



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 054 985 A1** 2009.05.20

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 054 985.9**

(22) Anmeldetag: **17.11.2007**

(43) Offenlegungstag: **20.05.2009**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/714** (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

(71) Anmelder:

Sauermann, Gerhard, Dr., 15324 Letschin, DE

(72) Erfinder:

Sauermann, Gerhard, Dr., 15324 Letschin, DE;

Kollias, Nikiforos, Skillman, N.J., US;

Fernandez-Kleinlein, Elena, 40474 Düsseldorf, DE;

Sauermann, Christian, 24649 Wiemersdorf, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Topische Produkte zur Reduzierung der Häufigkeit von Rezidiven bei Lippenherpes**

(57) Hauptanspruch: Topische Produkte zur Vorbeugung und Behandlung von Rezidiven durch Herpes Simplex I, die Histondeacetylase-Aktivatoren wie Resveratrol, Quercetin, Luteolin allein oder in Kombinationen enthalten und zusätzlich die Vitamine B12, B6, Folsäure und Betaine enthalten können.

Beschreibung

[0001] Sogenannter Lippenherpes wird durch primären oder rezidivierenden Befall mit Herpes simplex 1 (HSV 1) verursacht. Nach dem Abheilen der initialen Infektion findet sich HSV 1 im facialis nervus trigeminus in episomaler Form (1). Das Virus ist dort in einer metabolisch und proliferativ nicht aktiven Form vorhanden, sondern die DNA ist durch die bekannten Mechanismen epigenetischer Transkriptionsinhibierung-Methylierung von DNA-gebundenen Cytosins, Deacetylierung von DNA-umhüllenden Histonen-modifiziert (epigenetic silencing, Latenz) (2).

[0002] Latenz ist eine bemerkenswerte Eigenschaft von Herpesviren, welche die Aufrechterhaltung der genetischen Information des Virus in dem (menschlichen) Wirt für eine längere Zeit ohne lytische Replication beschreibt. HSV 1 repliziert in epidermalen Zellen, welche im Verlauf der Infektion meist zerstört werden. Die Etablierung von Latenz erfolgt in den sensorischen Ganglien und im zentralen Nervensystem (3,4).

[0003] Das Ziel antiviraler Therapie ist die Reduktion der Replikation des Virus (I), Verkürzung der mit Schmerzen und Entzündung verbundenen Phasen der Infektion (II), die Verhinderung systemischer Komplikation (Encephalitis) (III) und die Reduktion der Häufigkeit rezidivierender Infektion (IV). I–III können durch Virostatika wie Acyclovir oder Pencyclovir erreicht werden. IV wird durch die gegenwärtig praktizierte antivirale Therapie nicht erreicht. Da bis zu 20 Rezidive pro Patient und Jahr im Extremfall zu erdulden sind, ist IV ein attraktives Ziel, das den Patienten eine dringend benötigte Erleichterung vermitteln würde (5).

[0004] Dies ist durch orale Suppressionstherapie mit Virostatika zu erreichen: regelmäßige Zufuhr von Acyclovir oder Pencyclovir unterdrückt das Wiederaufflammen der Krankheit für die Dauer der Therapie. Nach Absetzen der Therapie und durch Provokation mittels sogenannter Triggerfaktoren wie Hyperthermie (Fieber), UV-Bestrahlung, Psychostress, Menstruation, Immunsuppression (HIV, Immunsuppressiva); Verletzungen der Lippen kommt es erneut zu epidermaler Infektion. Die Dauer der einzelnen Episoden beträgt 8–10 Tage.

[0005] Die Expression von Proteinen wird normalerweise durch Aktivierung von Promotoren gestartet, die im Zustand der Latenz durch die genannten Mechanismen blockiert werden. Methylierte DNA in Kombination mit deacetylierten Histonen kann nicht abgelesen werden. Um DNA zu methylieren muss eine ausreichende Konzentration an S-Adenosylmethionin, dem universellen physiologischen Methylgruppendonator für DNA-Methyltransferasen präsent sein. Zur Bereitstellung sind physiologische Konzentrationen von Folsäure und Vitamin B12, B6, B2 und Betaine wie Trimethylglyzin, Cholin oder Extrakte aus Rote Bete notwendig. Insbesondere Neuronen, die Rückzugsorte für virale DNA, reagieren empfindlich auf Defizite an Vitamin B12; erhöhte Konzentration an TNF alpha bzw. erniedrigte Konzentration an EGF in cerebrospinaler Flüssigkeit und im Serum sind die Folge. TNF alpha ist ein generell mit Entzündungen verknüpfter Faktor. Orale Zufuhr von Vitamin B12 und Folat bei trächtigen Agouti-Mäusen eliminiert bei den Nachkommen das helle Fell und die Fettleibigkeit als Folge de novo methylierter DNA-Sequenzen. In vitro Studien am HSV1-Genom weisen auf eine Transkription hemmende Rolle von DNA-Methylierung hin, desgleichen therapeutische Erfolge bei Herpes Zoster mit Vitamin B12 (6). Auch die Zunahme chronischer HSV3-Infektionen verbunden mit konstantem Schmerz in älteren Patienten deutet auf die Bedeutung von DNA-Methylierung bei Latenz hin: mit zunehmendem Alter fällt die Serum-Konzentration an Vitamin B12 konstant (7).

[0006] Auch der negative Einfluss von Steroiden, einer das Methylierungspotential reduzierenden Substanzklasse, unterstützt die o. g. Schlussfolgerung. Acetylierte Histone erlauben Transkription; dies ist durch Inhibition von Deacetylasen bzw. durch Aktivierung von Acetylasen zu erzielen. Deacetylierte Histone inhibieren die Transkription der eingebetteten DNA vermutlich aus stereochemischen Gründen nicht.

[0007] Die folgenden Resultate unterstützen diese mechanistischen Vorstellungen:

- a) Trichostatin inhibiert Histondeacetylasen; hyperacetylierte Histone aktivieren den für rezidivierenden Befall notwendiger IE (immediate early gene) Promoter (8);
- b) Natriumbutyrat, ein Histondeacetylase-Inhibitor, reaktiviert mit hoher Wahrscheinlichkeit latente HSV1 in Mäusen (9);
- c) Valproinsäure, welche ebenfalls Histon-Deacetylasen inhibiert, potenziert die Replikation von Cytomegaloviren und Epstein-Barr-Viren (10);
- d) Im Gegenteil hemmt Resveratrol, ein Histondeacetylase-Aktivator, die Replikation viraler DNA (11).

[0008] Trichostatin erhöht den Acetylierungsgrad von Histonen und in der Folge die Thermosensitivität der Zelle, was äquivalent mit dem Einfluss von Hyperthermie-Fieber ist ein Rezidive auslösender Faktor- bei nicht mit Trichostatin behandelten Patienten zu sein scheint. Hitzeschock hemmt Histondeacetylasen und reduziert

somit die Transkriptionshemmung. UV-Strahlung zerstört Folsäure, welche für die Aufrechterhaltung des DNA-Methylierungsstatus notwendig ist. UV-Strahlung erzeugt auch die Vorstufen von Vitamin D, das sowohl aktivierend wie desaktivierend auf Transkription einwirkt (12): die Synthese von Interferon gamma wird gehemmt. Rezidive sind die Folge.

[0009] Verletzungen der Lippen triggern Rezidive; dies wird durch die im Speichel enthaltenen Thiocyanationen induziert, die nach Bindung an Histone einen mit Hyperacetylierung vergleichbaren Zustand zeigen.

[0010] Histone-Deacetylierungs-Aktivatoren umfassen (13):
 Transstilbenderivate wie Piceatannol, Resveratrol,
 Chalconderivate wie Butein und Isoliquiritigenin,
 Flavonederivate wie Fistein, 3,6,3',4'-Tetrahydroxyflavon, Quercetin, 5,7,3', 4',5'-Pentahydroxyflavon, Luteolin.

[0011] NAD-Derivate, Dihydrocumarin-, Naphtopyranon- und 2-Hydroxy-Naphtaldehyd-Abkömmlinge sind als Histondeacetylase-Inhibitoren aus den Präparaten auszuschließen.

[0012] Die Präparate können als Salben, Cremes, Lotionen, Pflegestifte, Hydrocolloide formuliert werden.

[0013] Als generelles Beispiel für ein Rezidive dämpfendes bzw. unterdrückendes Produkt sei die folgende Zusammensetzung eines Lippenstiftes für den täglichen Gebrauch angeführt:

Castor Öl	ad 100%
Ethylhexylpalmitat	15%
Candelillawachs	10%
Ozokerit	10%
Bienenwachs	2.50%
UP/Hexadecen-Copolymer	0.25%
Pigmente	12%
Cobalamin	0.10%
Folic acid	1%
Resveratrol	1%
Quercetin	1%.
Piceatannol	1%

Patentansprüche

1. Topische Produkte zur Vorbeugung und Behandlung von Rezidiven durch Herpes Simplex I, die Histondeacetylase-Aktivatoren wie Resveratrol, Quercetin, Luteolin allein oder in Kombinationen enthalten und zusätzlich die Vitamine B12, B6, Folsäure und Betaine enthalten können.

2. Topisches Produkt nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass Histondeacetylase-Aktivatoren wie Resveratrol, Quercetin, Luteolin allein oder in Kombinationen in Konzentrationen von 0.001–10% enthalten sind.

3. Topisches Produkt gemäss einem der Ansprüche 1–2, dadurch gekennzeichnet, dass Vitamin B12 in Konzentrationen von 0,0001–1% ist.

4. Topisches Produkt gemäss einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass Folsäure in Konzentrationen von 0,01–5% enthalten ist.

5. Topisches Produkt gemäss einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass Vitamin B6 in Konzentrationen von 0,01–5% enthalten ist.

6. Topisches Produkt gemäss einem der Ansprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, dass Betaine in Konzentrationen von 0.01–10% enthalten sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen