

GUÍA REFERENCIAL PARA LA EVALUACIÓN DE SEGURIDAD DE PRODUCTOS COSMÉTICOS, PARA LA HIGIENE PERSONAL Y PERFUMES

Objetivo

Esta guía es un documento marco cuyo objetivo es brindar orientación a las empresas del sector cosmético para el diseño, desarrollo, evaluación y comprobación de la seguridad de productos cosméticos.

Introducción

De conformidad con la Resolución (ex M.S. y A.S.) N° 155/98, se define a los Productos Cosméticos, para la Higiene Personal y Perfumes como “aquellas preparaciones constituidas por sustancias naturales o sintéticas o sus mezclas, de uso externo en las diversas partes del cuerpo humano: piel, sistema capilar, uñas, labios, órganos genitales externos, dientes y membranas mucosas de la cavidad oral, con el objeto exclusivo o principal de higienizarlas, perfumarlas, cambiar su apariencia, protegerlas o mantenerlas en buen estado y/o corregir olores corporales. Estos productos no podrán proclamar actividad terapéutica alguna”. En lo sucesivo nos referiremos a todos ellos como “productos cosméticos”.

El requisito principal para que los productos cosméticos sean comercializados libremente es que deben ser seguros bajo las condiciones normales o previsibles de uso; por lo tanto, deben diseñarse, fabricarse y comercializarse con un enfoque de seguridad y calidad adecuado, para garantizar un bajo nivel de riesgo o de minimizar posibles impactos negativos en los usuarios.

El proceso de evaluación de la seguridad de los productos cosméticos es dinámico y requiere de la participación de personal entrenado para poder evaluar y conceptuar la información de carácter toxicológico sobre los ingredientes, las metodologías de evaluación de la seguridad y las guías o referencias regulatorias sobre la materia. Es muy importante considerar también los datos obtenidos de la cosmetovigilancia de los

productos una vez comercializados ya que pueden aportar información sobre efectos no previstos.

Este documento no pretende ser un estándar para evaluar la seguridad en cosméticos, sino dar una orientación general para realizar una adecuada selección del mecanismo de diseño de la seguridad de los productos, guiada por profesionales debidamente capacitados.

Consideraciones generales en la evaluación de seguridad de productos cosméticos

Garantizar la seguridad de los consumidores de un producto cosmético, utilizado en las condiciones normales o razonablemente previsibles de uso, es responsabilidad de la persona -física o jurídica - que lo fabrica, importa, pone en el mercado o comercializa.

Considerando que no es factible eliminar el riesgo por completo, en virtud de la imposibilidad de predecir la totalidad de los efectos derivados de susceptibilidades particulares a determinados ingredientes, de un uso no previsto o de la propia naturaleza perfectible del conocimiento científico disponible, es necesario realizar una adecuada gestión del riesgo del producto que se esté diseñando, teniendo en cuenta, entre otros, los siguientes aspectos: la selección de los ingredientes en su diseño, el público al que está dirigido, las condiciones de uso, su rotulado, su fabricación y los datos de post-mercado.

Diseño y fabricación:

La etapa del diseño de producto es fundamental. Dependiendo del tipo de producto, de la población a la que está dirigido, del lugar de aplicación y extensión del área de aplicación, del momento en el que se aplica (día, noche o ambos), de la frecuencia de uso que se vaya a recomendar, del tiempo de contacto del producto con la piel, de la forma cosmética, entre otros, se tendrán diferentes escenarios que deberán caracterizarse en la evaluación de la seguridad. La selección de los ingredientes es el primer paso y el más importante debido que a partir de allí se tendrá el producto final. A continuación, se describen algunos criterios a tener en cuenta:

- **Principio precautorio:** formular el producto con ingredientes seguros y de conformidad con las listas de ingredientes permitidos para esta categoría en Argentina y en el Mercosur.

Se sugiere asimismo consultar otras referencias internacionales, tales como los anexos del Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los productos cosméticos y las opiniones del Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), del Cosmetic Ingredient Review (CIR) y del International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR); para complementar e incrementar el nivel de seguridad durante el diseño, seleccionando solamente aquellos ingredientes que resulten aptos y seguros para el producto en cuestión.

Se debe prestar una atención especial al formular productos para uso infantil ya que el nivel de exposición a determinadas sustancias puede ser elevado considerando las características fisiológicas, el área de aplicación y los hábitos de comportamiento propios de esta población.

En este sentido, en dichas formulaciones debería evitarse, en la medida de lo posible, el uso de sustancias con propiedades carcinógenas, mutagénicas o tóxicas para la reproducción (CMR); sustancias con actividad disruptora endócrina y sustancias que sean alérgenos potentes. El eventual uso de alguna de ellas debe sustentarse con dictámenes favorables emitidos por comités científicos constituidos por expertos en la materia que justifiquen su uso seguro en este grupo poblacional.

- **Márgenes de seguridad:** calcular los márgenes de seguridad (MoS) para ciertos ingredientes es recomendable. El MoS se calcula teniendo en cuenta el nivel de riesgo de toxicidad del ingrediente y el nivel de exposición por el uso del producto, conforme se describe en el anexo I.
- **Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación:** aplicar y cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación es un principio imprescindible para la fabricación de los productos. Esto incluye utilizar ingredientes con la debida calidad y adecuadamente caracterizados.
- **Rotulado:** diseñar el etiquetado/rotulado de forma clara, precisa y completa es una condición *sine qua non* para evitar un uso inadecuado por parte de los consumidores y para promover condiciones seguras de uso. Incluye claims de seguridad del cosmético, modo de uso, precauciones y advertencias, plazo de validez y cualquier otra información necesaria para estos fines.

La empresa es responsable de diseñar un rotulado apropiado según el perfil del producto, es decir, tipo de producto, población a la cual está dirigido, lugar de aplicación, momento en que se aplica (día, noche o ambos), frecuencia de uso que se vaya a recomendar, tiempo de contacto del producto con la piel, combinación con otros productos.

Post-diseño:

La evaluación de la seguridad debe preceder a la colocación del producto en el mercado conforme lo establece la legislación vigente. Adicionalmente, según el claim manifestado en el rotulado relacionado con la seguridad del producto, deberán realizarse los estudios comprobatorios pertinentes tomando como referencia el Anexo II de la presente guía.

Post-comercialización:

Monitorear el desempeño del producto en materia de seguridad una vez que es colocado en el mercado forma parte del Programa de Cosmetovigilancia, cuya responsabilidad es compartida por la Autoridad Sanitaria y las empresas del sector. Este monitoreo es fundamental para identificar situaciones no previstas relacionadas con el uso del producto y, con base en ellas, aplicar sin demora acciones correctivas y/o preventivas a fin de preservar la salud de los consumidores.

Gestión de riesgos

La prioridad de la gestión de los riesgos en cosméticos se detalla en la figura 1. Allí se destacan algunos de los aspectos antes citados como la importancia de la aplicación y cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), la selección adecuada de los ingredientes y la población a la cual está dirigido el producto.



Figura 1. Prioridad en la gestión de la seguridad en cosméticos

Las reacciones adversas o no deseadas que podrían presentarse por el uso de un producto cosmético se manifiestan como reacciones de irritación, fenómenos de sensibilización o alergia, o efectos por absorción sistémica. Sin embargo, gran parte de estos riesgos se mitigan con una gestión adecuada desde el diseño del producto, es decir, una adecuada selección de los ingredientes, sin perder de vista las características fisicoquímicas de la formulación (por ej.: pH).

La figura 2 describe la importancia relativa de los ingredientes de la fórmula en los riesgos de seguridad en un producto cosmético. Se destaca, por ejemplo, cómo los riesgos de efectos sistémicos son en esencia asociados a los componentes individuales de la formulación.

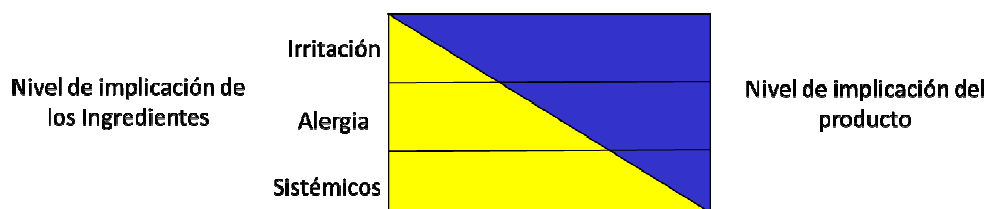


Figura 2. Nivel de implicación ingredientes-producto en los riesgos de cosméticos

La evaluación de la seguridad de un producto cosmético presupone un abordaje caso a caso. A continuación, se establecen los pilares en el diseño seguro de productos cosméticos:

I. Evaluación de los ingredientes

El formulador tendrá que considerar los siguientes aspectos relacionados con los ingredientes utilizados:

Características de los ingredientes:

- nombre comercial, nomenclatura INCI, N° CAS;
- especificaciones fisicoquímicas (incluyendo impurezas), microbiológicas y de estabilidad;
- restricción(es) de uso;
- interacciones con otros ingredientes y con materiales de envase;
- función;
- condiciones especiales de almacenamiento;
- información técnica científica disponible sobre los ingredientes;

- datos toxicológicos;
- casos especiales como: extractos botánicos, sustancias derivadas de animales, fragancias, nanomateriales, sustancias clasificadas como CMR (cancerígenas, mutagénicas o tóxicas para la reproducción) y disruptores endocrinos, requieren una caracterización completa y precisa.

Producto final:

- concentración de uso;
- finalidad de uso;
- condiciones de uso y de exposición;
- reglamentaciones y opiniones de los comités de expertos.

II. Evaluación de la seguridad del producto cosmético

La evaluación de la seguridad de los productos deberá considerar los siguientes aspectos para caracterizar el riesgo relacionado al uso de los mismos en las condiciones establecidas por el fabricante o titular:

a) *Caracterización del producto:*

- composición cuantitativa y cualitativa;
- tipo de producto
- condiciones de uso (normal y razonablemente previsible);
- lugar y área de aplicación;
- cantidad de producto en cada aplicación;
- frecuencia de uso;
- duración del contacto (factor de retención)
- población a la cual está dirigido;
- estabilidad;
- otra información relevante, por ejemplo: estudios existentes en humanos, datos disponibles de productos semejantes incluyendo los de cosmetovigilancia.

b) *Análisis de información para la evaluación de seguridad:*

- i. Identificación del riesgo: permite seleccionar ingredientes con perfiles favorables de seguridad.

- ii. Margen de seguridad: se identifica el NOAEL que el evaluador considera más adecuado. El valor de MoS debe ser mayor o igual a 100 para resultar aceptable; sin embargo, puede haber excepciones a esta regla.
- iii. Evaluación de la exposición: justificación adecuada de que el producto puede ser utilizado de forma segura bajo las condiciones de uso recomendadas y habituales, así como en condiciones de uso razonablemente previsibles.
- iv. Caracterización del riesgo: determina si existe un riesgo inaceptable para la salud de los consumidores.
- v. Confirmación documentada de la seguridad del producto.

c) *Estudios comprobatorios de la seguridad*

Existen diversos ensayos de seguridad internacionalmente reconocidos que es posible efectuar sobre el producto cosmético cuando sea necesario comprobar la seguridad del mismo. La comprobación de la seguridad mediante estudios no es un requisito obligatorio en todos los casos, sino que es dependiente del tipo producto, de la población target, del lugar y área de aplicación, de los atributos de seguridad declarados en el rotulado, del nivel de experiencia con la formulación base, entre otros aspectos ya mencionados.

d) *Equivalencia de formulaciones*

La equivalencia de fórmulas para confirmar la validez de un estudio de seguridad es posible siempre y cuando el producto originalmente desarrollado, en comparación con el nuevo, tenga una formulación similar en términos de composición y perfil toxicológico.

El concepto de equivalencia de fórmulas puede ser considerado para productos:

- con condiciones similares de uso (o menor frecuencia de aplicación), idéntica área de aplicación y población target;
- con datos que comprueban la seguridad del producto original.

Las alteraciones realizadas al producto original deben ser mínimas. Pueden involucrar simultáneamente:

- ingredientes con las mismas características físico-químicas;
- ingredientes cuyo potencial toxicológico es conocido;
- ingredientes con evidencia documental de que ya fueron incorporados a ese nivel en otros productos de la misma categoría cosmética.

Las modificaciones deben estar respaldadas por documentación confiable. A priori, no deben involucrar sistemas preservantes, filtros solares, tensioactivos, fragancias,

colorantes, y en general aquellas sustancias que por su impacto en la fórmula sean importantes en la predicción de los efectos que podrían ocurrir debido a la absorción sistémica de un producto, excepto la reducción cuantitativa de las mismas o la mejora en su perfil de seguridad.

Se deberá tener en cuenta que los cambios en relación al producto original no deben aumentar el nivel de penetración cutánea que pueda inducir un riesgo toxicológico para cualquiera de los ingredientes que permanezcan en la fórmula del producto nuevo.

El ejercicio de justificación de equivalencia de fórmula debe estar documentado en la empresa y a disposición de la Autoridad Sanitaria para ser presentado cuando sea requerido.

e) *Claims o atributos relacionados con la seguridad*

Cuando en el rótulo del producto, en la publicidad o en cualquier otro tipo de comunicación se ostenten atributos relacionados con la seguridad del mismo, la empresa deberá contar con el respaldo necesario para sustentarlo. En el anexo II se adjunta una tabla de referencia para tal fin.

En ciertos casos, como aquellos relacionados a proclamas de hipoalergenicidad, es especialmente importante aplicar un esquema de diseño seguro de la formulación. Un ejemplo de esto es la selección de la fragancia (si es que la contiene).

Referencias bibliográficas

- The SCCS Notes of Guidance for the testing of cosmetics ingredients and their safety evaluation, 9th revision. Revised version of 25 April 2016.
- Safety Evaluation Guidelines, 2014 Edition. The Personal Care Products Council, The Technical Guidelines.
- Guidelines for the Safety Assessment of a Cosmetic product. ASEAN Guidelines.
- Guía para Evaluación de la Seguridad de Productos Cosméticos. 2003. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria – ANVISA.
- Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos, 2ª Edição 2012. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria – ANVISA.
- Guidelines for the Safety Assessment of a Cosmetic Product. 2004. Cosmetics Europe.

- Aspectos Reglamentarios de los nanomateriales. 2008. Comisión Europea.
- Opinion on Fragrance allergens in cosmetic products. December 2011. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS).
- Directrices relativas al anexo 1 del Reglamento (CE) No. 1223/2009. Informe sobre la seguridad de los productos cosméticos. 2013.
- Cosméticos seguros para niños pequeños, Guía para fabricantes y evaluadores de la seguridad. 2013 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- SCCNFP 0690/03 Notes of guidance for the testing of cosmetics ingredients and their safety evaluation 5th revision.
- Safety Evaluation Guidelines. Personal Care Products Council Technical Guidelines. 2014. Chapter 3 and chapter 6.
- CASIC – Consejo de la Industria de Cosméticos, Aseo Personal y Cuidado del Hogar de Latinoamérica. Consideraciones sobre atributos de seguridad en productos cosméticos.
- Frosch P.J., Klingman A.M. (1979). The soap chamber test; a new method for assessing the irritancy of soaps. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1, 35-41.
- Frosch P.J., Kurte A., Pilz B. (1993). Efficacy of skin barrier creams (III): The repetitive irritation test (RIPT) in humans. *Contact Dermatitis* 29, 113-118.
- Lukakovic M., Dunlap F., Michaels S.E. Visscher M.O., Watson B. D. (1988). Forearm wash test to evaluate clinical mildness of cleansing products. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 39, 355-366.
- Sharko P.T., Murahata R.I., Leyden J.L., Grove G.L. (1991). Arm wash with instrumental evaluation – a sensitivity technique for differentiating the irritation potential of personal washing products. *Journal of the Dermatological Evaluation Society* 2, 19-26.
- Strube D.D., Koontz S.W., Murahata R.I., Theiler R. F., (1989).
- The flex wash test. A method of evaluating the mildness of personal washing products. *Journal of the Society of Cosmetic Chemist* 40, 297 – 306.

Anexo I

Cálculo de los márgenes de seguridad

Margen de seguridad

El margen de seguridad es un cálculo que tiene como objetivo estimar el riesgo de toxicidad que un ingrediente aporta en una dada formulación. Está determinado por la naturaleza propia del ingrediente, su perfil de toxicidad, capacidad de absorción transdérmica, frecuencia de uso, tipo de producto y concentración del ingrediente en estudio.

El margen de seguridad se calcula para ciertos ingredientes individualmente, seleccionados debido a que por su naturaleza representan un riesgo de toxicidad. El ejercicio de cálculo implica analizar la fórmula y definir con base en la experiencia y en evidencias de datos científicos, a cuáles ingredientes se deben calcular dichos márgenes de seguridad y luego analizar en conjunto el impacto que tienen en la fórmula.

Los ingredientes que usualmente se consideran para cálculo suelen ser: sistemas preservantes, filtros solares, ajustadores o reguladores de pH, tensioactivos, colorantes y en general aquellos que por su impacto en la fórmula sean importantes en la predicción de los efectos tóxicos que podrían ocurrir debido a la absorción sistémica de un producto.

El cálculo es una proporción basada en los datos de toxicidad acumulativa denominados NOAEL (no observed adverse effect level) y la dosis sistémica de exposición (SED). El primer término significa aquella dosis mínima en la que no se encontraron efectos tóxicos en las especies donde fueron evaluadas (usualmente en estudios in vivo o estudios ex vivo en tejidos) y el segundo término es una determinación que involucra la frecuencia de uso del producto con la absorción transdermal y la concentración de uso del ingrediente. La mayoría de los datos que se requieren para obtener la dosis sistémica de exposición (SED) han sido desarrollados por el Comité Científico Europeo de Seguridad de Cosméticos (SCCS) el cual ha confeccionado tablas generales por tipos de productos y áreas de exposición y que se referencian en las Guías para Evaluación de Seguridad de Cosméticos.

El cálculo, en resumen, se define como:

(Margen de Seguridad) MoS= NOAEL/SED

Se estima que para considerar un Margen de Seguridad aceptable en un ingrediente, la relación entre estos dos valores sea superior a 100. El valor 100 fue definido por el Comité Científico Europeo de Cosméticos teniendo en cuenta que los datos de NOAEL usualmente provienen de estudios con animales (toxicidad acumulada) y por lo tanto hay considerar factores de evaluación adicionales de 10x10 a fin de contemplar las variaciones inter e intraespecies. En circunstancias especiales, se puede considerar un factor de seguridad adicional cuando exista incertidumbre en la aplicabilidad de los datos disponibles a ciertos grupos más vulnerables.

Para "niños" se debe considerar caso por caso. Las situaciones de exposición particulares (por ejemplo, la exposición a través del área del pañal) también pueden requerir una adaptación del factor de intra-especies.

La importancia de este cálculo radica en que provee una fuente de análisis de los riesgos asociados al uso del producto y al impacto que algunos ingredientes causan en la realidad del consumo del producto por parte de los usuarios. También ayuda a predecir, en las etapas primarias de desarrollo de fórmulas, el ajuste de concentración y uso de ingredientes en una formulación determinada.

Determinación de seguridad para sustancias CMR (carcinogénicas, mutagénicas o de tóxicas para la reproducción)

Teniendo en cuenta que la propiedad peligrosa de una sustancia no siempre acarrea un riesgo, se podrán utilizar, excepcionalmente, las sustancias clasificadas como CMR siempre que tengan su seguridad fundamentada por referencias extranjeras como las legislaciones de Unión Europea y de los Estados Unidos de América, y/o criterios técnicos reconocidos por la comunidad científica de los Estados Partes del Mercosur.

En algunos casos, y debido a la especificidad de los productos, se hace necesario además del cálculo de Margen de Seguridad, establecer el Margen de Exposición a sustancias que sean clasificadas como potenciales cancerígenas, mutagénicas y que afecten la reproducción (CMRs). Para esto, ciertas entidades científicas reconocidas internacionalmente, como ser el Comité Científico de Seguridad al Consumidor Europeo (SCCS), han desarrollado dos conceptos importantes que son el cálculo de Margen de Exposición y el Valor de Toxicidad Umbral de Cuestionamiento, más conocido en Inglés como Threshold Toxicological Concern (TTC), el cual aplica más a

sustancias y a productos (alimentos, cosméticos, suplementos, medicamentos) en los que el consumo no sea de alta frecuencia o de bajo impacto de uso.

En el caso del Margen de Exposición, el concepto radica en la relación entre la Dosis Sistémica de Exposición (SED) y la concentración umbral denominada T25, cuya definición es aquella concentración (mg/Kg de peso/día) en la que la probabilidad de presentar un evento de tipo carcinogénico (alteración de proliferación celular, mutación, etc) sea del 25%.

(Margen de Exposición) $MoE = T25/SED$

Se tiene como referencia esperada que el Margen de Exposición (MoE) sea superior a 25000 como respuesta aceptable ante el posible efecto de las sustancias.

No obstante, en productos cosméticos es demandante contar con los datos de toxicidad de cada ingrediente y la premisa es que no se utilicen aquellos que puedan tener un impacto como sustancia CMR, a menos que sea el último recurso disponible. Por esto, como parte del "safety assessment" de productos, lo que se recomienda es realizar la confirmación de los estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad o teratogenicidad según corresponda y considerar para el cálculo aquellas sustancias cuya concentración o dosis de referencia sea superior a 1, 5 o 10% y que tengan indicios de ser de tipo CMR.

Anexo II

Comprobación de claims relacionados con la seguridad de los Productos Cosméticos, para la Higiene Personal y Perfumes

TABLA REFERENCIAL DE ATRIBUTOS RELACIONADOS CON LA SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS COSMETICOS Y ENSAYOS COMÚNMENTE USADOS PARA SUSTENTARLOS

La siguiente tabla es de carácter orientativo y no limitativa. Es importante tener en cuenta que toda proclama de seguridad debe estar sustentada en principio por un esquema de diseño seguro del producto, y su sustento, por lo tanto, podría estar apoyado o complementado por algunos estudios sobre el mismo. La empresa debe garantizar que dispone de los sustentos necesarios para respaldar en forma robusta éstos u otros atributos de seguridad.

| Atributo de seguridad (claim) | Ensayos (en humanos) |
|-------------------------------|--|
| "Oftalmológicamente testeado" | Estudio de tolerancia (en condiciones normales de uso) bajo evaluación clínica por parte de un médico oftalmólogo. |
| "Dermatológicamente testeado" | Estudios de compatibilidad cutánea (condiciones maximizadas) con parches oclusivo o no, según corresponda de acuerdo a la fórmula, bajo la evaluación clínica de un médico dermatólogo; o ensayos de aceptabilidad en condiciones de uso. |
| "Hipoalergénico" | <p>Tests de sensibilización llamado de aplicación de insulto reiterado-HRIPT: son estudios de sensibilización con periodos de inducción, reposo y desafío bajo la evaluación clínica de un médico dermatólogo.</p> <p>En el caso de productos cosméticos destinados a su uso durante la exposición al sol se recomiendan estudios de fototoxicidad y fotoalergenicidad.</p> <p>Para la evaluación del potencial de fotoalergenicidad, el estudios de sensibilización cutánea deberá realizarse bajo la exposición al simulador solar estandarizado (condiciones maximizadas con períodos de inducción, reposo y desafío) supervisado con la evaluación clínica de médico dermatólogo.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>“No comedogénico”</p> | <p>Estudios de evaluación del potencial comedogénico con parche oclusivo o mediante pruebas de aceptabilidad en condiciones normales de uso. Ambos tipos de ensayo deben realizarse con la evaluación clínica realizada por un médico dermatólogo.</p> |
| <p>“No acnegénico”</p> | <p>Estudios de determinación del potencial acnegénico en condiciones normales de uso sobre voluntarios humanos. Estos ensayos requieren la evaluación clínica realizada por un médico dermatólogo.</p> |
| <p>“Clínicamente Testeado”</p> | <p>Estudios de aceptabilidad cutánea, en condiciones normales de uso, con evaluación clínica del ensayo. Esta evaluación debe ser llevada a cabo por un médico dermatólogo, ginecólogo, pediatra, odontólogo, etc, según corresponda.</p> |
| <p>“Para uso en personas con piel sensible” y “ Para pieles sensibles”</p> | <p>Estudios de aceptabilidad cutánea en personas diagnosticadas previamente por un dermatólogo como portadoras de piel sensible. Los estudios deben ser llevados a cabo con evaluación clínica de un médico dermatólogo</p> |
| <p>Avalado por pediatras/ginecólogos/etc</p> | <p>Estudios clínicos efectuados por el especialista médico correspondiente.</p> |
| <p>“No Fototóxico”</p> | <p>Estudios de compatibilidad cutánea bajo la exposición al simulador solar estandarizado (condiciones maximizadas) y supervisado con la evaluación clínica de médico dermatólogo.</p> |

Expediente Nº EX-2018-52351190- -APN-DVPS#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ANEXO GUIA DE EVALUACION DE SEGURIDAD PRODUCTOS COSMETICOS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.