstellt.

In Form von Öl:

Hierfür sollten die Tocotrienole zunächst mit einem gut in die Haut vordringendem Lipid gemischt

werden. Vorschläge hierfür wären (unter Berücksichtigung von [2]) Öle mit ungesättigten, langkettigen (C-18) Fettsäuren, wie sie z.B. in Leinsamenöl oder Sesamöl vorhanden sind. Weitere Vorschläge hierfür sind alle als Penetrationsverstärker bzw. Permeationsverstärker beschriebenen Stoffe, wie z.B. Ölsäure, verschiedene ätherische Öle, Sesquiterpene, Diperpene. Gute Erfahrungen wurden weiterhin mit mittelkettigen Lipiden gemacht.

In Form einer Creme:

Die Form einer Creme (also einer Emulsion mit Wasser W/O oder O/W) kann z.B. gewählt werden, wenn die Hautfreundlichkeit verbessert werden soll und/oder wenn zusätzliche wasserlösliche Substanzen eingebracht werden sollen.

Durch den Effekt des Wassers auf der Haut wird sich die Einwanderung der Tocotrienole verlangsamen und dadurch die Lebensdauer auf der Haut erhöhen. Bei Gestaltung des topischen Mittels als Creme schlage ich die zusätzliche Verwendung wasserlöslicher Substanzen vor, die die Wirkung der Tocotrienole unterstützen, bzw. die eine eigenständige entzündungshemmende Wirkung aufweisen (insbesondere Vitamin C, Riboflavin und Cobalamine, wie im Abschnitt „Kombination mit anderen Stoffen“ beschrieben).

Je nach gewünschtem Zielbereich für die Tocotrienol-Anwendung sind verschiedene möglichst nah gelegene Hautbereiche auszuwählen. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit schlagen wir folgende Hautbereiche für die jeweiligen Zielbereiche vor:

<i>Zielbereich</i>	<i>topische Anwendung an</i>
Wirbelsäule, Gelenke, Muskeln, Knochen, weibliche Brust	direkt darüber und in einem Abstand von ca. 5-10 cm daneben liegende Haut
Tumore oder Schwellungen im Hals	direkt darüberliegende Haut am Hals
Darm	durch Einlauf
Blase, Darm	darüberliegende Haut am Bauch
Prostata	Damm und Enddarm
Augen	Augenlider und Bereich um die Augenhöhle

Einbringen in Körperöffnungen.

Einzelne Organe wie die Prostata oder der Muttermund sind nicht leicht über die Haut an der Aussenseite des Körpers zu erreichen, wohl aber über Körperöffnungen.

Um die Prostata lokal zu erreichen, bietet sich an, die Tocotrienole (z.B. in Form eines Zäpfchens) ins Rektum einzuführen.

Die Einbringung in die Scheide kann beispielsweise durch Verwendung einer Pumpe oder eines Scheidenzäpfchens erfolgen.

Als Sonderform dieser Anwendung erwähne ich die Mundhöhle. Auch hier sind Entzündungsvorgänge oder schlecht heilende Stellen Teil häufiger Krankheitsbilder oder von Unannehmlichkeiten. Hier bietet sich das Auftragen von Tocotrienolen auf das Zahnfleisch an, um das Zahnfleisch selbst, sowie Kiefer und Zahnwurzel zu erreichen.

Die Anwendung in der Mundhöhle kann beispielsweise durch ein Spray oder ein Mundspülöl erfolgen.

Eine weitere Sonderform dieser Anwendung ist das Einbringen in die Speiseröhre (Oesophagus) durch Verschlucken eines Tocotrienol-Präparates. Vor Erreichen des Magens, bei Durchquerung der Speiseröhre, stehen die Tocotrienole mit der Speiseröhre in direktem Kontakt, was wiederum eine lokale Anreicherung bewirken kann. Durch Rollen des Körpers im Liegen kann die Kontaktzeit und Kontaktfläche vergrößert werden.

Dosierung der Tocotrienole

Die Dosierung der *Tocotrienole* wird so berechnet, dass für das Volumen des zu behandelnden Gewebes unter Berücksichtigung der aussendenden Hautfläche und der Abwanderungsrate in die Umgebung die gewünschte Konzentration im gewünschten Bereich erzielt werden kann. Grundsätzlich soll eine reichliche Dosierung angestrebt werden, da eine Überdosierung naturgemäß bei Vitamin E kaum möglich ist. Bei Langzeitverabreichung sollen die NOAEL-Grenzwerte der einschlägigen Institute berücksichtigt werden. Für diesen begrenzten Zeitraum oder bei lebensbedrohlichen Krankheiten kann über diese bereits hohen Werte hinaus gegangen werden, da die Vorgaben auf lebenslanger Anwendung beruhen.

Alpha-Tocopherol-Äquivalente und Isomere

Bei Berechnung der Maximaldosierung ist zu berücksichtigen, dass die von der WHO, FAO bzw. EFSA ausgesprochenen Empfehlungen von Maximalwerten in „mg aTÄ“ (alpha-Tocopherol-Äquivalente, englisch mg aTE), genannt werden. Dieser Wert gibt die relative Vitamin-E Wirkung eines Isomers im Vergleich zu alpha-Tocopherol an. Hierbei ist festzustellen, dass alle natürlichen Vitamin-E Isomere eine deutlich geringere „Vitamin E-Wirkung“ aufweisen als alpha-Tocopherol. Insbesondere Tocotrienole können so um den Faktor 3 bis zum Faktor 100 höher dosiert werden als alpha-Tocopherol, obwohl deren antioxidative Wirkung, wie auch ihre entzündungshemmende Wirkung wiederum deutlich höher ist als die des alpha-Tocopherols. Beispielsweise entsprechen 13,2 mg gamma-Tocotrienol einem mg aTÄ. Will man den von der EFSA empfohlenen Maximalwert (300mg aTÄ/d) einhalten, können dementsprechend auch bis zu 13,2 mal 300mg = 3960mg gamma-Tocotrienol verabreicht werden. Für entzündungshemmende Anwendungen empfiehlt sich besonders die Verwendung von delta-Tocotrienol und gamma-Tocotrienol, da dies in Studien die deutlichste Wirkung erzielte.

Dosierung der Tocotrienole am Beispiel Entzündungshemmung

Versuche haben ergeben, dass sich bei Verwendung von Ölmischungen oder Salben mit 2% bis 40% Tocotrienolen deutlich wirksame entzündungshemmende Mittel ergeben. Die wirksamen Konzentrationen liegen etwa zwischen 0,2 und 100% Tocotrienol, wobei das optimale Eindringverhalten in Mischungen mit einem Öl erzielt wrd. Die Tocotrienole sollen so dosiert werden, dass im Anwendungsbereich mit typischer Anwendungsmenge eine Konzentration von 0,5 bis 5 microg/mL erzielt wird (Richtwert 1 microg/mL).
Beispiel: Behandelt werden soll ein Handgelenk auf der Fläche 5*3 cm mit Eindringtiefe von 1cm, also ca. 15 Kubikzentimeter Gewebe. Bei 5 microg/mL erfordert dies 0,075 mg Tocotrienole

Bei Verwendung von beispielsweise 0,5 Gramm eines Hautöls oder einer Salbe mit 2% Tocotrienol stehen 10mg Tocotrienole auf der Haut zur Verfügung. Von diesen erreichen Studien zufolge 50% das Stratum Corneum der Haut. Von dort breitet es sich innerhalb von Minuten und Stunden weiter in das darunterliegende Gewebe aus. Rechnen wir mit 1% ständig verfügbarem T3 im ersten Zentimeter Eindringtiefe, ist die gewünschte Konzentration erreicht.

Gößere Strukturen wie die weibliche Brust können bis zu einem kg erreichen und benötigen damit beispielsweise die 50-fache Menge. Da die auftragbare Menge begrenzt ist und nur eine relativ dünne Schicht mit der Haut in direkter Verbindung steht, müssen fallweise höhere Konzentrationen mit beispielsweise 20% oder 40% Tocotrienol verwendet werden.

Dosierung bei Nutzung der Antikrebswirkung

Studien mit Linien von Krebszellen weisen als wirksame Konzentration für IC50-Hemmwirkung eine Konzentration von 5 uM bis 80uM (2 - 32µg/mL) gamma-Tocotrienol bzw delta-Tocotrienol aus. Die Dosierung ist proportional entsprechend obigen Beispiels zu erhöhen.

Kombination mit weiteren Stoffen im Rahmen dieser Erfindung

Im Sinne der bisher beschriebenen Erfindung ist die Kombination mit weiteren Stoffen im Sinne einer Wirkungsverbesserung empfehlenswert.

1. Kombination mit synergistischen Naturstoffen

Soweit die Wirkungen der Tocotrienole von deren antioxidativen Wirkungen abhängen, ist die Zugabe bzw. gleichzeitige Gabe der Stoffe angezeigt, die die natürliche Kette (Redoxkette) des Abbaus von Sauerstoffradikalen im Körper bewirken.

Im Menschen sind dies:

Vitamin C, Glutathion, Vitamin B2, Niacin

Weitere synergistisch wirkende entzündungshemmende Kombinationen sind: Vitamin B12 (Cobalamin), Pantothenäure, Aloe-Vera Extrakte, andere Kräuterextrakte (z.B. Spitzwegerich), Zinkoxid.

Ein weiterer Stoff, dessen Verwendung hier vorgeschlagen wird, ist **Sesamin**. Sesamin kommt in Sesamsamen vor. Er ist bekannt dafür die Wirkung der Tocotrienole zu verbessern, sowie dafür, bei der Eicosanoid-Synthese im Körper den Serie-1 (omega-3-) Pfad der Eicosanoide gegenüber dem Serie-2 Pfad zu bevorzugen.

2. Kombination mit Arzneimitteln

Da die hier vorgeschlagene Erfindung auf sehr ungiftigen Naturstoffen beruht, ist deren Einsatz auch während einer gleichzeitigen Behandlung mit Medikamenten angezeigt. Als Beispiel seien hier verschiedene Arten der „Chemotherapie“ von Krebs erwähnt.

Beispiele und Studien für das vorteilhafte (sogar synergistische) Zusammenwirken mit „Tamoxifen“ (PMID 20929592) und „Docetaxel“ ([3]) sind bekannt.

Praktische Verwertung

Ohne Beschränkung anderer Arten der Verwendung wird folgendes vorgeschlagen:

Bei dem Wirkstoff (Tocotrienole) handelt es sich um ein Vitamin, das in der Natur vorkommt, und für das bereits Sicherheitsstudien und Höchstmengen (NOAEL etc) vorliegen. Unter Einhaltung der vorgeschlagenen Höchstmengen können so „Wellness“-Produkte hergestellt werden, die z.B. als Haut-Öl oder als Creme rezeptfrei zur positiven Beeinflussung von Alterserscheinungen eingesetzt werden können.

Die EU-Regulierung für Kosmetik lässt nur als „Health Claim“ zugelassene gesundheitsbezogene Aussagen zu. Für Vitamin E ist hierbei als Aussage die „antioxidative Wirkung zur Vermeidung von Zellschäden durch freie Radikale“ zulässig. Entzündungshemmung wird als Krankheit eingestuft und darf nur für Medikamente beworben werden. Allerdings kennen wir viele (auch unerwünschte) Entzündungsreaktionen, die als völlig normale, gesunde Körperfunktion betrachtet werden müssen. Dazu zählt z.B. die Schwellung und der Juckreiz nach einem Insektenstich. Auch diese lassen sich mit dem hier beschriebenen topischen Mittel lindern.

Verwendete biologische Materialien pflanzlichen Ursprungs und deren Herkunftsländer

Im Sinn dieser Patentanmeldung können auch Tocotrienole natürlichen Ursprungs verwendet werden. Verbreitet sind sogenannte TRF-Extrakte aus rotem Palmöl aus Malaysia, und Tocotrienol-Öle aus den USA. Tocotrienole werden auch in Europa aus Cerealien (Gerste) und in weiteren Ländern aus Reis hergestellt.

Verweise auf Literatur und publizierte Studien

PMID 20929592 : Breast Cancer Res. 2010 Oct 8;12(5):R81. [Epub ahead of print]
„Effectiveness of tocotrienol-rich fraction combined with tamoxifen in the management of women with early breast cancer: a pilot clinical trial.“

[1] [Mol Nutr Food Res.](#) 2008 Aug;52(8):921-9. [Wu SJ](#), [Liu PL](#), [Ng LT](#).

Tocotrienol-rich fraction of palm oil exhibits anti-inflammatory property by suppressing the expression of inflammatory mediators in human monocytic cells.

Department of Health and Nutrition, Chia-Nan University of Pharmacy and Science, Tainan, Taiwan.

[2] : Yuen Kah Hay Ph.D, School of Pharmaceutical Sciences, Universiti seins Malaysia 11800 Penang „Absorbtion and Distribution of Tocotrienols“

[3]: WN Yap et al: „g-Tocotrienol suppresses prostate cancer cell proliferation and invasion through multiple-signalling pathways“ British Journal of Cancer (2008) 99, 1832 – 1841

Schutzansprüche

1. Verwendung eines Wirkstoffes, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tocotrienolen in substantieller Abwesenheit von Tocopherolen, Derivaten von Tocotrienolen in substantieller Abwesenheit von Tocopherolen, mit Tocotrienolen angereicherten Vitamin E-Präparaten, mit Tocotrienol-Derivaten angereicherten Vitamin E-Präparaten, Tocotrienol-reichen Fraktionen von Naturprodukten und Mischungen davon für die topische Verabreichung auf dem Weg über die Haut, das Rektum oder andere Körperöffnungen um die Anreicherung des Wirkstoffs in Körperteilen unter der Haut herbeizuführen; zum Zweck der Beeinflussung der Aktivität der Transkriptionsfaktors NF-kB, insbesondere zur Verhütung oder Behandlung von normalen oder krankhaften Entzündungsvorgängen, Schmerzzuständen, Erkrankungen des Nervensystems, Herz/Kreislauf Erkrankungen, Krebs, Schwellungen, Juckreiz oder zur Verlangsamung von alterungsbedingten Veränderungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Wirkstoff eine Zusammenstellung ist, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus alpha-Tocotrienol, beta-Tocotrienol, gamma-Tocotrienol, delta-Tocotrienol, Desmethyltocotrienol, Didesmethyltocotrienol, oder Mischungen davon; oder Tocotrienol-reichen Fraktionen von Naturprodukten, insbesondere aus der Palmenart *Elaeis guineensis*, Annato-Samen oder Cerealien; oder aus anderen synthetisch oder biotechnologisch erzeugten Varianten von Vitamin E.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Tocotrienole mit Lipiden gemischt sind, die das Auftragen auf die Haut erleichtern, die Durchdringung der Haut unterstützen oder die Stabilität der Wirkstoffe unterstützen, so dass die Tocotrienole in einer Konzentration 0,2% bis zu 99% (Gewicht) vorliegen.
4. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3, unter Beigabe weiterer nach dem Stand der Technik bekannter Penetrationsverstärker bzw. Permeationsverstärker, insbesondere von ätherischen Ölen.
5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 4 zur Einbringung in die Mundhöhle zur Behandlung von entzündlichen oder anderen Veränderungen in Kiefer, Zahn oder Zahnfleisch oder zur Gesunderhaltung derselben.
6. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche wobei die Verabreichung besteht aus einem auf die Haut aufzutragenden Mittel oder in eine Körperöffnung einzubringenden Mittel in Form einer Flüssigkeit, eines „Roll-On“ Stiftes, einer Tropf-Pipette, einer Cremeartigen Substanz, einer Pumpe, einem Spray, einem Zäpfchen oder einer Kapsel.
7. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei Stoffe zugefügt werden, die der Regeneration von Vitamin E dienlich sind oder in der körpereigenen Transportkette für Radikale enthalten sind, insbesondere von Vitamin C, Riboflavin, Glutathion, Niacin, Biotin, Panthothensäure oder Vorstufen davon.
8. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei zusätzliche entzündungshemmende Mittel verwendet werden, insbesondere Vitamin B12 (Cobalamine), Zinkoxid, Allantoin oder Aloe-Vera, insbesondere bei Ausprägung des Mittels als Creme (W/O oder O/W) wodurch wasserlösliche sowie öllösliche Substanzen gleichzeitig eingesetzt werden können.
9. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche unter Verwendung einer textilen oder sonstigen Schutzhaut (Pflaster) mit dem zusätzlichen Nutzen einer Langzeitabgabe der Wirkstoffe, Vermeidung von Verlusten durch Verwischen, sowie der leichteren Anwendbarkeit unter Kleidung oder über längere Zeiträume.
10. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Versorgung des Körpers mit Vitamin E oder mit Antioxidantien ohne Verwendung des Verdauungssystems.

Zusammenfassung nach § 36 PatG

1. Bezeichnung

Lokale NF- κ B-Modulation durch topisches Tocotrienol

2. Kurzfassung

2.1. Technisches Problem der Erfindung = technische Aufgabe und Zielsetzung

Durch den Transkriptionsfaktor NF- κ B werden bei Disregulation eine Vielzahl unerwünschter Wirkungen bei Mensch und Tier hervorgerufen. Die bisherigen Mittel zur Behandlung der Wirkungen zeichnen sich durch starke Nebenwirkungen aus.

Tocotrienole begegnen dieser Disregulation.

Bei oraler Einnahme von Tocotrienolen wird aber nur ein begrenzter Spiegel erreicht.

2.2. Lösung des Problems bzw. der technischen Aufgabe

Durch Auftragen oder durch Einbringung in Körperöffnungen eines topischen Mittels mit Tocotrienolen kann effektiv eine hohe Konzentration bis mehrere Zentimeter unter der Haut erreicht werden, ohne den Körper durch extrem hohe orale Gaben zu belasten.

2.3. Anwendungsgebiet

Die vorliegende Erfindung hat folgende Hauptanwendungsgebiete:

1. Behandlung von Gelenkschmerzen oder Nervenschmerzen, beispielsweise bei chronischen Entzündungen
2. Behandlung verschiedener entzündlicher Krankheiten oder Entzündungszustände (z.B. in der Mundhöhle oder in den Augen)
3. Behandlung von Krebs und anderen proliferativen Krankheiten oder Unterstützung anderer etablierter Behandlungsarten sowie Nachsorge gegen das Wiederauftreten
4. Behandlung von Atherosklerose in Blutgefäßen, die nahe an der Hautoberfläche liegen
5. Nachsorge chirurgischer Eingriffe, durch Verminderung der postoperativen Schwellung und/oder Schmerzen
6. Behandlung von Verbrennungen durch Hitze oder Strahlung
7. Behandlung von normalen Entzündungszuständen (z.B. durch Insektenstich, starke Belastung)
8. Behandlung von Muskelkater
9. Verwendung der genannten Anwendungen für Mensch oder Tiere

3. Zeichnung

keine Zeichnung