

## Beurteilung von Rohstoffen im Rahmen der Sicherheitsbewertung,

Uwe Rossow, Johnson & Johnson, Neuss

Artikel 3 der neuen EG-Kosmetikverordnung (EG) 1223/2009 fordert, dass kosmetische Mittel *bei normaler und vernünftigerweise vorhersehbarer Verwendung für die menschliche Gesundheit sicher sein* müssen.

Wie bereits in der aktuell noch angewandten EG Kosmetikrichtlinie (Artikel 7a Absatz 1 Buchstabe d), wird auch in der EG-Kosmetikverordnung in Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a festgestellt, dass die Sicherheitsbewertung auf der Basis der Rohstoffe erfolgen kann.

Für den Sicherheitsbewerter ergeben sich daraus eine Reihe von Anforderungen, die bei der Bewertung kosmetischer Rohstoffe zu beachten sind und die größtenteils auch im Annex I der EG-Kosmetikverordnung aufgeführt sind.

### 1. Quantitative und qualitative Zusammensetzung

Zur eindeutigen Identifizierung eines Rohstoffes sind Handelsname, Hersteller/Vertreiber und Rohstoffqualität notwendig. Für die Sicherheitsbewertung der Komponenten eines Rohstoffes sind darüber hinaus Angaben wie INCI-Bezeichnung, CAS-Nummer, EINECS/ELINCS Nummer sowie die prozentualen Anteile der Komponenten im Rohstoff unerlässlich.

Bei pflanzlichen Wirkstoffen wie Pflanzenextrakten sollten noch einige zusätzliche Informationen über das Ausgangsmaterial und den Rohstoff bekannt sein:

- Eindeutige Bezeichnungen der Pflanze (Gattung, Art)
- verwendeten Pflanzenteil (Blatt, Rinde, Frucht, usw.)
- Art des Extraktes (z.B. Frischpflanzenextrakt, Trockenpflanzenextrakt)
- Herstellprozess + aufreinigung
- Drogen/Extrakt-Verhältnis.
- Typische Inhaltsstoffe/Leitsubstanzen und deren Konzentration im Extrakt

### 2. Physikalische/chemische Eigenschaften und Stabilität

Hierzu gehören z.B. Aggregatzustand, pH-Wert, Farbe, Geruch, Brechungsindex, Dichte, eines kosmetischen Rohstoffes, die ggf. zur Identifizierung des Rohstoffes während der Wareneingangskontrolle herangezogen werden können.

### 3. Mikrobiologische Qualität

Die Rohstoffe sollten die allgemeinen Anforderungen an die mikrobiologische Qualität kosmetischer Rohstoffe erfüllen.

### 4. Verunreinigungen und Spuren

Als Verunreinigungen und Spuren in kosmetischen Rohstoffen/Fertigprodukten gelten sowohl verbotene Substanzen gemäß Anhang II EG-Kosmetikrichtlinie 76/768/EWG bzw. der EG-Kosmetikverordnung (EG) 1223/2009 als auch nicht verbotene Substanzen, die im Rohstoff vorliegen können.

Beispiele für Verunreinigungen/Spuren verbotener Stoffe sind Schwermetalle, Pestizide, Restlösemittel oder Restmonomere, aber auch spezielle Substanzen wie Ethylenoxid, oder 1,4 Dioxan.

Verunreinigungen/Spuren nicht verbotener Stoffe können z.B. Ausgangsmaterialien, Hilfsstoffe oder Zwischenprodukte des Herstellprozesses sein.

Im Gegensatz zu nicht verbotenen Stoffen sind verbotene Substanzen als Verunreinigungen nur erlaubt, wenn sie nach Guter Herstellpraxis technisch unvermeidbar und sicher sind.

Grundsätzlich muss der Sicherheitsbewerter immer den Einfluss von Verunreinigungen und Spuren auf das toxikologische Profil kosmetischer Rohstoffe prüfen.

Dazu muss er auch die toxikologischen Eigenschaften der Verunreinigungen/Spuren näher betrachten und mit in die toxikologische Bewertung des Rohstoffes einbeziehen.

Genauere Kenntnisse über den Herstellprozess und Aufreinigungsverfahren eines Rohstoffes können dabei wertvolle Informationen über zu erwartende Verunreinigungen und Spuren geben.

### 5. Toxikologisches Profil

Da die Sicherheitsbewertung kosmetischer Fertigprodukte über die Bewertung der eingesetzten Rohstoffe erfolgen kann, ist das toxikologische Profil der verwendeten Rohstoffe unentbehrlich für die Sicherheitsbewertung.

Toxikologisch/dermatologisch maßgebliche Endpunkte sind gemäß Annex I folgende End-

# Karlsruher Kosmetiktag 2010 „Rohstoffe“

punkte:

- Lokale Toxizität (Reizung der Haut und der Augen)
- Sensibilisierung der Haut
- Photoinduzierte Toxizität (im Falle der UV-Absorption)
- Alle signifikanten Expositionswege
- Systemische Effekte (NOAEL)

Weiterhin wird die Berechnung des Margin of Safety (MoS) vorgeschrieben.

Werden neben Originaldaten auch andere Datenquellen wie beispielsweise Literaturangaben, Daten analoger Rohstoffe, Daten aus angrenzenden Fachgebieten wie Lebensmitteln, Lebensmittelzusatzstoffen, Pharmazie usw. sowie Erfahrungswerte mit vergleichbaren Rohstoffen zur toxikologischen Bewertung von Rohstoffen genutzt muss die Verwendung (und entsprechende Eignung) hinreichend begründet und belegt werden.

## 6. Nanomaterialien

Nanomaterialien werden in der EG Kosmetikverordnung erstmals als eine spezielle Stoffkategorie, behandelt.

Im Bereich der Kosmetik werden derzeit einige Rohstoffe bezüglich der Zugehörigkeit zur Kategorie Nanomaterialien überprüft. Der bereits zugelassene Lichtschutzfilter mikronisierte Titandioxid sowie mikronisierte Zinkoxid, dessen Dossier zur Zeit vom SCCS geprüft wird, sind z.B. von der neuen Regelung zu Nanomaterialien betroffen.

## 7. CMR-Substanzen,

CMR-Substanzen gehören zu den verbotenen Stoffen. Es gibt einige wenige CMR 2b Stoffe (früher CMR 3), die vom Gesetzgeber in Anlage III mit bestimmten Einschränkungen wie z.B. zulässigen Höchstmengen in kosmetischen Mitteln erlaubt wurden ( Wenn überhaupt, kommen CMR-Substanzen nur als Verunreinigungen in Rohstoffen vor. Hier gelten die gleichen Regeln wie für alle verbotenen Stoffe.

## 8. Tierversuche

Seit dem 11. März 2009 dürfen in der Europäischen Union keine Tierversuche zum Zwecke der toxikologischen Absicherung kosmetischer Rohstoffe durchgeführt werden. Rohstoffhersteller müssen entsprechende Informationen zu ihren Rohstoffen zur Verfügung stellen die belegen, dass die Regelungen zum Tierschutz eingehalten wurden.

## 9. BSE

Für Rohstoffe/Rohstoffkomponenten tierischen Ursprungs werden BSE Zertifikate im Sinne von Anhang II Nr. 419 benötigt.

## 10. Endokrine Disruption

Substanzen mit möglicher bzw. bekannter endokriner Wirkung werden zukünftig stärker als bisher hinsichtlich ihrer möglicherweise schädlichen Wirkung für die menschliche Gesundheit betrachtet.

Der Sicherheitsbewerter sollte darauf achten, dass die eingesetzten Rohstoffe diesbezüglich genau überprüfen. Hier sind v.a. Pflanzenextrakte zu nennen, die als natürliche Inhaltsstoffe potentielle endokrine Wirkstoffe enthalten können.

# ALARA-Prinzip und technische Vermeidbarkeit, Evamaria Kratz, CVUA Karlsruhe

In Zusammenhang mit der Reinheit von kosmetischen Mitteln werden in der EU-Kosmetikverordnung (VO EG Nr. 1223-2009) Begriffe genannt wie „verbotene Stoffe“, „Stoffe mit eingeschränkter Verwendung“, „technisch unvermeidbar“, „Spuren“, „Verunreinigungen“, „Gute Herstellungspraxis“, „technische Hilfsstoffe“. Zusätzlich fällt in Expertenkreisen der Begriff „ALARA“, auch wenn er in der Kosmetikverordnung nicht erwähnt wird.

Spuren verbotener Stoffe (eng. traces) sind nach Art. 17 kleine Mengen einer verbotenen Substanz (Achtung: nur die als verboten gelisteten Substanzen sind hier gemeint, nicht die Stoffe, deren Verwendung eingeschränkt ist). Diese können aus Verunreinigungen der Bestandteile stammen oder während Herstellungsprozess oder Lagerung oder durch Migration aus Verpackungsmaterial in das Produkt gelangen.

## Karlsruher Kosmetiktag 2010 „Rohstoffe“

Spuren verbotener Stoffe sind nur erlaubt, wenn sie im kosmetischen Mittel als sicher bewertet werden und wenn sie unbeabsichtigt in das kosmetische Mittel gelangen und bei guter Herstellungspraxis technisch nicht zu vermeiden sind. Der Kennzeichnungspflicht unterliegen diese Spuren nicht, da nur Stoffe gekennzeichnet werden müssen, die absichtlich in den Herstellungsprozess gelangen.

Zukünftig muss der Hersteller kosmetischer Mittel im Sicherheitsbericht neben Informationen über die Reinheit der Stoffe und Gemische auch darlegen, dass eventuell vorhandene Spuren verbotener Stoffe technisch unvermeidbar sind.

Daraus folgt, dass der Kosmetikhersteller beim Rohstoffhersteller alle notwendigen Informationen über die Reinheit der Rohstoffe und potentielle Verunreinigungen mit verbotenen Stoffen in Form von Spezifikationen, Produktbeschreibungen oder Analysenzertifikaten einholen muss.

Diese Regelung findet sich indirekt auch in der DIN EN ISO 22716 über Gute Herstellungspraxis wieder. Unter Punkt 6.1. wird ausgeführt, dass Verunreinigungen bekannt, spezifiziert und durch die Sicherheitsbewertung evaluiert sein müssen.

Nach guter Herstellungspraxis technisch nicht zu vermeiden bedeutet, dass ein Stoff auch bei sorgfältiger und zumutbarer Bearbeitung mit dem Stand der Technik entsprechenden Methoden nicht entfernt werden kann. Die Speerspitze der Entwicklung, d.h. Stand von Wissenschaft und Technologie kann u.E. nicht gefordert werden.

Die Verantwortung für den Einsatz von Rohstoffen mit Verunreinigungen verbotener Stoffe liegt beim Kosmetikhersteller. Beurteilungsrelevant ist der Gehalt dieser Verunreinigung (d.h. die Spur) im kosmetischen Fertigerzeugnis.

Der Sicherheitsbewerter muss diese Gehalte kennen und als sicher bewerten.

Bei Substanzen, bei denen ein Sicherheitslevel bekannt ist (z.B. BfR oder SCCS Opinion) kann akzeptiert werden, dass bei den Rohstoffen nicht das letzte in Bezug auf „technisch unvermeidbar“ herausgeholt wird. Hier sollte der Grundsatz der Verhältnismäßigkeit beachtet werden (z.B. steht der Rohstoff in ausreichender Menge zur Verfügung?)

Bei genotoxischen und cancerogenen Stoffen dagegen sollte sowohl von Seiten des Rohstoffes als auch des Endproduktes eine Minimierung angestrebt werden im Sinne des ALARA Prinzips (as low as reasonably achievable). D.h. die Herstellungstechnologie sollte zugunsten einer Minimierung verbessert werden.

## Kriterien bei der Auswahl von Rohstoffen aus der Sicht der amtlichen Überwachung, Bernhard Schuster, CVUA Freiburg

Bei der Auswahl kosmetischer Rohstoffe muss der Hersteller die rechtlichen Vorschriften zum Schutz der Gesundheit des Verbrauchers und vor Täuschung berücksichtigen. Die unbeabsichtigte Anwesenheit kleiner Mengen einer verbotenen Substanz, die sich aus Verunreinigungen natürlicher oder synthetischer Bestandteile, dem Herstellungsprozess, der Lagerung, der Migration aus der Verpackung ergibt und die bei guter Herstellungspraxis technisch nicht zu vermeiden ist, wird nur erlaubt, wenn das Produkt für den Verbraucher sicher ist. Falls Spuren verbotener Stoffe vorliegen, muss in der Sicherheitsbewertung der Nachweis erbracht werden, dass diese technisch unvermeidbar sind. Vor der Auswahl von Kosmetikrohstoffen muss sich der Kosmetikhersteller deshalb vergewissern, ob Spuren verbotener Stoffe in das Produkt kommen können (Rohstoffe, Rezeptur, Verpackung...). Falls dies möglich ist, stellt sich die Frage, welche Gehalte technisch unvermeidbar sind und ob das Produkt für die menschliche Gesundheit sicher ist. Der Einfluss der Rohstoffe auf die Sicherheit des Produktes wird an folgenden Beispielen erläutert: Nitrosamine, z.B. Nitrosodiethanolamin (NDELA), sind genotoxische Kanzerogene der Klasse 2 und nach Anlage 1 KVO in Kosmetika verboten. Nitrosamine können entweder über die Verwendung verunreinigter Rohstoffe (z.B. Triethanolamin mit Nitrosamin-Gehalten > 50 µg/kg) oder durch Bildung im Kosmetikprodukt während Herstellung und Lagerung durch Reaktion zwischen nitrosierenden Stoffen (z.B. Stickoxide aus der Luft, bestimmte Nitrit-freisetzende Konservierungsmittel wie Bronopol oder Bronidox) und nitrosierbaren Inhaltsstoffen wie z.B. alkanolaminhaltige Rezepturen entstehen.

## Karlsruher Kosmetiktag 2010 „Rohstoffe“

Schwermetalle wie z.B. Blei, Cadmium, Arsen, Antimon, Quecksilber und Nickel sind Verunreinigungen, die über verunreinigte Rohstoffe in das Endprodukt gelangen können. Die 1985 vom damaligen Bundesgesundheitsamt veröffentlichten Richtwerte für die technische Vermeidbarkeit an Schwermetallen im Endprodukt sind veraltet. Aus diesen Gründen findet zur Zeit ein Monitoringprogramm statt, bei dem die heute üblicherweise vorkommenden Verunreinigungen an Schwermetallen in bestimmten kosmetischen Mitteln insbesondere der dekorativen Kosmetik ermittelt werden. Die analytisch feststellbaren Gehalte hängen jedoch entscheidend von der angewandten Aufschlussmethode zur Freisetzung und Bestimmung der Schwermetalle im jeweiligen Produkte ab. Deshalb wurde zur Normierung innerhalb der § 64 Arbeitsgruppen ein Analysenverfahren erarbeitet und veröffentlicht. Für die Beurteilung der Gehalte an Schwermetallverunreinigungen ist deshalb die Kenntnis der Analyseverfahren entscheidend. Je nach angewandtem Aufschlussverfahren ergaben sich völlig unterschiedliche Gehalte. Ein weiteres Beispiel bezüglich einer Verunreinigung mit Antimon betrifft Kosmetika, die Glitter enthalten. Glitterpartikel bestehen häufig aus einem Polyethylenterephthalat (PETP)-Trägermaterial. Bei der Herstellung von PETP können antimonhaltige Katalysatoren verwendet werden. Nach Angaben verschiedener Rohstoffhersteller enthalten Glitter Antimon Gehalte von bis zu 150 mg/kg, teilweise wurden Gehalte bis zu 300 mg/kg ermittelt. Bei einer eingesetzten Glittermenge von 10 % entspricht dies 15 ppm Antimon im Fertigprodukt. Bei Gehalten größer 15 mg/kg sollte Einsatzmenge und Spezifikation des Glitters überprüft werden.

Die genaue Kenntnis der Zusammensetzung der Rohstoffe ist auch wichtig, um beurteilen zu können, ob vorgenommene Werbeaussagen belegbar und nicht irreführend für den Verbraucher sind.

Häufig ausgelobte Wirkungen bei kosmetischen Mitteln, die Aloe Vera enthalten sind Feuchtigkeitzufuhr, Hautpflege und Beruhigung empfindlicher und strapazierter Haut. Für diese Wirkung ist das farblose Gel aus der inneren Blattschicht der Aloe Vera mit den Hauptbestandteilen Aloverose, Glucose und Äpfelsäure verantwortlich. Ein mit Wirksamkeitsauslobungen versehenes Produkt sollte mindestens 10 % Aloe Vera Gel enthalten. Um ein rechtskonformes Produkt in Verkehr zu bringen, muss dem Hersteller u.a. bekannt sein:

Welcher Teil der Pflanze wurde verarbeitet (gesamtes Blatt, innere Schicht, äußere Schicht)  
Wieviel Pflanzenmaterial enthält der Extrakt?

Wie wurde Extrakt gewonnen (Aktivkohleaufreinigung, Auspressen...)

Mit welchem Lösungsmittel wurde extrahiert (öhlhaltige Extrakte enthalten z.B. keine Aloverose)

Als Zusammenfassung und Fazit lässt sich folgendes feststellen:

Um ein rechtskonformes Produkt in den Verkehr zu bringen, muss der Hersteller Kenntnis über die Qualität der eingesetzten Rohstoffe haben. Er benötigt Nachweise über Verunreinigungen und Informationen zum Herstellungsprozess des Rohstoffes (z.B. welche Rückstände sind im Endprodukt des Rohstoffes zu erwarten?). Weiterhin benötigt er umfassende Spezifikationen und Analysenzertifikate mit Angabe der Bestimmungsmethode. Bei Einsatz von Pflanzenextrakten muss er Kenntnis über den Gehalt an Pflanzenmaterial im Extrakt haben. Es wird deshalb empfohlen, dass Hersteller und Rohstofflieferanten diese Fragen gegenseitig schriftlich klären sollten, z.B. mittels Checkliste oder Fragebogen.

Auch die Überwachung befasst sich zunehmend mit Rohstoffproblematik. Eine neue Strategie der Überwachungsbehörden bei Herstellern im eigenen Überwachungsbereich besteht darin, Einsichtnahme in die Produktunterlagen zu nehmen und anschließende analytische Untersuchung der eingesetzten Rohstoffe.

## Einsatz von Nanopartikeln in der Dermatologie und Kosmetik, Alexa Patzelt und Jürgen Lademann, Klinik für Dermatologie, Vene- rologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Auch in der Dermatologie und Kosmetik nimmt der Einsatz von Nanopartikeln einen immer größeren Stellenwert ein, allerdings häufig mit entgegengesetzten Zielsetzungen. Während Sonnenschutzmittel, Barrierecremes und die meisten Hautpflegeprodukte vornehmlich dafür

# Karlsruher Kosmetiktag 2010 „Rohstoffe“

bestimmt sind, auf der Hautoberfläche oder in den oberen Hautschichten zu verbleiben und zu wirken, werden Nanopartikel in der Dermatologie hauptsächlich dazu eingesetzt, die Hautbarriere zu überwinden, um Wirkstoffe zu tiefer liegenden Zielstrukturen und ggf. bis in das lebende Gewebe zu transportieren. Als Penetrationswege in die Haut stehen vor allem der interzelluläre und der follikuläre Penetrationsweg zur Verfügung.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Nanopartikeln am Menschen treten zumeist auch Fragen zu potentiellen Gefahren auf, die von den Nanopartikeln ausgehen könnten. Prinzipiell scheint eine topische Anwendung am Menschen jedoch nur dann risikobehaftet zu sein, wenn eine Aufnahme der Partikel von den lebenden Zellen stattfindet, das heißt, die Partikel müssen nach der topischen Applikation die Hautbarriere überwinden. Da der interzelluläre Penetrationsweg zumindest für größere Partikel als eher unwahrscheinlich anzunehmen ist, kommt vor allem der follikuläre Penetrationsweg in Betracht. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass die Größe der Partikel eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Penetrationstiefe spielt. Während kleine Partikel und auch nichtpartikuläre Substanzen maximal nur wenige 100 µm tief in den Haarfollikel penetrieren, konnten für Partikel mit einem Durchmesser von etwa 600 nm Penetrationstiefen von über 1000 µm erreicht werden (1, 2). Dies lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass das sich im Haarfollikel bewegende Haar mit seiner dachziegelartigen Schuppenstruktur wie eine Art Zahnradpumpe funktioniert, die die Partikel tief in den Haarfollikel hineinbefördert. Dieser Mechanismus scheint umso besser zu funktionieren, je ähnlicher sich Partikelgröße und Schuppendicke sind. Da die Schuppendicke ebenfalls bei etwa 600 nm liegt, erklärt sich so die Präferenz für diese Partikelgröße (3). Für Partikel mit größerem Durchmesser nimmt die Penetrationstiefe dann kontinuierlich wieder ab.

Damit besteht die Möglichkeit, über die Einstellung der Partikelgröße Zielstrukturen im und um den Haarfollikel direkt anzusteuern. Zielstrukturen von Interesse sind beispielsweise die Infundibulumregion, die Talgdrüse und die Wulstregion (4). Im Bereich des Infundibulums nimmt die Barriere zunehmend ab, während um den Haarfollikel herum hier ein besonders dichtes Netz aus Blutgefäßen und dendritischen Zellen besteht. Damit ist dieser Bereich besonders interessant für die topische Vakzinierung, aber auch für die transfollikuläre Penetration (4). Hierfür ist es jedoch zunächst notwendig, dass sich der Wirkstoff nach Erreichen der entsprechenden Tiefe vom Partikel löst, um dann selbständig die Follikelbarriere zu überwinden, da die Partikel aufgrund ihrer Größe die intakte Barriere nicht überwinden können. Geeignete Releasemechanismen befinden sich aktuell in der Entwicklung (5). Die Talgdrüse dagegen ist beispielsweise für die Therapieoptimierung bei Akne von Interesse, während die Wulstregion als Sitz der Stammzellen z.B. im Rahmen der regenerativen Medizin, Wundheilung oder Gentherapie zukünftig angesteuert werden könnte.

Vorteilhaft ist in diesem Zusammenhang auch die Langzeitspeicherung der Partikel im Follikel (6). Während eine Speicherung im Stratum corneum immer nur kurzfristig erfolgen kann, da durch mechanische (Waschen, Textilkontakt) und physiologische (natürliche Abschilferung einer Zellschicht pro Tag) Prozesse eine zügige Entleerung dieses Reservoirs stattfindet, erfolgt eine Speicherung im Haarfollikel über mindestens 10 Tage. Dies bedeutet, dass die Anwendung von Wirkstoffen unter Umständen nicht täglich sondern z.B. wöchentlich erfolgen können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Einsatz von Nanopartikeln in der Dermatologie und Kosmetik immer mehr an Bedeutung gewinnt und zahlreiche Optionen bietet z.B. im Sinne des follikulären Targetings durch Wahl der optimalen Partikelgröße. Während es aktuell keine Hinweise gibt, dass Nanopartikel > 100 nm die intakte Hautbarriere durchdringen, besteht für Partikel < 100 nm und besonders für Partikel <10 nm noch weiterer Klärungsbedarf, da die Literatur hier widersprüchliche Daten liefert. Untersuchungen, die Hinweise für eine Penetration zeigten, wurden jedoch zumeist an nicht intakter Haut durchgeführt und sind damit nur bedingt aussagekräftig.

## References

(1) Lademann J, Richter H, Teichmann A, Otberg N, Blume-Peytavi U, Luengo J, Weiss B, Schaefer UF, Lehr CM, Wepf R, Sterry W: Nanoparticles--an efficient carrier for drug delivery into the hair follicles. Eur J Pharm Biopharm. 2007; 66: 159-164

## Karlsruher Kosmetiktag 2010 „Rohstoffe“

- (2) Patzelt A, Richter H, Buetttemeyer R, Huber HJ, Blume-Peytavi U, Sterry W, Lademann J: Differential stripping demonstrates a significant reduction of the hair follicle reservoir in vitro compared to in vivo. Eur J Pharm Biopharm 2008; 70: 234-8
- (3) Lademann J, Patzelt A, Richter H, Antoniou C, Sterry W, Knorr F: Determination of the cuticula thickness of human and porcine hairs and their potential influence on the penetration of nanoparticles into the hair follicles. J Biomed Opt 2009; 14: 021014
- (4) Patzelt A, Knorr, F., Sterry, W., Lademann, J.: Nanoparticles represent effective delivery systems for drugs into the hair follicle. Kosmetische Medizin 2008; 6: 292-296
- (5) Mak WC, Richter H, Patzelt A, Sterry W, Lai KK, Renneberg R, Lademann J: Drug delivery into the skin by degradable particles. Eur J Pharm Biopharm 2011; 79: 23-27
- (6) Lademann J, Richter H, Schaefer UF, Blume-Peytavi U, Teichmann A, Otberg N, Sterry W: Hair follicles - a long-term reservoir for drug delivery. Skin Pharmacol Physiol 2006; 19: 232-236

## Optimale Galenik - Möglichkeiten zur Beeinflussung der Wirkstoffpenetration bei Emulsionen, Thomas Gassenmeier, Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Detmold

Moderne Hautpflegeprodukte enthalten vielfach biologisch aktive Wirkstoffe. Damit diese Wirkstoffe ihr volles Potential entfalten können, ist eine Penetration an den jeweiligen Wirkort erforderlich.

Als Vehikelsysteme für die Wirkstoffe werden in der Kosmetik zumeist Emulsionen eingesetzt. Die Hautpenetration von im Vehikel gelösten Wirkstoffen kann als wiederholter Verteilungs- und Diffusionsprozess zwischen dem Vehikel und den verschiedenen Schichten der Haut beschrieben werden.

In der Praxis stellt sich oft die Frage: welche formulierungstechnischen Maßnahmen können ergriffen werden, um die Penetration von Wirkstoffen in die Haut zu optimieren? Unter der Vielzahl möglicher Ansatzpunkte werden nachfolgend einige Punkte näher diskutiert:

Gleichmäßige Verteilung auf der Hautoberfläche

Dieser Punkt ist selbsterklärend: nur dort, wo auch tatsächlich Produkt mit gelöstem Wirkstoff auf der Haut aufliegt, kann der Wirkstoff in die Haut penetrieren. Da die Haut aber keine spiegelglatte Oberfläche darstellt, sondern eher einer „Berg – und Talledlandschaft“ ähnelt, ist dieser Punkt nicht trivial. Eine gleichmäßige Verteilung auf der Haut kann formulierungstechnisch beispielsweise durch ein strukturviskoses Fließverhalten begünstigt werden, wobei aber nach der Verteilung des Produktes auf der Haut eine schnelle Rückstellung der ursprünglichen Viskosität erfolgen muss, um ein „Nachfließen“ des Produkts in die Hautfalten zu vermeiden. Auch die Auswahl ausreichend spreitender Emollients ist hier sinnvoll.

Berücksichtigung des 1. Fick'schen Diffusionsgesetzes

Das 1. Fick'sche Diffusionsgesetz beschreibt den Flux von Stoffen in die Haut:

$$J = K \cdot D \cdot \Delta C / l$$

J = Flux je Flächeneinheit

$\Delta C$  = Konzentrationsgradient über das Stratum Corneum

K = Verteilungskoeffizient Stratum Corneum/Formulierung

D = Diffusionskoeffizient

l = Länge des Diffusionswegs

Aus der Gleichung geht hervor, dass sowohl der Konzentrationsgradient als auch der Verteilungskoeffizient groß werden sollten, um einen guten Flux der Wirksubstanz in die Haut zu

# Karlsruher Kosmetiktag 2010 „Rohstoffe“

erreichen. In anderen Worten: es muss einerseits eine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffs im Vehikel vorliegen, andererseits aber sollte die Löslichkeit des Wirkstoffs im Stratum Corneum relativ zu der Löslichkeit des Stoffes in der Formulierung möglichst groß werden. Formulierungstechnisch kann dies durch die gezielte Einstellung der Polarität der eingesetzten Ölphase (bei öllöslichen Wirkstoffen) erreicht werden. Eine zweite Option ist der Einsatz eher hydrophiler Penetrationsbeschleuniger, die das Lösevermögen und die Durchlässigkeit des Stratum Corneums für die Wirkstoffe modifizieren. Der Einsatz dieser sog. Penetration Enhancer ist jedoch in der Kosmetik schon aufgrund der oft negativ beeinflussten Sensorik limitiert.

## Auswahl des Emulgatorsystems

Das jeweilige Emulgatorsystem besitzt ebenfalls einen deutlichen Einfluss auf die Penetration. Klassische Komplexemulgatoren beispielsweise können nach der Applikation auf der Haut für einen begrenzten Zeitraum ein flüssigkristallines Emulgatorgel bilden, welches hydrophile Wirkstoffe länger in Lösung hält und damit deren Penetration begünstigt. Außerdem kann es zu penetrationsbegünstigenden Wechselwirkungen mit den Interzellularlipiden der Hornschicht kommen.

## Einstellung der Tröpfchengröße der Emulsion

Der Einfluss der Tröpfchengröße auf die Penetration ist umstritten. Häufig wird behauptet, dass eine kleine Tröpfchengröße der wirkstoffhaltigen dispersen Phase die Penetration begünstigt. Dieses Konzept ist jedoch fragwürdig, wenn man berücksichtigt, dass es nach Auftrag der Emulsion auf die Haut – unabhängig von der ursprünglichen Teilchengröße – zu einem Verdampfen der Wasserphase und einer Koaleszenz der Ölphase kommt.

## Liposomen und Mikroemulsionen

Liposomen, insbesondere mit flüssigkristalliner Bilayerstruktur, sind ein bewährtes Instrument zur verbesserten dermalen Penetration. Bei der formulierungstechnischen Umsetzung ist allerdings zu beachten, dass Liposomen auch Wechselwirkungen mit anderen Formulierungsbestandteilen wie Konservierungsstoffen eingehen können und die Stabilität in der Formulierung vom eingesetzten Emulgatorsystem abhängt.

Mikroemulsionen sind für ihre penetrationsbegünstigenden Eigenschaften bekannt. Der Einsatz in der Kosmetik ist jedoch limitiert, da in Mikroemulsionen in der Regel ein recht hoher Emulgator/Tensidanteil vorliegt, der im Hinblick auf die Verträglichkeit kritisch zu bewerten ist. Außerdem sind bei kosmetischen Emulsionen – im Gegensatz zu halbfesten pharmazeutischen Zubereitungen - die hautpflegenden und sensorischen Eigenschaften immer im Vordergrund. Diese sind bei Mikroemulsionen ebenfalls oft nicht auf kosmetischem Standard.

## Zusammenfassung

Für die Optimierung der Hautpenetration von Wirkstoffen steht eine Vielzahl formulierungstechnischer Maßnahmen zur Verfügung, von denen einige oben beschrieben worden. Aufgrund der komplexen Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff, Haut und Vehikel ist es jedoch immer eine experimentelle Überprüfung der getroffenen Maßnahmen vorgenommen werden.

## Probleme in der Praxis bei der Rohstoffauswahl, Ludger Neumann,

### L'Oréal Deutschland GmbH

#### Rohstoffmanagement

Die meisten Ausgangsstoffe für die Herstellung von Kosmetikprodukten werden von Rohstoffherstellern entwickelt und produziert. Darüber hinaus sind spezielle Wirkstoffe, wie die im UVA-Bereich photostabilen Mexoryl-Filter, Ceramide, Pro-Xylane oder der Haarfarbstoff Rubilane von L'Oréal selbst entwickelt worden.

Rohstoffhersteller bieten nicht nur Proben neuer Rohstoffe an, sondern für die Bewertung der Stoffe durch den Kosmetikhersteller sind auch analytische Daten und toxikologische Informationen unter Einbeziehung von Alternativmethoden zu Tierversuchen als Basis für die Sicherheitsbewertung erforderlich. Diese und weitere Angaben zur Ökotoxikologie, Wirksamkeitsnachweise in vitro oder in vivo, REACH-Informationen, die Patentsituation und - für Natur-

# Karlsruher Kosmetiktag 2010 „Rohstoffe“

kosmetik - die Konformität mit Kriterien von Naturkosmetik-Siegeln sind für den Kosmetikhersteller wichtig. Idealerweise werden sie bereits vom Rohstoffhersteller zur Verfügung gestellt.

Mit den Proben neuer Rohstoffe entwickelt der Kosmetikhersteller Produktformulierungen in verschiedenen Kategorien wie Hautpflege, Sonnenpflege, dekorative Kosmetik, Haarpflege, Haarfarben oder Styling. Auf dem weiteren Weg zur Integration eines neuen Rohstoffs ins Portfolio wird die Festlegung von Spezifikationen nach kosmetikrechtlichen Vorgaben, nach Vorgaben der Sicherheitsbewerter und nach Anforderungen der Produktformulierer erforderlich. Auch Kontrollen, die intern, extern oder direkt beim Rohstoffhersteller erfolgen sollen, sowie deren Häufigkeit müssen festgelegt werden. Wenn patentfähige Entdeckungen bei der Entwicklung neuer Formulierungen gemacht werden, werden für neue Rohstoffe in bestimmten Kombinationen und ihre Wirksamkeiten Patente angemeldet.

Im Fall der Übernahme einer Marke oder einer Firma muss der Kosmetikhersteller ihre Integration sicherstellen. Dabei werden in der Regel zunächst die Produkte mit den Rohstoffen der bisher üblichen Rohstoffhersteller weiter produziert. Gleichzeitig muss eine Prüfung und Adaptation der Formulierungen erfolgen, wobei viele der fremden Rohstoffe durch solche ersetzt werden, die auch in eigenen Formulierungen eingesetzt werden. Einige der fremden Rohstoffe werden Eingang in das eigene Portfolio des Kosmetikherstellers finden. Schon aus Kostengründen ist es aber wichtig, das Portfolio an Rohstoffen nicht unnötig zu erweitern.

## Rohstoffe – Produktentwicklung – Produktherstellung

Die Entwicklung von Produkten ist sehr teuer, und sie dauert oft mehrere Jahre. Daher muss sie durch klare Ziele motiviert sein. Die Entwicklung eines neuen Produkts, das neue Verbraucherwünsche erfüllt, scheint auf den ersten Blick das häufigste Ziel für eine Produktentwicklung zu sein. Ein weiteres ist die Verbesserung eines bestehenden Produkts in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit, die kosmetischen Eigenschaften oder die Verpackung. Andere Anlässe für die Entwicklung von neuen Formulierungen sind für Verbraucher oft nicht erkennbar, aber sie können erhebliche Kapazitäten in der Produktentwicklung beanspruchen: der Austausch von Rohstoffen für firmeninterne Nachhaltigkeitsstandards, der Austausch von Rohstoffen für verbesserte Reinheit, der Austausch von Rohstoffen, die nicht mehr verfügbar sein werden, der Austausch von Rohstoffen aufgrund kosmetikrechtlicher Änderungen, und auch der Austausch von Rohstoffen aus Mediengründen.

Alle neuen Formulierungen, auch wenn nur ein einzelner Rohstoff durch einen ähnlichen ersetzt worden ist, müssen auf ihre Konformität mit den zahlreichen kosmetikrechtlichen Anforderungen überprüft werden, wie die Sicherheit des Produkts, seine Stabilität in der gewählten Verpackung, seine mikrobiologischen Eigenschaften oder die Wirksamkeit.

Upscaling beschreibt den Weg vom Kilogramm-Maßstab im Labor zur Herstellung von mehreren 100 kg oder sogar mehreren Tonnen der Formulierung in der Fabrik. Weil in Fabrikationskesseln andere Scherkräfte auftreten oder längere Zeiten für Heizen und Kühlen erforderlich sind, lassen sich Arbeitsvorschriften des Labors nicht einfach in die Fabrik übertragen. Das Ziel ist die Herstellung der gleichen Formulierung wie im Labor, wobei Zusammensetzung, chemische, physikalisch-chemische und mikrobiologische Parameter der Laborformulierung als Maßstab dienen. Das upscaling erfordert viel Erfahrung, weil es selten einfach und häufig mit unerwarteten Schwierigkeiten verbunden ist.

## Rohstoffe – REACH

Kosmetikprodukte sind von der europäischen Chemikaliengesetzgebung ausgenommen. Die in den Kosmetikprodukten eingesetzten Rohstoffe unterliegen dagegen der europäischen REACH-Verordnung. Die Beschreibung und Prüfung der Stoffidentität wird im technischen Leitfaden RIP 3.10 auf der Internetseite der Europäischen Chemikalienagentur detailliert dargestellt. Stoffe werden danach einerseits eingeteilt in solche, die durch ihre chemische Zusammensetzung definierbar sind durch einen Bestandteil (z.B. synthetisches Panthenol), durch mehrere Bestandteile (PEG-12, das aus PEGs verschiedener Kettenlänge mit dem Mittel von PEG-12 besteht) oder durch mehr als die chemische Zusammensetzung (Graphit und Diamant). Andererseits können Stoffe auch aus unbekanntem oder variablen Bestandteilen,



# Karlsruher Kosmetiktag 2010 „Rohstoffe“

komplexen Reaktionsprodukten oder biologischen Materialien bestehen, wie der Extrakt aus einer Fermentation oder der Extrakt einer Pflanze.

Rohstoffe für Kosmetikprodukte enthalten eine oder mehrere Substanzen im Sinne von REACH. Zu jeder Substanz gehören Bestandteile, Verunreinigungen und Zusatzstoffe. Der in der Kosmetik wichtige Begriff der Spuren existiert im europäischen Chemikalienrecht dagegen nicht.

## Rohstoffe und Nachhaltigkeit

Die nachhaltige Entwicklung ist die gemeinsame Basis aller Ziele, Aktivitäten und Prozesse der L'Oréal-Forschung zum Wohl des Verbrauchers. Neben Aspekten wie der Fortentwicklung der Kenntnisse von Verbrauchergewohnheiten im Sinne der Geokosmetik, der Einbeziehung des fairen Handels und von Umweltaspekten in die Produktentwicklung, der Entwicklung von Alternativmethoden für Tierversuche und der Grünen Chemie ist auch die Auswahl der Rohstoffe ein Beitrag zur nachhaltigen Entwicklung. Um das Rohstoffportfolio über gesetzliche Anforderungen hinausreichend zu optimieren, führt L'Oréal Bewertungen der globalen Auswirkungen der Rohstoffe durch. Dazu werden die 5 Achsen Toxikologie und Verträglichkeit, Ökotoxikologie, Erhaltung der Artenvielfalt, fairer Handel und gesellschaftliche Auswirkungen bewertet. Diese Bewertung kann im eigenen Haus, durch externe Stakeholder oder durch neutrale Dritte erfolgen. Ein Life Cycle Assessment von Rohstoffen, das die Ausgangsstoffe und Herstellungsprozesse betrachtet, rundet diese Bewertung ab.

## Rechtliche Einstufung von Rohstoffen zur Herstellung von Kosmetika, Andreas Reinhart, Rechtsanwalt, München

Der Rohstoffbereich zeichnet sich dadurch aus, dass Rohstoffe regelmäßig für eine Vielzahl verschiedenster Zwecke und in ganz unterschiedlichen Konstellationen eingesetzt werden können. Bei der rechtlichen Bewertung eines Stoffes gilt es deshalb stets zunächst zu prüfen, auf welcher Stufe sich das zu beurteilende Produkt befindet. So kann ein Rohstoff ohne nähere Zweckbestimmung oder ein sog. Zwischenprodukt vorliegen oder es ist ein Fertigprodukt gegeben, das entweder bereits gebrauchsfertig oder aber zubereitungsbedürftig ist. Die rechtliche Einstufung hat sich an der jeweiligen Stufe zu orientieren.

Der EU-Gesetzgeber gibt insoweit Hilfestellung indem er zum einen in Art. 18 Abs. 3 der VO (EG) 1223/2009 eine Begriffsbestimmung für „kosmetisches Fertigerzeugnis“ regelt, wonach „das kosmetische Mittel in seiner endgültigen Zusammensetzung, in der es in Verkehr gebracht und dem Endverbraucher zugänglich gemacht wird“, gemeint ist. Zum anderen wird in Art. 19 Abs. 1 lit. g der VO (EG) 1223/2009 bestimmt, dass ein „Bestandteil“ jeder Stoff (Art. 2 Abs. 1 lit. b VO) oder ein Gemisch (Art. 2 Abs. 1 lit. c VO) ist, „der bzw. das absichtlich im Herstellungsprozess des kosmetischen Mittels verwendet wird“. Kosmetische Fertigerzeugnisse und Bestandteile kosmetischer Mittel – also Stoffe bzw. Gemische mit kosmetischer Zweckbestimmung – unterfallen damit den kosmetikrechtlichen Vorschriften. Dagegen sind Rohstoffe ohne konkrete - insbesondere kosmetische - Zweckbestimmung (noch) nicht nach Kosmetikrecht, sondern anhand des Chemikalienrechts (REACH - VO (EG) Nr. 1907/2006) zu beurteilen.

Aber anders als kosmetische Fertigerzeugnisse (Art. 2 Abs. 6 lit. b REACH: „nicht für die folgenden für den Endverbraucher bestimmten Gemische in Form von Fertigerzeugnissen“) unterliegen Rohstoffe, die in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden (Bestandteile), neben den Regelungen im Kosmetikrecht auch dem Chemikalienrecht und damit insbesondere der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH). Die Anwendbarkeit der REACH-Verordnung auf kosmetische Bestandteile ist jedoch eingeschränkt, da der Stofficherheitsbericht gemäß REACH Risiken für die menschliche Gesundheit nicht zu berücksichtigen braucht, die sich aus Endverwendungen in kosmetischen Mitteln ergeben (Art. 14 Abs. 5 lit. b REACH). Dies bedeutet, dass im Hinblick auf die Endverwendung in kosmetischen Mitteln eine Sicherheitsbewertung von Rohstoffen nach Kosmetikrecht (Art. 3 der VO (EG) 1223/2009) zu erfolgen

## Karlsruher Kosmetiktag 2010 „Rohstoffe“

hat. Durch die Anwendung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH) auf in kosmetischen Mitteln verwendete Stoffe wird letztendlich „nur“ den insoweit bestehenden ökologischen Bedenken Rechnung getragen, da REACH eine Einschätzung der Umweltsicherheit in sektorenübergreifender Art ermöglicht (vgl. Erwägungsgrund 5 der VO (EG) 1223/2009). Wird ein Rohstoff an einen Kosmetik-Hersteller abgegeben, so obliegt jedenfalls dem Kosmetik-Hersteller als verantwortliche Person (Art. 4 Abs. 3, 6 der VO (EG) 1223/2009) die Pflicht zur Prüfung und damit die Verantwortung dafür, dass der Rohstoff für die Verwendung in kosmetischen Mitteln auch geeignet ist. Für den Rohstoff-Hersteller gilt dagegen, dass der Stoffsicherheitsbericht bzw. das Sicherheitsdatenblatt nicht die Endverwendung in kosmetischen Mitteln zu berücksichtigen braucht (Art. 14 Abs. 5 lit. b, Art. 31 REACH). Dieser hat jedoch eine Sicherheitsbewertung nach Kosmetikrecht (Art. 10 der VO (EG) 1223/2009) vorzunehmen, wenn der Rohstoff mit einer kosmetischen Zweckbestimmung abgegeben wird. Bei einer Abgabe an den (End-)Verbraucher macht es für die rechtliche Beurteilung und insbesondere für die Sicherheitsbewertung keinen Unterschied, ob ein Kosmetikum als gebrauchsfertiges Fertigerzeugnis oder als zubereitungsbedürftiges Fertigprodukt (ggf. noch ergänzungsbedürftiger "Bausatz") in Verkehr gebracht wird. In beiden Fällen soll der Verbraucher den betreffenden Stoff als Kosmetikum bzw. als Teil eines solchen verwenden. Entscheidend ist hier, ob die Bestimmung des Rohstoffs (z.B. ein ätherisches Öl) aus objektiver Sicht zur Verwendung als Kosmetikum hinreichend bestimmt bzw. prägend ist. Gibt der Inverkehrbringer eine eindeutige Zweckbestimmung vor, muss er sich diese auch zurechnen bzw. vorhalten lassen.

Bei einem zubereitungsbedürftigen Fertigprodukt ("Bausatz") ist der Endverbraucher besonders schutzbedürftig, da er das gebrauchsfertige Produkt selbst "herstellen" muss. Alle kosmetischen Mittel dürfen bei normaler oder vernünftigerweise vorhersehbarer Verwendung die menschliche Gesundheit nicht schädigen, insbesondere unter Berücksichtigung der Aufmachung des Produkts, seiner Kennzeichnung und der Gebrauchsanweisung (Art. 3 der VO (EG) 1223/2009). Mit dieser Anforderung wird die Verantwortung für das gesamte Produkt dem Hersteller bzw. Importeur übertragen. Die Anleitung muss demnach hinreichend klar und verständlich sein, um einen Fehlgebrauch und insbesondere eine Überdosierung zu vermeiden.

## Die Zukunft ist „Hightech-grün“, Angelika Meiss, COSSMA, Karlsruhe

COSSMA-Redakteurin Angelika Meiss stellte aktuelle Trends im Rohstoff- und Wirkstoffmarkt vor.

In Europa wurden 2009 insgesamt 280.000 t Körperpflegerohstoffe\* verkauft. Dieser Bereich entwickelte sich im Krisenjahr 2009 wesentlich besser als der Rohstoffmarkt für andere Endproduktmärkte. Nach der stabilen Entwicklung 2009 folgte im ersten Halbjahr 2010 sogar ein starker Aufschwung.

Die wichtigste Kategorie in diesem Bereich sind mit 23 Prozent auf Wertbasis die Spezialtenside. Dazu zählen amphotere, anionische, kationische und nicht-ionische Tenside. Auf Mengenbasis erzielt dieses Segment sogar einen Marktanteil von über 40 Prozent. An zweiter Stelle liegen mit 18 Prozent die Emollients mit den Emollientestern und den pflanzlichen Ölen. Mit 16 Prozent sind die konditionierenden Polymere wie Silikone, Polyquaterniumderivate und die konditionierenden Proteine die dritt wichtigste Kategorie.

Kline prognostiziert bis 2014 ein durchschnittliches Jahreswachstum für kosmetische Rohstoffe von 2,6 Prozent. Besonders erfolgreich dürften in diesem Zeitraum insbesondere die „grünen Inhaltsstoffe“ abschneiden. Sehr gut entwickelt haben sich in den letzten Jahren auch die UV-Filter. Die meisten Produktkategorien werden von wenigen großen Lieferanten bestimmt. So haben im Bereich der haarfestigenden Polymere die drei Hauptlieferanten einen Marktanteil von 87 Prozent. Die wichtigsten Lieferanten bieten einen Großteil der Produktkategorien an. BASF hat z.B. 6 der von Kline definierten 8 Produktkategorien im Portfolio. Damit wird dem Kunden ein One-Stop-Shopping ermöglicht. Während früher der Preis das ausschlagende Kaufkriterium war, gewinnen die Aspekte Zusatznutzen und Innovation an Bedeutung.

## Karlsruher Kosmetiktag 2010 „Rohstoffe“

Der Wirkstoffmarkt in Europa stellt sich laut Frost & Sullivan ganz anders dar als der Rohstoffmarkt. Mehr als 100 Anbieter von Wirkstoffen bedienen den europäischen Markt. Mit 77 Prozent haben die feuchtigkeitsspendenden Wirkstoffe den Löwenanteil. An zweiter Stelle stehen mit 11 Prozent die Peelingwirkstoffe. Den dritten Platz halten mit einem Anteil von jeweils 5 Prozent die antimikrobiellen Wirkstoffe und die pflanzlichen Wirkstoffe.

Anti-Aging-Wirkstoffe: Mini-Segment mit Zukunftspotenzial

Mit 2 Prozent ist der Anteil an Anti-Aging-Wirkstoffen zwar überraschend niedrig, doch entwickelt er sich viel versprechend. Bis 2014 wird ein durchschnittliches Jahreswachstum von 6,9 Prozent erwartet. Neulancierungen dürften Qualitätsverbesserungen, neue Entwicklungen bei antioxidativen Eigenschaften, aber auch Kompatibilitätsverbesserungen im Zusammenspiel mit anderen Wirkstoffen bringen. Sehr gefragt dürften auch Produktlancierungen von natürlichen und nachhaltig produzierten Wirkstoffen sein. Bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe geht es schwerpunktmäßig um eine verbesserte Löslichkeit, eine bessere Stabilität und noch größere Leistungsfähigkeit.

Bei den Peelinginhaltsstoffe erwartet Frost ein durchschnittliches Jahreswachstum von 5,8 Prozent bis 2014. Mit 4,1 Prozent Plus pro Jahr bis 2014 dürfte das Wachstum bei den Moisturisern, dem größten Wirkstoffsegment, nicht ganz so üppig ausfallen. Auch die antimikrobiellen Wirkstoffe dürften mit einem durchschnittlichen Jahreswachstum von 2,5 Prozent nur moderat wachsen. Mit einem durchschnittlichen Jahreswachstum von 3,4 Prozent sieht da die Prognose für die natürlichen Extrakte schon besser aus.

John Madden, Leiter der Inhaltsstoffforschung bei Euromonitor, ist überzeugt, dass z.B. wissenschaftliche Nachweise künftig noch stark an Bedeutung gewinnen werden. Zu den Hauptthemen wird auch eine Verquickung von verstärkter Wissenschaftlichkeit mit Natur zählen. Zwar war die Nachfrage nach natürlichen Wirkstoffen noch nie so hoch, aber gleichzeitig gibt es auch einen starken Anti-Aging-Trend. Und der generiert das größte Wachstum.

Darüber hinaus zeigen aktuelle Inhaltsstofflancierungen, dass eine leichtere Verarbeitbarkeit von Inhaltsstoffen, Kosteneffizienz, eine energiesparende Verarbeitung in der Kaltherstellung, aber auch neue wissenschaftliche Erkenntnisse für bewährte Inhaltsstoffe eine wichtige Rolle spielen.

Ein wachsender Markt ist die Naturkosmetik, die es mit innovativen Inhaltsstoffen zu bedienen gilt. Das Problem bei Produktsegmenten wie Deodorants/Antitranspiranzien, Sonnenpflege, konditionierenden Shampoos, Conditionern und Stylingprodukten ist, dass es nach wie vor Schwierigkeiten bereitet, mit naturkosmetikkonformen Inhaltsstoffen eine vergleichbare Leistung wie mit synthetischen Inhaltsstoffen zu erzielen.

Ein wachsender Markt ist die Naturkosmetik, die es mit innovativen Inhaltsstoffen zu bedienen gilt. Das Problem bei Produktsegmenten wie Deodorants/Antitranspiranzien, Sonnenpflege, konditionierenden Shampoos, Conditionern und Stylingprodukten ist, dass es nach wie vor Schwierigkeiten bereitet, mit naturkosmetikkonformen Inhaltsstoffen eine vergleichbare Leistung wie mit synthetischen Inhaltsstoffen zu erzielen.

Kein Wunder, dass 2010 viele Inhaltsstoffe auf den Markt kamen, die als Problemlöser fungieren sollten. Wichtig für die Naturkosmetik sind aber auch nach wie vor Alternativen zur traditionellen Konservierung. Speziell für die Naturkosmetik kamen 2010 viele neue Inhaltsstoffe als Ersatz für in Verruf geratene synthetische Inhaltsstoffe auf den Markt. Ein Thema, das zunehmend an Bedeutung gewinnt, sind nachhaltig gewonnene Rohstoffe, bei deren Produktion ein Großteil an Prozessenergie eingespart werden kann. Aber auch exotische Produktkonzepte wie z.B. Inhaltsstoffe aus zertifizierten Edelsteinen sind für bestimmte Produktkonzepte attraktiv.

Während vor einigen Jahren immer nur vermeldet wurde, dass ein Rohstoff nun auch in ökocertifizierter Form erhältlich sei, gewinnt das Thema Fair Trade gerade im Jahr der Biodiversität an Bedeutung.

Ansätze aus der medizinischen Forschung werden inzwischen immer häufiger auch für die Kosmetik nutzbar gemacht. Stammzellen in der Kosmetik liegen zurzeit voll im Trend. Epidermale Stammzellen sind für die Hautregeneration verantwortlich. Man geht davon aus, dass – wenn es gelingt, die Hautstammzellen zu schützen oder zu aktivieren – es dann auch möglich ist, den Alterungsprozess der Haut zu beeinflussen. Um die Stammzellen zu schützen, werden z.B. Antioxidanzien und UV-Filter eingesetzt. Inzwischen gibt es auch pflanzliche Stammzellen, die die epidermalen Stammzellen schützen sollen.

Einen weiteren Wachstumsmarkt stellen die Wirkstoffe zur Hautaufhellung dar. Mit ihnen wurde 2009 laut Euromonitor ein Umsatzvolumen von 9,8 Mrd. US-\$ weltweit erzielt. War

## Karlsruher Kosmetiktag 2010 „Rohstoffe“

dies früher ein stark auf Asien beschränkter Markt, wächst das Interesse nun auch in Europa und den USA. Ein weiterer wichtiger Bereich für neue Wirkstoffe ist das Anti-Cellulite-Segment. Verbraucher wünschen sich radikale Produktlösungen. Wie wär's z.B. mit einem Wirkstoff, der den Wuchs von Bart- und Achselhaaren verlangsamt, für einen dünneren Haarwuchs sorgt und so den Rasierbedarf reduziert. Oder einem Wirkstoff der die Wimpern kräftigt und verlängert?

Immer häufiger werden auch Inhaltsstoffe, die man aus dem Lebensmittelbereich kennt, für den Kosmetikbereich nutzbar gemacht. Das wurde in den letzten Jahren am Beispiel der Superfruits mit ihrem hohen Anteil an Antioxidanzien und Phytonährstoffen deutlich. Aber auch kosmetische Wirkstoffe in Form von Nutricosmetics einzusetzen, ist ein Trend, der künftig stark an Bedeutung gewinnen dürfte.

Ein großes, noch bis ins Detail zu erforschendes Potenzial steckt in der Nanotechnologie, in der Stammzelltechnologie und den Peptiden. Die Zukunftsvision laut Euromonitor sind maßgeschneiderte Formulierungen: „DNA customized cosmetics“.

Der Trend zu grünen Ersatzstoffen für synthetische Produkte, aber auch zu grünen Power-Wirkstoffen wird weiter anhalten. Nach der Ökozertifizierung von Rohstoffen wird das Thema der nachhaltigen Produktion mehr Raum einnehmen. Die Kombination von Produkten, die für Beauty von innen und außen sorgen, wird zunehmen – ebenso wie die Entwicklung von Cosmeceuticals als Beispiel für segmentübergreifende Entwicklung. Wichtig bei der Lancierung von neuen Wirkstoffen wird auch die Multifunktionalität der Wirkstoffe sein.

Das Fazit aus all diesen Entwicklungen lautet: Die Verquickung von Hightech-Entwicklungen mit dem Thema Natur ist ein Trendthema, das auch die Produktlancierungen der nächsten Jahre stark dominieren wird.

## Kosmetikrohstoffe und REACH, Jürgen Zipperle, LUBW - Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg, Karlsruhe.

Die REACH-Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 bildet seit dem 01. Juni 2007 den Rahmen für ein europäisches Chemikalienrecht. REACH steht für Registration (Registrierung), Evaluation (Bewertung), Authorisation (Zulassung) and Restriction (Beschränkung) of Chemicals. Die Verordnung regelt die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Verwendung von Stoffen als solche, in Zubereitungen oder in Erzeugnissen sowie das Inverkehrbringen von Zubereitungen. Oberstes Ziel von REACH ist der Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt vor gefährlichen Chemikalien.

REACH basiert auf dem Grundsatz „no data – no market“. Das bedeutet, dass nur Stoffe in der europäischen Gemeinschaft (EG) hergestellt oder in Verkehr gebracht werden dürfen, die zuvor bei der europäischen Chemikalienagentur (ECHA) registriert wurden.

Registrieren müssen in der Gemeinschaft ansässige Chemikalienhersteller und Importeure, die Stoffe von außerhalb der Gemeinschaft importieren. Beim Importieren von Stoffen kann auch ein in der Gemeinschaft ansässiger Alleinvertreter für Hersteller von außerhalb der Gemeinschaft die REACH-Verpflichtungen für alle Importeure übernehmen. Registriert werden müssen Stoffe und Stoffe in Zubereitungen, die ab einer Jahrestonne je Hersteller oder Importeur produziert oder importiert werden. Bei der Registrierung werden stoffbezogene Daten übermittelt, anhand derer die ECHA die Stoffe hinsichtlich ihrer Gefährlichkeit für Mensch und Umwelt bewertet.

Manche Stoffe sind von der Registrierungspflicht ausgenommen. Hierzu zählen unter anderem die Stoffe nach Anhang IV (z.B. Wasser, Stärke, Zucker) und nach Anhang V (z.B. ungefährliche Naturstoffe) der Verordnung. Auch Erzeugnisse müssen nicht registriert werden.

## Karlsruher Kosmetiktag 2010 „Rohstoffe“

Besonders besorgniserregende Stoffe werden nach Durchlaufen eines dreistufigen Verfahrens ausschließlich für eine bestimmte Verwendung zugelassen. In der ersten Stufe kommt ein besonders besorgniserregender Stoff auf die sogenannte Kandidatenliste. In der nächsten Stufe wird über die Aufnahme des Stoffes in den Anhang XIV der Verordnung entschieden. Zuletzt muss für den in Anhang XIV aufgenommenen Stoff die Zulassung für eine bestimmte Verwendung beantragt werden. Dabei muss der Antragsteller nachweisen, dass entweder die von dem Stoff ausgehenden Risiken beherrscht werden oder dass es keine Alternativstoffe gibt und der sozioökonomische Nutzen die Risiken überwiegt.

Die Verwendung von Stoffen kann auch beschränkt werden. Ein Stoff als solcher, in einem Gemisch oder in einem Erzeugnis, für den eine Beschränkung gilt, darf nur hergestellt, in Verkehr gebracht oder verwendet werden, wenn die Maßgaben dieser Beschränkung beachtet werden. Stoffe mit Verwendungsbeschränkungen werden in den Anhang XVII der Verordnung aufgenommen.

Die Informationspflicht entlang der Lieferkette bis hin zum Verbraucher ist ein wesentlicher Bestandteil von REACH. Wichtigstes Instrument hierfür ist das Sicherheitsdatenblatt. Darüber hinaus besteht auch eine Informationspflicht über Stoffe in Erzeugnissen, wenn ein Erzeugnis einen Stoff der Kandidatenliste bzw. aus Anhang XIV mit einem Gewichtsanteil von  $\geq 0,1\%$  enthält.

Wie sind nun Kosmetikrohstoffe von REACH betroffen? In Sinne von REACH sind Kosmetika Zubereitungen. Stoffe zur Herstellung von kosmetischen Mitteln sind registrierungspflichtig. Der Kosmetikhersteller muss die Herkunft jedes einzelnen seiner Rohstoffe kennen. Bezieht er die Stoffe von außerhalb der Gemeinschaft, so besteht für jeden importierten Stoff ab einer Jahrestonne die Pflicht zur Registrierung. Werden dagegen die Stoffe innerhalb der Gemeinschaft bezogen, ist der Kosmetikhersteller in der Rolle des nachgeschalteten Anwenders und hat keine Registrierungspflichten. Naturstoffe für Kosmetika müssen nicht registriert werden, vorausgesetzt sie sind nicht chemisch verändert und sie werden nicht als gefährlich eingestuft.

Als nachgeschalteter Anwender sollte der Kosmetikhersteller sein Stoffinventar, die Herkunft seiner Stoffe (EG/nicht-EG) und die bezogene Stoffmenge kennen. Außerdem sollte er prüfen, ob Sicherheitsdatenblätter vorhanden sind und ob die Stoffe bzw. Zubereitungen entsprechend dem im Sicherheitsdatenblatt angegebenen Verwendungszweck verwendet werden.

Für Unternehmen gibt es bei der Umsetzung von REACH eine Reihe von Hilfestellungen. Neben der ECHA (<http://echa.europa.eu>) stellen die Mitgliedsstaaten Informationsmaterial - z.B. in Form von Leitfäden - und Auskunftstellen zur Verfügung. In Deutschland ist der „Nationale Helpdesk“ bei der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) angesiedelt (<http://www.reach-clp-helpdesk.de>). In Baden-Württemberg unterstützt das Netzwerk REACH@Baden-Württemberg kleine und mittelständische Unternehmen bei der Umsetzung von REACH durch Informationsveranstaltungen, Beratungsleistungen und Informationen im Internet (<http://www.reach.baden-wuerttemberg.de>).

## Anwendung von Nanopartikeln auf Humanhaut – Penetration als Maß für mögliche Anwendungen und zur Risikoabschätzung, Marc Schneider, Pharmazeutische Nanotechnologie, Universität des Saarlandes, Campus A4 1, D-66123 Saarbrücken

Die Nanotechnologie und speziell Nanopartikel sind heutzutage in aller Munde. Die große Oberfläche im Vergleich zum Volumen zieht oftmals Veränderungen der Eigenschaften dieser Kleinstsysteme mit sich. Insbesondere die modifizierte Biodistribution und unerwartete Wechselwirkungen mit biologischen Systemen haben das Interesse an diesen Systemen in der Medizin, Pharmazie und auch in der Kosmetik geweckt. Dabei steht zum Einen das große Potenzial verbesserter Produkte im Fokus zum Anderen auch das Risikopotenzial, das durch diese veränderten Interaktionen indiziert sein könnte.

Hinsichtlich der Anwendung auf der Haut stellen sich beide Fragen natürlich ebenfalls. Für eine Anwendung der Partikel, z.B. als Wirkstoffträger oder Penetrationsförderer aber auch für eine Gefährdung müssen die Partikel das Stratum Corneum überwinden und in die lebenden Hautschichten vordringen. Eine erste Abschätzung des Anwendungspotenzials kann daher die Penetration von Partikeln in die menschliche Haut liefern. Dabei steht zu allererst die Verwendung von gesunder, unbeschädigter Haut. Hautanhangsgebilde (Drüsen, Haarfollikel) werden hierfür bewusst vernachlässigt, da deren Anteil an der Gesamtfläche nur im Bereich von 1% liegt.

Ein typisches Problem für solche Untersuchungen ist die ethisch vertretbare Exposition als auch die Detektion der Partikel. Ein gutes ex vivo Modell ist exzidierte Humanhaut, die bei plastisch-chirurgischen Eingriffen verfügbar wird. Dieses Hautmodell ermöglicht einen experimentellen Aufbau, der relativ nah an der in vivo Situation ist, da die Hauptbarriere der Haut im Stratum Corneum liegt. Die Analyse der Partikel nach Aufbringung kann mit Hilfe verschiedener Techniken geschehen. Atom-absorptions- und induktiv-gekoppelte Plasma Emissionsspektroskopie können geringe Mengen von anorganischen Materialen detektieren, jedoch nicht die partikuläre Struktur bestätigen. Hochauflösend kann Elektronenmikroskopie (REM, TEM) eingesetzt werden, was einer anspruchsvollen Probenpräparation bedarf. Optische, fluoreszenz-basierte Methoden wie die konfokale Mikroskopie oder die Multiphotonenmikroskopie erlauben ebenfalls eine gute Auflösung (>250 nm). Außerdem versprechen diese Techniken auch einen in vivo Einsatz da sie nicht destruktiv sind und unter Normalbedingungen durchgeführt werden können.

Als Modellpartikel werden oftmals sogenannte Quantum dots verwendet, die optisch sehr gute Eigenschaften haben und zu dem in Größen zwischen 4 und 20 nm verfügbar sind. Dabei ist der leuchtende Kern von der Oberflächenmodifikation zu unterscheiden, die zur Stabilisierung nötig sein kann, aber auch die chemischen Eigenschaften und die Größe beeinflusst. Ebenfalls oft eingesetzt werden Goldnanopartikel, da diese als weitestgehend inert gelten und somit auch eine Anwendung in vivo erlauben. Die Applikation der verschiedenen Partikel aus wässrigen Suspensionen zeigte einen wichtigen Aspekt bei solchen Experimenten auf: vollständig hydrierte Haut, wie sie in klassischen Penetrationsexperimenten verwendet wird, zeigt bei sehr kleinen Partikeln (~6 nm) eine gewisse Durchlässigkeit, wohingegen nicht-hydrierte Haut undurchlässiger scheint, auch bei zusätzlich angewendeter Massage. 15 nm große Partikel konnten aber in beiden Fällen nicht in die Haut eindringen. Appliziert man solche Partikel aus Toluol z.B., so findet man eine ausgeprägtere Penetration von Kleinstpartikeln von 6 nm Durchmesser, aber auch für Partikel, die mehr als doppelt so groß waren (15 nm) (siehe Tabelle 1). Es muss zudem festgehalten werden, dass der Einfluss von Toluol auf die Haut geringer ist, als vermutet.

Lediglich Fettsäuren werden vom Lösemittel extrahiert, die strukturbildenden Ceramide jedoch verbleiben in der Haut. Als Schlussfolgerung lässt sich festhalten, dass bei guter Hydratisierung nur sehr kleine Partikel eine Chance haben in gesunde Haut einzudringen.

## Karlsruher Kosmetiktag 2010 „Rohstoffe“

Für die Zukunft wird es von Nöten sein ein gutes in vitro Modell zu finden, dass die Abschätzung der Penetration von Nanopartikeln ermöglicht, um das Risikopotenzial für ungewolltes Eindringen, untersuchen zu können.

Die kleinen Mengen an penetrierten Partikeln scheinen bei gesunder Haut kein großes Potenzial für die transdermale Applikation zu bieten. Hier bleibt abzuwarten ob lokale Anwendungen oder Penetrationsverstärker interessante Optionen bieten werden.

<b>Partikeltyp</b>	<b>Hydratisiert</b>	<b>Penetration</b>
<b>AuNP-HB6</b>	<b>Ja</b>	<b>ja</b>
<b>AuNP-HL6</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>
<b>AuNP-HL15</b>	<b>ja</b>	<b>nein</b>
<b>AuNP-HB15</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>
<b>QD-HL6</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>

**Tabelle 1: Verschiedene Partikel und ihre Penetration in exzidierte Humanhaut. Goldnanopartikel (AuNP) verschiedener Größe (6 und 15 nm) und Oberflächenpolarität (polar: HL; apolar HB); hydrophile Quantum dots.**