

## **Verwendung von Melatonin in kosmetischen Mitteln**

Stellungnahme des BgVV vom 29. August 2001

### **Anlass/Problem**

Im Rahmen der Amtlichen Überwachung des Verkehrs mit kosmetischen Mitteln wurden kosmetische Mittel gefunden, die das Neurohormon Melatonin in einer Konzentration von 0,01 % enthielten. Melatonin ist ein körpereigenes Hormon, dessen Bildung durch die mit der Netzhaut des Auges empfangenen Lichtreize gehemmt wird. Melatonin beeinflusst das Schlafverhalten, die Körpertemperatur und das Reproduktionsverhalten. Die Substanz ist in Deutschland auf Grund der Nutzen-Risiko-Bewertung für Arzneimittelzubereitungen nicht zugelassen.

Das Staatliche Bedarfsgegenständeuntersuchungsamt Lüneburg hat mit Schreiben vom 21.09.1998 die Verkehrsfähigkeit eines Melatonin-haltigen Hautpflegeproduktes beurteilt. Danach ist die Verwendung von Melatonin in kosmetischen Mitteln nicht verboten (Kosmetikverordnung (KVO), Anlage 1 zum § 1). Da Melatonin als pharmakologisch wirksame, hormonale Substanz angesehen wurde, wurde geprüft, ob das in Rede stehende Melatonin-haltige Hautpflegeprodukt als gesundheitsgefährdend im Sinne des § 24 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (LMBG) anzusehen ist. Dies wurde verneint, die Verkehrsfähigkeit des Produktes wurde festgestellt. Das Staatliche Bedarfsgegenständeuntersuchungsamt Lüneburg regte aber an, eine gesundheitliche Bewertung von Melatonin bei der Europäischen Kommission unter Einschaltung des Wissenschaftlichen Ausschusses für kosmetische Mittel und für den Verbraucher bestimmte Non-Food-Produkte (SCCNFP) zu beantragen, um eine einheitliche Entscheidung über die Einstufung von kosmetischen Mittel mit Melatonin in der Europäischen Union zu erreichen.

Mit vorliegendem Bericht werden die dem BgVV zugänglichen Daten zusammenfassend dargestellt.

### **Ergebnis**

Es bestehen erhebliche Bedenken gegen die Verwendung von Melatonin in kosmetischen Mitteln, da die biologischen Wirkungen des Melatonin auf das zentrale Nervensystem und insbesondere auf das männliche und weibliche Reproduktionssystem nicht ausreichend untersucht sind. Die vom Hersteller seinerzeit der Amtlichen Überwachung eingereichte Sicherheitsbewertung für das in Rede stehende kosmetische Mittel reicht nach Auffassung des BgVV angesichts der neueren Daten zur kutanen Resorption nicht aus, die Sicherheit des Melatonin-haltigen Produktes zu belegen. Auch die in der Literatur veröffentlichten Untersuchungen zur Toxikologie sind zu lückenhaft, um die gesundheitliche Unbedenklichkeit von Melatonin in kosmetischen Mitteln zu begründen. Das BgVV hält es für erforderlich, Studien durchzuführen, die über die hormonellen Effekte bei der Frau über mindestens drei Zyklen und die Effekte auf das endokrine System und die Spermiogenese beim Mann über einen vergleichbaren Zeitraum Aufschluss geben. Dabei sollten Melatonin-haltige kosmetische Mittel, z.B. Sonnenschutzmittel in entsprechender Dosierung (2 mg Formulierung/cm<sup>2</sup> über die gesamte Körperoberfläche), angewendet werden.

Wegen der grundsätzlichen Bedeutung und um eine einheitliche Bewertung in der EU zu erreichen, sollte eine Regelung für die Verwendung von Melatonin in kosmetischen Mitteln auf

Gemeinschaftsebene angestrebt werden. Die Europäische Kommission wird gebeten, die für eine Sicherheitsbewertung notwendigen Unterlagen zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Melatonin in kosmetischen Mitteln beim europäischen Herstellerverband Colipa anzufordern.

## **Begründung**

### **Risikoabschätzung**

#### Agens (Hazard Identification)

##### - Physiologische Wirkungen von Melatonin:

Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamin) ist ein körpereigenes Hormon, das vor allem in der Epiphyse aus Tryptophan bzw. Serotonin gebildet wird. Die Bildung von Melatonin wird durch die mit der Netzhaut des Auges empfangenen Lichtreize gehemmt, so dass die Melatoninsynthese einem typischen Nacht-Tag-Rhythmus mit einem ausgeprägten Nachtgipfel unterliegt. Die Plasmakonzentration liegt am Tag bei 10 pg/ml, demgegenüber zirkulieren während der Nacht ca. 100 pg/ml. Die intrazellulären und intranukleären Konzentrationen können jedoch die Plasmaspiegel überschreiten. Verschiedene Zellen scheinen in der Lage zu sein, Melatonin gegen den Gradienten zu konzentrieren. Melatonin wirkt über Rezeptoren direkt auf den Hypothalamus und beeinflusst neben dem Schlafverhalten die Körpertemperatur bei Mensch und Tier und das Reproduktionsverhalten von Tieren. Die Synthese von Melatonin in der Epiphyse nimmt altersabhängig ab.

KUDICKE (1996) vermutet, dass Veränderungen im Melatoninspiegel die pubertäre Entwicklung des Menschen bei beiden Geschlechtern bewirken. Melatonin ist in eine Reihe von Mechanismen involviert, die vor allem mit dem Schlafverhalten in Zusammenhang stehen.

##### - Zusätzliche Wirkungen:

Experimentell belegt ist ein antioxidativer Effekt von Melatonin, der Folge einer direkten Interaktion von Melatonin bzw. eines Melatonin-Metaboliten mit Radikalmolekülen ist (REITER 1996). PIERI (1994) wies nach, dass die antioxidativen Eigenschaften von Melatonin doppelt so stark sind wie die von Vitamin E oder C.

#### Toxizität

##### - Akute Toxizität:

Originaldaten zur akuten Toxizität liegen uns nicht vor. Nach KUDICKE 1996 ergaben jedoch Untersuchungen mit hohen Dosen Melatonin keine Hinweise auf eine akute Toxizität.

- Haut- und Schleimhautverträglichkeit: Dem BgVV liegen keine Daten vor.

- Sensibilisierungsvermögen: Dem BgVV liegen keine Daten vor.

##### - Phototoxizität:

Untersuchungen zur Phototoxizität von Melatonin in vitro verliefen widersprüchlich. Dagegen zeigten Meerschweinchen leichte Erytheme nach Applikation von 10 bzw. 1 %iger Melatoninlösung in DMSO und nachfolgender Bestrahlung mit UVA (KIM 1999).

##### - Mutagenität:

Untersuchungen zur Mutagenität von Melatonin und 6-Hydroxymelatonin wurden von NEVILLE (1989) durchgeführt. Die beiden Substanzen zeigten im Ames-Test an Salmonella typhimurium TA 97, TA 98 und TA 100 weder in Ab- noch Anwesenheit des metabolischen Aktivierungssystems mutagene Effekte. Untersuchungen am Escherichia coli-Stamm WP2

uvrA/pKM101 (IC188) und seinem oxyR30 defizienten Abkömmling IC203 zeigten keine mutagenen Eigenschaften von Melatonin (MARTINEZ 2000).

- Subakute/subchronische Toxizität:

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität liegen uns nicht vor. Nach subkutaner Anwendung von 25 µg Melatonin/Tag über 8 Wochen konnten degenerative Veränderungen an der Retina von Ratten nachgewiesen werden (DHARAJANAI 1996).

Chronische Toxizität/Kanzerogenität

Untersuchungen liegen uns nicht vor.

### Reproduktionstoxizität

- Wirkungen auf die männliche Fertilität:

Die Applikation von 100 µg Melatonin subkutan/Tag (zwischen 16.00 und 17.00 Uhr) an 18 männlichen Wistar-Ratten während der juvenilen Reifungsphase (20. bis 40. Lebenstag) hemmte signifikant die Fertilität (bis zu 50 % herabgesetztes Hoden-, Nebenhoden-, Samenblasen- und Prostatagewicht, hCG-Bindung an die Zellmembran der Testes um ein Viertel erniedrigt, LH nicht mehr nachweisbar, Testosteronspiegel um 67 % erniedrigt) (OLIVARES 1989).

6 Männer (23.9 ± 2.4 Jahre alt) erhielten einen Monat lang einmal am Tag um 17.00 Uhr 6 mg Melatonin oder ein Placebo oral verabreicht. Nächtliche LH-, FSH-, Testosteron- und Inhibin-β-Spiegel blieben ebenso wie das Schlafmuster gegenüber der Placebogruppe unverändert (LUBOSHITZKY 2000).

- Wirkungen auf die weibliche Fertilität:

Die Applikation von 100 µg Melatonin subkutan/Tag an weiblichen Wistar-Ratten während der juvenilen Reifungsphase (ab dem 15. Lebenstag) verlängerte signifikant den Zeitraum bis zur ersten Vaginaöffnung, wenn die Applikation von Melatonin 9 bis 11 Stunden nach Anschalten des Lichtes erfolgte. Dieselben Melatindosen zu einem anderen Zeitpunkt des Lichteinfalls hatten keinen Einfluss auf die Reifung der weiblichen Ratten (RIVEST 1985).

VOORDOUW (1992) zeigte, dass bei Frauen (Durchschnittsalter 28,2 Jahre), die oral mit 300 mg Melatonin/Tag über vier Monate entweder täglich oder während des 5.-17. Zyklustages jeweils in der Nacht behandelt wurden, die LH-, Estradiol- und Progesteronspiegel signifikant erniedrigt war. Die Peakflächen (AUC) für LH und Estradiol waren bei den Frauen, die über 4 Monate täglich 300 mg Melatonin erhielten, im 4. Behandlungsmonat signifikant gegenüber dem 1. Behandlungsmonat erniedrigt (LH um 30 %, Estradiol um 20 %). Während der Behandlung waren Blutungsdauer und -intensität unverändert. Ein Einfluss auf das Schlafmuster wurde nicht beobachtet.

### Teratogenität

In einer Teratogenitätsstudie des National Toxicology Program (NTP) erhielten CD Ratten 0, 50, 100 oder 200 mg Melatonin/kg Körpergewicht/Tag per Schlundsonde vom 6. bis zum 19. Trächtigkeitstag. Melatonin zeigte keine Effekte, die auf eine teratogene Wirkung schließen ließen (NOAEL<sub>≥</sub> 200 mg/kg KG/Tag). Der maternale NOAEL lag in dieser Studie bei 100 mg/kg KG/Tag, da bei den Muttertieren in der 200 mg/kg-Dosisgruppe eine milde Sedierung, reduzierte Futteraufnahme und eine reduziertes Körpergewicht beobachtet wurde (JAHNKE 1999).

### Toxikokinetik (einschließlich kutane Resorption)

Die einmalige orale Gabe von 75 mg Melatonin (Untersuchung über 24 h an einer Frau) führte zu einem schnellen Anstieg von Melatonin im Serum (Spitze: > 100 ng/ml) und an-

schließender schneller Elimination. Die AUC betrug ca. 165 ng x h/ml, entspr. 9,9 µg x min/ml (VOORDOUW 1992).

Von 7 gesunden Personen (23 - 33 Jahre alt) erhielten 3 Personen iv 5 µg Melatonin, 1 Person 10 µg iv und 6 Personen über 5 Stunden 20 µg Melatonin als Infusion verabreicht (MALLO 1990). Bei einmaliger Applikation von 5 µg Melatonin betrug die AUC  $5,4 \times 10^{-3}$  µg x min/ml, bei einmaliger Applikation von 10 µg Melatonin  $9,2 \times 10^{-3}$  µg x min/ml, bei Infusion von insgesamt 20 µg Melatonin über 5 h 25 ng x min/ml, dabei wurden Plasmaspiegel von 50 bis 110 pg/ml (entsprechend dem natürlichen Melatoninspiegel in der Nacht) erreicht.

Die orale Aufnahme von 6 mg Melatonin um 17.00 Uhr (5 gesunde Männer) ergab für die Zeit von 19.00 bis 23.00 Uhr eine AUC von 139.2 ng x min/ml (LUBOSHITZKY 2000).

Melatoningaben können abhängig von der tageszeitlichen Einnahme zu unterschiedlichen, nicht unbedingt vorherzusagenden Plasmaspiegeln führen (GUARDIOLA-LEMAITRE 1997).

- Kutane Resorption:

KANDIMALLA (1999) bestimmten den steady-state-Flux von Melatonin (gelöst in 60 % igem Ethanol) durch Ratten- bzw. Schweinehaut in vitro mit 5,4 bzw. 5,3 µg/h/cm<sup>2</sup>.

In einer Studie von LEE (1994) wurde vier männlichen Versuchspersonen vormittags einmalig 8 mg Melatonin/3,8 cm<sup>2</sup> (= 2,1 mg/cm<sup>2</sup>) auf den Unterarm appliziert. Die Applikation erfolgte mit Hilfe eines transdermalen Freisetzungssystems (Hill Top Chamber<sup>®</sup> mit Webril<sup>®</sup> pad). Nach 6 Stunden wurde bei zwei Versuchspersonen dieses System entfernt und die Haut mit Wasser gewaschen. Die Melatonin-Plasmakonzentration wurde nach 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden gemessen, der Urin in 2 Stunden-Intervallen bis zum Abend gesammelt. Die Plasmakonzentration stieg von 19,0 +/- 8,1 pg/ml zum Zeitpunkt der Applikation auf 58,9 +/- 16,2 pg/ml nach 6 Stunden. Nach weiteren 2 Stunden war bei 2 Versuchspersonen ein weiterer Anstieg des Plasmaspiegel auf 97.2 pg/ml gemessen, während die beiden anderen Personen einen Abfall des Plasmaspiegels um 50 % zeigten. Die AUC betrug nach 6 Stunden 4,8 ng x min/ml. Die kumulative Urinausscheidung des Metaboliten 6-Sulphatoxymelatonin betrug innerhalb von 6 h 3,121 bzw. 3,657 ng gegenüber 1,125 bzw. 1,422 ng bei Kontrollpersonen. Lee und Mitarbeiter vergleichen ihre Ergebnisse von 1994 mit einer 1992 von ihnen gemessenen Fluxrate von 0,24 µg/h/cm<sup>2</sup> durch Abdominalhaut der haarlosen Maus in vitro und schließen auf eine höhere Fluxrate beim Menschen.

In einer Studie von BANGHA (1997) an 6 freiwilligen Versuchspersonen wurde die Kopfhaut (ca. 500 cm<sup>2</sup> Oberfläche) von jeweils 3 Personen mit 20 mg Melatonin (entspr. 0,04 mg/cm<sup>2</sup>) bzw. 100 mg Melatonin (entspr. 0,2 mg/cm<sup>2</sup>) in 70 % igem Ethanol behandelt. Die Applikation erfolgte einmalig um 9.00 Uhr. Der physiologische Melatonin-Plasmaspiegel lag bei den Versuchspersonen tagsüber bei 16,8 +/- 10,0 pg/ml. Nach Applikation von Melatonin stieg der Plasmaspiegel bei der niedrigen Dosisgruppe auf 762, 918 bzw. 3440 pg/ml (entspr. einer AUC von 120, 240 bzw. 1230 ng x min/ml nach 8 Stunden), bei der höheren Dosierung auf 1136, 3360 bzw. 4230 pg/ml (entspr. einer AUC 0,35, 1,1 bzw. 1,54 µg x min/ml nach 8 Stunden). Die erhöhten Plasmaspiegel blieben über die gesamte Beobachtungszeit von 8 Stunden erhalten. Die Autoren schließen daraus, dass Melatonin im Stratum corneum gespeichert wird und über einen längeren Zeitraum in das Blut abgegeben wird.

## **Exposition (Exposure Assessment)**

Für die Exposition des Verbrauchers durch Melatonin-haltige kosmetische Mittel gibt es verschiedene Szenarien:

Aus dem Schreiben des Staatlichen Bedarfsgegenständeuntersuchungsamtes Lüneburg vom 21.09.1998 geht hervor, dass Melatonin in einer Konzentration von 0,01 % in einem

Hautpflegemittel (Praevoderm advanced skincare HYDRO EMULSION SPF 15) eingesetzt wird. Die Applikationsmenge beträgt bei einer Körperlotion 8 g Lotion/Tag. Geht man von einer eingecremten Körperoberfläche von 1 m<sup>2</sup> bei einer Gesamtfläche von 1,8 m<sup>2</sup> aus, so beträgt die tägliche Exposition  $8 \times 10^{-5}$  mg Melatonin/cm<sup>2</sup>, die Gesamtexposition 0,8 mg/Tag.

Wird Melatonin in einem Sonnenschutzmittel in derselben Konzentration (0,01%) eingesetzt, so muss nach den "Orientierungslinien für die Prüfung der Bestandteile kosmetischer Mittel zur Bewertung ihrer Sicherheit" des SCCNFP (Annex 6) mit einer täglichen Applikation von 2 mg Formulierung /cm<sup>2</sup> auf der gesamten Körperoberfläche (1,8 m<sup>2</sup>) gerechnet werden. Die tägliche Exposition mit Melatonin beträgt dann  $2 \times 10^{-2}$  mg/cm<sup>2</sup>, die Gesamtexposition 3,6 mg Melatonin/Tag.

Wird das Produkt lediglich zur Pflege der Gesichtshaut verwendet, so beträgt die tägliche Exposition 0,8 g kosmetisches Mittel/100 cm<sup>2</sup> Gesichtshaut, entsprechend  $8 \times 10^{-4}$  mg Melatonin/cm<sup>2</sup> oder 0,08 mg/Tag Gesamtexposition.

In einer französischen Patentschrift wird die Verwendung von Melatonin als Hautbleichmittel beschrieben und als beispielhafte Rezeptur eine Gesichtsscreme mit 0,5 % Melatonin aufgeführt. Die Applikation von täglich 0,8 g kosmetischem Mittel/100 cm<sup>2</sup> Gesichtshaut führt zu einer Exposition von  $4 \times 10^{-2}$  mg Melatonin/cm<sup>2</sup>, die Gesamtexposition beträgt dann 4 mg/Tag.

### **Gefährdungspotential (Hazard Characterisation)**

Da die bisher vorliegenden toxikologischen Unterlagen nicht ausreichen, um die Unbedenklichkeit von Melatonin zu belegen, konnte eine für die Arzneimittelanwendung erforderliche Nutzen-Risiko-Bewertung vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte nicht vorgenommen werden. Melatoninzubereitungen zur inneren Anwendung sind demzufolge zur Zeit als nicht verkehrsfähige Arzneimittel einzustufen. Das BgVV hat in [einer Pressemitteilung 1996](#) verdeutlicht, dass dies auch für niedrig dosierte Zubereitungen gilt, da bereits die Einnahme von 0,1 - 2,0 mg Melatonin den Plasmaspiegel in einem Maß erhöhen, wie er durch das körpereigene Hormon als Spitzenspiegel in der Nacht erreicht wird.

Für die Frage, wie Melatonin als Inhaltsstoff kosmetischer Mittel gesundheitlich zu bewerten ist, sind die Daten zur kutanen Resorption von Melatonin im Vergleich zu den vorliegenden Daten zur Toxikokinetik in Beziehung zu setzen.

#### - Plasmaspiegel:

Bereits die einmalige dermale Exposition von  $4 \times 10^{-2}$  mg Melatonin/cm<sup>2</sup> kann eine Erhöhung des Plasmaspiegel um den Faktor 50 - 200 bewirken. Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass in allen o.g. Expositionsszenarien eine Beeinflussung des Plasmaspiegels möglich ist, zumal die Anwendung dieser kosmetischer Mittel täglich erfolgt und damit eine Akkumulation in der Haut und eine längere kontinuierliche Abgabe von Melatonin in das Blut denkbar ist. Aber auch eine nur kurzfristige Änderung des Plasmaspiegels kann gesundheitlich bedenklich sein, da der menschliche Organismus darauf eingestellt ist, bereits auf schwache Änderungen der Plasmakonzentration zu reagieren. Unterschiedliche Wirkungen könnten in Abhängigkeit von der Tageszeit, zu der Melatonin appliziert wird, und in Abhängigkeit vom Alter des Verbrauchers auftreten.

#### - AUC (Peakflächen):

Melatonin unterliegt einem hohen First-pass-effekt, dies wird aus den Untersuchungen zur einmaligen oralen im Vergleich zur iv Anwendung beim Menschen deutlich:

<b>Dosis + Applikation</b>	<b>AUC</b>	<b>Literatur</b>
5 µg i.v. (3 Personen)	$5,4 \times 10^{-3}$ µg x min/ml	MALLO 1990
6 mg oral (5 Männer)	0,132 µg x min/ml	LUBOSHITZKY 2000

75 mg oral (1 Frau)	9,9 µg x min/ml	VOORDOUW 1992
---------------------	-----------------	---------------

Die orale Bioverfügbarkeit liegt nach diesen Untersuchungen bei 2 (LUBOSHITZKY 2000) bzw. bei 12 % (VOORDOUW 1992).

Zur kutanen Resorption liegen keine Untersuchungen vor, aus denen eine kutane Resorption in % der applizierten Dosis berechnet werden könnte. Die vorliegenden Untersuchungen zur dermalen Anwendung beim Menschen und das relativ geringe Molekulargewicht von Melatonin (MG 232) lassen aber darauf schließen, dass ein hoher Prozentsatz durch die Haut resorbiert wird. Die AUC liegt dabei für einen begrenzten Untersuchungszeitraum nur um eine Zehnerpotenz unterhalb der mit vergleichbaren oralen Dosen erreichten:

Dosis + Applikationsdauer	AUC	Literatur
8 mg über 6 h (transdermales Freisetzungssystem)	4,8 ng x min/ml	LEE 1994
20 mg über 8 h (in 70 %igen Ethanol)	0,12 - 1,23 µg x min/ml	BANGHA 1997
100 mg über 8 h (in 70 %igen Ethanol)	0,35 - 1,54 µg x min/ml	BANGHA 1997

- Margin of safety:

Ein NOEL für die Wirkung auf das weibliche Reproduktionssystem kann nicht angegeben werden, ein Abstand zur Exposition von 4 mg Melatonin/Tag aus kosmetischen Mittel kann daher nicht berechnet werden.

### Risikocharakterisierung (Risk Characterisation)

Melatonin wirkt im Tierversuch schädigend auf das männliche und weibliche Reproduktionssystem. Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass die orale Anwendung von 300 mg Melatonin zu einer Beeinflussung der weiblichen Fertilität führt, in der dazu vorliegenden Untersuchung von VOORDOUW 1992 wurden keine weiteren Dosen untersucht, sodass eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht abgeleitet werden kann.

Die Untersuchungen von LUBOSHITZKY 2000 zeigen zwar bei einer oralen Dosis von 6 mg über 28 Tage noch keine Beeinflussung der männlichen Fertilität, eine Untersuchung, ab welcher Dosis eine Wirkung erzielt wird, liegt jedoch nicht vor.

Die Untersuchungen zur Toxikokinetik zeigen große individuelle Unterschiede. Die Untersuchungen zur kutanen Resorption zeigen aber, dass Melatonin durch die menschliche Haut sehr gut resorbiert wird und, da es sich wahrscheinlich über einen längeren Zeitraum appliziert im Stratum corneum anreichert, kontinuierlich weiter in die Blutbahn abgegeben wird, während die orale Bioverfügbarkeit von Melatonin eher gering ist.

Nach dermalen Applikation können deshalb Plasmaspiegel im Blut erreicht werden, die denen nach oraler Applikation gleicher Dosen entsprechen. Das Risiko einer möglichen gesundheitlichen Beeinträchtigung nach dermalen Anwendung von Melatonin ist deshalb dem nach oraler Anwendung gleichzusetzen.

### Bewertung

Es bestehen erhebliche Bedenken gegen die Verwendung von Melatonin in kosmetischen Mitteln, da Melatonin die weibliche und männliche Fertilität beeinflussen kann und kein Sicherheitsabstand zwischen den mit dermalen Applikation möglicherweise zu erreichenden

Wirkungen auf das Reproduktionssystem zu den in der Literatur beschriebenen Wirkungen am Menschen besteht.

Die Bewertung des Herstellers des von der Amtlichen Überwachung beurteilten Produktes nach KVO, § 5 b (1) Nr. 4, die dem Schreiben des Staatlichen Bedarfsgegenständeuntersuchungsamtes Lüneburg vom 21.09.1998 beigefügt wurde, reicht angesichts der neueren Daten zur kutanen Resorption nicht aus, die Sicherheit des Melatonin-haltigen Produktes zu belegen. Auch die in der Literatur veröffentlichten Untersuchungen zur Toxikologie sind zu lückenhaft, um die gesundheitliche Unbedenklichkeit von Melatonin in kosmetischen Mitteln zu begründen.

Insbesondere halten wir die Durchführung von Studien für notwendig, die über die hormonellen Effekte bei der Frau über mindestens drei Zyklen und die Effekte auf das endokrine System und die Spermiogenese beim Mann über einen vergleichbaren Zeitraum Aufschluss gibt. Dabei sollten Melatonin-haltige kosmetische Mittel, z.B. Sonnenschutzmittel in entsprechender Dosierung (2 mg Formulierung/cm<sup>2</sup> über die gesamte Körperoberfläche), angewendet werden.

## Maßnahmen

Wegen der grundsätzlichen Bedeutung und um eine einheitliche Bewertung in der EU zu erreichen, sollte eine Regelung für die Verwendung von Melatonin in kosmetischen Mitteln auf Gemeinschaftsebene angestrebt werden. Die Europäische Kommission wird gebeten, die für eine Sicherheitsbewertung notwendigen Unterlagen zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit von Melatonin in kosmetischen Mitteln beim europäischen Herstellerverband Colipa anzufordern.

## Literatur

Bangha E, Lauth D, Kistler GS, & Elsner P (1997) Daytime serum levels of melatonin after topical application onto the human skin. *Skin Pharmacol.* **10**: 298 - 302

BgVV-Pressemitteilung 13/96 vom 14.06.1996: Melatonin als Arzneimittel zulassungspflichtig - Empfehlung der Bundesinstitute erfolgt dosisunabhängig.

Dharanaraj & Joshi BI (1995) Effect of long-term administration of melatonin on eyes and Harderian glands in albino rat. *Indian J. Experim. Biology* **33**: 664-667

Guardiola-Lemaitre B (1997) Toxicology of Melatonin. *J. Biol. Rhythms* **12**: 697 - 706

Jahnke G, Marr M, Myers C, Wilson R, Travlos G, & Price C (1999) Maternal and Developmental Toxicity Evaluation of melatonin Administered Orally to Pregnant Sprague-Dawley Rats. *Toxicol. Sciences* **50**: 271 - 279

Kandimalla K, Kanikkannan N, Andega S, & Singh M (1999) Effect of Fatty acids on the Permeation of Melatonin across Rat and Pig Skin In-Vitro and on the Transepidermal Water Loss in Rats In-vivo. *J. Pharm. Pharmacol.* **51**: 783 - 790

Kim Y-O, Chung HJ, Kim J-h, Park J-H, Kil K-S, & Cho D-H (1999) Phototoxicity of Melatonin. *Arch. Pharm. Res.* **22**: 143 - 150

Kudicke S, Karkos J, Kreutz G, & Ott T (1996) Melatonin - ein potentes Hormon, aber keine Wunderdroge. *Bundesgesundheitsbl.* **5**: 170 - 175

Lee B-J, Parrott KA, Ayres JW, & Sack RL (1994) Preliminary evaluation of transdermal delivery of melatonin in human subjects. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* **85**: 337 - 346

Luboshitzky R, Levi M, Shen-Orr Z, Blumenfeld Z, Herer P, & Lavie P (2000) Long-term melatonin administration does not alter pituitary-gonadal hormone secretion in normal men. *Human Reprod.* **15**: 60 - 65

Mallo C, Zaidan R, Galy G, Vermeulen E, Brun J, Chazot G, & Claustrat B (1990) Pharmacokinetics of melatonin in man after intravenous infusion and bolus injection. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **38**: 297 - 301

Martinez A, Uriso A, & Blanco M (2000) Mutagenicity of 80 chemicals in *Escherichia coli* tester strains IC203, deficient in OxyR, and its oxyR<sup>+</sup> parent WP2 uvrA7pKM101: detection of 31 oxidative mutagens. *Mut. Res.* **467**: 41 - 53

National Toxicology Program: Report on the Developmental Toxicity Evaluation of Melatonin (CAS No. 73-31-4) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD<sup>®</sup>) Rats on gestational Days 6 through 19. Abstract published on <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/TT-studies/TER96003.html>

Neville S, Arendt J, & Ioannides C (1989) A study of the mutagenicity of melatonin and 6-hydroxymelatonin. *J. of Pineal Research* **6**: 73-76

Olivares AN, Valladares LE, Bustos-Obregon, & Nunez SM (1989) Testicular function of sexually immature rats chronically treated with melatonin. *Arch. Biol. Med. Exp.* **22**: 387 - 393

Patentschrift: Republique Francaise, Institut National de la Propriete Industrielle, Paris (1996) Utilisation de la melatonine ou ses analogues pour inhiber la pigmentation de la peau humaine induite par l'alpha-MSH. N° de publication: 2756733

Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, & Marcheselli F (1994) Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than Vitamin E. *Life Science* **55**: PL 271 - 276

Reiter RJ (1996) Functional diversity of the pineal hormone melatonin: Its role as an oxidant. *Exp. Clin. Endocrinol.* **104**: 10 - 16

Rivest RW, Lang U, Aubert ML, & Sizonenko PC (1985) Daily Administration of Melatonin Delays Rat Vaginal Poening and Disrupts the First Estrous Cycles: Evidence that These Effects Are Synchronized by the Onset of Light. *Endocrinology* **116**: 779 - 787

Voordouw BCG, Euser R, Verdonk RER, Alberda BT, De Jong FH, Drogendijk AC, Fauser BCJ, & Cohen M (1992) melatonin and Melatonin-Progestin Combinations Alter Pituitary-Ovarian Function in Women and Can Inhibit Ovulation. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* **74**: 108 - 117