

7115000G – ETHICSKIN™

Versión: 20 – 27/ABR./2021

1. IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO

Nombre Comercial:	ETHICSKIN™
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):	Fragrance Ingredients
Función del Ingrediente (Inventario UE):	Fragrance; Hair Conditioning

2. COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO**Detalle de los componentes (INCI). Incluye activos, solventes, conservantes, antioxidantes y otros aditivos:**

[EU]		CAS	EINECS
Propanediol**	75 - 95 %	504-63-2 26264-14-2	207-997-3
Glycerin	5 - 25 %	56-81-5	200-289-5
Heterotheca Inuloides Flower Extract Additives	0,5 - 2 %	90045-70-8	289-933-4
Citric Acid	0,1 - 0,3 %	77-92-9 5949-29-1	201-069-1

PCPC [CTFA]		CAS	EINECS
Propanediol**	75 - 95 %	504-63-2	207-997-3
Glycerin	5 - 25 %	56-81-5	200-289-5
Heterotheca Inuloides Flower Extract Additives	0,5 - 2 %	90045-70-8	289-933-4
Citric Acid	0,1 - 0,3 %	77-92-9 5949-29-1	201-069-1

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"): 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 panel de expertos del CIR, concluyó que el Ácido Cítrico es seguro en los usos actuales y concentraciones descritas esta evaluación de seguridad. (IJT 2014, 33(S2),16S-46S)

Clasificación según Consejo de Europa (*):

Producto no clasificado.

*(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.

Ácido cítrico (RTECS nº GE7350000): ICLo piel humana = 60 mg/pozo/10M, ICLo ocular conejo = 5pph/5M, IC50 hígado perro = 1.58 g/L/24H, IC50 riñón perro = 1.03 g/L/24H, IC50 linfocitos humanos > 200 mg/L/45H, ICLo piel humana = 100 mg/L/24H

Irritación cutánea:

ETHICKSKIN (Cod. 71150): Ensayo in vitro de irritación dérmica (OECD Test Guideline Nº 439). Producto ensayado al 10 y 100%, aplicado tópicamente sobre una epidermis humana reconstituida. Los resultados mostraron una viabilidad superior al 80%, por lo que, bajo las condiciones ensayadas, el producto se clasifica como NO IRRITANTE a nivel dérmico.

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)

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)

Ácido cítrico (RTECS nº GE7350000): Test de Draize en piel: conejo 500 mg/24h = ligera; conejo 0.5 ml = moderada.

Sensibilización cutánea:

ETHICKSKIN (Cod. 71150): Estudio in vitro de Sensibilización h-CLAT (Protocolo de la OECD Nº 442E). Producto ensayado a diferentes concentraciones (5000, 2500 y 1250 µg/ml) y aplicado sobre un cultivo de monocitos humanos. Los resultados registrados no mostraron un incremento significativo de los marcadores CD54 y CD86 de los monocitos, por lo que se considera a este producto NO SENSIBILIZANTE.

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)

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)

Irritación ocular:

ETHICKSKIN (Cod. 71150): Evaluación del potencial de irritación ocular a partir del ensayo in vitro "Short Time Exposure" (STE, versión adaptada del protocolo de la OECD Nº 491). Producto ensayado al 0.05% y al 5%, aplicado sobre un cultivo monocapa de células SIRC durante 5 minutos. Los resultados mostraron una viabilidad media superior al 90% en todas las condiciones ensayadas, por lo que el producto se considera NO IRRITANTE a nivel ocular.

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)

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

Mutagenicidad:

ETHICKSKIN (Cod. 71150): Ensayo de Mutación Revertida en Bacterias (Test de Ames) utilizando 5 cepas de Salmonella typhimurium (TA1535, TA1537, TA98, TA100 y TA102), tanto en presencia como en ausencia de un sistema de activación metabólica (S-9). El producto fue ensayado a 5 concentraciones entre 0.312 y 5 mg/placa. Los resultados no registraron un incremento significativo del número de revertientes en ninguna de las cepas por

lo que, bajo las condiciones ensayadas, este producto se clasifica como NO MUTAGÉNICO.

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)

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)

Toxicidad aguda:

Heterotheca inuloides Cass. (Asteraceae), flor, extracto acuoso, fracción soluble en butanol (RTECS nº MK6984666): TDLo i.p. ratón = 50 mg/kg y TDLo i.p. rata = 100 mg/kg.

Heterotheca inuloides Cass. (Asteraceae), flor, extracto acuoso, fracción soluble en agua (RTECS nº MK6992666): TDLo i.p. rata = 100 mg/kg.

Heterotheca inuloides Cass. (Asteraceae), flor, extracto acuoso, (RTECS nº MK6980666): TDLo i.p. rata = 100 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)

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.

Ácido cítrico (RTECS nº GE7350000): DL50 p.o. rata = 3 g/kg; DL50 i.p. rata = 290 mg/kg; DL50 s.c. rata = 5500 mg/kg; DL50 p.o. ratón = 5040 mg/kg; DL50 i.p. ratón = 903 mg/kg; DL50 s.c. ratón = 2700 mg/kg; DL50 i.v. ratón = 42 mg/kg; DL50 i.v. conejo = 330 mg/kg; DL16 i.p. rata = 197 mg/kg; DL16 p.o. rata = 5 g/kg; DL16 p.o. ratón = 5440 mg/kg; LDLo i.p. rata = 382 mg/kg; LDLo p.o rata = 83 g/kg; LDLo p.o ratón = 9080 mg/kg; LDLo p.o. conejo = 7 g/kg; TDLo Intratraqueal cobaya = 118 g/kg; TDLo i.v. perro = 64 mg/kg/30M; TDLo i.v. perro = 256 mg/kg/1H; TCLo inhalación cobaya = 20 pph/10M; TCLo inhalación mono = 2.5 pph/5M; TCLo inhalación cobaya = 11528 g/m³/3M; TCLo inhalación rata = 180 mg/m³; TCLo inhalación cobaya = 19214 g/m³/10M; TCLo inhalación humano = 87328 g/m³/0.0083M.

Toxicidad subcrónica y crónica:

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)

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)

Efectos sobre la reproducción:

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)

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)

Otros datos:

ETHICKSKIN (Cod.71150): Estudio de fototoxicidad in vitro 3T3 NRU según el protocolo EURL ECVAM DB-ALM nº 78 y la Guideline OECD nº432. De acuerdo con los resultados obtenidos y bajo las condiciones experimentales adoptadas, este producto se clasifica como NO FOTOTÓXICO.

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 este producto son de origen vegetal.

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)

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.

Toxicidad acuática:

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)

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.

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.