

Karlsruher Kosmetiktage 2014

9-10 Dezember

Beilage zum

sofw
journal

12
2015

„Abgrenzungsfragen“

KOSMETIKJAHRBUCH 2015

Das Kosmetik-Kochbuch für nachhaltige und multifunktionelle Kosmetik

Im Kosmetikjahrbuch 2015 wird eine Vielzahl interessanter Innovationen vorgestellt: Praktikable Umsetzung der Umweltfreundlichkeit bei der Produktion und Gewinnung wertvoller pflanzlicher Rohstoffe, multifunktionale Wirkstoffe natürlichen Ursprungs sowie eine patentierte Lösung zur Vereinfachung der Sonnenschutzformulierung, neue Technologien, die den Einsatz umweltschädlicher Inhaltsstoffe überflüssig machen und auch solche, die dank einer neuen Methode ein Höchstmass an Reinheit und Ertrag bei einem Mindestmass an Aufwand ermöglichen. Ferner erhalten Sie Einblick in die Regeln für „Green Packaging“ und die Richtlinien und Möglichkeiten für dermatologische Tests nach dem neuesten Stand.

**Ein Fachkochbuch für den innovativen
Formulierer!**



38. Ausgabe • Abbildungen in Farbe • 348 Seiten

Bestellcoupon

___ Expl. **Kosmetikjahrbuch 2015** à EUR 75,- (+ Versandkosten) Best.-Nr. 5001015 ISBN 978-3-87846-293-4

Ich bitte um Zusendung des jeweils neuen Kosmetikjahrbuch bis auf Widerruf

Firma _____ Kunden-Nr. _____
Name _____ Tel. _____
Straße/Postfach _____ Fax _____
PLZ, Ort _____ E-Mail _____
VAT Id. Nr. (EU) _____ Datum, Unterschrift _____

Rechnung/Banküberweisung
 Kreditkarte Visa Amex Mastercard
Karten-Nr. _____ Prüfnummer _____
Gültig bis _____
Name des Karteninhabers _____

SOFW

Verlag für chemische Industrie
H. Ziolkowsky GmbH
Alte Schule Burg, D-86470 Thannhausen
Tel: +49 8281 79940-28
Fax: +49 8281 79940-50
bookshop@sofw.com, www.sofw.com

Inhaltsverzeichnis

- 4** Abgrenzung kosmetischer Mittel von anderen Produktgruppen
M. Ibel, IKW, Frankfurt/M
- 5** Neue Gerichtsurteile mit Bedeutung für Abgrenzungsfragen
A. Reinhart, meyer.rechtsanwälte, München
- 7** Pharmakologisch wirksamer Kosmetikwirkstoff und therapeutisch wirksamer Arzneimittelwirkstoff – Toxikologische Betrachtung am Beispiel des Vitamin A
A. Lenzner, BfR, Berlin
- 8** Früher Arzneimittel – und heute?
O. el-Atma, J. Schüßler, CVUA Karlsruhe
- 9** Risikobewertung bei kosmetischen Mitteln mit aktiven Inhaltsstoffen
C. Weidner, LGL, Oberschleißheim
- 10** Ätherische Öle – Abgrenzung Kosmetikum / Funktionsarzneimittel
P. Wirth, Alpha chem, Grenzach-Wyhlen
- 13** Abgrenzung Arzneimittel/Kosmetikum: Brustvergrößerungsmittel mit Coffein aus Internetshops – Beispiel einer interdisziplinären Zusammenarbeit am CVUA Karlsruhe
E. Kratz, J. Hengen, D. Lachenmeier, CVUA Karlsruhe
- 15** Wirkstoff-Freisetzung in Abhängigkeit von der Formulierung
R. Daniels, Universität Tübingen
- 16** Wirksamkeitsprüfung von Kosmetika – Wie sichert man die Wirksamkeit erfolgreich durch wissenschaftliche Studien ab
S. Bielfeldt, ProDerm, Hamburg
- 17** Silber-Nanolipidkomplex – Hautpflege bei Neurodermitis
C. M. Keck, FH Kaiserslautern
- 18** Medizinprodukt oder Kosmetikum: aktuelle Abgrenzungsfälle – aufgrund welcher Kriterien ist eine Abgrenzung möglich?
C. Allgaier, ACA-pharma concept, Leipzig
- 19** Desinfektionsmittel – eine Produktgruppe zwischen allen (rechtlichen) Stühlen
M. Kohl-Himmelseher, CVUA Karlsruhe
- 20** Wimpernwachstumsmittel/Mascara mit Prostaglandinen
Ein österreichisches Untersuchungsprojekt
G. Özelt, AGES Wien
- 21** Sonnenschutzmittel: UV-Schutz oder Lichtschutz?
J. Lademann, Charite Universität, Berlin
- 23** Kosmetik von innen und deren Wirkung gegen Hautalterung
U. Heinrich, Universität Witten/Herdecke

Impressum

Herausgeber: Verlag für chemische Industrie H. Ziolkowsky GmbH, Alte Schule Burg,
Dorfstrasse 40, 86470 Thannhausen, Germany, www.sofw.com

Redaktion: G. Mildau, CVUA Karlsruhe, Weissenburger Str. 3, 76187 Karlsruhe

Abgrenzung kosmetischer Mittel von anderen Produktgruppen

M. Ibel, IKW, Frankfurt/M

Die Definition kosmetischer Mittel stellt auf die an objektive Merkmale anknüpfende überwiegende Zweckbestimmung des Produktes ab. Für die Einstufung als kosmetisches Mittel ist daher stets zu prüfen, welche Erwartungen ein durchschnittlich informierter, aufmerksamer und verständiger Durchschnittsverbraucher hierzu im jeweiligen Einzelfall hat. Die Verbrauchererwartung wird in der Regel vor allem durch die Kennzeichnung und die gesamte Aufmachung des Produktes und die hierzu gemachten Werbeaussagen geprägt. Aber auch eine schon bestehende Auffassung über den Zweck vergleichbarer Mittel und deren Anwendung kann die Verbrauchererwartung maßgeblich beeinflussen. Eine derzeit in Brüssel diskutierte Ergänzung der EG-Kosmetikverordnung, nach der die Kommission die Einstufung einzelner Produkte als kosmetisches Mittel zentral im Regelungsverfahren festlegen können soll, steht aus Sicht der Kosmetikindustrie im Widerspruch zu der hier notwendigen Einzelfallbewertung, die nach der ständigen Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofs von den jeweiligen nationalen Überwachungsbehörden vorzunehmen ist. So kann sich nicht nur in verschiedenen Mitgliedstaaten die Präsentation desselben kosmetischen Mittels in für die Einstufung maßgeblichen Punkten unterscheiden. Auch können kulturelle Unterschiede beim Verständnis bestimmter Auslobungen die Verbrauchererwartung so beeinflussen, dass eine für die gesamte EU verbindliche Einstufung eines in mehreren Mitgliedstaaten vertriebenen Produkts praktisch unmöglich ist.

Insbesondere in der Abgrenzung kosmetischer Mittel von den Arzneimitteln ist zu beachten, dass hier neben der Präsentation auch die Wirkung des Produktes betrachtet wer-

den muss. Selbstverständlich dürfen kosmetische Mittel, die äußerlich angewendet werden, auch in tiefere Hautschichten eindringen, um ihre kosmetische Wirkung zu entfalten. Erst eine „signifikante“ Wirkung des Produktes auf den Metabolismus kann daher im Einzelfall zur Einstufung als Arzneimittel führen. Eine gute Hilfestellung bei der Abgrenzung der kosmetischen Mittel zu den Arzneimitteln bietet das auf der Website der Europäischen Kommission veröffentlichte „Guidance Document“.

Das so genannte „Borderline Manual“, das regelmäßig ergänzt wird, soll durch eine Sammlung von Beispielsfällen weitergehende Hilfestellung bei der Abgrenzung kosmetischer Mittel von anderen Produktgruppen geben. Hier zeigt sich aber, dass die notwendige Einzelfallbeurteilung in Form einer solchen Fragenliste meist nicht abschließend vorgenommen werden kann. So werden hier oft nur erste Anhaltspunkte für die bei der Einstufung bestimmter Produktkategorien besonders zu beachtenden Gesichtspunkte gegeben. Wie bei allen europäischen Leitfäden sind die Vorgaben des Manuals natürlich nicht verbindlich. Dennoch kann es einen EU-weit vertreibenden Hersteller vor erhebliche Probleme stellen, wenn nationale Behörden eines Mitgliedstaates von einer in diesem Manual nahegelegten Gewichtung der Kriterien bei der Einstufung einer bestimmten Produktkategorie abweichen.

Ein bereits seit längerem diskutierter EU-Leitfaden zu Abgrenzung zwischen kosmetischen Mitteln und Biozidprodukten konnte bislang nicht verabschiedet werden. Schon in den Erwägungsgründen der Biozidprodukteverordnung wird klar gestellt, dass diese keine Anwendung findet, wenn entweder eine biozide Wirkung wesentlicher Bestandteil der kosmetischen Wirkung eines Produktes ist oder wenn dieses bei überwiegend kosmetischem Zweck eine lediglich untergeordnete Biozidauslobung aufweist. So steht die Verwendung eines Claims wie „antibakteriell“ der Einstufung eines Produkts als kosmetisches Mittel nicht entgegen, wenn dessen kosmetische Zweckbestimmung nach der gesamten Produktgestaltung aus Sicht des Verbrauchers überwiegt. Dasselbe muss auch bei der Auslobung einer Repellentwirkung gelten, wenn diese lediglich einen untergeordneten Zusatznutzen bei einem Produkt mit überwiegend kosmetischer Zweckbestimmung darstellt. Für die Anwendung des Biozidrechts ist nach der Systematik der Vorschriften in einem solchen Fall kein Raum.

Neue Gerichtsurteile mit Bedeutung für Abgrenzungsfragen

A. Reinhart, meyer.rechtsanwälte, München

Die Abgrenzung kosmetischer Mittel von anderen Produktkategorien (wie z.B. Arzneimittel oder Biozidprodukte) ist auch nach der „neuen“ EU-Kosmetikverordnung 1223/2009 (KosmetikVO) von zentraler Bedeutung und wird nach dem bisherigen Verständnis fortgeführt. Gemäß Erwägungsgrund (6) der KosmetikVO ergibt sich die Abgrenzung insbesondere aus der ausführlichen Definition der kosmetischen Mittel sowohl in Bezug auf die Stellen, an denen diese Mittel angewendet werden (Ort der Anwendung), als auch auf die damit verbundene Zweckbestimmung. Weiter bestimmt die KosmetikVO im Erwägungsgrund (7), dass die Feststellung, ob ein Erzeugnis ein kosmetisches Mittel ist, auf Grundlage einer Einzelfallbewertung unter Berücksichtigung aller Merkmale des Erzeugnisses getroffen werden muss. Die nach altem Recht (LFGB bzw. RL 76/768/EWG) ergangene Rechtsprechung zu Abgrenzungsfragen hat damit grundsätzlich weiterhin Bedeutung, soweit nicht insbesondere eine neue bzw. geänderte Verkehrsauffassung anzunehmen ist.

Im Rahmen der Abgrenzung können damit ebenfalls weiterhin die bisher von der EU-Kommission veröffentlichten Leitlinien („Guidance Documents“) betreffend die „Borderline Products“ herangezogen werden. Der Gerichtshof der Europäischen Union (EuGH) hat im Hinblick auf die von den Dienststellen der Kommission in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten erstellte Leitlinie zur Abgrenzung der Kosmetik-Richtlinie 76/768/EWG von der Richtlinie 2001/83/EG über Arzneimittel („Guidance Document on the demarcation between the Cosmetic Products Directive 76/768 and the Medicinal Products Directive 2001/83“) festgestellt, dass diese als solche zwar weder rechtlich bindend ist noch den Unternehmen entgegengehalten werden kann. Wie jedoch in der Einleitung der Leitlinie ausgeführt wird, kann sie gleichwohl zweckdienliche Anhaltspunkte für die Auslegung der maßgeblichen Bestimmungen des Unionsrechts liefern und damit zu deren einheitlicher Anwendung beitragen, da sie von einer Gruppe von Experten nationaler Stellen, der Kommissionsdienststellen und der Berufsorganisationen der Industrie erstellt wurde. Folglich kann das nationale Gericht z.B. bei der Anwendung des Begriffs „pharmakologische Wirkung“ diese Leitlinie berücksichtigen (vgl. EuGH, Urteil v. 6.9.2012 – C-308/11). Rechtlich unverbindliche Leitlinien, die regelmäßig nur in englischer Sprache verfügbar sind, werden aufgrund dieser „Anerkennung“ durch den EuGH und den bekannten Aktivitäten der Kommission bzw. der „Working Groups“ voraussichtlich in noch stärkerem Maße die Abgrenzungsdiskussion beeinflussen.

Im Hinblick auf das Abgrenzungsmerkmal „Ort der Anwendung“ hat die Rechtsprechung auch dann ein kosmetisches Mittel bejaht, wenn das in einem sog. „Roll-on Applikator“

befindliche Stoffgemisch mittels eines elektrischen Impulses über die Gesichtsoberfläche geschoben und hierdurch in die Haut eingeschleust wird. Zentraler Punkt dieser Behandlung sei die Auf- bzw. Einbringung des Wirkstoffes. Da auch nach der herkömmlichen manuellen Methode ein kosmetischer Wirkstoff auf die Haut aufgetragen und einmassiert wird, stehe im Mittelpunkt beider Behandlungsarten jeweils ein kosmetisches Mittel, das lediglich in unterschiedlicher Form appliziert wird. Durch die im konkreten Fall verwendete Methode der Elektroporation sollen die Wirkstoffe lediglich in tiefere Hautschichten gelangen (vgl. OLG München, Urteil v. 16.2.2012 – 6 U 2199/11).

Als mittlerweile gefestigt kann die Rechtsprechung angesehen werden, wonach für die Annahme eines Funktionsarzneimittels der (positive) wissenschaftliche Nachweis einer pharmakologischen Wirkung weder aufgrund der Zweifelsfallregelung des Art. 2 Abs. 2 RL 2001/83/EG bzw. § 2 Abs. 3a AMG entbehrlich ist, noch durch andere Kriterien ersetzt werden kann. Art. 2 Abs. 2 der RL 2001/83/EG, wonach in Zweifelsfällen, in denen ein Erzeugnis unter Berücksichtigung aller seiner Eigenschaften sowohl unter die Definition von ‚Arzneimittel‘ als auch unter die Definition eines Erzeugnisses fallen kann, das – wie kosmetische Mittel – durch andere gemeinschaftliche Rechtsvorschriften geregelt ist, das Arzneimittelrecht gilt, ist nicht auf ein Produkt anzuwenden, dessen Eigenschaft als Funktionsarzneimittel wissenschaftlich nicht nachgewiesen ist (vgl. OVG Bautzen, Ur. v. 31.7.2014 – 3 A 205/13).

Der VGH München stellt bei der Abgrenzungsprüfung in kosmetikrechtlicher Hinsicht darauf ab, dass nach der Legaldefinition für kosmetische Mittel (Art. 2 Abs. 1 lit. a KosmetikVO) – neben der äußerlichen Anwendung – die ausschließliche oder überwiegende Zweckbestimmung ausschlaggebend ist. Auf die Zusammensetzung der Stoffe komme es hierbei nicht an. Auch Produkte mit pharmakologisch wirksamen Substanzen können daher kosmetische Mittel sein. Entscheidend für die genaue Bestimmung des jeweiligen Zwecks sei nicht allein die subjektive Auffassung des Herstellers, sondern die allgemeine Verkehrsauffassung. Aber auch in arzneimittelrechtlicher Hinsicht weist der VGH München dem Merkmal der Zweckbestimmung eine „Schlüsselfunktion“ zu, jedenfalls soweit es die Abgrenzung gegenüber Präsentationsarzneimittel (siehe unten EuGH bzgl. Funktionsarzneimittel) anbelangt. Insoweit ist nach Auffassung des VGH die Zweckbestimmung nach einem objektiv-generellen Maßstab zu beurteilen, was aber nicht ausschließen soll, dass der Hersteller die rechtliche Einstufung eines Grenzprodukts durch dessen Konzeption und Vermarktung mit beeinflussen kann (vgl. VGH München, Beschl. v. 16.2.2012 – 9 CS 11.2908).



Dass bestimmte Produkte auch einen medizinischen Nebenzweck haben, steht folglich ihrer Einordnung als kosmetische Mittel nicht entgegen. Dementsprechend findet sich im Kosmetikrecht auch keine dem – für Lebensmittel geltenden – früheren § 11 Abs. 1 Nr. 4 LFGB (a. F.) entsprechende Regelung, wonach ein Fall der Irreführung gegeben ist, wenn der Anschein eines Arzneimittels erweckt wird, erst recht – im Gegensatz zu Lebensmitteln (§ 12 Abs. 1 LFGB; jetzt: Art. 7 Abs. 3 VO (EU) 1169/2011) – kein allgemeines Verbot der krankheitsbezogenen Werbung. Kosmetische Mittel können demnach einen medizinischen Nebenzweck und insbesondere einen untergeordneten vorbeugenden Verwendungszweck haben, solange die Hauptwirkung – für den durchschnittlich informierten Verbraucher erkennbar – kosmetischer Natur ist (vgl. VG Ansbach, Urteil v. 20.11.2012 – AN 1 K 11.02035).

Produkte, die eine physiologisch wirksame Substanz enthalten, können einerseits zwar nicht systematisch als Funktionsarzneimittel i. S. von Art. 1 Nr. 2 lit. b RL 2001/83/EG eingestuft werden, ohne dass die zuständigen Behörden von Fall zu Fall jedes Produkt mit der erforderlichen Sorgfalt prüfen. Andererseits kann nicht von vornherein ausgeschlossen werden, dass eine Substanz, deren Moleküle keine Wechselwirkung mit einem zellulären Bestandteil des Menschen aufweisen, ein Arzneimittel i. S. von Art. 1 Nr. 2 lit. b RL 2001/83/EG darstellen kann. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass eine Substanz, auf Grund ihrer Wechselwirkung mit im Organismus des Anwenders vorhandenen Bakterien, Viren oder Parasiten bewirken kann, dass physiologische Funktionen beim Menschen wiederhergestellt, korrigiert oder beeinflusst werden (vgl. EuGH, Urte. v. 6.9.2012 – C-308/11). Unter Berücksichtigung dieser Rechtsprechung wurde bei einer Mundspüllösung mit 0,2 % Chlorhexidin, das nach den Verpackungsangaben „zur unterstützenden Behandlung ... bei einer bakteriell bedingten Entzündungen des Zahnfleisches (Gingivitis) und der Mundschleimhaut“ sowie „nach chirurgischen Eingriffen am Zahnhalteapparat“ einzusetzen ist, als Arzneimittel eingestuft. Das Gericht ging davon aus, dass seine Wirkung über die antibakterielle Reinigungswirkung herkömmlicher kosmetischer Produkte wie etwa Zahnpasten hinausgeht (vgl. OLG Köln, Urte. v. 25.10.2013 – 6 U 98/13; siehe auch OLG Frankfurt/M., Urte. v. 20.6.2013 – 6 U 109/07; OLG Hamm, Urte. v. 5.12.2013, 4 U 70/13).

Eine aktuelle und sehr interessante Entwicklung in der Rechtsprechung betrifft erneut den Produktstatus als Funktionsarzneimittel (Art. 1 Nr. 2 lit. b RL 2001/83/EG), was für die Abgrenzung zum kosmetischen Mittel von Bedeutung sein kann, auch wenn es in dem konkreten Fall um sog. „Legal Highs“ (Drogen, die als Kräutermischungen oder Badesalze vertrieben werden) ging. Der EuGH hat hierzu entschieden,

dass der Begriff des Funktionsarzneimittels dahin auszulegen ist, dass davon Stoffe nicht erfasst werden, deren Wirkungen sich auf eine schlichte Beeinflussung der physiologischen Funktionen beschränken, ohne dass sie geeignet wären, der menschlichen Gesundheit unmittelbar oder mittelbar zuträglich zu sein, die nur konsumiert werden, um einen Rauschzustand hervorzurufen, und die dabei gesundheitsschädlich sind (vgl. EuGH, Urte. v. 10.7.2014 – C-358/13 u. C-181/14, Rn. 50, 51).

Die Vorschrift sei mit Blick auf das Ziel der Gewährung eines hohen Niveaus des Schutzes der menschlichen Gesundheit zu lesen. Dies bringe keine schlichte Neutralität der Auswirkung auf die menschliche Gesundheit zum Ausdruck, sondern impliziere eine gesundheitsfördernde Wirkung. Sowohl aus der Präsentationsarzneimittel-Definition (Art. 1 Nr. 2 lit. a RL 2001/83/EG) als auch aus der Funktionsarzneimittel-Definition (lit. b) lasse sich jeweils eine Bezugnahme auf das Bestehen einer positiven Wirkung für die menschliche Gesundheit ableiten. Dies gelte insbesondere für die Ausdrücke „wiederherstellen“ und „korrigieren“, womit die positive Wirkung für die menschliche Gesundheit, auch ohne dass eine Krankheit vorliege, herausgestellt werden solle.

Für das Verständnis des diesen Begriffen folgenden Ausdrucks „beeinflussen“ könnten im Hinblick auf die Sicherstellung der Kohärenz und der Verhinderung einer widersprüchlichen Auslegung der verschiedenen Kriterien der beiden Definitionen keine anderen teleologischen Erwägungen gelten. Daher erfasse auch der Ausdruck „beeinflussen“ nur solche Stoffe, die geeignet seien, dem Funktionieren des menschlichen Organismus und folglich der menschlichen Gesundheit zuträglich zu sein (vgl. EuGH, Urte. v. 10.7.2014 – C-358/13 u. C-181/14, Rn. 33-38).

Die verfahrensgegenständlichen Kräutermischungen, die synthetische Cannabinoide enthielten, wurden demnach weder dem Begriff des Funktionsarzneimittels, noch dem des Präsentationsarzneimittels zugeordnet, weil sie nicht als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter seelischer Beschwerden bestimmt waren (vgl. BGH, Urte. v. 4.9.2014 – 3 StR 437/12).

Diese zu „Legal Highs“ ergangene Rechtsprechung wird durch eine ebenfalls aktuelle Entscheidung des Bundesverwaltungsgerichts (BVerwG) bestätigt, wonach nikotinhaltige Liquids für E-Zigaretten trotz pharmakologischer Wirkung keine Funktionsarzneimittel seien, da diese keine arzneiliche Zweckbestimmung hätten, sondern als Genussmittel verwendet werden (vgl. BVerwG, Urte. v. 20.11.2014 – 3 C 25.13 bei 3 C 27.13). Ob diese Rechtsprechung in der Praxis weiterreichende Folgen haben wird, bleibt abzuwarten, da das Vorliegen einer arzneilichen Zweckbestimmung anhand eines objektiv-generellen Maßstabs, für den u.a. das Vorliegen einer pharmakologischen Wirkung von Relevanz ist, zu beurteilen ist. Fehlt es aber an einer arzneilichen Zweckbestimmung oder überwiegt eindeutig eine andere – z.B. kosmetische – Zweckbestimmung, so ist trotz Vorliegen einer pharmakologischen Wirkung kein Funktionsarzneimittel gegeben.

Pharmakologisch wirksamer Kosmetikwirkstoff und therapeutisch wirksamer Arzneimittelwirkstoff – Toxikologische Betrachtung am Beispiel des Vitamin A

A. Lenzner, BfR, Berlin

Der Begriff „Vitamin A“ bezeichnet eine Gruppe von Substanzen, die sogenannten Retinoide, zu denen Retinol (Vitamin A₁) und strukturverwandte Stoffe mit der biologischen Eigenschaft von Retinol zählen. Während der Einsatz von Retinol und Retinylestern in kosmetischen Mitteln in Europa erlaubt ist, zählen Produkte mit Retinsäuren, beispielsweise zur Behandlung der Akne, als Arzneimittel. Ihr Einsatz ist laut Anhang II der europäischen Kosmetik-Verordnung in kosmetischen Mitteln verboten.

Retinoide erfüllen im Körper wichtige physiologische Funktionen. So sind sie beispielsweise am Wachstum und der Differenzierung von Zellen, der Reproduktion und embryonalen Entwicklung sowie am Sehprozess beteiligt. Des Weiteren spielen sie eine Rolle beim Schutz vor Zellschädigungen durch Abfangen freier Radikale, haben somit eine antioxidative Wirkung. Die aktiven Metaboliten sind mit Ausnahme des Sehprozesses die *All-trans*- bzw. *9-cis*-Retinsäure, die im Zellkern an spezifische Rezeptoren der DNA binden und zur Expression bestimmter Zielgene führen. Sie entstehen aus dem Retinol in einem zweistufigen Prozess. Während in einem ersten, reversiblen Schritt Retinol zu Retinal oxidiert wird, erfolgt in einem zweiten, nunmehr irreversiblen Schritt die Oxidation zur Retinsäure. Dieser Prozess unterliegt einer Selbstregulation, da die Retinsäure u.a. das Enzym Lecithin:Retinol Acyltransferase reguliert, welches Retinol zu Retinylester umwandelt, das in der Zelle lokal gespeichert werden kann. Dadurch entstehen selbst bei hohen Konzentrationen an Retinol keine erhöhten Mengen an Retinsäure. Gelangt dagegen direkt Retinsäure in die Zellen, so wird dieser Schutzmechanismus der Zelle umgangen.

Da sich die verschiedenen Vitamin A-Derivate in ihrer biologischen Aktivität unterscheiden, rechnet man zur Vereinheitlichung in sogenannten Internationalen Einheiten (IE) bzw. Retinol Äquivalenten (RE). Da der Körper Vitamin A nicht selbst synthetisieren kann, muss es mit der Nahrung aufgenommen werden. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 0,8–1,0 mg Retinol. Dies entspricht ca. 2664 – 3330 IE. Die tägliche Höchstmenge Vitamin A, das „Upper Limit“ (UL), das für den Verbraucher als sicher angenommen wird, liegt bei Erwachsenen derzeit bei 3 mg bzw. 10.000 IE. Aus nationalen Verzehrsstudien ist allerdings bekannt, dass der UL von 10.000 IE bereits beim 95. Perzentil der Erwachsenen zu 60 % ausgeschöpft wird. Da eine erhöhte Aufnahme von Vitamin A über einen langen Zeitraum mit einer Verminderung der Knochendichte in Zusammenhang gebracht wurde, empfiehlt das frühere Scientific Committee on Food (SCF) der EU eine maximale Aufnahme von 1500 µg (5000 IE) präformiertem Vitamin A pro Tag aus allen Quellen für postmenopausale Frauen. Darüber hinaus kann eine erhöhte Aufnahme von Vitamin A

über einen längeren Zeitraum zu einer Hypervitaminose führen. Symptome hierfür sind muskulo-skeletale Beschwerden, morphologische Veränderungen der Leber und Haut sowie Kopfschmerzen, Übelkeit und Bluthochdruck. Eine Hypovitaminose, hervorgerufen durch eine Unterversorgung mit Vitamin A, kommt bei der gesunden Bevölkerung in Deutschland dagegen nicht vor. Auf der Basis von epidemiologischen Studien besteht beim Menschen der Verdacht einer fruchtschädigenden Wirkung von Vitamin A. Jeder zusätzliche Eintrag von Retinol ist demnach kritisch zu betrachten.

In kosmetischen Mitteln wie Gesichts- und Augencremes, Körperlotionen, Sonnenschutzprodukten, aber auch in Lippen- und Babypflege, werden Retinol und seine Ester, hauptsächlich Retinylpalmitat und -acetat, vor allem wegen ihrer Anti-Aging-Wirkung eingesetzt. In der Haut induzieren sie die Kollagenbiosynthese und hemmen zugleich die UV-induzierte Synthese kollagenabbauender Enzyme. Derartige kosmetische Mittel versprechen eine Minderung von kleinen Fältchen und feinen Linien in sowohl chronologisch als auch lichtbedingt gealterter Haut. In Zahnpasten wiederum dient Vitamin A dem Schutz des gingivalen Schleimhautepithels zur Prophylaxe der marginalen Parodontitis.

Der zusätzliche Eintrag einer Substanz aus kosmetischen Mitteln sollte nach Empfehlung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel 10 % des UL nicht überschreiten.

Im Rahmen des Bundesweiten Überwachungsplans 2011 wurde der Gehalt an Vitamin A in insgesamt 279 Proben Hand-, Gesichts-, Lippen-, Körper- und Augenpflege in 13 Bundesländern untersucht. Eine Studie von Yourick und Kollegen an Mensch und Ratte ergab für eine 0,3 % RE-haltige O/W-Emulsion eine Penetrationsrate von 4,3 %, als Summe von 1,3 % in der Rezeptorflüssigkeit und 3 % in *Dermis* und *Epidermis*, jedoch ohne *Stratum corneum*. Aus dem Vergleich der Penetrationsraten der Ratte *in vitro* zu *in vivo* schlussfolgerten die Autoren, dass die Menge Retinol, die nach 24 Stunden in der Rezeptorflüssigkeit gefunden wurde, die realistischste Abschätzung der systemisch verfügbaren Menge sei. In unserer Expositionsabschätzung rechneten wir daher zum einen mit einer Penetrationsrate von 1,3 % als auch mit einer Penetrationsrate von 5 % als Summe aus 4,3 % in *Dermis* und *Epidermis* (ohne *Stratum corneum*) plus 0,7 % Standardabweichung.

Unter der Annahme, eine Verbraucherin benütze täglich eine Vitamin A-haltige Hand-, Gesichts-, Augen-, Körper- und Lippenpflege mit den jeweils gemessenen Mediangehalten, ergibt sich nach Notes of Guidance des SCCS ein geschätzter zusätzlicher Eintrag von Vitamin A aus kosmetischen Mitteln

zwischen ca. 4 % (bei 1,3 % Penetration) und 10 % (bei 5 % Penetration) des UL von 10.000 IE. In einem zweiten, *worst case*-Szenario, ergibt sich bei Benutzung der gleichen Produkte mit den jeweils gemessenen Maximalkonzentrationen ein möglicher zusätzlicher Eintrag von bis zu ca. 25 % des UL. Hiervon entfielen allein 15 % auf die Verwendung eines Körperpflegeproduktes.

Da eine erhöhte Aufnahme von Vitamin A über einen langen Zeitraum mit einer Verminderung der Knochendichte in Zusammenhang gebracht wurde, die Datenlage hierzu aber uneinheitlich ist, empfiehlt das Scientific Committee on Food (SCF) unverbindlich eine maximale Aufnahme von 1500 µg (entspricht 5000 IE) präformiertem Vitamin A pro Tag aus allen Quellen für postmenopausale Frauen. Diese Gruppe stellt jedoch das bevorzugte Verbraucherkollektiv von Anti-Aging-Produkten, die häufig Vitamin A als Wirkstoff einsetzen, dar. Darüber hinaus kann die Haut mit dem Alter trockener werden

und so die Hautbarriere funktionell gestört sein. Dies kann zu einer erhöhten Penetration topisch applizierter Substanzen führen. Die experimentell ermittelten Penetrationsraten von ca. 1–5 % wurden zudem durch Applikation am Rücken ermittelt. Hier ist das *Stratum corneum* jedoch dicker als im Gesicht, somit liegt die tatsächliche Penetrationsrate bei Anwendung einer Gesichts-, Augen- oder Lippenpflege vermutlich höher als angegeben. Besonders bei Lippenpflegeprodukten könnte die systemische Exposition durch das Verschlucken des Produktes besonders hoch liegen.

Das BfR ist der Auffassung, dass die Verwendung von Retinol und seinen Estern in kosmetischen Mitteln durch die Kosmetik-Gesetzgebung eingeschränkt werden sollte. Die Verwendung von Vitamin A in Körper- und Lippenpflegeprodukten sollte aufgrund der möglichen hohen systemischen Exposition verboten werden.

Früher Arzneimittel – und heute?

O. el-Atma, J. Schübler, CVUA Karlsruhe

Im Rahmen der Neufassung des Arzneimittelgesetzes (AMG) wurde für Arzneimittel ein Zulassungs-/Registrierungsverfahren eingeführt, in dem die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Präparates zu belegen ist. Arzneimittel, die bereits im Markt waren und für die seit der Einführung des nationalen AMG 1961 lediglich eine Registrierungspflicht bestand („Altarzneimittel“), erhielten zur rechtlichen Gleichstellung mit zugelassenen Arzneimitteln und weiteren Verkehrsfähigkeit eine „fiktive“ Zulassung. Diese Arzneimittel hatten innerhalb einer Übergangsfrist ein erneutes Zulassungsverfahren zu durchlaufen (Nachzulassung). Das Ergebnis dieses Verfahrens konnte folgendermaßen aussehen:

- Zulassung/Registrierung
- Registrierung als traditionelles Arzneimittel (erleichtertes Verfahren)
- Versagung durch die zuständige Bundesoberbehörde
- Verzicht des pharmazeutischen Unternehmers

Bei Verzicht stellte sich die Frage nach einem Inverkehrbringen in einer anderen Produktkategorie, z.B. als kosmetisches Mittel (Switch).

Eine aktuelle Marktrecherche zeigte eine Vielzahl von Produkten, die von ihren Inhaltsstoffen und Auslobung Altarzneimitteln stark ähneln (z.B. Läuse-Shampoos, Sportsalben, Venenmittel), aber als Medizinprodukt oder kosmetisches Mittel vertrieben werden. Die Grenzen zwischen kosmetischen Mitteln, Medizinprodukten und Arzneimitteln sind immer mehr verschwommen.



Risikobewertung bei kosmetischen Mitteln mit aktiven Inhaltsstoffen

C. Weidner, LGL, Oberschleißheim

Innovative Kosmetische Mitteln enthalten nicht selten Stoffe, die als „aktive Inhaltsstoffe“ physiologische Prozesse im Körper zu beeinflussen suchen. Am Beispiel des „Innovative Zone – Best Ingredients Award“ auf der in-cosmetics Messe 2014, bei der fünf der acht Finalisten den „aktiven Inhaltsstoffen“ zuzuordnen waren, lässt sich dieser Trend gut belegen. „Aktive Inhaltsstoffe“ sind aber grundsätzlich auch in Gefahr, die Grenze zum Arzneimittel oder die Grenze zu einer als gesundheitsschädlich zu beurteilender Wirkung, Nebenwirkung oder Wechselwirkung zu überschreiten. Obwohl mit der obligaten Sicherheitsbewertung hier bereits ein erheblicher Teil dieser Gefahr abgefangen wird, bleiben die Kriterien, ab wann diese Grenze im Einzelfall überschritten ist, Gegenstand kontroverser Diskussion.

Daher verwundert es um so mehr, dass an den Stellen, an denen die amtliche Überwachung in Konflikt mit diesen schwierigen Abgrenzungsfragen kommen kann, kaum Präzedenzfälle vorliegen. Im Jahr 2014 gab es bisher 63 Schnellwarnmeldungen im RAPEX System, deren Gegenstand ein Kosmetisches Mittel und ein „chemisch“ definiertes Risiko waren, davon immerhin 29, die einen aktiven Inhaltsstoff im weiteren Sinne betrafen, jedoch kein einziger Fall, der nicht bereits einer substanzspezifischen gesetzlichen Regelung unterliegen wäre (z.B. Auflistung in Anhang II der KosmetikVO). Auch die Recherche zu gerichtlichen Auseinandersetzungen ergab keine einschlägigen verwaltungsgerichtlichen Präzedenzfälle. Dementsprechend hat auch das bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) in der Vergangenheit nur Bewertungen zu solchen aktiven Inhaltsstoffen durchgeführt, für die bereits gesetzliche Vorgaben existieren. Wenngleich sich das Fehlen der Verkehrsfähigkeit eines Produktes schon aus einem Verstoß gegen substanzspezifische Regelungen der Kosmetik VO ergibt, stellt sich für die RAPEX Relevanz („serious risk“ im Sinne Art. 12 Produktsicherheits RL) wie auch für die Verhältnismäßigkeit von Vollzugsmaßnahmen die Frage nach dem Grad des gesundheitlichen Risikos.

Am Beispiel einer Gesichtsscreme mit einem 1 %-Gehalt des Hautaufhellers Hydrochinon zeigt sich, dass die eigentlich im Zentrum der Diskussion um die Toxizität von Hydrochinon stehende Kanzerogenität im vorliegenden Fall nicht geeignet ist, eine Gesundheitsschädlichkeit zu begründen. Im Metabolismus steht Hydrochinon mit Benzochinon bzw. Semichinon über einen Redox-Zyklus im Gleichgewicht. Dabei können reaktive Sauerstoffspezies entstehen, die einen epigenetischen Mechanismus der Kanzerogenese wahrscheinlich machen. Vergleicht man den oralen no observed adverse effect level (NOAEL) von 25 mg/kg Körpergewicht für das Auftreten von Adenomen in der Niere (NTP Zweijahresstudie an Ratten) mit den 0,29 mg/kg Körpergewicht, die sich aus einer Expositi-

onsabschätzung ergeben, so errechnet sich ein margin of safety von 90. Dieser liegt zwar knapp unter dem zu fordernden MOS von 100, was jedoch aufgrund der Tatsache unberücksichtigt bleiben kann, dass der verwendete NOAEL dadurch vermutlich experimentell zu niedrig bestimmt worden ist, weil ähnlich viele Adenome auch in der unbehandelten Kontrollgruppe auftraten, was an der hohen Häufigkeit von spontan auftretender chronisch progressiven Nephropathie bei den Versuchstieren liegt.

Betrachtet man jedoch jüngere Daten zum sensibilisierenden Potential von Hydrochinon, so zeigen Humanstudien in ausgewählten Populationen Inzidenzen von bis zu 5 %. Dies entspricht einem starken sensibilisierenden Potential. Die Sensibilisierung gegen einen Einzelstoff bewertet das LGL nach RAPEX guideline mit Schweregrad 2, so dass bei einer Inzidenz von 5 % die Schwelle für eine RAPEX Meldung überschritten ist. Wegen des allergieauslösenden Potentials bereits nach einmaliger Anwendung bei schon Sensibilisierten ist auch ein zeitnahe Vollzug mit Rückruf des Produktes angezeigt. Die Integration von Vollzugskompetenzen am LGL ermöglicht hier z.T. ein Vorgehen in eigener Zuständigkeit.

Während für die Endpunkte „Kanzerogenese“ und „allergische Reaktion“ im vorliegenden Beispiel anhand klassischer toxikologischer Vorgehensweisen eine gesundheitliche Bewertung weitestgehend ambivalenzfrei möglich ist, stellt sich bei anderen aktiven Inhaltsstoffen die Frage danach, wie verschiedene Arten von „Wirkung“ gegeneinander abgegrenzt werden können.

Ein Inhaltsstoff ist nur dann „aktiv“, wenn er eine Wirkung auf/ an dem Körper entfaltet. Diese „erwünschte kosmetische Wirkung“, wie am Beispiel des Coffeins/Theophyllins erläutert, wird dosisabhängig in eine pharmakologische Wirkung oder in einen adversen Effekt im toxikologischen Sinne umschlagen. Gleichermaßen müsste eine pharmakologische Wirkung, im beispielhaften Gedankenexperiment Corticoide bei fehlender Verbotsvorschrift der Kosmetik VO, unterhalb einer bestimmten Dosis nur mehr eine kosmetische Wirkung entfalten. Kriterien, wonach eine solche (quantitative) Grenze zweifelsfrei zu benennen wären, existieren nicht. Analoges gilt für akzeptierbare Nebenwirkungen kosmetischer Mittel, erläutert am Beispiel der Augenreizung durch Tenside, die ebenfalls ab einem bestimmten Ausprägungsgrad (spätestens der Erosion) als adverser Effekt zu bewerten sind. Im Spannungsfeld dieser vier Pole von „Wirkung“ ist eine ambivalenzfreie Einordnung eines aktiven Inhaltsstoffes kaum möglich. Aus Gründen der Rechtssicherheit für alle Beteiligten ist daher eine soweit wie möglich reichende Aufnahme von Inhaltsstoffen mit den zugehörigen Beschränkungen in die Anhängen der Kosmetik VO wünschenswert.

Ätherische Öle – Abgrenzung Kosmetikum / Funktionsarzneimittel

P. Wirth, Alpha chem, Grenzach-Wyhlen

Die Grenzen zwischen kosmetischem Mittel und Funktionsarzneimittel werden unscharf sobald Inhaltsstoffe eingesetzt werden, für die eine pharmakologische Wirkung belegt ist. Als Funktionsarzneimittel gelten Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die im oder am menschlichen Körper verwendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um entweder die menschlichen physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu erstellen. Im Gegensatz dazu sind kosmetische Mittel dazu bestimmt, äußerlich mit den Teilen des menschlichen Körpers (Haut, Behaarungssystem, Nägel, Lippen, äußere intime Regionen) oder mit den Zähnen und den Schleimhäuten der Mundhöhle in Berührung zu kommen mit dem ausschließlichen oder überwiegenden Zweck zu reinigen, zu parfümieren, ihr Aussehen zu verändern, sie zu schützen, sie in gutem Zustand zu halten oder den Körpergeruch zu beeinflussen. Mögliche Inhaltsstoffe, die aufgrund belegter Wirkung ein kosmetisches Mittel zum Funktionsarzneimittel „upgraden“, können durchaus gängige Inhaltsstoffe sein, wie Urea, das als klassischer Moisturizer eingesetzt wird, oder auch Panthenol, das zur Hautberuhigung bevorzugt in After Sun Präparaten oder Pflegeprodukten für empfindliche Haut verwendet wird. Eine Stoffgruppe – die ätherischen Öle – führen besonders häufig zu ungewollten Einstufungen von kosmetischen Produkten in die Klasse der Funktionsarzneimittel. Woran liegt dies? Ätherische Öle können sehr breit eingesetzt werden. Wir begegnen ihnen nicht nur in kosmetischen Mitteln oder Arzneimitteln sondern auch in verschiedenen Produktgruppen des täglichen Lebens: Sie können z.B. zur Aromatisierung von Lebensmitteln eingesetzt werden, in Duftlampen zur Raumbeduftung, zu Inhalationszwecken oder auch in

Duftkerzen als Anti-Mückenmittel. Ätherische Öle sind Naturprodukte, aufgrund ihrer Vielzahl ist fast jeder schon mit ihnen in Berührung gekommen. Wer kennt nicht den berühmten „Kamillendampf“ mit ein paar Tropfen Pfefferminzöl bei drohender Erkältung? Wer kennt nicht den unnachahmlichen Duft von Rosenöl? Wer hat noch nie einen Brustbalsam mit Eucalyptusöl oder Campher benutzt? Allerdings sind ätherische Öle mit Vorsicht zu genießen: Es sind sehr komplexe Gemische. Das chemische Grundgerüst besteht aus Monoterpenen, Sesquiterpenen und Phenylpropan-Derivaten. Aufgrund des meist lipophilen Charakters der Bestandteile weisen ätherische Öle häufig eine gute Hautpenetration auf, teilweise überwinden diese sogar die Blut-Hirn Schranke. Dies kann kritisch sein, da Einzelbestandteile teilweise hohe toxische Wirkungen aufweisen, selbst CMR [1] Inhaltsstoffe finden sich. Ätherische Öle können hautreizend wirken, meist wird diese Wirkung jedoch durch mögliche Oxidationsprodukte hervorgerufen.

Ätherische Öle werden in kosmetischen Produkten gerne eingesetzt, um dem Produkt eine spezielle Duftnote zu verleihen aber auch wegen ihrer teilweise antimikrobiellen, teilweise hautberuhigenden oder -stimulierenden, wärmenden oder kühlenden Wirkung. Es gibt eine Vielzahl von Vorgaben, die bei der Herstellung entsprechender Mittel beachtet werden müssen, z.B. der Code of Practice des internationalen Riechstoffherstellerverbands IFRA sowie verschiedene Stellungnahmen des SCCS [2]. Produkten, die ätherische Öle enthalten, muss im Rahmen der Sicherheitsbewertung stets eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. So gibt es für bestimmte ätherische Öle wie beispielsweise Teebaumöl festgelegte Maximalkonzentrationen, die nicht überschritten werden dürfen. Außerdem dürfen bestimmte ätherische Öle bei Babys und Kleinkindern überhaupt nicht oder nur eingeschränkt angewandt werden. Als Einzelöle sollten folgende Öle nicht bei Säuglingen und Kleinkindern im Gesichtsbereich angewandt werden: Eukalyptus, Pfefferminze, Minze, Rosmarin, Salbei sowie andere stark riechende ätherische Öle. Salbeiöl kann einen sehr hohen alpha-Thujon Gehalt aufweisen, diese Verbindung kann neurotoxisch wirken. Citrusöle können aufgrund der enthaltenen Furocumarine phototoxisch wirken. Wegen möglicher Sensibilisierung und systemischer Toxizität müssen IFRA Limite für einzelne Inhaltsstoffe der ätherischen Öle beachtet werden.



Kosmetikum versus Funktionsarzneimittel – Was hilft bei der Zuordnung?

Prinzipiell sollten folgende Fragen abgeklärt werden:

Gibt es eine belegte therapeutische Wirkung des ätherischen Öls?

Nachschlagewerke hierzu sind z.B. die Monografien der Kommission E, die Europäische Pharmacopöe (Ph.Eur.), das Deutsche Arzneibuch (DAB), WHO Veröffentlichungen oder auch die Seiten der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOPT).

Gibt es Informationen zu belegten Wirkkonzentrationen?

In den Monografien der Kommission E findet man Wirkbereiche, weiterhin hilfreich ist z.B. die Rote Liste, in der eine Suche nach Fertigarzneimitteln mit bestimmten Wirkstoffen möglich ist. Gerade für Nadelöle und stark riechende ätherische Öle finden sich zahlreiche Anwendungen im Pharmabereich und auch in der Aromatherapie. (Tab. 1)

Idealerweise sollte man davon ausgehen, dass ein kosmetisches Mittel nicht als Funktionsarzneimittel eingestuft werden kann, wenn die enthaltenen ätherischen Öle unterhalb der belegten Wirkkonzentrationen bleiben.

Leider ist dieses Vorgehen nicht ausreichend für eine eindeutige Zuordnung, da viele Fertigprodukte, die lange am Markt

sind und eine vereinfachte Zulassung durchlaufen haben, deutlich niedrigere Konzentrationen der als Wirkstoffe enthaltenen ätherischen Öle enthalten. Beispiele hierfür siehe Tab. 2.

Welche Faktoren helfen, um die Gratwanderung zwischen Funktionsarzneimittel und kosmetischem Mittel erfolgreich zu meistern?

Eine einfache Zuordnung zu Kosmetikum oder Funktionsarzneimittel lässt sich also nicht ausschließlich durch Berücksichtigung einer belegten Wirkkonzentration durchführen. Denn es gibt Fertigarzneimittel mit geringeren Konzentrationen, die trotzdem eine pharmakologische Wirkung aufweisen.

Die Einstufung des Produktes hängt ab:

- von der Wirkung des ätherischen Öls und seiner Konzentration
- von der Auslobung
- von der Erwartungshaltung des Verbrauchers
- von der gesamten Zusammensetzung

Ätherisches Öl	Pharmazeut. Name	pharmazeut. Verwendung gem.	Wirkkonzentration	Fertigarzneimittel
Campher	Camphora	Kommission E	10-20 % in halbfesten Zubereitungen Kinder: max. 5 %	Muskelrheumatismus, Erkrankungen d. Luftwege
Cajetputöl	Cajeputi aetheroleum, Oleum Cajeputi rectificatum	Kommission E	5 % als Monosubstanz	Gelenk-, Muskelschmerzen, Erkältungskrankheiten
Eucalyptusöl	Eucalypti aetheroleum / Oleum aethereum Eucalypti	Kommission E / Ph.Eur.	5-20 % in öligen und halbfesten Zuber.	rheumatische Beschwerden, Erkältungskrankheiten der Luftwege
Kiefernadelöl	Pini aetheroleum	Kommission E / Ph.Eur.	10-20 % in halbfesten Zuber.	rheumatische Beschwerden, Erkältungskrankheiten
Rosmarinöl	Oleum Rosmarini	Ph.Eur.	6-10 % in Salben	rheumatische Beschwerden, Kreislaufbeschwerden
Gereinigtes Terpentinsel	Terebinthinae aetheroleum rectificatum	Kommission E	10-20 %	Erkrankungen der Bronchien, rheumatische Beschwerden
Lärchenterpentin	Terebinthina laricina	Kommission E	10-20 %	rheumatische und neuralgische Schmerzzustände
Niauliöl	Niauli aetheoleum	Kommission E	10-30 % in Öl	extern, bei Erkältungskrankheiten
Minzöl	Methae arvensis aetheroleum	Kommission E	5-20 % in öligen, halbfesten Zuber., auch unverdünnt	Muskel- und Nervenschmerzen
Sibirisches Fichtennadelöl	Picae aetheroleum / Abietis albae aetheroleum	DAB	10-50 % in Salben	Erkrankungen der Bronchien, rheumatische Beschwerden

Tab. 1 Wirkkonzentrationen ätherischer Öle

Ätherisches Öle	Fertigpräparat	Konzentration ätherisches Öl	Wirkung
Cajetputöl	Tiger Balm rot N	0,7 % u.a.	Förderung der Hautdurchblutung
Campher	Rheunervol® M	1,5 %	Muskelschmerzen
	Pulmotin® Salbe	2 % u.a.	Antitussiva
Eucalyptusöl	Dolo-cyl® Öl – Muskel und Gelenköl	2,5 % u.a.	äußerlich, zur Inhalation
	Grippostad® Erkältungsbalsam mild	7,5 % u.a.	zur Massage bei Verspannungen
	Retterspitz Muskelroller	2 % u.a.	
Gereinigtes Terpentinöl	Wick VapoRub Erkältungssalbe	4,71 % u.a.	Besserung des Befindens bei Erkältung
Kiefernadelöl	Pinimenthol® Erkältungssalbe	17,78 % u.a.	äußerlich, zur Inhalation
	Tumarol® Kinderbalsam N	5 %	Brusteinreibung

Tab. 2 Beispielhafte Fertigarzneimittel mit ätherischen Ölen

Beispiele für amtliche Beanstandungen sind folgende Auslobungen:

Einreibemittel mit „hohen“ Anteilen an Fichtennadel-, Eukalyptus und Pfefferminzöl:

- Pflege mit Fichtennadelöl, Verwendung bei Muskelkater und Verspannungen, bewährtes Hausmittel für wohltuende Körperöleinreibungen.

Thymian-Brustbalsam mit hohem Anteil an ätherischen Ölen:

- zur Pflege von Brust und Hals für wohltuendes und befreites Durchatmen.

Auslobungen, die eine Zuordnung eindeutig als kosmetisches Mittel belegen sind z.B.

- zur Pflege der gesunden Haut
- zur Intervallanwendung bei Neurodermitis und anderen Hautkrankheiten
- zur unterstützenden Pflege bei Hauterkrankungen
- zur Unterstützung bei der Vorbeugung gegen....
- zur therapiebegleitenden Pflege
- „macht locker“
- „wirkt anregend“

Fazit

Aufgrund der Wirkstoffkonzentration allein ist keine Einstufung als kosmetisches Mittel bzw. Funktionsarzneimittel möglich. Es handelt sich dabei lediglich um einen ersten Ansatz, bei dem weitere Aspekte berücksichtigt werden müssen. Aufgrund der Komplexität der Thematik sollte auch darauf hingewiesen werden, dass eine amtliche Beanstandung noch kein rechtskräftiges Urteil darstellt. Häufig werden solche Fragestellungen „Funktionsarzneimittel oder kosmetisches Mittel“ erst juristisch geklärt unter Zuhilfenahme weiterer externer Experten.

Textvermerk

[1] CMR: Cancerogen, mutagen, reproduktionstoxisch. Dürfen nicht Bestandteil von kosmetischen Mitteln sein, es sei denn als Bestandteile natürlicher Inhaltsstoffe und in vorgegebenen Konzentrationsbereichen.

[2] SCCS: Scientific Committee on Consumer Safety der EU

Verwendete und empfohlene Literatur

- Steflitzsch, Wolz, Buchbauer, Aromatherapie in Wissenschaft und Praxis, 2013, Stadelmann Verlag, ISBN 978-3-9811304-6-1
- Rote Liste, Ausgabe 2014
- Liste der Monographien der E-Kommission Monographie BGA/BfArM
- <http://www.forum-essenzia.org>Liste der
- Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen Monographien der E-Kommission
- Taschenbuch der Riechstoffe, 1998, Martinez Hartwig, ISBN 3-8171-1539-3
- www.ifraorg.org
- Essential Oil Safety, Robert Tisserand, Tony Balacs, 1995, ISBN 978 0443 05260 6
- ESO 2000 – the Complete Database of Essential Oils
- Gutachten des Abgrenzungsbeirates gem. § 49a AMG zu well & active Eukalyptus-Balsam für Babys und Kleinkinder, Abgrenzungsbeirat beim Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend, 2008
- Fragen und Antworten zur Anwendung von ätherischen Ölen, BfR, 2008
- IKW, 2013-006: Körper & Pflege, Babypflege und ätherische Öle

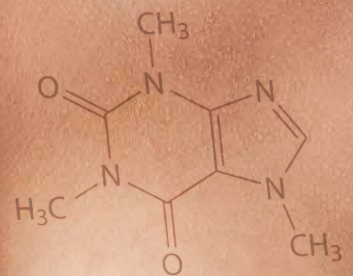
Abgrenzung Arzneimittel/Kosmetikum: Brustvergrößerungsmittel mit Coffein aus Internetshops – Beispiel einer interdisziplinären Zusammenarbeit am CVUA Karlsruhe

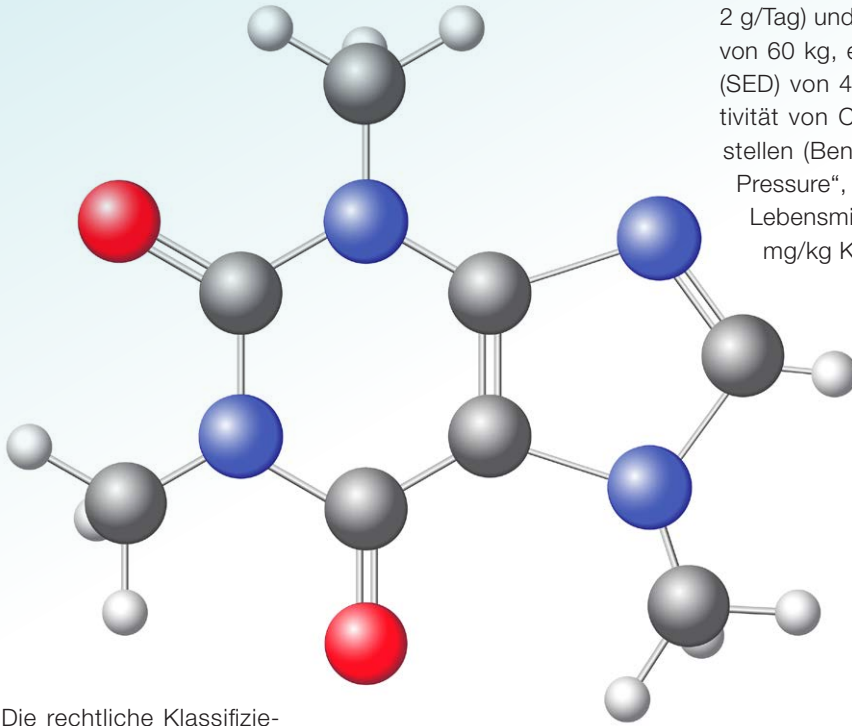
E. Kratz, J. Hengen, D. Lachenmeier, CVUA Karlsruhe

Internetshops und Handel bieten als relativ neue Produktkategorie Brustvergrößerungsmittel an. Die Produkte sollen einen signifikanten Hautstraffungseffekt und Brustvergrößerungseffekt aufweisen. Im Alter wird die Haut hormonell bedingt dünner, trockener, weniger elastisch. Die *Subcutis* wird abgebaut, die dermale Grundsubstanz verändert sich – elastische Fasern und Hyaluronsäure bauen ab. Topische Applikationen von estrogenhaltigen Produkten können möglicherweise diesen Prozessen entgegen wirken. Eine mögliche Alternative sind Phytoestrogene mit hormonähnlichen Wirkungen und Strukturen. Auch Coffein wird derartigen Produkten häufig zugesetzt, obwohl ein klinischer Beleg für dessen Wirkung nicht vorliegt und eher ein Abbau des Fettgewebes zu erwarten ist (entsprechend der Wirkung von Coffein in Celluliteprodukten) als ein Vergrößerungseffekt.

Am CVUA Karlsruhe wurde im Internet auf zahlreichen Plattformen, nach verschiedenen Schlagwörtern und mit diversen Suchmaschinen recherchiert (zur Methodik siehe Lit. 1). Die Kosmetiksachverständigen wählten aus den Rechercheergebnissen interessante Produkte aus, die daraufhin über einen Testkauf beschafft wurden. Eine amtliche Probenahme ist derzeit aufgrund der fehlenden Rechtsgrundlage bei reinen Onlinehändlern nicht möglich (2). Die Testkäufe werden in Baden-Württemberg durch die Stabsstelle Ernährungssicherheit am Regierungspräsidium Tübingen durchgeführt. Bundesweit erwirbt auch die Zentralstelle der Länder G@ZIELT Produkte zum Zwecke einer Untersuchung.

1. Die aus dem Internethandel gezogenen Brustvergrößerungsproben enthalten laut Deklaration Pflanzenextrakte, die über hohe natürliche Gehalte an Phytoestrogenen, Isoflavonen oder Phytosterinen verfügen. Dies sind z.B. *Pueraria mirifica* Extract (Extrakte mit hohem Wirkstoffgehalt aus einer Pflanze der Familie der Hülsenfrüchtler) oder Rotkleeextrakt, Hopfen oder Sojaproteine. Weiter werden spezielle Peptide eingesetzt, nicht auszuschließen ist auch das Hormon Stilboestrol.





2. Die rechtliche Klassifizierung der Produkte ist eine Einzelfallentscheidung: Die Kriterien zur Einstufung sind die überwiegende Zweckbestimmung (Hautstraffung, -festigung, oder Brustvergrößerung), die zur Entscheidung kosmetisches Mittel oder Arzneimittel oder andere Produktkategorie führt. Ein Funktionsarzneimittel liegt dann vor, wenn eine signifikante pharmakologische, therapeutische Wirkung der Phytoestrogene vorliegt (für rechtliche Grundlagen zur Abgrenzung siehe z.B. Lit. 3). Interessant ist auch die Frage nach dem Wirkort: *Epidermis-Dermis-Subcutis*? Soll das Produkt zur Einlagerung von Fettzellen und Wasser in der *Subcutis* führen, mit dem Ziel, nicht nur die Haut zu straffen, sondern auch eine signifikante Beeinflussung von Körperformen zu bewirken? Dann liegt kein kosmetisches Mittel vor. Für derartige Produkte, die weder kosmetische Mittel noch Arzneimittel sind, wäre im Sinne des Verbraucherschutzes eine Spezialverordnung für ästhetische Produkte wünschenswert (z.B. auch für „Slimming“ Produkte).
3. Für die toxikologische Bewertung kosmetischer Mittel ist das Dokument des SCCS „Notes of Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation“ (4) das Leitdokument. Schwerpunkt ist Expositionsabschätzung und Risikocharakterisierung. Im Rahmen der amtlichen Kosmetiküberwachung wird zunächst eine Worst-Case Betrachtung durchgeführt (z.B. Bewertung von Formaldehyd in Haarglättungsmitteln (5) oder Farbstoffen in Fanschminken (6)). Sollte diese Betrachtung Zweifel an der Sicherheit hervorrufen, erfolgt eine detaillierte Analyse mit probabilistischen Methoden (z.B. mittels @Risk-Software).
4. Coffein ist ein beliebter Wirkstoff in den Brustvergrößerungscremes, mit Gehalten bis zu 6 %. Die Worst-Case Betrachtung geht von einer 100 %-igen dermalen Absorption von Coffein aus (zumeist sind auch Penetrationsverstärker in der Formulierung). Bei einer Anwendung 2x täglich (2 x

2 g/Tag) und der Zugrundlegung eines Körpergewicht (KG) von 60 kg, ergibt sich eine systemische Expositions-dosis (SED) von 4 mg/kg KG/Tag. Eine pharmakologische Aktivität von Coffein ist schon ab 1 mg/kg KG/Tag festzustellen (Benchmark dose für „Increase in Systolic Blood Pressure“, nach Lit. 3). Jedoch werden auch mit üblichen Lebensmitteln schon Coffeinmengen im Bereich von 1-5 mg/kg KG/Tag aufgenommen. Coffein ist sicherlich ein Borderline-Fall, die Einstufung als Arzneimittel jedoch eher zu verneinen. Die Risikocharakterisierung der Coffeincreme kann auf Basis eines NOAEL in Ratten von 150 mg/kg KG/Tag (laut SIDS (7)) erfolgen. Damit ergibt sich ein Margin of Safety (MoS) von lediglich 37,5 (NOAEL/SED). Die Sicherheit des kosmetischen Mittels kann somit nicht per se angenommen werden und eine tiefergehende Risikobewertung ist notwendig. Kumulative Effekte sind zudem zu berücksichtigen, da der Margin of Safety bereits durch Lebensmittel ausgeschöpft ist.

Literaturangaben

1. Löbell-Behrends, S., Schweizer, D., Kohl-Himmelseher, M., Maixner, S., Marx, G., & Lachenmeier, D. W. (2008). Internethandel von als „hormonell-aktiv“ beworbenen Produkten. Deutsche Lebensmittel-Rundschau, 104, 427-434.
2. Böse, W., Löbell-Behrends, S., Maixner, S., Kratz, E., Kohl-Himmelseher, M., Marx, G., & Lachenmeier, D. W. (2011). Kontrolle des Internethandels mit Lebensmitteln-Ansätze für eine effektive Probenahme. Deutsche Lebensmittel-Rundschau, 107, 84-86.
3. Lachenmeier, D. W., Steffen, C., el-Atma, O., Maixner, S., Löbell-Behrends, S., & Kohl-Himmelseher, M. (2012). What is a food and what is a medicinal product in the European Union? Use of the benchmark dose (BMD) methodology to define a threshold for “pharmacological action”. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 64(2), 286-295.
4. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_006.pdf
5. Monakhova, Y. B., Kuballa, T., Mildau, G., Kratz, E., Keck Wilhelm, A., Tschiersch, C., & Lachenmeier, D. W. (2013). Formaldehyde in hair straightening products: rapid 1H NMR determination and risk assessment. International Journal of Cosmetic Science, 35(2), 201-206.
6. Keck Wilhelm, A., Kratz, E., Mildau, G., Ilse, M., Schlee, C., & Lachenmeier, D. W. (2014). Chemical analysis and risk assessment of prohibited colouring agents in face paint with special regard to CI 15585 (D&C Red No. 9, Pigment Red 53: 1). International Journal of Cosmetic Science, 37(2), 187-195.
7. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Screening Information Data Set (SIDS). SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE: Caffeine. 2002.

Wirkstoff-Freisetzung in Abhängigkeit von der Formulierung

R. Daniels, Universität Tübingen

Ausmaß und Geschwindigkeit der dermalen Aufnahme von Wirkstoffen werden durch die Eigenschaften des Vehikels, des Wirkstoffs und deren wechselseitiger Beeinflussung bestimmt. So kann z.B. das Vehikel mit der Haut Wechselwirkung eingehen und die Permeabilität der Haut beeinflussen. Zusätzlich muss die Verteilung der Substanzen entlang der Hautoberfläche, das Spreiten, berücksichtigt werden.

Der Wirkstofftransport in und durch die Haut lässt sich in vier Teilschritte untergliedern: Freisetzung, Penetration, Permeation und Resorption. Entsprechend kann hinsichtlich der Charakterisierung der biopharmazeutischen Eigenschaften von Dermatika zwischen Freisetzungs-, Penetrations- und Permeationsmodellen unterschieden werden. Als Standardmethode für Freisetzungsuntersuchungen hat sich die so genannte Diffusionszelle nach Franz etabliert, wobei als Trennmembran zwischen Formulierung und Akzeptormedium synthetische Trennmembranen, wie z.B. Membranfilter, zum Einsatz kommen. Da für die Wirkung von kutan applizierten Wirkstoffen die Wechselwirkung mit der Haut außerordentlich bedeutsam ist, werden für weitergehende Aussagen Methoden benötigt, bei denen der Transport durch Haut (Permeation) untersucht wird. Als Standard haben sich auch hier die Franz-Zelle oder Modifikationen davon etabliert. In der Versuchsdurchführung bestehen Variationen hinsichtlich der verwendeten Haut, z.B. Humanhaut oder Tierhaut, und der Auftragsmenge. Man spricht von sog. Infinite-dose-Experimenten, wenn mindestens 50 mg/cm² Produkt unter Verdunstungsschutz aufgetragen werden. Bei Finite-dose-Experimenten werden nur bis zu 5 mg/cm² Produkt ohne Verdunstungsschutz appliziert. Hierbei kommt es sowohl zu den bei der richtigen Anwendung ablaufenden Veränderungen aufgrund des Verdunstens von flüchtigen Komponenten sowie zu einer Verarmung des Wirkstoffs im Vehikel, wodurch sich anwendungsspezifische Aspekte der Arzneistoffpermeation besser abbilden lassen. Im Unterschied zu den Freisetzungs- und Permeationsmodellen zielt der Einsatz von Penetrationsmodellen auf die Modellierung der Kinetik des Eindringens des Wirkstoffs in die verschiedenen Hautschichten und des Erreichens eines Wirkorts in der Haut. Ausmaß und Geschwindigkeit der Penetration in des *Stratum corneum* können mit der Filmabrissmethode (tape stripping test) bestimmt werden. Zur Ermittlung der Penetrationsprofile in tieferen Hautschichten muss die Haut zu bestimmten Zeiten nach der Applikation der Zubereitung horizontal in dünne Schichten geschnitten und hinsichtlich des Arzneistoffgehaltes analysiert werden.

Aufgrund der ausgezeichneten Barriereigenschaften der intakten Hornschicht (*Stratum corneum*) gelingt es nur Substanzen mit bestimmten Eigenschaften diese zu über-

winden. Dazu zählen: niedrige Molmasse (< 500 Dalton), moderate Lipophilie (Octanol-Wasser Verteilungskoeffizient zwischen 10 und 1000) und ein nicht zu hoher Schmelzpunkt (< 200 °C), der mit einer ausreichenden Löslichkeit korreliert. Selbst wenn eine Substanz solche Eigenschaften aufweist, ist die penetrierte Wirkstoffmenge für gewöhnlich sehr gering, sodass es für eine verbesserte Wirksamkeit häufig wünschenswert ist das Eindringen in (Penetration) und den Transport durch die Barriere (*Stratum corneum*) zu erleichtern.

Maßnahmen zur Verbesserung der Hautpenetration lassen sich aus dem einfachen, diffusionsbasierten Higuchi-Modell zur Hautpenetration ableiten. Dabei spielen für die Diffusionsgeschwindigkeit folgende drei Parameter eine wesentliche Rolle: (1) c_v : Konzentration an gelöstem Wirkstoffs im Vehikel, (2) k_M : Verteilungskoeffizient des Wirkstoffs zwischen Vehikel und *Stratum corneum* sowie (3) D_M : Diffusion Koeffizient des Wirkstoffs im *Stratum corneum* eine Rolle.

Eine aus dem Higuchi-Modell abgeleitete dreistufige Formulierungsstrategie stellt sich wie folgt dar:

c_v -Technologie: Durch Einsatz von nichtflüchtigen Cosolventien, wie z.B. Propylenglykol, wird die Arzneistoffkonzentration insbesondere dann, wenn nach der Applikation die Wasserphase verdunstet, nahe oder über Sättigungskonzentration gehalten.

$c_v + k_M$ -Technologie: Zusätzlich zu den Maßnahmen der c_v -Technologie wird durch hohe Konzentration eines polaren Lösungsmittels, wie z.B. Propylenglykol, erreicht, dass nach der Penetration des Lösungsmittels die Löslichkeit des Wirkstoffs in der Haut sicherhöht und dadurch der Verteilungskoeffizient günstig beeinflusst wird.

$c_v + k_M + D_M$ -Technologie: Ergänzend zur $c_v + k_M$ -Technologie kommen lipophile Penetrationsbeschleuniger, wie z.B. Isopropylmyristat, zum Einsatz, die interkalierend in die epidermalen Lipiddoppelschichten eingebaut werden und deren dichte Packung stören. Hierdurch wird die Struktur fluider und die Diffusionsgeschwindigkeit steigt.

Bei allen Untersuchungen zur Verbesserung der Penetration durch Veränderung der Formulierung zeigt sich immer wieder, dass letztlich das Gesamtsystem zu betrachten ist. D.h. der Zusatz eines Enhancersystems kann in seiner Effizienz in Abhängigkeit von der verwendeten Basisformulierung sehr stark, bis hin zur Wirkungslosigkeit variieren. Außerdem sind die Wirkungen von Enhancern stets auch im Zusammenspiel mit dem spezifischen Wirkstoff zu sehen.

Wirksamkeitsprüfung von Kosmetika – Wie sichert man die Wirksamkeit erfolgreich durch wissenschaftliche Studien ab

S. Biefeldt, ProDerm, Hamburg

Seit die EU im Juli 2013 neue Vorgaben für den kosmetischen Claim-Support erarbeitet hat, sind die Anforderungen an die Nachweismethoden und die Qualität klinischer Studien nochmals gestiegen. Die verwendeten Methoden müssen dem Stand der Technik entsprechen. Sie müssen wissenschaftlich, also valide, vertrauenswürdig und reproduzierbar sein, und sollen im Fall von Probandenstudien internationalen ethischen Standards entsprechen.

Klinische Studien mit Probanden sind bei der Claim-Absicherung die beste Möglichkeit, um die EU Ansprüche zu erfüllen. Wird ein Wirknachweis in einem gut kontrollierten Design an ausgewählten Probanden, die dem Endverbraucher des untersuchten Produktes weitestgehend entsprechen, durchgeführt entspricht das den wissenschaftlichen Standards und erzielt nicht nur beim Verbraucher sondern auch bei Mitbewerbern und Untersuchungsbehörden die höchste Glaubwürdigkeit. Um in solchen klinischen Studien ein gutes Studiendesign zu erzielen, ist es wichtig interdisziplinär zusammen zu arbeiten. Das bedeutet, dass Produktentwickler, Marketing und ggf. Juristen mit dem Testinstitut, welches die klinische Prüfung durchführen soll frühzeitig und intensiv zusammen arbeiten.

Generell zeichnet sich eine gut geplante wissenschaftliche Studie dadurch aus, dass das Testinstitut und die Bewerber verblindet sind, in der Studie Kontroll- oder Referenzprodukte mitgeführt werden und dass die Studie nach statistischen Kriterien korrekt aufgebaut ist. Ganz wichtig ist, dass genügend Probanden in eine Claim-Support Studie eingeschlossen werden (in der Regel mindestens 20). Vorstudien helfen die benötigte Fallzahl abzuschätzen. Je nach Wirkart und -ort, beträgt die richtige Studiendauer zwischen wenigen Wochen und vielen Monaten.

Für den Claim-Support eignen sich nur erzielte Ergebnisse, die auch statistisch als signifikant nachgewiesen wurden. Um willkürlichen Auswertungen vorzubeugen, ist es notwendig, die statistischen Hypothesen und die statistischen Methoden bereits im Prüfplan festzulegen. Bei Wirksamkeitsclaims kann man verschiedene Kategorien unterscheiden. So gibt es Produktclaims, die sich auf das gesamte kosmetische Produkt beziehen und im Gegensatz dazu Wirkstoffclaims. Im letzteren Fall ist die Wirksamkeit nur belegt, wenn eine Prüfung im Vergleich zur wirkstofffreien Grundlage einen Nachweis erbracht hat. Spezifische Produkt- oder Wirkstoffclaims sind schwerer zu belegen als generelle Claims, denn es macht einen Unterschied, ob man nur eine erhöhte Feuchtigkeitsanreicherung der Haut nachweisen will, oder nachweisen muss, dass diese zumindest 30 % beträgt und auch noch eine gewissen Zahl von Tagen nach Absetzen der Anwendung anhält.

Ein wissenschaftlicher Nachweis für einen Claim-Support ist nicht nur anhand von objektiven Parametern oder Messwerten möglich, sondern auch auf Basis subjektiver Parameter. Selbst „gefühlte“ Effekte lassen sich wissenschaftlich quantifizieren. Es stehen hinreichend Methoden zur Verfügung, um subjektive Empfindungen wie „entspannend“, „beruhigend“ oder „das Wohlbefinden steigernd“ mit Hilfe von z.B. kontrollierten Fragebogenstudien zu prüfen. Subjektiv ist also nicht gleichzusetzen mit „nicht wissenschaftlich prüfbar“.

Wesentlich für einen guten Claim-Support ist die Dokumentation. Eine Studie muss in allen Teilen verständlich und nachvollziehbar sein. Es muss auch dokumentiert sein, wer etwas erhoben hat und wann. Ein Prüfprotokoll sollte festlegen, was genau durchgeführt wird und wie es erhoben und ausgewertet wird. Zu den zu berichtenden Ergebnissen gehören nicht nur die Claim-relevanten Befunde, sondern immer auch aufgetretene unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen, Abweichungen vom Prüfplan, Probanden die die Studie abgebrochen haben mit Gründen, die Details der statistischen Analyse und alle Rohdaten.

Ein formuliertes Claim ist niemals gleichzusetzen mit einem wissenschaftlichen Ergebnis wie es eine klinische Studie hervorbringt. Um eine Claim-Aussage zu finden, müssen die wissenschaftlichen Ergebnisse stets erst interpretiert werden. Um Überinterpretation zu vermeiden, ist es wichtig, die Beschränkungen einer Studie zu respektieren, unzutreffende Verallgemeinerungen zu vermeiden, und im Zweifelsfall Claims, die vom Verbraucher unterschiedlich verstanden werden können, mit Sternchen und Fußnote auf der Packung näher zu erklären. Es ist auch nicht statthaft, aus einer großen Zahl unterschiedlicher Ergebnisse, die überwiegend statistisch nicht signifikant sind, einige wenige knapp signifikant gefundene Effekte herauszupicken und diese dann als Claim auszuloben. Werden nämlich die statistischen Regeln für multiples Testen befolgt, stellt sich oft heraus, dass solche herausgepickten Effekte nur zufälliger Natur sind.

Zusammenfassend kann ausgesagt werden, dass wissenschaftliche klinische Studien der beste Ansatz sind, um glaubwürdigen und relevanten Claim-Support für kosmetische Produkte zu erzielen. Werden solche Studien in guter Kooperation zwischen Marketing, Produktentwicklung, Juristen und Prüfzentrum geplant und unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Prinzipien aufgebaut und durchgeführt, sind das die besten Voraussetzungen für eine erfolgreiche Claim-Absicherung, auch im Sinne des Verbrauchers und der EU Anforderungen.

Silber-Nanolipidkomplex – Hautpflege bei Neurodermitis

C. M. Keck, FH Kaiserslautern

Neurodermitis ist eine Erkrankung der Haut mit noch nicht eindeutig geklärten Ursachen. Neurodermitis kann daher bis heute nicht kausal, sondern nur symptomatisch behandelt werden. Typische Symptome der Neurodermitis sind gerötete, trockene, juckende, leicht rissige Haut, sowie schuppende und ggf. nässende Ekzeme. Weiterhin ist Neurodermitis oftmals mit einer Störung der natürlichen Hautflora, d.h. mit einer Überbesiedlung von *Staphylococcus aureus* assoziiert. Die Behandlung erfolgt je nach akuter oder nicht-akuter Phase. Innerhalb nicht-akuter Phasen steht die Behandlung der trockenen Haut im Vordergrund. In akuten Phasen werden anti-inflammatorische Wirkstoffe, i.d.R. Glukokortikoide oder Calcineurinhemmer appliziert, wobei diese Therapie langfristig unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie z.B. die Atrophie der Haut, hervorruft.

Ziel, die Therapie zu optimieren ist es daher die Intervalle der nicht-akuten Phasen zu verlängern und mögliche akute Phasen zu minimieren. Dies kann gelingen, indem effektive Hautpflegepräparate zur Behandlung der trockenen Haut entwickelt werden. Optimal wäre zusätzlich ein Schutz vor der Überbesiedlung von *Staphylococcus aureus*. Diese Ziele sind mit dem Silber-Nanolipidkomplex (sNLC) umgesetzt worden. Die sNLC stellen eine Kombination aus Lipidnanopartikeln und Mikrosilber dar. Lipidnanopartikel mit einer Größe von ca. 150–250 nm bestehen aus einer festen Lipidmatrix und bilden nach dem Auftragen auf die Haut einen okklusiven unsichtbaren Film, wodurch die Hautbarriere „repariert“ und die Hautfeuchtigkeit effektiv gesteigert werden kann. Mikrosilber wirkt aufgrund des oligodynamischen Effektes anti-

mikrobiell. Die Kombination von sNLC und Mikrosilber zeigt überraschend einen synergistischen Effekt. Nach 14-tägiger Applikation der Formulierung kann auch ohne Kortikoide oder Immunmodulatoren ein deutlich verbesserter und fast normaler Hautzustand erzielt werden.

Die synergistische Wirkung beruht auf der Bildung eines Silber-Lipid-Komplexes, d.h. positiv geladene Silberionen werden durch Mikrosilber freigesetzt und adsorbieren dann auf der Oberfläche der negativ geladenen Lipidnanopartikel. Da kleine Partikel eine hohe Haftkraft im Vergleich zu größeren Partikeln haben, weisen auch die sNLC eine erhöhte Adhäsion an der Haut bzw. an der Bakterienmembranen auf. Nach Adhäsion der sNLC kommt es daher lokal zu einer erhöhten Silberionenkonzentration und somit zu einer verbesserten antimikrobiellen Aktivität im Vergleich zu Silber allein. Parallel dazu wird durch die okklusiven Lipidnanopartikel die Hautfeuchtigkeit erhöht und die Hautbarrierefunktion verbessert.

Die Effektivität des Silber-Lipid-Komplexes wurde *in-vivo* belegt. Unerwünschte Wirkungen sind aufgrund der Unbedenklichkeit der Substanzen nicht zu erwarten. Im Vergleich zu herkömmlichen Therapien steht somit ein effektives und sicheres Pflegesystem zur Behandlung der Symptome des atopischen Ekzems zur Verfügung.

Modifiziert nach: Keck, C.M. (2014) Silver-nano-lipid complex (sNLC) as a new therapy concept for atopic dermatitis, Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie (GD), Berlin, 7-9 April, 2014 (8 April)



Medizinprodukt oder Kosmetikum: aktuelle Abgrenzungsfälle – aufgrund welcher Kriterien ist eine Abgrenzung möglich?

C. Allgaier, ACA-pharma concept, Leipzig

Die Zweckbestimmung stellt ein entscheidendes Kriterium der Abgrenzung zwischen Kosmetika und stofflichen Medizinprodukten dar. Danach dienen Kosmetika ausschließlich oder zumindest überwiegend dem Schutz, der Pflege und der Reinigung sowie einer optischen wie olfaktorischen Veränderung. Ihre Anwendung erfolgt ausschließlich äußerlich auf der Haut (inklusive Haare, Nägel, Lippen, äußere Intimregionen) unter Einbeziehung von Mundhöhle (Mundschleimhaut) und Zähnen. Kosmetika sind nicht primär zur Verhütung oder Behandlung von Krankheiten bestimmt. Sie können jedoch auch physiologische Wirkungen haben, solange die angepriesenen Wirkungen überwiegend kosmetischer Art sind. Zunehmend werden jedoch Kosmetika mit pharmakologisch/biologisch aktiven Wirkstoffen entwickelt, deren Wirkung gezielt beworben wird. Ein nicht nur physiko-chemischer Effekt ist durchaus beabsichtigt. Signifikante systemische Wirkungen sind für Kosmetika jedoch auszuschließen.

Demgegenüber besitzen Medizinprodukte eine medizinische Zweckbestimmung und sind für die Anwendung beim Menschen bestimmt. Zu den Medizinprodukten zählt eine Vielzahl von Produkten, z.B. Implantate, Herzschrittmacher, Katheter, Produkte zur Injektion, humanmedizinische Instrumente, Dentalprodukte, Verbandstoffe, ärztliche Instrumente sowie Labordiagnostika. Bei den genannten Medizinprodukten – und damit bei der großen Mehrheit der Medizinprodukte – ergeben sich somit in der Regel keine Abgrenzungsprobleme gegenüber Kosmetika. Diese können sich bei stofflichen Medizinprodukten ergeben, die eine Wirkung auf den menschlichen Körper besitzen. Wie die Medizinprodukte dabei ihre Funktionen entfalten dürfen erfolgt im Wesentlichen über Ausschlusskriterien gegenüber Arzneimitteln auf der Grundlage naturwissenschaftlicher Kriterien. Der Wirkmechanismus der in einem Medizinprodukt enthaltenen wirksamen Inhaltsstoffe ist dabei von entscheidender Bedeutung. Die *primäre* Wirkung von Medizinprodukten darf *nicht* pharmakologisch, metabolisch oder immunologisch sein, sie soll vielmehr auf physikalische bzw. physiko-chemische Weise erfolgen. Daher ist

bei einer Abgrenzung zwischen Kosmetika und Medizinprodukten immer auch eine Abgrenzung gegenüber Arzneimitteln von Bedeutung.

Einige Beispiele werden im Folgenden genannt: ‚Botox‘ (Botulinumtoxin A) wird ‚ästhetisch‘ zur Beseitigung der Glabellafalte (Zornesfalte) eingesetzt. ‚Botox‘ hemmt die Freisetzung von Acetylcholin aus cholinergen Neuronen, wodurch die Augenbrauenmuskulatur (*Musculus corrugator supercilii*) nicht mehr kontrahiert werden kann. Die Zornesfalten verschwinden, allerdings nur zeitlich begrenzt, bis zu etwa 5 Monaten. Es handelt sich bei ‚Botox‘ nicht um ein Kosmetikum, da die Anwendung subkutan erfolgt und sämtliche ‚Botox‘-Chargen aufgrund der hohen Toxizität im Tierversuch getestet werden müssen. Bedingt durch den pharmakologischen Wirkmechanismus handelt es sich bei ‚Botox‘ um ein Arzneimittel und nicht um ein Medizinprodukt. Zahnbleichmittel wie H_2O_2 waren früher als Medizinprodukte mit der Zweckbestimmung Vorbeugung von Mundgeruch/Karies eingestuft. Sie gelten heute als Kosmetika, da die Säuberung und Bleichung von verfärbten Zähnen im Vordergrund steht. Allerdings sind aufgrund der schleimhautreizenden Eigenschaften spezielle Verwendungsvorschriften zu beachten (Gehalt H_2O_2 : $\leq 6\%$; Erstanwendung durch den Zahnarzt; Alter: ≥ 18 Jahre). Harnstoff ist ein in der Haut vorkommender natürlicher Feuchtigkeitsspendefaktor. Harnstoffhaltige Produkte sind als Kosmetika, Medizinprodukte und Arzneimittel auf dem Markt. Steht der feuchtigkeitsspendende (Harnstoffkonzentrationen 2-5 %) oder pflegende ($< 10\%$; therapiebegleitende Pflege bei Neurodermitis oder Psoriasis) Aspekt im Vordergrund, handelt es sich meist um ein Kosmetikum, seltener um ein Medizinprodukt. In höheren Konzentrationen ($< 40\%$) mit medizinischer Indikation jedoch um Arzneimittel. Auch Silikone (Poly(organo)siloxane) sind in allen drei Produktgruppen zu finden. In Kosmetika dienen sie z.B. zur Versiegelung von geschädigten Haaren, in Medizinprodukten zur Beseitigung von Kopfläusen und als Arzneimittel oder Medizinprodukt zur Beseitigung von Blähungen im Gastrointestinaltrakt.

Kriterium	Arzneimittel	Medizinprodukt	Kosmetikum
1. Zweckbestimmung	medizinisch	medizinisch	pflegend, reinigend, etc.; nicht medizinisch
2. Wirkmechanismus (initiale Hauptwirkung)	molekularer Angriffsort (Interaktion mit Zielprotein = Rezeptor)	physikalisch/ physiko-chemisch	physikalisch / physiko-chemisch; molekularer Angriffsort (Interaktion mit Zielprotein = Rezeptor)
3. Anwendungsort/ Sicherheit	lokal/systemisch	lokal; systemische Toxizität ist auszuschließen	lokal (äußerlich); systemische Toxizität ist auszuschließen

Tab. 1 Produktabgrenzung Arzneimittel, Medizinprodukt und Kosmetikum auf Basis der Zweckbestimmung und naturwissenschaftlicher Kriterien

Die Praxis zeigt eine Vielzahl von Problemen bei der Abgrenzung zwischen den verschiedenen Produktgruppen. Diese beruhen teilweise auf Unschärfen in den Zweckbestimmungen, teilweise auf voneinander abweichenden Interpretationen der naturwissenschaftlichen Definitionen. Die Abgrenzungsprobleme werden mit der zunehmenden Verwendung von bioaktiven Inhaltsstoffen in Kosmetika eher noch größer werden.

Daher sind naturwissenschaftliche Kriterien, insbesondere die pharmakologischen/biologischen Wirkmechanismen ne-

ben der Zweckbestimmung ein wichtiges weiteres Element der Entscheidungsfindung, das dann aber auch konsequent angewandt werden sollte. Neben den Wirkmechanismen sind die toxikokinetischen Eigenschaften der Inhaltsstoffe hinsichtlich Haut-/Schleimhautoberflächenpenetration und damit Safety-Aspekte ebenfalls von entscheidender Bedeutung und sollten für die Abgrenzung zwischen den Produktgruppen herangezogen werden. Die Kriterien, nach denen bei konsequenter Anwendung eine eindeutige Zuordnung zwischen den Produktgruppen Arzneimittel, Medizinprodukt und Kosmetikum weitestgehend möglich sein sollte, sind in **Tab. 1** zusammengefasst.

Desinfektionsmittel – eine Produktgruppe zwischen allen (rechtlichen) Stühlen

M. Kohl-Himmelseher, CVUA Karlsruhe

Desinfektion bedeutet kurzgefasst Maßnahmen zu ergreifen, die einen Gegenstand in den Zustand versetzen, dass er nicht mehr infizieren kann. Dies bedeutet die Abtötung, Hemmung oder Entfernung pathogener Mikroorganismen bzw. eine Keimreduktion um mehrere Zehnerpotenzen. Die Keimreduktion kann durch verschiedene Methoden erreicht werden, z.B. mechanisch durch Scheuern, Spülen, Waschen o.ä., physikalisch durch Strahlen, Membran- bzw. Ultrafiltration, trockene oder feuchte Hitze sowie chemisch durch „Desinfektionsmittel“. An ein Desinfektionsmittel werden verschiedene Anforderungen wie hohes Desinfektionsvermögen in vertretbarer Zeit, eine gute Verträglichkeit, eine geringe „Giftigkeit“, keine Geruchsbelästigung oder Korrosion sowie eine gute Wirtschaftlichkeit gestellt, die nicht in allen Fällen optimal erreicht werden können.

Für chemisch wirksame Desinfektionsmittel werden verschiedene Stoffgruppen eingesetzt, z.B. eiweißfällende Mittel wie Alkohole, Metallsalzlösungen oder Aldehyde, ätzende und gewebeauflösende Mittel wie diverse Säuren und Laugen, oxidierende Mittel wie Jod-, Chlor- oder Peroxyverbindungen, Phenole oder quaternäre Ammoniumsalze. Desinfektionsmittel werden zu verschiedenen Zwecken wie zur Raum-, Hände-, Flächen-, Instrumenten-, Wäsche- oder Abfalldesinfektion eingesetzt, ältere Bezeichnungen sind Grob- (Toiletten, Abfälle etc.) und Feindesinfektionsmittel (Hände-, Haut- oder Wäschedesinfektion). Prinzipiell sollten Desinfektionsmittel nur professionell und strategisch an bestimmten Einsatzorten verwendet werden, aber nicht routinemäßig z.B. im Haushalt, um theoretisch möglichen Resistenzen vorzubeugen.

Herstellung und Verwendung von Desinfektionsmitteln unterliegen zwar rechtlichen Regelungen, es gibt aber kein einheitliches „Desinfektionsmittelgesetz“. Die Produkteinstufung richtet sich nach der spezifischen Anwendung. Dadurch können zahlreiche Rechtsgrundlagen betroffen sein, da sehr unterschiedliche Anwendungsbereiche existieren. Die stoffliche Zusammensetzung ist im rechtlichen Kontext eher sekundär,

so dass die Produkteinstufung je nach Einzelfall sehr schwierig sein kann. So fallen Desinfektionsmittel nur dann unter das Arzneimittelgesetz, wenn sie am Körper angewendet werden und außerdem ein Krankheitsbezug gegeben ist, was aber sogar behördlicherseits nicht unumstritten ist. In diesem Fall ist eine arzneimittelrechtliche Zulassung wie auch eine Herstellungs- oder Einfuhrerlaubnis erforderlich, außerdem sind die Kennzeichnungs- und Abgabevorschriften für Arzneimittel einzuhalten (z.B. chirurgische Händedesinfektionsmittel). Falls Desinfektionsmittel im Zusammenhang mit sogenannten Medizinprodukten (das sind – grob gesagt – Gegenstände oder Zubereitungen zur Behandlung oder Diagnose von Krankheiten, deren Hauptwirkung physikalisch ist) verwendet werden, unterliegen sie dem Medizinproduktegesetz, dessen Bestimmungen dann maßgeblich sind (z.B. Katheterdesinfektion). Viele Desinfektionsmittel fallen auch unter die Bestimmungen der Biozidverordnung (z.B. viele Flächendesinfektionsmittel). Der Hauptzweck von Biozidprodukten ist die Bekämpfung von „Schadorganismen“. Auch Biozidprodukte bedürfen einer behördlichen Zulassung und sind nach den Vorschriften des Chemikalienrechts zu kennzeichnen. Desinfektionsmittel, die für Gegenstände des häuslichen Bedarfs (z.B. Kleidung) oder im Bereich der Trinkwasserdesinfektion eingesetzt werden, sind nach den Bestimmungen des Lebensmittelrechts zu beurteilen. Kosmetische Mittel sind keine Desinfektionsmittel, eine – eindeutig untergeordnete – Zweckbestimmung zur Desinfektion ist jedoch nicht ausgeschlossen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine einheitliche Einstufung der Gruppe „Desinfektionsmittel“ nicht existiert, sondern diese sich aus dem Anwendungszweck ergibt. Die Abgrenzung ist durch die Vielzahl der Rechtsgebiete komplex, zumal weitgefasste und theoretische Definitionen erhebliche Interpretationsspielräume lassen. Aus der Zuordnung zu verschiedenen Rechtsgebieten ergeben sich teilweise sehr unterschiedliche Anforderungen. Daher ist es schwierig, auf diesem Gebiet Rechtssicherheit zu wahren bzw. erst herzustellen.

Wimpernwachstumsmittel / Mascara mit Prostaglandinen – Ein österreichisches Untersuchungsprojekt

G. Özelt, AGES Wien

Unter Prostaglandinen versteht man eine Gruppe von Gewebshormonen. Prostaglandin F_{2α} als endogenes Gewebshormon ist bei Säugetieren an Vorgängen der Reproduktion beteiligt; es regt etwa die glatte Gebärmuttermuskulatur zu Kontraktionen an. In der Tiermedizin wird es zum Abbau des Gelbkörpers sowie zur Einleitung der Geburt und zum Abort verwendet. Prostaglandin F_{2α} wird üblicherweise beim Menschen nicht am Auge angewandt, jedoch werden deren Analoga in der Glaukomtherapie eingesetzt. Aus der Fachinformation von *Lumigan*® (enthält 0,3mg/ml Bimatoprost, ein synthetisches Prostaglandinanalogen) sind Nebenwirkungen wie Hyperämie der Bindehaut, Augenjucken, Irritationen, Hyperpigmentierungen von Haut und Iris sowie verstärktes Wimpernwachstum bekannt. Die Eigenschaft des verstärkten Wimpernwachstums wurde in dem in den USA als Arzneimittel zugelassenen Produkt *Latisse*® zur Behandlung von Wimpernhypotrichose genutzt. Im Gegensatz zu Arzneimitteln darf bei kosmetischen Mitteln eine Nutzen-Risiko-Abwägung kein Risiko für die menschliche Gesundheit rechtfertigen. Dass die Verwendung von Prostaglandin-Analoga mit einem gewissen Risiko verbunden ist, zeigen die mit dem Arzneimittel verbun-

denen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die aus klinischen Studien bekannten Nebenwirkungen sowie jene aus der Marktbeobachtung nach der Einführung des Produkts. Ausgangspunkt für die Untersuchungen in Österreich waren Warnungen der FDA (*US Food and Drug Administration*) und der schwedischen Behörde *Läkemedelsverket* (schwedische Arzneimittelagentur) vor kosmetischen Mitteln, welche Prostaglandinanaloga in kosmetischen Mitteln zum Zwecke des Wimpernwachstums einsetzen. Im Rahmen einer Monitoringaktion gemäß §37 LMSVG (Lebensmittelsicherheits- und Verbraucherschutzgesetz) wurde diesbezüglich der Markt in Österreich überprüft. 35 Proben wurden auf Prostaglandine bzw. Prostaglandinanaloga untersucht. In 14 Proben aus Deutschland, Belgien, Liechtenstein und Österreich wurden Verbindungen wie Isopropylcloprostenat (IC), Prostaglandin A₂ (PGA₂) und Methylamido-Dihydro-Noralfaprostal (MDN) nachgewiesen. Die Einstufung dieser Produkte als Arzneimittel setzt den wissenschaftlichen Nachweis einer signifikant pharmakologischen Wirkung voraus und sie ist auch im Lichte des EUGH-Urteils zu *Legal Highs* (Kräutermischungen mit synthetischen Cannabinoiden) aufgrund des fehlenden

therapeutischen Nutzens nicht ohne Weiteres möglich. Eine Einstufung als Arzneimittel erfolgte ausschließlich in Fällen höherer Konzentrationen an IC. Für PGA₂ und MDN ist die wissenschaftliche Datenlage weder ausreichend, um die Produkte als Arzneimittel einzustufen, noch um sie als gesundheitsschädliche Produkte vom Markt zu nehmen. Hinsichtlich des Risikos gibt es lediglich einige Anhaltspunkte aus strukturverwandten Verbindungen, welche nicht eins zu eins auf die eingesetzten Verbindungen übertragbar sind, sowie aus vereinzelt Meldungen über (ernste) unerwünschte Wirkungen.

Es ist jedoch zu betonen, dass ein Inverkehrbringer kosmetischer Mittel vor der Markteinführung die Sicherheit des Produktes im Rahmen der obligatorischen Sicherheitsbewertung belegen muss. Im Rahmen der Monitoringaktion wurden daher die Sicherheitsbewertungen durch die Lebensmittelaufsichtsbehörde in Zusammenarbeit mit der AGES kontrolliert, allerdings nur in jenen Fällen,



in denen die verantwortliche Person des Produkts die Anschrift in Österreich hat. In den übrigen Fällen wurden die zuständigen Behörden der jeweiligen Mitgliedsstaaten über den Einsatz dieser Verbindungen informiert. Im Regelfall basiert die Sicherheitsbewertung auf den toxikologischen Daten der eingesetzten Stoffe. Bei der Kontrolle der Sicherheitsbewertungen der Wimpernwachstumsmittel zeigte sich, dass auch die Unternehmen kaum toxikologische Daten zu den Prostaglandinen bzw. deren Analoga vorzeigen konnten. Eine ausschließliche Bewertung auf Basis des TTC-Konzepts (*Threshold of Toxicological Concern*) wurde für Verbindungen aus der Sub-

stanzfamilie der Gewebshormone, welche für die Wirkung des Produkts verantwortlich sein sollen, seitens der AGES-Sachverständigen (Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH) für kosmetische Mittel nicht akzeptiert. Darüber hinaus ist die Anwendung des TTC-Konzepts für Substanzen mit Verdacht auf pharmakologische Wirkung nicht vorgesehen. Da bekannt ist, dass die Einstufung und dieser Art von Produkten europaweit unterschiedlich gehandhabt wird, ist aus Sicht des Autors eine europäische Regelung unter Einbeziehung von EMA (*European Medicines Agency*) und SCCS (*Scientific Committee on Consumer Safety*) erstrebenswert.

Sonnenschutzmittel: UV-Schutz oder Lichtschutz?

J. Lademann, Charité Universität, Berlin

Die Sonne hat eine ganze Reihe von positiven Aspekten auf den menschlichen Organismus wie zum Beispiel das Wohlbefinden und die Vitamin-D-Synthese. Darüber hinaus gibt es noch eine ganze Reihe von anderen negativen Aspekten wie zum Beispiel den Sonnenbrand, die Hautalterung, die Immunsuppression und den Hautkrebs. Schutz fängt immer im Kopf an, das heißt, man sollte berücksichtigen, wann man in die Sonne geht und wie man sich dieser aussetzt. Sonnenschutzmittel sollten nur dort eingesetzt werden, wo eine Textilabdeckung der Haut nicht möglich ist.

Zur Geschichte der Sonnenschutzmittel

Das erste Sonnenschutzmittel wurde 1933 auf den Markt gebracht. Es diente ausschließlich der Verhinderung eines Sonnenbrandes. Im Jahr 1956 erfolgte die erste SPF-Bestimmung bei Sonnenschutzmitteln, welche aber nur auf den UVB-Bereich bezogen war. 2006 legte die Europäische Union fest, dass ein Sonnenschutzmittel nur noch dann als Sonnenschutzmittel bezeichnet werden kann, wenn die Absorption im UVA-Bereich ein Drittel der Absorption im UVB-Bereich beträgt. 2012 wurde sowohl von der Europäischen Union als auch von der EFTA festgelegt, dass die Deklaration auf Sonnenschutzmitteln als gering bezeichnet wird, wenn der Sonnenschutzfaktor (SPF) im Bereich zwischen 6 und 10 liegt. Als mittlerer Sonnenschutz werden Produkte deklariert, dessen SPF-Werte im Bereich von 15 bis 25 liegen. Das gleiche gilt für den Bereich hoch (SPF 30 bis 50) und den Bereich sehr hoch (SPF über 50).

Radikalbildung in der menschlichen Haut, auch im sichtbaren und infraroten Spektralbereich der Sonnenstrahlung

2008 konnten Zastrow *et al.* zeigen, dass 50 % der freien Radikale, welche durch die Sonne in der menschlichen Haut gebildet werden, im sichtbaren und infraroten Spektralbereich erzeugt werden. Zwar ist die Radikalproduktion in diesem Spektralbereich gering, jedoch handelt es sich um einen sehr breiten Spektralbereich im Vergleich zur UV-Strahlung. Ein Problem der sehr guten Sonnenschutzmittel besteht darin, dass Personen, welche sich eincremen, dann auch entsprechend länger (bis zu 10-mal) in der Sonne bleiben. Auch wenn sie hier im ultravioletten Spektralbereich sehr gut geschützt sind, so werden doch erhebliche Mengen von freien Radikalen im sichtbaren und infraroten Spektralbereich gebildet. Darüber hinaus konnten Zastrow *et al.* 2014 zeigen, dass es eine kritische Radikalkonzentration von $3,5 \times 10^{12}$ Radikale per Milligramm Gewebe gibt. Unterhalb dieser kritischen Radikalkonzentration werden hauptsächlich Sauerstoffradikale gebildet, während oberhalb dieser kritischen Radikalkonzentration es hauptsächlich zur Bildung von Lipidradikalen kommt, welche eine besonders starke zerstörerische Wirkung auf Zellen und Zellbestandteile ausüben. Unterhalb der kritischen Radikalkonzentration liegt noch die Bildung der Vitamin-D-Synthese, während oberhalb dieser kritischen Radikalkonzentration zum Beispiel auch die MED, das heißt die minimale Erythemdosis liegt, welche zur Bildung eines Sonnenbrandes führt.



Schutzstrategien im sichtbaren und infraroten Spektralbereich

Leider gibt es keine Filter, die im sichtbaren und infraroten Spektralbereich ähnlich wie bei dem UV-Bereich eine Schutzwirkung erzielen. Daher müssen die natürlichen Schutzmechanismen, über die unsere menschliche Haut verfügt, hier im Sonnenschutzmittel kopiert werden. Die menschliche Haut selbst führt nach Sonnenbestrahlung zu einer Lichtschwiele, das heißt, zu einer Verdickung des *Stratum corneum*s, wodurch das Eindringen von Photonen der Sonnenstrahlung in die menschliche Haut deutlich reduziert wird. Darüber hinaus gibt es noch die Melaninproduktion, welche im UV-Bereich sowohl eine Absorption aufweist, aber auch im sichtbaren und infraroten Spektralbereich Photonen der Sonnenstrahlung zurückstretet. Darüber hinaus gibt es auch die Antioxidantien, die, wenn freie Radikale in der menschlichen Haut gebildet werden, diese noch neutralisieren, bevor sie ihre schädigende Wirkung entfachen können.

Die hier beschriebenen Methoden basieren im Wesentlichen auf Absorption bzw. auf Streuung der Photonen der Sonnenstrahlung bzw. auf der Neutralisierung von freien Radikalen durch die Antioxidantien. In modernen Sonnenschutzmitteln sind Pigmente wie Titandioxyd und Zinkoxyd enthalten, welche sehr gute Streueigenschaften, nicht nur im UV-, sondern auch im sichtbaren und infraroten Spektralbereich aufweisen. Auch enthalten moderne Sonnenschutzmittel Antioxidantien, um die UV-Filter vor einer Zerstörung durch freie Radikale zu schützen. Diese Antioxidantien wirken aber auch bei Radikalen, welche im sichtbaren und infraroten Bereich entstehen. Im Rahmen einer Studie im Bereich Hautphysiologie der Charité konnte gezeigt werden, dass vier kommerzielle Sonnenschutzmittel, welche in der Drogerie bzw. im Supermarkt mit gleichem Lichtschutzfaktor gekauft wurden, durchaus einen Radikalschutz aufweisen. Dieser ist auf der einen Seite durch den Radikalschutzfaktor der Pigmente bestimmt, das heißt, durch die Streueigenschaften dieser Partikel, und zum anderen durch das antioxidative Potential der Substanzen, welche zur Stabilisierung der UV-Filter hinzugegeben werden. Mithilfe dieser neuen Erkenntnisse ist es nun möglich, bei neuen Sonnenschutzmitteln das Verhältnis von Pigmenten und Antioxidantien soweit zu optimieren, dass sich hier ein effektiver Schutz sowohl im sichtbaren als auch im infraroten Spektralbereich herausbilden kann.

Im Rahmen einer weiteren Studie im Bereich Hautphysiologie der Charité konnte gezeigt werden, dass Probanden im gleichem Alter (50 Jahre), welche ihren Lebensstil während der vergangenen Jahrzehnte nicht verändert haben, sehr unterschiedliche Konzentrationen an Antioxidantien in der menschlichen Haut in Abhängigkeit von ihrem Ernährungs- und Stressverhaltens aufweisen. Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Probanden mit hohen Konzentrationen an Antioxidantien eine deutlich geringere Hautalterung aufweisen als Personen, welche niedrigere Werte an Antioxidantien haben. Damit ist eine gesunde Ernährung und eine Reduktion von Stress die beste Prävention gegen Hautalterung.

Kosmetik von innen und deren Wirkung gegen Hautalterung

U. Heinrich, Universität Witten/Herdecke

Inzwischen wird eine große Zahl an Nahrungsergänzungsmitteln angeboten. Einen wichtigen Beitrag gegen vorzeitige Hautalterung bieten Produkte mit einem photoprotektiven Effekt, da der Schutz vor UV-Strahlung hierbei eine entscheidende Rolle spielt.

In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Carotinoide nicht nur Algen und Pflanzen vor intensiver Sonneneinstrahlung schützen, sondern auch beim Menschen von einer photoprotektiven Wirkung ausgegangen werden kann. Darüber hinaus ergaben neuere Studien, dass Carotinoide, häufig in Kombination mit Vitaminen und Mineralstoffen auch zur Verbesserung hautphysiologischer Parameter, wie Hautoberflächenstruktur, Hautdichte und Hautdicke beitragen können.

Eine Verbesserung der Wirksamkeit lässt sich durch die Kombination von Carotinoide mit Vitaminen, wie z.B. dem alpha-Tocopherol oder dem Vitamin C erreichen. Hier scheinen synergistische Effekte eine wichtige Rolle zu spielen.

Grundsätzlich ist bei einer sinnvollen Supplementierung von Nutricosmetics darauf zu achten, dass sie eine gute Verträglichkeit, eine hohe Bioverfügbarkeit, Synergien (z.B. mit Vitaminen) aufweisen und dem Tagesbedarf angepasst sind.

In zahlreichen Studien an freiwilligen Probandinnen konnte inzwischen der positive Einfluss verschiedener Nutricosmetics gegen Hautalterung nachgewiesen werden.

Ausgehend von Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe an gemischten natürlichen Carotinoiden, wurde zunächst eine Lichtschutzwirkung dieser Substanzklasse untersucht. Hier zeigte sich, dass die regelmäßige Einnahme von Carotinoiden zu einem Sonnenschutzeffekt führt, der einer 3–4-fachen Erhöhung des körpereigenen Lichtschutzes entspricht.

Ein weiterer wichtiger Ansatz bei Anti-Aging-Konzepten besteht in einer Verbesserung der Elastizität. Allerdings kann diese nur bedingt durch die äußerliche Pflege beeinflusst werden. Auch hier zeigen Studien mit Nutricosmetics hoffnungsvolle Ansätze. Durch eine Steigerung der Hautdichte und der Hautdicke findet eine Festigung der Kollagenstruktur der *Dermis* statt, die sich dann wiederum günstig auf die Elastizität und Spannkraft der Haut auswirkt. Eine 12-wöchige Anwendung eines Produktes mit verschiedenen natürlichen Carotinoiden, in Kombination mit Selen und Vitamin E führte zu einer signifikanten Erhöhung der

Hautdichte und der Hautdicke, die mittels Ultraschall nachgewiesen werden konnte.

Auch andere Wirkstoffe, wie Kakao-Polyphenole, zeigten bei 12-wöchiger Supplementierung sowohl einen photoprotektiven Effekt als auch eine Anti-Aging-Wirksamkeit.

Eine weitere Studie mit einem Grüntee-Extrakt an 60 freiwilligen Probanden ergab positive Wirkungen der gemessenen Parameter, wie Verbesserung der Hautfeuchtigkeit, der Barrierefunktion, der Hautdichte und der Hautrauhigkeit und darüber hinaus auch einen photoprotektiven Effekt. Gerade die Polyphenole haben sich daher als besonders wirksame Anti-Aging-Wirkstoffe erwiesen.

Alle beschriebenen Studien wurden nach streng wissenschaftlich ausgerichteten Prinzipien durchgeführt. Es wurden Vergleichsgruppen, die keine Wirkstoffe erhielten (Placebogruppen) mit einbezogen, um andere Einflüsse auszuschließen. Statistische Analysen zeigten die Veränderungen innerhalb der Behandlungsgruppen sowie den Vergleich zwischen den Gruppen auf. In den hier aufgezeigten Untersuchungen konnten signifikante Wirkungen von Nutricosmetics gegen Hautalterung nachgewiesen werden.



SOFW Journal bietet seinen Lesern umfangreiche wissenschaftliche und praxisorientierte Fachbeiträge aus den Bereichen Kosmetik, Körperpflege, sowie Wasch- und Reinigungsmittel und ist seit über einem Jahrhundert die Standardreferenz für Formulierer, Chemiker, Produktentwickler sowie Manager, Marketingexperten, Akademiker und Studenten aus diesen Branchen.



Um eine globale Zielgruppe anzusprechen, erscheint SOFW Journal derzeit in deutscher und englischer Sprache, sowie als chinesische Online-Version. Zudem ist die englische Version als App für iOS und Android Geräte verfügbar. Abonnenten haben jederzeit kostenlosen Zugang zu unserem umfangreichen Online-Archiv.



Bestellen Sie noch heute Ihr Jahres-Abo!

Ja, ich möchte das SOFW Journal abonnieren!

- Deutsche Ausgabe**
11 Ausgaben pro Jahr
- Englische Ausgabe**
11 Ausgaben pro Jahr

SOFW Journal, Online
195,- EUR (zzgl. MwSt.)

SOFW Journal, Print & Online
235,- EUR (zzgl. Versand & MwSt.)

Kündigung: 2 Monate vor Ablauf, andernfalls erfolgt eine automatische Verlängerung des Abonnements zum regulären Preis.
Mit der Unterschrift werden die Allgemeinen Geschäftsbedingungen akzeptiert (siehe www.sofw.com »SOFW-Journal »Abonnement)

Ja, ich möchte das elektronische SOFW Journal chinesisch **kostenlos** erhalten.

Mit der Unterschrift werden die Allgemeinen Geschäftsbedingungen akzeptiert (siehe www.sofw.com »SOFW-Journal »Abonnement)

<input type="text"/>	<input type="text"/>
Firma	VAT Id. No. (EU)
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Name, Vorname	Tel.
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Straße/Postfach	Fax
<input type="text"/>	<input type="text"/>
PLZ, Ort	E-Mail
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Land	Datum, Unterschrift

Bankdaten

- Rechnung/Banküberweisung
- Kreditkarte Visa Amex Mastercard

Karten-Nr.:

Prüf-Nr.: Gültig bis:

Name des Karteninhabers:

Bestellung an

Bestellen Sie online: www.sofw.com

› SOFW-Journal › Abonnement

