



# Diplomado Evaluación de la Seguridad de Productos Cosméticos

Facultad de Ciencias  
Universidad Nacional de Colombia

**Diplomado**

# **Evaluación de la Seguridad de Productos Cosméticos**

Febrero - marzo de 2022

**Facultad de Ciencias**  
**Universidad Nacional de Colombia**



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

Bogotá, D. C., 2023

© Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá  
© Departamento de Farmacia - Facultad de Ciencias

Giovanny Garavito Cárdenas  
**Decano Facultad de Ciencias**

Jesús Becerra  
**Director Departamento de Farmacia**

María Constanza Lozano Álvarez  
Liliana Astrid Martín Reyes  
Litta Samari Perico Franco  
Yolima Baena Aristizábal  
**Comité organizador del diplomado**

Primera edición, abril 2023

ISSN: 978-xxxxxxxxxxxx

**Edición**

Daniela Guerrero Acosta  
Coordinación de Publicaciones, Facultad de Ciencias

**Corrección de estilo**

Johny Martínez Cano

**Imágenes**

Freepick

**Diseño y diagramación**

Damián Crofort

Hecho en Bogotá, Colombia

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

# Índice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Prefacio</b>  | <b>8</b>  |
| <b>Introducción</b>  | <b>10</b> |
| <b>Importancia de la formación en evaluación de seguridad para el sector cosmético</b><br><i>Helen Johana Mier G.</i>  | <b>11</b> |
| <b>Evaluación de calidad de productos cosméticos: introducción</b><br><i>Liliana Martín Reyes</i>  | <b>12</b> |
| <b>Módulo 1. Contexto regulatorio de las materias primas y cosméticos</b>  | <b>15</b> |
| <b>Situación normativa en Latinoamérica con relación a la seguridad de cosméticos</b><br><i>Carlos Elías Caro Salas</i>  | <b>16</b> |
| <b>Legislación de cosméticos en la Comunidad Andina de Naciones (CAN) y su influencia en Colombia</b><br><i>Gloria Cetina, Mauricio Jiménez, Jhon Wylmer Rojas</i> | <b>18</b> |
| <b>Referencias regulatorias con relación a la seguridad de cosméticos: Unión Europea y Estados Unidos</b><br><i>Litta Samari Perico Franco</i>                     | <b>20</b> |
| <b>Referencias regulatorias con relación a la seguridad de cosméticos: Asia</b><br><i>Constanza Reyes Goyeneche</i>  | <b>21</b> |
| <b>Normas técnicas internacionales en seguridad de productos cosméticos</b><br><i>Sonia Sarmiento Romero</i>   | <b>22</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Módulo 2: Aspectos de seguridad relacionados con ingredientes y productos cosméticos</b>           | <b>26</b> |
| <b>Seguridad de productos cosméticos – Quality by Design</b><br><i>Claudia Elizabeth Mora Huertas</i> | <b>27</b> |
| <b>Origen de los ingredientes cosméticos</b><br><i>Ángela Mora</i>                                    | <b>28</b> |
| <b>Ingredientes cosméticos obtenidos por síntesis química</b><br><i>Yolima Baena Aristizábal</i>      | <b>29</b> |
| <b>Ingredientes cosméticos de origen natural</b><br><i>Ángela Mora</i>                                | <b>30</b> |
| <b>Ingredientes cosméticos de origen biológico y biotecnológico</b><br><i>Luis H. Reyes</i>           | <b>32</b> |
| <b>Disposiciones particulares relativas a las fragancias</b><br><i>Carlos Elías Caro Salas</i>        | <b>34</b> |
| <b>Clasificación de ingredientes cosméticos y restricciones</b><br><i>Litta Samari Perico Franco</i>  | <b>36</b> |
| <b>Estabilidad a lo largo del ciclo de vida del producto</b><br><i>Yolima Baena Aristizábal</i>       | <b>38</b> |
| <b>Estabilidad fisicoquímica</b><br><i>Yolima Baena Aristizábal</i>                                   | <b>39</b> |
| <b>Estabilidad microbiológica</b><br><i>Luisa Forero Rubio</i>  | <b>40</b> |
| <b>Envase seguro: ingeniería de envases</b><br><i>Felix Alonso Yañez Villamizar</i>                   | <b>41</b> |
| <b>Envase seguro: extractables y lixiviados de envases</b><br><i>Clara Plazas Bonilla</i>             | <b>42</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Módulo 3. Fundamentos de fisiología, inmunología y toxicología</b>  | <b>45</b> |
| <b>Fundamentos: sistema inmune y piel</b><br><i>Liliana Martín Reyes</i>   | <b>46</b> |
| <b>Fundamentos: piel y mucosas, organización y funciones</b><br><i>Liliana Martín Reyes</i>                            | <b>47</b> |
| <b>Evolución de la piel con la edad</b><br><i>Tania Milena Cortázar Hernández</i>                                      | <b>49</b> |
| <b>Irritación cutánea, ocular y mucosas</b><br><i>Liliana Martín Reyes</i>   | <b>50</b> |
| <b>Alergenicidad y sensibilización cutánea</b><br><i>María Constanza Lozano Álvarez</i>                                | <b>52</b> |
| <b>Fotosensibilidad cutánea y fotoirritación</b><br><i>Silvia Rodríguez</i>  | <b>53</b> |
| <b>Conceptos generales en toxicología: evaluación del riesgo toxicológico</b><br><i>María Constanza Lozano Álvarez</i> | <b>54</b> |
| <b>Penetración y absorción percutánea</b><br><i>Yolima Baena Aristizábal</i>   | <b>55</b> |
| <b>Toxicidad general por vía oral y tópica</b><br><i>María del Pilar Olaya Osorio</i>                                  | <b>56</b> |
| <b>Toxicidad de la reproducción</b><br><i>María del Pilar Olaya Osorio</i>   | <b>57</b> |
| <b>Genotoxicidad, mutagenicidad y cáncer</b><br><i>Liliana Martín Reyes</i>  | <b>58</b> |

**Módulo 4. Herramientas de evaluación toxicológica** **61**

**Métodos experimentales *in vivo* y sus límites** **62**  
*María del Pilar Olaya Osorio*

**Metodologías *in vitro* para la evaluación de seguridad de ingredientes cosméticos** **64**  
*María Constanza Lozano Álvarez*

**Métodos *in vitro*. Experiencias en el laboratorio** **66**  
*Liseth Yamile Díaz Rojas*

**Evaluación de la penetración cutánea** **67**  
*Yolima Baena Aristizábal*

**Métodos *in silico* como fuentes adicionales de información** **68**  
*Norma Angélica Valencia-Islas*

**Estudios clínicos para la evaluación de cosméticos** **69**  
*Liliana Martín Reyes*

**Cálculo del margen de seguridad** **71**  
*Liliana Martín Reyes*

**Umbral de preocupación toxicológica (TTC)** **73**  
*María Constanza Lozano Álvarez*

**Módulo 5. Gestión del riesgo y gestión documental en la evaluación de la seguridad de cosméticos** **75**

**Buenas prácticas de laboratorio** **76**  
*Milena Cepeda*

**Calidad de los datos experimentales** **77**  
*Ángela Mora*

**Dossier, PIF o expediente de información de producto** **79**  
*Litta Samari Perico Franco*

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Gestión del riesgo</b><br><i>Claudia Elizabeth Mora Huertas</i>   | <b>80</b> |
| <b>Caracterización y gestión del riesgo</b><br><i>Liliana Martín Reyes</i>   | <b>81</b> |
| <b>Acceso a los datos de ingredientes cosméticos a través de los comités científicos SCCS, CIR</b><br><i>Carlos Elías Caro Salas y Francisco Jordana</i> | <b>82</b> |
| <b>Claims / proclamas</b><br><i>Paola Alfonso</i>  | <b>83</b> |
| <b>Claims vs. soportes</b><br><i>Carlos Elías Caro Salas</i>   | <b>84</b> |
| <b>Módulo 6. Asuntos de interés en la actualidad</b>   | <b>86</b> |
| <b>Uso de nanomateriales en productos cosméticos: ¿es un riesgo?</b><br><i>Jaiver Eduardo Rosas Pérez</i>  | <b>87</b> |
| <b>Disrupción endocrina</b><br><i>María Constanza Lozano Álvarez</i>   | <b>88</b> |
| <b>Impacto de los cosméticos en el ambiente</b><br><i>Bibiana Margarita Rosa Vallejo Díaz</i>  | <b>89</b> |
| <b>Cosmetovigilancia</b><br><i>Silvia H. Pérez Damonte</i>   | <b>90</b> |
| <b>Pieles sensibles: consideraciones generales y aspectos reglamentarios</b><br><i>Sandra Hurtado Medina</i>   | <b>91</b> |
| <b>Ética y estudios de seguridad</b><br><i>María del Pilar Olaya Osorio</i>  | <b>92</b> |
| <b>Nuevas aproximaciones metodológicas (NAM)</b><br><i>María Constanza Lozano Álvarez</i>  | <b>93</b> |
| <b>Perfiles de los conferencistas</b>  | <b>95</b> |

The image features two clear glass perfume bottles with silver-toned spray mechanisms. One bottle is positioned vertically on the left, while the other is tilted diagonally on the right. The background is a plain white surface, and the entire scene is overlaid with a semi-transparent pink color. There are some dark, irregular shapes and small circular spots scattered across the white background, possibly representing liquid splashes or shadows. The word "PREFACIO" is printed in a bold, white, sans-serif font across the middle of the image.

**PREFACIO**

La Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONUDI), a través del programa Safe+, coordinó varias estrategias de cooperación internacional para apoyar el crecimiento de la industria cosmética colombiana, entre ellas la capacitación en evaluación de la seguridad de productos cosméticos. En este contexto, en 2018, una de las acciones que emprendió la Universidad Nacional de Colombia, fue ofertar el Curso de Formación de Consultores en Evaluación de Seguridad de Productos Cosméticos, a través del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias, con la asesoría y el diseño del consultor internacional Dr. Philippe Masson. En 2022, esta capacitación fue ampliada en número de horas impartidas, lo que permitió realizar el Diplomado en Evaluación de la Seguridad de Productos Cosméticos (Safety Assessor Training), en la modalidad telepresencial, el cual contó con la participación de más de 30 expertos.

Este documento presenta los resúmenes de 53 conferencias, que hicieron parte de seis módulos: 1) contexto regulatorio de las materias primas y cosméticos; 2) aspectos de seguridad relacionados con ingredientes y productos cosméticos; 3) fundamentos de fisiología, inmunología y toxicología; 4) herramientas de evaluación toxicológica; 5) gestión del riesgo y gestión documental en la evaluación de seguridad de cosméticos; y 6) asuntos de interés en la actualidad. Esperamos con este diplomado contribuir con los fines misionales de la Universidad Nacional de Colombia, a través de la educación continua y permanente con carácter científico y tecnológico dirigida a profesionales de la industria cosmética.

## **Comité coordinador del diplomado**



# Importancia de la formación en evaluación de seguridad para el sector cosmético

Helen Jhoana Mier G.

Generar la capacidad de evaluar la seguridad de productos cosméticos en Colombia es esencial para mejorar la calidad, proteger al consumidor e impulsar la competitividad de las empresas colombianas, a nivel internacional, en un sector de constante crecimiento, pues este es el quinto mercado de belleza y cuidado personal más importante de Latinoamérica. Para el 2020, año en el que la crisis mundial por el coronavirus afectó la economía global, el mercado colombiano de cosméticos presentó una caída del 21 % frente al 2019, para luego recuperarse un 9 % en 2021, con lo cual alcanzó una ganancia de 2660 millones de dólares. Además de los mencionados cambios en el tamaño del mercado, la pandemia también influyó en los hábitos de los consumidores. Esto se vio reflejado en la manera en que varió la participación de algunos tipos de productos en la vida cotidiana, como el aumento de consumo de productos de aseo personal, higiene oral y cuidado del cabello, a la par que disminuyó el consumo de fragancias, maquillaje y protección solar. Asimismo, el aumento en el uso de los canales de venta *online* puso, al alcance de las personas, productos de cualquier parte del mundo, sin ninguna previsión ni control sanitario. Además, esta situación generó mayores ventas de productos “hágalo usted mismo”, que traen consigo retos en materia de uso seguro debido a su mayor riesgo, como en el caso de los tintes, los productos depilatorios, etc. De otra parte, la excesiva preocupación por la higiene incrementó la frecuencia de uso de jabones y desinfectantes, los cuales, al aumentar la exposición del consumidor promedio, nos abocaron a mayores desafíos en materia de seguridad de productos.

Ahora, más que nunca, se hace necesario continuar forjando en la industria la capacidad de diseñar productos con responsabilidad, que respondan a los desafíos actuales de consumo y que tengan en cuenta todos los eslabones de la cadena de valor desde un enfoque sistémico. Por eso, a través de la cooperación internacional del gobierno de Suiza y la Organización de Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial, junto al Ministerio de Comercio, Industria y Turismo y a Colombia Productiva, se implementó el Programa de Calidad para el Sector Cosmético Safe+, que, además de fortalecer la infraestructura de calidad en Colombia y la capacidad de la industria de cumplir requisitos de calidad, acompañó a la Universidad Nacional en la creación del primer diplomado en Evaluación de Seguridad de Productos Cosméticos, siguiendo las mejores prácticas internacionales.

# Evaluación de calidad de productos cosméticos: introducción

Liliana Martín Reyes

Es innegable que uno de los legados de la pandemia ha sido una mayor preocupación sobre la seguridad de los productos que consumimos y la posibilidad de que estos puedan afectar nuestra salud. Sin embargo, en el campo de los productos cosméticos, ese interés viene de tiempo atrás y hay registro de casos importantes que han cambiado radicalmente la forma en que las entidades reguladoras han afrontado la necesidad de garantizar la salud de los consumidores. Está, por ejemplo, el caso icónico de Lash Lure, una tintura para cejas y pestañas que en 1933 cambió la visión de la FDA (Food and Drug Administration), e impulsó el desarrollo de una legislación que regulara este tipo de productos. A pesar de que esta discusión empezó desde la década de los treinta y que, desde entonces, se ha venido hablando de seguridad en productos cosméticos, aún hoy nos preguntamos qué podemos hacer para garantizar nuestra seguridad y disminuir el riesgo al que nos exponemos con el uso diario de algunos de estos productos. Aún nos falta más claridad y definir los pasos a seguir para construir lo que tanto hemos venido debatiendo.

Un factor que ha cambiado el escenario de la seguridad en los productos cosméticos es la estrategia que algunos grupos de defensa de los animales han usado para llamar la atención de los consumidores e impedir que lleguen al mercado productos cosméticos que hayan desarrollado pruebas en animales. Este es el ejemplo del video *Salva a Ralph*,<sup>1</sup> lanzado en 2021, el cual desató una enorme discusión que obligó a que grandes marcas cosméticas aclararan su postura al respecto. Por otro lado, grandes multinacionales se han visto en la obligación de invertir en costosas reformulaciones luego de que se hiciera evidente la presencia de ingredientes nocivos en productos de uso diario; esto, por supuesto, tras años de largos litigios en los estrados judiciales. Para completar este panorama, es de mucha importancia añadir que en Colombia y en la región nos preparamos para la entrada en vigor de nuevas legislaciones que se alinean con la necesidad de evitar el sufrimiento animal. El objetivo de estas legislaciones es dar confianza al consumidor y obligar a la industria cosmética a hacer uso de alternativas que, igualmente, garanticen que el producto sea seguro antes de entrar en contacto con nuestra piel.

---

1 Véase *Save Ralph*: <https://youtu.be/8PEIQYB3DZk>.

Este panorama, definitivamente, es una buena ocasión para llevar a cabo el diplomado en Evaluación de la Seguridad de Productos Cosméticos, y esta es una gran oportunidad para que nos encontremos, en un espacio de aprendizaje y discusión, las industrias, las entidades regulatorias, las organizaciones cosméticas y la academia. El diplomado se desarrolla en cuatro ejes básicos, en los que se discute: la regulación regional y global; los mecanismos desarrollados, principalmente, en la comunidad europea para garantizar la seguridad de los productos; las bases biológicas y toxicológicas y los nuevos tópicos relacionados como la cosmetovigilancia; y la ética y los alcances de las nuevas alternativas metodológicas. El diplomado es, ante todo, una invitación a construir como región, y esperamos que durante los próximos años veamos los frutos de lo construido.

# Bibliografía recomendada

Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial. (2021). *Guía para exportar ingredientes naturales para cosméticos a la Unión Europea y Suiza: un paso a paso*. GQSP Colombia - Programa de Calidad para la Cadena de Químicos. [https://gqspcolombia.org/wp-content/uploads/2021/12/Guia\\_exportar-ingredientes-naturales\\_Suiza\\_UE.pdf](https://gqspcolombia.org/wp-content/uploads/2021/12/Guia_exportar-ingredientes-naturales_Suiza_UE.pdf)

Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial. (2021). *Requisitos de calidad y sostenibilidad para ingredientes naturales en Suiza y la Unión Europea*. GQSP Colombia - Programa de Calidad para la Cadena de Químicos. <https://gqspcolombia.org/wp-content/uploads/2021/12/Requisitos-de-calidad-y-sostenibilidad-IN.pdf>

Rados, C. (2006). *FDA Law Enforcement: Critical to Product Safety* FDA Consumer magazine. The Centennial Edition; January-February 2006. U. S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/files/FDA-Law-Enforcement--Critical-to-Product-Safety.pdf>

# **MÓDULO 1. CONTEXTO REGULATORIO DE LAS MATERIAS PRIMAS Y COSMÉTICOS**



# Situación normativa en Latinoamérica con relación a la seguridad de cosméticos

Carlos Elías Caro Salas

En Latinoamérica, la definición promedio para un producto cosmético es la siguiente: “toda sustancia o mezcla destinada a ser puesta en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano (epidermis/piel, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, prevenir o corregir olores corporales, modificar su aspecto, protegerlos y mantenerlos en buen estado”. En la zona, existen tres esquemas normativos subregionales, Mercosur (Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay), la Comunidad Andina de Naciones (CAN) (Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú) y el CA5 (Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras y Nicaragua), así como varias legislaciones individuales en algunos países (Chile, México, Panamá y Venezuela). Para el caso de México y de Mercosur, existen listados propios de ingredientes, y en el caso del resto de países, estos aceptan los listados de referencia de Europa y Estados Unidos.

En general, los marcos normativos establecen que los cosméticos deben ser seguros en las condiciones normales y razonablemente previsibles de uso. Además, algunos detalles se presentan a continuación. 1) El CA5 no emite registro o inscripción si la fórmula contiene sustancias prohibidas o restringidas en concentraciones no permitidas (RTCA 71.01.35:06). 2) Para protectores solares, cosméticos hipoalergénicos o cosméticos infantiles, Chile exige resúmenes de estudios técnicos; además, los titulares están obligados a tener estudios y/o respaldo científico, cuando corresponda, sobre la seguridad de uso de un producto, la cual debe referirse a las características, especificaciones y efectos adversos (Decreto 239). 3) Para Mercosur, los datos de seguridad de uso deben estar disponibles en las instalaciones de la empresa para las autoridades (GMC/RES. N° 26/04). 4) México exige pruebas de seguridad (irritación dérmica y ocular y sensibilización dérmica) para determinados productos (según el Reglamento sanitario, artículos 190 y 191). 5) La CAN establece que, bajo advertencias y recomendaciones, se permite el uso de un producto sin posibilidades de causar efectos adversos a la salud del usuario o consumidor final. Así mismo, establece que el titular responderá por la seguridad y la calidad del producto informando a la autoridad nacional competente y respondiendo por los efectos adversos comprobados que, sobre la salud, puedan generarse en la población usuaria (Decisión 833/2018).

En algunos países son más evidentes las exigencias en materia de seguridad. Es el caso de Brasil, Argentina y México, donde la regulación especifica ciertos requisitos de estudios de seguridad en función del tipo de producto o proclama. Argentina cuenta con las guías de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), que detallan requerimientos técnicos de seguridad, y en Brasil la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) aplica los criterios de la Guía para Avaliação de Segurança de Produtos.

# Legislación de cosméticos en la Comunidad Andina de Naciones (CAN) y su influencia en Colombia

Gloria Cetina, Mauricio Jiménez,  
Jhon Wylmer Rojas

Para comercializar un producto cosmético, el titular debe realizar una declaración jurada denominada Notificación Sanitaria Obligatoria (NSO), en la que le informa a la autoridad sanitaria que el producto cuenta con unas características técnicas específicas que cumplen con la normatividad sanitaria y que son con las que entrará en el mercado. Esta NSO tiene vigencia de siete años y la autoridad le asigna el respectivo código; así, el titular comercializará el producto garantizando que corresponda con lo notificado y con las normas sanitarias. Si el titular incumple algún apartado de la Decisión 833 de 2018 de la CAN, el Invima puede requerirlo e incluso aplicar medidas sanitarias sobre el producto o el establecimiento fabricante, por ejemplo, la suspensión del código de NSO, lo que impide la comercialización del producto. Dicha decisión señala las condiciones para que un producto se considere cosmético. En primera instancia, su propósito, sus condiciones de uso, su aplicación y su mecanismo de acción deben corresponder con la definición dada en el artículo 2.23 y con el listado del anexo I de dicha norma andina. En segunda instancia, debe tratarse de un producto seguro. En tercer lugar, no debe contar con indicaciones terapéuticas (prevención, tratamiento o diagnóstico), ni con cualquier otro tipo de acción no cosmética; adicionalmente, no puede destinarse a ser ingerido, inhalado, implantado o inyectado en el organismo, pues se declara que su uso debe ser superficial. Finalmente, los ingredientes deben ser permitidos en alguno de los listados internacionales de referencia y deben cumplir con las funciones, restricciones de concentración y condiciones de uso que señalan los mismos. El titular de la NSO tiene la obligación de garantizar la seguridad del producto dentro de las condiciones de uso que declara la etiqueta.

Para establecer la NSO, se debe incluir la descripción del producto (fórmula cualitativa y cuantitativa para ingredientes básicos y restringidos), las especificaciones organolépticas, fisicoquímicas y microbiológicas y los estudios que respalden las proclamas y bondades cosméticas. En diciembre de 2024 entrará en vigencia el Reglamento Técnico de Etiquetado de la Resolución 2310 de 2022 de la CAN. Mientras tanto, rigen los requisitos de rotulado establecidos en el capítulo III de la Decisión 516 de 2002.

Antes de comenzar el trámite de la NSO, y según la Decisión 516 (artículo 29), se debe gestionar de manera obligatoria la Certificación de Capacidad de Producción para los establecimientos que fabriquen, acondicionen y envasen. Hoy en día, en Colombia, no es obligatoria la certificación en buenas prácticas de manufactura (BPM), pero el titular puede tramitarla con el fin de aumentar la confiabilidad. El anexo 2 de la Decisión 516 indica que, cuando un establecimiento ya se encuentra certificado, es el Invima el que debe realizar las labores de inspección, vigilancia y control, y aquel puede implementar medidas sanitarias si observa que, en cualquier parte de la producción, hay anomalías que podrían poner en riesgo la salud de los usuarios. A partir de diciembre de 2023 entrarán en vigencia las resoluciones 2206 (Reglamento Técnico de BPM) y 2214 (Lista de Verificación de los Criterios de Evaluación de BPM). Es necesario seguir la normativa vigente de verificación en el cumplimiento de los estándares de calidad requeridos para un producto cosmético, una iniciativa impulsada por el Invima con su plan anual, llamado Demuestra la Calidad, en el que se estructuran mecanismos para determinar la calidad de productos establecidos y se toman las medidas necesarias para no vulnerar la seguridad del consumidor final.

# Referencias regulatorias con relación a la seguridad de cosméticos: Unión Europea y Estados Unidos

Litta Samari Perico Franco

En los Estados Unidos de América se tienen dos grupos de regulaciones, la ley federal y la reglamentación de ciertos estados, como en California. En la ley federal, presentada a través del Código Federal de Regulación (CFR), se encuentra, en el título 21, la reglamentación para alimentos, medicamentos y cosméticos, y en el título 16, la reglamentación sobre empaque, envase y etiquetado. En Estados Unidos es particularmente importante el cumplimiento de las condiciones de etiquetado y envase para garantizar la seguridad del consumidor, lo que se lleva a cabo a través de las instrucciones de uso y la lista de los ingredientes cosméticos con nomenclatura INCI. En cuanto a la fabricación, existe una Guía de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en versión borrador; sin embargo, no es exigible la certificación. Por otro lado, no existe un esquema de registro o notificación previo a la comercialización de los productos cosméticos, aunque existe un programa de registro voluntario tanto de empresas como de productos, llamado Cosmetics Registration Program (VCRP). Respecto a los ingredientes, la FDA tiene una lista de colorantes certificados y una lista de ingredientes prohibidos.

En Europa, existía la directiva de cosméticos del año 1976 (76/768/CEE), la cual fue modificada por el actual Reglamento 1223 de 2009, que entró en vigencia en el año 2013. El reglamento está acompañado por anexos, uno sobre el contenido del informe de seguridad del producto cosmético y cinco sobre los listados de ingredientes cosméticos (prohibidos y restringidos, colorantes, filtros UV y preservantes). También se encuentra el Reglamento n.º 1907/2006 REACH (acrónimo de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de sustancias y mezclas químicas) y el Reglamento (CE) n.º 1272/2008 CLP (clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas), así como el Reglamento (UE) n.º 655/2013 de 2013 sobre las reivindicaciones relativas a los productos cosméticos y la Decisión (UE) 2019/701 sobre el glosario de nombres comunes de ingredientes cosméticos. Por otro lado, existe el portal de notificación obligatoria previa a la comercialización de los productos, llamado Cosmetic Products Notification Portal (CPNP). Finalmente, cabe resaltar que en Europa es un requisito el cumplimiento de las BPM a través de la declaración de conformidad dada por la persona responsable.

# Referencias regulatorias con relación a la seguridad de cosméticos: Asia

Constanza Reyes Goyeneche

Con el paso de los años y las actualizaciones en materia de regulación en la industria cosmética, se ha permitido la flexibilidad en uno de los temas que mayor controversia ha generado en la sociedad: las pruebas de seguridad aplicadas a los productos de consumo humano. Asia es la región más grande del mundo, por lo que se exponen los casos de los cinco países más representativos e influyentes, cada uno desde su perspectiva, su cultura y sus avances respecto a los aspectos regulatorios en esta industria.

Rusia: pertenece a la región de Eurasia, por lo que tiene su regulación dividida y casi que independiente, así que ha creado la Comisión of the Customs Union, que está complementada por otros países de la región. Las pruebas de seguridad de los productos cosméticos tienden a ser generalizadas, pero definitivamente están más inclinadas a las propuestas de pruebas en voluntarios.

India: pertenece a Asia del sur y es líder, en la región, en la eliminación completa de las pruebas en animales, incluso como requisito para registrar cosméticos. Es uno de los países que mayor flexibilidad ha ofrecido y aceptado pruebas alternativas.

Corea del Sur: a pesar de su pequeña extensión, es uno de los países mejor organizados en lo que se refiere al proceso de registro de productos cosméticos y a la aplicación de las pruebas de seguridad en cada uno de ellos.

Japón: es uno de los pocos países que clasifican estrictamente como cuasi-medicamentos a lo que en Occidente conocemos como cosméticos. Dada su estricta clasificación, las pruebas de seguridad, básicamente, van desde los ensayos *in vitro* hasta las pruebas en el metabolismo del ser humano.

China: indiscutiblemente este es el país líder, en todo el continente, en el seguimiento meticuloso de todos los productos cosméticos y de los ingredientes que los componen. China se caracteriza por la rapidez en sus procesos y por la gran cantidad de pruebas de seguridad que exige a los fabricantes e importadores. No obstante, es un país que se ha caracterizado por adoptar nuevas alternativas que promuevan el movimiento mundial de *no animal testing*.

En conclusión, Asia se caracteriza por sus procesos rigurosos y pulcros, pero también se ha destacado por la flexibilidad en aceptar nuevos métodos que permitan la evaluación de la seguridad de un producto, desde sus ingredientes hasta sus empaques, para así proteger la salud de los consumidores. Además, nuevas alternativas, como las pruebas en voluntarios y las bases literarias, son un gran ejemplo de los avances que este continente ha desarrollado fuertemente para construir un camino más ligero a nivel regulatorio.

# Normas técnicas internacionales en seguridad de productos cosméticos

Sonia Sarmiento Romero

## Normalización técnica

La normalización se define como una actividad que establece disposiciones para uso común y repetido, encaminadas al logro del grado óptimo de orden con respecto a los problemas reales o potenciales, en un contexto dado. La actividad de normalización consta de los procesos de formulación, publicación e implementación de documentos normativos técnicos. La normalización, en síntesis, busca responder la siguiente pregunta: ¿cuál es la mejor manera de hacer las cosas?

## Documentos normativos y los organismos que los elaboran

Los documentos normativos son aquellos que suministran reglas, directrices o características para las actividades o sus resultados. Este es un término genérico que cubre documentos de diferentes tipos y cada organismo de normalización los nombra a su manera. Algunos ejemplos de estos documentos son la Norma Técnica (Icontec), la Guía Técnica (Icontec), el *International Standard* (ISO) o el *Standard* (ASTM). Los documentos normativos son elaborados por diversos organismos de normalización alrededor del mundo, dependiendo del nivel en que se encuentren. Algunos ejemplos de estos organismos son:

- En Colombia, el Icontec.
- En cada país, su propio Organismo Nacional de Normalización.
- Por regiones, el CEN (European Standards Organization).
- Por asociaciones, las diversas asociaciones relacionadas con un tema específico, como la TAPPI (papel y cartón) y la API (energía).
- A nivel internacional, la ISO (International Organization for Standardization) y el Codex Alimentarius (International Food Standards).

## Dimensiones de la infraestructura de la calidad

La infraestructura de la calidad, en general, tiene dos dimensiones:

Obligatoria, que se apoya en los reglamentos técnicos, se usa para procesos de vigilancia y control por parte de las entidades del gobierno y puede apoyarse en la normalización, evaluación de la conformidad y metrología.

Voluntaria, que tiene que ver con la implementación de documentos normativos, los cuales, por definición, son de aplicación voluntaria. Se apoya en los procesos de evaluación de la conformidad y metrología y es regulada por

el mercado; es decir, es la dinámica del mercado la que define la importancia y necesidad de implementar un documento técnico.

Una norma técnica puede ser obligatoria si así lo decide un ente gubernamental a través de un acto administrativo.

### **Normas técnicas internacionales que apoyan la evaluación de seguridad de productos cosméticos**

Los documentos normativos en el sector cosmético están enfocados en garantizar el desempeño y seguridad de los productos, independiente de su formulación o del tipo de producto. Todos los usuarios de productos cosméticos tienen la plena confianza de que estos son seguros. Para apoyar a la industria a determinar diversos factores relacionados con la seguridad de los productos cosméticos, organismos de normalización como la ISO (internacional) o el Icontec (Colombia) han desarrollado diversos documentos normativos. La ISO ha desarrollado documentos normativos internacionales que apoyan la evaluación de la seguridad de los productos cosméticos en los siguientes aspectos:

- Límites microbiológicos y métodos de ensayo.
- Métodos analíticos.
- Métodos de ensayo para evaluar la protección solar.
- Buenas prácticas de manufactura.
- Estabilidad de productos cosméticos.

### **Documentos internacionales específicos para evaluación de seguridad de productos cosméticos (ASEAN, ANVISA, SCCS, PCPC)**

Los organismos independientes también elaboran documentos técnicos que son de amplio uso en la industria nacional e internacional. Algunos organismos y sus documentos más reconocidos por la industria son:

- ASEAN (Association of Southeast Asian Nations): *Guidelines for the safety assessment of a cosmetic product.*
- ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil): *Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos.*
- SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety, Europa): *The sccs Notes of Guidance for the Testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation.*
- PCPC (Personal Care Products Council, Estados Unidos): *Safety Evaluation Guidelines.*

# Bibliografía recomendada

Acuerdo por el que se determinan las sustancias prohibidas y restringidas en la elaboración de productos de perfumería y belleza [Secretaría de Salud, Estados Unidos Mexicanos]. 21 de mayo de 2010. Diario Oficial de la Federación. [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5143790&fecha=21/05/2010#gsc.tab=0](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5143790&fecha=21/05/2010#gsc.tab=0)

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2012). *Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos* (2.ª ed.). <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-para-avaliacao-de-seguranca-de-produtos-cosmeticos.pdf/view>

Association of Southeast Asian Nations. (2022). *Guidelines for safety evaluation of cosmetic products*. <https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/hprg/cosmetic-products/guidance/guidelines-for-the-safety-assessment-of-a-cosmetic-product.pdf>

Comieco. (2008). *Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 71.01.35:06. Productos cosméticos. Registros e inscripción sanitaria de productos cosméticos*. Ministerio de Economía (Mineco), Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), Ministerio de Fomento, Industria y Comercio (MIFIC), Secretaría de Industria y Comercio (SIC), Ministerio de Economía, Industria y Comercio (MEIC).

Cosmetics Europe. (2004). *Guidelines for The Safety Assessment of a Cosmetic Product*. [https://www.cosmeticseurope.eu/files/3714/6407/8024/Guidelines\\_for\\_the\\_Safety\\_Assessment\\_of\\_a\\_Cosmetic\\_Product\\_-\\_2004.pdf](https://www.cosmeticseurope.eu/files/3714/6407/8024/Guidelines_for_the_Safety_Assessment_of_a_Cosmetic_Product_-_2004.pdf)

Decisión 833 de 2018 [Comunidad Andina de Naciones]. Armonización de Legislaciones en materia de Productos Cosméticos. 26 de noviembre de 2018. Gaceta oficial del Acuerdo de Cartagena. Año xxxv – Número 3450.

Decreto 239 de 2003 [Ministerio de Salud de Chile]. Reglamento del sistema nacional de control de cosméticos. 20 de junio de 2003.

Decreto 679 de 2016 [Presidencia de la República de Colombia]. Protección al consumidor – Bien defectuoso. 27 de abril de 2016.

Disposición número DI-2019-2196-APN-ANMAT. Anexo 1 Guía referencial para la evaluación de seguridad de productos cosméticos, higiene personal y perfumes [Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, República Argentina]. 12 de marzo de 2019. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/203264/20190314>

Food and Drug Administration. (2021). *Cosmetics Recalls & Alerts*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-compliance-enforcement/cosmetics-recalls-alerts>

Food and Drug Administration. (2022). *Regulations Related to Cosmetics from Title 21 of the Code of Federal Regulations (21 CFR)*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/regulations-related-cosmetics-title-21-code-federal-regulations-21-cfr>

Health Canada. (2008). *Health Environments and Consumer Safety Branch; guidance document Classification of Products at the Cosmetic-Drug Interface*. Minister of Health Canada. [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/cps-spc/alt\\_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/indust/cosmet\\_drug\\_guide-droque\\_ref/cosmet\\_drug\\_guide-droque\\_ref-eng.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/cps-spc/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/indust/cosmet_drug_guide-droque_ref/cosmet_drug_guide-droque_ref-eng.pdf)

Listado de Productos Cosméticos y sus Requerimientos Técnicos [Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica]. 9 de diciembre de 2014. [http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Listado\\_cosmeticos\\_10-12-14.pdf](http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Listado_cosmeticos_10-12-14.pdf)

Resolución 2108 de 2019 [Comunidad Andina de Naciones]. Reglamento de la Decisión 833: Armonización de Legislaciones en materia de Productos Cosméticos. 14 de noviembre de 2019. Gaceta oficial del Acuerdo de Cartagena. Año xxxvi – Número 3813.

Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial. (2018). *Recomendaciones para el desarrollo de estudios de estabilidad de productos cosméticos*. Programa Safe+. [https://www.unido.org/sites/default/files/files/2019-02/ONU-DI\\_Gu%C3%ADa%20de%20Estabilidad\\_FINAL%20\(003\).pdf](https://www.unido.org/sites/default/files/files/2019-02/ONU-DI_Gu%C3%ADa%20de%20Estabilidad_FINAL%20(003).pdf)

Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial. (2018). *Documento de Recomendaciones para el soporte de las proclamas de productos cosméticos*. Programa Safe+. <https://www.unido.org/sites/default/files/files/2018-04/Guia-de-Proclamas-web.pdf>

Personal Care Products Council. (2014). *Safety Evaluation Guidelines*. <https://access-archive.personalcarecouncil.org>

Regulation (EC) No 1223/2009 [European Parliament, European Council]. On cosmetic products. 30 de noviembre de 2009. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02009R1223-20220301>

Scientific Committee on Consumer Safety. (2019). *Guidance on the Safety assessment of Nanomaterials in cosmetics*. [https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-10/sccs\\_o\\_233\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-10/sccs_o_233_0.pdf)

Scientific Committee on Consumer Safety. (2021). *The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation (11.a revisión)*. [https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-04/sccs\\_o\\_250\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-04/sccs_o_250_0.pdf)



**MÓDULO 2:  
ASPECTOS DE  
SEGURIDAD  
RELACIONADOS  
CON INGREDIENTES  
Y PRODUCTOS  
COSMÉTICOS**

# Seguridad de productos cosméticos – Quality by Design

Claudia Elizabeth Mora Huertas

Durante las últimas dos décadas han surgido nuevas prácticas para el desarrollo de productos cosméticos, dentro de las que se destaca la que se conoce como *Quality by Design* (QbD). Entendida como la calidad desde el diseño, la QbD enfatiza en la premisa de que “la calidad no se controla, se construye”, y, en este caso, se hace desde las etapas de diseño y a través de todo el ciclo de vida del producto. La QbD parte del conocimiento exhaustivo del producto/proceso y aplica los principios de la gestión del riesgo como base para satisfacer el perfil de calidad del producto.

Una característica innegociable dentro de dicho perfil es la seguridad del cosmético y, por lo tanto, recientemente se ha acuñado la expresión “*Safe by Design*” (SbD). De forma análoga, con la QbD, el perfil de seguridad del producto define los requerimientos de seguridad para los usuarios de dicho producto, el personal que participa en su fabricación y el ambiente. Consecuentemente, los materiales de partida y cada operación unitaria del proceso de fabricación son cuidadosamente valorados para identificar y evaluar las potenciales fuentes de riesgo respecto a la seguridad del producto. Este planteamiento cuestiona presupuestos ampliamente aceptados, tales como que el perfil de seguridad del producto corresponde a la sumatoria de los perfiles de seguridad de los materiales de partida o que el cumplimiento del perfil de seguridad del producto es demostrado por las evaluaciones de seguridad que usualmente se realizan sobre prototipos de producto a escala piloto. Así mismo, este planteamiento requiere, por parte del diseñador del producto, una visión holística, transparente y crítica acerca de los retos, en términos de seguridad, que plantean los materiales de partida y cada una de las actividades de fabricación.

# Origen de los ingredientes cosméticos

Ángela Mora

Cuando se habla de cosméticos, es muy amplia la gama de productos que se encuentran en el mercado bajo esta denominación; sin embargo, el número de materias primas (también llamadas ingredientes cosméticos) disponibles para su manufactura es reducido. Según la Decisión 833 de 2018, un ingrediente cosmético es una sustancia de origen natural o sintético que forma parte de la composición de un producto cosmético. Al tratarse de una sustancia, es de aclarar, entonces, que no cuenta con un 100 % de pureza, por lo que va a tener componentes en traza que van a contribuir a la seguridad del producto cosmético final. Los ingredientes cosméticos, a su vez, pueden presentarse en forma de preparaciones (mezclas de varias sustancias) o como nanomateriales (materiales insolubles que son fabricados intencionalmente en la escala de 1-100 nm).

El enfoque actual, por lo tanto, se basa en el manejo del riesgo asociado al uso de ingredientes cosméticos en general, pues es la calidad de esa materia prima lo que va a definir la calidad del producto final. Para ello, se hace necesaria la caracterización física, química y fisicoquímica de los ingredientes cosméticos, con el fin de evaluar la incidencia de estas sobre el potencial riesgo en la afectación de la seguridad del usuario. Uno de los puntos clave en este proceso de caracterización es la identificación de impurezas (asociadas al proceso de manufactura o almacenamiento de la materia prima) y contaminantes (relacionados con malas prácticas de manufactura del ingrediente cosmético); y para ello, se debe hacer una adecuada selección y un adecuado uso de las metodologías analíticas disponibles para tal fin. Esto en función del origen de la materia prima, pues de este dependerá el tipo de compuestos que se espera encontrar.

Este análisis, entonces, permitirá la obtención de un perfil de impurezas específico que, a manera general, debe mantenerse constante, indistintamente de si se trata de lotes o proveedores diferentes. En resumen, el perfil de impurezas de un ingrediente cosmético va a estar ligado a su origen, al proceso de manufactura, al envase, a la estabilidad, a los proveedores y al correcto almacenamiento y transporte. Y, de manera general, va a ser vital en el aseguramiento de la estabilidad e integridad del producto final.

# Ingredientes cosméticos obtenidos por síntesis química

Yolima Baena Aristizábal

Una gran mayoría de los excipientes y activos empleados en la formulación de productos cosméticos son obtenidos por procesos de síntesis química. Estos procesos de obtención son altamente reproducibles lote a lote, tienen una estabilidad físicoquímica controlada y un perfil de impurezas bien caracterizado. Es fundamental conocer este perfil para cada ingrediente, ya que muchas de las inestabilidades que se podrían presentar en un producto son debidas a ellos. Estos componentes podrían derivarse de las condiciones de reacción asociadas con el proceso de obtención, por lo que pueden quedar residuos de solventes, subproductos de reacción derivados, trazas de iones metálicos, entre otros.

Es por esto que, al elegir un potencial ingrediente cosmético, no es suficiente escogerlo porque cumpla con una determinada funcionalidad en el producto o porque se encuentra permitido en listados internacionales, sino que se debe tener un conocimiento profundo acerca de sus impurezas. Además de las reacciones químicas que puedan promover al interior de la formulación, dichas impurezas pueden, en sí mismas o como derivados de estas, generar moléculas que son potencialmente tóxicas y podrían absorberse a través de la piel. Y en este punto es necesario enfocarse, porque dependiendo de la materia prima obtenida por síntesis química, o incluso solamente al cambiar de proveedor de esta, se puede generar un riesgo en la seguridad, el cual estaría asociado, especialmente, a la bioacumulación, pues podría repetirse lo mismo con múltiples productos cosméticos que el usuario final consume.

Algunos ejemplos de estas impurezas son las nitrosaminas, el 1-4 dioxano, el óxido de etileno, los iones metálicos, las acrilamidas y las dioxinas. Compuestos como estos también pueden formarse durante la manufactura o, incluso, el almacenamiento del producto cosmético. De allí la importancia no solo de tener una calificación de proveedores, sino también de hacer un control y un seguimiento a la estabilidad del producto cosmético a lo largo de su ciclo de vida.

# Ingredientes cosméticos de origen natural

Ángela Mora

En el 2016, la Organización Internacional de Estandarización (ISO) emitió la guía 16.128 sobre las definiciones y los criterios para los ingredientes y productos cosméticos naturales y orgánicos, de la cual se extraen los siguientes conceptos:

- **Ingrediente natural:** se obtiene únicamente a partir de las plantas, incluidos los hongos y las algas, los animales, los microorganismos o los minerales. Se excluyen los ingredientes de origen fósil.
- **Ingrediente natural derivado:** es aquel que ya ha sufrido una modificación química, y se clasifica de esta forma si más del 50 % del ingrediente es de origen natural. Aplica para ingredientes naturales de origen mineral y orgánicos.
- **Ingrediente mineral natural:** es aquel constituido por sustancias inorgánicas (no derivadas del carbono y las sales de carbonato) que se encuentran en forma natural en la tierra.
- **Ingrediente orgánico:** se origina en métodos de agricultura ecológica o de recolección silvestre de conformidad con la legislación nacional o internacional.
- **Ingrediente no natural:** es aquel que cuenta con un 50 % o más de su origen en combustibles fósiles u otros ingredientes que no se encuentran en ninguna otra de las categorías que se definen en la guía.

Estos ingredientes naturales se pueden obtener por diferentes métodos: extracción con solventes o fluidos supercríticos, destilación por arrastre con vapor de agua, expresión o prensado. Los efectos adversos que se han asociado están relacionados con su complejidad química, la variabilidad natural de su composición, su origen, la contaminación que se llegue a presentar con compuestos potencialmente peligrosos, la adulteración que se puede dar con sustancias activas de otras especies, la confusión entre especies o sustitución, un inadecuado procesamiento o la interacción con otros componentes de la formulación.

Teniendo en cuenta la relevancia de la seguridad del ingrediente, se requiere realizar una caracterización para poder prever estos posibles efectos adversos. Para tal fin, se requiere identificar el origen del material de partida, la descripción del proceso de elaboración y purificación, la composición, las especificaciones físicas y químicas, la calidad microbiológica, si hemos adicionado preservantes u otros aditivos y otros tipos de contaminantes, entre otros aspectos. En general, cuando se habla de evaluación de información de la seguridad, se tiene en cuenta el riesgo de esa información y la conclusión que se vaya a obtener por medio de

diferentes enfoques: basándose en el historial de uso seguro de ese ingrediente, comparando la información existente de un ingrediente químicamente similar, realizando evaluaciones por grupos químicos, usando el umbral de riesgo TTC (Threshold of Toxicological Concern) o evaluando la tolerancia con pruebas de sensibilidad e irritabilidad.

# Ingredientes cosméticos de origen biológico y biotecnológico

Luis H. Reyes

A pesar de que se considera que los ingredientes naturales son los más seguros y respetuosos con el medio ambiente, la realidad es que muchos de estos requieren grandes cantidades de agua y energía para su producción, por lo cual dejan una huella de carbono mayor a la que se cree. En ese caso, lo sintético no debe considerarse como “malo”. Por el contrario, muchos productos hechos en laboratorio tienen como inspiración a la naturaleza. Teniendo en cuenta lo anterior, y de manera alternativa, la biotecnología se define como la aplicación del uso de los seres vivos (o de sus partes) para crear productos o servicios que sean beneficiosos para los humanos. Con esta se busca mejorar la calidad, la sostenibilidad y la eficiencia de producción; así mismo, se busca producir ingredientes activos, cosméticos, medicamentos y vacunas.

La biotecnología se basa en dos diferentes principios para la producción de dichos ingredientes:

- **Fermentación:** consiste en operaciones en las que se utilizan microorganismos como bacterias, hongos, levaduras y algunas enzimas para obtener productos biotecnológicos. Se usan por su facilidad de cultivo masivo, su velocidad de crecimiento, el uso de sustratos económicos y la diversidad de productos que pueden originar. Generalmente, cuando se hacen procesos fermentativos sin ningún tipo de modificación genética, se habla de *compuestos de origen biológico*, por ejemplo, los betaglucanos obtenidos de pared celular de levaduras que se usan como viscosantes en formulaciones o como polímeros para hacer geles.
- **Tecnología de ADN recombinante:** implica la manipulación de material genético (ADN) fuera del organismo nativo para obtener una nueva combinación genética que permita la producción de compuestos con características mejoradas, a gran escala. Por ejemplo, se usa para la eliminación de alérgenos en la producción de proteínas.

Algunos compuestos resultantes de procesos biotecnológicos han mostrado interesantes propiedades para el cuidado de la piel. Como ejemplos se tienen:

- **Ácido kójico:** es un compuesto obtenido por la fermentación de cepas de *Aspergillus* modificadas biotecnológicamente, el cual inhibe la producción de melanina y puede ser usado como aclarante de la piel o despigmentante.

- **Ácido hialurónico:** es un biopolímero natural que, aunque tiene origen animal, se obtiene por la fermentación microbiana de *Streptococcus* o de *Bacillus subtilis* genéticamente modificado. Este compuesto tiene propiedades de biocompatibilidad, biodegradabilidad y mucoadhesividad (por su capacidad de formar redes muy porosas y rígidas) y se usa como ingrediente cosmético para reducir arrugas.
- **Resveratrol:** es un polifenol producido por plantas bajo ataque microbiano que se usa como antioxidante y antiinflamatorio. Se obtiene por biotecnología utilizando levaduras como *Saccharomyces cerevisiae* o *Pichia pastoris*.
- **Factor de crecimiento epidérmico humano (hEGF)** de origen biotecnológico: tiene un importante papel en el cuidado de la piel, pues promueve la desaparición de arrugas, la despigmentación y la firmeza de la misma. Se produce, a nivel industrial, por ingeniería genética en *E. coli* y *S. cerevisiae*.
- **Biosurfactantes:** producidos por microorganismos como *E. coli*, se usan como estabilizantes de emulsiones.

# Disposiciones particulares relativas a las fragancias

Carlos Elías Caro Salas

Las fragancias son mezclas complejas de ingredientes de origen sintético o natural y disolventes, y la composición de sus extractos botánicos varía dependiendo del origen geográfico y de las condiciones de cosecha y de procesamiento. Aplicar un enfoque estándar de evaluación de riesgos puede ser difícil por la gran cantidad de ingredientes que hay en una sola fragancia, por la variabilidad en su concentración, según el lote de producción, y por la amplia gama de productos cosméticos en los que se emplean. La fragancia puede representar del 1 al 2 % del producto cosmético, pero en el caso de los perfumes puede ser entre el 10 % y el 25 %.

Las fragancias causan la mayoría de las reacciones alérgicas asociadas al uso de productos cosméticos. Según estimaciones de la Unión Europea, aproximadamente el 2 % de la población general expresa alergias en la piel en respuesta a los componentes de una fragancia. El Comité Científico de Seguridad de los Consumidores ha identificado 100 sustancias o mezclas (aromatizantes, aceites esenciales o extractos naturales) que han sido clasificados como alérgenos de contacto probados en humanos o animales y otras 75 que son posible o probables alérgenos de contacto.

Por su parte, la IFRA (International Fragrance Association) es una institución que representa los intereses colectivos de la industria y promueve el uso y disfrute seguro de las fragancias. Está compuesta por empresas multinacionales y asociaciones nacionales en 23 países, entre ellos México, Brasil, Colombia, Chile y Argentina. El Código de Buenas Prácticas IFRA es el compromiso de la industria de las fragancias para garantizar las mejores prácticas; este código aborda la fabricación y manipulación de todos los ingredientes y mezclas, siempre que estén sujetos a evaluaciones de seguridad realizadas por el RIFM (Instituto de Investigación de Materiales de Fragancias). Las obligaciones dispuestas en este código son las siguientes: 1) garantizar el uso seguro y el cumplimiento de la normativa aplicable, 2) aplicar los estándares de la IFRA respecto a los criterios de pureza y las bases científicas y 3) adoptar buenas prácticas operativas en la producción de ingredientes y mezclas de fragancias. El estándar IFRA describe la información física y analítica, las especificaciones de calidad y pureza, la recomendación de *restringido* o *prohibido*, la declaración general de los efectos de seguridad, el resumen de datos toxicológicos del REXPAN (panel de expertos de seguridad de las fragancias convocado por el RIFM) y las conclusiones del REXPAN. Para una fragancia terminada, el fabricante emite un certificado IFRA que incluye el nombre comercial de la fragancia, la clase de producto en la que se recomienda usar, el nivel máximo de uso (en porcentaje) para cada clase de producto y la presencia y concentración de productos químicos restringidos o prohibidos. Existen doce

categorías IFRA basadas en la concentración máxima de la fragancia a incluir en el producto, según el uso y la posible exposición en los seres humanos. Puesto que la inducción de alergia suele ser un fenómeno de umbral, la industria de las fragancias hace una evaluación de riesgo cuantitativo que asigna un nivel “seguro” de uso de un sensibilizador dérmico en un producto de aplicación tópica.

# Clasificación de ingredientes cosméticos y restricciones

Litta Samari Perico Franco

A nivel mundial se han armonizado los nombres de los ingredientes cosméticos a través de la nomenclatura sistemática INCI (International Nomenclature Cosmetic Ingredient). Estos nombres son asignados por el Comité Internacional de Nomenclatura (INC, por su sigla en inglés) —que es auspiciado por PCPC (Personal Care Products Council) y la Asociación de Cosméticos de los Estados Unidos de América—, son adoptados por diferentes países, y listados en diversas bases de datos; por su libre acceso, la CosIng (Cosmetic Ingredient Database), de la Comunidad Europea, es una de las bases de datos más conocidas.

La reglamentación de cosméticos de diferentes países acoge la nomenclatura INCI como requisito para el etiquetado y documentación técnica de los ingredientes incorporados en las formulaciones de productos cosméticos a comercializar, tal es el caso de la regulación de cosméticos de la Comunidad Andina de Naciones (CAN). Sin embargo, la asignación de un nombre INCI no implica la aprobación del ingrediente cosmético, y tampoco significa que es seguro por sí solo o en la formulación de un producto cosmético. Por esta razón, algunas reglamentaciones locales o regionales también incluyen listados de referencia, que deben emplearse o cumplirse en cuanto a sustancias o mezclas permitidas, restringidas y prohibidas, y las funciones cosméticas enlistadas para estos ingredientes. Estos listados de referencia pueden ser locales (Argentina y México) o de uso internacional (EE. UU. y la Comunidad Europea).

Actualmente, en EE. UU. los ingredientes cosméticos no requieren ser aprobados por la FDA (Food and Drug Administration), sin embargo, los colorantes requieren estar en la lista de aditivos de color aprobados, y algunos están sujetos a certificación de lote. Así mismo, la FDA presenta una lista de aproximadamente 16 ingredientes prohibidos o restringidos. Por otro lado, el PCPC publica el *handbook* y diccionario internacional de ingredientes cosméticos, que tiene acceso con previo pago. Respecto a la información de seguridad de los ingredientes cosméticos, el panel de expertos del CIR (*Cosmetic Ingredient Review*) publica monografías o artículos de revisión sobre algunos ingredientes, clasificándolos en: *safe as used*, *safe with qualifications*, *zero uses*, *insufficient data*, *prohibited/restricted by FDA*, *unsafe* y *use not supported*.

La Comunidad Europea publicó un glosario de nombres comunes de ingredientes cosméticos (UE 2019/701) y mantiene en permanente actualización los anexos del reglamento 1223 de 2009, referentes a los listados de ingredientes cosméticos, que están organizados en: prohibidos, restringidos, colorantes, filtros uv y preservantes; tanto los ingredientes cosméticos restringidos como los permitidos tienen advertencias respecto a sus condiciones de uso, zonas del

cuerpo donde pueden aplicarse y concentración de uso de las formulaciones. La información de seguridad de los ingredientes puede ser consultada a través de las opiniones del Comité Científico de los Productos de Consumo (SCCS).

La información de los ingredientes proveniente de los anexos del reglamento 1223 de 2009, el glosario de nombres comunes y las opiniones del SCCS están consolidadas en la base de datos CosIng. Las sustancias también pueden ser consultadas en la Agencia Europea de Sustancias Químicas ECHA, a través del nombre químico, el número CAS o el número europeo CE. Por último, es importante resaltar que la información proveniente de los listados internacionales, así como de las opiniones de los comités científicos de seguridad de los ingredientes cosméticos (CIR y SCCS) y de los descubrimientos científicos relacionados con carcinogenicidad, mutagenicidad, toxicidad para la reproducción, persistencia y bioacumulación de las sustancias químicas, pueden causar que las entidades regulatorias locales, regionales o internacionales se pronuncien sobre los ingredientes cosméticos, cambiando el estatus de “permitidos” a “restringidos” o “prohibidos”, por lo tanto, se debe estar alerta a las actualizaciones en la reglamentación y a los listados internacionales de ingredientes.

# Estabilidad a lo largo del ciclo de vida del producto

**Yolima Baena Aristizábal**

La estabilidad es la propiedad que tiene el producto cosmético de mantener sus especificaciones de calidad dentro del rango establecido por el fabricante, durante el tiempo de vida útil asignado y en un material de envase determinado, y es necesario determinarla y verificarla mediante diferentes tipos de estudios a lo largo del ciclo de vida del producto. Estos estudios se pueden clasificar dependiendo de la etapa del ciclo en el que se realicen, del objetivo del estudio, del tiempo empleado o de las condiciones en las que se lleven a cabo. En cuanto al primer aspecto, los estudios pueden realizarse en la etapa de desarrollo (preliminares), de transferencia de tecnología, en la manufactura o en la etapa de comercialización. Dependiendo del objetivo del estudio, estos pueden hacerse para establecer la reactividad química del ingrediente activo, la formulación, el envase, las condiciones del proceso, la vida útil del producto, el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura, la influencia del transporte y la distribución o para establecer el período de uso después de abierto. En cuanto al tiempo, pueden ser de corto o largo plazo. Y con respecto a las condiciones, pueden clasificarse como estudios bajo condiciones de estrés, acelerados o de anaquel.

En cada uno de estos tipos de ensayos se evalúan diferentes parámetros, los cuales, en el caso de los productos cosméticos, están enfocados a la evaluación de las propiedades organolépticas, fisicoquímicas y microbiológicas. Estos aspectos se evalúan en el producto y, de no cumplirse con las especificaciones establecidas, podrían impactar su seguridad, eficacia y funcionalidad. Por ejemplo, si el contenido del ingrediente activo está por debajo del límite inferior, esto podría significar una mayor degradación y, por consiguiente, la formación de una mayor concentración de productos de degradación, lo que se traduce en una pérdida de eficacia (menor concentración del ingrediente activo) y una mayor toxicidad (mayor concentración de productos de degradación que podrían ser tóxicos). De allí la importancia de demostrar, mediante estos estudios, que todo se mantiene bajo control, para lo cual hay que tener en cuenta que es la responsabilidad del fabricante que el producto sea inocuo y eficaz.

# Estabilidad fisicoquímica

Yolima Baena Aristizábal

La estabilidad de un producto cosmético se puede evaluar y analizar desde diferentes ópticas: física, química, microbiológica, seguridad y eficacia. Desde el punto de vista de las dos primeras, el producto cosmético debe cumplir parámetros organolépticos, químicos y fisicoquímicos. Los primeros parámetros involucran el aspecto, color, olor, sensación al tacto y sabor; los parámetros químicos hacen referencia al contenido de las moléculas de interés y los fisicoquímicos incluyen tamaño de partícula, penetrabilidad, índice de ruptura, resistencia al impacto, índice de refracción, densidad, conductividad eléctrica, pH, intervalo de fusión, viscosidad, comportamiento reológico, pérdida de peso, velocidad de secado, contenido de agua, entre otros.

El enfoque fisicoquímico, junto con la estabilidad microbiológica, son el punto de partida para demostrar que se garantiza el cumplimiento de parámetros que dan cuenta de que se mantienen bajo control factores intrínsecos y extrínsecos que pudieran estar afectando al producto. Algunas de las reacciones químicas que más frecuentemente suceden son la hidrólisis, la oxidación y la fotólisis, que le pueden suceder a los diferentes ingredientes que hacen parte del producto. Factores catalíticos, tanto externos como internos, pueden acelerar las velocidades a las que suceden estas reacciones, que se magnifican cuando todos los componentes se encuentran en solución.

Adicionalmente, se pueden dar reacciones químicas entre los componentes de la formulación (incompatibilidades) si estos no fueron bien seleccionados, teniendo en cuenta los criterios que hay que considerar al desarrollar un producto cosmético. Inestabilidades de tipo físico también se pueden observar debido a múltiples causas, por ejemplo, una mala elección de los solventes para formular una solución cosmética, lo que conlleva a precipitaciones, o la inadecuada elección del sistema emulsificante, lo que ocasiona una separación de fases en una emulsión. Finalmente, al conocer los factores y criterios relacionados con la formulación de un producto cosmético, es posible estabilizar la formulación y evitar que se generen problemas de calidad, seguridad o eficacia en el producto.

# Estabilidad microbiológica

Luisa Forero Rubio

Para hablar del proceso de estabilidad, enfocado en el área de microbiología, es preciso recordar que todo cuanto nos rodea está compuesto, en gran parte, por microorganismos, y que son estos los que regulan gran parte de los procesos biológicos que pueden generar grandes cambios a nivel industrial: ya sea de manera positiva, como la producción de enzimas y probióticos, o ya sea de manera negativa, como la degradación de la mayoría de las materias primas y la causa de una gran cantidad de enfermedades. Por esto es necesario tener en cuenta que la regulación de dichos microorganismos, en cada paso de la fabricación, es la mejor estrategia para generar un producto de calidad que asegure un tiempo de vida útil largo (TVU) y un periodo de uso (PAO) justo y adecuado a cada rutina pensada para los distintos usuarios.

Es importante conocer las herramientas y los tiempos necesarios para realizar o solicitar un análisis microbiológico, para generar análisis multidisciplinarios que den un mayor peso al proceso del estudio de estabilidad de cada fórmula. Además, se hace pertinente conocer herramientas para generar estrategias como la variación de factores extrínsecos e intrínsecos y el entendimiento de las interacciones internas, así como el uso de conservantes no declarados, de barreras tecnológicas y nuevas materias primas, para predecir el comportamiento de cada formulación y mejorar el perfil fisicoquímico, sensorial e incluso toxicológico de los productos. Toda esta información aportará a la creación de productos seguros para los consumidores, así como en la generación de una mayor consciencia a la hora de formar profesionales enfocados en una evaluación consciente y rigurosa.

# Envase seguro: ingeniería de envases

Felix Alonso Yañez Villamizar

Muchas empresas consideran el diseño del empaque tan importante como la propia marca, dado que aquel juega un papel fundamental en el reconocimiento de esta en los diferentes canales de venta en los que actúa. Cuanto más impactante sea el diseño del empaque, más captará la atención de posibles compradores. Las primeras impresiones son muy importantes y el empaque es frecuentemente la primera imagen que tiene un consumidor del producto, y una buena primera impresión puede contribuir a construir una larga y apasionante relación entre la marca y sus usuarios. Por lo tanto, es esencial conocer las características apropiadas para crear un exitoso y efectivo diseño alineado con las especificaciones del producto que contendrá y, por supuesto, con la imagen y experiencia de uso que se quiere brindar a los consumidores en el mercado.

Desde el punto de vista de la seguridad de los empaques, para tener un empaque seguro es importante contar con los materiales adecuados y las especificaciones dimensionales y funcionales que permitan prevenir los riesgos de contaminación del producto, bien sea durante la cadena productiva, o bien sea cuando el producto ya se encuentra en las tiendas a disposición de los usuarios. Esto quiere decir que el empaque puede traer riesgos de contaminación o evitarlos. Si bien en el mercado cosmético las formulaciones de los productos no son tan sensibles como en el sector de los alimentos, en el día a día de un equipo dedicado al desarrollo de productos nuevos no son raras las situaciones donde el *bulk* es afectado por el material del empaque, por su falta de compatibilidad química con el envase o por no tener las adecuadas especificaciones técnicas. Por ejemplo, tener un envase no hermético puede permitir que elementos externos entren en contacto con la formulación y afecten su desempeño. Finalmente, vale la pena señalar que, además de las variables críticas en el diseño de un envase mencionadas previamente, ha surgido una nueva variable de gran importancia para todos y para el mundo: la sostenibilidad ambiental y la exigencia de tener empaques más sostenibles, factores que pueden traer más riesgo para el diseño de los productos.

# Envase seguro: extractables y lixiviados de envases

Clara Plazas Bonilla

El envase es un componente fundamental para los productos cosméticos y cumple múltiples funciones, razón por la cual es importante hablar de extractables y lixiviables, que son sustancias que migran y pueden causar inconvenientes. Los lixiviables se originan en los productos farmacéuticos a partir de los componentes utilizados en los sistemas de envase, en los sistemas de entrega y en el proceso de fabricación, y pueden generar cambios en el producto que afecten la seguridad del usuario. Por otro lado, los extractables o extraíbles son entidades químicas de naturaleza orgánica o inorgánica que pueden ser liberadas del envase, de un sistema de administración o de un componente del envase.

Las diferencias principales entre ambos son las siguientes: en primer lugar, en los extraíbles hay un proceso que involucra un solvente de extracción; en segundo lugar, los estudios de extractables se pueden acelerar, mientras que los de lixiviables normalmente se hacen condiciones normales de almacenamiento y uso; y en tercer lugar, en los lixiviables se evalúa el producto y un impacto real, mientras que en los extractables se evalúa el material de envase y su posible impacto. Respecto a los antecedentes históricos, vale la pena señalar que, desde los años ochenta, la FDA comenzó a abordar de manera formal los lixiviables y, posteriormente, se trabajó específicamente en productos farmacéuticos que se suministran por vía oral, nasal o parenteral. Así mismo, se resaltó la importancia de este tema y se comenzó a manejar bajo un enfoque científico, apoyado por un equipo multidisciplinario.

Por otra parte, es importante destacar que en estos estudios hay distintas fases, condiciones y elementos que se vuelven fundamentales, junto con las respectivas validaciones de los métodos para obtener un buen resultado del estudio. Del mismo modo, hay que tener en cuenta que hay una correlación entre los estudios de lixiviables y extractables, ya que al hacer estudios de extractables deberíamos obtener información sobre lixiviables y, cuando no se obtienen resultados exitosos, es posible realizar un estudio de simulación para lixiviables. Finalmente, se concluye que hay que evaluar los materiales de envase en las primeras fases de desarrollo en función de la determinación de perfiles de extractables y potenciales lixiviables. Y, además de esto, es importante la comunicación con el fabricante y el grupo multidisciplinario para obtener buenos resultados a partir de los estudios y calificaciones correspondientes.

# Bibliografía recomendada

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y Asociación Nacional de Perfumería y Cosmética (STANPA). (2021). *Cosméticos microbiológicamente seguros: Guía para producir materias primas y productos cosméticos seguros desde el punto de vista microbiológico y de la conservación*. [https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/cosmeticos\\_seguros-para\\_ninos\\_peque.pdf](https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/cosmeticos_seguros-para_ninos_peque.pdf)

Cosmetic Ingredient Review. (2022). *The Cosmetic Ingredient Review (cir)*. <http://www.cir-safety.org/>

European Chemicals Agency. (2022). *Agencia Europea de Sustancias Químicas echa*. <https://echa.europa.eu/es/home>

European Commission. (2019). *Glossary of common ingredient names*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32019D0701&qid=1646063328988>

European Commission. (2020). *European Commission database for information on cosmetic substances and ingredients – Cosing*. <http://ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing/>

Food and Drug Administration. (2022). *Color Additives Permitted for Use in Cosmetics – CFR Code of Federal Regulations Title 21. U. S. Food and Drug Administration*. <http://www.fda.gov/Cosmetics/Labeling/IngredientNames/ucm109084.htm>

Food and Drug Administration. (2022). *Cosmetics Labeling. Food and Drug Administration*. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-labeling/>

Food and Drug Administration. (2022). *Part 352. Sunscreens active ingredients – CFR Code of Federal Regulations Title 21. Food and Drug Administration*. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=352>

Food and Drug Administration. (2022). *Prohibited & Restricted Ingredients in Cosmetics*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/prohibited-restricted-ingredients-cosmetics>

Halla, N., Fernandes, I. P., Heleno, S. A., Costa, P., Boucherit-Otmani, Z., Boucherit, K., Rodrigues, A. E., Ferreira, I. C. y Barreiro, M. F. (2018). *Cosmetics Preservation: A Review on Present Strategies*. *Molecules*, 23(7), 1571. <https://doi.org/10.3390/molecules23071571>

International Council for Harmonisation. (2020). *ich Q3E: Guideline for Extractables and Leachables (E&L) (Final Concept Paper)*. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

International Fragrance Association. (2022). *Lista de transparencia de la ifra*. <https://ifrafragrance.org/priorities/ingredients/ifra-transparency-list>

Murat, P., Puttaswamy, S., Ferret, P. J., Coslédan, S. y Simon, V. (2020). *Identification of Potencial Extractables and Leachables in Cosmectc Plastic Packaging by Microchambers-Thermal Extraction and Pyrolysis-Gas Chromatography-Mass Spectrometry*. *Molecules*, 25(9), 2115. <https://doi.org/10.3390/molecules25092115>.

Noh, I., Kim, N., Tran, H. N., Lee, J. y Lee, C. (2019). 3D printable hyaluronic acid-based hydrogel for its potential application as a bioink in tissue engineering. *Biomaterials Research*, 23, 3. <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0152-8>

Ramírez, J., Parra, J. y Alvarez-Aldana, A. (2017). Análisis de técnicas de recuento de microorganismos. *Mente Joven*, 6, 1-8. [https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/mente\\_joven/article/view/3665](https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/mente_joven/article/view/3665)

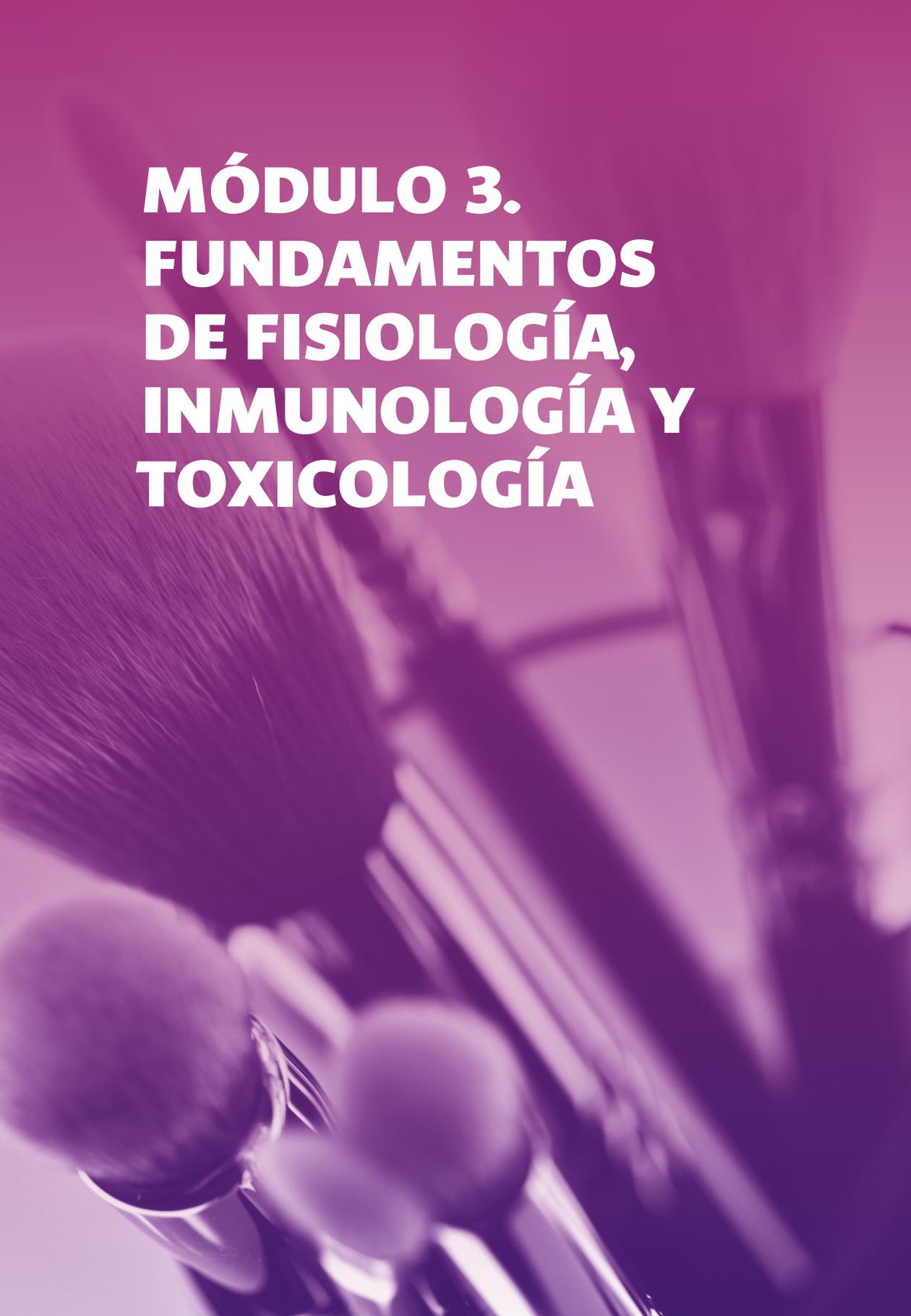
Sahu, S. (2019). *Biotechnology for Sustainable Utilization of Bioresources*. Daya Publishing House.

Scientific Committee on Consumer Safety. (2012). *Opinión 1459-11 sccs: Fragrance allergens in cosmetic products*.

Scientific Committee on Consumer Safety. (2018). *Opinión sccs 1589-17: Skin Sensitisation Quantitative Risk Assessment for Fragrance Ingredients (QRA2)*.

Scientific Committee on Consumer Safety. (2022). *sccs Opinions*. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/opinions/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/index_en.htm)

Unión Europea. (2022). *Eurlex*. <https://eur-lex.europa.eu/homepage.html?locale=es>

A close-up, low-angle shot of a microscope's eyepieces and objective lenses, creating a sense of depth and scientific inquiry. The image is overlaid with a semi-transparent purple gradient.

**MÓDULO 3.  
FUNDAMENTOS  
DE FISIOLÓGÍA,  
INMUNOLOGÍA Y  
TOXICOLOGÍA**

# Fundamentos: sistema inmune y piel

Liliana Martín Reyes

El sistema inmune usa tres líneas de defensa de acuerdo con la necesidad de contar con respuestas específicas en contra de la amenaza a la que nos enfrentamos. La primera línea de defensa comprende la piel, los anexos como cejas y pestañas, las mucosas y sus secreciones asociadas y el microbioma, y su respuesta es rápida e inespecífica. La segunda línea de defensa sigue siendo de carácter inespecífico, pero dispone de mecanismos más sofisticados, como el sistema de células del sistema inmune innato, por ejemplo, los macrófagos o las células *natural killer*, e incluso las respuestas de inflamación y fiebre. La tercera línea de defensa es el nivel más complejo, pues involucra células especializadas de la línea linfoide que establecen una respuesta específica, la cual exige que generemos nuevas células del tipo linfocito B y T que puedan identificar y atacar con especificidad los patógenos y que, además, guarden la memoria celular en el caso de que en el futuro nos encontremos nuevamente con la misma amenaza.

La piel hace parte de la primera línea de defensa contra las amenazas. Su función de barrera no permite la entrada de agentes patógenos; sin embargo, en caso de que la integridad de la barrera esté comprometida, serán las respuestas de primera y segunda línea las encargadas de defender al sistema. Por ejemplo, una respuesta de inflamación que genera enrojecimiento, hinchazón, calentamiento y dolor en la zona permitirá que un mayor número de células y moléculas asociadas al sistema inmune establezcan una respuesta que solucione rápidamente la amenaza. En el caso de que la amenaza sobrepase la capacidad de respuesta de la primera y segunda línea, las células de tercera línea ofrecen una gama amplia de reacciones, que van desde la producción de anticuerpos para aumentar la fagocitosis hasta la activación del sistema complemento para producir la lisis del agente patógeno. Estas últimas respuestas requerirán un tiempo mayor para su creación, que puede ser de hasta un par de semanas, a diferencia de las respuestas iniciales, que son inmediatas.

Algunas veces, los ingredientes de los productos cosméticos pueden ser identificados como cuerpos extraños que causan daño a nuestro organismo. En esos casos, el sistema inmune actúa activando la respuesta de primera línea de manera inmediata e inespecífica y, en caso de requerirse, se monta una respuesta específica con activación de linfocitos B y T. Dependiendo del número de veces en las que el ingrediente entre en contacto con la piel o de las condiciones de reexposición, se podría llegar a generar células de memoria para que nuestro sistema reaccione con mayor rapidez la próxima vez que un producto que contenga el mismo ingrediente entre en contacto con nuestra piel. Usualmente, las reacciones de irritación a ingredientes o productos cosméticos corresponden a una respuesta de primera o segunda línea, que puede ser de carácter reversible y pasajera, mientras que una respuesta que comúnmente identificamos como alergia o sensibilización corresponde a un proceso asociado a la tercera línea de defensa, e incluye la creación de células de memoria a largo plazo.

# Fundamentos: piel y mucosas, organización y funciones

Liliana Martín Reyes

La piel, que es el mayor órgano del cuerpo, pertenece al sistema tegumentario y contiene anexos como las uñas, el pelo y las glándulas (sudoríparas y sebáceas). Entre sus funciones están proteger contra microorganismos y tóxicos, mantener la termorregulación, sentir el dolor y la presión, eliminar desechos, sintetizar la vitamina D, separar los órganos internos del ambiente externo y la interacción social. La piel comprende tres capas principales: epidermis, dermis e hipodermis. La epidermis está compuesta, a su vez, de cinco estratos; estos son, desde el más profundo hasta el más externo, los siguientes: germinativo, espinoso, granuloso, lúcido y córneo. En estos estratos, el tipo celular prevalente es el queratinocito, que se diferencia hasta el corneocito y cambia su entorno celular para desarrollar una cubierta impermeable formada por proteínas y lípidos, mientras que, de forma simultánea, forma el factor natural de la hidratación. Otro tipo celular decisivo en las características de la piel son los melanocitos, de los que depende la protección ante la radiación ultravioleta a través de la melanina, que también es determinante en la pigmentación de la piel.

La dermis es una capa de tejido conectivo que brinda soporte y nutrición. Esta capa se divide en la dermis papilar y la dermis reticular, en la que el tipo celular predominante es el fibroblasto. Dichas células son las responsables de la producción de proteínas, como el colágeno y la elastina, y la producción de glicosaminoglicanos, como el ácido hialurónico. La hipodermis es la capa más profunda y tiene una función principal de almacenamiento para el organismo; su tipo celular típico es el adipocito. Por su parte, las glándulas sudoríparas y sebáceas son importantes en la formación del manto ácido y contribuyen a la salud de la piel.

Las mucosas no son blancas usuales de los productos cosméticos. Sin embargo, desde el punto de vista de la seguridad, deben ser examinados, debido a que varios productos cosméticos entran en contacto con ellas de forma no intencional. La mucosa oral conserva una estructura similar a la que encontramos en la piel, según la cual el epitelio y la lámina propia tienen características similares a la epidermis y dermis, respectivamente. La submucosa sería el tejido más profundo que se pone en contacto con otros órganos como músculos y huesos. Dentro de la cavidad oral, se distinguen tres tipos de mucosa: la masticatoria, de recubrimiento y la especializada. De acuerdo con su ubicación y con el tipo de estrés mecánico que reciben, estos tres tipos de mucosa son queratinizadas (en las encías y el paladar duro) o no queratinizadas (en labios, mejillas y paladar blando). La mucosa especializada está en la lengua y se compone, principalmente, de papilas. Además, la mucosa nasal, expuesta a fragancias y en general a productos tipo

aerosol, contiene estructuras celulares especializadas en la secreción de moco, como las células Goblet y células ciliadas, que hacen parte del epitelio columnar de esta mucosa. Por último, hay que añadir que la mucosa conjuntival se ubica en los párpados, donde se identifica la conjuntiva palpebral, la conjuntiva bulbar sobre la esclera anterior y el fórnix en la unión entre las conjuntivas anteriores.

# Evolución de la piel con la edad

**Tania Milena Cortázar Hernández**

Durante la evolución de la piel con la edad ocurren cambios en las células y modificaciones en la estructura y la composición de las moléculas de la matriz extracelular (MEC) que conllevan a alteraciones mecánicas, físicas y químicas, las cuales cambian la funcionalidad de la piel. Dichas modificaciones se presentan desde la embriogénesis hasta la edad de adulto mayor. Con el envejecimiento, la epidermis se vuelve más delgada, debido a una tasa de proliferación menor de los queratinocitos y mayor de apoptosis, lo que produce un deterioro constante de la estructura y de la función de la epidermis como barrera cutánea. También ocurre una pérdida de la estabilidad e integridad de la unión dermoepidérmica (DEJ) por la disminución de las fibrillas de anclaje, lo que se evidencia con el aplanamiento de las crestas de la DEJ y la desregulación de los intercambios moleculares entre los dos compartimentos.

Igualmente, con el envejecimiento aumentan los daños en la integridad de la dermis debido a la fragmentación de la MEC por acción de las metaloproteasas (MMPS). Los fibroblastos no tienen la capacidad de unirse al colágeno fragmentado y se convierten en fibroblastos senescentes. Además, cambian la expresión y la conformación de los colágenos fibrilares y no fibrilares y de la elastina, así como de las proteínas, glicosaminoglicanos (GAG), proteoglicanos y microARN (miARN) que regulan su estructura o expresión. Se pierde también la tensión mecánica, que es primordial para mantener el balance normal entre la MEC y las enzimas que degradan la MEC. Los cambios en las moléculas de la MEC influyen en la capacidad de la dermis de reponerse a la deformación, cambian la hidratación y la resistencia de la piel a la fricción y a la tracción. Finalmente, el recambio de algunas proteínas de la MEC es muy bajo (incluso puede durar años) y ello permite la acumulación gradual de los daños, que también disminuyen su funcionalidad.

Por otro lado, el envejecimiento cronológico y el fotoenvejecimiento involucran vías de señalización similares pero inducidas de manera diferente. Estas conllevan al aumento en la expresión de citoquinas proinflamatorias, el desequilibrio del balance MMPS/TIMPs y a la reducción en la producción de colágeno. El exceso de las especies reactivas del oxígeno (ROS) derivadas del metabolismo oxidativo celular en mitocondrias, o como consecuencia de la acción de la radiación UV, causan un daño directo a las células y al ADN mitocondrial y aceleran el envejecimiento de la piel.

# Irritación cutánea, ocular y mucosas

Liliana Martín Reyes

La irritación es uno de los eventos adversos reportados después del contacto con algunos productos, o algunos ingredientes cosméticos, y usualmente se manifiesta como eritema, edema y descamación. Es causada por el contacto directo de la sustancia con la superficie dérmica, por lo cual es una lesión reversible de la piel tras la exposición a una mezcla o sustancia. Puede o no recurrir, puede ser afectada por otros factores, como las condiciones ambientales, o puede responder directamente a la dosis del ingrediente aplicado. Entre los mecanismos que conducen a la generación de una irritación, están la desnaturalización de proteínas y la deslipidación causada por el contacto con la sustancia irritante. Agentes tensoactivos, algunas sustancias químicas o la luz ultravioleta son detonantes de este tipo de reacciones, que pueden observarse en la superficie de la piel como una inflamación, un eritema, un edema y un aumento de la temperatura.

El requerimiento en la Unión Europea de eliminar el uso de animales en la evaluación de ingredientes y productos cosméticos ha llevado al desarrollo de estrategias de reemplazo, reducción y refinamiento de las pruebas tradicionales, de manera que, a la fecha, se encuentran disponibles una batería de metodologías validadas por el laboratorio de referencia EURL ECVAM (Laboratorio de Referencia de la Unión Europea para Pruebas Alternativas a los Ensayos en Animales). Estas metodologías ya son usadas por muchos laboratorios que evitan el uso de animales en sus pruebas de seguridad. Las pruebas en modelos de tejido reconstruido de queratinocitos de origen humano y los cultivos celulares de fibroblastos permiten evaluar la irritación de manera *in vitro* y, así, se valora la seguridad de ingredientes cosméticos sin el uso de animales.

Los ingredientes cosméticos que alcanzan la mucosa ocular y tienen la posibilidad de generar una reacción de irritación se encuentran con una película lacrimal que recubre el globo, una barrera corneal con una estructura de células columnares estratificadas y, a un nivel más profundo, un estroma con una estructura similar a la dermis. Los efectos esperados, una vez se ha desencadenado una respuesta de irritación, son la afectación en la córnea, caracterizada por la opacidad corneal, y la lesión conjuntival, que se identifica por la hiperemia y el edema. Algunos de los síntomas asociados a esta respuesta de irritación son la picazón, el lagrimeo, la queratitis, la uveítis, la blefaritis e incluso la congestión nasal. Los métodos desarrollados para evaluar la irritación ocular sin el uso de animales incluyen una gran variedad de ensayos que usan cultivos *in vitro* celulares, órganos aislados (de bovinos, gallinas y conejos) e incluso un modelo de tejido reconstruido. Para la evaluación de ingredientes cosméticos que entran en contacto con mucosas de forma repetida, el comité científico europeo para la seguridad

de los consumidores (SCCs) está convencido de que la evaluación de la toxicidad sistémica es un elemento clave y que la evaluación de los productos terminados en un grupo pequeño de voluntarios permite confirmar la compatibilidad con las mucosas y la piel. Esta evaluación depende del uso que el consumidor le dé al producto y esto determina la cantidad de sustancia que será ingerida, inhalada o absorbida a través de la piel o las mucosas.

# Alergenicidad y sensibilización cutánea

María Constanza Lozano Álvarez

Entre los efectos no deseados y más comúnmente reportados que puede ocasionar un cosmético, se encuentra la dermatitis por contacto, que en un 30 % de los casos, aproximadamente, es de tipo alérgico y se asocia, entre otros, a las fragancias empleadas. La mayoría de las veces la reacción es de carácter local y es generada por mecanismos de inmunidad adaptativa en los que los linfocitos T de memoria (CD8) responden a un antígeno, al cual el individuo se ha sensibilizado previamente, por lo que se liberan diversos mediadores químicos responsables de generar inflamación. Se han identificado cuatro *eventos clave* que conllevan a la sensibilización dérmica: 1) la unión de la molécula sensibilizante con una proteína endógena (haptización); 2) la liberación de elementos de respuesta antioxidante (ARE) por parte de los queratinocitos; 3) la activación de las células de Langerhans que migran a ganglios para presentar el antígeno procesado a linfocitos T; y 4) la producción de linfocitos T específicos que reconocen la molécula particular. El evento adverso que se desencadena ocurre ante exposiciones sucesivas en individuos en los que ha ocurrido una sensibilización, de tal suerte que, ante una nueva exposición a la sustancia o ingrediente, se presente una reacción local caracterizada por eritema, edema, prurito o formación de ampollas (de manera extraordinaria, la reacción puede ser sistémica). Es importante diferenciar la sensibilización (alergia) de la irritación, pues en esta última no ocurre una respuesta inmune específica, por lo cual se limita, exclusivamente, a la inflamación local, sin la presencia de linfocitos de memoria, y está clínicamente circunscrita al sitio de contacto, con un prurito menos intenso y una sensación de quemazón.

Para valorar el potencial sensibilizante de una sustancia, ha sido empleado el cobayo como modelo *in vivo*, a través de las pruebas de maximización GPMT (Guinea pig maximization test) y la prueba de Buehler (OECD 406); y como alternativas de reducción, se emplea la prueba de nódulo linfático local en ratón (LLNA, por sus siglas en inglés; OECD 429). Las alternativas de reemplazo están orientadas a evaluar los *eventos clave* y existen pruebas oficiales para determinar la haptización (DPRA - OECD 442C), la activación de queratinocitos (ARE-Nrf2 luciferase - KeratinosensTM - OECD 442D) y la activación de células dendríticas (h-CLAT - OECD 442E). Así mismo, existe una guía que permite la integración de la información sobre las pruebas de seguridad (OECD 256) y también sobre las pruebas genómicas que determinan la activación de transcriptomas asociados a respuesta sensibilizante, entre ellas, la prueba GARD (Genomic Allergic Rapid Detection). Igualmente, el potencial alérgico puede ser valorado con ensayos clínicos empleando la prueba del parche.

# Fotosensibilidad cutánea y fotoirritación

Silvia Rodríguez

Cuando se requiere hablar de reacciones de fotosensibilización, es necesario entender el papel de la luz en el desarrollo de estas. Diariamente, los seres humanos estamos expuestos a diferentes tipos de radiaciones producidas por el sol, sin embargo, gracias a la capa de ozono solo una parte de estas llegan a la superficie terrestre. Ahora bien, la fotosensibilidad es entendida como una reacción que se produce en la piel por la exposición a la radiación, principalmente UV, debido a la presencia de cromóforos endógenos o exógenos en la dermis y la epidermis. Actualmente, se sabe que la radiación de tipo UVB atraviesa la epidermis generando lisis de material genético y una cascada oxidativa. La radiación UVA, por otra parte, atraviesa epidermis y pasa a dermis papilar. La fototoxicidad es, entonces, un paso inicial en el que se desarrollan reacciones en la piel por mecanismos inespecíficos de inflamación, hay una generación de radicales libres en cascada y, cuánto más larga sea la exposición, se puede inducir la saturación de los sistemas locales de protección celular y la posterior apoptosis, si el daño resulta muy grande.

Por otra parte, se dice que la fotoalergia es una reacción mediada por el sistema inmune, específicamente por las células T que usualmente derivan en memoria inmunológica. Para que esta reacción ocurra, la radiación promueve la formación de haptenos que serán presentados a los linfocitos T, y en ese encuentro se produce la memoria inmunológica. Como se mencionó anteriormente, se ha estudiado que las reacciones en la piel se desarrollan debido a que la radiación está relacionada con el rompimiento del ADN, la generación de estrés oxidativo y la alteración en la composición de nuestros medios celulares, lo que finalmente lleva a daños en la piel. En este órgano, entonces, tenemos diferentes grupos cromóforos, y uno de los más recientemente estudiados son las auxinas, que constituyen receptores específicos para la luz, están ubicados en la retina y en los queratinocitos y ayudan a regular los ciclos circadianos y la regeneración de la piel.

Ahora bien, en la evaluación clínica de las reacciones de fotosensibilización pasa que las pruebas disponibles no han podido ser sustituidas y llevan a la exposición del paciente al estímulo de la radiación. Está descrito, entonces, que la evaluación de fototoxicidad empieza con una prueba de Patch de la sustancia, para posteriormente aplicar el producto y someterla de manera inmediata a irradiación con lámparas UVA, con condiciones controladas. Luego se dan las respectivas lecturas después de 24, 48 y 72 horas. En el caso de las fotoalergias, se repite el procedimiento hasta la exposición a radiación UVA, para luego dar lugar a periodos de descanso de uno a tres días. En este punto, se vuelve a hacer la prueba de Patch por un periodo más largo (72 horas), se da la lectura y, si no hay reacción en ninguno de los pasos anteriores, se llega a repetir hasta seis ciclos, con el fin de validar si hay una generación de la respuesta inmunológica de memoria.

# Conceptos generales en toxicología: evaluación del riesgo toxicológico

María Constanza Lozano Álvarez

Como especie, desde tiempos ancestrales hemos estado expuestos a tóxicos. Los humanos primitivos lo estaban a través de animales venenosos, toxinas de plantas o minerales peligrados. El contacto con este tipo de sustancias ha hecho que la toxicología se consolide como una ciencia, en sus comienzos con los aportes de Dioscórides o Paracelso, por mencionar algunos, y más adelante otros estudiosos han contribuido al desarrollo de diferentes disciplinas toxicológicas (Percival Pott, Mateo Orfila, etc.). La exposición que hoy en día tenemos a numerosas sustancias químicas ha hecho que la toxicología se fortalezca y que considere un enfoque preventivo ante posibles intoxicaciones. Dicho enfoque inicia en el siglo XIX, cuando empiezan a usarse aditivos en la naciente industria alimentaria, lo que, con el tiempo, se ha extrapolado a otras industrias, como la de los cosméticos. Dentro del espectro de reacciones adversas que pueden generarse por la exposición a químicos, están las respuestas alérgicas, idiosincráticas, inmediatas o retardadas y locales o sistémicas, las cuales pueden surgir tras la exposición a través de ruta oral, dérmica o inhalatoria, principalmente, y que de acuerdo con el tiempo de contacto pueden ser de carácter agudo (una sola dosis) o repetido (subagudo, subcrónico y crónico).

Reconocer los efectos adversos que una molécula puede causar es útil para evitar exposiciones a dosis o a concentraciones tóxicas, lo que es responsabilidad de los formuladores de diversos productos y los entes regulatorios. En este sentido, cobra importancia la evaluación del riesgo toxicológico, definida como la caracterización científica y sistemática de los posibles efectos adversos sobre la salud que se pueden producir como consecuencia de la exposición a agentes químicos. Esta herramienta, que hace uso de información cualitativa y cuantitativa, contempla diferentes pasos: 1) identificación del peligro, 2) evaluación de la exposición, 3) evaluación de la dosis-respuesta y 4) caracterización del riesgo. Los pasos están orientados a brindar información útil para tomar decisiones relevantes al momento de formular y comercializar productos seguros. Algunos conceptos asociados al proceso de evaluar el riesgo son: *dosis letal 50 (DL50)*, *punto de partida (PoD)*, *nivel sin efecto adverso observado (NOAEL)*, *dosis de exposición sistémica (SED)*, *margen de seguridad (MoS)*, entre otros. Por último, es importante mencionar que, al identificar el peligro intrínseco de una sustancia química y al definir la dosis que produce una respuesta adversa, tradicionalmente se han empleado animales de laboratorio, los cuales, en la actualidad, dada la creciente oferta tecnológica, poco a poco vienen siendo reemplazados por las NAM (nuevas aproximaciones metodológicas), enmarcadas en el concepto de toxicología predictiva.

# Penetración y absorción percutánea

Yolima Baena Aristizábal

El desarrollo de un producto cosmético, de acuerdo con su definición, se relaciona con su desempeño a nivel de la epidermis. De esta manera, el producto puede actuar en el nivel superficial de la piel o, en cambio, puede requerir la penetración, a través del estrato córneo, hacia las diferentes capas de esta. Lo anterior implica que los ingredientes cosméticos pueden penetrar el estrato córneo para garantizar su eficacia y no deberían alcanzar la circulación general, lo cual significaría que se está dando un proceso de absorción y, por consiguiente, se trataría de un producto cosmético que no es seguro. En este contexto, la penetración y la absorción establecen un contraste entre la eficacia y la seguridad de un producto cosmético.

La penetración del estrato córneo implica una serie de retos, teniendo en cuenta que constituye una barrera para el ingreso de componentes externos, lo que hace necesario profundizar en los aspectos fisicoquímicos y biológicos asociados con este proceso. El mecanismo principal por el que un componente puede penetrar el estrato córneo es mediante la difusión, bajo las consideraciones de la ley de Fick, siendo las rutas transcelulares e intercelulares las principales vías de entrada. Los aspectos fisicoquímicos y biológicos se pueden dividir en dependientes del soluto, de la formulación y de la piel. Propiedades como el coeficiente de reparto, el grado de ionización, el tamaño molecular, el peso molecular, la temperatura de fusión, entre otras, hacen que, debido a su naturaleza química, algunos ingredientes puedan atravesar más fácil el estrato córneo que otros. Sin embargo, la formulación del soluto en mención puede llevar a promover o hacer más difícil esta penetración al cambiar su comportamiento inicial. En este sentido, el tipo de formulación, suspensión, solución o emulsión cambian el estado de dispersión del soluto y, por consiguiente, afectan la penetración. La viscosidad o la presencia de incrementadores de la permeabilidad también pueden influir en este proceso. En cuanto a la piel, el pH, la temperatura, la humedad ambiental, la hidratación, la densidad pilosa, las secreciones, la zona anatómica y la edad van a afectar el grado de penetración que se alcance. Todos estos aspectos, en su conjunto, son los determinantes de la seguridad de un producto cosmético y se deben manejar adecuadamente de acuerdo con el propósito que este vaya a cumplir.

# Toxicidad general por vía oral y tópica

María del Pilar Olaya Osorio

La toxicidad sistémica es la toxicidad que se va a producir en un lugar diferente al sitio de entrada. Esta se da cuando un agente tóxico cualquiera, proveniente de cosméticos, alimentos, fármacos, etc., llega a tener contacto con alguna vía de ingreso, que puede ser principalmente oral, dérmica o inhalatoria, y se empieza a presentar un proceso de absorción en el que se da el paso de ese tóxico a través de las membranas, hasta que llega, finalmente, al torrente sanguíneo. Allí se comienza a distribuir y, por último, llega al lugar de acción o al sitio blanco donde se va a ejercer ese posible efecto tóxico y se va a generar una toxicidad.

La toxicidad por vía oral implica que el agente tóxico llega directamente al tracto gastrointestinal y, por esto, es importante conocer sobre su fisiología, los mecanismos de entrada del tóxico y los factores que influyen en la toxicidad por dicha vía. Estos factores son, por ejemplo, el flujo sanguíneo, la presencia de alimentos, la motilidad gastrointestinal y las propiedades de los tóxicos. Para el caso de la toxicidad por vía oral también hay que tener en cuenta conceptos fundamentales como el *efecto de primer paso*, la *bioactivación* y la *flora bacteriana*. En cuanto a la toxicidad por vía tópica, ocurre que el tóxico va a atravesar las diferentes capas de la piel hasta llegar a una zona irrigada donde se va a generar el proceso de absorción y, posteriormente, el posible efecto tóxico. Entre los factores que pueden influir sobre la absorción en esta vía se encuentran el grosor del estrato córneo, la condición de la piel, la hidratación, la aplicación, el vehículo y las propiedades del tóxico.

Por otra parte, se encuentra la exposición por vía ocular. Este tipo de toxicidad implica múltiples estructuras anatómicas, pero principalmente se habla de la conjuntiva y del conducto nasofaríngeo, sitios por los que el tóxico puede hacer contacto y llegar, finalmente, a ocasionar una posible toxicidad sistémica. Por último, se habla de los mecanismos de toxicidad y su clasificación. Estos se dividen en mecanismos mediados por receptores, o blancos específicos, y mecanismos no mediados por receptores.

# Toxicidad de la reproducción

María del Pilar Olaya Osorio

Los cosméticos pueden llegar a presentar riesgos de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Dichos riesgos tienen que ver con los efectos sobre la fertilidad de los padres, principalmente, y el desarrollo de los hijos. La toxicidad en la fertilidad puede afectar aspectos como la libido, el comportamiento sexual, la formación de gametos, la actividad hormonal, el proceso de fertilización y el desarrollo del cigoto hasta la implantación. Adicionalmente, se pueden observar efectos tóxicos asociados a esterilidad e infertilidad por medio de la alteración en la espermatogénesis, espermiogénesis, los ovarios y el reservorio de óvulos. Así mismo, se observan otros efectos ocasionados por alteración hormonal, entre los cuales se encuentra la afectación en la función sexual, en la diferenciación sexual y en el ciclo estral y menstrual en el caso de animales y seres humanos, respectivamente.

Por otro lado, la toxicidad del desarrollo es la toxicidad que comprende desde la fase prenatal hasta la fase después del nacimiento. Allí se pueden producir efectos embriotóxicos y fetotóxicos, aborto, perturbaciones en el parto, trastornos en la lactancia y problemas en el desarrollo físico o mental. Y es importante destacar etapas como el embarazo y la lactancia, ya que son críticas para estos procesos de toxicidad. En el embarazo, por ejemplo, hay periodos críticos, como la implantación, la formación de la placenta y la organogénesis, y estos son importantes, ya que se trata de factores que van a influir en el paso del xenobiótico al feto, lo que puede generar alguno de los efectos previamente mencionados.

Así mismo, es importante mencionar el tema de la teratogenicidad, pues hay efectos teratogénicos como el aborto espontáneo, la muerte fetal, la muerte perinatal, la alteración del crecimiento fetal, la alteración del desarrollo y los efectos diferidos. Estos efectos se pueden presentar por medio de mecanismos como la mutación de células somáticas, los defectos en la dotación cromosómica, la alteración en la replicación y transcripción del ADN y los efectos directos o indirectos sobre el feto. Finalmente, en la etapa de lactancia el recién nacido se encuentra en contacto directo con el tóxico, sin embargo, la exposición a este se va a ver determinada por factores como la concentración del tóxico en la madre, el paso a la leche, el acceso al lactante y la capacidad de eliminar el tóxico.

# Genotoxicidad, mutagenicidad y cáncer

Liliana Martín Reyes

El dogma central de la biología involucra procesos que permiten la conservación integral del material genético y la preservación de la especie de manera funcional. La replicación, transcripción y traducción incluyen mecanismos de revisión y corrección que garantizan que el material genético conservará sus propiedades y funciones. En un ciclo de replicación, se generan copias de hasta tres billones de pares de nucleótidos con una tasa de error alrededor de  $10^{-9}$  o  $10^{-11}$  errores por pares de bases. Estos errores son denominados mutaciones y son cambios en la secuencia genética que, además, son la causa principal de la diversidad entre los organismos. Dichos cambios incluyen alteraciones en el número o la estructura de los cromosomas. Durante la replicación, estas mutaciones pueden ser reordenamientos de pares de bases que podrían llevar a la alteración de la disposición de las cadenas al agregar un nucleótido adicional o al eliminar uno de la cadena.

Hay diferentes tipos de mutaciones. Por ejemplo, dependiendo del tipo de célula afectada, si la mutación ocurre en una línea germinal, esta puede ser transmitida a la descendencia, o si ocurre en células somáticas, solo afectará al individuo, causando condiciones que no son heredables. Las mutaciones también se clasifican según el tipo de cambio. Hay mutaciones puntuales que pueden ser transiciones entre bases o transversiones, y estos cambios, a su vez, pueden diferir de acuerdo con la alteración o no del marco de lectura. Estas pueden ser mutaciones sinónimas, con sentido o sin sentido.

Los mutágenos son agentes inductores de cambios genéticos heredables que alteran la estructura del material genético produciendo mutaciones, más comúnmente a través de la interacción con el ADN. Por ejemplo, la radiación ionizante, la luz ultravioleta y algunas sustancias químicas son agentes mutágenos. Afortunadamente, contamos con vías de reparación que implican la eliminación y el remplazo de las secuencias alteradas o la reparación de cadenas fragmentadas. Las macromutaciones son daños en cromosomas y pueden modificar su estructura produciendo inversiones, deleciones, duplicaciones o translocaciones. Las variaciones en el número de cromosomas son denominadas aneuploidías, que se refieren a la ganancia o pérdida de cromosomas, y euploidías, que indican los incrementos en el número completo de cromosomas.

La carcinogenicidad es un proceso complejo de múltiples cambios en el que células normales se transforman en células cancerosas. Se trata de cambios a nivel celular, genético y epigenético que conducen a un descontrol en la división celular y al desarrollo de tumores. Los agentes carcinogénicos son sustancias que inducen tumores o incrementan la incidencia, malignidad o acortan el tiempo de ocurrencia de un tumor cuando son inhaladas, ingeridas, aplicadas dérmicamente

o inyectadas. Su modo de acción carcinogénica más probable incluye la acción de efectos genotóxicos. Las pruebas validadas para la evaluación del potencial carcinogénico son los ensayos de transformación celular que evalúan estados fenotípicos relacionados con transformaciones como la adquisición de inmortalidad, el cariotipo aneuploide y la disminución de estabilidad genética, entre otros. La evaluación de la genotoxicidad y la mutagenicidad ofrece un número mayor de ensayos que incluyen modelos en bacterias, células germinales y cultivos celulares.

# Bibliografía recomendada

Bolzinger, M. A., Briançon, S., Pelletier, J. y Chevalier, Y. (2012). Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 17(3), 156-165. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2012.02.001>

Haydont, V., Bernard, B. A. y Fortunel, N. O. (2019). Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mechanisms of Ageing and Development*, 177, 150-156. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.006>

Kabashima, K., Honda, T., Ginhoux, F. y Egawa, G. (2019). The immunological anatomy of the skin. *Nature Reviews Immunology*, 19, 19-30. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0084-5>

Klaassen, C. (2018). *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons* (9.a ed.). McGraw-Hill Education.

McKnight, G., Shah, J., Hargest, R. (2022). Physiology of the skin. *Surgery*, 40(1), 8-12. <https://doi.org/10.1097/JDN.0b013e3182274a98>

National Institutes of Health. (2018). Toxicology Risk Assessment. *ToxTutor Home*. <https://www.oraulearning.org/topclass/media/a7ab6ff6-ccb2-4f0c-80ca-7a56b7015f8a/06-001.html>

Nosbaum, A., Vocanson, M., Rozieres, A., Henino, A. y Nicolas, J. F. (2009). Allergic and irritant contact dermatitis. *European Journal of Dermatology*, 19(4), 325-332. <https://doi.org/10.1684/ejd.2009.0686>

Oakley, A. M., Badri, T., Harris, B. W. (2022). *Photosensitivity*. StatPearls Publishing.

Taherali, F., Varum, F. y Basit. A. W. (2018). A slippery slope: On the origin, role and physiology of mucus. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 124, 16-33. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.10.014>

Zirwas, M. J. (2019). Contact dermatitis to cosmetics. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 56(1), 119-128. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8717-9>

# **MÓDULO 4. HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA**

A background image of various cosmetic products including a lipstick, a serum bottle, a compact powder, and an eyeshadow palette, all set against a dark, textured surface. The entire image is overlaid with a semi-transparent purple filter.

# Métodos experimentales *in vivo* y sus límites

María del Pilar Olaya Osorio

En los años ochenta, se da la iniciativa, por parte de la OCDE, de armonizar internacionalmente las directrices para las pruebas de toxicidad en animales en el caso de la industria cosmética. Debido a que los animales son seres sintientes y es imperativo velar siempre por su cuidado para evitar que sientan molestias, angustia y dolor, en términos éticos se instauró como pilar, para los métodos *in vivo*, el principio de las 3R: reemplazo, reducción y refinamiento. Se han formulado diferentes ensayos para evaluar la toxicidad a nivel *in vivo*. En primer lugar, la toxicidad aguda evalúa los efectos que van a darse en un breve lapso (no mayor a 24 horas de exposición) y en dosis elevadas, con un plazo de 14 días para observar si se presentan efectos tóxicos y si se presenta mortalidad. Los protocolos varían con la vía de administración, oral, dérmica o inhalatoria, y permiten obtener la dosis letal 50 (DL50) para clasificar toxicológicamente la sustancia y poderla rotular.

En segundo lugar, está la prueba a largo plazo, que consiste en la administración repetida de varias dosis de la sustancia evaluada para evidenciar la toxicidad acumulativa. Esta prueba tiene la posibilidad de encontrar bastante información (que no se obtiene en la toxicidad aguda) con muestras para exámenes de laboratorio. En este tipo de pruebas se aconseja llevar a cabo una relación dosis-respuesta y, entre más prolongado sea el estudio, habrá más posibilidad de identificar órganos blanco (hígado, bazo, riñón, etc.). Al igual que en la toxicidad aguda, los protocolos varían con la vía de administración, ya sea oral, dérmica o inhalatoria, y permiten obtener el NOAEL (nivel de efecto adverso no observado), que es esencial en el cálculo del margen de seguridad. Estos estudios de dosis repetidas se clasifican de acuerdo con el tiempo en el que se desarrolla la toxicidad: subaguda, que dura máximo 28 días; subcrónica, que toma, por lo general, 90 días; y crónica, que comúnmente dura 6 o 12 meses.

Los estudios nombrados antes evalúan la toxicidad en general, pero tradicionalmente no evalúan, por ejemplo, la toxicidad vinculada con la reproducción y el desarrollo ni con la carcinogénesis y la genotoxicidad. En el caso de la reproducción y el desarrollo, se tienen pruebas de esquemas extendidos de una o dos generaciones y un protocolo de toxicidad del desarrollo prenatal. Para la carcinogénesis, se hace uso de estudios combinados con toxicidad crónica en busca de lesiones neoplásicas. Para la genotoxicidad, se tienen, por ejemplo, los ensayos de mutación genética de células germinales y somáticas de roedores transgénicos, de aberración cromosómica de espermatogonias de mamíferos y de translocación hereditaria de ratón.

Respecto a la situación de los estudios *in vivo* en la industria cosmética, la comunidad europea prohíbe la comercialización de cosméticos que hayan sido ensayados en animales. En 2013, se prohibieron los estudios de toxicidad en dosis repetidas en la función reproductora y toxicocinética. Sin embargo, debido a la falta de alternativas, aún no se han sustituido completamente los estudios *in vivo* y, por lo tanto, el desarrollo de nuevos ingredientes cosméticos se ha visto obstaculizado.

# Metodologías *in vitro* para la evaluación de seguridad de ingredientes cosméticos

María Constanza Lozano Álvarez

Dentro de los principios de la evaluación toxicológica que determinan los efectos adversos de sustancias químicas, está aquel que establece la posibilidad de reproducir *in vitro* los efectos manifestados *in vivo* y que abre una amplia gama de posibilidades al momento de evaluar la seguridad a través de metodologías alternativas. Dichas alternativas a la experimentación animal fueron planteadas en 1959 por Russell y Burch, quienes establecen el principio de las 3 R, con el cual aludían al refinamiento (procurar menor incomodidad al animal), la reducción (emplear menor número de animales) y el reemplazo (no emplear animales). En este último principio se acogen las metodologías *in vitro* y *ex vivo*, en cuyo desarrollo el sector cosmético ha sido fundamental, dado el cuestionamiento ético por usar animales al evaluar productos creados para modificar la apariencia corporal. Hasta hace unos años, las metodologías *in vitro* buscaban ser validadas con respecto a su *gold standard*, el modelo *in vivo*, buscando relevancia (bases científicas sólidas y capacidad predictiva con respecto al método de referencia) y fiabilidad (reproducibilidad de los resultados). Esto representa una importante dificultad, pues en ello se discute el carácter reproducible de las pruebas con animales, así como la extrapolación de sus resultados a seres humanos.

Actualmente, las pruebas *in vitro* son una importante fuente de información relacionada con mecanismos o vías de toxicidad. Y el paradigma de evaluar la seguridad a través de conocer los efectos clínico-patológicos que causa una sustancia en un animal (irritación ocular o dérmica, sensibilización, fototoxicidad, toxicidad sistémica, efectos reproductivos, etc.) está cambiando hacia el reconocimiento de eventos moleculares o modos de acción que conduzcan a un efecto adverso. Esto se refleja en la toxicología predictiva, definida como el desarrollo de nuevas pruebas que no emplean animales y que no duplican simplemente las pruebas existentes en estos, sino que suministran nuevas bases científicas para la evaluación de la seguridad.

El reto, en la actualidad, consiste en lograr articular los rápidos avances científicos, que a través de diferentes tecnologías brindan cada vez más información, con la regulación, que debe tomar decisiones orientadas a brindar seguridad a los consumidores. En el presente, los métodos *in vitro* y los *ex vivo* hacen parte de las nuevas aproximaciones metodológicas en toxicología, en las cuales, para valorar la seguridad los de cosméticos, se incluyen las siguientes: cultivos celulares monocapa y 3D (p. ej., el ensayo 3T3 NRU para valorar la toxicidad aguda oral para sustancias con DL50 > 2000 mg/kg, o los constructos de epidermis o

córnea para irritación dérmica y ocular), modelos organotípicos (p. ej., el BCOP o ICE para irritación ocular), técnicas *in chemico* (p. ej., el DPRA para sensibilización dérmica), cultivos de células con genes reporteros (p. ej., el ARE-Nfr2 – luciferasa, para la sensibilización dérmica), pruebas genómicas (p. ej., el U-SENS o GARD para la sensibilización dérmica), cultivos de células embrionarias (para evaluar embriotoxicidad), entre otros.

# Métodos *in vitro*. Experiencias en el laboratorio

Liseth Yamile Díaz Rojas

La implementación de métodos alternativos al uso de animales para la evaluación de seguridad de los productos cosméticos se hace cada vez más relevante en todo el mundo, dada la creciente tendencia en restricciones que limitan el uso de modelos *in vivo*. Sin embargo, la implementación de estas metodologías no resulta fácil sin el adecuado conocimiento e interpretación de los procesos biológicos que se buscan representar y estudiar. Así mismo, el acceso a tecnologías de vanguardia en el contexto latinoamericano tiene un alto impacto a nivel económico, técnico y logístico, y es por ello que en muchos ambientes resulta necesario recurrir a alternativas para generar datos de manera fiable y representativa.

La versatilidad en uso y composición de los productos cosméticos supone también un desafío importante en el ajuste de protocolos de investigación y en el desarrollo de técnicas que logren evaluar el potencial tóxico de ellos; todo esto en condiciones que simulen la situación de uso real a la que se expondría el consumidor. El desarrollo de nuevos modelos, el ajuste de diseños experimentales e incluso la implementación de métodos aceptados involucran retos no solo en la estandarización de protocolos, sino, además, en la interpretación de resultados. Por ese motivo, se hace cada vez más común el uso de otras aproximaciones metodológicas menos específicas, pero igualmente relevantes, que permiten ampliar el enfoque de la evaluación de riesgos basado en la exposición, integrando, además, modelos *in silico*, *in vitro* y herramientas estadísticas. La determinación de aquellas vías no específicas (pero relevantes) implicadas en el desencadenamiento de eventos adversos derivados del uso de productos ha marcado un importante hito en el uso de métodos alternativos y la integración de la información de allí derivada. Finalmente, las técnicas de análisis de alto desempeño en áreas como la biología molecular, entre otras, se han postulado como elementos estratégicos para integrarse dentro de la caja de herramientas en la evaluación de seguridad de los productos cosméticos.

# Evaluación de la penetración cutánea

Yolima Baena Aristizábal

Los estudios para evaluar la penetración cutánea pueden ser *in vivo*, *ex vivo* (*in vitro*) o incluso *in silico*. En el campo de la evaluación de productos cosméticos, los métodos experimentales más empleados, que no hacen uso de animales, son los que se basan en el empleo de ensayos de difusión en celdas de Franz. Estas celdas corresponden a cámaras bicompartimentales que incluyen una membrana que separa un compartimento donador de uno receptor. La OCDE da algunos lineamientos para la realización de estos ensayos, sin embargo, cada caso se vuelve particular y hay que estandarizar las condiciones a emplear.

Entre los aspectos que hay que considerar están los asociados con el medio receptor, con la membrana y con el producto a evaluar. En cuanto al medio receptor, hay aspectos como establecer unas adecuadas condiciones *sink*, que el medio sea compatible con la membrana a emplear y que se garantice la estabilidad del ingrediente cosmético que se está evaluando. En cuanto a la membrana, esta puede ser de piel humana (derivada de cirugías estéticas), piel de cerdo (una de las más empleadas) o membranas artificiales. En el caso de emplearse piel, esta puede corresponder solo al estrato córneo, a la epidermis o a la piel completa, que incluye la hipodermis, para la cual deben definirse unas condiciones de almacenamiento adecuadas que garanticen la integridad de la membrana.

La forma de aplicación del producto dependerá del propósito del estudio. Se pueden manejar concentraciones en el compartimento donador bajo dosis finitas o infinitas, y el compartimento donador podría estar o no ocluido. La duración de los experimentos puede oscilar entre unos pocos minutos hasta 72 horas, y lo ideal es, máximo, 24 horas. La frecuencia de muestreo se debe establecer para cada ensayo, respetando las condiciones *sink*. La temperatura debe manejarse alrededor de  $32 \pm 1$  °C. Y, por último, la determinación del porcentaje absorbido mediante este método es el insumo para el cálculo del margen de seguridad para un activo en un producto cosmético.

# Métodos *in silico* como fuentes adicionales de información

Norma Angélica Valencia-Islas

Los métodos *in silico* son aquellos que se valen del empleo de sistemas computacionales para la obtención o generación de datos. Su utilización para establecer la seguridad de los ingredientes cosméticos es interesante, debido a que sus costos de realización son potencialmente más bajos que las pruebas experimentales y al hecho de que las sustancias solo necesitan estar presentes en un formato digital. Además, si son bien empleados, permiten reemplazar las pruebas en animales.

Los escenarios principales en donde se pueden aplicar los métodos *in silico* para evaluar la seguridad de los ingredientes cosméticos son los siguientes. 1) Para establecer el estado del arte toxicológico de la(s) sustancia(s) objeto de estudio mediante la recopilación de información toxicológica en diversas bases de datos, incluyendo las que están enfocadas en el campo cosmético, como COSMOS. 2) Para predecir los efectos tóxicos de los ingredientes mediante estudios que relacionan una característica molecular, como puede ser un fragmento estructural (SAR) o una propiedad fisicoquímica (QSAR), con la toxicidad, o a través de las estrategias de agrupación para la inferencia (*read-across*) de datos a partir de datos de compuestos similares. A pesar de que los métodos *in silico* permiten obtener y generar datos toxicológicos y de seguridad de los ingredientes cosméticos con relativa facilidad, es importante saber que ningún modelo o predicción es perfecto, y que los resultados obtenidos por estos métodos deben ser interpretados por expertos. No obstante, los datos que se obtienen con estas técnicas contribuyen a dar peso de evidencia en los enfoques integrados de prueba y evaluación (IATA) toxicológica.

# Estudios clínicos para la evaluación de cosméticos

Liliana Martín Reyes

Los estudios en voluntarios para evaluar los productos cosméticos no son de carácter obligatorio y no hay requerimientos legales explícitos que indiquen que el producto terminado debe ser evaluado en humanos antes de su comercialización. La regulación tampoco señala las pruebas que deben ser realizadas previo a las pruebas en humanos. Sin embargo, antes de hacer los ensayos en humanos se debe garantizar que el producto no sea corrosivo, mutagénico, genotóxico o carcinogénico, que no induzca toxicidad reproductiva, no sea fototóxico, no sea sensibilizante o fotosensibilizante y que haya información acerca de la toxicidad sistémica de los ingredientes.

Los principios para considerar en los ensayos con voluntarios son los siguientes. 1) La disponibilidad de información previa para excluir de riesgo a los voluntarios y la probabilidad de obtener información útil e importante. 2) La decisión de incluir un voluntario humano debe ser justificada en un estudio caso a caso y su panel de expertos debe concluir que no representa riesgo significativo para los voluntarios. 3) Una respuesta inesperada durante el estudio requiere que la exposición sea detenida inmediatamente y se debe contar con seguimiento médico apropiado. Es recomendable seguir los principios éticos de la Declaración de Helsinki (*World Medical Association General Assembly in Helsinki, Finland*) y las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

Respecto a los voluntarios, ellos deben diligenciar el consentimiento informado una vez sean instruidos en los detalles del estudio, y se debe considerar una recompensa aceptable por el transporte y otros gastos incurridos. No se debe persuadir a los voluntarios a tomar riesgos ni se debe incluir a individuos con capacidad restringida para tomar decisiones: prisioneros, personas con capacidad cognitiva limitada o con recursos limitados. En caso de haber eventos adversos, se debe brindar tratamiento y compensación. Sobre el diseño del estudio, se debe evaluar la relación riesgo-beneficio, así como las sustancias a evaluar y las técnicas de medición.

La metodología bien diseñada y científicamente validada de acuerdo con las buenas prácticas debe incluir claridad en el protocolo evaluado por un comité ético independiente. El evaluador debe velar por protección de la vida, la salud, la privacidad y la dignidad de las personas en quienes se hace la investigación. Debe estar calificado (formación, experiencia y habilidades) y debe informar todos los aspectos del estudio a los voluntarios, incluyendo los riesgos-beneficios. Además, debe estar en competencia de terminar el estudio y de hacer seguimiento y garantizar todas las medidas que se presenten en casos de reacciones adversas.

Los voluntarios deben conocer el propósito del estudio y cumplir con los criterios de elección, así mismo, deben tener acceso al investigador responsable del estudio. Los productos usados deben ser fabricados bajo las BPM. Las pruebas realizadas pueden ser pruebas de compatibilidad o de aceptabilidad; las de compatibilidad confirman que no hay efectos dañinos cuando el producto es aplicado por primera vez en la piel humana o en las mucosas; las de aceptabilidad confirman que el producto cumple con las expectativas del producto en uso. Es importante tener en cuenta que las pruebas en humanos no son métodos alternativos y debe contarse con conocimiento de los riesgos potenciales a partir de los resultados de laboratorio y la literatura científica.

# Cálculo del margen de seguridad

Liliana Martín Reyes

En el caso de ingredientes cosméticos nuevos, se requiere una evaluación de la seguridad antes de que sean incorporados en un producto cosmético y de que este entre en contacto con un usuario. La evaluación del riesgo corresponde a la evaluación de seguridad para un ingrediente cosmético, y esta requiere establecer una estrategia para caracterizar dicho riesgo. Para esta caracterización, es necesario determinar la relación dosis-respuesta del ingrediente en evaluación, con la intención de establecer el NOAEL, es decir, el nivel de dosis más alto, que no produce un incremento significativo en los efectos adversos en comparación con el grupo de control. Los efectos adversos que son biológicamente significativos deben ser considerados en la determinación de NOAEL. Para esta evaluación, se ha venido examinando la toxicidad en el modelo de evaluación elegido, que usualmente es animal, así como los biomarcadores de daño en órganos o en el tejido y los efectos farmacodinámicas alterados. El NOAEL estimado permitirá establecer una dosis de partida segura en humanos.

Además de conocer la máxima dosis que no genera un riesgo para el organismo, es necesario conocer la dosis de exposición sistémica (*systemic exposure dose* – SED). El SED se refiere a la cantidad de sustancia que es absorbida sistémicamente de los ingredientes cosméticos y es expresada como mg/kg de peso corporal al día. Esta dosis dependerá también del valor de área superficial para la aplicación (*surface specific area* - SSA), del tipo de producto y de la cantidad de producto aplicado. Estos datos han sido calculados para una variedad de productos en aplicaciones típicas de los mismos y se ha considerado un peso estándar del individuo de 60 kg. Usualmente, un ensayo de absorción dérmica en celdas de Franz reporta la cantidad de sustancia absorbida sistémicamente. Y aunque hay muchos reportes para diferentes ingredientes, estos estudios no acostumbran a seguir una única metodología, así que hay dos métodos para calcular el SED. El primero usa la cantidad absoluta biodisponible ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) y el segundo el porcentaje absorbido vía dérmica. Con estos datos y la frecuencia de aplicación, es posible calcular el SED.

El margen de seguridad o MoS es la relación entre un PoD sistémico (punto de partida o *point of departure*), usualmente el NOAEL, obtenido en estudios de administración oral en modelos animales, y un estimado de la exposición, como el SED, obtenido de estudios previos y de los resultados en las celdas de Franz.

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

El MoS es una relación que indica la dosis más alta segura en relación con la cantidad de sustancia que es absorbida por el organismo. Entre más alta sea la dosis que cause efectos adversos y menor sea la dosis absorbida, más segura será la sustancia. Así, este es un índice adecuado para caracterizar el riesgo de un ingrediente cosmético que hace parte de la evaluación de seguridad de un ingrediente cosmético nuevo; se estima que si el valor del MoS es mayor a 100, se trata de un ingrediente seguro.

# Umbral de preocupación toxicológica (TTC)

María Constanza Lozano Álvarez

El TTC (acrónimo de *threshold toxicology concern*) es una aproximación pragmática validada científicamente, abordada desde 1978 por la industria alimentaria y extrapolada a ingredientes cosméticos desde el 2008. Al emplear esta herramienta, que describe los límites umbral de exposición crónica, se establece una baja probabilidad de que la exposición bajo estos valores resulte tóxica. Se emplea cuando se carece de información toxicológica, pero se conoce la estructura química de la sustancia y la cantidad a la que estarían expuestos los seres humanos. El TTC se basa en principios científicos de la evaluación del riesgo a través de datos de toxicidad sistémica derivados de animales de los cuales se conoce su NOAEL. Con esta información (2941 NOAEL para 613 sustancias), se hizo la clasificación de los químicos en: I) estructuras simples y metabolizables, constituyentes del organismo; II) estructuras menos inocuas, pero sin rasgos sugestivos de toxicidad y III) estructuras sospechosas de ser tóxicas. A los NOAEL se les hizo una corrección, seleccionando el percentil 5 para cada uno de los tres grupos y dividiéndolo entre 100, de acuerdo con factores de incertidumbre.

De esta manera, y una vez hecha la conversión a seres humanos de 60 kg, se obtuvieron tres valores límite, a saber, I: 30 µg/Kg pc/día; II: 9,0 µg/Kg pc/día y III: 1,5 µg/Kg pc/día. La extrapolación para cosméticos recomendada por el SCCS establece los límites en I: 46 µg/Kg pc/día y III: 2,3 µg/Kg pc/día. Para los ingredientes cuya clasificación sea II, según su estructura química, debe asumirse la categoría III. Otra adaptación que se ha hecho a cosméticos es la extrapolación de vía oral a dérmica y la consideración de un 100 % de biodisponibilidad. Una vez se calcula la exposición interna ajustada que un ingrediente puede tener, se emplea un árbol de decisiones que permite estimar el riesgo de emplearlo. Organismos como la FAO, la WHO, la FDA, la EFSA y el SCCA sugieren el empleo de TTC que resulta de gran utilidad para estimar la seguridad de nuevos ingredientes cosméticos.

# Bibliografía recomendada

European Commission y Joint Research Centre. (2019). *eurl ecvam dataset on alternative methods to animal experimentation (db-alm)*. <http://data.europa.eu/89h/b7597ada-148d-4560-9079-ab0a5539cad3>

Lotz, C., Schmid, F. F., Rossi, A., Kurdyn, S., Kampik, D., De Wever, B., Walles, H. y Groeber, F. K. (2016). Alternative methods for the replacement of eye irritation testing. *Alternatives to Animal Experimentation*, 33(1), 55-67. <https://doi.org/10.14573/altex.1508241>

Maxwell, G., MacKay, C., Cubberley, R., Davies, M., Gellatly, N., Glavin, S., Gouin, T., Jacquilleot, S., Moore, C., Pendlington, R., Saib, O., Sheffield, D., Stark, R. y Summerfield, V. (2014). Applying the skin sensitisation adverse outcome pathway (AOP) to quantitative risk assessment. *Toxicol In Vitro*, 28(1), 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.10.013>

Organisation for Economic Cooperation and Development. (2022). *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects*. OECD iLibrary.

Pedrosa, T. D. N., Catarino, C. M., Pennacchi, P. C., Assis, S. R., Gimenes, F., Consolaro, M. E. L., Barros, S. B. M. y Maria-Engler, S. S. (2017). A new reconstructed human epidermis for in vitro skin irritation testing. *Toxicology In Vitro*, 42, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.03.010>

Scientific Committee on Consumer Safety. (2021). *SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation* (11.a revisión).

Yang, C., Barlow, S. M., Muldoon, K. L., Vitcheva, V., Boobis, A. R., Felter, S. P., Arvidson, K. B., Keller, D., Cronin, M. T. D., Enoch, S., Worth, A. y Hollnagel, H. M. (2017). Thresholds of toxicological concern for cosmetics-related substances: New database, thresholds, and enrichment of chemical space. *Food and Chemical Toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 109, 170-193. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.08.043>

# **MÓDULO 5. GESTIÓN DEL RIESGO Y GESTIÓN DOCUMENTAL EN LA EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE COSMÉTICOS**



# Buenas prácticas de laboratorio

Milena Cepeda

Las Buenas Prácticas de Laboratorio de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (BPL OCDE) son un sistema de garantía de calidad de los estudios de seguridad no clínicos referentes a la salud y al medio ambiente. Dicho sistema tiene en cuenta el modo de organización, planificación, ejecución, control, registro, archivo e informes de los estudios mencionados. Las BPL OCDE constan de diez principios que abarcan desde la estructura organizacional, las instalaciones, los sistemas y elementos de prueba y de referencia, el aseguramiento de calidad de todo el conjunto de actividades que componen un estudio, hasta finalmente llegar al archivo. Cada uno de los roles que componen la estructura organizacional tiene unas responsabilidades definidas para garantizar el cumplimiento de los principios, y es el aseguramiento de calidad el que verifica el cumplimiento del sistema de calidad por medio de inspecciones.

Los estudios se componen de pruebas de seguridad no clínicas englobadas en nueve áreas de competencia definidas por la OCDE, a saber, pruebas toxicológicas, mutagénicas, fisicoquímicas, ecotoxicológicas, de residuos de plaguicidas, de comportamiento en agua-suelo-aire, de efectos en ecosistemas naturales, de química clínica y analítica y otros estudios no especificados. Estos estudios se realizan a productos o elementos contenidos en plaguicidas, productos farmacéuticos, cosméticos, medicamentos veterinarios, aditivos para la alimentación humana y animal, químicos industriales y organismos genéticamente modificados. A pesar de que su nombre indica los laboratorios como sitio de realización, los estudios BPL OCDE se pueden hacer también en invernaderos o sobre el terreno (campo). Su propósito es obtener información necesaria y requerida por la normativa de cada país para obtener el registro, la autorización o la homologación de un producto.

Para lograr su propósito, es necesario tener confianza en la calidad, la integridad de los datos y poder reconstruir las actividades realizadas durante los estudios. La calidad de los datos se obtiene al cumplir con los estándares definidos por el sistema de calidad, teniendo en cuenta el diseño del estudio. La integridad de los datos debe seguir los principios ALCOA y ALCOA+ durante todo su ciclo de vida, y se debe aplicar un sistema de gestión de riesgos y calidad adecuados. La reconstrucción se puede lograr al tener todo debidamente documentado, manejando procedimientos operativos estandarizados y siguiendo cada uno de los principios a cabalidad. Teniendo en cuenta las acciones para proteger a los ciudadanos y al medio ambiente, así como para estimular la generación de datos de prueba válidos, reconociendo la necesidad de reducir al mínimo la carga de costos asociados a los estudios, el Consejo del Grupo de Sustancias Químicas de la OCDE decidió que los datos generados en las pruebas (estudios) de un país miembro de la OCDE serán aceptados por otros países miembros, para así evitar la duplicidad de estudios, disminuir tiempos y trámites de comercialización de un producto y conservar aún la calidad y confiabilidad.

# Calidad de los datos experimentales

Ángela Mora

En la elaboración de productos cosméticos se debe tener en cuenta que hay unos ingredientes cosméticos (IC) que son prohibidos o cuyo uso está restringido, mientras que hay otros a los que aplica el requerimiento básico que demuestra que estos son seguros para la salud humana. Para ello, entonces, se debe realizar una evaluación en la que se habla de cuál es su calidad, extendiendo este concepto a aquellos IC que cumplan con las especificaciones y sean adecuados para el uso previsto. A nivel toxicológico, y con el fin de evaluar la calidad de la información, se emplea el sistema de Klimisch, en el que se hace una aproximación sistemática a la evaluación de la calidad de los datos experimentales. Esta aproximación hace necesario el cumplimiento de tres elementos que ayudarán a determinar que sí se tiene la calidad pertinente en la información para el estudio del IC en cuestión. Los tres elementos son la pertinencia, la confiabilidad y la idoneidad.

Con el fin de hacer la evaluación de forma eficiente, se deben considerar los cuatro criterios que impactan la calidad de la información o que, en cualquier caso, podrían hacerla inaceptable. El primero de ellos es la identificación adecuada del ingrediente analizado (para determinar si es posible extrapolar los datos de la literatura a los obtenidos en el laboratorio para el IC). El segundo es la disponibilidad suficiente de la información. El tercero es la consistencia en el diseño del estudio (se debe contar con métodos de análisis validados). Y por último, está el cumplimiento de las BPL, que dan un nivel de confiabilidad sobre la forma en que se generaron los datos.

Ahora bien, definidos los criterios, se establecen unos pasos básicos para evaluar la calidad. En primera instancia, se deben definir y refinar los criterios, para luego iniciar la búsqueda de información. En segunda instancia, se hace la evaluación de la calidad, de forma secuencial, de los tres elementos anteriormente mencionados.

- **Relevancia:** para determinar la inclusión o exclusión de estudios (es relativa a lo que se está preguntando el evaluador).
- **Confiabilidad:** se evalúa si hubo sesgos, si los hallazgos reflejan hechos reales y si el estudio se realizó siguiendo un método oficial sin desviaciones o con desviaciones debidamente justificadas.
- **Idoneidad:** es importante cuando se cuenta con varios estudios o cuando estos no fueron desarrollados bajo los estándares actuales de calidad. Este análisis se realiza desde la óptica de la utilidad para el propósito de análisis, lo que ayuda a determinar a cuál de los estudios se le va a dar un mayor peso, en función de su pertinencia y confiabilidad.

En una última instancia, se hace una integración de información en la que los estudios se intentan analizar en conjunto, lo cual ayuda a concluir si son o no confiables. Se aplica el método de ponderación con el fin de puntuar los diferentes estudios y obtener una clasificación en cuanto a su confiabilidad, relevancia e idoneidad. De esta manera, se finaliza la evaluación y se puede entrar a hacer el análisis requerido por el evaluador.

# Dossier, PIF o expediente de información de producto

Litta Samari Perico Franco

De acuerdo con la reglamentación europea, el dossier, también llamado expediente de información de producto o Product Information File (PIF) para el producto cosmético, contiene: 1) una descripción del producto cosmético que permita relacionar claramente el expediente de información con dicho producto; 2) una descripción del método de fabricación y una declaración de conformidad con las BPF (buenas prácticas de fabricación); 3) las pruebas que demuestren el efecto reivindicado por el producto cosmético, cuando la naturaleza o el efecto del producto lo justifique; 4) información sobre los experimentos en animales que hayan realizado el fabricante, sus agentes o sus proveedores, en relación con el desarrollo o la evaluación de la seguridad del producto cosmético o de sus ingredientes, incluyendo cualquier experimento en animales realizado para cumplir las exigencias legislativas o reglamentarias de países terceros; y 5) el informe sobre la seguridad de los productos cosméticos, que está separado en dos partes, A y B. La parte A consiste en la información sobre la seguridad del producto cosmético que puede ser reunida por la persona responsable, a saber, 1) la composición cuantitativa y cualitativa del producto cosmético, 2) las características fisico-químicas y la estabilidad del producto cosmético, 3) la calidad microbiológica, 4) las impurezas, trazas e información sobre el material de embalaje, 5) el uso normal y razonablemente previsible, 6) la exposición al producto cosmético, 7) la exposición a las sustancias, 8) el perfil toxicológico de las sustancias, 9) los efectos no deseados y efectos graves no deseados y 10) la información sobre el producto cosmético.

La parte B del informe consiste en la evaluación de la seguridad del producto cosmético, e incluye: 1) la conclusión de la evaluación, 2) el etiquetado con advertencias e instrucciones de uso, 3) el razonamiento y 4) las credenciales del evaluador y la aprobación de la parte B. La evaluación de la seguridad del producto cosmético que se contempla en el anexo I, parte B, será efectuada por una persona que posea un diploma u otro título de cualificaciones oficiales reconocidas tras la finalización de una carrera universitaria de estudios teóricos y prácticos de farmacia, toxicología, medicina o una disciplina similar, o que tenga unos estudios reconocidos como equivalentes por un estado miembro. El informe de seguridad del producto incluye anexos referentes a la seguridad de cada uno de los ingredientes y de la formulación. El PIF debe mantenerlo la persona responsable durante los 10 años siguientes a la fecha del último lote del producto cosmético y debe estar en el idioma del país miembro donde la autoridad sanitaria local pueda hacer las verificaciones requeridas.

# Gestión del riesgo

Claudia Elizabeth Mora Huertas

La gestión del riesgo (RM, por sus siglas en inglés) es una práctica administrativa transversal a cualquier tipo de industria y actividad que resulta útil en el campo cosmético para, entre otros, garantizar la seguridad de los productos. Existen diferentes modelos para llevar a la práctica la gestión del riesgo, los cuales, en términos generales y como lo plantea la Organización Internacional de Estandarización en su Norma ISO 31000, inician con la definición del alcance y el contexto de aquello a lo que se le pretende gestionar el riesgo. Posteriormente, se realiza la valoración del riesgo, lo que exige la identificación, análisis y evaluación del mismo. Una correcta valoración del riesgo está determinada por la calidad de la información de partida disponible y la combinación armoniosa del conocimiento científico asociado al objeto de análisis y la experiencia sobre el tema de quienes participan en el proceso.

Desde un punto de vista práctico, evaluar el riesgo relativo de que un peligro influya en la seguridad de un producto implica establecer su impacto, para lo cual se reconoce la incertidumbre inherente a tal decisión. Por ello, se recomienda el empleo de escalas de valoración tanto del impacto como de la incertidumbre, de manera que el riesgo relativo sea calificado de forma objetiva. Algunas propuestas incluyen el Risk Ranking and Filtering Approach, ya sea el propuesto por Roche-Genentech o por el CMC – Vaccines Working Group. Asimismo, se dispone de diferentes herramientas para la valoración de los riesgos, como la lluvia de ideas, el método Delphi, el análisis de esquema en corbatín, el análisis de árbol de falla o el análisis de modo y efecto de falla; todas estas varían en su complejidad y deben ser seleccionadas con pragmatismo, considerando el objeto de análisis.

Los resultados obtenidos durante la valoración o evaluación del riesgo, expresados en términos de peligros, fallas potenciales, consecuencias y causas, son el insumo para proponer acciones de control del riesgo. Al respecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Conferencia Internacional de Armonización enfatizan en el concepto de “riesgo residual”, dado que es propio de productos como los cosméticos. Esto quiere decir que los productos cosméticos se caracterizan por su riesgo inherente y, por lo tanto, exigen medidas eficaces para su control. Cuando se trata de evaluar el riesgo de los ingredientes que pueden tener las formulaciones cosméticas, nos referimos a la evaluación del riesgo químico o toxicológico. Los resultados de este proceso permiten tomar decisiones durante la gestión y también son útiles para emitir comunicados. Por último, hay que decir que implementar las acciones de mitigación de los riesgos requiere comunicar a los interesados, usualmente mediante actividades de capacitación, no solo las medidas definidas, sino la explicación de las razones, las causas y las consecuencias que llevaron a su selección. Igualmente, debe monitorearse y revisarse de forma permanente que tales medidas de control de riesgo efectivamente funcionan en la práctica.

# Caracterización y gestión del riesgo

Liliana Martín Reyes

El modelo de evaluación del riesgo propuesto por el SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) hasta el 2018, en sus guías para la evaluación de la seguridad de ingredientes cosméticos, incluía el modelo clásico en el que la caracterización del riesgo toxicológico era clave para establecer un punto de partida que pudiera ser extrapolado a humanos y, así, establecer una conducta ante el ingrediente en estudio. Este escenario ha venido cambiando con las nuevas exigencias de eliminar el uso de animales de experimentación en las pruebas para evaluar cosméticos; precisamente, el índice elegido para la caracterización del riesgo ha sido el margen de seguridad, o MoS, que usa como punto de partida el NOAEL o el BMD, y ambos índices se obtienen de estudios toxicológicos hechos en animales.

Sin embargo, en la nueva versión del 2021, el SCCS propone una nueva aproximación, denominada la nueva generación de evaluación del riesgo, que se ha venido desarrollando en un esfuerzo conjunto del ICCR (International Cooperation on Cosmetics Regulation) con la Unión Europea, Estados Unidos, Japón, Canadá y Brasil. Esta estrategia hace uso de las denominadas NAM, o nuevas aproximaciones metodológicas, que usan métodos *in vitro*, *ex vivo*, *in chemico* e *in silico*, *read-across* y sus combinaciones. Los principios de esta estrategia mantienen, como meta principal, la evaluación del riesgo para la salud humana; sin embargo, lo hacen guiando la exploración desde la exposición al ingrediente. Para ello, se requiere una examinación detallada de la información existente y, si es necesario, la generación de nueva información que permita llenar los vacíos de información sin el uso de animales de experimentación. El enfoque final no es predecir umbrales de toxicidad, sino enfocarse en la búsqueda de concentraciones seguras para el ingrediente en un producto en particular, en un patrón de exposición asociado.

Adicional a lo anterior, la literatura especializada acerca de la evaluación del riesgo, y enfocada en la seguridad y posterior gestión, plantea aplicaciones que van más allá de evaluar la naturaleza del producto y su formulación. Hoy por hoy, por ejemplo, se analiza con enfoque de riesgo la exposición ocupacional de los estilistas a los productos, especialmente a los tintes capilares, y se ha investigado el posible impacto de productos de elevado riesgo de inhalación, tales como los aerosoles y los polvos sueltos, no solo en el usuario sino en personas que se encuentran en el mismo entorno. Para cerrar, vale la pena mencionar que la gestión del riesgo se ha empleado para identificar estrategias que aseguren la calidad microbiológica de los productos de cuidado personal o para tomar medidas de salud ocupacional conducentes a proteger la integridad del personal involucradas en la manufactura de los productos cosméticos.

# Acceso a los datos de ingredientes cosméticos a través de los comités científicos SCCS, CIR

Carlos Elías Caro Salas y  
Francisco Jordana

En esta conferencia se pretende orientar acerca del uso de las fuentes de información, para lo cual se dan pautas sobre el ingreso y el manejo de las mismas, ya que el tema de la búsqueda es fundamental para la evaluación de seguridad y es importante tener fuentes confiables de información, como el SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety - opiniones), el CosIng y el PCPC (Personal Care Products Council) en el caso de la Unión Europea, o el CIR (*Cosmetic Ingredient Review* - reportes) y nuevamente el PCPC en el caso de Estados Unidos. Al realizar búsquedas en CosIng, se pueden encontrar opiniones del SCCS y la indicación del anexo correspondiente en donde se puede complementar la información hallada. En segundo lugar, se tiene que en el PCPC hay un listado cronológico por ingrediente y es sencillo encontrar las opiniones antiguas del mismo. En cuanto al SCCS, se encuentra una organización que incluye a los miembros del comité y los procedimientos internos, los mandatos, un apartado de opiniones y solicitudes de ingredientes, así como los resúmenes y las minutas de revisiones de ingredientes, entre otros. Y en cuanto al contenido y los puntos relevantes de las opiniones, se va a encontrar la siguiente estructura: “Background”, “Issues”, “Opinion”, “Conclusion”.

Por otro lado, el CIR tiene una sección denominada “Quick reference table”, donde se encuentra un condensado de las conclusiones de los reportes y, además, hay otras secciones para consultar información más detallada acerca de los reportes de los distintos ingredientes. En los reportes del CIR se encuentra una estructura en la que se destacan algunos apartes, como la introducción, los datos toxicológicos, el *risk assessment*, la discusión y las conclusiones. Es importante mencionar que estas opiniones no son mandatorias en la Unión Europea ni tampoco en Estados Unidos; sin embargo, es importante revisarlas dada la importancia de la seguridad de los productos cosméticos. Finalmente, en esta conferencia se realiza una revisión del caso práctico del “Glyoxylic acid”, a través de CosIng, PCPC y CLP, y se destaca la importancia de este último por ser mandatorio en la Unión Europea y dar pauta en las formulaciones para determinar si el ingrediente tiene algún tipo de potencial irritante, sensibilizante, corrosivo, etc., de acuerdo con una categorización establecida.

# Claims / proclamas

Paola Alfonso

Los *claims* juegan un papel clave en la promoción de cosméticos, al destacar las innovaciones y su eficacia. Se trata de beneficios atribuidos a un producto cosmético que tienen que ver con el tipo de producto, el uso, el efecto, las propiedades, los atributos o la eficacia del mismo. Estos *claims* describen el producto y le dan una idea al consumidor de lo que está a punto de utilizar. Se pueden expresar a través de textos, denominaciones, marcas, imágenes o símbolos que transmiten, implícita o explícitamente, características en el etiquetado, la comercialización y la publicidad. Un *claim* cosmético no debe sugerir beneficios o indicaciones terapéuticas que puedan confundir al consumidor con otras categorías de productos, por el contrario, debe garantizar seguridad y protección (de la publicidad engañosa) al consumidor.

Algunos principios generales para tener en cuenta en los *claims*, basados en la Comisión Europea y la FDA, son el cumplimiento del marco regulatorio, la veracidad/honradez de la información, la competencia leal y la imparcialidad con los competidores, la comprobación de sustentos de información y la claridad de la información hacia el público objetivo. Es de importancia recordar que todo expediente de producto debe llevar los respectivos estudios de sustento asociados a los *claims* que se desean comunicar. El Invima tipifica los *claims*, a modo de sugerencia, de la siguiente manera: sensoriales (percepción), comparativos (de un producto con otro), de fantasía (subjetivas), de desempeño (funciones y beneficios), de ingredientes, de envase y empaque, y combinados.

A nivel de industria, se habla de una diferenciación entre *claims* de seguridad y *claims* de eficacia, la cual depende del tipo de pruebas que se van a ejecutar para el sustento de estos. Los *claims* de seguridad, generalmente, se confirman con estudios clínicos y son posteriores a la evaluación toxicológica. Dentro de los *claims* de seguridad pueden encontrarse, por ejemplo, “no irrita”, “más seguro”, “hipoalergénico”. Por otra parte, los *claims* de eficacia se pueden confirmar con evaluaciones sensoriales e instrumentales en voluntarios humanos y con ensayos *ex vivo*, *in vivo*, *in vitro*, *in silico*. Como ejemplos de los *claims* de eficacia se tienen: “suavidad”, “hidratación”, “disminuye visiblemente las arrugas”. Finalmente, los aspectos más importantes a tener en cuenta en la evaluación de los *claims*, desde la seguridad, son la función, el propósito y la presentación del producto, sus ingredientes, el modo de aplicación y la frecuencia de uso sugerida, las características a comunicar en relación al público objetivo y las precauciones y restricciones de uso.

# Claims vs. soportes

Carlos Elías Caro Salas

Para el proceso de notificación ante las entidades regulatorias, se tiene como requisito obligatorio presentar soportes (por ejemplo, estudios de seguridad) cuando se tengan *claims* de seguridad en la etiqueta. Por lo tanto, se gestiona el soporte de proclamas por medio de un esquema de pirámide, en el que la prioridad (la punta) es la comunicación (el *claim* que se hace) y esta debe estar alineada con lo que está debajo de la misma, es decir, el nivel de evidencia (el medio), que soporta las proclamas, y el diseño del producto (el final), que debe ser seguro y eficaz.

Los soportes a presentar deben guardar relación con los elementos de la evaluación de seguridad de productos. Estos elementos son la caracterización del producto, el análisis de la información, los estudios de seguridad y la equivalencia de formulaciones. Teniendo en cuenta lo anterior, la comprobación de la seguridad mediante estudios no es un requisito obligatorio en todos los casos; principalmente, se va a precisar la comprobación en las siguientes situaciones: cuando sea un requisito normativo propio de un país, cuando se incorporan ingredientes con bajo nivel de caracterización (nuevos ingredientes, mezclas complejas, entre otros), cuando sean productos nuevos de cuya fórmula base se tiene poca información, cuando el rótulo declare proclamas de seguridad, en casos especiales definidos por el evaluador (por ejemplo, productos para niños, pieles en condiciones especiales), etc.

Como referencia, se cuenta con dos guías a nivel internacional: de Argentina, la *Guía referencial para la evaluación de seguridad de productos cosméticos, para la higiene personal y perfumes* (2019) y, de Brasil, la *Guía para evaluación de la seguridad de productos cosméticos* (de 2003 es la versión en español y de 2012, la versión en portugués). Estas guías establecen pautas para soportes de tipo clínico que pueden usarse para comprobar gran parte de las proclamas en función del tipo de producto cosmético y/o la proclama de seguridad. Por otra parte, la Unión Europea emitió en 2017 el *Documento técnico sobre proclamas cosméticas* (*Technical document on cosmetic claims*) en el que, además de pautas como en las guías anteriores, hay un hincapié especial en la proclama “hipoalérgico”, pues aclara que solo puede utilizarse cuando el producto haya sido diseñado para minimizar su potencial alérgico (evitando por completo la presencia de alérgenos conocidos o sus precursores y con evidencia sólida que respalde la declaración). Por último, es importante tener en cuenta que se hacen estudios como mecanismos de comprobación de la seguridad, pero se debe partir del hecho de que el producto es seguro desde el diseño de la formulación.

# Bibliografía recomendada

Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals. (2022). *Sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos*. <http://ghs-sga.com/etiquetado-de-productos-quimicos-y-fds/fichas-de-seguridad/>

International Cooperation on Cosmetic Regulation. (2011). *Report for International Cooperation on Cosmetic Regulation. Principles of Cosmetic Product Safety Assessment*. [https://www.iccr-cosmetics.org/downloads/topics/2011-05\\_iccr\\_principles\\_of\\_cosmetic\\_product\\_safety\\_assessment.pdf](https://www.iccr-cosmetics.org/downloads/topics/2011-05_iccr_principles_of_cosmetic_product_safety_assessment.pdf)

Li, H., Yuan, H., Middleton, A., Li, J., Nicol, B., Carmichael, P., Guo, J., Peng, S. y Zhang, Q. (2021). Next generation risk assessment (NGRA): Bridging in vitro points-of-departure to human safety assessment using physiologically-based kinetic (PBK) modelling: A case study of doxorubicin with dose metrics considerations. *Toxicol In Vitro*. 74, 105171. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105171>

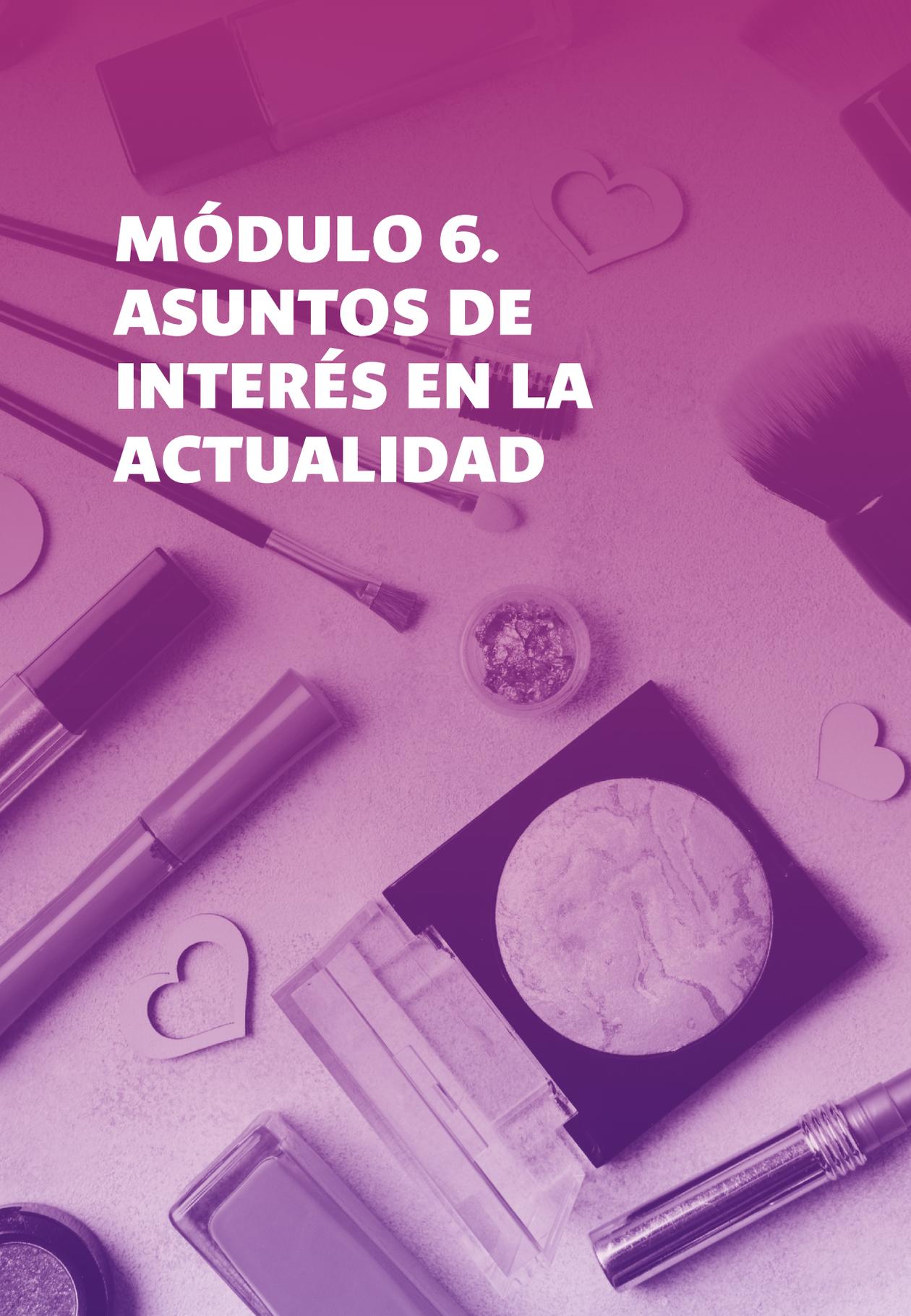
Reglamento (CE) n.o 1272/2008 [Parlamento Europeo, Consejo Europeo]. 16 de diciembre del 2008.

Reglamento (CE) n.o 1907/2006 [Parlamento Europeo, Consejo Europeo]. 18 de diciembre del 2006.

Regulation (EC) No 1223/2009 [European Parliament, European Council]. On cosmetic products. 30 de noviembre de 2009. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02009R1223-20220301>

Stewart, S. E., Parker, M. D., Amézquita, A. y Pitt, T. (2016). Microbiological risk assessment for personal care products. *International Journal of Cosmetic Sciences*, 38(6), 634-645. <https://doi.org/10.1111/ics.12338>

Vtorushina, A. N., Larionovam E. V., Mezenceva, I. L. y Nikonova, E. D. (2017). Risk Assessment at the Cosmetic Product Manufacturer by Expert Judgment Method. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 66, 012023. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/66/1/012023>



**MÓDULO 6.  
ASUNTOS DE  
INTERÉS EN LA  
ACTUALIDAD**

# Uso de nanomateriales en productos cosméticos: ¿es un riesgo?

**Jaiver Eduardo Rosas Pérez**

El propósito de esta charla es realizar una muy somera revisión de lo que son la nanociencia, la nanotecnología y los nanomateriales (NMs). Empezaremos con una reseña histórica y un abordaje de conceptos básicos en esta área de la ciencia, que es considerada, desde sus inicios, como un área de un crecimiento exponencial. Atribuido a este crecimiento y al inicio de la utilización masiva en la sociedad de NMs y productos que contienen NMs, surge una gran preocupación en relación con su potencial toxicidad en los organismos vivos y en el medio ambiente, los cuales han estado expuestos a ellos de una forma u otra.

Por lo antes descrito, se revisarán igualmente algunos aspectos generales relacionados con la obtención, la caracterización, la utilización y el potencial riesgo tóxico de estos NMs o de los productos que los contengan, dentro de los cuales están incluidos los productos cosméticos. Finalmente, y teniendo en cuenta que realmente no existe una regulación específica para la obtención, uso y desecho de NMs, se abordará de manera muy preliminar algo relacionado con la regulación en este contexto. Se espera que la información socializada permita que el auditorio pueda tener algunos argumentos para sugerir si es segura o no la utilización de NMs o de productos que los contengan.

# Disrupción endocrina

María Constanza Lozano Álvarez

El endocrino, junto con el nervioso, son los principales sistemas encargados de la homeostasis o el equilibrio corporal. En el sistema endocrino ocurre una comunicación vía sanguínea por medio de una molécula (hormona), liberada en una glándula, que produce un cambio en una célula distante. Estos cambios ocurren una vez que las hormonas ocupan receptores celulares, generando señales que activan o inactivan enzimas, modifican la permeabilidad de las membranas, alteran la actividad genética o actúan sobre mitocondrias. De esta manera, las hormonas regulan procesos vitales como el crecimiento, el desarrollo sexual, la reproducción, el metabolismo energético, el mantenimiento de la tensión arterial, la homeostasis del calcio, la respuesta al estrés, etc. Glándulas y tejidos que hacen parte del sistema endocrino son el hipotálamo, la hipófisis, la tiroides, las adrenales, las gónadas (testículos y ovarios), las paratiroides y el páncreas, entre otros.

El término *disruptor endocrino* hace referencia a una molécula exógena que altera el funcionamiento del sistema hormonal, bien sea afectando su síntesis o modificando su actividad por mecanismos de agonismo o antagonismo. Fue mencionado por primera vez en 1991 por la científica Theo Colborn en una conferencia (Wingspread Conference Center) en la que se expuso que la fauna silvestre, en contacto con contaminantes ambientales, desarrolla alteraciones reproductivas, teratogénicas, inmunes y cáncer, generándose una alerta de salud pública. Se han postulado posibles eventos en seres humanos ocasionados por estas sustancias y relacionados con efectos reproductivos en hombres (p. ej., baja calidad espermática) y mujeres (p. ej., endometriosis), cánceres hormonales, alteraciones en el neurodesarrollo, efectos adversos en la gestación, síndrome metabólico y desórdenes neuroinmunes.

Disruptores endocrinos de uso común pueden ser parte de fármacos (p. ej., el acetato de trenbolona), cosméticos y productos de cuidado personal (p. ej., las benzofenonas), plaguicidas (p. ej., la atrazina), químicos industriales (bisfenol A) y metales (p. ej., el plomo). Dentro de las preocupaciones en torno a estas sustancias están su actividad a muy bajas dosis; las curvas dosis-respuesta no monotónicas; la exposición crítica durante el desarrollo embrionario, fetal y del lactante; el efecto latente que se manifiesta a lo largo de la vida, y los efectos transgeneracionales. Como parte del perfil de seguridad de las sustancias, se considera su capacidad de comportarse como disruptor endocrino, lo que se evidencia en el desarrollo de múltiples metodologías para valorar este efecto. Así mismo, son consideradas por diferentes regulaciones en el mundo, entre ellas la 528 de 2012 (UE), que establece criterios para identificarlas en biocidas, y la 1223 de 2009, actualizada en 2019 (UE), que revisa ingredientes cosméticos con propiedades disruptivas endocrinas.

# Impacto de los cosméticos en el ambiente

Bibiana Margarita Rosa Vallejo Díaz

La industria cosmética en el siglo XXI se ha visto cuestionada por el impacto generado sobre el medio ambiente, especialmente, por el impacto relacionado con el uso de materias primas, el uso de materiales de envase y empaque, los procesos de producción y tratamiento de residuos, el empleo de recursos naturales y el uso de los productos. Los consumidores, cada vez más exigentes, demandan productos ambientalmente seguros, situación que lleva a replantear las prácticas de las empresas del mercado. Los estudios realizados sobre la persistencia y bioacumulación de algunos de los componentes de los productos cosméticos han generado una alerta en materia ambiental asociada con la frecuencia de uso, razón por la cual los cosméticos han pasado a una categoría de contaminantes emergentes y no ha sido suficiente con el cumplimiento de la normativa ambiental existente.

En respuesta a la situación, la industria cosmética en el mundo ha utilizado estrategias para el desarrollo de productos y procesos ambientalmente seguros a partir de los elementos del ecodiseño y del diseño para la sostenibilidad, a lo cual se suma la incorporación de conceptos como el de *responsabilidad extendida del productor*, *economía circular* y, recientemente, *economía regenerativa*. Todos los esfuerzos nombrados se hacen con la finalidad de establecer indicadores del tipo *huella de carbono*, *consumo promedio de agua* y *sellos ambientales* como referentes para el mercado. La responsabilidad ambiental de una organización lleva a las empresas a identificar y gestionar sus potenciales impactos sobre los ecosistemas, así como a estudiar el ciclo de vida de sus productos y de sus procesos. Además, las empresas deben informar al consumidor acerca del impacto que pueden ocasionar sus productos sobre el medio ambiente.

# Cosmetovigilancia

Silvia H. Pérez Damonte

El objetivo de un sistema de cosmetovigilancia es proteger al consumidor monitoreando la ocurrencia y la evaluación del riesgo de los efectos indeseables causados por la utilización de los cosméticos que están en el mercado. La cosmetovigilancia, que contempla la notificación y el registro de esos efectos no deseados, es realizada por los profesionales de la salud (los médicos, los farmacéuticos, los odontólogos) y por los consumidores, y se encarga de identificar los ingredientes cosméticos responsables de dichos efectos y de establecer y tomar medidas correctivas que la industria pueda implementar. La información obtenida de reclamos o denuncias a través de la cosmetovigilancia permite evitar daños a los consumidores que pueden atentar contra la calidad de vida o que puedan generar costes sanitarios y sociales ocultos relacionados con la necesidad de tratar las consecuencias de los efectos indeseables causados por los productos. La información notificada es muy importante para la futura evaluación de cada caso presentado. Y entre esta, se encuentra la identificación completa del que informa el efecto no deseado o indeseable; la descripción de la reacción, que puede ser dermatitis, conjuntivitis, discromías, acné, irritación de la mucosa bucal, alopecias, entre otras; la información mínima sobre el consumidor, como la edad y el sexo; y lo más importante, la identificación precisa del producto cosmético.

El método de evaluación de la causalidad del efecto no deseado se basa en un análisis de “caso por caso” de la sintomatología y la cronología, para lo cual se consideran los antecedentes de los ingredientes de la formulación del cosmético. Por lo tanto, hay que estimar el alcance de la relación causa-efecto y determinar la probabilidad de que este efecto sea atribuible a un producto cosmético concreto utilizado por un consumidor. Es relevante atender los síntomas que se presentan al emplear el cosmético, para lo cual se hace énfasis en su ubicación, severidad o evolución, ya que estos aspectos se relacionan con la naturaleza del producto o con su modo de utilización y, por lo tanto, revelan información pertinente.

Pueden realizarse exámenes adicionales que deben ser fiables y específicos en relación con los efectos observados. La puntuación cronológica debe efectuarse a partir de la información sobre la secuencia temporal que hay entre el uso del producto cosmético y la aparición de los síntomas. Por último, el compromiso entre consumidores, industria, colegio de profesionales, autoridades sanitarias, centros de salud y organizaciones civiles debe ser trabajar en forma coordinada y activa para que el sistema de cosmetovigilancia sea efectivo y preserve la salud humana.

# Pieles sensibles: consideraciones generales y aspectos reglamentarios

**Sandra Hurtado Medina**

La piel sensible es una condición subjetiva, ubicua y globalmente dispersa de hiperreactividad sensorial que se dispara por contacto directo o por factores medioambientales, usualmente sin manifestaciones clínicas visibles. Entre los signos y síntomas se pueden encontrar el enrojecimiento, el sudor o la sequedad, la sensación de piel rasposa, entre otros. En la fisiopatología de la piel sensible intervienen distintos factores como los cutáneos, los endógenos, los ambientales o el estilo de vida, y a esto se suma un tema significativo: la microbiota, ya que esta debe estar equilibrada para tener condiciones óptimas en nuestra piel y en el organismo en general. Para el diagnóstico se pueden emplear métodos de pruebas sensoriales como el escozor, las pruebas de oclusión, la inmersión, entre otras; sin embargo, aún no hay un consenso internacional sobre el método preferido.

En la industria cosmética se prefiere trabajar con la piel sensibilizada, ya que hay más información en comparación con la piel sensible, y para esta encontramos indicadores comunes como el uso de productos, la exposición solar, la inflamación, etc. Otro tema relevante es la piel de los bebés, pues esta se encuentra débil en el periodo prenatal y sigue en proceso de maduración hasta el primer año de vida. Por esto, la elección de productos para bebés debe hacerse con cautela, teniendo en cuenta consideraciones como que dichos productos no irriten la piel, que sean suaves, que sean ligeramente perfumados, etc.

Por otro lado, entre los factores que influyen en la sensibilización se incluyen aspectos como la respuesta particular de los individuos, el agente sensibilizante, las condiciones de exposición, el estado de la barrera cutánea, el tiempo de contacto y la frecuencia de aplicación. También se caracterizan los productos que son conocidamente alergénicos, como las fragancias, los conservantes y los colorantes, así como los productos naturales que tienen características de peso molecular, solubilidad y reactividad química que los hacen alergénicos. Es importante considerar que los productos naturales a veces resultan ser polémicos, ya que muchas personas los consideran seguros por el hecho de tener ingredientes de origen natural; sin embargo, es importante tener precaución, ya que estos pueden ser potencialmente sensibilizantes. Finalmente, en cuanto a recomendaciones de pruebas para productos, se enlistan el Stinging Test, el Patch Test, el BCOP, el HET CAM, la prueba de irritación de mucosas, entre otros.

# Ética y estudios de seguridad

María del Pilar Olaya Osorio

La ética es importante en los estudios de seguridad de cosméticos porque determina cómo se debe actuar de forma correcta. Por lo tanto, debe estar presente en todas las etapas de la evaluación, incluyendo los estudios *in vivo*, hoy en día cada vez menos empleados, y los estudios clínicos. En los primeros, además de tener en cuenta la aplicación del principio de las 3 Rs (reducción, refinamiento y reemplazo), debe fijarse el punto final antes de iniciar un ensayo; todo esto con el fin de evitar, reducir y aliviar el sufrimiento animal.

En los estudios clínicos, la ética vela por la protección de los sujetos participantes basándose en los tres principios básicos de respeto, beneficencia y justicia. El respeto garantiza que la participación es voluntaria y que el sujeto tendrá acceso a un consentimiento informado en el cual se le da a conocer de manera completa la información acerca de su participación en el estudio, de tal forma que firmará dicho consentimiento si decide participar. En cuanto a la beneficencia, se debe garantizar que los beneficios del estudio siempre superan los riesgos. Y, finalmente, es necesario que la selección de los sujetos sea justa.

Un estudio clínico desarrollado con ética implica que este cuenta con un buen diseño metodológico, un protocolo a seguir, personal capacitado y debe estar avalado por un comité de ética. Es importante resaltar que el investigador tiene responsabilidades con los participantes, con la sociedad y con la comunidad científica. En la evaluación de seguridad también debe garantizarse la protección del consumidor. Las declaraciones de seguridad siempre estarán respaldadas con evidencias sólidas y confiables. Por último, vale la pena señalar que un evaluador de seguridad debe ser íntegro y objetivo, debe declarar su conflicto de interés, en caso de tenerlo, debe garantizar la confiabilidad y ser competente.

# Nuevas aproximaciones metodológicas (NAM)

María Constanza Lozano Álvarez

El creciente avance tecnológico ha permitido disponer de múltiples metodologías que valoran la seguridad de diversas sustancias y que no emplean animales (llamadas nuevas aproximaciones metodológicas o NAM), con lo cual el paradigma de evaluar la seguridad a través de conocer los efectos clínico-patológicos *in vivo* (irritación ocular o dérmica, sensibilización, fototoxicidad, toxicidad sistémica, efectos reproductivos, etc.) ha ido cambiando hacia el reconocimiento de eventos moleculares o modos de acción que conducen a un efecto adverso. Las NAM empleadas actualmente para la evaluación de riesgo en cosméticos incluyen el *read across*, las herramientas *in silico*, el metabolismo e identificación de metabolitos, el modelamiento farmacocinético, los ensayos *in chemico*, los ensayos con genes reporteros, los cultivos 3D y los modelos organotípicos.

Adicionalmente, las tecnologías ómicas, en especial la transcriptómica, vienen en creciente aplicación y podría llegar a ser de utilidad el empleo de nuevos organismos (pez cebra) y los microfluidos acoplados a cultivos celulares (*organ on a chip*). El reto en la actualidad consiste en lograr articular los rápidos avances científicos con la regulación, que debe tomar decisiones orientadas a brindar seguridad a los consumidores. En este sentido, la NGRA (*next generation risk assessment*) es un nuevo concepto soportado en principios éticos y requisitos legales que busca evaluar riesgos para la seguridad humana sin emplear animales, considerando niveles de exposición reales para los seres humanos y orientado a descubrir alteraciones moleculares basadas en hipótesis que se relacionen con posibles vías de toxicidad. El ICCR (International Cooperation for Cosmetic Regulation) sugiere una evaluación de la seguridad por niveles a través de un diagrama de flujo que considera la exposición y la cinética basada en NAM y reconoce los PoD (puntos de partida) a través de la predicción *in silico* y los datos *in vitro*. Toda la información que se deriva podría ser concretada en índices toxicológicos que se postulan y que pueden llegar a ser útiles para tomar decisiones, entre los cuales están BER y NOTEL, que significan, respectivamente, relación bioactividad-exposición y nivel sin efecto transcriptómico observado, por sus siglas en inglés.

## Bibliografía recomendada

Carmichael, P. L., Baltazar, M. T., Cable, S., Cochrane, S., Dent, M., Li, H., Middleton, A., Muller, I., Reynolds, G., Westmoreland, C. y White, A. (2022). Ready for regulatory use: NAM and NGRA for chemical safety assurance. *ALTEX*, 39(3), 359-366. <https://doi.org/10.14573/altex.2204281>

Danish Environmental Protection Agency. (2022). *Endocrine Disruptor List*. <https://edlists.org/>

European Chemicals Agency. (2022). *Endocrine disruptor assessment list*. <https://echa.europa.eu/es/ed-assessment>

Miller, M. R. y Poland, C. A. (2020). Nanotoxicology: The Need for a Human Touch? *Small*, 16(36), e2001516. <https://doi.org/10.1002/sml.202001516>

Toklu, H. Z., Antigua, A., Lewis, V., Reynolds, M. y Jones, J. (2019). Cosmetovigilance: A review of the current literature. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(5), 1540-1545. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_447\\_18](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_447_18)

Yilmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S. y Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorder*, 21(1), 127-147. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09521-z>

# Perfiles de los conferencistas



## Paola Alfonso

palfonso@belcorp.biz

Safety expert in cosmetics products in Belcorp. Bióloga y safety assessor. Tiene conocimientos en temáticas relacionadas con la bioquímica, la biología molecular y la toxicología. Participó en la creación del laboratorio de seguridad *in vitro* de Belcorp. Cuenta con experiencia en la evaluación de la seguridad de fórmulas, investigando los ingredientes utilizados en ellas.



## Yolima Baena Aristizábal

ybaenaa@unal.edu.co

Profesora titular del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia. Química farmacéutica, magíster en Ciencias-Química y doctora en Ciencias Farmacéuticas. Es docente en la Especialización en Ciencia y Tecnología Cosmética, en la Asignatura de Diseño de Productos Cosméticos. Cuenta con experiencia en investigación y extensión en temáticas de cosmética y en el desarrollo de sistemas de liberación modificada a partir de moléculas de síntesis química y extractos.



## Carlos Elías Caro Salas

carloselias4@yahoo.com

Gerente global sénior de Asuntos Regulatorios en Genomma Lab. Químico farmacéutico y especialista en Administración de la Calidad Total y la Productividad. Cuenta con una experiencia de 24 años en el sector farmacéutico y cosmético, en aspectos de gestión regulatoria, compliance y soporte a la innovación. Ha desempeñado roles de gestión y liderazgo en aseguramiento de calidad, soporte a la innovación y gestión regulatoria internacional.



## Milena Cristina Cepeda Herrera

m.cepedaherrera@unido.org

Consultora para laboratorios de la ONUDI. Ingeniera química con especialización en Análisis Químico Instrumental. Cuenta con más de 10 años de experiencia en las áreas de gestión y control de calidad, especialmente en las industrias de cosméticos y alimentos. Es experta nacional en Buenas Prácticas de Laboratorios de la OCDE. Brinda soporte en la implementación de sistemas de gestión de la calidad en organismos evaluadores de la conformidad en Colombia.



## Gloria Rocío Cetina Barrera

gctinab@invima.gov.co

Profesional especializada en el área de la salud en el Invima, Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica. Se ha desempeñado anteriormente en otros cargos, como jefe de calidad y analista de gestión de calidad en distintas entidades.



## Tania Milena Cortázar Hernández

tcortazar@unal.edu.co

Investigadora y divulgadora de conocimiento en biología celular, glicobiología, bioquímica y evaluación de eficacia de producto cosmético *in vivo* e *in vitro*. Bióloga, magíster y doctora en Ciencias-Bioquímica. Ha hecho contribuciones en investigación en piel, parasitología y glicobiología. Cuenta con una experiencia de siete años en Belcorp realizando pruebas de eficacia en humanos e *in vitro*. Tiene también experiencia en el área de inspección de Icontec, en el atestiguamiento de ensayos de eficacia cosmética y asesorando en cumplimiento de normas de ensayos celulares. Además, es conferencista en temas relacionados con la piel humana y sus anexos, ética en la investigación con humanos, entre otros.



## Liseth Díaz Rojas

lisyamilediaz@gmail.com

Analista sénior de laboratorio I+D en Belcorp. Química farmacéutica de la Universidad Nacional de Colombia y magíster en Ciencias Farmacéuticas de la misma universidad. Cuenta con seis años de experiencia en la industria cosmética, particularmente, en el área de diseño de métodos alternativos al uso de animales para la evaluación de seguridad de dichos productos, en el desarrollo de modelos *in vitro* y en la implementación de métodos de alto desempeño con el objetivo de integrar información para generar descriptores con relevancia biológica.



## Luisa Forero Rubio

lusfer89@hotmail.com

Analista principal de microbiología para los laboratorios de Pharmetique-La Santé. Microbióloga industrial de la Pontificia Universidad Javeriana y especialista en Pedagogía de la Universidad Pedagógica Nacional. Cuenta con un diplomado en Diseño y Desarrollo de Formulaciones Cosméticas de la Universidad Jorge Tadeo Lozano. Lleva más de siete años de experiencia trabajando en la industria cosmética, farmacéutica, de alimentos y ambiental como científica, coordinadora y analista principal. Es auditora interna en HSEQ y tiene conocimientos y experiencia en procesos de análisis, investigación y control de productos en desarrollo, terminados y materias primas.



## Sandra Hurtado Medina

sphurtado@hotmail.com

Directora de I+D de Meals - Grupo Nutresa. Química farmacéutica de la Universidad Nacional, Ph. D. en Ciencias Biológicas de la Universidad Federal de Rio de Janeiro. Es experta en investigación y desarrollo de productos. Cuenta con más de 18 años de experiencia en el mercado cosmético y de alimentos en países como Brasil, Francia y Colombia.



## Mauricio Jiménez Ariza

mjimenez@invima.gov.co

Profesional en el Invima, Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica. Ingeniero químico con especialización en Ingeniería de Producción y Logística. Se ha desempeñado anteriormente en otros cargos, como jefe de producción, jefe de calidad, director técnico y de calidad, ingeniero de calidad y supervisor de producción en distintas entidades.



## Francisco Jordana

franciscojordanav@gmail.com

Colaborador en los grupos de trabajo de CASIC de protectores solares e ingredientes cosméticos. Químico farmacéutico biotecnólogo de México. Cuenta con una experiencia de nueve años en la industria farmacéutica, principalmente, en el área de asuntos regulatorios y en el ámbito de estudios clínicos. Ha desempeñado roles de gestión de la investigación clínica en México, de gestión regulatoria y de soporte a la innovación internacional.



## María Constanza Lozano Álvarez

mclozanoa@unal.edu.co

Profesora asociada en el Área de Farmacología y Toxicología del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia. Médica veterinaria y MSc Ph. D. en Toxicología. Cuenta con experiencia en evaluación toxicológica de cosméticos y su investigación está orientada a la implementación de alternativas a la experimentación animal.



## Liliana Astrid Martín Reyes

lamartinr@unal.edu.co

Profesora auxiliar en el Área de Seguridad y Eficacia de Cosméticos del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia. Química farmacéutica y magíster en Bioquímica. Es investigadora en ciencias básicas con técnicas *in vitro* e *in vivo*. En la industria cosmética, ha sido parte de áreas de seguridad, eficacia instrumental, estabilidad y fisicoquímica. Es design thinker y una apasionada de los avances en innovación cosmética.



## Helen Jhoana Mier Giraldo

h.mier-giraldo@unido.org

Asesora técnica principal en la ONUDI. Ingeniera de alimentos, magíster en Diseño y Gestión de Procesos con 18 años de experiencia gestionando programas para el fortalecimiento de cadenas de valor agroindustriales e industriales a nivel público y privado. Chief Technical Advisor en la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial, con experiencia de más de siete años diseñando e implementando programas de cooperación técnica para el fortalecimiento de la infraestructura de calidad y cadenas de valor en Colombia, Ecuador, Bolivia y Venezuela.



## Ángela Cristina Mora Huertas

acmora@unal.edu.co

Profesora asistente en el Área de Analítica y Control de Calidad del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia. Química farmacéutica, magíster en Ciencias Farmacéuticas y Dr. rer. nat. Cuenta con conocimientos y experiencia en el desarrollo y validación de metodologías analíticas y el control de calidad de productos cosméticos, farmacéuticos y fitoterapéuticos, así como en la elaboración de fichas técnicas de plantas medicinales que incluyen el análisis de la información farmacológica y toxicológica.



## Claudia Elizabeth Mora Huertas

cemora@unal.edu.co

Profesora titular en el Área de Tecnología Farmacéutica del Departamento de Farmacia Universidad Nacional de Colombia. Química farmacéutica, magíster en Administración, especialista en Gerencia de Calidad y doctora en Química. Es fundadora de la especialización en Ciencia y Tecnología Cosmética. Cuenta con experiencia en investigación y desarrollo de medicamentos y cosméticos y en asesorías en QbD.

## María del Pilar Olaya Osorio



mpolayao@unal.edu.co  
Profesora asistente del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia. Química farmacéutica, doctora en Ciencias Farmacéuticas y magíster en Toxicología. Especialista en Higiene y Salud Ocupacional. Miembro del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad El Bosque. Cuenta con experiencia laboral en la comisión revisora del Invima, en los registros sanitarios de medicamentos Invima, en validaciones, en estabildades y en investigación y desarrollo de productos nuevos. Tiene experiencia investigativa en estudios de toxicidad, en farmacología de enfermedades neurodegenerativas y en contaminación de fitoterapéuticos por metales pesados.

## Silvia H. Pérez Damonte



silviahperezdamonte@fibertel.com.ar  
CEO claim y profesora de posgrado en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA. Doctora en Farmacia por la Universidad de Buenos Aires. Farmacéutica y especialista en Producción de Cosméticos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA. Cuenta con una amplia experiencia en el desarrollo de protocolos de investigación para evaluar la seguridad y la eficacia de productos cosméticos, principalmente, y en la metodología alternativa al uso de animales de experimentación.

## Litta Samari Perico Franco



lspericof@unal.edu.co  
Profesora asistente del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia. Química farmacéutica y doctora en Ciencias Farmacéuticas. Tiene una especialización en C&T Cosmética. Cuenta con una experiencia de 17 años en academia e industria cosmética, farmacéutica y veterinaria, en áreas de calidad, validación, investigación y desarrollo, dirección técnica, procesos de registros, NSO, LV y certificación en BPM, BPL Y BPE.

## Clara Eugenia Plazas Bonilla



ceplazasb@unal.edu.co  
Profesora asociada del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia. Doctora en Ingeniería - Ciencia y Tecnología de Materiales, magíster en Science et Technologie des Aliments, química farmacéutica. Sus intereses investigativos se relacionan a las áreas de aseguramiento de la calidad, impacto ambiental en producción, métodos y ensayos físicos, químicos y biológicos para el control de calidad de productos farmacéuticos (medicamentos, cosméticos, entre otros) y desarrollo y caracterización de biomateriales para regeneración ósea.



## Luis Humberto Reyes Barrios

lh.reyes@uniandes.edu.co

Profesor asociado de la Universidad de los Andes, director del grupo de Diseño de Productos y Procesos. Ingeniero químico graduado de la Universidad Industrial de Santander y Ph. D. en Ingeniería Química de la Universidad de Texas A&M. Su interés investigativo consiste en aplicar la ingeniería biológica para diseñar y desarrollar bioprocesos y bioproductos utilizando herramientas prestadas de las ciencias naturales. Además, trabaja de la mano de investigadores de ingeniería biomédica de la Universidad de los Andes en temas de nanobiotecnología.



## Constanza Reyes Goyeneche

connie.reyes.goyeneche@gmail.com

Especialista sénior en Asuntos Regulatorios en Medtronic. Química farmacéutica con experiencia en procesos de asuntos regulatorios ante autoridades sanitarias nacionales e internacionales. Cuenta con 11 años de experiencia laboral en asuntos regulatorios para las industrias de dispositivos médicos y cosméticos. Tiene dominio en la preparación de documentación técnico-legal para trámites regulatorios y en el desarrollo de estrategias de registro de productos en la región.



## Sylvia Rodríguez

srodrigu@megalabs.com.co

Jefe de investigación y desarrollo del Centro de Dermatología latam Megalabs. Química farmacéutica de la Universidad Nacional de Colombia y magíster en Ciencias Farmacéuticas. Cuenta con 22 años de experiencia en el desarrollo de productos dermatológicos.

## Jhon Wylmer Rojas Carrillo

jrojasc@invima.gov.co

Profesional especializado en el Invima, Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica. Químico farmacéutico con especialización en Gerencia de Procesos y Calidad. Se ha desempeñado anteriormente en otros cargos, como jefe de asuntos regulatorios, analista de asuntos técnicos y químico farmacéutico en distintas entidades.



## **Jaiver Eduardo Rosas Pérez**

[jerosasp@unal.edu.co](mailto:jerosasp@unal.edu.co)

Profesor asociado en el Área de Tecnología Farmacéutica del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia. Químico farmacéutico doctorado en Ciencias Farmacéuticas. Su interés investigativo se asocia al diseño, síntesis, caracterización y evaluación de moléculas peptídicas sintéticas; al diseño, obtención y caracterización de sistemas micro y nanoparticulares para liberación controlada de moléculas con actividad biológica, y al diseño y desarrollo de formulaciones farmacéuticas basadas en sistemas heterodispersos.



## **Sonia Carolina Sarmiento Romero**

[ssarmiento@icontec.org](mailto:ssarmiento@icontec.org)

Gestora líder de normalización en el Icontec a cargo de los sectores químico e industrial. Ingeniera química de la Universidad de los Andes con estudios complementarios en Administración y especialización en Gerencia de Producción y Operaciones de la Universidad de la Sabana. Cuenta con amplia experiencia en normalización técnica nacional e internacional y, desde el 2010, ha sido responsable de representar a Colombia en el Comité Técnico Internacional de Cosméticos de la iso (International Organization for Standardization), ISO/tc 217 Cosmetics.



## **Bibiana Margarita Rosa Vallejo Díaz**

[bmvallejod@unal.edu.co](mailto:bmvallejod@unal.edu.co)

Profesora titular del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia. Química farmacéutica, especialista en Gerencia de Tecnología, magíster en Ingeniería Química de Materiales y Procesos y doctora en Ingeniería Química. Es docente de asignaturas como Operaciones Unitarias Farmacéuticas, Farmacia Industrial y Procesos para la Industria Cosmética. Su interés investigativo se relaciona con el diseño integrado de producto y proceso, aplicado al sector cosmético.



## **Norma Angélica Valencia Islas**

[navalenciai@unal.edu.co](mailto:navalenciai@unal.edu.co)

Profesora titular del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia. Química farmacéutica bióloga de la Universidad Nacional Autónoma de México, con maestría y doctorado en Ciencias Químicas. Cuenta con experiencia investigativa en química medicinal y en bioprospección de líquenes colombianos como una fuente original de sustancias de interés farmacéutico. Es docente de asignaturas como Farmacia Química, de la carrera de Farmacia, y Tópicos Selectos en Química Medicinal y Obtención y Elucidación Estructural de Sustancias Bioactivas, de los posgrados en Ciencias Farmacéuticas y la maestría en Farmacología.



## **Felix Alonso Yañez Villamizar**

[fyanez@belcorp.biz](mailto:fyanez@belcorp.biz)

Packaging engineering senior manager para el diseño y desarrollo técnico de envases en Belcorp. Ingeniero mecánico y magíster en Ingeniería Mecánica con Énfasis en Plásticos, realizada en la Universidade Federal de Santa Catarina, en Brasil. Cuenta con 20 años de experiencia en el desarrollo de componentes de envase en diferentes materiales para empresas como Belcorp, Boticario, Natura, Avon y L'Oréal.

*Diplomado Evaluación de la Seguridad de Productos Cosméticos*  
fue editado por el Centro Editorial de la Facultad de Ciencias,  
Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.  
Se utilizaron como fuentes principales Ancizar Sans y Bodoni Poster.  
Bogotá D. C., 2023.