

TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

ESTUDIO: IRRITACION DERMICA AGUDA

PRODUCTO: PET PROTECTION

ELABORADO PARA:

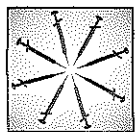
ICOFARMA S.A.

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

ID - Página 1 de 12

**PRUEBA DE IRRITACION DERMICA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD

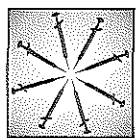
ANALISIS BIOLOGICO

PRUEBA DE TOXICIDAD

1. CERTIFICADO DE ANALISIS:

1.1 Tipo de Estudio:	ESTUDIO DE IRRITACION DERMICA
1.2 Análisis No:	10C0082-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:	2010-05-18

NOTA: Resultado según muestra enviada



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

ID - Página 2 de 12

**PRUEBA DE IRRITACION DERMICA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

2. TITULO:

Estudio de Irritación Dérmica Aguda del producto **PET PROTECTION**. Líquido.

3. RESUMEN:

El producto a valorar fue **PET PROTECTION**. Se utilizaron conejos Nueva Zelanda blancos suministrados por la cunicultura Bachué, a los cuales, se les dosificó una vez, aplicado epidérmicamente a un grupo 3 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 Edema y Eritema. El estudio tiene una duración de 14 días

Bajo las condiciones del ensayo, se estableció que el producto **PET PROTECTION NO FUE IRRITANTE DERMICO PRIMARIO**

4. GUIAS:

Office of prevention, pesticides and toxic substances. OPPTS. Guidelines 870.2500. Enviromental Protection Agency. EPA.712-C-96-190 June 1.996 Test Acute Dermal Irritation.

5. INTRODUCCION:

5.1 Objetivo:

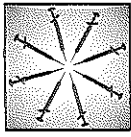
El objetivo del estudio es evaluar la Irritación Dérmica Aguda de la muestra **PET PROTECTION**, luego de una administración por vía epidérmica una única dosis.

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

5.2 Definiciones:

5.2.1 Toxicidad Aguda:

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.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

ID - Página 3 de 12

**PRUEBA DE IRRITACION DERMICA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

5.2.2 Dosificación:

Término que determina la dosis, frecuencia y duración.

5.2.3 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.

5.2.4 Dosis Efecto:

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

5.2.5 Dosis – Respuesta:

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

5.2.6 Irritación Dérmica:

Corresponden a las alteraciones reversibles de la piel como hiperémia e inflamación de los tejidos, manifestadas después de la aplicación tópica de las sustancias.

5.2.7 Corrosión Dérmica:

Son consideradas como tales, las lesiones de carácter irreversible o de desintegración, ocasionadas en el sitio de contacto, generalmente caracterizadas por ulceración y formación de escaras en el tejido.

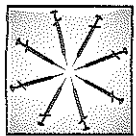
5.3 Especie:

La Conejo Nueva Zelanda Blanco 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.

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)



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

ID - Página 4 de 12

**PRUEBA DE IRRITACION DERMICA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

6.2 Preparación de la Muestra:

La sustancia a probar fue utilizada en la misma forma en que se recibió.

6.3 Procedimiento Experimental:

El estudio fue realizado en un grupo de 3 conejos (Machos – De acuerdo a la guía OECD 404 – en el cual el experimentador determina libremente el sexo del animal para experimentar). El producto **PET PROTECTION** fue administrado epidérmicamente.

Los animales se observaron permanentemente durante: 1, 24, 48, 72 hora y diariamente hasta completar los 14 días, para ver eritema y edema luego de la dosificación.

6.4 Modelo Animal:

La especie de experimentación utilizada para la prueba fue el conejo Nueva Zelanda, proveniente de la cunicultura Bachué. Antes del ensayo los animales fueron valorados clínicamente, así:

6.4.1 Exámenes Previos:

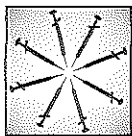
Se utilizan animales jóvenes sanos adultos, los cuales se les valora antes de ingresar al bioterio su estado físico y comportamental, así:

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

6.4.2 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: Exámen de textura al tacto como irregularidades, descamación, costras.



**PRUEBA DE IRRITACION DERMICA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

- Deformaciones: Se les examina dilatación de abdomen, protuberancias y asimetrías.
- Los animales son adultos jóvenes sanos, con un peso entre 2000 y 2800 g,
- Son usados (3) animales (machos) correctamente identificados.

6.4.3 Metodología de Adaptación - Cuarentena:

Fueron alojados en jaulas de acero inoxidable 1 conejo por jaula, para una observación individual, de tal forma que no se interfiera con la observación, ni en el desempeño normal del animal.

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.

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

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

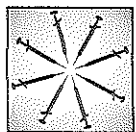
Los animales se mantuvieron en un área aislada individual y bajo las condiciones ambientales requeridas por un periodo de observación de 14 días luego de ser aplicada la sustancia.

Las condiciones ambientales del bioterio, en el desarrollo del estudio fueron: Temperatura de 20 ± 2°C, humedad relativa entre 30 – 70 % y un foto-periodo de 12 horas luz y 12 horas oscuridad, para mantener el ciclo circadiano.

La prueba también se realiza con un control negativo, aplicando solución salina al 0.9 % USP, para evaluar los aspectos externos a la manipulación del animal.

6.5 Condiciones Ambientales:

Los animales fueron acomodados de 1 por cada jaula, de tal forma que no se interfiriera la observación individual. Se marca cada animal en la oreja y está identificado mediante tarjetas donde se lleva el registro del número de animales, sexo, fecha de tratamiento y observaciones.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

ID - Página 6 de 12

**PRUEBA DE IRRITACION DERMICA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

Los animales se mantuvieron a una temperatura de $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$, humedad relativa $55\% \pm 5\%$ y un fotoperiodo de 12 horas luz y 12 horas oscuridad, para mantener el ciclo circadiano.

Los animales son adultos jóvenes sanos, con un peso entre 2000 y 3000 g, se seleccionaron de forma aleatoria. Son usados (3) animales correctamente identificados por dosis de prueba.

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

6.6 Periodo de Exposición:

24 horas antes del estudio el pelaje de los animales es retirado de un área de la región dorsal, suficientemente grande que permita la aplicación de la dosis 0.5 mL (10% de la superficie corporal) se les retiró la comida 12 horas antes y luego de 6 horas de administrarle el producto, se les comenzó a suministrar comida (Purina – Conejina®).

La comida y el agua durante todo el estudio se les administró ad libitum.

6.7 Niveles de Dosificación:

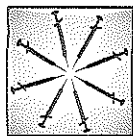
Se tomó un nivel de dosificación de 0.5 mL sobre el área rasurada directamente, cubierta por un apósito de gasa, el cual, permaneció en contacto durante 4 horas.

6.8 Periodo de Observación:

La observación luego de la administración es de 3 días, prestando especial atención al tiempo 1, 24, 48 y 72 horas y 14 días, luego de la aplicación del producto e interrumpiendo la prueba si no se evidencia irritación.

6.9 Exámenes Realizados:

Se realizó un examen a las 1, 24, 48 y 72 horas y 14 días. Las observaciones son realizadas y anotadas, usando escalas bien detalladas dentro de la cual se incluye: Eritema, edema.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

ID - Página 7 de 12

**PRUEBA DE IRRITACION DERMICA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

6.9.1 Grados de Reacción Dérmica:

6.9.1.1 Eritema y Formación de Escaras:

Sin eritema	0
Muy ligero eritema	1
Eritema bien definido	2
Moderado eritema	3
Eritema severo	4
Máximo efecto posible	4

6.9.1.2 Formación de Edema:

Sin edema	0
Muy ligero edema	1
Edema ligero	2
Moderado edema	3
Edema severo	4
Máximo efecto posible	4

6.9.1.3 Escala de Calificación Dérmica de Draizze.

Indice de Irritación Primaria	Calificación
0.0	No irritante
< 2	Medianamente Irritante
2- 5	Moderadamente Irritante
> 5	Severamente Irritante

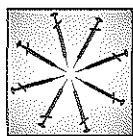
6.9.1.4 Clasificación por Daño Potencial:

Categoría I: Corrosivo (Daño en tejido irreversible)

Categoría II: Severa Irritación a las 72 horas

Categoría III: Modera Irritación a las 72 Horas

Categoría IV: Leve Irritación a las 72 Horas



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

ID - Página 8 de 12

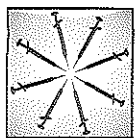
**PRUEBA DE IRRITACION DERMICA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

7. RESULTADOS:

- 7.1 Una vez retirados los apósitos se observó en todos los conejos coloración entre rosada y roja ligeramente visible.
- 7.2 No hubo apariencia de alergia, los ejemplares no mostraron sintomatología ni molestias
- 7.3 La coloración permaneció hasta el 3º día del estudio, pero el 4º día desapareció completamente.
- 7.4 No se presenta Edema.
- 7.5 No se presenta Eritema.
- 7.6 Para la evaluación de la piel, se utilizó la clasificación de la escala de Draize, J.H., dando como resultado de irritación un valor de uno (1) en razón a que no hubo eritema en ningún animal, a pesar que se presentó tenue coloración en las zonas tratadas.

8. CONCLUSIONES:

De acuerdo a lo descrito anteriormente se concluye que el producto **PET PROTECTION** de la compañía **ICOFARMA S.A.**, **NO FUE IRRITANTE DERMICO PRIMARIO**



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

ID - Página 9 de 12

**PRUEBA DE IRRITACION DERMICA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

9. BIBLIOGRAFIA.

- 9.1 Organization for Economic Cooperation and Development.OECD.Test of chemical. Guidelines 404. Acute Dermal Irritation. Adopted 1987.
- 9.2 United States Environmental Protection Agency Prevention, Pesticides and toxic substances (7101) EPA -C-96-189 June 1996.
- 9.3 The office of prevention, pesticides and Toxic Substances.OPPTS. 870.2500. Acute Dermal Irritation. June 1996.
- 9.4 Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act. FIFRA.7 U.S.C 136 and Toxic Substances Control Act. TSCA. 15 U.S.C 2601.

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

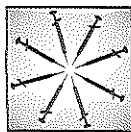
Químico Farmacéutico. Universidad Nacional

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

Director Técnico

Registro Profesional No: 04017282607961573

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



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

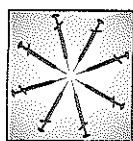
ID - Página 10 de 12

**PRUEBA DE IRRITACION DERMICA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

**IRRITACION DERMICA
ANEXO 1
REACCIONES DERMICAS ADVERSAS**

Análisis No:	10C0082-B	Lote No:	N/A
Producto:	PET PROTECTION	Dosis:	0.5 mL
Ciente.	ICOFARMA S.A.	Fecha:	2010-05-18

CONEJO 1 D		
Peso Inicial: 2450 g Peso Final: 2550 g		Sexo: Machos
EDEMA	ERITEMA	Tiempo de Observación Horas
0	0	4 Horas
0	0	8 Horas
0	0	48 Horas
0	0	72 Horas
0	0	7 Días
0	0	14 Días



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

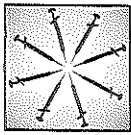
ID - Página 11 de 12

PRUEBA DE IRRITACION DERMICA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.

IRRITACION DERMICA
ANEXO 1
REACCIONES DERMICAS ADVERSAS

Análisis No:	10C0082-B	Lote No:	N/A
Producto:	PET PROTECTION	Dosis:	0.5 mL
Cliente:	ICOFARMA S.A.	Fecha:	2010-05-18

CONEJO 2 D		
Peso Inicial: 2450 g Peso Final: 2600 g		Sexo: Machos
EDEMA	ERITEMA	Tiempo de Observación Horas
0	0	4 Horas
0	0	8 Horas
0	0	48 Horas
0	0	72 Horas
0	0	7 Días
0	0	14 Días



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

ID - Página 12 de 12

**PRUEBA DE IRRITACION DERMICA
PARA EL PRODUCTO PET PROTECTION
DE LA EMPRESA ICOFARMA S.A.**

**IRRITACION DERMICA
ANEXO 1
REACCIONES DERMICAS ADVERSAS**

Análisis No:	10C0082-B	Lote No:	N/A
Producto:	PET PROTECTION	Dosis:	0.5 mL
Cliente:	ICOFARMA S.A.	Fecha:	2010-05-18

CONEJO 3D		
Peso Inicial: 2550 g	Sexo: Machos	
Peso Final: 2700 g		
EDEMA	ERITEMA	Tiempo de Observación Horas
0	0	4 Horas
0	0	8 Horas
0	0	48 Horas
0	0	72 Horas
0	0	7 Días
0	0	14 Días