

LEBENSMITTELCHEMISCHE GESELLSCHAFT

- Fachgruppe in der GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER -
Arbeitsgruppe Kosmetische Mittel

Datenblatt Hydroxysäuren

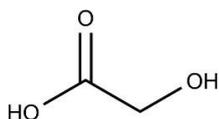
1. Eingesetzte Verbindungsklassen/Verbindungen (Beispiele)

Für die kosmetische Anwendung kommen verschiedene alpha-Hydroxysäuren in Frage, die aber auch in beta-Stellung der Carboxygruppe eine weitere Hydroxylgruppe enthalten können. Diese sind in der Regel gut wasserlöslich. Eine Ausnahme bildet die Salizylsäure, die eine kaum wasserlösliche beta-Hydroxysäure mit phenolischer Hydroxygruppe darstellt. Seit einigen Jahren kommen auch poly-Hydroxysäuren sowie Bionsäuren zum Einsatz. Letztere leiten sich von Disacchariden ab.

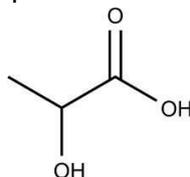
Verbindungsklasse	Abkürzung	Verbindungen (Beispiele)
Alpha-Hydroxysäuren	AHA	Glykolsäure, Milchsäure
Beta- und Alpha-Hydroxysäuren	BHA und AHA	Zitronensäure, Äpfelsäure
Beta-Hydroxysäuren	BHA	Salizylsäure
Poly-Hydroxysäuren	PHA	Gluconsäure bzw. Gluconolacton
Bionsäuren	./.	Lactobionsäure

Einige der oben genannten Hydroxysäuren wie Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure oder Gluconsäure sind hauteigene Substanzen, da sie im Stoffwechsel von Zellen natürlicherweise vorkommen. Etliche Hydroxysäuren zählen aufgrund ihres Vorkommens auch zu den sogenannten Fruchtsäuren.

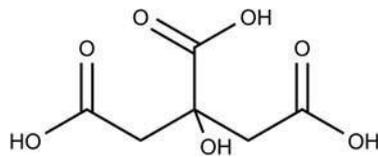
Gute Übersichten finden sich in den Reviews von Yu & Van Scott 2004, Green et al. 2009, Kornhauser et al. 2010 und 2012, sowie speziell zu Salizylsäure der Review von Arif 2015.



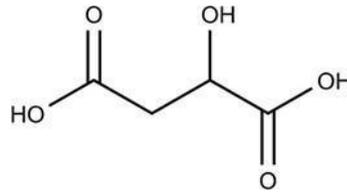
Glykolsäure



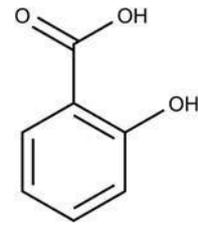
Milchsäure



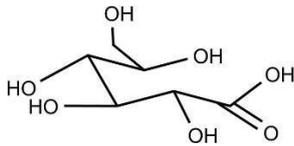
Zitronensäure



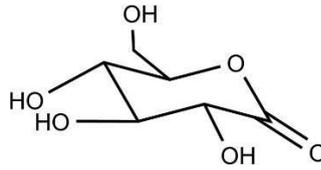
Äpfelsäure



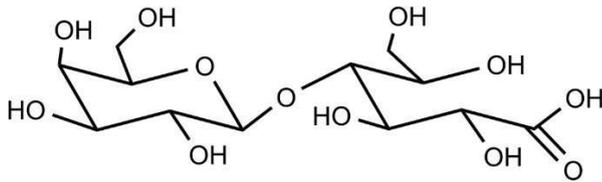
Salizylsäure



Gluconsäure



Gluconolacton



Lactobionsäure

2. Kosmetische Wirkungen und Einsatzkonzentrationen

Übersicht zu beschriebenen Wirkungen von Hydroxysäuren

Insbesondere für die alpha-Hydroxysäuren Glykolsäure und Milchsäure, sowie für Salizylsäure sind Studien veröffentlicht worden, die bei bestimmten Konzentrationen und pH- Werten kosmetisch vorteilhafte Wirkungen beschreiben. Dabei sind die Effekte am größten bei höheren Konzentrationen und niedrigen pH-Werten. Die Verträglichkeit der kosmetischen Produkte sowie im Fall von Salizylsäure die Einschränkungen nach EG-Kosmetikverordnung sind hierbei zu beachten.

Hydroxysäure	Wirkungen (Beispiele)	Konzentration	pH	Referenzen
Glykolsäure	Verbesserte Hautbefeuchtung und Hautstruktur, Anti-Aging-Effekte: erhöhte Hautregeneration, glattere Haut, erhöhte Hautfestigkeit, gleichmäßigere Pigmentierung	4-10%	3-5	Smith 1996 (a) Smith 1996 (b) Stiller et al. 1996 Rawlings et al. 1996 Berardesca et al. 1997, Thibault et al. 1998
Milchsäure				
Zitronen-, Milch-, Glykol-, Hydroxybutter-, Maleinsäure	Verbesserte Hautbefeuchtung und Hautstruktur, Anti-Aging-Effekte: erhöhte Hautregeneration, glattere Haut, erhöhte Hautfestigkeit	4-10%	3-5	Smith 1996 (a)
Salizylsäure (siehe Anmerkung)	Hautglättung	ab 2%		Davies & Marks 1976, Loden et al. 1995, Arif 2015

Anmerkung: Salizylsäure darf in kosmetischen Mitteln gemäß Anhang III Nr. 98 der VO (EG) Nr. 1223/2009 (außer in auszuspülenden Haarmitteln mit einer Höchstkonzentration von 3 % und in Körperlotionen, Lidschatten, Wimperntuschen, Eyelinern, Lippenstiften und Rollstiftdeodorants mit einer Höchstkonzentration von 0,5 %) nur in Konzentrationen bis zu einer Höchstmenge von 2 % für einen anderen Zweck als zur Hemmung von Mikroorganismen im Produkt eingesetzt werden.

Wirkungsweise

Zur Wirkweise von Hydroxysäure auf die Humanhaut gibt es inzwischen etliche Untersuchungen, sowohl *in vivo* als auch *in vitro*, die die kosmetischen und dermatologischen Wirkungen von Hydroxysäuren zumindest zum Teil erklären können:

- Wirkungsweise Alpha-Hydroxysäuren (Berardesca & Maibach 1995)
- Modulation der Kohesion des Stratum corneums und Verbesserung der Hautbarriere (Van Scott & Yu 1984; Rawlings et al. 1996; Berardesca et al. 1997; Fartasch et al. 1997; Hachem et al. 2010)
- Remodellierung bzw. Regeneration der Epidermis (Cao et al. 2012; Denda et al. 2010)
- Stimulierung der Collagen- und Hyaluronan-Biosynthese in der Dermis (Comstock & Udenfried 1970; Ditre et al. 1996; Kim et al. 1998; Bernstein et al. 2001)
- Antioxidative Effekte (insbes. Bionsäuren) (Tasic-Kostov et al. 2012 b)
- Keratolytische, antimikrobielle und komedolytische Aktivitäten (insbes. Salizylsäure, z.T. aber erst bei klinisch dermatologischen Konzentrationen, s.u.) (Arif 2015)

Bei Milchsäure bzw. den Laktaten kommt es darauf an, das natürliche Isomer L(-) zu verwenden, denn nur dieses zeigt vorteilhafte Wirkungen auf die Haut (Smith 1996 a; Rawlings et al. 1996).

Es gibt Hinweise, dass die Art der Formulierung der Hydroxysäure einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Wirkung haben kann (Tasic-Kostov et al. 2012 a). Dadurch können gewünschte Effekte auch bereits bei höheren pH-Werte auftreten (Röding & Artmann 1995).

Sicherheit und Verträglichkeit: alpha-Hydroxysäuren und Salizylsäure

Folgende Empfehlungen sind veröffentlicht und zu beachten

- a) Cosmetic Ingredient Review (CIR) Gremium, zu Alphahydroxysäure (2014):

„Das Gremium bekräftigte die Schlussfolgerung aus dem Jahr 1998, wonach Glykolsäure und Milchsäure, ihre üblichen Salze und ihre einfachen Ester in Konzentrationen $\leq 10\%$ bei pH-Werten der Endformulierung $\geq 3,5$ unbedenklich eingesetzt werden können, wenn sie so formuliert sind, dass eine Erhöhung der Sonnenempfindlichkeit vermieden wird oder die Anwendungshinweise eine tägliche Anwendung von Sonnenschutzmaßnahmen beinhaltet. Diese Inhaltsstoffe sind sicher für die Verwendung in Salonprodukten in Konzentrationen $\leq 30\%$ bei einem Endformulierungs-pH $\geq 3,0$ in Produkten, die für eine kurzzeitige diskontinuierliche Verwendung bestimmt sind, gefolgt von einem gründlichen Spülen der Haut, wenn sie von geschultem Fachpersonal angewendet werden und wenn die Anwendung von Anweisungen begleitet wird für den täglichen Gebrauch des Sonnenschutzes (...)“

- b) Kosmetik-Kommission des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (2000), veröffentlicht im Bundesgesundheitsblatt 2001:

„In der 61. Sitzung der Kosmetik-Kommission/Expertengruppe wurden die vorliegenden Untersuchungen erneut beraten und im Hinblick auf erweiterte Erkenntnisse über die Wirkung von AHAs an der Haut neu bewertet: Auffallend bei den vorliegenden Untersuchungen zur Dermatotoxizität ist, dass unter vergleichbaren Einsatzbedingungen (Konzentration, pH) die Produkte offenbar unterschiedlich vertragen werden. Dies kann mit den verschiedenen galenischen Formulierungen der untersuchten Mittel erklärt werden. In Abhängigkeit von der Konzentration der freien Säure im kosmetischen Mittel, der beschränkten Säure/Base-Kapazität und dem individuellen Zustand der Haut können unterschiedliche Reaktionen auftreten. (...)

Die bloße Beschränkung der Konzentration und des pH auf bestimmte Werte reicht somit nicht aus, eine Voraussage über die Verträglichkeit eines AHA-haltigen kosmetischen Mittels zu gestatten. Jede Formulierung muss individuell auf ihre Verträglichkeit untersucht werden. Unabhängig davon bleiben jedoch folgende Empfehlungen für den Gebrauch AHA-haltiger Mittel bestehen: „Setzen Sie sich nach dem Eincremen nicht sofort der Sonne aus oder schützen Sie sich gegen Sonneneinstrahlung (Hut, Bekleidung, Sonnenschutz). Achten Sie darauf, AHA-haltige kosmetische Mittel nicht in der Nähe der Augen oder der Schleimhäute aufzutragen. Sobald Sie eine ungewöhnliche Rötung oder Reizung der Haut bemerken, verwenden Sie das Produkt nicht mehr und suchen Sie gegebenenfalls einen Hautarzt auf.“

c) SCCNFP (Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products)

In den Publikationen aus 2000 und 2004 sind verschiedene Studien benannt und bewertet, die die Effekte der AHAs auf die Hautbarriere (TEWL und Penetrationserhöhung für andere Stoffe) und eine Erhöhung der Empfindlichkeit der Haut auf UV-Strahlung beschreiben. Insbesondere die Notwendigkeit eines Anwendungshinweises auf AHA-haltigen Produkten zur gleichzeitigen Verwendung von Sonnenschutz wird thematisiert, um UV-Strahlung induzierte Hautschäden bei erhöhter Empfindlichkeit zu vermeiden, die bei höheren Konzentrationen freier Säuren resultieren können.

Stinging-Reaktionen

Bei der Formulierung von Hydroxysäuren müssen die oben genannten Empfehlungen genau beachtet werden, wobei Stinging-Reaktionen möglichst ausgeschlossen werden sollten. Hierbei handelt es sich um sensorische (subjektive) Empfindungen, die nach Produktapplikation auftreten können und sich durch Brennen, Kribbeln, Prickeln, Stechen oder Jucken bemerkbar machen. Diese reversiblen Reaktionen können in unterschiedlicher Ausprägung auftreten.

Referenzen

- Andersen FA & CIR Expert Panel, 'Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and TEA-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactate, and lauryl, myristoyl, and cetyl lactates', *Int. J. Toxicol.* 17 (Suppl.1, 1998), 1-241
- Andersen FA & CIR Expert Panel, 'Safety assessment of salicylic acid, butyloctyl salicylate, calcium salicylate, C12-C15 alkyl salicylate, capryoyl salicylic acid, hexyldodecyl salicylate, magnesium salicylate, MEA-salicylate, ethylhexyl salicylate, potassium salicylate, methyl salicylate, myristyle salicylate, sodium salicylate, TEA-salicylate, and tridecyl salicylate', *Int J. Toxicol.* 22 (Suppl. 3, 2003), 1-108
- Arif T, 'Salicylic acid as peeling agent: a comprehensive review', *Clin. Cosmet. Invest. Dermatol.* 8 (2015), 455-461 (Review zu Salicylsäure)
- Berardesca E & Maibach H, 'AHA mechanisms of action', *Cosmet. & Toiletries* 110 (June 1995), 30-31
- Berardesca E, et al., 'Alpha hydroxy acids modulate stratum corneum barrier function', *Br. J. Dermatol.* 137 (1997), 934-938
- Bernstein EF, et al., 'Glycolic acid treatment increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin', *Dermatol. Surg.* 2001 May; 27(5); 429-433
- Bundesgesundheitsblatt, 44 (2001) 396–397
- Cao X, et al., 'Intracellular proton-mediated activation of TRPV3 channels accounts for the exfoliation effect of alpha-hydroxy acids on keratinocytes', *J. Biol. Chem.* 287 (2012), 25905-25916
- CIR Panel Meeting March 17-18, 2014; Re-review and New Data – Alpha Hydroxyl Acids
- Comstock JP & Udenfriend S, 'Effect of lactate on collagen proline hydroxylase activity in cultured L-929 fibroblasts', *Proc. Natl. Acad. Sci.* 66 (1970), 552-557 □
Davies M & Marks R, 'Studies on the effect of salicylic acid on normal skin', *Br. J. Dermatol.* 95 (1976), 187-192

- Denda S, et al., 'Glycolic acid induces keratinocyte proliferation in a skin equivalent model via TRPV1 activation', *J. Dermatol. Sci.* 57 (2010), 108-113
- Ditre CM, et al., 'Effects of alpha-hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study', *J. Am. Acad. Dermatol.* 34 (1996), 187-195
- Fartasch M, et al., 'Mode of action of glycolic acid on human stratum corneum: ultrastructural and functional evaluation of the epidermal barrier', *Arch. Dermatol. Res.* 289 (1997), 404-409
- Frosch PJ & Kligman AM, 'A method for appraising the stinging capacity of topically applied substances', *J. Soc. Cosmet. Chem.* 28 (1977), 197-209
- Green BA, Yu RJ & Van Scott EJ, 'Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids', *Clinics Dermatol.* 27 (2009), 495-501 (Review zu HAs)
- Hachem JP, et al., 'Acute acidification of stratum corneum membrane domains using polyhydroxyl acids improves lipid processing and inhibits degradation of corneodesmosomes', *J. Invest. Dermatol.* 130 (2010), 500-510
- Kim SJ, et al., 'Increased in vivo collagen synthesis and in vitro cell proliferative effect of glycolic acid', *Dermatol. Surg.* 1998 Oct; 24(10); 1054-1058
- Kornhauser A, Coelho SG & Hearing VJ, 'Applications of hydroxy acids: classification, mechanisms, and photoprotection', *Clin. Cosmet. Invest. Dermatol.* 3 (2010), 135-142 (Review zu AHAs, BHAs, PHAs und Bionic Acids: cosmetic and clinical uses, mode of action, safety evaluation (photocarcinogenesis))
- Kornhauser A, Coelho SG & Hearing VJ, 'Effects of cosmetic formulations containing hydroxyacids on sun-exposed skin: current applicaitons and future developments', *Dermatol. Res. Pract.* Vol. 2012, Article ID 710893 (ähnlich der Veröffentlichung von 2010, aber Erwähnung von Effekten auf die Hautpigmentierung)
- Loden M, et al., 'Distribution and keratolytic effect of salicylic acid and urea in human skin', *Skin Pharmacol.* 8 (1995), 173-178
- Mills OH & Kligman AM, 'Assay of comedolytic activity in acne patients', *Acta Dermatol Venereol. (Stockholm)* 63 (1983), 68-71
- Rawlings AV, et al., 'Effect of lactic acid isomers on keratinocyte ceramide synthesis, stratum corneum lipid levels and stratum corneum barrier function', *Arch. Dermatol. Res.* 288 (1996), 383-390
- Röding J & Artmann C, 'The salts of hydroxycarboxylic acids – non-irritant, potent active substances', *SÖFW-Journal* 121 (14, 1995), 1018-1024
- SCCNFP (The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products - intended for consumers), updated position paper – consumer safety of alpha hydroxy acids, 25 May 2004, SCCNFP/0799/04
- SCCNFP (The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products - intended for consumers), position paper – the safety of alpha hydroxy acids, 28 June 2000, SCCNFP/0370/00, final
- Scherrer M, et al., 'Zur Kenntnis der antimikrobiellen Aktivität von Breitspektrum-Antimikrobika unter besonderer Berücksichtigung der Salicylsäure', *Mykosen* 14 (1971), 323-334
- Smith WP (a), 'Comparative effectiveness of alpha-hydroxy acids on skin properties', *Int. J. Cosmet. Sci.* 18 (1996), 75-83
- Smith WP (b), 'Epidermal and dermal effects of topical lactic acid', *J. Am. Acad. Dermatol.* 35 (1996), 388-391
- Tasic-Kostov M, et al. (a), 'Lactobionic acid in a natural alkylpolyglucoside-based vehicle: assessing safety and efficacy aspects in comparison to glycolic acid', *J. Cosmet. Dermatol.* 9 (2010), 3-10

- Tasic-Kostov M, et al. (b), 'Lactobionic acid as antioxidant and moisturizing active in alkyl polyglucoside-based topical emulsions: the colloidal structure, stability and efficacy evaluation', *Int. J. Cosmet. Sci.* 34 (2012), 424-434
- Van Scott EJ & Yu RJ, 'Hyperkeratinization, corneocyte cohesion, and alpha hydroxy acids', *J. Am. Acad. Dermatol.* 11 (1984), 867-879 □ Yu RJ & Van Scott EJ, 'Alpha-hydroxyacids and carboxylic acids', *J. Cosmet. Dermatol.* 3 (2004), 76-87 (sehr breiter Review: schließt auch Retinsäure und Ascorbinsäure mit ein)
- Yu RJ & Van Scott EJ, Oligosaccharide aldonic acids and their topical use, US 2011/0091403 A1 (2011)