

**PABLO OLAVIDE**  
UNIVERSIDAD

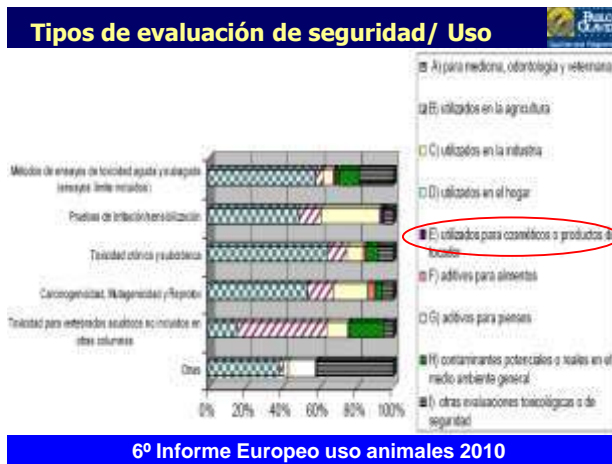
**XIX Congreso Español de Toxicología**  
27-07-2011

**GTEMA**  
**ae tox**

Red Española para el Desarrollo de Métodos Alternativos a la Experimentación Animal

**Disponibilidad de Alternativas en la Evaluación de Cosméticos**

**Guillermo Repetto**  
Área de Toxicología  
UPO



**Requerimientos toxicológicos para los ingredientes cosméticos (Dir 76/768/CEE; Reg 1223/2009, Guía SSCP, 7ª Rev 2011)**

Toxicidad aguda (si se dispone) Irritación y corrosividad Sensibilización dérmica Absorción dérmica/percutánea Toxicidad por dosis repetida Mutagenicidad / genotoxicidad	Requerimientos mínimos 
Carcinogenicidad Toxicidad para la reproducción Toxicocinética Datos adicionales de Mutagenicidad / genotoxicidad	Pueden resultar necesarios cuando se espera una absorción oral "considerable" o cuando los estudios de penetración dérmica/percutánea muestran una "considerable" penetración dérmica (teniendo en cuenta el perfil toxicológico de la sustancia y su estructura química)
Fototoxicidad	Específicamente requerido cuando se espera o pretende usar el producto cosmético sobre piel expuesta a la luz solar
Datos humanos	Siempre son útiles; el uso de voluntarios es cuestionable éticamente

**Evaluación de la seguridad de los productos cosméticos y prohibición de experimentación animal\***

Prohibición de ensayos animales en	productos cosméticos acabados	11-Sep-2004
	ingredientes o combinaciones de ingredientes	11-marzo-2009
Prohibición de la comercialización de cosméticos o ingredientes	Evaluados en animales con objeto de cumplir el reglamento	Desde 11-marzo-2009
	Excepto: toxicidad por dosis repetida, toxicidad para la reproducción y toxicocinética	Cuando se acepten por UE-OCDE, o máximo 11-Marzo-2013

- Directiva 76/768/CEE del Consejo, de 27 de julio de 1976, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de productos cosméticos.
- Directiva 2003/15/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de febrero de 2003 por la que se modifica la Directiva 76/768/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de productos cosméticos (7ª Enmienda)
- Reglamento (CE) No 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo de 30 de noviembre de 2009 sobre los productos cosméticos [11-Jul-2013]
- Real Decreto 1599/1997, de 17 de octubre sobre productos cosméticos.
- Scientific Committee on Consumer Safety- SCCS. The SCCS'S notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 7TH revision. 2011

REGLAMENTO (CE) Nº 1223/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

ANEXO VII

LISTA DE MÉTODOS VALIDADOS ALTERNATIVOS A LOS ENSAYOS EN ANIMALES

En esta anexa se ofrece la lista de métodos alternativos validados por el Centro Europeo para la Tabulación de Métodos Alternativos (CEVMA) del Centro Científico de Investigación disponible para cumplir los requisitos del presente Reglamento y que se fijaron en el Reglamento (CE) nº 440/2008 de la Comisión de 30 de mayo de 2008, por el que se establecen métodos de ensayo de acuerdo con el Reglamento (CE) nº 1917/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH). Dado que los ensayos en animales no pueden ser sustituidos completamente por un método alternativo, en el anexo VII debe reconocerse si el método alternativo sustituye en su totalidad o parcialmente a los ensayos en animales.

Número de referencia	Método alternativo validado	Grado de la sustitución total o parcial
A	B	C



Comment



A FRAME Response to the European Commission Consultation on the Draft Report on Alternative (Non-animal) Methods for Cosmetics Testing: Current Status and Future Prospects — 2010\*

Michael Balls and Richard Clothier

Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments (FRAME), Nottingham, UK

A Missed Opportunity: the EU Commission's "Draft Report on Alternative (non-animal) Methods for Cosmetics Testing. Current Status and Future Prospects - 2010"

Horst Spielmann  
Freie Universität Berlin



A Critique of the EC's Expert (Draft) Reports on the Status of Alternatives for Cosmetics Testing to Meet the 2013 Deadline

Katy Taylor, Carlotta Castagna and Wolfgang Strödel  
European Centre for Alternatives to Animal Experiments (EUCAAE), London, UK



REVIEW ARTICLE

Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects—2010

Sarah Adler · David Basketter · Stuart Cremon · Olavi Pelkonen · Jock van Bennekom · Katerine Zhang · Klaus Eijer · Andersson · Alexandre Angers-Luston · Aymer Aptula · Anne Bal-Price · Enrika Benvenuti · Ulrike Berman · Jo Bossam · Friedrich V. Bufe · Alan Butler · Esther Brandon · Suzanne Bryner · Thomas Brodbeck · Silvia Casati · Sandra Coecke · Raffaella Corvi · Mark Cronin · George Desmet · Wolfgang Dekant · Susan Fisher · Elise Grignani · Ursula Guedert-Bony · Frank Heinen · Jan Kinnear · Joe Kitching · Harro Knebelmann · Reinhard Kretzberg · Jonathan Krewin · Salla Kurttala-Laita · George Lohm · Gavin Mayne · Paolo Mazzamorta · Sharon Mann · Stefan Pfähler · Pascal Pirakokkham · Albert Pflanz · Albrecht Poth · Pilar Prieto · ~~Guillermo Requena~~ · Vern Rogers · Gert Schuster · Michael Schwarz · Rosita Scaramia · Hanna Tóth · Emmanouïla Tostá · Joost van Delft · Bink van Loveren · Mathieu Vianen · Andrew Worth · José-Manuel Zúñiga

Received: 23 February 2011 / Accepted: 5 March 2011 / Published online: 1 May 2011  
© Springer-Verlag 2011

**Abstract** The 7th amendment to the EU Cosmetics Directive prohibits in part animal-based cosmetics on the market in Europe after 2013. In this context, the European

Commission invited stakeholders (industry, governmental organisations, EU Member States, and the Commission's Scientific Committee on Consumer Safety) to identify scientific aspects in their toxicological areas, i.e. toxicokinetics, repeated-dose toxicity, carcinogenicity, skin sensitisation, and reproductive toxicity, for which the Directive foresees that the 2013 deadline could be further extended if new alternative and validated methods would not be available in time. The selected experts were asked to

Sarah Adler, David Basketter, Stuart Cremon, Olavi Pelkonen, Jock van Bennekom, and Vern Rogers. Email: [stuart.cremon@ecma.europa.eu](mailto:stuart.cremon@ecma.europa.eu)

**Responsible:** This report represents the opinions of the authors on individual situations, and should not be taken to represent the position of any institution. Inclusion does not constitute endorsement.

Directiva 2010/63/UE relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos



- Obliga a los EM (1-1-2013) a:
  - velar por el uso de métodos alternativos
  - designar un punto único de contacto de asesoramiento sobre normativas y propuestas de validación.
  - autorizar los estudios tras estricta revisión previa
  - inspeccionar anualmente al menos un tercio de los laboratorios
- Clasificación de "severidad": "sin recuperación", "leve", "moderado" o "severo".
- Prohibición del uso de grandes simios y restricción de animales no humanos

MINISTERIO DE LA PRESIDENCIA

19244 "REAL DECRETO 130/2011 de 10 de febrero sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos"

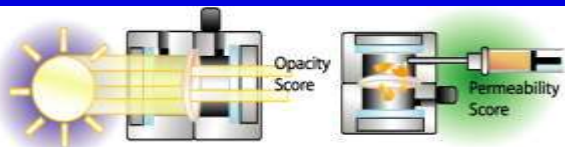
JEFATURA DEL ESTADO

19321 LEY 20/2012 de 7 de noviembre, para el desarrollo de los artículos, en su exposición, transpuesta, modificatoria y adicional.



## Irritación / corrosividad Ocular

- **Ensayo en conejo (3@)** (TG 405, B.5 incluye estrategia con pH y SAR).
- **Opacidad y Permeabilidad en Cornea Bovina aislada (BCOP)** (15 Ag US, 2008; ECVAM, ICCVAM 2007; TG 437, 2009, UE B. 47 (2010), corrosivos e irritantes severos
- **Ojo de pollo aislado** (15 Ag US, 2008; ECVAM, ICCVAM 2007; TG 438, 2009; UE B. 48 (2010) corrosivos e irritantes severos



## Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision a Strategy NRC report (2007):

Un paradigma que debería conseguir:

- Una amplia cobertura de compuestos, mezclas y fases de la vida
- Reducir el costo y el tiempo requeridos
- Desarrollar bases científicas más robustas para evaluar los efectos sobre la salud y el medio ambiente
- Minimizar el empleo de animales aplicando modernas tecnologías in vitro



## Estrategia de Evaluación de la carcinogenicidad de ingredientes cosméticos

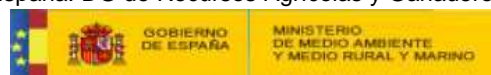
- 1 Evaluación de genotoxicidad:
  - 1.1. Batería de tests in vitro: si + (muchos falsos), se hace
  - 1.2 Ensayo in vivo [\*2009]. (Ej. Micronucleo): si +,
  - habría que realizar el ensayo de carcinogenicidad in vivo [\*2013]. Sin embargo, habitualmente se abandona el ingrediente.
- 2 Ensayo de dosis repetidas [\*2013]. (Ej. 90 días): identifica el NOAEL. Aplicándole factores de seguridad suficientemente conservadores no se considera necesario excluir la capacidad de carcinogenicidad por vía no genotóxica.
- 3 Otros ensayos in vivo. A veces se usan para conocer la relevancia en humanos de los hallazgos en roedores o los mecanismos de acción (toxicocinética, efectos especie-específicos) [\*2013].

\*Fecha de prohibición según 7ª enmienda D. Cosméticos  
En 2013 no se dispondrá de alternativas de reemplazo (van Benthem et al, 2010, borrador).

1ª Reunión de los Puntos de Contacto Nacionales sobre Alternativas a la Experimentación animal JRC, Ispra, Italia, 25-05-2011

Creación de la Red Europea de Evaluación Preliminar de la Relevancia Reguladora (PARERE), de la Comisión Europea

España: DG de Recursos Agrícolas y Ganaderos,



Pilar León, acompañada por Guillermo Repetto



## La prohibición del ensayo de ingredientes cosméticos en animales en 2013



Carmen Esteban, Directora Técnica de STANPA  
Legislación Actual y previsible sobre productos cosméticos



Consuelo del Cañizo, Experta en Ciencia Cosmética. Evaluación de la seguridad de productos cosméticos

Eugenio Vilanova, Universidad Miguel Hernández y Comité RAC-ECHA. El REACH también afecta a los productos cosméticos

Guillermo Repetto, Universidad Pablo de Olavide y GTEMA/AETOX, REMA. Disponibilidad de alternativas en la evaluación de cosméticos



### Cosméticos y alternativas: Conclusiones

Menos del 10% de los animales de experimentación se emplean por requerimientos reguladores

La validación y aceptación de nuevos métodos requiere unos 10 años. Para tratar de acelerarlo se han desarrollado nuevas estrategias.

Procedimientos in vitro aceptados:

- 15 ensayos de toxicidad (corrosividad dérmica, irritación dérmica, Irritación severa / corrosividad ocular y fototoxicidad)
- 1 de toxicocinética (absorción dérmica)
- 5 de pirogenicidad
- 3 para vacunas,
- +10 de mutagenicidad (previamente)

Se esperan más aceptaciones que reduzcan aún más el empleo de animales.