

sie sollen u. a. zur Herstellung besonders verträglicher Hautreinigungsmittel geeignet sein. Die pflegenden Eigenschaften eines Haarwasmittels werden nach A. A. Aivazyn et al. verbessert, wenn diesem oxethyliertes T. zugesetzt wird (U.S.S.R. SU 1.327.888 v. 18. 12. 84/7. 8. 87; C. A. 108, 81803 [1988]). Auch die Eigenschaft von Gesichtscremes wird durch Zusatz von oxethyliertem T. oder Braunkohlenwachs verbessert (T. S. Tsuprenkova et al., U.S.S.R. SU 1.326.271 v. 4. 6. 84/30.7. 87; C. A. 108, 81817 [1989]).

Torfwachsester

*Polyethylenglykol(400)torfwachsester.

TOSCA

Abkürzung für das US-Gesetz: Toxic Substances Control Act.

Toxilinsäure

*Maleinsäure.

Toxizität

Unter T. versteht man die Giftigkeit einer Substanz, die nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch bei derselben Spezies (E u. G) unterschiedlich variieren kann. Man unterscheidet zwischen der akuten T. (Mortalität bei einmaliger Applikation einer bestimmten Dosis), die nur orientierende Werte liefert, aber für weitere Untersuchungen entscheidend ist, der subakuten T. (wiederholte Zufuhr bestimmter Dosen) u. der chronischen T., die für pharmazeutische u. heute auch kosmetische Präparate am wichtigsten ist u. an Ratten peroral durchgeführt werden sollte. Die akute T. wird meist als DL₅₀ angegeben (Dosis, bei der 50 % der eingesetzten Tiere eingehen). Nach Ansicht der US-Pharmaceutical Mfrs. Association ist die DL₅₀ ein Wert (er wurde erstmalig 1927 empfohlen), der nach heutiger Kenntnis nicht eindeutig darüber entscheiden kann, ob eine Substanz toxisch ist oder nicht (FDC Reports Pink Sheet 44, Nr. 42, T&G-8 [Oct. 18, 1982]). – Anstelle der bisher insbesondere von den Gesundheitsbehörden, z. B. dem Bundesgesundheitsamt, geforderten DL₅₀-Bestimmung werden neuerdings, um die Zahl der für die Bestimmung der akuten T. einer Substanz erforderlichen Tiere zu reduzieren, Versuche zur akuten Toxizitätsprüfung auch mit niedrigen Tierzahlen anerkannt, wobei dann die 'approximative DL₅₀' ermittelt wird. Diese Änderung war nach Ansicht der Experten möglich, weil man durch sorgfältige Beobachtung u. intensive Untersuchung der einzelnen Tiere zu ebenso zuverlässigen Aussagen über die akute T. gelangen kann (Pharm. Ind. 44, 1195 [1984]).

In den USA wurde von Gleason et al. eine Klassifizierung vorgenommen, die von der oralen T. (bezogen auf kg KG) ausgeht u. auch heute noch üblich ist (Clinical Toxicology of commercial Products, 1957) (Spalte I). Darüber hinaus ist in den USA ein "Federal hazardous substances Labeling A" üblich (Spalte II).

FDA hat in bezug auf die T. pharmazeutischer Präparate bzw. kosmetischer Mittel folgende Einstufung festgelegt (vgl. Soap, Chem. Specialties 44, Nr. 2, 80 [1968]): Gruppe 1 (hochtoxisch): DL₅₀ oral < 50 mg/kg, DL₅₀ dermal < 200 mg/kg, Inhalationst. bei Gasen < 200 ppm u. bei in der Luft suspendierten Teilchen < 2 mg/l Gruppe 2 (toxisch): DL₅₀ oral 50–500 mg/kg, DL₅₀ dermal 200–2000 mg/kg, Inhalationst. bei Gasen 200–2000

Orale DL ₅₀ pro kg KG	Spalte I	Spalte II
1 mg od. weniger	extremely toxic (extrem toxisch)	highly toxic (sehr toxisch)
1–50 mg	highly toxic (hochtoxisch)	highly toxic (sehr toxisch)
50–500 mg	moderately toxic (mäßig toxisch)	toxic (toxisch)
0,5–5 g	slightly toxic (schwach toxisch)	toxic ^{*)} (toxisch)
5–15 g	practically nontoxic (praktisch nicht toxisch)	non-toxic (nicht toxisch)
15 g u. mehr	relatively harmless (relativ unschädlich)	non-toxic (nicht toxisch)

^{*)} Auf den Hinweis "toxisch" kann in diesem Fall unter bestimmten Voraussetzungen verzichtet werden.

ppm u. bei in der Luft suspendierten Teilchen 2–20 mg/l Gruppe 3 (toxisch): DL₅₀ oral 5000 mg/kg, DL₅₀ dermal 2000 mg/kg, Inhalationst. bei Gasen 20 000 ppm u. bei in der Luft suspendierten Teilchen 200 mg/l nicht-toxisch (keine Kennzeichnungspflicht): DL₅₀ oral > 5000 mg/kg, DL₅₀ dermal > 2000 mg/kg, Inhalationst. bei Gasen > 20 000 ppm u. bei in der Luft suspendierten Teilchen > 200 mg/l.

Bei der detaillierten Beschreibung der T. eines Stoffes oder einer Zubereitung werden im Schrifttum international vereinheitlichte Begriffe u. auch Abkürzungen verwendet, die nachfolgend gelistet u. erläutert werden.

LD (oft auch DL), letale (tödliche) Dosis

TD toxische Dosis

LC letale Konzentration in der zur Inhalation kommenden Luft

TC toxische Konzentration in der zur Inhalation kommenden Luft

TDLo (toxic dose low) niedrigste im Schrifttum veröffentlichte oder sonst bekannt gewordene Dosis, die nach erfolgter kürzerer oder längerer Verabreichung (außer Inhalation) beim Menschen irgendeine toxische Wirkung verursachte oder beim Menschen bzw. Tier eine carcinogene, teratogene, mutagene oder neoplastogene Wirkung erkennen ließ

TCLo (toxic concentration low) irgendeine Dosis eines Stoffes, die in der Luft enthalten ist, oder die (ohne der DL₅₀ zu entsprechen) auf irgendeine Art (außer Inhalation) über kürzere oder längere Zeit appliziert wird u. toxisch wirkt oder beim Menschen oder Tier einen carcinogenen, teratogenen, mutagenen oder neoplastigen Effekt auslöst

LDLo (lethal dose low) die niedrigste, nicht der DL₅₀ entsprechende, auf irgendeine (außer über eine Inhalation) Weise über einen kürzeren oder längeren Zeitraum verabreichte Dosis eines Stoffes, die bei einem Menschen tödlich wirkt oder die niedrigste Einzeldosis, die – in einer oder in mehreren Portionen verabreicht – bei Tieren den Tod verursacht hat.

LD₅₀ (lethal dose fifty) ist die berechnete Menge einer Substanz, die bei 50 % der für den Versuch eingesetz-

Tox

1714

ten Tierpopulation bei irgendeiner Verabreichungsart (außer Inhalation) tödlich wirkte. Es können auch andere Zahlenwerte (LD_{1-100}) angegeben werden. Diese werden als $LDLo$ ausgewiesen, wenn es sich hierbei um die niedrigste der im Schrifttum bekannt gewordenen Dosis handelt.

LCLo (lethal concentration low) die niedrigste, jedoch nicht der LC_{50} entsprechende, im Schrifttum bekannt gewordene Dosis eines Stoffes, die in der einzuatmenden Luft enthalten ist u. beim Menschen tödlich wirkte bzw. bei Tieren den Tod verursachte, wenn sie 24 Std. oder weniger dieser Luft ausgesetzt waren.

LC₅₀ (lethal concentration fifty) ist die berechnete Dosis einer Substanz, die sich in der einzuatmenden Luft befindet u. der die Versuchstiere 24 Std. oder weniger ausgesetzt wurden u. die bei 50 % der für den Versuch eingesetzten Population den Tod verursachte.

Dosis-Einheiten: Bevorzugt werden die verabreichten Dosen in mg/kg KG (Körpergewicht) angegeben, gelegentlich aber auch in g/kg oder μ g (Mikrogramm) bzw. ng (Nanogramm)/kg (*ppm u. ppb). – Bei Versuchen am Menschen wird für den erwachsenen Mann ein Durchschnittswert von 70, für die erwachsene Frau von 50 u. für ein Kind von 20 kg angenommen. Bei in der Luft befindlichen Stoffen (Gase oder Dämpfe) werden Millionen Teile pro Vol.-Einheit (ppm) angegeben, im Bedarfsfall können auch Teile pro hundert (pph, %, Percent), Teile pro Billion (ppb) oder Teile pro Trillion (ppt) angegeben werden. Ist die Testsubstanz fest oder flüssig, wird die Konzentration bevorzugt mit mg/m^3 (mg/M) oder aber auch in Mikrogramm (10^{-6} g)/ m^3 , in Nanogramm (10^{-9} g)/ m^3 oder in Pikogramm (10^{-12} g)/ m^3 angegeben.

Um die toxische Wirkung einer Substanz insbesondere unter Berücksichtigung des Anwendungsbereiches u. der Anwendungsdauer (Häufigkeit einer Anwendung) ermitteln zu können, muß die Substanz unterschiedlich geprüft werden.

Es werden unterschiedliche, verschieden bezeichnete T. ermittelt:

- akute T.: die schädigende Wirkung tritt bereits nach einmaliger Verabreichung der Substanz auf (akuter Tierversuch: einmalige Verabreichung)
- akute dermale T.: Prüfung der resorptiven Giftwirkung einer Substanz nach einmaligem Auftragen auf die Haut
- akute orale T.: Prüfung der Giftwirkung nach einmaliger per os (oral) Verabreichung
- akute Inhalation-T.: Reaktion des Versuchstieres nach kurzfristigem Inhalieren einer Substanz, die in der einzuatmenden Luft enthalten ist
- subchronische (subakute) T.: Da die schädigende Wirkung einer Substanz erst nach mehrmaliger Verabreichung einer bestimmten Dosis auftritt, wird die Substanz täglich bis zu 90 Tage verabreicht.
- chronische T.: Die schädigende Wirkung einer Substanz tritt erst nach langandauernder (chronischer) Verabreichung ein. Die zur Prüfung vorgesehene Substanz wird für die Dauer von zwei Jahren, oft über die ganze Lebenszeit verabreicht.

Die British Society of Toxicology hat ein verkürztes Verfahren zur Bestimmung von T. von Substanzen entwickelt (Fixed-Dose Procedure [FDP]). Hier werden für die Bestimmung der DL_{50} 10 Tiere (5 E u. 5 G) eingesetzt; Versuchsmengen 5, 50, 500 u. 2000 mg/kg KG. Die anfallenden Werte können statistisch ausgewertet werden

(A. Whitehead u. R. N. Curnow; Food, Chem. Toxicol. 30, 313 [1992]). Aus pharmakologisch-toxikologischer Sicht sind bezüglich einer gesundheitlichen Gefährdung des Menschen mit der Nahrungsaufnahme nach H. G. Classen u. P. Marquardt die folgenden Punkte relevant (Probleme der Pharmakologie u. Toxikologie der Ernährung. In: Taschenbuch der Pathophysiologie, Bd. 2, Fischer-Verlag, Stuttgart, New York [1977]; vgl. auch H. G. Classen, Sci. Pharm. 47, 39 [1979]): (1) natürlicherweise in pflanzlichen oder tierischen Produkten vorkommende Toxine, (2) Kontamination von Lebensmitteln mit Bakterien, Pilzen oder Viren, (3) Rückstände verschiedenster Herkunft (unintentional oder incidental food additives), (4) intentional food additives (*Lebensmittelzusatzstoffe).

Da selbst Stoffe, die bisher als inert bezeichnet worden sind, unter bestimmten Voraussetzungen Wirkungen auslösen können, ist FDA dazu übergegangen, die zur Herstellung pharmazeutischer Präparate bzw. kosmetischer Mittel vorgesehenen Stoffe bzw. die für diese Stoffe vorhandenen Unterlagen, insbesondere die Toxizitätsdaten, zu überprüfen. Dies insbesondere dann, wenn nach der Anwendung von Präparaten, die bestimmte Stoffe enthalten, neuerdings Nebenwirkungen beobachtet werden, die mit dem Gehalt an diesen Stoffen erklärt werden müssen. Die vorhandenen bzw. zusätzlich von den Herstellern dieser Stoffe zur Verfügung gestellten Unterlagen werden von einer für diesen Zweck eingesetzten Kommission überprüft. Anschließend werden die geprüften Stoffe verschiedenen Klassen zugeteilt:

Category I:	safe and effective
Category II:	needs more testing for efficacy
Category III:	needs more testing (study)

Die Kommission der EG (The Commission of the European Communities) hat für die verschiedenen DL_{50} -Werte nachfolgende Bewertung vorgeschlagen (Council Directive 83/467/EEC; vgl. auch Food, Chem. Toxicol. 30, 313 [1992]):

DL_{50} -Werte (mg/kg KG)	Bewertung
< 25	very toxic
25–200	toxic
200–2000	harmful
> 2500	unclassified

Mit Rücksicht auf die Tatsache, daß der Einsatz größerer Mengen von Versuchstieren zur Bestimmung der T. von Substanzen usw. für nicht sinnvoll erachtet wird, hat FDA festgestellt, daß die Bestimmung der DL_{50} keine offiziell geforderte Methode sei, um die T. einer Substanz nachzuweisen (Federal Register 53, 39650-651, Oct. 11, 1988): As a result of criticism this classical LD 50 has been replaced by a 'limit' test that uses many fewer animals, but that can express acute toxicity only in terms of a limit, such as $LD_{50} > 5$ g/kg KG. Toxicologists generally find that this measure of acute toxicity is satisfactory for most purposes (Cosmet. Toiletries 103, Nr. 12, 14 [1988]).

O. Schmid diskutiert den Begriff der dermalen (perkutanen) T., beschreibt die Bestimmung der perkutanen DL_{50} bzw. der akuten dermalen T. u. listet schließlich 102 Stoffe (Arbeitsstoffe), für die eine Hautresorption bekannt ist aus (Registry of toxic effects of chemical substances) (Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz u. Prophylaxe 29, Nr. 6,

146 [1979]). *Stoffe, toxische u. Techn. Richtkonzentration.

TPG

Abkürzung für *Tripropylenglykol.

TPS

Kurzbezeichnung für *Tetrapropylbenzolsulfonate.

TPSA

(Canada Packers). Handelsbezeichnung für eine dreifach gepreßte Stearinsäure.

Tränenflüssigkeit, künstliche

*Polyvinylalkohol. – Um T. in Form eines Gels zu entwickeln, das die Tränensekretion nachahmt, wurden künstliche T., namentlich Geltränen, mit *Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder *Carbomer 940 (Carbopol 940) hergestellt u. bei der Behandlung von Keratokonjunktivitis sicca (KCS) an 8 Freiwilligen (23–50jährig) bewertet. Bei keiner der Formulierungen wurden Entzündungen oder Empfindlichkeiten beobachtet. Studien zur Irritation am Kaninchenauge zeigten, dass Carbomer 940- u. HPMC-Geltränen kein Irritationspotential aufwiesen (P. D. Amin et al., Drug. Dev. Ind. Pharm. 22, 735 [1996]; Int. Pharm. Abstr. 34, 1-3400268 [1997]).

Tragacanth

*Tragant.

tragacanth gum

*Tragant.

Tragant

CAS 9000-65-1, (Tragacanth, Gummi Tragacantha, Gum Dragon), frühere Schreibweise 'Traganth'. – *Bassorin. **Eigenschaften:** Der Saft aus der Stammrinde von Astragalus-Arten trocknet zu harten, schwer pulverisierbaren, geschmack- u. geruchsfreien Stücken ein. Im Handel ist T. in Bandform (z. B. Aleppo Nr. 1), gekörnt, pulverisiert oder modifiziert (aqualized) erhältlich. Die Bandform löst sich am schwersten, sofern die Dispersion nicht gerührt wird. Die gekörnten, besonders die grobgekörnten Qualitäten lösen sich schneller, die modifizierte u. als 'aqualisierte' Form bezeichnete T.-Qualität löst sich sehr schnell auf, allerdings ist die Viskosität der anfallenden Lösungen geringer. Mit Wasser bildet T. leicht trübe Gallerten, der Vorgang wird beschleunigt, wenn die Dispersion 2 Std. auf 50° erwärmt wird, allerdings ist die Viskosität der erwärmten Lösung etwas kleiner. Die 1 %ig. Lösung hat nach 24 Std. eine Viskosität von 3400 mPa·s (die höchste Viskosität unter den pflanzlichen Hydrokolloiden). Der pH-Wert der 1 %ig. Lösung liegt zwischen 5,1 u. 5,9. Chemisch ist T. ein komplexes Gemisch verschiedener 2-Galacturonsäure enthaltender Polysaccharide; bei der Hydrolyse werden D-Galactose, L-Fucose, D-Xylose u. L-Arabinose erhalten. Analyse des T.: 10 % Wasser, 3 % Stärke, 4 % Cellulose, 3 % Asche, 70 % T. u. 10 % Araban.

T. ist praktisch in allen Arzneibüchern offizinell. Sie sehen eine Prüfung auf Identität, Reinheit u. Eigenschaften vor. Der Quellfaktor soll < 5 sein u. Verunreinigungen bzw. Verfälschungen mit anderen Hydrokolloiden sollen ausgeschlossen sein.

– (Merck) stellt T., fein gepulvert, zur Verfügung; es ist keimarm u. entspricht den Anforderungen des DAB, der Ph Eur u. der BP.

Anwendung: T. wird als Suspensions-, Emulgier- u. Verdickungsmittel, als Pillenklebemasse, Tablettenbinder u. Schleimsalbenbestandteil verwendet. S. Gecgil u. G. Bayraktar-Alpmen (J. Pharm. Belg. 29, 352 [1974]; C. A. 82, 47706 [1975]) können nachweisen, daß Tabletten, die unter Zuhilfenahme von T.-Gelen hergestellt worden sind, unterschiedliche Zerfallszeiten zeigen: Je höher die Viskosität des T.-Gels, um so höhere Zerfallszeiten. Nach Untersuchungen von T. Trandafilov et al. (Pharmazie 20, 103 [1965]) können Theobromin-Suspensionen durch ein gemischtes System von Kolloidschützern, das aus T. u. Methylcellulose besteht, stabilisiert werden. In T.-Schleime eingearbeitete Wirkstoffe können infolge Micellenbildung inaktiviert werden. T.-Lösungen sind bei einem pH-Wert von 5 am beständigsten, bei pH-Werten unter 4 u. über 6,5 tritt im Verlauf der Lagerung eine Abnahme der Viskosität ein. Gegenüber saurer Hydrolyse ist T. am beständigsten. Mit Wismutsubnitrat bildet T. Gele, was durch Zugabe von 0,1 % Na₃PO₄ oder Natriumcitrat zu dem 1 %ig. T.-Schleim verhindert werden kann. Ethylalkohol-Zusätze werden von T.-Lösungen besser als von Gummi arabicum-Lösungen vertragen. In Emulsionen ist T. im alkalischen Bereich inkompatibel. W. L. Guess (J. Amer. Pharm. Assoc., sci. Edit. 49, 736 [1960]) ermittelte für Tragant einen HLB-Wert von 11,9 u. stellte ferner fest, daß T. in Kombination mit Spans keine O/W-Emulsionen bildete, wohl aber in Kombination mit den verschiedenen Tweens. Aus Versuchen von A. Taub et al. (J. Amer. Pharm. Assoc., sci. Edit. 47, 235 [1958]; C. 135, Nr. 29, 188 [1964]), welche 2 %ig. sterilen T.-Schleim mit verschiedenen Konservierungsmitteln versetzten, geht hervor, daß sich ein Zusatz von 0,2 % Benzoesäure besonders bei pH 3–5 bewährte, während 0,5 % Chlorbutanol sich bei pH 4–7 nur bei Bakterien, nicht aber bei Pilzen als Konservierungsmittel eignete. Ein Gemisch aus 0,2 % Methyl- u. 0,5 % Propylester der p-Hydroxybenzoesäure konservierte besonders im Bereich von pH 3–7. Die Eigenschaften der hier geprüften Konservierungsmittel gestatten in Abhängigkeit von dem pH-Wert die Herstellung autosteriler Schleime, sofern diese frühestens 3 Tage nach der Herstellung verwendet werden. Als Konservierungsmittel für T.-Lösungen schlägt A. N. Patel (Drug, Cosmet. Ind. 95, 339 [1964]) bei Lösungen, deren pH-Wert < 4,0 ist, 0,1–0,15 % Benzoesäure, Natriumbenzoat oder Sorbinsäure vor, bei pH-Werten ≥ 4,0 0,2 % p-Hydroxybenzoesäuremethylester + 0,5 % -propylester. – G. P. Jacobs weist nach, daß γ -Bestrahlung von T. zur Keimfreiheit führt, aber auch die Viskosität der mit den T.-Proben hergestellten wäßrigen Lösungen reduziert (J. Pharm. Pharmacol. 31, 333 [1979]; Zbl. Pharm. 119, 974 [1980]).

Toxikologie: 5 G Vpn. erhielten 21 Tage lang täglich 9,9 g T. Einfluß auf die nachfolgenden Parameter, die zu Beginn u. am Ende des Versuches ermittelt wurden, konnte nicht festgestellt werden: Plasma-Biochemie, hämatolytische Indices, Harmanalysen, Glucose-Toleranz, Gehalt an Serumcholesterin, Glyceriden u. Phospholipiden, Gehalt des Atems an Wasserstoff u. Methan (M. A. Eastwood et al., Toxicol. Letter 21, 73 [1984]; Toxicol. Abstr. 7, Nr. 8-6012 [1984]). Nach Untersuchungen an B6C3F₁-Mäusen kann für T. keine carcinogene Wirkung nachgewiesen werden (A. Hagiwara et al., Food, Chem. Toxicol. 30, 673 [1992]; Toxicol. Abstr. 16, Nr. 5-2872 [1993]). –

Fiedler Lexikon der Hilfsstoffe

für Pharmazie, Kosmetik
und angrenzende Gebiete

Bearbeitet und herausgegeben
von Eva-Marie Hoepfner, Alwin Reng
und Peter Christian Schmidt

Fünfte Auflage



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

Der Pharmazeutische Betrieb · Band 9

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Fiedler, Herbert P.:

Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete / Herbert P. Fiedler-

Aulendorf: ECV - Editio-Cantor-Verl.

(Der pharmazeutische Betrieb; Bd. 9)

ISBN 3-87193-230-2

ISBN 3-87193-234-5

Bd. 2. (L-Z). - 5. Aufl. - 2002

© 2002. ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf.
Alle Rechte, insbesondere das Recht auf Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung
behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form
(durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des
Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols® nach Namen bedeutet nicht, daß der
Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

DBP: OIM. Oldenbourg Informations Management GmbH, München
Druck und Bindung: R. Oldenbourg Graphische Betriebe Druckerei GmbH, Kirchheim

ISBN 3-87193-230-2 (Buch); ISBN 3-87193-234-5 (Buch + CD-ROM)