

DOCUMENTACION MATERIA PRIMA

EXTRACTO DE NEEM

1. IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO

Nombre Comercial:	NEEM EXTRACTO
Clase de Materia Prima:	Ingrediente activo.
Función del Ingrediente (Inventario PCPC):	Skin-Conditioning Agents-Miscellaneous
Función del Ingrediente (Inventario UE):	Skin Conditioning

2. COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO

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

[EU]		CAS	EINECS
Aqua	40 - 60 %	7732-18-5	231-791-2
Glycerin	40 - 60 %	56-81-5	200-289-5
Melia Azadirachta Leaf Extract	0,5 - 2,5 %	84696-25-3	283-644-7
		90063-92-6	290-052-2
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
Water	40 - 60 %	7732-18-5	231-791-2
Glycerin	40 - 60 %	56-81-5	200-289-5
Melia Azadirachta Leaf Extract	0,5 - 2,5 %	90063-92-6	290-052-2
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:

Tradicionalmente, el extracto de hoja de melia azadirachta se ha utilizado para tratar varias disfunciones epidérmicas, como eccema, psoriasis y acné.

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

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

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

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

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

Clasificación según Consejo de Europa (*):

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

Citotoxicidad:

No hay datos disponibles.

Irritación cutánea:

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

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

Sensibilización cutánea:

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

Irritación ocular:

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

Mutagenicidad:

Un extracto etanólico de hojas de nim mostró un efecto antimutagénico en el pez *Channa punctatus* en un test citogenético. (Sci Total Environ 2006, 364 (1-3):200-14)

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 hojas de nim (RTECS nº CL7615500): DL50 p.o. ratón = 4570 mg/kg, DL50 s.c. ratón = 6.25 mg/kg

Extracto metanólico de hojas y cortezas de nim (RTECS nº QO2795000): DL50 p.o. ratón = 13 mg/kg

Estudios de toxicidad aguda y subaguda no mostraron mortalidad a la dosis de 2.5 g/kg de un extracto acuoso de hoja de nim en ratón y no se registraron alteraciones significativas en peso corporal, peso de tejidos, consumo de agua y comida, perfil hematológico y varios parámetros de funcionalidad de riñón e hígado en ratas tratadas durante 28 días con una dosis de 1 g/kg del extracto de hojas de nim. (Indian J Physiol Pharmacol. 2006, 50(3):241-9)

Extracto metanólico de hojas de nim (RTECS nº: CL7617520): TDLo p.o ratón = 100 mg/kg

Extracto de las hojas de *Melia azadirachta*: DL50 i.p. ratón = 681 mg/kg (Indian J Exp Biol. Vol 24. January 1986)

En un estudio con un extracto acuoso de hoja de nim se obtuvo, una DL50 en pollo por vía intraperitoneal = 4800 mg / kg. (Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016, vol. 2016.)

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

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

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

mL/kg, TDLo i.m. rata = 4000 mg/kg.

Toxicidad subcrónica y crónica:

Extracto de hojas de nim (RTECS nº CL7615500): TDLo p.o. cobaya = 10 g/kg/5D-C, TDL p.o. mamífero doméstico = 2800 mg/kg/56D-C, TDLo p.o. rata = 3500 mg/kg/7D-I

La administración oral de un extracto acuoso de hojas de nim a la dosis de 100 mg/kg durante 2 semanas, no causó efectos tóxicos y se consideró segura. Asimismo mostró efectos protectores frente a la carcinogenesis inducida por benzo-a- pireno (Indian J Biochem Biophys, 2007, 44 (4):209-15)

Melia Azadirachta, extracto de agua de hoja (RTECS nº CL9670000) TDLo Ratón oral = 2 g/kg/20D-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:

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 extracto acuoso de hojas de nim mostró efectos inhibidores de carcinogenesis en piel inducida por DMBA en ratón (Mol Cell Biochem, 2006, 283(1-2):47-55)

Los resultados de un estudio confirmaron que el extracto de hoja de Melia Azadirachta indujo una reducción en la viabilidad celular de la leucemia linfocítica crónica (CLL) con apoptosis significativa. (Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016, vol. 2016.)

El pretratamiento con un extracto de hoja de Melia Azadirachta mostró protección contra el daño de la mucosa gástrica inducido por el etanol.(Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016, vol. 2016.)

Un extracto de hoja de Melia Azadirachta demostró tener un efecto protector en los riñones contra la nefrotoxicidad y el estrés oxidativo inducidos por cisplatino en ratas.(Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016, vol. 2016.)

Se observó que un extracto de hoja de Melia Azadirachta promovió la actividad de curación de heridas a través de una mayor respuesta inflamatoria y neovascularización.(J Nat Sci Res, 2013, vol. 3, p. 181.)

4. DATOS ECOLÓGICOS

Biodegradabilidad:

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

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

Toxicidad acuática:

La CL50-24 h de un extracto de hoja de nim en el pez juvenil *Prochilodus lineatus* fue estimada en 4.8 g/L (Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2007, 145(2):236-44)

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

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

Otros datos:

No hay datos disponibles.

5. CONCLUSIÓN

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

El valor NOAEL, o en su defecto otros datos usados para el mismo fin (LOAEL, DL50, etc.), únicamente pueden ser calculados experimentalmente a partir de estudios toxicológicos que requieren el uso de animales de experimentación. 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.