

Vejledning fra miljøstyrelsen Nr. 9 2000

## Vejledning til sikkerhedsvurdering af kosmetiske produkter



<b>Indholdsfortegnelse</b>	<b>4</b>
<b>1. Indledning</b>	<b>5</b>
1.1 Baggrund	5
1.2 Lovgivning	5
1.3 Udformning og fremsendelse af oplysninger	7
<b>2. Krav til produktoplysninger/dossier</b>	<b>8</b>
2.1 Produktets sammensætning	8
2.2 Fysisk/kemiske og mikrobiologiske specifikationer	9
2.2.1 Generelt	9
2.2.2 Fysisk/kemiske specifikationer for råvarerne	10
2.2.3 Kriterier for fysisk/kemisk renhed af råvarerne	10
2.2.4 Fysisk/kemiske specifikationer for det færdige produkt	11
2.2.5 Fysisk/kemisk renhed af det færdige produkt	11
2.2.6 Mikrobiologisk kontrol af råvarerne og det færdige kosmetiske produkt	11
2.3 Fabrikationsmetoden	13
2.3.1 Generelt	13
2.3.2 Lønproduktion	14
2.4 Sikkerhedsevaluering af det færdige produkt	14
2.4.1 Generelt	14
2.4.2 Den generelle toksikologiske profil	15
2.4.3 Stoffets kemiske struktur	17
2.4.4 Evaluering af sikkerheden	17
2.5 Uddannelseskrav for den/de ansvarlige for sikkerhedsevalueringen	18
2.6 Uønskede virkninger for menneskers sundhed	18
2.6.1 Generelt	18
2.6.2 Registrering	19
2.7 Bevis for påståede virkninger	19
2.7.1 Generelt	19
2.7.2 Principper for fremskaffelse af data	20
<b>Referenceliste</b>	<b>22</b>
<b>Bilag 1</b> Checkliste til fremskaffelse af oplysninger om kosmetik	<b>23</b>
<b>Bilag 2</b> Litteraturliste. Forslag til opslagsværker	<b>25</b>
<b>Bilag 3</b> Synopsis on Efficacy Testing of Cosmetics	<b>28</b>



# 1 Indledning

## *Formål med vejledningen*

Formålet med denne vejledning er at beskrive, hvad myndighederne forventer med hensyn til omfang og detaljeringsgrad af oplysninger for kosmetiske produkter. Oplysningerne skal endvidere være nemt tilgængelige. Samtidig gives der et forslag til en praktisk fremgangsmåde til indhentning og udarbejdelse af **produktoplysninger/dossier** for de enkelte produkter, og der anvendes anvendelig litteratur hertil. Vejledningen skal dermed være en hjælp til, at udarbejdelse af kosmetikdossier sker ensartet hos de enkelte producenter.

Nærværende vejledning er udarbejdet for Miljøstyrelsen af Jette Rud Larsen, Dansk Toksikologi Center.

Projektet blev fulgt af en styregruppe, som har givet gode, konstruktive bidrag. Styregruppen bestod af:

Anette Espersen, Forbrugerrådet indtil efterår 1998  
Heidi Søsted Rask, Forbrugerrådet fra efterår 1998  
Liselotte Damgaard, Persano Cosmetics A/S  
Henning Gjelstrup Kristensen, Danmarks Farmaceutiske Højskole  
Lars Vælds Frederiksen, A/S Rosco  
Søren Ebbeskov, Brancheforeningen SPT  
Lisbet Ølgaard, Miljøstyrelsen  
Lars F. Nørsgaard, Miljøstyrelsen indtil efteråret 1999

I foråret 2000 blev kapitel 2.7 vedrørende bevis for påståede virkninger uddybet nærmere og en beskrivelse af den faglige baggrund vedlagt i bilag. Annette Orloff, Miljøstyrelsen var herefter koordinator for vejledningen.

## **1.1 Baggrund**

## *Baggrund*

Med udgangspunkt i loven om kemiske stoffer og produkter har Miljøstyrelsen udarbejdet en række bekendtgørelser, der har til formål at forebygge sundhedsfare og miljøskade i forbindelse med fremstilling, opbevaring, anvendelse og bortskaffelse af kemiske stoffer og produkter. Blandt disse er bekendtgørelsen om kosmetiske produkter (1), der omfatter markedsføring af kosmetiske produkter. Bekendtgørelsen er udarbejdet med baggrund i regler fra EU- kosmetikdirektivet fra 1976 med efterfølgende ændringer og tilpasninger (2). Denne vejledning beskriver de krav, der stilles i § 32 i kosmetikbekendtgørelsen, der bygger på kravene i artikel 7a i kosmetikdirektivet.

## **1.2 Lovgivning**

## *Lovgivning*

I § 9 i bekendtgørelsen om kosmetiske produkter er det fastlagt, at kosmetiske produkter, der markedsføres i Det Europæiske Fællesskab (EU), ikke må være til skade for menneskets sundhed, når de anvendes under normale betingelser.

Til dokumentation af sikkerheden ved produkterne skal en række nærmere bestemte oplysninger ifølge bekendtgørelsens §32 være tilgængelige for alle

kosmetiske produkter, der bringes i handlen indenfor EU. Ifølge bekendtgørelsen om kosmetiske produkter gælder følgende:

**§ 32. Fabrikanten, hans befuldmægtigede, den person, på hvis bestilling et kosmetisk middel fremstilles eller den ansvarlige for markedsføringen i Fællesskabet af indførte kosmetiske midler skal sikre, at de kompetente myndigheder i de pågældende medlemsstater -i Danmark Miljøstyrelsen - har nem adgang til nedenstående oplysninger på den adresse, der er anført på etiketten i overensstemmelse med § 17.**

Oplysningerne, der kræves er omtalt i et teknisk vejledningsdokument fra EU's videnskabelige komité for kosmetiske produkter og "non-food" produkter (SCCNFP) (3), og er nærmere beskrevet i kapitel 2 i denne vejledning.

Endvidere skal den ansvarlige for markedsføringen (producenten/importøren) af det kosmetiske produkt i Danmark have passende faglige kvalifikationer eller erfaringer i henhold til dansk lovgivning og gældende praksis.

#### *Kontrolmyndigheder*

Hvis adressen på produktet er dansk, er det Miljøstyrelsen, der skal rette henvendelse til den pågældende virksomhed, uanset om det er kontrolmyndighederne i Danmark eller i et andet EU-land, der ønsker at se oplysningerne. På en meget stor del af de kosmetiske produkter, der sælges i Danmark, står der anført en adresse på et firma i et andet EU-land. Hvis Miljøstyrelsen ønsker at undersøge et sådan produkt nærmere, skal Miljøstyrelsen rette henvendelse til de ansvarlige myndigheder i det land, hvor adressen findes, og anmode myndighederne her om at vurdere de relevante oplysninger. Tilsvarende skal myndigheder i andre lande kontakte Miljøstyrelsen, hvis de ønsker en vurdering af oplysninger i et dossier, der befinder sig i her i landet.

Produktoplysningerne behøver kun at være tilgængelige i ét EU-land. Hvor der angives flere firmaadresser på etiketten, kan det sted hvor dossieren opbevares eventuelt være understreget. Fremstilles produktet i andre lande inden for EU, kan fabrikanten vælge en enkelt adresse, hvor oplysningerne holdes til rådighed. Der vil endvidere være mulighed for, at produktoplysningerne i praksis findes i hovedsæder, tekniske afdelinger eller administrative afdelinger o.lign., også selv om disse er adskilt fra det egentlige fabrikssted. Såfremt Miljøstyrelsen anmoder om, at oplysningerne stilles til rådighed, skal de ønskede oplysninger kunne fås ved henvendelse til den i § 17 nævnte adresse.

#### *Lønproduktion og oplysninger*

I tilfælde af lønproduktion vil lønproducentens navn og adresse (land) typisk ikke stå på emballagen. Det vil derimod navn og adresse (land) på det firma, der har bestilt produktionen og som markedsfører produktet. Et dansk firma, hvis adresse står på det kosmetiske produkt, skal - uanset om produktet markedsføres i Danmark eller i andre EU-lande, således sørge for at eventuelle udenlandske lønproducenter kan levere produktoplysninger efter retningslinjerne i denne vejledning.

### **1.3 Udformning og fremsendelse af oplysninger**

*Sproget for oplysningerne  
og fortrolighed*

Produktoplysninger/dossier skal være tilgængelige for Miljøstyrelsen på dansk eller engelsk. Det er derfor vigtigt at sikre, at eventuelle udenlandske lønproducenter eller underleverandører kan levere oplysninger på disse sprog.

Som udgangspunkt vil Miljøstyrelsen kræve, at de ønskede oplysninger tilsendes Miljøstyrelsen. Det bør dog understreges, at Miljøstyrelsen, typisk ikke vil udbede sig et helt dossier for et kosmetisk produkt, men at der snarere vil være tale om specifikke spørgsmål til udvalgte dele af dossieret. Oplysningerne kan enten leveres på papir eller på elektronisk form og skal være tilgængelige for Miljøstyrelsen inden for 2 døgn.

Det vil således være undtagelsen, at Miljøstyrelsen aflægger besøg på virksomheden for under en gennemgang af dossieret at udvælge de dele, som man ønsker en kopi af.

Miljøstyrelsen behandler oplysningerne fortroligt.

I bilag 1 til denne vejledning findes et forslag til checkliste til fremskaffelse af oplysninger om kosmetik. Herudover er der i bilag 2 en litteraturliste med forslag til opslagsværker, der er egnede til indhentning af oplysninger til udarbejdelse af den generelle toksikologiske profil for råvarerne. Bilag 3 er en beskrivelse af den faglige baggrund for undersøgelse af kosmetiske produkters påståede virkning.

## 2 Krav til produktoplysninger/dossier

For alle kosmetiske produkter skal følgende oplysninger være tilgængelige:

- Produktets sammensætning, Kap. 2.1
- Fysisk/kemiske og mikrobiologiske specifikationer, Kap. 2.2
- Fabrikationsmetoden, Kap. 2.3
- Sikkerhedsevaluering af det færdige produkt, Kap. 2.4
- Uddannelseskraft for den/de ansvarlige for sikkerhedsevalueringen, Kap. 2.5
- Uønskede virkninger for menneskers sundhed, Kap. 2.6
- Bevis for påståede virkninger, Kap. 2.7

I det følgende vil de enkelte oplysninger, der kræves, blive gennemgået nærmere.

### 2.1 Produktets sammensætning

Ifølge bekendtgørelsen skal følgende oplyses:

- 1) Midlets kvalitative og kvantitative formel; for så vidt angår parfumerede forbindelser og parfumer begrænses disse oplysninger til forbindelsens navn og kodenummer samt leverandørens identitet.**

*Sammensætning af produktet*

Den fuldstændige sammensætning af produkterne skal oplyses, med angivelse af de enkelte råvarers handelsnavn og øvrige identitet (kvalitativ), og med mængdeangivelse for hver enkelt råvare i vægtprocent (kvantitativ).

Råvarerne kan f.eks. være:

Blødgørere, fugtighedsgivende stoffer, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, farvestoffer, konserveringsmidler, aromastoffer/parfumestoffer mv.

Hver enkelt stof i en råvare, herunder også evt. konserveringsmidler i en råvare, skal entydigt identificeres, f.eks. ud fra følgende oplysninger:

- INCI-navn
- CAS-nr.
- Kemisk navn, (f.eks. EINECS eller IUPAC navne)
- Synonymer (f.eks. betegnelsen i CFTA, WHO eller den Europæiske Farmakopé)
- EINECS nr./ ELINCS nr.
- Bruttoformel, hvis muligt
- Struktur formel, hvis muligt, (eks.  $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$ )
- Fremstillingsmetode/oprindelse

Ved brug af materiale fra planter, plantedele eller dyr (f.eks. presset saft, ekstrakt, stivelse eller gelatine) skal følgende oplyses (se i øvrigt Kap. 2.2.2 side 10):



- Hvilken plante/dyr der er anvendt.
- Hvilken del af planten/dyret materialet stammer fra.

For planteekstrakter, der indgår i det færdige produkt udelukkende som parfume (æteriske olier) og for andre parfumer og parfumerede forbindelser, der ofte består af mange forskellige duftstoffer, kan oplysningerne om sammensætningen begrænses til forbindelsens navn og kodenummer samt leverandørens identitet.

Tilsvarende gælder for de syntetisk fremstillede aroma- og parfumeråvarer. Aroma- og parfumeråvarer består ofte af mange forskellige duftstoffer, og blandinger på op til 10 - 300 forskellige stoffer er set. Det er ønskeligt, at de kemiske navne for de sundhedsmæssigt mest betænkelige duftstoffer samt for de stoffer, der indgår som hovedkomponenter i aromaen/parfumen oplyses.

## 2.2 Fysisk/kemiske og mikrobiologiske specifikationer

### 2.2.1 Generelt

Ifølge bekendtgørelsen skal følgende oplyses:

#### 2) Råvarernes og det færdige produkts fysisk/kemiske og mikrobiologiske specifikationer samt kriterierne for renhed og mikrobiologisk kontrol af de kosmetiske midler.

#### *Analytiske specifikationer*

For yderligere identifikation af råvarerne og det færdige produkt skal disse karakteriseres ved deres analytiske specifikationer. Relevante fysisk/kemiske specifikationer skal angives for hver ingrediens samt for det færdige produkt. Især de fysisk/kemiske egenskaber, der har indflydelse på sikkerheden ved anvendelsen som kosmetisk produkt skal oplyses. Disse specifikationer skal bl.a. danne grundlag for den evaluering af sikkerheden med hensyn til menneskers sundhed ved brug af det færdige produkt, som skal udføres under Kap.2.4.

Specifikationerne og andre relaterede kontrolkriterier for både råmaterialer og det færdige produkt, skal bestemmes i forhold til typen og brugen af de enkelte råmaterialer og den type produkt, de skal anvendes i.

Specifikationerne skal omfatte angivelse af de benyttede analysemetoder med reference til analysecertifikater, samt oplysning om acceptgrænser for de beskrevne tests.

Såfremt vareprøver findes, er Miljøstyrelsen berettiget til at få disse udleveret, hvis Miljøstyrelsen ønsker at foretage analyse af de enkelte råvarer.

### 2.2.2 Fysisk/kemiske specifikationer for råvarerne

#### *Specifikationer for råvarerne*

En passende specifikation for råvaren kan være baseret på følgende:

- Fysiske karakteristika: F.eks. tilstandsform (flydende, fast etc.), massefylde, farve og lugt (skarp, sød etc.) og evt. damptryk, smelte- og kogepunkt, brydningsindeks, flammepunkt og viskositet.
- Kemiske karakteristika: F.eks. syre-base-egenskaber (pH), oxiderende egenskaber og opløselighed.
- Stabilitet, f.eks. stabilitet ved lys-, fugt- og temperaturpåvirkning.
- Vandindhold, hvis stoffet er hygroskopisk eller nedbrydes ved fugt.
- Råvarens identifikation, bestemt ved f.eks. IR, GC/MS, HPLC/MS, HPLC/UV og AAS.

Endvidere angives råvarens funktion i det færdige produkt.

Hvis råvaren er beskrevet i en farmakopé, kan man anvende monografien herfra. Miljøstyrelsen anser den europæiske, den britiske, den franske, den japanske og den amerikanske farmakopé for egnede i denne sammenhæng.

*Råvarer, udvundet af planter og dyr*

Ved råvarer udvundet fra planter, eller råvarer som er dele af planter, kan følgende oplyses for nærmere identifikation :

1. Botanisk navn og familie.
2. Hvilken del af planten, der anvendes.
3. Hvor planten stammer fra geografisk.
4. Hvornår planten er høstet og hvor langt planten var nået i væksten.
5. Behandling med pesticider under væksten.
6. Fremstillingsprocessen, herunder evt. ekstraktion, destillation eller oprensning.
7. Kommerciel form, herunder om der er tale om et pulver eller en opløsning, samt evt. opløsningsmiddel.
8. Karakteristiske indholdsstoffer, herunder evt. aktive indholdsstoffer (i %), mikrobiologisk kvalitet samt urenheder i øvrigt.

Generelt bør materiale fra planter og plantedele være undersøgt for rester af pesticider mm., radioaktivitet, toksiske metaller, sandsynlige forurenende stoffer og forfalskninger. Hvis råvaren indeholder aktive stoffer, der er beskrevet i en farmakopé, bør man følge de analysemetoder, der er angivet herfor i farmakopéen.

Tilsvarende krav til identifikation kan være relevante for råvarer udvundet af dyr. Som eksempel kan nævnes væv fra kvæg, får og geder, hvor visse former for væv ikke er tilladte i kosmetiske produkter på grund af kogalskab (TSE), jf. bilag 2 til kosmetikbekendtgørelsen.

### **2.2.3 Kriterier for fysisk/kemisk renhed af råvarerne**

*Fysisk/kemisk renhed af råvarerne*

Enhver kendt urenhed, som kan have en toksikologisk effekt, skal oplyses med navn og indholds niveau. Det kan f. eks. være indhold af opløsningsmiddelrester, f.eks. benzen i vaseline, restmonomerer i polymere forbindelser, eksempelvis acrylamid, nitrosaminer i alkanolamider, tungmetaller, pesticidrester etc.

Alle de urenheder, der opstår under fremstillingsprocessen af råvarerne, eller de nedbrydningsprodukter, som dannes under stabilitetstesten skal identificere-

res. Identifikationen kan f.eks. foretages ved hjælp af HPLC, GC, AAS og IR.

#### **2.2.4 Fysisk/kemiske specifikationer for det færdige produkt**

*Specifikationer for det færdige produkt*

Relevante specifikationer oplyses for det færdige produkt, herunder fysiske og kemiske specifikationer som nævnt under råvarer, således at den sædvanlige kvalitet af produktet kan garanteres ved hjælp af disse.

#### **2.2.5 Fysisk/kemisk renhed af det færdige produkt**

*Fysisk/kemisk renhed af det færdige produkt*

Det er producentens ansvar, at det færdige produkt ikke indeholder andre urenheder eller en større mængde af de urenheder end de, der er nævnt i produktets specifikationer, for eksempel nitrosaminer, og at disse urenheder ikke influerer på sikkerheden for kosmetikproduktet.

#### **2.2.6 Mikrobiologisk kontrol af råvarerne og det færdige kosmetiske produkt**

*Mikrobiologisk kontrol af råvarerne*

Det er vigtigt at begrænse mikroorganismer i kosmetiske produkter, både for ikke at skade brugeren, og for at produktet kan holde længere og ikke hurtigt nedbrydes og ødelægges. For eksempel vil vandholdige produkter ofte have en begrænset holdbarhed, da de især er følsomme overfor mikrobiel vækst.

Råvarer kan bidrage betydeligt til mikrobiel forurening af produktet, alt afhængigt af deres natur og oprindelse, og kravene til mikrobiel renhed bør være beskrevet i råvarespecifikationerne. Især skal vand konstant undersøges for vækst. Det kan eventuelt vise sig at være nødvendigt at sterilisere vandet efter en eventuel demineralisering for at opnå en tilstrækkelig ren kvalitet vand, da ionbytterkolonner ofte kan være forurenet med mikroorganismer.

Ved fastsættelse af kriterier for mikrobiel forurening skelnes der mellem følgende produktkategorier:

1. Produkter til børn under 3 år, hudprodukter, beregnet til at forblive på huden ("leave-on" produkter), og produkter beregnet til øjenomgivelser og slimhinder.
2. Andre produkter, herunder produkter beregnet til at skylles af ("rinse off" produkter).

*Acceptable niveauer*

Miljøstyrelsen anser følgende niveauer for at være acceptable med hensyn til mikrobiel forurening:

Ad 1.)

- mindre end  $10^2$  aerobe bakterier og svampe i alt pr. gram eller pr. milliliter af råvaren eller det færdige produkt

Ad 2.)

- mindre end  $10^3$  aerobe bakterier og  $10^2$  svampe pr. gram eller pr. milliliter af råvaren eller det færdige produkt.

Desuden er det ikke acceptabelt, at følgende specifikke mikroorganismer er til stede i kosmetiske produkter:

*Staphylococcus aureus*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Enterobacteriaceae*  
*Candida albicans*

Sandsynligheden for forekomst af de nævnte mikroorganismer er dog yderst begrænset under de rene fremstillingsforhold, der skal være til stede for at kosmetikprodukterne kan overholde kravet om højst  $10^2$  bakterier og svampe. Test for disse kan derfor generelt udelades, når ovenfor nævnte krav er opfyldt.

Et passende antal prøver på mindst 1-10 g eller 1-10 ml udtages til kontrol. Prøvemængden og hyppigheden af kontrollen afhænger meget af, hvilken sammensætning og type af produkt, der er tale om. Kontrollen kan også være afhængig af, hvor ofte produktet produceres. En rettesnor for fastlæggelse af prøveudtagning kan være, at de første 3 batch testes for at få et indtryk af de normale produktionsforhold. På baggrund af erfaringer fra disse test, sammenholdt med erfaringer fra belastningsforsøg (se nedenfor) fastlægges derefter, om det er nødvendigt at teste alle batch, eller om test af f.eks. hver 3., hver 5. eller hver 10. etc. vil være en tilstrækkelig kontrol.

#### *Fremgangsmåde for mikrobiologisk kontrol*

En egnet fremgangsmåde til mikrobiologisk kontrol af kosmetiske færdigvarer findes i den europæiske farmakopé, "Total viable aerobic count", ( Ph.Eur. 2.6.12) og "Test for specified micro-organisms" (Ph.Eur. 2.6.13.), (4).

De enkelte producenter kan selv foretage den mikrobiologiske kontrol af kosmetikprodukterne. For at kontrollen udføres korrekt, vil det bl.a. kræve kontrollerede, rene lokaler, mikrobiologisk viden og udstyr. Testen for de specielle bakterier og svampe er mere krævende at udføre.

#### *Effektivitetstest af de antimikrobielle egenskaber*

Under udviklingen af et nyt kosmetikprodukt, eller ved ændring af de bestående produkter, er det vigtigt at sikre at produktet har antimikrobielle egenskaber, således at indholdet af bakterier og svampe ikke volder skade på produkt eller bruger. Dette kan ske enten via selve indholdsstoffernes antimikrobielle egenskaber eller ved hjælp af tilsætning af egnede konserveringsmidler.

Effektiviteten af kosmetikprodukternes antimikrobielle egenskaber kan undersøges ved hjælp af belastningsforsøg, (Challenge test). Ved denne test, udsættes produktet for en nærmere bestemt mængde mikroorganismer ( $10^5$ - $10^6$  kim/ml). Når der ved normal brug eller opbevaring er risiko for infektion af brugeren eller for forringelse af produktet, skal denne test være foretaget.

#### *Belastningsforsøg*

Belastningsforsøg er nærmere beskrevet i "Efficacy of antimicrobial preservation" (Ph.Eur. 5.1.3 ) (4). Her fremgår det, hvordan hele proceduren er for tilsætning af mikroorganismer, udtagning af prøver og tælling af antallet af mikroorganismer, der overlever indenfor de angivne tidsrum. Det tekniske vejledningsdokument fra SCCNFP (3) angiver, at de mikroorganismer, der

skal anvendes i testen, skal være *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* og *Candida albicans*, men test med andre mikroorganismer kan i særlige tilfælde også være nødvendige.

#### Acceptkriterier

For kosmetiske produkter anbefales det at følge acceptkriterierne beskrevet i U.S.P. (Antimicrobial Preservation - Effectiveness) (5). Dette medfører, at bakterierne skal være reduceret til 0,1% af startkoncentrationen efter 14 dage, og at koncentrationen af bakterier efter yderligere 14 dage ikke må være forøget. For svampe må koncentrationen efter 14 dage ikke være højere end startkoncentrationen, og den skal være på samme niveau efter yderligere 14 dage.

De antimikrobielle egenskaber for produktet er acceptable, hvis der ses et signifikant fald eller ingen stigning i antallet af mikroorganismer, når produktet testes under hensyntagen til den påtænkte opbevaring og anvendelse. Det er vigtigt i denne sammenhæng også at undersøge om produktets emballage beskytter indholdet tilstrækkeligt. Yderligere tilsætning af konserveringsmidler er ikke hensigtsmæssig, og tilsætning af en højere dosis konserveringsmiddel må på ingen måde erstatte kravene om god fabriktionspraksis.

Belastningsforsøget bør gentages for produktet, hvis der opstår tvivl om, hvorvidt produktet er konserveret tilstrækkeligt. Det skal understreges, at belastningsforsøg ikke erstatter rutinemæssig kontrol.

### 2.3 Fabriktionsmetoden

#### 2.3.1 Generelt

#### Fabriktionsmetoden

Ifølge kosmetikbekendtgørelsen er følgende fastlagt for selve fremstillingen af kosmetikprodukterne og skal oplyses:

#### **3) Fabriktionsmetoden i overensstemmelse med god fabriktionspraksis, således at et kosmetisk produkt produceret under normale forhold ikke udgør fare for menneskets sundhed og sikkerhed.**

Det anbefales at følge retningslinierne for god fabriktionspraksis for kosmetiske produkter: Guidelines for Good Manufacturing Practice of Cosmetic Products (GMPC) fra EU (6). Det skal understreges, at for at kunne leve op til de øvrige krav i dossieret, er det vigtigt, at der er fuld sporbarhed i produktionen.

Fabriktionsmetoden skal være beskrevet med samtlige relevante procedurer. Et dokumentationssystem for alle trin i produktionen skal opstilles med henvisninger til journalen for fabriktionsserien (batchjournalen) for færdigvaren samt til batchjournaler for råvarerne. Beskrivelsen af fremstillingsmetoden skal bl.a. omfatte:

1. En veldefineret fremstillingsprocedure der dækker alle trin i produktionen, fastlagt ved en sammensætningsforskrift, en produktionsforskrift samt en

pakkeinstruktion, herunder valg af egnet emballage, så produktet bevarer sin kvalitet. Alle afvigelser fra forskrifterne skal rapporteres.

2. Passende produktionsfaciliteter, herunder personale og dets uddannelse, apparatur og produktionsudstyr og krav til rengøring af disse samt en god kvalitet af råvarer.
3. Kvalitetskontrol med passende, veldefinerede og opdaterede testmetoder.
4. En effektiv produktionsjournal, der for hvert produkt skal indeholde mindst:
  - Handelsnavn, internt kodenummer etc.
  - Batchnummer og dato.
  - Reference til specifikationer og kontrolmetoder.
  - Resultatet af kontroltest af produktet samt initialer for den person, der har udført undersøgelse.

### 2.3.2 Lønproduktion

#### *Lønproduktion og fabrikationsmetode*

I tilfælde af lønproduktion er det vigtigt, at specifikationerne for produkterne er klare og utvetydige, samt at den ansvarlige for markedsføringen sikrer, at producenten lever op til ovennævnte krav (Kap. 2.3.1), og har de nødvendige produktionsfaciliteter, udstyr, personale etc. Endvidere skal forskrifter, specifikationer etc. være tilgængelige på et sprog, der kan forstås i det land, hvorfra markedsføringen sker.

Der bør være en skriftlig aftale dækkende hele fremstillingsprocessen, og den ansvarlige for markedsføringen bør jævnligt foretage kontrol af, om lønproducenten lever op til de definerede specifikationer.

## 2.4 Sikkerhedsevaluering af det færdige produkt

### 2.4.1 Generelt

Ifølge bekendtgørelsen gælder følgende vedrørende vurdering af kosmetikprodukternes eventuelle sundhedsfarlige egenskaber:

- 4) **En evaluering af sikkerheden med hensyn til menneskets sundhed ved brug af det færdige produkt. Med henblik herpå tager fabrikanten følgende i betragtning: ingrediensernes generelle toksikologiske profil, deres kemiske struktur og de vilkår, hvorunder de anvendes.**

#### *Fremskaffelse af information*

Der skal fremskaffes tilstrækkelig information til at kunne vurdere sikkerheden ved det færdige kosmetiske produkt. De enkelte stoffers farlighed skal vurderes med baggrund i kriterierne for stoffers farlighed, som er nærmere beskrevet i Klassificeringsbekendtgørelsen (7). Det er hensigten at indhentning af toksikologiske oplysninger om indholdsstofferne i den gængse toksikologiske litteratur (se bilag 2) generelt skal give en tilstrækkelig baggrund for vurderingen af det færdige produkt, uden behov for at skulle teste det færdige produkt på dyr eller mennesker. Dog kan yderligere tests i særlige tilfælde, som beskrevet i det følgende, blive nødvendige.

For flere indholdsstoffer i kosmetiske produkter er der allerede fastlagt detaljerede retningslinjer for anvendelse i kosmetikbekendtgørelsens bilag 3 til 6. Tilsvarende bilag findes i kosmetikdirektivet. Fastlæggelsen af anvendelsesbegrænsningerne i de omtalte bilag er foretaget af EU på baggrund af vurderinger af, hvorvidt stofferne kan anvendes sikkert i kosmetiske produkter på en af de nærmere angivne måder. Såfremt indholdsstofferne anvendes på den angivne måde, vil sikkerhedsevalueringen af det pågældende stof som hovedregel kunne ske med en henvisning til, at stoffet er godkendt til den aktuelle anvendelse. Indhentningen af toksikologiske oplysninger om disse indholdsstoffer vil dermed være unødvendig i disse tilfælde. Anvendes indholdsstoffet derimod til andre formål end de, der er fastlagt i kosmetikbekendtgørelsen, eller i andre koncentrationer (hvilket f.eks. er tilladt for visse konserveringsmidler), er en selvstændig vurdering fortsat nødvendig.

Det skal dog understeges, at det altid er den virksomhed, der markedsfører et kosmetisk produkt, der er ansvarlig for sikkerheden af produktet, jf. kosmetikbekendtgørelsens § 9. Ved sikkerhedsevalueringen tages der derfor også højde for evt. nye almindeligt kendte oplysninger om et stofs egenskaber, hvis sådanne oplysninger vurderes at have betydning for produktets sikkerhed.

En litteraturliste med forslag til opslagsværker, der er egnede til indhentning af oplysninger til udarbejdelse af den generelle toksikologiske profil for råvarerne er vedlagt i bilag 2.

Det er vigtigt, at de toksikologiske profiler for stofferne holdes ajour i forhold til ny viden på området.

#### **2.4.2 Den generelle toksikologiske profil**

##### *Den generelle toksikologiske profil*

Vurderingen af stoffernes toksiske effekter er det første trin i sikkerhedsevalueringen. Sikkerhedsevalueringen skal bygge på oplysninger om stofferne og resultater af test for egenskaberne, nævnt nedenfor. Der vil dog være tilfælde, hvor det ikke synes at være nødvendigt, eller hvor det ikke er muligt at fremskaffe den nævnte dokumentation. I disse tilfælde gives en faglig begrundelse herfor.

1. Akut toksicitet.
2. Hudabsorption.
3. Hudirritation.
4. Slimhindeirritation.
5. Hudsensibilisering.
6. Subkronisk toksicitet.
7. Mutagenicitet.
8. Fototoksicitet og fotomutagenicitet (kun aktuelt ved UV-lys absorberende stoffer).
9. Humane data (kun såfremt der allerede er tilgængelige data)
10. Toksikokinetik.
11. Teratogenicitet, reproduktionstoksicitet, carcinogenicitet, og yderligere genotoksicitet.

Tests bør være udført ved at bruge et stof med de samme kemiske og fysiske karakteristika, som i det færdige produkt. Ved anvendelse af en kendt råvare i en ny sammenhæng, skal man være omhyggelig med vurdering af publicerede data for råvaren, da den kan være testet som ingrediens i den type produkt, som den almindeligvis anvendes i.

#### *Supplerende oplysninger*

Vurderingen af de færdige kosmetikprodukters sikkerhed kan generelt foretages på baggrund af viden om de enkelte indholdsstoffers toksicitet. Dog kan det i særlige tilfælde være nødvendigt med supplerende oplysninger:

- Hvis indholdsstoffets hudgennemtrængelighed eller irriterende effekter øges på grund af, at de øvrige stoffer i det aktuelle kosmetiske produkt har en anden indflydelse på indholdsstoffet end den, som er set i tidligere udførte undersøgelser af stoffet, hvor stoffet blot er blandet med opløsningsmiddel.
- Hvis et nyt farligt stof kan dannes ved sammenblanding af de enkelte indholdsstoffer og påvises i det færdige kosmetikprodukt.

#### *Testmetoder*

Oplysningerne skal fremskaffes via data fremkommet ved anvendelse af internationalt anerkendte testmetoder. Data kan opnås fra anerkendte validerede alternative testmetoder *in vitro* (f.eks. på væv eller celler udtaget fra levende organismer), eller, når alternative metoder ikke anerkendes eller eksisterer, fra forsøg *in vivo* ( på levende dyr).

Det anbefales at anvende de testmetoder som EU- Kommissionen har angivet i Rådets 67-direktiv (67/548/EØF), med senere ændringer (8), (9), eller som beskrevet i OECD guidelines (10).

Hvis der findes humane kliniske observationer skal de også vurderes. Humane data kan f.eks. fremskaffes fra:

- Specifikke toksikologiske studier eller fra studier udført til andre regulatoriske formål, f.eks. arbejdsmiljøsammenhænge.
- Leverandøren af råvarerne suppleret med de data, der kan skaffes igennem databaser eller publiceret litteratur.

Også data fra tidlige forbrugerundersøgelser kan muligvis have værdi i denne sammenhæng, ligesom alle erfaringer og indberetninger af uønskede virkninger for produktet (se Kap. 2.7) skal overvejes nøje.

### **2.4.3 Stoffets kemiske struktur**

#### *Stoffets kemiske struktur*

Stoffets kemiske struktur, egenskaber og strukturformel er blevet beskrevet tidligere under Kap. 2.1 og 2.2. Endvidere er graden af renhed bestemt. For alle relevante urenheder bør den maksimalt tilladte koncentration af urenhederne defineres baseret på toksikologiske oplysninger.

Det er producentens ansvar, at der ikke er andre urenheder eller større mængder af urenheder, end de, der er kemisk definerede eller teknologisk uundgåelige, som kan have indflydelse på sikkerheden af det færdige produkt.



#### 2.4.4 Evaluering af sikkerheden

##### *Evaluering af sikkerheden*

Evalueringen af sikkerheden ved et kosmetisk produkt afhænger i høj grad af, hvordan produktet anvendes. Produktets anvendelse har således indflydelse på, hvor meget af produktet og dermed af de enkelte indholdsstoffer, der vil kunne indtages, indåndes eller optages gennem hud eller slimhinder. Desuden har mængden af de enkelte indholdsstoffer i de enkelte produkter også indflydelse på sikkerhedsevalueringen.

##### *Risikovurdering*

Før en sikkerhedsevaluering og risikovurdering for et kosmetikprodukt sættes i gang, skal selve anvendelsen være nøje beskrevet. Dette kan ikke gøres generelt, men må gøres "case-by-case", alt afhængig af de enkelte produkters unikke sammensætning og anvendelse. En vurdering af, om anvendelse af det kosmetiske produkt anses for sikkert for særligt sårbare grupper, som f.eks. børn, skal som hovedregel indgå i risikovurderingen. I det mindste skal følgende faktorer i risikovurderingen overvejes før vægtning af de enkelte indholdsstoffer:

- Type af kosmetikprodukt, f.eks. shampoo, solcreme, tandpasta.
- Påføringsmetoden, f.eks. masseret på huden med eller uden efterfølgende afvaskning, sprayet på, børstet på.
- Koncentrationen af de enkelte ingredienser i produktet.
- Mængden af produktet der påføres ved normal brug.
- Hyppigheden af påføringerne, korttids-/ langtidsbrug.
- Det totale hudområde på kroppen, hvorpå produktet påføres.
- Typen af påføringsområdet, f.eks. slimhinder, øjenvipper, solbrændt hud, læber.
- Varigheden af kontakt, f.eks. afvaskelige produkter.
- Forudseeligt misbrug, der kan forøge påvirkningen.
- Type af forbruger, f.eks. børn, ældre, folk med sart hud.
- Mængde, der kan trænge ind i og optages i kroppen.

Hvilken påvirkning, der anses for at være relevant ved sikkerhedsvurderingen af det enkelte produkt/stof, afhænger af den toksiske effekt der undersøges. For toksiske effekter som hudirritation eller fototoksicitet vil det f.eks. være vigtigt at kende til påvirkningen af stofferne pr. enhed hudareal, mens det for en generel (systemisk) giftvirkning vil være påvirkning pr. enhed kropsvægt, der er relevant.

Påvirkningsvejen eller -vejene (f.eks. hud, hud udsat for sollys, slimhinder, øjenvipper, indtagelse eller indånding) skal tages i betragtning ved hver risikovurdering af produkterne, eller såfremt et testprogram skal sættes op. Andre mulige påvirkningsveje end de, produktet er beregnet til, skal også tages i betragtning ved vurdering af sikkerheden, f.eks. indånding af hårspray, indtagelse af læbestifter etc. Eventuel yderligere eksponering for de problematiske stoffer fra andre kilder end fra det kosmetiske produkt, bør også indgå i risikovurderingen.

Desuden er anvendelse af kosmetikprodukter afhængig af mange faktorer, som f.eks. årstider, mode, aldersgruppe, vaner, nyhedsværdi. Da mange af disse faktorer ændrer sig med tiden, vil det ofte ikke være muligt at lægge sig fast på et specifikt påvirkningsniveau for de enkelte typer af kosmetikpro-

dukter. Sikkerhedsevalueringen bør derfor foretages enkeltvis for de pågældende produkter.

Et teknisk vejledningsdokument fra EU oplyser eksempler på typiske mængder af almindelige kosmetikprodukter, anvendt ved almindelig brug af produkterne. Data er fra 1981 og 1993 (11).

## 2.5 Uddannelseskrav for den/de ansvarlige for sikkerhedsevalueringen

### *Krav om uddannelse*

Ifølge bekendtgørelsen gælder følgende vedrørende krav til uddannelse for den eller de, der udfører sikkerhedsevalueringen for kosmetikprodukterne, som beskrevet ovenfor i Kap. 2.4:

- 5) Navn og adresse på den eller de hertil kvalificerede personer, som er ansvarlige for den i nr. 4 nævnte evaluering. Denne person skal have et eksamensbevis som defineret i artikel 1 i direktiv 89/48/EØF inden for farmaci, toksikologi, dermatologi, medicin eller en lignende disciplin.**

Det nævnte direktiv handler om indførelse af en generel ordning for gensidig anerkendelse i EU af eksamensbeviser for erhvervskompetencegivende videregående uddannelser.

Det anbefales at vedlægge et fuldt curriculum vitae for personen med uddannelse, erhvervs erfaring osv.

## 2.6 Uønskede virkninger for menneskers sundhed

### 2.6.1 Generelt

### *Uønskede virkninger*

I følge bekendtgørelsen stilles der krav til at data vedrørende uønskede virkninger skal oplyses:

- 6) De eksisterende data vedrørende uønskede virkninger for menneskers sundhed fremkaldt af det kosmetiske middel ved anvendelsen heraf.**

### 2.6.2 Registrering

### *Registrering af uønskede virkninger*

De enkelte produkter beskrives med handelsnavn og aktuel sammensætning, samt hvilke reklamationer af uønskede virkninger, der har været. Oplysningerne om de uønskede virkninger skal desuden omfatte indberetterens navn, adresse og datoen for indberetningen; navn og adresse på indberetteren skal dog ikke indsendes til myndighederne, men anvendes ved opfølgning på sagen. Beskrivelse af den uønskede virkning skal ske med angivelse af, hvor på kroppen virkningen blev konstateret, hvornår virkningen opstod efter påføring af kosmetikproduktet, og om produktet er anvendt tidligere med eller uden en lignende reaktion.

For at få en større værdi af oplysningerne, må de også gerne indbefatte forbrugerens alder, køn og hvis muligt helbredsmæssige status. Oplysninger om uønskede virkninger bør ikke begrænses til kun at være de, der kommer fra en læge. Omhyggelige indberetningsdata kan have værdi for både evaluering af produktets sikkerhed og for nyudvikling eller omformulering af produktet.

Endvidere bør producentens reaktion og håndtering af reklamationen oplyses. Både de korrigerende og de forebyggende handlinger skal beskrives.

Data bør mindst opbevares så længe produktet findes på markedet.

## **2.7 Bevis for påståede virkninger**

### **2.7.1 Generelt**

Ifølge bekendtgørelsen skal følgende oplysninger være tilgængelige:

*Bevis for den påståede virkning*

#### **7) Beviserne for den påståede virkning af det kosmetiske middel, når arten af virkningen eller midlet begrundes det.**

Det er særligt vigtigt at kunne dokumentere virkninger, der har sundhedsmæssig betydning for brugerne af produktet. Som eksempel herpå kan nævnes beskyttelsesfaktoren i solcreme, hvor der skal være dokumentation for, at den angivne beskyttelsesfaktor yder den sikkerhed, som påstås. Også en række andre virkninger kan have sundhedsmæssig betydning.

Såfremt et kosmetisk produkt påstås at have en særlig virkning, der giver brugeren forventning om helt specielle effekter ved produktet, skal denne virkning ligeledes kunne dokumenteres, også selvom virkningen ikke har sundhedsmæssig betydning.

Den påståede virkning af et kosmetisk produkt skal bevises ud fra videnskabeligt korrekt udførte forsøg. I det følgende beskrives kort en række principper, der i den forbindelse skal være overholdt. Bilag 3 i denne vejledning er vedlagt som faglig baggrund og vil desuden nærmere uddybe metoder og principper til målinger af effekt.

De principper, som anvendes til vurdering og dokumentation af virkninger og bivirkninger af medicinsk og ikke-medicinsk behandling, kan direkte anvendes på brug af kosmetik.

### **2.7.2 Principper for fremskaffelse af data**

Miljøstyrelsen forventer, at dokumentation for den påståede virkning af det kosmetiske produkt er baseret på videnskabeligt korrekt udførte forsøg, og at målingerne i disse forsøg er relevante for den effekt, der påstås.

Undersøgelserne af den påståede virkning skal desuden være udført på færdige produkter, identiske med de, der markedsføres.

Data indhentet fra laboratorieundersøgelser eller fra litteraturen, bl.a. artikler fra videnskabelige tidsskrifter, for de indholdsstoffer, fra hvilke virkningen forventes, kan ikke erstatte dokumentation i form af en korrekt udført undersøgelse af virkningen af det færdige produkt. Disse data er i stedet værdifulde som baggrundsdokumentation ved fastlæggelse af en relevant test og ved vurdering af opnåede data derfra.

Dokumentationen for en virkning af et stof må ikke tages til indtægt for en påstået virkning af det kosmetiske produkt. Ligeledes må sådanne resultater ikke modificeres i form af fx anprisninger, således at der fremkommer et andet indtryk af produktet end det, der blev dokumenteret/fundet ved undersøgelsen af det kosmetiske produkt.

#### *Fremskaffelse og fremlægelse af data*

Dokumentationen for den påståede virkning skal være fremskaffet fra undersøgelser af produktets virkning på mennesker. Det er vigtigt, at det kosmetiske produkts påståede virkning først undersøges, når det er sikret, at produktet ikke kan være til skade for menneskets sundhed.

Ved undersøgelser på mennesker er der både etiske og praktiske principper der skal overvejes, bl.a. Helsinki Deklarationen vedrørende beskyttelse af personer, der deltager i forsøg, bestemmelser fra Registertilsynet og retningslinjer om god forsøgspraksis, (Good Clinical Practice, GCP). Overholdelse af fuld GCP forventes ikke at kunne opnås ved test af kosmetiske produkter, men principper derfra forventes anvendt. EU's videnskabelige komité (SCCNFP) har desuden beskrevet flere grundlæggende principper og anbefalinger vedrørende anvendelse af forsøgspersoner til undersøgelse af kosmetiske produkter i bilag 12 til et teknisk vejledningsdokument for kosmetiske produkter (3).

Der findes i dag flere non-invasive instrumentelle metoder, hvor produkters påvirkning af huden kan undersøges objektivt og uden indgreb i kroppen. Det er vigtigt, at målingerne er relevante for produktets påståede virkning. Brugerrundersøgelser og undersøgelser af relevante effekter, udført af trænet personale er også anvendelige metoder til undersøgelse af produktets virkning på mennesker.

Der findes i dag også en række *in vitro* testmetoder, men disse giver generelt blot et groft indtryk af produktets virkning på mennesker.

Ved fremsendelse af data, skal testrapporten mindst indeholde en beskrivelse af :

- Hvilke råvarer og/eller produkter der er undersøgt.
- Navn, titel, kvalifikationer og evt. curriculum vitae for den, der har stået for undersøgelse.
- Hvilken metode man har benyttet til indhentning af oplysningerne.
- Hvilke kriterier der er fastlagt for vurderingen.
- Hvilke forhold i øvrigt der har været for gennemførelsen af testen, f.eks. påførings-/frekvens, -område, -mængde etc.

## Referenceliste

1. Bekendtgørelse om kosmetiske produkter. Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 594 af 6. juni 2000 eller efterfølgende udgaver.
2. Kosmetikdirektivet 76/768/EØF med senere ændringer.
3. Notes for Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients for their Safety Evaluation, 3.rev. The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers. SCCNFP/0119/99 Final 23 June 1999.
4. European Pharmacopoeia Supplement 2000, 3.ed. Council of Europe, Strassbourg.
5. The United States Pharmacopeia.
6. Guidelines for Good Manufacturing Practice of Cosmetic Pro-
7. Bekendtgørelse om klassificering, emballering, mærkning, salg og opbevaring af kemiske stoffer og produkter. Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse nr. 734 af 31. juli 2000 eller efterfølgende udgaver.
8. Kommissionens direktiv 84/449/EØF af 25. april 1984, om sjette tilpasning til den tekniske udvikling af Rådets direktiv 67/548/EØF om tilnærmelse af lovgivning om klassificering, emballering og mærkning af farlige stoffer. Bilag B: Metoder til bestemmelse af toksicitet.
9. Kommissionens direktiv 92/69/EØF af 31. juli 1992 om syttende tilpasning til den tekniske udvikling af Rådets direktiv 67/548/EØF om tilnærmelse af lovgivning om klassificering, emballering og mærkning af farlige stoffer.
10. OECD's Guidelines for the Testing of Chemicals. Organisation for the Economic Cooperation and Development.
11. Technical Guidance Document in Support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances, Part I.

# Bilag 1

## Checkliste til fremskaffelse af oplysninger om kosmetik

ifølge Miljø- og Energiministeriets bekendtgørelse om kosmetiske produkter, § 32

**Handelsnavn** \_\_\_\_\_

### 1. Sammensætning op til 100%

**Stofnavn/kemisknavn, CAS-nr., INCI-navn, EINECS/ELINCS, %-indhold og funktion/beskrivelse af hvert indholdsstof i det kosmetiske produkt**

ad 1 se bilag \_\_\_\_\_  
ad 2 se bilag \_\_\_\_\_  
ad 3 se bilag \_\_\_\_\_  
ad 4 se bilag \_\_\_\_\_  
ad 5 se bilag \_\_\_\_\_  
osv.

### 2. Fysisk/kemiske specifikationer for råvarerne, indhold af evt. urenheder

ad 1 se bilag \_\_\_\_\_  
ad 2 se bilag \_\_\_\_\_  
ad 3 se bilag \_\_\_\_\_  
ad 4 se bilag \_\_\_\_\_  
ad 5 se bilag \_\_\_\_\_  
osv.

**Fysisk/kemiske specifikationer for færdigvaren, indhold af evt. urenheder**

se bilag \_\_\_\_\_

**Mikrobiologisk kontrol af råvarerne**

se bilag \_\_\_\_\_

**Mikrobiologisk kontrol af færdigvaren**

se bilag \_\_\_\_\_

### 3. Fabrikationsmetoden

Produktionsforskrift, se bilag \_\_\_\_\_

Batchjournal, se bilag \_\_\_\_\_

### 4. Sikkerhedsevaluering

Råvarernes toksikologiske profil:

#### **Ingredienser (se pkt. 1)**

ad 1 se bilag \_\_\_\_\_

ad 2 se bilag \_\_\_\_\_

ad 3 se bilag \_\_\_\_\_

ad 4 se bilag \_\_\_\_\_

ad 5 se bilag \_\_\_\_\_

ad 6 se bilag \_\_\_\_\_

ad 7 se bilag \_\_\_\_\_

ad 8 se bilag \_\_\_\_\_

ad 9 se bilag \_\_\_\_\_

osv.

#### **Typisk anvendelse af færdigvaren: (se vejledningen, kap. 2-4)**

Påføringsområde

Påføringsfrekvens

#### **Sikkerheden for færdigvaren, konklusion:**

### 5. Navn, adresse på den ansvarlige for sikkerhedsevalueringen:

CV: se bilag \_\_\_\_\_

### 6. Uønskede virkninger for færdigvaren:

se bilag \_\_\_\_\_

### 7. Beviserne for færdigvarens påståede virkning:

se bilag \_\_\_\_\_

## Bilag 2

### Litteraturliste

#### Forslag til opslagsværker, der vil være egnede til indhentning af oplysninger til udarbejdelse af den generelle toksikologiske profil for råvarerne:

Cosmetic Ingredient Review, CIR rapporter. The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association. Løbende udgivelser.

Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 31. ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996.

International Cosmetic Ingredient Dictionary, 7.ed. Washington DC, The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, 1997.

de Groot, A.C., Weyland, J.W., Nater, J.P.: Unwanted Effects of Cosmetics and Drugs used in Dermatology, 3.ed. Amsterdam: Elsevier Science B.V.,1994.

Richardson, M.L. and Gangolli, S.: The Dictionary of Substances and their Effects. Royal Society of Chemistry 1992-1994.

Fisher, A.A.: Contact Dermatitis, 3.ed.Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.

#### Databaser, der vil være egnede:

**MEDLINE** (Medical Literature Analysis and Retrieval System (MEDLARS®) on-line)  
Producer / publisher:  
National Library of Medicine (NLM)  
Medlars Management Section  
8600 Rockville Pike  
Bethesda, MD 20894, USA

MEDLINE corresponds to three print indexes: Index Medicus™, Index to Dental Literature, and International Nursing Index.

**TOXLINE** (Toxicology Information On-line)  
Producer / publisher:  
National Library of Medicine (NLM)  
Specialized Information Services  
8600 Rockville Pike  
Bethesda, MD 20894, USA

TOXLINE comprises several individual sub-files supplied by different producers.



**RTECS** (Registry of Toxic Effects of Chemical Substance)  
Producer / publisher:  
RTECS is built and maintained by the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) of the Department of Health and Human Services of the United States of America  
4676 Colombia Parkway, Cincinnati  
Ohio 45226, USA

**EMBASE** (Excerpta Medica Database)  
Producer / publisher:  
Elsevier Science B.V.  
Secondary Publishing Division  
Molenwerf 1  
NL-1014 AG Amsterdam

EMBASE corresponds to the printed Excerpta Medica Sections.

**BIOSIS PREVIEWS**  
Producer / publisher: BIOSIS  
2100 Arch Street  
Philadelphia, PA  
USA

BIOSIS PREVIEWS® contains citations from Biological Abstracts® (BA), Biological Abstracts/RRM® (Reports, Reviews, Meetings (BA/RRM), and BioResearch Index® (BioI), the major publications of BIOSIS® (BA/RRM is the successor to BioI beginning in 1980).

**IPA** (International Pharmaceutical Abstracts)  
Producer / publisher: American Society of Hospital Pharmacists  
7272 Wisconsin Avenue  
Bethesda, MD 20814  
USA

and

American Society of Health-System Pharmacists  
Dr. Dwight R. Tousignaut or Kate Gibbons  
Database Services  
7272 Wisconsin Avenue  
Bethesda, MD 20814

## **CHEMICAL ABSTRACTS**

Producer / publisher:  
Chemical Abstracts Service  
2540 Olentangy River Road  
P.O. Box 3012  
Columbus, OH 43210-0012  
U.S.A.

The database corresponds to the printed version.

## **SCISEARCH**

Producer / publisher:  
Institute for Scientific Information (ISI)  
3501 Market Street  
Philadelphia, PA 19104  
USA

SciSearch corresponds to the printed Science Citation Index® (SCI®) and contains additional records from the Current Contents® series of publications that are not included in the print version of SCI.

## **Bilag 3**

Synopsis prepared by Prof. Jørgen Serup. M.D., Ph.D.  
Ingeborgvej 42, DK-2900 Hellerup, Denmark

# **Synopsis of efficacy testing of cosmetic products**

Danish Environmental Protection Agency  
Ministry of Environment and Energy

**June 28, 2000**

## Contents

Introduction.....	3
Aim.....	4
Documentation of biomedical efficacy in perspective .....	4
The Declaration of Helsinki and protection of subjects participating in trials .....	5
The ICH tripartite guideline for good clinical practice .....	6
Ambition level for substantiating the efficacy of cosmetic products .....	8
<i>Colipa Guidelines for the evaluation of the efficacy of cosmetic products</i> .....	8
Study objectives and reported endpoints in trials documenting the efficacy of cosmetic products.....	9
Instrumental evaluation of efficacy in humans using noninvasive techniques.....	9
Information on raw materials and ingredients in substantiating the efficacy of a final product.....	11
In vitro efficacy models .....	12
Reference to literature .....	13
General principles and conclusion .....	13
Notes on design and critical elements in human testing of the efficacy of cosmetic products .....	14
References .....	19
Annex: terminology.....	20

## **Introduction**

Council Directive 93/35/EEC of 14 June 1993 (the Cosmetics Directive) (1), which has been implemented in Denmark, states in Article 7a, 1.g:

The manufacturer or his agent or the person to whose order a cosmetic product is manufactured or the person responsible for placing an imported cosmetic product on the Community market shall for control purposes keep the following information readily accessible to the competent authorities of the Member State concerned at the address specified on the label in accordance with Article 6 (1) (a):

...

g) proof of the effect claimed for the cosmetic product, where justified by the nature of the effect or product.

The Cosmetics Directive defines the nature of the effects of cosmetic products in Article 1, 1:

A “cosmetic product” shall mean any substance or preparation intended to be placed in contact with the various external parts of the human body (epidermis, hair system, nails, lips and external genital organs) or with the teeth and the mucous membranes of the oral cavity with a view exclusively or mainly to cleaning them, perfuming them, changing their appearance and/or correcting body odours and/or protecting them or keeping them in good condition.

Thus, depending on the nature and claimed effect(s) of the product, documentation must be available, organized and presented swiftly to competent authorities upon request to the responsible person or party. To be appreciated fully, the documentation must directly address skin signs and phenomena. Effects may include product-induced changes noticeable during product use, protective effects of the product against various insults or prophylactic effects in which untreated skin suffers damage or spontaneous worsening, whereas treated skin remains unaffected or in a favourable condition.

The European Union and the responsible authorities in Denmark have not yet given any detailed guidance to the cosmetic industry on the principles and methods for proper testing of efficacy of cosmetic products, although the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers recently discussed and finally adopted basic criteria for protocols and human testing of skin compatibility (2,3).

### **Aim**

The aim of this synopsis is to outline principles and standards for efficacy testing of cosmetic products that can be used by both responsible authorities in evaluating products and substantiation and the industry in planning efficacy trials. The standards considered primarily apply to the products that, due to their nature, need justification, but the standards are generic and can be applied to cosmetic products in general.

The synopsis focuses on efficacy and does not address safety issues.

### **Documentation of biomedical efficacy in perspective**

In the history of science, efficacy documentation has passed through phases of hypothetical consideration with deduction to clinical situations, empirical experiments in animals and humans, studies of cases and smaller groups, controlled trials and finally randomized controlled trials, introduced more than 50 years ago and now universally accepted as the gold standard for establishing truth in biomedical research with a clinical objective. Further, according to international consensus, a single randomized controlled trial may not suffice to establish a valid general conclusion, and one or more confirmatory trials at additional centres may be required to establish proof in a larger geographical territory.

Several systems have been described for evaluating quality in research. These are condensed into a concept widely used under the name evidence-based medicine.

According to evidence-based medicine, the validity of trials may be ranked as follows (modified from Eccles et al. (4)):

- 1a) evidence according to meta-analysis and systematic review of a number of randomized controlled trials;
- 1b) evidence according to a minimum of one randomized controlled trial;
- 2a) evidence according to a minimum of one controlled trial with no randomization;
- 2b) evidence according to a directly relevant and valid test method;
- 3) evidence according to a valid test method of indirect relevance, for example descriptive trial(s), correlations with other groups and case-control studies; and
- 4) evidence according to case reports, small series, expert statements and reviews.

The principles of evidence-based medicine are not limited to evaluating therapies, whether medicinal or non-pharmaceutical, but are also applied to diagnostic tests and prognostic and preventive studies and are used to evaluate adverse reactions. The principles of evidence-based medicine

can be directly adopted as a system for evidence-based cosmetic treatment.

The need for systematic reviews in medicine has resulted in the Cochrane Library (<http://www.cochrane.co.uk>), a huge database started in 1992 by scientific reviewers based on the proposal of Professor Archie Cochrane, with updated and systematic reviews primarily on therapies and prophylaxis. Reviews are based exclusively on randomized controlled trials. A Cochrane Skin Group was started in 1997 (<http://www.nottingham.ac.uk/~muzd>).

Thus, the randomized controlled trial is applicable to many disciplines in biomedical research testing intervention in body, mind or the environment, and this gold-standard design is directly applicable to the documentation of cosmetic products as well as the development of pharmaceutical products.

### **The Declaration of Helsinki and protection of subjects participating in trials**

The Declaration of Helsinki, adopted in 1964 by the 18th World Medical Assembly, is an ethical recommendation guiding physicians in biomedical research involving human subjects. It has been amended four times, most recently in October 1996. The aim is to protect the integrity and well-being of a subject in a biomedical study by ensuring proper risk assessment and consideration of ethics by an independent review board. Study participants must be well informed and grant written acceptance: informed consent. The Declaration of Helsinki also addresses critical aspects of research such as the study programme and conduct and the educational needs of the research group.

Denmark adopted these principles in 1992 by adopting the Act on a Scientific-Ethical Committee System and the Treatment of Biomedical Research Projects. Such evaluation is required in every biomedical project that includes humans. In Denmark a system with a number of regional ethics committees and one central committee was established. The nature of a cosmetic product, the claim and the study design may determine whether a study is considered biomedical or not. To assess trials, ethics committees in Denmark need a study protocol, a summary for laypeople, the written information provided to subjects entering the study and an informed consent form. The relevant committee can decide based on informal consultation that the trial is not considered biomedical. Thus, a regional ethics committee must be consulted before any human trial on a cosmetic product is started.

Study data are often stored in electronic registers. The Public Authorities' Registers (Consolidation) Act from 1978 applicable to a broad range of electronic registers states that registers with personal information in

which the integrity of the registrants is at risk must be approved by the Data Surveillance Authority, and the register used must be considered secure. Council Directive 95/46/EC of 24 October 1995 (5), which is not yet fully implemented in Denmark, also instituted such protection. In Denmark, under the present rules and administrative practices, any study registered electronically, or manually, containing personal information must be protected under the auspices of the Data Surveillance Authority after evaluation of the study and the security of the register. Thus, the Agency must approve in writing every systematic study of cosmetic products in Denmark. The Agency requests for the purpose of their assessment a brief description of the trial with emphasis on register and data protection.

### **The ICH tripartite guideline for good clinical practice**

The ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) guideline for good clinical practice (ICH GCP), which was primarily developed to document pharmaceutical products, is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects (6). Compliance with this now internationally implemented standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki and that the clinical trial data are credible. The declared objective of the ICH GCP Guideline is to provide a unified standard for the European Union, Japan and the United States as a basis for mutual recognition of clinical data by the regulatory authorities in those three jurisdictions.

The ICH GCP guideline is based on the following general principles.

- Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, including informed consent and confidentiality covering any record or document.
- Trials should be scientifically sound and described in a clear, detailed protocol, and the anticipated benefits should justify the anticipated risks.
- Trials should be conducted in compliance with a protocol that has received prior approval by an ethics committee.
- A physician or dentist should always be responsible for medical decisions and the medical care given.
- Test personnel should be adequately educated and trained.
- All clinical trial information should be recorded, handled and stored in a way that allows it to be accurately reported, interpreted and verified.



- Investigational products should be manufactured, handled and stored according to good manufacturing practice and used according to the protocol.
- Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.

The randomized controlled trial in humans is essential in the ICH GCP. The pharmaceutical industry swiftly adopted ICH GCP during 1997, allocated the necessary resources and established elaborate in-house systems with standard operating procedures, quality assurance and quality control. A major educational effort has been undertaken and resulted in an enthusiastic GCP culture in which things are not underdone. Investigators, project leaders, monitors and quality control officers have refined test practices and helped GCP conduct in several ways. The implementation and maintenance of the guideline has become a continuing process with constant refinements and educational activities.

The GCP guideline is directly applicable to the efficacy testing of cosmetic products.

#### **Ambition level for substantiating the efficacy of cosmetic products**

The ICH GCP guideline is directly applicable to trials of cosmetic products on humans. This offers responsible authorities and the product users the highest level of certainty that claims made for cosmetic products hold true. The pharmaceutical industry has demonstrated that GCP systems can be practised to a high degree of sophistication, but establishing and maintaining GCP are costly. The pharmaceutical industry has a long tradition of clinical trials based on various national GCP systems introduced some years ago. This platform was important in the successful introduction of ICH GCP during 1997. The same platform is not present in the cosmetic industry, which additionally may have a different company profile, with few large and numerous small and medium-sized enterprises. Thus, an advanced system such as ICH GCP that ensures the credibility of trials in humans is not yet fully and immediately applicable to cosmetic product efficacy testing. Nevertheless, essential elements can be adopted.

#### **Colipa Guidelines for the evaluation of the efficacy of cosmetic products**

Colipa (the European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association) represents European manufacturers of cosmetic products. In August 1997, Colipa published *Guidelines for the evaluation of the efficacy of cosmetic products*, with general information and some statements about human testing, instrumental evaluation and non-human models (7). The guidelines list essentials such as the need for a formal protocol, a responsible person, the objective and relevance of the trial, schedule,

statistics and recording and interpreting the results. Nevertheless, the value of the guidelines is restricted by the lack of detailed information and a lack of opinion about the essential elements needed for a trial or documentation to be conclusive. It can only serve as a loose framework to inspire cosmetic scientists. The guidelines accept studies carried out on non-human models and published data on ingredients as documentation of the final product.

The industry probably has a number of in-house standards for efficacy testing in a company context, but such standards, which are likely to be detailed, have typically not reached the public domain. In-house standards may be relevant for authorities in assessing individual products if they are made transparent.

### **Study objectives and reported endpoints in trials documenting the efficacy of cosmetic products**

A logical prerequisite for substantiation of a claim in a trial is that the claim be identical to a defined endpoint in a trial. Studies may have one primary endpoint covering the main claim of the product and a number of secondary endpoints. People use cosmetic products to achieve cutaneous effects that they can see using the naked eye, feel with their fingers or smell. Endpoints assessed by users themselves or a representative panel of observers have first-line relevance. In-use assessment by specially trained evaluators may produce more precise and reproducible information on a smaller sample. Scoring scales and visual analogue scales are typically used in such assessment. Scores and scales must display the full range of expected effects in a reasonably balanced way.

Claims as understood by lay consumers may easily differ from claims worded on package inserts and other written material and defined endpoints in trials, and it must be critically considered that there be no deviation in meaning or appreciation from the trial endpoint to the claim understood by the consumer in real-world situations.

Surrogate endpoints are study objectives that provide indirect evidence about the postulated effect of the product on a user. Surrogates may be quantitative and measurable with very high precision and allow very detailed and reproducible information on a small sample and may therefore be more operable than direct user endpoints. Surrogates may include skin structure and function variables measured with noninvasive instrumental methods, chemical and physical properties, and others. However, the validity of a surrogate endpoint depends entirely on its relevance to the in-use situation under real conditions.

The outcome of in vitro testing and arguments based on product composition clearly represent non-human data distant from real endpoints in a user situation.

### **Instrumental evaluation of efficacy in humans using noninvasive techniques**

Several biophysical and computerized methods for objectively characterizing skin structure and function without invading the skin or interfering with the function measured have been developed in recent decades. The techniques characterize: surface properties such as scaling and dryness, colour and pigmentation (colorimetry), relief and wrinkles (profilometry); skin structures (high frequency ultrasound, confocal microscopy); functions such as blood flow (laser Doppler scanning), surface lipids and sebum production (sebumetry), water evaporation and sweating (evaporimetry); and other parameters. The methods typically measure selected properties dependent on the measuring principle and not overall endpoints as normally appreciated by product users in their self-assessment. Many of the techniques are highly precise and accurate, and significant changes may be demonstrable in a limited number of individuals. Hydration, blood flow, skin elasticity, skin thickness and dermis structure are examples of parameters that can be quantified noninvasively using techniques but only assessed with difficulty clinically. Various methods have been formally validated in published guidelines describing typical variables such as measuring conditions and needs for preconditioning of the test individual, laboratory room conditions, instrumental variation and calibration.

The critical factors in noninvasive techniques are as follows.

- The parameter measured must be relevant to the effect of the product and the claim.
- The laboratory facility must be adequate.
- Staff must be specially educated and trained in the test method and procedure.
- Instruments and measurement must be described in a standard operating procedure, and existing guidelines should be followed.
- The instrument used must be calibrated and stable and remain so during the trial.
- Test subjects must be well informed and adequately preconditioned before measurement.
- The recorded data and samples taken must be properly labelled, handled and processed.

The relevance of the parameter measured, direct or surrogate, is an important issue that requires special argument in a trial. Because of the nature of the techniques, a narrow feature is typically measured under special conditions (such as magnification, amplification or filtering) and with high precision.

When noninvasive techniques are being used to substantiate the final product as a stand-alone test, the researcher and the sponsoring company have a special obligation to argue the relevance of the test relative to the effect, claim and use of the final product and the precision and validity of the instrument and the test procedure actually used in the trial.

Thus, noninvasive techniques may measure endpoints in the documentation of efficacy of final products in trials in humans and even evaluate the endpoint as a stand-alone test if the test can be argued to be relevant and valid in relation to the effect and the product claim. The format of the basic design must be a randomized controlled trial.

The standardization group on noninvasive methods of the European Society of Contact Dermatitis published in the journal *Contact Dermatitis* various formal guidelines on instrumental evaluation of skin: transepidermal water loss, colour and blood flow. The *Handbook of non-invasive methods and the skin* provides detailed information on noninvasive methods used for efficacy documentation (8). An informal group named EEMCO (European Group for Efficacy Measurements on Cosmetics and other Topical Products) including industry representatives published various introductory reviews on measuring techniques such as colorimetry and skin elasticity and a guidance paper on clinical evaluation of dryness, which can be used in validating instrumental methods for measuring skin hydration (9).

### **Information on raw materials and ingredients in substantiating the efficacy of a final product**

The efficacy of a final product may refer to a single ingredient, a number of ingredients acting together, the base as such or the complete product. The physicochemical properties and the purity of ingredients, the supplier and the supplied batch of raw material and the whole manufacturing process are known variables influencing the final product. The efficacy of a final product cannot, in general, be proven directly from the recipe listing individual ingredients for the reasons mentioned above, although efficacy may be predicted and argued with some precision depending on the recipe and the background knowledge. Exceptions may occur when, for example, a chemically well characterized ingredient exerts a known, strong effect and is also evaluated with respect to requirements in a formulation and found uncomplicated to formulate or relatively independent of the vehicle. Essentials such as the relationship between dose and concentration or dose and effect, optimum pH and ingredient stability must be known. Peeling agents, acting as corrosive irritants, may represent such an exception, although efficacy always varies somewhat according to vehicle composition and properties.

Thus, strong arguments are needed to substantiate the efficacy of a final product based on information about the recipe and individual ingredients,

and proof of efficacy of final products should, with exceptions, depend on the outcome of relevant testing in humans with application of the product according to anticipated use.

Minor modifications of formulations for which claims have already been established and efficacy proven are a special issue. Proof of efficacy may be maintained if arguments are presented that the change is unimportant for the efficacy endpoint.

Products manufactured using the same recipe by different companies or the same company in different plants are not automatically biologically equivalent. Chemical and physical characterization of the original product and the copy may suffice for documenting equivalence, and this may be backed up by demonstrating similar penetration of the product or essential ingredients into artificial or human skin. A range of sophisticated techniques are known from skin pharmacology.

Efficacy testing directly in humans remains the ultimate test.

### **In vitro efficacy models**

A number of in vitro efficacy models exist. These models can be useful tools in the research and development of a product, for example for the purposes of selecting the best ingredient among various options, for estimating the relationship between dose and efficacy in the laboratory and for other purposes that lead to a best-fit product candidate that is ready to be tested in humans. Nevertheless, in vitro testing can only provide a rough estimate and only add marginal information about a final product unless the test in a proper document has been validated in relation to the anticipated human in-use situation and deemed suitable for substantiating the efficacy of such a final product with respect to the specified effect.

Thus, in vitro tests are important research tools. Nevertheless, these tools are generally not acceptable in documenting the efficacy of final products unless their validity with regard to user relevance and the claim of the product is documented.

### **Reference to literature**

Reference to literature is important in explaining the background of a product, discussing the findings of a test and determining the validity of a test method. Thus, critical review and reference to literature is an important instrument in the process of substantiating the efficacy of cosmetic products in various ways but in itself never comprises proof replacing a randomized controlled trial. Literature remains indicative. Referenced literature must be in depth and complete and at an academic level, carefully selected on rational grounds and presented in a non-

promotional way with balanced information about advantages and disadvantages.

### **General principles and conclusion**

Any claim that must be verified based on the nature of the product and that can be measured must be documented in a randomized controlled trial in humans who are a representative sample of the anticipated user group.

Trials in humans must be conducted in accordance with the intention and main principles of the ICH harmonized tripartite guideline for good clinical practice, which gives international ethical and scientific quality standards for designing, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects, but strict adherence to this guideline is not realistic and therefore not felt mandatory in documenting the efficacy of cosmetic products.

Documentation must be based on testing of the final product identical to the product to be marketed.

Claims must be identical to endpoints measured in trials.

User self-assessment and evaluation of user-relevant effects by panellists or trained observers are gold-standard endpoints in trials. Endpoints representing skin structure and function measured by biophysical methods are also acceptable as endpoints if the methods are validated and demonstrated to be precise and if results are shown to be directly relevant to the claimed effect in users.

Data on raw materials and ingredients in a product, pure laboratory testing and reference to the literature are generally informative but not acceptable for documenting the efficacy of a final cosmetic product.

Documentation must always be scientifically sound and relevant to the claim and the intended use of the product.

The documentation must not make claims or be laid out in such a way that various statements dilute, scatter or modify or deviate in opinion or impression from what was actually documented through experimentation.

### **Notes on design and critical elements in human testing of the efficacy of cosmetic products**

As stated above, the elaborate ICH GCP system for human testing is not considered to be realistic for the cosmetic industry at this time. Elements that may be sought implemented immediately in efficacy testing of cosmetic products are addressed in the following.

### *Evidence-based documentation of the efficacy of cosmetic products*

For cosmetic products, as a general rule, the acceptable rank of evidence should be category 1: a minimum of one well-conducted randomized controlled trial. Category 2a may also be acceptable if proper blinding and randomization cannot be conducted for technical or ethical reasons, for example in the documentation of a peeling agent when visible irritation is closely linked with efficacy. Category 2b is acceptable if the test method actually used is validated and its user relevance documented, including determination of the minimum user-relevant difference.

### **Ethical testing**

The spirit of the Declaration of Helsinki would indicate that written information and informed consent should be standard in cosmetic product testing, although it may not be formally required depending on evaluation of a particular trial by a local review board. In Denmark the Data Surveillance Authority must approve a study. Ethics and testing of cosmetic products were addressed previously in this synopsis.

### **Sponsor and dossier on efficacy**

A sponsoring company, institution or person should be assigned to take the main responsibility, including liability, for test subjects. This sponsor should organize a dossier on efficacy documentation, properly secured and with all relevant trial material readily available. British Standard BS 5454:2000 (10) addresses storage conditions and secure storage of source data and documents.

### **Who can be accepted as responsible for cosmetic product testing?**

Cosmetic products are not medicines and differ formally and by their nature and effect-to-safety ratio from medicinal products, and a researcher with documented relevant education and qualification can therefore take responsibility for a test and a research team. Qualifications can be documented in a curriculum vitae and an educational record. Supervision by a physician is not felt necessary unless a medical problem arises or is likely to arise.

### **Trial protocol**

A detailed trial protocol must be prepared before the trial is conducted and properly dated and signed off by the investigator and the sponsor.

### **Trial design**

A randomized controlled trial in humans is the gold standard to be used whenever applicable, independent of the trial endpoint and the method of recording.

### **Comparator product**

A placebo control should be chosen whenever possible. When efficacy is supposed to be related to a single or a few ingredients that can be omitted in the formulation without changing its physical properties and odour, such a placebo formulation without active ingredient(s) is preferable. Special attention should be focused on the need for similarity between test product and comparator with respect to fragrance and odour, viscosity and colour. It may sometimes be impossible to identify or omit active ingredients. A marketed, neutral product claimed to be a moisturizer or a cream base or an otherwise relevant but inert marketed product similar to the test product with respect to odour, viscosity and colour may be chosen as the comparator. The relevant fragrance may be added to the comparator product, if necessary, to approximate similarity. An experimental formulation may also be used, but this must be formulated as an inert reference without any anticipated endpoint effect, positive or negative, that could invalidate it as a comparator formulation. The lack of difference between investigational and comparator products in physical properties may be documented in the laboratory and confirmed in a pilot study in humans that also addresses odour.

### **Production of test product**

Test products should be produced under quality conditions according to the Council of Europe Guidelines for Good Manufacturing Practice of Cosmetic Products (GMPC) from 1995 (11), ideally after scale up in the production line used for the final production.

### **Calculation of sample size to estimate the size of the groups needed**

The state-of-the-art requirement in trials is a statistical power calculation by a statistician. True differences are overlooked if groups are too small, especially if the expected endpoint difference among groups compared is minor and the variation in the measured endpoint is major. It is in the interest of the sponsor that test groups not be too small and that true effect as a basis for claims not be overlooked. Groups smaller than 20 are not usually considered convincing in substantiating cosmetic products that normally induce minor changes, in contrast to medicinal products used for skin diseases. Depending on the study and products tested, major statistically significant differences obtained in groups smaller than 20 might arouse suspicion that the study suffers from a major bias or imperfection of blinding, for example, related to the selection of test subjects, the cosmetic products applied or the measuring methods.



### **Selecting test subjects according to defined inclusion and exclusion criteria**

Study groups must realistically represent the range of anticipated users of the product with respect to such factors as sex, age and social class. Participants with skin diseases or sun-damaged skin may invalidate the results. Positive (inclusion) and negative (exclusion or non-inclusion) criteria should be defined in the trial protocol.

#### *Quantitative and qualitative endpoints and claims: examples*

1. Quantitative endpoints and claims can be measured and must be documented by a relevant method from natural sciences.

*Example 1.* A product is claimed to increase hair growth. This can be documented by serial standard photographs and blinded scoring by trained evaluators, by trichograms that measure the number of hairs per unit of area, by trichograms with measurement of growth rate or by gravimetric determination of hair growth in a defined area. The user-relevant differences have to be known in advance.

*Example 2.* A product is claimed to reduce the number and size of wrinkles. This can be documented by the user's and evaluator's scoring or assessment on a visual analogue scale, by serial standard photos and blinded scoring or by a skin surface replica and profilometry using predetermined limits for user relevance. A difference in skin microrelief determined on a skin surface replica under magnification and special lighting is not automatically relevant to the user.

2. Qualitative endpoints and claims may be documented by a relevant method known from psychology, if this is considered relevant for a cosmetic product.

*Example 3.* A product is claimed to increase sexual attractiveness. This can be tested in a relevant test panel.

*Example 4.* A product is claimed to make the user feel younger. This can be tested in a relevant group of potential users giving their self-assessment.

Qualitative claims for cosmetic products are common and may be regarded as artistic and therefore not misleading, and special testing may not be felt necessary.

### **Endpoints and measuring methods**

The protocol must define the endpoints to be measured and position them as primary and secondary. The relevance of endpoints must be discussed

and argued. Special consideration is obligatory if the endpoint is a surrogate. Measuring methods may be categorized as follows:

- *User self-assessment.* The user herself or himself evaluates the skin structure and function or the subjective feeling defined in the protocol that is expected to be influenced by the treatment and evaluated according to a scoring scheme or a visual analogue scale.
- *Examination by a panel of evaluators.* Observers with a defined background perform the evaluation as objectively as possible according to a defined system (see above).
- *Instrumental measurement.* A measuring device is used following its validation before the trial according to a standard operating procedure describing measuring conditions and variables. The operator must be educated and trained in the use of the instrument.
- *According to samples.* Samples such as scales and surface biopsies may be taken for additional evaluation according to the protocol.

### **Statistical methods and blinding**

The protocol must outline the method of randomization, data processing and statistical methods to be used for data analysis. The analysed sample must include all treated subjects according to the intention-to-treat principle, and drop-outs should be reported in detail. Coding must be used vigorously as an instrument in blinding the trial .

#### *Unblinding and reporting*

The subjects should not be unblinded until the data are checked for completeness and correctness, the database formally locked and the statistical calculation concluded. Finally, the study should be disseminated in a written report with all study data tabulated in an annex to clarify any discrepancy or incorrectness that might be considered in the future. It is crucial for the credibility of a trial that the original results can be inspected and recalculated.

#### *Archiving*

The source data, source documents and other relevant documentation are archived. Archiving must be organized and secure (10). It must be possible at any time to verify that the subjects really existed, that the trial really took place etc. and that there is no suspicion of fraud.

### **Computer validation**

The computer software used should be specified and databases and data operations should be validated. The US Food and Drug Administration prepared guidance for industry on this (12).

### **Study conduct and monitoring**

Study conduct can be improved if recorded details are pencilled in case report forms and dated and signed by a responsible person, and if the correctness of recordings is checked by an impartial person: a monitor not directly involved with the recording. It should be ensured that the study complies with the protocol. Notes for the file and protocol amendments must be made if changes are introduced.

#### *Quality assurance, quality control and auditing*

The credibility of a study depends on control of the trial by a monitor while it is ongoing and on independent quality control and auditing by quality control inspectors. They must check the formal status of the trial including legal approvals and consent form, the test facility and staffs involved, the investigational and comparator products and other factors. They prepare a written report on compliance and deviations in study conduct related to the protocol, standard operating procedures etc. Auditing must include a check of relevant source data and documents such as case report forms and their archiving. Auditing is also necessary to ensure that procedures for blinding and randomization are not invalidated and that fraud is beyond suspicion.

### **Adverse events and reactions**

Adverse events and reactions should be systematically looked for and registered, and a physician should be contacted if health concern arises.

### **References**

1. Council Directive 93/35/EEC of 14 June 1993 amending for the sixth time Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products ([http://europa.eu.int/eur-lex/en/lif/dat/1993/en\\_393L0035.html](http://europa.eu.int/eur-lex/en/lif/dat/1993/en_393L0035.html)). *Official Journal of the European Communities* 1993;L151(23/6):32–37 (accessed 27 June 2000).
2. Scientific Committee on Cosmetics and Non-food Products intended for Consumers. *Opinion concerning guidelines on the use of human volunteers in compatibility testing of finished cosmetic products – adopted by the Scientific Committee on Cosmetics and Non-food Products intended for Consumers during the plenary session of 23 June 1999* ([http://europe.eu.int/comm/dg24/health/sc/sccp/out87\\_en.html](http://europe.eu.int/comm/dg24/health/sc/sccp/out87_en.html)). Brussels, European Commission, 23 June 1999 (accessed 27 June 2000).
3. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products intended for Consumers. *The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products intended for Consumers opinion concerning basic criteria of the protocols for the skin compatibility testing of potentially cutaneous irritant cosmetic ingredients or mixtures of ingredients on human volunteers*

- ([http://europa.eu.int/comm/dg24/health/sc/sccp/out101\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/dg24/health/sc/sccp/out101_en.pdf)). Brussels, European Commission, 8 December 1999 (accessed 27 June 2000).
4. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *British Medical Journal* 1998;316:1232–35.
  5. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data ([http://europa.eu.int/eur-lex/en/lif/dat/1995/en\\_395L0046.html](http://europa.eu.int/eur-lex/en/lif/dat/1995/en_395L0046.html)). *Official Journal of the European Communities* 1995;L281(28/11):31–50 (accessed 27 June 2000).
  6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *Guideline for good clinical practice* (<http://www.ifpma.org/pdfifpma/e6.pdf>). Brookwood Medical Publications, Brookwood, Surrey, 1997 (accessed 27 June 2000).
  7. Colipa. *Guidelines for the evaluation of the efficacy of cosmetic products*. Colipa, Rue du Congrès, 5-7B, B-1000 Brussels, Belgium, phone +32 (2) 2276610, fax +32 (2) 2276627.
  8. Serup J, Jemec GBE, ed. *Handbook of non-invasive methods and the skin*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1995.
  9. Serup J. EEMCO guidance for the assessment of dry skin (xerosis) and ichthyosis: clinical scoring systems. *Skin Research and Technology* 1995;1:109–14.
  10. Council of Europe. *Guidelines for Good Manufacturing Practice of Cosmetic Products (GMPC)*. Council of Europe Publishing, Council of Europe, F-67075 Strasbourg Cedex, 1995.
  11. British Standards Institution. *British Standard recommendations for storage and exhibition of archival documents*. British Standards Institution, 2 Park Street, London W1A 2BS, UK, phone +44 (071) 6299000, 2000 (BS 5454:2000).
  12. US Food and Drug Administration. *Guidance for industry: computerized systems used in clinical trials* ([http://www.fda.gov/ora/compliance\\_ref/bimo/ffinalcct.htm](http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/ffinalcct.htm)). US Food and Drug Administration, Division of Compliance Policy, 1999 (accessed 27 June 2000).
  13. Spilker B, ed. *Guide to clinical trials*. Raven Press, New York, 1991.

### **Annex: terminology**

The terms used in this synopsis originate from scientific use. The terms are arranged alphabetically and explained in the context of documenting the efficacy of cosmetic products.

**Adverse event or adverse product reaction**

An event is any untoward biomedical occurrence in a subject during a trial; a reaction is an untoward occurrence that is possibly or likely related to the product.

**Audit**

A systematic and independent examination of trial-related activities and documents to determine whether the evaluated trial-related activities were conducted and the data were recorded, analysed and accurately reported according to the protocol, operating procedures, recommended practices and applicable regulatory requirements.

**Bias**

A point of view that prevents impartial judgement on issues relating to that point of view. Trials attempt to control this through double blinding. Bias is also any tendency for a value to deviate in one direction from the true value. May be prevented by various techniques, including randomization.

**Blinding**

A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment. Single-blinded usually refers to the subjects being unaware of the assignment, and double-blinding usually refers to the subjects, investigator, monitor and data analyst being unaware of the assignment.

*Case report form*

A printed or electronic document designed to record all the information the protocol requires to be reported on each trial subject.

**Claim**

The product claim is the effect of the final product as written in text on the physical product, any package insert, the package or brochures or other written material prepared to inform the user. Claims may also appear in other media such as advertisements, in the format of images and in electronic versions. There may be a primary claim and a number of secondary claims. Claims may also be multiple with no clear rank order.

**Comparator product**

A reference treatment in a trial: a placebo, a marketed product or another relevant comparator treatment.

**Compliance**

Adherence to all trial-related requirements and the applicable regulatory requirements.

**Control(s)**

A reference test object or treatment (comparator product, placebo or negative control) without effect or with documented action (comparator product, active control or positive control). Control(s) may also refer to reference subject(s) meeting various criteria for inclusion and exclusion in the trial.

**Documentation**

All records in any form that describe or record the methods, conduct and results of a trial, the factors affecting a trial and the actions taken.

**Endpoint**

An indicator measured in a subject or biological sample to assess efficacy (or safety or another trial objective). Endpoints may be primary and pivotal or secondary and additional. To support claims, endpoints in trials must be identical to or truly reflect the essence of the claim.

**Ethics committee**

An independent body (a review board or an institutional, regional, national or supranational committee) comprising scientific professionals and lay members responsible for ensuring the protection of the rights, safety and well-being of human subjects involved in a trial and for providing public assurance of that protection.

**Fraud**

Deliberately exerted actions not described in the study protocol or amendments changing a trial, its data and results in a way serving a personal or partisan interest.

**Informed consent**

A process by which a subject voluntarily confirms his or her willingness to participate in a particular trial after having been informed of all aspects of the trial that are relevant to the subject's decision to participate. Informed consent is documented by means of a written, signed and dated informed consent form.

**Investigational product**

A product with declared composition being tested in a trial.

**Investigator or responsible scientist**

A person responsible for the conduct of a trial at the trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at the trial site, the investigator is the responsible leader of the team.

**Monitoring**

The act of overseeing the progress of a trial and of ensuring that it is conducted, recorded and reported in accordance with the protocol, operating procedures, described practices for proper conduct of trials and applicable regulatory requirements.

**Protocol**

A document that describes the objective(s), design, methods, statistical considerations and organization of the trial. The protocol also usually gives the background and rationale for the trial.

*Quality assurance*

All the planned and systematic actions that are established to ensure that the trial is performed and the data generated, documented (recorded) and reported properly according to described general requirements.

*Quality control*

The operational techniques and activities undertaken within the quality assurance system to verify that the requirements for quality of the trial-related activities have been fulfilled in a particular trial.

**Sample size calculation**

A statistical calculation of the number of subjects needed in a specific trial to demonstrate or reject a statistically significant difference between trial objectives, taking into account the precision of the measuring system, the variation of the endpoint and the predefined user-relevant change.

**Selection**

Inclusion of subjects into and exclusion of subjects from a trial according to a set of criteria defined in a study protocol.

**Significance**

Means likelihood or importance. May refer to the conclusion of a statistical calculation and be expressed as a probability estimate (*P* value). May also refer to a real in-use situation. A statistically significant difference is not automatically significant to the user.

**Source data**

All information in original records and certified copies of original records of findings, observations or other activities in a trial necessary to reconstruct and evaluate the trial. Source data are contained in source documents, which are data and records on any medium.

*Sponsor*

An individual, company, institution or organization that takes responsibility for initiating, managing and/or financing a trial.

*Standard operating procedure*

Detailed, written instructions to achieve uniformity of the performance of a specific function.

Spilker's classical textbook (13) explains some additional terms and some basic principles of clinical trials.

This synopsis was prepared for the Danish Environmental Protection Agency, Ministry of Environment and Energy (Chemicals Division, Wilders Plads Bygning O, DK-1403 Copenhagen K, Denmark) by Jørgen Serup, M.D., Ph.D., Ingeborgvej 42, DK-2900 Hellerup, Denmark.