

Risikoabschätzung von Kosmetika

- Rechtslage
- Referenzwerte ohne Tierversuche
- Risiko der Hautsensibilisierung
- Aggregierte Exposition von Konservierungsstoffen in verschiedenen Rechtsbereichen

Werner Lilienblum

Hemmingen/Hannover

**Advanced Course des AK Regulatorische Toxikologie
in der Gesellschaft für Toxikologie**

**„Risikobewertungskonzepte für verschiedene regulatorische Bereiche“
26.2.2018, Göttingen**

Überblick

- **Rechtslage**

Die Europäische Kosmetika-VO 1223/2009/EG:
Sicherheitsbestimmungen

- **Referenzwerte ohne Tierversuche**

Rechtslage, Alternativen in vivo, in vitro, in silico,

- **Risiko der Hautsensibilisierung**

Beispiel Duftstoffe, Konservierungsstoffe

- **Aggregierte Exposition durch Konservierungsstoffe in verschiedenen Rechtsbereichen**

Beispiel Parabene

Grundzüge der Europäischen Kosmetika-Verordnung 1223/2009

„**Kosmetische Mittel**“, d.h. Kosmetik-Produkte müssen bei **bestimmungsgemäßigem** oder **vernünftigerweise vorhersehbarem** Gebrauch sicher sein (Art. 3).

Sicherheitsanforderungen und Pflichten des Herstellers → Anhang I.

- Produkt-Zusammensetzung, Stoffeigenschaften, Verunreinigungen, Mikrobiologie
- Verpackung, Kennzeichnung von Inhaltsstoffen, Gebrauchs- und Warnhinweise etc.
- Verantwortliche Person für Produktsicherheit; Sicherheitsbericht, Product Information File (PIF) etc.

- Gute Herstellungspraxis (GMP)
- Generelles Verbot von **CMR-Stoffen** (Ausnahmen möglich)
- Zulassungspflicht für bestimmte Stoffgruppen
- **Nanomaterialien**: Anmeldung, Kennzeichnung
- Komplettes Verbot von **Tierversuchen**
- Marktüberwachung, Meldung ernster unerwünschter Wirkungen

Übersicht zu Regelungen und Inhaltsstoffen auf Webseite der EU-Kommission:

https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_de

EU-Kosmetik-Verordnung (VO) 1223/2009: Weitere Regelungen zu Inhaltsstoffen (Ingredients)

Für **Kosmetische Mittel**, d.h. Kosmetikprodukte **keine Zulassungspflicht**,
aber Anmeldepflicht (Cosmetic Products Notification Portal, CPNP).
Für die meisten Inhaltsstoffe keine Zulassungspflicht.

Verantwortliche Person für Produktsicherheit; Sicherheitsbericht,
Product Information File (PIF) etc. → Anford. Anhang I

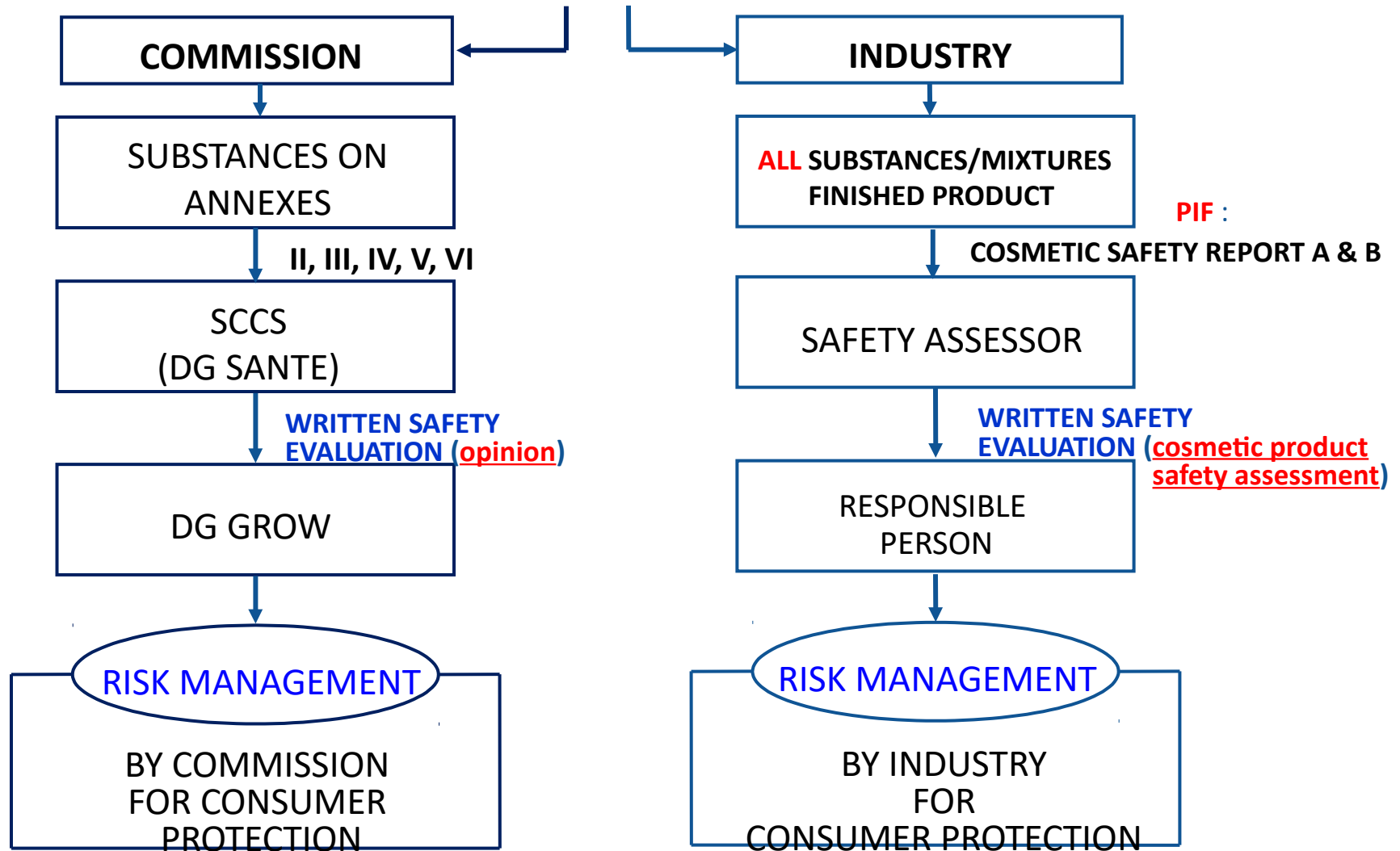
Verbotene Stoffe, derzeit ca. 1400 Anhang II
Stoffe mit Beschränkungen, ca. 300 Anhang III

Zulassung: Farbstoffe, ca. 150 Anhang IV
Konservierungsstoffe, ca. 60 Anhang V
UV-Filter, ca. 30 Anhang VI

Keine Gefahrenkennzeichnung (Hazard) auf Verbraucher-Verpackungen
Aber: **Spezifische Kennzeichnung** für bestimmte Inhaltsstoffe (Ingredients);
auch für **Nanomaterialien**, Zusatz (Nano)

CURRENT EU COSMETICS LEGISLATION

TWO CHANNELS ARE FUNCTIONAL IN THE RISK ASSESSMENT PROCESS



Risk evaluation of cosmetic ingredients: essential elements

- Local toxicity: - skin and eye irritation
- - skin sensitisation
- Dermal absorption/ADME: → systemic exposure
- Repeated dose toxicity: systemic effects (in vivo)
- Mutagenicity, genotoxicity: mutagenicity potential
- Human data/experience: local and systemic effects

Special approach to risk assessment:

Dermal absorption → **Systemic Exposure Dose (SED)**

→ Comparison with **systemic NOAEL** → calculation of **Margin of Safety (MoS)**

For details → **SCCS Notes of Guidance, 9th revision, SCCS/1564/15**

http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/index_en.htm

Safety assessment of cosmetic ingredients

Toxicological data required

(Notes of Guidance, SCCS/1564/15)

1. Local toxicity

- Skin and eye irritation
- Skin sensitisation
- Phototoxicity *****), e.g., UV-Filter:
photo-irritation, -mutagenicity,
-sensitisation

2. Systemic Toxicity

- Acute Toxicity
- Subchronic Toxicity
- Chronic Toxicity
- Reproductive tox:
(Development;
Reproduction)

3. Mutagenicity / Cancerogenicity

- Muta-/genotoxicity
- Carcinogenicity

4. Toxicokinetics

- Dermal absorption
- other ADME

5. Human data

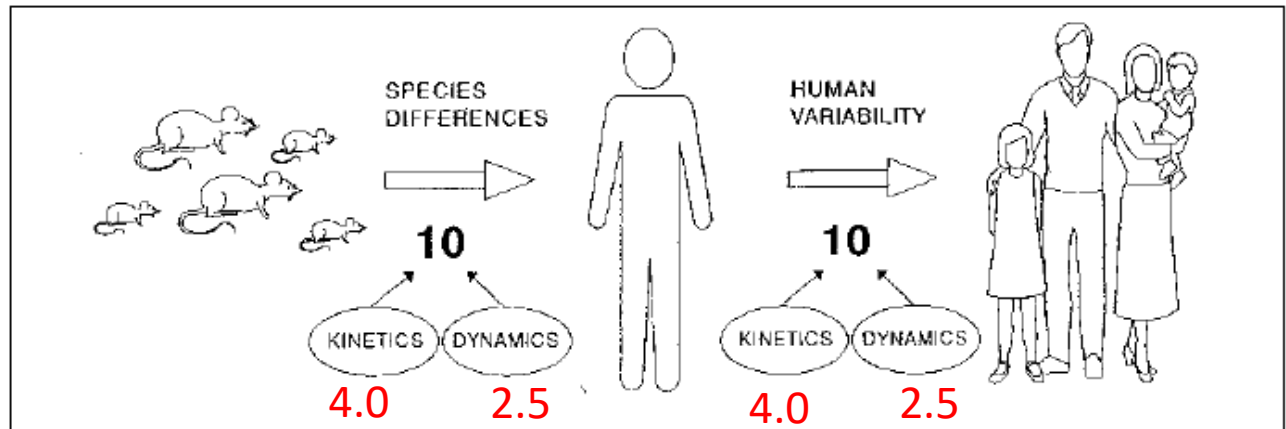
Data in blue: required if available;
(only in special cases requested)

*****) Required only if exposure to sunlight
is relevant

Margin of Safety (MoS) in the risk assessment procedure of the SCCS

Margin of Safety,
MoS ≥ 100

Safe !



$$\text{MoS} = \frac{\text{NO(A)EL}_{\text{sys}}}{\text{SED}}$$

- MoS** Margin of Safety
- NO(A)EL** No Observed (Adverse) Effect Level
- SED** Systemic Exposure Dose

Example oral study:

NO(A)EL = 200 mg/kg bw/day
 50% oral absorption -->
 NO(A)EL_{sys} = 100 mg/kg bw/day
 SED = 50 µg/kg bw/day
 → MoS = 2000

Wie hat sich das Verbot von Tierversuchen für Kosmetika entwickelt?

Das deutsche Tierschutzgesetz verbietet Tierversuche für die Entwicklung dekorativer Kosmetika.

1986



1998



Das deutsche Tierschutzgesetz verbietet Tierversuche für die Entwicklung pflegender Kosmetika.

Kosmetika dürfen nicht mehr an Tieren getestet werden.

2004



2009



Ausweitung des Verbots auf Inhaltsstoffe von Kosmetika und deren Kombination.

In Tierversuchen getestete Kosmetika dürfen in der EU weder verkauft noch importiert werden.

2013



2016



EU-weites Verbot der Datennutzung von Tierversuchen für Kosmetika, die außerhalb der EU erhoben wurden.

Quelle: Deutsches Tierschutzgesetz (TierSchG), Verordnung (EG) Nr. 1223/2009, EU-Richtlinie 2010/63/EU, EuGH-Urteil Az. C-592/14

<https://www.tierversuche-verstehen.de/schaerferes-verbot-von-tierversuchen-fuer-kosmetik/>

Animal testing ban and current alternative testing methods

10 years ago:

Arch Toxicol (2008) 82:211–236

DOI 10.1007/s00204-008-0279-9

REGULATORY TOXICOLOGY

Alternative methods to safety studies in experimental animals: role in the risk assessment of chemicals under the new European Chemicals Legislation (REACH)

**W. Lilienblum · W. Dekant · H. Foth · T. Gebel ·
J. G. Hengstler · R. Kahl · P.-J. Kramer ·
H. Schweinfurth · K.-M. Wollin**

Received: 14 December 2007 / Accepted: 7 January 2008 / Published online: 6 March 2008

© Springer-Verlag 2008

Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects—2010

Sarah Adler · David Basketter · Stuart Creton · Olavi Pelkonen · Jan van Benthem · Valérie Zuang · Klaus Ejner Andersen · Alexandre Angers-Loustau · Aynur Aptula · Anna Bal-Price · Emilio Benfenati · Ulrike Bernauer · Jos Bessems · Frederic Y. Bois · Alan Boobis · Esther Brandon · Susanne Bremer · Thomas Broschard · Silvia Casati · Sandra Coecke · Raffaella Corvi · Mark Cronin · George Daston · Wolfgang Dekant · Susan Felter · Elise Grignard · Ursula Gundert-Remy · Tuula Heinonen · Ian Kimber · Jos Kleinjans · Hannu Komulainen · Reinhard Kreiling · Joachim Kreysa · Sofia Batista Leite · George Loizou · Gavin Maxwell · Paolo Mazzatorta · Sharon Munn · Stefan Pfuhler · Pascal Phrakonkham · Aldert Piersma · Albrecht Poth · Pilar Prieto · Guillermo Repetto · Vera Rogiers · Greet Schoeters · Michael Schwarz · Rositsa Serafimova · Hanna Tähti · Emanuela Testai · Joost van Delft · Henk van Loveren · Mathieu Vinken · Andrew Worth · José-Manuel Zaldivar

Wie bewältigen wir aktuell das Tierversuchsverbot im Kosmetikabereich?

Sachstand alternativer Testmethoden für regulatorische Zwecke aus Sicht des SCCS (Notes of Guidance, 9. Fassung 2016):

- Lokale Toxizität (Auge, Haut): validierte in vitro-Tests ✓
- Akute Toxizität: Tierversuchsdaten nicht notwendig ✓
- **Wdh. Exposition** (90 Tage-Tox, Reprotox, Kanzerogenität); **Toxikokinetik:**
Derzeit keine validierten Alternativen zum Tierversuch vorhanden.
→ Bewertung Fall für Fall
- **in silico-Tests/Verfahren, read-across:** Keine validierten Verfahren vorhanden (Memo SCCS/1578/16) → Bewertung Fall für Fall
 - Tierversuchsdaten aus anderen Rechtsbereichen (REACH-VO, Biozid-VO)?
- Klinische Studien beim Menschen (z.B. Biokinetik)
(als letztes Mittel und wenn ethisch vertretbar)

Animal testing ban and current alternative testing methods: State of the art

Validated replacement alternatives available	Validated reduction / refinement alternatives available	No validated alternatives available
<ul style="list-style-type: none"> • skin corrosivity / irritation • dermal absorption • mutagenicity / genotoxicity *) • phototoxicity 	<ul style="list-style-type: none"> • acute toxicity • skin sensitisation • severe eye irritation 	<ul style="list-style-type: none"> • mild or moderate eye irritation • repeated dose toxicity • carcinogenicity • reproductive toxicity • toxicokinetics

*) Problem: False-positive test results *in vitro*

In vitro Tests

Local Toxicity Testing :

- Skin irritation/corrosion
- Eye irritation/corrosion
- Skin sensitisation

Mutagenicity Testing:

Only two in vitro tests as standard requirement:
Ames test + Micronucleus test in vitro

SCCS Addendum to the SCCS NoG (2012) issued in 2014 –**SCCS/1532/14**

http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_156.pdf

Local toxicity testing (1)

Skin (corrosion) and irritation

Skin irritation studies in vitro: **Full** replacement of the in vivo test (OECD TG 404, EC B.4)

Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test

OECD Testing guideline 439 /EC B. 46:

EpiSkin™, EpiDerm™ SIT (EPI-200), Skinethic™ , (RHE LabCyte EPI-MODEL24SIT)

Principle: Cell mediated reduction of MTT to Formazan, blue colour (UV-Vis; HPLC)

Eye irritation

No validated alternative method available for fully replacing the in vivo test (OECD TG 405, EC B.5]

Problem: Methods can identify **severe** eye irritants but cannot distinguish between non-irritants, mild and moderate irritants

For identification of **severe eye irritation** (corrosion) :

Bovine Cornea Opacity Permeability (BCOP) test, OECD 437/EC B.47

Isolated Chicken Eye (ICE) test, OECD 438, EC B.48

Local toxicity testing (2)

Skin sensitisation

Three *in vivo* laboratory animal test methods:

- **Local Lymph Node Assay (LLNA), reduced LLNA (rLLNA)** (OECD 429, EC B.42)
- **Magnusson Kligman Guinea Pig Maximisation Test (GPMT)** (OECD 406, EC B.6]
- **Buehler test** [OECD 406, EC B.6] (non-adjuvant, less sensitive)

In vitro test methods (**Adverse Outcome Pathway, AOP approach**):

- **Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA)** (OECD 442C),
Haptenation, **M**olecular **I**nitiation **E**vent, **MIE**
- **ARE-Nrf2 luciferase test** (OECD 442D), KeratinoSens™ test
Activation of keratinocytes by reactivity to Keap1, a regulator of Nrf2
- **Human Cell Line Activation Test (h-CLAT)** (validated by EURL-ECVAM)
Activation of human monocytic leukemia cell line THP-1, a dendritic-like cell line
- **U-SENS™ Test (former MUSST)**
Similar principle with human myeloid U937 cell line

In chemico / in silico Methods

- **Grouping/Category/Analogue or read-across Approach:**
 - OECD Guidance Doc updated in 2014
 - SEURAT-1 Project 2013-2016 (Industry and EU Commission)
- **(Q)SAR Methods:**
 - Many methods but none validated
- **PBPK Modelling: Physiologically Based Pharmacokinetics**
Promising but validation depending on available toxicokinetic data in animals or humans
Advantage: Simulation of exposure situations possible that are not covered by available in vivo data

SCCS Memo 2016: „.... in silico methodologies may be best used in a weight of evidence (WoE) approach to the risk assessment of a compound ...”



Decision case by case, WoE approach

Human clinical studies

For instance **biokinetic studies** such as dermal absorption of a cosmetic ingredient
Current prominent example: [Aluminium salts](#) in deodorants/antiperspirants.
Other examples of cosmetic ingredients listed in SCCS NoG (SCCS/1564/15)

Such studies are considered [equivalent to alternative methods](#) [provided that](#)

- a) risk assessment cannot adequately be performed by use of other data/methodologies and that
- b) such human studies are ethically acceptable.

Sensitisation:

Not recommended by SCCS: Human Repeated Insult Patch Test ([HRIPT](#))
→ risk of sensitisation (induction) of probands
However, historical data may be used.

See [SCCS Memorandum](#) on use of [human data](#) in risk assessment of skin sensitisation, SCCS/1567/15

Animal data for mixed-use substances applicable in other regulatory areas?

Example: Animal data for risk assessment of **preservatives** (Biocides, REACH, workplaces)
→ e.g., for **preservatives in cosmetics**

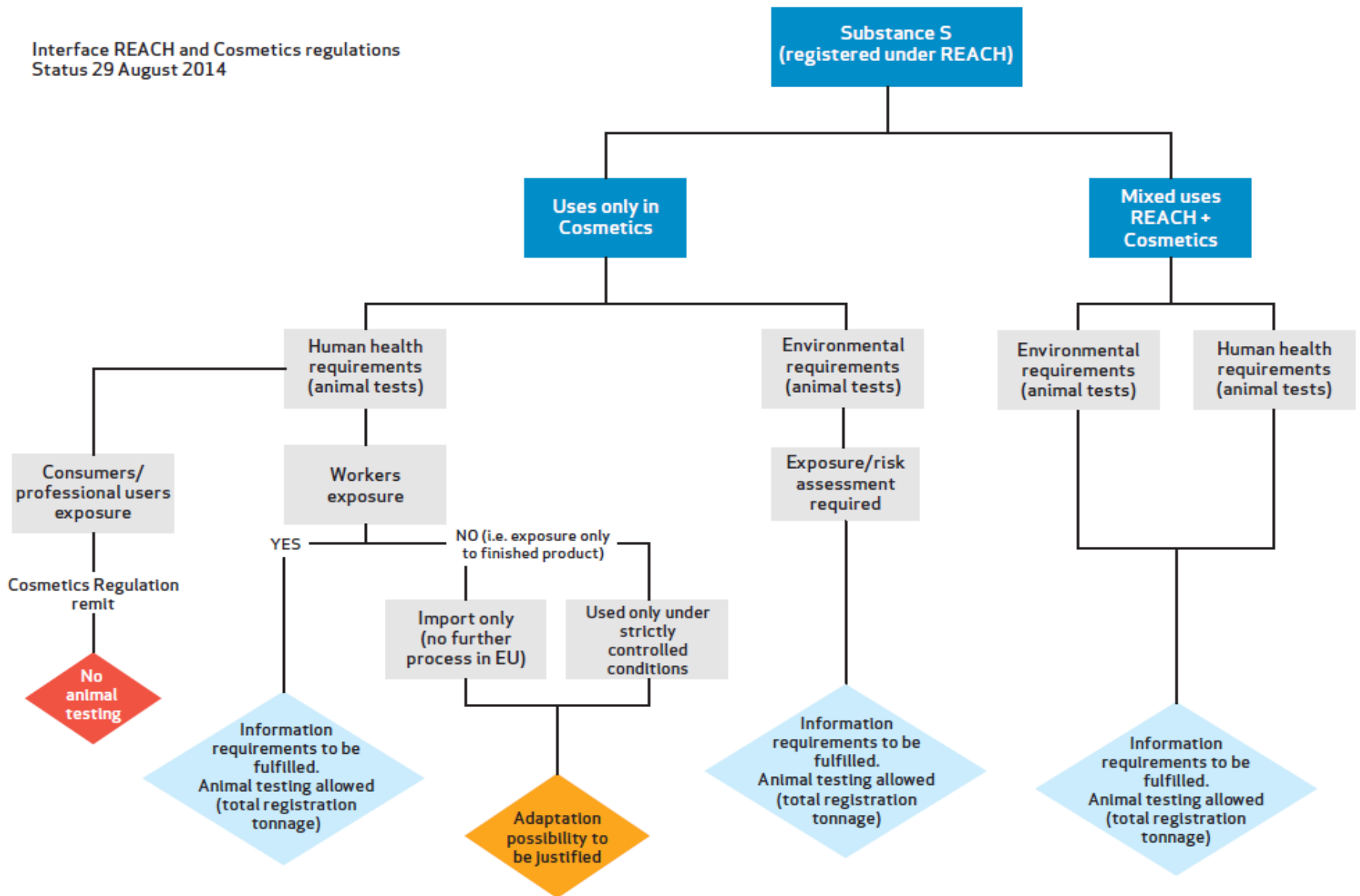
Factsheet of ECHA (2014):

1) Substances exclusively used in cosmetics: → no animal testing.

Exception: any testing required to assess the risks from exposure to workers

2) Substances also used for non-cosmetic purposes
(i.e. mixed-use substances)

→ **animal testing**, as a last resort, for all human health endpoints



2 “Workers” in this context are to be understood as persons who are actively involved in a particular activity of a production or manufacturing site, where they may be exposed directly or indirectly to chemical substances. On the other hand, professional users who use the cosmetic product as part of their professional activity (e.g. hairdressers) and consumers shall not be considered as “workers”.

Urteil des Europäischen Gerichtshofs vom 21.9.2016 zu Tierversuchen

Entscheidung:

Tierversuchsdaten, die nach dem Stichtag 11.3.2013 zur Erfüllung von **regulatorischen Anforderungen in Drittländern** (hier: China) durchgeführt wurden, dürfen für die Zulassung im Rahmen der EU-Kosmetik-VO nicht verwendet werden.

Fragen:

- 1) Gilt dieses Verbot auch für **andere Rechtsbereiche in der EU** wie REACH oder Biozidprodukt-VO?
- 2) Wenn Tierversuchsdaten nach dem Stichtag primär zur Erfüllung regulatorischer Anforderungen von REACH, Biozidprodukt-VO oder Arzneimittelprodukt-VO erhoben wurden:
Dürfen solche Tierversuchsdaten nicht für die Zulassung im Rahmen der EU-Kosmetik-VO verwendet werden?

Kontaktallergien durch Kosmetika

Allergische Kontaktdermatiden der Haut (ACD) sind Allergien vom verzögerten Typ (IV).
Initiationsphase – Auslösephase (Elicitation), Manifestation.

Problematische Stoffgruppen in Kosmetika:

Duftstoffe – **Konservierungsstoffe** – **(Haar)färbemittel**.

Identifikation von Hautallergenen:

- **Validierte Tierversuche** nach OECD (Bühler; GPMT nach Magnusson&Cligman; LLNA).
- **Kombination von validierten in vitro-Tests**,
- [Human Repeated Insult Patch Test (HRIPT), Human Maximisation Test an gesunden Testpersonen] 🙄

I.d.R. diagnostische Patch-Tests. → Klinische Fallberichte und epidemiologische Daten

Exp. D-W-Beziehungen an ACD-Patienten,
D-W-Patchtests oder Repeated Open Application Test (ROAT)
→ **Wirkungsschwellen, Bereiche sicherer Exposition**

Beispiel: Allergische Kontaktdermatitis (ACD) durch Duft- oder Riechstoffe

>**2000 Einzelstoffe** in Kosmetika im Einsatz. Viele natürliche Duftgemische und Parfüm-Formulierungen können hunderte von Substanzen enthalten.

Standard-Patchtest für Duftstoffe (FM 1) enthält **8 der häufigsten Allergene**, mit dem Test werden nur **50-80%** der Duftstoffallergien erkannt.

→ Probleme bei den übrigen ACD-Patienten.

Seit ca. 2005 **Fragrance Mix (FM 2)** mit **weiteren 6 häufigen Allergenen**

SCCNFP 1999 - 2003:

Epidemiologie: **90er Jahre** in Deutschland, ACD allein durch Duftstoffe, 7-10% der Patienten (IVDK) bzw. ca. 1-2% der Bevölkerung.

Kosmetika: ACD, **allein 30-45% durch Duftstoffe.**

Empfehlungen: → **Verbot** für >30 Stoffe in Kosmetika,

→ **Beschränkungen** für weitere >50 Stoffe:

- a) **Kennzeichnungspflicht** bei Überschreitung bestimmter Konzentrationen,
- b) **Grenzwerte** im Produkt,
- c) **Begrenzung des Peroxidgehalts** im Produkt (Prehaptene)

Wiss. Verbraucherschutzkomitee bei der EU-Kommission

Stellungnahmen, Memoranden zu Kontaktallergenen in Kosmetika (Auswahl):

- 1999 - 2003, SCCNFP, Prioritäten Duftstoffallergene, Maßnahmenvorschläge
- 2005, SCCP zu **Klassifizierung, Grading** von Hautallergenen, d.h. der **Allergenpotenz**
- 2006, SCCP Memo, ACD durch Haarfärbemittel
- 2008, SCCP zur **QRA-Methodik** der Industrie
- 2012, SCCS Review, erneut Prioritätensetzung, **weitere 82 relevante Duftstoffallergene**
- 2013, SCCS Memo, ACD durch Haarfärbemittel
- 2015, SCCS Update Klassifizierung, Grading von Hautallergenen
- 2017, SCCS zur **QRA2-Methodik** der Industrie (Public Consultation)

Wie hat der Gesetzgeber auf die Problematik reagiert?

Vor 2000 in der vormaligen Kosmetika-RL nur wenige allergene Duftstoffe reguliert.

RL 2002/34: Verbot von **29 Stoffen**

RL 2003/15: Beschränkungen, Kennzeichnungspflicht für **26 Stoffe**

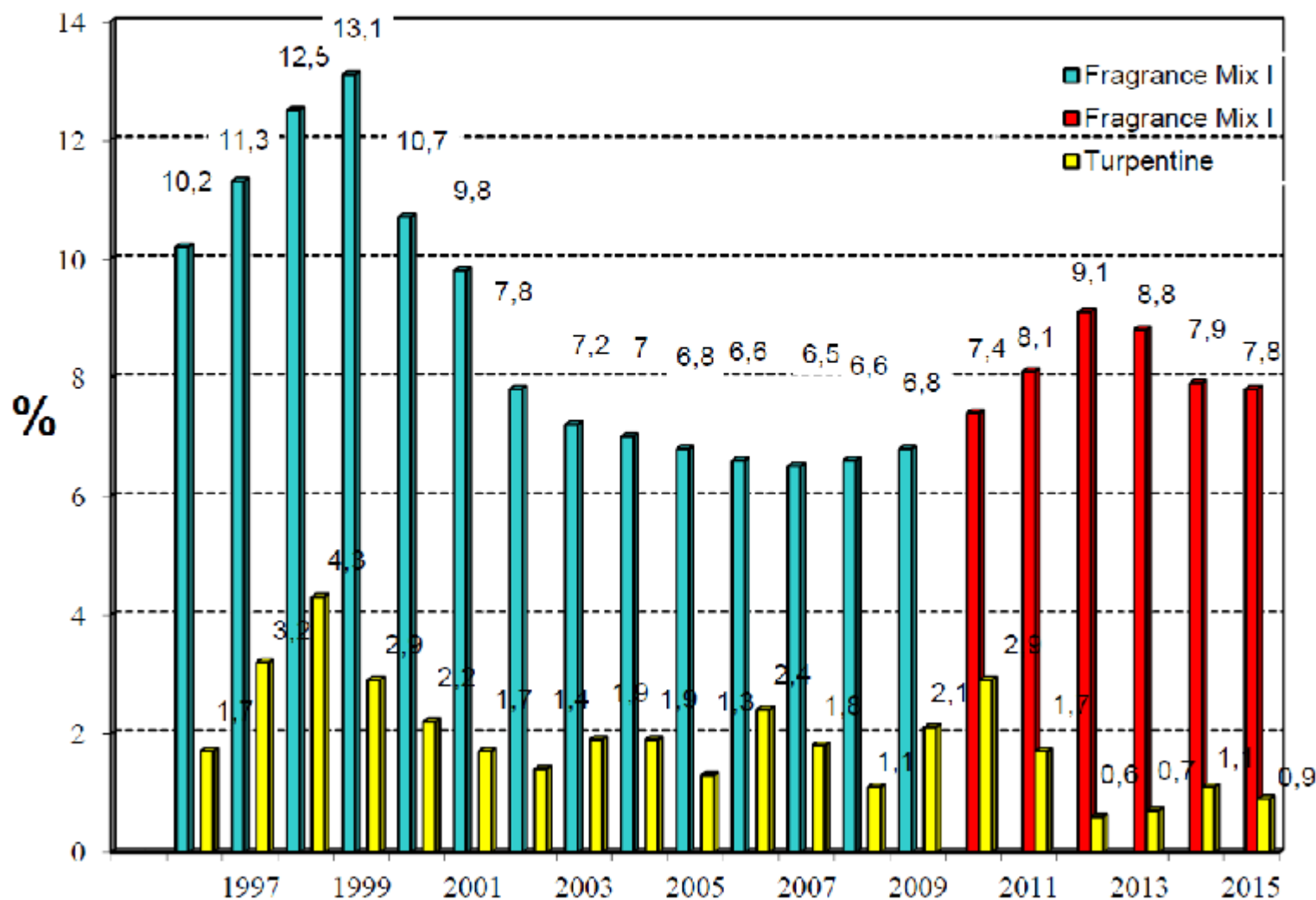
RL 2005/42 Verbot von **4 Stoffen**

RL 2008/42: Beschränkungen, Kennzeichnungspflicht für ca. **60 Stoffe**

VO 2017/1410: Phasing out / Verbot von **HICC, Attranol, Chloratranol** ab 2019/2021

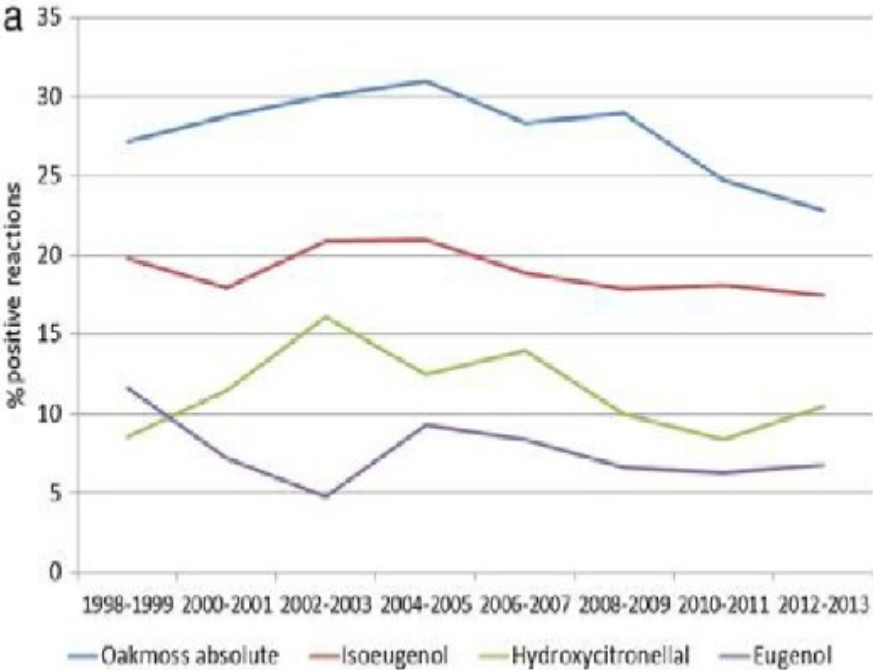
RL 2009/14 **Spielzeug**, Kennzeichnungspflicht für **55 allergene Duftstoffe**

3.1. Recent study from the IVDK (1998–2013 (FM I) and 2005–2013 (FM II) (Geier et al 2015)

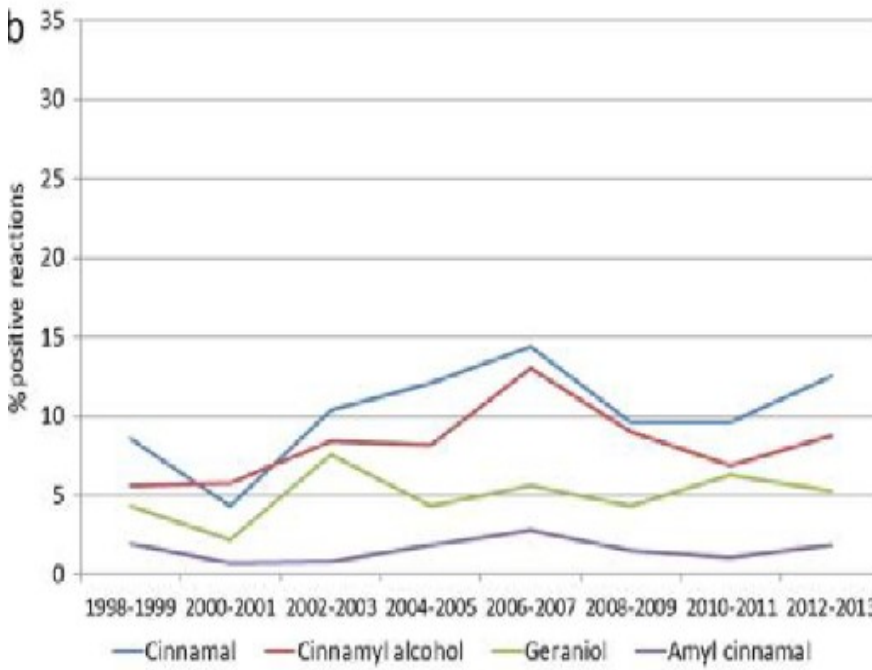


Source: A. Schnuch (2017)

IVDK patients reacting to the test compounds of Fragrance Mix, FM 1 1999 - 2013



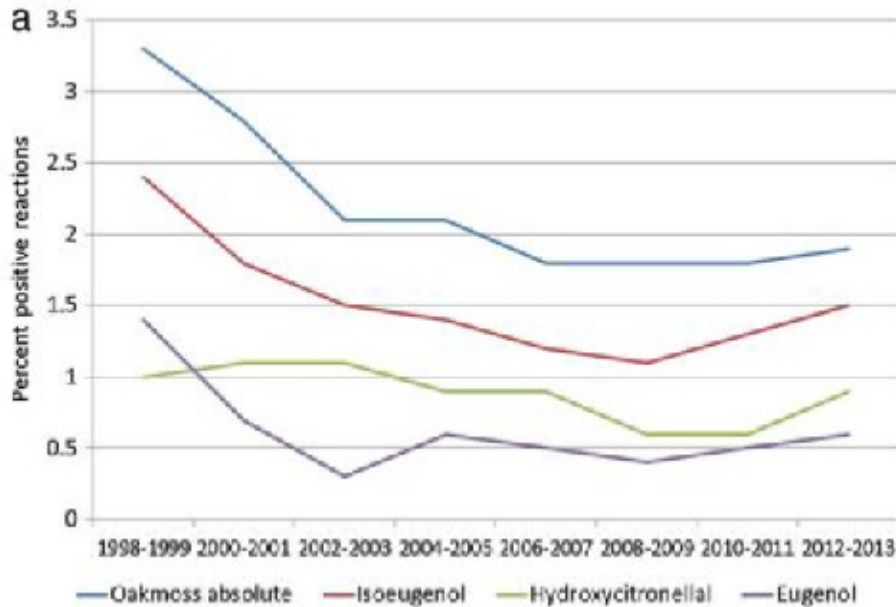
Oak moss Isoeugenol
Hydroxycitronellal Eugenol



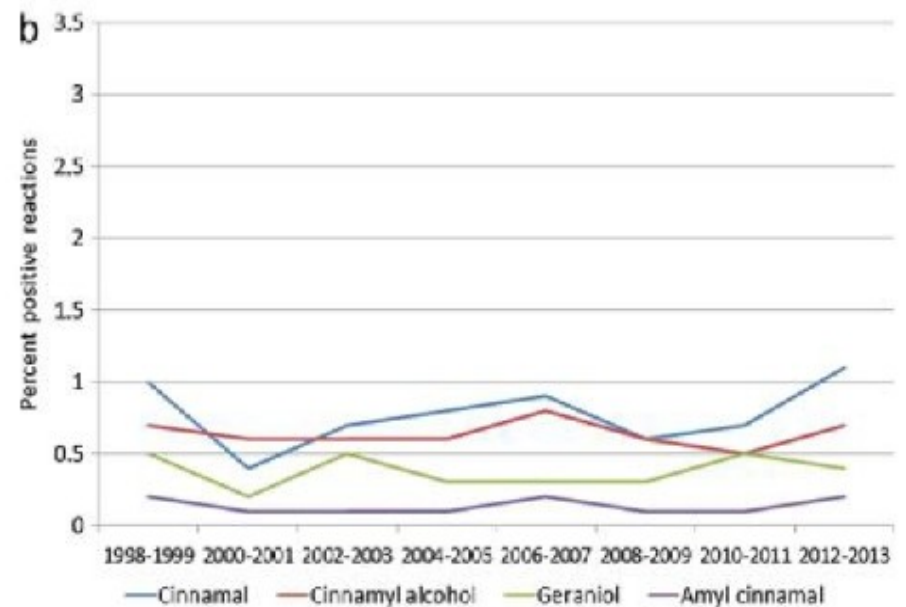
Cinnamal Cinnamylalcohol
Geraniol Amyl cinnamal

Source: A. Schnuch, 2017; Geier et al. 2015

Extrapolated reaction frequencies to the compounds of fragrance mix (FM 1) in the general population 1999 - 2013



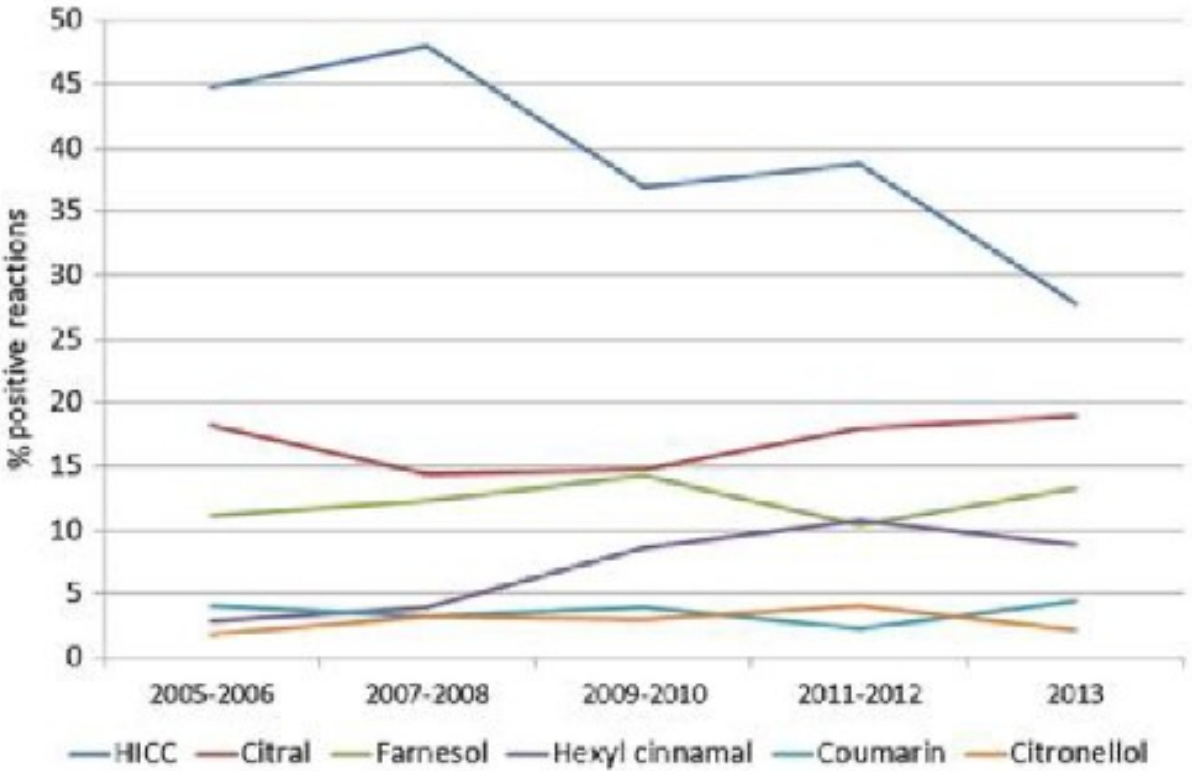
Oak moss
Hydroxycitronellal
Isoeugenol
Eugenol



Cinnamal
Geraniol
Cinnamylalcohol
Amyl cinnamal

Source: A. Schnuch, 2017; Geier et al. 2015

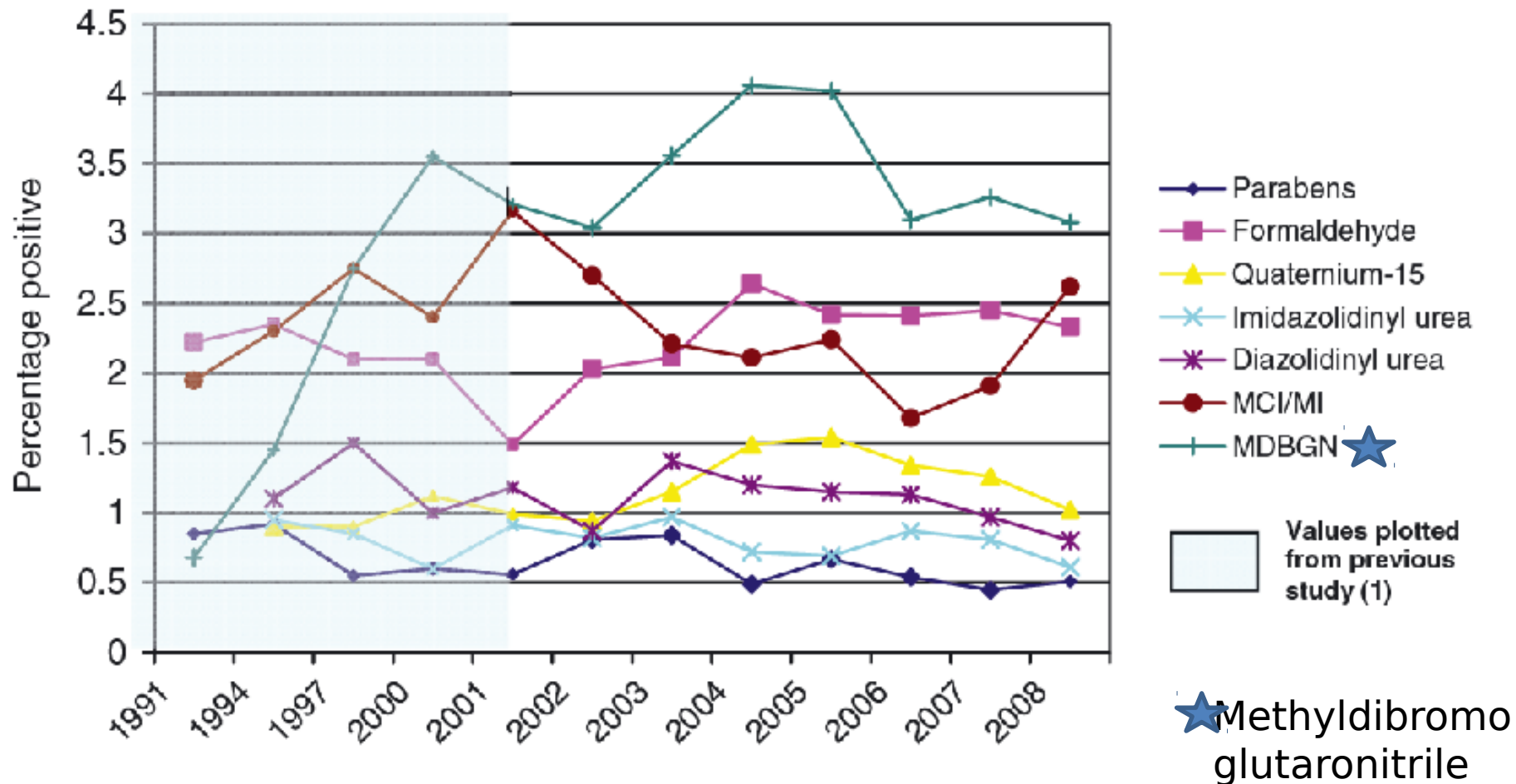
IVDK patients reacting to the test compounds of Fragrance Mix, FM 2 2005 - 2013



HICC Citral Farnesol
Hexyl cinnamal Coumarin Citronellol

Source: A. Schnuch, 2017; Geier et al. 2015

Positive patch test reactions to preservatives in the EU



Source: SCCS Opinion on Methylisothiazolinone, MI (2014) based on Svedman et al. 2012

Rise in the frequency of MI sensitisation, IVDK data, Germany

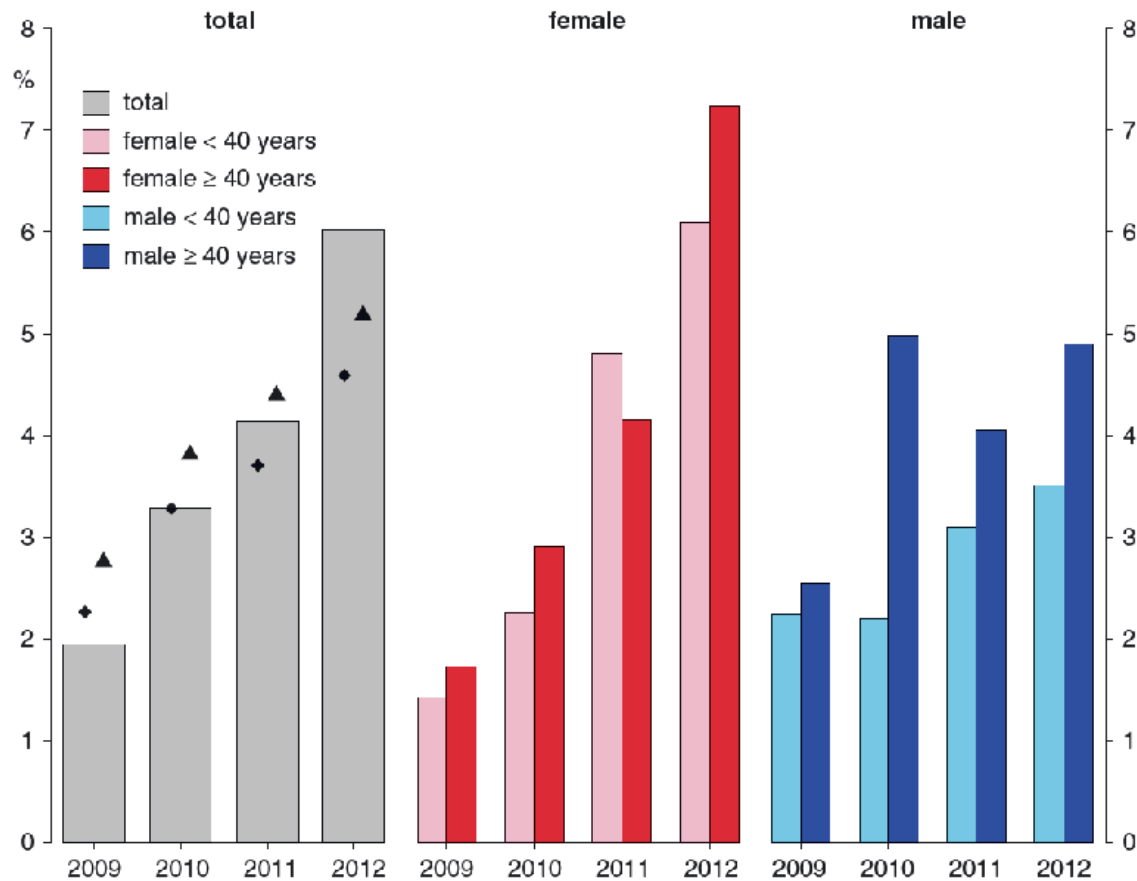


Fig. 1. Annual proportions of positive reactions to methylisothiazolinone (MI), 500 ppm aqua, between 2009 and 2012 in departments of the IVDK. Diamonds: the prevalence of methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) (100 ppm aqua, tested in the baseline series) sensitization among consecutively tested patients. Triangles: the results with MCI/MI in patients tested with the cosmetic preservatives series [see also (3)].

Potency categorization of cosmetic substance groups based on local lymph node assay EC3 values (% wt/vol)

EC3 value , Category	Fragrance substances (n=72)	Preservatives (n=25)	Hair dye substances (n=107)	CLP-Reg. 1272/2008, No. 3.4.2.2 (H317)
≤0.2%, Extreme	2.7 %	28 %	9.3 %	Cat 1A
>0.2% to ≤2%, Strong	4.1 %	28 %	23 %	Cat 1A
>2% , Moderate	77 %	24 %	22 %	Cat 1B
Insufficient testing *)	14 %	0 %	36 %	
Not classifiable **)	1.4 %	24 %	8.4 %	
*) Highest concentration tested too low.				
**) No 3-fold increase of proliferative stimulation under test conditions				



Harmonised CLP classification **H317** for most of extreme and strong sensitizers missing

Exposition/Risiken durch Konservierungsstoffe in verschiedenen Rechtsbereichen

Beispiel Parabene

Zulassung:

Kosmetika-VO: R = H-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- sowie mehrere ihrer Salze

Lebensmittel:

Zusatzstoff-VO: R = Ethyl- und Methyl- und ihre Na-Salze

E 214, E 215, E 218, E 219

Aromen-VO: R = H-, Ethyl- und ihre Salze

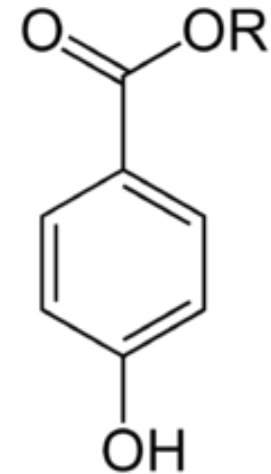
(soweit aromatisch)

Biozidprodukte-VO: Parabene derzeit nicht gelistet.

Arzneimittelprodukte:

Keine Zulassungsbeschränkung als Excipients (GMP, Quantum satis)

Methyl-, Propyl-, (Ethyl-), (Butyl-)



Uterotrophic effects of n-Butylparaben in vivo

Study	Rat	Mouse	Potency ¹
Routledge et al. 1998	No (oral up to 1200 mg/kg / day) Yes (sc 600 mg/kg / day)		--- 15 000
Hossaini et al. 2000	Yes (sc 600 mg/kg / day)	No (sc up to 100 mg/kg / day)	6 000 ---
Lemini et al. 2003	Yes (sc 7 mg/kg / day)		436
		Yes (sc 210 mg/kg / day)	16 666
Lemini et al. 2004		Yes (sc 70 mg/kg / day)	5 000
		Yes (sc 210 mg/kg / day)	11 111

sc, subcutaneous application

¹ Potency Ratio to 1/estradiol

Parabenexposition: Kosmetika, Lebensmittel, Arzneimittel

		Paraben (mg/kg KG/Tag)				
		Methyl	Ethyl	Propyl	Butyl	Gesamt
USA						
Soni et al 2005	Kosmetika					0,83
	Lebensmittel					0,01
	Arzneimittel					0,42
	Summe					1,26
Cowan-Ellsberry & Robison 2009	Kosmetika	1,0	0,2	0,4	0,002	1,60
EU						
SCCS, NoG 2016	Kosmetika Max.-Werte	0,106	0,155	0,026	0,028	Max. 0,32
Zusatzstoff-VO Aromen-VO	Lebensmittel Max.-Werte	0,004	0,004	--	--	0,008
		?	?			
EMA 2015	Arzneimittel	0,05	0,005	0,05	?	0,105
	Summe					Max. 0,433

Humanbiomonitoring zu Parabenen

Expositionsabschätzung schwierig:

Probenahme meistens **Spontanurin**.

Probleme: - Schnelle Metabolisierung,
- dermal und oral, Metabolismus unterschiedlich
- Hauptweg unspezifische Metaboliten **PHBA, PHHA**

Urin: → Nur wenig freies und konjugiertes Paraben nachweisbar

→ Rückrechnung auf externe und interne Exposition nicht möglich / fehleranfällig

Serum: Problem Nachweisgrenze, Konz. >10-fach niedriger als im Urin.

Moos et al. 2016: Rückrechnungsfaktoren für **orale** Exposition, **MePB, BuPB**

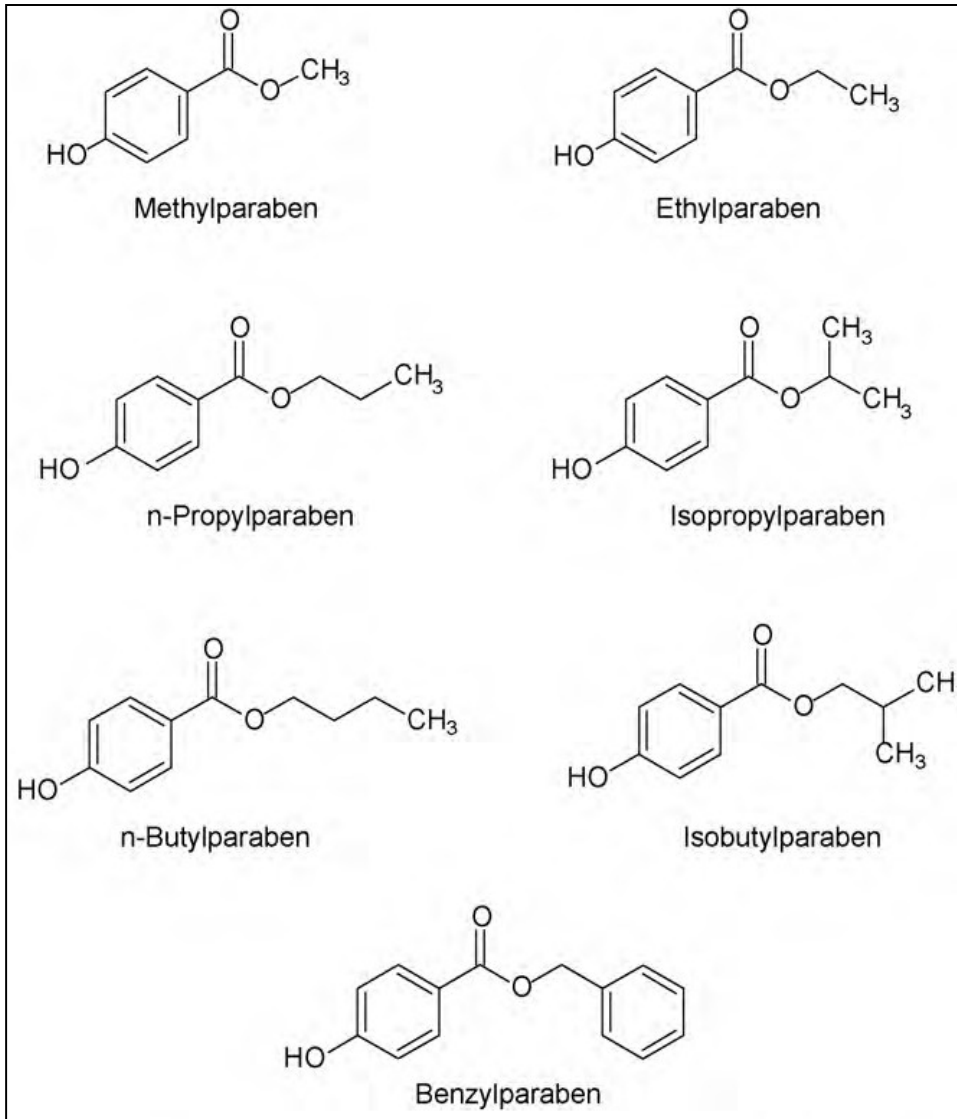
Für **dermale** Exposition: ---

Gesichert ist: Paraben- Exposition von Frauen mehrfach höher als bei Männern

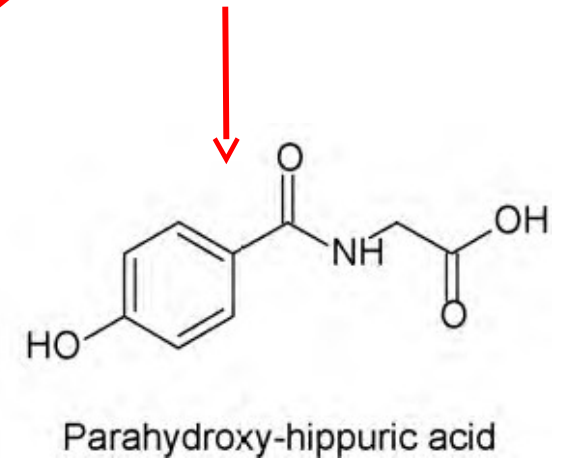
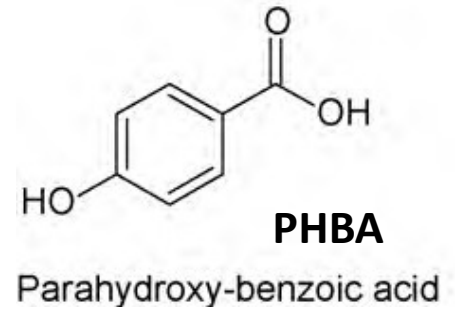
→ **Kosmetika als wesentliche Expositionsquelle**

Paraben-Exposition in den USA höher als in EU.

Parabens and their metabolism



Liver,
skin



Paraben conjugates:
glucuronides, sulfates ...

Zusammenfassung

- **Übersicht über die Sicherheitsbestimmungen der Kosmetik-VO**
- **Spezifische Datenlage und Risikobewertung der Inhaltsstoffe:**
- **SCCS Notes of Guidance.**
Systemic NOAEL / Systemic exposure dose SED → Margin of Safety, MoS

- **Tierversuchsverbot**
 - Sachstand validierte Alternativ-Methoden (in Vitro, in Silico)
 - Klinische Studien beim Menschen (Biokinetik)
 - Tierversuchsdaten aus anderen Rechtsbereichen (REACH, BPV, Arbeitsschutz, LM-/AM-Recht)?

- **Allergische Kontaktdermatitis (ACD) durch Kosmetika und Regulation**
 - a) >100 Duftstoffe
 - b) Konservierungsstoffe, Beispiel **Methylisothiazolinon (MI)**

- **Aggregierte Exposition des Menschen durch Konservierungsstoffe**
in verschiedenen Rechtsbereichen, **Beispiel Parabene**