



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

teléfono 2293680, Email fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador.

INFORME FINAL

CODIGO: CA 41/06

TITULO:

Estudio de la Toxicidad Aguda por la vía Oral de **EZOV (emotional balance) (gotas)** procedente de los **Laboratorios NUTRAMEDIX, LLC, FI.**

OBJETIVOS:

Estudiar los efectos adversos que se producen sobre el peso corporal y los diferentes sistemas corporales por la administración oral de **EZOV (emotional balance) (gotas)**.

ANTECEDENTES

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.

wha



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"
teléfono 2293680, Email fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador.

INFORME FINAL.

BENEFICIOS CIENTÍFICO TÉCNICOS Y SOCIOECONÓMICOS.

Demostrar 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 producto no presenta efectos tóxicos pueden realizarse otros ensayos para considerar su inscripción 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.
- Mortalidad
- Presencia y ausencia de signos clínicos.
- Exámenes Anatomopatológicos. (si se requieren)

PROCEDIMIENTOS A SEGUIR:

Se determinará la Toxicidad Aguda por la vía oral de las **EZOV (emotional balance) (gotas)**, empleando los procedimientos descritos en el protocolo de la OECD (Organización Económica para el Comercio y Desarrollo).

CAMBIOS EN EL PLAN DE ESTUDIO:

No se efectuaron cambios en el protocolo propuesto a la Unidad de Garantía de la Calidad.



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

teléfono 2293680, Email fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador.

INFORME FINAL

DATOS DE LA MUESTRA:

Nombre del producto: EZOV (emotional balance) (gotas)

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

Dirección: Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

Representado por: Dr. Walter Herrera Arguello

Forma de presentación del producto: frasco gotero de vidrio de color ámbar, conteniendo 30 ml.

Almacenamiento: la muestra se mantuvo 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.

COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO:

Hyssop flower extract (Ezov)

Mineral water

Etanol (20 – 25%)

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL:

INTRODUCCION

Este ensayo fue diseñado con vistas a determinar la Toxicidad Aguda por vía oral, del producto a evaluar, esto último debido a que es una de las vías que se propone emplear en los humanos.

Who



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

teléfono 2293680, Email fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador.

INFORME FINAL

DOSIS UTILIZADA EN EL ENSAYO:

El uso sugerido del producto es de 1 a 10 gotas al día, las mismas que se diluyen en un vaso que contenga 120 ml. de agua pura. A cada animal de 200 g. de peso corporal, se le administró 1.5 gotas de producto diluidas en 7 ml. de agua pura. Teniendo en cuenta estos datos, se administró a cada animal 0.04 ml. /200 g. de peso corporal, del producto puro, sin realizar dilución. Cabe destacar que la dosis empleada corresponde a 50 veces más, la dosis terapéutica que se propone del producto.

ENSAYO PRINCIPAL

PROCEDIMIENTO A SEGUIR:

Los que se describe en las normas de la OECD.

METODOS Y TECNICAS.

Material de Estudio: EZOV (emotional balance) (gotas)

Modelo Animal: El ensayo se realizó en una especie roedora (ratón), con un mínimo de 6 animales por ensayo y de un mismo sexo. Se utilizaron 6 hembras con un peso del valor medio 160 g. \pm el 20%, pertenecientes a la línea Swiss y procedentes del Bioterio de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil las cuales se encontraban aptas para realizar el estudio de toxicidad aguda por la vía oral. (6)

Los animales fueron mantenidos en condiciones de cuarentena y aclimatación según lo establecido (8), dicho periodo tuvo una duración de 5 días como mínimo. El acceso al agua y la comida fue "ad libitum." (9)

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

A las ratonas 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).

[Handwritten signature]



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"
teléfono 2293680, Email fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador.

INFORME FINAL.

DESARROLLO DEL METODO

Se diseñaron dos grupos de seis animales y se les administró el producto en estudio.

La noche previa al inicio del ensayo, los animales fueron suprimidos de su alimentación. Transcurridas las horas de ayuno se comenzó la prueba. Al inicio del ensayo todas las ratonas fueron pesadas para establecer la dosificación exacta de acuerdo al peso individual de las mismas. (6, 7)

La sustancia que se administró fue el producto en estudio de manera tal que se suministró una sola toma de 0.04 ml./ 200g de peso del animal, equivalente a 50 veces más de la dosis recomendada; transcurridas 2 a 3 horas de la aplicación de la sustancia se procedió a suministrar de nuevo la alimentación.

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. (11)

En las observaciones que se realizaron de los órganos (pulmones, corazón, bazo, riñones, estómago y otros) durante los días de ensayo, en caso de presencia de alguna afección, se tomaban muestras para su procesamiento histopatológico.



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"
Teléfono 2293680, Email fcquimic@ug.edu.ec
Guayaquil, Ecuador.

INFORME FINAL CALCULOS DE LOS RESULTADOS:

Las pesadas de las ratonas en sus diferentes tiempos se procesaron estadísticamente para obtener la media y la desviación estándar.

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

El protocolo del bioensayo siguió los lineamientos establecidos del OECD TG 423.

Es importante destacar que este ensayo se realizó empleando un volumen de 0.04 ml. / 200 g., por otra parte un humano recibe por día de tratamiento un máximo de 10 gotas (aproximadamente 0.3 ml.), y están disueltas en 120 ml. por lo que recibirá de medicamento 0.0025 ml. por 60 kg, por lo tanto el animal recibe 50 veces más lo que un humano toma en 1 día.

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).

RESULTADOS ANALÍTICOS

SIGNOS CLÍNICOS

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

Handwritten signature



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.

TABLA 1. SIGNOS CLINICOS

PRODUCTO: EZOV (emotional balance) (gotas)

DOSIS: 0.04 ml. / 200g

PROCEDENCIA: Laboratorios NUTRAMEDIX, LLC, FI.

FECHA DE INICIO: 23/06/06

SEXO: Hembras

FECHA DE TERMINO: 7/07/06

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 ÉL NUMERO DEL ANIMAL CON AFECTACIONES.

PROFESIONAL RESPONSABLE:

Dra. Ma. Fernanda Mora F.

FIRMA:

FECHA DE SALIDA: 13/07/06



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"
teléfono 2293680, Email fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador.

INFORME FINAL

Como se puede observar en la tabla # 1 no se reportaron signos clínicos en ninguno de los grupos estudiados.

PESO CORPORAL

En la tabla # 2 se muestran los resultados obtenidos de la variación del peso corporal (en valores medio y desviación estándar) para los días: 1, 7, y 14 de la experiencia.

TABLA # 2. VARIACIÓN DEL PESO CORPORAL (GRAMOS) DE LOS ANIMALES (HEMBRAS) EN EL ENSAYO DE TOXICIDAD AGUDA ORAL DE EZOV (emotional balance) (gotas).			
GRUPO	TIEMPO (Días)		
	0	7	14
HEMBRAS I	153.75 ± 2.30	178 ± 1.97	186.1 ± 1.52
HEMBRAS II	164.62 ± 3.70	183.5 ± 8.15	188.9 ± 3.43

Como se puede apreciar en la tabla # 2 las hembras tratadas con **EZOV (emotional balance) (gotas)**, tuvieron ganancia de peso, durante todas las pesadas efectuadas.

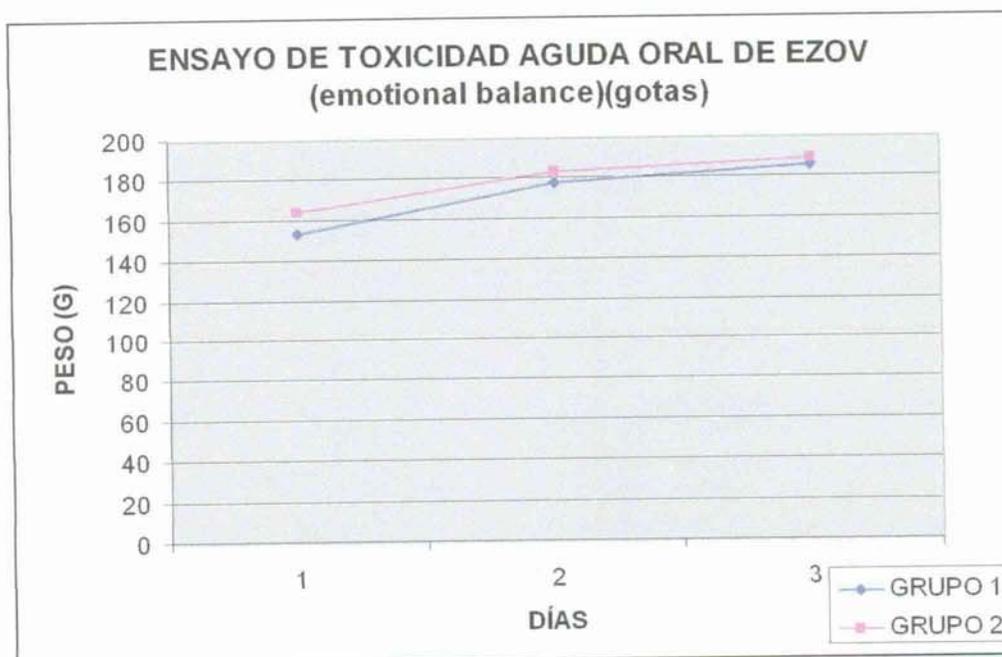
Con los valores obtenidos de la tabla se elaboró la siguiente figura:

who



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"
teléfono 2293680, Email fcquimic@ug.edu.ec
Guayaquil, Ecuador.



HISTOPATOLOGIA

Las muestras tomadas de los órganos seleccionados no presentaron afecciones desde el punto de vista macroscópico, por lo que se decidió no efectuar la toma de muestras para examen histopatológico. (12)

CONCLUSIONES

1. No se observaron signos clínicos en ninguno de los animales sometidos a ensayo.
2. Desde el punto de vista de las necropsias efectuadas a los animales no se presentaron afecciones en los órganos seleccionados.
3. El producto estudiado no afecta la ganancia en peso de los animales en prueba.

whs



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"
teléfono 2293680, Email fcquimic@ug.edu.ec
Guayaquil, Ecuador.

4. Cuando se administra **EZOV (emotional balance) (gotas)**, de forma aguda, no se producen efectos tóxicos sobre los animales en prueba.

CONCLUSIONES GENERALES.

EZOV (emotional balance) (gotas), 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 estudios de toxicidad aguda a dosis superiores.

PERSONAL RESPONSABILIZADO DEL ESTUDIO:

DIRECTOR DEL ESTUDIO:

Dr. Walter Herrera A.

Firma:

Profesional Responsable:

Dra. Ma. Fernanda Mora F.

Firma:

Fecha: 13/07/06





UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"

teléfono 2293680, Email fcquimic@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador.

BIBLIOGRAFIA.

1. Copra RN., Nayar SI, Copra LC (1956). Glosary of Indian medicinal plants. Editorial CSIR, Nueva Delhi pp 191.
2. Roig JT (1974) Plantas medicinales aromáticas o venenosas de Cuba. Ciencia y Técnica, la Habana, pp 404, 569, 808.
3. 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.
4. Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo. (OECD) Guidelines for testing of chemical. Paris. 423, 2001.
5. 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.
6. Procedimiento. Peso Corporal de las ratas.
7. Procedimiento. Guía para el cuidado de los animales de Laboratorio.
8. Procedimiento. Cuarentena .
9. Procedimiento. Suministro de Agua manual de rutina.
10. Procedimiento. Asignación aleatoria de las especies roedoras.
11. Procedimiento. Eutanasia.
12. Procedimiento. Técnicas de Anatomía Patológica.

who