

## DOCUMENTACION MATERIA PRIMA

# EXTRACTO DE CALENDULA

### 1. ENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO

<b>Nombre Comercial:</b>	CALENDULA EXTRACTO H.GL.- M.S.
<b>Clase de Materia Prima:</b>	Ingrediente activo.
<b>Función del Ingrediente (Inventario PCPC):</b>	Fragrance Ingredients; Skin-Conditioning Agents - Miscellaneous
<b>Función del Ingrediente (Inventario UE):</b>	Fragrance; Perfuming; Skin conditioning

### 2. C POSICIÓN DEL PRODUCTO

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

[EU]		CAS	EINECS
Glycerin	40 - 60 %	56-81-5	200-289-5
Aqua	40 - 60 %	7732-18-5	231-791-2
Calendula Officinalis Flower Extract	1,3 - 3,3 %	84776-23-8	283-949-5
Preservatives			
Sodium Benzoate	0,2 - 0,3 %	532-32-1	208-534-8
Potassium Sorbate	0,2 - 0,3 %	24634-61-5	246-376-1
		590-00-1	

PCPC [CTFA]		CAS	EINECS
Glycerin	40 - 60 %	56-81-5	200-289-5
Water	40 - 60 %	7732-18-5	231-791-2
Calendula Officinalis Flower Extract	1,3 - 3,3 %	84776-23-8	283-949-5
Preservatives			
Sodium Benzoate	0,2 - 0,3 %	532-32-1	208-534-8
Potassium Sorbate	0,2 - 0,3 %	24634-61-5	246-376-1
		590-00-1	

### 3. INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

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

**Ensayos en animales:**

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

**Información general:**

Las siguientes plantas han sido aprobadas por la German Commission E Monographs: Flores de Calendula (Publicada el 13 de marzo de 1986)

American Herbal Products Association: Flores de Calendula officinalis se clasifican como plantas que pueden ser consumidas de forma segura (Clase 1)

El CIR Expert Panel concluye que Calendula Officinalis Extract, Calendula Officinalis Flower, Calendula Officinalis

Flower Extract, Calendula Officinalis Flower Oil, and Calendula Officinalis Seed Oil son seguros para el uso en cosméticos. (CIR Final Report, IJT 29(Suppl 4):221-243, 2010)

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.

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

**Clasificación según Consejo de Europa (\*):**

3

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

**Citotoxicidad:**

En un estudio de citotoxicidad usando 5 extractos de Calendula officinalis en carcinoma de ascites de Ehrlich en ratón; los resultados mostraron que un extracto no presentaba efectos en el crecimiento del tumor, 3 extractos mostraban efectos mínimos limitando el crecimiento del tumor, y el quinto extracto era efectivo limitando el crecimiento del tumor. (CIR Final Report, IJT 29(Suppl 4):221-243, 2010)

Extracto etanólico al 50% de Flores de Calendula officinalis L.: (RTECS nºEW6400000) y Extracto en hexano de Flores de Calendula officinalis L.: (RTECS nºEW6600000) : ICLo piel humana = 50 mg/L/7H y 50mg/L/24H.

**Irritación cutánea:**

Datos de otros productos de Gran Velada: Calendula Extracto H.G. (Cod.42300) Patch Test (30 h), IP = 0% Patch Test (48 h), IP = 0%; CALENDULA-EXTRACTO H.G. (Cod: 42300) SKINTEX (UMA) : 2.14 Ligero / Moderadamente irritante; Calendula(4230) Patch Test: No ha sido registrado ningún caso de reacción alérgica

Diversas preparaciones de calendula ensayadas en patch test en voluntarios no mostraron efectos de irritación dérmica destacables. (The essential guide to herbal safety, Elsevier, First edition, 2005, pp 310)

Diferentes estudios de irritación dérmica en animales con extractos de Calendula Officinalis clasificaron los distintos extractos como no-irritantes.(CIR Final Report, IJT 29(Suppl 4):221-243, 2010)

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:**

Diferentes estudios de sensibilización dérmica en voluntarios usando Calendula Officinalis concluyeron que C. officinalis no era considerada sensibilizante. (CIR Final Report, IJT 29(Suppl 4):221-243, 2010)

Calendula officinalis no ha mostrado efectos de sensibilización en estudios en animales (CIR Final Report, IJT 29(Suppl 4):221-243, 2010)

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:**

Datos de otros productos de Gran Velada: Calendula-Extracto HG (4230): Índice Irritación in-vitro (HET-CAM) = 2.2 (sol 2%), 4.62 (sol. 100%)

Draize test usando distintos extractos de Calendula officinalis no mostraron irritación ocular en conejos.(CIR Final Report, IJT 29(Suppl 4):221-243, 2010)

Extracto oleoso de Caléndula: tolerable para mucosas en estudio de Draize en ojo de conejo (ESCOPE,1,1996)

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

**Mutagenicidad:**

Un Test de Ames de 6 saponinas aisladas de flores de Calendula officinalis, usando Salmonella typhimurium TA98 no mostró incremento en la frecuencia de mutación. (CIR Final Report, IJT 29(Suppl 4):221-243, 2010)

Ensayos de mutación somática y recombinación, usando Drosophila melanogaster expuesta a C. officinalis, no mostraron un incremento en la frecuencia de mutación. (CIR Final Report, IJT 29(Suppl 4):221-243, 2010)

Extracto de Calendula officinalis (RTECS nºEW7491000): Conversión genética y recombinación mitótica en Aspergillus nidulans, 0.1g/L/72h

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 acuoso de flores de Calendula (ESCOP, 2º ed. 2003): DL100 i.p. en ratón: 580 mg/kg; DL50 i.v. ratón 375 mg/kg

Calendula officinalis flower extract: i.p. DL50 en ratón = 300mg/kg. (Final Report. Amended Safety Assessment of Calendula Officinalis, March 23,2009)

En un estudio en ratones a los que se les suministró una mezcla de Calendula officinalis flower extract, butylene glicol y agua diariamente durante 14 días (dosis de 5 hasta 20ml/kg); no se observó mortalidad, DL50 >20ml/kg. (CIR Final Report, IJT 29(Suppl 4):221-243, 2010)

Extracto hidroalcohólico de caléndula: DL50 > 5g/kg p.o. en rata y ratón. (Phytother Res. 2007, Apr; 21(4):332-6.)

Extracto de Calendula: DL50 p.o., rata > 4.6 g/kg (The essential guide to herbal safety, Elsevier, Primera edición, 2005, pp 310).

Extractos hidroalcohólicos de flores de Caléndula: DL50=45mg/ratón (s.c.) y DL50=526mg/100g en rata(i.v.) (ESCOP,1,1996)

Extractos de caléndula en etilen glicol resultaron no tóxicos en ratón por vía s.c. a 10 ml/kg (ESCOP,1,1996)

Extracto de Calendula officinalis:(RTECS nº EW7491000): DL50 i.p. ratón = 300mg/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:**

Extracto de flores de Caléndula: no tóxico a 0.15 g/kg en hamsters durante 18 meses y en ratas durante 21 meses (ESCOP,1,1996)

En estudios de toxicidad subaguda en rata y ratón, un extracto hidroalcohólico de caléndula a dosis de hasta 1g/kg resultó no tóxico, aunque se registraron evidencias de efectos renales y hepáticos. (Phytother Res. 2007, Apr; 21(4):332-6.)

Las pruebas de toxicidad aguda y crónica en animales determinaron que dosis superiores a 50mg/kg de extracto de caléndula, no produjeron cambios histopatológicos ni síntomas de toxicidad. (Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos; Dr. Jorge Alonso, pág 254)

Extractos acuosos de Caléndula son no tóxicos en estudios de toxicidad cronica en ratón (ESCOP,1,1996)

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:**

Calendula: Categoría B2 del embarazo: no se observa incremento de malformaciones u otros efectos dañinos sobre el feto en el uso limitado en mujeres. Faltan estudios en animales (The Essential Guide to Herbal Safety, Simon Mills and Kerry Bone, Elsevier, Primera edición 2005, pp 309-311).

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:**

Un estudio de fototoxicidad con una mezcla de Calendula officinalis flower extract, Butylene glycol, y agua utilizando cobayas demostró que la mezcla de Calendula Officinalis flower extract no producía efectos fototóxicos. (CIR Final Report, IJT 29(Suppl 4):221-243, 2010)

El uso de Calendula officinalis L. es compatible con la lactancia (The Essential Guide to Herbal Safety, Simon Mills and Kerry Bone, Elsevier, Primera edición 2005, pp 309-311).

Extracto de flores de Calendula: No carcinogénico en rata ( p.o., 0.15 g/kg, 22 meses) y hamster (p.o., 0.15 g/Kg, 18 meses) (MEBIIIN4,28-32,88)

#### 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.

---

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.