

DOI 10.17590/20180219-123914

## **Hochraffinierte Mineralöle in Kosmetika: Gesundheitliche Risiken sind nach derzeitigem Kenntnisstand nicht zu erwarten**

Aktualisierte Stellungnahme Nr. 008/2018 des BfR vom 27. Februar 2018\*

Die Risikobewertung des BfR bezieht sich auf solche Mineralölqualitäten, die den Reinheitsanforderungen an Arzneimittel bzw. an die zugelassenen Mineralöl-Lebensmittelzusatzstoffe entsprechen.

Kosmetische Mittel können Mineralöle enthalten. Dabei handelt es sich um komplexe Gemische von Kohlenwasserstoffen unterschiedlicher Struktur und Größe. Zu unterscheiden sind gesättigte Kohlenwasserstoffe – kurz MOSH (*mineral oil saturated hydrocarbons*) – und aromatische Kohlenwasserstoffe – kurz MOAH (*mineral oil aromatic hydrocarbons*). Letztere könnten potentiell krebserregende Substanzen wie polyzyklische aromatische Verbindungen enthalten.

Laut EU-Kosmetikverordnung sind Mineralöle in kosmetischen Mitteln nur erlaubt, wenn der Raffinationsprozess vollständig bekannt und der Ausgangsstoff nicht kanzerogen ist oder das Destillat mit bestimmten Methoden (IP346) geprüft wurde. Die genannte IP346-Methode ist ein Eingangstest für solche Mineralöle, die für den Einsatz in kosmetischen Mitteln anschließend weiteren Aufreinigungsschritten unterzogen werden. Damit soll verhindert werden, dass Mineralöle eingesetzt werden, die gesundheitlich bedenklich sind.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die dermale Aufnahme von MOSH und MOAH aus Mineralölen über Kosmetika gesundheitlich bewertet. In kosmetischen Produkten zur dermalen Anwendung werden solche Mineralöle und mikrokristallinen Wachse eingesetzt, die hochraffiniert sind und die Reinheitsanforderungen für Arzneimittel einhalten. Durch entsprechende technologische Aufreinigung sind die MOAH-Gehalte in diesen Mineralölen reduziert. MOSH werden durch die Haut kaum aufgenommen und gelangen daher bei dermalen Anwendung mineralöhlhaltiger kosmetischer Mittel nicht in den Körper.

Nach aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand sind aus Sicht des BfR gesundheitliche Risiken für Verbraucherinnen und Verbraucher bei Anwendung kosmetischer Mittel auf der Haut nicht zu erwarten. Auswirkungen auf die Gesundheit durch Mineralölkomponenten in diesen kosmetischen Produkten wurden bisher daher entsprechend nicht berichtet – trotz ihrer langjährigen und oft täglichen Anwendung.

Neben einer möglichen Aufnahme über die Haut muss insbesondere bei Lippenpflegeprodukten, die ebenfalls Mineralöl enthalten können, die orale Aufnahme betrachtet werden. Da niedrigviskose Mineralöle vom Körper leicht oral aufgenommen werden können, werden für den Einsatz in Lippenpflegeprodukten mittel- und hochviskose Mineralöle sowie mikrokristalline Wachse empfohlen. Bestimmte hochaufgereinigte mittel- und hochviskose Mineralöle sowie mikrokristalline Wachse in Lebensmittelreinheit wurden von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) für Verwendungen im Lebensmittelbereich gesundheitlich bewertet und zugelassen. Vom gemeinsamen FAO/WHO-Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe (JECFA) und von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) wurden für diese Mineralöle und Wachse Werte für akzeptable tägliche Aufnahmemengen (ADI-Werte) abgeleitet. Der Europäische Verband der Kosmetikhersteller Cosmetics Europe hat den Herstellern von Lippenpflegeprodukten empfohlen, nur solche Mineralölfractionen einzusetzen, für die ADI-Werte gelten.

Die über Lippenpflegeprodukte oral aufgenommene Dosis an Mineralölen trägt weniger als 10 % zur ADI-Auslastung von Verbraucherinnen und Verbrauchern bei. Bei Einhaltung der Empfehlung von Cosmetics Europe sind aus Sicht des BfR keine gesundheitlichen Effekte durch die orale Aufnahme zu erwarten.

## 1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die gesundheitlichen Risiken von gesättigten Kohlenwasserstoffen (MOSH) und aromatischen Kohlenwasserstoffen (MOAH) in kosmetischen Mitteln bewertet. Dazu wurden unter anderem eigene Analysen zum Vorkommen von MOSH und MOAH in verschiedenen kosmetischen Mitteln durchgeführt.

Das Thema Mineralöl in kosmetischen Mitteln wurde mehrfach in der BfR-Kommission für kosmetische Mittel mit den Experten und Kommissionsmitgliedern diskutiert. Zudem hatte das BfR im November 2015 ein Behördengespräch zur Problematik der Mineralöle und im November 2016 ein Expertengespräch zu MOAH in kosmetischen Mitteln durchgeführt. Beteiligt waren hierbei Vertreter von Bundes- und Landesbehörden, europäischen Institutionen, Forschungseinrichtungen, Universitäten und Wirtschaftsverbände.

|    |  | BfR-Risikoprofil:<br>Mineralöl in kosmetischen Mitteln (Stellungnahme Nr. 008/2018) |  |  |           |
|---|--|---|--|--|-----------|
| <b>A</b> Betroffen sind   | Allgemeinbevölkerung  |   |  |  |           |
| <b>B</b> Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Verwendung von mineralöhlhaltigen Kosmetika (Aufnahme über die Haut und über den Mund, wenn die Empfehlung von Cosmetics Europe eingehalten wird) | Praktisch ausgeschlossen   | Unwahrscheinlich  | Möglich  | Wahrscheinlich   | Gesichert |
| <b>C</b> Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Verwendung von mineralöhlhaltigen Kosmetika (Aufnahme über die Haut und über den Mund, wenn die Empfehlung von Cosmetics Europe eingehalten wird) [1]          | Keine Beeinträchtigung   | Leichte Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]                                  | Mittelschwere Beeinträchtigung [reversibel]                    | Schwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]                 |           |
| <b>D</b> Aussagekraft der vorliegenden Daten [2]  | Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei   |   | Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich | Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich |           |
| <b>E</b> Kontrollierbarkeit durch Verbraucher [3]   | Kontrolle nicht notwendig  | Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen   | Kontrollierbar durch Verzicht                                  | Nicht kontrollierbar   |           |

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 008/2018 des BfR vom 17. Februar 2018).

### Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

**[1] – Zeile C - Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei Verwendung von mineralöhlhaltigen Kosmetika (Aufnahme über die Haut)**

Die bisher vorliegenden Daten zeigen keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen an. Es gibt derzeit keine Hinweise auf gesundheitliche Effekte inklusive Krebs durch die dermale Applikation oder orale Aufnahme von kosmetischen Mitteln mit Mineralölen.

**[2] – Zeile D – Aussagekraft der Daten**

Gewisse Unsicherheiten bestehen noch bei der gesundheitlichen Bewertung von hochaufgereinigten niedrigviskosen Mineralölen für den Menschen hinsichtlich der Relevanz der entzündlichen Granulombildung in der Leber von ausschließlich weiblichen Fischer 344 Ratten...

**[3] – Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher**

Die Angaben in der Zeile sollen keine Empfehlung des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter. Das BfR hat in seiner Stellungnahme Handlungsempfehlungen abgegeben. Gesundheitliche Risiken durch die Aufnahme von Mineralölen in Kosmetika über die Haut sind für Verbraucher nach derzeitigem Kenntnisstand nicht zu erwarten. Das BfR empfiehlt in diesem Zusammenhang, im Rahmen des nationalen Monitorings Daten durch die Bundesländer erheben zu lassen.

---

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

## 2 Ergebnis

Gesättigte Kohlenwasserstoffe aus Mineralölen (MOSH, „mineral oil saturated hydrocarbons“) sowie aromatische Kohlenwasserstoffe aus Mineralölen (MOAH, „mineral oil aromatic hydrocarbons“) sind Bestandteil von hochraffinierten Mineralölprodukten, deren Anteil an polyzyklischen aromatischen Verbindungen technologisch minimiert wurde.

Laut Anhang II EU-Kosmetikverordnung Nr. 1223/2009 sind Mineralöle/Wachse/Destillate in kosmetischen Mitteln verboten, außer wenn der Raffinationshergang vollständig bekannt ist und der Ausgangsstoff nicht kanzerogen ist, oder das Destillat den Vorgaben der Methode IP346 genügt, d. h. weniger als 3 Gewichts (Gew.)-% an Substanzen mit Dimethylsulfoxid (DMSO) extrahierbar sind. Damit soll verhindert werden, dass Mineralöle in die weitere Aufreinigung eingesetzt werden, die kanzerogen wirksam sein können.

Das IP346-Verfahren basiert auf einer Methode zur Vorhersage des kanzerogenen Potentials eines Mineralöls im Mäusehauttest. Dieser Prädiktionsmethode liegen Daten von insgesamt 133 an Mäusehaut getesteten Mineralölen zugrunde, von denen mittels des IP346-Verfahrens 4 als falsch negativ beurteilt wurden. Die Falsch-Negativrate lag bei 6 % (Concawe 2016). Korrelationen des Gehalts im DMSO-Extrakt mit der Tumorfrequenz im Mäusehauttest zeigten, dass oberhalb eines Wertes von 3 Gew.-% im DMSO-Extrakt die Tumorfrequenz gegenüber der Hintergrundrate signifikant ansteigt.

In der Praxis ist das IP346-Verfahren ein Eingangstest für solche Mineralöle, die für den Einsatz in kosmetischen Mitteln weiteren Aufreinigungsschritten, wie z. B. katalytische Hydrierungen, zur Minimierung der aromatischen Restgehalte unterzogen werden. Mit jedem dieser Aufreinigungsschritte wird der mit DMSO extrahierbare Gewichtsanteil weiter reduziert. Die in den kosmetischen Mitteln eingesetzten aufgereinigten Mineralölfractionen erfüllen die Reinheitsanforderungen für Arzneimittel.

Die dermale Aufnahme von MOAH ist von der Viskosität des verwendeten Vehikels abhängig; grundsätzlich können MOAH über die dermale Route bioverfügbar werden. Vermutlich werden sie anschließend aber im Körper metabolisiert und danach ausgeschieden. Eine Anreicherung von MOAH im Körper konnte nicht nachgewiesen werden.

Auf Basis der vorliegenden Daten und unter Berücksichtigung der klinischen Erfahrungen und fehlenden epidemiologischen Hinweise ist derzeit kein gesundheitliches Risiko in Folge einer dermalen Exposition gegenüber mineralöhlhaltigen kosmetischen Mitteln erkennbar. Gesundheitliche Effekte durch die im Kosmetika-Bereich üblicherweise eingesetzten hochaufgereinigten Mineralölfractionen sind bisher nicht in Erscheinung getreten.

Auch für die Fraktion der MOSH in Kosmetika gibt es derzeit keine Hinweise auf eine gesundheitliche Gefährdung des Verbrauchers durch die dermale Aufnahme. Vorhandene Daten zur Hautpenetration deuten darauf hin, dass höherviskose Öle über die dermale Expositionsrouten kaum systemisch verfügbar werden; allerdings wurden sowohl in der Epidermis als auch in der Dermis gelegentlich geringe Mengen an kürzerkettigen n-Alkanen nachgewiesen, die als Modellsubstanzen für MOSH getestet wurden.

Die orale Aufnahme von MOSH über mineralöhlhaltige Lippenpflegeprodukte kann im Bereich der lebensmittelbedingten MOSH-Aufnahme liegen. MOSH eines bestimmten Kettenlängenbereiches reichern sich im menschlichen Körper an. Tierexperimentell wurden ausschließlich in Fischer 344 Ratten nach Verabreichung von hohen Dosen niedrigviskoser Mineralöle entzündlich bedingte Granulome in der Leber nachgewiesen. Diese Läsionen unterscheiden sich in morphologischer Hinsicht von den nichtentzündlichen Lipogranulomen, die in der Leber von Autopsiepatienten in Korrelation mit erhöhten MOSH-Gehalten beobachtet wurden. In einer anderen Studie an Autopsiepatienten mit niedrigeren MOSH-Gehalten in der Leber wurden praktisch keine Lipogranulome gefunden. Eine toxikologische Relevanz der in den Fischer 344 Ratten beobachteten Läsionen für den Menschen ist derzeit zweifelhaft.

Bei Einhaltung der Empfehlung von Cosmetics Europe, nur solche Mineralölfractionen und -qualitäten in Lebensmittelreinheit in Lippenpflegeprodukten einzusetzen, für die ein ADI-Wert von JECFA oder EFSA abgeleitet wurde, sind keine gesundheitlichen Effekte durch die orale Aufnahme zu erwarten. Dies bezieht sich sowohl auf die Frage der Granulombildung in der Leber durch die MOSH als auch auf die fehlenden Hinweise zu Mutagenität und Kanzerogenität. Jedoch belegen Untersuchungen von Lippenpflegeprodukten in der Schweiz und in Deutschland, dass bei einer Reihe von Produkten auch Mineralöle eingesetzt wurden, die nicht dieser Empfehlung entsprechen. Das BfR empfiehlt, dass Hersteller von Lippenpflegeprodukten die Cosmetics Europe Empfehlung einhalten.

### **3 Begründung**

#### **3.1 Risikobewertung**

Eine aktuelle Literaturrecherche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt: DIMDIs Datenbanken, ISI/Web of Science, Pubmed, Scopus, ScienceDirect, NTP, Litdoc, Chemicl.

##### **3.1.1 Mögliche Gefahrenquelle**

Mineralöle sind komplexe Gemische bestehend aus gesättigten aliphatischen und zyklischen Kohlenwasserstoffen mit unterschiedlichen Zahlen an Kohlenstoff(C-)atomen (MOSH) zusammen mit meist alkylierten polyzyklischen und teilhydrierten aromatischen Verbindungen (MOAH). Sie werden vor ihrer Verwendung in kosmetischen Mitteln u. a. durch Raffinationsprozesse, wie Destillation, Extraktion und Hydrierung technologisch so bearbeitet, dass der Anteil potentiell kanzerogener aromatischer Verbindungen minimiert wird. Je nach Rohölkunft und -zusammensetzung müssen die technologischen Aufreinigungsschritte optimiert werden.

Diese hochaufgereinigten Mineralöle haben in kosmetischen Mitteln verschiedene Funktionen; so können sie als Antistatikum, Weichmacher, Hautschutz, Lösungsmittel oder Viskositätsregulator dienen. Entsprechend ihrer multiplen Funktionen finden sich Mineralöle in Hautcremes, Hautlotionen, Körper- und Gesichtsreinigungsmitteln, Sonnenschutzmitteln, Selbstbräunern, Deodorantien und Antitranspirantien, Lippenpflegeprodukten, Make-up, Na-

gelpflegeprodukten, Haargelen, Haut- und Augensalben, Vaseline und Babyöl. Der Konzentrationsbereich liegt je nach Produkt zwischen 1 und 99 %.

Das BfR hat eigene Analysen zum Vorkommen von MOSH und MOAH in verschiedenen kosmetischen Mitteln durchgeführt, die im Folgenden dargestellt werden.

### Charakterisierung des Mineralöls

Aufgrund der Komplexität der Mineralöle ist eine Identifizierung und Quantifizierung von Einzelstoffen nicht möglich. Vielmehr werden die MOSH und die MOAH getrennt voneinander jeweils summarisch bestimmt. Die beschriebenen analytischen Methoden zur Bestimmung von MOSH und MOAH existieren erst seit wenigen Jahren und sind in der Analyse von Speiseölen, Lebensmitteln und Lebensmittelverpackungen aus Kartonage etabliert. Diese Methoden sind inzwischen auch für die Untersuchung kosmetischer Mittel etabliert.

### *Molekularmassenverteilung*

Die Charakterisierung über die Molekularmassenverteilung erlaubt Rückschlüsse zu möglichen Mineralölprodukten und Quellen der Verunreinigung. Es treten oft auch mehrere Mineralölprodukte verschiedener Molekularmassenverteilungen nebeneinander in einem kosmetischen Produkt auf. Der Molekularmassenbereich und die Zentrierung (Maximum des Peak-Hügels) werden auf die Zahl der Kohlenstoffatome in n-Alkanen bezogen. Dafür wird die gaschromatographische Elution über einer apolaren stationären Phase verwendet, da die Verdampfung aus einem Dimethylpolysiloxan jener einer destillativen Verdampfung aus einem Mineralölgemisch gleicht. Diese Technik wird auch simulierte Destillation genannt. Da die gaschromatographische Methode eigentlich Flüchtigkeit und nicht Molekularmasse misst, weichen die bestimmten Massen von den realen Massen etwas ab:

- Für Isoparaffine tendiert die Kalibrierung bezüglich n-Alkanen zu etwas unterschätzten Molekularmassen, da Isoalkane um bis zu zwei C-Atome früher eluiert werden als die n-Alkane.
- Cyclische Alkane können auch geringfügig nach den n-Alkanen gleicher Kohlenstoffzahl eluiert werden, d. h. deren Masse kann leicht überschätzt werden.
- Die Molekularmassenverteilung der MOAH wird ebenfalls über die Retentionszeiten der n-Alkane aus den MOSH-Chromatogrammen bestimmt.
- Da die MOAH-Chromatogramme keine n-Alkane enthalten, werden die absoluten Retentionszeiten übernommen. Dabei ist zu beachten, dass die C-Zahl der Aromaten erheblich von jener der bei gleicher Retentionszeit eluierenden n-Alkane abweichen kann. Beispielsweise enthält Methylantracen 15 Kohlenstoffatome, wird aber bei n-C21 eluiert, Chrysen (C18) bei n-C27 und Pyren (C16) bei n-C24.

### *Analytik von MOSH und MOAH mit online-LC-GC-FID*

Die Bestimmung von MOSH und MOAH in kosmetischen Mitteln erfolgt heutzutage mittels HPLC-GC-FID. Die wichtigsten Probleme der zur Quantifizierung angewandten GC-FID-Methode (Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektion) sind die geringe Empfindlichkeit (die Nachweisgrenze für die unaufgelösten Mineralölpeaks liegt im Bereich von 50 bis 100 ng, also annähernd 1000 mal höher als für ein sauberes, einzelnes Signal) und die fehlende Selektivität. Deswegen kommt der Vortrennung mittels HPLC eine wichtige Rolle

zu. Diese muss ein großes Aliquot in die GC überführen sowie die MOSH- und MOAH-Fraktionen möglichst selektiv isolieren.

Die meisten bisherigen Analysen wurden mit der online gekoppelten HPLC-GC-FID durchgeführt, welche die Vorteile von hoher Trennleistung in der Vortrennung mit hoher Empfindlichkeit (kompletter Transfer in das GC-System), weitgehendem Ausschluss von Kontamination durch manuelle Aufarbeitung und einem hohen Probendurchsatz vereinigt. Die Version mit separater MOAH-Analyse wurde erstmals 2009 beschrieben (Biedermann et al. 2009a). Eine Weiterentwicklung der zugrunde liegenden Methodik wurde kürzlich veröffentlicht (Biedermann et al., 2017).

Die Bestimmung von MOAH kann zu Überbefunden führen, wenn diese in einer Probe im Spurenbereich neben einem großen Überschuss an MOSH (Prozentbereich) quantifiziert werden. Verursacht wird dies durch die Verschleppung von MOSH in die MOAH-Fraktion. Diese nur bei MOSH- und MOAH-Konzentrationen in verschiedenen Größenordnungen relevante Verschleppung kann durch ein zweistufiges Analysenverfahren, bei dem vor der Quantifizierung eine MOSH-Abreicherung unter gleichzeitiger MOAH-Anreicherung durchgeführt wird, vermieden werden.

#### *Notwendigkeit zur Standardisierung der Analytik von MOSH und MOAH in Kosmetika*

Um die Vergleichbarkeit von erhobenen Analysendaten zum Vorkommen von MOSH und MOAH in kosmetischen Mitteln zu gewährleisten, ist eine Standardisierung der Methodik notwendig. Damit beschäftigt sich aktuell eine Arbeitsgruppe im Rahmen der Standardisierungsarbeiten für die Sammlung amtlicher Methoden nach §64 des LFGB. Da die bei der online-LC-GC-FID-Analytik zu quantifizierenden Substanzen unzersetzt verdampfbar und gaschromatographisch detektierbar sein müssen, muss beim Arbeitsbereich mit Konventionen gearbeitet werden. Aktuelle Erkenntnisse zeigen, dass Kohlenwasserstoffe bis zu einer Flüchtigkeit von n-C50 bei entsprechender Anpassung der Analysenmethode diskriminierungsfrei erfasst werden können. Eine mögliche diskriminierungsfreie Erfassung höhermolekularer Kohlenwasserstoffe würde die Stabilität des Analysensystems negativ beeinflussen. Unter dem Gesichtspunkt, dass eine Vergleichbarkeit von analytischen Ergebnissen angestrebt wird, ist die Quantifizierung von Teilen der Mineralöhlügel, in denen keine diskriminierungsfreie Quantifizierung gewährleistet ist, als nicht sinnvoll einzustufen. Zahlreiche Laborvergleichsuntersuchungen sowie die kürzlich abgeschlossene Standardisierung der Analytik von MOSH und MOAH in pflanzlichen Ölen und Lebensmitteln auf Basis pflanzlicher Öle (CEN, 2017) belegen, dass die Analytik von MOSH und MOAH trotz ihrer Komplexität bei adäquater Durchführung zu reproduzierbaren Ergebnissen führt.

#### *Charakterisierung von Ringsystemen und Alkylierungsgrad bei Mineralöl-Aromaten mittels GCxGC-Analytik*

Mit Hilfe der Kopplung von zwei GC-Trennungen hintereinander, bei der zwei Säulen mit unterschiedlichen Trenneigenschaften verwendet werden (z. B. eine unpolare Trennsäule gefolgt von einer polaren Trennsäule), kann in Abhängigkeit vom Prozessierungsgrad des Mineralöls eine Trennung der verschiedenen im Mineralölgemisch vorliegenden Ringsysteme möglich sein. Durch die Lage im Chromatogramm kann neben den vorliegenden Ringsystemen auch deren Alkylierungsgrad abgeschätzt werden (Biedermann et al. 2009b). Wenn die GCxGC-Analytik mit massenspektrometrischer Detektion durchgeführt wird, kann zudem ein qualitativer Nachweis von teilhydrierten Ringsystemen möglich sein, so diese

denn in der Probe vorliegen. Jedoch ist die eindeutige Identifizierung von einzelnen Ringsystemen bei Proben hoher Komplexität (hohes Molekulargewicht, Vorhandensein verschiedener Ringsysteme, partielle Hydrierung) nicht immer erreichbar. So fehlt z. B. bei MOAH-Fractionen einzelner Petrolatum-Proben eine Strukturierung im zweidimensionalen Chromatogramm. Eine Einzelstoffidentifizierung ist aufgrund der großen Komplexität der Mineralölaromaten, der nicht gegebenen chromatographischen Auftrennung in konkrete Signale für einzelne Verbindungen sowie fehlender Standardverbindungen derzeit generell noch nicht möglich. Die Identifizierung von Strukturelementen in komplexen Proben wird einerseits über die Lage im zweidimensionalen Chromatogramm, andererseits über die Auswertung charakteristischer Massenzahlen für bestimmte Ringsysteme in Abhängigkeit vom Alkylierungsgrad bei massenspektrometrischer Detektion vorgenommen. Die Identifizierung der Ringsysteme in Abhängigkeit des untersuchten Mineralöls ist mit Unsicherheiten behaftet, da weder die Massenzahlen (besonders bei vorliegender Hydrierung von größeren Ringsystemen und höherem Alkylierungsgrad) absolut spezifisch sind, noch Referenzstandards für die verschiedenen teilhydrierten Verbindungen vorliegen, mit denen sich die Identifizierung bestätigen lässt.

### Mineralöl in kosmetischen Mitteln

#### *Definitionen, Allgemeines, Aufreinigung*

Mineralölprodukte, die in den kosmetischen Zubereitungen eingesetzt werden, sind auf dem Produkt entsprechend zu deklarieren, z. B. unter den INCI-Bezeichnungen Paraffinum liquidum (medizinisches Weißöl), Paraffin (Paraffin Wachse), Cera Microcristallina (mikrokristallines Wachs) oder Petrolatum (weiße bzw. gelbe Vaseline, Petroleum Jelly). Bei den in kosmetischen Mitteln eingesetzten Mineralölen und Wachsen variiert die Länge der Kohlenstoffketten zwischen C15 bis C100+, es handelt sich um stark lipophile Gemische mit einem Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten ( $\log K_{ow}$ ) größer 7 (Petry 2017).

Die in verschiedenen kosmetischen Mitteln enthaltenen komplexen Mineralölgemische bestehen aus gesättigten Kohlenwasserstoffen (MOSH) sowie aus aromatischen und ggf. teilhydrierten aromatischen Kohlenwasserstoffen (MOAH). Chemisch betrachtet handelt es sich bei den gesättigten Kohlenwasserstoffen um ketten- und ringförmige Kohlenwasserstoffe. Die MOAH-Fraktion besteht dagegen aus einer komplexen Mischung von überwiegend alkylierten aromatischen Kohlenwasserstoffen. Eine Einzelstoffidentifizierung ist nicht möglich.

Je nach angewendetem industriellem Prozess, der bei der Bearbeitung der Rohöle verwendet wird, kann der im Rohöl enthaltene Anteil an MOAH (üblicherweise 15 bis 30 %) im Produkt beträchtlich abgesenkt werden. So schließen sich nach Destillationsschritten für Mineralöle, die für Kosmetika verwendet werden sollen, einzeln oder in Kombination Extraktionen, chemische Modifikationen und Hydrierungen an. Diesen nachfolgenden Aufreinigungsschritten werden nur solche Fraktionen unterworfen, die den IP346-Test erfolgreich bestehen. Die IP346-Methode ist daher ein Eingangstest für solche Mineralöle, die für den Einsatz in kosmetischen Mitteln weiteren Aufreinigungsschritten unterzogen werden. Durch den Einsatz der beschriebenen Techniken werden hochraffinierte Mineralölrohstoffe hergestellt, deren Restgehalte an aromatischen Verbindungen minimiert sind und die den Reinheitsanforderungen des Europäischen Arzneibuches genügen.

Die Aufreinigungsschritte führen zu einer stufenweisen Reduzierung des mit DMSO nach der IP346-Methode extrahierbaren Anteils und damit auch der MOAH-Gehalte. Das belegen Daten, die im Rahmen des Expertengesprächs im November 2016 und des Forums Verbrau-

cherschutz im Dezember 2017 am BfR vorgestellt wurden. Diese Daten wurden entlang der Verarbeitungsschritte zwischen einem Mineralöl, das nach Testung mittels der IP346-Methode nicht kanzerogen ist und dem zum Einsatz in kosmetischen Mitteln bestimmten Mineralöl-Endprodukt erhoben. Dabei ist zu beobachten, dass sowohl der mit DMSO extrahierbare Gewichtsanteil gemäß IP346-Methode als auch der Mutationsindex (MI) im modifizierten Ames-Test deutlich abnehmen. So sind für die finale Qualität eines niedrigviskosen medizinischen Weißöls nach der letzten Reinigungsstufe Gehalte im DMSO-Extrakt von 0,2 % und einen MI von 0,02 berichtet worden. Ein im modifizierten Ames-Test gemessener MI von  $< 1$  bedeutet, dass die getestete Fraktion nicht mutagen ist.

Diskutiert wurden auch Daten zu den technologisch erreichbaren MOAH-Restgehalten in hochaufgereinigten Mineralöl-Endprodukten. Diese sind von dem jeweiligen C-Zahlbereich bzw. der Molekularität der verschiedenen Mineralöl-Endprodukte abhängig. So wurden für ein niedrigviskoses medizinisches Weißöl MOAH-Restgehalte unter 250 ppm (0,025 %) und für die hochmolekularen mikrokristallinen Wachse Restgehalte im Bereich von 1 bis 1,7 % berichtet. Dieser vergleichsweise hohe Restgehalt an MOAH ist dadurch zu erklären, dass die wesentlich höhere Molekularität der mikrokristallinen Wachse entsprechend dem höheren C-Zahlbereich wesentlich längere Alkylketten bedingt. Daher sind die in der MOAH-Fraktion enthaltenen aromatischen und teilhydrierten Ring-Strukturen mit langen Alkylketten substituiert, die entsprechend zu den Gewichtsprozenten der MOAH-Fraktion beitragen. Der Anteil der aromatischen Molekülteile ist jedoch gering.

#### *Bisherige Mineralöl-Befunde in kosmetischen Mitteln zur dermalen Anwendung*

Das BfR hat 19 mineralöhlhaltige kosmetische Mittel aus verschiedenen Produktgruppen sowie vier Vaselinen auf die Mineralölbestandteile MOSH und MOAH analysiert. Deklariert waren Paraffinum liquidum, Petrolatum (Synonym: Vaseline), Cera Microcristallina und Paraffin entweder einzeln oder in Kombination. In allen kosmetischen Mitteln konnten MOSH und MOAH per LC-GC-Analytik quantifiziert werden. Die höchsten MOAH-Gehalte mit Werten zwischen ca. 1 % bis 4,5 % wurden in vier kosmetischen Produkten (ein Haarwachs, zwei Pflegecremes, ein Fußbalsam) ermittelt. Auffällig war, dass in diesem Proben Petrolatum als alleiniger Mineralöl-Inhaltsstoff oder an einer vorderen Position der INCI-Liste aufgeführt war. Vergleichbare MOAH-Gehalte zwischen 1,7 % und 5 % wurden auch in den vier untersuchten Vaselinen ermittelt. Alle anderen untersuchten mineralöhlhaltigen kosmetischen Mittel wiesen MOAH-Gehalte zwischen 0,007 % und 0,3 % auf.

Weitergehende Analysen der MOAH-Fraktion mittels GCxGC-ToF-MS wurden beispielhaft mit zwei Proben durchgeführt. Dabei wurden in beiden Proben deutliche Hinweise dafür gefunden, dass eine Teilhydrierung der enthaltenen substituierten Zwei- und Dreiringaromaten vorliegt.

Petrolatum (Synonym: Vaseline) ist ein Gemisch aus mindestens zwei verschiedenen Mineralölkomponenten, davon mindestens ein Öl und mindestens ein Wachs. Möglicherweise kommen bei der Herstellung von Petrolatum nicht nur aromatenarme, d. h. pharmazeutische sondern ggf. auch technische Qualitäten zum Einsatz. Dies würde erklären, dass der Zusatz von Petrolatum in einem kosmetischen Mittel zu einem MOAH-Eintrag im oberen einstelligen Prozentbereich führt.

In zehn analysierten kosmetischen Mitteln ohne mineralölbasierte Inhaltstoffe waren MOSH und MOAH in der Regel nicht nachweisbar. Einzelne Proben wiesen minimale Spuren an

MOAH im Bereich zwischen 4 bis 400 ppm auf, die ggf. aus pflanzlichen Ölen, Formulierungshilfen oder Prozesskontaminanten stammen können.

In der Zwischenzeit sind mehrere für die Marktüberwachung zuständige Landesbehörden in der Lage, MOSH und MOAH in kosmetischen Mitteln zu bestimmen und Proben vom deutschen Markt zu analysieren. Bei den dem BfR dazu vorliegenden Daten bestätigen sich die Befunde von MOAH-Gehalten bis zum einstelligen Prozentbereich bei Vaseline und mehreren kosmetischen Mitteln zur dermalen Anwendung.

#### *Befunde in Lippenpflegeprodukten*

Das Kantonale Labor Basel führte 2012, 2014 und 2016 Untersuchungen durch, bei denen u.a. Lippenpflegeprodukte auf Gehalte an MOSH und deren Flüchtigkeitsbereiche untersucht wurden. Daten zu MOAH wurden nur bei der 2016 durchgeführten Untersuchungsreihe erhoben, es wurden Gehalte bis zu 4,5 % berichtet (Kantonales Labor Basel Stadt 2012, 2014a, 2014b, 2016; Niederer et al., 2015).

Die Untersuchung von mehr als 200 Lippenpflegeprodukten vom Schweizer Markt (Niederer et al., 2015) hat ergeben, dass bei zahlreichen Produkten die eingesetzten Mineralölqualitäten nicht der Empfehlung Nr. 14 von Cosmetics Europe entsprachen (Cosmetics Europe 2014). Diese sieht bei Lippenpflegeprodukten den Einsatz von nur solchen Mineralölen vor, für die im Rahmen einer Risikobewertung für ihre Verwendung in Lebensmitteln ein ADI-Wert (akzeptable tägliche Aufnahmedosis) abgeleitet wurde. Eigene Analysen von mehr als 40 Lippenpflegeprodukten vom deutschen Markt durch das BfR sowie durch eine für die Marktüberwachung zuständige Landesbehörde bestätigt die Untersuchungsergebnisse von Niederer et al. (2015). Das BfR ermittelte in 19 mineralöhlhaltigen Lippenpflegeprodukten vom deutschen Markt MOSH-Gehalte im Bereich von 8,3 bis 73,9 %. Darüber hinaus wurden in diesen Proben MOAH-Gehalte bis 3,9 % quantifiziert, sie sind vergleichbar mit den Proben vom Schweizer Markt.

### **3.1.2 Gefährdungspotenzial**

#### Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Mineralöl-Destillaten ist gering; so zeigte beispielsweise eine einmalige orale Dosis von 5 g/kg KG eines 100 % Paraffins bei Ratten keine adversen Effekte (CIR 1984).

#### Subchronische und chronische Toxizität

##### *Orale Applikation*

Die Toxizität von hochraffinierten Mineralölen und Mineralwachsen wurde an Ratten in Fütterungsstudien mit wiederholter Gabe über die Nahrung untersucht. Die Verabreichung von nieder- und mittelviskosen Mineralölen und Paraffinwachsen in Gehalten von bis zu 2 % über die Nahrung führte bei weiblichen Fischer 344 Ratten zu hohen MOSH-Konzentrationen in den mesenterialen Lymphknoten und der Leber (Baldwin et al., 1992; Firriolo et al., 1995; Smith et al., 1996; Scotter et al., 2003; Griffis et al., 2010; McKee et al., 2012). Bei subchronischer Exposition mit einem Gehalt in der Nahrung von 2 % lag die MOSH-Konzentration in der Leber im Bereich von 980-9200 ppm (nieder- und mittelviskose Mineralöle) bzw. 2700-19800 ppm (Paraffinwachse). Für hochviskose Mineralöle und mikrokristalline Wachse wa-

ren die Gewebkonzentrationen deutlich niedriger (Smith et al., 1996). Im Vergleich zu weiblichen Fischer 344 Ratten zeigten männliche Fischer 344 Ratten sowie weibliche CRL:CD und Sprague-Dawley Ratten eine deutlich geringere Anreicherung von MOSH in den untersuchten Geweben (Baldwin et al., 1992; Firriolo et al., 1995; Griffis et al., 2010).

Die in subchronischen und chronischen Studien (Trimmer et al., 2004; Barp et al., 2017a) beobachteten Zeitverläufe der MOSH-Konzentration in der Leber von weiblichen Fischer 344 Ratten deuten auf das Erreichen von Gleichgewichts(Steady-State)-Konzentrationen hin. Die MOSH-Anreicherung in der Leber war reversibel. So zeigte sich in der Nachbeobachtung (Recovery-Phase nach Absetzen der Behandlung) eine monoexponentielle Abnahme der MOSH-Konzentration (Trimmer et al., 2004). Aus Studien mit Nachbeobachtung (Trimmer et al., 2004; Smith et al., 1996; Barp et al., 2017a) ließen sich (unter Annahme eines monoexponentiellen Abfalls) Halbwertszeiten von 60-190 Tagen für niederviskose Mineralöle, 91-122 Tagen für mittel- und hochviskose Mineralöle, 20-30 Tagen für Paraffinwachs sowie 23-50 Tagen für ein MOSH-Gemisch mit breiter Molekularmassenverteilung ableiten. Aus diesen Eliminationshalbwertszeiten lässt sich abschätzen, wie lange es bei einer täglichen MOSH-Exposition dauern würde, bis die MOSH-Konzentration in der Leber einen Steady-State erreicht. Legt man 5 Halbwertszeiten zur Erreichung von 97 % der Gleichgewichtskonzentration zugrunde, so wäre je nach der Art des verabreichten Produkts in 100 Tagen bis 2,6 Jahren ein Steady-State-Niveau bei den weiblichen Fischer 344 Ratten erreicht.

Mineralöle und -wachs, die in subchronischen Studien hohe MOSH-Konzentrationen in der Leber von weiblichen Fischer 344 Ratten bewirkten, führten größenordnungsmäßig zu vergleichbar hohen Werten in den mesenterialen Lymphknoten (Baldwin et al., 1992; Firriolo et al., 1995; Smith et al., 1996; Scotter et al., 2003; Griffis et al., 2010; McKee et al., 2012). Die MOSH-Konzentrationen im Fettgewebe waren hingegen um etwa eine Größenordnung niedriger als jene in der Leber (Smith et al., 1996; Barp et al., 2017a). In einer subchronischen Studie mit Verabreichung eines MOSH-Gemisches mit breiter Molekularmassenverteilung zeigte eine mehr oder weniger lineare Zunahme der MOSH-Konzentrationen im Fettgewebe (Barp et al., 2017a). Diese Studie lieferte keine Hinweise, dass die Anreicherung im Fettgewebe reversibel ist, da die MOSH-Gehalte im Fettgewebe nach Absetzen der Behandlung nicht wieder abnahmen.

Die hohe MOSH-Konzentration in Geweben weiblicher Fischer 344 Ratten war unter anderem verbunden mit der Bildung von Mikrogranulomen in den mesenterialen Lymphknoten sowie mit granulomatösen Veränderungen in der Leber. Subchronische Studien zeigten eine Erhöhung von Inzidenz und Schweregrad der Mikrogranulome in den mesenterialen Lymphknoten für leichtes Weißöl sowie für bestimmte niederviskose Mineralöle und Paraffinwachs (Baldwin et al., 1992; Firriolo et al., 1995; Smith et al., 1996; Scotter et al., 2003; Griffis et al., 2010; McKee et al., 2012). Für die mesenterialen Lymphknoten ergaben sich aus diesen Studien sowie aus chronischen Studien mit mittel- und hochviskosen Mineralölen (Trimmer et al., 2004) keine Hinweise für begleitende entzündliche Reaktionen, Nekrosen oder andere Läsionen. Aufgrund dieser Befunde sowie aufgrund von ähnlichen Reaktionsmustern, die mit anderen hochmolekularen, schlecht löslichen Substanzen beobachtet wurden, stufte das Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) die histopathologischen Veränderungen in den mesenterialen Lymphknoten als nicht advers ein (JECFA 2012). Das CONTAM-Panel der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) betrachtete die Mikrogranulome in den mesenterialen Lymphknoten als nicht-spezifische, adaptive Veränderung, die toxikologisch wenig bedenklich ist (EFSA 2012).

In der Leber von weiblichen Fischer 344 Ratten kam es nach subchronischer Exposition gegenüber hohen Dosen von niederviskosen Mineralölen und Paraffinwachsen zur Bildung von

Granulomen mit begleitender Entzündungsreaktion, sogenannten Epitheloidzellgranulomen (Baldwin et al., 1992; Firriolo et al., 1995; Smith et al., 1996; Scotter et al., 2003; Griffis et al., 2010). Für mittel- und hochviskose Mineralöle sowie mikrokristalline Wachse ergaben sich aus subchronischen und chronischen Studien dagegen keine Hinweise für behandlungsbezogene granulomatöse Veränderungen in der Leber von weiblichen Fischer 344 Ratten (Trimmer et al., 2004; Shoda et al., 1997; Smith et al., 1996; Scotter et al., 2003). Das sind die Qualitäten von Mineralölen und -waxen, die nach Empfehlung von Cosmetics Europe für Lippenpflegeprodukte eingesetzt werden sollten. Der Schweregrad der Läsionen bei männlichen Fischer 344 Ratten war im Vergleich zu der Reaktion der weiblichen Tiere geringer (Baldwin et al., 1992; Smith et al., 1996). Bei anderen Rattenstämmen sowie bei Hunden konnten diese behandlungsbezogenen Effekte generell nicht beobachtet werden (Shubik et al., 1962; Firriolo et al., 1995; Griffis et al., 2010; Smith et al., 1995).

Beim Menschen konnten in Verbindung mit Einlagerungen von MOSH sogenannte Lipogranulome in Leber, Milz, Lymphknoten und anderen Organen nachgewiesen werden (Fleming et al. 1998; Carlton et al. 2001). Zu histopathologischen Befunden mit Informationen über MOSH-Konzentrationen in einzelnen Geweben und Organen des Menschen existieren nur sehr wenige Studien. Boitnott und Margolis (1970) untersuchten Leberproben von 60 Autopsie-Patienten und fanden MOSH-Konzentrationen im Bereich von <100 bis 5000 ppm. Lipogranulome in Form von multiplen Ansammlungen von Öltröpfchen, die in der Routineuntersuchung leicht erkennbar waren, traten bei MOSH-Konzentrationen höher als 600 ppm auf. Barp et al. (2014) untersuchten Gewebeproben von 37 Autopsie-Patienten (25-91 Jahre alt). Die MOSH-Konzentrationen in der Leber waren annähernd log-normalverteilt mit einem Median von 71 ppm und einem 95. Perzentil (P95) von 521 ppm (Maximum: 901 ppm; BfR, unpublizierte Daten). Chromatographische Analysen ergaben für die MOSH in der Leber eine Molekularmassenverteilung zwischen C18 und C45 (Barp et al. 2014). Es wurden praktisch keine Lipogranulome gefunden (Barp et al., 2017b). Darüber hinaus lieferte die Studie keine Hinweise für einen statistisch signifikanten Anstieg der MOSH-Konzentration in der Leber mit zunehmendem Alter (BfR, unpublizierte Daten).

Weitere Analysen der Gewebeproben von 37 Autopsie-Patienten (Barp et al., 2014; BfR, unpublizierte Daten) ergaben mediane MOSH-Konzentrationen in den mesenterialen Lymphknoten, dem Unterhautfettgewebe und der Milz von 166 ppm, 87 ppm und 28 ppm (P95: 518 ppm, 406 ppm, 277 ppm). Die statistische Analyse der Altersabhängigkeit ergab einen 1,2-fachen Anstieg der mittleren MOSH-Konzentration im Unterhautfettgewebe pro Altersdekade (BfR, unpublizierte Daten). In einer weiteren Studie wurde die MOSH-Konzentration in Biopsie-Proben des Unterhautfettgewebes untersucht, die 142 schwangeren Frauen (19-47 Jahre) während der Kaiserschnittgeburt entnommen wurden (Concin et al., 2008/2011). Die mediane MOSH-Konzentration im Gewebefett betrug 55 ppm (P95: 120 ppm). Die statistische Analyse der Altersabhängigkeit ergab einen 1,4-fachen Anstieg der mittleren MOSH-Konzentration im Unterhautfettgewebe pro Altersdekade (BfR, unpublizierte Daten). Die altersabhängige Zunahme der mittleren MOSH-Konzentration deutet auf eine Anreicherung von MOSH über die Zeit im Fettgewebe hin. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass ältere Generationen in jüngeren Jahren in höherem Maße gegenüber Mineralölen über die Nahrung exponiert waren als jüngere Generationen, was neben der Anreicherung über die Zeit zusätzlich die Höhe des Anstiegs mit erklärt.

Entzündliche granulomatöse Veränderungen in der Leber von Fischer 344 Ratten sind ein adverser Effekt, der bisher ausschließlich in diesem speziellen Rattenstamm zu beobachten war. Allerdings unterscheiden sich die hier beobachteten Epitheloidzellgranulome in morphologisch-histologischer Hinsicht von den beim Menschen beobachteten nicht-entzündlichen Lipogranulomen (Trimmer et al., 2004; Smith et al., 1996; Griffis et al., 2010;

Carlton et al., 2011; Fleming et al., 1998; Fleming & Carrillo, 2018; Miller et al., 1996; Adegunuga et al., 2017). Das JECFA kam 2012 in seiner Stellungnahme zu niedrig- und mittelviskosen Mineralölen zu dem Schluss, dass die verfügbaren Daten nicht ausreichen, Schlussfolgerungen über die Relevanz der bei der Fischer 344 Ratte beobachteten Effekte für den Menschen zu ziehen (JECFA, 2012). Ähnlich kam das CONTAM-Panel der EFSA 2012 in seiner Stellungnahme zu dem Ergebnis, dass die bisherigen Informationen unzureichend sind, um die granulomatösen Veränderungen in der Leber der Fischer 344 Ratte als spezifisch für diesen Rattenstamm anzusehen. Hier besteht aus Sicht des BfR auch noch weiterhin Klärungsbedarf.

Für kosmetische Mittel, insbesondere für Lippenpflegeprodukte, ist wichtig, dass sich für mittel- und hochviskose Mineralöle sowie mikrokristalline Wachse aus Tierstudien mit oraler Gabe keine Hinweise für eine Granulombildung in der Leber ergaben. Auf Basis dieser Daten sowie weiterer Daten zur Genotoxizität und Kanzerogenität wurden von der JECFA und EFSA für mikrokristalline Wachse und hochraffinierte Weißöle in Lebensmittelqualität mit mittlerer und hoher Viskosität akzeptable tägliche orale Aufnahmedosen (Acceptable Daily Intake, ADI) festgelegt (JECFA 2002 und 2012; EFSA 2009 und 2013a, 2013b). Das sind die Qualitäten, die nach Empfehlung von Cosmetics Europe für Lippenpflegeprodukte eingehalten werden sollten.

#### *Dermale Applikation*

Nagerstudien zur subchronischen Toxizität nach dermalen Applikation von Mineralölen zeigten übereinstimmend keine Anhaltspunkte für adverse Effekte. In mehreren Studien an C3H-Mäusen mit lebenslanger Exposition gegenüber Mineralölprodukten wurde hochaufgereinigtes Weißöl als Kontrolle mitgeführt (Biles et al. 1988; McKee et al. 1986; 1989; 1990; McKee and Lewis 1987). In diesen Fällen wurde jeweils eine komplette Autopsie durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf histopathologische Veränderungen innerer Organe. Auch an Fischer 344 Ratten oder weißen New-Zealand Kaninchen ergaben sich keine Hinweise auf histopathologische (F344, Kaninchen), hämatologische oder kutane Veränderungen (Kaninchen) nach wiederholter, lang andauernder topischer Applikation von Weißölen (NTP 1992; Johnson & Johnson Consumer Products, nicht publizierte Daten, zitiert in Nash et al. 1996).

### Kanzerogenität

#### *Dermale Applikation*

Die Kanzerogenität eines Mineralölgemisches steht in Zusammenhang mit seinem Gehalt an aromatischen Kohlenwasserstoffen. Durch den modifizierten Ames-Test (Blackburn et al. 1984) sowie durch Hauttests an Mäusen konnte gezeigt werden, dass alle Mineralöle mutagen bzw. kanzerogen sind, sofern sie nicht einer Behandlung zur Minimierung des Gehalts an aromatischen Kohlenwasserstoffen unterworfen wurden (Cruickshank and Squire 1950). Die dermale Exposition am Arbeitsplatz gegenüber unbehandelten oder nur geringfügig aufgereinigten Mineralölen kann zu Hautkrebs führen, das belegen epidemiologische Studien (IARC 2012). Die Kanzerogenität von Mineralölen hängt somit also von der Art und Intensität der Aufreinigungsschritte, d. h. vom Reinigungsgrad ab (Chasey, McKee 1993).

Die MOAH-Fraktion enthält ein nicht eindeutig charakterisierbares und je nach Mineralöl variables Gemisch an überwiegend alkylierten, sowie teilhydrierten, aber auch unsubstituierten aromatischen Kohlenwasserstoffverbindungen mit unterschiedlicher Anzahl an Ringsystemen. Nach derzeitigem Wissensstand wird bei vorliegender Kanzerogenität diese durch po-

lyzyklische aromatische Verbindungen, die 3 bis 7 aromatische Ringe enthalten, hervorgerufen. Hierbei wurden insbesondere unsubstituierte polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) eingehender untersucht und einige dieser PAK von der International Agency for Research on Cancer (IARC), der EFSA sowie nach CLP-Verordnung als krebserregend und mutagen eingestuft (EFSA 2008; JECFA 2006; IARC 2010).

Auf der anderen Seite ist die Datenlage zum kanzerogenen Potential alkylierter und teilhydrierter aromatischer Kohlenwasserstoffverbindungen nur unzureichend. Die wenigen Studien zu alkylierten PAK zeigen, dass eine Alkylierung Einfluss auf die kanzerogene Aktivität der Verbindungen haben kann. So konnte durch die Applikation der nicht kanzerogenen PAK Phenanthren und Anthracen auf Mäusehaut gezeigt werden, dass durch mehrfache Methylierung der jeweiligen Verbindung die Inzidenz an Hauttumoren signifikant anstieg (LaVoie et al. 1981, 1982, 1985). Hierbei spielte es eine Rolle, an welcher Position der PAK-Ringsysteme die Methylierung vorlag. Eine generelle Beurteilung von teilhydrierten aromatischen Kohlenwasserstoffen bezüglich des kanzerogenen Potentials kann derzeit nicht vorgenommen werden, da für diese Stoffgruppe lediglich Literaturdaten zu wenigen einzelnen Substanzen, wie Tetralin und teilhydrierten Dibenz[*a,h*]anthracenen sowie teilhydrierten Ananthrenen, Benzanthracenen und teilhydriertem 3-Methylcholanthren vorliegen (Lijinski 1965, 1972). So wurden je nach Hydrierungsgrad sowohl kanzerogene, als auch nicht-kanzerogene Effekte für die verschiedenen Hydrierungsprodukte nachgewiesen. Die Ergebnisse von Einzelsubstanzen erlauben jedoch keine Rückschlüsse auf die gesamte MOAH-Fraktion. Studien zur Kanzerogenität der MOAH-Fraktionen liegen nicht vor.

Aufgrund der Komplexität und Variabilität der Zusammensetzung der MOAH-Fraktion und dem Fehlen einer Leitsubstanz zur Bewertung der Kanzerogenität wird nach geltender CLP-Verordnung (Verordnung (EG) Nr. 1272/2008) das kanzerogene Potential des gesamten Mineralöls als Gemisch eingestuft. Regulatorisch festgelegt ist, dass Mineralöle, die unter 3 Gew.-% an mit DMSO extrahierbaren Substanzen enthalten, nicht als Kanzerogen zu klassifizieren und zu kennzeichnen sind (IP346-Methode). Hierbei stellt der Gewichtsanteil an mit DMSO extrahierbaren Substanzen ein indirektes Maß für den Gehalt an PAK im Mineralöl dar.

Grundlage für die Klassifizierung als Kanzerogen ist die Korrelation des nach der IP346-Methode ermittelten prozentualen Anteils an DMSO-extrahierbaren Substanzen mit der durch dermale Kanzerogenitätstests ermittelten Tumorraten bei Mäusen (CONCAWE 1994, 2016). Bei diesen dermalen Kanzerogenitätsstudien wurde das unverdünnte Testmaterial auf den Rücken der Versuchstiere während des größten Teils ihrer Lebenszeit aufgebracht.

Bei diesen Mäusehauttests wurden unverdünnte Mineralöle getestet, die unterschiedliche Destillations- und Aufreinigungsschritte durchlaufen haben und damit sehr verschiedene Reinigungsgrade reflektieren, um die breite Palette der verschiedenen Mineralölszusammensetzungen, die u. a. auch in vielen technischen Bereichen eingesetzt werden, abzudecken. Die *in vivo*-Untersuchungen wurden an zwei unterschiedlich sensitiven Mäusestämmen (CF1 und C3H), mit bis zu 2-jähriger und mehrmaliger wöchentlicher dermaler Applikation durchgeführt (CONCAWE 1994). Das Studiendesign variierte hinsichtlich der angewendeten Dosierungen und der Auftragshäufigkeit pro Woche.

Die vorliegenden Mäusehauttests stammen aus einer Zeit, in der es noch keine standardisierten Richtlinien zur Versuchsdurchführung und Qualitätssicherung gab. Die Literaturdaten weisen jedoch auf eine gute Validität der in den dermalen Kanzerogenitätsstudien erhobenen tierexperimentellen Daten hin, da den beiden Mäusestämmen die jeweils durch vorangestellte Dosisfindungsstudien ermittelte maximal tolerierbare Menge appliziert und die Tumorent-

wicklungsstadien und Tumorzinzenzen für die Haut und zum Teil auch für die inneren Organe im Vergleich zu negativen und positiven Kontrollgruppen bestimmt wurden (Biles et al. 1988; Chasey and McKee 1993). Zwar können keine Dosis-Wirkungsdaten aus diesen Studien abgeleitet werden, jedoch wird durch das Applizieren der maximal tolerierbaren Dosis der *worst case* abgebildet.

In dem CONCAWE-Report (1994) wurde als Schwellenwert für die kanzerogene Wirkung eines Mineralöls im Mäusehauttest eine Tumorrare von  $\geq 4\%$  festgelegt („cut-off“), was oberhalb der typischen spontanen Hintergrundrate bei unbehandelten Kontrolltieren der verwendeten Mäusestämme liegt. Die Tumorrare von  $4\%$  als Schwellenwert für die kanzerogene Wirkung eines Mineralöls ist statistisch begründet und geht von einer Stichprobengröße von 50 Tieren aus. Legt man den exakten Test nach Fisher zugrunde, so ergibt sich für eine Tumorrare von  $10\%$  (5 von 50 Tieren) unter der Annahme, dass es in einer gleich großen Kontrollgruppe keine Tiere mit Tumoren gibt, ein p-Wert von 0.056, der nahe der üblichen Signifikanzschwelle von 0.05 liegt. In Anbetracht der Tatsache, dass die aus historischen Daten ermittelte spontane Tumorrare bei  $< 1\%$  liegt, hat Concawe den Schwellenwert auf  $\geq 4\%$  festgelegt (Concawe, 1994, 2016). Verwendet man alternativ den exakten Binomialtest und legt eine spontane Tumorrare von  $0,3\%$  (McKee et al. 1990) zugrunde, so ergibt sich bei einseitiger Fragestellung ab  $\geq 2$  tumortragenden Tieren von 50 ( $\geq 4\%$ ) ein p-Wert  $< 0.05$ . Der Schwellenwert von  $\geq 4\%$  Tumorrare für die Klassifizierung eines Mineralöls als kanzerogen im Mäusehauttest wird damit bestätigt.

Unter Einbeziehung weiterer seit 1994 veröffentlichter Daten liegt ein Datensatz von 133 an der Mäusehaut getesteten Mineralölen vor, *in vivo* waren 59 positiv und 74 negativ (CONCAWE 2016). Durch die IP346-Methode wurden vier Mineralöle als falsch negativ beurteilt (Falsch-Negativrate  $6\%$ ), und sieben als falsch positiv (Falsch-Positivrate  $11\%$ ) bewertet wurden (Sensitivität:  $93\%$ , Spezifität:  $91\%$ ) (Concawe 2016). Bei einem der falsch-negativ vorhergesagten Mineralöle handelte es sich um ein Lösungsmittel-raffiniertes Mineralöl, das die niedrigste Reinigungsstufe darstellt und lediglich Ausgangsmaterial für die weitere Aufarbeitung ist. Hier lag die Tumorrare bei  $10\%$ . Bei zwei weiteren Mineralölen, die einer zusätzlichen Hydrierung unterzogen wurden, lag die Tumorrare bei  $5\%$ . Bei der vierten Probe mit einer Tumorzinzenzen von  $4\%$  handelt es sich um eine Mischung von Lösungsmittel-raffinierten Mineralölen. Weiterhin konnte für diese Mineralöle im modifizierten Ames-Test keine Mutagenität aufgezeigt werden, wie dies bei anderen kanzerogenen Mineralölgemischen der Fall ist.

Die IP346-Methode stellt eine Prädiktionemethode zur Ermittlung des kanzerogenen Potentials eines Mineralöls für den dermalen Kontakt dar. Anzumerken ist, dass es bislang keine Daten darüber gibt, inwiefern die mittels IP346-Methode ermittelten Gehalte im DMSO-Extrakt mit den Gehalten an MOAH korrelieren. Bekannt ist, dass DMSO die unsubstituierten und niedrig alkylierten Aromaten sehr gut extrahiert, während für die hochalkylierten und ggf. teilhydrierten aromatischen Verbindungen die Extraktionseffizienz deutlich niedriger ist, diese also diskriminiert werden (Natusch 1978). Weiterhin gibt es keine toxikologischen Studien mit Mineralölen, bei denen Rückschlüsse auf den Gehalt an MOAH vorgenommen wurden. Allerdings ist festzustellen, dass der *in vivo*-Mäusehauttest auf Kanzerogenität der Mineralöle alle Inhaltsstoffe einschließt und die IP346-Methode trotz unterschiedlicher Extraktionseffizienz eine gute Korrelation mit diesen *in vivo* Ergebnissen liefert.

Die IP346-Methode wurde in den 1980er Jahren zu einem Zeitpunkt entwickelt, zu dem es noch keine OECD-Guidelines für die Durchführung von Kanzerogenitätsstudien gab, sodass die Methode nicht den heutigen Anforderungen an die Entwicklung solcher Tests entsprechen kann. Aus heutiger Sicht wären z. B. die Anzahl der Tiere, die Variabilität der Mäuse-

stämme oder die Festlegung von 4 % Tumorfrequenz im *in vivo*-Test als „cut off“ als auch die fehlende chemische Charakterisierung der getesteten Mineralölgemische zu hinterfragen. Das Studiendesign der Mäusehauttests wurde damals so gewählt, dass eine Ja/Nein-Aussage hinsichtlich der Kanzerogenität möglich war. Um hier zu belastbaren Ergebnissen zu kommen, wurden *worst case* Bedingungen gewählt. Besonders sensitiven Mäusestämmen wurde die nach Vortestung identifizierte, jeweils maximal verträgliche Dosis teilweise lebenslang appliziert. Die Festlegung des 4 % cut-off-Wertes für die Tumorfrequenz im *in vivo*-Test wurde zwischenzeitlich statistisch bestätigt. Aus heutiger Sicht stellt der IP346-Test einen validen Eingangstest für die Mineralöle dar, die anschließend noch weitere Aufreinigungsschritte durchlaufen, bevor diese in Kosmetika verwendet werden.

#### *Orale Applikation*

Lippenpflegeprodukte können oral aufgenommen werden. Für mineralöhlhaltige Lippenprodukte gilt die Empfehlung von Cosmetics Europe, dass nur solche Mineralöle eingesetzt werden, für die ein ADI abgeleitet wurde (Cosmetics Europe 2014). Daher sind die folgenden Ausführungen auf diese Mineralölqualitäten fokussiert.

JECFA und EFSA haben hochreine mittel- und hochviskose Weißöle und mikrokristalline Wachse bewertet, ihre Anwendung im Lebensmittelbereich zugelassen und ADI-Werte abgeleitet (EFSA 2009, 2013a, 2013b, JECFA 2002). Die als Lebensmittelzusatzstoff zugelassenen Weißöle und Wachse sind durch physikalisch-chemische Parameter, wie Viskosität, Molmassebereich und unterer C-Zahlbereich charakterisiert und müssen den lebensmittelrechtlichen Reinheitsanforderungen entsprechen. Um diese Reinheitsanforderungen zu erfüllen, wurden die eingesetzten Rohöle verschiedensten Aufreinigungsschritten, wie Destillation, Lösemittelextraktion, Hydrocracking, Behandlung mit Oleum und Hydrierungen unterworfen (EFSA 2009 und 2013a, 2013b). Darüber hinaus ist der Reinheitsgrad in Analogie zu Arzneimitteln getestet. Eine chemische Charakterisierung erfolgte nicht.

Die EFSA hat die Kanzerogenität der zugelassenen Weißöle bei oraler Aufnahme basierend auf der Studie von Trimmer et al. (2004) bewertet. In 2-Jahres-Fütterungsstudien wurden mittel- und hochviskose Weißöle bis zu einer Dosis von 1200 mg/kg Körpergewicht und Tag Fischer 344 Ratten verabreicht. 48 verschiedene Gewebe einschließlich Leber, Milz, Lymphknoten, Nieren, Knochenmark und Reproduktionsorgane wurden histopathologisch untersucht. Weder mittel- noch hochviskoses Weißöl in Lebensmittelqualität erwies sich *in vivo* als kanzerogen (Trimmer et al. 2004, EFSA 2009, 2013a).

Für mikrokristalline Wachse liegen keine oralen Kanzerogenitätsstudien vor (EFSA 2013b). Nach JECFA waren in einer 2-Jahres-Fütterungsstudie an Sprague-Dawley Ratten mit Paraffinwachsen ähnlicher Viskosität (Dosis bis 5800 mg/kg Körpergewicht und Tag) keine kanzerogenen Effekte nachweisbar (Shubik et al. 1962). Unter Berücksichtigung der Ergebnisse für mittel- und hochviskose Weißöle (Trimmer 2004) schlussfolgert die EFSA, dass es für die mikrokristallinen Wachse in Lebensmittelqualität keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential gibt (EFSA 2013b).

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass Weißöle in Lebensmittelqualität, die den dafür geltenden Grenzwert für Benzo[*a*]pyren (BaP) einhielten, weder in oralen noch dermalen Studien an Versuchstieren Hinweise auf ein kanzerogenes Potential zeigten (Trimmer et al. 2004).

## Dermatotoxizität

Die Toxizität und das Sensibilisierungspotential von Mineralölprodukten in der Haut sind gering. Bei Kaninchen führte die Behandlung mit einem Petrolatum-Paraffinwachs-Gemisch zu leichten Augenirritationen (CONCAWE 1999). Beim Menschen resultierte ein Patch-Test unter nicht-okklusiven Bedingungen mit einem Petrolatum-Paraffinwachs-Gemisch in einem milden Erythem (CONCAWE 1999). Darüber hinaus wurde in einer Patch-Test-Studie mit 80.000 Patienten gezeigt, dass medizinische Weißöle kein Sensibilisierungspotenzial in der menschlichen Haut aufweisen (Schnuch et al. 2006).

### 3.1.3 Exposition

Die Exposition für den Verbraucher gegenüber MOSH und MOAH resultiert in erster Linie aus der oralen Aufnahme über Lebensmittel sowie der inhalativen Aufnahme über die Luft (DFG 2008). Dazu kommt eine mögliche dermale Absorption. Für kosmetische Mittel ist hauptsächlich die dermale Exposition relevant, sowie die indirekte orale Exposition (Hand-zu-Mund-Kontakt, Hand-zu-Lebensmittel-Kontakt); für Lippenpflegeprodukte ist es auch die orale Aufnahme.

#### *Dermale Penetration und Absorption*

Studien zur dermalen Absorption bzw. Penetration von MOSH wurden mit radioaktiv markierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen durchgeführt. Wurde Schweinehaut 24 Stunden lang *in vitro* mit  $^3\text{H}$ -Docosan (C22; 3 mg/cm<sup>2</sup>) oder  $^{14}\text{C}$ -Hexadecan (C16; 5 mg/cm<sup>2</sup>) in Petrolatum, Polydecene (C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>)<sub>x</sub>, Mineralöl, Sojabohnenöl oder kosmetischer w/o Creme behandelt, so fanden sich im *Stratum corneum* zwischen 97,6 % (w/o Creme) und 99,3 % (Petrolatum), in der Epidermis unterhalb des *Stratum corneums* zwischen 1,2 % (w/o Creme) und 0,4 % (Petrolatum), sowie in der Dermis zwischen 1,1 % (w/o Creme) und 0,3 % (Petrolatum) des radioaktiv markierten Hexadecans wieder; die Verteilung für Docosan war ähnlich. Die dermale Absorption, nicht aber der Transport in die Rezeptorflüssigkeit, war abhängig vom verwendeten Vehikel (Brown et al. 1995). Bei Meerschweinchen *in vivo*, die über 48 Stunden mit  $^{14}\text{C}$ -Hexadecan (C16, ohne Vehikel, gelöst in Heptan), Docosan (C22) oder Mineralöl als Vehikel behandelt wurden, fanden sich durchschnittlich 3-15 % des radioaktiven Tracers in der Epidermis, aber nur 0,1 % in der Dermis sowie insgesamt 0,1 % in anderen Geweben (Leber, Niere) wieder. Im Blut war keine Radioaktivität detektierbar (Rossmiller and Hoekstra 1966a). Die Aufnahme von  $^{14}\text{C}$ -Hexadecan über die Haut zeigte dabei eine deutliche Abhängigkeit vom Vehikel; ab einer Kohlenstoffkettenlänge von C22 nahm die Aufnahme ab. In einem weiteren Versuch an haarlosen Mäusen *in vivo* wurde auf die mit Aceton vorbehandelte Haut für 2,5 Stunden  $^3\text{H}$ -Docosan in unverdünntem Petrolatum oder 1 % Petrolatum in Propylenglycol:Ethanol (7:3 v/v) aufgetragen. Es ist davon auszugehen, dass die mit Aceton vorbehandelte Haut in ihrer Barrierefunktion eingeschränkt ist, da bei dem entsprechenden Versuch 10 % des in Petrolatum gelösten  $^3\text{H}$ -Docosans in tiefere Hautschichten penetrierte. Im Blut war  $^3\text{H}$ -Docosan allerdings auch hierbei nicht detektierbar (Brown et al. 1995). Eine Zusammenfassung der verschiedenen Studien zur Hautpenetration von Mineralölen und Wachsen, die in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden, wurde aktuell von Petry veröffentlicht (Petry et al. 2017).

Von unsubstituierten PAK ist bekannt, dass diese dermal absorbiert und bioverfügbar werden, wobei mit zunehmender Anzahl der Ringe die Absorptionsrate sinkt. Studien zur dermalen Aufnahme unsubstituierter PAK zeigten ebenfalls, dass diese stark vom verwendeten

Vehikel abhängt. Untersuchungen mit radioaktiv markiertem BaP belegten, dass nach 6-stündiger Behandlung von CF1 Mäusen *in vivo* mit 0,1 %  $^{14}\text{C}$ -BaP in niederviskosen Ölen oder 0,1 %  $^3\text{H}$ -BaP in Ölen oder Bitumen (Viskositätsbereich zwischen 32 cSt und  $69 \times 10^6$  cSt) radioaktives BaP im Blut nachweisbar war. Die Blutwerte für BaP nahmen mit steigender Viskosität des Vehikels ab (Potter et al. 1999).

Wurde menschliche Haut *in vitro* mit 0,1 %  $^{14}\text{C}$ -BaP, gelöst in nieder- und hochviskosen Ölen oder in Bitumen, behandelt, so war BaP in der Rezeptorflüssigkeit nachweisbar, auch hier in Abhängigkeit von der Viskosität des Öls (Potter et al. 1999). Für alkylierte polyzyklische und teilhydrierte Aromaten liegen dagegen bisher keine derartigen Untersuchungen vor.

Neben diesen Studien mit radioaktiv markierten Einzelsubstanzen wurde eine Vielzahl von mikroskopisch-histologischen Studien publiziert, bei denen Mineralöl und andere Öle nach dermalen Applikation im *Stratum corneum*, nicht aber in tieferen Hautschichten lokalisiert wurden. Diese Studien werden hier nicht gesondert diskutiert, da sie methodisch nicht geeignet waren, geringe Mengen an Kohlenwasserstoffen nachzuweisen und daher keine gesicherte Aussage über die Bioverfügbarkeit zulassen.

#### *Gastrointestinale Resorption*

Oral aufgenommene MOSH folgen dem Weg der intestinalen Resorption der Nahrungsfette. Sie werden vom Dünndarm vor allem in das lymphatische System resorbiert und nur zu einem geringeren Teil in die Leberpfortader (Albro and Fishbein 1970; Albro and Thomas 1974; Savary and Constantin 1967; Vost and Maclean 1984). Versuche an Ratten und Schweinen mit oraler Gabe von verschiedenen Weißölen (gelöst in Olivenöl oder enthalten in der Nahrung) in niedriger Dosierung ergaben Resorptionsraten von 20-88 % (Tulliez 1986; Halladay et al., 2002). Aus der Molekularmassenverteilung der MOSH in der Leber lässt sich ableiten, dass MOSH bis etwa C40 (weibliche Fischer 344 Ratten) bzw. C45 (Mensch) resorbiert werden (Barp et al., 2014; 2017a).

Unsubstituierte sowie einfach methylierte PAK werden nach Aufnahme im Verdauungstrakt über das lymphatische System sowie die Leberpfortader resorbiert (Harris et al. 2013, 2016; Ramesh et al. 2004; Lindstrom et al. 1987; Laher et al. 1984; Laher and Barrowman 1987, 1998). 2–3-Ringsysteme werden schneller und umfassender resorbiert als 5–6-Ringsysteme (IARC 2010; Chang 1943; Rahman et al. 1986). Für komplexere Gemische von hochalkylierten und teilhydrierten Aromaten (MOAH) fehlen zwar experimentelle Daten zur gastrointestinalen Resorption. Da MOAH strukturelle Merkmale von PAK und MOSH besitzen und ähnliche physikochemische Eigenschaften aufweisen, ist jedoch davon auszugehen, dass sie in vergleichbarer Weise über den Gastrointestinaltrakt resorbiert werden können.

#### *Aufnahme von MOSH aus kosmetischen Mitteln*

Um zu klären, inwieweit kosmetische Mittel zur Anreicherung von MOSH im menschlichen Körper beitragen, wurden bei 142 schwangeren Frauen der Zusammenhang zwischen dem Gebrauch verschiedener kosmetischer Mittel und der MOSH-Konzentration im Unterhautfettgewebe untersucht (Concin et al. 2011). Dabei wurde der Gebrauch kosmetischer Mittel über einen Fragebogen ermittelt. Eine multiple lineare Regressionsanalyse ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten MOSH-Werten im Fettgewebe und dem Gebrauch von Sonnencreme während der Schwangerschaft; es ergaben sich jedoch keine Korrelationen für den Gebrauch von Cremes zur Prävention von Schwangerschaftsstreifen,

von Brustcremes oder von Cremes, die aus medizinischen Gründen angewendet wurden. Auch der Gebrauch von Kosmetika im täglichen Leben wurde abgefragt: hier ergaben sich signifikante Korrelationen für den Gebrauch von Handcreme und Lippenstift, nicht aber für Bodylotions, Gesichtscreme oder Sonnencreme (Concin et al. 2011).

Insgesamt werfen diese Ergebnisse die Frage auf, inwieweit MOSH aus kosmetischen Mitteln über eine dermale Aufnahme zur Akkumulation im Körper beitragen. In Studien zu dermalen Penetration mit radioaktiven Tracern wurde weder *in vitro* in der Rezeptorflüssigkeit noch *in vivo* im Blut Radioaktivität detektiert. Wenn auch hier der Beobachtungszeitraum nicht über 48 Stunden hinausging, so scheinen MOSH über die dermale Expositionsrouten kaum systemisch verfügbar zu werden. Einerseits ist offensichtlich, dass MOSH sich im Körper insbesondere durch die Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt anreichern können, andererseits gibt es keine eindeutigen Befunde, dass Kosmetika über eine dermale Absorption dazu relevant beitragen würden. So ist es z. B. überraschend, warum der Gebrauch von Sonnencreme in der Schwangerschaft zur Akkumulation von MOSH im Fettgewebe beitragen würde, der Gebrauch von Gesichtscreme oder Bodylotion aber nicht. Anders bei Lippenstift: hier ist von einer oralen Aufnahme auszugehen, die zur Gesamtbelastung beitragen kann. Eine mögliche orale Aufnahme könnte auch erklären, warum eine Korrelation zwischen dem Gebrauch von Handcreme oder Sonnencreme und höheren MOSH-Konzentrationen im Fettgewebe besteht. So könnten MOSH von den Händen auf Lebensmittel übertragen und mitgegessen werden. Eine weitere Möglichkeit zur oralen Aufnahme besteht durch Hand-zu-Mund-Kontakt. Weitergehende Analysen des Datensatzes von Concin et al. (2011) durch das BfR deuten darauf hin, dass Frauen, die sowohl von Lippenstift als auch Handcreme und Sonnencreme Gebrauch machten, im Mittel 2,2-fach höhere MOSH-Gehalte im Fettgewebe aufwiesen als Frauen, die keines dieser Produkte verwendeten.

#### *Orale Aufnahme von MOSH aus Lippenpflegeprodukten*

Auf Grundlage von tierexperimentellen Studien zur oralen Aufnahme wurden bisher Weißöle und Wachse mit niedriger Viskosität bzw. niedrigerem C-Zahlbereich (JECFA 1995, 2012) als potentiell problematisch angesehen, da diese hinsichtlich ihrer Akkumulation in Fischer 344-Ratten, unter anderem zu entzündlichen granulomatösen Prozessen in der Leber führen können.

Gemäß der Empfehlung Nr. 14 von Cosmetics Europe (2014) sollen in Lippen- und Mundpflegeprodukten nur solche Mineralölkohlenwasserstoffe eingesetzt werden, für die ein ADI-Wert abgeleitet wurde. Dabei handelt es sich um Mineralöle und mikrokristalline Wachse in Lebensmittelqualität, die eine Kohlenstoffkettenlänge von mindestens 25 C-Atomen (beim 5 % Siedepunkt), ein Molekulargewicht von mindestens 480 Da (Dalton) sowie einen Viskositätswert von mindestens 8,5 centi Stokes (cSt) haben. Diese Einschränkung nimmt Bezug auf Stellungnahmen von JECFA (2002, 2012), die für Mineralöle mittlerer Viskosität einen ADI von 10 mg/kg KG festgelegt haben. Für hochviskose Mineralöle (ab 28 C-Atomen, 500 Da und 11 cSt) und mikrokristalline Wachse (ab 25 C-Atomen, 500 Da und 11 cSt) beträgt der von JECFA abgeleitete ADI 20 mg/kg KG (JECFA 2002). Die EFSA hat einen Gruppen-ADI von 12 mg/kg KG für mittel- und hochviskose Mineralöle festgelegt (EFSA 2009, 2013a). Langkettige Substanzen mit einer Kohlenstoffanzahl über 35 gelten oral als schlecht bioverfügbar (EFSA 2012). Die ADI-Werte wurden für Mineralölqualitäten abgeleitet, die den Reinheitsanforderungen für den Einsatz in Lebensmitteln genügen und entsprechende Aufreinigungsschritte zur Minimierung der Aromatenanteile durchlaufen haben.

Allerdings belegen die in der Schweiz und Deutschland durchgeführten Analysen von ca. 240 Lippenpflegeprodukten, dass in zahlreichen Produkten mehr als 5 % der MOSH kürzerkettig waren, d. h. weniger als 25 C-Atome enthielten ist. Diese niedrigmolekularen MOSH (< C25) wurden in Anteilen nachgewiesen, die die Empfehlung von Cosmetics Europe deutlich überschritten. Bei diesen Produkten wäre der Verbraucher auch gegenüber diesen stärker akkumulierenden MOSH oral exponiert.

Nach den SCCS Notes of Guidance (2012) werden pro Tag 57 mg Lippenstift aufgetragen; unter einer „worst case“-Annahme werden diese vollständig verschluckt. Auf Basis der vom BfR in Lippenpflegeprodukten vom deutschen Markt ermittelten MOSH-Gehalte zwischen 8,2 % und 74 % ergibt sich eine tägliche externe Aufnahmedosis an MOSH zwischen 0,08 und 0,7 mg/kg Körpergewicht, die im Bereich der von der EFSA für Lebensmittel geschätzten tägliche Aufnahmedosis von 0,03 bis 0,3 mg/kg Körpergewicht liegt (EFSA 2012). Lippenpflegeprodukte können daher in relevantem Maße zur Gesamtexposition gegenüber MOSH beitragen.

Die Analysenumfang der vom deutschen Markt untersuchten Lippenpflegeprodukte ist allerdings gering und nicht repräsentativ. Zur Bewertung wären repräsentative Monitoringdaten notwendig, um zu klären, wieviel Mineralöl in Lippenpflegeprodukten auf dem deutschen Markt enthalten ist, und wie diese Mineralöl-Gemische zusammengesetzt sind.

### 3.1.4 Risikocharakterisierung

#### *Dermale Aufnahme*

Nach heutiger Datenlage gibt es keine in sich schlüssigen und belastbaren Hinweise, dass MOSH aus kosmetischen Mitteln über eine dermale Aufnahme in relevantem Ausmaß zu deren Akkumulation im Körper beitragen.

Für mineralöhlhaltige Kosmetika mit eventuell vorhandenen MOAH-Anteilen gilt, dass laut EU-Kosmetikverordnung 1223/2009 die Mineralölprodukte auf Kanzerogenität geprüft sein müssen, bevor sie in kosmetischen Mitteln verwendet werden. Ein weiterer Test auf Mutagenität von Mineralölen ist der modifizierter Ames-Test, ein MI < 1 bedeutet Abwesenheit eines mutagenen Potenzials.

In Praxi stellt das IP346-Verfahren einen Eingangstest dar, um weitere Aufreinigungsschritte, wie z. B. Hydrierungen zur Minimierung der aromatischen Restgehalte anzuschließen. Die weiteren Reinigungsschritte führen stufenweise sowohl zu niedrigeren mit DMSO extrahierbaren Anteilen als auch zu niedrigeren MI-Werten. Für die finale Aufreinigungsstufe eines niedrigviskosen Weißöls, das in kosmetischen Produkten eingesetzt wird, wurden auf dem 17. BfR-Forum Verbraucherschutz Werte für DMSO-Extrakte von < 0,2 Gew-% und ein MI-Wert von 0,02 berichtet. Es ergaben sich somit keine Hinweise auf Kanzerogenität oder Mutagenität. Die technologisch erreichten MOAH-Restgehalte lagen für ein niedrigviskoses Weißöl bei < 250 ppm. Die in den kosmetischen Mitteln eingesetzten aufgereinigten Mineralölfractionen erfüllen damit die Reinheitsanforderungen für Arzneimittel.

Insgesamt lässt sich auf Basis der derzeitigen wissenschaftlichen Literatur und des sehr verbreiteten und langjährigen täglichen Gebrauchs solcher Produkte auf der Haut, bei gleichzeitigem Fehlen klinischer und epidemiologischer Hinweise, kein gesundheitliches Risiko für den Verbraucher durch die dermale Anwendung mineralöhlhaltiger kosmetischer Mittel ableiten.

### Orale Aufnahme

Die tägliche orale Aufnahme von MOSH über mineralölhaltige Lippenpflegeprodukte liegt mit Werten bis 0,7 mg/kg Körpergewicht im Bereich der von der EFSA über Nahrungsmittel ermittelten Aufnahme und kann so einen relevanten Beitrag zu Gesamtexposition und Akkumulation leisten. Jedoch verdeutlicht ein Vergleich mit dem ADI-Wert für mittel- und hochviskose Mineralöle (ADI = 12 mg/kg Körpergewicht und Tag, EFSA 2009, 2013a) bzw. dem ADI-Wert für mikrokristalline Wachse (Gruppen-ADI = 20 mg/kg Körpergewicht und Tag für hochviskose Mineralöle und mikrokristalline Wachse, JECFA 2002), dass weniger als 10 % dieser ADI-Werte durch die orale Aufnahme von MOSH über Lippenpflegeprodukte ausgeschöpft werden. Dies gilt auch, wenn man zusätzlich die Aufnahme über Lebensmittel berücksichtigt. Voraussetzung dieses Vergleichs ist jedoch, dass keine niedrigviskosen Mineralöle in Lippenpflegeprodukten eingesetzt wurden.

MOSH können in Geweben akkumulieren, sie wurden in verschiedenen menschlichen Geweben nachgewiesen. Grundsätzlich ist Akkumulation von Fremdstoffen im menschlichen Körper unerwünscht, stellt jedoch für sich genommen noch keinen adversen Effekt dar. Die Relevanz der in Fütterungsstudien mit niedrigviskosen Mineralölen bisher nur an weiblichen Fischer 344 Ratten in der Leber nachgewiesenen entzündlich bedingten Granulome für den Menschen ist unklar. Hier besteht Klärungsbedarf. Für mittel- und hochviskose Mineralöle und für mikrokristalline Wachse ergaben dagegen Fütterungsstudien keine Hinweise auf Granulombildung in der Leber.

Unter Berücksichtigung der beobachteten Granulombildung hatten JECFA und EFSA für bestimmte hochaufgereinigte mittel- und hochviskose Mineralöle und mikrokristallinen Wachse ADI-Werte abgeleitet und als Lebensmittelzusatzstoffe zugelassen. Durch die Spezifizierung von Mindestwerten für die C-Zahl beim 5 % Siedepunkt und für die Viskosität wurde der Anteil der kritischen niedrigviskosen Mineralöle mit niedriger C-Zahl, für die auch kein ADI-Wert abgeleitet wurde, in den zugelassenen Fraktionen minimiert. Die Empfehlung Nr. 14 von Cosmetics Europe greift dies auf und empfiehlt, nur solche Mineralöle zu verwenden, für die ADI-Werte abgeleitet wurden.

Für die orale Aufnahme der MOSH über Lippenpflegeprodukte, die die Empfehlung von Cosmetics Europe einhalten, ist daher kein Risiko hinsichtlich einer Granulombildung in der Leber zu erwarten. Werden jedoch Öle verwendet, die erhöhte Anteile von niedrigmolekularen Kohlenwasserstoffen mit  $C < 25$  enthalten, bestehen noch gewisse Unsicherheiten, da die Relevanz der durch diese Öle in Fischer 344 Ratten induzierten Granulome für den Menschen unklar ist und diskutiert wird.

Die Mineralölfractionen, für die ein ADI-Wert abgeleitet wurde, sind nicht nur durch bestimmte physikalisch-chemische Anforderungen charakterisiert, sondern müssen auch spezifizierte Reinheitsanforderungen erfüllen. Dies betrifft z. B. bestimmte Aufreinigungsprozesse und die entsprechenden Reinheitsanforderungen für Lebensmittel. Diese lebensmittelreinen mittel- und hochviskosen Weißöle waren in *in vivo*-Tests nicht kanzerogen. Auch für mikrokristalline Wachse in Lebensmittelqualität gibt es keine Hinweise auf Kanzerogenität. Bei Verwendung dieser als Lebensmittelzusatzstoffe zugelassenen Qualitäten und Reinheitsgrade in Lippenpflegeprodukten sind daher keine kanzerogenen Effekte zu erwarten.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei Einhaltung der Empfehlung Nr. 14 von Cosmetics Europe, d. h. der Verwendung von Mineralölfractionen mit einem ADI-Wert, die sowohl die damit verbundenen Spezifikationen hinsichtlich der physikalisch-chemischen Parameter

als auch der Reinheitsanforderungen erfüllen, keine gesundheitlichen Effekte zu erwarten sind.

### 3.2 Bewertungen durch Expertengremien

#### **Beratungen in der BfR-Kommission für kosmetische Mittel**

Die Frage der gesundheitlichen Bewertung von MOSH und MOAH in kosmetischen Mitteln, insbesondere in Hinblick auf die Entstehung von Hautkrebs, wurde in der 15., 16. und 17. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel diskutiert (BfR 2016a, 2016b, 2017).

Die Protokolle sind auf der Internetseite des BfR veröffentlicht.

- [http://www.bfr.bund.de/de/bfr\\_kommission\\_fuer\\_kosmetische\\_mittel-309.html](http://www.bfr.bund.de/de/bfr_kommission_fuer_kosmetische_mittel-309.html)

#### **Bewertungen durch internationale Expertengremien (Health Canada, ECHA, IARC)**

In der jüngeren Vergangenheit wurden Mineralöle, die auch in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden, von verschiedenen Stellen toxikologisch bewertet. Insbesondere zu pharmazeutischem Weißöl (Paraffinum liquidum) liegen Stellungnahmen vor, in denen neben der oralen auch die dermale Exposition berücksichtigt wurde (Health Canada 2015, ECHA 2015, IARC 2012). In all diesen Stellungnahmen wird zusammenfassend gefolgert, dass von hochverarbeiteten Mineralölprodukten (Weißölen) keine gesundheitliche Gefährdung ausgeht; dies gilt auch für Kosmetika.

Von besonderer Bedeutung ist die Einschätzung durch die kanadische Gesundheitsbehörde „Health Canada“, da hier gezielt Mineralöle in kosmetischen Mitteln begutachtet wurden. Bei ihren Einschätzungen sind sich die Experten einig, dass das karzinogene Potential mit steigendem Raffinierungsgrad abnimmt. Obwohl sich diese Bewertung in erster Linie auf die unsubstituierten PAK im Mineralöl bezieht, unterstreicht laut Health Canada auch das Fehlen epidemiologischer Befunde die gesundheitliche Unbedenklichkeit von medizinischen Weißölen. In Übereinstimmung damit hat auch die EFSA (2012) im Rahmen einer Neubewertung von lebensmitteltauglichen Mineralölfraktionen (Mineralöl (P100, P70 und P70(H) und mikrokristallines Wachs) die bestehenden ADI-Werte für die orale Aufnahme von Weißöl bestätigt und diese Gruppe mit einer niedrigen Priorität für eine Neubewertung eingestuft.

Neben Weißöl wird u. a. auch Petrolatum (CAS Nr.: 8009-03-8) als Inhaltsstoff kosmetischer Mittel eingesetzt; auch für Petrolatum gilt, dass der Raffinationshergang vollständig bekannt und der Ausgangsstoff nicht kanzerogen sein darf. Petrolatum ist ein komplexes Kohlenwasserstoff-Gemisch aus Weichwachs und Paraffin in unterschiedlichen Mengenanteilen. Petrolatum besteht hauptsächlich aus gesättigten kristallinen und flüssigen Kohlenwasserstoffen mit einer Kettenlänge von größer C25. Neben Petrolatum, das den pharmazeutischen Reinheitsanforderungen genügt, gibt es auch technisches Petrolatum mit abweichenden Eigenschaften (z. B. höherer PAK-Gehalt). Bei der Risikobewertung zu Petrolatum ging Health Canada davon aus, dass in kosmetischen Mitteln eingesetztes Petrolatum ein Gemisch bestehend aus medizinischem Weißöl und medizinischem Wachs ist. Unter diesen Reinheitsanforderungen sollten polyzyklische aromatische 3-7er-Ringsysteme durch die aufwendige Raffination fast vollständig aus dem Endprodukt Petrolatum eliminiert worden sein. Dies wurde für die 16 unsubstituierten EPA-PAK in einer Auswahl von kosmetischen Mitteln durch entsprechende Analytik bestätigt. Die EPA-PAK konnten, wenn überhaupt, nur in Spuren

nachgewiesen werden. In ihrer Bewertung kommt die kanadische Behörde daher zu dem Schluss, dass die Verwendung von Petrolatum in kosmetischen Mitteln für den Verbraucher unbedenklich ist. MOAH wurden in dieser Bewertung nicht spezifisch adressiert.

### 3.3 Handlungsempfehlungen/Maßnahmen

Die EU-Kosmetikverordnung macht klare Vorgaben für die Verwendung von Destillaten bzw. Produkten, die aus Mineralöl-Gemischen hergestellt werden, insbesondere im Hinblick auf den Ausschluss möglicher mutagener und kanzerogener Eigenschaften. Zusätzlich gilt, dass der Hersteller/Inverkehrbringer sicherstellen muss, dass seine Produkte nicht die Gesundheit des Verbrauchers gefährden.

Für Lippenpflegeprodukte gibt es darüber hinaus die Empfehlung Nr. 14 des Europäischen Verbandes der Kosmetik-Hersteller Cosmetics Europe. Das BfR empfiehlt sicherzustellen, dass Hersteller die Cosmetics Europe Empfehlung einhalten, um zu gewährleisten, dass nur solche Mineralölfractionen und -reinheitsgrade als Inhaltsstoffe verwendet werden, für die von der JECFA/EFSA ein ADI-Wert abgeleitet wurde.

#### Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema „Mineralöl“:

[Fragen und Antworten des BfR zu Mineralöl in kosmetischen Mitteln](#)

[Fragen und Antworten zu Mineralöl-Übergängen aus Verpackungsmaterialien auf Lebensmittel](#)

17. BfR-Forum Verbraucherschutz „Mineralöl im Fokus des gesundheitlichen Verbraucherschutzes“ zum aktuellen Stand der Diskussion vom 7. bis 8.12.2017

- Tagungsband

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/mineraloel-im-fokus-des-gesundheitlichen-verbraucherschutzes-abstracts.pdf>

- Livestream

<http://bfr.westream.biz/media/>

### 4 Referenzen

Albro, P. W., Fishbein, L. (1970). Absorption of aliphatic hydrocarbons by rats. *Biochim Biophys Acta*, 219(2), 437-446.

Albro, P. W., Thomas, R. O. (1974). Metabolism of phytane in rats. *Biochim Biophys Acta*, 372(1), 1-14.

Barp, L., Kornauth, C., Wuerger, T., Rudas, M., Biedermann, M., Reiner, A., Grob, K. (2014). Mineral oil in human tissues, Part I: concentrations and molecular mass distributions. *Food Chem Toxicol*, 72, 312-321. doi: 10.1016/j.fct.2014.04.029

BfR (2016a). Protokoll der 15. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel vom 05. Mai 2015. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/15-sitzung-der-bfr-kommission-fuer-kosmetische-mittel.pdf>

BfR (2016b). Protokoll der 16. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel vom 27. Oktober 2015. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/16-sitzung-der-bfr-kommission-fuer-kosmetische-mittel.pdf>

- BfR (2017). Protokoll der 17. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel vom 26. April 2017. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/17-sitzung-der-bfr-kommission-fuer-kosmetische-mittel.pdf>
- Biedermann M, Fiselier K and Grob K, (2009a). Aromatic hydrocarbons of mineral oil origin in foods: method for determining the total concentration and first results. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 8711-8721. Biedermann M and Grob K, (2009b). How "white" was the mineral oil in the contaminated Ukrainian sunflower oils? *European Journal of Lipid Science and Technology*, 111, 313-319.
- Biles, R.W., McKee, R.H., Lewis, S.C., Scala, R.A., Depass L.R., (1988). Dermal carcinogenic activity of petroleum-derived middle distillate fuels *Toxicology*, 53 (1988), pp. 301–314.
- Biedermann M, Munoz C., Grob K. (2017). Update of on-line coupled liquid chromatography – gas chromatography for the analysis of mineral oil hydrocarbons in foods and cosmetics. *Source of the Document Journal of Chromatography A*, 1521, pp. 140-149
- Blackburn, G. R., Roy, T. A., Bleicher, W. T., Reddy, M. V., & Mackerer, C. R. (1996). Comparison of Biological and Chemical Predictors of Dermal Carcinogenicity of Petroleum Oils. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 11(1-4), 201-210. doi: 10.1080/10406639608544667.
- Boogaard, P. J., Goyak, K. O., Biles, R. W., van Stee, L. L., Miller, M. S., & Miller, M. J. (2012). Comparative toxicokinetics of low-viscosity mineral oil in Fischer 344 rats, Sprague-Dawley rats, and humans—implications for an Acceptable Daily Intake (ADI). *Regul Toxicol Pharmacol*, 63(1), 69-77. doi: 10.1016/j.yrtph.2012.02.014
- Brown, B. E., Diembeck, W., Hoppe, U., & Elias, P. M. (1995). Fate of topical hydrocarbons in the skin. *JOURNAL OF THE SOCIETY OF COSMETIC CHEMISTS*, 46(1), 1-9.
- BS 2000-346:1996. IP346/92 (2004) Methods of test for petroleum and its products. Determination of polycyclic aromatics in unused lubricating base oils and asphaltene free petroleum fractions. Dimethyl sulphoxide extraction refractive index method.
- Carlton, W. W., Boitnott, J. K., Dungworth, D. L., Ernst, H., Hayashi, Y., Mohr, U., Ward, J. M. (2001). Assessment of the morphology and significance of the lymph nodal and hepatic lesions produced in rats by the feeding of certain mineral oils and waxes. Proceedings of a pathology workshop held at the Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research Hannover, Germany, May 7-9, 2001. *Exp Toxicol Pathol*, 53(4), 247-255. doi: 10.1078/0940-2993-00198
- Chang, L. H. (1943). The fecal excretion of polycyclic hydrocarbons following their administration to the rat. *J. Biol Chem.* 151(1), 93-99
- Chasey, K. L., & McKee, R. H. (1993). Evaluation of the dermal carcinogenicity of lubricant base oils by the mouse skin painting bioassay and other proposed methods. *Journal of Applied Toxicology*, 13(1), 57-65. doi: 10.1002/jat.2550130112
- CIR (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel) (1984). Final report on the safety assessment of fossil and synthetic waxes. *Journal of the American College of Toxicology*. 3 (3): 43-99.
- CONCAWE (Conservation of Clean Air and Water in Europe), (1984). Assessment and comparison of the composition of food-grade white oils and waxes manufactured from petroleum by catalytic hydrogenation versus conventional treatment. CONCAWE report N°84/60. CONCAWE, Brussels, Belgium.
- CONCAWE (Conservation of Clean Air and Water in Europe) (1994). The use of dimethylsulphoxide (DMSO) extract by the IP346 method as an indicator of the carcinogenicity of lubricant base oils and distillate aromatic extracts. Concawe report no 94/51. CONCAWE Brussels, Belgium.
- CONCAWE (Conservation of Clean Air and Water in Europe) (2016). Critical review of the relationship between IP346 and dermal carcinogenic activity. (Concawe report No. 06/16. Concawe Brussels, Belgium.

- Concin, N., Hofstetter, G., Plattner, B., Tomovski, C., Fiselier, K., Gerritzen, K., Grob, K. (2008). Mineral oil paraffins in human body fat and milk. *Food Chem Toxicol*, 46(2), 544-552. doi: 10.1016/j.fct.2007.08.036
- Concin, N., Hofstetter, G., Plattner, B., Tomovski, C., Fiselier, K., Gerritzen, K., Grob, K. (2011). Evidence for cosmetics as a source of mineral oil contamination in Women. *Journal of Women's Health*, 20(11), 1713-1719. doi: 10.1089/jwh.2011.2829
- Cosmetics Europe (2014). Recommendation No. 14: Mineral Hydrocarbons in oral and lip care. <https://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/recommendations.html>
- Cruickshank, C. N., & Squire, J. R. (1993). Skin cancer in the engineering industry from the use of mineral oil. 1949. *British Journal of Industrial Medicine*, 50(4), 289-300.
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2008) Forschungsbericht "Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), Verlag VCH-Wiley, Weinheim
- ECHA (European Chemicals Agency), 2015. Published information on the REACH Registration Dossier on White mineral oil (petroleum) (CAS Number 8042-47-5). Available from <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>.
- EFSA (European Food Safety Authority), (2008). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. *The EFSA Journal*, 724, 1-114.
- EFSA (2009) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the use of high viscosity white mineral oils as a food additive. *EFSA Journal* 2009;7(11):1387, 1-39.
- EFSA (2012). Scientific Opinion on Mineral Oil Hydrocarbons in Food. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *EFSA Journal* 2012;10(6):2704
- EFSA (2013a) Panel on Food additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific opinion on the safety assessment of medium viscosity white mineral oils with a kinematic viscosity between 8.5 – 11 mm<sup>2</sup>/s at 100 °C for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal* 2013;11(1):3073.
- EFSA (2013b) Panel on Food additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific opinion on the re-evaluation of microcrystalline wax (E 905) as a food additive. *EFSA Journal* 2013,11(4): 3146
- Fleming, K. A., Zimmerman, H., & Shubik, P. (1998). Granulomas in the livers of humans and Fischer rats associated with the ingestion of mineral hydrocarbons: A comparison. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 27(1 I), 75-81. doi: 10.1006/rtph.1997.1109
- Griffis, L. C., Twerdok, L. E., Francke-Carroll, S., Biles, R. W., Schroeder, R. E., Bolte, H., Rojko, J. (2010). Comparative 90-day dietary study of paraffin wax in Fischer-344 and Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol*, 48(1), 363-372. doi: 10.1016/j.fct.2009.10.024
- Grob, K. (2014). Update on recycled paperboard and its compliance for food contact. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, 9(3), 213-219. doi: 10.1007/s00003-014-0903-y
- Halladay, J. S., Mackerer, C. R., Twerdok, L. E., & Sipes, I. G. (2002). Comparative pharmacokinetic and disposition studies of [1-14C]1-eicosanycyclohexane, a surrogate mineral hydrocarbon, in female Fischer-344 and Sprague-Dawley rats. *Drug Metab Dispos*, 30(12), 1470-1477.
- Harris, K. L., Banks, L. D., Mantey, J. A., Huderson, A. C., & Ramesh, A. (2013). Bioaccessibility of polycyclic aromatic hydrocarbons: relevance to toxicity and carcinogenesis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 9(11), 1465-1480
- Health Canada Environment Canada (2015) Draft Screening Assessment. Petroleum Sector Stream Approach. *Petrolatum and Waxes [Stream 4]*. Chemical Abstracts Service

- Registry Numbers: 8009-03-8, 64742-61-6, 64743-01-7. Available from:  
[http://www.ec.gc.ca/ese-ees/E78B1855-EE77-40D6-BBC7-964AF3A8E3EB/DSAR\\_PSSA4\\_Petrolatum%20and%20Waxes\\_EN.pdf](http://www.ec.gc.ca/ese-ees/E78B1855-EE77-40D6-BBC7-964AF3A8E3EB/DSAR_PSSA4_Petrolatum%20and%20Waxes_EN.pdf).
- Health Canada Environmant Canada (2016) Screening Assessment. Petroleum Sector Stream Approach. Petrolatum and Waxes [Stream 4]. Chemical Abstracts Service Registry Numbers: 8009-03-8, 64742-61-6, 64743-01-7. [http://www.ec.gc.ca/ese-ees/E78B1855-EE77-40D6-BBC7-964AF3A8E3EB/FSAR\\_PSSA4-Petrolatum%20and%20Waxes\\_EN.pdf](http://www.ec.gc.ca/ese-ees/E78B1855-EE77-40D6-BBC7-964AF3A8E3EB/FSAR_PSSA4-Petrolatum%20and%20Waxes_EN.pdf). Letzter Zugriff: 03.08.2016.
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012). Mineral oils, untreated or mildly treated IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol. 100F. IARC Press, Lyon, France. 179 pp.
- JECFA (2002) FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization), 2002. Evaluation of certain food additives: fifty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on food Additives. WHO Technical Report Series 913. Available from [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_913.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_913.pdf).
- JECFA (2012) FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization), 2012. Evaluation of certain food additives: Seventy-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 974.
- Kantonales Labor Basel Stadt (2012). [http://www.gesundheitsschutz.bs.ch/dms/gesundheitschutz/download/konsumumwelt/berichte/berichte-2012/Paraffine\\_2012.pdf](http://www.gesundheitsschutz.bs.ch/dms/gesundheitschutz/download/konsumumwelt/berichte/berichte-2012/Paraffine_2012.pdf).
- Kantonales Labor Basel Stadt (2014a). <http://www.gesundheitsschutz.bs.ch/dms/gesundheitschutz/download/konsumumwelt/berichte/berichte-2014/Kinderkosmetik-2014.pdf>
- Kantonales Labor Basel Stadt (2014b). <http://www.gesundheitsschutz.bs.ch/dms/gesundheitschutz/download/konsumumwelt/berichte/berichte-2014/Lippenstift-Paraffine-2014/Lippenstift%20Paraffine%202014.pdf>
- Kantonales Labor Basel Stadt (2016) [www.kantonslabor.bs.ch/dam/jcr:9d192626.../Lipcare\\_2016.pdf](http://www.kantonslabor.bs.ch/dam/jcr:9d192626.../Lipcare_2016.pdf)
- Laher, J. M., Rigler, M. W., Vetter, R. D., Barrowman, J. A., & Patton, J. S. (1984). Similar bioavailability and lymphatic transport of benzo(a)pyrene when administered to rats in different amounts of dietary fat. *J Lipid Res*, 25(12), 1337-1342.
- Laher, J. M., & Barrowman, J. A. (1987). Role of the lymphatic system in the transport of absorbed 7,12-dimethylbenzanthracene in the rat. *Lipids*, 22(3), 152-155.
- LaVoie EJ, Bedenko V, Tulley-Freiler L and Hoffmann D, (1982). Tumor-initiating activity and metabolism of polymethylated phenanthrenes. *Cancer Research*, 42, 4045-4049.
- LaVoie EJ, Coleman DT, Rice JE, Geddie NG and Hoffmann D, (1985). Tumor initiating activity, mutagenicity, and metabolism of methylated anthracenes. *Carcinogenesis*, 6, 1483-1488.
- LaVoie EJ, Tulley-Freiler L, Bedenko V and Hoffman D, (1981). Mutagenicity, tumor-initiating activity, and metabolism of methylphenanthrenes. *Cancer Research*, 41, 3441-3447.
- Lijinsky, W., Garcia, H., Terracine, B., Saffiotti, U. (1965) Tumorigenic Activity of Hydrogenated Derivatives of Dibenz[a,h]anthracen. *J. Nat. Cancer Insitute* 34, 1-6
- Lijinsky, W., Garcia, H (1972). Skin carcinogenesis tests of hydrogenated Derivatives of Anthrene and other polynuclear hydrocarbons. *Z. Krebsforschung* 77, 226-230
- Lindstrom, M. B., Barrowman, J. A., & Borgstrom, B. (1987). Fate of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene absorbed from the rat intestine and transported in chylomicrons. *Lipids*, 22(4), 278-281

- Mackerer, C. R., Griffis, L. C., Grabowski Jr, J. S., & Reitman, F. A. (2003). Petroleum mineral oil refining and evaluation of cancer hazard. *Appl Occup Environ Hyg*, 18(11), 890-901. doi: 10.1080/10473220390237467
- Margaroni, D., (1999) "White oils and the food industry", *Industrial Lubrication and Tribology*, Vol. 51 Iss: 1, pp.6 - 12.
- McKee, R.H. W.A. Stubblefield, S.C. Lewis, R.A. Scala, G.S. Simon, L.R. DePass, Evaluation of the dermal carcinogenic potential of tar sands bitumen-derived liquids, *Fundam Appl Toxicol*, 7 (1986) 228-235
- McKee R. H., Lewis, S. C., (1987) Evaluation of the dermal carcinogenic potential of liquids produced from the Cold Lake heavy oil deposits of Northeast Alberta Canadian *Journal of Physiology and Pharmacolog*, 65(8): 1793-1797, 10.1139/y87-279
- McKee, R.H., Hinz, J.P., Traul, K. A. (1987). Assessment of the potential reproductive and subchronic toxicity of EDS coal liquids in Sprague-Dawley rats. *Toxicology*. 46 (3): 267-280.
- McKee, R. H., Daughtrey, W. C., Freeman, J. J., Federici, T. M., Phillips, R. D., & Plutnick, R. T. (1989). The dermal carcinogenic potential of unrefined and hydrotreated lubricating oils. *Journal of Applied Toxicology*, 9(4), 265-270.
- McKee, R. H., Scala, R. A., & Chauzy, C. (1990). An evaluation of the epidermal carcinogenic potential of cutting fluids. *Journal of Applied Toxicology*, 10(4), 251-256. doi: 10.1002/jat.2550100405
- McKee, R. H., Drummond, J. G., Freeman, J. J., Letinski, D. J., & Miller, M. J. (2012). Light white oils exhibit low tissue accumulation potential and minimal toxicity in F344 rats. *Int J Toxicol*, 31(2), 175-183. doi: 10.1177/1091581811432940
- McKee, R. H., Schreiner, C. A., Nicolich, M. J., & Gray, T. M. (2013). Genetic toxicity of high-boiling petroleum substances. *Regul Toxicol Pharmacol*, 67(2 Suppl), S75-85. doi: 10.1016/j.yrtph.2013.05.004
- McKee, R. H., Nicolich, M., Roy, T., White, R., & Daughtrey, W. C. (2014). Use of a statistical model to predict the potential for repeated dose and developmental toxicity of dermally administered crude oil and relation to reproductive toxicity. *Int J Toxicol*, 33(1 Suppl), 17S-27S. doi: 10.1177/1091581813504226
- Miller, M. J., Lonardo, E. C., Greer, R. D., Bevan, C., Edwards, D. A., Smith, J. H., & Freeman, J. J. (1996). Variable responses of species and strains to white mineral oils and paraffin waxes. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 23(1 I), 55-68. doi: 10.1006/rtph.1996.0009
- Nash, J. F., Gettings, S. D., Diembeck, W., Chudowski, M., & Kraus, A. L. (1996). A toxicological review of topical exposure to white mineral oils. *Food and Chemical Toxicology*, 34(2), 213-225. doi: 10.1016/0278-6915(95)00106-9
- Natusch, D.F.S., Tomkins, B.A. (1978). Isolation of polycyclic organic compounds by solvent extraction with dimethyl sulfoxide. *Anal. Chem.* 50(11), 1429- 1434
- Nicolich, M. J., Simpson, B. J., Murray, F. J., Roth, R. N., & Gray, T. M. (2013). The development of statistical models to determine the relationship between aromatic-ring class profile and repeat-dose and developmental toxicities of high-boiling petroleum substances. *Regul Toxicol Pharmacol*, 67(2 Suppl), S10-29. doi: 10.1016/j.yrtph.2012.11.015
- Niederer, M., Stebler, T. und Grob, K. (2015). Mineral oil and synthetic hydrocarbons in cosmetic lip products. *Int. J. Cosm. Sci.*, 1-7.
- NTP (1992) Mahler J.F., et al. 1992. NTP Technical Report on Toxicity Studies of Black Newsprint Inks Administered Topically to F344/N Rats and C3H Mice. National Toxicology Program Toxicity Report Series Number 17.
- Patterson, J., Maier, A., Kohrman-Vincent, M., & Dourson, M. L. (2013). Peer consultation on relationship between PAC profile and toxicity of petroleum substances. *Regul Toxicol Pharmacol*, 67(2 Suppl), S86-93. doi: 10.1016/j.yrtph.2012.11.005

- Patzelt, A., Lademann, J., Richter, H., Darvin, M. E., Schanzer, S., Thiede, G., Hauser, M. (2012). In vivo investigations on the penetration of various oils and their influence on the skin barrier. *Skin Res Technol*, 18(3), 364-369. doi: 10.1111/j.1600-0846.2011.00578.x
- Petry, T., Bury, D., Fautz, R., Hauser, M., Huber, B., Markowetz, A., Mishra, S., Rettinger, K., Schuh, W., Teichert, T. (2017). Review of data on dermal penetration of mineral oils and waxes used in cosmetic applications. *Toxicol. Lett.* 280, 70-78
- Plattner, B., (2007) Dissertation. Kontamination des Menschen mit mineralischen Paraffinen. Eine erste große Analyse in abdominellem Fettgewebe und in der Muttermilch. Medizinische Universität Innsbruck und Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck.
- Potter, D., Booth, E. D., Brandt, H. C. A., Loose, R. W., Priston, R. A. J., Wright, A. S., & Watson, W. P. (1999). Studies on the dermal and systemic bioavailability of polycyclic aromatic compounds in high viscosity oil products. *Arch Toxicol*, 73(3), 129-140. doi: 10.1007/s002040050597
- Rahman, A., Barrowman, J. A., & Rahimtula, A. (1986). The influence of bile on the bioavailability of polynuclear aromatic hydrocarbons from the rat intestine. *Can J Physiol Pharmacol*, 64(9), 1214-1218
- Ramesh, A., Walker, S. A., Hood, D. B., Guillen, M. D., Schneider, K., & Weyand, E. H. (2004). Bioavailability and risk assessment of orally ingested polycyclic aromatic hydrocarbons. *Int J Toxicol*, 23(5), 301-333.
- Rossmiller, J.D., Hoekstra, W.G. (1966) Hexadecane-induced hyperkeratinization of guinea pig skin. III. Cutaneous penetration of topically applied hexadecane-1-C-14 .The *Journal of investigative dermatology*. 47 (1): 39-43.
- Rossmiller, J.D., Hoekstra, W.G. (1966). Hexadecane-induced hyperkeratinization of guinea pig skin. IV. A comparison of free amino acid levels in normal and hyperkeratotic epidermis. *The Journal of investigative dermatology*. 47 (1): 44-48.
- Rushton, L., Bagga, S., Bevan, R., Brown, T. P., Cherrie, J. W., Holmes, P., . . . Hutchings, S. J. (2010). Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer*, 102(9), 1428-1437. doi: 10.1038/sj.bjc.6605637
- Rushton, L., Hutchings, S. J., Fortunato, L., Young, C., Evans, G. S., Brown, T., Van Tongeren, M. (2012). Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer*, 107 Suppl 1, S3-7. doi: 10.1038/bjc.2012.112
- Savary, P., Constantin, M. J. (1967). Sur la solubilisation micellaire de l'hexadécane et son passage dans la lymphe thoracique du rat. *Biochim Biophys Acta*, 137(2), 264-276
- SCF (Scientific Committee for Food), 1995. Opinion on mineral and synthetic hydrocarbons, SCF reports: 37th series. 25 Sept 1995. Available from [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports/scf\\_reports\\_37.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_37.pdf).
- Schnuch, A., Lessmann, H., Geier, J., & Uter, W. (2006). White petrolatum (Ph. Eur.) is virtually non-sensitizing. Analysis of IVDK data on 80 000 patients tested between 1992 and 2004 and short discussion of identification and designation of allergens. *Contact Dermatitis*, 54(6), 338-343. doi: 10.1111/j.0105-1873.2006.00854.x
- Scotter, M. J., Castle, L., Massey, R. C., Brantom, P. G., & Cunninghame, M. E. (2003). A study of the toxicity of five mineral hydrocarbon waxes and oils in the F344 rat, with histological examination and tissue-specific chemical characterisation of accumulated hydrocarbon material. *Food and Chemical Toxicology*, 41(4), 489-521. doi: 10.1016/s0278-6915(02)00279-x
- Shubik, P., Saffiotti, U., Lijinski, W., Oietta, G., Rappaport, H., Toth, B. Raha, C.R., Tomatis, L., Feldmann, R., Ramahi, H. (1962). Studies on the toxicity of petroleum waxes. *Toxicology and Applied Pharmacology* 4 (suppl.) 1-62

- Smith, J. H., Bird, M. G., Lewis, S. C., Freeman, J. J., Hogan, G. K., & Scala, R. A. (1995). Subchronic feeding study of four white mineral oils in dogs and rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 18(1), 83-103. doi: 10.3109/01480549509017859
- Stamatas, G. N., de Sterke, J., Hauser, M., von Stetten, O., & van der Pol, A. (2008). Lipid uptake and skin occlusion following topical application of oils on adult and infant skin. *J Dermatol Sci*, 50(2), 135-142. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.11.006
- Telofski, L. S., Morello, A. P., 3rd, Mack Correa, M. C., & Stamatas, G. N. (2012). The infant skin barrier: can we preserve, protect, and enhance the barrier? *Dermatol Res Pract*, 2012, 198789. doi: 10.1155/2012/198789
- Tolbert, P. E. (1997). Oils and cancer. *Cancer Causes and Control*, 8(3), 386-405. doi: 10.1023/A:1018409422050
- Trimmer, G. W., Freeman, J. J., Priston, R. A. J., & Urbanus, J. (2004). Results of chronic dietary toxicity studies of high viscosity (P70H and P100H) white mineral oils in Fischer 344 rats. *Toxicologic Pathology*, 32(4), 439-447. doi: 10.1080/01926230490465865
- Tulliez, J. (1986). Approches nouvelles concernant le devenir et les effets des huiles minérales alimentaires et médicinales. *Médecine et Nutrition*, 22, 302-309.
- US EPA (US Environmental Protection Agency). 2011. HPVIS. Screening-level hazard characterization. Waxes and related materials category. Washington (DC): US EPA. Available from: [http://www.epa.gov/chemrtk/hpvis/hazchar/Category\\_Waxes%20and%20Related%20Materials\\_September\\_2011.pdf](http://www.epa.gov/chemrtk/hpvis/hazchar/Category_Waxes%20and%20Related%20Materials_September_2011.pdf)
- Vost, A., Maclean, N. (1984). Hydrocarbon transport in chylomicrons and high-density lipoproteins in rat. *Lipids*, 19(6), 423-435.

## Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.