

TENSIDE - IHRE BEURTEILUNG HINSICHTLICH WIRKUNG UND NEBENWIRKUNGEN

VON DR. KARL HEINZ SCHRADER UND DR. MATHIAS ROHR*

Zusammenfassung

Mit den vorgestellten hautphysiologischen Meßmethoden ist es möglich, Rezepturen zur Körper- und Haarreinigung hinsichtlich ihrer Verträglichkeit und ihrer Wirkung sowie Nebenwirkungen zu optimieren.

Unter Tensiden versteht man die Gesamtheit aller amphiphilen grenzflächenaktiven Substanzen. Die Aktivität an den Grenzflächen ist bedingt durch ihren charakteristischen amphiphilen Molekülaufbau. Ihre Moleküle enthalten Gruppen, die sowohl eine Sympathie als auch solche, die eine Antipathie zum Lösemittel aufweisen. Die Tensidmoleküle enthalten also hydrophile und hydrophobe Zentren mit unterschiedlichen Löslichkeitseigenschaften.

Summary

The described skin-physiological measurement methods enable to optimise compatibility and effects of formulations for body and hair cleaning and to reduce their side effects.

Surfactants cover all amphoteric surface active substances. The activity at the surface is due to the characteristic amphoteric molecular structure. The molecules contain groups attracting solvents and groups rejecting them. Thus,

the surfactant molecules contain also hydrophile and hydrophobic centres with different solubility features.

In the past, surfactants have often been subject to various skin-physiological surveys (1-4). The purpose of a survey is to obtain a good washing power and few side effects. Of course, this means that in the end there must always be a compromise because other application dependent cosmetic assessment criteria such as foam, adhesiveness on the skin or the rinsing capacity must be taken into account. All these test points must be found in a good formulated final product.

Résumé

Les méthodes présentées pour mesurer la physiologie de la peau permettent d'optimiser la tolérance et l'effet des formulations des produits de lavage pour le corps et les cheveux et d'atténuer leurs effets secondaires.

Le terme agent de surface comprend l'ensemble des substances amphotères tensioactives. L'activité à la surface est due à la structure moléculaire amphotérique caractéristique. Les molécules contiennent des groupes qui sont attirés par les solvants ainsi que des groupes qui rejettent les solvants. Les molécules des surfactants contiennent donc des centres hydrophiles et hydrophobes ayant des caractéristiques de solubilité différentes.

Par le passé, les surfactants ont souvent fait l'objet

d'études portant sur la physiologie de la peau (1-4). Le but d'une étude est d'obtenir un bon pouvoir lavant et de faibles effets secondaires. Bien entendu, en fin de compte il faut toujours un compromis étant donné qu'il faut également tenir compte de critères d'évaluation de techniques d'application cosmétiques tels que la mousse, l'adhésion sur la peau ou le pouvoir rinçant. Tous ces points examinés doivent se retrouver dans un bon produit final bien formulé.

In der Vergangenheit sind Tenside immer wieder Gegenstand unterschiedlicher hautphysiologischer Untersuchungen gewesen [1 - 4]. Ziel einer Prüfung ist eine gute Waschkraft bei geringen Nebenwirkungen zu erhalten. Es versteht sich, daß hierbei letztlich immer ein Kompromiß geschlossen werden muß, da auch anwendungstechnische kosmetische Beurteilungskriterien wie Schaum, Klebrigkeit auf der Haut oder Abspülbarekeit ihre Berücksichtigung finden müssen. All diese Un-

tersuchungspunkte sollen sich in einem gut ausformulierten Endprodukt wiederfinden.

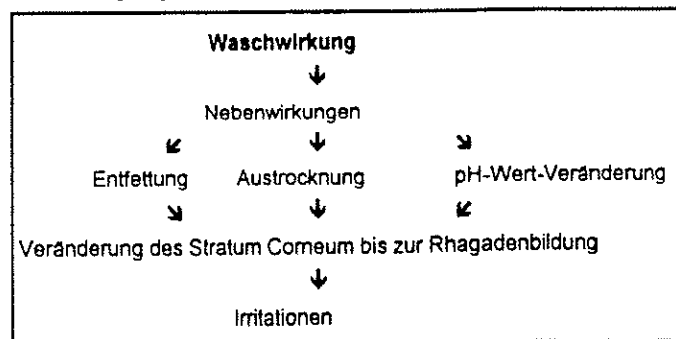
Sie werden manifestiert durch Waschkraftmessungen, Bestimmung der Hautrauhigkeit, der Hautfeuchtigkeit, des Hautfeelings, möglicher Komedonenbildung und der Hautverträglichkeit [5]

Für diese Erscheinungen gibt es quantitative hautphysiologische Verfahren, deren Ergebnisse es dem Entwickler erleichtern sollen, abgesicherte, wirksame Hautreinigungsmittel aufzubauen. Nur so lassen sich gegensätzliche Anforderungen wie gute Waschkraft und ausgeprägte Milde miteinander optimieren.

Bei den Hautverträglichkeitsprüfungen handelt es sich in ganz vermehrtem Maße um eine Quantifizierung primärer Hautirritationen. Allergien sind in diesem Zusammenhang sehr selten. Die unterschiedlichen Charakteristika beider Hautwirkungen sind in Abbildung 2 aufgeführt.

Das Stratum corneum als Grenzmembran stellt für Tenside eine Barriere dar. Man vermutet, daß der Diffusionswiderstand der Hornschicht

In der nachfolgenden Abb. 1 sind die wichtigsten Hauteffekte von Reinigungsmitteln aufgeführt.

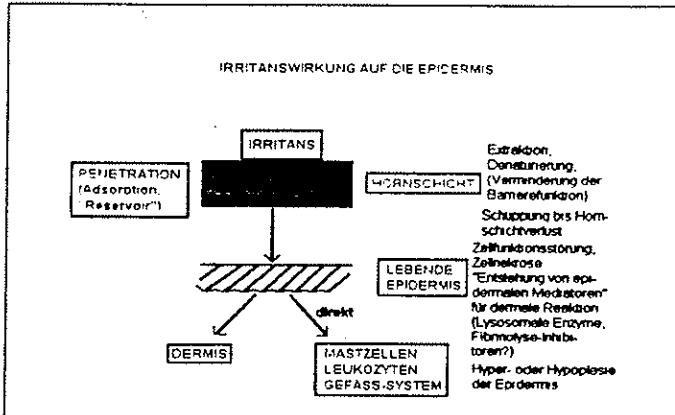


Mögliche Wirkungen von Reinigungsmitteln auf die Haut (Abb. 1)

* Creachem GmbH
Forschungsinstitut für Kosmetik
und Pharmazie
Max-Planck-Straße 6, 37603 Holzminden

Kontaktallergie	primäre Hautirritation
- Sensibilisierungsphase nötig	- bei Erstkontakt möglich
- bei Tensiden in der Regel nur in Ausnahmefällen	- prinzipiell auf jeder Haut möglich
- Wiederholter längerer Kontakt notwendig	- durch direkte, gewebschädigende Einwirkung entstandenen Entzündungsreaktionen
- Sensibilisierung tritt nur bei bestimmten Individuen ein, selbst wenn ein Überangebot an Allergenen zur Verfügung steht	- schärfer auf den Applikationsort beschränkt

Verleich Kontaktallergie - Hautirritation (Abb. 2)



Schematische Darstellung der Wirkung eines chemischen Irritans auf die Epidermis (Abb. 3)

für die meisten Tenside um den Faktor 100 größer ist als der der lebenden Epidermis. Erst nach Überwindung, d.h. nach einer Schädigung dieser Grenzschicht kann es zu unerwünschten Reaktionen kommen. Die Abbildung 3 zeigt schematisch die Irritanswirkung auf die Epidermis [6].

Über die Frage, wodurch Hautirritationsprüfungen beeinflusst werden können, gibt Abbildung 4 Auskunft.

Aufgeraute Haut zeigt eine hohe Irritationsbereitschaft. Dabei spielt die Abspülbarkeit von Tensiden eine große Rolle, da Tensidreste in die entstehenden sogenannten V-Räumchen eindringen und zu Irritationen führen können. Eine zu intensive Reinigung führt zu einer veränderten Barrierefunktion. Die Schutzfunktion der Haut gegenüber Noxen wie Schmutz, Schmieröl, Detergentien und damit gegen weitere Waschanwendungen wird vermindert.

Abbildung 5 zeigt eine Zusammenstellung von Auswahlkriterien, die bei einer Hautverträglichkeitsprüfung

am Menschen zu berücksichtigen sind [7].

Zur Prüfung des Irritationspotentials wurden eine ganze Reihe von Verfahren vorgeschlagen [8, 9].

In Abbildung 6 sind einige dieser Prüfmethode aufgeführt, von denen eine kleine Auswahl näher beschrieben werden soll. Generell gilt dabei, daß jede Methode nur Teilaspekte erfassen kann. Daher ist es sinnvoll und notwendig, die Methoden kombiniert anzuwenden und ihre Ergebnisse simultan zu bewerten. Die Aussagefähigkeit verschiedener Methoden ist bei gleichem Aufwand in der Regel stärker als z.B. durch Aufstockung der Probandenzahlen des Testpanels, wenn nur ein Verfahren angewandt wird.

In vitro Prüfungen (Abbildung 7) sind bisher nur orientierenden Charakters, da vielfach ihre Trennschärfe fehlt. Es erfordert noch eine Reihe von Experimenten, um sichere Übertragbarkeiten auf die menschliche Haut zu erreichen.

- Hautrauhigkeit
- Hautelastizität
- Hautfettgehalt
- Wassergehalt
- Hautbild (Erythem, Schuppung, Fissuren)
- subjektive Empfindungen (Juckreiz, Spannungen)
- pH-Wert
- Alkalinneutralisationszeit und -resistenz
- Durchblutung

Einflußgrößen für Irritationsprüfungen am Menschen (Abb. 4)

- Probandenauswahl
- Einfluß der Jahreszeit: Winter: 75 % Reaktionen
Sommer: 52 % Reaktionen
- Einfluß des Geschlechts: unspezifisch
- Einfluß des Alters: Kinder, ältere Personen
- Einfluß durch Medikamente
- Konzentration
- Hornschichtabriß
- Vehikel
- Zeitdauer (Expositionszeit)
- Anwendungshäufigkeit
- Okklusion, Hautapplikation
- Größe der Testflächen
- Hautregion: Stim → Rücken → Ellenbeuge → Unterarm → Bein → Handgelenk
- Hydratation → Reaktionszunahme
- Reproduzierbarkeit

Abhängigkeitsfaktoren bei Verträglichkeitsprüfungen am Menschen (Abb. 5)

In unserem Hause wird der „Rote Blutzellentest“ nach Pape und Hoppe [10, 11] angewandt. Hierbei wird zur Charakterisierung der typischen irritativen Wechselbeziehungen von Tensiden mit intakten Zellstrukturen die Zerstörung der Blutzellen und des freigesetzten Oxyhämoglobins gemessen. Bei der Hämolyse (Zell-Lyse) wird die Konzentration des Tensides in µl/ml waschaktiver Substanz, welche 50 % der eingesetzten Kälbererythrozyten in isotoner Pufferlösung zerstört, photometrisch bestimmt.

Die Denaturierung von Kälberhämoglobin durch eine 1%ige Tensidlösung wird

ebenfalls photometrisch bestimmt. Aus den erhaltenen Werten wird nach der folgenden Formel der MIOI (Mean Indices of Ocular Irritation) errechnet.

$$MIOI = \frac{18,9}{\sqrt{H/D}} + 0,554$$

(H: Hämolyse, D: Denaturierung)

In Abbildung 8 sind die in vitro-Ergebnisse verschiedener Tensidmischungen mit Triisopropanolaminlaurylsulfat dargestellt.

Trotz vieler Diskussionen über den Duhring-Kammer-Test [12] hat sich dieser zur vergleichenden Prüfung der Langzeitverträglichkeit von

Tensiden durch Fixierung einer „Duhring-Kammer“ auf der Haut etabliert. Dabei wird die zu untersuchende meist 8%ige Prüflösung in einer Alukammer mit Zellstoffeinlage auf die Haut z.B. am Oberarm oder auf dem Rücken fixiert. Am 1. Tag für 20 Stunden, an den vier folgenden Tagen für jeweils 6 Stunden. Die Bewertung erfolgt am 8. Tag. Bewertet werden Erythem, Schuppung und Fissuren.



In vitro Prüfung (Abb. 7)

Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse einer solchen Untersuchung an 30 freiwilligen Probanden. Getestet wurde Natriumlauryl ethersulfat mit 2 EO unter zwei verschiedenen pH-Werten.

Tendenziell zeigt sich eine bessere Verträglichkeit aller Prüfkriterien bei der niedrigeren pH-Einstellung des Tensides von 5,5. Eine Einstellung des pH-Wertes erfolgte über Zitronensäure.

Abbildung 10 gibt die Ergebnisse einer Untersuchungsreihe zur Tensidverträglichkeit mittels Patchtest wieder. Es handelt sich um Abmischungen von Natriumlauryl ethersulfat mit verschiedenen Co-Tensiden in zwei Mischungsverhältnissen bei gleichem pH-Wert von $7,0 \pm 0,2$.

Der Patchtest wird für Tensidverträglichkeitsprüfungen immer wieder herangezogen. Aus unserer Sicht ist er besten-

falls für Screening-Prüfungen oder im Rahmen weiterer Untersuchungen geeignet, da die Testbedingungen (okklusive Durchführung) zu weit von der Praxis entfernt sind.

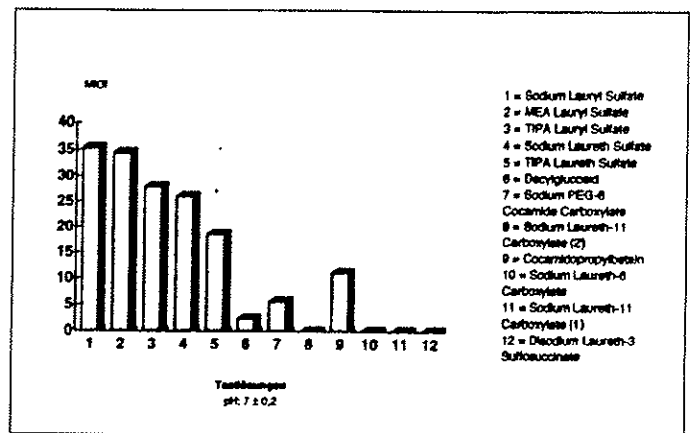
Eine Quantifizierung des Patchtestes kann durch Parallelmessungen des transepidermalen Wasserverlustes [13] erreicht werden. Die Heranziehung des TEWL-Wertes basiert auf der Beobachtung, daß jede Störung des Stratum Corneum durch ein Tensid zu einer Steigerung der Wasserdampf-abgabe durch die Haut führt. Diese Methode ist besonders für vergleichende Untersuchungen geeignet. Abbildung 11 zeigt die prozentuale Veränderung des transepidermalen Wasserverlustes gemessen über die Zeit nach Tensidbehandlung.

Um auch die Waschwirkung eines Tensides zu ermitteln, empfiehlt es sich, mit der Erkenntnis über die Verträglichkeit der Tenside und deren Mischungen, einen Waschtest durchzuführen. Bei der Aufstellung des Testdesigns ist darauf zu achten, daß die eingesetzte WAS-Konzentration nicht zu hoch gewählt wird (0,1 - 0,3%), da andernfalls die erhaltenen Unterschiede der Waschwirkungen nicht mehr auswertbar sind. Im allgemeinen ist die Waschwirkung auch bei handelsüblichen Präparaten zu hoch.

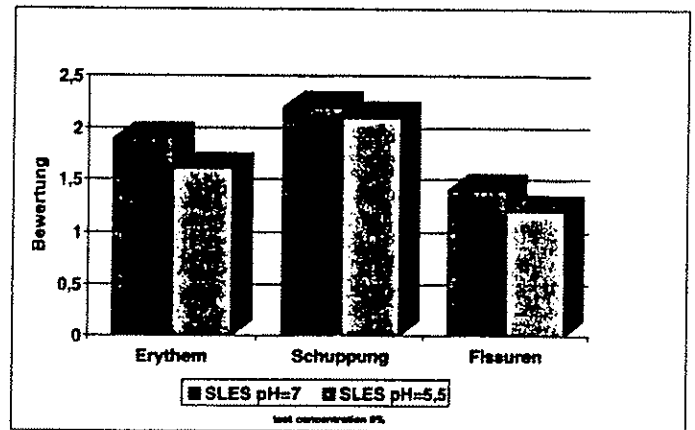
Zur Bestimmung der Waschkraft verwenden wir die in unseren Laboratorien entwickelte Hautwaschmaschine. Die Maschine [5] simuliert in idealer Weise den Hautwaschvorgang. Zwei parallel laufende exzentrisch angetriebene mit Nadelfilz besetzte Wascharmee werden mit konstant eingestelltem Aufdruck mit einer genau definierten Geschwindigkeit auf der Haut des volaren Unterarmes hin und her bewegt. Der Unterarm wird mit Modellschmutz [14] eingerieben und durch eine aufpumpbare

<p>In vitro Prüfungen (lehrt häufig an Beurteilungsscharfe / nur orientierend)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zen-Test - roter Blutzellen Test (Denaturierung und Hämolyse) - Quellungverhalten isolierter Schweineepidermis - Hühnererostest - Schädigung der Membran <p>In vivo Prüfungen (es sollten mehrere Verfahren zur Beurteilung herangezogen werden)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Duhring Kammer Test (vorzugsweise zur vergleichenden Prüfung) - Skanifikationstest (vorzugsweise zur vergleichenden Prüfung, erschwert) - Patch Test <ul style="list-style-type: none"> offen (vorzugsweise für neue Stoffe) geschlossen zur Forcierung der Penetration Screening zur Rezepturoptimierung mit TEWL-Messung repetitiv zur Forcierung der Penetration Screening zur Rezepturoptimierung mit TEWL-Messung - Ellenbeugenwaschtest mit und ohne TEWL-Messungen - Gesichtswaschtest - kontrollierter Anwendungstest (klinischer Test) - Gebrauchstest (Verträglichkeit und Akzeptanz) <ul style="list-style-type: none"> - Markttest

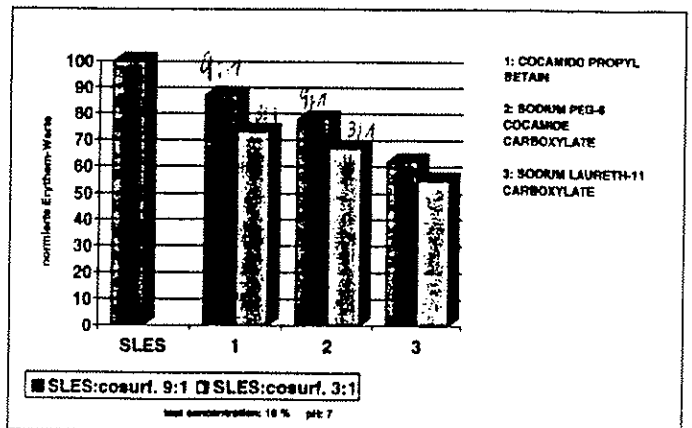
Mögliche Prüfverfahren zur Bestimmung von Tensidwirkungen (Abb. 6)



Bestimmung der MIOI für verschiedene Tensidmischungen (Abb. 8)



Duhring-Kammer-Test
Bewertung von Erythem, Schuppung und Fissuren im Duhring-Kammer-Test bei unterschiedlichem pH-Wert (Abb. 9)



Patchtest
Normierte Erythemwerte des Patchtestes für 3 Tensidmischungen in jeweils unterschiedlichen Verhältnissen (Abb. 10)

Manschette in der Waschvorrichtung an die beiden parallel angeordneten Tensidaufnahmegefäße gepreßt. Die Haut bildet so die natürliche Abdichtung. In die Gefäße werden die zu prüfenden Reinigungslösungen definierter Menge gefüllt und die Wascharmköpfe eingesetzt. Vor und nach dem Waschvorgang werden die markierten Unterarmstellen mit einem Farbmeßgerät (z.B. Minolta Chromameter) gemessen und die Reinigungswirkung berechnet.

Einen „Vergleich“ der bisher vorgestellten Methoden zeigt Abbildung 15. In Tabelle 1 sind die geprüften Einzeltenside aufgeführt.

Die Prüfung wurde mit 1/20 molaren Lösungen durchgeführt. Für vergleichende Fragestellungen sind die Untersuchungen in molaren Konzentrationen aussagekräftiger als in prozentualen, da die Tensidmoleküle mit ihrer unterschiedlichen Größe einen besseren Bewertungsvergleich erlauben.

Betrachtet man die Reinigungswerte, so sind die Resultate unter Berücksichtigung der „sauberen“ Haut in abfallender Reihenfolge zu registrieren. Auffällig ist, daß der Rohstoff Decylglucosid ein relativ schwaches Reinigungsverhalten zeigt.

In Abbildung 13 wird neben den bereits geschilderten Methoden der Methylenblautest aufgeführt. Dieser Test bietet die Möglichkeit das Hautfeeling der Tenside genauer zu beschreiben. Die Methode basiert auf dem Prinzip, daß die Adsorption des Farbstoffes Methylenblau an die menschliche Haut durch Tenside verändert wird. Je schlechter das Hautgefühl ist, umso stärker ist die Methylenblauadsorption [15]. So gesehen zeigt Decylglucosid relativ zur Reinigungswirkung das beste Hautfeeling.

Laserprofilometrie

Einen weiteren Ansatz zur Charakterisierung milder Produkte liefert die Laserprofilometrie.

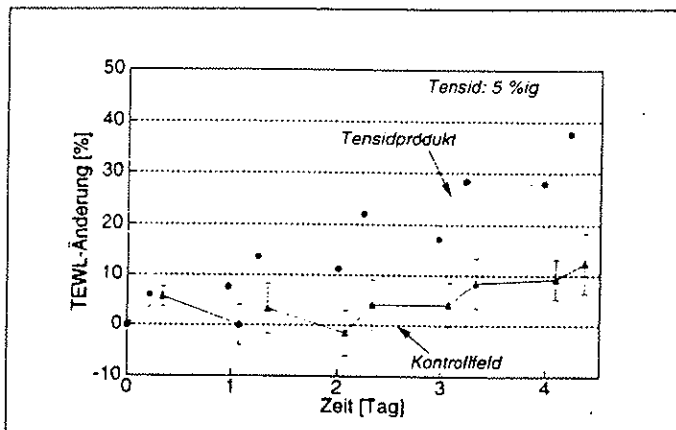
Rauhe Oberflächen zeichnen sich dadurch aus, daß auftreffendes Licht gestreut wird. Hier ist eine optische Meßmethode wie die Laserprofilometrie ein geeignetes Untersu-

chungsverfahren zur Rauheitsmessung. Silikonabdrücke der Haut werden dabei mit einem gebündelten Infrarotstrahl einer Laserdiode beleuchtet (1 bei 780 bis 800 nm). Je nach Profilbeschaffenheit wird ein bestimmter Anteil der ausgesandten Strahlung reflektiert. Über eine entsprechende Auswertung der rückgesteuerten Intensitätsverteilung kann ein exaktes, berührungslos abgetastetes Bild der Hautoberfläche gewonnen werden.

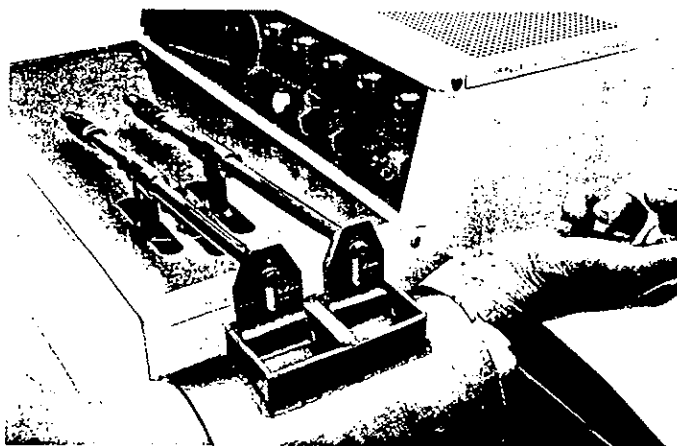
Abbildung 14 zeigt einen Hatabdruck, welcher mit unseren automatisiertem Laserprofilometrie aufgenommen wurde.

Erste Versuchsergebnisse mit Tensiden sind in Abbildung 15 auszugsweise dargestellt. In einer vergleichenden Untersuchung wurde vor, nach 3 Tagen und nach 7 Tagen Anwendung der Tensidprodukte ein Hautabdruck genommen und vermessen. Abbildung 15 zeigt beispielhaft anhand der auf die Fläche übertragenden DIN-Parameter Ra und RZ-DIN deutliche Strukturveränderungen der Hautoberfläche bei unterschiedlichen Tensidprodukten. Die Kontrollfelder Leerfeld und Wasser zeigen im Vergleich dazu kaum Änderungen.

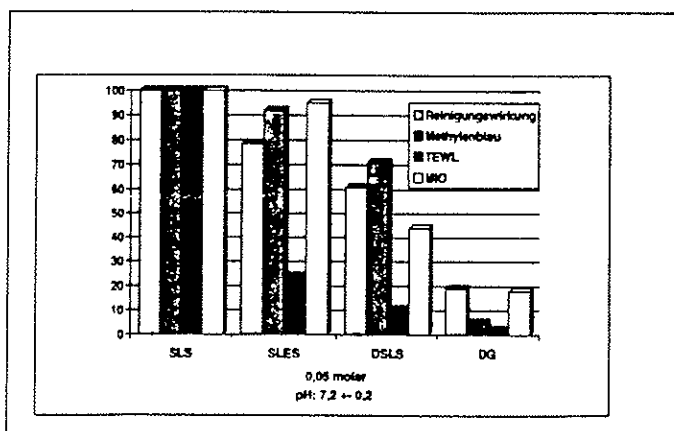
Dabei sollte oberstes Ziel immer sein, daß die erhaltenen Werte mit den Praxisergebnissen zu vergleichen und spürbar nachzuvollziehen sind.



Prozentuale Änderung des transepidermalen Wasserverlustes nach Tensidbehandlung (Abb. 11)



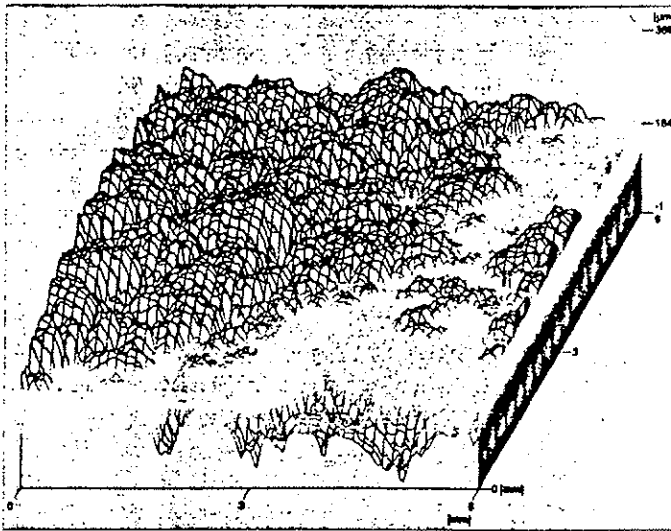
Hautwaschmaschine (Abb. 12)



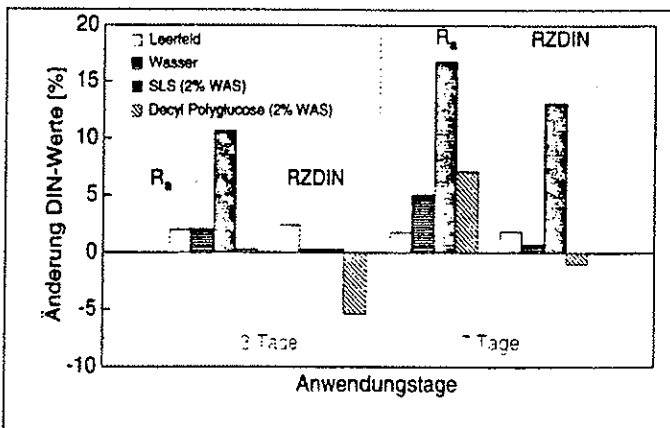
Hautphysiologische Wirkungen von Tensiden aus 4 verschiedenen Blickwinkeln (Abb. 13)

CTFA adopted name	Abkürzung g	Molmasse	Aktivgehalt	% Gehalt der 0,05 molaren Masse	pH der 0,05 molaren Lösung
Sodium Lauryl Sulfate	SLS	289	90%	1,445	7,3
Sodium Laureth Sulfate	SLES	282	27-29%	1,910	7,2
Disodium Laureth Sulfosuccinate	DSLS	542	38-42%	2,710	6,6
Decyl Glucoside	DG	809	ca. 50%ig	4,405	7,0

Geprüfte Tenside (Tabelle 1)



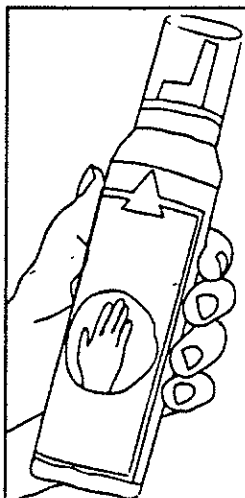
Hautabdruck mittels Laserprofilmetrie (Abb. 14)



Prozentuale Änderung der DIN-Parameter Ra und RZ-DIN nach 3 und 7 Tagen Tensidanwendung (Abb. 15)

Literatur

- [1] Bielfeldt, S., „Vergleich hautphysiologischer Methoden zur Ermittlung des Einflusses von Tensiden auf die menschliche Haut“ Parfümerie und Kosmetik, 71, 5, 312, 1990
- [2] Schrader, K., „Praxisbezogene hautphysiologische Untersuchungskriterien mit Seifen und Syndets“ Parfümerie und Kosmetik, 10, 686, 1990
- [3] Schrader, K., „Meßmethoden zur Prüfung von Kosmetika“, Seifen, Öle, Fette, Wachse, 118, 7, 1411, 1992
- [4] Frosch, P. I., „Hautirritationen und empfindliche Haut“ Grosse Scripta 7, Grosse Verlag Berlin 1985
- [5] Schrader K., „Die hautphysiologische Bewertung von Basistensiden“ (im Druck)
- [6] Frosch, P. I., „Hautirritationen und empfindliche Haut“ Grosse Scripta 7, Grosse Verlag Berlin, S. 2, 1985
- [7] O. Braun-Falco, H.C. Korting (Herausgeber) Griesbach Konferenz
- [8] Merk, H.F., Bickers, D. R. „Dermatopharmakologie und Dermatotherapie“, S. 20 ff, Blackwell Wissenschaft Berlin 1992
- [9] Hintner, G., Breathnach, S. M. „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut“ S. 435 ff Blackwell Wissenschaft Berlin 1993
- [10] 2nd. World Surfactants Congress, Paris Proceedings, Vol. IV, 414-428 (1988)
- [11] Molecular Toxicology, 1, 525-536 (1987)
- [12] Frosch, P.I., In Principles of Cosmetics for the dermatologist, Editors: Ph. Frost und S. N. Horwitz, Mosby, St. Louis Toronto - London (1982)
- [13] Zienicke, H. in (7) S. 137-145, 1990
- [14] Schrader, K in (7) S. 152, 1990
- [15] Schrader, K, Parfümerie und Kosmetik, 71, 10, S. 686-695, 1990



Europaweit füllen wir ab! Was möchten Sie abfüllen?

Flüssigkeiten, Cremes oder Pulver. Granulate, Tuben, Flaschen, Ampullen, Tiegel oder Aerosole mit Propan/Butan, CO₂, N₂ und Preßluft?

Kein Problem - nach Ihren oder unseren Rezepturen. Wir bieten Ihnen fachkundige Beratung und Produktentwicklung, schnelle und termingerechte Auftragsbearbeitung. Wir haben die Genehmigung für die Abfüllung pharmazeutischer Präparate gem. § 13 AMG. Hier haben wir seit 1910 Erfahrungen. Bitte fragen Sie an. Ihre Kontakte und Anfragen erbitten wir unter



Graichen
Produktions- und Vertriebs-GmbH
Darmstädter Straße 127-129
D-64625 Bensheim (Auerbach)

Tel. (0 62 51) 7 31 03
Fax (0 62 51) 7 79 01