

Farben in der Kosmetik - Toxikologie und Regulation

Thomas Platzek

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin

Vorsitz der Kosmetik-Kommission

Mitglied des SCCNFP

Kosmetik-Kommission (KoKo)

seit 1968 als Beratungsgremium des BfR, BgVV, BfR

Mitglieder

- Wissenschaftler der Universität und der Industrie:
Technologie, Toxikologie, Dermatologie
- Behörden (BfR, BgVV, BfR)
- ZEBET

Aufgabe der KoKo

Beratung des BfR

Aufgabe des BfR

Beratung von BMVEL u.a. Behörden
Risikokommunikation

SCCNFP

- 76/768/EWG Kosmetik-Richtlinie Artikel 8 nennt SCCNFP ("Scientific Committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers", wissenschaftliches Beratungsgremium der EU-Kommission)
- 1978 Gründung des SCC
- 1997 Nachfolger SCCNFP
- 2004 Nachfolge SCCP (consumer products)

Gesetzliche Grundlagen

- Europäische Richtlinie 76/768/EWG
- Kosmetik-Verordnung
- LMBG

Elemente der Regulation

- 1. Positivlisten*
- 2. Negativlisten*
- 3. Deklaration*
- 4. Produktdossier*
- 5. Inventarliste*

Regulation bei kosmetischen Mitteln

EU	Deutschland
Kommission (DG sanco, enterprise) ad hoc (Staaten)	Regierung BMVEL
SCCNFP	KoKo
EU-Richtlinie	LMBG

Kosmetik-Verordnung

Ingredienzien vs Produkte

Bewertung von Ingredienzien

SCCNFP + BfR / KoKo

Bewertung von Produkten

Kosmetikindustrie +
Bundesländer

6.1.2004: Geräte- und Produktsicherheitsgesetz

2005 ?: Institut für Produktsicherheit im BfR,
Konsequenzen ??

Basis der Bewertung für Ingredienzien

Bei Risikobewertung durch SCCNFP und BfR / KoKo ist die Grundlage:

Notes of Guidance SCCNFP/0690/03

und

Memorandum SCCNFP/0546/02

"The actual status of alternative methods to the use of animals in the safety testing of ingredients"

Toxikologische Daten:

1. Toxikokinetik

- Hautresorption
- (Verteilung, Metabolismus)

2. Systemische Toxizität

- Akute Toxizität
- Subchronische Toxizität
- (chronische Toxizität, Reprotox)

Toxikologische Daten:

3. Mutagenität/Kanzerogenität

- Genotoxizität
- (Kanzerogenität)

4. Dermatotoxizität

- Haut- und Schleimhautirritation
- Hautsensibilisierung
- Phototoxizität bei UV-Filtern
(Irritation, Mutagenität, Sensibilisierung)

Ermittlung des NOAEL

90-Tage Toxizität bei Ratten

Richtlinien:

OECD 408 (1998), 96/54/EG, Anhang IV A Teil B.26

Testbedingungen:

- 10 Männchen + 10 Weibchen pro Dosis
- 3 Dosierungen + 1 Vehikelkontrolle
- dazu Satellitengruppe (Effekte reversibel, persistent oder verzögert)
- Behandlung täglich oral (Gavage, Futter, Wasser)
- Limitdosis 1000 mg/kg/Tag

Hautresorption

SCCNFP Notes of guidance:

1. Ziel ist die Quantifizierung des Transfers durch die Haut unter Gebrauchsbedingungen
2. Hautresorption *in vitro*, 2-5 mg/cm² Formulierung
3. Addition von Mengen in Rezeptorflüssigkeit, Epidermis (außer Stratum corneum) und Dermis
4. Angabe der Hautresorption in µg/cm²
5. Umrechnung in mg/kg Körpergewicht

MOS bei Haarfarben

Exposition:

$$\text{SED } 1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 700 \text{ cm}^2 / 60 \text{ kg} = 12 \mu\text{g}/\text{kg KG}$$

- Semipermanente Haarfarben
35 ml, 20 Minuten, 1 x pro Woche
- Permanente Haarfarben
Verdünnung mit H_2O_2 1+1,
100 ml, 30 Minuten, 1 x pro Monat

MOS bei Haarfarben

Berechnung MOS:

NOAEL	50 mg/kg KG/Tag
SED	0,012 mg/kg KG/Tag
MOS	= NOAEL / SED = 50 / 0,012 = 4167

Schwerpunkt Haarfarben

Gago-Dominguez et al. (2001)

Use of permanent hair dyes and bladder cancer risk.

SCCNFP/0484/01

- Epidemiologische Studie in Europa erforderlich
- Regulation der Haarfarben in Europa notwendig

Richtlinie 2002/34/EG

26. Anpassung der Richtlinie 76/768/EWG, Anhang III:
Vorläufige Zulassung von 60 Haarfarben bis 30.9.2004

130 Haarfarben ohne Dossier sollen verboten werden !

Schwerpunkt Haarfarben

Oxidationsfarbstoffe

Bildung von Farbstoffen aus aromatischem Amin und Kupplungskomponente mit H_2O_2

Problem:

- Annex II der Richtlinie 76/768/EWG enthält 25 aromatische Amine und Farbstoffe

26 aromatische Amine mit krebserzeugendem Potential sind bekannt

Risikogruppe aromatische Amine

- 87 % der arbeitsplatzrelevanten Arylamine sind nach MAK als kanzerogen eingestuft (Richter, Pfau in Marquardt, Schäfer, Lehrbuch der Toxikologie, 2003)
- 7. Änderung Kosmetik-Richtlinie: Verbot von CMR-Substanzen

Aktualisierte Sicherheitsbewertung aller Haarfarben durch den SCCNFP ist erforderlich.

Prüfung auf Genotoxizität/Mutagenität

SCCNFP Notes of guidance für Ingredienzien

2 in vitro Tests sind im allgemeinen ausreichend

1. Genmutationstest (Ames-Test oder Säugerzellen)
2. Chromosomenaberrationen

Aktuelle Änderung:

3. Test wird gefordert (und statt oder)

In-vivo-Test sind bei positiven In-vitro-Tests nötig!

SCCNFP's OPINION 0720/03

Updated Strategy for Testing **hair dye** ingredients and reaction products for their potential mutagenicity / genotoxicity / carcinogenicity

Erweitertes Testprotokoll Haarfarben

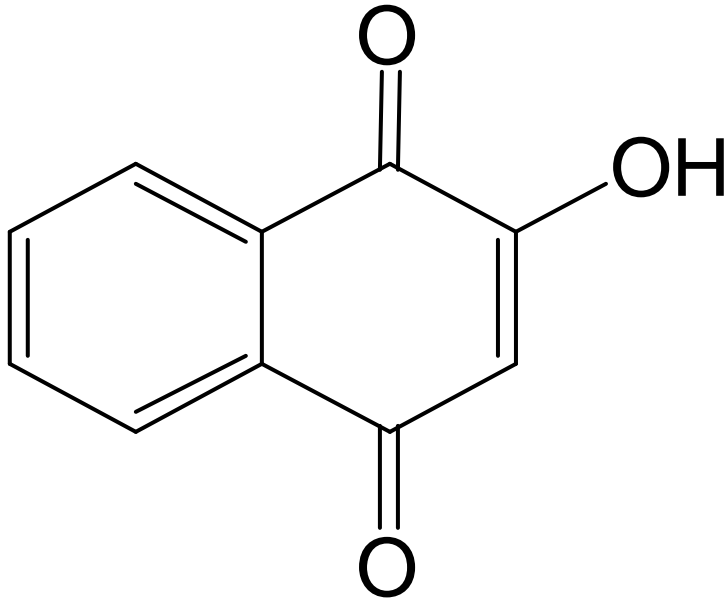
1. Ames-Test
2. Genmutation Säugerzellen
3. Chromosomenaberrationen
4. UDS in vitro
5. Mikrokern in vitro
6. SHE cell transformation assay

SCCNFP's OPINION 0720/03

Prüfung auf Genotoxizität/Mutagenität *in vivo*

- Testauswahl flexibel abhängig von *in vitro*
- *Gefordert wird die Prüfung nicht nur der Komponenten, sondern auch der Mischung, aber nur bei relevanter Exposition !*

Lawson + Henna: Dilemma



2-Hydroxy-1,4-naphthochinon, Lawson, Colipa
C146, CAS-Nr. 83-72-7

Bestandteil von Henna (1 - 2 %)

Lawson + Henna: Dilemma

Zur Genotoxizität von Lawson

SCCNFP/0385/00 „*Clearly genotoxic in vitro and in vivo*“

SCCNFP/0561/02 *Neue Daten, Opinion unverändert*

SCCNFP/0583/02 „*Mutagenic in some experiments*“

SCCNFP/0798/04 „*equivocal data, mutagenic potential*“

BfR und Kosmetik-Kommission:

Von Lawson geht kein genotoxisches Risiko für den Menschen aus.

Kosmetikfarbstoffe

Positivliste

in Anhang IV der Richtlinie, einige sind Azofarbstoffe

Azofarbstoffe

Colour Index:

ca. 4.000 Farbstoffe

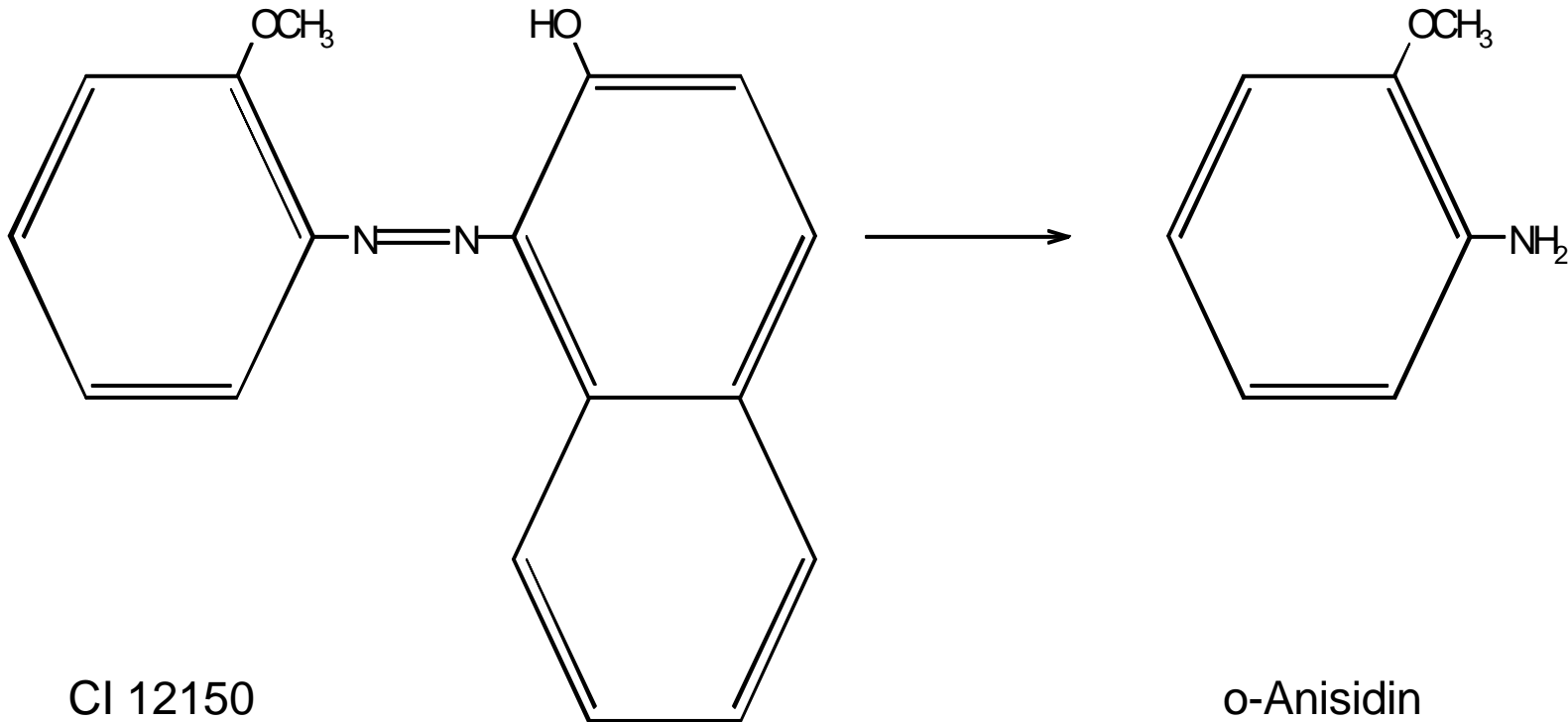
ca. 2.000 Azofarbstoffe

ca. 500 mit krebserzeugenden Amininen

Metabolismus:

Oxidation oder Azoreduktion (Bildung aromatischer Amine)

Azospaltung



CI 12150

Sudan Rot G

o-Anisidin

Azofarbstoffe in kosmetischen Mitteln

in Annex IV Richtlinie 76/768/EWG

SCCNFP/0495/01

CI 12150

CI 26100

CI 27290

CI 20170

Conclusion:

„These azo dyes pose a risk to the health of the consumer.“

Problematische Kosmetikfarbstoffe

zugelassen nach Kosmetikverordnung

Farbstoff	Metabolit
Sudanrot G	o-Anisidin
Sudan III	4-Aminoazobenzol
Crocein Scharlach	4-Aminoazobenzol
Acid Orange 24	2,4-Xylidin

Azofarbstoffe, Metabolismus

- Die mutagene und kanzerogene Wirkung von Azofarbstoffen wird durch die Spaltung (Azoreduktion) zu aromatischen Aminen eingeleitet.
- Diese Spaltung findet in Darm und Leber, aber auch in der Haut statt.
- Wir konnten die Azospaltung auch mit Bakterien der menschlichen Haut *in vitro* demonstrieren.

Azospaltung von Sudanrot G

- Modellsubstanz Sudanrot G
- Inkubation mit Bakterienstämmen, die auf der menschlichen Haut vorkomen (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Micrococcus luteus*, *M. roseus* und *M. varians*)
- Quantifizierung der aromatischen Amine über HPLC

Textile and Cosmetic Colorants as a Possible Source of Aromatic Amines. Balszuweit, D. Fieblinger, C. Lang, P. Surmann, T. Platzek (Posterabstract DGPT Mainz 2004)

The results indicate a potential exposure of consumers with carcinogenic aromatic amines by azo dyes used in cosmetics. We suggest that the use of these azo dyes in cosmetics should be reconsidered with respect to consumer health risk.

Zusammenfassung

Die zentralen Elemente der Risikoabschätzung bei kosmetischen Mitteln sind:

1. Toxizität auf der Haut
2. Hautresorption
3. subchronische Toxizität
4. Genotoxizität
5. Erfahrungen beim Menschen

Zusammenfassung

- Schwerpunkt im SCCNFP sind zur Zeit Haarfarben.
- Besorgnis hat eine epidemiologische Studie zu Harnblasenkrebs erregt.
- Die vorliegenden toxikologischen Daten entsprechen bei Haarfarben nicht dem heutigen Standard.
- 60 Haarfarben sind vorläufig zugelassen, 130 sollen verboten werden.

Zusammenfassung

- Basis vieler Kosmetikfarbstoffe und Haarfarben sind Azofarbstoffe und aromatische Amine.
- Azofarbstoffe werden *in vitro* von Hautbakterien zu aromatischen Aminen gespalten.
- Viele dieser Substanzen haben ein krebserzeugendes oder ein sensibilisierendes Potential.
- Aufgaben für eine Kosmetik-Kommission im Institut für Produktsicherheit ?