

# Biologiczna aktywność betuliny i zastosowanie w kosmetyce

## *The biological activity of betulin and its application in cosmetics*

### I WSTĘP

Betulina została po raz pierwszy przypadkowo wyizolowana z kory brzozy brodawkowej (*Betula verrucosa*) przez Lowitza w 1788 roku. Jest to jedna z pierwszych substancji naturalnych uzyskanych z roślin. W klasyfikacji chemicznej betulina należy do triterpenów pentacyklicznych typu lupanu, jednej z najliczniejszych grup substancji w przyrodzie. Złożony szkielet węglowodorowy tej cząsteczki zbliżony jest do budowy steroidów. W skład budowy cząsteczki betuliny wchodzi cztery pierścienie sześciocłonowe i jeden

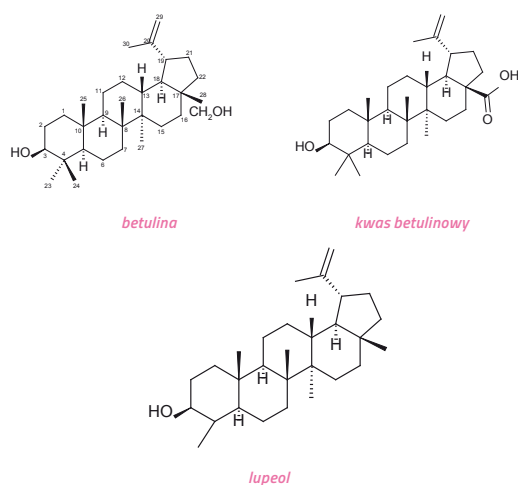
pięciocłonowy. Wszystkie pierścienie betuliny ułożone są względem siebie w konfiguracji *trans*. Związek ten posiada dwie grupy hydroksylowe przy atomie węgla C-3 i C-28 oraz grupę izopropenylową przy C-19. Wiązanie podwójne w grupie izopropenylowej odpowiedzialne jest za reaktywność związku [2]. Pochodne betuliny różnią się podstawnikami przy atomie węgla C-17, kwas betulinowy posiada grupę karboksylową, lupeol – metylową (rys. 1) [1, 2].

Cechą, która wyróżnia je, jako potencjalne preparaty lecznicze, jest brak toksyczności zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* [1].

Agata Kozioł<sup>1,2</sup>  
Ewa Garasińska-Pryciak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Chemii Bioorganicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska ul. Wybrzeże Wyspiańskiego 27 50-370 Wrocław  
T: +48 71 321 11 54  
E: agata.koziol@pwr.wroc.pl.

<sup>2</sup> Wydział Profilaktyki i Zdrowia, Niepubliczna Wyższa Szkoła Medyczna ul. Nowowiejska 69 50-340 Wrocław  
E: egarasinska@gmail.com



Rys. 1 Betulina i jej pochodne

### I ŹRÓDŁA POZYSKIWANIA BETULINY I JEJ POCHODNYCH

W małych ilościach betulinę można wyizolować z wielu gatunków roślin, np.: z kory leszczyny (*Corylus avellana*), z kilku gatunków olchy (*Alnus*) oraz z grabu (*Carpinus betulus*). Kwas betulinowy oraz betulinę można wyizolować z kłączy wodnej rośliny *Nelumbo nucifera*. Betulinę pozyskuje się w skali przemysłowej z dwóch gatunków brzozy: brodawkowej (*Betula verrucosa*) i omszonej (*Betula pubescens*). W korze brzozy zawartość betuliny waha się od 9 do 30% [2].

Betulina jest również głównym składnikiem ekstraktu zewnętrznej warstwy kory brzozy rosnących w Ameryce Północnej, jak: *Betula papyrifera*,

### I STRESZCZENIE

Betulina należy do triterpenów pentacyklicznych typu lupanu. Po raz pierwszy wyizolowana została w 1788 roku z kory brzozy brodawkowatej. Zawartość betuliny w korze brzozy waha się od 9 do 30%. Betulina oraz kwas betulinowy wykazują m.in. działanie przeciwalergiczne, przeciwzapalne oraz przeciwwirusowe. Obecnie bada się te związki również pod względem właściwości antynowotworowych. W pracy zwrócono uwagę na budowę chemiczną oraz właściwości biologiczne betuliny i jej pochodnych, które powodują, że związki te znajdują zastosowanie jako składniki kosmetyków.

### I ABSTRACT

*Betulin belongs to the pentacyclic triterpenes of the lupine type. It was isolated for the first time in 1788 from the bark of a birch tree. The content of betulin in birch bark ranges from 9 to 30%. Betulin and betulinic acid have, among others, anti-allergic, anti-inflammatory and antiviral properties. Currently, these compounds have been tested for antitumor properties as well. The paper highlights the chemical structure and biological properties of betulin and its derivatives which make these compounds useful as cosmetic ingredients.*

otrzymano / received

17.04.2016

poprawiono / corrected

25.05.2016

zaakceptowano / accepted

01.06.2016

**Słowa kluczowe:** betulina, kwas betulinowy, lupeol, pochodne betuliny, aktywność biologiczna, kosmetyki

**Key words:** betulin, betulinic acid, lupeol, betulin derivatives, biological activity, cosmetics

*B. populifolia* Marsh (brzoza szara), *B. cordifolia* Regel (górska brzoza biała) i *B. caerulea* Blanch (brzoza niebieska). W gatunkach tych kora zawiera 9–25% triterpenoidów. Betulina stanowi 5–22% masy zewnętrznej warstwy kory; 75–80% frakcji triterpenowej, natomiast lupeol 9–10% – 0,2–2% kory [3]. Frakcja triterpenowa brzozy czarnej (*B. lenta*) zawiera głównie lupeol (ok. 60%), betulinę (35%), lupenon (1%) oraz niewielkie ilości lup-20(29)-en-3-on-28-olu (betulonu), kwasu betulinowego, 3-kawoilo-betuliny (estru z kwasem kawowym). Triterpeny kory brzozy *Betula papyrifera* obok betuliny i lupeolu to: lupenon, erytrodiole,  $\beta$ -amyryna, sitosterol i betulinian metylu [4]. Bardzo rzadko występująca w Polsce *Betula maximowicziana* Regel, w zewnętrznej warstwie kory zawiera: betulinę, 3-O-kawoilo-betulinę, lupeol oraz octan kwasu oleanolowego. Wewnętrzna warstwa kory zawiera m.in. acerogeninę E, 16-hydroksy-17-O-metyloacerogeninę E,  $\beta$ -D-glukopiranozyd alnusdiolu, 7-O- $\beta$ -D-ksylopiranozyd(+) katechiny, monogynol A i inne. W korze korzeni nie występują pochodne typu lupanu, ale pochodne dammaranu (estry z kwasem kawowym) i kwas 3-Okawoilo-oleanolowy [5].

Zewnętrzna warstwa kory brzozy jest bardzo bogata w betulinę, w nieznanym stopniu podlega przemianom dopiero po długim czasie [6].

Betulina występuje w postaci krystalicznych skupisk i jest zlokalizowana w warstwie korowej w dużych cienkościennych komórkach. Charakterystyczny biały kolor brzozy pochodzi od betuliny, która wypełnia wnętrze komórek perydermy [2].

Betulinę można uzyskać z kory brzozy metodą sublimacji na drodze ekstrakcji rozpuszczalnikami organicznymi, takimi jak: dichlorometan, chloroform, aceton i krystalizację z odpowiednimi rozpuszczalnikami. W korze brzozy razem z betuliną w śladowych ilościach występuje: kwas betulinowy, lupeol, aldehyd betulinowy oraz allbetulina [8].

## I WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE BETULINY I JEJ POCHODNE

Betulina i jej pochodne charakteryzują się licznymi właściwościami biologicznymi. Istotne jest, że betulina i kwas betulinowy nie wykazują toksyczności do stężenia 500 mg/kg masy ciała, natomiast lupeol nie daje efektów ubocznych po podaniu (*per os*) dawki 2000 mg/kg [9]. Najnowsze badania *in vivo* udowodniły, że betulina ma działanie lipotropowe (obniża poziom lipidów we krwi, wątrobie, tkance tłuszczowej) i wspomaga metabolizm organizmu. Kwas betulinowy skutecznie hamuje sekrecję kwasów żołądkowych, a zatem powoduje zmniejszenie zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym [10]. W dostępnym piśmiennictwie nie ma doniesień dotyczących metabolizmu kwasu betulinowego i betuliny *in vitro* u ludzi. Badania przeprowadzone u ludzi pod kątem metabolizmu betuliny i jej pochodnych dałyby kompletny obraz ich właściwości oraz braku toksyczności na organizm człowieka.

Betulina, kwas betulinowy oraz lupeol wykazują działanie przeciwalergiczne i przeciwzapalne. Kwas betulinowy, który wchodzi w skład ekstraktu z ziela głowienki pospolitej (*Prunella vulgaris*) posiada właściwości przeciwalergiczne. Specyfika

tego kwasu polega na hamowaniu degranulacji mastocytów oraz uwalnianiu  $\beta$ -heksozaminidazy, która znajduje się w tych samych ziarnistościach histaminy [11].

Kwas betulinowy indukuje apoptozę komórek ludzkich nowotworów, jak np. komórek czerniaka [7]. Ponadto kwas ten wywołuje apoptozę niepodatnych na większość czynników proapoptycznych komórek nerwiaka niedojrzałego, rdzeniarka oraz glejaka [2]. Natomiast z brakiem toksyczności dla zdrowych komórek i dużą aktywnością biologiczną może zostać wykorzystany jako nowy lek w terapii czerniaka ludzkiego [12].

Badania wykazały, że betulina i jej pochodne, wyizolowane z ekstraktu z liści czapetki (*Syzygium claviflorum*), powstrzymują cykl życiowy wirusa HIV w zainfekowanej komórce w początkowym stadium i chronią otaczające komórki przed jego rozprzestrzenieniem się. Mechanizm działania tych związków prawdopodobnie polega na blokowaniu płaszcza proteinowego wirusa, a w konsekwencji powoduje blokadę wiązania się wirusa z błoną zewnętrzną komórek gospodarza. Uniemożliwienie tego połączenia powoduje brak możliwości reprodukcji. W celu dokładniejszego wyjaśnienia ich działania przeciwwirusowego, związki te wymagają dalszych badań laboratoryjnych i klinicznych oraz wyselekcjonowania najaktywniejszych związków z tej grupy [13].

Betulina wśród wielu właściwości biologicznych posiada działanie hepatoprotective, polegające na zmniejszeniu cytotoxyczności chlorku kadmu (II) w komórkach HepG2. W 80% związki kadmu (II) powodują śmierć komórek HepG2, którym nie podano betuliny. Najlepszy efekt ochronny uzyskiwany jest poprzez podanie betuliny na 24 godziny przed intoksykacją chlorkiem kadmu (II). Działanie hepatoprotective prawdopodobnie powodowane jest przez niezidentyfikowane białko, którego synteza wywoływana jest przez betulinę. Wstępne analizy sekwencji wykazały, że ekspresja genów indukowanych przez betulinę jest taka sama jak ludzki gen mitochondrialnego cytochromu b [14].

Triterpeny obecnie mogą być wykorzystane do otrzymywania potencjalnych leków. Struktury chemiczne wielu stosowanych obecnie leków pochodzenia roślinnego, jak np.: winkrystyna, winblastyna, kolchicina, paklitaksel czy chinina są skomplikowane, a co za tym idzie – opłacalność syntezy tych związków jest bardzo niska.

Betulina należy do nielicznych wyjątków, jako tzw. metabolit wtórny, stanowiąc ponad 20% zewnętrznej warstwy kory różnych gatunków brzozy. Dzięki temu może być cennym surowcem do syntezy nowych środków leczniczych: przeciwzapalnych, antywirusowych, przeciwmalarycznych i przeciwnowotworowych.

## I ZASTOSOWANIE BETULINY I EKSTRAKTÓW Z KORY BRZOZY W KOSMETYCE

Stosunkowo od niedawna szczególne zainteresowanie kosmetologów wzbudza, jako źródło naturalnych triterpenoidów, kora brzozy. Wyniki opisywanych w literaturze badań wyraźnie wskazują na zasadność oraz szerokie spektrum możliwości stosowania w kosmetyce tego surowca i wyizolowanych z niego związków: betuliny, kwasu betulinowego oraz lupeolu [2, 15, 16, 19, 22, 24, 25].

Betulina, dzięki hamowaniu wyzwania histaminy, wykazuje właściwości przeciwalergiczne [2]. Stosowana jest w preparatach przeznaczonych do pielęgnacji cery wrażliwej, skłonnej do alergii. Zasadne wydaje się również wprowadzanie betuliny do receptur preparatów kosmetycznych dla skór dojrzałych lub starzejących się, wykazuje ona bowiem właściwości antyutleniające związane z hamowaniem wytwarzania rodnika ponadtlenkowego [15]. Zapobiegając stresowi oksydacyjnemu, wywiera ochronny wpływ na skórę i spowalnia procesy starzenia. Działa również hamująco na wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*), przyspiesza gojenie ran i zmniejsza obrzęki. Dzięki takim jej właściwościom warto rozważyć stosowanie preparatów na bazie betuliny w trakcie i po zabiegach z zakresu medycyny estetycznej, mikropigmentacji, piercingu czy tatuażu, tym bardziej, że betulina stosowana może być na skórę uszkodzoną, a jej aktywność biologiczna widoczna jest nawet w niskich stężeniach [15]. Zasadność stosowania betuliny na skórę poddawaną zabiegom z naruszeniem ciągłości naskórka potwierdzają m.in. badania Metelmana i wsp., którzy wykazali, że po zabiegach resurfacingu skóry przy użyciu lasera CO<sub>2</sub> efekty estetyczne były lepsze po stosowaniu emulsji zawierającej betulinę, niż przy stosowaniu opatrunku hydrokoloidowego [16].

Szczególnie interesująca dla kosmetologów wydaje się zdolność betuliny do wiązania się z receptorami melanokortynowymi, a tym samym jej możliwy wpływ na regulację pigmentacji skóry oraz wpływ na masę ciała. Uważa się bowiem, że betulina z jej charakterystyczną strukturą może być prekursorem niskocząsteczkowych inhibitorów receptorów melanokortynowych [15, 17]. Potencjalna zdolność do hamowania syntezy melaniny oraz przypisywane betulinie właściwości promieniochronne [18] sugerują, że może ona odgrywać rolę w profilaktyce przebarwień.

Warto zwrócić uwagę również na fakt, że zarówno sama betulina, jak i jej półsyntetyczne pochodne estrowe są doskonałymi emulgatorami i mogą być z powodzeniem stosowane w emulsjach typu o/w [19].

Ciekawe właściwości pielęgnacyjne wykazuje również kwas betulinowy. Cechuje się szczególnie silnymi właściwościami przeciwzapalnymi, zbliżonymi do działania kortykoidów oraz działaniem antyseptycznym, co powoduje, że znajduje zastosowanie w preparatach kosmetycznych przeznaczonych do pielęgnacji skóry objętej łuszczycą, atopowym zapaleniem skóry, egzemą [18, 19, 20]. Kwas betulinowy chroni skórę przed działaniem promieniowania UV; preparaty na jego bazie mogą zapobiegać objawom fotostarzenia, takim jak przebarwienia, zmarszczki, elastozę, a nawet zmniejszać ryzyko powstawania nowotworów skóry [21]. W literaturze zwraca się również uwagę na możliwy wpływ kwasu betulinowego na redukcję cellulitu [21].

Zastosowanie w preparatach kosmetycznych może znajdować również lupeol. Jego pochodne hamują powstawanie obrzęków [2].

We współczesnych kosmetykach wykorzystywane mogą być zarówno czyste związki betuliny oraz kwasu betulinowego, jak również zawierające te składniki wyciągi z kory brzozy. Te ostatnie już od lat stosowane są z powodzeniem w ramach medycyny ludowej i kosmetyki naturalnej w wielu zakątkach świata.

W Nepalu pasta wykonana z kory brzozy wykorzystywana jest w formie okładu na skaleczenia, rany i oparzenia, a wywar z kory brzozy na owrzodzenia. W Bośni i Hercegowinie płyn zawierający korę i liście brzozy brodawkowatej (*Betula pendula* Roth) stosowany jest w celu pobudzenia wzrostu włosów i likwidacji łupieżu. W Europie Południowo-Wschodniej korę brzozy wykorzystuje się w wielu chorobach skórnych, a we Włoszech wywar z brzozy stosowany jest zewnętrznie do mycia oraz płukania włosów, jako środek zapobiegający ich wypadaniu [22].

Liczne badania potwierdziły, że ekstrakty z kory brzozy wykazują działanie przyspieszające gojenie się ran, bakterioobójcze, grzybobójcze, przeciwwirusowe, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne i przeciwobrzękowe [15, 18, 19, 23, 24]. Laszczyk, Reitenbach-Blindt i Gehring wykazali, że ekstrakt z kory brzozy wpływa również hamująco na transepidermalną utratę wody TEWL (*Transepidermal water loss*) i że zasadne jest stosowanie go w pielęgnacji cery suchej, z zaburzoną barierą ochronną [25]. Duże nadzieje wiąże się obecnie z możliwością stosowania ekstraktów z kory brzozy w leczeniu rogowacenia słonecznego. Wyniki opisywanych w literaturze badań nie są jednak jednoznaczne [27-29].

Warta wzmianki jest również kwestia możliwego stosowania ekstraktów z kory brzozy jako składników suplementów diety oraz doustnych środków łagodzących problemy skórne o podłożu alergicznym. Opublikowane w 2008 roku wyniki badań prowadzonych przez Kim i wsp. wykazały, że podawanie myszom ekstraktu z brzozy *Betula platyphylla* Sukat. var. *japonica* Hara łagodziło u nich skórne objawy atopowego zapalenia skóry [29]. Wpływ związków pozyskiwanych z kory brzozy na mechanizm alergii potwierdziły również opublikowane w 2012 roku wyniki badań prowadzonych przez naukowców w Korei [22, 30].

## I PERSPEKTYWY

Szerokie spektrum aktywności biologicznej betuliny oraz jej pochodnych wyróżniają je jako nowe środki lecznicze. Do najistotniejszych właściwości farmakologicznych tych związków należy działanie hamujące rozwój nowotworów skóry (czerniak) czy mózgu (glejaki), które należą do chemioopornych nowotworów. Część efektów ubocznych towarzyszących chemioterapii może być wykluczona ze względu na indukowanie procesów apoptozy tylko w komórkach zmienionych nowotworowo. Wśród innych właściwości betuliny oraz jej pochodnych można wymienić hamowanie rozwoju bakterii, wirusów, działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne, przeciwbólowe, ochronne dla wątroby.

Betulina i inne wielopierścieniowe węglowodory triterpenowe wykazują pewne podobieństwo strukturalne do steroidów. Istnieje ryzyko wystąpienia skutków ubocznych przy dłuższym ich stosowaniu, lecz obecnie brakuje informacji dotyczących tych efektów [2, 15].

Betulina to związek, o którym jeszcze nie wszystko wiadomo. Ze względu na dużą dostępność betuliny w przyrodzie może być ona łatwo pozyskiwana i poddawana przekształceniom chemicznym czy biotechnologicznym, w celu otrzymywania nowych związków o potencjalnej aktywności biologicznej.

## | LITERATURA

- P. Dzubak, M. Hajduch, D. Vydra, A. Hustova, M. Kvasnica, D. Biedermann, U. Markova, M. Urban, J. Sarek: **Pharmacological activities of natural triterpenoids and their therapeutic implications**. Nat. Prod. Rep., 23, 2006, 394-411.
- J. Achrem-Achremowicz, Z. Janeczko: **Betulina – prekursor nowych środków leczniczych**. Farm. Pol., 17(58), 2002, 799-804.
- B. Cole, M. Bentley, Y. Hua: **Triterpenoid extractives in the outer bark of Betula lenta (black birch)**. Holzforschung, 45(4), 1991, 26-268.
- H. Pakdel, J. N'epo Murwanashyaka, C. Roy: **Extraction of Betulin by Vacuum Pyrolysis of Birch Bark**. J. Wood Chem. Technol., 22(2), 2002, 147-155.
- H. Fuchino, T. Satoh, N. Tanaka: **Chemical Evaluation of Betula Species in Japan. III. Constituents of Betula maximowicziana**. Chem. Pharm. Bull., 44(9), 1996, 1748-1753.
- H. Fuchino, S. Konishi, T. Satoh, A. Yagi, K. Saitsu, T. Tatsumi, N. Tanaka: **A Biodegradation Product of Betulin**. Chem. Pharm. Bull., 42(2), 1994, 379-381.
- E. Pisha, H. Chai, I.S. Lee, T.E. Chagwedera, N.R. Farnsworth, G.A. Cordell, C.W. Beecher, H.H. Fong, A.D. Kinghorn, D.M. Brown: **Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis**. Nat. Med., 1, 1995, 1046-1051.
- C. Eckerman, R. Ekman: **Comparison of solvents for extraction and crystallization of betulinol from birch bark waste**. Paperi ja Puu, 67, 1985, 100-106.
- G.O. Udeani, G.M. Zhao, Y.G. Shin, B.P. Cooke, J. Graham, C.W. Beecher, A.D. Kinghorn, J.M. Pezzuto: **Pharmacokinetics and tissue distribution of betulinic acid in cd-1 mice**. Biopharm. Drug Dispos., 20, 1999, 379-383.
- J.K. Adesanwo, O. Ekundayo, F.S. Oluwole, O.A. Olajide, A.J.J. Van Den Berge, J.A. Findlay: **The effect of Tetracera potatoria and its constituent betulinic acid on gastric acid secretion and experimentally-induced gastric ulceration**. Nigerian Journal of Physiological Sciences, 18(1-2), 2003, 21-26.
- D. Kim, J. Pezzuto, E. Pisha: **Synthesis of betulinic acid derivatives with activity against human melanoma**. Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 1998, 1707-1712.
- E. Pisha, Ch. Heebyoung, I.S. Lee, T. Chagwedera, N. Farnsworth, G. Cordell, C. Beecher, H. Fong, A.D. Kinghorn, D. Brown, M. Wani, M. Wall, T. Hieken, T. Gupta, J.M. Pezzuto: **Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis**. Nat. Med., 1, 1995, 1046-1051.
- F. Hashimoto, Y. Kashiwada, L.M. Cosentino, C.H. Chen, P.E. Garrett, K.H. Lee: **Synthesis and anti-HIV activity of betulinic acid and dihydrobetulinic acid derivatives**. Bioorg. Med. Chem. Lett., 5(12), 1997, 2133-2143.
- K. Hiroya, T. Takahashi, N. Miura, A. Naganuma, T. Sakamoto: **Synthesis of betulin derivatives and their protective effect against the cytotoxicity of cadmium**. Bioorg. Med. Chem., 10, 2002, 3229-3236.
- B. Zdzisińska, A. Szuster-Ciesielska, W. Rzeski, M. Kandefer-Szerszeń: **Właściwości lecznicze betuliny i kwasu betulinowego, składników ekstraktu z kory brzozy**. Farmaceutyczny Przegląd Naukowy, 3(62), 2010, 33-39.
- H.R. Metelmann, F. Podmelle, P.D. Waite, C.F. Mueller-Debus, S. Hammes, W. Funk: **Conditioning in laser skin resurfacing – Betulin emulsion and skin recovery**. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 41, 2013, 249-253.
- R. Muceniece, K. Saleniece, U. Riekstina, L. Krigere, G. Tirzitis, J. Ancans: **Betulin binds to melanocortin receptors and antagonizes alpha-melanocyte stimulating hormone induced cAMP generation in mouse melanoma cells**. Cell Biochem. Funct., 25, 2007, 591-596.
- E. Lamer-Zarawska, C. Chwała, A. Gwardys: **Rośliny w kosmetyce i kosmetologii przeciwstarzeniowej**. Wyd. PZWL, Warszawa 2013, 333-334.
- J. Patočka: **Biologically active pentacyclic triterpenes and their current medicine significance**. Journal of Applied Biomedicine, 1, 2003, 7-12.
- D. Frohne: **Leksykon roślin leczniczych**. Wyd. Przewodnik naukowy, Wrocław 2010, 103.
- P.A. Krasutsky: **Birch bark research and development**. Nat. Prod. Rep., 23, 2006, 919-942.
- S. Rastogi, M.M. Pandey, A.K.S. Rawat: **Medicinal plants of the genus Betula – Traditional uses and phytochemical-pharmacological review**. Journal of Ethnopharmacology, 159, 2015, 62-83.
- S. Ebeling, K. Naumann, S. Pollok, T. Wardecki, S. Vidal-y-Sy, J.M. Nascimento, M. Boerries, G. Schmidt, J.M. Brandne, I. Merfort: **From a traditional medicinal plant to a rational drug: Understanding the clinically proven wound healing**. Efficacy of Birch Bark extract. PLOS ONE, 9, 2014, 1-18.
- S. Máñez, M.C. Recin, R.M. Giner, J.L. Rios: **Effect of selected triterpenoids on chronic dermal inflammation**. European Journal of Pharmacology, 334, 1997, 103-105.
- M.N. Laszczyk, I. Reitenbach-Blindt, W. Gehring: **Regenerative und anti-entzündliche Effekte von Betulin-Emulsionen bei gestörter epidermaler Barrierefunktion**. Akt Dermatol, 36, 2010, 24-28.
- C. Huyke, J. Reuter, M. Rödiger, A. Kersten, M. Laszczyk, A. Scheffler, D. Nashed, Ch. Schempp: **Treatment of actinic keratoses with a novel betulinbased oleogel. A prospective, randomized, comparative pilot study**. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2, 2009, 128-133.
- C. Huyke, M. Laszczyk, A. Scheffler, R. Ernst, Ch. Schempp: **Treatment of actinic keratoses with birch bark extract: a pilot study**. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 4, 2006, 132-137.
- A. Pflugfelder, E. Andonov, B. Weide, T. Dirschka, C. Schempp, E. Stockfleth, A. Stratigos, S. Krüger-Krasagakis, J. Bauer, C. Garbe, T.K. Eigentler: **Lack of activity of betulin-based Oleogel-S10 in the treatment of actinic keratoses: a randomized, multicentre, placebo-controlled double-blind phase II trial**. British Journal of Dermatology, 172(4), 2015, 926-932.
- K.C. Kim, H.S. Lee, S.K. Kim, S.M. Choi, S. Lee, J.B. Han, H.J. Um, J.Y. Kim, H.M. Lee, N.Y. Bae, B.I.H. Min: **The bark of Betula platyphylla var. japonica inhibits the development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice**. Journal of Ethnopharmacology, 116, 2008, 270-278.
- S.R. Oh, J.Y. Um, H.J. Choi, C.K. Im, K.J. Kim, J.W. Jung, G.S. Jeong, S.H. Hong, S.J. Kim: **Betula platyphylla attenuated mast cell-mediated allergic inflammation in vivo and in vitro**. LifeScience, 91, 2012, 20-28.