

# Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

## Polidocanol in kosmetischen Mitteln

Stellungnahme des BfR vom 15. Oktober 2003

In Deutschland sind kosmetische Produkte bzw. Hautpflegeprodukte auf dem Markt, die u.a. die Substanz Polidocanol enthalten. Polidocanol gehört in die Stoffgruppe der Alkylpolyglykolether. Die Substanz kann örtlich betäubend wirken und wird in der Humanmedizin zur Oberflächenanästhesie und Verödung von Krampfadern verwendet. In kosmetischen Mitteln und pharmazeutischen Produkten wird Polidocanol auch als Hilfsstoff (z.B. als Emulgator) in Konzentrationen zwischen 1,4 und 4 % eingesetzt.

Das BfR hat eine Einschätzung des gesundheitlichen Risikos für den Verbraucher durch Einsatz von Polidocanol in kosmetischen Mitteln vorgenommen. Nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ist bei den angegebenen Einsatzkonzentrationen und langfristiger, regelmäßiger Anwendung kein gesundheitliches Risiko bezüglich der Hautverträglichkeit zu erwarten.

Allerdings beurteilt das BfR den Einsatz von Polidocanol in 3%iger Konzentration dann als kritisch, wenn die Produkte dazu bestimmt sind, längere Zeit auf der Haut zu verbleiben (sogenannte Leave-on-Präparate). Hierzu gehören Pflegecremes und -lotionen. Durch die örtlich betäubende Eigenschaft der Substanz können Symptome und Warnsignale der Haut wie Juckreiz und Schmerzempfindung als Ausdruck einer Schädigung der Haut unterdrückt werden. Wird ein Sonnenbrand nicht mehr gespürt oder eine entzündliche Reaktion nicht beachtet, können entsprechende Schutz- oder Vermeidungsmaßnahmen ausbleiben. Das BfR beurteilt kosmetische Mittel bzw. Hautpflegeprodukte, die als Leave-on-Präparate eine Substanz mit juckreizstillenden oder schmerzlindernden Eigenschaften enthalten, deshalb als gesundheitlich bedenklich für den Verbraucher.

Keine Bedenken bestehen gegen polidocanolhaltige Produkte wie Shampoos oder Waschlotionen, die nach kurzer Kontaktzeit wieder von der Haut abgespült werden, (Rinse-off-Produkte).

### Anlass

Kosmetische Mittel und Produkte einer Hautpflegeserie enthalten den Inhaltsstoff Polidocanol. Bei der Hautpflegeserie wird auf die Wirksamkeit von Polidocanol als Lokalanästhetikum hingewiesen, das in Kombination mit Harnstoff und Dexpanthenol zur Juckreizlinderung bei Psoriasis im freien Intervall eingesetzt wird. (1)

Nach der Kosmetikverordnung (KVO, Anlage 1) dürfen Substanzen wie Lidocain, Benzocain, Pramocain und Tetracain in kosmetischen Mitteln nicht verwendet werden. Insofern stellt sich die Frage, inwieweit andere, ebenfalls anästhesierend wirkende Stoffe wie Polidocanol sicher sind zur Verwendung in kosmetischen Mitteln und ob Maßnahmen zum vorbeugenden Gesundheitsschutz im Bereich der kosmetischen Mittel geboten sind.

### Ergebnis

Nach Angabe einer Produktinformation wird Polidocanol in den zu bewertenden **Rinse-off-Produkten** als nichtionischer Emulgator und Co-Surfactant eingesetzt, der in Kosmetika und Pharmazeutika Verwendung findet. Vor allem in Shampoos und Hairconditionern werden Konzentrationen zwischen 1,4-4% eingesetzt. In Konzentrationen unter 3% dient Polidocanol in der Regel als Co-surfactant in Tensid-Systemen und zur Stabilisierung der Gesamtformulierung.

lierungen. Hier überwiegt der Hilfsstoffcharakter der Substanz. Beim Einsatz von Polidocanol in Shampoos, Waschlotionen und anderen Rinse-off-Präparaten wird vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) kein gesundheitliches Risiko für den Verbraucher gesehen. Die Substanz ist gut untersucht und dermal gut verträglich. Von einem lokalanästhesierenden Effekt ist bei diesen Präparaten durch den verhältnismäßig kurzen Hautkontakt und dem zusätzlichen Abspüleffekt vermutlich nicht auszugehen.

Die Substanz Polidocanol kann in den zu bewertenden **Leave-on-Präparaten** mit 3%igem Wirkstoffanteil zusätzlich zum Hilfsstoffcharakter eine pharmakologische Wirkung haben, da sie in dieser Konzentration **lokalanästhesierende Eigenschaften** aufweist. Diese können aufgrund vorliegender teilweise nicht publizierter pharmakologischer Daten aus der Arzneimittelzulassung als wissenschaftlich belegt angesehen werden.

Aus tierexperimentellen und humanpharmakologischen Untersuchungen lassen sich bei Anwendung von Polidocanol in Leave-on-Präparaten zunächst keine Bedenken zur Sicherheit und dermalen Verträglichkeit bei langdauernder Anwendung auf der gesunden und erkrankten Haut (hier: Psoriasis-Patienten) ableiten. Die pharmakologischen Eigenschaften der Substanz sind gut untersucht und bei den topisch angewendeten Konzentrationen konnte anhand der Plasmawerte keine systemische Exposition ermittelt werden. Aus den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen zur Sicherheitstoxikologie lassen sich ebenfalls keine gesundheitlichen Bedenken bei Langzeitanwendung durch den Verbraucher ableiten.

Bedenken bestehen jedoch hinsichtlich des Einsatzes lokalanästhesierender Substanzen in kosmetischen Mitteln die längere Zeit auf der Haut verbleiben, da Warnsignale der Haut überdeckt werden können und somit entsprechende Schutzmaßnahmen gegen mögliche Noxen unterbleiben.

## **Begründung**

### Risikobewertung von Polidocanol in kosmetischen Mitteln

#### *Agens*

Polidocanol gehört zur Stoffgruppe der Alkylpolyglykolether. Diese stellen Gemische homologer Polyglykolether dar, deren mittlerer Oxethylierungsgrad für Polidocanol mit 9 angegeben wird. Zur Synthese dieser Stoffgruppe werden Fettalkohole oder Alkylalkohole aus Mineralölen mit Ethylenoxid umgesetzt. Entsprechend einer Gauß'schen Verteilungskurve erhält man eine breite Homologenverteilung mit 8, 9 und 10 Ethylenoxid-Einheiten (EO), die ca. 30 bis 40% des Gemisches ausmachen, wobei von Hersteller zu Hersteller gewisse Variationen möglich sind. In den gebräuchlichen Pharmakopöen wird Polidocanol auch als Laureth-6 oder 9 definiert. In der zur Beurteilung stehenden Hautpflegeserie wird der Kombinationspartner mit Laureth 9 angegeben. Die Stoffgruppe mit der Homologenverteilung 8, 9 und 10 Ethylenoxid-Einheiten (EO) scheint in seiner Wirkungsweise recht homogen zu sein.

Als arzneilicher Wirkstoff wird Polidocanol topisch als Oberflächenanästhetikum und peri-/intravasal zur Varizenverödung in der Phlebologie und Proktologie eingesetzt.

#### Gefährdungspotential

Die vorliegenden Untersuchungen zur **Sicherheitstoxikologie** bei der topischen Anwendung von Polidocanol sind zum größten Teil älteren Datums und stammen aus den 60er und 80er Jahren.

Den Daten zur **perkutanen Penetration** kann entnommen werden, dass die Resorption in Tiermodellen (hier: bei Nacktmäusen) relativ hoch ist und mit steigendem EO zwischen C<sub>12</sub>-1EO- 10 EO absinkt. Gemessen wurden Resorptionsquoten zwischen 22,9 und 2,1 %. (2)

Die Resorptionsquoten aus Probandenstudien für die menschliche Haut liegen bei 2 %. (3)

Die Daten zur **akuten oralen Toxizität** an Ratten und Mäusen sind unauffällig.

Bei **Augenirritations-Tests** (Draize) am Kaninchen waren die Prüfkonzentrationen zwischen 1 und 10 % tolerabel. Bei höherer Konzentration sind jedoch ausgeprägte Effekte zu erwarten.

In klinischen Prüfungen zur **Hautreizung bei dermalen Applikation** über 2 x 24 Stunden wurden Konzentrationen bis zu 10 % der Substanz reizlos vertragen.

Für cardiale Nebenwirkungen, wie im klinischen Einsatz im Grammbereich bei peri-/intravasaler Sklerosierungstherapie beschrieben, fand sich bei topischer Anwendung kein Hinweis. (4), (5)

Untersuchungen zur **subakuten und subchronischen Toxikologie** ergaben nach wiederholter oraler Gabe an Ratten über 22 Tage mit Dosierungen von 195 mg/kg und 390 mg/kg für diese Gruppen keine Effekte. Die wiederholte Gabe von 780 mg/kg führte bei dieser Population zu Lethargie, Dyspnoe und Salivation. Zwei Tiere verstarben (6). Makroskopische als auch histologische Untersuchungen zeigten keine Organveränderungen.

Aus einer weiteren Studie an Ratten mit Behandlung über das Futter in einer Gruppenteilung von je 20 Tieren/Geschlecht über 91 Tage mit C<sub>13</sub>-6EO und C<sub>14</sub>-7EO in Dosierungen von 1000, 5000 und 10 000 ppm (entspr. 60, 300, 600 mg/kg/d) ergaben sich keine Veränderungen der hämatologischen und laborchemischen Parameter. Die Histopathologie war ebenfalls unauffällig (7). Bei der Dosierung von 5000 und 10 000 ppm für die Substanzen C<sub>13</sub>-6 EO und bei 10 000 ppm für C<sub>14</sub>-7 EO fiel ein erhöhtes Leber-/Körpergewichtsverhältnis auf.

Der **NOAEL** beträgt nach Meinung des BfR **60 mg/kg Körpergewicht/Tag**.

Die Untersuchungen zur **Mutagenität** stammen aus den 90er Jahren und lieferten keinen Anhalt für ein mutagenes Potential. Alle Tests, Ames Test (+/-S 9), Mouse Lymphoma L 5178 Y, Chromosomenaberrations-Test (in-vitro-CHO-Zellen), SCE in CHO-Zellen und der Mikronukleus-Test an Knochenmarkzellen der Maus, verliefen negativ. (8)

Die Angaben zu **Teratogenität** sind spärlich. Bei **topischer Applikation** von 24 mg/kg/die von C<sub>12</sub>-4EO an Ratten und Kaninchen zwischen Tag 6-15 und Tag 6-18 der Gestation waren die Ergebnisse negativ, allerdings konnte keine Einsichtnahme in die Originaldaten erfolgen. (9)

Weitere Daten zur Sicherheitstoxikologie lagen nicht vor.

*Exposition/MoS (Margin of Safety, Sicherheitsabstand)*

Beim Einsatz der Substanz Polidocanol als Verdickungsmittel, Emulgator und Co-Surfactant in Shampoos und Haarkonditionern in einer Konzentration von 1,5 bis 4% können folgende **Expositionsberechnungen** zugrunde gelegt werden:

Bei der Anwendung von **Rinse-off-Produkten** beträgt lt. SCCNFP (Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers) (10) die applizierte Gesamtmenge 0,72 g/Tag. Bei der Annahme einer Einsatzkonzentration von 4% Polidocanol

und einer perkutanen Resorptionsrate von 2,1 % entspricht die Gesamtbelastung 605 µg/Tag. In Beziehung zum Körpergewicht gesetzt, kann von einer SED (systemischen Expositions-Dosis) von ca. 10 µg/kg/Tag ausgegangen werden. Legt man einen NOAEL von 60 mg/kg/Tag zugrunde, so liegt der MoS bei ca. 6000. Unter worst-case-Bedingungen und bei einer Einsatzkonzentration von maximal 10%igem Wirkstoffanteil bei gleicher Resorptionsrate läge der MoS bei ca. 2400.

Bei der Anwendung von **Leave-on-Präparaten** beträgt lt. SCCNFP die applizierte Gesamtmenge 13,5 g/Tag. Unter worst-case-Bedingungen und einer angenommenen maximalen Einsatzkonzentration von 10%igem Wirkstoffanteil bei gleichbleibender Resorptionsrate würde der MoS bei 127 liegen. Da in Leave-on-Präparaten Polidocanol üblicherweise in Konzentrationen von 3% eingesetzt wird, liegt der reale MoS deutlich höher.

### *Bewertung*

Aus den vorliegenden Daten zur oralen Toxizität und zur dermalen Verträglichkeit bei topischer Anwendung am Menschen lassen sich sowohl für **Rinse-off-** als auch für **Leave-on-Präparate** keine gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher ableiten. Aus toxikologischer Sicht werden bei Polidocanol auch bei Anwendung in **Leave-on-Präparaten** in der eingesetzten Konzentration von 3% bezüglich der dermalen Verträglichkeit keine Bedenken zur Sicherheit bei langandauernder Anwendung auf der gesunden und erkrankten Haut (hier: Psoriasis-Patienten) geäußert. Die Pharmakokinetik der Substanz ist gut untersucht und bei den angewendeten Konzentrationen konnte anhand der Plasmawerte keine systemische Exposition ermittelt werden. Als unzureichend wird die Datenlage zur Teratogenität beurteilt, so dass keine abschließende Bewertung zu diesem Endpunkt abgegeben werden kann.

Aus humanpharmakologischer Sicht kann jedoch Polidocanol in Leave-on-Präparaten zusätzlich zum Hilfsstoffcharakter eine pharmakologische Wirkung haben. Aus dem Draize-Test wird ersichtlich, dass bereits bei sehr viel niedrigeren Konzentrationen von Polidocanol der Blinkreflex am Augenlid des Kaninchens verlangsamt ist. Dies lässt Rückschlüsse auf das Einsetzen einer pharmakologischen Wirkung zu.

Beim Menschen waren lokalanästhesierende Eigenschaften bei üblichen Einsatzkonzentrationen von 3%igem Polidocanol aufgrund von Daten aus der therapeutischen Anwendung nachweisbar. Die Kosmetikkommission und das BfR sehen eine Gefährdung für den Verbraucher in der Hinsicht, dass durch die lokalanästhesierende Wirkung von Polidocanol mögliche Symptome bzw. Warnsignale der Haut, die sich u.a. auch in Schmerz und Juckreiz ausdrücken können, unterdrückt oder nicht wahrgenommen werden und somit entsprechende Schutz-/Vermeidungsreaktionen unterbleiben. Dies könnte dazu führen, dass ein Sonnenbrand nicht mehr gespürt wird, eine entzündliche Reaktion nicht als solche wahrgenommen wird oder eine Hautinfektion sich ausbreiten kann, ohne dass entsprechende Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

Der Einsatz von Polidocanol in kosmetischen Mitteln könnte nur dann als unbedenklich für den Verbraucher angesehen werden, wenn eine Grenzkonzentration nachgewiesen oder ein Schwellenwert angegeben werden kann, bei der/dem Juckreiz als Ausdruck eines pathologischen Geschehens an der Haut nicht gehemmt wird. Aus den bisher vorliegenden Unterlagen ist keine Grenzkonzentration für Polidocanol ableitbar, unterhalb der ein Juckreiz nicht unterdrückt wird.

Das BfR und die Kosmetikkommission stimmen dahingehend überein, dass ein freiverkäufliches Produkt als **Leave-on-Präparat** mit einer eindeutig juckreizstillenden oder schmerzlindernden Komponente bei dem heutigen Stand des Wissens nicht als unbedenklich für den Verbraucher angesehen werden kann.

Gegen die Verwendung von Polidocanol in Konzentrationen von bis zu 4% in **Rinse-off-Produkten** (kurzer Hautkontakt, geringe Penetrationszeit durch Abwaschen der Substanz) bestehen keine Bedenken, da angesichts der kurzen Kontaktzeit mit Haut oder Haar der lokalnästhesierende Effekt vermutlich nicht zur Ausprägung kommt.

### Literatur

- (1) Barth, Nissen, Ocker, Prieur. Hautpflege bei Psoriasis. Akt. Dermatol 2001; 27: 236-240
- (2) Nishiyama, Iwata et al. In vivo percutaneous absorption of polyoxyethylene lauryl ether surfactants in hairless mice. J.Soc. Chem. 1983; 34, 263-271
- (3) Drotman. The Absorption, Distribution and Excretion of Alkylpolyethoxylates by Rats and Humans. Toxicology and Applied Pharmacology 1980; 52, 38-44
- (4) Thies, Lange, Iven. Tierexperimentelle Untersuchungen zur kardialen Wirkung des Variensklerosierungsmittels Polidocanol (Äthoxysklerol). Langenbecks Archiv für Chirurgie, Supplement. 1982; 313-316
- (5) Bangha, Maibach, Elsner. Toxicology of Topical Local Anesthetics. Skin Pharmacol 1996; 9: 376-380
- (6) Berberian, Gorman, Drobeck et al. The Toxicology and Biological Properties of Laureth 9 (a Polyoxyethylene Lauryl Ether), a New Spermicidal Agent. Toxicology and Applied Pharmacology, 1965; 7, 206-214
- (7) Baun, Benke. Safety Testing of Alkyl Polyethoxylate Nonionic Surfactats, II. Subchronic Studies. Cosmet. Toxicol, 1977; Vol 15, 319-324
- (8) Benigni. Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay: Relationship with in Vitro Mutagenicity and Rodent Carcinogenicity. Journal of Toxicology and Environmental Health. 1995; 45, 337-345
- (10) Zitiert aus: Final Report on the Safety Assessment of Laureths -4 and -23. Journal of the American College of Toxicology. 1983, Volume 2, Number 7, 1-15
- (11) Notes of Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients for their Safety Evaluation, SCCNFP/0321/00 Final, 2000