



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL

CODIGO: 19-05

TITULO:

Estudio de la Toxicidad Aguda por la vía Oral Del producto **Babuna Sleep** procedente de los laboratorios NutraMedix LLC, FL

OBJETIVOS:

Estudiar los efectos adversos que se producen sobre el peso corporal y los diferentes sistemas por la administración del **Babuna Sleep**.

ANTECEDENTES:

El **Babuna Sleep** se utilizará en los humanos por lo que resulta de vital importancia efectuar los ensayos de primera barrera que están establecidos para garantizar su calidad así como que no produzcan efectos adversos en los humanos que la consuman.

El estudio de Toxicidad Aguda Oral como requisito indispensable que aparece detallado en numerosas guías internacionales, nos garantiza, dentro del margen de error que trae consigo la técnica, que se conozca el posible potencial tóxico para el humano de los compuestos que vayan a ser ingeridos o que de manera accidental puedan entrar por esta vía al organismo

La Toxicidad Aguda Oral descrita en las guías internacionales es un requisito de obligatorio cumplimiento para todo producto que vaya a introducirse en el mercado por primera vez (1, 2, 3, 4, 5).

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL

BENEFICIOS CIENTÍFICO TECNICOS Y SOCIOECONÓMICOS:

La demostración de la inocuidad de este producto es importante debido que el mismo pudiera ocasionar reacciones indeseables en los individuos que lo emplean. De demostrar que el no presenta efectos tóxicos pueden realizarse otros ensayos para poder inscribirlo como un nuevo medicamento.

VARIABLES A MEDIR:

- Efectos tóxicos producidos por la aplicación única por la vía oral del producto.
- Peso de los animales los días 1, 7 y 14.
- Cantidad de animales que mueren y tiempo de muerte.
- Cuando aparecen y desaparecen los signos clínicos.
- Exámenes Anatomopatológicos. (si se requieren)

PROCEDIMIENTOS A SEGUIR:

Se determinó la Toxicidad Aguda por la vía oral del **Babuna Sleep** empleando los procedimientos descritos en el protocolo de la OECD (Organización Económica para el Comercio y Desarrollo, que abarca las 24 naciones más desarrolladas del mundo) TG 423.

CAMBIOS EN EL PLAN DE ESTUDIO:

No se efectuaron cambios en el protocolo propuesto a la Unidad de Garantía de la Calidad, y cuyo número aparece referido en la página #1.

DATOS DE LA MUESTRA:

Nombre del producto: Babuna Sleep.

Representado por: Ing. José Icaza.

Entidad que realizó el trabajo: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Químicas.

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL

Dirección: Ciudadela Universitaria " Dr. Salvador Allende "

Representado por: Dr. Walter Herrera Arguello

Forma de presentación del producto: frasco plástico ámbar conteniendo 30 ml.

Almacenamiento: Se guardó a temperatura ambiente protegido de la luz y en un estante con llave.

INFORMACION CON RESPECTO AL MANEJO:

No se indican observaciones para su manejo, por no ser necesarias.

COMPOSICION POR DOS CAPSULAS:

Chamomile flower extract.

Mineral water.

Ethanol (20 -25 %)

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL:

INTRODUCCION:

Este ensayo fue conducido con vistas a determinar la Toxicidad Aguda por la vía oral del producto a evaluar, dado a que esta es la vía que se propone emplear en los humanos.

DOSIS UTILIZADA EN EL ENSAYO:

Se utilizaron los datos que indican que:

El **uso sugerido** es de 5 a 15 gotas una vez al día 30 minutos antes de dormir por otra parte estas gotas se diluyen en agua pura de forma que se administran éstas en un vaso que contenga 120 ml de agua. Por lo que teniendo en cuenta estos datos se administró a cada rata 20 ml/kg de peso del animal, pero sin dilución es decir puro.

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL

ENSAYO PRINCIPAL:

PROCEDIMIENTO A SEGUIR:

Los que se describe en las normas de la OECD. (5)

METODOS Y TECNICAS:

Material de Estudio: Babuna Sleep

Modelo Animal: El ensayo se realizó en una especie roedora (rata), con un mínimo de 6 animales por ensayo y de un mismo sexo, es decir se utilizaron como se recomienda solamente hembras con un peso del valor medio \pm el 20% de éste, (7) pertenecientes a la línea Wistar y procedentes del Bioterio de la Facultad de Químicas de la Universidad de Guayaquil las cuales se encontraban aptas para realizar el estudio de toxicidad aguda por la vía oral.

Los animales fueron mantenidos en condiciones de cuarentena y aclimatación según lo establecido (8, 9) dicho periodo tuvo una duración de 5 días como mínimo.

El acceso al agua y la comida fue "ad libitum."(10, 11)

Los animales fueron distribuidos de forma aleatoria dentro de los diferentes grupos.(12)

A las ratas se les retiró el alimento 18 horas antes de la exposición de la sustancia en prueba.

El tiempo que duró la prueba fue de 19 días. (5 de aclimatación y 14 de ensayo).

DESARROLLO DEL METODO:

En el ensayo se confeccionaron 2 grupos tratados o sea recibieron el producto en estudio, se utilizaron sólo hembras pues así está descrito en la OECD TG 423 del 2001, planteando que la hembra es mas sensible que le macho y por esa razón se emplea para los estudios de toxicidad aguda vía oral.

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL

La tarde noche anterior fue retirada la comida de los animales, transcurridas las horas de ayuna se comenzó la prueba, para ello todas las ratas fueron pesadas para de esta manera hacer una dosificación exacta de acuerdo al peso de las mismas.

La sustancia que se administró fue el producto en estudio de manera tal que se suministró un volumen de 4 ml por cada 200g de peso corporal de la rata.

Transcurridas 2 a 3 horas de la aplicación de la sustancia se procedió a suministrar de nuevo la comida.

Después de la administración se realizaron las observaciones, y se registraron sistemáticamente en el récord individual para cada animal, varias veces durante el primer día y al menos una vez al día para los 13 restantes.

Atendiendo a que la vía de administración fue la oral se incluyeron los signos de toxicidad retardada, la pesada de las ratas se realizó en los tiempos siguientes: 1, 7 y 14 días.

Al final del ensayo se procedió a sacrificar los animales empleando para ello una atmósfera saturada de éter. (13)

Observaciones de la necropsia:

En las observaciones que se realizaron de los órganos (pulmones, corazón, bazo, riñones y estómago u otro que durante los días de observación se manifestó mediante los signos clínicos) si se encontraba alguna afectación, entonces se tomaban muestras para su procesamiento histopatológico. (14).

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL

CALCULOS DE LOS RESULTADOS:

Las pesadas de las ratas en sus diferentes tiempos y grupos se procesaron estadísticamente para obtener la media y la desviación estándar. (2).

DESCRIPCIÓN DE LA DOSIS, VIA DE ADMINISTRACION Y DURACION DEL ENSAYO:

El ensayo fue siguiendo al OECD TG 423.

La vía de administración fue la oral, empleando para ello una cánula intragástrica.

El ensayo tuvo una duración de 19 días. (5 de aclimatación y 14 de ensayo).

Es importante tener en cuenta que este ensayo se realizó empleando un volumen de 20 ml/kg, por otra parte si tenemos en cuenta que un humano recibe por día de tratamiento un máximo de 15 gotas o sea aproximadamente 0.45 ml, y que estas están disueltas en 120 ml, es decir que en cada ml se tomara 0.00375 ml del medicamento, por 60 kg de peso corporal y si lo llevamos a kg serán un equivalente a 6.25×10^{-5} ml por kg de peso corporal, y como a la rata se le administró la cantidad indica anteriormente, esto nos lleva a concluir que el animal recibe 307 692 veces lo que al hombre se le administra .

El ensayo tuvo una duración de 19 días. (5 de aclimatación y 14 de ensayo).

RESULTADOS ANALÍTICOS:

En las tablas 1 se muestran los resultados de las observaciones diarias durante los 14 días de duración del ensayo.



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

TABLA 1. SIGNOS CLINICOS

PRODUCTO: Babuna Sleep
DOSIS: 20 ml/kg
FECHA DE INICIO: 24/04/05

PROCEDENCIA: NutraMedix LLC, FL
SEXO: Hembras
FECHA DE TERMINO: 08/05/05

SIGNOS CLINICOS	DIAS													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
OJOS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MUCOSAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SIST. RESPIRATOR.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CIRCULATORIO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AUTONOMO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NERV. CENTRAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MUDANZA DE PELO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TEMBLORES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CONVULSIONES	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SALIVACION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PIEL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SEDACION	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SOMNOLENCIA	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MUERTE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OTROS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

NOTA: EN EL CUADRO SE ANOTA EL NUMERO DEL ANIMAL CON AFECTACIONES.

TEC. QUE CONDUCE EL ENSAYO:
PROFESIONAL RESPONSABLE: MSc. Gastón García Simón

FIRMA:
FIRMA:

FECHA DE SALIDA: 08/05/05

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL

Como se puede observar en la tabla 1 se reportaron signos clínicos en los grupos estudiados, tales como sedación y somnolencia que pueden ser debidos al contenido efecto farmacológico del medicamento.

PESO CORPORAL:

En la tabla 2 dosis, se presentan los resultados de las pesadas de los animales en los días 1,7 y 14 de la experiencia.

TABLA # 2: VARIACIÓN EN EL PESO CORPORAL (GRAMOS) DE LOS ANIMALES HEMBRAS EN EL ENSAYO DE TOXICIDAD AGUDA ORAL AL BABUNA SLEEP.			
GRUPO	TIEMPO (Días)		
	0	7	14
HEMBRAS I	136.6 ± 9.8	153 ± 21.3	169.6 ± 20.5
HEMBRAS II	144.0 ± 10.39	183.6 ± 4.04	210.0 ± 10.0

Como se puede apreciar en la tabla # 2 las hembras tratados con el Babuna Sleep tuvieron ganancia en peso entre las diferentes pesadas efectuadas.

Con los valores obtenidos de la tabla se confeccionó la figura siguiente:

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

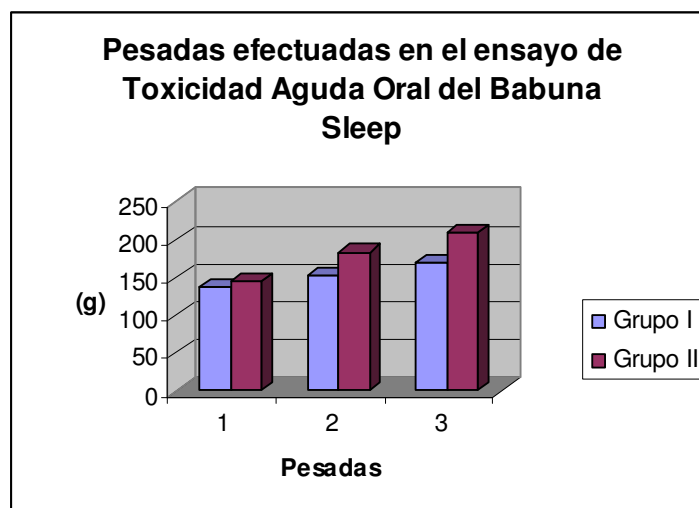
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL



HISTOPATOLOGIA:

Las muestras tomadas de los órganos seleccionados no presentaron afectaciones desde el punto de vista macroscópico, por lo que el patólogo decidió no efectuar la toma de muestras histopatológico.

CONCLUSIONES:

- 1- Se presentaron signos clínicos tales como sedación y somnolencia que puede ser debida al contenido alcohólico de la preparación cuando se administraron 4 ml/200 g de peso corporal de la rata.
- 2- Desde el punto de vista de las necropsias efectuadas a los animales no se presentaron afectaciones en los órganos seleccionados.
- 3- El producto estudiado no afecta la ganancia en peso de los animales en prueba.
- 4- Cuando se administra la Babuna Sleep de forma aguda, no se producen efectos Tóxicos sobre los animales en prueba.

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL

5- La Babuna Sleep es un compuesto cuyo potencial tóxico es muy bajo dado a que el margen de seguridad es muy alto, por lo que la LD₅₀ no pudo ser calculada debido a que el volumen máximo que se le puede suministrar a una rata es de 4ml /20 g que fue el que se empleó por nosotros en el trabajo, además fue suministrado sin dilución a diferencia de lo que se utiliza en el humano que es diluido en 120 ml.

Todo lo cual significa teniendo en cuenta los sólidos totales disueltos (1.5 mg/ml), que se suministró por kg de peso al animal 30mg, mientras que el hombre recibe solamente 6.25×10^{-5} ml con lo que se reafirma la inocuidad del medicamento suministrado por la vía oral.

6- La LD₅₀ obtenida para la Babuna Sleep es mucho mayor que 30 mg/kg en ratones, lo cual indica, comparado con lo que recibe el humano la seguridad del mencionado producto

CONCLUSIONES GENERALES:

Babuna Sleep no produjo Toxicidad observable en los animales de experimentación cuando se utiliza el ensayo descrito por la OECD TG 423, por lo que el producto se considera prácticamente inocuo para los humanos, cuando se administra de forma aguda, según la Clasificación de la Unión Europea se enmarca como **SIN CLASIFICAR**, no siendo necesario entonces estudios de toxicidad aguda a dosis superiores.

PERSONAL RESPONSABILIZADO DEL ESTUDIO:

DIRECTOR DEL ESTUDIO:
DR. WALTER HERRERA:

Profesional Responsable:
MSc. Gastón García Simón
Fecha: 05/05/05

FIRMA:



Firma:

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL

BIBLIOGRAFIA:

1. Hukeri VI, Kalyani GA, Kakarni (1988). Hypoglycemic activity of flavonoids of *Phyllanthus fraternus* in rat *Fitoterapia* 68-70.
2. Copra RN., Nayar SI, Copra LC (1956). Glossary of Indian medicinal plants. Editorial CSIR, Nueva Delhi pp 191.
3. Roig JT (1974) Plantas medicinales aromáticas o venenosas de Cuba. *Ciencia y Técnica*, la Habana, pp 404, 569, 808.
4. Hayes W., *Principles and Methods of Toxicology*. Principles and Methods for Acute Toxicity and Eye Irritancy Ed. Raven Press, Ltd. N.Y., 169-220, 1989
- 4A. *ibid*, *Statistic for toxicologist*. 435-483, 1984
5. Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo. (OECD) *Guidelines for testing of chemical*. Paris. 423, 2001.
6. García G. Los estudios toxicológicos de primera barrera y la toxicología Alternativa. Tesis para optar por el grado académico de Maestro en Ciencias. La Habana, junio del 2000.
7. Procedimiento. Peso Corporal de las ratas.
8. Procedimiento. Guía para el cuidado de los animales de Laboratorio.
9. Procedimiento. Cuarentena .
10. Procedimiento. Suministro de Agua manual de rutina.
11. Procedimiento. Asignación aleatoria de las especies roedoras.
12. Procedimiento. Eutanasia.
13. Procedimiento. Técnicas de Anatomía Patológica.