

Toni Gradl

# Von der Mikronisierung zum Quantenpunkt

## Neue Technologien in der Phytotherapie

Ein grundlegendes Problem der Phytotherapie ist es, den Wirkstoff der Pflanze für den Körper verfügbar zu machen. Dies ist häufig allein durch die klassischen Methoden (wässriger, ethanolischer, ölgiger Extrakt) oder auch durch Lösen in überkritischem Kohlendioxid nur unzureichend möglich. Ein Verfahren der Wahl ist dann die Fein- und Feinstvermahlung.

Sobald die Partikelgröße mit einigen Nanometern in den Bereich der deBroglie-Wellenlänge kommt, gelten quantenchemische Gesetzmäßigkeiten. Es ist mittlerweile bekannt, dass Steuerstoffe auf ihre Rezeptoren nicht erst nach der Anheftung wirken, sondern bereits aus der Entfernung über elektromagnetische Wellen. Wenn der Steuerstoff Halbleitercharakter hat (wie viele phyto gene Wirkstoffe), kann man ihn mit einem Nanokristall (z. B. kolloidale Kieselsäure) zu einem Quantenpunkt verbinden, der jetzt die elektromagnetischen Wellen teilkohärent abstrahlt. Mit extrem geringen Mengen an Stoff kann so ein Maximum an Wirkung erreicht werden. Nebenwirkungen werden minimiert oder entfallen ganz.

### Partikel bis 100 nm

In der Pharmakologie und Kosmetik sind die Chemie und Physik fein- und feinstverteilter Stoffe als Dispersion, Suspension, Emulsion oder als Liposom seit langem ein wichtiges Thema. Dabei ändern sich mit dem Zerteilungsgrad wichtige physiologische Eigenschaften, insbesondere in Hinblick auf den Transport der Wirkstoffe an den Wirkort (Hörter, Dresmann 2001).

Neben diesen klassischen Verfahren gibt es inzwischen neue wichtige Aufbereitungstechniken wie die Mikronisierung von festen Wirkstoffen bis zu Partikeln unter 20 µm (Pigmente, mineralische Pudergrundlagen, feste Pflanzendrogen), die keine oder nur geringe

Löslichkeit (unter 0,1 mg/l) zeigen. In Einzelfällen können dabei Zerteilungsgrade von 100 nm erreicht werden, meist ist jedoch die Korngröße nicht kleiner als 1000 nm bis 500 nm (1,0 bis 0,5 µm) (Müller et al. 2004). Viele Stoffe beginnen bei feinerer Zerteilung zu schmierern. Dem kann abgeholfen werden durch eine starke Kühlung mit flüssigem Stickstoff oder festem Kohlendioxid bei der Vermahlung (Juhnke, Weichert 2005). Dies findet aber in der Praxis wenig Verwendung. Ein weiteres Problem der Feinstvermahlung ist die Kontamination mit dem zunehmend starken Abrieb der Mühle. Nach der Zerteilung muss auch noch beachtet werden, dass es nicht zu sekundären Verbackungen kommt, die den erreichten Effekt teilweise oder ganz aufheben können.

Die Mikronisierung ermöglicht eine

- Verbesserung des Dispergiervhaltens in Suspensionen
- Verbesserung der Sensorik
- Vergrößerung der spezifischen Oberfläche
- Verbesserung der Textur
- Verbesserung der Viskosität von Cremes, Gelen und Lotionen
- besseres Lösungsverhalten
- potenzielle Erhöhung der Bioverfügbarkeit

Zur Herstellung sehr kleiner Partikel gibt es außer der Vermahlung weitere Techniken (Hu et. al. 2004) wie

- Lösung in überkritischen Flüssigkeiten
- Sprühgefrieren
- Evaporation von Lösungsmitteln

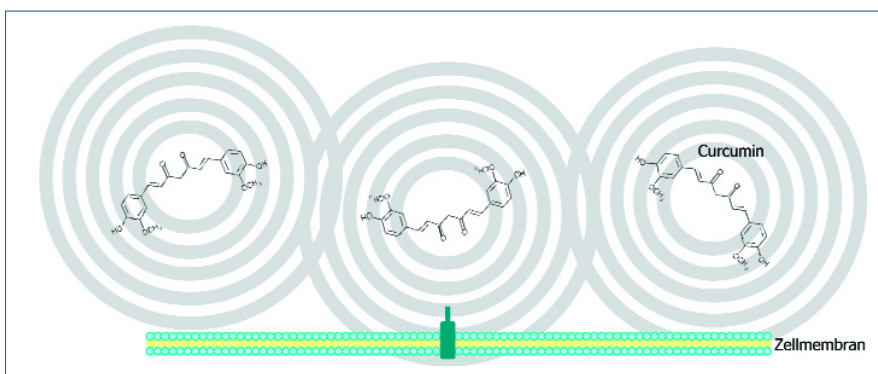


Abb. 1: Molekülschwingungen von Curcumin, teilweise Auslöschung durch Interferenz

### Verwendung von Kurkumin auf Kieselsäure-Nanokristallen bei Rheumatoider Arthritis:

An der Rheumatoide Arthritis ist eine Immunpathogenese wesentlich beteiligt (Gradl 2003). T-Lymphozyten aktivieren die synovialen Makrophagen, die wiederum die entscheidenden Zytokine TNF-α und IL-1 sezernieren und damit die Osteoklasten und Chondrozyten veranlassen im Zweifangsangriff Knorpel und Knochen zu zerstören. In einem Teufelskreis produzieren nunmehr Chondrozyten große Mengen an FGF und GM-CSF, die wiederum die Makrophagen stimulieren (Abb. 4).

Kurkumin, der Farbstoff der Gelbwurz ist in der Lage, TNF-α über eine Hemmung der NFκB-Transkriptionsfaktoraktivierung zu hemmen, der Teufelskreis wird unterbrochen.

19 Personen, die an rheumatischen Erkrankungen litten, erhielten über 2 bis 6 Wochen drei Tabletten (mit je 0,2 mg Kurkumin auf 9,4 mg Kieselsäure) pro Tag. In 14 Fällen verbesserten sich die Symptome, in zwei Fällen erfolgte keine Nachkontrolle und nur in zwei Fällen wurde eine Verschlechterung beobachtet (Abb. 5).

Bei Hunden und Pferden ergaben sich ähnliche Effekte. Eine weitere Studie über längere Zeit läuft derzeit.

Eine weitere Technologie ist auch die Verwendung sehr kleiner Trägerpartikel (Nanocarrier) für Wirksubstanzen, die dann als drug-delivery-system eingesetzt werden. In vielen Fällen ist damit sogar ein Transport bis in das Zellplasma möglich.

### Die Bindung von Wirkstoffen an Nanocarrier bietet eine Reihe von Vorteilen:

- Gleichbleibende Qualität
- Lagerstabilität
- Schutz vor Oxidation
- Bessere Rieselfähigkeit
- Keine Keimbelastung
- Kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen
- Deutlich geringere Dosis (drug delivery system über Monozyten)
- Geringere Kosten

### Partikel unter 50 nm

Eine drastische Änderung der physiologischen Eigenschaften ergibt sich, wenn die

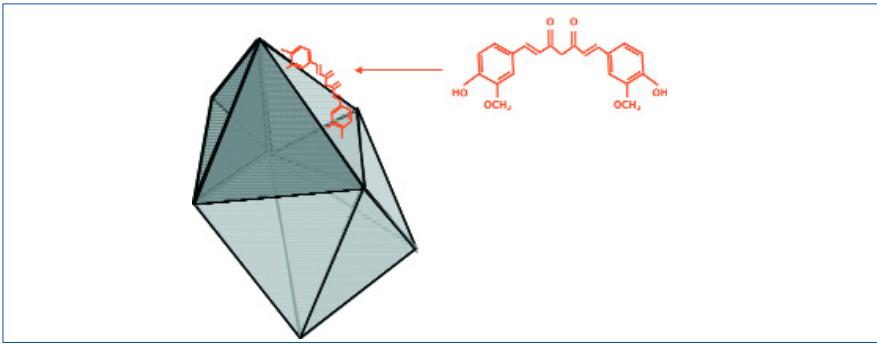


Abb. 2: Quantenpunkt aus einem Nanokristall (Kieselsäuredodekaeder) und einem phyto-genen Halbleiter (Kurkumin)

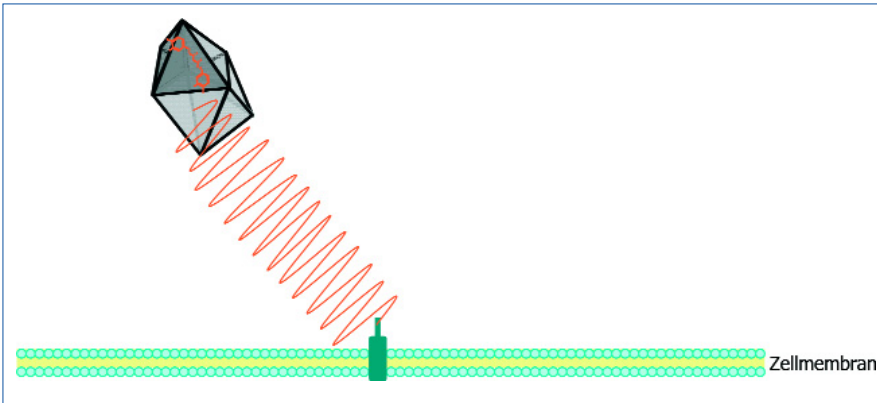


Abb. 3: Einwirkung teilkohärenter Molekülschwingungen eines Quantenpunktes auf die  $\alpha$ -heli-kalen Antenne eines Rezeptors

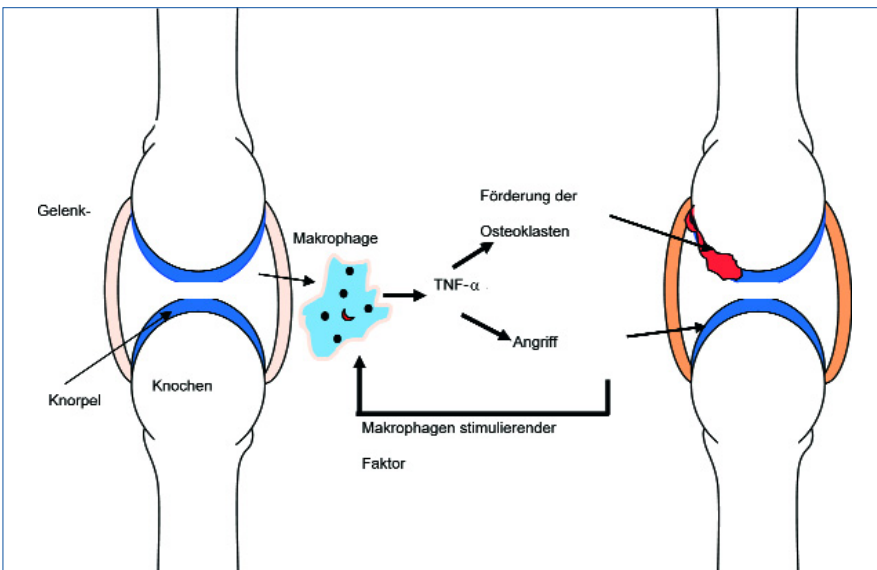


Abb. 4: Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (Foto mit freundl. Genehmigung des Journal f. Orthomol. Medizin)

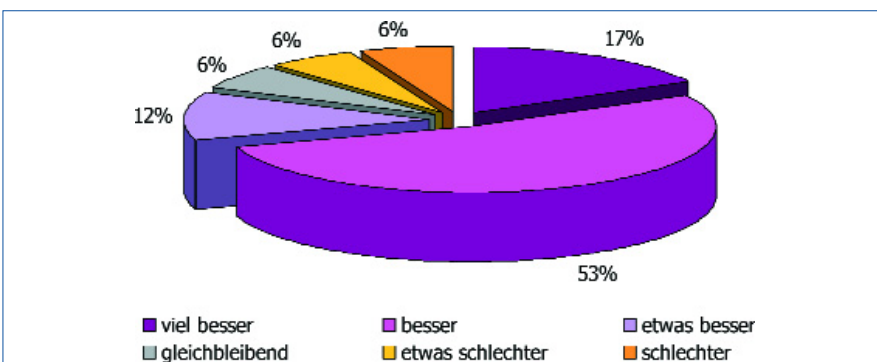


Abb. 5: Verwendung von Kurkumin bei rheumatoider Arthritis

Partikel kleiner als 50 nm werden und es sich entweder um Nanokristalle aus wenigen Molekülen handelt oder um Grenzschichtstrukturen (Kern-Schale-Nanokristalle). Solche Grenzschichten können zwischen verschiedenen Materialien mit Halbleitereigenschaften bzw. Farbstoffen mit kristalloiden Halbleitern, so genannten Quantenpunkten entstehen (Reed MA 1993).

Viele phyto-gene Wirkstoffe sind Halbleiter; konjugierte Doppelbindungen, aromatische Ringsysteme oder Chinone ebenso wie Farbigekeit sind Indikatoren dafür.

In dieser Größenordnung gelten quantenmechanische Gesetzmäßigkeiten umso mehr, je kleiner die Partikel werden. Die Größe der Partikel liegt bereits im Bereich der deBroglie-Wellenlänge (für ein Elektron bei 20 °C:  $\lambda = 7,6$  nm). Die bisherige praktische Verwendung von Quantenpunkten erfolgt in LEDs als 1-Photonenquelle sowie zukünftig als billigere und effektivere Photovoltaikzellen. Die Herstellung kann kostengünstig über Kolloidsynthese, aber auch über gesteuerte Pyrolyse erfolgen.

Obwohl seit 70 Jahren fester Bestandteil der Naturwissenschaften, hat die pharmazeutische und kosmetische Chemie bisher merkwürdigerweise einen Bogen um die Quantenphysik gemacht, obwohl sie gleichzeitig kernmagnetische Resonanz und Elektronenspinresonanz als analytisches Werkzeug verwendet. In den 1970-er und 1980-er Jahren des vorigen Jahrhunderts wurden die Grundlagen der Quantenbiologie erarbeitet (Czerski 1975; Popp 1980; Popp 1985; del Guidice 1981; del Guidice 1989; Hameroff 1984).

Die von der Biophysik seit etwa 30 Jahren untersuchten Vorgänge der elektromagnetischen Steuerungsvorgänge haben sich stark auf die Wellenlängen in und in der Nähe des sichtbaren Lichtes konzentriert. Interessanterweise fungieren dabei alpha-helikale Teile der Rezeptoren an der Zelloberfläche gleichzeitig als Hohlraumantennen mit der Eigenschaft, Bosonen wie z. B. Photonen autokatalytisch zu kondensieren. Das alte, auf Ehrlich zurückgehende und von Clark modifizierte Konzept des chemischen Schlüssel-Schloss-Rezeptors bedarf daher dringend einer Revision (Clark 1933). Es hat nie schlüssig die Geschwindigkeit erklärt, mit der chemische Signale eine Reaktion hervorrufen können. Wir wissen heute, dass Steuerstoffe nicht erst an Rezeptoren andocken müssen. Physiologisch wirkende Moleküle senden elektromagnetische Signale aus (Kern-, Elektronenspin-, Zyktronresonanz sowie von emittierten Photonen und von Bindungsschwingungen) (Abb. 1). Diese werden in nanoskalierten Hohlraumresonatoren empfangen. Solche sind tubuläre DNA, das Zytoskelett, Kollagenfasern (ein Drittel aller Körpersubstanz) insbesondere aber auch alpha-helikale Proteine (Antennen) an Rezeptoren



### Dr. rer. nat. Toni Gradl

wurde 1943 in Cham / Oberpfalz geboren. Studierte Biologie in Würzburg, Köln, Freiburg mit der Fachrichtung Mikrobiologie. Seit 1978 freiberufliche Tätigkeit im Bereich F&E (Aquakultur, Veterinärmedizin, Landwirtschaft).

#### Kontakt:

Oberviechtafell 5, D-94267 Prackenbach  
Tel.: 09944 / 302898

ren. Die elektromagnetische Übertragung geschieht mit annähernder Lichtgeschwindigkeit, wobei viele Wellen (abhängig von der Frequenz) tief ins Gewebe eindringen, ja durch den Körper hindurch wirken können. Dies ist vergleichbar mit einem Auto, das sowohl mit dem Schlüssel als auch (auf Entfernung) elektronisch geöffnet und geschlossen werden kann.

Wahrscheinlich leitet die  
elektromagnetische Kopplung die  
Wirkstoffe an ihre Rezeptoren.

### Daraus ergeben sich vollkommen neue Ansätze in Biologie und Medizin:

Kristalle und kristallähnliche Cluster sind in der Lage, die Kohärenz elektromagnetischer Wellen zu erhöhen (Abb. 2 und 3). Dies wird bei der elektromagnetischen Welle Licht im Laser ausgenutzt. Aus dem inkohärenten Licht einer Neonröhre wird so ein kohärenter Lichtstrahl, mit dem man z. B. Material schneiden oder Augen operieren kann. Versuche zeigten, dass sich mit nanoskalierten Tetraedern aus pyrogenem Siliziumdioxid die physiologische Wirkung von Molekülen verstärken lässt. Kurkumin oder Humulon z. B. zeigen bei Bindung an 20-nm-Cluster eine ca. 50-fach stärkere physiologische Wirkung (Gradl 2003; Gradl 2004). Wird der Cluster auf 6 nm (13 Moleküle, Dodekaeder mit einem Zentraltetraeder) verkleinert, so erhöht sich die Wirkung noch einmal erheblich (Gradl unpubl.). Voraussetzung ist dabei offenbar, dass sowohl der nanoskalierte Träger (Kern) als auch das Wirkstoffmolekül (Schale) als Feststoff-Halbleitereigenschaften haben, also Quantenpunkte sind. Für die physiologischen Wirkungen in dieser Anwendungsform spielen die „klassischen“ chemischen Eigenschaften von Wirkstoffen offenbar eine geringere Rolle gegenüber ihrem Wellencharakter. Nebenwirkungen werden drastisch vermindert oder entfallen.

Einige Ergebnisse mit bioaktiven, phyto-genen Quantenpunkten sind bereits publiziert, weitere Publikationen werden folgen. Derzeit stehen zur Verfügung:

- **TNF- $\alpha$  Hemmer:** Mit nur 0,6 mg Kurkumin pro Tag gelingt es, rheumatoide Arthritis anzugehen (Gradl 2003, vgl. Kasten).

- **TH2/TH1-Shift:** Mit nur 1,8 mg Humulon und 1,8 mg Procyanidin pro Tag gelingt es, Allergien (Gradl 2004; Kelly Gradl 2007) und AIDS die Grundlage zu entziehen bzw. (Sacher 2007) ins Krebsgeschehen einzugreifen.

- **Induktion der Kollagensynthese:** Mit nur 1,5 mg eines Guronsäurekomplexes pro Tag gelingt es, die Produktion von Kollagen zu induzieren und Cellulite und Falten anzugehen.

- **Pflanzen:** Selbst hier kann man eingreifen. Mit nur 1 g eines Guronsäurekomplexes und 2 g Humulon pro Hektar kann man (1x im Jahr gesprüht) den Ertrag von Nutzpflanzen im Mittel um 16 % erhöhen (von 5,4 % bei Gurken bis 27 % bei Zucchini).

### Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung

Die Handhabung von Feinststäuben stellt hohe Anforderungen an die Produktion. Unter-

halb von 50 nm ist nur noch die Handhabung in flüssiger (kolloidaler) Phase praktisch möglich. Die Wirkstoffe sollten in leicht abdampfbaren Medien (polare Medien, überkritische Flüssigkeiten wie Kohlendioxid) löslich sein. Beim Einsatz in Pulverform müssen Vorkehrungen getroffen werden, um Sekundärverklumpungen zu vermeiden.

Der Umgang mit künstlich erzeugten Nanopartikeln ist recht neu. Ihre erwünschte Fähigkeit, Zellwände und andere Barrieren des Körpers in Mensch und Tier leicht zu überwinden, kann natürlich zu unbekanntem toxischen Risiken führen. Andererseits ist der Mensch seit jeher Feinststäuben aus der Luft ausgesetzt. Auch die meisten natürlichen Wässer enthalten kolloidal gelöste Kieselsäure. Offenbar sind Mensch, Tier und Pflanze an eine solche Exposition angepasst. Daher muss in der Forschung stets darauf geachtet werden, wenn neue Strukturen künstlich erzeugt werden, deren Gefahren im Vorfeld zu erkunden. Vorsichtshalber sollte man daher auf gut bekannte Stoffe wie kolloidale Kieselsäure als Träger ausweichen.



### Literaturhinweise

Clark A: The mode of action of drugs on cells, London Edward, Arnold & Co, 1933

Czerski P.: Experimental models for the evaluation of microwave biological effects; Proc. IEEE 63(11); 1540-1544, 1975

Del Giudice E, Doglia S, Milani M, Smith CW, Vitiello G: Order and structure in living systems (1984) In: Magnetic flux quantization and behaviour in living systems; Physica Scripta 40; 786-791, 1989

Del Giudice, Doglia S, Milani M: Nonlinear properties of coherent electric vibrations in living cells, Physics Lett. 12; 402-404, 1981

Gradl T: Steuerung von Zytokinen bei Rheumatoider Arthritis durch Gewürze und Gewürzextrakte. J f Orthomolekulare Medizin 11(3); 42-47, 2003

Gradl T: Steuerung von Zytokinen durch Naturstoffe bei Allergien vom Soforttyp; J f Orthomolekulare Medizin 12(2); 79-85, 2004

Hameroff SR, Smith SA, Watt RC: Nonlinear electrodynamic in cytoskeletal protein lattices; In: Adey, WR, Lawrence AF (eds.): Nonlinear electrodynamic in biological systems 567-583, 1984

Hörter D, Dressmann JB: Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal drug. Advanced Drug Delivery Rev. 46; 75-87, 2001

HU J, Johnston KP, Williams III RO: Nanoparticle engineering process for enhancing the

dissolution rates of poorly water soluble drugs. Drug Development and Industrial Pharmacy 30(3); 233-245, 2004

Juhnke, M; Weichert, R: Nanoparticles of soft materials by high-energy milling at low temperatures, Congress Manuscripts of the 7th World Congress of Chemical Engineering, 10.-14. July 2005, Glasgow, Scotland,

Kelly G, Gradl T: Einsatz einer Nahrungsergänzung bei Allergien vom Soforttyp. CO'MED 05; 34-36, 2007

Müller RH, Schmidt S, Buttle I, Akkar A, Schmitt J, Brömer S: SolEmuls®-novel technology for the formulation of i.v. emulsions with poorly soluble drugs. Int J Pharmaceutics 269; 293-302, 2004

Reed MA: Quantum dots: Scientific American 268(1); 118, 1993

Popp FA: Über die Bedeutung elektrodynamischer Kopplungen in biologischen Systemen; Phys. Med & Rehabil. 21(6); 334-338, 1980

Popp FA: Principles of quantum biology as demonstrated by ultra weak photon emission from living cells; Proc. Int. Conf. on Lasers, Las Vegas; 311-316, 1985

Sacher J: Die Förderung der körpereigene Fähigkeit Tumorzellen zu eliminieren: CO'MED 08; 17-18, 2007

Shim M, Guyot-Sionnest P: n-type colloidal semiconductor nanocrystals. Nature 407 (6807); 981-983, 2000