RECOMENDACIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS EN PERSONAS CON PRODUCTOS COSMÉTICOS.

I.- INTRODUCCIÓN

La formación de este grupo de trabajo regulatorio tuvo como objetivo entregar recomendaciones sobre la investigación con productos cosméticos, considerando lo señalado en los artículos N° 45, 52 y 53 del DS 239/02 que establecen la necesidad de contar con los "antecedentes, estudios y/o respaldo científico, cuando corresponda, sobre la seguridad de uso que un producto posee, referidos tanto a su fórmula, características y especificaciones como a todos los efectos adversos".

Por otro lado, con la finalidad de proteger la vida de los seres humanos y su integridad física y psíquica desde 2006 en Chile se promulgó la ley N° 20120 que regula la investigación científica en personas. Cuyo reglamento, el decreto N° 114/10, desarrolla *in extenso* el tema, sin embargo, lo hace solo desde el punto de vista de los medicamentos y dispositivos médicos en el tratamiento de las enfermedades, generándose una brecha respecto de la reglamentación específica que permita desarrollar en detalle las exigencias o requerimientos de la investigación en seres humanos respecto de otros productos como los cosméticos, sin embargo, esto no impide que el Instituto pueda emitir lineamientos con carácter de recomendaciones para que los interesados en realizar estudios en seres humanos, en Chile, con productos cosméticos puedan usarlo como referencia.

Para la realización de esta guía se han considerado todos aquellos documentos emitidos tanto por el Ministerio de Salud como por este Instituto, tales como: Resolución N° 173 de 29/01/24, Resolución N° 369 de 14/02/23, Resolución N° 499 de 25/03/21, entre otras, demás, de otros regulaciones y recomendaciones internacionales en vinculada

A nivel internacional, se tomarán como referentes las regulaciones y recomendaciones emitidas por otras agencias sanitarias, como la de Brasil, Argentina, México, España, Colombia, así como las recomendaciones de Cosmetics Europe.

El mercado de productos cosméticos actualmente es uno de los más grandes y dinámicos en el mundo, esto debido a la gran cantidad de productos existentes, su diversidad de propiedades y acciones y las múltiples necesidades de los usuarios, desde el cuidado personal con productos de higiene, los que mejoran el aspecto físico, hasta aquellos que promueven atributos amigables con el medio ambiente. La realidad anterior, junto con el aumento en el uso de estos productos hace que la industria cosmética esté en un proceso de desarrollo y mejora continua, constantemente innovando en las materias primas

BORRADOR

utilizadas, su calidad, los envases, de manera de dar respuesta a las expectativas de las personas, siendo responsabilidad del fabricante, del importador y titular del producto, garantizar y comprobar, la seguridad de los productos en las condiciones normales de uso.

Considerando que para el uso de los productos cosméticos no existe ausencia total de riesgo, se deben emplear recursos técnicos y científicos suficientemente capaces de reducir posibles daños a los usuarios o al menos detectarlos y así evitarlos. Siendo necesario que se pruebe la seguridad de uso y la eficacia en cuanto a las propiedades atribuidas a los productos y que además se compruebe la veracidad de la información, mediante técnicas objetivas y cuantificables. Por esta razón al momento de solicitar una autorización/modificación sanitaria es un requisito que la empresa presente los fundamentos y antecedentes de respaldo de seguridad para productos especiales que requieren de dicha exigencia y también de las propiedades o proclamas que promueven los productos en sus etiquetas, cuando corresponda.

II.- MARCO REGULATORIO NACIONAL

En Chile, el año 2006 se promulgó desde el Ministerio de Salud la Ley N° 20120 sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y la prohibición de la clonación. Dicha ley incluye a los productos farmacéuticos y dispositivos médicos, que son materia de control por parte de este Instituto, y tiene como finalidad proteger la vida de los seres humanos, desde el momento de la concepción, su integridad física y psíquica, así como su diversidad e identidad genética, en relación con la investigación científica biomédica y sus aplicaciones clínicas indicando que la libertad para llevar a cabo actividades de investigación científica biomédica en seres humanos, tiene como límite el respeto a los derechos y libertades esenciales que emanan de la naturaleza humana, reconocidos tanto por la Constitución Política de la República, como por los tratados internacionales ratificados por Chile.

Esta ley señala, además que toda investigación científica en seres humanos que implique algún tipo de intervención física **o psíquica deberá ser realizada siempre por profesionales idóneos en la materia,** justificarse en su objetivo y metodología y ajustarse en todo, a lo dispuesto en esta ley. No podrá desarrollarse una investigación científica si hay antecedentes que permitan suponer que existe un riesgo de destrucción, muerte o lesión corporal grave y duradera para un ser humano.

Por otro lado, establece que toda investigación científica biomédica **deberá contar con la autorización expresa del director del establecimiento dentro del cual se efectúe**, **previo informe favorable del Comité Ético Científico que corresponda.** Comité que debe estar conformado y funcionar en virtud de lo establecido, entre otros, en los siguientes documentos:

- Norma General Técnica N°151 aprobada por Resolución Exenta N°403 de 11 de julio de 2013,
- Resolución Exenta N°183 del 26 de febrero de 2016,
- Circular B1 N°1 del 08 enero 2015,
- Circular B N°6 del 08 abril 2015,
- Circular A 15 N° 1 del 08 abril 2016 y

BORRADOR

- Circular A 15 N° 3 del 27 abril 2016, todas emitidas por el Ministerio de Salud.

La ley establece en cuanto a la relación con el participante, que toda investigación científica en un ser humano **deberá contar con su <u>consentimiento</u> previo, expreso, libre e informado**, o, en su defecto, el de aquel que deba suplir su voluntad en conformidad con la ley, el cual constará en un acta firmada por la persona y por el director del centro o establecimiento donde la investigación se llevará a cabo. Cada vez que los términos o condiciones en que se desarrolle la investigación sufran modificaciones, el consentimiento deberá suscribirse nuevamente.

Para los efectos de esta ley, existe consentimiento informado cuando la persona que debe prestarlo conoce los aspectos esenciales de la investigación, en especial su finalidad, beneficios, riesgos y los procedimientos o tratamientos alternativos. Para ello deberá habérsele proporcionando información adecuada, suficiente y comprensible sobre ella. Además, tiene derecho de no participar en la investigación o de **revocar su consentimiento en cualquier momento y por cualquier medio**, sin que ello importe responsabilidad, sanción o pérdida de beneficio alguno.

Sumado a las exigencias de la ley, tenemos además del código sanitario, la reglamentación específica para productos cosméticos, que señala que, en Chile, es el Instituto de Salud Pública, la autoridad sanitaria encargada en todo el territorio nacional del registro y **control sanitario de estos productos.**

El Código Sanitario establece que mediante uno o más reglamentos expedidos por el presidente de la República a través del Ministerio de Salud, se determinarán las normas sanitarias que regulen el registro, importación, internación, exportación, producción, almacenamiento, tenencia, venta o distribución a cualquier título y la publicidad de los productos cosméticos y de higiene y odorización personal, lo que corresponde al DS 239/02.

Dicho reglamento señala respecto de las formulaciones cosméticas en su artículo 42 que serán listados oficiales de ingredientes cosméticos los aprobados por el Instituto de Salud Pública. El Instituto, de oficio o a solicitud de cualquier persona natural o jurídica, evaluará y resolverá la aceptación y clasificación o el rechazo de los ingredientes que podrán ser utilizados en la fabricación de productos cosméticos. Toda resolución denegatoria deberá ser fundada y requerirá el pronunciamiento previo del Ministerio de Salud. Sin perjuicio de lo anterior, para efectos del registro y confección del listado oficial de ingredientes cosméticos, se usarán como referencia los listados oficiales de la Unión Europea, las normas del Food and Drug Administration, de los Estados Unidos de América, y las recomendaciones de organismos técnicos nacionales o internacionales reconocidos. Los listados de ingredientes deberán ser publicados anualmente en el Diario Oficial, para efectos de una adecuada publicidad.

En cuanto a las solicitudes de incorporación de ingredientes, ampliación o restricción de uso o concentración y demás modificaciones a los listados establecidos en el artículo 44º, el artículo 45 establece que deberán ser acompañadas de la pertinente información científica respecto de:

a) Perfil toxicológico general del ingrediente.

BORRADOR

b) Estructura química, cuando corresponda.
c) Estudios clínicos.
d) Uso o autorización del ingrediente para fines cosméticos en otros países.
e) Otros antecedentes necesarios para evaluar su seguridad de uso e inocuidad del ingrediente.

En cuanto a la seguridad de uso de los ingredientes cosméticos, el reglamento en su artículo 13 señala que cuando por circunstancias detectadas en el ejercicio de sus funciones de control, o mediante antecedentes científicos emanados de la Organización Mundial de la Salud, de organismos o entidades nacionales o internacionales o de su propia investigación, el Instituto determine, mediante resolución fundada, que un producto o ingrediente cosmético perjudica la salud pública cuando se apliquen en las condiciones normales de empleo, podrá:

- Modificar el respectivo Listado de Ingredientes;
- Exigir o disponer las modificaciones necesarias en los registros respectivos que garanticen la seguridad y eficacia en el uso del producto o ingrediente, sea en su formulación, finalidad cosmética, formas de empleo, rotulación u otra condición que precise ser modificada, dentro de un plazo definitivo;
- Denegar la solicitud de registro que se encuentre en trámite.

Además, la norma establece en su artículo 52 que los titulares de los registros de productos cosméticos, sean fabricantes o importadores, estarán obligados a presentar, exhibir e informar al Instituto de Salud Pública de Chile los documentos, instrumentos, informes, análisis y demás antecedentes que les soliciten los fiscalizadores, respecto de las siguientes circunstancias:

a) Respaldo técnico de las menciones y declaraciones efectuadas al solicitar el registro sanitario de un producto cosmético.
b) Antecedentes, estudios y/o respaldo científico, cuando corresponda, sobre la seguridad de uso que un producto posee, referidos tanto a su fórmula, características y especificaciones como a todos los efectos adversos.
c) Procesos de producción, sus modalidades, controles y registros.

El DS 239, indica en su artículo 30 que el Instituto mediante resolución fundada, podrá solicitar al requirente de la autorización sanitaria cualquier antecedente administrativo o técnico que sea necesario para respaldar lo solicitado y en su artículo 53 señala que la no presentación, exhibición e información de los antecedentes señalados en el artículo anterior, que sean requeridos por el Instituto, dentro de los plazos prudenciales que se fijaren para ello, constituirán una infracción sanitaria, la que se sancionará, previa instrucción de sumario correspondiente.

Además, el Instituto por resolución fundada podrá requerir la modificación del registro de un producto cosmético.

En cuanto al control de mercado de productos cosméticos, el artículo 50 establece que se orientará a

BORRADOR

verificar y promover el cumplimiento de las normas sanitarias sobre cosméticos, especialmente en los siguientes aspectos:

- **Examen de los documentos y demás antecedentes que acrediten la veracidad de las declaraciones contenidas en el registro, las denuncias de los usuarios y demás datos que existan sobre sus efectos adversos.**
- Control de la calidad sanitaria de los productos cosméticos, durante las etapas de importación, producción y comercialización.
- Fiscalización de las acciones de publicidad y de promoción de estos productos
- Control del funcionamiento de los laboratorios de producción cosmética, los laboratorios externos de control de calidad y los establecimientos que fabriquen productos de higiene o cosméticos de bajo riesgo de producción.
- Muestreo de productos cosméticos en sus puntos de distribución o venta y análisis de ellos y sus respectivas contramuestras.

Como resultado de las acciones de fiscalización, el artículo 51 indica que el Instituto deberá pedir, según corresponda, la corrección de las declaraciones del registro o, en su caso, cancelar el registro o autorización sanitaria.

- Los titulares de los registros de productos cosméticos sean fabricantes o importadores, estarán obligados a presentar, exhibir e informar a este Instituto los documentos, instrumentos, informes, análisis y demás antecedentes que les soliciten los fiscalizadores, respecto de las siguientes circunstancias: **Respaldo técnico de las menciones y declaraciones** efectuadas al solicitar el registro sanitario de un producto cosmético.
- **Antecedentes, estudios y/o respaldo científico, cuando corresponda, sobre la seguridad de uso que un producto posee, referidos tanto a su fórmula, características y especificaciones como a todos los efectos adversos.**
- Procesos de producción, sus modalidades, controles y registros.

III.- NORMATIVA DE REFERENCIA INTERNACIONAL

A nivel internacional se toman como referencias diferentes guías y directrices, las cuales pueden ser consideradas en lo que corresponda.

Normas ISO:

ISO 24444: Métodos de prueba para la eficacia de los protectores solares — Determinación del Factor de Protección Solar (FPS).

ISO 24442: Métodos de prueba para la eficacia de los protectores solares — Determinación de la protección UVA en humanos.

ISO 22716: Buenas prácticas de fabricación (GMP) para productos cosméticos, asegurando que los productos sean producidos y controlados de acuerdo con normas de calidad.

BORRADOR

REGLAMENTO (CE) No 1223/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 30 de noviembre de 2009 sobre los productos cosméticos y sus actualizaciones

FDA (Food and Drug Administration, EE.UU.)

Regulaciones para productos cosméticos para asegurar su seguridad y efectividad.

OECD (Organization for Economic Cooperation and Development)

Directrices para las pruebas de seguridad y eficacia de ingredientes cosméticos.

AEMS Agencia Española del Medicamento

Buenas Prácticas Clínicas (GCP) Estándar de calidad para el diseño, la realización, el registro y la presentación de informes de estudios clínicos que involucran la participación de sujetos humanos, aplicables también a estudios de cosméticos.

Cosmetics Europe Guidelines

Directrices detalladas y protocolos para la evaluación de la eficacia y seguridad de productos cosméticos.

CTFA (Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, actualmente: Personal Care Products Council)

Guía sobre prácticas y métodos recomendados para la industria cosmética.

SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety)

Emite opiniones sobre la seguridad y eficacia de ingredientes cosméticos dentro de la Unión Europea.

A continuación, a modo de ejemplo se señala para cada atributo a incluir en un producto cosmético el objetivo y los ensayos recomendados para su respaldo. Las menciones que se indican son las que requieren las autoridades de Brasil y Argentina:

Atributo de seguridad	**Significado /Comentarios**	**Ensayos recomendados en humanos**
Dermatológicamente ensayado	Evaluado en humanos bajo control de médico dermatólogo, para verificar el potencial de reacciones cutáneas	Ensayos de compatibilidad cutánea (dependerán de la categoría del producto) y/o ensayos de aceptabilidad cutánea, en condiciones normales de uso, dirigidos por médico dermatólogo
Oftalmológicamente ensayado	Evaluado en humanos, en condiciones de uso, bajo control de médico oftalmólogo, para verificar el potencial de reacciones oftálmicas	Ensayos de aceptabilidad, en individuos, analizando reacciones oftálmicas
Clínicamente ensayado	Probado en humanos bajo condiciones de uso, bajo control de un dermatólogo y a veces	Pruebas de aceptabilidad en sujetos sanos, evaluando singularidades del sitio de aplicación Ej.: mucosa oral y dientes, por dentistas;

BORRADOR

	bajo el control de otro experto para verificar el potencial de reacciones	productos para el cuidado íntimo, por ginecólogos, etc.
No comedogénico	Evaluado en humanos, en condiciones de uso, bajo control de médico dermatólogo y eventualmente otro especialista, para verificar el potencial de reacciones	Ensayo de aceptabilidad en individuos, analizando particularidades de los sitios de uso. Ej.: mucosa oral y dientes, por dentistas; productos para el cuidado íntimo, por ginecólogos, etc.
Producto para piel sensible	Evaluado en individuos que presenten síntomas característicos de un cuadro de piel sensible	Ensayos de compatibilidad cutánea y ensayos de uso en individuos de piel sensible, de acuerdo con la conceptuación
Hipoalergénico	Producto con menor potencial de causar reacciones alérgicas; FDA no recomienda el termino, pues todo producto cosmético, en tesis, no debe tener potencial de sensibilizante	Ensayos de compatibilidad cutánea, de sensibilización y fotosensibilización, sin suceso de reacciones
Producto Infantil	Producto apropiado para uso en la piel, cabellos y mucosas infantiles, de acuerdo con la legislación brasileña	Ensayos de compatibilidad cutánea en adultos, y en casos específicos, en la secuencia, ensayos de aceptabilidad cutánea en el público meta (reglamentación específica)

IV.- CONCLUSIÓN:

Considerando las exigencias del DS 239/02 y la falta de una regulación específica para investigación en seres humanos con productos cosméticos se recomienda que todo estudio, prueba o investigación en personas en los que se aplique productos cosméticos y sea realizado en Chile, sea realizado ajustándose o tomando como referencia lo establecido en la ley N° 20120 que regula la investigación científica en personas, dicha norma señala que:

- La propuesta del estudio, prueba o investigación deberá ser realizado siempre por profesionales idóneos en la materia.
- El estudio deberá contar con autorización del Comités Ético Científico.
- El estudio deberá incluir el consentimiento informado del participante.

Los informes escritos de los estudios pueden contener la siguiente información:

- Resumen del estudio
- Identificación del producto (nombre, código u otra que permita trazabilidad)
- Identificación del patrocinante (laboratorio, titular)
- Objetivo del estudio

BORRADOR

- Metodología del estudio
- Criterios de Inclusión
- Criterios de exclusión
- Número de participantes
- Condiciones de los participantes (tipo de piel o si es infantil)
- Fecha estudio y duración
- Lugar donde se realiza (país, recinto, sea: establecimiento o casa)
- Resultados
- Análisis del resultado
- Análisis estadístico
- Discusión
- Conclusión
- Bibliografía
- Firma del responsable del estudio
- Consentimiento informado
- Datos del Fabricante del Producto
- Cronología del estudio
- Retirada de los participantes

Considerando que, para los productos cosméticos, existe una diversidad de aspectos a evaluar, algunos de los cuales, como los estudios de percepción por representar un riesgo muy bajo, podrán omitir ciertas recomendaciones lo cual debe ser debidamente fundamentado por el titular del registro/autorización sanitaria.

Se podrán presentar estudios realizados en el extranjero debiendo señalar que se han hecho en condiciones que resguarden la salud de las personas sujetos de estudio y ajustados a la normativa del país en que fueron efectuados.

BORRADOR