

4103100G – CACAO - ECO¹

Versión: 24 – 21/ABR./2021

1. IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO

Nombre Comercial:	CACAO - ECO ¹
Fabricante:	PROVITAL
Responsable Evaluación Toxicidad:	Lourdes Mayordomo
Tf./Fax:	3493-7192350/7190294
e-mail:	l.mayordomo@weareprovital.com
Clase de Materia Prima:	Ingrediente activo.
Función del Ingrediente (Inventario PCPC):	Skin-Conditioning Agents - Miscellaneous
Función del Ingrediente (Inventario UE):	Skin Conditioning

2. COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO

Detalle de los componentes (INCI). Incluye activos, solventes, conservantes, antioxidantes y otros aditivos:

[EU]		CAS	EINECS
Glycerin	25 - 45 %	56-81-5	200-289-5
Aqua	25 - 45 %	7732-18-5	231-791-2
Propanediol**	15 - 35 %	504-63-2	207-997-3
Theobroma Cacao Extract ¹	1 - 3 %	26264-14-2 84649-99-0	283-480-6
Preservatives			
Sodium Benzoate	0,2 - 0,3 %	532-32-1	208-534-8
Potassium Sorbate	0,2 - 0,3 %	24634-61-5 590-00-1	246-376-1

PCPC [CTFA]		CAS	EINECS
Glycerin	25 - 45 %	56-81-5	200-289-5
Water	25 - 45 %	7732-18-5	231-791-2
Propanediol**	15 - 35 %	504-63-2	207-997-3
Theobroma Cacao (Cocoa) Extract ¹	1 - 3 %	84649-99-0	283-480-6
Preservatives			
Sodium Benzoate	0,2 - 0,3 %	532-32-1	208-534-8
Potassium Sorbate	0,2 - 0,3 %	24634-61-5 590-00-1	246-376-1

3. INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Obtenida en ensayos toxicológicos propios y/o de fuentes bibliográficas.

Ensayos en animales:

Este producto no ha sido objeto de ensayos en animales para usos cosméticos por o en nombre de esta empresa.

Información general:

Las siguientes sustancias tienen la denominación GRAS ("Generally Recognized As Safe"): Theobroma cacao (21CFR182.20), Glicerina (21CFR182.1320)

El panel de expertos del CIR concluyó que la glicerina es segura en las prácticas de uso y concentraciones

descritas en el "Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014", informe que incluye los datos toxicológicos.

El Comité de Expertos del Cosmetic Ingredient Review (CIR) concluye que el ingrediente Propanediol es seguro en las formas de uso cosmético y concentraciones descritas en la evaluación de seguridad. (CIR Final Report, June 13, 2018)

El Comité de Expertos del Cosmetic Ingredient Review (CIR) concluye que el ingrediente Sodium Benzoate es seguro en las actuales prácticas de uso y concentración descritos en esta evaluación de seguridad. (Safety Assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid and its Salts, and Benzyl Benzoate. IJT 36(Suppl. 3):5-30, 2017)

El Comité de Expertos del Cosmetic Ingredient Review (CIR) concluye que el ingrediente Potassium Sorbate es seguro en las actuales prácticas de uso y concentración descritos en esta evaluación de seguridad. (Final Report on the Safety Assessment of Sorbic Acid and Potassium Sorbate; JACT 7(6):837-880, 1988)

Clasificación según Consejo de Europa (*):

*(1)- Ingrediente no recomendado. (2)-Ingrediente cuya seguridad no ha podido ser verificada (3) –Ingrediente recomendado

Citotoxicidad:

Propanediol (RTECS nº TY2010000): IC50 en células dérmicas humanas >2000 µmol/L/48h.

Irritación cutánea:

Glicerina (RTECS nº MA8050000): Test de Draize en piel de conejo, 500 mg, 24h, ligero.

La glicerina (50% en agua) resultó no irritante cuando se administró a sujetos con dermatitis (n=420) durante 20-24h en oclusión. (Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014)

Propanediol: En estudios dérmicos en conejo el propanediol (sin diluir) fue levemente irritante en pruebas de 24horas con parches oclusivos. En estudios con voluntarios el propanediol (sin diluir) no fue irritante después de una sola aplicación. (CIR Final Report, June 13, 2018)

Sensibilización cutánea:

En estudios de sensibilización cutánea, tanto la glicerina natural como la glicerina sintética resultaron no sensibilizantes en cobayas macho (n=12). Una crema hidratante con contenido de glicerina del 65.9% resultó no sensibilizante en un test de Draize modificado (n=48) en oclusión. No hubo reacciones en ninguna fase del experimento. (Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014)

Propanediol: Estudios realizados en cobayas con una aplicación intradermal al 2.5% y epicutánea al 100% de concentración en la fase de inducción, y una aplicación epicutánea al 50% y semioclusiva en la fase desencadenante mostraron que no hubo sensibilización. En estudios con voluntarios los resultados mostraron que el producto no es sensibilizante a concentraciones del 5% al 75% aplicadas en la fase de inducción y en la fase desencadenante. (CIR Final Report, June 13, 2018)

Irritación ocular:

Glicerina (RTECS nº MA8050000): Test Draize ojo conejo = 500 mg/24h, ligero.

Propanediol: La irritación ocular fue evaluada en ojos de conejo con propanediol no diluido obteniéndose irritaciones desde ausentes a leves que fueron resueltas dentro de las 48 horas posteriores a la aplicación. (CIR Final Report, June 13, 2018)

Mutagenicidad:

Teobromina(RTECS nº XH2275000): Salmonella: 10 µg/placa; E. coli: 150 mg/l; UDS en células humanas: 4 mmol/l, linfocitos humanos: 10 mmol/l.

La glicerina resultó no genotóxica en múltiples tests y ensayos in vitro tales como el test de Ames usando diferentes cepas de Salmonella typhimurium (hasta 50mg/placa), en un ensayo citogenético, en un ensayo HGPRT, en un ensayo de intercambio de cromátidas hermanas usando células CHO, en un ensayo de síntesis de DNA no programado usando hepatocitos de rata y en un ensayo de aberraciones cromosómicas in vitro usando células CHO. En estos estudios la glicerina se testó hasta 1mg/mL. (Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014)

Además la glicerina resultó no genotóxica en dos ensayos in vivo de aberraciones cromosómicas cuando era administrada oralmente a ratas a 1mg/kg o por inyección en el abdomen a 100mg/kg. (Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014)

Propanediol: Un estudio de aberraciones cromosómicas in vitro en la línea celular V79 dio respuestas negativas con activación metabólica y positivas sin activación metabólica únicamente a la dosis de 2.5 mg/ml. En otro estudio in vitro de aberraciones cromosómicas en mamíferos se obtuvieron resultados negativos en

concentraciones de hasta 5 mg/ ml de Propanediol. Asimismo, en un estudio in vivo en ratas (alimentadas con 500 ppm de Propanediol durante 15 semanas) se registraron resultados negativos, excepto en algún punto del ensayo, probablemente debido a un metabolito del propanediol. Finalmente un estudio in vivo de micronúcleo en ratón dio negativo (dosis oral única de 2150 mg / kg). El CIR ha valorado conjuntamente estos estudios y considera que el Propanediol no tiene potencial mutagénico. (CIR Final Report, June 13, 2018)

Toxicidad aguda:

Extracto, excluyendo raíces, de Theobroma cacao (RTECS nº XH2220000) : DL50 i.p. ratón = 681 mg/kg
Teobromina (RTECS nº XH2275000): TDLo p.o. humano = 26 mg/kg, DL50 p.o. rata = 1265 mg/kg, p.o. ratón = 837 mg/kg, i.p. ratón = 552 mg/kg, s.c. ratón 530 mg/kg, p.o. perro = 300 mg/kg, p.o. gato = 200 mg/kg, s.c. conejo = 1 g/kg.

Extracto metanólico de fruto de Theobroma cacao (RTECS nº XH1600000): TDLo, parenteral, rata = 424 mg/kg.
La administración por vía oral de un extracto hidroetanólico de granos de theobroma cacao en una dosis de 5000 mg/kg en ratas, no causó muertes ni lesiones hepáticas. Lo que muestra que la LD50 es superior a 5000 mg/kg.(Feudjio A.F. et al., JHMR, 2019)

Glicerina (RTECS nº MA8050000): TDLo oral en humanos = 1428 mg/kg.

Glicerina (RTECS nº MA8050000): DL50 en rata: p.o. = 12600 mg/kg, i.p. = 4420 mg/kg, s.c. = 100 mg/kg, i.v. = 5566 mg/kg. LDLo en rata i.m. = 10 mg/kg, TDLo en rata i.m. = 5 g/kg.

Glicerina (RTECS nº MA8050000): DL50 oral ratón = 4090 mg/kg, DL50 i.p. ratón = 8700 mg/kg, DL50 s.c. ratón = 91 mg/kg, DL50 i.v. ratón = 4250 mg/kg, DL50 oral conejo = 27 g/kg, DL50 i.v. conejo = 53 g/kg, TDLo i.m. rata = 4 mL/kg, TDLo i.m. rata = 4000 mg/kg.

Propanediol (RTECS nº TY2010000, Última actualización:200608): LDLo p.o rata = 10g/kg, LDLo i.m. rata = 6 g/kg, DL50 i.p. ratón = 4780 mg/kg, LDLo p.o gato = 3 g/kg, LDLo i.v. conejo = 3 g/kg, DL50 p.o ratón = 4500 mg/kg

Propanediol: Una dosis letal aproximada de 17 g/kg (para una pureza del 70%) y de 25 g/kg (para una pureza del 99.8%) y una DL50 de 14.9 ml/kg han sido obtenidas en estudios en rata por vía oral. La DL50 fue > 20 g/kg en rata por vía dérmica. Finalmente, en estudios en rata por inhalación se registró que todos los animales sobrevivieron tras una exposición de 4 horas a concentraciones de 2 a 5 g/l. (CIR Final Report, June 13, 2018)

Toxicidad subcrónica y crónica:

Teobromina (RTECS nº XH2275000):TDLo p.o. rata = 2400 mg/kg/4d-I, TDLo p.o. rata = 7000 mg/kg/2w-I, TDLo p.o. rata = 11596 mg/kg/28d-C, TDLo p.o. rata = 4172 g/kg/49d-C, TDLo p.o ratón = 40320 mg/kg/28d-C, TDLo p.o ratón = 88.2 g/kg/21w-C.

No se observó mortalidad, toxicidad o diferencias en el peso corporal tras la administración oral de un extracto de theobroma cacao (cacao) en una dosis de 500 mg/kg durante 60 días en ratas. El estudio concluyó que el NOEL fue de 500 mg/kg/día.(Food & function, 2019, vol. 10, no 8, p. 4811-4822.)

Una administración oral de cacao natural sin azúcar (UNCP) a ratas macho y hembra a dosis de 9000 mg/kg al día durante 14 días no produjo mortalidad durante el período de observación.(Journal of Toxicology, 2021, vol. 2021)

Glicerina (RTECS nº MA8050000): TDLo oral rata = 96 g/kg/30d-I, TDLo oral ratón = 560 g/kg/8w-C, TDLo oral ratón = 2800 mg/kg/25w-C.

El NOAEL de la glicerina está entre 115 y 2300 mg/kg cuando es administrado oralmente en agua durante 44 días en rata. El NOEL en perros es de 950 mg/kg/d cuando es administrado oralmente durante 3 días. (Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014)

No hubo signos de toxicidad, efectos en sangre o en la producción de orina cuando se administró glicerina a un grupo de voluntarios (n=14) por vía oral, durante 50 días, el NOAEL se estimó >2.2g/kg/D. (Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014)

No se registraron efectos nocivos cuando se administró glicerina (100%; 0.5 - 4mL) por vía dérmica a conejos durante 45 semanas. (Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014)

El NOAEL de inhalación en ratas fue 0.167mg/L cuando la glicerina fue administrada durante 5h/día, 5 días/semana durante 13 semanas. (Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014)

Propanediol: En un estudio en rata a una dosis por inhalación por encima de 1800 mg/l, 6h/día durante 2 semanas (9 exposiciones en total) no se han registrado resultados significativos. Se obtuvo un NOEL de 1000 mg/Kg/día en estudios con rata por vía oral (CIR Final Report, June 13, 2018)

Propanediol. Estudio de toxicidad en dosis repetidas tras administración por inhalación en rata durante 9 exposiciones, NOEL= 1800 mg/m3. (HSDB-Hazardous Substances Databank nº 8263)

Efectos sobre la reproducción:

Teobromina (RTECS nº XH2275000): TDLo p.o. rata = 7500 y 17640 mg/kg, machos 49 días pre-apareamiento, efectos en fertilidad de machos y aparato reproductor; TDLo p.o. ratón = 21 g/kg, machos 7 días pre-apareamiento, hembra 7 días pre-apareamiento y 21 días post-concepción: efectos en índice de supervivencia del recién nacido, medido tras el nacimiento.

La administración de Theobroma cacao en forma de cacao natural sin endulzar (UNCP) a ratas hembras y machos en una dosis de 900 mg/kg y 9000 mg/kg aumentó el índice de supervivencia de las crías y no afectó negativamente la fertilidad de los animales ni aumentó la muerte embrionaria. Además, se observó que no tiene un efecto tóxico en su descendencia. (Journal of Toxicology, 2021, vol. 2021)

En un estudio en ratas con un cacao en polvo en dieta a 1.5%, 3.5% y 5.0% durante tres generaciones. No se registraron efectos sobre la capacidad reproductora (Toxicologist 1990 Feb; 10 (1):223).

Los extractos de Hypoxis rooperi (=H. hemerocallidea) son usados habitualmente por algunos practicantes de medicina tradicional en Sudáfrica como remedio natural prenatal para prevenir los abortos espontáneos y asegurar el éxito del embarazo; un estudio realizado en ratas y cobayas tratadas con extractos de Hypoxis (25-400 mg/ml) confirma este uso tradicional al inhibir las contracciones inducidas a los animales. (J. Smooth Muscle Res 2008 44 (5):167-176).

Glicerina (RTECS nº MA8050000): rata, i.t. TDLO = 280 mg/kg, 2 días, macho; rata oral TDLO = 100 mg/kg, 1 día, macho; rata, i.t., TDLO = 862 mg/kg, 1 día, macho.

En un estudio reproductivo de dos generaciones en ratas (n=10/sexo), la administración de glicerina (0, 20%; 2000mg/kg/día en bebida) durante 8 semanas antes del apareamiento, hasta el destete de las crías no produjo efectos en la eficiencia reproductora de los padres(F0) o efectos en el desarrollo de los descendientes (F1). (Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014)

No hubo efectos adversos en ratas y ratones hembra (n=25-28) al administrar glicerina oralmente desde el día 6 hasta el día 15 de gestación. El NOAEL para toxicidad maternal y teratogenicidad fue de 1310 mg/kg/día para ratas y 1280 mg/kg/día para ratones. (Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014)

Cuando la glicerina fue administrada oralmente a conejos (n=25) desde el día 6 hasta el día 18 de gestación, no se observaron efectos adversos en las madres. El NOAEL de toxicidad maternal y teratogenicidad fue 1180 mg/kg/día. (Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014)

Propanediol: En estudios en rata por vía oral no se observaron efectos en la espermatogénesis a valores por encima de 1000 mg/kg/día (durante 90 días de exposición), tampoco se observaron efectos en madres (dosis administradas del día 6 al 15 de gestación) ni en fetos. NOAEL de 1000 mg/kg/día en madres y fetos. (CIR Final Report, June 13, 2018)

Otros datos:

El cacao y sus principales polifenoles se ha demostrado que intervienen en la iniciación, promoción y progresión del cáncer. Los flavonoides del cacao se ha comprobado que influyen en varias funciones biológicas importantes tanto in vitro como in vivo para estimular la apoptosis y para inhibir la inflamación, la proliferación celular, la apoptosis, la angiogénesis y la metástasis. (Food and Chemical Toxicology, Vol 56, Junio 2013, pág. 336-351).

En un Ames test, se demostró que un extracto crudo de cacao theobroma cacao redujo la mutagenicidad inducida por benzopireno mediante la inhibición de la actividad CYP1A. (Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 2009, vol. 23, no 8, p. 1134-1139.)

La administración oral de un extracto de theobroma cacao a dosis de 500 mg/kg en ratas, no causó efectos neurotóxicos. (Acta Scientific Neurology, 2019, vol. 2, p. 72-75.)

Se demostró que la suplementación con una dosis baja de extracto de theobroma cacao (cocoa) (14 y 140 mg/kg/día) es segura y suficiente para contrarrestar la obesidad y la diabetes tipo 2 en ratas. (Food & function, 2019, vol. 10, no 8, p. 4811-4822.)

4. DATOS ECOLÓGICOS

Biodegradabilidad:

No se ha realizado ningún ensayo para determinar la biodegradabilidad de este producto. Sin embargo, podemos concluir que puede ser considerado fácilmente biodegradable debido a su composición y a las materias primas utilizadas, teniendo en cuenta que los ingredientes de origen vegetal y los solventes mayoritarios son biodegradables y que las materias primas de origen sintético se encuentran a una muy baja concentración.

Glicerina (HSDB nº 492, revisión: 20050624): Test del lodo activado: 220 mg/l tuvieron una DQO del 97%; Test de 5 días: DBO = 82%. La glicerina se considera una sustancia fácilmente degradable.

Propanediol: alcanzó el 11 y el 16% de su BOD (Biochemical oxygen demand) teórica utilizando lodos no aclimatados y aclimatados, respectivamente, durante un período de incubación de 5 días (Hazardous Substances Databank Number: HSDB-8263)

Toxicidad acuática:

Glicerina: Test de inhibición de multiplicación en algas (*Microcystis aeruginosa*) y protozoos (*Entosiphon sulcatum*): Umbral de toxicidad = 2900 mg/l y 3200 mg/l (HSDB nº 492, revisión: 20050624).

Glicerina (HSDB nº 492, revisión: 20050624): CL50 goldfish > 5000 mg/l/24h.

Propanediol: EC50: *Daphnia magna* de 6 a 24 horas de edad; Condiciones: agua dulce. Estático, 20 grados C, pH > 7.0; Concentración: 8285000 µg / L durante 24 h; EC50: *Daphnia magna* de 6 a 24 horas de edad; Condiciones: agua dulce. Estático, 20 ° C, pH > 7.0; Concentración: 7417000 µg / L durante 48 h; LC50: *Carassius auratus* peso 3.3 g; Condiciones: agua dulce, estática, 20 grados C, pH 7.0, oxígeno disuelto > 4.0 mg / L; Concentración > 5000000 µg / L durante 48 h (Hazardous Substances Databank Number: HSDB-8263)

Otros datos:

No hay datos disponibles.

5. CONCLUSIÓN

La legislación cosmética europea (Reglamento (CE) No 1223/2009) establece la necesidad de evaluar la seguridad de los productos cosméticos, teniendo en cuenta el perfil toxicológico de sus ingredientes. Para ello, en el caso de posibles efectos sistémicos, se especifica la necesidad de disponer del valor NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) para el cálculo del MoS (margen de seguridad), debiéndose justificar la ausencia de los mismos.

El valor NOAEL, o en su defecto otros datos usados para el mismo fin (LOAEL, DL50, etc.), únicamente pueden ser calculados experimentalmente a partir de estudios toxicológicos que requieren el uso de animales de experimentación. Provital, al no realizar ningún ensayo en animales, ha establecido un sistema que permite establecer la seguridad de sus productos sin la necesidad de disponer de NOAEL y el posterior cálculo de MoS. Esta sistemática, en el caso de las sustancias naturales complejas (NCS), ha sido avalada por organismos internacionales y reconocidos toxicólogos.

La seguridad del presente ingrediente queda pues establecida en base a la siguiente información: usos conocidos del activo en distintos campos (medicinal, alimentario, cosmético, etc.), perfil de los componentes químicos del ingrediente e información toxicológica bibliográfica disponible del activo y sus componentes. La integración y estudio de todos estos datos permite obtener una conclusión sobre la seguridad del ingrediente.

Los componentes de este producto no han registrado efectos adversos ni en sus usos descritos ni en el histórico de comercialización de esta empresa. Estos datos y la información toxicológica disponible, permiten concluir que el empleo de este producto, dentro de las condiciones normales de uso cosmético, no presenta ningún riesgo para el consumidor.

Esta información se basa en el conocimiento y experiencia actuales de Provital y no tiene ninguna obligación ni responsabilidad legal en relación a cualquier daño, pérdida o infracción, inclusive en lo que respecta a derechos

de patentes. Los riesgos y responsabilidades derivados del uso de esta información, del producto o sus aplicaciones son asumidos por el usuario de acuerdo a la legislación local vigente. Provital no garantiza los resultados experimentales de eficacia en condiciones distintas de las especificadas, y se reserva el derecho de realizar cambios en este documento debidos al progreso técnico o desarrollos futuros.