

# Vortragsszusammenfassungen

## Firmenseminar 2



### Betulin für die Haut - Entwicklung, Galenik und Anwendung der betulinbasierten Hautpflege

Mit freundlicher Unterstützung der Firma  
Birken GmbH, Niefern-Öschelbronn

# Die Entwicklung einer betulinbasierten Hautpflege

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

Betulin ist ein neuer natürlicher Wirkstoff in der medizinischen Hautpflege. Er ist Namensgeber einer Gruppe von pentazyklischen Triterpenen, den Betulinen, die vor allem im Kork der weißstämmigen Birke in großen Mengen vorkommen (bis zu 40 %), als Metabolite des sekundären Pflanzenstoffwechsels jedoch auch in anderen Pflanzen in geringeren Konzentrationen weit verbreitet sind. Ein patentiertes Extraktionsverfahren mit n-Heptan ermöglicht es, diese Substanzen in Form eines weißen pulverförmigen Triterpentrockenextraktes zu gewinnen. Dieser besteht zu 80 % aus Betulin sowie zu geringeren Anteilen aus weiteren Triterpenen, wie Lupeol (2 %), Erythrodiol (2 %), Oleanolsäure (1 %) und Betulinsäure (4 %).

Für diese Substanzen sind in der Literatur zahlreiche Wirkungen beschrieben. Den Einsatz in der Hautpflege machen vor allem antibakterielle, differenzierungsfördernde, antiinflammatorische und antimykotische Wirkungen interessant. Sie unterstützen die Ausbildung der natürlichen Schutzfunktion der Haut.

In einer umfangreichen toxikologischen und sicherheitspharmakologischen Studie, die eine akute, subakute sowie subchronische Toxikologie an Ratten und Hunden umfasste, wurde die Unbedenklichkeit des Triterpentrockenextraktes nachgewiesen. Seine Verträglichkeit bei topischer Applikation wurde zunächst an Meerschweinchen (Sensibilisierungsstudie nach Kligman) und weiter in Studien an Patienten mit allergischem Hintergrund, wie Neurodermitikern, gezeigt.

Der Extrakt besitzt die Fähigkeit, Öl zu gelieren und ein Oleogel zu bilden. Diese Fähigkeit geht auf seine durch die Herstellung bedingten physikalischen Eigenschaften, wie Partikelgröße und spezifische Oberfläche, zurück. Mit dieser einfachen topisch applizierbaren Formulierung wurde die Penetration des Betulins durch das Stratum corneum in einer Penetrationsstudie an gesunden Probanden nachgewiesen. Dies ist eine grundlegende Voraussetzung für die Bioverfügbarkeit des Betulins in der Epidermis.

Des Weiteren lassen sich in das Oleogel mehr als 60 % Wasser einarbeiten, so dass eine tensidfreie W/O-Emulsion entsteht, die im kosmetischen wie im medizinischen Hautpflegebereich als neue Pflegeserie IMLAN® Anwendung findet.



# Betulin – ein Wirkstoff als stabilisierendes Prinzip einer tensidfreien W/O-Emulsion

Prof. Dr. Rolf Daniels,  
Pharmazeutische Technologie,  
Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

Zur Pflege der trockenen Haut werden unterschiedliche Formulierungen, vorwiegend jedoch Emulsionen eingesetzt. Eine ausreichende Lagerstabilität dieser dispersen Systeme wird normalerweise durch den Zusatz von Tensiden erreicht, die neben der Stabilität auch die sensorischen Produkteigenschaften positiv beeinflussen. Allerdings können solche klassischen Emulgatoren auch vielfältige Wechselwirkungen mit der Hautbarriere eingehen. So können beispielsweise hydrophile Tenside die Hautlipide emulgieren und dadurch die Barriere schädigen.

Vor allem für den Einsatz bei trockener und empfindlicher Haut besteht daher schon seit langem der Wunsch nach tensidfreien Emulsionen. Außerdem erscheint es für Personen mit sensibler Haut erstrebenswert, dass entsprechende Produkte mit möglichst wenigen und in ihrem Irritations- und Sensibilisierungspotential überschaubaren Inhaltsstoffen formuliert sind. Vielversprechende Ansätze mit dem Ziel, ausreichend stabile und kosmetisch ansprechende Produkte zu erhalten, ergeben sich aus dem Einsatz von Polymer- und Feststoffemulgatoren. Insbesondere letztere sind in den Fokus aktueller Forschungsarbeiten gerückt.

Jüngste Untersuchungen zeigen, dass nicht nur anorganische Feststoffe, wie Titandioxide, für die Formulierung von Pickering-Emulsionen in Betracht kommen, sondern auch Betulin, ein Triterperntrockenextrakt aus Birkenrinde. Betulin ist demnach eine ideale Kombination eines Aktivstoffes, der interessante Wirkungen an der Haut zeigt und gleichzeitig als Hilfsstoff zur Emulsionsstabilisierung eingesetzt werden kann.

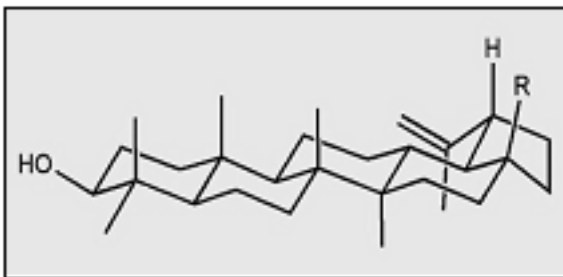


Abbildung: Chemische Struktur von Betulin  $R = \text{CH}_2\text{OH}$ , Betulinsäure  $R = \text{COOH}$  und Lupeol  $R = \text{CH}_3$

Betuline sind in Wasser praktisch unlöslich ( $<0,1 \mu\text{g/ml}$ ). In verschiedenen Pflanzenölen beträgt die Löslichkeit bis zu 0,3 % (m/m), wobei Lupeol am besten und die Triterpensäuren am

schlechtesten löslich sind. Im Öl lagern sich die unlöslichen Betulin-Partikel zu einer Netzwerkstruktur zusammen und bilden bei höheren Konzentrationen (ca. 8 %) ein thixotropes Oleogel aus. Dieses charakteristische Verhalten ist in verschiedensten pflanzlichen Ölen, wie Mandel-, Avocado-, Sonnenblumen-, Sesam-, Rizinusöl, dem natürlichen Wachs Jojobaöl sowie synthetischen Lipiden wie Isopropylmyristat, zu beobachten.

Bei Zugabe von Wasser zu Betulin-Oleogelen bilden sich stabile feindisperse W/O-Emulsionen, die selbst nach 3-jähriger Lagerung nicht gebrochen sind. Die Wasseraufnahmefähigkeit der Oleogele liegt bei über 60 %. Vorteilhaft gegenüber anorganischen Pigmenten ist die geringe Dichte des Betulins, weshalb der dispergierte Feststoff praktisch nicht sedimentiert.

Darüber hinaus wirken sich die antimikrobiellen Eigenschaften des Betulins als äußerst günstig aus, da ohne Zusatz eines Konservierungsmittels eine mikrobiologisch stabile Formulierung resultiert.



# Betulin in der topischen Anwendung

*Prof. Dr. med. Christoph M. Schempp,  
Universitäts-Hautklinik, Freiburg*

An der Universitäts-Hautklinik, Freiburg, konnten seit April 2004 umfangreiche Erfahrungen mit der topischen Anwendung einer Betulin-basierte Creme gemacht werden. Die Betulin-basierte Creme besteht aus einem gut definierten Birkenkorkextrakt, der mit Pflanzenöl ein Oleogel bildet und durch Zusatz von Wasser zu einer Creme formuliert wird. Diese Creme besteht nur aus drei Grundkomponenten ohne Emulgatoren, Konservierungstoffe und sonstige Zusatzstoffe und ist deshalb auch zur Anwendung an empfindlicher Haut geeignet. Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden mit dem Computerprogramm „Data Mining“ alle Patienten, die zwischen April 2004 und Januar 2007 mit Betulin-basierter Creme behandelt wurden, identifiziert. Von 145 Patienten waren 111 auswertbar. Diese konnten in die Diagnosegruppen atopisches Ekzem, andere Ekzeme, Intertrigo und Erosionen - Verbrennungen - Ulzera eingeteilt werden. Das klinische Ansprechen wurde als sehr gut, gut, mäßig und schlecht eingeteilt.

In der Gesamtauswertung aller 111 Patienten ergaben sich folgende Ansprechraten: 11 % sehr gut, 55 % gut, 31 % mäßig und 3 % schlecht. Bei Analyse der Diagnosegruppen zeigten alle ein ähnliches Ansprechen, wobei die Intertrigo mit einem sehr guten Ansprechen von 22 % und einem guten Ansprechen von 66 % die Diagnosegruppe mit den besten Ansprechraten war. Als besonders geeignete weitere Diagnosen zeigten sich alle Formen von oberflächlichen, erosiven Dermatosen, wie akutes nässendes Ekzem, Verbrennungen, Herpes Zoster necroticans, akutes Arzneimittelexanthem und ähnliche. Umfangreiche Verträglichkeitsprüfungen ergaben im Epikutantest bei 101 Patienten mit Verdacht auf Kontaktsensibilisierung keine positive Crescendo-Reaktionen. Ebenso wurde bei Testung von 40 freiwilligen gesunden Probanden im okklusiven Patchtest über 48 Stunden keine positive Reaktion beobachtet.

Betulin-basierte Creme erwies sich in der topischen Anwendung als gut verträglich und besonders wirksam bei Diagnosen wie Intertrigo und erosiven, nässenden Dermatosen. Auf Grund der hypoallergenen Zusammensetzung aus nur drei Komponenten ist die Betulin-basierte Creme besonders geeignet für die Behandlung empfindlicher zu Allergien neigender Haut.

