



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"
Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec
Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL

TITULO:

Estudio de la Toxicidad Aguda por la vía oral del producto **Quina** procedente de los laboratorios Nutramedix LLC, Florida, USA.

OBJETIVOS:

Estudiar los efectos adversos que se producen sobre el peso corporal y los diferentes sistemas por la administración de la tintura de Quina.

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. (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 TÉCNICOS 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 producto 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 de la fórmula de Quina 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: Quina

Solicitante: Laboratorios Nutramedix

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 de cristal color ámbar de 30 ml.

Almacenamiento: Se guardará 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 DEL PRODUCTO:

Quina bark extract, (*Cinchona calisaya*)

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 una de las vías que se propone emplear en los humanos.

DOSIS UTILIZADA EN EL ENSAYO:

Se utilizaron los datos que indican que el uso sugerido por el fabricante es de 15 gotas como máximo dos veces al día en agua. Teniendo en cuenta que 15 gotas son aproximadamente 1 mL se les administró el equivalente a 120 veces la dosis que se utiliza en el humano. Por lo que teniendo en cuenta estos datos, se administró a cada ratón 20mL/kg de peso del animal, teniendo en cuenta el peso promedio de los ratones de 25 gramos.

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"
Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec
Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL

Se observó no solo la muerte como el parámetro fundamental en el ensayo, sino se tuvo en cuenta también los otros signos clínicos tales como los que se muestran en la Tabla # 1.

ENSAYO PRINCIPAL:

PROCEDIMIENTO A SEGUIR:

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

METODOS Y TECNICAS:

Material de Estudio: Quina

Modelo Animal: El ensayo se realizó en una especie roedora (ratón), con un mínimo de 5 animales machos un peso del valor medio 25 gramos,(7) pertenecientes a la línea Swiss y procedentes del Bioterio de la Facultad de Químicas de la Universidad de Guayaquil, los cuales se encontraban aptos 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)

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"
Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec
Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL

A los ratones se les retiró el alimento 18 horas antes de la exposición de la sustancia en prueba. El tiempo que duró la prueba fue días 19 días. (5 de aclimatación y 14 de ensayo)

DESARROLLO DEL METODO:

La noche anterior se le retiró la comida de los animales, transcurridas las horas de ayuno se comenzó la prueba, para ello todos los ratones fueron pesados para de esta manera hacer una dosificación exacta de acuerdo al peso de los mismos.

La sustancia que se administró fue el producto en estudio de manera tal que se suministró una sola toma de 20 mL/kg.

El volumen de la solución que se suministró permaneció constante debido a que no hubo necesidad de varias tomas para completar la dosis acorde al peso corporal (20 mL/kg). 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 los ratones 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)

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 los animales en sus diferentes tiempos 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 de 60 kg recibe por día de tratamiento un máximo de 20 gotas o sea aproximadamente 0.6 mL, y que estas están disueltas en 120 mL tendríamos que recibirá de medicamento 0.005 mL por 60 kg, es decir que por kilogramo de peso corporal recibirá 0.0000833 mL y como ya explicamos que el ratón recibe 20 mL por kg, entonces el ratón recibe 240,963 veces lo que un humano toma en día, lo que nos habla a favor de la inocuidad del producto estudiado .

RESULTADOS ANALÍTICOS:

En las Tablas # 1 y 2 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: Quina
DOSIS: 20mL/kg
FECHA DE INICIO: 12-07-05

Procedencia: Lab. Nutramedix LLC
Sexo: Machos
FECHA DE TERMINO: 26-07-05

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: Dra. Diadelis Ramirez

FIRMA:

FECHA DE SALIDA: 26-07-05

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 no se reportaron signos clínicos en ninguno de los grupos estudiados.

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

TABLA # 2. VARIACIÓN EN EL PESO CORPORAL (GRAMOS) DE LOS ANIMALES EN EL ENSAYO DE TOXICIDAD AGUDA ORAL DE LA TINTURA DE QUINA.			
GRUPO	TIEMPO (Días)		
	0	7	14
MACHOS	25±6	30.6 ± 8	34.0 ± 10.0

PESO CORPORAL:

Como se puede apreciar en la Tabla # 2, los animales tratados con Quina, tuvieron ganancia en peso, durante todas las pesadas efectuadas.

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 histopatológicas.

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Ciudadela Universitaria "Dr. Salvador Allende"
Teléfono: 2293680, E-mail: fcquimic@ug.edu.ec
Guayaquil, Ecuador

INFORME FINAL

CONCLUSIONES:

- 1- Desde el punto de vista de las necropsias efectuadas a los animales no se presentaron afectaciones en los órganos seleccionados.
- 2- El producto estudiado no afecta la ganancia en peso de los animales en prueba.
- 3- Cuando se administra Quina de forma aguda, no se producen efectos Tóxicos sobre los animales en prueba.
- 4- La formula Quina es un compuesto cuyo potencial tóxico es muy bajo dado a que el margen de seguridad es muy alto, además fue suministrado sin dilución, a diferencia de lo que se utiliza en el humano que es diluido en 120 mL.

CONCLUSIONES GENERALES:

La formula **Quina** no produjo Toxicidad observable en los animales de experimentación cuando se utiliza el ensayo descrito por la OECD TG 423, utilizando un volumen de 20 mL/kg, este estudio demuestra la inocuidad del mencionado producto.

PERSONAL RESPONSABILIZADO DEL ESTUDIO:

DIRECTOR DEL ESTUDIO:
DR. WALTER HERRERA

FIRMA:



Profesional Responsable:
Dra. Diadelis Ramirez Figueredo
Fecha: 26-07-05

Firma:

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'D' followed by a series of loops.

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
- 5- Ibid, *Statistic for Toxicologist*. 435-483, 1984
- 6- Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo. (OECD) Guidelines for testing of chemicals. Paris.423, 1996.
- 7- 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.
- 8- Procedimiento. Peso Corporal de las ratas.
- 9- Procedimiento. Guía para el cuidado de los animales de Laboratorio.
- 10- Procedimiento. Cuarentena.
- 11- Procedimiento. Suministro de Agua manual de rutina.
- 12- Procedimiento. Asignación aleatoria de las especies roedoras.
- 13- Procedimiento. Eutanasia.
- 14- Procedimiento. Técnicas de Anatomía Patológica.