

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Azelainsäure als pharmazeutisch-technologischer Hilfsstoff in kosmetischen Mitteln

Stellungnahme des BfR vom 23. Januar 2003

Zusammenfassung: Azelainsäure soll kosmetischen Mitteln als Hilfsstoff zur Einstellung der Fließfähigkeit zugesetzt werden. Die Substanz wird bisher als Arzneimittel in Cremes zur Aknebehandlung in einer Konzentration von 20% verwendet und unterliegt der Verschreibungspflicht. Laut deutscher Kosmetikverordnung sind verschreibungspflichtige pharmakologische Wirkstoffe in kosmetischen Mitteln zulassungspflichtig. Das BfR hat im Rahmen des Zulassungsverfahrens Azelainsäure für das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft gesundheitlich bewertet und ist der Ansicht, dass die Substanz in Konzentrationen bis zu 1% in kosmetischen Mitteln gesundheitlich unbedenklich ist.

Beantragt wurde die Zulassung des Stoffes Azelainsäure bis zu einer Konzentration von 1% als sonstiger, pharmazeutisch-technologischer Hilfsstoff zur Viskositätseinstellung in kosmetischen Mitteln. Azelainsäure unterliegt der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG und kann daher nach § 25 LMBG in kosmetischen Mitteln nur nach Zulassung verwendet werden. Es ist geplant, den Stoff durch Aufnahme in Anlage 2 Teil B der Kosmetik-Verordnung zuzulassen. Auf der Basis einer vom Antragsteller eingereichten Dokumentation hat das BfR eine toxikologische Bewertung vorgenommen.

Ergebnis

Azelainsäure besitzt geringe akute und chronische Toxizität. Sie ist nicht mutagen oder teratogen und zeigt im Tierversuch keine sensibilisierende Wirkung. Bei therapeutischer Anwendung 20 %iger Azelainsäure können Nebenwirkungen in Form von Brennen, Juckreiz, Rötung, Stechen sowie Schuppung der Haut auftreten. Für Konzentrationen bis zu 1 % Azelainsäure, wie sie in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden sollen, sind nach dem derzeitigen Kenntnisstand keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten. Unter worst case Bedingungen können über perkutane Resorption 0,11 mg Azelainsäure pro kg Körpergewicht systemisch verfügbar werden. Der „Margin of Safety“ liegt in diesem Fall bei 2546. Der Abstand zwischen kosmetischer und therapeutischer Wirkung beträgt 1:20.

Für die beabsichtigte Verwendung in kosmetischen Mitteln in Konzentrationen bis zu 1 % zur Einstellung der Viskosität ergeben sich nach Auffassung des BfR sowie der Experten der Kosmetikkommission am BfR auf der Basis der eingereichten Daten keine Hinweise auf eine gesundheitliche Gefährdung. Aus der Sicht des BfR stehen nach derzeitigem Kenntnisstand der Zulassung in der beantragten Form keine gesundheitlichen Gründe entgegen.

Darüber hinaus wäre es sinnvoll, eine einheitliche EU-Regelung für Substanzen anzustreben, die als Wirkstoffe in Arzneimitteln der Verschreibungspflicht unterliegen und deren Einsatz in kosmetischen Mitteln allein in Deutschland zulassungspflichtig ist. Für diese Stoffe wäre nach Auffassung des BfR ein EU-weites Zulassungsverfahren anzustreben.

Begründung

Azelainsäure wird therapeutisch in Creme-Formulierungen zur Behandlung der Akne vulgaris verwendet. Der Anteil der Azelainsäure beträgt hierbei 20 %. Der pharmakologische Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt. Als Ansatzpunkte einer therapeutischen

Wirksamkeit bei Akne vulgaris werden eine Hemmung der Tyrosinase und der Keratinozyten-Proliferation, besonders im Infrainfundulum der Talgdrüse sowie die antimikrobielle Wirkung aufgrund einer Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese diskutiert.

In einigen europäischen Staaten wird Azelainsäure bereits in kosmetischen Mitteln zur Hautbleichung und als pharmazeutischer Hilfsstoff eingesetzt. Im EU Inventory of Cosmetic Ingredients wird sie unter der Cas.-Nr. 123-99-9 gelistet („buffering“).

Toxizität

Bei Untersuchungen zur akuten Toxizität konnten bei Ratten und Kaninchen nach intraperitonealer Applikation von 125 bis 1000 mg/kg Körpergewicht sowie nach oraler Applikation von 500 bis 4000 mg/kg Körpergewicht keine pathologischen Effekte nachgewiesen werden. Gleiches gilt für subchronische Applikation von 280 mg/kg Körpergewicht (Ratte) bzw. 400 mg/kg Körpergewicht (Kaninchen) über 90 Tage und chronische Applikation von 280 mg/kg Körpergewicht (Ratten) über 180 Tage. Mutagenität konnte im Ames-Test, im HGPRT-Test, im Humanen Lymphozyten-Test sowie im Dominant-Letal-Test nicht nachgewiesen werden. Azelainsäure war bei Ratten (140 mg/kg Körpergewicht und Tag über 3 Monate appliziert) sowie bei Kaninchen (200 mg/kg Körpergewicht und Tag über 3 Monate appliziert) nicht teratogen und nicht fetotoxisch.

Beim Menschen wurden nach täglicher oraler Aufnahme von 15 g Azelainsäure über sechs Monate leichte Magenbeschwerden beobachtet; 12,5 g Azelainsäure zweimal täglich über mehrere Tage intravenös verabreicht, zeigten keine Wirkung. Leider liegen dem BfR zu diesen Studien keine Originaldaten und keine Angaben über die Anzahl der Probanden vor.

7 %ige Azelainsäure war im Maximierungs-Test beim Meerschweinchen nicht sensibilisierend. Die gleiche Konzentration induzierte beim Kaninchen nach topischer Applikation leichte Erytheme sowie im Draize-Test konjunktivale Erytheme.

20 %ige Azelainsäure zeigte beim Menschen keine phototoxische Wirkung. Aus der therapeutischen Anwendung sind folgende Nebenwirkungen gelistet: Brennen, Jucken, Rötung, Stechen (häufig bis gelegentlich) sowie Schuppung der Haut (gelegentlich bis selten). In einem repeated insult patch-Test mit 107 Probanden konnte durch 7 % ige Azelainsäure keine Irritation ausgelöst werden.

Für Konzentrationen bis zu 1 %, wie sie in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden sollen, sind nach dem derzeitigen Kenntnisstand keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten.

Exposition

Nach topischer Applikation von Azelainsäure werden 3-5 % der Substanz im Stratum corneum sowie 9,5 % kumulativ in Epidermis und Kutis aufgenommen. Die perkutane Resorptionsrate liegt bei 3,6 %. Nach den *Notes of guidance for testing cosmetic ingredients for their safety evaluation* des Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers (SCCNFP) beträgt die tägliche Exposition gegenüber allen kosmetischen Mitteln 17,79 g. Unter der worst case Annahme, dass alle kosmetischen Mittel zu 1 % aus Azelainsäure bestehen, ergibt sich hieraus eine tägliche Exposition gegenüber 177,9 mg dieses Stoffes. In Versuchen mit therapeutisch wirksamen Formulierungen (20 % Azelainsäure) wurde eine perkutane Resorption von 3,6 % ermittelt. Auf der Basis dieser Resorptionsrate würden bei kosmetischen Mitteln unter worst case Bedingungen täglich 6,4 mg Azelainsäure (entsprechend 0,11 mg/kg Körpergewicht bei einem angenommenen Körpergewicht von 60 kg) systemisch verfügbar.

Bewertung

Unter Berücksichtigung des NOAEL von 280 mg/kg Körpergewicht und Tag aus Versuchen zur chronischen Toxizität bei Ratten ergibt sich unter oben aufgeführten worst case Bedingungen ein „Margin of Safety“ von 2546. Aus der Studie zur oralen Toxizität beim Menschen lässt sich ein NOAEL von 250 mg/kg Körpergewicht ableiten. Dieser Wert liegt in der gleichen Größenordnung, wie der in Tierversuchen ermittelte NOAEL von 280 mg/kg Körpergewicht bei oraler Exposition an Ratten. Die Berechnung des MOS wurde vom BfR jedoch auf der Basis der experimentell besser abgesicherten Tierversuchs-Daten vorgenommen.

In kosmetischen Mitteln soll maximal 1 % Azelainsäure verwendet werden, für therapeutische Zwecke wird eine Konzentration von 20 % eingesetzt. Hieraus ergibt sich ein Abstand zwischen kosmetischer und therapeutischer Wirkung von 1:20.

Für die beabsichtigte Verwendung in kosmetischen Mitteln in Konzentrationen bis zu 1 % zur Einstellung der Viskosität ergeben sich nach Auffassung des BfR sowie der Experten der Kosmetikkommission auf der Basis der eingereichten Daten keine Hinweise auf eine gesundheitliche Gefährdung.

Maßnahmen

Aus unserer Sicht stehen der Zulassung in beantragter Form nach derzeitigem Kenntnisstand keine gesundheitlichen Gründe entgegen.

Darüber hinaus wäre es sinnvoll, eine einheitliche EU-Regelung für Substanzen anzustreben, die als Wirkstoffe in Arzneimitteln der Verschreibungspflicht unterliegen und deren Einsatz in kosmetischen Mitteln allein in Deutschland zulassungspflichtig ist. Für diese Stoffe wäre nach unserer Auffassung ein EU-weites Zulassungsverfahren anzustreben.

Literatur

- Fachinformation zum Fertigarzneimittel Acnelain®, Creme, Stand 2001
- Originaldaten zu toxikologischen Studien über Azelainsäure
- Notes of guidance for testing cosmetic ingredients for their safety evaluation. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers, 2000