Kosmetika
Aerosole
Riechstoffe

Zeitschrift für die
Körperpflegemittel-, Parfümerie-, Riechstoff- u. Aerosol-Industrie

61. JAHRGANG AUGSBURG, 10. NOVEMBER 1988 NR. 18 – 1. NOVEMBERHEFT

Anmerkungen zu gesetzlichen Rahmenbedingungen bei der Verwendung von Liposomen in kosmetischen Präparaten

Hans Lautenschläger

Einleitung

Lecithine und ihre Einzelbestandteile, die Phospholipide, in natürlicher und hydrierter Form, erleben z. Z. in Form von Liposomen eine Renaissance in der Kosmetik. Die Gründe sind vielfältig: Bei Liposomen handelt es sich neben der »altbekannten« Emulsion um eine neue Formulierungsart von wäßrig-lipophilen Zweiphasensystemen. Liposomen oder deren chemische Bestandteile penetrieren in oder durch die Hautoberfläche und bilden somit ein Transportsystem für sich selbst als kosmetischen Wirkstoff sowie für gespeicherte kosmetische Wirkstoffe (»Beladungen«) (1). Daher wird auch häufig von »Tiefenwirkung« und von einer Wirkungsverstärkung der als Beladung eingesetzten kosmetischen Wirkstoffe gesprochen. Im Falle ungesättigter, insbesondere pflanzlicher Phospholipide werden dem Organismus über die Haut »essentielle« Fettsäuren in chemisch gebundener Form zugeführt. Diese lebensnotwendigen Fettsäuren sind normalerweise Bestandteil einer ausgewogenen Ernährung. Oral (Lebensmittel) oder topisch (Kosmetik) resorbiert, werden ungesättigte Phospholipide letztendlich auf natürliche Weise verstoffwechselt. Daneben entstehen unter anderem aus der durch Phospholipasen freigesetzten Linoläure über γ-Linolensäure (6,9,12–$C_{18:3}$) und Dihomo-γ-Linolensäure (8,11,14–$C_{20:3}$) die Arachidonsäure (5,8,11,14–$C_{20:4}$) mit ihren Metaboliten und aus α-Linolensäure (9,12,15–$C_{18:3}$) über Eicosapentaensäure (5,8,11,14,17–$C_{20:5}$) die Docosahexaensäure (4,7,10,13,16,19–$C_{22:6}$) und ihre Metabolite (2).

Fragen

Angesichts dieser physiologisch hochaktiven Metabolite der essentiellen Fettsäuren tritt sofort die Frage auf, ob man sich hier nicht auf eine unkalkulierbare Gratwanderung zwischen Kosmetik und Pharmazie begibt. Man wird erinnert an die Diskussionen über Antiperspirantien, Antiaknemittel, Haarwuchsmittel und Antifaltenmittel (3).
Ein Blick auf das Fettsäuremuster der Triglyceride und Phospholipide von Säugern wirkt allerdings beruhigend: 10–20% der Gesamtfettsäuremenge besteht bereits aus Linolsäure. So werden resorbierte essentielle Fettsäuren und deren Vorstufen (Phospholipide) zunächst gespeichert und später der weitaus größte Teil oxidativ abgebaut. Daher können bei einer möglichen topischen Resorption systemische Wirkungen mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Es wird von außen ein schon vorhandener körpereigener Stoff in vergleichsweise vernachlässigbar geringer Menge zugeführt. Die jahrzehntelangen Erfahrungen mit Phospholipiden (Lecithinen) und hochungesättigten nativen Ölen in der Kosmetik bestätigen diesen Standpunkt. Andererseits werden gerade die ausgezeichneten lokalen Wirkungen in der Kosmetik genutzt: Einfluß auf den transdermalen Feuchtigkeitsverlust, Regulierung der Talgdrüsenfunktion etc. (1). Wie sind hier die gesetzlichen Rahmenbedingungen im Zusammenhang mit Liposomen als einer neuartigen Formulierungsart von Phospholipiden zu sehen?

Allgemeine Überlegungen

1. Zur Penetration von Liposomen ist zu sagen, daß diese offenbar erfahrungsgemäß von einer Reihe von Parametern wie chemische Zusammensetzung, Größe, Lamellarität und von anderen Formulierungsbestandteilen abhängig ist. Dabei ist für die Kosmetik der Mechanismus des Abbaus der Liposomen als solche im Organismus weniger von Interesse als die letztendliche Verteilung. Metabolisierung und biologische Wirkung der Liposomenbestandteile. Dies stellt aber keine neue Situation dar, da auch die Be-

standteile anderer bisher bekannter Formulierungsarten mehr oder weniger in tiefere Hautschichten eindringen und selbst im Plasma nachweisbar sind (4,5).

2. Die EG-Richtlinie Kosmetische Mittel und somit auch die daraus resultierende deutsche Kosmetikverordnung (6) differenzieren nicht zwischen verschiedenen Applikationsformen wie Lösungen, Emulsionen, Suspensionen etc. bezüglich Größe, Form und Penetrationsverhalten, Abbau und Metabolismus der formulierten Partikel. Demgemäß gibt es auch für liposomale Formulierungen unter diesen Gesichtspunkten keine Einschränkungen.

3. Die orale und topische Zuführung essentieller Bestandteile des menschlichen Organismus (Wasser, Mineralstoffe, Vitamine, essentielle Aminosäuren, essentielle Fettsäuren und ihre Derivate) unterliegen in der Bundesrepublik Deutschland der Lebensmittelgesetzgebung und der ihr angeschlossenen Kosmetikverordnung. Dies bedeutet, daß Mangelerscheinungen, die aus der unzureichenden Zuführung essentieller Stoffe (einseitige Ernährung) resultieren oder resultieren könnten, durch ausgleichende oder präventive Maßnahmen wie z. B. die Vitaminisierung von Lebensmitteln, Anreicherung kosmetischer Mittel mit diesen Stoffen vermieden werden können. Die zunehmende Verwendung nativer Öle und hochungesättigter Phospholipide in der Kosmetik bestätigen diesen Trend. Ein Teil der kosmetischen Wirkungen dieser Stoffe ist naturgemäß erst bei entsprechend weitreichender Penetration in die Haut möglich, so daß durchaus von einer Tiefenwirkung gesprochen werden kann.

4. Kosmetische Endprodukte mit Leerliposomen aus Phospholipiden natürlichen Ursprungs und ihren oben erwähnten kosmetischen Eigenwirkungen sowie gleiche Liposomen mit Beladungen, deren Kinetik und Unbedenklichkeit bei einer möglichen transdermalen Resorption bekannt sind, durchlaufen die üblichen Produktsicherheitsprüfungen (7). Sie lassen sich auf Grund ihrer essentiellen Bestandteile optimal und ohne Einschränkung nutzen. Sie sind ein Teil gesundheitlicher Prävention, die vom Gesetzgeber durchaus erwünscht ist (8). Zu ergänzen wäre noch, daß die WHO für Lecithin wegen der Unbedenklichkeit als Nahrungsmittel keinen ADI-Wert (*a*cceptible *d*aily *i*ntake) festgelegt hat (9); bei der FDA hat Lecithin den GRAS-Status (*g*enerally *r*ecognized *a*s *s*ave; CFR-Nr.: 182.1400/184.1400) (10); in der Bundesrepublik Deutschland und der EWG ist Lecithin als Lebensmittelinhaltsstoff unbeschränkt zugelassen (11, 12).

5. Nichtnatürliche Liposomenrohstoffe, z. B. Liposomenbildner auf nicht natürlicher Basis und häufig eingesetzte Stabilisatoren, sowie potentielle Liposomenbeladungen, deren Wirkungen bei einer möglichen topischen Resorption unbekannt sind (z. B. tierische und pflanzliche Extrakte, Proteinfraktionen), sind dagegen genauestens zu standardisieren sowie vor und nach einer Verarbeitung zu Liposomenformulierungen auf unerwünschte biologische Wirkungen zu untersuchen. Hydrierte Phospholipide als Liposomengrundstoff werden von ihrer chemischen Zusammensetzung her als unbedenklich angesehen; ihnen fehlen jedoch naturgemäß die kosmetischen Wirkungen der veresterten essentiellen Fettsäuren.

Werbeaussagen

Die oben genannten Überlegungen stellen im allgemeinen auch keinen Widerspruch zu den entsprechenden Verordnungen anderer europäischer Länder und der USA (FDA) dar (13, 14), so daß eine nach Stand der Technik überprüfte kosmetische Liposomenformulierung als solche unproblematisch ist. Problematisch sind dagegen die aus den kosmetischen Endprodukten erfolgenden Werbeaussagen. Sie dürfen weder Versprechungen enthalten, die nicht eingelöst werden können (15), noch (irreführende) Aussagen beinhalten, die in den einzelnen Staaten unter den »drug«-Begriff fallen (16, 17).
Es gilt daher, sauber zu argumentieren, um nicht eine – auch aus der Sicht des Endverbrauchers sehr wünschenswerte – Technologie und daraus resultierende neue Präparategruppe in eine überflüssige Diskussion kommen zu lassen. Dies gilt sowohl für den Liposomenhersteller (zuständig für die chemische Zusammensetzung und physikalische Eigenschaften der Liposomen), den Kosmetikentwickler (Auswahl der Art der Formulierung und ihrer Bestandteile; Erbringen des *kosmetischen* Wirksamkeitsnachweises für die Endformulierung) als auch für das Marketing (Werbeaussage über das Endprodukt). In der Euphorie eines sich boomartig entwickelnden Marktes besteht hier leicht die Gefahr, daß man bei der Vielfalt der sich auf dem Liposomengebiet anbietenden Möglichkeiten über das Ziel hinausschießt.

Zusammenfassung

Für Liposomenformulierungen gelten in der Kosmetik die gleichen Anwendungskriterien wie für andere vergleichbare Applikationsarten auch. Die Werbeaussage einer Tiefenwirkung liposomaler Formulierungen darf nicht auf den »drug«-Bereich ausgedehnt werden. Die Argumentation wird bei Verwendung hochungesättigter natürlicher Phospholipide als Liposomengrundstoff wesentlich erleichtert.

Literatur

(1) *H. Lautenschläger, J. Röding und M. Ghyczy,* SÖFW 114 (14), 531 (1988)
(2) *S. Fischer,* Pharmazie in unserer Zeit 16 (1), 1 (1987)
(3) *D. Eckert,* Ärztliche Kosmetologie 18, 310 (1988)
(4) *H. P. Nissen, W. Wehrmann, U. Kroll* und *H. W. Kreysel,* Fat Sci. Technol. 90, 268 (1988)
(5) *W. A. Ritschel* und *O. L. Sprockel,* Drugs of Today 24 (8), 613 (1988)
(6) *B. Hofmann,* SÖFW 114 (7), 279 (1988)
(7) *J. Spengler,* Ärztliche Kosmetologie 18, 325 (1988)
(8) *D. Eckert,* Ärztliche Kosmetologie 18, 307 (1988)
(9) 17th Report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Techn. Report Series No. 539, FAO Nutrition Meetings Report Series No. 53, Genève (1974), p. 20
(10) Federal Register 47 (152), 34161 (1982)
(11) *H. Pardun,* SÖFW 111 (16), 503 (1985)
(12) *G. Schuster,* Emulgatoren für Lebensmittel, Springer Verlag, Berlin 1985, S. 55
(13) *J. Jouhar,* Soap, Perfumery & Cosmetics 61 (9), 65 (1988)
(14) *H. J. Eiermann,* Cosmetics & Toiletries 98, 67 (1983)
(15) *H. Tronnier,* Kosmetik International (10), 22 (1988)
(16) *K. Gonoude,* Soap/Cosmetics/Chemical Specialities 64, 37 (1988)
(17) *S. Dorato,* Cosmetics & Toiletries 103, 105 (1988)

Kurzbiographie des Autors

Dr. *Hans Lautenschläger,* geb. 1947, studierte von 1967 bis 1973 Chemie an der FU Berlin, promovierte 1976 in organischer Chemie und trat 1977 als Laborleiter in den Bereich Chemische Forschung der Fa. A. Nattermann & Cie. GmbH in Köln ein. Als Abteilungsleiter war er ab 1978 verantwortlich für die Arzneimittel- und Naturstoffsynthese auf den Indikationsgebieten Lipidstoffwechsel und Entzündung. 1987 wurde er zum Leiter der anwendungstechnischen Labratorien der Fa. Nattermann Phospholipid GmbH ernannt.