

Journal of the Society of Cosmetic Chemists

Inhalt

Seite

ORIGINALARBEITEN

Nitro-, Azo- und Anthrachinonfarbstoffe mit quartären Ammoniumgruppen
zum Färben von Humanhaar

Dr. Peter Berth und Dr. Wilhelm J. Kaiser 705

ÜBERSICHTSARBEITEN

Kritische Forderungen an den mikrobischen Reinheitsgrad dermatologischer
Externa

Prof. Dr. Albin Proppe 715

Die Haltbarmachung kosmetischer Präparate

Dr. Horst Bellinger 727

Toxikologische Prüfung von Kosmetika

Dr. Christian Gloxhuber 737

VERZEICHNIS DER ANZEIGEN IV

MOISTURIZERS

AMERCHOL® — sterol extracts. Amerchols such as L-101, CAB, C, H-9 and BL are a family of hypoallergenic lanolin derived products designed to provide a wide range of moisturizing and other valuable effects. Amerchol L-101, for example, is a superb emulsifier, emollient, stabilizer, and a powerful free sterol depressant of interfacial tension.

AMERLATE® P — isopropyl lanolate. Emollient ester of lanolin fatty acids. A particularly effective conditioner, lubricant and penetrant. Functions as a moisturizer by holding water to the skin in emulsified form. Melts at body temperature to form a nongreasy protective film.

SOLUBILIZERS

SOLULAN® — ethoxylated derivatives. Water soluble, yet emollient! Solubilizers of great general utility. Impart excellent plasticizing, lubricating, conditioning and pigment wetting qualities at low concentration.

PENETRANT

ACETULAN® — acetylated lanolin alcohols. Non oily hydrophobic liquid emollient. Penetrates and lubricates, leaving a persistent velvety afterfeel that is truly remarkable.

EMOLLIENT

MODULAN® — acetylated lanolin.† Skin protective emollient with decided advantages over lanolin. Hypoallergenic, almost odorless, nontacky, oil soluble, and hydrophobic. Excellent for emulsions, soaps, baby oils, and brilliantines.

ENRICHERS

VISCOLAN® — dewaxed lanolin. Supplies all the natural benefits of lanolin in intensified, convenient liquid form. Oil soluble, low odor and color.

WAXOLAN® — lanolin wax fraction. Adds gloss and grooming effects. Stabilizes emulsions. Increases melting point, viscosity and consistency.

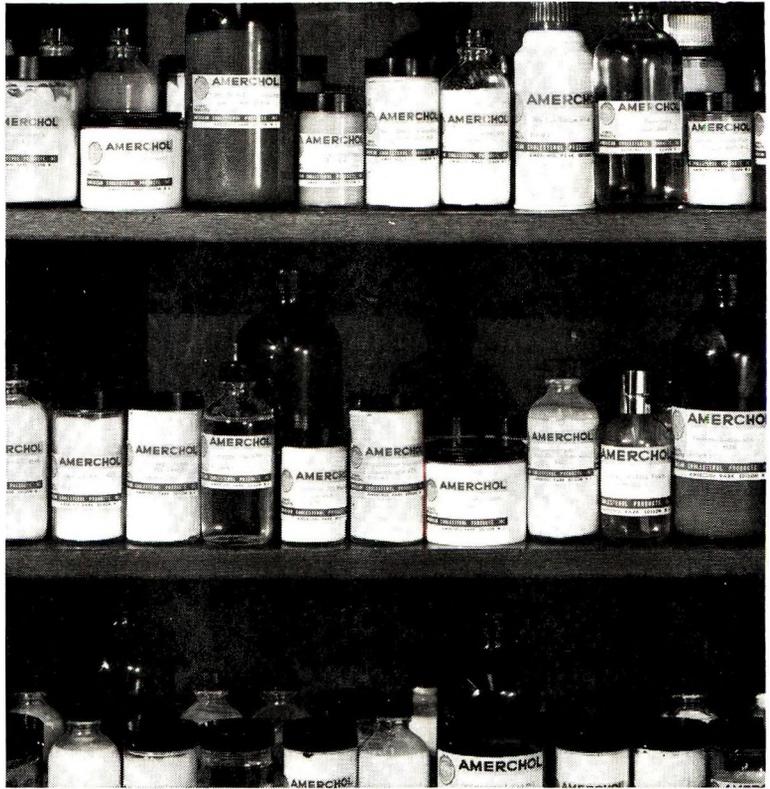
CHOLESTEROL USP — pure white and practically odorless. Suitable for the most exacting uses in pharmaceuticals and cosmetics.

UNSATURATES

POLYLAN® — essential polyunsaturate. Liquid wax ester. Combines the natural benefits of linoleic acid with the softening, protective, and conditioning properties of lanolin's most active components.

RICILAN® — lanolin ricinoleates. Provide valuable new skin oriented properties. Unusual combinations of selected lanolin alcohol and castor oil components designed especially for lipsticks.

†U.S. & foreign patents



ANSWERS waiting for problems

Amerchol® lanolin derivatives have been developed for specific functional effects in formulations, and we have these shelves of finished, tested preparations which may be the answer to your formulation problem.

If the answer to your particular problem isn't here, we are prepared to put our extensive experience in formulating with Amerchol lanolin derivatives and other cosmetic raw materials to work for you. There is no cost or obligation for this confidential service.

Complete technical data, samples, and suggested formulas are available from our research laboratories.



AMERICAN CHOLESTEROL PRODUCTS, INC.

Amerchol Park • Edison, New Jersey

Vertreten in Deutschland durch: Comploir Français des Produits Aromatiques, 9 Rue Richemont, Paris 8

F



**Wir liefern
für die
Parfümerie-
Körperpflegemittel-
und
Seifen-Industrie**

feine Parfümoele
naturreine Extrakte
aetherische Oele
furocumarinfreies
Bergamott-Oel
synthetische Riechstoffe

DRAGOCO
Holzminden

DRAGOCO
vormals Schimmel & Co., G.m.b.H.
Wien-Liesing

DRAGOCO INC.
Totowa, N. J.

DRAGOCO ITALIA
Milano
Via Morigi 5

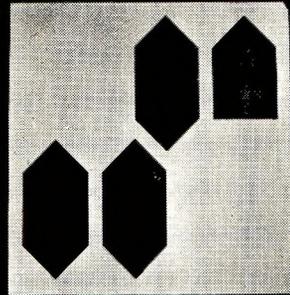
Azulen „Dragoco“
Isopropyl-Myristat, Isopropyl-
Palmitat und Iso-Adipat
Pur-Cellin und Pur-Cellin-Oel
(synth. Bürzeldrüsenfett)
Emulgatoren für
kosmetische Emulsionen
Sonnenschutzmittel „Prosolal“
Extrapone, konzentrierte und
leichtlösliche Pflanzenauszüge
Wirkstoffe für Haut- und
Haarpflegemittel



DRAGOCO



Croda



If this drum is returnable please consign in good condition carriage paid to

Croda Ltd
Rawcliffe Bridge
Goole
Yorkshire

Sie sitzt im trocken!

Aber Sie sitzen über Problemen,
wenn wir helfen könnten?
Haar-Sprüh-Zusatz? Könnte sein,
Lanex oder **Lanethyl** paßt
vollkommen in Ihr Rezept.

Ungezähmte Emulsion?

Polawax hat viele gezähmt.
Bringen Sie das Faß ins Rollen —
durch einen Brief oder Besuch.

Croda GmbH

4055 Kaldenkirchen (Rhd.), Herrenpfad 38
Telefon: Amt Kaldenkirchen 65 89



Haarmann + Reimer präsentiert Sandel H + R

Preis, Qualität und Eigenschaften dieses neuen Riechstoffes überzeugen auch konservative Parfümeure. Ein Ergebnis erfolgreicher Forschungsarbeit: das ideale, vollwertige Austauschprodukt für ostindisches Sandelholzöl, mit attraktivem, stabilem Preis. Sandel H+R ist gut löslich, beständig, nicht verfärbend, hautfreundlich. Sandel H+R wird Sie sicherlich zur Umstellung veranlassen. Muster und analytische Einzelheiten schicken wir Ihnen gerne zu.

Eine H+R Spezialität für den Parfümeur.

Haarmann + Reimer GmbH
3450 Holzminden

USA: Union, New Jersey 07083
Postfach 248
England: Richmond, Surrey
Kingsway House, 18-24 Paradise Road
Spanien: Barcelona - 6
Hälmes, 195-3.°-3.

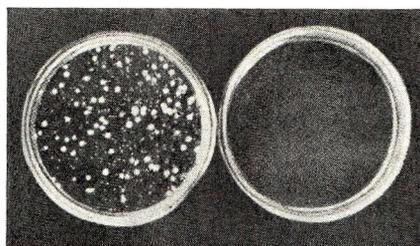
Südafrika: Johannesburg
Postfach 1366
Mexiko: Monterrey N. L.
Postfach 1292
Brasilien: Rio de Janeiro
Postfach 650



VERZEICHNIS DER ANZEIGEN

Amerchol Products, Edison	2. Umschlagseite
BASF, Ludwigshafen	IX
Brogli & Co, Basel	XII
Chemische Fabrik Grünau, Illertissen	V
Antoine Chiris, Grasse	XVII
Chem. Lab. Dr. Kurt Richter, Berlin	XV
Croda Ltd., Yorkshire	II
De Trevisé, Colombes	XII
Dragoco, Holzminden	I
Düllberg, Hamburg-Winterhude	X
Esrolko, Dübendorf	VII
Firmenich & Cie, Genève	3. Umschlagseite
Givaudan, S.A., Vernier	XIII
Th. Goldschmidt AG, Essen	XVI
Haarmann & Reimer, Holzminden	III
Henkel & Cie GmbH, Düsseldorf	XIV
I. F. F., Emmerich	XI
KCV, Hamburg	VI
E. Merck, Darmstadt	VIII
Nipa-Laboratorien, Berlin	IV
REWO, Steinau	XVIII
P. Robertet & Cie, Grasse	4. Umschlagseite
Dr. Heinrich Senfft	XXII

Keimfrei durch NIPASTERILE



die stark wirksamen
Konservierungs- und
Sterilisationsmittel

◀ links ohne — rechts mit

NIPA-LABORATORIEN GmbH · 1 Berlin 62 · Belziger Str. 69/71

LAMEPON[®]S **reines Eiweiß-** **Fettsäure-** **kondensat**

Der hohe Eiweißgehalt macht

LAMEPON

hervorragend haut- und schleimhaut-
verträglich bei guter Wasch-,
Dispergier- und Schaumkraft.

LAMEPON

ist deshalb der ideale Grund- und
Zusatzstoff für

Babyshampoos

Babybäder

Markenshampoos

Kabinettshampoos

Schaumbäder

Fordern Sie
eine Gratisprobe an
oder verlangen Sie un-
verbindlich Fachberatung
durch unseren
technischen Dienst!



Chemische Fabrik Grünau GmbH
Illertissen/Bayern Tel. (07303) 4 32

Grund- und Wirkstoffe für die Kosmetik

aroflor - Nußextrakt

wasser- und öllöslich

aroflor - Lanolinöl

öllöslich und
wasserdispergierbar

aroflor - Lecithinöl

aroflor - Karottenöl

Allantoin

und seine Derivate

Ferner liefern wir:

**Vitaminkomplexe, Placentaextrakte,
Konservierungsmittel, Methylcellulose,
Insekten-Repellent, Avocadoöl,
Spezial WAS u. a.**

Unser anwendungstechnischer Dienst berät Sie. Bitte, fordern Sie Informationsmaterial, Angebote und Muster an.



Chemie-Vertrieb GmbH

Hamburg 11

Grimm 10

Telefon 32 12 71 - Telex 2 161 550

ESROLKO AG, 8600 Dübendorf-Zürich/Schweiz
Vertreten in über 60 Ländern



Tausend Düfte schenkt uns die Natur... ESROLKO weiss aus dieser Vielfalt die Richtigen zu wählen und als Komposition harmonisch auf Ihre Produkte abzustimmen. Langjährige Erfahrung, die Hingabe unserer Parfümeure sowie modernste Einrichtungen sind Garant für weitere Erfolge. Lassen Sie uns diese kühne Behauptung durch eine Probe unter Beweis stellen

**ESROLKO**

CHEMIKALIEN FÜR DIE KOSMETIK



Lichtschutzstoffe Eusolex®
Insektenabwehrmittel Repellent 790
Antioxydantien Oxydex®
für Kaltwellpräparate
Thioglykolsäure Merck
Konditionierungsmittel
Karion® F flüssig Merck
Konservierungsmittel
p-Hydroxybenzoesäureester Merck
Quaternäre Ammoniumsalze
biologische Wirkstoffe
Vitamine Merck
Allantoin Merck
Reagenzien für
Untersuchungen aller Art

Verlangen Sie bitte unsere Druckschrift
„Chemikalien für die Kosmetik“

227

E. MERCK AG



DARMSTADT

ZUSAMMENFASSUNGEN FÜR KARTEIKARTEN

Die folgenden Zusammenfassungen können ausgeschnitten und auf Karteikarten (76 × 127 mm) geklebt werden, ohne dabei die Seiten des Journals zu zerstören.

Nitro-, Azo- und Anthrachinonfarbstoffe mit quartären Ammoniumgruppen zum Färben von Humanhaar: Peter Berth und Wilhelm J. Kaiser. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* **18**, 705-713 (1967)

Synopsis—Nitro, Azo, and Anthraquinone Dyes with Quaternary Ammonium Groups for Hair Dyeing. The chemical constitution and preparation of selected nitro, azo, and anthraquinone dyes with quaternary ammonium groups are described. The influence of concentration, time of interaction, temperature, and pH on the affinity of these dyestuffs for human hair is discussed.

Kritische Forderungen an den mikrobischen Reinheitsgrad dermatologischer Externa: Albin Proppe. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* **18**, 715-725 (1967)

Synopsis—Important Criteria for the Microbial Purity of External Dermatological Preparations. The question of whether or not cosmetic and dermatological preparations require complete sterility is discussed.

Die Haltbarmachung kosmetischer Präparate: Horst Bellinger. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* **18**, 727-736 (1967)

Synopsis—The Preservation of Cosmetic Products. The importance of cleanliness during manufacture for the preservation of cosmetics is stressed since, in practice, it is generally not possible to control gross contamination by means of preservative agents. Means for the selection of a suitable preservative are described.

Toxikologische Prüfung von Kosmetika: Christian Glöxhuber. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* **18**, 737-750 (1967)

Synopsis—Toxicological Testing of Cosmetics. This report summarizes toxicological tests for cosmetics. In addition to animal tests, which are conducted similarly to those for drugs and for foreign materials in foodstuffs, the performance of clinical skin tests is described.

Nitro-, Azo- und Anthrachinonfarbstoffe mit quartären Ammoniumgruppen zum Färben von Humanhaar

PETER BERTH und WILHELM J. KAISER*

Vorgetragen am 14. April 1967 in Hamburg

Synopsis—Nitro, Azo, and Anthraquinone Dyes with Quaternary Ammonium Groups for Hair Dyeing. The chemical constitution and preparation of selected nitro, azo, and anthraquinone dyes with quaternary ammonium groups are described. The influence of concentration, time of interaction, temperature, and pH on the affinity of these dyestuffs for human hair is discussed.

Seit etwa 20 Jahren wird in vielen Laboratorien an der Entwicklung direktziehender Farbstoffe zum Färben von Humanhaar gearbeitet. Ziel dieser Arbeiten ist es, Farbstoffe zu entwickeln, die

- a) einfach appliziert werden können, d. h. unter Verzicht auf die bei Oxydationsfarben vor Gebrauch übliche Beimischung eines Peroxids,
- b) physiologisch besonders verträglich sind.

Über die chemische Konstitution und präparative Darstellung spezieller kationaktiver Nitro-, Azo- und Anthrachinonfarbstoffe (1) sowie deren Affinität zu Humanhaar als Funktion verschiedener Parameter, wie Konzentration, Zeit, Temperatur und pH, soll in diesem Referat anhand einiger ausgewählter Beispiele berichtet werden.

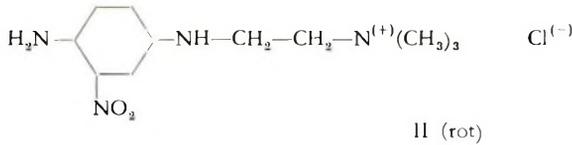
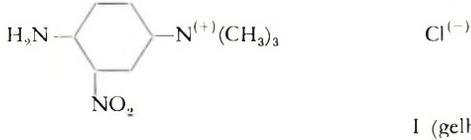
Auf die Untersuchungen von G. Kalopissis, A. Bugaut und J. Bertrand (2) über spezielle quartäre Anthrachinonfarbstoffe soll hier nicht eingegangen werden.

* Wissenschaftliches Laboratorium der Fa. Henkel & Cie. GmbH., 4000 Düsseldorf.

A. NITROFARBSTOFFE

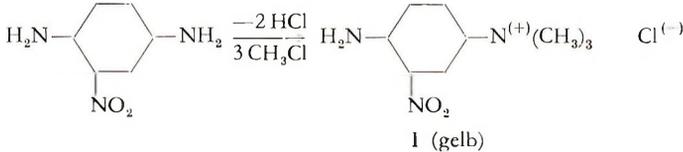
1. Konstitution

Quartäre Ammoniumsalze von Nitrofarbstoffen können kernständige oder seitenkettenständige quartäre Ammoniumgruppen enthalten:



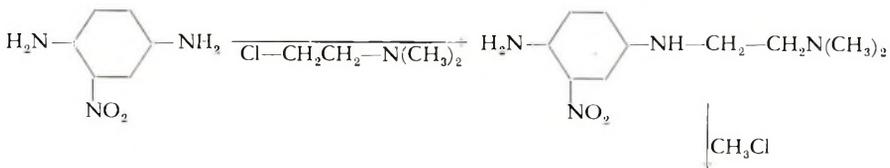
2. Darstellung

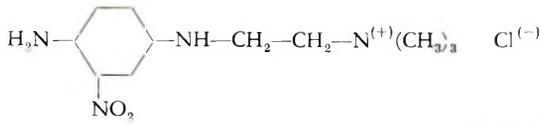
Zur präparativen Darstellung von I kann in einem Arbeitsgang Nitro-p-phenylendiamin mit Alkylierungsmitteln, wie Dimethylsulfat oder Methylchlorid, alkyliert und quaterniert werden:



Aminogruppen in o-Stellung zur Nitrogruppe werden dabei wegen der verminderten Basizität dieser Aminogruppen infolge induktiver und mesomerer Effekte der Nitrogruppe nicht mehr alkyliert oder gar quaterniert.

Zur präparativen Darstellung von II wird Nitro-p-phenylendiamin mit Dimethylaminoäthylchlorid umgesetzt. Anschließend wird mit Methylchlorid quaterniert:



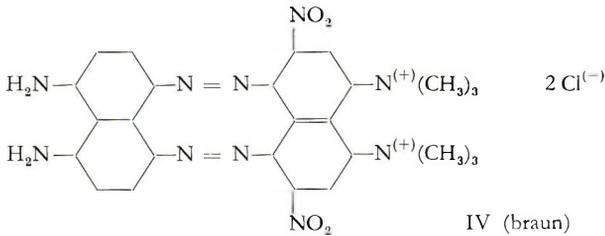
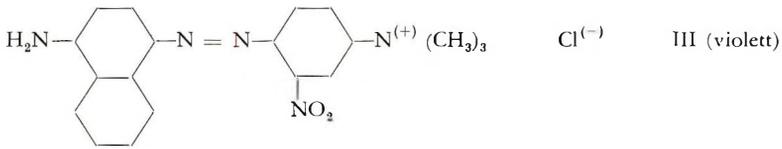


II (rot)

B. AZOFARBSTOFFE UND KOMBINIERTE NITRO-/AZOFARBSTOFFE

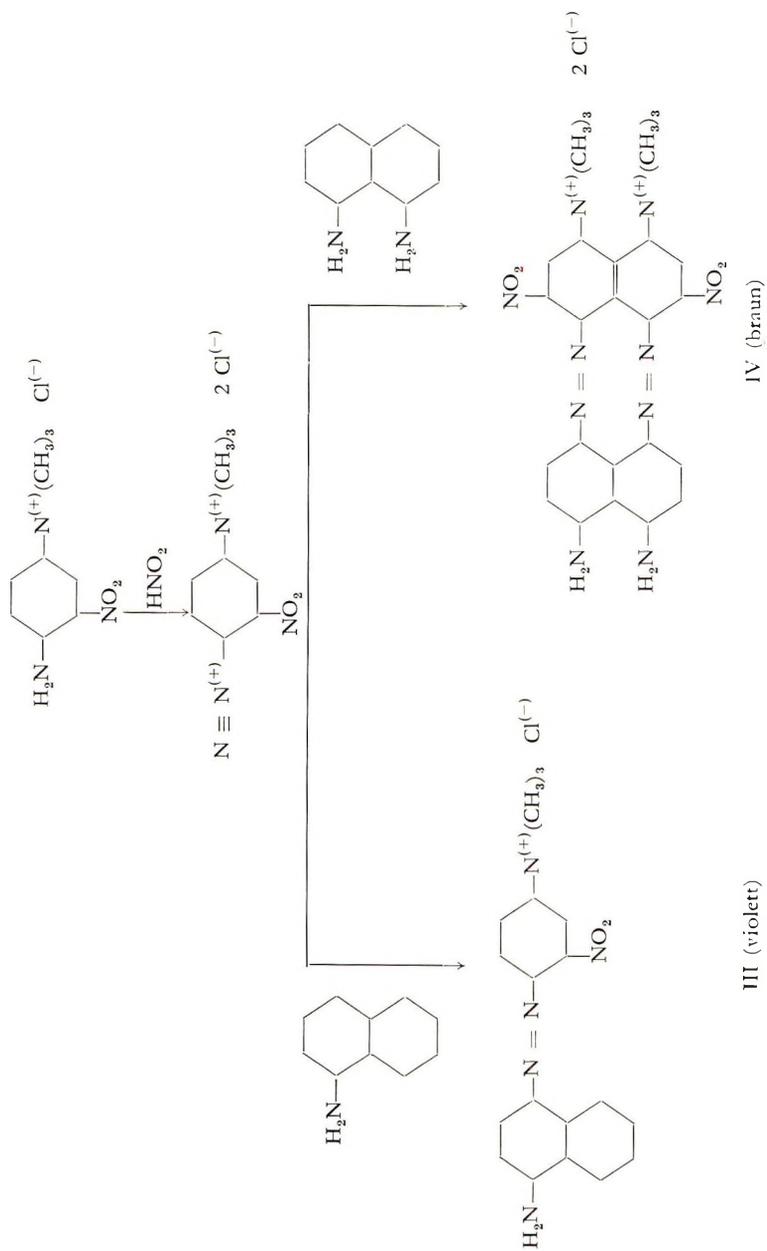
1. Konstitution

Quartäre Ammoniumsalze von Azofarbstoffen können in Analogie zu den Nitrofarbstoffen quartäre Ammoniumgruppen am aromatischen Kern oder in der Seitenkette enthalten. Interessant ist der Vergleich zwischen mono-, di- und polyquartären Ammoniumsalzen, der hier auf mono- und diquartäre Ammoniumsalze beschränkt bleiben soll:



2. Darstellung

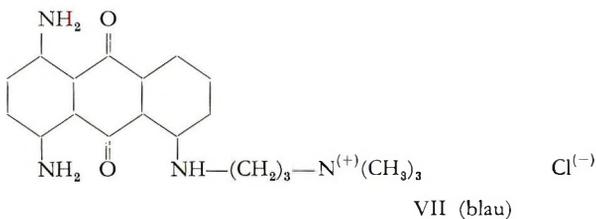
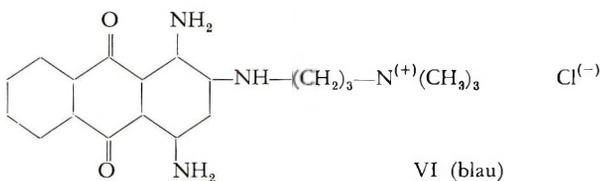
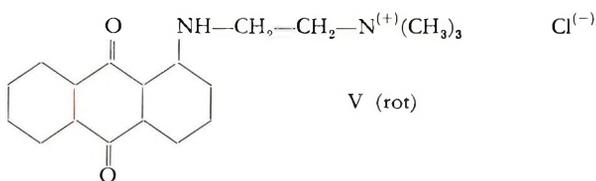
Zur präparativen Darstellung von III und IV wird 3-Nitro-4-aminophenyl-trimethylammoniumchlorid (I) diazotiert. Kuppelt man mit α -Naphthylamin im Molverhältnis 1:1, so erhält man die Verbindung III; die entsprechende Umsetzung mit 1,8-Diaminonaphthalin im Molverhältnis 2:1 führt zu IV:



C. ANTHRACHINONFARBSTOFFE

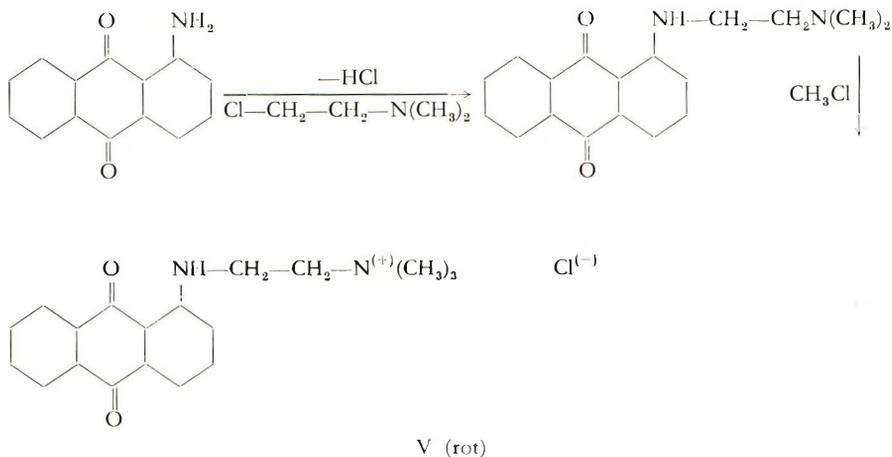
1. Konstitution

Bei Anthrachinonfarbstoffen können wegen der geringen Basizität der Aminogruppen im Aminoanthrachinon (teilweise auch aus sterischen Gründen) keine quartären Ammoniumsalze mit kernständigen quartären Ammoniumgruppen hergestellt werden; die quartäre Ammoniumgruppe ist in allen Fällen seitenkettenständig:

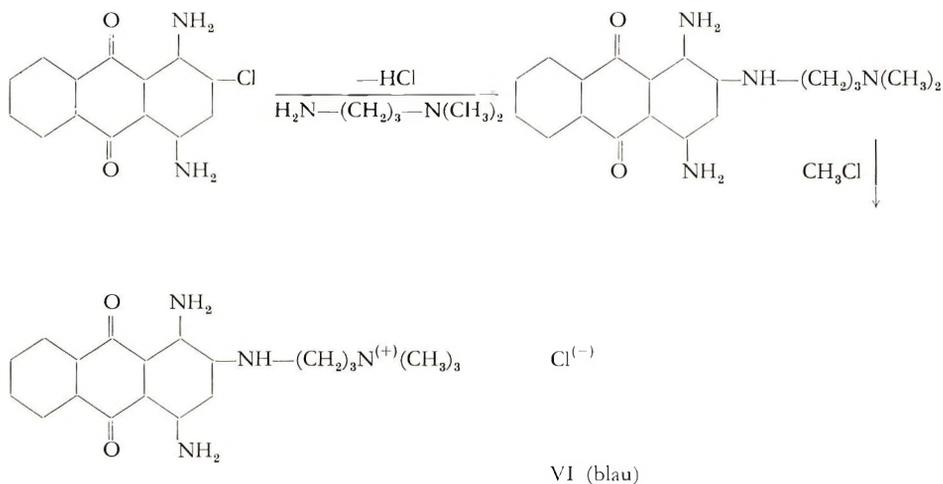


2. Darstellung

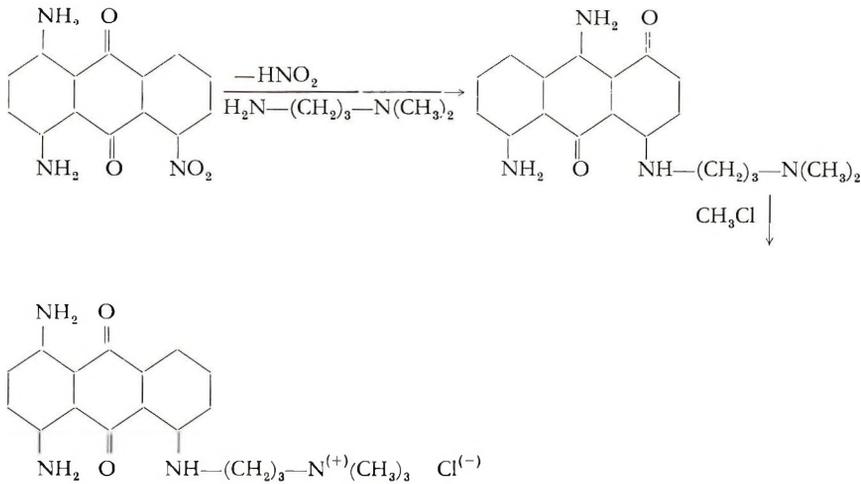
Zur präparativen Darstellung von Anthrachinonfarbstoffen mit quartären Ammoniumgruppen haben sich drei Wege bewährt. Der rote Anthrachinonfarbstoff V kann durch Umsetzung von 1-Aminoanthrachinon mit Dimethylaminoäthylchlorid und anschließende Quaternierung erhalten werden. Zu dieser Umsetzung ist die Basizität der Aminogruppe noch völlig ausreichend:



Der blaue Anthrachinonfarbstoff VI wird durch Umsetzung von 2-Chlor-1,4-diaminoanthrachinon mit Dimethylaminopropylamin und anschließende Quaternierung erhalten:



Den blauen Anthrachinonfarbstoff VII erhält man durch Umsetzung von 5-Nitro-1,4-diaminoanthrachinon mit Dimethylaminopropylamin und anschließende Quaternierung:



VII (blau)

Nitro-, Azo- und Anthrachinonfarbstoffe mit quartären Ammoniumgruppen färben menschliche Haare aus wäßriger Lösung, Gelen und Emulsionen unter Verwendung nichtionogener Tenside. Eine Kombination mit anion-aktiven Tensiden ist wegen der Bildung von Elektroneutralsalzen, die nur geringe Affinität zu Haarkeratin haben, nicht empfehlenswert.

Im Gegensatz zu nichtionogenen und anionaktiven Farbstoffen ist bei diesen kationaktiven Farbstoffen keine gravierende Abhängigkeit des Ziehvermögens von der Molekülgröße feststellbar. Die kationaktiven Farbstoffe ziehen unter Salzbildung zwischen der quartären Ammoniumgruppe und den sauren Gruppen des Haarkeratins auf die Schuppenschicht des Haarkeratins (Ringfärbung) auf. Penetration in das Haarinnere ist wegen der starken Ladung der quartären Ammoniumgruppe nicht möglich. Dadurch ist das Ziehvermögen von der Vorbehandlung der Haare relativ unabhängig.

Die Affinität von Nitro-, Azo- und Anthrachinonfarbstoffen mit quartären Ammoniumgruppen ist in den *Abb. 1-4* in Abhängigkeit von Konzentration, Temperatur, pH und Einwirkungszeit schematisch dargestellt. Die Kurven gelten weitgehend für alle beschriebenen Farbstoffe. Dieser überraschende Befund muß darauf zurückgeführt werden, daß unabhängig von der chemischen Konstitution die Affinität im wesentlichen durch die quartären Ammoniumgruppen verursacht wird.

Die Färbungen sind besonders wasch-, reib- und sublimationsecht.

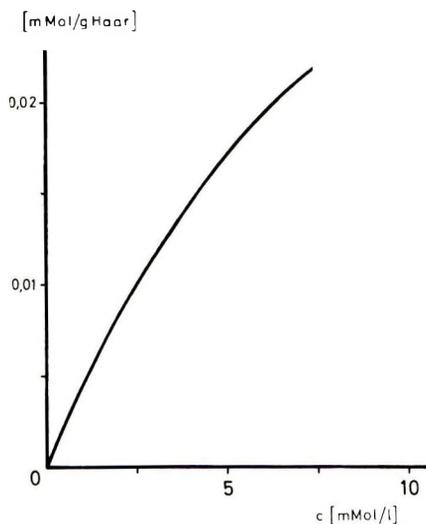


Abbildung 1

Ziehvermögen von Nitro-, Azo- und Anthrachinonfarbstoffen mit quartären Ammoniumgruppen in Abhängigkeit von der Konzentration.

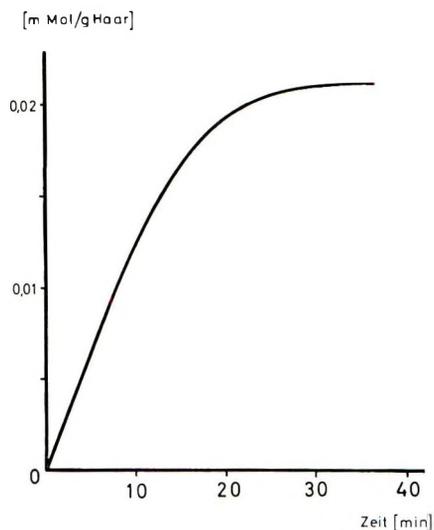


Abbildung 2

Ziehvermögen von Nitro-, Azo- und Anthrachinonfarbstoffen mit quartären Ammoniumgruppen in Abhängigkeit von der Einwirkungszeit.

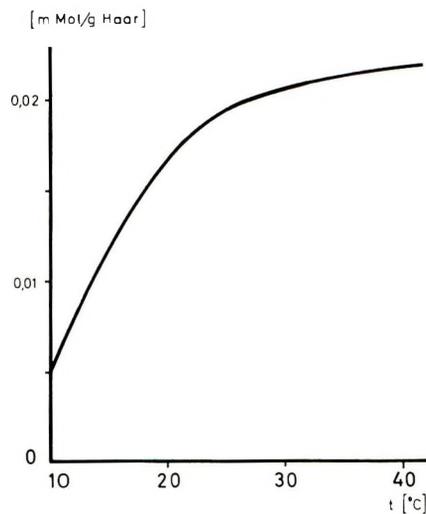


Abbildung 3

Ziehvermögen von Nitro-, Azo- und Anthrachinonfarbstoffen mit quartären Ammoniumgruppen in Abhängigkeit von der Temperatur.

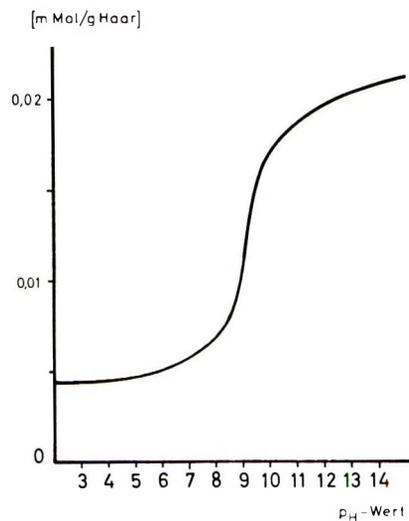


Abbildung 4

Ziehvermögen von Nitro-, Azo- und Anthrachinonfarbstoffen mit quartären Ammoniumgruppen in Abhängigkeit vom pH-Wert.

ZUSAMMENFASSUNG

Die chemische Konstitution und präparative Darstellung ausgewählter Nitro-, Azo- und Anthrachinonfarbstoffe mit quartären Ammoniumgruppen werden beschrieben. Die Affinität dieser Farbstoffe zu Humanhaar in Abhängigkeit von Konzentration, Einwirkungszeit, Temperatur und pH-Wert wird diskutiert.

(Eingegangen: 14. Juni 1967)

LITERATUR

- (1) Franz, P. 1 221 122 (1959).
- (2) Kalopissis, G., Bugaut, A. und Bertrand, J., *J. Soc. Cosmetic Chemists* **15**, 411 (1964).

Kritische Forderungen an den mikrobiischen Reinheitsgrad dermatologischer Externa

ALBIN PROPPE*

Vorgetragen am 14. April 1967 in Hamburg

Synopsis—Important Criteria for the Microbial Purity of External Dermatological Preparations. The question of whether or not cosmetic and dermatological preparations require complete sterility is discussed.

Irgendwo ist die Frage gestellt worden, ob die Sterilität dermatologischer Externa gewährleistet sei. Die Umstände, aus denen solche Fragen plötzlich auftauchen, sind oft sehr zufälliger Natur. So hatte es sich, wie Krämer (7) berichtet, vor 15 Jahren ereignet, daß eine Mutter, die Impfreaktion ihres jüngsten Sohnes zu lindern, den Finger in eine Kinderhautcreme tauchte, damit die Impfstelle und im gleichen Arbeitsgang beim älteren Sohn eine Perlèche und bei sich selbst eine Pustel am Hals bestrich. Bei Mutter und älterem Sohn trat daraufhin eine *Vaccina inoculata* auf. Obgleich bei diesem Vorgang im Grund nichts anderes als bei jeder Pockenschutzimpfung geschehen ist, nämlich mit irgend einem Gegenstand die Vakzine in eine Hautverletzung einzustreichen, war er – so Krämer (7) – der Anlaß dafür, nachzusehen, wie lange eigentlich sich „pathogene“ Keime in Salben lebensfähig halten. Nun, auf experimentelle Weise in die Salben eingebracht, tun sie es, wie Krämer (7) daraufhin feststellte, mit Unterschieden im allgemeinen sehr lange.

Ein deutlicheres Profil scheint die Fragestellung in der Aufklärung einer auffälligen Häufung von Furunkeln auf einer Krankenstation zu gewinnen: Meyer-Rohn (8) fand dabei in einem Topf mit Cortisonsalbe koagulaseaktive

* Hautklinik der Christian-Albrechts-Universität, 2300 Kiel.

Staphylokokken. Die immer wieder und natürlich auch von ihm beklagte Unsitte, daß das Pflegepersonal die Salben den Gefäßen in unhygienischer Weise entnimmt, ist anscheinend nicht auszurotten.

Für die Systematisierung unserer Fragestellung ist es wichtig, daß es sich in beiden Beispielen offensichtlich um eine sekundäre Verunreinigung der Externa handelt. Auf der Vortragstagung der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft 1966 in Hannover hat Heiss dann unmittelbar die Frage nach dem originären Zustand der Externa gestellt. Seine Untersuchungen dazu, an einigen Kosmetika exemplifiziert, haben ihn sehr enttäuscht. Er bat das Auditorium darum, den bestehenden Zustand, nämlich daß man in einem ihm bemerkenswert erscheinenden Prozentsatz in kosmetischen Präparaten Mikroben nachweisen könne, als eine „Sauerei“ kennzeichnen zu dürfen. Daraufhin habe ich einem Apotheker bei der Rezeptur in seiner Offizin die Gretchenfrage gestellt: „Nun sag, wie hast Du's mit der Sterilität?“ Er sah mich entgeistert an. In einer kunstgemäßen Verarbeitung der Arzneiwaren zu pharmazeutischen Zubereitungen ist dieser Punkt nicht enthalten. Endlich meinte er unter Anführung einer langen Reihe guter Gründe, diese Frage sei doch wohl barer Unsinn.

So erscheint die Frage nach der Sterilität dermatologischer Externa zwischen zwei extremen Anschauungen ausgespannt. Damit dürfte es von vornherein nicht einfach sein, ihr auf den Grund zu kommen. Schließlich hat Faust auch mehr als zwei Dutzend Zeilen freier Rhythmen gebraucht, um Margaretens Frage zu beantworten.

Vorweg eine Bemerkung zur Motivation der Fragestellung. Die Formulierung der Fragestellung hört sich an, als ob sie aus Mitleid mit dem Verbraucher erwachsen wäre. Man müßte angesichts der breiten einschlägigen Zeitströmung dann aber doch dem Erstaunen Ausdruck verleihen, daß dies Gefühl erst so spät bewußt geworden ist. Die pharmazeutische und die kosmetische Industrie haben sich dagegen von Anfang an gezwungen gesehen, im Dienste einer zuverlässigen Konservierung ihrer Produkte den Einflußfaktoren auf das Wachstum der Mikroorganismen alle Aufmerksamkeit zu widmen. Infolgedessen findet man auch dort die einschlägige Literatur.

Bei unbefangener Betrachtung erscheint die Sachlage ohnehin auf den Kopf gestellt. Pharmazeut und Kosmetik-Chemiker betrachten die Möglichkeit einer mikrobiellen Verunreinigung ihrer Schöpfungen mit Argusaugen. Die dermatologischen Externa stellen mit wenigen Ausnahmen ausgezeichnete Nährböden für Bakterien, Hefen und Schimmelpilze dar. Ihr Befall mit diesen Mikroorganismen bedeutet, daß sie durch farbige Beläge, Fleckenbildung, unangenehme Gerüche und durch Änderung der Textur unbrauchbar

werden. Unter den Voraussetzungen, die eine langfristige Lagerung bei praktisch meist sehr ungünstigen Bedingungen ermöglichen, spielt daher die Keimarmut eine wesentliche Rolle. Die Haut des Verbrauchers dagegen kontrastiert mit einer erstaunlich reichhaltigen und dichten Mikrobenaureole. Die Sterilität des dermatologischen Externum erscheint dabei völlig irrelevant.

Im allgemeinen macht man sich kein richtiges Bild über die Intensität, mit der die Haut Mikroben in ihre Umgebung austreut. Eine Kenntnis über diese Funktion ist aber notwendig, wenn die Frage der Sterilität dermatologischer Externa überhaupt in einer vernünftigen Proportion gesehen werden soll. Einige Daten, die die Situation veranschaulichen, dürften daher von Interesse sein. Dabei kann wohl auf eine ins einzelne gehende Beschreibung der kutanen Mikrobenflora verzichtet werden. Vor 2 Jahren erst hat Meyer-Rohn (8) über die Bakterienflora der Haut beim gesunden und hautkranken Menschen berichtet.

Das Moment, auf das es hier ankommt, dokumentiert sich am eindrucksvollsten in der Mikrobewolke, die eine englische Forschergruppe (Speers, Bernard, O' Grady und Shooten (12)) im Anschluß an das Duschen registriert hat. Zehn Minuten Duschen und Waschen mit einer gewöhnlichen Toilettenseife – für die nachfolgende Abtrocknung wurde ein steriles Handtuch benutzt – erhöht die kutane Ausstreuung von Mikroorganismen wie Diphtheroiden und gelben Staphylokokken in die Umgebung; und es dauert 2 Stunden, bis der ursprüngliche Ruhezustand wieder hergestellt ist. Es ist offensichtlich nicht von Vorteil für den Kranken – so schließen Speers (12) und seine Gruppe – wenn der ärztliche Stab sich unmittelbar vor Dienstankunft duscht.

Dabei gibt es noch ein Bedenken. Viele Mikroben sind zwischen und unter den obersten Schichten der verhornten Epithelzellen versteckt. Die quantitativen Verhältnisse sind 1959 von Röckl und Müller (9) mittels der Tesafilm®-Abrißmethode analysiert worden. Zwar nimmt die Dichte der Mikroben nach der Tiefe zu rasch ab, aber das trifft – wertet man die Tabelle 2 der Arbeit von Kooyman und Simons (6) aus – nur für die aerob wachsenden Stämme zu; die Anaerobier finden sich in derselben von der Hautoberfläche aus untersuchten Lotstrecke in gleichbleibender Häufigkeit. Auf diese Weise führt zunehmend längeres Waschen, Bürsten und Abreiben der Haut zu einem ungünstigen Verhältnis der Aerobier zu den Anaerobiern. Legt man die Daten von Kooyman und Simons (6) zu Grunde, so nimmt dieses Verhältnis von 4,6:1 auf 1,7:1 zu Gunsten der Anaerobier ab.

Auch hier ist offensichtlich, daß Maßnahmen, die – wie die chirurgische Händedesinfektion alten Stils – die biologische Wechselwirkung zwischen

Haut und Umwelt verkennen, zu unbefriedigenden Ergebnissen führen. Im Haut-Umwelt-System ist die Rolle der Haut als Mikroben-Donator unverhältnismäßig viel größer als etwa ihre Gefährdung durch Anflugkeime. Man muß sich daher – wie Speers (12) und seine Gruppe anregen – vielmehr überlegen, wie man durch geeignete Kleidung oder Hautpflegemittel die kutane Bakterienflora unter Kontrolle bekommt. Sterilität der dermatologischen Externa ist hierbei jedenfalls nicht der zureichende oder überhaupt nur der wesentliche Begriff.

Es ist kaum möglich, in diesem Zusammenhang dem Begriff der bakteriellen Pathogenität zu entgehen. Allerdings erscheint seine Diskussion in bezug auf die Anforderungen an den mikrobischen Reinheitsgrad dermatologischer Externa auch unerlässlich. Sollte je daran gedacht sein, dermatologische Externa danach zu beurteilen, ob sich Keime nachweisen lassen, die – womöglich nach bindenden Richtlinien – als pathogen zu etikettieren sind, so muß man sich über die völlige Unsicherheit unserer Vorstellungen in diesem Punkt klar werden. Bei Rotz und Milzbrand freilich fällt das Urteil in der Tat eindeutig aus. Der Befall der Haut durch *Bazillus mallei* und *anthracis* führt unmittelbar zu lebensbedrohlichen Entwicklungen. Aber die Annahme, in solchen extremen Zusammenhängen allgemeingültige Richtlinien für eine Beurteilung der Beziehungen zwischen Haut und Mikroben finden zu können, dürfte ein Irrtum sein. Die praktische Bedeutung, die einer Differenzierung der Staphylokokken mit Hilfe des Pathogenitätsbegriffs zukommt, ist jedenfalls sehr zweifelhaft.

In seiner Arbeit hat Meyer-Rohn (8) der allgemeinen Meinung Ausdruck verliehen, daß die Pathogenität der Staphylokokken mit Hilfe der Plasma-koagulase-Aktivität, der Bildung von Hyaluronidase und Fibrolysin sowie der Phosphatase-Reaktion heute zuverlässiger als früher beurteilt werden könne. Er hat dies auch an insgesamt 500 Staphylokokken-Stämmen – 57% hämolysierende Aurei, 14,6% hämolysierende Albi, 25,4% Epidermidis und 3% nichthämolysierende Aurei – demonstriert. Als Argument für den differenzierenden Effekt der Pathogenitätsmerkmale hat er Krankheitsgruppen gewählt: Pyodermien, Dermatitisen und Ekzeme, Balanitis und Kolpitis sowie die gesunde Haut. Die in seiner Tabelle 6 zusammengestellten Ergebnisse weisen tatsächlich aus, daß die meisten aus Pyodermien stammenden Stämme – nämlich 123 von 134 = 92% – sich mit diesen neuen Bestimmungsmethoden als pathogen zu erkennen geben. Die hämolysierenden Aurei (87%) überwiegen. Sie erscheinen ausnahmslos pathogen. Die übrigen Arten lassen – wenn man von der Phosphatase-Reaktion absieht (8 Fälle) – die Merkmale der Pathogenität vermissen.

Liest man diese Tabelle jedoch quer, indem man als Argument die Kriterien der diskutierten Pathogenität wählt, so tut sich ein überraschender Aspekt auf. Auch die Mehrzahl der auf gesunder Haut angetroffenen Staphylokokken (mindestens 65 von 111 Stämmen) sind durch die als pathogen gedeuteten Eigenschaften gekennzeichnet. Die Verteilung ist freilich anders: hämolysierende Aurei (40%) und Epidermidis (43%) halten sich die Waage; die hämolysierenden Albi sind zu 17% vertreten. Die hämolysierenden Aurei der gesunden Haut besitzen jedoch im Schnitt – wiederum von der Phosphatase-Reaktion abgesehen (63 Fälle!) – in 11% der Fälle keine, die hämolysierenden Albi dagegen in mindestens 37% und die Epidermidis in mindestens 11% solche als Pathogenität gedeutete Eigenschaften.

Man kann zwei Schlußfolgerungen nicht ausweichen. 1. Bei den Pyodermien gewinnt eine bestimmte Staphylokokken-Charakteristik die Überhand, und nur sie ist mit den Eigenschaften ausgestattet, die eine Pathogenität anzeigen sollen. 2. Auf der gesunden Haut dagegen verteilen sich eben diese besonderen pathogenen Eigenschaften in wechselnden, immer aber beachtlichen Prozentsätzen auch auf die übrigen Staphylokokken-Gruppen. Es ist unter diesen Umständen kaum vorstellbar, daß die diskutierten Eigenschaften die zutreffenden Indikatoren für eine krankheitserzeugende Potenz von Staphylokokken sein können.

Die Zweifel am krankheitsbestimmenden Charakter der Staphylokokken ranken sich auch an vielen anderen Gründen auf, von denen hier nur einer herausgegriffen sein soll. In einer Arbeit von Selwyn (11) über die bakteriellen Infektionen in einer Hautabteilung findet sich eine tabellarische Zusammenstellung (Tabelle 1), die erkennen läßt, mit welcher Zuverlässigkeit eine aus dem klinischen Bild geschätzte pyogene Infektion der Haut bei bakteriologischer Prüfung auch zutrifft (278 Fälle mit sehr verschiedenartigen Diagnosen). 62mal ist die klinische Entscheidung in der Schwebe belassen worden. Bakterien wurden dabei – ziemlich genau dem Zufall entsprechend – in 42% der Fälle gefunden. Wir lassen diese Gruppe außer Betracht. Im Falle der Vermutung, daß eine pyogene Infektion vorläge (27 Fälle), sind die Erwartungen in 30% enttäuscht worden, und in der Annahme, daß eine pyogene Infektion ausgeschlossen sei, in 23% der Fälle. In statistischer Diktion würde man sagen, daß die Irrtumswahrscheinlichkeit, aus dem klinischen Bild auf die pathogene Wirkung von Staphylokokken schließen zu können, im Bereich zwischen 23 und 30% liegt. Diese Irrtumswahrscheinlichkeit ist für eine statistische Urteilsbildung so groß, daß man nicht berechtigt wäre, die Null-Hypothese – hier also die Irrelevanz der Staphylokokken als Krankheitserreger – zu verwerfen. Diese Argumentation soll freilich nicht mißverstanden werden. Aus ihr ist nicht abzuleiten,

daß zwischen den Staphylokokken – hier als pars pro toto gemeint – und den Pyodermien etwa kein Zusammenhang bestünde. Aber sie läßt erkennen, daß dieser Zusammenhang nicht einfach experiment-kausaler Natur ist. Er ist sehr viel komplexer; und es ist wahrscheinlich, daß wesentliche Einflußgrößen darunter uns noch unbekannt sind.

Wir sehen bisher also seitens der Haut keine wesentlichen Gründe, die dazu zwingen, für eine Sterilität der dermatologischen Externa zu sorgen, selbst wenn die sogenannten pyogenen Kokken im Spiele sind. Die Sachlage scheint uns der Nahrungsaufnahme nicht unähnlich zu sein: Wahrhaft böseartige Mikroben wird man selbstverständlich bekämpfen; aber ihre Bekämpfung durch Sterilisation der Nahrungsmittel ist nicht der beste Weg dazu; dieser wird nur unter besonderen Umständen – meist des Mangels anderer Möglichkeiten wegen – beschritten. Vernünftigerweise läßt sich jedoch kaum der Vorschlag verteidigen, den Verbraucher grundsätzlich nur sterile Nahrung zu sich nehmen zu lassen.

Um der aufgestellten Frage nach der Sterilität dermatologischer Externa eine offene Diskussion zu bereiten, habe ich geglaubt, einige Annahmen, die in dieser Thematik meist als axiomatische Voraussetzungen erscheinen, unter einem ungewöhnlichen Blickpunkt betrachten zu sollen. Mag man diese Argumentation akzeptieren oder ablehnen, so muß man – will man mikrobefreie dermatologische Externa wirklich gewährleisten – in der Erörterung der praktischen Verfahrensweisen in jedem Falle doch davon ausgehen, daß solch hervorragende Nährböden wie Lotiones, Cremes, Salben und Pasten nur durch Zusätze desinfizierender Wirkstoffe wirklich steril herzustellen und zu halten sind. Wir berühren damit eines der technisch und zugleich wirtschaftlich schwierigsten Probleme der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie. In der Rezeptur eines Apothekers ist es überhaupt nicht lösbar. Heute jedoch sollen uns davon nur die Rückwirkungen auf die Haut beschäftigen.

In dermatologischer Sicht steht am Anfang eine Forderung, die sich aus dem alten Grundsatz ableitet, vor allem nicht zu schaden. Gefordert wird daher die Rücksicht auf den Biotop der Hautoberfläche, speziell auf die mikrobische Biozönose der gesunden Haut. Es versteht sich, daß der Einsatz bakterienfeindlicher Mittel in dermatologischen Externa diese Lebensgemeinschaft der Bakterien stören kann. Die klinischen Erfahrungen der Antibiotika-Behandlung lassen keinen Zweifel mehr darüber, daß in gegebenen Fällen die Ursache schwerwiegender Hautentzündungen in eben dieser Störung der Biozönose beruht.

Schon 1877 hat Pasteur beobachtet, daß verschiedenartige Mikroorganismen sich die Benutzung eines gemeinschaftlichen Nährbodens gegenseitig

streitig machen. Wand hat 1899 diese Verhaltensweise als Antibiose gekennzeichnet. 1928 hat dann Fleming den zerstörenden Einfluß von Schimmelpilzen auf Staphylokokken-Kulturen entdeckt. Schließlich (1940) hat der von Florey 1938 gegründete „Oxford-Kreis“ mit Chain, Gardener, Abraham, Heatley die therapeutische Nutzung des antibiotischen Prinzips entwickelt. Es braucht hier nicht dargestellt zu werden, welche tiefgreifende revolutionierende Bedeutung die Einführung der Antibiotika für die gesamte praktische Medizin besitzt. Wir beschränken uns in dem uns interessierenden Zusammenhang mit einigen Folgeerscheinungen, die die externe oder interne Anwendung wirksamer Antibiotikadosen auf den Biotop der Haut nach sich zieht.

Im Brennpunkt der Diskussion steht die Einwirkung der Antibiotika auf die Sproßpilze. Die symbiotische Bakterienflora scheint insbesondere durch die sogenannten Breitband-Antibiotika die größten Einbußen zu erleiden. In der Folge wirksamer Breitband-Antibiotika jedenfalls – und nach eigenen Erfahrungen sind hier auch einige der neuesten entwickelten halbsynthetischen Penicilline hinzuzufügen – wird die Eruption einer Candidiasis zweifellos häufiger gesehen als sonst. Bei Adam (1) findet sich die einschlägige Literatur etwa bis 1960 noch mit äußerst zurückhaltender Stellungnahme analysiert. Tatsächlich ist im Einzelfall der Zusammenhang auch schwer beweisbar. Im entscheidenden Fall einer exorbitant sich ausbreitenden Intertrigo mißlingt aus äußeren Umständen entweder der Soornachweis, oder die langfristige Antibiotikabehandlung vollzieht sich an Kranken mit einem stark beeinträchtigten Allgemeinzustand, der bekanntlich auch schon vor der modernen Therapie als eine Voraussetzung zur Entwicklung einer Candidiasis angesehen wurde. Inzwischen aber ist die wachsende Bedeutung der Erkrankungen an Soor offenkundig. Der systematische Zusammenhang mit der Antibiotika-Behandlung erscheint in der Pädiatrie und der Obstetrik seit langem schon als zwingend. Von den einschlägigen experimentellen Arbeiten sei die von Knothe (4) über den Antagonismus zwischen *Candida albicans* und *Escherichia coli* im Darm zitiert. Völlig überzeugend ist die von Schirren, Rieth und Koch (10) durchgeführte experimentelle Darstellung der Toleranzgrenze eines lebenden Organismus gegenüber der Anzahl einverleibter Hefezellen. Diese Toleranzgrenze wird durch Antibiotika herabgesetzt. Aus eigener Erfahrung kann hinzugefügt werden, daß sich im Fall einer Candidiasis bei sonst gesunden Menschen in der Vorgeschichte fast immer eine intensive Antibiotika-Behandlung nachweisen läßt. Ferner ist die Beobachtung nicht zu übersehen, daß die Beeinträchtigung der ortsständigen mikrobischen Flora durch Antibiotika es Anflugkeimen, die sonst auf der Haut zu Grunde gehen würden, ermöglicht, zu haften und zu florieren.

Endlich hat man es mehrfach bei lange bestehenden geschlechtlichen Partnerschaften erlebt, daß eine zufällige Antibiotika-Behandlung des einen Partners außer dessen eigener Soorerkrankung die Eruption einer Candidiasis auch beim anderen hervorgerufen hat. Es erscheint mir unwahrscheinlich, daß das entscheidende Moment dabei etwa in einer Übertragung der Hefen liegt.

Ist es somit unzweifelhaft, daß Störungen des ökologischen Gleichgewichts der mikrobischen Hautflora an sich ernste krankhafte Veränderungen nach sich ziehen können, so bleibt im Blick zu halten, daß zum hier diskutierten Biotop auch die Oberflächenbeschaffenheit der Haut gehört. Die Verletzung der Epidermis ist wohl die stärkste Herausforderung an die – statisch so harmlose – mikrobische Biozönose, bösartige Tendenzen mit dynamischem Impetus zu entwickeln. Die beste Vorstellung von dieser Transformation gewinnt man aus den Experimenten, die Kogoj bereits vor 40 Jahren an der Jadassohnschen Klinik in Breslau durchgeführt hat. Intracardial verimpfte Pilzkulturen haben danach an sich nur eine Chance, nämlich in der Blutbahn vernichtet zu werden. Es genügt aber die Rasur des Fells der Versuchstiere – von Strahleninsulten, Scheuereffekten, Kratzen, Quetschungen und Schnittwunden ganz zu schweigen –, um unter den sonst gleichen Bedingungen an eben diesen rasierten und damit irritierten Hautstellen eine Pilzflechte entstehen zu lassen. Unter den klinischen Beispielen ist die von Kochs (5) während des Krieges an U-Boot-Besatzungen aufgeklärte Pathogenese des *Ulcus molle* vielleicht die eindrucksvollste. Die Übertragung des *Hämophilus Unna Ducrey* ist an sich offenbar wirkungslos. Waschen genügt, um die der Übertragung innewohnende Gefahr zu beseitigen. Nach kleinen Verletzungen der Epidermis jedoch entstehen innerhalb 24 Stunden die typischen, um sich greifenden schankrösen Geschwüre; und dies tun sie – wie eben Kochs (5) gezeigt hat – in gleicher Weise im Fall unterlassener Reinigung, wenn solche Verletzungen erst viele Wochen oder gar Monate nach der Übertragung gesetzt werden.

Für uns ist es jetzt im Hinblick auf bakteriostatische oder baktericide Zusätze zu den dermatologischen und kosmetischen Externa im Moment interessanter, daß Kontaktstoffe mittels einer allergischen Reaktionsweise schwere Hautentzündungen, Ekzeme, hervorbringen können. Auch die schonungslose, die Verträglichkeitsgrenze der Haut in Anspruch nehmende erschöpfende Dauer oder Stärke der Einwirkung von Umweltfaktoren kann Ursache gleicher oder ähnlicher Hautveränderungen sein. Diese Zusammenhänge sind in der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie so geläufig, daß sich eine detaillierte Schilderung erübrigt. Um eine genauere Vorstellung über die tatsächliche Empfindlichkeit des Hautfeuchte-Talg-Systems zu

geben, sei auf eine jüngst fertig gestellte Arbeit von Booken (2) zur Pathogenese des seborrhoischen Ekzems hingewiesen. Die Korrelation des atmosphärischen Dampfdrucks mit der monatlichen Frequenz von Kranken, die eines seborrhoischen Ekzems wegen die Ambulanz der Hautklinik aufgesucht haben, ergibt eine signifikante Abhängigkeit des krankhaften Hautzustandes von langfristig erniedrigtem Dampfdruck der Luft.

Alle diese Störungen des Biotops der Hautoberfläche durch ekzematöse oder ekzematoide Veränderungen, die sich infolge des Kontaktes mit Fremdstoffen oder der Exsikkose oder Inanspruchnahme der Toleranzgrenzen der epidermalen Leistungsfähigkeit einstellen, haben die Neigung, Pyodermien – die Impetiginisation – nach sich zu ziehen; und unter solchen Kontaktstoffen sehen Dermatologen die bakteriostatischen und baktericiden Mittel aus vielfältigen Erfahrungen besonders ungern. Das Elend der chirurgischen Händedesinfektion ist ein beredtes Beispiel.

Angesichts der noch völlig unzureichenden Kenntnisse über die Einzelheiten dieser Zusammenhänge würden wir den Versuch für unverantwortlich halten, in der Öffentlichkeit eine Meinung zu manipulieren, die den Gesetzgeber zwingen könnte, einfältige Auflagen für die Garantie einer grundsätzlichen Sterilität von Pharmazeutika und Kosmetika zu inaugrieren. Für die – nach sogenanntem menschlichen Ermessen – zunächst nicht zu erwartenden, sich nach langen Jahren schließlich aber doch einstellenden unerwünschten Folgen von Gesetzen, die biologisch verwickelte Zusammenhänge nicht ausreichend respektieren, läßt sich später niemand zur Rechenschaft ziehen. Die Forderung nach einer grundsätzlichen Sterilität pharmazeutischer oder kosmetischer Externa schwört die Erinnerung an eine – man möchte wünschen – historisch gewordene entsetzliche These der Medizin herauf. Obgleich die Syphilis – wie die berühmte Oslo-Study ausweist – eine Selbstheilungsquote von 70% besitzt, vertraten seinerzeit die Merkurialisten die Meinung, daß man im Falle einer Infektion gezwungen wäre, das keineswegs geringe Risiko der Behandlung auf sich zu nehmen. Ohne Verbrämung lautet diese These: es ist besser, an der Behandlung zu sterben, als eine Syphilis unbehandelt zu lassen. Wir möchten nicht wünschen, das Risiko einer Desinfektion dermatologischer Externa tragen zu müssen, nur um dem Vorwurf zu entgehen, Mikroben – wo auch immer wir ihnen begegnen – etwa nicht bekämpft zu haben.

Unsere Übersicht entbehrte eines wesentlichen Momentes, würde nicht aus dermatologischer Sicht auch der Methodik, mit der der mikrobische Reinheitsgrad der Externa zu bestimmen ist, einige Aufmerksamkeit gewidmet. Auch hier handelt es sich um ein komplexes Problem. Falls nicht Grenzwerte

überschritten sind, kommt es eigentlich nicht auf die Zahl nachweisbarer Bakterien an. Sollten einmal Bakterien in dermatologischen Externa – echte Lösungen ausgenommen – enthalten sein, so ist zu vermuten, daß sie – in diesem kolloidalen Milieu dispergiert – vielleicht selbst als ein Teil des Netzwerkes fixiert oder in der Maschenstruktur gefangen gehalten sind. Einschlägige Untersuchungen über den genauen Sitz der Bakterien in Emulsionen, Cremes, Salben und Pasten sind nicht bekannt. Sehr wohl aber ist allgemein geläufig, daß vielerlei Kunstgriffe zur Zerstörung der Struktur eines Externum angewendet werden müssen, um die letzte Mikrobe aus ihrem Versteck herauszuholen. Auch ist umgekehrt die Einrührung von Bakterienkulturen in dermatologische Externa keine leichte Aufgabe, wenn dabei eine gleichmäßige Verteilung erreicht werden soll. Endlich ist es anders nicht zu verstehen, daß sich selbst – wie man einer von Paetzold in Angriff genommenen Arbeit bereits entnehmen darf – in schwefelhaltigen, quecksilberhaltigen, ja selbst antibiotikahaltigen Salben Bakterien lebensfähig halten können. – Unter diesen Umständen kann nur die mikrobische Effektivität im Grenzflächenbereich zwischen Externum und Epidermis von praktischem Interesse sein. Man müßte entsprechende, sich zu einer Normierung eignende Untersuchungsverfahren ausarbeiten, um zu vergleichbaren Ergebnissen zu kommen.

Von besonderem Reiz und auch von größerer Bedeutung scheinen die Probleme der mikrobischen Topik zu sein, nachdem die Lotiones, die Cremes, Salben und Pasten auf die Haut aufgetragen sind. Man weiß heute noch kaum etwas darüber, in welcher Weise die Externa die mikrobische Biozönose der Haut beeinflussen, in welchem Umfang sie Mikroben aus der Haut aufnehmen oder das mikrobische Wachstum auf und in der Haut fördern oder hemmen. Soweit der Mitteilung Paetzolds vorgegriffen werden darf, ist es erstaunlich, wie selten Salben und Pasten, in denen Staphylokokken nachgewiesen worden sind, zur Eruption von Pyodermien bei den damit behandelten Kranken Anlaß geben. Paetzold hat aus den in Gebrauch befindlichen Stationstöpfen bestimmte Salbenmengen entnommen und ohne weitere Prozeduren auf Nährböden gleichmäßig dünn ausgestrichen. Fanden sich dabei Staphylokokken, so vornehmlich in den jeweils am häufigsten benutzten Kruken. Es handelt sich hierbei um die „Gegenwahrscheinlichkeit“ einer unguentogenen Staphylokokkeninfektion zur Beobachtung Meyer-Rohns (8), von der unsere Darstellung ihren Ausgang genommen hat. Es ist in diesem Zusammenhang nicht uninteressant, daß corticosteroidhaltige Salben, auch ohne infiziert zu sein, originäre Pyodermien propagieren können; und im Falle Meyer-Rohns (8) handelte es sich um eine Cortison-salbe.

Aus unserer Sicht ist beim gegenwärtigen Stande der Dinge in der Praxis die Bewahrung der dermatologischen Externa vor einer sekundären Verunreinigung das weitaus wesentlichere Problem im Vergleich zur Gewährleistung einer primären Sterilität. Aber selbst dieses Problem erscheint von verhältnismäßig geringem Gewicht, wenn man die um ein Vielfaches gewaltigere Verstreuerung von Kokken und Bazillen – etwa wie 400 – 1700:1 (Davies und Noble (3)) – beim Betten der Kranken in Betracht zieht.

Wir sind an den Ausgangspunkt unserer Betrachtungen zurückgekehrt. Man könnte von einem geschlossenen Ring sprechen. Aber fast alle Voraussetzungen, auf die sich mögliche Forderungen an einen mikrobischen Reinheitsgrad dermatologischer Externa gründen könnten, sind offene Fragen. Ich glaube mich nicht zu täuschen: Faust hat in seiner Antwort an Gretchen eben auch viele Fragen offen gelassen.

(Eingegangen: 14. Juni 1967)

LITERATUR

- (1) Adam, W., Antibiotika, in Kuemmerle, H. P., Senn, A., Rentchnick, P., Goossens, N., „Klinik und Therapie der Nebenwirkungen“, Stuttgart, Georg Thieme Verlag (1960).
- (2) Booken, G., *Hautarzt*, im Druck.
- (3) Davies, R. R. und Noble, W. C., *Lancet* 1962 II, 1295.
- (4) Knothe, H., *Dtsch. med. Wschr.* **82**, 1685 (1957).
- (5) Kochs, A. G., *Dtsch. med. Wschr.* **74**, 829 (1949).
- (6) Kooyman, D. J. und Simons, R. W., *Arch. Dermat.* (Chicago) **92**, 581 (1965).
- (7) Krämer, R., *Hautarzt* **5**, 310 (1954).
- (8) Meyer-Rohn, J., *J. Soc. Cosmetic Chemists* **17**, 287 (1966).
- (9) Röckl, H. und Müller, E., *Arch. klin. exp. Dermat.* **209**, 13 (1959).
- (10) Schirren, C., Rieth, H. und Koch, H., *Arch. klin. exp. Dermat.* **210**, 86 (1960).
- (11) Selwyn, S., *Brit. J. Dermat.* **75**, 26 (1963).
- (12) Speers, R. jr., Bernard, H., O' Grady, F. und Shooten, R. A., *Lancet* 1965 I, 478.

Die Haltbarmachung kosmetischer Präparate

HORST BELLINGER*

Vorgetragen am 14. April 1967 in Hamburg

Synopsis—The Preservation of Cosmetic Products. The importance of cleanliness during manufacture for the preservation of cosmetics is stressed since, in practice, it is generally not possible to control gross contamination by means of preservative agents. Means for the selection of a suitable preservative are described.

EINLEITUNG

Jeder, der in der Produktion oder Gütekontrolle kosmetischer Präparate tätig ist, hat schon einmal ein Produkt in Händen gehabt, das verdorben war. Entweder zeigten z. B. Cremes oder Lotionen auf der Oberfläche örtliche Verfärbungen, gar deutliches Schimmelpilzwachstum und muffige Geruchsveränderungen, in klaren Produkten traten Flocken auf, Trübungen verdarben das ursprünglich schöne Aussehen, ganz schlechte Gerüche kränkten die Nase, Gärungen führten zu Bombagen, Emulsionen waren gebrochen.

Für die meisten dieser Veränderungen sind mikrobielle Infektionen verantwortlich zu machen. Diese Infektionen können durch Schimmelpilze, Bakterien oder Hefen oder durch alle Keime zusammen verursacht sein. Zahlen von einigen Hundert bis zu einigen Millionen Keimen pro Gramm verdorbenen Produktes konnten ermittelt werden. Hohe Keimzahlen wurden in seltenen Fällen aber auch gefunden, ohne daß das Produkt äußerlich verändert war.

Wie kann man sich gegen solche infektiös bedingte Qualitätseinbußen schützen? Der Nichtbakteriologe wird auf diese Frage die Antwort geben: „Durch ausreichende Konservierung“. Das ist im gewissen Umfang zweifellos richtig.

* Mikrobiologisches Laboratorium der Fa. Henkel & Cie. GmbH., 4000 Düsseldorf.

BETRIEBSHYGIENE

Es soll gleich darauf hingewiesen werden, daß es praktisch keine Möglichkeit gibt, ein schon bei der Fabrikation massiv infiziertes Produkt durch Zusatz von Konservierungsmitteln für die ganze Zeit von der Herstellung bis zum Verbrauch mit Sicherheit zu schützen. Wenn nämlich in einem Produkt eine hohe Keimzahl vorliegt, so ist immer mit der Möglichkeit zu rechnen, daß sich unter den Keimen eine Anzahl Infektionserreger befindet, die gegen die Konservierungszusätze resistent ist. Je höher die Keimzahl ist, die in dem Produkt vorliegt, umso mehr wächst die Gefahr. Die weniger resistenten Keime sind zu beherrschen, die anderen werden sich vermehren und zum Verderb führen. Welche Zahl an Bakterien gerade noch ohne Gefahr für ein Produkt tolerierbar ist, läßt sich generell nicht sagen. Etwa 1000 pro Gramm können gefährlich für ein Produkt werden, einige Hundert sind bedenklich, etwa 10 sind zu vernachlässigen. Das hängt aber sehr stark von der Stoffwechselaktivität der Keime ab, von den Vermehrungsbedingungen, der Lagerdauer und Lagertemperatur. Es sei aber erwähnt, daß es bei entsprechender Sorgfalt durchaus möglich ist, auch keimfreie Produkte herzustellen.

Deshalb sollten bereits bei der Fabrikation, besser noch vorher, die Maßnahmen einsetzen, die in der Lage sind, die Haltbarkeit günstig zu beeinflussen. Das fängt schon bei der Rohstoffkontrolle an. Wenn die Rohstoffe bereits keimhaltig sind und während der Produktion nicht Bedingungen ausgesetzt werden, durch die Infektionskeime abgetötet werden, so ist von vornherein mit Schwierigkeiten zu rechnen; nicht nur für das Produkt selbst, das aus ihnen hergestellt wird, sondern über Produktions- und Abfüllanlagen auch für andere Produkte, die den gleichen Lauf im Betrieb nehmen. Gelangen z. B. stark infizierte Produktreste in ein an sich weniger anfälliges Produkt, so kann eine hohe Infektionsdosis durchaus dazu führen, daß auch dieses Produkt, das bisher nie Schwierigkeiten gemacht hat, plötzlich verdirbt. Das gilt ganz besonders dann, wenn über solche Reste für die Infektionskeime als Nährstoffe geeignete Substanzen – und sei es in geringen Mengen – mit eingetragen werden.

Zu den Rohstoffen ist auf jeden Fall auch das Betriebswasser zu rechnen, insbesondere dann, wenn es aus eigenem Brunnen stammt oder in einer Ionenaustauschanlage aufbereitet wird. Diese Anlagen, auch Vorrattanks, können zu einem oft nicht erkannten Keimreservoir werden, vor allem nach längeren Betriebspausen, z. B. über das Wochenende. In solchen Standzeiten können die Bakterien sich im Wasser vermehren und ganz beachtliche Keimzahlen erreicht werden. Einige 1000 pro ml sind keine Seltenheit.

Man sollte auch immer danach trachten, ein Produkt bis zur Abfüllung nicht bei Temperaturen zu lagern, die die Vermehrung von Bakterien begünstigen. Die als Verderbniserreger unangenehmsten *Pseudomonas*-Arten haben ein Temperaturoptimum von etwa 25–30°C, vermehren sich aber auch bei niedrigeren Temperaturen.

Hat sich erst einmal in einem Betrieb eine gut angepaßte Standortflora entwickelt, so ist ihre Beseitigung oft mit großen Schwierigkeiten verbunden. Sie ist aber unabdingbar zu fordern. Hierfür kommen nur sorgfältigste Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen, die sich auf Produktionsräume und -anlagen sowie Rohrleitungen und Abfüllmaschinen erstrecken müssen, in Frage. Leider sind Maschinen und sonstige Einrichtungen oft nach rein technischen Anforderungen konstruiert und wenig nach dem Gesichtspunkt einer bequemen Reinigung und gegebenenfalls Desinfektion. Das gleiche gilt auch für das Verlegen von Rohrleitungen. Oft ist es zweckmäßig, eine sorgfältige bakteriologische Betriebskontrolle durchzuführen, um die dauernden Infektionsherde erst einmal zu erkennen.

Es ist auch immer daran zu denken, daß „optisch sauber“ noch lange nicht „mikrobiologisch sauber“ bedeutet. Sauber aussehende Flächen können noch sehr hohe Keimzahlen aufweisen, wie durch die Untersuchung von Abstrichen immer wieder festgestellt werden kann. In feuchten Räumen können Pilzinfektionen z. B. auch von verschimmelten Anstrichen in schlecht zugänglichen Ecken und Winkeln ihren Ausgang nehmen, indem die leichten Pilzsporen über die bewegte Luft verbreitet werden. Hier empfiehlt es sich, nach gründlicher Sanierung solcher Wände, pilzwidrige Anstriche zu verwenden. Auch mit dem Verpackungsmaterial können Verderbniserreger eingeschleppt werden. Wenn Tuben oder Töpfchen im Innern oder an den Verschlussschrauben und Deckeln infiziert sind (z. B. Korkeinlagen in Schraubdeckeln), so kann über den direkten Kontakt mit dem eingefüllten Produkt eine Infektion eintreten. Andererseits kann sich die Infektion (vornehmlich durch Pilze) zunächst auch infolge der Luftfeuchtigkeit in der verschlossenen Verpackung an dieser entwickeln und durch die Erschütterung beim Öffnen der Deckel auf das Produkt übergreifen. Hierbei handelt es sich oft um sehr massive Infektionen, die schwer oder gar nicht durch Konservierung der Produkte zu beherrschen sind. Die Haltbarkeit kosmetischer Produkte wird demnach in erster Linie durch die Betriebshygiene bedingt.

INFEKTIONSKEIME

Von den in Frage kommenden Keimen sind schon Pilze, Hefen und Bakterien genannt worden. Ergänzend dazu ist auszuführen, daß es im Grunde für alle verarbeiteten Rohstoffe „Spezialisten“ unter den Mikroben gibt, die diese für ihren Stoffwechsel verwenden können. Diese Kenntnis sollte aber nicht zur Resignation führen. Pilze und Hefen bevorzugen ein saures Milieu, Bakterien ein neutrales oder leicht alkalisches. Je nach Reaktion des Produktes ist also von vornherein damit zu rechnen, daß entweder die eine oder die andere Gruppe von Keimen als Verderbniserreger auftreten kann, wobei es natürlich immer Ausnahmen geben wird. So kann es durchaus vorkommen, daß die Reaktion eines Produktes durch den Stoffwechsel einer Keimart so geändert wird, daß andere Keime plötzlich zuzugende Lebensbedingungen finden. Auch können Stoffwechselprodukte einer Keimart als Nährstoffe für die andere dienen.

An Pilzen werden zumeist *Penicillium*-, *Mucor*- und *Aspergillus*-Arten gefunden, daneben auch Fusarien. Bei den Bakterien handelt es sich überwiegend um sogenannte gramnegative Keime, während grampositive sehr viel seltener auftreten. Auffälligerweise werden in der Mehrzahl der bakteriell verunreinigten Produkte *E. coli* (ein typischer Darmkeim), *Aerobacter aerogenes* und *Ps. aeruginosa* gefunden. Tritt *E. coli* auf, so ist das in sehr vielen Fällen ein ernster Hinweis auf mangelnde Betriebshygiene entweder bei dem verarbeitenden Betrieb oder schon bei den Zulieferern. Andererseits können aber gerade die gramnegativen Keime gegen Konservierungsmittel sehr widerstandsfähig sein. Gerade die Infektion mit *E. coli* läßt sich aber bei entsprechender Sauberkeit vermeiden. Ganz am Rande sei noch vermerkt, daß die genannten Keimarten auch aus hygienischer Sicht nicht ganz unbedenklich sind.

KONSERVIERUNG

Trotz aller Sauberkeit, die die Voraussetzung für die Herstellung eines einwandfreien Produktes ist, wird man aber auf eine Konservierung nicht verzichten. Einmal ist auch im saubersten Betrieb nicht jede Infektion vermeidbar, zum anderen soll das Produkt ja auch noch beim Verbraucher gegen Verderbnis geschützt sein. So ist es unvermeidbar, daß beim Gebrauch z. B. eines Creme-Töpfchens bei jeder Öffnung und Entnahme, gegebenenfalls auch bei unbeabsichtigtem Offenstehenlassen, durch die Finger und über die Luft Keime in das Produkt gelangen. Diese Infektionen sollen durch die Konservierung in Grenzen gehalten werden. Es ist im allgemeinen nicht

unbedingt erforderlich, daß die in das Produkt gelangenden Keime abgetötet werden. Meistens genügt es, wenn sie an der Vermehrung gehindert werden. Wenn mehrere Personen die gleichen Packungen verwenden, so ist es aus hygienischer Sicht natürlich besser, wenn eine Abtötung erreicht wird, damit nicht die Individualflora eines Benutzers über das Kosmetikum auch auf andere Verbraucher übertragen wird. Auch kann es dazu kommen, daß nicht abgetötete Keime auf die Haut und damit in den Bereich niedrigerer Konservierungsmittelkonzentrationen kommen, an die sich die Keime allmählich gewöhnen können. Die gesteigerte Resistenz kann dann Anlaß dazu werden, daß sich die Keime, wenn sie wieder in das Produkt gelangen, in diesem vermehren.

Damit erhebt sich die Frage nach der Art der Konservierung. Es wird bewußt von der Beurteilung der Konservierungszusätze aus dermatologischer Sicht abgesehen, weil dazu von kompetenterer Seite schon verschiedentlich berichtet worden ist und weil die Beurteilung von Konservierungsmitteln in dieser Hinsicht im Schrifttum offenbar nicht einheitlich ist. Hinzu kommt noch, daß die dermatologische Bewertung der Eignung eines Konservierungsmittels sicherlich nicht immer von dem Mittel allein bestimmt wird, sondern auch von der Zusammensetzung des Produktes, in das es eingesetzt wurde. Es ist durchaus denkbar, daß die Penetration, die Resorption und damit die Allergisierung und Sensibilisierung durch Einzelkomponenten des Produktes neben dem Konservierungsmittel beeinflußt werden können. Diese Fragen, denen zweifellos eine hohe Bedeutung zukommt, klammern wir aus unseren Betrachtungen aus und beschränken uns auf mikrobiologische Belange.

Folgendes sei vorausgestellt:

1. Die Zahl von Verbindungen, die für die Konservierung kosmetischer Produkte Verwendung finden kann, ist aus mancherlei Gründen begrenzt.
2. In der überwiegenden Zahl der Fälle ist die wäßrige Phase eines Kosmetikums gegen Infektionen anfällig. Das hängt damit zusammen, daß Mikroorganismen für ihren Stoffwechsel unbedingt Wasser benötigen. Die wäßrige Phase bedarf also eines Konservierungsschutzes. Daraus folgt, daß die Löslichkeit des Konservierungsmittels in Wasser besser sein sollte als in der öligen Phase.

Die Verteilung im Öl-Wasser-System hängt vom Verteilungskoeffizienten des Konservierungsmittels ab. Wenn z. B. eine übliche Konzentration, bezogen auf das System als ganzes, eingesetzt wird und der Verteilungskoeffizient nicht gleich „eins“ ist, dann wird die erwartete Aktivität ab-

weichend sein, weil das Konservierungsmittel in einer Phase stärker angereichert wird. Werden wassermischbare Lösungsmittel für das Konservierungsmittel verwendet, so kann mitunter der Wirkstoffgehalt in der wäßrigen Phase ansteigen. Die wäßrige Phase stellt aber oft eine Lösung eines Tensids dar, das als Emulgator verwendet wurde. Liegt die Konzentration des Tensids oberhalb der kritischen Micellbildungskonzentration, so werden viele Konservierungsmittel bevorzugt in den Micellen solubilisiert. Die wäßrige Phase wird deshalb in Abhängigkeit vom Verhältnis Wirkstoff : Tensid mehr oder weniger an freiem Wirkstoff verarmen und gegebenenfalls gegen eine Infektion anfällig werden. Der Tensid-Einfluß auf die bakteriologische Wirksamkeit wird seinerseits außer durch die Temperatur durch Elektrolyte und sonstige Bestandteile des Systems verändert. Außerdem kann aber der Fall eintreten, daß das freie, biologisch verfügbare Konservierungsmittel an der Grenzfläche Öl-Wasser adsorbiert wird, was zu einer örtlichen Anreicherung führen würde. Die in dem System vorhandenen Keime werden unter Umständen ebenfalls an dieser Grenzfläche adsorptiv angereichert und können damit in den Bereich einer höheren Konservierungsmittelkonzentration kommen, was durchaus wünschenswert ist.

Alle diese Faktoren sind aber im Grunde noch sehr wenig untersucht. Jeder Produktansatz hat deshalb praktisch seine eigenen Konservierungsprobleme, die zur Zeit weitgehend nur der Empirie zugänglich sind.

Es ist zwar bekannt, daß die Beziehung zwischen der Löslichkeit eines Konservierungsmittels und dem Verteilungskoeffizienten sehr eng ist. Bei der Untersuchung der Löslichkeit von Methyl-p-hydroxy-benzoat in verschiedenen kosmetischen Rohmaterialien wie Öle, Ester, langkettige Alkohole und nichtionogene Tenside, erhielten Hibbot und Monks (1) sehr unterschiedliche Werte.

Die Verhältnisse in Cremes und Emulsionen werden nun dadurch noch unübersichtlicher, daß oft Glykole, Alkohole und dergleichen eingearbeitet werden. Nach Untersuchungen von Poprzan und de Navarre (2) konnten Alkohole in einigen Fällen die Wirksamkeit von Konservierungsmitteln phenolischer Natur in Gegenwart nichtionogener Tenside steigern, und zwar selbst dann, wenn der Alkohol in einer Konzentration vorlag, in der er selbst noch nicht antimikrobiell wirkte. Als Erklärung dafür kann einerseits angenommen werden, daß Alkohole infolge Veränderung osmotischer Verhältnisse das Medium für Keime ungeeigneter machen und dadurch das Konservierungsmittel eine bessere Wirksamkeit entfaltet. Andererseits könnten die Alkohole die Reaktion zwischen Konservierungsmittel und Tensid beeinflussen. Als weitere Erklärung bleibt, daß der Alkohol die Löslichkeit für das Konservierungsmittel in der wäßrigen Phase erhöht.

Briggs und Cook (3) diskutieren im Zusammenhang mit der Wirkungsabnahme von Konservierungsmitteln außerdem noch die Möglichkeit einer Änderung der Zelloberfläche durch das Tensid, sowie eine Änderung der Natur des Komplexes aus Tensid und Konservierungsmittel, der an die Bakterienzelle gebunden ist. Beides kann natürlich durch die Anwesenheit von z. B. Alkoholen oder Glykolen ebenfalls beeinflusst werden. Konservierungsmittel verhalten sich bei allen nichtionogenen Tensiden gleich im Hinblick auf die Solubisierung bei Tensidkonzentrationen oberhalb der kritischen Micellbildungskonzentration. Die kritische Micellbildungskonzentration verschiedener Tenside ist aber bei konstanten Bedingungen für jede Verbindung charakteristisch. Die Werte unterscheiden sich somit und werden auch unterschiedlich durch andere Faktoren im System beeinflusst.

Die Tendenz der Konservierungsmittel, mit nichtionogenen Tensiden Komplexe zu bilden, scheint von dem hydrophilen-lipophilen Gleichgewicht des nichtionogenen Moleküls abzuhängen. Nichtionogene Tenside mit starken lipophilen Eigenschaften zeigen nach Briggs u. Cook (3) eine größere Tendenz zur Komplexbildung als weniger lipophile Verbindungen. So ist z. B. bekannt, daß Polyoxyäthylenestertypen stärker zur Komplexbildung neigen als beispielsweise hydrophile Verbindungen vom Typ Polyäthylen-Glycol bzw. Polyäthylen-Polypropylen-Glycol (Blaug und Ahsan (4)).

Diese Hinweise zeigen, daß die Wirksamkeit eines Konservierungszusatzes sowohl von den physiko-chemischen Gegebenheiten des zu konservierenden Produktes beeinflusst werden kann, als auch durch chemische Reaktion mit Stoffen im Produkt.

Damit stellt praktisch jedes kosmetische Produkt einen Sonderfall im Hinblick auf die zu wählenden Konservierungsmaßnahmen dar. Eine Vorhersage, welches Konservierungsmittel in welcher Konzentration der geeignetste Zusatz ist, ist praktisch nicht möglich. Jeder Bestandteil des Produktes kann die Wirksamkeit beeinflussen, sei es, daß das Konservierungsmittel in seiner Wirkung verändert wird, sei es, daß besondere Zutaten in den Produkten enthalten sind, die die Vermehrung der Infektionskeime fördern oder zusätzlich hemmen. Auch die Temperaturführung bei der Produktion kann – insbesondere bei flüchtigen Konservierungszusätzen – das Konservierungsergebnis beeinflussen. Ja, es ist sogar daran zu denken, daß das Verpackungsmaterial in einigen Fällen Substanzen aus dem Produkt lösen kann. Andererseits können Substanzen aus dem Verpackungsmaterial an das Produkt abgegeben werden, die die Wirksamkeit eines Konservierungsmittels abschwächen können. Es kommt hinzu, daß die verschiedenen Konservierungsmittel des Handels in der Regel nur gegen eine Gruppe von

Keimen, wie z. B. Pilze und Hefen einerseits und Bakterien andererseits, gut wirksam sind, gegen die andere dagegen in der infragekommenden Konzentration sehr viel weniger oder gar nicht.

Deshalb sollte man sich immer klar machen, gegen welche Organismen ein Produkt bevorzugt geschützt werden muß. Oft bleibt keine andere Möglichkeit, als mehrere Konservierungsmittel zu kombinieren, zumal die Konzentration der einzelnen Zusätze nicht beliebig erhöht werden kann. Folgende Punkte stehen der oft erhobenen Forderung, schon die Rohstoffe so zu konservieren, daß das daraus hergestellte Produkt möglichst schon ausreichend gegen Infektionen geschützt ist, entgegen:

Der Rohstoffhersteller kann seine Produkte zwar je nach Anfälligkeit so konservieren, daß sie im ordnungsgemäßen Zustand beim Verbraucher eintreffen – wozu meist geringe Mengen ausreichen – es ist praktisch aus mancherlei Gründen aber nicht möglich, mit einem konservierten Rohstoff das Fertigprodukt zu konservieren, es sei denn, daß er nur mit Wasser verdünnt wird. So ist dem Lieferanten

oft nicht bekannt, in welcher Menge sein Produkt eingearbeitet wird;
kennt er meist nicht die übrigen Bestandteile des Fertigproduktes, weiß also gar nicht, wie sein Konservierungszusatz beeinflußt werden könnte;
kann er mit der Konservierung kaum ungünstigen betriebshygienischen Verhältnissen begegnen;

kann der Konservierungszusatz bei der Produktion aus vielerlei Gründen in seiner Wirksamkeit aufgehoben oder zumindest abgeschwächt werden;
ist ihm nicht bekannt, wie andere Rohstoffe, die gleichzeitig verarbeitet werden, mikrobiologisch beschaffen oder konserviert sind. Es ist also denkbar, daß ein Produkt stark keimhaltig ist oder daß verschiedene Konservierungsmittel im Fertigprodukt zusammentreffen.

Diese können sich unter Umständen gegenseitig beeinflussen. Und selbst wenn das im günstigsten Fall zu einer Verbesserung der Gesamtwirkung führen sollte, erscheint es doch bedenklich, weil durch mehrere gleichzeitig vorliegende Konservierungsmittel vielleicht ganz verschiedener Art möglicherweise die dermatologische Verträglichkeit ungünstig beeinflußt werden könnte.

Deshalb ist der einzelne Zulieferer überfordert, wenn er mit der Konservierung seiner Rohstoffe die Garantie für die Haltbarkeit der aus diesen hergestellten Produkte übernehmen soll.

PRÜFUNG VON KOSMETISCHEN PRODUKTEN

Wir halten es nicht für vertretbar, die bekannte Wirksamkeit eines Konservierungsmittels in einem Produkt auf ein anderes mit anderer Zusammensetzung zu übertragen. Ebenso wenig kann in einem einfachen wäßrigen System untersucht werden, ob ein Konservierungsmittel für einen gedachten Zweck geeignet ist. Auf diese Weise kann nur geprüft werden, ob eine Substanz überhaupt antimikrobiell wirkt. Die Prüfung muß vielmehr in dem Produkt durchgeführt werden, in dem das Konservierungsmittel später verwendet werden soll. Dabei ist zu beachten, daß die zu konservierende Probecharge peinlichst genau so hergestellt wird, wie es später im Betrieb geschieht. Das betrifft sowohl alle verwendeten Rohstoffe einschl. Wasser, den Fertigungsgang bezüglich Temperaturführung usw., als auch den Zeitpunkt des Zusatzes des Konservierungsmittels, seine Vorlösung (ob in Wasser oder einem anderen Zusatz) und ähnliches.

Was die künstliche Belastung des Produktes im Laboratorium angeht, so wird man sich auf Organismen beschränken, die normalerweise in kosmetischen Präparaten angetroffen werden: Gramnegative Bakterien, Hefen, Schimmelpilze. Das schließt aber immer die Gefahr ein, daß Keime nicht geprüft werden, die im Betrieb vorkommen und sich bereits angepaßt haben.

Deshalb ist es immer richtig, wenn zur Testinfektion daneben auch verdorbene Proben mit herangezogen werden. Die Impfdosis sollte 1 Vol.-% betragen, die Keimzahl aus Sicherheitsgründen nicht zu klein sein. Die Aufbewahrung der belasteten Proben sollte mindestens bei zwei Temperaturen erfolgen: Zimmertemperatur und 30° C, evtl. auch 37° C. Der Konservierungserfolg kann nämlich stark temperaturabhängig sein: Einmal ist die mikrobizide Wirkung temperaturabhängig, zum anderen die Vermehrungsgeschwindigkeit der Keime. Auf diese Weise kommt es zu einem Wechselspiel zwischen entgegengerichteten Prozessen, das bei verschiedenen Temperaturen unterschiedlich ablaufen kann. Die Beobachtungsdauer künstlich belasteter Muster ist je nach Testkeim unterschiedlich. Bei den rascher wüchsigen Bakterien und Hefen dürften meist 8 Tage ausreichend sein, bei Pilzen bis zu 4 Wochen. Wenn durch Abimpfung aus den Mustern auf angemessene Nährböden der Konservierungserfolg kontrolliert wird, so sollte nach abgestuften Zeiten – z. B. 24h, 48h, 72h, 8d, 2 Wochen, 3 Wochen und 4 Wochen – auf überlebende Keime geprüft werden. Als Kontrolle sollten stets nichtkonservierte Proben mitlaufen, die sonst völlig gleich behandelt werden. Wird bei solchen Prüfungen das Absterben der Testkeime vor Ablauf der vorgeschlagenen Gesamtprüfdauer festgestellt, so kann der Versuch natürlich früher abgebrochen werden. Proben, die sich bei dieser

Art der Prüfung nach einiger Zeit als keimfrei erwiesen haben, können vielleicht auch ein zweites Mal belastet werden, um zu prüfen, wie weit die Konservierungszusätze erschöpft sind. Oft empfiehlt es sich auch, Proben im Laboratorium aufzustellen und durch tägliches Öffnen der Gefäße für eine bestimmte Zeit den täglichen Gebrauch zu simulieren.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird auf die fast ausschlaggebende Bedeutung der Betriebshygiene für die Haltbarkeit kosmetischer Produkte hingewiesen, weil es praktisch nicht möglich ist, eine stärkere Infektion, die während der Produktion verursacht wurde, durch Konservierungsmittel zu beherrschen. Der Begriff Betriebshygiene ist dabei weit zu fassen und beinhaltet die Rohstoffkontrolle, die Betriebskontrolle, Reinigung und Desinfektion der Produktionsanlagen und Belehrung des Personals.

Da trotz aller Sauberkeit bei der Produktion im allgemeinen nicht auf eine Konservierung verzichtet werden kann, kommt auch der Auswahl des Konservierungsmittels eine große Bedeutung zu. Die Eignung eines Konservierungsmittels wird aber von vielen Faktoren beeinflusst. Im ungünstigsten Fall kann ein Konservierungszusatz durch das Produkt, in das er eingearbeitet wird, bis zur völligen Wirkungslosigkeit abgeschwächt werden. Deshalb ist es erforderlich, die Prüfung eines Konservierungsmittels in dem Produkt durchzuführen, in dem es verwendet werden soll. Für solche Prüfungen werden praktische Hinweise gegeben.

(Eingegangen: 14. Juni 1967)

LITERATUR

- (1) Hibbot, H. W., Monks, J., *J. Soc. Cosmet. Chemists* **12**, 2 (1961).
- (2) Poprzan, J. u. de Navarre, M. G., *Erster Kongreß der Internationalen Föderation d. Gesellschaften d. Kosmetik-Chemiker*, München (1960).
- (3) Briggs, A., Cook, A. M., *2nd. Kongress International Federation of Soc. of Cosmet. Chemists*, London (1962).
- (4) Blaug, S. N., Ahsan, S. S., *J. Pharm. Sci.* **50**, 441 (1961).

Toxikologische Prüfung von Kosmetika

CHRISTIAN GLOXHUBER*

Vorgetragen am 15. April 1967 in Hamburg

Synopsis—Toxicological Testing of Cosmetics. This report summarizes toxicological tests for cosmetics. In addition to animal tests, which are conducted similarly to those for drugs and for foreign materials in foodstuffs, the performance of clinical skin tests is described.

In der Umgebung des Menschen finden sich zahlreiche Stoffe, die u. U. zu gesundheitlichen Schädigungen Anlaß geben können. Solche Produkte zu erkennen, ihre Wirkungen zu studieren, Kontakte zu vermeiden bzw. eine gefahrlose Handhabung zu erzielen, sind Aufgaben der toxikologischen Forschung. In diesem Rahmen beschäftigen sich die Toxikologen mit vielerlei Problemen, die Arzneimittel, Nahrungsmittel, gewerbliche Produkte usw. betreffen.

Kosmetika gehören zu den Produkten, die in engsten Kontakt mit dem menschlichen Organismus kommen, und die Frage nach der gesundheitlichen Sicherheit dieser Präparate ist deshalb naheliegend und wird sowohl von der Verbraucherschaft als auch vom Gesetzgeber gestellt. Eine Antwort darauf kann durch toxikologische Untersuchungen der Produkte erbracht werden.

Für kosmetische Zwecke werden seit jeher die vielfältigsten Stoffe verwendet. Sie stellen ein Spiegelbild der Kenntnis der Medizin und der Naturwissenschaft des jeweiligen Zeitabschnittes dar. Unter den zur Herstellung von Kosmetika gebrauchten Stoffen finden sich einzelne, die sich seit Jahrhunderten in ihrer Anwendung erhalten haben. Die Vielzahl der Präparate ist einem Wechsel unterworfen, weil neue interessante Produkte ältere verdrängen oder durch einen Wandel des Geschmacks die an Kosmetika gestellten Anforderungen sich ändern. Die stürmische Entwicklung der Chemie in den vergangenen Jahrzehnten hat die Möglichkeit für viele interessante Produkte auf dem Gebiet der Kosmetik erschlossen. Man muß sich bei der Planung der Verwendung eines neuen Produktes stets die Frage vorlegen,

* Toxikologisches Laboratorium der Fa. Henkel & Cie. GmbH., 4000 Düsseldorf.

ob dieser Stoff toxikologisch zulässig ist oder ob von seiner Verwendung aus toxikologischen Gründen Abstand genommen werden muß.

Der Kontakt des Menschen mit den verschiedenartigsten Stoffen, gleichgültig, ob es sich um natürlich vorkommende Produkte oder synthetische handelt, ist immer mit einem bestimmten Risiko einer schädlichen Wirkung auf den Organismus verknüpft. Es wäre verfehlt, alle natürlich vorkommenden Produkte von vornherein als unschädlich anzusehen und gefährliche Stoffe nur unter den synthetischen Produkten zu suchen. Tatsächlich finden sich unter Naturprodukten zahlreiche hochtoxische Verbindungen, die anorganischen, tierischen, pflanzlichen oder mikrobiellen Ursprungs sein können. Es gibt auch viele Stoffe, die zu Erkrankungen Anlaß geben können, die auf Überempfindlichkeit beruhen. Bei der Anwendung eines neuen Stoffes sind deshalb stets die bei einer bestimmten Anwendung mit diesem Stoff erzielbaren Vorteile gegen das gesundheitliche Risiko abzuwägen. So kann man bei einem Arzneimittel ein höheres Risiko eingehen als bei einem Lebensmittelfarbstoff. Als Arzneimittel können Stoffe mit bestimmten Nebenwirkungen zugelassen werden, weil dem durch das Arzneimittel erzielbaren therapeutischen Effekt auf der anderen Seite das Risiko der Krankheit gegenübersteht. Im Gegensatz dazu kann man nur ein sehr kleines gesundheitliches Risiko bei einem Lebensmittelfarbstoff in Kauf nehmen, weil dieser nur dazu dienen soll, den ästhetischen Eindruck eines Lebensmittels, nicht aber seine tatsächliche Qualität zu verbessern.

Wie steht es bei den Kosmetika? Aus dem Vorangehenden ergibt sich zwangsläufig, daß das gesundheitliche Risiko bei der Anwendung eines Kosmetikums nur sehr gering sein darf, und man muß fordern, daß es nicht größer ist als z. B. bei einem Lebensmittelfarbstoff oder Konservierungsmittel. Es ist deshalb erforderlich, die Stoffe einer toxikologischen Prüfung zu unterziehen.

Toxikologische Untersuchungen sind Aufgaben, die in speziell toxikologischen und pharmakologischen Laboratorien vorgenommen werden müssen. Sie sind durch klinische Studien am Menschen zu ergänzen. Die bei der Prüfung eines Stoffes vorzunehmenden Untersuchungen sind von der Art des Stoffes und seiner Anwendung abhängig und entsprechend anzupassen. Es ist nicht möglich, ein allgemeines Prüfungsschema für Kosmetika aufzustellen, weil in vielen Fällen dann Untersuchungen gefordert würden, die für einen speziellen Fall nicht nötig sind bzw. in anderen Fällen würde eine notwendige Prüfung nicht durchgeführt, weil sie nicht gefordert wird. Es ist zweckmäßig, daß der verantwortliche toxikologische Prüfer die chemische Struktur und die Anwendung eines Produktes bzw. eines Wirkstoffes genau kennt, damit er seinen Prüfungsplan entsprechend einrichten kann.

Zur Prüfung von Kosmetika finden im wesentlichen die gleichen Methoden Anwendung, nach denen Arzneimittel, Lebensmittelzusätze, Kunststoffe etc. untersucht werden. Die meisten Untersuchungen müssen an Versuchstieren vorgenommen werden.

Über die Prüfung von Arzneimitteln, Lebensmittelzusatzstoffen und Haushaltsstoffen etc. gibt es eine Reihe von zusammenfassenden Darstellungen. Barnes und Denz haben bereits eine solche 1954 (1) veröffentlicht. 1958 folgte der vom Joint Expert Committee on Food Additives der FAO/WHO herausgegebene Second Report „Procedures for the Testing of Intentional Food Additives to Establish their Safety for Use“ (2). Von der Association of Food and Drug Officials of the United States wurde 1959 das „Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics“ (3) veröffentlicht; 1960 eine Abhandlung über „Principles and Procedures for Evaluating the Safety of Food Additives“ durch das amerikanische Food Protection Committee (4). Schließlich verdient die Darstellung „Principles and Procedures for Evaluating the Toxicity of Household Substances“ Erwähnung (5).

Die Deutsche Pharmakologische Gesellschaft stellte 1963 Richtlinien zur Prüfung neuer Arzneimittel (6) zur Verfügung. Vor kurzem erschien eine ähnliche Zusammenfassung durch die Europäische Gesellschaft für Arzneimitteltoxikologie (7).

Eine Darstellung eines Verfahrens, das speziell auf die Prüfung von Kosmetika abgestimmt ist, wird von Kay und Calandra (8) gegeben. Mit der Prüfung von Kosmetika auf Hautverträglichkeit und Sensibilisierung befassen sich die Mitteilung 46 der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft (9) und das bekannte Buch von Sidi (10).

Es erhebt sich nun die Frage, welche Produkte einer toxikologischen Prüfung unterzogen werden müssen. Ganz allgemein kann man sagen, daß alle neuartigen Wirkstoffe und neuartigen Trägermedien, aber auch alle neuartigen Gemische von Wirkstoffen zu untersuchen sind. Die ersten beiden Forderungen sind einleuchtend, die dritte leitet sich aus zahlreichen Erfahrungen ab, die bei Arzneimitteln gemacht wurden. Gemische von Stoffen können sich in ihren Wirkungen steigern oder verringern und können sich hinsichtlich der Resorption gegenseitig beeinflussen. Eine Prüfung ist überflüssig, wenn eine an sich bekannte Rezeptur nur geringfügig geändert wird, z. B. wenn ein Wirkstoff mit Streckungsmitteln oder Trägersubstanzen mit etwas anderen physikalischen Eigenschaften kombiniert wird.

Bei der toxikologischen Prüfung von Kosmetika lassen sich im allgemeinen zwei Gesichtspunkte voneinander getrennt betrachten.

1. Welche Allgemeinverträglichkeit besitzen die Rohstoffe bzw. die daraus hergestellten Präparate? Ist der vorgesehene Einsatz unbedenklich oder besteht bei der Anwendung eine Gefährdung der Gesundheit der Verbraucher?

2. Ist die lokale Verträglichkeit am Applikationsort unter den Anwendungsbedingungen ausreichend?

Eine Beurteilung der Allgemeinverträglichkeit eines Produktes bedarf einer Ermittlung der Giftigkeit bei Versuchstieren. Nicht weniger wichtig ist aber die Frage, welche Stoffmengen unter Anwendungsbedingungen zur Aufnahme durch den Organismus, z. B. durch Hautresorption, gelangen können. Aus beiden Größen läßt sich das Risiko bei der Anwendung eines Stoffes abschätzen.

Die lokalen Verträglichkeitsprüfungen, meist Untersuchungen der Hautverträglichkeit, sind je nach Anwendungsart unter dem Gesichtspunkt der einmaligen oder wiederholten Anwendung der Präparate vorzunehmen. Die Schleimhautverträglichkeitsprüfungen sollen Aussagen über die Reaktion, z. B. bei unbeabsichtigtem Kontakt mit dem Auge machen, sofern die Präparate, wie Mundwässer, nicht unmittelbar mit Schleimhäuten in Kontakt kommen und ihre lokale Verträglichkeit dort erwiesen sein muß.

Im folgenden werden einige der wichtigsten Untersuchungsmethoden unter dem Gesichtspunkt der Prüfung von Kosmetika näher betrachtet.

1. UNTERSUCHUNGEN AUF ALLGEMEIN TOXISCHE WIRKUNGEN

1.1. Prüfung der akuten Toxizität

Die toxikologischen Untersuchungen einer chemischen Substanz oder eines zusammengesetzten Präparates werden im allgemeinen damit begonnen, daß bei verschiedenen Tierspezies die Dosen ermittelt werden, die eben noch vertragen bzw. zu Vergiftungserscheinungen oder zum Tod der Versuchstiere führen. Solche Untersuchungen werden zweckmäßigerweise an Mäusen, Ratten, Kaninchen, Katzen und Hunden durchgeführt. Die Verwendung verschiedener Tierspezies ist erforderlich, weil erhebliche Unterschiede in der Reaktionsweise von Tierspezies zu Tierspezies und im Vergleich zum Menschen bestehen können. Der Grund dafür liegt in einem unterschiedlichen Verhalten der Stoffe hinsichtlich Resorption, Metabolismus, Speicherung und Ausscheidung bei den verschiedenen Tierarten im Vergleich zum Menschen.

Bei akuten Toxizitätsprüfungen wird mit den kleinen Versuchstieren die sogenannte LD_{50} ermittelt, die angibt, bei welcher Dosierung die Hälfte der eingesetzten Tiere stirbt. Bei größeren Versuchstieren beschränken sich diese Untersuchungen darauf, daß bestimmte steigende Dosierungen an jeweils ein oder zwei Versuchstieren verabreicht werden. Neben den tödlichen Dosen werden in diesen Untersuchungen Anhaltspunkte über die biologischen Angriffspunkte im Organismus durch Beobachtung des Vergiftungsbildes gewonnen.

Von wesentlicher Bedeutung ist die Frage, in welcher Weise die Stoffe bei diesen Versuchen verabreicht werden sollen. Im allgemeinen gibt eine Untersuchung durch Verabreichung der Präparate mit der Schlundsonde die schnellste Orientierung über die Giftigkeit eines Produktes. Diese oralen Versuche sind wertvoll, wenn 2 verschiedene Stoffe auf ihre Toxizität miteinander verglichen werden sollen und können auch selbst in den Fällen, in denen in der Praxis nur die Frage der Hautapplikation interessiert, als Gradmesser der Giftigkeit gewertet werden. Erweisen sich Stoffe in oralen Versuchen als ungiftig, dann entfalten sie auch keine toxischen Eigenschaften, wenn sie auf die Haut verabreicht werden und von dort zu einem gewissen Ausmaß zur Resorption gelangen können.

Die Fähigkeit der Haut zur Resorption von Stoffen wird vielfach erheblich unterschätzt. Es gibt zahlreiche Verbindungen, die leicht in tödlichen Mengen aufgenommen werden können.

In toxischen Mengen können z. B. zahlreiche Lösungsmittel, wie Alkohole und Azeton resorbiert werden, wenn größere Flächen damit behandelt oder, was vorgekommen ist, die Lösungsmittel unter Verbänden fixiert werden.

In der Kosmetik finden für verschiedene Zwecke, z. B. auf dem Haar-sektor, Stoffe Verwendung, die sich in akuten Toxizitätsprüfungen nicht frei von toxischen Wirkungen erweisen. In solchen Fällen ist es erforderlich zu untersuchen, ob die unter Anwendungsbedingungen zur Resorption gelangenden Substanzmengen hinreichend weit von toxischen Dosen entfernt sind. Solche Untersuchungen sind bei exakter Durchführung sehr viel aufwendiger als Toxizitätsprüfungen. Ihre Durchführung erfordert chemisch-analytische Arbeiten, und sie lassen sich besonders gut in Laboratorien durchführen, in denen mit radioaktiv markierten Stoffen tierexperimentell und ggf. auch an Menschen gearbeitet werden kann. Entsprechende Untersuchungen, freilich mit anderen Fragestellungen, werden häufig auch mit Arzneimitteln durchgeführt.

Da die Versuche zur Ermittlung der resorbierten Stoffmengen sehr aufwendig und teuer sind, begnügt man sich vielfach damit, Toxizitätsuntersuchungen mit cutaner Applikation der Stoffe durchzuführen. Solche Unter-

suchungen entsprechen zwar der tatsächlichen Anwendungsform mehr als orale Versuche, erscheinen aber unvollständig, wenn sie nicht gleichzeitig mit Resorptions- und Ausscheidungsversuchen etc. verbunden werden.

Zahlreiche Stoffe, wie z. B. Konservierungsstoffe, werden in Kosmetika in sehr geringen Mengen eingesetzt, und es erhebt sich die Frage, ob mit ihnen entsprechende Resorptionsuntersuchungen vorgenommen werden müssen. In solchen Fällen kann man vielfach zur Abschätzung des gesundheitlichen Risikos bei einer Anwendung davon ausgehen, als ob die gesamte Menge resorbiert würde. Unter dieser Voraussetzung kann auf Resorptionsversuche verzichtet werden, vorausgesetzt, daß die gefundenen Toxizitätswerte weit genug von der so geschätzten möglichen Aufnahme entfernt sind.

1.2. Prüfung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Die Anwendung kosmetischer Stoffe erfolgt im allgemeinen nicht bloß einmal, sondern wiederholt. Entsprechend ist auch die toxikologische Prüfung auf Versuche mit wiederholter Gabe auszudehnen (3). Diese Forderung besteht zu Recht, auch wenn behauptet wird, daß noch niemals allgemein toxische Schäden durch wiederholte Einwirkung kosmetischer Präparate zu beobachten waren. Chronische Schädigungen lassen sich meist nur sehr schwer nachweisen und mit einem bestimmten Produkt in Zusammenhang bringen. In einer Reihe von Fällen ist bekannt, daß der Schaden sich erst lange Zeit nach dem Kontakt mit dem Schadstoff zeigt. Bei kanzerogenen Stoffen dauert das sogar u. U. 15–20 Jahre. Dazu kommt noch ein anderer Faktor. Stoffe können bei wiederholter Aufnahme in kleinen Dosen ein anderes Intoxikationsbild zeigen als bei Aufnahme einer einmaligen hohen Dosis. Beispiele dafür sind die akute und chronische Blei-, Quecksilber- bzw. Benzolvergiftung.

Von den vorangehenden Beispielen zeigt vor allem Bleivergiftung noch etwas Weiteres: Während die zu einer akuten Intoxikation führende Dosis sehr groß ist, genügen zum Zustandekommen einer chronischen Intoxikation schon sehr kleine Mengen. Die akut tödliche Dosis z. B. von Bleiacetat wird für den Erwachsenen mit 20–50 g angegeben. Bei wiederholter Aufnahme genügt aber schon eine tägliche Menge von einigen Milligramm Blei, um zu einer chronischen Intoxikation zu führen.

Auch in den Untersuchungen mit wiederholter Applikation kann zur allgemeinen Verträglichkeitsprüfung in vielen Fällen wieder eine Prüfung durch orale Applikation vorgenommen werden (11). Vielfach werden auch Untersuchungen mit wiederholter cutaner Verabreichung zur Prüfung herangezogen. Schließlich wären auch noch andere, speziellere, u. U. praxisnahe Applikationsformen, z. B. Inhalationsversuche bei entsprechenden Präpa-

raten zu erwähnen. Alle diese Untersuchungen verfolgen den Zweck, etwas über die Allgemeinverträglichkeit der Präparate bei langdauernder Anwendung in Erfahrung zu bringen. Untersuchungen über die lokale Gewebeverträglichkeit sind gesondert durchzuführen.

Es wäre wünschenswert, für diese Versuche durch vergleichende Untersuchung von Resorptions-, Metabolismus- und Ausscheidungsverhalten diejenige Tierspezies auszuwählen, die das dem Menschen ähnlichste Verhalten aufweist. Solche Untersuchungen liegen aber meist nicht vor. Es hat sich deshalb eingebürgert, Versuche mit wiederholter Gabe an Nagetieren und Nichtnagern, meist an Ratten und Hunden, vorzunehmen. Häufig werden sog. SPF (spezifisch pathogen frei)-Ratten und gezüchtete Beagle-Hunde zu solchen Versuchen herangezogen, weil diese Tiere frei von latenten Infektionen sind, die insbesondere die histologische Beurteilung der Organgewebe stören. In diesen Versuchen werden stets Gruppen von Hunden und Ratten verwendet und mit steigenden Dosen des Präparates behandelt. Für einen Versuch werden zweckmäßigerweise 16 Hunde und 80 Ratten eingesetzt.

Die Dauer der Versuche mit wiederholter Applikation ist vielfach Gegenstand von Diskussionen gewesen, weil der Kostenaufwand damit unmittelbar im Zusammenhang steht. Nachdem einerseits gefordert wurde, solche Untersuchungen bis über die gesamte Lebenszeit der Versuchstiere auszuweiten, konnten andererseits aber keine Argumente dafür gefunden werden, daß so ausgedehnte Untersuchungen bessere und zuverlässigere Resultate bringen als solche von kürzerer Dauer. Man ist deshalb nach umfangreichen Befragungen durch die Europäische Gesellschaft für Arzneimitteltoxikologie dahin gekommen, Versuche von max. $\frac{1}{4}$ Jahr Dauer für die Arzneimittelprüfung als ausreichend anzusehen (7). Prüfungen dieses zeitlichen Umfanges sind deshalb auch für Kosmetika als ausreichend anzusehen. Dies gilt nur, wenn es darum geht, allgemeine toxische Wirkungen von Stoffen zu erkennen, nicht hingegen die kanzerogene Wirkung einer Verbindung zu erforschen. Zu solchen Prüfungen sind Versuche über die gesamte Lebenszeit der Versuchstiere erforderlich. Man nimmt deshalb zu den zuletzt genannten Untersuchungen meist Mäuse, die eine Lebensdauer von $1\frac{1}{2}$ –2 Jahren aufweisen oder Ratten mit einer Lebenserwartung bis $2\frac{1}{2}$ Jahre.

Bereits bei der Besprechung der akuten Toxizität wurde darauf hingewiesen, daß nur solche Stoffe einfach zu beurteilen sind, die selbst in hohen Dosen zu keinen Intoxikationserscheinungen führen. Dies gilt in ganz besonderem Maße bei den Versuchen mit wiederholter Gabe der Präparate. Für Stoffe, die nicht frei von erkennbaren toxischen Wirkungen sind, gilt das bei den akuten Toxizitätsprüfungen bereits Gesagte. Das mit wiederholter Anwendung verknüpfte Risiko läßt sich erst dann bestmöglich ab-

schätzen, wenn man etwas über die Resorption, z. B. durch die Haut, ferner über Speicherung, Metabolismus und Ausscheidung im Körper weiß. Untersuchungen mit wiederholter Applikation solcher Stoffe sollten stets mit Resorptions- und Ausscheidungsversuchen verbunden werden. In den Untersuchungen mit wiederholter Gabe von Stoffen, die in den akuten Versuchen toxische Wirkungen zeigten, wird diejenige Dosis ermittelt, die bei langdauernder Einwirkung auf den Organismus noch keine Schädigungen ergibt. Sie ist ein Anhaltspunkt dafür, welche Menge auch vom Menschen bei wiederholter Aufnahme, z. B. durch die Haut, vertragen werden wird.

In Versuchen mit wiederholter Applikation werden bei den Versuchstieren zahlreiche Untersuchungen vorgenommen. Außer einer genauen Beobachtung des Verhaltens der Tiere werden die Futterraufnahme, das Körpergewicht, die Sterblichkeit genau registriert, ferner Leber- und Nierenfunktionsuntersuchungen, Blutuntersuchungen etc. vorgenommen. Nach Abschluß der Applikationen werden die Versuchstiere getötet, sezirt und ihre Organe histologisch untersucht.

2. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE LOKALE VERTRÄGLICHKEIT

2.1. Prüfung der Hautverträglichkeit

Neben der Allgemeinverträglichkeit spielt bei Kosmetika die lokale Verträglichkeit eine große Rolle. Die meisten kosmetischen Präparate werden auf die Haut verabreicht. Eine genaue Prüfung der Hautverträglichkeit ist deshalb außerordentlich wichtig.

Zur tierexperimentellen Prüfung vor Untersuchungen an freiwilligen Versuchspersonen steht eine Reihe von Methoden zur Verfügung. Als wichtigstes Verfahren ist die Prüfung an Kaninchen zu nennen, wobei die zu untersuchende Substanz meist am Rücken der Versuchstiere aufgetragen wird (3). Dieses Prüfungsverfahren steht in einer Beziehung zu der Prüfung der akuten Toxizität bei cutaner Verabreichung der Substanz mit dem Unterschied, daß im vorliegenden Fall nicht die applizierte Gesamtmenge entscheidend ist, sondern die Konzentration der aufgetragenen Substanzzubereitung. Von Produkten, die in Kosmetika Verwendung finden sollen, ist im allgemeinen zu fordern, daß sie selbst bei 24-stündigem Hautkontakt reaktionslos vertragen werden. Auch bei wiederholter Behandlung, die zweckmäßigerweise nach Versuchen mit einmaliger Applikation angeschlossen wird, dürfen Stoffe, die in Kosmetika auf die Haut gelangen und anschließend nicht wieder entfernt werden, zu keinerlei Reaktionen führen. In speziellen Fällen, z. B. bei Haarfarbstoffen, Dauerwellmitteln etc. sind die Stoffe unter den oben

beschriebenen Bedingungen nicht reaktionslos verträglich. Hier muß man der praktischen Applikationsdauer und Anwendungskonzentration Rechnung tragen und Einwirkzeit und Versuchskonzentration in ein Verhältnis zur Praxis bringen.

In allen Fällen, ganz besonders aber in solchen der zuletzt genannten Art, ist eine vergleichende Prüfung mit einem Stoff oder Präparat, dessen Verträglichkeit beim Menschen schon bekannt ist, empfehlenswert.

Neben den genannten Untersuchungen an Kaninchen lassen sich analoge Versuche an Ratten und Mäusen durchführen, wobei sich der Vorteil bietet, daß man mit größeren Tiergruppen ohne Schwierigkeit mit verschiedenen Konzentrationen arbeiten kann. Histologische Hautuntersuchungen vervollständigen in allen Fällen das Bild.

2.2. Prüfung der Schleimhautverträglichkeit

Neben der äußeren Haut sind auch die Schleimhäute der Augen oder des Mundes Orte, an denen ggf. ein Kontakt mit den Präparaten stattfinden kann. Die Schleimhautverträglichkeit ist deshalb ebenfalls experimentell zu prüfen. Die Untersuchung wird meist am Kaninchenauge vorgenommen. Am wichtigsten erscheint es auch in diesem Fall wieder – sofern möglich –, Vergleichsversuche vorzunehmen und den neuen Stoff oder das neue Produkt gegen ein schon bekanntes zu prüfen.

3. PRÜFUNG AUF SENSIBILISIERENDE EIGENSCHAFTEN

Die im Vorgehenden erwähnten Haut- und Schleimhautverträglichkeitsprüfungen sind dazu geeignet, Substanzen zu erkennen, die bei einmaliger oder wiederholter Applikation zu Schädigungen führen. Stoffe, die frei von derartigen Wirkungen sind, können aber doch unter besonderen Bedingungen zu Schädigungen dann führen, wenn die Stoffe sensibilisierende Eigenschaften besitzen. Solche Reaktionen spielen sich meist auf der Haut ab.

Diese sensibilisierenden Eigenschaften können darauf beruhen, daß die Stoffe die Haut auf Lichteinwirkung besonders empfindlich machen. Man kann diesen Vorgang mit der Sensibilisierung der photographischen Platte vergleichen. Stoffe, die solche Wirkungen besitzen, bewirken entzündliche und ekzematöse Veränderungen der Haut an den Stellen, die dem Licht ausgesetzt sind. Stoffe dieser Art sind die Furocumarine (z. B. das Bergapten in Kölnisch-Wasser) (12) und das im Johanniskraut vorkommende Hypericin (13), um nur einige Beispiele zu nennen von Stoffen, die in der Natur vorkommen. Solche Wirkungen lassen sich tierexperimentell erfassen und kön-

nen an Mäusen und Meerschweinchen geprüft werden. Auf die Versuchsanordnung soll nicht näher eingegangen werden.

Neben dieser sogenannten Photosensibilisierung gibt es Sensibilisierungen, die darauf beruhen, daß ein Stoff in den Körper eindringt, sich dort mit den Eiweißkörpern zu einem sogenannten Antigen verbindet, das nun seinerseits den Körper zur Bildung von Antikörpern veranlaßt. Auf diese Weise wird der Organismus gegen einen bestimmten Stoff überempfindlich. Bei erneutem Kontakt mit dem ursprünglichen Stoff kommt es dann nach erneuter Antigenbildung zur sogenannten Antigen-Antikörperreaktion, die von verschiedenartigsten allergischen Erscheinungen gefolgt ist. Bei derartigen Vorgängen spielt die aufgenommene Substanzmenge eine untergeordnete Rolle. Selbst sehr kleine Mengen können schon schwere Reaktionen auslösen. Beim Zustandekommen von Überempfindlichkeitsreaktionen haben außerdem individuelle Faktoren eine große Bedeutung, so daß von einer großen Zahl von Personen, die mit dem Stoff in Berührung kommen, unter Umständen nur wenige mit einer Überempfindlichkeit reagieren. Solche allergische Reaktionen haben oft beim Zustandekommen von Arzneimittelnebenwirkungen eine Bedeutung, aber auch kosmetisch verwendete Stoffe können in gleicher Weise wirksam sein. Das Paraphenyldiamin ist dafür ein Beispiel. Stark sensibilisierend wirkende Stoffe lassen sich tierexperimentell erkennen. Derartige Versuche werden meist an Meerschweinchen durchgeführt, weil man mit größeren Tierkollektiven arbeiten kann als bei den sonst brauchbaren Kaninchen. Ratten und Mäuse eignen sich nicht dazu – sie lassen sich nicht hinreichend sensibilisieren.

4. PRÜFUNG AUF KANZEROGENE EIGENSCHAFTEN

Ein Prüfverfahren, das in Zusammenhang mit Kosmetika ebenfalls einer kurzen Erwähnung bedarf, ist die Prüfung auf kanzerogene Eigenschaften. Diese Prüfungen sind, wie schon erwähnt, sehr zeitaufwendig und dementsprechend kostspielig. Sie sind bei allen Substanzen zu fordern, deren chemische Struktur eine gewisse Verwandtschaft zu kanzerogen verdächtigen Produkten aufweist. Auch mit Stoffen neuartiger chemischer Konstitution erschiene eine solche Prüfung wünschenswert.

5. PRÜFUNG AUF STÖRUNGEN DER FERTILITÄT UND ERZEUGUNG VON MISSBILDUNGEN

Weitere zur Diskussion stehenden Prüfverfahren betreffen fertilitätsbeeinflussende Wirkungen bzw. teratogene Eigenschaften von chemischen Stoffen. Über eine Beeinflussung der Fertilität durch Produkte, die zur

Herstellung von Kosmetika Verwendung finden, ist bisher nichts bekannt. Spezielle Untersuchungen erscheinen deshalb im Rahmen einer Prüfung nicht erforderlich. – Die Untersuchung von Stoffen auf teratogene Wirkungen ist wahrscheinlich nur in seltenen Fällen angezeigt, dürfte aber für die allgemeinen toxikologischen Prüfungen von Kosmetika ebenfalls keine Bedeutung haben.

6. KLINISCHE VERTRÄGLICHKEITSPRÜFUNGEN

Mit dem Abschluß der tierexperimentellen Prüfung ist ein Produkt aber vom toxikologischen Standpunkt aus noch keinesfalls als marktreif anzusehen. Es folgt nunmehr die Prüfung auf seine lokale Verträglichkeit am Menschen. Zweckmäßigerweise werden die ersten Versuche an freiwilligen Versuchspersonen des Laboratoriums durchgeführt; sie erfolgen meist mit dem bekannten Patch-Test. Aber auch andere Prüfverfahren finden für spezielle Zwecke Verwendung. In allen Fällen sollte sich das Produkt bei diesen Untersuchungen bei Verlängerung der Anwendungsdauer und Erhöhung der Anwendungskonzentration als gut verträglich erweisen. Mögliche Reaktionen, die sich bei diesen Prüfungen zeigen können, spielen sich fast immer an der Applikationsstelle ab und beruhen analog den sonst vorkommenden Nebenwirkungen auf primärer Reizwirkung bzw. Reaktionen, die auf Überempfindlichkeit zurückzuführen sind. Alle diese Versuche müssen selbstverständlich unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Mit den beschriebenen Versuchen wird eine gewisse Sicherheit erzielt, wenn das Produkt nunmehr in einer breiteren Prüfung an einem größeren Personenkreis auf seine Verträglichkeit untersucht wird. Dies kann wieder unter den Bedingungen des Patch-Testes erfolgen, aber auch anwendungsnahe Verfahren können brauchbar sein.

Zweckmäßigerweise werden solche Versuche von einem Dermatologen überwacht und in einer Dermatologischen Klinik oder Fachabteilung eines Krankenhauses durchgeführt. Die Zahl der Probanden soll dabei so groß wie nur möglich sein. Das erhellt sich aus einer statistischen Überlegung. Eine Nebenwirkung eines Produktes, die eine Häufigkeit von 1% besitzt, muß bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% an 455 Versuchspersonen getestet werden, wenn sie sich als signifikant erweisen soll (1). In den meisten Fällen wird deshalb das Auftreten bereits von vereinzelt Fällen von Nebenreaktionen bei einer klinischen Erprobung eines Präparates dafür sprechen, daß diese Nebenwirkung mit einer nicht verantwortbaren Häufigkeit dem Produkt anhaftet, weil die Zahl von 455 Probanden an einer Klinik bei der

Prüfung eines einzelnen Produktes nur selten erreicht werden wird. Eine Häufigkeit von objektiv nachweisbaren Unverträglichkeitsreaktionen von 1% wäre außerdem für ein Kosmetikum als untragbar hoch anzusehen. Es ist empfehlenswert, auch subjektive Angaben über die Verträglichkeit bei der Beurteilung eines Präparates zu berücksichtigen. Die Beobachtung eines Produktes in Hinsicht auf Verträglichkeit auf einem Testmarkt ist ferner von einer großen Bedeutung. Im Gegensatz zu Kosmetika kann man bei Arzneimitteln ein höheres Risiko eingehen; bei Penicillinen liegt die Zahl von Unverträglichkeitsreaktionen bei 5%, bei anderen Produkten werden geringere, in einzelnen Fällen auch höhere Zahlen angegeben.

Neben der Prüfung einer Substanz auf lokal schädigende Wirkungen ist es in vielen Fällen erforderlich, die Produkte auch auf photosensibilisierende Eigenschaften klinisch zu überprüfen. Dies geschieht in der Weise, daß die Hautreaktion nach Applikation des Stoffes und gleichzeitiger UV-Strahlung mit einer unter der Erythemschwelle liegenden Strahlendosis beobachtet wird. Auf eine photosensibilisierende Wirkung ist zu schließen, wenn sich an der Applikationsstelle unter gleichzeitiger Bestrahlung im Vergleich zu einer unbestrahlten Applikationsstelle eine Hautreaktion zeigt.

Infolge der wiederholten Anwendung der Kosmetika ist es vielfach zweckmäßig, die Stoffe oder Produkte auch auf sensibilisierende Eigenschaften zu untersuchen. Ein solcher Versuch, der nach dem Vorliegen eines entsprechenden Tierversuches mit negativem Resultat auch an Versuchspersonen vorgenommen werden kann, wird in ähnlicher Weise durchgeführt wie der Tierversuch (3, 9). Nach wiederholter Applikation des Präparates auf einen kleinen Hautbezirk an mehreren Tagen wird nach einer 2-3wöchigen Pause an derselben Applikationsstelle eine Wiederbehandlung vorgenommen. Zeigt sich dabei eine Reaktion, so ist auf eine sensibilisierende Wirkung des Präparates zu schließen.

Die in der Sensibilisierungsphase vorgenommenen wiederholten Applikationen können gleichzeitig als Hautverträglichkeitsprüfung mit wiederholter Applikation gewertet werden.

Eine besondere Sorgfalt hinsichtlich allgemeiner und lokaler Verträglichkeit ist Produkten zu widmen, die der Säuglingspflege dienen sollen. Solche Präparate müssen nicht nur in klinischen Versuchen den Ansprüchen bei Erwachsenen gerecht werden. Es ist zu berücksichtigen, daß Säuglinge eine empfindlichere Haut aufweisen als Erwachsene und durch Wundliegen geschädigt sein können. Dazu kommt, daß der Organismus, insbesondere des Neugeborenen, in seiner Reaktionsweise oft erheblich anders als der Erwachsenenorganismus reagiert (14).

7. PRÜFUNGSABLAUF

Nachdem im Vorangehenden eine Anzahl von Prüfverfahren diskutiert wurde, erhebt sich die Frage, nach welchem zeitlichen Ablauf eine toxikologische Prüfung erfolgen soll. Es erscheint zweckmäßig, die Untersuchungen mit einer akuten Toxizitätsprüfung zu beginnen und gleichzeitig die Prüfung der lokalen Verträglichkeit in Angriff zu nehmen. Im Verlaufe dieser Untersuchungen werden auch die technischen Entwicklungen des Produktes fortschreiten, und man kann darüber zunehmend Klärung bekommen, ob das Produkt größeres Interesse beanspruchen kann oder nicht. Sollte es sich zeigen, daß ein Produkt zu optimistisch beurteilt wurde, wären die bis zu diesem Zeitpunkt der Untersuchungen durchgeführten Arbeiten noch nicht zu umfangreich gewesen. Anderenfalls sollte gleichzeitig die Prüfung der allgemeinen und lokalen Verträglichkeit mit wiederholter Applikation in Angriff genommen werden.

Handelt es sich um ein nach den akuten Versuchen nicht untoxisches Produkt, schiene zu diesem Zeitpunkt auch die Ausarbeitung chemischer Nachweisverfahren im Organismus von Vorteil, so daß Fragen der Resorption, Speicherung und Ausscheidung ebenfalls bearbeitet werden können.

ZUSAMMENFASSUNG

Kosmetika gehören neben zahlreichen anderen chemischen Präparaten zu den Produkten, die in engsten Kontakt mit dem menschlichen Körper kommen. Zur Vermeidung von Schädigungen ist eine toxikologische Prüfung aller Neuentwicklungen von großer Bedeutung. Die Durchführung dieser Untersuchungen erfolgt meist tierexperimentell in ähnlicher Weise wie die Prüfung von Arzneimitteln, Fremdstoffen in Lebensmitteln etc. Diese Versuche geben Aufschluß über die allgemeine und lokale Verträglichkeit der Präparate, sie sind durch klinische Hautteste zu ergänzen. Erst nach Abschluß dieser Arbeiten kann ein Präparat für den Verkauf freigegeben werden.

(Eingegangen: 29. Juni 1967)

LITERATUR

- (1) Barnes, J. M. und Denz F. A., *Pharmacol. Rev.* 6, 191 (1954).
- (2) FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives. Second Report „*Procedures for the Testing of Intentional Food Additives to Establish their Safety for Use*“. World Health Organisation Techn. Rept. Ser. No. 144, (1958), p. 19.

- (3) Lehman, A. J., et al., „*Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs, and Cosmetics*“ (1959); Association of Food and Drug Officials of the United States, Business Office, Bureau of Food and Drugs, Texas State Department of Health, Austin 1, Texas.
- (4) Food Protection Committee, Food and Nutrition Board, Nat. Acad. of Sciences – Nat. Res. Council Publ. 750 „*Principles and Procedures for Evaluating the Safety of Food Additives*“ Washington, D. C. (1960), p. 9.
- (5) National Acad. of Sciences – National Research Council, Washington (1964), Publication 1138. „*Principles and Procedures for Evaluating the Toxicity of Household Substances*“.
- (6) *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol.*, **245** Anhang, 20 (1962).
- (7) *The Study of the Toxicity of a Potential Drug-basic Principles*. Proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity, 6 Supplement (1965).
- (8) Kay, J. H. und Calandra, C., *Amer. Perfumer Cosmet. Toilet Preparat.* **80**, 61 (1965).
- (9) Hopf, G., *Fette, Seifen, Anstrichmittel* **67**, 974 (1965).
- (10) Sidi, E., „*Verträglichkeit von kosmetischen Präparaten*“, Heidelberg, Dr. Hüthig Verlag (1957).
- (11) Golberg, L., *J. Soc. Cosmet. Chemists* **15**, 177 (1964).
- (12) Musajo, L., Rodighiero, C., Caporale, G., *La Chimica e l'Industria* **35**, 13 (1953).
- (13) Brockmann, H., Pohl, F., Maier, K., Haschad M. N., *Ann.* **553**, 1 (1942).
- (14) Fouts, J. R. and Hart, L. G., *Ann. New York Acad. Sci.* **123**, 245 (1965).

ALLGEMEINE HINWEISE

Das Journal of the Society of Cosmetic Chemists erscheint vierwöchentlich.

**Sechs Hefte werden herausgegeben von der Society of Cosmetic Chemists,
170 Tabor Road, Morris Plains, N. J., USA.**

**Fünf Hefte für die Society of Cosmetic Chemists of Great Britain
von Pergamon Press Limited, Headington Hill Hall, Oxford, England.**

**Zwei Hefte für die Gesellschaft Deutscher Kosmetik-Chemiker e. V.
von dem Dr. Alfred Hüthig Verlag, Wilckensstraße 3-5, 6900 Heidelberg, Deutschland.**

Anzeigen: Sämtliche Anfragen über die Anzeigen in den deutschen Ausgaben des Journals sind an Herrn Melcher, Dr. Alfred Hüthig Verlag, Wilckensstraße 3-5, 6900 Heidelberg, zu richten.

Abonnements: DM 135,— pro Jahr, portofrei. DM 15,— pro Einzelheft, portofrei.

Fehlende Hefte sind spätestens 30 Tage nach dem Erscheinen anzufordern. Alle Adressenänderungen müssen umgehend Herrn Dr. Hans-Dieter Allardt, 6100 Darmstadt-Eberstadt, Reuter-allee 12, mitgeteilt werden.

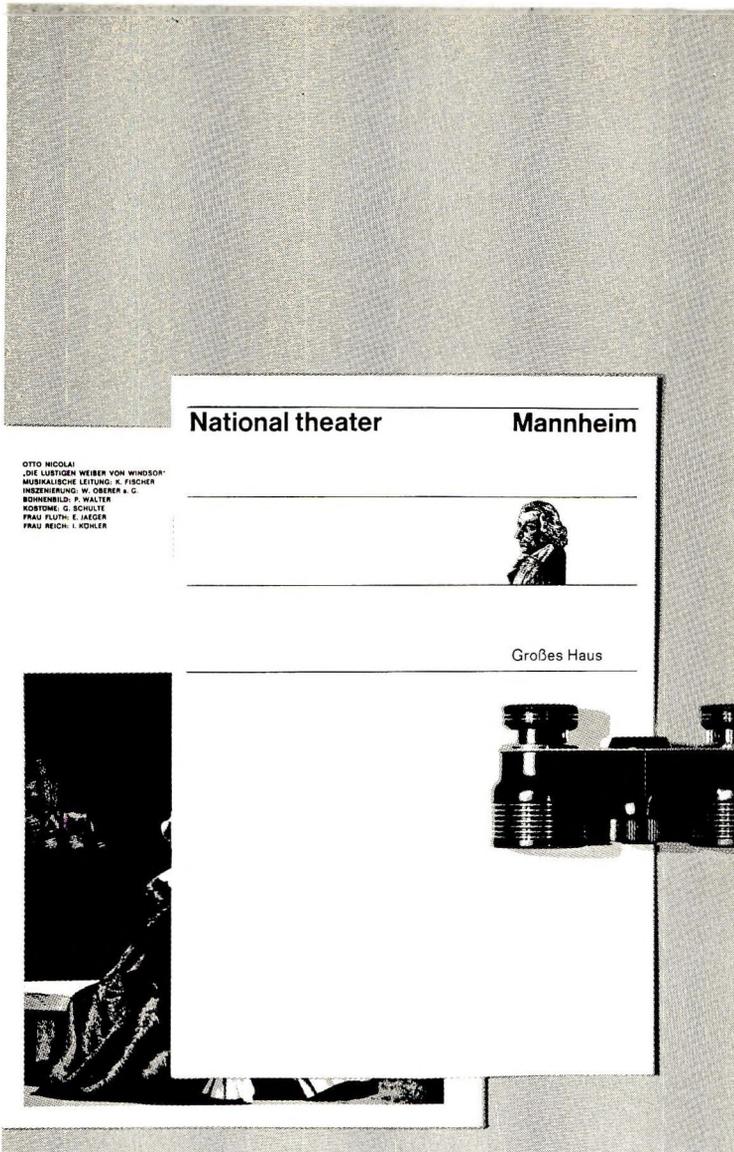
Verantwortlichkeit: Die Gesellschaft Deutscher Kosmetik-Chemiker und der Verlag lehnen jede Verantwortung für die im Journal veröffentlichten Beiträge ab.

Vorträge: Die Gesellschaft ist berechtigt, aber nicht verpflichtet, alle auf ihren Veranstaltungen gehaltenen Vorträge als erste zu veröffentlichen.

Autoren: Die Autoren tragen die alleinige Verantwortung für ihre Veröffentlichungen. Falls sie andere Arbeiten zitieren oder Abbildungen daraus entnehmen, bedürfen sie der schriftlichen Genehmigung des jeweiligen Copyright-Inhabers.

Copyright: Auszüge und Referate, die 400 Worte nicht übersteigen, dürfen veröffentlicht werden, wenn der Autor und das Journal of the Society of Cosmetic Chemists ordnungsgemäß zitiert werden. Ausführliche Wiedergaben (ganze Seiten und Artikel) und Übersetzungen sind nur gestattet, wenn eine schriftliche Genehmigung des Herausgebers vorliegt. Jeder derartige Nachdruck muß die Quelle der Originalarbeit angeben. Das Copyright für alle in der deutschen Ausgabe veröffentlichten Arbeiten hat die Gesellschaft Deutscher Kosmetik-Chemiker e. V., Hamburg.

Manuskripte: Diese müssen übereinstimmen mit den „Richtlinien für Autoren“. Exemplare können von dem Schriftleiter Dr. Gerhard Orlick, 2000 Hamburg 52, Beslerstraße 1, angefordert werden.



Gut frisiert im Theater

® Luviskol VA-Marken
Luviskol K 30 Pulver
VP/VA · PVP

Ob im Theater, beim Sport oder im Beruf, überall bewähren sich Haarsprays und flüssige Haarfestiger, die mit Luviskol hergestellt sind.

Nähere Einzelheiten über unser Sortiment an hochpolymeren wasser- und alkohollöslichen Filmbildnern erfahren Sie aus unseren



Druckschriften und durch unsere Anwendungstechnische Abteilung, die Ihnen auch gern Musterdosen zur Verfügung stellt.

Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG
6700 Ludwigshafen am Rhein

BASF

. . . immer wieder



Zufutstoffe

hafffest – gleichbleibend – preiswürdig

**HERMANN DÜLLBERG
HAMBURG - WINTERHUDE**

TELEFON 48 92 60 UND 48 93 65 · TELEGRAMME DÜLLCHEMIE

TELEX 02-11 967 DUELL HAMBURG

Schöpfer und Hersteller von Riechstoffen und Parfümkompositionen



i f f

International Flavors & Fragrances

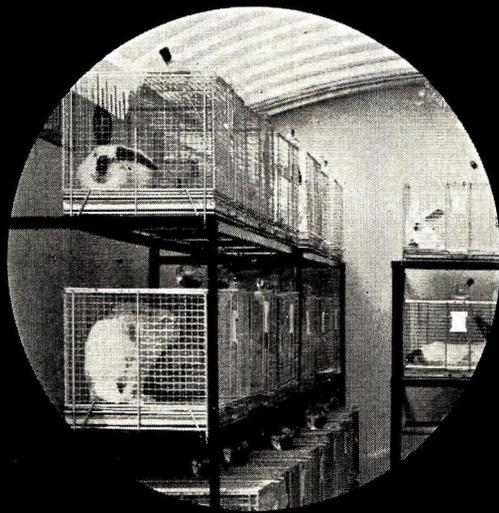
I. F. F. (DEUTSCHLAND) G M B H

424 Emmerich a. Rhein · Postfach 1380 · Tel. 20 21-20 22 · Telex 08 12 501

Parfümerie-Verkaufsbüros: 6 Frankfurt/Main NO 14, Gagernstraße 26 · Tel. 4 64 67

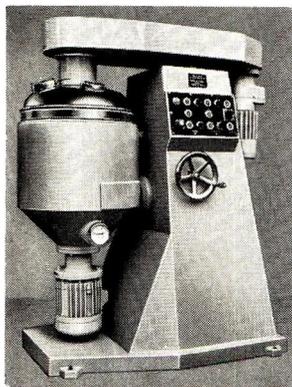
2 Hamburg 36, Neuer Jungfernstieg 6 a · Tel. 34 83 41 – Telex 02 13 792

BIOLOGICALLY TESTED PERFUMES



DE TREVISE

42-48, Rue de la Reine Henriette, 92-Colombes, France



MULTI-HOMO

Patente angemeldet

kombinierte Homogenisier- und Mischmaschine für die Verarbeitung von Produkten wechselnder Viskosität wie Cremes, Salben, Emulsionen usw.

Druck oder Vakuum, heiz- und kühlbar. Mischen und Homogenisieren im gleichen Gefäß. Drastische Kürzung der Verarbeitungsdauer. Keine Dichtung im Bereich des Mischgutes. Behälter wechselbar und verfahrbar.

Lieferbare Größen 1-2500 Liter.

Weiter lieferbar: Kolloidmühlen, Homogenisier-Turbinenmischer, Gießapparate für Lippen- und Deodorant-Stifte usw.

BROGLI & CO., 4002 BASEL / SCHWEIZ

Nauensstraße 41

Postfach

GIVALDAN

G-11[®]
Hexachlorophen

Neuzeitliche Körperpflegemittel
enthalten unser
Bakterizid G-11[®] (Hexachlorophen),
die in der modernen Hygiene,
unentbehrliche Desodorierungs-
und Desinfektionssubstanz.

Lorol

HD-Ocenol



Gesättigte und ungesättigte Fettalkohole von unübertroffener Qualität aus natürlichen Ölen und Fetten. Sie sind Grundstoffe für vorbildliche, schnelle und vollständige biologische Abbaufähigkeit daraus hergestellter Tenside. In ihrer gleichbleibenden Reinheit und ihren hervorragenden Eigenschaften geben sie lang-

jährig bewährte Sicherheit auch für die schwierigsten Anwendungen. Als „Lorol“[®] sind unsere Kokosfettalkohole in Fraktionen oder beliebigen Schnitten von C 8 bis C 18 in vielseitiger Verarbeitung ebenso ein Weltbegriff wie unsere „HD-Ocenole“[®] mit Jodzahlen bis 150. Darüber hinaus liefern wir Talgfettalkohol u. a. m.

Nutzen Sie unsere Erfahrungen aus Entwicklung, jahrzehntelanger Großproduktion und breiter Anwendung.

Henkel

Henkel & Cie GmbH Düsseldorf
Verkauf Chemisch-technische Produkte
Abteilung Deutsche Hydrierwerke

Kosmetikwirkstoffe **CLR**

**Bausteine
moderner Pflegemittel**

Die biologische
Kosmetik verlangt
Qualitätswirkstoffe
- CLR liefert sie

Entwicklungen und
Verbesserungen wer-
fen Probleme auf
- CLR löst sie

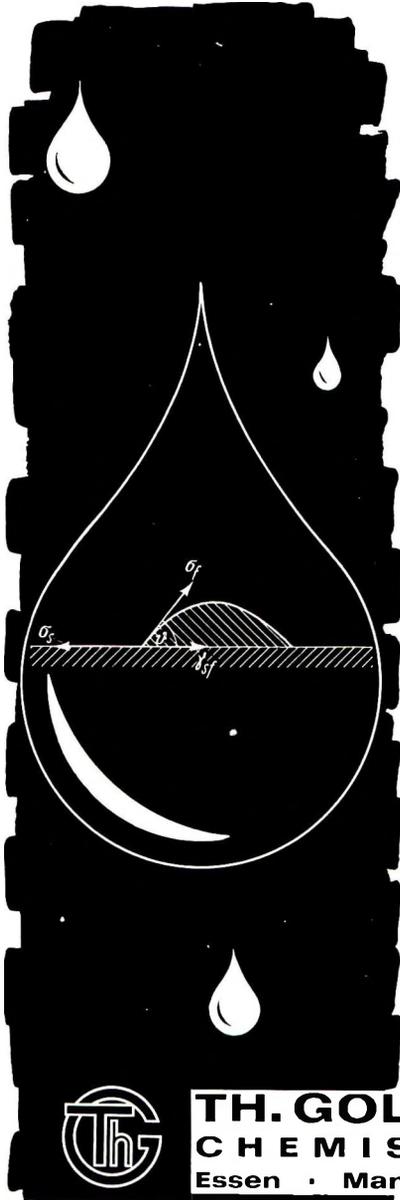
Rezeptausarbeitungen
erfordern anwendungs-
technische Erfahrungen
- CLR besitzt sie

»catalog clr« 160 Seiten
Produktenbeschreibun-
gen, Anwendungsvor-
schläge, Rahmenrezepte



Chemisches Laboratorium
Dr. Kurt Richter GmbH
I Berlin 41 Berlin West
Bennigsenstraße 25

EIN KLEINER WASSERTROPFEN



... kann große Bedeutung haben. Er wird Ihr Diener sein. Wenn Sie ihn mit anderen zusammenbringen. Und mit den richtigen Chemikalien. Mit Tensiden. Von TEGO!

Dann kann der kleine Wassertropfen an unzähligen Vorgängen des täglichen Lebens teilnehmen. Er kann sie beschleunigen. Erleichtern. Vereinfachen. Verbillichen und manche erst ermöglichen.

Dann hilft er. Beim Benetzen. Beim Emulgieren. Beim Waschen. Beim Stabilisieren und Desinfizieren.

Dann erleichtert er das Kleben. Das Haften. Aber auch das Polieren und Gleiten.

Er ermöglicht Trennvorgänge. Und viele Maßnahmen in Industrie und Haushalt. Die sich täglich wiederholen.

Kleinste Zusätze. Intensive Wirkungen. Durch oberflächenaktive Substanzen. Mit Ihren Dienern. Von TEGO.

TEGO®-BETAINE
Neue Rohstoffe für Schaumbäder, Kopfwaschmittel und Kosmetika

TEGO®-DESINFIZIATIONSMITTEL
Amphotenside für Humanmedizin, Lebensmittel- und Getränkehygiene

TEGO®-HAFTMITTEL
Hochwirksame Haftverbesserer und Emulgatoren für Bitumen

TEGO®-SILIKONE
Öle, Emulsionen und organofunktionelle Silikone mit ungewöhnlichen Eigenschaften

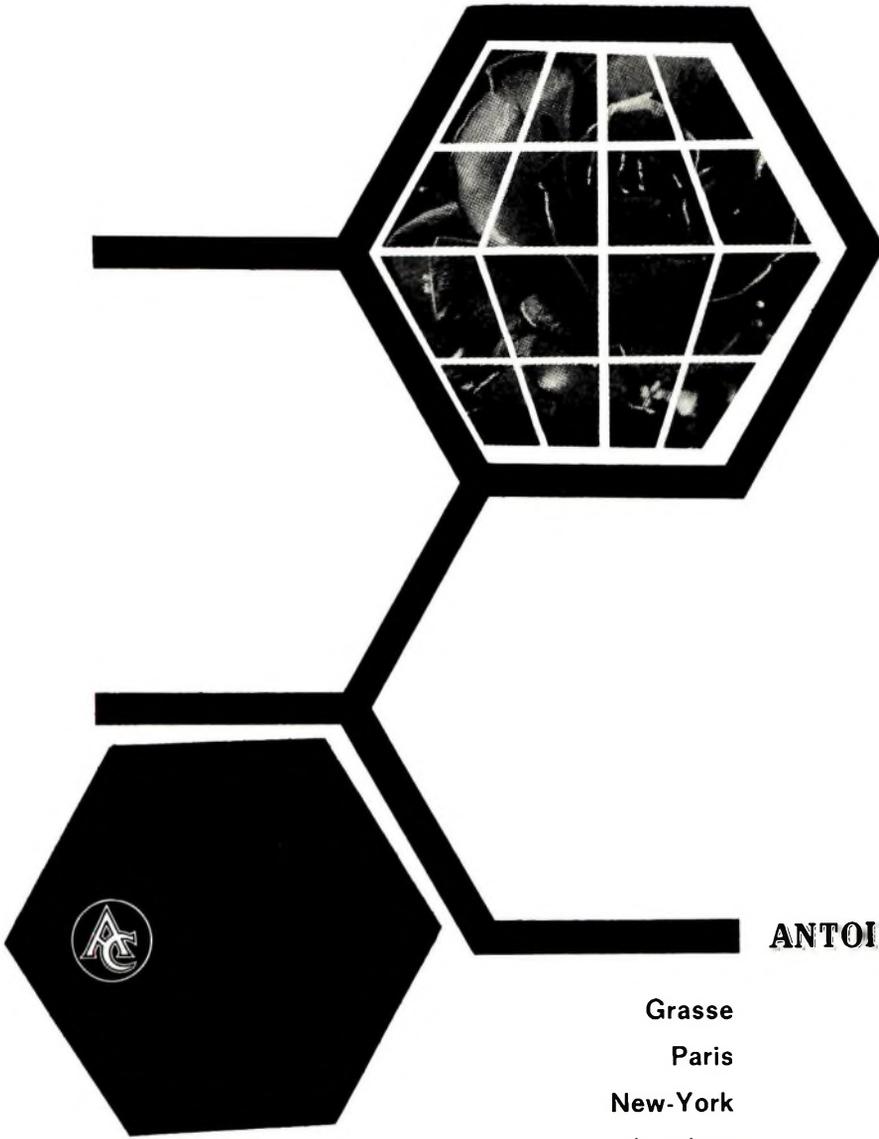
TEGO®-TENSIDE
Bewährte Emulgatoren und Lösungsvermittler für Kosmetik, Pharmazie, Lebensmittelindustrie und technische Anwendungsgebiete

Wir beraten Sie bei der Wahl und Verwendung unserer oberflächenaktiven Stoffe.



TH. GOLDSCHMIDT A.-G.
CHEMISCHE FABRIKEN
Essen · Mannheim-Rheinau · Hamburg

SH-32/67



ANTOINE CHRIS

Grasse
Paris
New-York
Londres
São Paulo
Buenos-Aires
Casablanca

Untersuchungen haben erwiesen:

LANTROL®

garantiert

SICHERHEIT und WIRKUNG

LANTROL® die öl- und fettlösliche, von wachsartigen Bestandteilen befreite, flüssige Fraktion von Lanolin USP, wurde wissenschaftlich auf Sicherheit und Wirkung geprüft.

Sicherheit

- LANTROL®** bewirkt keine Sensibilisierung oder primäre Hautirritation (Hautirritations-, Kaninchenaugen- und andere klinische Tests).
- LANTROL®** wirkt hypoallergisch (lanolinempfindliche Personen reagieren nicht auf Lantrol).
- LANTROL®** ist nicht toxisch (Oral LD 50).
- LANTROL®** entspricht allen Reinheitsforderungen für Lanolin USP.
- LANTROL®** ist praktisch geruch- und geschmacklos.

Wirkung

- LANTROL®** penetriert in die Haut und erhöht so den schützenden Lipoidanteil im „stratum corneum“.
- LANTROL®** wirkt als echtes Feuchthaltemittel („moisturizer“), das Wasserretention und Geschmeidigkeit des „stratum corneum“ erhöht.
- LANTROL®** unterstützt Penetration und Aufnahme von Wirkstoffen.
- LANTROL®** reduziert Shampooirritation.

Produkte, die **LANTROL®** enthalten, können als lanolinhaltige Produkte deklariert werden.

Zu Ihrem Schutz patentiert unter USP 2,758,125. Untersuchungsberichte, Muster, Merkblätter und Angebote durch:



REWO

CHEMISCHE FABRIK GMBH
6497 STEINAU · TELEFON 06663-271 · TELEX 049889

Repräsentanz und Auslieferungslager für Europa mit Ausnahme von Frankreich und Großbritannien sowie Agenturen in den meisten europäischen Ländern.



1501 West Elizabeth Avenue, Linden, N. J. 07036
Plants: Linden, N. J.; Brooklyn, N. Y.

Repräsentanz für **Frankreich**: Firma S. A. C. I. 12, Rue Le Chatelier, Paris 17°
für **Großbritannien**: Firma Cyclo Chemicals Ltd., Mansfield House, London, S. E. 18.

Anerkannte Fachbücher

Prof. Dr. D. BRAUN, Dr. H. CHERDRON und
Prof. Dr. W. KERN

Praktikum der makromolekularen organischen Chemie

250 Seiten. Mit 23 Abbildungen.
Ganzleinen 26,— DM

Dr. H. KRAUCH und Dr. W. KUNZ

Reaktionen der organischen Chemie

Mit einem Geleitwort von Prof. Dr. F. Richter †,
weiland Direktor des Beilstein-Institutes
3., völlig neu bearbeitete Auflage der „Namen-
reaktionen der organischen Chemie“: XXIV/762
Seiten. Ganzleinen 56,— DM

Prof. Dr. E. LANGE

Thermodynamische Elektrochemie

Herausgegeben in Gemeinschaft mit
Dr. H. Göhr
429 Seiten. Mit 193 Abbildungen.
Ganzleinen 39,— DM

Dipl.-Chem. F. OEHME

Angewandte Konduktometrie

211 Seiten. Mit 134 Abbildungen und
33 Tabellen. Ganzleinen 28,— DM

Dr. K. R. DIETRICH

Ablaufverwertung und Abwasserrei- nigung in der biochemischen Industrie **Biochemie und Technologie**

XII, 385 Seiten. Mit 134 Abbildungen und Tafeln.
Ganzleinen 36,— DM

Dr. W. PERKOW

Die Insektizide

Chemie, Wirkungsweise und Toxizität

2. Auflage in Vorbereitung

Strahlenchemie

Grundlagen - Technik - Anwendung

Herausgegeben von Dr. K. KAINDL und Prof.
Dr. Dr. E. H. GRAUL unter Mitarbeit von Dipl.-
Ing. H. BAUER, Dr. N. GETOFF, Dr. G. R. A.
JOHNSON, Dr. O. F. OLAJ, Dr. E. PROKSCH,
Dr. H. SORANTIN und Dipl.-Ing. N. WEIDIN-
GER

645 Seiten. Mit 236 Abbildungen u. 95 Tabellen.
Kunststoffeinband mit Schutzumschlag 92,— DM

K. ROTHEMANN

Das große Rezeptbuch der Haut- und Körperpflegemittel

**Eine Einführung in die Praxis der Herstel-
lung kosmetischer Erzeugnisse**

4. Auflage in Vorbereitung

Dr. P. JELLINEK

Praktikum des modernen Parfümeurs

2., verbesserte und erweiterte Auflage. 248 Seiten.
Mit 7 Abbildungen und zahlreichen Tabellen.
Kunststoffeinband 22,— DM

Dr. J. S. JELLINEK

Kosmetologie

**Zweck und Aufgabe kosmetischer
Präparate**

2., verbesserte Auflage. 632 Seiten. Mit 23 Ab-
bildungen und zahlreichen Formeln. Ganzleinen
48,— DM

ARNO MÜLLER (Genf)

Internationaler Riechstoff-Kodex

4., erweiterte und verbesserte Auflage.
In Vorbereitung

ARNO MÜLLER (Genf)

Internationaler Riechstoff-Kodex Erster Ergänzungsband

XII, 304 Seiten. Ganzleinen 28,— DM

ARNO MÜLLER (Genf)

Die physiologischen und pharmakolo- gischen Wirkungen der ätherischen Öle, Riechstoffe und verwandten Pro- dukte

2., verbesserte und erweiterte Auflage.
168 Seiten. Ganzleinen 12,80 DM

ARNO MÜLLER (Genf)

Die physiologischen und pharmakolo- gischen Wirkungen der ätherischen Öle, Riechstoffe und verwandten Pro- dukte

Erster Ergänzungsband

X, 150 Seiten. Mit 18 Tabellen.
Ganzleinen 16,50 DM



DR. ALFRED HÜTHIG VERLAG
HEIDELBERG MAINZ BASEL

Führende Fach- und wissenschaftliche Zeitschriften

Parfümerie und Kosmetik

Deutsche Parfümerie-Zeitung · Kosmetologie · Kosmetische Chemie

Internationale Zeitschrift für Riech- und Grundstoffe, Parfüms, Seifen, Waschmittel und Körperpflegemittel — Mitteilungsblatt des Verbandes der Körperpflegemittel-Industrie
48. Jahrgang 1967

Erscheint monatlich; Abonnementpreis vierteljährlich 17,40 DM zuzüglich Porto. Jahresabonnement In- und Ausland 69,60 DM zuzüglich Porto

aerosol report / aer

Internationale Fachzeitschrift für Aerosole auf allen Anwendungsgebieten in Deutsch, Englisch und Französisch. International Periodical of Aerosols · Revue Internationale des Aérosols

Mit den Mitteilungen der Interessengemeinschaft Aerosole

6. Jahrgang 1967

Erscheint monatlich; Abonnementpreis vierteljährlich 11,40 DM zuzüglich Porto. Jahresabonnement für das Ausland 45,60 DM zuzüglich Porto

Chemiker-Zeitung / Chemische Apparatur

Mit Chemie-Börse / Chemikalienmarkt und Unfallschutz im Chemiebetrieb

Mitteilungsblatt der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Zentralorgan für Chemie, Chemische Technik und Chemiewirtschaft

91. Jahrgang 1967

Erscheint monatlich zweimal; Abonnementpreis vierteljährlich 27,— DM, Jahresabonnement für das Ausland 117,— DM

Die Makromolekulare Chemie

Die internationale wissenschaftliche Zeitschrift für die makromolekulare Chemie

Gegründet 1947

Es erscheinen im Jahr 10–12 Bände. Preis pro Band 62,— DM

Plastverarbeiter

Kunststofftechnik · Kunststoffmarkt · Plastic-Revue

Internat. Fachzeitschrift für Verarbeitung, Gestaltung und Anwendung von Kunststoffen
18. Jahrgang 1967

Erscheint monatlich; Abonnementpreis vierteljährlich 16,50 DM. Jahresabonnement für das Ausland 69,60 DM

Industrie-Elektrik + Elektronik / Elektro Welt

Fachzeitschrift für elektrische und elektronische Ausrüstungen in Fertigung und Betrieb. Industrielle Starkstrom- und Fernmeldeanlagen. Mit den Fachteilen: „Betriebelektrik“, „Maschinenelektrik“ und „Elektroindustrie“

12. Jahrgang 1967

Erscheint monatlich zweimal; Abonnementpreis vierteljährlich 8,40 DM. Jahresabonnement für das Ausland 44,20 DM

automatik

Zentralorgan für die gesamte Automatisierung

12. Jahrgang 1967

Erscheint monatlich; Abonnementpreis vierteljährlich 16,20 DM



DR. ALFRED HÜTHIG VERLAG
HEIDELBERG MAINZ BASEL

Internationaler RIECHSTOFF-KODEX

Im Frühjahr 1968 wird die Neuauflage des „Internationalen Riechstoff-Kodex“ in neuer Aufmachung und in den drei Sprachen Deutsch, Englisch und Französisch erscheinen.

Seit dem fast 40jährigen Bestehen des „Riechstoff-Kodex“ ist dieses konkurrenzlose Werk unbestreitbar ein international anerkanntes Nachschlagewerk geworden.

In der Neuauflage des „Internationalen Riechstoff-Kodex“ werden der bereits vorliegende Hauptband und der 1. Ergänzungsband sowie der jetzt neu erarbeitete 2. Ergänzungsband zusammengefaßt; Gesamtumfang des Werkes etwa 600 Seiten.

In den bisherigen beiden Bänden werden 3000 definierte Riechstoffe, 5700 Parfümbasen, 200 spezielle Aromen, 800 Riechstoffe der Literatur und mehr als 3000 Zitate behandelt. Außerdem werden 400 Bezugsquellen aufgeführt.

Der zusammengefaßte Neudruck des „Internationalen Riechstoff-Kodex“ (Hauptband + 1. Ergänzungsband + 2. Ergänzungsband) bietet dem Fachmann eine noch größere Informationsquelle.



DR. ALFRED HÜTHIG VERLAG
HEIDELBERG MAINZ BASEL

Im Auftrag eines meiner Mandanten, einem führenden Verlag wissenschaftlicher Fachrichtung, suche ich

Kontakt zu einem erfahrenen Kosmetik-Chemiker

Dieser soll in nebenberuflicher Tätigkeit als

LEKTOR

für bestimmte Zeitschriften und ein umfangreiches Fachbuchprogramm zur Verfügung stehen.

Der Verlag legt Wert auf einen Mitarbeiter, der zuverlässig die periodisch erscheinenden Fachteile bearbeitet und sich um die Pflege des Kontaktes zu den in- und ausländischen Autoren und zur Industrie bemüht.

Die Tätigkeit ist vielseitig und interessant; sie dürfte zweifellos eine gute Ergänzung zum Hauptberuf des Bewerbers darstellen. Selbstverständlich gibt mein Mandant auch solchen Fachleuten eine Chance, die noch nicht mit Verlagen zusammengearbeitet haben. Die Position wird zeitgemäß honoriert.

Kurzgefaßte Bewerbungen, deren streng vertrauliche Behandlung zugesichert wird, mit Lebenslauf, beruflicher Entwicklung und frühestem Arbeitsbeginn sind zu richten an

Rechtsanwalt Dr. Heinrich Senfft

2 Hamburg – 11, Brandstwiete 7



Neue Parfüme
**FIRMENICH stellt diese für Sie
in industriellen Mengen her**

Diese Parfüme werden zum Erfolg Ihrer Produkte beitragen.
Um Ihren Fabrikationsrhythmus einzuhalten, werden Sie industrielle Mengen von Parfümen benötigen.

FIRMENICH kann Ihnen industrielle Mengen liefern.
Die neue Fabrik von FIRMENICH in Genf verfügt über eine Produktionsfähig-

keit, die den aus aller Welt eingehenden Aufträgen angemessen ist. Ihrem stets steigenden Bedarf stellt FIRMENICH seine industrielle Produktion entgegen.
Ist das nicht die beste Erfolgsgarantie?

höhere Qualität **Firmenich** industrielle Herstellung
FIRMENICH & CIE  1211 Genève 8 (Suisse)

Genève Paris London New York Toronto Brookvale N.S.W. Buenos-Aires São Paulo Santiago de Chile Quito México Lima Caracas Bogotá

P. Robertet & Cie

GRASSE (ALPES MARITIMES)



Wir beraten Sie
unverbindlich in allen
parfümistischen Fragen

Generalvertretung **GEORG DIETSCH**

Frankfurt am Main 14, Rohrbachstraße 9, Ruf 458489

Herausgegeben für die Gesellschaft Deutscher Kosmetik-Chemiker e. V.
vom Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg, Wilckensstraße 3-5

18.8.1952