

# Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

## N-Acetyl-L-Cystein in kosmetischen Mitteln

Stellungnahme des BfR vom 24. Januar 2003

**Zusammenfassung:** N-Acetyl-L-Cystein (NAC) soll in kosmetischen Mitteln als Wirkstoff zum Schutz des Bindegewebes in Mund und Haut zugesetzt werden. NAC wird als Arzneimittel zur Schleimlösung eingesetzt und unterliegt bei einigen Anwendungen der Verschreibungspflicht. Laut deutscher Kosmetikverordnung sind verschreibungspflichtige pharmakologische Wirkstoffe in kosmetischen Mitteln zulassungspflichtig. Das BfR hat im Rahmen des Zulassungsverfahrens NAC für das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft gesundheitlich bewertet und ist der Ansicht, dass die Substanz in den vorgesehenen Konzentrationen bis zu 0,16% in kosmetischen Mitteln gesundheitlich unbedenklich ist. Allerdings sollte eine Zulassung mit der Auflage verbunden werden, Fälle von Hautreizungen bzw. Sensibilisierungen zu melden, die bei der Anwendung NAC-haltiger kosmetischer Mittel beobachtet werden.

Beantragt wurde die Zulassung des Stoffes N-Acetyl-L-Cystein (Cas.-Nr. 616-91-1) in kosmetischen Mitteln nach § 37 LMBG. Beabsichtigt ist der Einsatz der Substanz in kosmetischen Mitteln für den Gebrauch in der Mundhöhle und als Hautpflegemittel in Konzentrationen von 163,19 mg/L bis 1631,9 mg/L (entsprechend 0,016 bis 0,16 %) zur Inhibition der Kollagenase und damit zum Schutz des dentalen bzw. dermalen Bindegewebes. N-Acetyl-L-Cystein (NAC) unterliegt der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG und kann daher nach § 25 LMBG in kosmetischen Mitteln nur nach Zulassung verwendet werden. Zum Nachweis der Haut- und Schleimhautverträglichkeit wurde ein HET-CAM-Test (hen's egg test on the chorioallantoic membrane of fertilized chicken eggs) durchgeführt.

### Ergebnis

Aus der therapeutischen Zulassung liegen zahlreiche Daten zur Toxizität von NAC vor, allerdings keine Daten zur Haut- und Schleimhautverträglichkeit. Für die Anwendung in Mundpflegemitteln unter worst case Bedingungen hat das BfR einen Abstand zur therapeutischen Dosis von 1:125 sowie einen Abstand zur Dosis ohne Nebenwirkung aus Langzeitversuchen mit Hunden von 1:3750 abgeschätzt. Für die Anwendung in Hautpflegemitteln liegt der Abstand zur therapeutischen Dosis bei 1:26, zur Dosis ohne Nebenwirkung bei 1:793.

Das Unternehmen hat NAC im HET-CAM Test in Konzentrationen von 0,5 und 5 % getestet. Bei 5 %iger Konzentration zeigte NAC eine gering reizende Wirkung im Vergleich zu einer mäßig reizenden Referenzsubstanz, bei 0,5 %iger Konzentration zeigte NAC keine Wirkung. Der HET-CAM Test ist jedoch bisher nicht als in-vitro-Test zum Ersatz des Draize-Tests validiert.

Für die beabsichtigte Verwendung in kosmetischen Mitteln in Konzentrationen bis zu 0,16 % zur Inhibition der Kollagenase ergeben sich nach Auffassung des BfR sowie der Experten der Kosmetikkommission aufgrund der toxikologischen Daten und der bisherigen Erfahrungen aus der therapeutischen Anwendung, unterstützt durch die Ergebnisse des HET-CAM Tests, keine Hinweise auf eine Gefährdung der Gesundheit. Es wird davon ausgegangen, dass Produkte mit einer Höchstkonzentration von 0,16 % NAC kein hautreizendes Potential haben. Allerdings kann derzeit nicht beurteilt werden, ob NAC über ein allergenes Potential verfügt.

Die Erteilung einer Ausnahmegenehmigung nach § 37 LMBG sollte nach Ansicht des BfR mit der Auflage verbunden sein, Fälle von Sensibilisierung und Hautreizung im Zusammenhang mit dem Gebrauch NAC-haltiger kosmetischer Mittel zu melden.

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.

### **Begründung**

NAC ist ein Derivat der Aminosäure Cystein und wird aufgrund seiner sekretolytischen und sekretomotorischen Wirkung als Mukolytikum und Expektorans verwendet. Die Substanz wird oral und intravenös in Dosierungen bis 600 mg/Tag eingesetzt und unterliegt der Verschreibungspflicht mit Ausnahme der oralen Anwendung bei akuten Erkältungen.

Von einer Anwendung von NAC in kosmetischen Mitteln innerhalb der EU ist auszugehen, da die Substanz im EU Inventory of Cosmetic Ingredients unter der Cas.-Nr. 616-91-1 gelistet wird („antioxidant“).

### Toxizität und Exposition

Abgeleitet aus toxikologischen Untersuchungen für die Arzneimittelzulassung von NAC wurde für die Anwendung in Mundpflegemitteln unter worst case Bedingungen ein Abstand zur therapeutischen Dosis von 1:125 sowie ein Abstand zur Dosis ohne Nebenwirkung aus Langzeitversuchen mit Hunden von 1:3750 abgeschätzt. Für die Anwendung in Hautpflegemitteln liegt der Abstand zur therapeutischen Dosis bei 1:26, zur Dosis ohne Nebenwirkung aus Langzeitversuchen mit Hunden bei 1:793.

Für die Arzneimittelzulassung liegen keine Unterlagen zur Haut- und Schleimhautverträglichkeit vor. Im HET-CAM Test wurde NAC in Konzentrationen von 0,5 und 5 % getestet. Bei 5 %iger Konzentration zeigte NAC eine gering reizende Wirkung im Vergleich zu einer mäßig reizenden Referenzsubstanz, bei einer Konzentration von 0,5 % zeigte NAC keine Wirkung. Der HET-CAM Test ist jedoch bisher nicht als in-vitro-Test zum Ersatz des Draize-Tests validiert (Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers: *Memorandum concerning the actual status of alternative methods to the use of animals in the safety testing of cosmetic ingredients*).

NAC wird in Arzneimitteln zur oralen Anwendung auch in Lutschtabletten verwendet, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch mit der Mundschleimhaut in Berührung kommen. Seit der Zulassung der Substanz als Arzneimittel wurden keine unerwünschten Wirkungen gemeldet. Eine Ende September 2002 im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte durchgeführte Recherche bestätigt dies.

### Bewertung

Für die beabsichtigte Verwendung in kosmetischen Mitteln in Konzentrationen bis zu 0,16 % zur Inhibition der Kollagenase ergeben sich nach Auffassung des BfR sowie der Experten der Kosmetikkommission aufgrund der toxikologischen Daten und der bisherigen Erfahrungen aus der therapeutischen Anwendung, unterstützt durch die Ergebnisse des HET-CAM Tests, keine Hinweise auf eine Gefährdung der Gesundheit. Es wird davon ausgegangen, dass Produkte mit einer Höchstkonzentration von 0,16 % NAC kein hautreizendes Potential haben. Allerdings kann derzeit nicht beurteilt werden, ob NAC über ein allergenes Potential verfügt.

## Maßnahmen

Aus der Sicht des BfR sollte die Erteilung einer Ausnahmegenehmigung nach § 37 LMBG mit der Auflage verbunden sein, Fälle von Sensibilisierung und Hautreizung im Zusammenhang mit dem Gebrauch NAC-haltiger kosmetischer Mittel zu melden. 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**

- Memorandum concerning the actual status of alternative methods to the use of animals in the safety testing of cosmetic ingredients. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers, 2002
- Originaldaten zu toxikologischen Studien über N-Acetyl-L-Cystein
- Ergebnisse des HET-CAM Tests