

## 73., 74. und 75. Sitzung der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel

Tagungsbericht vom 20. November 2008

Die Ergebnisse und Empfehlungen der vorläufigen Kosmetikkommission entsprechen dem aktuellen Wissensstand auf dem Gebiet der kosmetischen Mittel zum Zeitpunkt der Beratungen. Somit bilden die Beratungsergebnisse auch eine Grundlage für Entscheidungen im Rahmen der Regulation und Fortschreibung der Kosmetik-Verordnung sowie für die Arbeit der Landesüberwachungsbehörden. In ihrer 73., 74. und 75. Sitzung hat sich die Kosmetikkommission mit pharmakologisch wirksamen Substanzen und mit den Risiken von Hautbleichmitteln, Duftstoffen sowie Lorbeeröl, Borsäure, Aluminiumverbindungen und dem Farbstoff Acid Red 1 in kosmetischen Mitteln befasst.

Die Sitzungen der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel fanden am 30. November 2006; 03. Mai 2007 und 05. Dezember 2007 am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in Berlin statt.

Im Mittelpunkt der Beratungen standen u. a. folgende Themen:

1. Pharmakologisch wirksame Substanzen in kosmetischen Mitteln  
Hautbleichmittel: Arbutin und Kojisäure,  
Duftstoffe: Cumarin und Majantol
2. Verschiedenes  
Lorbeeröl, Borsäure, Aluminiumverbindungen und der Farbstoff Acid Red 1 (CI-Nr. 18050) in kosmetischen Mitteln

### 1 Pharmakologisch wirksame Substanzen in kosmetischen Mitteln

#### 1.1 Hautbleichmittel: Arbutin

Das Ministerium für Ernährung und Ländlichen Raum Baden-Württemberg hat das BfR gebeten, das Hautbleichmittel Arbutin unter Hinzuziehung der Kosmetikkommission aus gesundheitlicher Sicht zu bewerten. Es bestand der Verdacht, dass Arbutin möglicherweise in die Haut penetrieren und dort zu Hydrochinon (HQ) metabolisiert werden kann. Der Einsatz von HQ ist in kosmetischen Mitteln zur Hautbleichung verboten. Es ist jedoch zur Anwendung als Oxidations-Haarfärbemittel in einer Höchstkonzentration von 0,3 % zugelassen. Eine *In-vitro*-Penetrationsuntersuchung zu Arbutin dokumentierte die Hydrolyse von Arbutin in der Haut zu HQ, das bioverfügbar werden könnte. Eine *In-vivo*-Folgestudie aus dem Jahre 2005 wurde zur Entlastung der Substanz nachgereicht (1). In der TNO-Studie wurden Untersuchungen zur Penetration, zum kutanen Metabolismus von Arbutin und zur renalen Ausscheidung von HQ *in vivo* an 21 Probanden durchgeführt. 18 Probanden beendeten die Studie. Die Probanden wurden auf einer Hautoberfläche von 50 cm<sup>2</sup> (10 x 5 cm) wiederholt an 4 aufeinander folgenden Tagen mit relevanten Dosen einer 6,3 %igen Arbutin-Zubereitung exponiert. Danach wurden 4 mm- Stanzbiopsien entnommen. Aus diesen wurden Arbutin und HQ extrahiert und nach Derivatisierung durch GC-MS quantifiziert. Auch in Urinproben wurde HQ bestimmt. Eine mäßige bis schwache Hautpenetration von 4 µg Arbutin/ g Haut konnte bestätigt werden. Von den 4 µg wurden ca. 200 ng/g Haut entsprechend 18 ng/cm<sup>2</sup> Hautoberfläche als HQ bestimmt. Dies entspricht einer 4,6 %igen Hydrolyse des Arbutins. Im Urin wurde nach der mehrmaligen Applikation kein signifikanter Anstieg der HQ-Konzentration gefunden. Den Ergebnissen nach zu schließen, findet eine Hydrolyse von Arbutin zu HQ zwar statt, ist jedoch zu gering, um eine systemische Belastung oder Depigmentierung der Haut hervorru-

fen zu können. Die maximale systemische Dosis des aus Arbutin gebildeten HQ lässt sich aus der Nachweisgrenze von HQ im Harn ableiten. Die Menge des gebildeten HQ reicht vermutlich nicht aus, um die Haut zu depigmentieren. Aus dieser Sicht konnte die Arbeitshypothese von Arbutin als Pro-Drug von HQ nicht bestätigt werden. Die Kommission kam aufgrund dieser Daten zu der Einschätzung, dass Arbutin als Wirkprinzip der Hautbleichung angesehen werden kann. Bei einer vorgesehenen Auftragung auf eine Anwendungsfläche von max. 1000 cm<sup>2</sup> Haut (Worst-case-Bedingungen) errechnet sich eine Gesamtexposition von 18 ng HQ/cm<sup>2</sup> Haut entsprechend 18 µg pro Person (300 ng/kg bei 60 kg Körpergewicht), die von der Kosmetikkommission als unbedenklich angesehen wird.

Inzwischen hat sich auch der SCCP mit Arbutin befasst und die Substanz aus allgemeintoxikologischer Sicht ebenfalls als sicher angesehen. Für das Risiko einer exogenen Ochronose (kutane Hyperpigmentierung), das bei Anwendung von Hydrochinon-haltigen Hautbleichmitteln beschrieben wurde, kann allerdings kein Schwellenwert angegeben werden. Das Gremium hat sich deshalb gegen die Verwendung von allen Hautbleichmitteln ausgesprochen, die Hydrochinon freisetzen, inklusive Arbutin.

[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_134.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_134.pdf)

## 1.2 Hautbleichmittel: Kojisäure

Bereits auf der 66. Sitzung (2003) der Kommission für kosmetische Mittel wurde die Kojisäure (KA) für den Einsatz in kosmetischen Mitteln einer toxikologischen Evaluation unterzogen. Die Kommission kam seinerzeit zu der Schlussfolgerung, dass KA im Tierversuch **karzinogen sein könnte**, wobei Karzinom-Bildung nicht nachweisbar war. Es fanden sich jedoch präneoplastische Veränderungen im Schilddrüsengewebe mit Adenom-Bildung ohne maligne Entartung bei Mäusen und Ratten sowie Neoplasien in der Leber. Bei den nicht eindeutig zu interpretierenden Untersuchungen wurde allerdings mit extrem toxischen Dosierungen gearbeitet, so dass die Ergebnisse nach Ansicht der Kosmetikkommission beim Einsatz von niedrigeren Konzentrationen in kosmetischen Mitteln nicht auf den Menschen übertragen werden können. Zur weiteren Abklärung der möglichen genotoxischen Wirkungen von KA fand ein Treffen in Tokio statt. Die Teilnehmer kamen zu dem Ergebnis, dass die Genotoxizität von KA nicht schlüssig belegt ist. Neue Untersuchungen zur Kanzerogenität aus den Jahren 2003 und 2005 sowie zwei publizierte Untersuchungen zu möglicher tumorpromovierender Wirkung und Genotoxizität wurden nachgereicht (2, 3).

In der Studie von Tamura et al. zur Wirkung von Kojisäure auf die Schilddrüse von Ratten (2) aus dem Jahre 2006 wurde auf genotoxisches Potenzial an 40 Ratten im 2 Wochen-Fütterungsversuch mit 2%iger Kojisäure geprüft. Mittels instrumenteller Analytik sollte nachgewiesen werden, ob DNA-Addukte in der Schilddrüse nachzuweisen sind, oder ob es zur Bildung von 8-Hydroxy-deoxyguanosin (8-OHdG) gekommen ist. Beide Ergebnisse waren negativ. In dem Tumor-Promotions-Initiationsexperiment wurde Kojisäure dem Futter in Dosen von 0,02, 0,2 und 2 % über 8 Wochen beigemischt. Dann folgte eine 23-wöchige Promotionsphase unter Zugabe von 0,1 % des Tumorpromotors Sulfadimethoxine (SDM) im Trinkwasser. Nach Auswertung dieser Untersuchungen fand sich kein Hinweis auf ein initiiertes Potenzial für die Kojisäure. Die Kontrolle mit einem Nitrosamin-Derivat (DHPN) fiel dagegen eindeutig positiv aus. Daraus wurde gefolgert, dass KA weder genotoxisches Potenzial aufweist noch tumor-initiiierende Aktivität auf die Schilddrüse ausübt. Die neueren Untersuchungen erlauben den Rückschluss, dass die in Einzelfällen beobachteten Hinweise auf mögliche tumorogene Wirkungen von KA auf die Schilddrüse in den vorherigen Untersuchungen nicht auf einen genotoxischen Effekt zurückzuführen sind.

In einer weiteren Studie zur Überprüfung einer tumor-initiiierenden Aktivität von KA in Mäusen von Moto et al. aus dem Jahre 2006 (3) erhielten männliche Versuchstiere keine oder 3 %-ige KA im Futter für 4 Wochen gefolgt von einer Promotionsphase mit 0 bis 500 ppm Phenobarbital für 13 Wochen. Zwei Wochen nach der Gabe von Phenobarbital zeigte eine partiell durchgeführte Heparektomie mikroskopisch keine pathologische Proliferation der Hepatozyten. Hinweise für ein tumor-initiiierendes Potential für KA ergaben sich nicht.

Der Kommission lagen weitere unveröffentlichte tierexperimentelle Studien vor, in denen Kojisäure oral oder als Cremeformulierung extern an Ratten und Mäusen eingesetzt wurde. Diese Untersuchungen ergaben ebenfalls keine Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial der Substanz. Die Unterlagen konnten eine mögliche Genotoxizität und fragliche Mutagenität der Kojisäure nicht bestätigen. Bedenken im Hinblick auf tumorpromovierende oder initiiierende Eigenschaften von KA wurden von Seiten der Kommission nicht mehr erhoben. In den Untersuchungen waren die bisher nicht eindeutig zu interpretierenden Ergebnisse nicht reproduzierbar. Die Kommission stimmte aufgrund dieser Unterlagen dahingehend überein, dass bei Einsatz der Substanz zur Hautbleichung im Gesichtsbereich bei einer Konzentration von bis zu 1 % und 2-maliger Anwendung pro Tag, keine gesundheitliche Gefährdung für den Verbraucher aus toxikologischer Sicht abgeleitet werden kann.

Der SCCP hat in seiner aktuellen Bewertung der Kojisäure neben dem Gesicht auch weitere Expositionsflächen wie Hände, Arme, Nacken und Dekolletée berücksichtigt und kam zu dem Schluss, dass eine revidierte Expositionsabschätzung unter Berücksichtigung der Kinetik nach dermalen Applikation erforderlich ist, um den Gebrauch der Kojisäure abzusichern.  
[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_148.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_148.pdf)

### 1.3 Duftstoffe: Cumarin

In einer gesundheitlichen Bewertung des BfR für den Lebensmittelbereich wurde darauf hingewiesen, dass in Deutschland die Verbraucher, die viel Zimt verzehren, relativ hohe Mengen an Cumarin durch Lebensmittel aufnehmen. Das BfR stützte sich bei seiner Expositionsrechnung auf Messergebnisse einer Lebensmittelüberwachungsbehörde, die Cumarin-Gehalte von Zimtpulver und Zimtgebäck erhoben hat. Die getesteten Lebensmittel überschritten die geltenden Höchstgehalte der europäischen Aromenrichtlinie von 2 mg/kg Lebensmittel erheblich. Als am stärksten exponierte Gruppe von denjenigen, die regelmäßig Zimt verzehren, wurden 2- bis 5-jährige Kinder identifiziert.

Eine vorläufige Expositionsschätzung (4, 5) und weitere Erhebungen (6) machten deutlich, dass auch die dermale Aufnahme über kosmetische Produkte nicht unberücksichtigt bleiben darf. Cumarin kann bisher ohne Beschränkung als Duftstoff in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden. Aufgrund des sensibilisierenden Potenzials (7, 8) besteht jedoch eine Deklarationspflicht bei Konzentrationen über 0,001 % in Leave-on Produkten und über 0,01 % in Rinse-off Produkten. Da diese Substanz dermal resorbiert wird (9-12), wurde eine genaue Analyse der Exposition der Bevölkerung gegenüber Cumarin in kosmetischen Mitteln unter besonderer Berücksichtigung der Kinder notwendig, um zusätzliche Expositionen auch nach dermalen Anwendung von Cumarin-haltigen Kosmetika abzuschätzen und gegebenenfalls Handlungsbedarf aufzuzeigen.

Aus den vorgelegten Erhebungen wurde ersichtlich, dass Kinderprodukte selten kenntlich gemacht sind. Aussagen zu spezifischen Anwendergruppen der untersuchten kosmetischen Mittel, wie z.B. die Deklaration als Produkt für Herren oder für Kinder, konnten nicht getroffen werden. Jedoch konnten spezifische Anwendungen den Rasiermitteln, Haarfärbemitteln oder der Lippenkosmetik zugeordnet werden. Die untersuchten Kleinkindprodukte, wie Kinder-

zahnpaste, Babyshampoos und Babybadezusätze enthielten geringe Cumarinkonzentrationen. Die Daten reichen aber nicht aus, um die Cumarinexposition von Kindern aus kosmetischen Mitteln umfassend zu charakterisieren. Es fehlten insbesondere Angaben zu ausgelobten und angebotenen Kinderparfüms. Bei anderen Produkten, wie z.B. Bade- und Duschzusätzen oder Seifen, muss eine Anwendung auch bei Kindern angenommen werden. Auszuschließen waren Deodorantien, Rasiermittel und Herrenparfüme u. ä. Auch wenn die Datenerhebung aus anderen Ansätzen und Fragestellungen als im Lebensmittelbereich erfolgt ist, konnten für die Bewertung der dermalen Exposition spezifische Kategorien und Produktgruppen identifiziert werden, deren Konzentrationen an Cumarin hoch sind. Dies trifft insbesondere für Leave-on-Produkte wie Parfüme/Toiletten-/Parfümwässer, After-Shave-Mittel und Deo-Sprays zu, bei denen es bei Erwachsenen zu hoher dermalen Exposition kommen kann, aber auch für Cremes/Salben/Lotionen und andere Rasiermittel. Es wurde festgestellt, dass die Datenlage für die Exposition gegenüber Cumarin-haltigen Kosmetika bei Kleinkindern und Kindern unzureichend ist. So erlauben die ermittelten Daten für diese Risikogruppe nur eine Abschätzung der dermalen Exposition durch Kosmetika unter der Annahme von „Worst-case“-Bedingungen.

Die Kommission stimmte der Meinung des BfR zu, dass die Gesamtexposition des Verbrauchers gegenüber Cumarin verringert werden sollte, um gesundheitliche Risiken zu minimieren. Hierbei ist bei Kindern und Erwachsenen die dermale Exposition aus kosmetischen Mitteln besonders zu berücksichtigen. Eine Reduzierung der Cumarinhalte, insbesondere in den Leave-on-Produkten wird aufgrund ihrer potenziell hohen Beiträge zur Cumarinaufnahme als besonders zielführend angesehen. Aus Sicht der Risikobewertung wurden Maßnahmen empfohlen, die dazu führen sollten, dass die dermale Exposition über kosmetische Mittel die orale über Lebensmittel nicht überschreitet. Die Gesamtexposition gegenüber Cumarin sollte insgesamt den TDI-Wert von 0,1 mg/kg KG/d nicht ausschöpfen. Ob über die Haut aufgenommenes Cumarin auf die Leber genauso wirkt wie Cumarin, das über Lebensmittel, also oral aufgenommen wird, kann zurzeit nicht sicher beurteilt werden und erfordert eine weitere wissenschaftliche Klärung. Hierbei sind auch empfindliche Untergruppen der Bevölkerung zu berücksichtigen (13). Darüber hinaus sind künftig weitere wissenschaftliche Untersuchungen notwendig, um die Mechanismen der durch Cumarin verursachten Lebertoxizität auch unter Berücksichtigung besonders sensitiver Individuen zu klären, sowie zu prüfen, ob der dermale Expositionsweg als wirkungsbezogen gleichwertig mit der oralen Aufnahme zu bewerten ist.

#### 1.4 Majantol

Aufgrund kosmetikrechtlicher Vorschriften der EU sind 26 Duftstoffe mit allergenem Potenzial seit 2005 deklarationspflichtig, sofern sie eine Konzentration von 0,001 % in „Leave-on-Produkten“ und 0,01 % in „Rinse-off-Produkten“ überschreiten. Eine neuere Untersuchung des Informationsverbund dermatologischer Kliniken (IVDK) zum allergenen Potenzial dieser 26 Duftstoffe ist publiziert worden und wurde in der Kommission diskutiert. Dabei stellte sich heraus, dass eine allergene Wirkung von 10 der gelisteten Einzelstoffe heute differenzierter bzw. als zweifelhaft angesehen werden kann (14). Von den Kommissionsmitgliedern und Gästen wird jedoch für den Vorschlag nach einer differenzierten Neuregulation der Kennzeichnungspflicht für die 26 Duftstoffe zurzeit kein Handlungsbedarf gesehen. In einer weiteren Untersuchung wurde darauf hingewiesen, dass die von der EU aufgestellte Liste der 26 Duftstoffe mit allergener Potenz nicht vollständig ist. Der alternative, bisher nicht kennzeichnungspflichtige Duftstoff Majantol® wird heute zunehmend in kosmetischen Produkten eingesetzt und ist bezüglich seiner allergenen Wirkung auffällig geworden (15). Das BMELV hat unter Zugrundelegung dieser Arbeiten um Prüfung und Mitteilung der Ergebnisse im Rahmen

des vorsorgenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes, unter Einbeziehung der Kosmetikkommission, gebeten.

Aufgrund der beschriebenen Deklarationspflicht für 26 gängige Duftstoffe in kosmetischen Mitteln besteht die Tendenz zur Komposition und zum Einsatz neuer Duftstoffe, die wie z. B. Majantol® bisher nicht untersucht und bewertet wurden. Bereits in den Publikationen zu weltweit durchgeführten Multicenter Studien von Larsen et al. aus den Jahren 1996 und 2002 (16) ergaben sich Hinweise auf positive Reaktionen bei Mittelstung von Majantol® in einem selektierten Patientenkollektiv (n=167 und 218) mit Verdacht auf Parfüm-induzierter Kontaktdermatitis. Die Untersuchungen dieser insgesamt 16 Fälle wurden jedoch nicht weiter vertieft. Eine Nachtestung bei einem unselektierten Patientenkollektiv von n=6563 über einen Zeitraum von 2 Jahren (2003-2005) mit einer gängigen Standardzubereitung mit 5 % Majantol® in Vaseline ergab bei 36 Patienten (0,54 %) einfach- bis dreifach-positive allergische Reaktionen. Bis Ende 2006 wurden insgesamt 11000 Patienten untersucht, wobei 65 Fälle (0,59 %) mit eindeutig ausgeprägten allergischen Reaktionen auf Majantol® diagnostiziert wurden. Vermutlich steht der Anstieg von Kontaktallergien auf Majantol® beim Menschen mit der Regulation der 26 Duftstoffe im Zusammenhang, da der Einsatz von Majantol® bisher nicht kennzeichnungspflichtig ist und die Anwendung als Duftstoff in den letzten Jahren massiv angestiegen ist.

In der sich anschließenden Diskussion zu Majantol® wurde darauf hingewiesen, dass für diese Substanz auf molekularer Ebene keine strukturbezogenen Ansätze als Ursache eines möglichen allergenen Potenzials zu erkennen sind (15). Zur Entstehung der allergenen Potenz könnten der Metabolisierungsweg, z.B. die Oxidation vom Alkohol zum Aldehyd, Verunreinigungen, photochemische Reaktionen oder die Entstehung von Peroxiden durch falsche Lagerungs- oder Transportbedingungen in Betracht gezogen werden. Ein Beleg dafür liegt jedoch nicht vor.

Am Beispiel Majantol® wird deutlich, dass weiterer Forschungsbedarf bezüglich der Ursachen des allergenen Potenzials besteht. Insofern wird auf Untersuchungs- und Aufklärungsbedarf zu möglichen, mit allergischen Reaktionen in Zusammenhang stehenden Verunreinigungen hingewiesen. Eine stetige Marktbeobachtung wird bei steigendem Einsatz neuer nicht regulierter Duftstoffe für notwendig erachtet. Da die Produktpalette Majantol®-haltiger Kosmetika inzwischen sehr breit gestreut ist, wird vorgeschlagen, diese Problematik in der EU in Brüssel zur Diskussion zu stellen, um europaweit eine einheitliche Position zu diesem Problem zu erarbeiten.

## 2 Verschiedenes

### 2.1. Lorbeeröl

An das BfR wurde eine Anfrage bezüglich der sensibilisierenden Wirkung von Lorbeeröl gerichtet. Nach der KVO und EU-Richtlinie darf das Öl der Samen von *Laurus nobilis* L. in kosmetischen Mitteln nicht verwendet werden. Eine Reihe von kosmetischen Mitteln insbesondere Seifen werden u.a. mit Lorbeeröl als Inhaltsstoff beworben und vermarktet. Dabei stellte sich die Frage, aus welchen Gründen das Öl der Samen unter Verbot gestellt wurde, da Lorbeeröl sowohl destillativ aus den Blättern als auch durch Extraktion aus den Früchten gewonnen wird und in kosmetischen Produkten Verwendung findet. Bekannt ist, dass das fette Lorbeeröl u. a. in Hutfilz in den 60er-Jahren häufig allergische Reaktionen verursachte, die als „Hutband-Dermatitis“ beschrieben wurden. Der Begriff des „Lorbeeröls“ wird in der dermatologischen Literatur nicht eindeutig definiert. Das Öl stellt ein uneinheitliches Produkt dar, das einen sehr unterschiedlichen Allergengehalt aufweisen kann. Die wichtigsten allergenen

Komponenten sind Costunolid und Dehydrocostuslacton. Es ist anzunehmen, dass ursprünglich das Lorbeeröl (Oleum Lauri) als solches in die Verbotsliste der EU-Richtlinie des Rates unter der Positions-Nr. 359 aufgeführt wurde. Heute verbietet § 1 der Kosmetik-VO mit Anlage 1 lfd. Nr. 359 die Verwendung von Öl der Samen (*Laurus nobilis* L.) zur Herstellung kosmetischer Produkte (17). Ob ursächlich ein Übertragungs-/Übersetzungsfehler bei der Umsetzung der in englischer Fassung vorliegenden EU-Richtlinie in nationales Recht unterlaufen ist, konnte in der Kommissionssitzung nicht rückverfolgt werden. Aufgrund der nicht eindeutigen Definition des Öl-Gemisches und ungeklärten Rechtslage wird die bereits im Altertum bekannte syrische „Aleppo-Seife“, die Lorbeeröl enthält, heute immer noch als Kosmetikum angeboten.

## 2.2 Borsäure

Durch die Arbeitsgruppe „Kosmetische Mittel“ des Arbeitskreises lebensmittelchemischer Sachverständiger (ALS) wurde das BfR darauf aufmerksam gemacht, dass Borsäure, Borate und Tetraborate in Lippenpflegemitteln bis zu einem Höchstgehalt von 3 % enthalten sein dürfen, da sie unter die Kategorie „andere Erzeugnisse“ fallen. In Mitteln zur Mundhygiene darf der Höchstgehalt von 0,1 % nicht überschritten werden. Das BfR wurde gebeten, eine gesundheitliche Bewertung von Borsäure in Lippenpflegemitteln unter Einbeziehung der Kosmetikkommission vorzunehmen.

In der dermatologischen Rezeptur ist der Einsatz von Borsäure, ihren Salzen und Estern generell obsolet. Neuere Untersuchungen zur Toxikologie der Substanz am Menschen liegen nicht vor. Die vorliegenden Studien sind in der Mehrzahl 50 Jahre alt und älter (18, 19). In einem amtlichen Untersuchungsinstitut wurde in einem Lippenpflegemittel ein Boratgehalt von 0,23 % (berechnet als Borsäure) gefunden. Auch wenn es sich bei der Probe um einen Einzelfall handelt, kann davon ausgegangen werden, dass weitere Lippenpflegeprodukte möglicherweise bis zur zulässigen Höchstkonzentration von 3 % Borsäure auf dem Markt sind.

Nach den „Notes of Guidance 2006“ des SCCP wird bei der Expositionsabschätzung eine Auftragsmenge von 0,01 g pro Applikation bei 4 mal täglicher Anwendung zugrunde gelegt. Bei einem Produkt mit 3%-igem Borsäureanteil und unter Einbeziehung eines Retentionsfaktors von 1 (100%ige Abschluckrate) läge die tägliche Aufnahmemenge für einen 60 kg schweren Menschen bei 1,2 mg Borsäure pro Tag. Die Aufnahmemenge liegt somit deutlich unter dem TDI-Wert von 0,57 mg pro kg KG entsprechend 34 mg Borsäure für einen 60 kg schweren Menschen (TDI entnommen aus Ref. 18). Unter Berücksichtigung der unter „Worst-case-Bedingungen“ abgeschätzten weit unterhalb des TDI-Wertes liegenden Aufnahmemenge bei Anwendung von Lippenpflegestiften, bestehen aus Sicht der Risikobewertung keine Bedenken.

Nach Gefahrstoffrecht wurde eine Einstufung von Borsäure und Boraten als CMR-Stoff diskutiert. Das ECB (European Chemical Bureau) hatte 2007 vorgeschlagen, die Substanz als reproduktionstoxisch (Kategorie 2) einzustufen. Die Verabschiedung der 30. Anpassung der Gefahrstoff-Richtlinie ist inzwischen erfolgt, die Umsetzung der Anpassungsrichtlinie in das Kosmetikrecht soll bis Sommer 2009 erfolgen. Damit wäre der Einsatz von Borsäure und ihren Derivaten in kosmetischen Mitteln verboten.

## 2.3 Aluminiumverbindungen

In den vergangenen Jahren wurde wiederholt u.a. in der Presse über einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Aluminiumsalzen in kosmetischen Mitteln und der Alzheimer-

Erkrankung sowie der Entstehung von Brustkrebs spekuliert. Die Kosmetikkommission diskutierte daher die Relevanz der Aluminiumexposition bei Langzeitanwendung von Antitranspirantien bzw. Deodorantien.

Bei Hyperhidrose wird hauptsächlich Aluminiumchlorhydrat als Adstringens eingesetzt. In Deodorantien werden üblicherweise Konzentrationen zwischen 3 und 7 % angewendet. Aufgrund fehlender Untersuchungen zur Langzeitanwendung am Menschen mit den eingesetzten Konzentrationen und Inhaltsstoffen kann eine Aluminium-Aufnahme über kosmetische Mittel nur auf Basis der Internet-Publikation (20) und der dort zitierten Literatur (21, 22) geschätzt werden. Die geschätzte Aluminium-Aufnahme sowohl aus Lebensmittelbedarfsgegenständen (z.B. Aluminiumfolien, Kochgeschirr) als auch aus kosmetischen Mitteln (Antitranspirantien) ist gering im Vergleich zur Aufnahme aus Lebensmitteln, die Aluminium natürlicherweise enthalten oder unter Verwendung aluminiumhaltiger Zusatzstoffe hergestellt werden und Medikamenten wie Antacida. Sie liegt deutlich unterhalb der wöchentlichen Aufnahmemenge in Höhe von 1 mg/kg Körpergewicht, die vom Expertengremium für Lebensmittelzusatzstoffe der Welternährungsorganisation (FAO) und der WHO als vorläufige, tolerierbare Gesamtaufnahme von Aluminium aus Lebensmitteln abgeleitet wurde. Die geschätzte Aufnahme über die Haut (dermale Resorption) liegt bei 0,01 % (21). In Untersuchungen zur transdermalen Aufnahme von wasserlöslichem Aluminiumchlorid bei Mäusen lag die maximale Penetrationsrate bei 24,6 ng/cm<sup>2</sup>. Legt man diesen Wert für eine Abschätzung der Exposition durch Aluminium aus Deodorantien am Menschen zugrunde, ergibt sich bei einer Auftragsfläche von 300 cm<sup>2</sup> eine Aufnahme von 7,5 µg pro Anwendung. Ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Aluminiumaufnahme aus unterschiedlichen Quellen wie Lebensmitteln, Medikamenten oder kosmetischen Mitteln und einer Alzheimer Erkrankung wurde bisher wissenschaftlich nicht belegt. Nach Auffassung der Kosmetikkommission besteht kein Risiko durch eine Aluminiumaufnahme aus kosmetischen Mitteln speziell aus Deodorantien.

#### 2.4 Farbstoff Acid Red 1

Der rote Farbstoff Acid Red 1 (Red 2 G, CI-Nr. 18050, E-Nummer 128) wurde für die Verwendung in Lebensmitteln von der EFSA als bedenklich angesehen, da er bei oraler Aufnahme im Körper zu Anilin metabolisiert wird (Anilin-Abspalter). Zum Schutze des Verbrauchers erscheint es angezeigt, die Verwendung des Farbstoffs in Lebensmitteln (TDI-Wert 0,1 mg/kg KG) mit sofortiger Wirkung auszusetzen VO (EU) Nr. 884/2007 v. 26.7.2007. Dieser Farbstoff ist nach Anlage 3 der KVO für die Verwendung in kosmetischen Mitteln zugelassen mit der Ausnahme von Erzeugnissen, die dazu bestimmt sind, mit den Schleimhäuten in Berührung zu kommen. Vom BMELV wurde das BfR gebeten, die Sicherheit der Verwendung dieses Farbstoffes in kosmetischen Mitteln unter Berücksichtigung der Erkenntnisse der EFSA unter Hinzuziehung der Kosmetikkommission zu bewerten (23).

Die wesentlichen Erkenntnisse aus den für eine wissenschaftliche Bewertung wenig ergiebigen Unterlagen wurden zusammengefasst. Aus dem Lebensmittelbereich ist bekannt, dass Red 2G nach oraler Aufnahme zu Anilin metabolisiert wird und für Anilin eine kanzerogene Wirkung beim Menschen nicht ausgeschlossen werden kann. Anilin ist im Rahmen der Europäischen Altstoffbewertung als Kanzerogen der Kategorie 3 eingestuft und trägt unter anderem den R-Satz 40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung). Aus tierexperimentellen Untersuchungen ergeben sich jedoch nach chronischen Fütterungsversuchen bei Maus und Ratte keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung. Aufgrund der Molekülgröße und physikochemischen Eigenschaften des Farbstoffes kann man davon ausgehen, dass die Aufnahme über die Haut eher eine untergeordnete Rolle spielt. Inwieweit CI 18050 auf oder in der Haut zu Anilin metabolisiert wird, ist nicht bekannt. Auch wenn Angaben zur Einsatzkonzentration

in kosmetischen Mitteln und Daten zur Hautpenetration des eingesetzten Farbstoffes fehlen, werden aus toxikologischer Sicht keine gesundheitlichen Risiken für den Menschen bei der Anwendung, insbesondere in Rinse-off-Präparaten (hier: Seife), gesehen.

Generell ist der Einsatz solcher Azofarbstoffe nach heutigen wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Anwendung am Menschen obsolet bzw. nicht mehr erwünscht. Das BfR und die Kommission empfehlen daher, den Farbstoff CI 18050 aus Gründen des vorsorgenden Verbraucherschutzes nicht mehr in kosmetischen Mitteln zu verwenden (24). Sollte seitens der Industrie Interesse an einem weiteren Einsatz dieses Farbstoffes in kosmetischen Mitteln bestehen, sollte CI 18050 auf europäischer Ebene durch das zuständige wissenschaftliche Gremium neu bewertet werden. Weiterführend wurde vorgeschlagen, eine Überprüfung der in Anlage 3 aufgeführten weiteren Farbstoffe auf mögliche Anilinabspaltung vorzunehmen.

### 3 Referenzen

- 1) Schilling K. Short Safety Assessment of  $\beta$ -Arbutin – Toxicological profile and human skin metabolism study. IRSC June 2005 (International Regulatory & Scientific Consulting, Eisenberg, Germany)
- 2) Tamura T, Mitsumori K, Totsuka Y et al. Absence of in vivo genotoxic potential and tumor initiation activity of kojic acid in the rat thyroid: Toxicology 2006: 222; 213-224
- 3) Moto M, Mori T, Okamura M et al. Absence of liver tumor-initiating activity of kojic acid in mice: Arch Toxicol. 2006: 80; 299-304
- 4) Gesundheitliche Bewertung des BfR Nr. 043/2006 vom 16. 6. 2006. Verbraucher, die viel Zimt verzehren, sind derzeit zu hoch mit Coumarin belastet.
- 5) Stellungnahme Nr. 049/2007 des BfR vom 1. Juni 2007. Kosmetika können wesentlich zur Gesamtaufnahme von Coumarin beitragen.
- 6) Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e.V. (IKW, 2006). Exposition der Verbraucher gegenüber Coumarin aus kosmetischen Produkten. Bericht an die vorläufige Kommission für Kosmetische Mittel beim BfR, 73. Sitzung, Berlin, 30.11.2006.
- 7) SCCP/0935/05 Opinion on Coumarin (sensitisation only) Adopted by the SCCP during the 8<sup>th</sup> plenary meeting of 20 June 2006
- 8) Felter SP, Vassallo JD, Carlton BD, Daston GP. A safety assessment of coumarin taking into account species specificity of toxicokinetics. Food and Chemical Toxicology 2006: 44; 462-475
- 9) Ford RA, Hawkins DR, Mayo BC, API AM. The in vivo dermal absorption and metabolism of [4-<sup>14</sup>C] coumarin by rats and by human volunteers under simulated conditions of use in fragrances: Food and Chemical Toxicology 2001: 39; 153-162
- 10) Ritschel WA, Hussain SA. Transdermal Absorption and Topical Bioavailability of Coumarin. Meth and Find Exptl Clin Pharmacol 1988: 10 (3); 165-169
- 11) Yourick JJ, Bronaugh RL. Percutaneous Absorption and Metabolism of Coumarin in Human and Rat Skin: J.Appl.Toxicol. 1997:17(3); 153-158



- 12) Beckley-Kartey SAJ, Hotchkiss AM, Capel M. Comparative in Vitro Skin Absorption and Metabolism of Coumarin (1,2-Benzopyrone) in Human, Rat, and Mouse. *Tox and Appl Pharma* 1997: 145; 34-42
- 13) Schmeck-Lindenau HJ, Naser-Hijazi B, Becker EW, Henneicke-von Zepelin HH, Schnitker J. Safety aspects of a coumarin-troxerutin combination regarding liver function in a double-blind placebo-controlled study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003: 41; 193-9
- 14) Schnuch et al. Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. –Results of the IVDK and review of the literature- *Contact Dermatitis* 2007: 57; 1-10
- 15) Schnuch et al: Majantol® - a new important fragrance allergen. *Contact Dermatitis* 2007: 57; 48-50
- 16) Larsen W, Nakayama H, Fischer T et al: Fragrance contact dermatitis – a worldwide multicenter investigation (Part III) *Contact Dermatitis* 2002: 46; 141-144
- 17) KVO-Auszug, Verbotsliste Pos. 359
- 18) Gesundheitliche Bewertung Nr. 014/2005 des BfR vom 27.10.2004, Borsäure in Hüpfknete
- 19) Gesundheitliche Bewertung Nr. 005/2006 des BfR vom 16. November 2005 Zusatz von Borsäure oder Borax in Nahrungsergänzungsmitteln
- 20) Aktualisierte Gesundheitliche Bewertung Nr. 033/2007 des BfR vom 13.12.2007, (akt. 22.7.2007). Keine Alzheimer-Gefahr durch Aluminium aus Bedarfsgegenständen.
- 21) Flarend R, Bin T, Elmore D, Hem SL. A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium -26. *Food and Chemical Toxicology* 2001: 39; 163-168
- 22) Yokel RA and McNamara PJ. Aluminium toxicokinetics: an updated Minireview. *Pharmacology & Toxicology* 2001: 88; 159-167.
- 23) EFSA: Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on the food colour Red 2G (E128) based on a request from the Commission related to the re-evaluation of all permitted food additives. Question number EFSA-Q-2007-126, adopted on 5 July 2007. *The EFSA Journal* 2007; 515; 1-28
- 24) Stellungnahme Nr. 009/2008 des BfR vom 14. Januar 2008  
BfR empfiehlt, den Farbstoff Red 2G nicht mehr in Kosmetika zu verwenden