

## Evaluación de la seguridad y expediente de información del producto cosmético

Alicia López García<sup>1,2\*</sup>, Tamara María Louzán Pardo<sup>2</sup>, Sonia González Cesisergue<sup>2</sup>

1 Unidad de Bioquímica y Biología Molecular, Departamento de Biología de Sistemas, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, 28871 Alcalá de Henares, Madrid, España. 2 Laboratorio Rueda Farma, 28850, Torrejón de Ardoz, Madrid, España.

### Resumen

El Reglamento CE 1223/2009 de productos cosméticos se desarrolló para simplificar el marco legal en la UE y facilitar la libre circulación de productos cosméticos. Antes de la aprobación de dicho Reglamento se encontraba vigente la Directiva 76/768/ECC. El Reglamento CE 1223/2009 entró en vigor el 11 de enero de 2010 y su aplicación se hará efectiva el 11 de julio de 2013, por lo que a partir de esta fecha, todos los laboratorios que fabriquen productos cosméticos, deben elaborar un dossier toxicológico para cada uno de sus productos cosméticos. El dossier toxicológico es una evaluación de la seguridad del producto cosmético y en él deben incluirse la fórmula cuali-cuantitativa del producto, la existencia de restricciones o reglamentaciones específicas para algún ingrediente, datos toxicológicos de los ingredientes, posibles interacciones, capacidad de absorción, margen de seguridad para los ingredientes más críticos.

**Palabras clave:** Reglamento 1223/2009, Toxicología, Cosmético, Dossier, Seguridad, Test de estabilidad.

**Cita:** López A, Louzán T M, González S (2013) Evaluación de la seguridad y expediente de información del producto cosmético. *Dianas* 2(2): e20130904. ISSN 1886-8746 journal.dianas.20130904  
URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Editores:** María José Carmena y Alberto Domingo, Departamento de Biología de Sistemas, Unidad de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.

**Recibido:** 21 de junio de 2013

**Copyright:** © 2013 López et al. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported.  
[http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.es\\_ES](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.es_ES)

**\*E-mail:** [alicia.lopezg89@gmail.com](mailto:alicia.lopezg89@gmail.com)



### Legislación vigente

Para la elaboración de un dossier toxicológico sobre un producto cosmético, es preciso conocer cuál es la legislación vigente relacionada con dichos cosméticos y los ingredientes químicos que lo componen.

#### Reglamento (CE) N° 1223/2009

El 30 de noviembre de 2009 el Parlamento Europeo aprobó el Reglamento (CE) N° 1223/2009, sobre productos cosméticos, en cuyo artículo 11, recoge las pautas que deben seguirse a la hora de elaborar un dossier toxicológico sobre un cosmético y la manera de analizar si el cosmético es seguro o no. Dicho dossier contendrá: la descripción del producto cosmético, informe sobre la seguridad del producto cosmético, descripción del método de fabricación, información sobre los experimentos realizados en animales y humanos y declaración GMP (Good Manufacturing Practice), además también deben incluirse claims o pruebas que demuestren el efecto reivindicado (en los casos que se precise).

#### Métodos de Evaluación Toxicológica

Actualmente, los estudios en animales están prohibidos, ya que la Unión Europea, mediante la Directiva 2003/15/CE, y posteriormente España, mediante el Real Decreto 209/2005, prohíbe la realización de experimentos en animales con el fin de evaluar la toxicidad de productos cosméticos. Por ello, en la actualidad, se debe hacer una búsqueda bibliográfica de estudios en animales que hayan sido realizados anteriormente a la aprobación de dicha ley.

#### 1.3 Reglamento 1907/2006

Este Reglamento recoge cuales son las obligaciones de los fabricantes, importadores y usuarios intermedios de la industria cosmética, garantizando que sólo se fabrican, comercializan o utilizan sustancias que no afectan negativamente a la salud humana o al medio ambiente. Gracias a este Reglamento, se creó una Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) cuya finalidad

es gestionar y en algunos casos, ejecutar los aspectos técnicos, científicos y administrativos del Reglamento.

## Test in vitro e in vivo utilizados en la evaluación toxicológica de cosméticos [1]

Se debe realizar un estudio bibliográfico sobre ensayos toxicológicos con los ingredientes químicos que componen el producto cosmético, estos ensayos deben de ser in vitro e in vivo.

### Estudios in vivo y clínicos:

Los estudios in vivo, se utilizan para probar la respuesta fisiológica a un compuesto químico cuando se administra por diferentes rutas de exposición (dermal, oral e inhalatoria). Estos estudios, permiten medir también el NOAEL (No-Observed Adverse Effect Levels).

Patch test: sirve para estudiar el potencial irritante, se utilizan entre 12 y 20 voluntarios. Los parches, con la sustancia de estudio se aplican en la piel (generalmente en la espalda), con un vendaje oclusivo, durante 48 horas. Transcurrido este periodo de tiempo se observa si se ha producido algún tipo de irritación dérmica, si el resultado ha sido negativo, se vuelven a colocar los parches, este proceso se repite tres veces por semana, durante dos o tres semanas consecutivas. Este estudio permite ver si el compuesto químico presenta una irritación acumulativa. Para probar la capacidad sensibilizante de un compuesto químico, se necesitan al menos 100 voluntarios, se realiza a continuación del patch test, con una semana de descanso, se aplicaría un parche oclusivo con la sustancia de estudio en un sitio diferente del que se había utilizado en el patch test, si al quitar el parche, se observa algún tipo de reacción, se considera que el compuesto es sensibilizante.

Fotopatch test: es útil para conocer el tipo de reacción causada por un cosmético en particular tras aplicar luz solar al parche. Este test se considera positivo si se produce una dermatitis tras el contacto con la luz solar.

Patch test screening para fragancias o perfumes: se aplica una mezcla de ocho ingredientes que tradicionalmente se encuentran en los perfumes de productos cosméticos, se observa si se produce algún tipo de reacción alérgica.

Repeated open application test/provocative use test: se aplica dos veces al día, durante más de dos semanas, en una superficie de 5 cm<sup>2</sup>, en el antebrazo. Si al cabo de una semana no se ha producido ninguna erupción el producto es considerado seguro para este individuo. (este test se suele utilizar para comprobar los resultados de otros test).

Test de Draize (irritación ocular): para la realización de este test, normalmente se utilizan conejos. Este experimento se basa en introducir un ingrediente cosmético en los ojos de seis a nueve conejos inmovilizados. El daño progresivo en los ojos de los ratones es anotado durante intervalos precisos en un periodo de 72 horas. Reacciones oculares incluyen hinchazón, inflamación del iris, ulceración, hemorragia y ceguera. Este test no reproduce el efecto que puede ocurrir en los ojos de los humanos.

Ensayo del nódulo linfoide local murino: es utilizado para estudiar reacciones de sensibilización con productos químicos.

Test de comedogenicidad: tradicionalmente este test se realizaba en las orejas de conejos, pero en la actualidad es más común realizar estos test en humanos. Este test se realiza en condiciones oclusivas en la espalda de voluntarios. Al final del ensayo se realiza una biopsia sobre los comedones o sobre la piel para un análisis microscópico, también se tienen en cuenta el número de comedones presentes.

### Estudios in vitro

Los métodos in vitro, han sido validados para estudios toxicológicos antes de pasar a los estudios in vivo y los estudios en humanos.

Test de corrosión dérmica: dentro de este tipo de test se pueden destacar dos, TER y Episkin Test. TER (Transcutaneous Electrical Resistance), este test ha sido recomendado para probar todo tipo de compuestos químicos. Se prepara con cultivo de piel proveniente de ratas de 28-30 días y se administra el compuesto químico, dejando actuar durante más de 24 horas. Los compuestos corrosivos, son identificados al producir una pérdida de la integridad del estrato córneo. La corrosividad, se mide por la resistencia ya que se aplica una pequeña corriente al cultivo celular. Se considera que la sustancia química es corrosiva, si el valor de la resistencia medida es  $\leq 5$  k $\Omega$  y hay un daño severo en el cultivo celular, o si la tinción del cultivo muestra una coloración similar a la que pueda tener un control positivo donde se han añadido 10M de HCl. Episkin Test: implica una piel tridimensional 3D. Se aplica de forma tópica el

ingrediente durante 3, 60 y 240 minutos, a continuación se realiza un ensayo de MTT. Mediante este tipo de test es posible distinguir si un compuesto es o no corrosivo.

Test de mutagenicidad y genotoxicidad: el Test de Ames es el más conocido y utilizado, este test detecta compuestos que inducen mutaciones en el material genético que revierten la capacidad funcional de sintetizar un aminoácido. Se utilizan cepas mutantes de *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* que no sintetizan un aminoácido. Las cepas mutantes se colocan en medios auxótrofos para el aminoácido que no pueden sintetizar, se considera que los compuestos son mutagénicos, si se observan colonias en los medios.

Test *in vitro* de aberración cromosómica en célula de mamífero: las células de mamífero son expuestas a la sustancia química tras una activación metabólica o sin dicha activación metabólica, tras la administración de la sustancia química son tratadas a diferentes intervalos con colchicina para estudiar la mitosis de las células en cultivo y son analizadas de forma microscópica para poder observar posibles aberraciones cromosómicas en las células.

Test *in vitro* de fototoxicidad de captación de rojo neutro 3T3: con este test se pueden identificar compuestos que son fototóxicos en ensayos *in vivo* tras una aplicación sistémica y distribución por la piel, y compuestos que son fotoirritantes tras la aplicación tópica sobre la piel. Este test está basado en la citotoxicidad de las células cuando son tratadas por rayos UVA/ luz visible. La citotoxicidad, se expresa como la disminución en la captación del colorante para las células vivas 24 horas después de realizar la administración del ingrediente químico y el tratamiento con UVA/luz visible.

### Test de compatibilidad de producto cosmético terminado en voluntarios

Los cosméticos terminados son usados en poblaciones pequeñas de voluntarios para confirmar que no se produce ningún tipo de irritación o sensibilización.

Test de compatibilidad: para comprobar que no hay ningún efecto peligroso cuando se aplica el cosmético por primera vez en la piel o en alguna mucosa.

Test de aceptabilidad: para confirmar completamente todas las expectativas puestas en el producto cosmético estudiado.

## Evaluación de un producto cosmético

El cosmético debe ser evaluado desde diferentes puntos de vista para poder tener una información lo más completa posible sobre el producto que se está evaluando, para ello es necesario realizar un dossier toxicológico del producto cosmético, además también es imprescindible realizar pruebas de estabilidad del producto para que la empresa fabricante tenga certeza de que ese cosmético no sufrirá ningún cambio en su composición tras su comercialización y en el periodo en el cual el fabricante garantiza la calidad del producto (PAO-Period After Opening).

### Elaboración del dossier toxicológico

Es preciso que todos los productos cosméticos de una empresa sean sometidos a una evaluación toxicológica de todos los ingredientes que están presentes en la fórmula del cosmético. Según el Reglamento Europeo que regula la elaboración de un dossier toxicológico para un producto cosmético contendrá como mínimo, la información sobre la seguridad del producto cosmético y la evaluación de la seguridad del producto cosmético.

Dentro de la información sobre la seguridad del producto cosmético es necesario incluir:

Composición cuali-cuantitativa del producto, donde deben quedar reflejadas las concentraciones de todos los ingredientes que componen el cosmético, además debe incluirse la identidad química de las sustancias (INCI,CAS, EINECS). En este apartado también debe quedar reflejada la función de cada ingrediente en el cosmético. (Tabla 1)

Especificaciones y estabilidad del producto terminado, en este apartado se incluyen las características físico-químicas y microbiológicas del producto.

Información sobre el material de embalaje, donde se incluirán los art works del material de acondicionamiento del producto cosmético, así como las etiquetas y posibles prospectos del producto. Además debe ser incluido un certificado de estabilidad y pureza del envase primario, ya que, de esta forma, se comprueba que no se produce ningún tipo de toxicidad por culpa de que el envase vierta algún compuesto químico a la fórmula del producto cosmético.

Exposición del producto cosmético, el objetivo de esta sección es cuantificar la cantidad de producto cosmético que se pondrá en contacto con las partes externas del cuerpo humano. En este apartado se determina el SED (Systemic Exposure Dossis) del producto terminado. Debe de tenerse en cuenta la zona y la superficie de aplicación, la cantidad de producto aplicado, la duración y frecuencia de uso.

<b>Ingredientes (INCI)</b>	<b>% Materia Prima</b>	<b>% Ingrediente</b>	<b>Función</b>	<b>Nº CAS</b>	<b>Nº EINECS</b>
Argania Spinosa Kernel Oil	100	99,6	Acondionador de la piel / Emoliente	223747-87-3	No data
Tocopheryl Acetate	100	0,2	Antioxidante	7695-91-2	285-377-1
Parfum	100	0,2	Perfume	No data	No data

Tabla 1: Composición cuali-cuantitativa incluido en el dossier toxicológico del Aceite de Árgán de Rueda Farma S.L.

Exposición de cada uno de los ingredientes del cosmético en el cuerpo humano, (Cálculo del SED por ingrediente), en este apartado también debe tenerse en cuenta el peso molecular de cada ingrediente ya que, si el peso molecular es mayor de 500 Dalton, se considera que el compuesto químico no es absorbido por la piel y, por lo tanto, no penetra en el organismo.

<b>Ingredientes (INCI)</b>	<b>Irritación</b>	<b>Sensibilización</b>	<b>CMR</b>	<b>DL50</b>	<b>DNEL</b>	<b>NOAEL</b>	<b>Otros datos toxicológicos</b>
Tocopheryl acetate	No Irritante (ECHA) [2]	No sensibilizante (ECHA) [3]	800 mg/kg/bw/day [4]	> 3000 mg/kg bw/day [5]	250 mg/kg bw/day [6]	500 mg/kg bw/day (ORAL) [7]	No mutagénico (MSDS) No carcinogénico No irritante dérmico ni ocular No sensibilizante (IJT [8], HSDB [9])

Tabla 2: Datos toxicológicos del ingrediente Tocopheryl acetate, incluido en el dossier del Aceite de Árgán Rueda Farma S.L.. MSDS se corresponde con la ficha de seguridad del ingrediente aportada por el proveedor.

Perfil toxicológico donde debe incluirse un profundo estudio toxicológico de los test in vitro, in vivo y estudios clínicos realizados en cada uno de los ingredientes presentes en la fórmula. Se debe recopilar toda la información toxicológica relevante acerca de las propiedades intrínsecas de las sustancias químicas. Los criterios más relevantes a la hora de recopilar información toxicológica son toxicidad aguda (DL50) por rutas de exposición relevantes, irritación (dérmica y ocular), sensibilización dérmica, absorción dérmica/percutánea, toxicidad de dosis repetida, toxicocinética, fototoxicidad, carcinogénesis y mutagénesis (CMR, Carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction).

Margen de seguridad (MoS), donde se evalúa la seguridad toxicológica de cada uno de los ingredientes en función del SED por ingrediente y un valor toxicológico (NOAEL No Observed Adverse Effect Level), para ello debe realizarse la siguiente fórmula  $MoS = NOAEL/SED$ . Generalmente es aceptado que un valor por encima de 100 es considerado como seguro desde el punto de vista toxicológico. (Tabla 2 y 3).

La evaluación de la seguridad del producto cosmético es el otro apartado que se contempla dentro del Reglamento. En este apartado deben incluir cuatro partes:

Conclusión de la evaluación toxicológica, donde debe quedar reflejado si el producto es seguro o no desde un punto de vista toxicológico, bajo las condiciones normales o razonablemente previsibles de uso.

<b>Ingredientes (INCI)</b>	<b>SED</b>	<b>NOAEL</b>	<b>MoS (NOAEL/SED)</b>	<b>Evaluación toxicológica</b>
Argania spinosa kernel oil	24,04	No data	No data	No data
Tocopheryl acetate	0,0483	500 mg/kg bw/day (ORAL)	10351.96	SEGURO
Parfum	0,0483	No data	No data	No data

Tabla 3: Evaluación del margen de seguridad (MoS) incluido en el dossier toxicológico del Aceite de Argán Rueda Farma S.L.

El etiquetado del producto, debe incluir las precauciones necesarias dependiendo del cosmético, además también incluirá el P.A.O..

El razonamiento en el cuál debe ser explicado de forma clara los posibles riesgos de exposición de los ingredientes por separado y del producto cosmético final a partir de la evaluación toxicológica realizada anteriormente, la evaluación de la seguridad del producto cosmético consta de tres aspectos importantes: el resumen de la evaluación de riesgo, basada en efectos locales y sistémicos de todas las sustancias, una evaluación adicional sobre la seguridad del producto terminado y otros factores que puedan influir en la evaluación de seguridad, tales como la estabilidad o la calidad microbiológica.

Por último deben incluirse las credenciales del asesor de seguridad, según el Artículo 10(2) del Reglamento (CE) N°1223/2009, el asesor de seguridad que realiza el dossier deber ser “una persona en posesión de un título u otra evidencia de títulos expedidos al término de un curso universitario de estudio teórico y práctico en farmacia, toxicología, medicina o una disciplina similar o un curso reconocido como equivalente por un Estado miembro”.

#### Test de estabilidad de un producto cosmético

Según las directrices sobre los test de estabilidad en los productos cosméticos, publicado por COLIPA (The European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association) y CTFA (Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association), el propósito de los test de estabilidad es asegurar que un nuevo producto cosmético, o un cosmético que ha sido reformulado, cumple con los estándares físicos, químicos y microbiológicos, así como la calidad cuando es almacenado en condiciones adecuadas. Además, estas directrices, muestran que, cada fabricante, tiene flexibilidad a la hora de diseñar los test de estabilidad del producto cosmético ya que dependiendo de la formulación química puede variar el protocolo.

En este proyecto nos vamos a centrar en la realización de un test de estabilidad químico en el cuál es preciso someter el producto cosmético a diferentes temperaturas y observar posibles cambios químicos (olor, color, apariencia, pH, viscosidad), los cambios bruscos de temperatura producen un profundo estrés en el producto cosmético, en cuál parte del producto está congelado y otra parte se encuentra muy caliente y fluida, este fenómeno ocasiona que las gotas en la emulsión comiencen a deformarse y tratan de romperse. Otra ensayo que puede realizarse es la centrifugación del producto cosmético para comprobar si dicho producto se separa en dos fases tras la centrifugación. Este test es absolutamente necesario para aquellos productos considerados como emulsiones en los cuales, la capacidad de alguno de los ingredientes, que originalmente han sido añadidos en forma de polvo, puede precipitar cuando el producto cosmético es sometido a temperaturas altas y a un estrés ocasionado por la centrifugación.

El test de estabilidad será declarado como positivo si una o más muestras presentan cambios químicos.

#### Protocolo Test de Estabilidad Rueda Farma S.L. para Aceite de Argán RF 30 ml

Se va a realizar el test de estabilidad al Aceite de Argán RF 30 ml. Para ello se introducen seis muestras que consisten en seis envases del producto terminado del Aceite de Argán RF.

Se somete el producto cosmético a 5 ciclos de temperaturas entre -10°C y 45°C. El producto cosmético pasa directamente desde los 45°C a los -10°C. A tiempo cero los envases se introducen a 45°C, tras 48 horas se incubarán los envases a -10°C, a las 72 horas se volverán a incubar los envases a 45°C, este proceso se repetirá a las 84 horas, 144 horas y 4 días. Se procederá a interrumpir los ciclos de temperaturas de uno de los envases a tiempo cero, a las 48 horas, 72 horas, 84 horas, 144 horas y cuatro

días. Se estudiarán la apariencia, el color, el olor y la densidad del envase tras interrumpir el ciclo de temperatura.

#### Resultados del Test de Estabilidad para el Aceite de Argán RF 30 ml (Tabla 4)

Características organolépticas y parámetros químicos	Método	Especificaciones	Periodos de tiempo					
			0 h	48 h	72 h	84 h	144 h	4 días
			45°C	-10°C	45°C	-10°C	45°C	-10°C
Apariencia	RF-01	Líquido transparente	C	C	C	C	C	C
Olor	RF-01	Característico	C	C	C	C	C	C
Color	RF-01	Amarillo	C	C	C	C	C	C
Densidad (20°C)	RF-03	0,910-0,940	0,933	0,924	0,918	0,934	0,926	0,930

Tabla 4: Resultados del test de estabilidad para el Aceite de Argán RF 30 ml. “C” se corresponde con conforme a las especificaciones establecidas y “NC” no conforme

Los resultados tras realizar el test de estabilidad sobre el Aceite de Argán RF 30 ml, muestran que la apariencia en todas la muestras se corresponde con un líquido transparente semejante a las especificaciones establecidas previamente. No se ha producido una variación en el olor de ninguna de las muestras estudiadas. El color es amarillo y la densidad (20°C) en todas las muestras se encuentra dentro de los márgenes establecidos previamente (0,910-0,940).

#### Conclusión del Test de Estabilidad para el Aceite de Argán RF 30 ml

Tras realizar el test de estabilidad se puede concluir que el aceite de Argán mantendrá las características químicas tras su apertura en el periodo de tiempo establecido por el fabricante (PAO).

## Referencias

1. Nigam, P.K. 2009. Adverse reactions to cosmetics and methods of testing. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 75(1):10-19.
2. Skin irritation / corrosion. 001. 1989 (15 February). In ECHA, European Chemical Agency. [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031/AGGR-d3ced203-b39b-4f35-b2a5-8f257edb0dd9\\_DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031.html#GEN\\_APPL\\_SUM\\_HD](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031/AGGR-d3ced203-b39b-4f35-b2a5-8f257edb0dd9_DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031.html#GEN_APPL_SUM_HD).
3. Skin sensitisation. 002. 1975 (17 march). In ECHA, European Chemical Agency. [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031/AGGR-39df5ff6-7508-4b42-bc89-e00268fc17ae\\_DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031.html#GEN\\_DATA\\_SOURCE\\_HD](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031/AGGR-39df5ff6-7508-4b42-bc89-e00268fc17ae_DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031.html#GEN_DATA_SOURCE_HD).
4. Toxicity to reproduction. 004. 1977. In ECHA, Agency European Chemical Agency. [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031/AGGR-65537555-5a8a-4adc-b324-f7586d694464\\_DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031.html#AGGR-65537555-5a8a-4adc-b324-f7586d694464](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031/AGGR-65537555-5a8a-4adc-b324-f7586d694464_DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031.html#AGGR-65537555-5a8a-4adc-b324-f7586d694464).
5. Acute toxicity: termal. 001. 1980 (24 March). In ECHA, European Chemical Agency. [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031/AGGR-87155af3-ffff-4128-9257-3313448dd63f\\_DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031.html#AGGR-87155af3-ffff-4128-9257-3313448dd63f](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031/AGGR-87155af3-ffff-4128-9257-3313448dd63f_DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031.html#AGGR-87155af3-ffff-4128-9257-3313448dd63f).

6. Toxicological information. 0012. General population-Hazard via termal route. In ECHA, European Chemical Agency. [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031/AGGR-89a6a7f4-de3d-4fba-a82d-976821c79c8f\\_DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031.html#AGGR-89a6a7f4-de3d-4fba-a82d-976821c79c8f](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031/AGGR-89a6a7f4-de3d-4fba-a82d-976821c79c8f_DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031.html#AGGR-89a6a7f4-de3d-4fba-a82d-976821c79c8f).
7. Repeated dose toxicity: oral. 001. 1986. In ECHA, European Chemical Agency. [http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031/AGGR-479cea83-287e-4cca-97c1-b7f062c0cf5a\\_DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031.html#AGGR-479cea83-287e-4cca-97c1-b7f062c0cf5a](http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031/AGGR-479cea83-287e-4cca-97c1-b7f062c0cf5a_DISS-9ebd4bee-d585-2070-e044-00144f67d031.html#AGGR-479cea83-287e-4cca-97c1-b7f062c0cf5a).
8. Zondlo Fiume, M. 2002. Final report on the safety assessment of Tocopherol, Tocopheryl Acetate, Tocopheryl Linoleate, Tocopheryl Linoleate/Oleate, Tocopheryl Nicotinate, Tocopheryl Succinate, Dioleoyl Tocopheryl Methylsilanol, Potassium Ascorbyl Tocopheryl Phosphate, and Tocophersolan. *Int J Toxicol.* 21(3):51-116.