

Betulin aus der Birkenrinde für die Haut

Betulin from Birch Bark for Human Skin

Autor

A. Scheffler

Institut

Niefern-Öschelbronn

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0881-6715> |

Akt Dermatol 2019; 45: 332–335

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Armin Scheffler, Bussardweg 15/1, 75223 Niefern-Öschelbronn

armin-scheffler@web.de

ZUSAMMENFASSUNG

Der pflanzliche Wirkstoff Triterpentrockenextrakt (Betulin) aus der Birkenrinde wurde durch 2 weltweit patentierte Erfindungen, die „Betulin-Emulsion“ und das „Betulin-Oleogel“, für die Anwendung an der Haut erschlossen. Die tensidfreie Betulin-Emulsion führte zur Entwicklung der Kosmetikserie Imlan. Systematische kosmetische Studien zeigten eine Schutzwirkung von Imlan gegen den irritierenden Effekt von starken Tensiden, die als Emulgatoren oder Schaumbildner Verwendung fanden und finden, wie z. B. Natriumdodecylsulfat.

Das wasserfreie Betulin-Oleogel wurde zum Arzneimittel Episalvan mit dem klinischen Nachweis der beschleunigten Wundheilung entwickelt. Im Januar 2016 erfolgte die zentrale europäische Zulassung für das Arzneimittel.

ABSTRACT

The active pharmaceutical ingredient triterpene dry extract from birch bark (Betulin) was introduced in the treatment of skin care and skin diseases by 2 patented inventions, the „betulin emulsion“ and the „betulin oleogel“. The free of tensides betulin emulsion was the reason for the development of the cosmetically used Imlan series. Systematically conducted cosmetical studies has shown protective effects of Imlan against irritative effects of strong tensides like Sodium Dodecyl Sulphate (SDS), which was and is used as emulsifier or foam forming ingredient.

The water free betulin oleogel was developed to the clinically proved medicinal product Episalvan for accelerated wound healing of partial thickness wounds. In January 2016 the European Medicinal Agency (EMA) granted in a central procedure the marketing authorization for this product.

Einleitung

In der Birkenrinde sind 2 Schichten klar zu unterscheiden: Die äußere weiße Schicht, der Kork, und die innere eigentliche Rinde. ► **Abb. 1** zeigt den Querschnitt durch ein Rindensegment eines 11-jährigen Birkenastes. Darin sind die innere Rinde und die äußere weiße Korkschiicht gut zu erkennen.

Die Korkschiicht von weißrindigen, baumbildenden Birken enthält etwa 20–22% Betulin neben etwa 3–5% nahe verwandten pentazyklischen Triterpenen wie Betulinsäure, Lupeol, Erythrodiol, Caffeoyl-Betulin und Oleanolsäure.

Diese Anreicherung einer nahe verwandten Wirkstoffgruppe mit der Leitsubstanz Betulin in einem relativ leicht zugänglichen pflanzlichen Gewebe ist extrem. Noch verblüffender jedoch ist, dass Betulin zwar schon 1788 erstmals beschrieben [1], aber erst mit der hier dargestellten Innovation zum kosmetischen und Arzneiwirkstoff aufgearbeitet wurde.

Unerwartet zeigten sich 2 galenische Eigenschaften des raffinierten, weißen, pulvrigen Trockenextrakts, die für die therapeutische Anwendung von Bedeutung sind:

1. Betulin stabilisiert Wasser-in-Öl-Emulsionen als Feststoffstabilisator und nicht als oberflächenaktive Substanz. Dabei wirkt es multifunktional, indem Mikropartikel die Grenzfläche zwischen Öl und Wasser stabilisieren und gleichzeitig im Öl ein Gelnetzwerk ausbilden [2].
2. Betulin geliert Öle. Es entstehen thixotrope Gele, deren Festigkeit bei Körpertemperatur höher ist als bei Raumtemperatur. Thixotrop bedeutet, sie verflüssigen unter Bewegung, sodass sie komfortabel appliziert werden können, und festigen sich in Ruhe [3].

Beide Erfindungen sind patentiert [4, 5]. Die Patente bildeten die Grundlage für die Gründung und Finanzierung der Birken GmbH im Jahr 2000 (ab 2011 Birken AG, ab 2017 Amryt AG), einer Ausgründung aus dem Carl Gustav-Carus-Institut, Öschelbronn.



► **Abb. 1** Querschnitt durch ein Rindensegment eines 11-jährigen Birkenastes.

Beschaffung, Extraktion und Lernen am Kosmetikum

Mit der Firmengründung ergab sich die Aufgabe der Rohstoffbeschaffung. Im Labormaßstab konnten wir pro Tag grammweise Trockenextrakt gewinnen und Birkenrinde aus den umgebenden Wäldern einsetzen. Die Funktion des Betulins als Emulsionsstabilisator (Creme) und als Oleogelbildner war der Leitfaden für die Qualität des Extrakts. Für eine Produktion mussten größere Mengen hergestellt werden. Da die Extraktion auf herkömmliche Weise und erst recht im Lohnauftrag auf erhebliche Schwierigkeiten stieß, entschlossen wir uns zur Neuentwicklung eines kontinuierlichen Fest-Flüssig-Extraktionsverfahrens, wodurch das gesamte Wissen für eine wirkstoffgerechte Herstellung mit der notwendigen Qualitätssicherung im Haus blieb.

Die zirkumpolar wachsenden, weißrindigen, baumbildenden Birken (*Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh. und deren Hybride) werden in Europa in großen Mengen nachhaltig in der Zellstoff- und Furnierindustrie verwertet. Damit ist die nachhaltige Beschaffung für ein Kosmetikum oder Arzneimittel mit einer europäischen Kapazität von mehreren 100 000 t Betulin/Jahr mehr als gesichert.

Die toxikologische und sicherheitspharmakologische Prüfung des Extrakts ergab eine hervorragende Verträglichkeit, sodass die Betulin-Emulsion zu einer neuen tensidfreien Kosmetik entwickelt, ab 2004 als Birkencreme und ab 2007 unter der Marke Imlan vertrieben werden konnte. Dieses Vorgehen führte durch die fortlaufend erforderliche Produktion mit steigenden Mengen zu einem Erfahrungsschatz in der Wirkstoffgewinnung und Produktherstellung, der für die Arzneimittelentwicklung im Zulassungsverfahren essenziell war. Alle Verfahren zur Qualitätssicherung, die akzeptable Bandbreite von Prozessparametern (design space), Funktion und Eigenschaften des Wirkstoffs, kosmetische Wirkungstests und nicht zuletzt die pharmakologische Wirkungsanalyse konnten in dieser Zeit erarbeitet werden.

Schutz gegen irritierende Tensidwirkungen

Das chronische Irritationsmodell ist geeignet, den klinischen Zustand der Kontaktdermatitis nachzustellen. In diesem Modell wird die Hautbarriere durch wiederholte Irritation, bevorzugt mit Tensidlösungen geringer Konzentration, geschädigt. Die Schädigung manifestiert sich in einer Verringerung der Hornschichtfeuchte, einem Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes und einer Erythembildung, die dem Bild der Kontaktdermatitis ähneln. Dieses Modell wurde angewendet, um die Eignung von Betulin-Emulsionen zum Schutz der Haut vor hautreizenden Noxen und der Ausbildung einer Kontaktdermatitis zu untersuchen. Geprüft wurden 2 Betulin-Emulsionen, von denen eine Harnstoff, die zweite keinen Harnstoff enthielt [6].

An der Volarseite der Unterarme von je 30 gesunden Probanden erfolgten 3-mal täglich standardisierte Waschungen mit 0,01 N Natriumdodecylsulfatlösung über einen Zeitraum von 7 Tagen. 15 min vor jeder Waschung wurden je 200 µl der Prüfsubstanzen auf die entsprechenden Testareale appliziert. Vor der ersten Anwendung der Prüfsubstanzen am Tag 0 (T0) sowie nach 3 und 7 Tagen (T3 und T7) wurden die Hautfeuchte mittels Corneometer, der transepidermale Wasserverlust (TEWL) mittels Tewameter sowie die koriale Durchblutung mittels Laser-Doppler-Flowmetrie gemessen.

Die repetitiven Waschungen führten erwartungsgemäß zu einem Verlust an Hornschichtfeuchtigkeit (T0: 45,0; T3: 40,3; T7: 36,7 SKT), einer Erhöhung des transepidermalen Wasserverlustes (T0: 8,4; T3: 11,8; T7: 17,1 g/h*cm²) sowie einer Erhöhung des korialen Blutflusses (T0: 30,6; T3: 38,1; T7: 62,3%). Der Verlust an Hornschichtfeuchtigkeit konnte durch die vorherige Behandlung mit Imlan®-Creme Pur und Imlan®-Creme Plus nicht nur vollständig verhindert werden, sondern eine Erhöhung der Hornschichtfeuchte wurde erzielt (Creme Pur: T0: 45,7; T3: 48,7; T7: 47,1 SKT; Creme Plus: T0: 47,8; T3: 50,3; T7: 49,6 SKT). Die Erhöhung des transepidermalen Wasserverlustes wurde durch die Behandlung mit Imlan®-Creme Pur und Imlan®-Creme Plus signifikant verringert (Creme Pur: T0: 9,7; T3: 11,9; T7: 14,3 g/h*cm²; Creme Plus: T0: 9,3; T3: 11,1; T7: 14,0 g/h*cm²). Ebenso wurde die Erhöhung der korialen Durchblutung durch die Behandlung signifikant verringert (Creme Pur: T0: 31,0; T3: 31,2; T7: 39,5%; Creme Plus: T0: 32,4; T3: 32,9; T7: 41,9%).

Im beruflichen Umfeld resultiert die Kontaktdermatitis meist aus häufiger und langer Exposition der Haut gegenüber schwachen Noxen wie Wasser (Nassarbeit), Seifen, Tensiden, Chemikalien, Kühlschmiermitteln oder abrasiven Hilfsstoffen [7]. Ein Schutz der Haut mit Hautpflegemitteln ist Teil des Hautschutzplans. Die Betulin-Emulsionen sind als feststoffstabilisierte, tensidfreie Wasser-in-Öl-Emulsionen dafür geeignet.

Betulin zur Beschleunigung des Wundschlusses

Für eine Arzneimittelentwicklung braucht es neben dem anwendbaren Medikament eine zu prüfende Indikation. Aus der Anwendung von Imlan bekamen wir Hinweise auf die Wirksamkeit bei aktinischer Keratose, was sich auch in einer kleinen monozentrischen Phase-II-Studie zeigen ließ [8]. Allerdings waren die Ergebnisse einer multizentrischen Phase-IIb-Studie zu schwach, um damit einen teuren Zulassungsprozess zu wagen.

Die Phase II

Den Durchbruch brachte 2010 eine Phase-II-Studie zur Beschleunigung des Wundschlusses an Spalthautentnahmestellen. Intraindividuell wurde Episalvan mit Wundaufgabe gegen eine nicht haftende silikonisierte Wundaufgabe ohne Medikament auf je einer Wundhälfte verglichen. Das Studiendesign ist von Jäger und Zahn beschrieben (Fig. 6 in [9]). Weitere illustrative Abbildungen sind in [10] enthalten. Die unabhängige Auswertung erfolgte verblindet durch 2 externe Gutachter an Makroaufnahmen der Wunde. Bei jedem Verbandswechsel wurde die Reepithelialisierung beider Wundhälften unverblindet durch die behandelnden Ärzte (prozentuale Schätzung) und anhand der Fotos verblindet durch die unabhängigen Experten beurteilt, wobei die stärker geschlossene Hälfte mit 1, die andere mit 0, sowie Unentschiedene für beide Hälften mit 0 bewertet wurden. Für jeden Wundverlauf wurde ein Score gebildet.

Zur Justierung der Patientenzahl war eine Zwischenauswertung nach 20 auswertbaren Verläufen vorgesehen. Das Ergebnis war überraschend eindeutig: Von 24 Wunden waren 20 unter Episalvan schneller reepithelialisiert, 2 unter dem Wundverband allein und 2 wurden unentschieden beurteilt. Das Ergebnis war hochsignifikant ($p < 0,0001$), und die Studie wurde abgeschlossen. Ein typischer Verlauf ist in Fig. 3 in [11] dargestellt.

Die Ergebnisse sind ausführlich in *Skin Pharmacology and Physiology* publiziert [11], sowie Untersuchungen zur Validität des Studiendesigns in der Zeitschrift *Trials* [12].

Beweis der klinischen Wirksamkeit durch 3 Phase-III-Studien

3 Phase-III-Studien an insgesamt 48 Hospitälern in 13 Ländern von Valencia in Spanien bis Pori in Finnland, von Birmingham in England bis Varna in Rumänien und Athen in Griechenland mit 280 Patienten dienten dem Wirksamkeits- und klinischen Unbedenklichkeitsnachweis. Neben 2 Studien an der Spalthautentnahmestelle ähnlich wie in der Phase II wurden 60 Patienten mit Brandwunden 2. Grades in der dritten Studie behandelt. Ein repräsentativer Verlauf an einer Brandwunde ist in Abb. 1 in [13] dargestellt.

Alle 3 Studien zeigen unter Episalvan einen hochsignifikant schnelleren Wundschluss um 1–2 Tage, ermittelt durch die verblindete Fotoauswertung, und um 1,8–2,5 Tage in der offenen Beurteilung durch den Arzt. Beeindruckend und für den Patienten deutlich schmerzlindernd ist das rasche Abklingen

der Rötung unter Episalvan. Noch wichtiger ist allerdings das Langzeitergebnis. Die Wunden wurden nach 3 Monaten und nach einem Jahr erneut begutachtet.

Soweit noch ein Unterschied im Narbenbild zu erkennen war, ähnelte die mit Episalvan behandelte Hälfte der gesunden Haut deutlich häufiger als die unter dem Wundverband allein reepithelialisierte. Die Ergebnisse für die Spalthautstudien sind in der Zeitschrift *Burns* im Detail publiziert [13].

Generell hat eine beschleunigte Wundheilung Vorteile für den Patienten: verminderte Schmerzen, geringeres Infektionsrisiko und weniger Komplikationen wie hypertrophe Narbenbildung. Allgemein gilt: Je schneller sich eine Wunde schließt, umso besser fällt das kosmetische Ergebnis aus. Die neue Haut gleicht eher der unverletzten. Dies konnte im Phase-III-Programm, wie erwähnt, eindrücklich gezeigt werden und führte im Januar 2016 zur zentralen europäischen Zulassung von Episalvan.

Das Arzneimittel ist Mitte 2018 noch nicht auf den Markt gebracht worden, denn die Entwicklung geht weiter. Auch für die seltene Erkrankung *Epidermolysis bullosa* konnte in einer Phase-II-Studie der beschleunigte Wundschluss gezeigt werden [14]. Derzeit wird in einer pivotalen Phase-III-Studie (EASE), der größten bisher bei *Epidermolysis bullosa* durchgeführten internationalen Studie, die Wirksamkeit untersucht [15]. Bei Erfolg soll das Medikament in dieser Indikation in Europa und den USA eingeführt werden.

Interessenkonflikt

Armin Scheffler ist der Erfinder der zitierten Patente, die die Betulin-Emulsion und das Betulin-Oleogel betreffen. Er war seit Gründung der Firma Birken im Jahr 2000 bis zu seinem Ausscheiden in den Ruhestand im April 2016 deren Geschäftsführer bzw. Vorstand.

Literatur

- [1] Lowitz JT. Über eine neue, fast benzoeartige Substanz der Birken. *Chemische Annalen* 1788; 2: 312–316
- [2] Daniels R, Laszczyk M. Betulin für tensidfreie Emulsionen. *Pharmazeutische Zeitung* 2008; 153: 862–863
- [3] Grysko M, Daniels R. Evaluation of the mechanism of gelation of an oleogel based on a triterpene extract from the outer bark of birch. *Pharmazie* 2013; 68: 572–577
- [4] WO 2001/072315 (04.10.2001 Gazette 2001/40)
- [5] WO 2005/123037 (29.12.2005 Gazette 2005/52)
- [6] Adomat C, Gehring W. Protektiver Effekt von Betulin-Emulsionen. *Akt Dermatol* 2013; 39: 499–503
- [7] Diepgen TL, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 496–506
- [8] Huyke C, Reuter J, Rödiger M et al. Treatment of actinic keratoses with a novel betulin-based oleogel. A prospective, randomized, comparative pilot study. *JDDG* 2009; 7: 128–133
- [9] Jäger S, Zahn T. Das neue Wund-Arzneimittel Episalvan®: Galenik und Studiendesign. *Pharmakon* 2016; 4: 349–355
- [10] Scheffler A. Entwicklung des neuen Phytopharmakons Episalvan (Betulin) zur Wundheilung. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2017; 38: 100–106

- [11] Metelmann HR, Brandner JM, Schumann H et al. Accelerated Reepithelialization by Triterpenes: Proof of Concept in the Healing of Surgical Skin Lesions. *Skin Pharmacology and Physiology* 2015; 28: 1 – 11
- [12] Rennekampff HO, Fimmers R, Metelmann HR et al. Reliability of photographic analysis of wound epithelialization assessed in human skin graft donor sites and epidermolysis bullosa wounds. *Trials* 2015; 16: 235 – 242
- [13] Barret JP, Podmelle F, Lipový B et al. Accelerated re-epithelialization of partial-thickness skin wounds by a topical betulin gel: Results of a randomized phase III clinical trials program. *Burns* 2017; 43: 1284–1294
- [14] Schwieger-Briel A, Kiritsi D, Schempp CM et al. Betulin-based Oleogel to improve wound healing in dystrophic Epidermolysis Bullosa – a prospective controlled proof of concept study. *Dermatology Research and Practice* 2017. doi:10.1155/2017/5068969
- [15] Amrytpharma. <https://www.amrytpharma.com/investors/regulatory-news/> (Stand: 28.02.2019)