

Elección de ensayos toxicológicos adecuados para evaluar la seguridad de los productos cosméticos

Oriol Bulbena Moreu

Artículo 3

Seguridad

Los productos cosméticos que se comercialicen **serán seguros** para la salud humana **cuando se utilicen en condiciones normales** o razonablemente previsibles de uso, **teniendo en cuenta** ,en particular, lo siguiente:

- a) la presentación** incluida la conformidad con la **Directiva 87/357/CEE**;
- b) el etiquetado**;
- c) las instrucciones de uso y eliminación**;
- d) cualquier otra indicación** o información proporcionada por la persona responsable definida en el artículo 4.

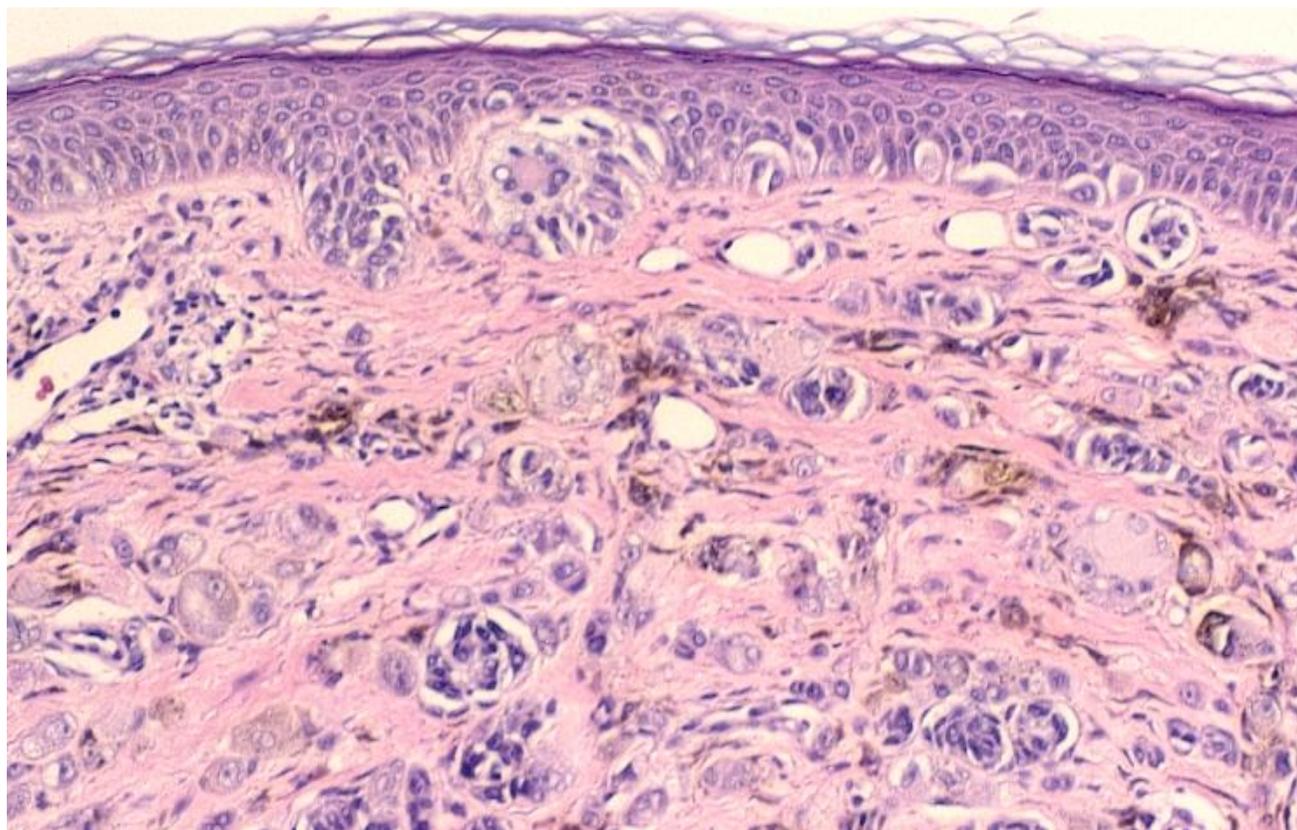


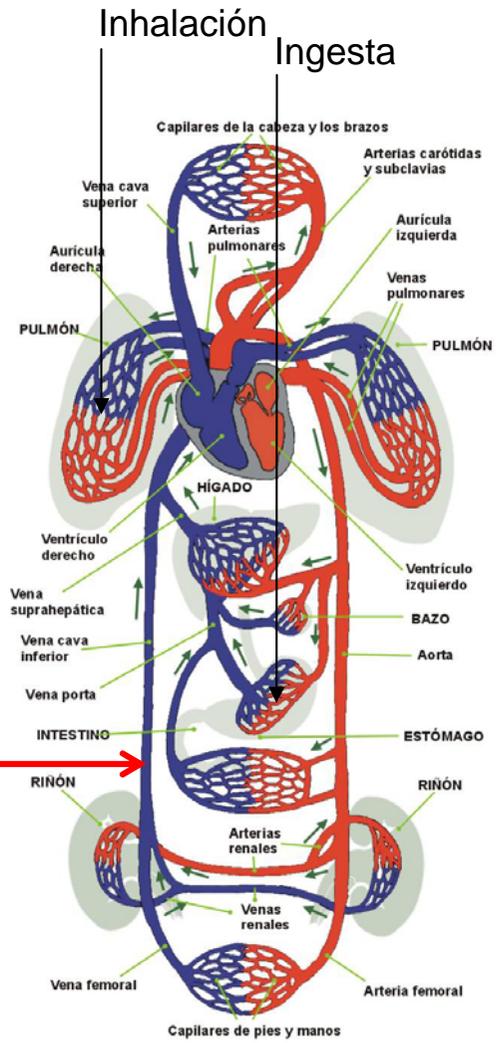
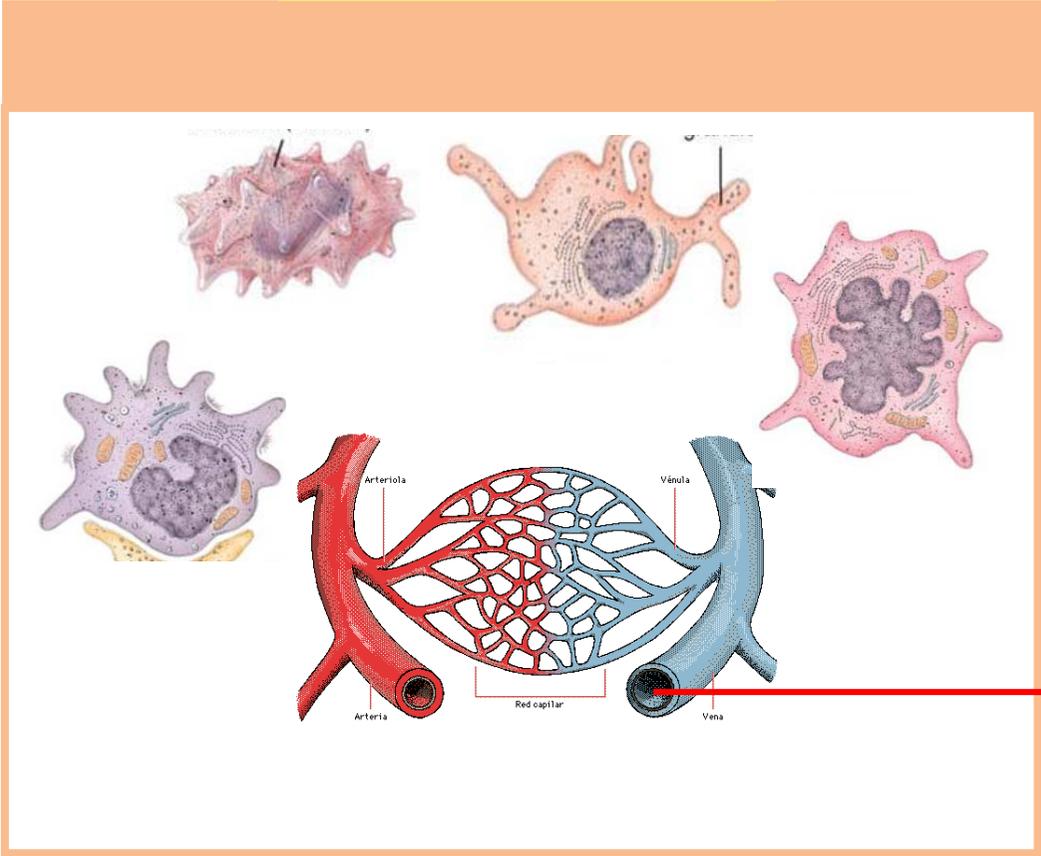
- 1. Composición cuantitativa y cualitativa del producto cosmético**
- 2. Características fisicoquímicas y estabilidad del producto cosmético**
- 3. Calidad microbiológica**
- 4. Impurezas, trazas e información sobre el material de embalaje**
- 5. Uso normal y razonablemente previsible**
- 6. Exposición al producto cosmético**

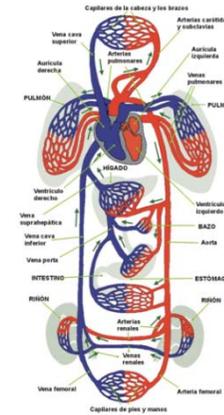
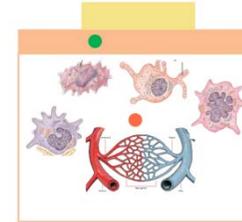
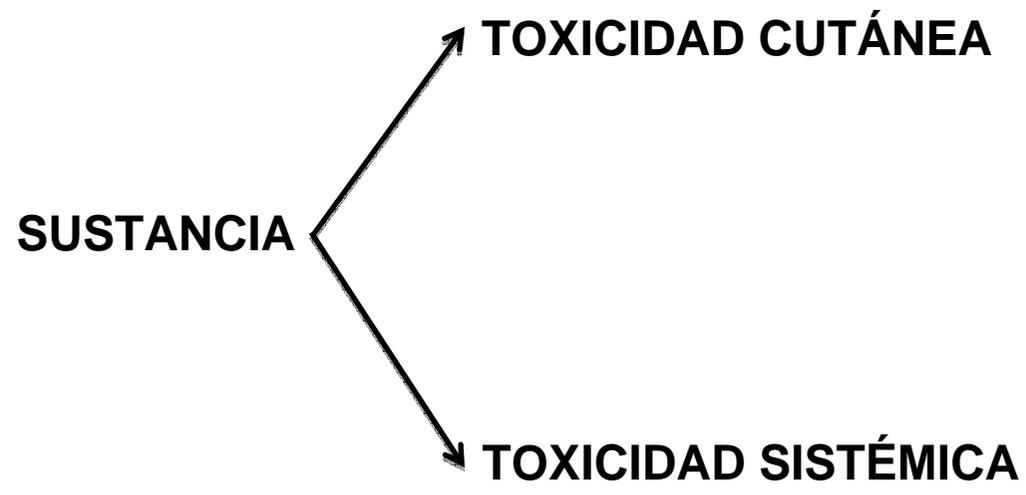
- 7. Exposición a las sustancias.**
- 8. Perfil toxicológico de las sustancias.**

- 9. Efectos no deseados y efectos graves no deseados.**
- 10. Información sobre el producto cosmético**

Vías toxicológicas de un producto cosmético







1. Composición cuantitativa y cualitativa del producto cosmético

La composición cualitativa y cuantitativa del producto cosmético que incluya la identidad química de las sustancias (en particular, la denominación química, INCI, CAS, EINECS/ELINCS, cuando sea posible) y su función prevista. En el caso de compuestos perfumantes y aromáticos, nombre y número de código del compuesto e identidad del proveedor.

5. Uso normal y razonablemente previsible

El uso normal y razonablemente previsible del producto.

El razonamiento se justificará, en particular, con relación a las advertencias y otras explicaciones que figuren en el etiquetado del producto.

Legalidad de la fórmula

2. Características fisicoquímicas y estabilidad del producto cosmético

Las características físicas y químicas de las sustancias o mezclas, y del producto cosmético.

pH, viscosidad, volatilidad...

La estabilidad del producto cosmético en las condiciones de almacenamiento razonablemente previsibles.

Persistencia de la fórmula declarada.

3. Calidad microbiológica

Las especificaciones microbiológicas de la sustancia o mezcla y del producto cosmético.

Deberá prestarse especial atención a los cosméticos utilizados alrededor de los ojos, en las mucosas en general, en piel lesionada, en niños menores de tres años, en personas de edad avanzada y en personas que muestren respuestas inmunitarias alteradas.

Resultados del ensayo de eficacia conservante.

Toxicidad por contaminación microbiana

ISO 29621

4. Impurezas, trazas e información sobre el material de embalaje

La pureza de las sustancias y mezclas.

En el caso de trazas de sustancias prohibidas, prueba de su inevitabilidad técnica.

Las características pertinentes del material de embalaje, en particular, pureza y estabilidad.

¿Las impurezas son ingredientes?

Artículo 19

A los efectos del presente artículo, se entenderá por ingrediente cualquier sustancia o mezcla que se utiliza intencionalmente en el producto cosmético durante el proceso de fabricación. Sin embargo, no se considerarán ingredientes:

- i) las impurezas contenidas en las materias primas utilizadas;
- ii) las sustancias técnicas subsidiarias utilizadas durante la mezcla, pero que ya no se encuentran en el producto acabado.

6. Exposición al producto cosmético

Datos sobre la exposición al producto cosmético tomando en consideración la información del punto 5 en relación con:

- 1) el lugar o lugares de aplicación;
- 2) el área o las áreas de aplicación;
- 3) la cantidad de producto aplicada;
- 4) la duración y frecuencia de uso;
- 5) la vía o vías de exposición normales y razonablemente previsibles;
- 6) la población o poblaciones objetivos o expuestas; también se tendrá en cuenta la exposición potencial de una población específica.

Factores tóxicos y detoxificantes

6. Exposición al producto cosmético

1) Lugar de aplicación: **Contorno de ojos**

2) Área de aplicación: **50 cm²**

3) Cantidad por aplicación: $1,54 / 565 \times 50 = 0,1363 \text{ g} = \mathbf{136,3 \text{ mg}}$

4) Duración de uso: **ilimitada**

5) Frecuencia de uso: **2 d⁻¹**

6) Vía: **tópica**

7) Población: **Adultos**

Cantidad total de producto cosmético aplicada: $2 \times 136,3 = \mathbf{272,6 \text{ mg d}^{-1}}$

Cantidad por unidad de superficie: **5,45 mg cm⁻² d⁻¹**

Dosis total de producto cosmético aplicada: $272,6 / 60 = \mathbf{4,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}}$

1ª Edición

Cosméticos seguros para niños pequeños

Guía para fabricantes y
evaluadores de la seguridad



Comité de Expertos en Productos Cosméticos • P-SC-COS



7. Exposición a las sustancias

Datos sobre la exposición a las sustancias contenidas en el producto cosmético atendiendo a los parámetros toxicológicos pertinentes y teniendo en cuenta la información del punto 6.

Dosis de cada una de las sustancias

SUSTANCIAS (INCI)	%	mg d⁻¹	mg kg⁻¹ d⁻¹	mg cm⁻² d⁻¹
Aqua	60,16	164,00	2,73	3,28
Octyldodecanol	6,00	16,36	0,27	0,33
Sorbitan Stearate (and) Sucrose Cocoate	6,00	16,36	0,27	0,33
Glycerin	5,00	13,63	0,23	0,27
Caprylic Triglyceride	5,00	13,63	0,23	0,27
Helianthus Annuus Seed Oil	5,00	13,63	0,23	0,27
Glyceril Dibehenate	3,00	8,18	0,14	0,16
Talc	2,00	5,45	0,091	0,11
Aqua (and) Propylene Glycol (and) Mimosa tenuiflora	2,00	5,45	0,091	0,11
Sodium Hyaluronate (Sol. 1 %)	2,00	5,45	0,091	0,11
Cyclomethicone	1,50	4,09	0,068	0,082
Cetyl alcohol	1,00	2,73	0,045	0,055
Imidazolidinyl urea	0,30	0,82	0,014	0,016
Parfum (7 alérgenos >0,001 %)	0,30	0,82	0,014	0,016
Xanthan Gum	0,25	0,68	0,011	0,014
Methylparaben	0,20	0,55	0,0091	0,011
Disodium Edta	0,10	0,27	0,0045	0,005
Propylparaben	0,10	0,27	0,0045	0,005
BHT	0,05	0,14	0,0023	0,003
Lactic Acid	0,02	0,05	0,0009	0,001
CI 14720 (Sol. 1 %)	0,02	0,05	0,0009	0,001

8. Perfil toxicológico de las sustancias

Sin perjuicio del artículo 18, el perfil toxicológico de las sustancias incluidas en el producto cosmético para todos los parámetros toxicológicos pertinentes. Se hará especial hincapié en la **evaluación de la toxicidad local** (irritación cutánea y ocular), la **sensibilización cutánea** y, en caso de absorción UV, la **toxicidad fotoinducida**.

Se considerarán **todas las vías toxicológicas importantes de absorción**, así como los **efectos sistémicos**, y se calculará el **margen de seguridad (MoS)** basado en el nivel sin efecto adverso observable (**NOAEL**). La **ausencia de estas consideraciones estará debidamente justificada**.

Se prestará especial atención a las posibles repercusiones en el perfil toxicológico debidas a:

- el tamaño de las partículas, incluidos los **nanomateriales**;
- las **impurezas** de las sustancias y materias primas usadas; y
- la **interacción de las sustancias**.

Cualquier utilización de un enfoque comparativo mediante **referencias cruzadas** estará debidamente documentada y justificada.

La **fuentes de información se indicará** claramente.

Método

Cultivos celulares
Células aisladas
Tejidos reconstituidos
Órgano o tejido aislado

Evaluación

Irritación ocular (mucosa)
Irritación dérmica
Fototoxicidad
Absorción transcutánea

Perfil toxicológico de las sustancias no incluidas en los Anexos

Fuentes de datos toxicológicos

- Datos del proveedor
- Opiniones SCCS
- CIR
- COSING
- FDA
- WHO
- Datos bibliográficos
- MEDLINE (PubMed)
- Bases de datos toxicológicas
- Libros (Handbook of Pharmaceutical Excipients)
- ...

SCCP/1192/08



Scientific Committee on Consumer Products

SCCP

OPINION ON

Triclosan

COLIPA n° P32

Ingredient Name	Review Conclusion***					Explanation			Journal Citation
	S	SQ	I	Z	U	Use concentration for "S" conclusion	Concentration or other limitation on use for "SQ" conclusion	Safety concern for "U" conclusion	
highly inappropriate for such use as evidenced by reports of severe adverse skin reactions to dark henna temporary tattoos.									
*** S - safe in the present practices of use and concentration									
SQ - safe for use in cosmetics, with qualifications									
I - the available data are insufficient to support safety									
Z - the available data are insufficient to support safety, but the ingredient is not in current use									
U - the ingredient is unsafe for use in cosmetics									

Octacosanyl Glycol	1					not in use at the time*			Final report 06/11 available from CIR.
Octacotrimonium chloride		1					safe when formulated to be non-irritating		Final report 12/10 available from CIR.
Octoxynol-1		1				up to 30% in permanent waves, lower for other uses	safe as used in rinse-off products; safe at 5% in leave-on products		IJT 23(S1):59-111, 2004
Octoxynol-3 and -5		1				not reported*	safe as used in rinse-off products; safe at 5% in leave-on products		IJT 23(S1):59-111, 2004
Octoxynol-6, -7, and -8		1				not in current use*	safe as used in rinse-off products; safe at 5% in leave-on products		IJT 23(S1):59-111, 2004
Octoxynol-9	1					up to 5%			IJT 23(S1):59-111, 2004
Octoxynol-10	1					up to 25% in hair bleaches			IJT 23(S1):59-111, 2004
Octoxynol-11	1					up to 1%			IJT 23(S1):59-111, 2004
Octoxynol-13 and -30	2					up to 2%			IJT 23(S1):59-111, 2004
Octoxynol-40	6					up to 0.02%			IJT 23(S1):59-111, 2004
Octoxynol-12, -16, -20, -25, -33, and -70	1					not in current use*			IJT 23(S1):59-111, 2004
Octoxynol-9 and -20 Carboxylic Acid	2					not in current use*			IJT 23(S1):59-111, 2004
Octyldodecanol	1					up to 85%			JACT 4(5):1-29, 1985 confirmed 03/04 IJT 25(S2), 2006
Octyldodeceth-2, -5, -10, -16, -20, -25, -30		7					Safe as used in cosmetics when formulated to be non-irritating		Final report 12/10 available from CIR.

Safety Assessment of Cyclomethicone, Cyclotetrasiloxane, Cyclopentasiloxane, Cyclohexasiloxane, and Cycloheptasiloxane

International Journal of Toxicology
30(Supplement 3) 149S-227S
© The Author(s) 2011
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1091581811428184
<http://ijt.sagepub.com>



Wilbur Johnson Jr¹, Wilma F. Bergfeld², Donald V. Belsito³, Ronald A. Hill³,
Curtis D. Klaassen³, Daniel C. Liebler³, James G. Marks Jr³, Ronald C. Shank³,
Thomas J. Slaga³, Paul W. Snyder³, and F. Alan Andersen⁴

Abstract

Cyclomethicone (mixture) and the specific chain length cyclic siloxanes ($n = 4-7$) reviewed in this safety assessment are cyclic dimethyl polysiloxane compounds. These ingredients have the skin/hair conditioning agent function in common. Minimal percutaneous absorption was associated with these ingredients and the available data do not suggest skin irritation or sensitization potential. Also, it is not likely that dermal exposure to these ingredients from cosmetics would cause significant systemic exposure. The Cosmetic Ingredient Review Expert Panel concluded that these ingredients are safe in the present practices of use and concentration.

Keywords

safety assessment of cyclomethicone, cyclotetrasiloxane, cyclopentasiloxane, cyclohexasiloxane, cycloheptasiloxane

Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

BUTYLATED HYDROXYTOLUENE

General Information

[printable version](#)

Synonyms:	BHT
Chemical Names:	2,6-DITERTIARY-BUTYL-p-CRESOL; 4-METHYL-2,6-DITERTIARY-BUTYL-PHENOL
CAS number:	128-37-0
INS:	321
Functional Class:	<ul style="list-style-type: none">• Food Additives<ul style="list-style-type: none">◦ ANTIOXIDANT

Evaluations

Evaluation year:	1995
ADI:	0-0.3 mg/kg bw
Intake:	1998, TRS 891-JECFA 51/126,158; FAS 42-JECFA 51/429. Intake estimates based on food additive levels in the draft General Standard for Food Additives being developed by the Codex Committee on Food Additives and Contaminants, integrated with national data on food consumption, exceeded the ADI of 0-0.3 mg/kg bw in the five Member States that submitted such data. In national data submitted by eight Member States, estimates of mean and high intake for consumers of BHT exceeded the ADI in only one country.



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 12 November 2009
Doc. Ref.: EMA/HMPC/101304/2008

**COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS
(HMPC)**

FINAL

**COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON *HYPERICUM PERFORATUM L.*, HERBA
(WELL-ESTABLISHED MEDICINAL USE)**

Octyldodecanol	Int J Toxicol. 25(S2), 2006.
Sorbitan Stearate	J Am Coll Toxicol. 4(3):65-121, 1985.
Sucrose Cocoate	Int J Toxicol. 30(S1):5S-16S 2011.
Glycerin	WHO: ADI = NOT SPECIFIED
Caprylic Triglyceride	Int J Toxicol. 22(S1):1-35, 2003.
Glyceril Dibehenate	Int J Toxicol. 26(S3):1-30, 2007
Propylene Glycol	Int J Toxicol.; 31(5 Suppl):245S-60, 2012.
Sodium Hyaluronate	Int J Toxicol. 2009;28(4 Suppl):5-67
Cyclomethicone	J Am Coll Toxicol. 10(1):9-19, 1991. Amended Report 12/09
Cetyl alcohol	J Am Coll Toxicol 7(3):359-413, 1988. CIR: confirmed 12/05
Xanthan Gum	WHO: ADI = NOT SPECIFIED
Disodium Edta	Int J Toxicol. 2002;21 Suppl 2:95-142
BHT	Int J Toxicol. 21(S2):19-94, 2002 WHO: ADI = 0,3 mg/kg
Lactic Acid	Int J Toxicol 17(S1):1-242, 1998 WHO: ADI = Not limited.

NOAEL

6. Exposición al producto cosmético

- 1) Lugar de aplicación: **Contorno de ojos**
- 2) Área de aplicación: **50 cm²**
- 3) Cantidad por aplicación: **136,3 mg**
- 4) Duración de uso: **ilimitada**
- 5) Frecuencia de uso: **2 d⁻¹**
- 6) Vía: **tópica**
- 7) Población: **Adultos**

Cantidad total de producto cosmético aplicada: $2 \times 136,3 = 272,6 \text{ mg d}^{-1}$

Cantidad por unidad de superficie: **5,45 mg cm⁻² d⁻¹**

Dosis total de producto cosmético aplicada: $272,6/60 = 4,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$

$$\text{MoS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SED}}$$

NOAEL: Niveles sin observancia de efectos adversos ($\text{mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$).

SED: Dosis de exposición sistémica ($\text{mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$).

$$\text{SED} = \frac{\text{CA (mg)} \times \text{NA (d}^{-1}\text{)} \times \text{FR} \times \mathbf{AC} (\%) / 100}{60 \text{ kg}}$$

CA: Cantidad por aplicación

NA: Número de aplicaciones por día

FR: Factor de retención

AC: Absorción cutánea

Peso corporal medio: 60 kg

Mimosa tenuiflora

$$\text{MoS} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SED}} \quad \begin{array}{l} \text{NOAEL: } 1700 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1} \\ \text{CA: } 136,3 \times 2/100 < 2,73 \text{ mg} \end{array}$$

$$\text{SED} = \frac{2,73 \text{ mg} \times 2 \text{ d}^{-1} \times 1,0 \times 100 / 100}{60 \text{ kg}} < 0,091 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$$

$$\text{MoS} > \frac{1700 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}}{0,091 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}} > \mathbf{18681}$$

Corroboración de seguridad

9. Efectos no deseados y efectos graves no deseados

Todos los datos disponibles sobre los **efectos no deseados** y los **efectos graves no deseados** del producto cosmético o, cuando proceda, de **otros productos cosméticos**. Esta descripción incluirá datos estadísticos.

10. Información sobre el producto cosmético

Otra información pertinente, como los **estudios existentes con voluntarios humanos** o los resultados debidamente comprobados y justificados de las evaluaciones de riesgo que se han realizado en otros ámbitos pertinentes.

Método

Cultivos celulares
Células aisladas
Tejidos reconstituidos
Órgano o tejido aislado

Evaluación

Irritación ocular (mucosa)
Irritación dérmica
Fototoxicidad
Absorción transcutánea

Los cambios pueden afectar a:

- La fórmula cualitativa por el cambio de sustancias o mezclas.
- La fórmula cuantitativa por el cambio en las concentraciones de sustancias o mezclas.
- Cambios en los requisitos de las materias primas de sustancias o mezclas.
- Cambios en el envase primario.
- Cambios en el etiquetado.
- Información de datos disponibles sobre los efectos no deseados y los efectos graves no deseados del producto cosmético.