

Vortragsszusammenfassungen

Firmenseminar 2



Betulin für die Haut - Neue Erkenntnisse zur Galenik, Anwendung und Wirkung

Mit freundlicher Unterstützung der Firma
Birken GmbH, Niefern-Öschelbronn

FS 2: Betulin für die Haut - Neue Erkenntnisse zur Galenik, Anwendung und Wirkung

Betulsionen – Neue Einblicke in eine innovative Galenik

Apothekerin Marta Grysko

unter Mitarbeit von Rolf Daniels

Pharmazeutische Technologie, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

Dermale Formulierungen spielen nicht nur in der Hautpflege, sondern auch als Arzneiform in der Medizin eine wichtige Rolle. Dabei handelt es sich oft um mehrphasige Systeme, wie zum Beispiel O/W- oder W/O-Emulsionen. Aufgrund der thermodynamischen Instabilität dieser Systeme werden häufig Stabilisatoren wie Tenside eingesetzt, um eine ausreichende Lagerstabilität zu gewährleisten. Durch Herabsetzen der Grenzflächenspannung zwischen den Phasen erleichtern sie Emulsionsbildung und verhindern ein Zusammenfließen der dispersen Phase.

Tenside können jedoch nicht zuletzt durch ihren penetrationsfördernden Effekt zu Unverträglichkeiten führen. Daher richtet die moderne Forschung ihren Blick zunehmend auch auf tensidfreie Emulsionen. Vor allem die Entwicklung von W/O-Formulierungen ist aufgrund ihrer hervorragenden hautpflegenden Eigenschaften und ihrer guter Verträglichkeit bei empfindlicher Haut von besonderem Interesse. Diese sind jedoch üblicherweise deutlich schwieriger zu formulieren und herzustellen als O/W-Rezepturen.

Daher beeindruckt es umso mehr, wie scheinbar mühelos es gelingt, mit einem aus Birkenrinde gewonnenen Triterpentrockenextrakt W/O-Emulsionen (Betulsionen) zu stabilisieren. Dieser Trockenextrakt wird aus dem Birkenkork gewonnen und enthält ein Substanzgemisch aus der Gruppe der Betuline, vor allem Betulin (ca. 80 %). Betuline sind pentazyklische Triterpene aus dem sekundären Pflanzenstoffwechsel.

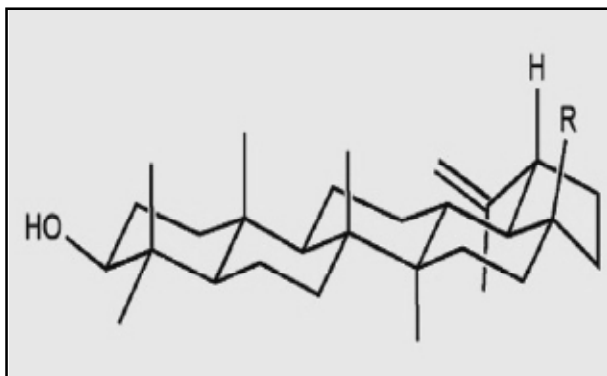


Abbildung 1: Chemische Struktur von Betulin R = CH₂OH, Betulinsäure R = COOH und Lupeol R = CH₃



Messungen der Grenzflächenspannung zeigen, dass der Birkenrindentrockenextrakt (BTE) im Vergleich zu klassischen Emulgatoren nur eine sehr geringe Grenzflächenaktivität aufweist. Während es beim Einsatz des W/O-Emulgators Macrogol-(2)oleylether (Brij 92) schon bei einer geringen Konzentration von 0,3 g/100 ml zu einer Grenzflächenspannungserniedrigung zwischen Öl und Wasser von 25 mN/m kommt, zeigt der BTE bei gleicher Konzentration eine Absenkung von höchstens 14 mN/m. Somit tritt der Tensidcharakter des Extrakts bei der Emulsionsstabilisierung in den Hintergrund und Betulsionen werden zu Recht als „tensidfrei“ bezeichnet.

Ramanmikroskopische Aufnahmen der Betulsionen geben einen tieferen Einblick in das vorliegende System und stützen die Hypothese, dass es sich bei Betulsionen um feststoffstabilisierte Emulsionen handelt. Während jedoch bei anderen Pickering-Emulsionen die Grenzfläche komplett mit dem Feststoff belegt ist, ordnen sich die Trockenextraktpartikel nur partiell an der Grenzfläche an. Die Stabilisierung der Betulsionen scheint auf eine spezielle Fixierung der Wassertropfen im Oleogel des BTE zurückzuführen zu sein. Der Einsatz des BTE ermöglicht somit ein innovatives Formulierungskonzept, das durch seine Stabilität, einfache Herstellung sowie die geringe Anzahl an Inhaltsstoffen und damit verbunden gute Verträglichkeit begeistert.



FS 2: Betulin für die Haut - Neue Erkenntnisse zur Galenik, Anwendung und Wirkung

Bedeutung der Betuline für die Dermatologie

*Dr. Melanie Laszczyk,
Birken GmbH, Niefern-Öschelbronn*

Betuline sind im letzten Jahrzehnt in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Es handelt sich dabei um eine Gruppe eng verwandter pentazyklischer Triterpene, welche ein Lupan-, Oleanan- oder Ursangrundgerüst besitzen und im Pflanzenreich weit verbreitet sind. Aufgrund der historisch frühen Beschreibung des Betulins 1788 durch Lowitz, seiner Anreicherung (bis zu 34 % w/w) im weißen Kork der Birke (*Betula alba*) und der damit verbundenen Anschaulichkeit bietet es sich als Leitsubstanz und Namensgeber für diese Gruppe an.

Mit einem patentierten Herstellungsverfahren ist es möglich, aus Birkenkork einen zu 80 % aus Betulin bestehenden Triterpentrockenextrakt (Betulin-Extrakt) zu gewinnen, der in geringerer Menge weitere Betuline wie Lupeol, Betulinsäure, Erythrodiol und Oleanolsäure enthält. Aus dermatologischer Sicht weist er interessante Eigenschaften auf. Zum einen bildet er die Grundlage eines neuen feststoffstabilisierten Emulsionssystems („Betulsion“), das auf tensidische Emulgatoren verzichten kann und aufgrund der antimikrobiellen Wirkung der Betuline ohne Konservierungsstoffe auskommt. Zum anderen ist der Trockenextrakt aus pharmakologischer Sicht aufgrund der für die Betuline bekannten Wirkungen von Interesse. Für alle Komponenten sind *in vitro* und *in vivo* antientzündliche Effekte bekannt. Zahlreiche Publikationen weisen darauf hin, dass diese je nach Entzündungsstimulus auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen. Besonders in den Fokus der Forschung gerückt ist die differenzierungsfördernde Wirkung der Triterpensäuren auf Keratinozyten. Untersuchungen *in vitro* sowie *in vivo* mit Betulin- und Oleanolsäure belegen eine Aufregulation verschiedener Differenzierungsmarker, die im Mausmodell mit einer Regeneration der Epidermis nach Schädigung der Hautbarriere einhergeht. Neueste Untersuchungen zeigen, dass die Komposition der Betuline im Triterpenextrakt aus Birkenkork ähnliche Effekte besitzt. Weiterhin zeichnet sich für den Betulin-Extrakt eine wundheilungsfördernde Wirkung ab.

Seit 2004 wird der Betulin-Extrakt in der Pflegeserie Imlan® erfolgreich als erste Anwendungsform der Betuline im Bereich der medizinischen Hautpflege eingesetzt.



FS 2: Betulin für die Haut – Neue Erkenntnisse zur Galenik, Anwendung und Wirkung

Eigeneffekte der tensidfreien W/O-Emulsion mit Betulin

*Prof. Dr. med. Wolfgang Gehring,
Hautklinik am Städt. Klinikum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe*

Betulin-Emulsionen sind emulgatorfreie W/O-Emulsionen, die bei trockener empfindlicher Haut mit gestörter epidermaler Barrierefunktion eingesetzt werden. Nach experimenteller Schädigung der Hautbarriere mittels eines repetitiven Waschvorgangs mit 0,1 % Natrium-Laurylsulfat-(NLS)-Lösung wurde ihr Effekt im Vergleich zur wasserhaltigen hydrophilen Creme NRF auf die Regeneration der geschädigten Hautbarriere und auf die begleitende entzündliche Irritation untersucht. Nach einwöchiger Anwendung wurde eine gegenüber unbehandelter Haut signifikante Erhöhung der Hornschichtfeuchtigkeit bei gleichzeitiger Verminderung des transepidermalen Wasserverlustes gemessen. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit der als Kontrolle ebenfalls geprüften wasserhaltigen hydrophilen Creme NRF. Einfluss auf die durch den Waschtest hervorgerufene entzündliche Begleitreaktion, die als Anstieg der corialen Durchblutung und als Ausbildung einer Rötung dokumentiert werden konnte, war nur durch die Betulin-Emulsionen möglich. Es konnte eine signifikant raschere Normalisierung des Blutflusses durch die beiden getesteten Betulin-Emulsionen im Gegensatz zur unbehandelten und zu der mit wasserhaltiger hydrophiler Creme NRF behandelten Fläche gezeigt werden. Daraus lässt sich eine antiinflammatorische Wirkung der Betulin-Emulsionen ableiten, was sie deutlich von der Vergleichsformulierung unterscheidet. Aufgrund der nachgewiesenen regenerativen und antientzündlichen Wirkung der untersuchten Betulin-Emulsionen bietet sich eine neue Alternative für den Einsatz in der Hautpflege und im Hautschutz bei reduzierter epidermaler Barrierefunktion.



FS 2: Betulin für die Haut – Neue Erkenntnisse zur Galenik, Anwendung und Wirkung

Topische antipruritische Therapie

*Prof. Dr. med. Sonja Ständer,
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten,
Westfälische Wilhelms-Universität, Münster*

Eine topische Therapie bei chronischem Pruritus verfolgt unterschiedliche Ziele, unter anderem die Therapie von Kratzläsionen bis hin zur Prurigo nodularis, Reparatur der Hautbarriere und Therapie Xerosis oder die Beeinflussung der sensorischen Rezeptoren, um Pruritus direkt am Entstehungsort zu unterdrücken. Langfristiges Ziel ist auch eine Chronifizierung des Symptoms auf kutaner Ebene durch neuronale Hyperplasie oder Sensibilisierung neuronaler Zielstrukturen zu verhindern. Dementsprechend sind in den letzten Jahren verschiedene Konzepte zur kurz- und langfristigen Juckreizstillung verfolgt worden. Kurzfristig lindert zum Beispiel Menthol oder Campher durch direkte Bindung an die entsprechenden Rezeptoren das Jucken. Neuere Derivate vermögen den Pruritus über Stunden zu lindern. Andere Therapien, die direkt neuronale oder epidermale Rezeptoren beeinflussen, sind das Capsaicin oder der neuere Cannabinoidrezeptor-Agonist Palmitoylethanolamin. Antientzündliche Therapien wie topische Steroide oder Calcineurininhibitoren zeigen ebenfalls langfristigen antipruritischen Effekt zusätzlich zu der antiinflammatorischen Wirkung. In diesem Zusammenhang ist Betulin eine interessante neue antipruritische und möglicherweise auch antiinflammatorische Substanz. Betulin ist die Leitsubstanz einer Gruppe von pentazyklischen Triterpenen, die in besonders hohen Konzentrationen im Kork der weißstämmigen Birke vorkommen. In einer offenen Anwendungsbeobachtung mit 23 Patienten mit Pruritus auf unveränderter Haut (9 Frauen, 14 Männer; 25 - 86 Jahre, Mittelwert 57,7 Jahre) sowie 20 Patienten mit chronischen Kratzläsionen (13 Frauen, 7 Männer, 26 - 80 Jahre, Mittelwert 61,6 Jahre) überprüften wir die antipruritischen Eigenschaften. Vor und nach Therapie erfolgte eine ausführliche klinische Untersuchung mit Dokumentation vorhandener Kratzläsionen mittels Prurigo-Score sowie der Pruritusintensität laut Visueller Analog Skala (VAS) von 0 bis 10. Fünf Patienten brachen die Anwendung vor der zweiten Woche ab. Die restlichen Patienten konnten evaluiert werden (Analyse intention-to-treat). Bei 56,5 % der Gruppe 1 (13/23) und 70 % der Gruppe 2 (14/20) konnte ein antipruritischer Effekt dokumentiert werden. Der dynamische Pruritus-Score (Intensitätsreduktion in Prozent) der Patienten mit einem Ansprechen ergab eine Pruritusreduktion von 66,8 % in der Gruppe 1 und 82,7 % in Gruppe 2. Die Analyse der VAS-Werte vor und nach Therapie zeigte ebenfalls ein 2,6-fach besseres Ansprechen der Gruppe 2. Bei den Patienten der Gruppe 2 kam es in den zwei Wochen zu einer leichten Regredienz vorhandener Kratzläsionen (Prurigoscore im Mittel vor/nach Therapie: 2,65/2,0). Die Therapie wurde von nahezu allen Patienten (95,3 %) gut toleriert. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die topische Anwendung von Betulin eine effektive adjuvante Behandlungsoption mit guter Verträglichkeit bei Patienten mit chronischem Pruritus und insbesondere bei Prurigo nodularis darstellt.

