Protektiver Effekt von Betulin-Emulsionen

Protective Effect of Betulin-Emulsions

Autoren C. Adomat[1], W. Gehring[2]

Institute [1] Birken AG, Niefern-Öschelbronn
[2] Hautklinik am Klinikum der Stadt Karlsruhe

Bibliografie
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344980
Online-Publikation: 5.11.2013
Akt Dermatol 2013; 39: 499–503
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Wolfgang Gehring
Direktor der Hautklinik am Klinikum der Stadt Karlsruhe
Moltkestraße 120
76133 Karlsruhe
W.M.Gehring@t-online.de

Zusammenfassung

In zwei voneinander unabhängigen Studien wurde die protektive Wirkung von Betulin-Emulsionen allein (Imlan®-Creme Pur und Imlan®-Creme Plus, Birken AG, Niefern-Öschelbronn, Deutschland) und im Vergleich zu dem Hautschutz-Produkt Excipial Protect® (Spirig Pharma AG, Egerkingen, Schweiz) im repetitiven Waschtest mit Natriumlaurylsulfat (SLS) untersucht. Dabei konnte für alle Präparate eine vergleichbare Schutzwirkung gegenüber SLS nachgewiesen werden.

Einleitung

Betulin-Emulsionen sind feststoffstabilisierte W/O-Emulsionen. Die Feststoffpartikel entsprechen dem Triterpentrockenextrakt des Birkenkorks. Der patentierte Triterpentrockenextrakt besteht aus 80% Betulin sowie weiteren pentazyklischen Triterpenoiden wie Betulinsäure und Lupeol [1]. Die Triterpenoide sind im Ölanteil der Emulsion nur zu einem geringen Teil, etwa 0,2%, löslich. Der überwiegende Teil des Betulins liegt in Form von Partikeln vor, die sich in der Ölphase aneinanderlagern, eine Netzwerkstruktur aufbauen und ein Oleogel bilden. In das Oleogel lässt sich Wasser einarbeiten. Die Wassertröpchen werden von dem Partikelnetz komplett umhüllt und auf diese Weise eine W/O-Emulsion stabilisiert [2]. Die galenisch anspruchsvollen Emulsionen kommen auf diese Weise ohne Emulgatoren aus. Der lösliche Teil der Triterpene trägt zu den biologischen Wirkungen der Emulsionen bei. Triterpene sind aus dermatologischer Sicht attraktive Wirkstoffe mit antiinflammatorischer und wundheilungsfördernder Wirkung [3,4]. Die Betulin-Emulsionen erscheinen daher besonders geeignet für die Pflege und den Schutz empfindlicher und barrieregeschädigter Haut.

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 in den vorliegenden Prüfungen angewendet, um die Eignung von Betulin-Emulsionen zum Schutz der Haut vor hautreizenden Noxen und der Ausbildung einer Kontaktdermatitis zu untersuchen. Die Prüfung erfolgte zunächst im Vergleich zweier Betulin-Emulsionen, von denen eine Harnstoff, die zweite keinen Harnstoff enthielt. Im Anschluss wurde die harnstofffreie Betulin-Emulsion im Vergleich zu einem etablierten Hautschutzpräparat geprüft.

Material und Methoden

Prüfsubstanzen

Studie 1

Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Betulin-Emulsionen miteinander verglichen:
Imlan®-Creme Pur (Inhaltsstoffe: Birkenkorktrockenextrakt, Jojobaöl, Wasser)
Imlan®-Creme Plus (Inhaltsstoffe: Birkenkorktrockenextrakt, Jojobaöl, Wasser, Bienenwachs, Urea)

Studie 2

Imlan®-Creme Pur (Inhaltsstoffe: Birkenkorktrockenextrakt, Jojobaöl, Wasser)
Excipial Protect (Inhaltsstoffe: Aqua, Paraffinum Liquidum, Behenyl Alcohol, Glycerin, Aluminum Chlorohydrate, Ethylhexyl Palmitate, Simmondsia Chinensis Oil, Ceteth-10, Steareth-20, Dimethicone)

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Probanden

Die Studien wurden an je 30 gesunden Probanden an der Volarseite der Unterarme durchgeführt. In die Studie wurden Probanden mit einem Mindestalter von 18 Jahren nach dem Zufallsprinzip eingeschlossen. Akute Hauterkrankungen oder die Verwendung von Externa im Bereich der Testareale innerhalb der letzten drei Wochen waren Ausschlusskriterien. Schwangere und stillende Frauen waren von der Studie ausgeschlossen. Alle Probanden waren über den Testablauf unterrichtet und hatten ihr ausdrückliches Einverständnis erklärt.

Studiendurchführung

Die Waschungen erfolgten 3-mal täglich mit 0,01 N SLS über einen Zeitraum von 7 Tagen. Zur Standardisierung des Waschvorganges benutzten die Probanden einen Schaumstoffroller mit definiertem Auflagegewicht und einer Schwammwalze von 5 cm Länge und 3,5 cm Durchmesser. Nach Tauchen der Schwammwalze in die Waschlösung wurde die Rolle mit dem Auflagedruck 50-mal über das Testareal gerollt. 15 min vor jeder Waschung wurden je 200 µl der Prüfsubstanzen auf die entsprechenden Testareale appliziert.

Messungen des Hautzustandes

Vor der ersten Anwendung der Prüfsubstanzen am Tag 0 (T0) sowie nach drei und sieben Tagen (T3 und T7) wurden biophysikalische Messungen zur Bestimmung des Hautzustandes durchgeführt. Es erfolgte die Bestimmung der Hautfeuchte mit dem Corneometer CM 820 (Courage & Khasaka), die Bestimmung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) mit dem Tewameter TM 210 sowie die Messung der korialen Durchblutung mittels Laser-Doppler-Flowmetrie (Periflux, Servomed). Die Hautfeuchte ist ein vielfach genutzter Indikator für den Hautzustand. Das Messprinzip der Corneometrie basiert auf einer kapazitiven Bestimmung des Hautwiderstandes, der in erster Linie durch den Wassergehalt der obersten Hautschicht bestimmt wird. Die kapazitive Messung ist eine einfache Methode, die ausreichend genaue Werte für die relative Hautfeuchtigkeit liefert [5]. Der transepidermale Wasserverlust zeigt die Integrität der Hautbarriere an. Er ist ein sensitiver Indikator für Irritationsreaktionen durch Tenside [6]. Die Methode basiert auf der Messung des Dampfdruckes von Wasser an zwei übereinanderliegenden Stellen dicht über der Hautoberfläche. Daraus wird der Wasserdampf-Gradient zwischen den beiden Messstellen berechnet, der wiederum den Rückschluss auf den transepidermalen Wasserverlust zulässt [7]. Die Blutzirkulation in den peripheren Kapillaren der Haut eignet sich für die Quantifizierung von Entzündungsreaktionen. Zur Messung wird ein Laserstrahl genutzt (Helium-Neon-Laser der Wellenlänge 632,8 nm), der mit niedriger Leistung (Ausgangsleistung: 2 mW) in die Haut eindringt. Der Brenn- und Messpunkt des Laserstrahls liegt in 0,5 – 1,0 mm Tiefe. Die Messung basiert auf dem Prinzip des Dopplereffektes, also der Frequenz- bzw. Wellenlängenänderung bei Reflektion des Laserstrahls durch bewegliche Teilchen. In diesem Fall spiegelt die Laser-Doppler-Flowmetrie die Strömungsgeschwindigkeit der Erythrozyten wider und gibt aufgrund ihrer Eindringtiefe Aufschluss über den relativen Grad der Durchblutung bis in den mittleren Bereich der Dermis [8].

Statistische Auswertung

Die Ergebnisse wurden, nach vorheriger Varianzanalyse mit dem Friedman-Test, nach dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben statistisch ausgewertet. Im Text und in den Abbildungen sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen wiedergegeben. Die Signifikanzen sind in den ▶ **Abb. 1 – 6** wie folgt gekennzeichnet: $p < 0{,}05$ (*); $p < 0{,}01$ (**); $p < 0{,}001$ (***).

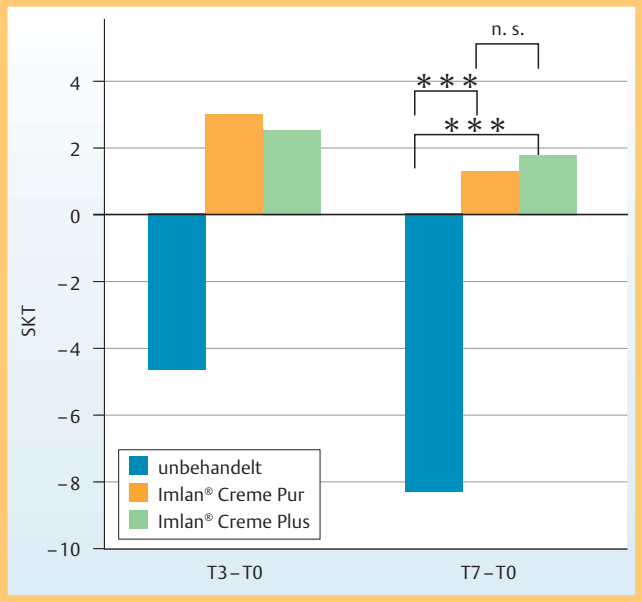

Abb. 1 Mittelwerte der Ausgangslagendifferenzen der Hornschichtfeuchte aus Studie 1 gemessen mit dem Corneometer (n = 30) jeweils nach drei Tagen mit Waschungen (T3 – T0) und nach 7 Tagen mit Waschungen (T7 – T0).

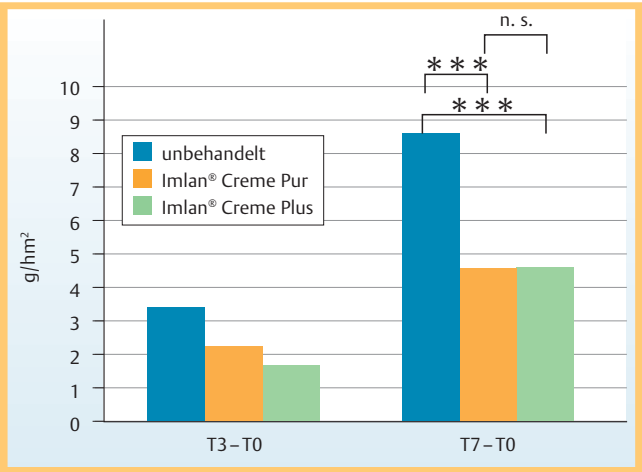

Abb. 2 Mittelwerte der Ausgangslagendifferenzen des transepidermalen Wasserverlustes aus Studie 1 gemessen mit dem Tewameter (n = 30) jeweils nach drei Tagen mit Waschungen (T3 – T0) und nach 7 Tagen mit Waschungen (T7 – T0).

Ergebnisse

▼

Studie 1

Die Ergebnisse der Studie sind in den ▶ **Abb. 1 – 3** zusammengefasst. Die repetitiven Waschungen führten zu einem Verlust an Hornschichtfeuchtigkeit (T0: 45,0 6,7 SKT; T3: 40,3 4,9 SKT; T7: 36,7 ± 5,8 SKT), einer Erhöhung des transepidermalen Wasserverlustes (T0: 8,4 1,8 g/h*cm²; T3: 11,8 ± 4,3 g/h*cm²; T7: 17,1 ± 7,1 g/h*cm²) sowie einer Erhöhung des korialen Blutflusses (T0: 30,6 ± 7,2 %; T3: 38,1 ± 9,8 %, T7: 62,3 ± 37,3 %). Der Verlust an Hornschichtfeuchtigkeit konnte durch die vorherige Behandlung mit

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

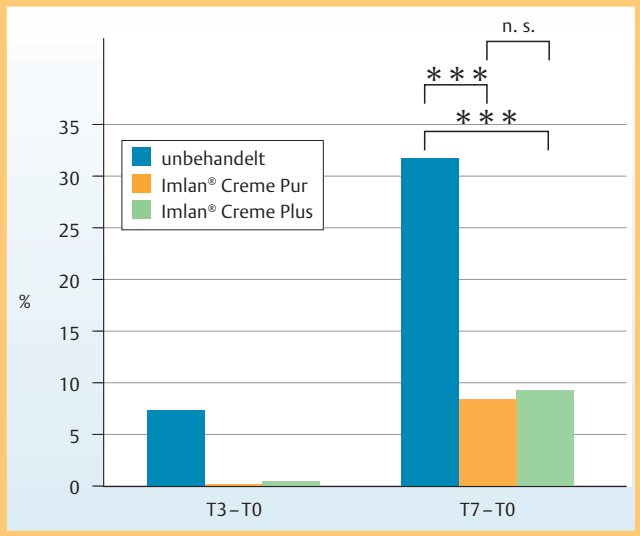

Abb. 3 Mittelwerte der Ausgangslagendifferenzen der korialen Durchblutung aus Studie 1 gemessen mittels Laser-Doppler-Flowmetrie (n = 30) jeweils nach drei Tagen mit Waschungen (T3 – T0) und nach 7 Tagen mit Waschungen (T7 – T0).

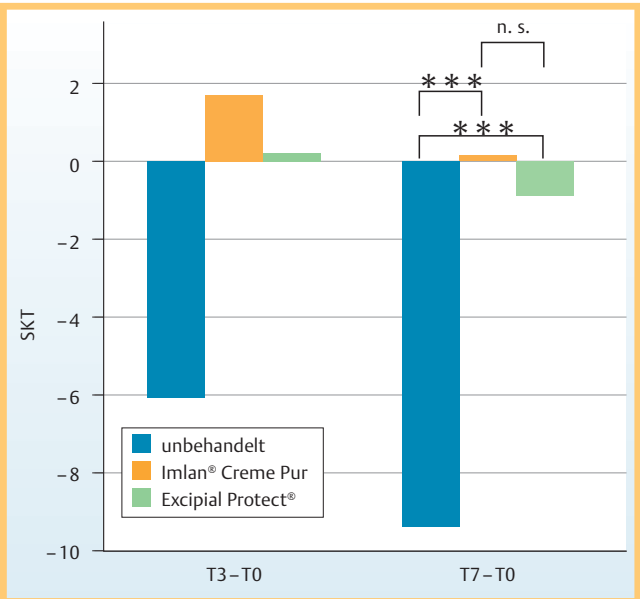

Abb. 4 Mittelwerte der Ausgangslagendifferenzen der Hornschichtfeuchte aus Studie 2 gemessen mit dem Corneometer (n = 30) jeweils nach drei Tagen mit Waschungen (T3 – T0) und nach 7 Tagen mit Waschungen (T7 – T0).

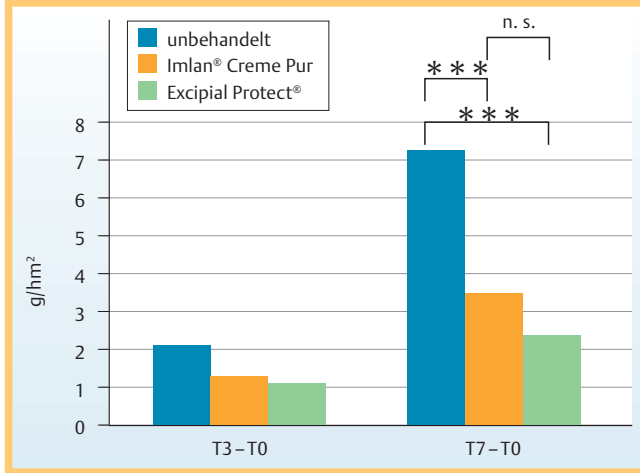

Abb. 5 Mittelwerte der Ausgangslagendifferenzen des transepidermalen Wasserverlustes aus Studie 2 gemessen mit dem Tewameter (n = 30) jeweils nach drei Tagen mit Waschungen (T3 – T0) und nach 7 Tagen mit Waschungen (T7 – T0).

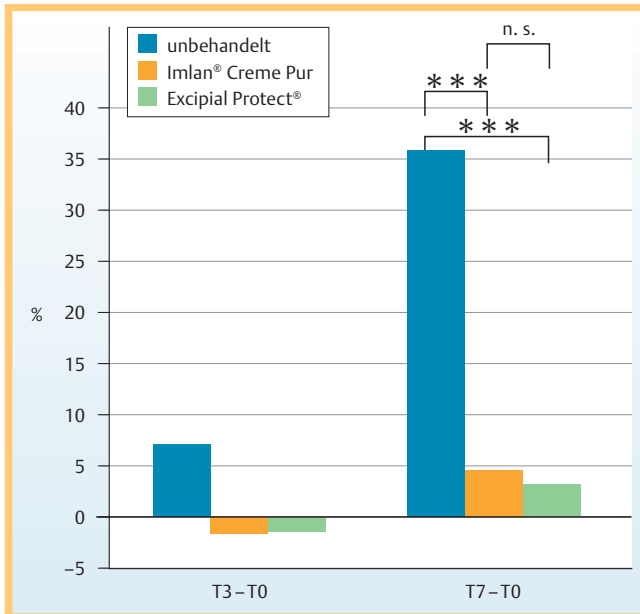

Abb. 6 Mittelwerte der Ausgangslagendifferenzen der korialen Durchblutung aus Studie 2 gemessen mittels Laser-Doppler-Flowmetrie (n = 30) jeweils nach drei Tagen mit Waschungen (T3 – T0) und nach 7 Tagen mit Waschungen (T7 – T0).

Imlan®-Creme Pur und Imlan®-Creme Plus nicht nur vollständig verhindert werden, sondern eine Erhöhung der Hornschichtfeuchte wurde erzielt (Creme Pur: T0: 45,7 6,6 SKT; T3: 48,7 7,0 SKT; T7: 47,1 5,7 SKT; Creme Plus: T0: 47,8 6,3 SKT; T3: 50,3 6,3 SKT, T7: 49,6 6,6 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 2,0 g/h*cm²; T3: 11,9 ± 3,7 g/h*cm²; T7: 14,3 ± 6,0 g/h*cm²; Creme Plus: T0: 9,3 2,0 g/h*cm²; T3: 11,1 ± 3,0 g/h*cm²; T7: 14,0 ± 4,7 g/h*cm²). Ebenso wurde die Erhöhung der korialen Durchblutung durch die Behandlung signifikant verringert (Creme Pur: T0: 31,0 ± 5,6 %; T3: 31,2 ± 7,5 %, T7: 39,5 ± 22,7 %; Creme Plus: T0: 32,4 ± 5,6 %; T3: 32,9 ± 8,5 %, T7: 41,9 ± 17,1 %).

Studie 2

Die Ergebnisse der Studie 2 sind in den ▶ **Abb. 4 – 6** dargestellt. Auch in dieser Studie führten die repetitiven Waschungen zu einem Verlust an Hornschichtfeuchtigkeit (T0: 49,5 6,3 SKT; T3: 43,3 7,6 SKT; T7: 40,1 ± 7,3 SKT), einer Erhöhung des transepidermalen Wasserverlustes (T0: 9,7 1,8 g/h*cm²; T3: 11,8 ± 3,3 g/h*cm²; T7: 17,0 ± 6,6 g/h*cm²) sowie einer Erhöhung des korialen Blutflusses (T0: 34,1 ± 5,1 %; T3: 41,1 ± 8,2 %, T7: 70,1 ± 54,9 %). Der Verlust an Hornschichtfeuchtigkeit konnte durch die vorherige Behandlung sowohl mit Imlan®-Creme Pur als auch mit Excipial Protect® vollständig verhindert werden (Imlan®-Creme Pur: T0: 47,4 6,8 SKT; T3: 49,1 5,4 SKT; T7: 47,5 6,1 SKT; Excipial Protect®: T0: 46,6 6,9 SKT; T3: 46,8 6,3 SKT,

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

T7: 45,7 6,8 SKT). Die Erhöhung des transepidermalen Wasserverlustes wurde durch die Behandlung mit Imlan®-Creme Pur und Excipial Protect® signifikant verringert (Imlan®-Creme Pur: T0: 9,1 2,2 g/h*cm²; T3: 10,4 ± 2,5 g/h*cm²; T7: 12,6 ± 4,9 g/h*cm²; Excipial Protect®: T0: 9,7 1,6 g/h*cm²; T3: 10,8 ± 2,1 g/h*cm²; T7: 12,1 ± 2,5 g/h*cm²). Ebenso wurde die Erhöhung der korialen Durchblutung durch die Behandlung mit beiden Prüfprodukten signifikant verringert (Imlan®-Creme Pur: T0: 30,8 ± 7,0 %; T3: 29,2 ± 7,0 %, T7: 35,5 ± 15,2 %; Excipial Protect®: T0: 32,1 ± 6,6 %; T3: 30,6 ± 7,6 %, T7: 35,3 ± 11,0 %).

Diskussion

In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Effektivität der Betulin-Emulsionen Imlan®-Creme Pur und Imlan®-Creme Plus sowie der Hautcreme Excipial Protect® zum Schutz der Haut gegen eine modellhafte Noxe untersucht. Dabei wurde mittels der Behandlung mit 0,01 N SLS an einem unbehandelten Hautareal eine Schädigung erzeugt, die den Gegebenheiten bei einer Kontaktdermatitis entspricht. Sowohl in der Kontaktdermatitis als auch bei Schädigung durch Tenside ist die Barrierefunktion der Haut verschlechtert, das Wasserbindungsvermögen bzw. die Hornschichtfeuchte verringert und die Haut zeigt Symptome einer entzündlichen Reaktion. 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 [9]. Ein Schutz der Haut mit Hautpflegemitteln ist im beruflichen Umfeld Teil des Hautschutzplans. Dabei ist die Wahl des richtigen Hautpflegemittels wichtig, denn Untersuchungen zeigen, dass beispielsweise glyzerinfreie O/W-Emulsionen, vermutlich bedingt durch die enthaltenen Emulgatoren, in der Langzeitanwendung einen austrocknenden und barriereschädigenden Effekt haben können [10, 11]. Auf der anderen Seite kann die Regeneration einer gestörten Hautbarriere durch die Applikation von Emulsionen insbesondere des W/O-Typs beschleunigt werden. Enthält eine solche Lotion zusätzlich Hautfeuchtemittel wie Glycerin oder Harnstoff, kann auch die verringerte Hautfeuchte effektiv ausgeglichen werden. Diese Wirkweise wurde in der Vergangenheit bereits für die Betulin-Emulsionen Imlan®-Creme Pur und Imlan®-Creme Plus nachgewiesen [12]. Ein protektiver Effekt durch eine Applikation der Betulin-Emulsionen vor Einwirkung der Noxe wurde zuvor noch nicht untersucht. Die Studie 1 der vorliegenden Arbeit belegt nun diesen Effekt. Auf den unbehandelten Hautarealen wurde durch die 7-tägige Behandlung mit 0,01 N SLS die Hautbarriere geschädigt, was sich durch eine Verringerung der Hornschichtfeuchte und einen Anstieg von TEWL zeigte. Damit verbunden wurde ein irritativer Effekt nachgewiesen, der mittels Messung des Anstiegs der korialen Durchblutung quantifiziert wurde. Die Applikation von Imlan®-Creme Pur bzw. Imlan®-Creme Plus hatte eine ausgeprägte Schutzwirkung auf Hautfeuchte und Hautbarriere. Der irritative Effekt fiel auf den Imlan®-behandelten Arealen signifikant geringer aus.

Im nächsten Schritt wurde der Schutzeffekt der Betulin-Emulsion im Vergleich zu einer bekannten Hautschutzcreme geprüft. Das Marktprodukt Excipial Protect® wird zum Schutz gegen Wasser, Tenside und wasserlösliche Kühlschmierstoffe vermarktet. Im direkten Vergleich von Imlan®-Creme Pur mit Excipial Protect® wurde kein signifikanter Unterschied zwischen beiden gefunden. Beide Produkte waren in der Lage die Haut vor Schädigung durch die Modellnoxe SLS zu schützen.

Eine sinnvolle Ergänzung der hautschützenden Wirkung der Imlan®-Creme Pur und Imlan®-Creme Plus stellt der antiinflammatorische Effekt der Betulin-Emulsionen dar. Für die antiinflammatorische Wirkung der in den Betulin-Emulsionen enthaltenen Triterpene liegen zahlreiche Untersuchungen vor [4]. So wurden inhibitorische Effekte auf Prostaglandin- und Zytokin-vermittelte Prozesse nachgewiesen [13, 14]. Zum Teil beruhen diese Wirkungen auf einer Hemmung von Enzymen, die am Inflammationsprozess beteiligt sind, wie Cyclooxygenasen, Phospholipasen und Lipoxigenasen [15]. In vivo wurde die regenerative und antiinflammatorische Wirkung der Imlan®-Creme Pur und Imlan®-Creme Plus bei gestörter epidermaler Barrierefunktion nachgewiesen [12]. Die hautschützende und regenerative sowie antiinflammatorische Wirkung machen die Betulin-Emulsionen zu einem sinnvollen Pflegepräparat zur Vorbeugung der Kontaktdermatitis.

Interessenkonflikt

Die Untersuchung wurde von der Fa. Birken AG, Niefern-Öschelbronn, finanziell unterstützt.

Abstract

Protective Effect of Betulin-Emulsions

In two independent studies the protective effect of two betulin-emulsions (Imlan® Creme Pur und Imlan® Creme Plus, Birken AG, Niefern-Öschelbronn, Germany) and of a betulin-emulsion in comparison to the skin protection creme Excipial Protect® was tested in a repetitive washing test with sodium dodecylsulfate (SLS). The effect concerning protection against SLS was found to be comparable for all three products.

Literatur

1 *Laszczyk M, Jäger S, Simon-Haarhaus B* et al. Physical, chemical and pharmacological characterization of a new oleogel-forming triterpene extract from the outer bark of birch (betulae cortex). Planta Med 2006; 72: 1389 – 1395
2 *Daniels R, Laszczyk MN*. Betulin für tensidfreie Emulsionen. Pharmazeutische Zeitungen 2008; 11: 34 – 36
3 *Brandner JM, Zacheja S, Houdek P* et al. Expression of matrix metalloproteinases, cytokines, and connexins in diabetic and nondiabetic human keratinocytes before and after transplantation into an ex vivo wound-healing model. Diabetes Care 2008; 31: 114 – 120
4 *Sultana N, Saify ZS*. Naturally occurring and synthetic agents as potential anti-inflammatory and immunomodulants. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem 2012; 11: 3 – 19
5 *Dikstein S, Katz M, Zlotogorski A* et al. Comparison of different instruments for measuring stratum corneum moisture content. Int J Cosmet Sci 1986; 8: 289 – 292
6 *van der Valk PG, Nater JP, Bleumink E*. Skin irritancy of surfactants as assessed by water vapor loss measurements. J Invest Dermatol 1984; 82: 291 – 293
7 *Nilsson GE*. Measurement of water exchange through skin. Med Biol Eng Comput 1977; 15: 209 – 218
8 *Bircher A, de Boer EM, Agner T* et al. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler flowmetry. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. Contact Dermatitis 1994; 30: 65 – 72

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

9 *Diepgen TL*, *Coenraads PJ*. The epidemiology of occupational contact dermatitis. Int Arch Occup Environ Health 1999; 72: 496 – 506
10 *Gloor M*, *Gehring W*. Eigenwirkungen von Emulsionen auf die Hornschichtbarriere und -hydratation. Der Hautarzt 2003; 4: 324 – 330
11 *Gloor M*, *Hauth A*, *Gehring W*. O/W emulsions compromise the stratum corneum barrier and improve drug penetration. Pharmazie 2003; 58: 709 – 715
12 *Laszczyk MN*, *Reitenbach-Blindt I*, *Gehring W*. Regenerative und antientzündliche Effekte von Betulin-Emulsionen bei gestörter epidermaler Barrierefunktion. Akt Dermatol 2009; 35: 1 – 5
13 *Bani S*, *Kaul A*, *Khan B* et al. Suppression of T lymphocyte activity by lupeol isolated from Crataeva religiosa. Phytother Res 2006; 20: 279 – 287
14 *Marquez-Martin A*, *De La Puerta R*, *Fernandez-Arche A* et al. Modulation of cytokine secretion by pentacyclic triterpenes from olive pomace oil in human mononuclear cells. Cytokine 2006; 36: 211 – 217
15 *Braca A*, *Dal Piaz F*, *Marzocco S* et al. Triterpene derivatives as inhibitors of protein involved in the inflammatory process: molecules interfering with phospholipase A2, cycloxygenase, and lipoxygenase. Curr Drug Targets 2011; 12: 302 – 321

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.