

DOCUMENTACION MATERIA PRIMA

EXTRACTO DE ARNICA HIDROSOLUBLE

1. IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO

Nombre Comercial:	ARNICA EXTRACTO GNBN
Clase de Materia Prima:	Ingrediente activo.
Función del Ingrediente (Inventario PCPC):	Fragrance Ingredients; Skin-Conditioning Agents - Miscellaneous
Función del Ingrediente (Inventario UE):	Fragrance, Perfuming, Skin Conditioning-Emollient

2. COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO

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

[EU]		CAS	EINECS
Aqua	40 - 60 %	7732-18-5	231-791-2
Glycerin	40 - 60 %	56-81-5	200-289-5
Arnica Montana Flower Extract	1 - 3 %	68990-11-4	273-579-2
Preservatives			
Potassium Sorbate	0,2 - 0,3 %	24634-61-5 590-00-1	246-376-1
Sodium Benzoate	0,2 - 0,3 %	532-32-1	208-534-8

PCPC [CTFA]		CAS	EINECS
Water	40 - 60 %	7732-18-5	231-791-2
Glycerin	40 - 60 %	56-81-5	200-289-5
Arnica Montana Flower Extract	1 - 3 %	68990-11-4	273-579-2
Preservatives			
Potassium Sorbate	0,2 - 0,3 %	24634-61-5 590-00-1	246-376-1
Sodium Benzoate	0,2 - 0,3 %	532-32-1	208-534-8

3. INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

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

Ensayos en animales:

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

Información general:

La American Herbal Products Association clasifica a Arnica montana (planta entera, flor y rizoma) como planta que puede ser utilizada con la siguiente restricción: En su uso externo no aplicar sobre heridas abiertas de la piel (Clase 2d).

En Estados Unidos Arnica montana está autorizada únicamente como agente saborizante en bebidas alcohólicas, siendo considerada droga no segura para uso humano.(21CFR172.510). En Canadá , Reino Unido y México no

está aceptada como ingrediente para el consumo humano de productos o suplementos dietarios por vía oral.

Las siguientes plantas han sido aprobadas por la German Commission E Monographs: Arnica flower (Publicada el 5 de diciembre de 1984). La administración oral de arnica está acompañada frecuentemente de efectos adversos severos. Por esta razón esta monografía se refiere únicamente al uso externo de esta planta.

El panel de expertos del CIR concluyó que la glicerina es segura en las prácticas de uso y concentraciones descritas en el "Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014", informe que incluye los datos toxicológicos.

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

Existe un CIR Final Report sobre la seguridad del Potassium Sorbate (JACT 7(6): 837-80, 1988, confirmado el 04/06) que incluye todos los datos toxicológicos.

Existe un CIR Final Report sobre la seguridad del Sodium Benzoate (IJT, 20(S3):23-50, 2001, revisado el 06/10) e incluye todos los datos toxicológicos.

Clasificación según Consejo de Europa (*):

Arnica:3

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

Citotoxicidad:

Helenalina (RTECS nº BD9630000): ICLO in vitro, tumor riñón humano= 2 umol/L/24H; ICLO in vitro, tumor riñón humano= 4 umol/L/24H; ICLO in vitro, tumor colon humano= 4 umol/L/24H; ICLO in vitro, tumor riñón humano= 4 umol/L/6H; ICLO in vitro, tumor riñón humano= 6 umol/L/45M; ICLO in vitro, tumor colon humano= 4 umol/L/6H; IC50 in vitro, tumor mama humano= 0.19 umol/L; IC50 in vitro, glioma humano= 0.43 umol/L; IC50 in vitro, tumor pulmón humano= 0.21 umol/L.

Se estudió in vitro el efecto citotóxico de un complejo aislado de las partes en flor de Arnica montana L. usando dos líneas celulares, A549 humanas y fibroblastos L929 de ratón. Las células se expusieron a diferentes concentraciones del complejo de Arnica (1.9-2000 µg/mL) durante 72 h. No se determinó ningún tipo de efecto citotóxico en concentraciones inferiores a 500 µg/mL (International Journal of Biological Macromolecules 69, 214-221; 2014).

Irritación cutánea:

No se registraron efectos adversos en una aplicación tópica de un gel de árnica, dos veces al día durante dos semanas en 19 pacientes (British Herbal Compendium , volumen 2, pp 31, 2006)

Extracto de flor de Arnica (ESCOPE 2º ed. 2003): no irritante en piel de ratón ni en cobaya.

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

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

Sensibilización cutánea:

Tras la aplicación tópica de un gel de árnica dos veces al día durante 6 semanas, únicamente se registraron reacciones dérmicas menores en 6 de los 79 pacientes (7.6%), incluyendo una reacción alérgica que persistió tras el tratamiento. (British Herbal Compendium , volumen 2, pp 31, 2006)

Extracto de flor de Arnica (ESCOPE 2º ed. 2003): no sensibilizante en piel de ratón ni de cobaya.

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

Irritación ocular:

En un estudio en ojo de conejo de un extracto al 50% de árnica se observó una actividad irritante mínima (The essential guide to herbal safety, Elsevier, Primera edición, 2005, pp 247).

Extracto de flor de Arnica (ESCOPE 2º ed. 2003): no causó irritación ocular significativa en ratón ni en cobaya.

Datos de otros productos de Gran Velada: Árnica Extracto H.G. (4480):Índice Irritación in-vitro: HET-CAM (con.25%) :3.3

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

Mutagenicidad:

Helenalin: EPA GENETOX PROGRAM 1988, Negativo: Reversión de histidina -Test de Ames

Extracto hidroetanólico de flor de Árnica (ESCOPE 2ª ed. 2003): en Test de Ames mostró un débil potencial

mutagénico, posiblemente por los flavonoides presentes en el extracto.

Helenalin (RTECS nº BD9630000): Reparación de ADN en *Bacillus subtilis*, 1mg/placa; Inhibición de ADN en ratón, 15mg/kg/3D y 2143umol/L; análisis citogenético en ovario de hámster, 780ppb.

Helenalina dimérica (RTECS nº MH5612600): Inhibición ADN en tumor Ascites ratón= 2143 umol/L.

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

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

Toxicidad aguda:

Extracto de flor de Árnica (ESCOP 2º ed. 2003): DL50 p.o. en rata: >5 g/kg; DL50 p.o. en ratón: 123 mg/kg; DL50 i.p. en ratón: 31 mg/kg.

Helenalin (ESCOP, 2º ed. 2003): DL50 p.o. en oveja: 100-125 mg/kg.

Extracto de Árnica montana: DL50 p.o. rata > 5 g/kg; Extracto de Árnica montana enriquecido en lactonas sesquiterpénicas: DL50 i.p. ratón = 280 mg/kg (The essential guide to herbal safety, Elsevier, Primera edición, 2005, pp 247).

Aceite de Arnica montana: (RTECS nº RJ3391550) DL50 p.o. ratón = 123mg/kg; DL50 i.p. ratón = 31mg/kg

Helenalin:(RTECS nº BD9630000) DL50 p.o. rata = 125mg/kg; DL50 p.o. ratón = 150mg/kg; DL50 i.p. ratón = 10mg/kg; DL50 p.o. conejo = 90mg/kg; DL50 p.o. hamster = 85mg/kg; DL50 p.o. mamífero domesticado = 100mg/kg

Helenalina dimérica (RTECS nº MH5612600): LD50 p.o. rata >4670 mg/kg; LD50 i.p. rata >2335 mg/kg; LD50 s.c. rata >2335 mg/kg; LD50 p.o. ratón >4670 mg/kg; LD50 i.p. ratón >2335 mg/kg.

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

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

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

Toxicidad subcrónica y crónica:

Helenalin:(RTECS nº BD9630000) TDLo i.p. ratón = 45mg/kg/3D-I

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

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

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

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

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

Efectos sobre la reproducción:

Arnica montana: Su uso durante el embarazo está sólo recomendado por vía tópica. Riesgo de daño en feto por vía interna. (The essential guide to herbal safety, Elsevier, Primera edición, 2005, pp 245).

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

En un estudio reproductivo de dos generaciones en ratas (n=10/sexo), la administración de glicerina (0, 20%; 2000mg/kg/día en bebida) durante 8 semanas antes del apareamiento, hasta el destete de las crías no produjo

efectos en la eficiencia reproductora de los padres(F0) o efectos en el desarrollo de los descendientes (F1). (Safety Assessment of Glycerin as Used in Cosmetics, Final Report, December 2014)

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

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

Otros datos:

Extracto de flor de Arnica (ESCOP 2º ed. 2003): no fototóxico en piel de ratón ni de cobaya.

Arnica montana: Su uso durante la lactancia está sólo recomendado por vía tópica, contraindicado por vía interna. (The essential guide to herbal safety, Elsevier, Primera edición, 2005, pp 245).

Absoluto de Arnica montana al 75% no es fototóxico en piel de ratón (The essential guide to herbal safety, Elsevier, Primera edición, 2005, pp 247).

Administrada tópicamente, la Arnica esta generalmente bien tolerada, particularmente cuando es formulada en gel. Un ensayo clínico de un tratamiento con gel de Arnica para quemaduras inducidas por láser no resultó en ningún tipo de reacción adversa (American Journal of Therapeutics 23, 184-197; 2016).

4. ATOS ECOLÓGICOS

Biodegradabilidad:

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

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

Toxicidad acuática:

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

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

Otros datos:

No hay datos disponibles.

5. C CLUSIÓN

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

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

La seguridad del presente ingrediente queda pues establecida en base a la siguiente información: usos conocidos del activo en distintos campos (medicinal, alimentario, cosmético, etc.), perfil de los componentes químicos del

ingrediente e información toxicológica bibliográfica disponible del activo y sus componentes. La integración y estudio de todos estos datos permite obtener una conclusión sobre la seguridad del ingrediente.

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

Esta información se basa en el conocimiento y experiencia actuales de Gran Velada y no tiene ninguna obligación ni responsabilidad legal en relación a cualquier daño, pérdida o infracción, inclusive en lo que respecta a derechos de patentes. Los riesgos y responsabilidades derivados del uso de esta información, del producto o sus aplicaciones son asumidos por el usuario de acuerdo a la legislación local vigente. Gran Velada no garantiza los resultados experimentales de eficacia en condiciones distintas de las especificadas, y se reserva el derecho de realizar cambios en este documento debidos al progreso técnico o desarrollos futuros.