

TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

ESTUDIO: TOXICIDAD ORAL AGUDA

PRODUCTO: PET PROTECTION

ELABORADO PARA:

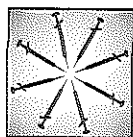
ICOFARMA S.A.

ELABORADO POR:

TECMOL FARMACEUTICA LTDA

10 DE SEPTIEMBRE DE 2.010

BOGOTA, D.C



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 1 de 18

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

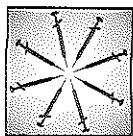
DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD

ANALISIS BIOLOGICO

1. CERTIFICADO DE ANALISIS:

1.1 Tipo de Estudio:	ESTUDIO DE TOXICIDAD ORAL AGUDA
1.2 Análisis No:	10C0078-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 1.50 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:	2010-04-19

NOTA: Resultado según muestra enviada



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 2 de 18

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

2. TITULO:

Estudio de Toxicidad Oral 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 (600, 1200 y 2500 mg/kg de peso corporal), las cuales se les dosificó una vez oralmente a grupos de 5 hembras y 5 machos, 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 anomalías macroscópicas de los órganos, comparando con los animales control.

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

Con lo anterior se estableció que bajo las condiciones del ensayo, la DL_{50} del producto **PET PROTECTION** es mayor a 2500 mg/kg de peso corporal.

4. GUIAS:

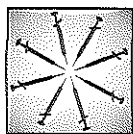
Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. OPPTS. Guidelines 870.1100. Environmental Protection Agency. EPA.712-C-96-190 June 1.996
Test Toxicity Acute Oral.

5. INTRODUCCION:

5.1 Objetivo:

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

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



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 3 de 18

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

5.2 Definiciones:

5.2.1 Toxicidad Aguda Oral:

Son todos aquellos efectos adversos observados en un corto periodo de tiempo (14 días) después de una administración de una única dosis ó múltiples dosis del producto, durante un periodo no mayor a 24 horas.

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:

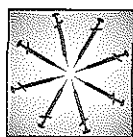
Es la relación entre la dosis y la proporción de una población que demuestra un efecto definido.

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



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 4 de 18

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

Los animales que muestren severos signos de stress 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.

5.5 Determinación de Toxicidad Aguda – Aproximaciones:

Se refiere a que la EPA recomienda reducir al máximo el número de animales en la experimentación para evaluar los efectos tóxicos de la exposición de una sustancia química, preservando la idoneidad de las pruebas para emitir un concepto razonable acerca de la inocuidad de la sustancia.

Se requieren utilizar datos de mezclas similares para minimizar la necesidad de pruebas en animales. La EPA acepta la revisión de pruebas toxicológicas en mezclas similares a las evaluadas. En ciertos casos esta información es suficiente para evitar nuevas pruebas.

6. MATERIALES Y METODOS:

6.1 Muestra Recibida:

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

6.2 Preparación de la Muestra:

La sustancia se utilizó en la misma presentación en que fue recibida sin adición de ningún solvente.

6.3 Procedimiento Experimental:

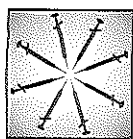
El estudio fue realizado en un grupo de 10 ratas Wistar (5 Hembras y 5 Machos) por nivel de dosis. Provenientes del INS (Instituto Nacional de Salud). El producto **PET PROTECTION** fue administrado oralmente.

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).



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

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:

- 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.

La prueba también se realiza con un grupo de animales de control negativo, aplicando Solución Salina USP al 0.9% por vía oral, para evaluar los aspectos externos a la manipulación del animal.

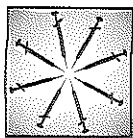
6.4.4 Metodología de Adaptación - Cuarentena:

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.

Los animales fueron trasladados al área designada para su alojamiento dentro del laboratorio, bajo condiciones ambientales de luminosidad de 12x12, temperatura promedio de 20° C y humedad relativa entre 30 - 70 %.

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



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 6 de 18

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

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

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®).

Luego de ser administrada la sustancia, 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.

6.6 Niveles de Dosificación - Determinación de la DL_{50} Oral:

Se tomaron tres niveles de dosificación, cuyo valor límite es 2500 mg/kg de peso corporal (600, 1200 Y 2500 mg/kg), para determinar efectos observables, letales y no observables y así determinar la curva dosis - respuesta y la determinación de la DL_{50} (Dosis letal media). Guía OECD 401.

6.7 Exposición:

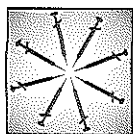
Los animales 12 horas antes se aislaron y se le retiró la comida, pero dejándolos con agua y se les administró una y única dosis por vía oral.

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.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 7 de 18

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

Se anotaron las observaciones de: Cambios de postura, movimientos, actividad, reactividad a la manipulación, 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, 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.

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

7. Resultados:

Los animales presentaron signos de movimientos involuntarios, intranquilidad durante las primeras 6 horas en las dosis de 1200 y 24000 mg/Kg

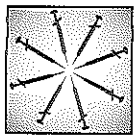
La distribución de los animales permitió evaluación comparativa entre los animales blanco y los tratados con la sustancia a probar.

Necropsias: Se realizaron las necropsias en: Corazón, pulmón, cerebro, cerebelo, brazo, hígado, vejiga urinaria, riñones, estomago, intestino delgado, intestino grueso y órganos de la reproducción. Los resultados de estas observaciones macroscópicas fueron negativos para cambios en los órganos.

La DL50 oral calculada con base en estas 3 dosificaciones para la muestra recibida del producto **PET PROTECTION** de la empresa **ICOFARMA S.A.** es mayor a 2500 mg/Kg.

7.1 Resultados a Nivel de dosificación de 600 mg/kg de peso.

- Se realizó monitoreo de peso. Ver Tabla de pesos corporales.
- No muere ningún animal.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 8 de 18

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

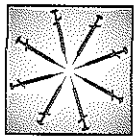
- En la dosis de **600 mg/Kg** ninguno de los 10 animales mostró signos de intoxicación, los consumos de agua y alimento permanecieron sin cambios, los desempeños fecales y urinarios fueron normales y los aumentos de peso se mantuvieron.
- No hubo muertes.
- Los resultados de las necropsias fueron negativos para cambios en los órganos.
- los resultados de los exámenes histopatológicos, fueron negativos para cambios en los tejidos.

7.2 Resultados a Nivel de dosificación de 1200 mg/kg de peso corporal.

- Se realizó monitoreo de peso. Ver Tabla de pesos corporales.
- Los ejemplares muestran decaimiento y baja actividad, pero los consumos de agua y alimento fueron normales y los desempeños fecales y urinarios fueron adecuados.
- Muere 1 macho y 2 hembras.
- Los resultados de las necropsias y los resultados de los exámenes histopatológicos no revelaron cambios.

7.3 Resultados a Nivel de dosificación de 2500 mg/kg de peso corporal

- Se realizó monitoreo de peso. Ver Tabla de pesos corporales.
- 3/5 hembras y 3/5 machos mostraron sudoración, caminar tambaleante y agrupamiento desde el 1º día de recibidos los tratamientos, lo cual permaneció hasta el 3º día de la prueba.
- Al 4º día mueren 2 machos y 1 hembra
- Los registros de peso mostraron estancamiento en los sobrevivientes.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 9 de 18

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

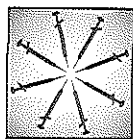
8. Conclusiones:

De acuerdo a lo descrito anteriormente, se concluye que la DOSIS LETAL 50 (DL₅₀) del producto **PET PROTECTION** de la compañía **ICOFARMA S.A.**, es mayor a **2500 mg/kg** de peso corporal, 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.

9. Bibliografía:

- 9.1 Organization for Economic Cooperation and Development. OECD. Guidelines for Testing of Chemicals. Guideline 401. Acute Oral 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 870.1100 – Acute Oral Toxicity – 1.996


Responsable del Estudio: **CARLOS MANUEL BUSTOS BOLIVAR**
Químico Farmacéutico. Universidad Nacional
Magíster 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 - TOA - Página 10 de 18

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

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

MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA DE INICIO: 2010-04-19

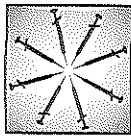
FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-02

CAJA No:	1 A	SEXO:	MACHOS	DOSIS:	600 mg/kg
----------	-----	-------	--------	--------	-----------

Rata No:	Identi/	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado	Observaciones
1	Pata	215	220	225	230	230	15 g	No hay Reactividad
2	Cabeza	225	225	225	225	230	5 g	No hay Reactividad
3	Cola	225	225	230	235	235	10 g	No hay Reactividad
4	Espalda	220	225	225	230	230	10 g	No hay Reactividad
5	Mano	210	210	215	220	220	10 g	No hay Reactividad
6	Control	215	215	220	220	225	10 g	No hay Reactividad

CAJA No:	2 A	SEXO:	HEMBRAS	DOSIS:	600 mg/kg
----------	-----	-------	---------	--------	-----------

Rata No:	Identi/	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado	Observaciones
1	Pata	230	235	235	240	240	10 g	No hay Reactividad
2	Cabeza	250	255	255	260	260	10 g	No hay Reactividad
3	Cola	240	245	245	250	250	10 g	No hay Reactividad
4	Espalda	230	235	235	240	240	10 g	No hay Reactividad
5	Mano	225	225	230	235	235	10 g	No hay Reactividad
6	Control	235	235	240	245	245	10 g	No hay Reactividad



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 11 de 18

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

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

MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA DE INICIO: 2010-04-19

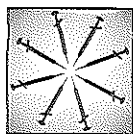
FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-02

CAJA No:	3 A	SEXO:	MACHOS	DOSIS:	1200 mg/kg
----------	-----	-------	--------	--------	------------

Rata No:	Identi/	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado	Observaciones
1	Pata	230	235	235	240	240	10 g	No hay Reactividad
2	Cabeza	245	255	255	255	260	15 g	No hay Reactividad
3	Cola	240	240	240	245	250	10 g	No hay Reactividad
4	Espalda	230	230	235	235	240	10 g	No hay Reactividad
5	Mano	235	m	m	m	m	N.A.	Hay Reactividad
6	Control	230	230	235	235	240	10 g	No hay Reactividad

CAJA No:	4 A	SEXO:	HEMBRAS	DOSIS:	1200 mg/kg
----------	-----	-------	---------	--------	------------

Rata No:	Identi/	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado	Observaciones
1	Pata	210	210	215	220	220	10 g	No hay Reactividad
2	Cabeza	215	215	220	220	225	10 g	No hay Reactividad
3	Cola	225	m	m	m	m	N.A.	Hay Reactividad
4	Espalda	220	225	225	230	235	15 g	No hay Reactividad
5	Mano	230	230	235	235	240	10 g	No hay Reactividad
6	Control	225	230	230	235	235	10 g	No hay Reactividad



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 12 de 18

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

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

MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA DE INICIO: 2010-04-19

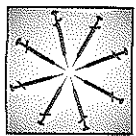
FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-02

CAJA No:	5 A	SEXO:	MACHOS	DOSIS:	2500 mg/kg
----------	-----	-------	--------	--------	------------

Rata No:	Identi/	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado	Observaciones
1	Pata	220	m	m	m	m	N.A.	Hay Reactividad
2	Cabeza	225	225	225	230	230	5 g	No hay Reactividad
3	Cola	230	230	235	235	235	5 g	No hay Reactividad
4	Espalda	220	m	m	m	m	N.A.	Hay Reactividad
5	Mano	230	230	230	230	235	5 g	No hay Reactividad
6	Control	220	220	225	225	230	10 g	No hay Reactividad

CAJA No:	6 A	SEXO:	HEMBRAS	DOSIS:	2500 mg/kg
----------	-----	-------	---------	--------	------------

Rata No:	Identi/	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado	Observaciones
1	Pata	210	210	215	215	215	5 g	No hay Reactividad
2	Cabeza	220	220	225	225	225	5 g	No hay Reactividad
3	Cola	230	m	m	m	m	N/A	Hay Reactividad
4	Espalda	225	225	230	230	230	5 g	No hay Reactividad
5	Mano	210	210	215	215	215	5 g	No hay Reactividad
6	Control	215	215	220	220	230	15 g	No hay Reactividad



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 13 de 18

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

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

MUESTRA: **PET PROTECTION**

FECHA DE INICIO: 2010-04-19

FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-02

ANIMALES		PERIODO DE OBSERVACIÓN - DOSIS 600 mg/kg													
Caja /Número	Sexo	Día													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Caja 1 A - 1	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 1 A - 2	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 1 A - 3	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 1 A - 4	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 1 A - 5	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Control	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 2 A - 1	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 2 A - 2	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 2 A - 3	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 2 A - 4	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 2 A - 5	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Control	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc

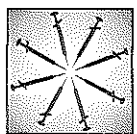
M: Macho H: Hembra c: Cambio del comportamiento sc: Sin cambio del comportamiento m: Muerte del animal

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



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 14 de 18

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

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

MUESTRA: **PET PROTECTION**

FECHA DE INICIO: 2010-04-19

FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-02

ANIMALES		PERÍODO DE OBSERVACIÓN – DOSIS 1200 mg/kg													
Caja /Número	Sexo	Día													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Caja 3 A – 1	M	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 3 A – 2	M	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 3 A – 3	M	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 3 A – 4	M	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 3 A – 5	M	c	c	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m
Control	M	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 4 A – 1	H	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 4 A – 2	H	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 4 A – 3	H	c	c	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m
Caja 4 A – 4	H	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 4 A – 5	H	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Control	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc

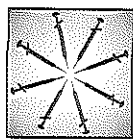
M: Macho H: Hembra c: Cambio del comportamiento sc: Sin cambio del comportamiento m: Muerte del animal

Nota:

- Se observan cambios comportamentales durante los tres primeros días.
- Del día 4 al 14 no hubo cambio en el comportamiento de los animales sobrevivientes.

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



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 15 de 18

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

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

MUESTRA: **PET PROTECTION**

FECHA DE INICIO: 2010-04-19

FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-02

ANIMALES		PERÍODO DE OBSERVACIÓN - DOSIS 2500 mg/kg													
Caja /Número	Sexo	Día													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Caja 5 A - 1	M	c	c	c	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m
Caja 5 A - 2	M	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 5 A - 3	M	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 5 A - 4	M	c	c	c	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m
Caja 5 A - 5	M	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Control	M	sc	sc	sc	Sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 6 A - 1	H	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 6 A - 2	H	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 6 A - 3	H	c	c	c	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m	m
Caja 6 A - 4	H	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Caja 6 A - 5	H	c	c	c	c	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc
Control	H	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc	sc

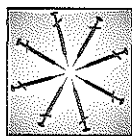
M: Macho H: Hembra c: Cambio del comportamiento sc: Sin cambio del comportamiento m: Muerte del animal

Nota:

- Se observan cambios comportamentales durante los cuatro primeros días.
- Del día 5 al 14 no hubo cambio en el comportamiento de los animales sobrevivientes.

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



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TOA - Página 16 de 18

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

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

MUESTRA: **PET PROTECTION**

FECHA DE INICIO: 2010-04-19

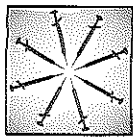
FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-02

ANIMALES		OBSERVACIÓN MACROSCOPICA							
		NECROPSIA (ORGANO EXAMINADO)						DOSIS: 600 mg/kg	
Número	Sexo	Pulmones	Tráquea	Corazón	Hígado	Bazo	Riñón	Estómago	Intestino
CAJA 1 A									
1	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
2	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
3	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
4	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
5	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Control	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
CAJA 2 A									
1	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
2	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
3	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
4	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
5	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Control	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm

M: Macho H: Hembra 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 - TOA - Página 18 de 18

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

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

MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA DE INICIO: 2010-04-19

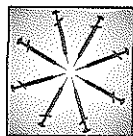
FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-02

ANIMALES		OBSERVACIÓN MACROSCOPICA							
		NECROPSIA (ORGANO EXAMINADO)						DOSIS: 2500 mg/kg	
Número	Sexo	Pulmones	Tráquea	Corazón	Hígado	Bazo	Riñón	Estómago	Intestino
CAJA 5 A									
1	M	m	m	m	m	m	m	m	m
2	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
3	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
4	M	m	m	m	m	m	m	m	m
5	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Control	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
CAJA 6 A									
1	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
2	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
3	H	m	m	m	m	m	m	m	m
4	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
5	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Control	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm

M: Macho H: Hembra 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 - TOA - Página 17 de 18

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

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

MUESTRA: **PET PROTECTION**

FECHA DE INICIO: 2010-04-19

FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-02

ANIMALES		OBSERVACIÓN MACROSCOPICA							
		NECROPSIA (ORGANO EXAMINADO)						DOSIS: 1200 mg/kg	
Número	Sexo	Pulmones	Tráquea	Corazón	Hígado	Bazo	Riñón	Estómago	Intestino
CAJA 3 A									
1	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
2	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
3	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
4	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
5	M	m	m	m	m	m	m	m	m
Control	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
CAJA 4 A									
1	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
2	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
3	H	m	m	m	m	m	m	m	m
4	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
5	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Control	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm

M: Macho H: Hembra 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