

TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

ESTUDIO: TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA

PRODUCTO: PET PROTECTION

ELABORADO PARA:

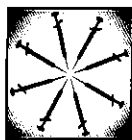
ICOFARMA S.A.

ELABORADO POR:

TECMOL FARMACEUTICA LTDA

10 DE SEPTIEMBRE DE 2.010

BOGOTÁ, D.C



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 1 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD

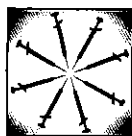
ANÁLISIS BIOLÓGICO

PRUEBA DE TOXICIDAD

1. CERTIFICADO DE ANÁLISIS:

1.1 Tipo de Estudio:	ESTUDIO DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
1.2 Análisis No:	10C0080-B
1.3 Cliente:	ICOFARMA S.A.
1.4 Nombre Comercial:	PET PROTECTION
1.5 Composición:	INGREDIENTE ACTIVO: - FIPRONIL 10.0 g - BUTOXIDO DE PIPERONILO 1.5 g INGREDIENTES ADITIVOS: - SOLUPHOR P 22.0 g - GALATO DE PROPILO 0.05 g - GLICEROL FORMAL c.s.p 100 ml
1.6 Fecha de Recepción de Muestras:	2010-03-15
1.7 Fecha de Análisis:	2010-05-03

NOTA: Resultado según muestra enviada



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 2 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

2. TITULO:

Estudio de Toxicidad Inhalatoria Aguda del producto **PET PROTECTION**. (Líquido)

3. RESUMEN:

El producto a valorar fue **PET PROTECTION**. Se utilizaron ratas Wistar suministradas por el I.N.S (Instituto Nacional de Salud).

El estudio se realizó a tres dosis (5,0 mg/L, 10,0 mg/L y 21,2 mg/L de aire x 4 horas) los cuales se les dosificó por vía inhalatoria a grupos de 5 hembras (nulíparas y no preñadas) y 5 machos por dosis, luego de un periodo de ayuno de 12 horas.

La observación de los animales posterior a la dosificación fue realizada en forma permanente durante el primer día de la administración y luego fue realizada dos veces por día para control y evidenciar alteraciones comportamentales, fisiológicas y orgánicas, muerte, con el fin de determinar la duración y reversibilidad de los efectos y momentos de la muerte.

Terminado el estudio (14 días) se realizó sacrificio de todos los animales y se realizó necropsia, para establecer anormalidades macroscópicas de los órganos, comparando con los animales control.

Luego de la necropsia se procedió a realizar exámenes histopatológicos, para establecer las anormalidades microscópicas de los órganos.

Con lo anterior se estableció que bajo las condiciones del ensayo, la DL_{50} del producto **PET PROTECTION** es superior a 21,2 mg/L de aire.

4. GUIAS:

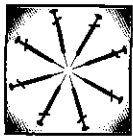
Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. OPPTS. Guidelines 870.1300. Environmental Protection Agency. EPA.712-C-96-190 June 1.996. Acute Inhalation Toxicity.

5. INTRODUCCION:

5.1 Objetivo:

El objetivo del estudio es evaluar la Toxicidad Inhalatoria Aguda de la muestra **PET PROTECTION** luego de ser administrada por vía inhalatoria.

El diseño experimental está basado en las guías de la EPA, OECD y OPPTS.



**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

5.2 Definiciones:

5.2.1 Toxicidad Inhalatoria Aguda:

Es el efecto adverso causado por una sustancia después de una exposición sencilla e ininterrumpida por inhalación en un corto periodo de tiempo (24 horas ó menos) ante una sustancia capaz de ser inhalada.

5.2.2 DL₅₀ - Dosis Letal Media:

Es la dosis una sustancia que posee estadísticamente la probabilidad de generar la muerte en el 50 % de individuos expuestos, bajo condiciones experimentales plenamente definidas.

5.2.3 Dosificación:

Término que determina la dosis, frecuencia y duración.

5.2.4 Dosis:

Es la cantidad de sustancia administrada a evaluar. La dosis se expresa en mg ó g por unidad de peso del animal en prueba.

5.2.5 Dosis Efecto:

Es la relación entre la dosis y la magnitud de un efecto biológico definido en un individuo ó población.

5.2.6 Dosis – Respuesta:

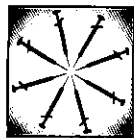
Es la relación entre la dosis y la proporción de una población que demuestra un efecto definido.

5.3 Especie:

La rata Wistar Albina es la especie recomendada por la guía, ya que es el animal que refleja con mayor exactitud los efectos tóxicos de una sustancia y así se pueden transpolar a los efectos en la salud humana.

5.4 Test Toxicidad Aguda Convencional:

Consiste en: La sustancia a probar es administrada oralmente mediante un sondeo de una dosis graduada a diferentes grupos de animales de experimentación, una dosis igual por grupo. La dosis elegida puede estar basada en los resultados de una prueba de hallazgo de rango, luego se observan los efectos y muertes. A los animales que mueren durante la prueba se les practica la necropsia y al



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 4 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

final de la prueba todos los animales que sobreviven se les practica eutanasia y se les practica necropsia.

Los animales que muestren severos signos de estrés y dolor pueden ser sacrificados humanamente. Las pruebas de dosificación de sustancias conocidas como causantes de marcado dolor y de stress debido a sus propiedades irritantes y corrosivas no se necesitan de llevar a cabo.

6. MATERIALES Y METODOS:

6.1 Muestra Recibida:

La sustancia a valorar fue recibida de la compañía **ICOFARMA S.A.** El 2010-03-15, en su forma de producto terminado. (Líquido).

6.2 Preparación de la Muestra:

La muestra a evaluar se utilizó en la misma presentación y vehiculizada con agua estéril, agregada junto con la misma al vaporizador.

6.3 Procedimiento Experimental:

El estudio fue realizado en un grupo de 10 ratas Wistar (5 Hembras y 5 Machos) por nivel de dosis. Provenientes del INS (Instituto Nacional de Salud). El producto **PET PROTECTION** fue administrado por vía inhalatoria.

Los animales se observaron permanentemente durante las primeras 6 horas luego de la dosificación y luego se realizaron observaciones diarias durante 14 días seguidos. Al final a todas las ratas se les practicó eutanasia y necropsia.

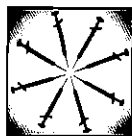
6.4 Modelo Animal - Preparación de los Animales:

6.4.1 Especie:

La especie de experimentación utilizada para la prueba fue la rata Wistar Albina, suministrada por INS (Instituto Nacional de Salud).

6.4.2 Exámenes Previos:

Se utilizan animales jóvenes sanos adultos, los cuales se les valora antes de ingresar al bioterio su estado físico y comportamental, así:



**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

- Movilidad: Debe ser inquieto y dinámico
- Apetito:
- Postura
- Apariencia física.

6.4.3 Exámenes de Salud:

Antes del ensayo los animales fueron valorados clínicamente su estado de salud, así: Se les realiza examen médico de:

- Pelo: Examina suavidad, brillo y apariencia.
- Mucosas: Ojos, nariz, boca, genitales externos y todas las zonas aledañas deben estar libres de cualquier acumulación de material extraño, así como en el interior del conducto auditivo externo.
- Color: Se les examina los cambios en la apariencia corporal; Iris, piel y cara interna de la orejas.
- Tacto: Examen de textura al tacto como irregularidades, descamación, costras.
- Deformaciones: Se les examina dilatación de abdomen, protuberancias y asimetrías.

Los animales son adultos jóvenes sanos, con un peso entre 200 y 300 g y un peso promedio de 267.07 g, los cuales, se seleccionaron de forma aleatoria. Son usados (10) animales correctamente identificados por dosis de prueba.

La prueba también se realiza con un grupo de animales de control negativo, aplicando vapor de agua para evaluar los aspectos externos a la manipulación del animal.

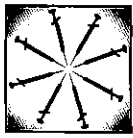
6.4.4 Metodología de Adaptación - Cuarentena:

Fueron alojados grupos de 5 animales del mismo sexo por cada jaula de manera aleatoria, de tal forma que no se interfiriera la observación individual.

Se marca cada animal y cada grupo fue identificado mediante tarjetas donde se lleva el registro del número de animales, sexo, fecha de tratamiento, peso y observaciones.

Se les suministró agua y comida de composición conocida ad-libitum durante todo el tiempo de adaptación y cuarentena.

Los animales se mantuvieron en adaptación y cuarentena por un periodo de 15 días calendario a las condiciones ambientales del bioterio.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 6 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

Luego de suministrar la sustancia, los animales se trasladaron al lugar de observación, donde se evaluaron individualmente durante todo el periodo de la prueba.

Los animales se mantuvieron en un área aislada individual y bajo las condiciones ambientales requeridas por un periodo de observación de 14 días luego de ser administrada la sustancia.

Las condiciones ambientales del bioterio, en el desarrollo del estudio fueron: Temperatura de $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$, humedad relativa entre 30 – 70 % y un foto-periodo de 12 horas luz y 12 horas oscuridad, para mantener el ciclo circadiano.

6.5 Periodo de Exposición:

12 horas antes del estudio se les retiró la comida y luego de 6 horas de administrarle el producto, se les comenzó a suministrar comida (Purina – Rodentina®).

Los animales se ubican dentro de la cámara de inhalación por grupo seleccionado y del mismo sexo, se cierra la cámara herméticamente.

Inmediatamente se les suministra oxígeno (19 %) con un flujo dinámico de 10 cambios de aire por hora.

La cámara posee un sistema de control que garantiza una temperatura entre $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa entre 30 - 70 %.

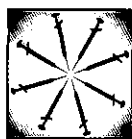
Esta cámara de inhalación es de uso corporal (de cuerpo entero como hábitat para realizar la prueba) y el volumen del grupo de animales de experimentación no excede el 5% del volumen de la cámara de prueba, para garantizar la exposición total de la sustancia.

Esta cámara posee un sistema hermético para emanar los vapores de la sustancia a ensayar y se inducen dentro de la cámara, logrando que haya un equilibrio de concentraciones.

Cuando se logra el equilibrio dentro de la cámara, automáticamente se activa e inicia el proceso, el cual dura 4 horas.

Luego de 4 horas, el equipo automáticamente realiza el desfogue.

Luego de ser administrada la sustancia, se retira el grupo de animales y se ubican en jaula respectiva, a las 6 horas se les suministra agua y comida de composición conocida ad-libitum durante 14 días, el cual, es el tiempo de duración del estudio.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 7 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

6.6 Niveles de Dosificación - Determinación de la DL₅₀:

Se tomaron tres niveles de dosificación, cuyo valor límite es 21,2 mg/L de aire x 4 horas (5.0 mg/L, 10.0 mg/L y 21.2 mg/L de aire durante 4 horas), para determinar efectos observables, letales y no observables y así determinar la curva dosis - respuesta y la determinación de la CL₅₀ (Concentración letal media). Guía OECD 403.

6.7 Exposición:

Los animales 12 horas antes se aislaron y se le retiró la comida, pero dejándolos con agua y se les administró una y única dosis por vía inhalatoria.

Luego de 6 horas, después de la administrada la sustancia se les suministró comida ad-libitum.

6.8 Observación de los Animales:

Se observaron durante un periodo de tiempo de 14 días prestando especial atención el día de la administración de la sustancia.

Se tuvo muy en cuenta cuando aparecieron los signos de toxicidad e intensidad.

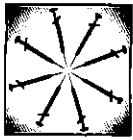
Se anotaron las observaciones de: Cambios de postura, movimientos, actividad, reactividad a la manipulación, fuerza de agarre, gesto, estereotipo (caminar hacia atrás), evaluación de piel, ojos, pelaje, membranas oculares, efectos respiratorios y circulatorios y cambios en el peso corporal (parámetro clave en la evaluación de la toxicidad).

6.9 Examen Clínico y Macroscópico:

Los exámenes clínicos se realizaron una vez al día.

Se anotaron las observaciones en forma detalladas de: Cambios de postura, movimientos, actividad, reactividad a la manipulación, fuerza de agarre, gesto, estereotipo (caminar hacia atrás), evaluación de piel, ojos, pelaje, membranas oculares, efectos respiratorios y circulatorios, efectos del sistema nervioso central.

Se efectuó el control de peso corporal, antes de la administración de la sustancia, durante la prueba y luego del sacrificio con el fin de determinar las alteraciones de peso, ya que es el parámetro clave en la evaluación de la toxicidad.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 8 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

Luego del sacrificio de los animales a los 14 días y habiéndolos pesado previamente, se realiza la necropsia para observar cambios patológicos macroscópicos.

Luego de la necropsia se procedió a realizar exámenes histopatológicos.

Se realizan exámenes histopatológicos en órganos como: Intestinos, riñones, hígado, pulmón, sistema nervioso central, páncreas, piel, corazón y bazo.

7. Resultados:

Los animales no presentaron signos de movimientos involuntarios, intranquilidad durante las primeras 6 horas. A partir de las 24 horas no presentaron signos clínicos.

La distribución de los animales permitió evaluación comparativa entre los animales blanco y los tratados con la sustancia a probar. Observando los tres niveles de dosificación y en cada sexo.

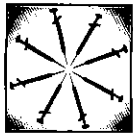
Se observó un aumento moderado de peso de cada uno de los animales. Se observó que hubo ausencia de sintomatología, lo que concluye que los animales están fisiológica y orgánicamente bien.

Se anexa informe de la necropsia.

Se anexa informe del examen histopatológico.

7.1 Resultados a Nivel de dosificación de 5,0 mg/L Aire x 4 horas.

- Se realizó monitoreo de peso. Ver Tabla de pesos corporales.
- Los 10 animales presentaron condiciones físicas normales.
- No hubo cambios dentro de la cámara, a la salida de ella los ejemplares volvieron a sus jaulas en total estado de normalidad. Todos tomaron agua y alimento de manera adecuada.
- Los desempeños fecales y urinarios fueron normales.
- No hubo muertes.
- Los resultados de las necropsias fueron negativas para cambios morfológicos y los resultados de los exámenes histopatológicos fueron negativos para cambios en los tejidos.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 9 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

7.2 Resultados a Nivel de dosificación de 10,0 mg/L Aire x 4 horas.

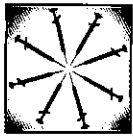
- Se realizó monitoreo de peso. Ver Tabla de pesos corporales.
- Dentro de la cámara ninguno de los ejemplares mostró incomodidad ni cambios físicos.
- A la salida de la cámara tampoco hubo evidencia de signos de toxicidad.
- No hubo muertes.
- Los resultados de las necropsias fueron negativas para cambios morfológicos y los resultados de los exámenes histopatológicos fueron negativos para cambios en los tejidos.

7.3 Resultados a Nivel de Dosificación de 21,2 mg/L de Aire x 4 horas.

- Se realizó monitoreo de peso. Tabla de pesos corporales.
- Los ejemplares presentaron humedad en los cuerpos, pelo erizado y temblor, a la salida de la cámara persisten los signos.
- Los consumos de agua aumentaron y los consumos de alimento disminuyeron.
- Los pesos de los animales se mostraron ligeramente estacionarios pero no se registraron disminuciones.
- El día 11º del estudio muere un macho.
- En los sobrevivientes los estímulos sonoros fueron positivos. Los resultados de las necropsias fueron:

Congestión pulmonar severa. Los resultados de los exámenes histopatológicos fueron ***"Neumonía intersticial mononuclear"***.

Las observaciones hechas en los sobrevivientes y la muerte del macho en la dosificación de **21,2 mg/litro**; sugieren que la muerte no pudo ser causada de la inhalación recibida. Sin embargo se debe calcular el valor de la toxicidad aguda inhalatoria por encima de la dosificación que corresponde a **21,2 mg/l aire/4 horas**.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 10 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

8. Conclusiones:

De acuerdo a lo descrito anteriormente, se concluye que la CONCENTRACION LETAL 50 (CL₅₀) del producto **PET PROTECTION** de la compañía **ICOFARMA S.A.** es superior a 21,2 mg/L de Aire x 4 horas, siguiendo las condiciones experimentales descritas anteriormente y de acuerdo al manual de procedimientos del ministerio de salud y las guías de la OECD y EPA.

Los resultados de los exámenes histopatológicos, se anexan al final del presente informe

9. Bibliografía:

- 9.1 Organization for Economic Cooperation and Development. OECD. Guidelines for Testing of Chemicals. Guideline 403. Acute Inhalation Toxicity: Up and Down Procedure, approved February 1987.
- 9.2 United States Environmental Protection Agency EPA. Prevention, Pesticides, and Toxic Substances – Health Test Guidelines, OPPTS. 870.1300 – Acute Oral Toxicity – 1.996.

Responsable del Estudio: **CARLOS MANUEL BUSTOS BOLIVAR**

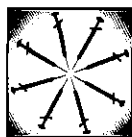
Químico Farmacéutico. Universidad Nacional

Magister Internacional en Toxicología. Colegio de Químicos de Sevilla. España

Director Técnico

Registro Profesional No: 04017282607961573

Laboratorio registrado ante el ICA (Instituto Colombiano Agropecuario) resolución .3173 del 25 de Nov de 2.002



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 11 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD
AREA DE CONTROL BIOLOGICO - PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
ANEXO 1 - DATOS DE DE LOS PESOS CORPORALES

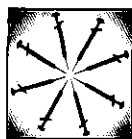
MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA INICIO: 2010-05-03

FECHA FINALIZACION: 2010-05-16

Caja No/ Animal No	Sexo	Identifi/	DOSIS	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado
Caja 1 C/1	M	Pata	5,0 mg/L de Aire	265	270	275	280	285	20
Caja 1 C/2	M	Cabeza	5,0 mg/L de Aire	270	270	280	280	285	15
Caja 1 C/3	M	Cola	5,0 mg/L de Aire	285	285	285	290	290	5
Caja 1 C/4	M	Espalda	5,0 mg/L de Aire	270	270	275	280	285	15
Caja 1 C/5	M	Mano	5,0 mg/L de Aire	265	265	270	275	275	10
Caja 1 C/6	M	Control	N/A	265	270	275	280	280	15
Animal	Sexo	Identifi/	DOSIS	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado
Caja 2 C/1	H	Pata	5,0 mg/L de Aire	270	270	270	280	280	10
Caja 2 C/2	H	Cabeza	5,0 mg/L de Aire	280	280	280	285	285	5
Caja 2 C/3	H	Cola	5,0 mg/L de Aire	285	285	285	290	290	5
Caja 2 C/4	H	Espalda	5,0 mg/L de Aire	270	270	275	280	285	15
Caja 2 C/5	H	Mano	5,0 mg/L de Aire	270	270	280	280	285	15
Caja 2 C/6	H	Control	N/A	275	280	285	285	290	15

Nota: Peso de cada animal está en gramo --- Todos los animales presentaron aumento de peso.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 12 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD
AREA DE CONTROL BIOLOGICO - PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
ANEXO 1 - DATOS DE LOS PESOS CORPORALES

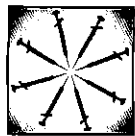
MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA INICIO: 2010-05-03

FECHA FINALIZACION: 2010-05-16

Caja/Animal	Sexo	Identifi/	DOSIS	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado
Caja 3 C/1	M	Pata	10,0 mg/L de Aire	245	250	250	260	260	15
Caja 3 C/2	M	Cabeza	10,0 mg/L de Aire	255	265	265	265	270	15
Caja 3 C/3	M	Cola	10,0 mg/L de Aire	250	255	255	260	260	10
Caja 3 C/4	M	Espalda	10,0 mg/L de Aire	280	280	280	290	290	10
Caja 3 C/5	M	Mano	10,0 mg/L de Aire	255	265	265	265	270	15
Caja 3 C/6	M	Control	N/A	250	255	255	260	260	10
Caja/Animal	Sexo	Identifi/	DOSIS	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado
Caja 4 C/1	H	Pata	10,0 mg/L de Aire	245	250	250	255	255	10
Caja 4 C/2	H	Cabeza	10,0 mg/L de Aire	245	245	245	255	255	10
Caja 4 C/3	H	Cola	10,0 mg/L de Aire	245	250	255	255	260	15
Caja 4 C/4	H	Espalda	10,0 mg/L de Aire	245	250	250	260	260	15
Caja 4 C/5	H	Mano	10,0 mg/L de Aire	255	265	265	265	270	15
Caja 4 C/6	H	Control	N/A	250	255	255	260	260	10

Nota: Peso de cada animal está en gramo --- Todos los animales presentaron aumento de peso.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 13 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD
AREA DE CONTROL BIOLOGICO - PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
ANEXO 1 - DATOS DE LOS PESOS CORPORALES

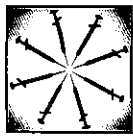
MUESTRA: **PET PROTECTION**

FECHA INICIO: 2010-05-03

FECHA FINALIZACION: 2010-05-16

Caja/Animal	Sexo	Identifi/	DOSIS	Día 0	Día 3	Día 7	Día 11	Día 14	Peso Ganado
Caja 5 C/1	M	Pata	21,2 mg/L de Aire	255	255	255	255	260	5
Caja 5 C/2	M	Cabeza	21,2 mg/L de Aire	285	285	285	285	285	0
Caja 5 C/3	M	Cola	21,2 mg/L de Aire	245	245	245	245	245	0
Caja 5 C/4	M	Espalda	21,2 mg/L de Aire	245	250	250	250	250	5
Caja 5 C/5	M	Mano	21,2 mg/L de Aire	255	255	255	255	255	0
Caja 5 C/6	M	Control	N/A	280	285	285	290	290	10
Caja/Animal	Sexo	Identifi/	DOSIS	Día 0	Día 3	Día 7	Día 11	Día 14	Peso Ganado
Caja 6 C/1	H	Pata	21,2 mg/L de Aire	255	255	255	255	255	0
Caja 6 C/2	H	Cabeza	21,2 mg/L de Aire	280	280	280	m	m	N/A
Caja 6 C/3	H	Cola	21,2 mg/L de Aire	250	255	255	255	255	5
Caja 6 C/4	H	Espalda	21,2 mg/L de Aire	245	250	250	250	250	5
Caja 6 C/5	H	Mano	21,2 mg/L de Aire	255	255	255	255	255	0
Caja 6 C/6	H	Control	N/A	285	285	285	290	295	10

Nota: Peso de cada animal está en gramo --- Todos los animales presentaron aumento de peso.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 14 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD
AREA DE CONTROL BIOLOGICO - PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
ANEXO 2 - DATOS DE LA OBSERVACION DIARIA DE LOS ANIMALES

MUESTRA: **PET PROTECTION**

FECHA INICIO: 2010-05-03

FECHA FINALIZACION: 2010-05-16

ANIMALES		PERIODO DE OBSERVACIÓN - DOSIS 5,0 mg/L													
		Día													
Caja /Número	Sexo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Caja 1 C/1	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 1 C/2	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 1 C/3	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 1 C/4	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 1 C/5	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 1 C/6	M (Control)	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 2 C/6	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 2 C/2	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 2 C/3	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 2 C/4	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 2 C/5	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 2 C/6	H (Control)	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc

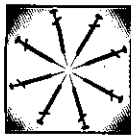
M: Macho H: Hembra c: Cambio del comportamiento sc: Sin cambio del comportamiento m: Muerte del animal

Nota:

- No Se observan cambios comportamentales durante el primer día.
- Del día 2 al 14 no hubo cambio en el comportamiento de los animales.

Tipo de observaciones:

- Cambios en el nivel de actividad
- Movimientos y postura
- Reactividad ante la manipulación
- Reactividad ante el estímulo sensitivo
- Comportamiento estereotipado
- Evaluación de la piel
- Evaluación del pelaje
- Efectos respiratorios
- Efectos circulatorios
- Efectos en el sistema nervioso central
- Efectos en el sistema nervioso autónomo



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 15 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD
AREA DE CONTROL BIOLOGICO - PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
ANEXO 2 - DATOS DE LA OBSERVACION DIARIA DE LOS ANIMALES

MUESTRA: **PET PROTECTION**

FECHA INICIO: 2010-05-03

FECHA FINALIZACION: 2010-05-16

ANIMALES		PERÍODO DE OBSERVACIÓN - DOSIS 10,0 mg/L													
Número	Sexo	Día													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Caja 3 C/1	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 3 C/2	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 3 C/3	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 3 C/4	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 3 C/5	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 3 C/6	M (Control)	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 4 C/1	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 4 C/2	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 4 C/3	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 4 C/4	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 4 C/5	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 4 C/6	H (Control)	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc

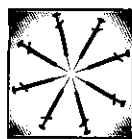
M: Macho H: Hembra c: Cambio del comportamiento sc: Sin cambio del comportamiento m: Muerte del animal

Nota:

- No se observan cambios comportamentales durante el primer día.
- Del día 2 al 14 no hubo cambio en el comportamiento de los animales.

Tipo de observaciones:

- Cambios en el nivel de actividad
- Movimientos y postura
- Reactividad ante la manipulación
- Reactividad ante el estímulo sensitivo
- Comportamiento estereotipado
- Evaluación de la piel
- Evaluación del pelaje
- Efectos respiratorios
- Efectos circulatorios
- Efectos en el sistema nervioso central
- Efectos en el sistema nervioso autónomo



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 16 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD
AREA DE CONTROL BIOLOGICO - PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
ANEXO 2 - DATOS DE LA OBSERVACION DIARIA DE LOS ANIMALES

MUESTRA: **PET PROTECTION**

FECHA INICIO: 2010-05-03

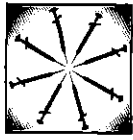
FECHA FINALIZACION: 2010-05-16

ANIMALES		PERÍODO DE OBSERVACIÓN - DOSIS 21,2 mg/L													
		Día													
Caja / Número	Sexo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Caja 5 P/1	M	c	c	c	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 5 P/2	M	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c	m	m	m	m
Caja 5 P/3	M	c	c	c	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 5 P/4	M	c	c	c	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 5 P/5	M	c	c	c	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 5 P/6	H (Control)	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 6 P/1	H	c	c	c	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 6 P/2	H	c	c	c	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 6 P/3	H	c	c	c	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 6 P/4	H	c	c	c	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 6 P/5	H	c	c	c	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 6 P/6	H (Control)	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc

M: Macho H: Hembra c: Cambio del comportamiento sc: Sin cambio del comportamiento m: Muerte del animal

Tipo de observaciones:

- Cambios en el nivel de actividad
- Movimientos y postura
- Reactividad ante la manipulación
- Reactividad ante el estímulo sensitivo
- Comportamiento estereotipado
- Evaluación de la piel
- Evaluación del pelaje
- Efectos respiratorios
- Efectos circulatorios
- Efectos en el sistema nervioso central
- Efectos en el sistema nervioso autónomo



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 17 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD
AREA DE CONTROL BIOLOGICO - PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
ANEXO 3 - DATOS DE LA OBSERVACION MACROSCOPICA LUEGO DE LA NECROPSIA

MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA INICIO: 2010-05-03

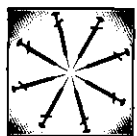
FECHA FINALIZACION: 2010-05-16

ANIMALES		OBSERVACIÓN MACROSCOPICA - DOSIS: 5,0 mg/L							
		NECROPSIA (ORGANO EXAMINADO)							
Caja / Número	Sexo	Pulmones	Tráquea	Corazón	Hígado	Bazo	Riñón	Estómago	Intestino
Caja 1 C/1	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 1 C/2	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 1 C/3	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 1 C/4	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 1 C/5	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 1 C/6	M(Control)	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 2 C/1	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 2 C/2	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 2 C/3	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 2 C/4	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 2 C/5	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 2 C/6	H(Control)	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm

M: Macho cm: Cambio macroscópico scm: Sin cambio macroscópico m: Muerte del animal

Tipos de observaciones:

- Inflamación.
- Necrosis
- Hemorragias
- Ulceraciones.
- Cambios en la morfología
- Cambios en la coloración



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 18 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD
AREA DE CONTROL BIOLOGICO - PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
ANEXO 3 - DATOS DE LA OBSERVACION MACROSCOPICA LUEGO DE LA NECROPSIA

MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA INICIO: 2010-05-03

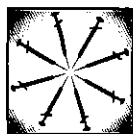
FECHA FINALIZACION: 2010-05-16

ANIMALES		OBSERVACIÓN MACROSCOPICA - DOSIS: 10,0 mg/L							
		NECROPSIA (ORGANO EXAMINADO)							
Caja / Número	Sexo	Pulmones	Tráquea	Corazón	Hígado	Bazo	Riñón	Estómago	Intestino
Caja 3 C/1	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 3 C/2	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 3 C/3	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 3 C/4	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 3 C/5	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 3 C/6	M(Control)	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 4 C/1	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 4 C/2	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 4 C/3	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 4 C/4	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 4 C/5	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 4 C/6	H(Control)	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm

M: Macho cm: Cambio macroscópico scm: Sin cambio macroscópico m: Muerte del animal

Tipos de observaciones:

- Inflamación.
- Necrosis
- Hemorragias
- Ulceraciones.
- Cambios en la morfología
- Cambios en la coloración



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TIA - Página 19 de 19

**PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD
AREA DE CONTROL BIOLOGICO - PRUEBA DE TOXICIDAD INHALATORIA AGUDA
ANEXO 3 - DATOS DE LA OBSERVACION MACROSCOPICA LUEGO DE LA NECROPSIA

MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA INICIO: 2010-05-03

FECHA FINALIZACION: 2010-05-16

ANIMALES		OBSERVACIÓN MACROSCOPICA - DOSIS: 21,2 mg/L							
		NECROPSIA (ORGANO EXAMINADO)							
Caja / Número	Sexo	Pulmones	Tráquea	Corazón	Hígado	Bazo	Riñón	Estómago	Intestino
Caja 5 C/1	M	cm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 5 C/2	M	m	m	m	m	m	m	m	m
Caja 5 C/3	M	cm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 5 C/4	M	cm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 5 C/5	M	cm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 5 C/6	M(Control)	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 6 C/1	H	cm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 6 C/2	H	cm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 6 C/3	H	cm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 6 C/4	H	cm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 6 C/5	H	cm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Caja 6 C/6	H(Control)	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm

M: Macho cm: Cambio macroscópico scm: Sin cambio macroscópico m: Muerte del animal

Tipos de observaciones:

- Inflamación.
- Necrosis
- Hemorragias
- Ulceraciones.
- Cambios en la morfología
- Cambios en la coloración