

# Inhalatorische, histologische und dermatologische Untersuchungen an Aluminiumhydroxydchlorid, einem Wirkstoff in Antiperspirantien

KLAUS RIEGER\*, JÜRGEN GROSS,  
HORST HOLLANDER, WALTER WEIGAND

*Vortrag anlässlich des VIII. IFSCC-Kongresses in London  
vom 26.—30. August 1974*

---

**Synopsis**—Inhalational, histological and dermatological studies on an aluminium chlorhydroxid as active constituent of antiperspirant preparations.—ALUMINIUM CHLORHYDROXIDE (LOCRON® P) has been used for years in ANTIPERSPIRANTS. Commercially available forms are a 50 % aqueous solution, flaked material and, for use in sprays, powdered material. The fine grain content, smaller than 5 µm, is approximately, 85 %. Extensive experiments with a commercial grade of this aluminium salt were occasioned by the suspicion that disseminated particles of diameters of up to 5 µm could penetrate into the LUNGS, as mentioned in the literature. Rats, guinea-pigs, rabbits and cats were exposed for 6 h to air containing a concentration of 170 mg/m<sup>3</sup> of Locron® P. The behavior of the animals, the changes in body weights and clinico-chemical examination gave no indication that there were any changes caused by the product. Histological examinations revealed a moderate PHAGOCYTOSIS of the inhaled substance in the lungs of all experimental animals. To elucidate further how many of the dispersed particles can penetrate into the lung, HOLOGRAPHIC PICTURES were made on a MODEL OF THE HUMAN RESPIRATORY SYSTEM. An experiment was carried out on two male and two female subjects in order to determine the effect which a daily application of 6 months of a 50% aqueous solution has on the HUMAN SWEAT GLAND. No indications of a pathological alteration of the tissues of sweat gland could be observed.

Der Markt für Kosmetika, die die unangenehmen Erscheinungen des Schwitzens vermindern helfen sollen, hat sich in den letzten Jahren über alle Erwartungen stark ausgeweitet. Dies gilt insbesondere für Antiperspirantien. In dieser Produktgruppe dominieren als Darreichungsform eindeutig die Sprays, während anders rezeptierte Präparate, wie Stifte, Cremes oder Roll-on-Lotionen, untergeordnete Bedeutung haben.

\* Dr. K. Rieger (Dr. J. Groß, Dr. H. Hollander, Dr. W. Weigand), Hoechst AG, Werk Gersthofen, D-89 Augsburg 1, Postfach 101 567, Bundesrepublik Deutschland.

Die Verwendung von Antiperspirantien in Spray-Form wirft besondere Fragen auf, die wir als maßgebliche Hersteller von Treibgasen und des Antiperspirans-Wirkstoffes Aluminiumhydroxychlorid, unter dem Namen „Locron® P“ im Handel, untersuchten. Beim Versprühen eines als Suspensions-Spray rezeptierten Präparates unter Verwendung dieses mikronisierten Aluminiumhydroxychlorids treten im Sprühstrahl die vom Überfettungsmittel eingehüllten Wirkstoffteilchen sowie alle anderen meist flüssigen Präparatebestandteile in Tröpfchenform auf. Da der sehr fein aufbereitete Wirkstoff eine Kornverteilung mit ca. 85 % Anteilen unter 5  $\mu\text{m}$  Durchmesser aufweist, besteht die Gefahr der „Lungengängigkeit“. Wie aus der Literatur bekannt ist, können Teilchen mit einem Durchmesser  $< 5 \mu\text{m}$  beim Einatmen bis in die Lungenalveolen eindringen und eventuell Schädigungen verursachen. Dies ist selbst bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Antiperspirans-Sprays nicht auszuschließen und war der nähere Anlaß, diese Untersuchung in Zusammenarbeit mit der Abteilung für angewandte Physik zu beginnen.

Wichtig war es, zu erfahren, wieviel Teilchen beim Versprühen eines Antiperspirans-Präparates im senkrechten Abstand von 20 bzw. 30 cm von der Mundöffnung bei Mundatmung tatsächlich bis in die Lungen gelangen können bzw. wie sich die Partikelchen im Mund- und Rachenraum verteilen.

Dazu wurde ein in früheren Untersuchungen (1) bereits bewährtes Modell des menschlichen Atmungssystems (Abb. 1) benutzt, in dem 5 Meßstellen zur

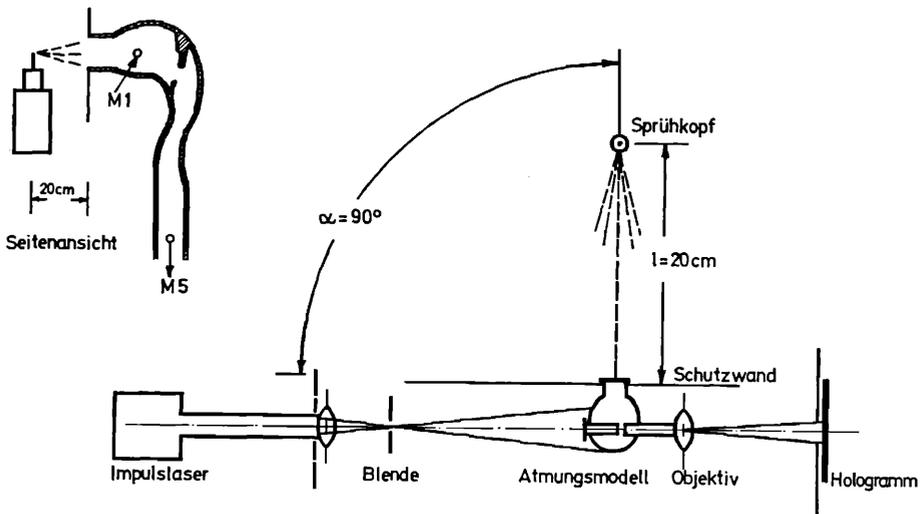


Abbildung 1

Holographische Bestimmung der Teilchendichte. Atemtraktmodell und Meßanordnung.

Aufnahme von Kurzzeithologrammen in einem zylindrischen Meßvolumen von  $25 \text{ mm}^3$  vorgesehen sind. Dieses neuere, optische Verfahren gestattet es, in einer Momentaufnahme ohne vorherige Abscheidung das Tropfengrößenspektrum im Sprühstrahl festzustellen. Teilchen mit einem Durchmesser größer als  $3 \mu\text{m}$  konnten quantitativ erfaßt werden. Über diese Arbeitsmethode und die bei uns gewonnenen Erkenntnisse auf dem Aerosolgebiet wurde auf dem letztjährigen Aerosolkongreß in Montreux bereits berichtet (1).

Es wurde festgestellt, daß sich die mittlere Teilchendichte entlang des Atemweges in der Luftröhre gegenüber den Verhältnissen im Mundraum auf ein Viertel reduziert. *Abb. 2* zeigt die Teilchenverteilung im Sprühstrahl entlang des Atemweges an den Meßstellen  $M_1$  (Mund) und  $M_5$  (Luftröhre) im trockenen Zustand. Da in Wirklichkeit der Mund-Rachenraum immer

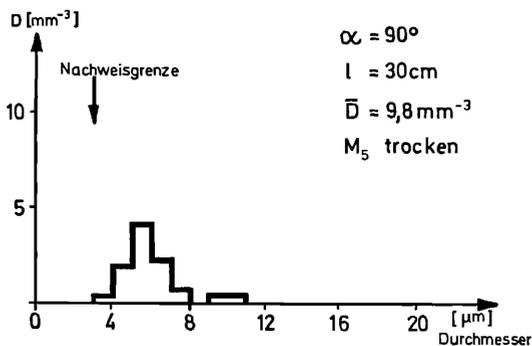
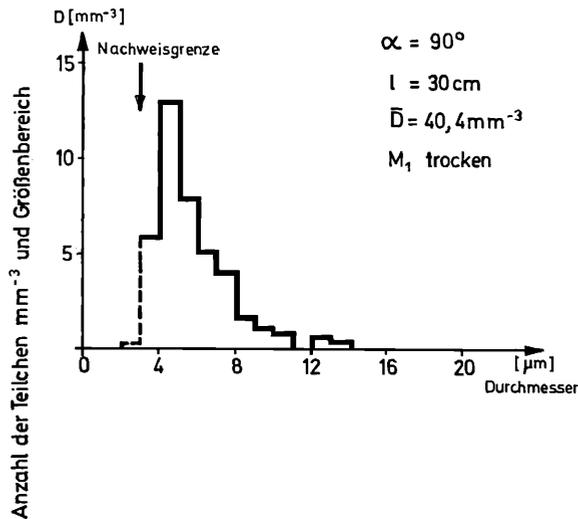


Abbildung 2  
Teilchendichte-Verteilung im Atemtrakt.

mit einer feuchten Schleimhaut ausgekleidet ist, dürfte die tatsächliche Konzentration im menschlichen Atemtrakt noch niedriger liegen. Aus eigenen Untersuchungen an handelsüblichen Kosmetika in Sprayform (1) unter Anwendung des geschilderten Analysenverfahrens ist bekannt, daß man bei Mundatmung mit etwa 1 Teilchen/mm<sup>3</sup> rechnen kann, das bis in die Luftröhre gelangt.

In einer anderen Versuchsreihe sollte die Langzeiteinwirkung von Aluminiumhydroxychlorid-Pulver auf das Lungensystem bei Tieren studiert werden. Dazu wurden in einem Inhalationsversuch — 65 Inhalationen in 90 Tagen — Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen 6 h täglich einer Locron-Pulver-Konzentration von etwa 170 mg/m<sup>3</sup> ausgesetzt. Eine gleich große Gruppe von Kontrolltieren befand sich unbehandelt unter gleichen Bedingungen neben dem Versuchsraum.

Der Sprühstrahl wurde horizontal, 120 cm über dem Boden durch eine seitliche Öffnung in den kubischen, 10 m<sup>3</sup> fassenden Inhalationsraum geleitet. Weitere Öffnungen verhinderten das Auftreten eines Überdruckes. Vier Ventilatoren in den Ecken sorgten während der gesamten Versuchszeit für eine gute Verwirbelung des Staubes. Versprüht wurde ein Gemisch aus 9,0 % Locron P, 0,5 % Aerosil R 972 und 90,5 % Frigen 12. Der tägliche Verbrauch an Sprühgemisch lag durchschnittlich bei 121,6 g. Dabei betrug die tägliche Sprühdauer 65 sec. Während der täglichen 6stündigen Versuchszeit erfolgte die Versprühung in halbstündigen Abständen von jeweils 5 sec, lediglich die erste Sprühung zu Beginn des Versuches betrug 10 sec.

Diese Behandlung wurde von fast allen Tieren ohne äußerlich erkennbare Veränderung vertragen. Lediglich ein Meerschweinchen und eine Ratte starben aus einer Gesamtpopulation von 22 Tieren nach 60 bzw. 62 Inhalationen. Die Körpergewichtsentwicklung, hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen, Harnzusammensetzung, Augen-, Zahn- und Mundschleimhautbefunde ergaben keine Hinweise auf präparatbedingte Veränderungen. 24 bzw. 48 Std. und 14 bzw. 15 Tage nach Versuchsende wurden die Tiere getötet und sezziert.

Ergebnis der histologischen Untersuchung war die Feststellung, daß die Inhalation von Aluminiumhydroxychlorid in der beschriebenen Versuchsdurchführung bei allen behandelten Tieren zu einer mäßigen Phagocytose der inhalierten Substanz in den Lungen sowie einer geringen lymphogenen Staubverschleppung in peribronchiale Lymphknoten geführt hat. Dieser Lungenbefund ist als Zeichen funktionierender Abwehrmechanismen zu interpretieren.

Ergänzend zu diesen Ergebnissen, die mit extrem hohen Aluminiumhydroxychlorid-Konzentrationen erhalten wurden, sei bemerkt, daß Mes-

sungen im Herstellbetrieb für Locron P im Mittel nur einen Wert von  $6 \text{ mg/m}^3$  Luft ergeben haben, also nur ein Dreißigstel der Versuchskonzentration. Außerdem sind die Angehörigen dieses Betriebes seit Jahren einer unvermeidlichen Staubkonzentration von Aluminiumhydroxychlorid ausgesetzt; bei den werkärztlichen Kontrollen wurden aber bisher keine gesundheitlichen Schädigungen festgestellt. Man kann diese Befunde als Ergebnisse eines praxisgerechten Langzeitversuchs werten und muß sie in die richtige Relation zu den Ergebnissen der vorher geschilderten Tierexperimente setzen.

Bei bestimmungsgerechter Anwendung eines Antiperspirans-Sprays vermindert sich durch den auftretenden Sprühwinkel die dem Mund tatsächlich zugeführte Aluminiumhydroxychlorid-Staubmenge beträchtlich; nach unseren Messungen um die Hälfte bis ein Drittel der Menge, die bei senkrechtem Ansprühen der Mundöffnung gemessen wurde. Konzentrationswerte, wie sie im Herstellbetrieb ermittelt wurden, können daher für den privaten Gebrauchsbereich ausgeschlossen werden.

Neben diesen Befunden über Verteilung, Konzentration und Langzeitwirkung eines schweißhemmenden Wirkstoffes beim Einatmen interessierten auch die Auswirkungen von Locron bei längerer und regelmäßiger Applikation auf das menschliche Schweißdrüsengewebe. Zur Klärung dieser Frage wurden Selbstversuche an jeweils zwei männlichen und weiblichen Probanden während 6 Monaten (April—Oktober 1972) unternommen\*\*. Während dieses Zeitraumes wurden zu Beginn und am Ende des Versuches Exzisionen in beiden Achselhöhlen vorgenommen. Die rechte Axilla diente als Kontrolle, in die linke wurde appliziert. Täglich morgens wurde nach Waschung der Achselhöhle eine unbestimmte Menge einer 50%igen wäßrigen Locron-Lösung auf die Haut gebracht und kurz antrocknen gelassen. Der Auftrag erfolgte nur einmal täglich. Während der Applikationszeit wurde eine verhältnismäßig konzentrierte Aluminiumhydroxychlorid-Lösung von allen Versuchspersonen anstandslos vertragen. Eine weitere Hautprobenentnahme nach 6monatiger Behandlungszeit schloß diesen Versuch ab. Beim Vergleich der behandelten mit der unbehandelten Haut war folgendes festzustellen:

Es fand sich weder beim zeitlichen noch beim örtlichen Vergleich irgendein Anzeichen einer pathologischen Veränderung. Insbesondere konnte weder eine periglanduläre Entzündung noch eine Atrophie im Bereich der apocrinen oder eccrinen Schweißdrüsen festgestellt werden. Damit scheinen

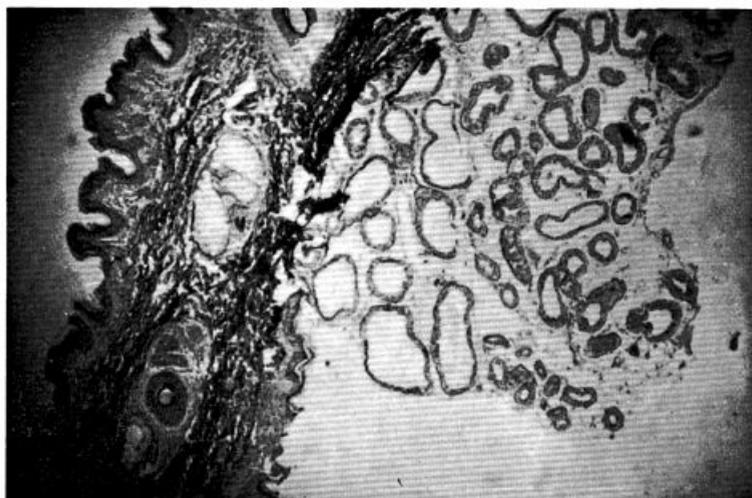
\*\* Unter Aufsicht von Herrn Prof. Dr. med. H. Tronnier (heute Direktor der Hautklinik der Städt. Kliniken, D-46 Dortmund, Beurhausstr. 40), in Zusammenarbeit mit der Hautklinik (Direktor: Prof. Dr. med. W. Schneider) an der Universität Tübingen.

die aus der Literatur bekanntgewordenen Schweißdrüsenentzündungen und -atrophien (2) widerlegt worden zu sein. Darüber hinaus bestätigt das Gutachten der Universitätshautklinik Tübingen, daß sich die Beobachtungen beim Probanden-Selbstversuch mit solchen bei im Institut vorgenommenen Arbeiten decken. Wie *Abb. 3* und *4* belegen, sind keine Veränderungen an



*Abbildung 3*

Querschnitt einer mit Locron® P sechs Monate lang behandelten Human-Haut.



*Abbildung 4*

Querschnitt einer zur Kontrolle nicht mit Locron® P behandelten Human-Haut.

den quergeschnittenen Ausführungsgängen der Schweißdrüsen zu erkennen. In jüngster Zeit ist gleichfalls berichtet worden, daß keine nachteiligen Effekte auf Hautgewebe von Mäusen, Kaninchen und Schweinen beobachtet wurden, das täglich mit einer 10- bzw. 25%igen wäßrigen Lösung von Aluminiumhydroxychlorid behandelt worden ist (3).

Unter Berücksichtigung der dargelegten Versuchsergebnisse glauben wir sagen zu können, daß beim bestimmungsgemäßen Gebrauch des Antiperspiranswirkstoffes Aluminiumhydroxychlorid sowohl als Spray oder in anderer Darreichungsform kaum Gefahren für das menschliche Atmungssystem und die behandelten Hautstellen zu befürchten sind. Wir hoffen, mit unseren Untersuchungen einen Beitrag zur Klärung der Sicherheitsfrage bei Anwendung von Aluminiumhydroxychlorid geleistet zu haben und in dieser Hinsicht irrige Meinungen klarzustellen.

#### LITERATUR

- (1) Groß, J., und Peter, P., *Aerosol report* 12, 64 (1973).
- (2) Sulzberger, M. B., Zak, F. G., Herrmann, F., *Arch. Dermatol. Syphilology* 60, 404 (1949).
- (3) Lansdown, A. B. G., *Cosmet. and Perfum.* 89, Nr. 9, 82, 87 (1974).