

TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

ESTUDIO: TOXICIDAD DERMICA AGUDA

PRODUCTO: PET PROTECTION

ELABORADO PARA:

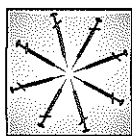
ICOFARMA S.A.

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

PET PROTECTION - TDA - Página 1 de 18

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

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD

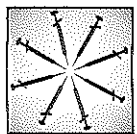
ANALISIS BIOLOGICO

PRUEBA DE TOXICIDAD

1. CERTIFICADO DE ANALISIS:

1.1 Tipo de Estudio:	ESTUDIO DE TOXICIDAD DERMICA AGUDA
1.2 Análisis No:	10C0079-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:	2010-04-26

NOTA: Resultado según muestra enviada



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TDA - Página 2 de 18

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

2. TITULO:

Estudio de Toxicidad 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.

El estudio se realizó a 3 dosis (1800 – 2600 – 5500 mg/kg de peso corporal), a los cuales, se les dosificó una vez, aplicado epidérmicamente a un grupo 5 machos y 5 hembras por dosis, luego de un periodo de ayuno de 12 horas.

La aplicación de la sustancia se realizó con 3 parches.

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

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

Con lo anterior se estableció que bajo las condiciones del ensayo, la DL_{50} Dérmica del producto **PET PROTECTION** es superior a 5500 mg/kg de peso corporal.

4. GUIAS:

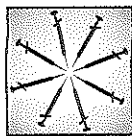
Office of prevention, pesticides and toxic substances. OPPTS. Guidelines 870.1200. Environmental Protection Agency. EPA.712-C-96-190 June 1.996. Test Acute Dermal Toxicity

5. INTRODUCCION:

5.1 Objetivo:

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

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



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TDA - Página 3 de 18

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

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.

5.2.2 DL₅₀ - Dosis Letal Media Dérmica:

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.

5.2.7 Irritación Dérmica:

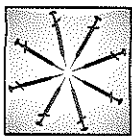
Es una reacción localizada de la piel, resultante de una ó varias exposiciones a un agente químico ó físico.

5.2.8 Corrosión Dérmica:

Termino aplicado al efecto que causa destrucción de tejidos por contacto directo, generalmente produciendo muerte celular en el área afectada.

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.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TDA - Página 4 de 18

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

5.4 Prueba Límite:

Una prueba límite puede ser considerada cuando los datos de químicos relacionados estructuralmente son inadecuados.

Si se utilizan conejos, una dosis límite de al menos 5500 mg/kg de peso corporal, puede ser administrado a un grupo de 5 machos, si no hay muerte de ninguno, no se realiza evaluación adicional para toxicidad aguda. Si hay mortalidad relacionada al compuesto en la prueba límite, estudios adicionales se pueden considerar.

6. MATERIALES Y METODOS:

6.1 Muestra Recibida:

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

6.2 Preparación de la Muestra:

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

6.3 Procedimiento Experimental:

El estudio fue realizado en un grupo de 10 conejos (5 Machos y 5 Hembras) por nivel de dosis, provenientes de la cunicultura Bachué.

El producto **PET PROTECTION** fue administrado tópicamente.

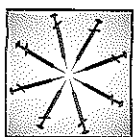
Los animales se observaron permanentemente durante las primeras 6 horas, 18, 24, 72 para ver eritema, edema luego de la dosificación y luego se realizaron observaciones diarias durante 14 días seguidos. Al final a todos los conejos se les practicó eutanasia y necropsia.

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.

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:



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TDA - Página 5 de 18

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

- 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, genital
- Es 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 2000 y 2800 g, Y un peso promedio de 2519,99 g, los cuales, se seleccionaron de forma aleatoria.

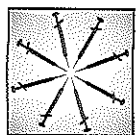
Son usados (10) animales (5 machos – 5 hembras) correctamente identificados por dosis de prueba.

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 %.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TDA - Página 6 de 18

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

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 $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 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:

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 (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, durante 14 días, el cual, es el tiempo de duración del estudio.

6.6 Niveles de Dosificación – Determinación de la DL_{50} Dérmica

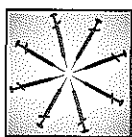
Se tomaron tres niveles de dosificación, cuyo valor límite es de 5500 mg/kg de peso corporal (1800, 2600 y 5500 mg/kg), para determinar efectos observables, letales y no observables y así determinar la curva dosis/respuesta y la determinación de la DL_{50} Dérmica (Dosis Letal Media).

Guía OECD 402.

6.7 Exposición:

Los animales 12 horas antes se aislaron y se les retiró la comida, pero dejándolos con agua y se les administró una única dosis por aplicación tópica, esparcida con espátula homogéneamente, sobre la piel rasurada del animal y se mantiene con un apósito por 24 horas.

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



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TDA - Página 7 de 18

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

6.8 Observación de los Animales

Se observaron durante un periodo de tiempo de 14 días, prestando especial atención el día de la aplicación de la sustancia, para observar el momento de aparición de los signos de toxicidad, duración, intensidad y si se presenta muerte.

Se anotaron las observaciones de: Eritema, edema, 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 toxicidad).

6.9 Examen Clínico y Macroscópico:

Se realizó un examen cada día.

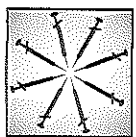
Las observaciones son realizadas y anotadas, usando escalas bien detalladas dentro de la cual se incluye: Eritema, edema, movimientos, pérdida de peso, convulsiones, postración, reactividad a la manipulación, cambios en la piel, cambios en los ojos, cambios en las membranas oculares, alteración del sistema respiratorio, alteraciones en el sistema nervioso, salivación y muerte.

El peso corporal de cada animal fue registrado antes de la administración de la sustancia y la eutanasia. También se registra el peso a los días 3, 7, 10 y 14. La variación del peso corporal es un parámetro muy importante como marcador de 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 no presentaron signos de movimientos involuntarios, intranquilidad durante las primeras 6 horas.
- La distribución de los animales permitió evaluación comparativa entre los animales blanco y los tratados con la sustancia a probar.
- Ningún animal murió. Observando los tres niveles de dosificación y en cada sexo.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TDA - Página 8 de 18

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

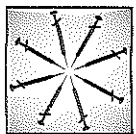
- Se observó un aumento moderado de peso de cada uno de los animales. Se observó que hubo ausencia de sintomatología, lo que concluye que los animales están fisiológica y orgánicamente bien.
- En la necropsia se comprueba que no hubo síntomas de inflamación, necrosis, ulceraciones, cambios de en hígado, riñón, pulmón, intestinos, cerebro, corazón y peritoneo.

7.1 Resultados a Nivel de dosificación de 1800 mg/kg de peso.

- Se realizó monitoreo de peso. Ver Tabla de pesos corporales.
- No se observaron signos de irritación cutánea durante los 14 días de observación.
- Los estados físicos de los animales fueron adecuados.
- No hubo muertes.
- Los resultados de las necropsias fueron negativos para cambios en los órganos.

7.2 Resultados a Nivel de dosificación de 2600 mg/kg de peso corporal.

- Se realizó monitoreo de peso. Ver Tabla de pesos corporales.
- No se observaron signos de irritación en ninguno de los animales, los consumos de agua y alimento fueron normales.
- Los desempeños fecales y urinarios transcurrieron adecuadamente.
- No hubo muertes.
- Los resultados de las necropsias fueron negativos para cambios en los órganos.



TECMOL
FARMACEUTICA LTDA.

SERVICIOS Y PRODUCTOS
NIT.830.057.983-1

PET PROTECTION - TDA - Página 9 de 18

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

7.3 Resultados a Nivel de dosificación de 5500 mg/kg de peso corporal.

- Se realizó monitoreo de peso. Ver Tabla de pesos corporales.
- No se presentaron signos de irritación dérmica.
- No hubo cambios físicos, los consumos de agua y alimento fueron adecuados y los desempeños fecales y urinarios transcurrieron acorde con el estado físico normal de los ejemplares.
- No hubo muertes.
- Los resultados de las necropsias fueron negativos para cambios en los órganos.

8. CONCLUSIONES:

De acuerdo a lo descrito anteriormente se concluye que la Dosis Letal 50 (DL₅₀) Dérmica del producto **PET PROTECTION** de la compañía **ICOFARMA S.A.**, es superior a 5500 mg/kg de peso corporal, siguiendo las condiciones experimentales descritas anteriormente y de acuerdo al Manual.

9. BIBLIOGRAFIA.

- 9.1 Organization for Economic Cooperation and Development.OECD.Test of chemical. Guidelines 402: Acute Dermal Toxicity. Adopted 27 Feb 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. 870.1200. Acute Dermal Toxicity. June 1996.

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

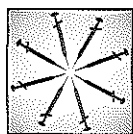
Químico Farmacéutico. Universidad Nacional

Magíster Interaccional 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 - TDA - Página 10 de 18

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

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

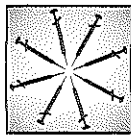
MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA DE INICIO: 2010-04-26

FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-09

Animal	Sexo	Identifi/ Jaula No	DOSIS	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado
1	M	1 B	1800 mg/kg	2420	2420	2460	2480	2480	60
2	M	1 B	1800 mg/kg	2450	2450	2470	2470	2500	50
3	M	1 B	1800 mg/kg	2430	2450	2480	2480	2490	60
4	M	1 B	1800 mg/kg	2460	2460	2480	2500	2520	60
5	M	1 B	1800 mg/kg	2460	2480	2500	2530	2530	70
6	M	Control	N/A	2480	2500	2520	2540	2550	70
Animal	Sexo	Identifi/ Jaula No	DOSIS	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado
1	H	2 B	1800 mg/kg	2320	2330	2340	2350	2370	50
2	H	2 B	1800 mg/kg	2350	2360	2370	2370	2390	40
3	H	2 B	1800 mg/kg	2380	2420	2450	2460	2480	100
4	H	2 B	1800 mg/kg	2400	2420	2440	2440	2460	60
5	H	2 B	1800 mg/kg	2400	2430	2450	2470	2470	70
6	H	Control	N/A	2450	2460	2470	2470	2480	30

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 - TDA - Página 11 de 18

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

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

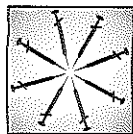
MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA DE INICIO: 2010-04-26

FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-09

Animal	Sexo	Identifi/ Jaula No	DOSIS	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado
1	M	3 B	2600 mg/kg	2650	2670	2680	2690	2700	50
2	M	3 B	2600 mg/kg	2600	2620	2630	2650	2670	70
3	M	3 B	2600 mg/kg	2650	2660	2670	2680	2680	30
4	M	3 B	2600 mg/kg	2600	2610	2630	2640	2640	40
5	M	3 B	2600 mg/kg	2520	2550	2550	2550	2590	70
6	M	Control	N/A	2650	2650	2670	2680	2680	30
Animal	Sexo	Identifi/ Jaula No	DOSIS	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado
1	H	4 B	2600 mg/kg	2350	2350	2360	2360	2370	20
2	H	4 B	2600 mg/kg	2350	2350	2360	2370	2370	20
3	H	4 B	2600 mg/kg	2550	2550	2570	2570	2580	30
4	H	4 B	2600 mg/kg	2650	2650	2670	2680	2690	40
5	H	4 B	2600 mg/kg	2750	2780	2800	2810	2830	80
6	H	Control	N/A	2750	2760	2760	2770	2780	30

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 - TDA - Página 12 de 18

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

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

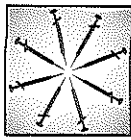
MUESTRA: **PET PROTECTION**

FECHA DE INICIO: 2010-04-26

FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-09

Animal	Sexo	Identifi/ Jaula No	DOSIS	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado
1	M	5 B	5500 mg/kg	2800	2820	2830	2840	2850	50
2	M	5 B	5500 mg/kg	2300	2320	2330	2340	2360	60
3	M	5 B	5500 mg/kg	2550	2570	2580	2600	2600	50
4	M	5 B	5500 mg/kg	2500	2520	2530	2550	2560	60
5	M	5 B	5500 mg/kg	2300	2300	2310	2320	2330	30
6	M	Control	N/A	2450	2460	2470	2480	2490	40
Animal	Sexo	Identifi/ Jaula No	DOSIS	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 14	Peso Ganado
1	H	6 B	5500 mg/kg	2700	2720	2730	2740	2750	50
2	H	6 B	5500 mg/kg	2650	2660	2660	2670	2680	30
3	H	6 B	5500 mg/kg	2650	2650	2660	2670	2680	30
4	H	6 B	5500 mg/kg	2650	2650	2670	2670	2670	20
5	H	6 B	5500 mg/kg	2600	2610	2620	2640	2650	50
6	H	Control	N/A	2600	2600	2610	2630	2640	40

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 - TDA - Página 13 de 18

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

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

MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA DE INICIO: 2010-04-26

FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-09

ANIMALES		PERIODO DE OBSERVACIÓN – DOSIS 1800 mg/kg													
Jaula/Número	Sexo	Día													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1B/1	M	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
1B/2	M	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
1B/3	M	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
1B/4	M	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
1B/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
2B/1	H	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
2B/2	H	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
2B/3	H	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
2B/4	H	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
2B/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

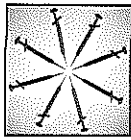
M: Macho H: Hembra c: Cambio del comportamiento sc: Sin cambio del comportamiento m: Muerte del animal

Nota:

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

Tipo de observaciones:

- No se presentó eritema, ni edema
- 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 - TDA - Página 14 de 18

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

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

MUESTRA: **PET PROTECTION**

FECHA DE INICIO: 2010-04-26

FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-09

ANIMALES		PERÍODO DE OBSERVACIÓN – DOSIS 2600 mg/kg													
Jaula / Número	Sexo	Día													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
3B/1	M	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
3B/2	M	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
3B/3	M	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
3B/4	M	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
3B/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
4B/1	H	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
4B/2	H	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
4B/3	H	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
4B/4	H	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
4B/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

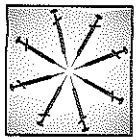
M: Macho H: Hembra c: Cambio del comportamiento sc: Sin cambio del comportamiento m: Muerte del animal

Nota:

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

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 - TDA - Página 15 de 18

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

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

MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA DE INICIO: 2010-04-26

FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-09

ANIMALES		PERÍODO DE OBSERVACIÓN – DOSIS 5500 mg/kg													
Jaula Número	Sexo	Día													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
5B/1	M	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
5B/2	M	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
5B/3	M	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
5B/4	M	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
5B/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
6B/1	H	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
6B/2	H	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
6B/3	H	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
6B/4	H	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC
6B/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

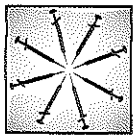
M: Macho H: Hembra c: Cambio del comportamiento sc: Sin cambio del comportamiento m: Muerte del animal

Nota:

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

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 - TDA - Página 16 de 18

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

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

MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA DE INICIO: 2010-04-26

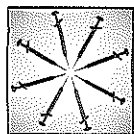
FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-09

ANIMALES		OBSERVACIÓN MACROSCOPICA - DOSIS: 1800 mg/kg							
		NECROPSIA (ORGANO EXAMINADO)							
Jaula / Número	Sexo	Pulmones	Tráquea	Corazón	Hígado	Bazo	Riñón	Estómago	Intestino
1B/1	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
1B/2	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
1B/3	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
1B/4	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
1B/5	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Control	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
2B/1	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
2B/2	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
2B/3	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
2B/4	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
2B/5	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Control	H	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 - TDA - Página 17 de 18

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

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

MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA DE INICIO: 2010-04-26

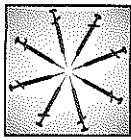
FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-09

ANIMALES		OBSERVACIÓN MACROSCOPICA - DOSIS: 2600 mg/kg							
		NECROPSIA (ORGANO EXAMINADO)							
Jaula / Número	Sexo	Pulmones	Tráquea	Corazón	Hígado	Bazo	Riñón	Estómago	Intestino
3B/1	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
3B/2	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
3B/3	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
3B/4	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
3B/5	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Control	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
4B/1	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
4B/2	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
4B/3	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
4B/4	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
4B/5	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Control	H	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 - TDA - Página 18 de 18

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

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

MUESTRA: PET PROTECTION

FECHA DE INICIO: 2010-04-26

FECHA DE FINALIZACION: 2010-05-09

ANIMALES		OBSERVACIÓN MACROSCOPICA - DOSIS: 5500 mg/kg							
		NECROPSIA (ORGANO EXAMINADO)							
Jaula / Número	Sexo	Pulmones	Tráquea	Corazón	Hígado	Bazo	Riñón	Estómago	Intestino
5B/1	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
5B/2	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
5B/3	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
5B/4	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
5B/5	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Control	M	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
6B/1	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
6B/2	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
6B/3	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
6B/4	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
6B/5	H	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm	scm
Control	H	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