



INFORME DE ENSAYO No. HA17450-05

NOMBRE DEL PRODUCTO	:	Fipronex[®] spray
FORMA DE PRESENTACIÓN	:	Caja con 01 frasco x 110 mL + aplicador
NÚMERO DE LOTE	:	0102324
FECHA DE VENCIMIENTO	:	OCTUBRE-2007
NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO	:	Reg. SENASA PERU: F.07.08.N.0209
CÓDIGO DE INGRESO	:	EP1656-J0100/0805
LABORATORIO FABRICANTE	:	LABORATORIOS ISP S.A.
ENSAYO SOLICITADO POR	:	AGROVETMARKET S.A.
DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE	:	Av. Canadá No. 3798 – San Luis
DOCUMENTOS DE REFERENCIA	:	Carta R. y CC 73/04 (10-08-05) Cotización
ENSAYOS SOLICITADOS	:	Toxicidad Aguda (Oral, Dermal, Inhalatoria), Irritación en piel, Irritación Ocular e Hipersensibilidad (Hipoalergenicidad)
CANTIDAD DE MUESTRA RECIBIDA	:	05 frascos
FECHA DE RECEPCIÓN	:	11-08-05
Técnica	:	OECD 402 “Acute Thermal Toxicity”. OECD 403 “Acute Inhalation Toxicity”, OECD 425 “Acute oral toxicity-up-and down procedure”, OECD 404 “Acute dermal irritation/corrosion”, OECD 405 “Acute eye irritation/corrosion”, ISO 10993-10 “Closed-pacth test for delayed hypersensitivity (Buehler Method OECD 406 “Skin Sensitization”)”
Especificaciones	:	Harmonised integrated classification system for human health and environmental hazards of chemical substances and mixtures ENV/JM/MONO(2001)6 – OECD y Laboratorio de Origen

DESCRIPCIÓN DE ENVASE Y ROTULADO

- **Envase Secundario**
Caja de cartulina con impresiones que indican entre otros: “110 mL – USO VETERINARIO – **Fipronex[®]** spray – Fipronil – Antiparasitario de Uso Externo y Acción Prolongada en Solución Cutánea para el Tratamiento y Control de las Parasitosis Externas en Perros y Gatos – COMPOSICIÓN – Fipronil.....0.25g – Excipientes c.s.p. 100 mL – FORMA DE ADMINISTRACIÓN – Aplicar sobre toda la superficie corporal a 15 cm del animal, a contrapelo y cubriendo la totalidad del animal uniformemente. Permitir que el producto llegue a la piel. Déjese secar. – ALMACENAMIENTO: Conservar en local seco y fresco, protegido de la luz solar, a una temperatura entre 10°C y 30°C y lejos del alcance de los niños. – FABRICADO POR LABORATORIOS ISP S.A. Para agrovvetmarket s.a. – Creatividad en Veterinaria – M.V. Responsable Fab.: Dra. Carmen Seijas Chávez CMVP 4593 – M.V. Responsable Emp.: Dr. Umberto Calderón O. – CMVP 2944 – INDUSTRIA PERUANA – REG SENASA PERU: F.07.08.N.0209 – CATEGORIA III – MEDIANAMENTE TOXICO”, asimismo presenta impresiones de color negro que indican entre otros: “**L. 01 02324 – V. OCTUBRE 2007**”. Adjunta inserto.



- **Envase Primario**

Frasco de plástico de color blanco con tapa la cual presenta impresiones que indican entre otros: “Para controlar efectivamente las pulgas – **Fipronex spray**”, el frasco lleva adherida una etiqueta con impresiones que indican entre otros: “110 mL – USO VETERINARIO – **Fipronex®** spray – Antiparasitario de Uso Externo y Acción Prolongada en Solución Cutánea para el Tratamiento y Control de la Parasitosis Externos en Perros y Gatos – COMPOSICIÓN – Fipronil.....0.25 g – Excipientes c.s.p. 100 mL – FABRICADO POR LABORATORIOS ISP S.A. Para agrovetmarket s.a. – Creatividad en Veterinaria – M.V. Responsable Fab.: Dra. Carmen Seijas Chávez CMVP 4593 – M.V. Responsable Emp.: Dr. Umberto Calderón O. – CMVP 2944 – ALMACENAMIENTO Conservar en local seco y fresco, protegido de la luz solar, a una temperatura entre 10°C y 30°C y lejos del alcance de los niños. – INDUSTRIA PERUANA – REG SENASA PERU: F.07.08.N.0209”, presenta impresiones de color negro que indican entre otros: “**L: 01 02324 – V: OCTUBRE-2007**”.

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
TOXICIDAD AGUDA ORAL (DL50 ORAL) OECD 425 “Acute oral toxicity-up-and-down procedure”	Categoría 5	DL ₅₀ Oral > 2000 mg/Kg (Categoría 5: Compuesto de Relativa Baja Toxicidad)
TOXICIDAD AGUDA DERMAL (DL 50 DERMAL) OECD 402 “Acute Dermal Toxicity”	Categoría 5	DL ₅₀ Oral > 2000 mg/Kg (Categoría 5: Compuesto de Relativa Baja Toxicidad)
TOXICIDAD AGUDA INHALATORIA (CL50) OECD 403 “Acute Inhalation Toxicity”	Categoría 5	DL ₅₀ Oral > 5,5 mg/L (Categoría 5: Compuesto de Relativa Baja Toxicidad)
IRRITACIÓN/CORROSIÓN OCULAR OECD 405 “Acute eye irritation/corrosión”	Irritante Ocular No Corrosivo	Irritante Ocular No Corrosivo
IRRITACIÓN/CORROSIÓN DERMICA OECD 404 “Acute dermal irritation/corrosión”	No Irritante No Corrosivo	No Irritante No Corrosivo
HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA ISO 10993-10 “Closed-patch test for delayed hypersensitivity (Buehler Method OECD 4036 “Skin Sensitization”)”	No se debe producir hipersensibilidad (Hipoalergénico)	No produce sensibilización

CONCLUSIÓN

La muestra recibida y analizada del producto, Fipronex® spray, caja con 01 frasco x 110 mL + aplicador, lote: 01 02324, presenta los resultados arriba indicados según técnica y especificaciones descritas por OECD 402 “Acute Dermal Toxicity”, OECD 403 “Acute Inhalation Toxicity”, OECD 425 “Acute oral toxicity-up-and down procedure”, OECD 404 “Acute dermal irritation/corrosion”, OECD 405 “Acute eye irritation/corrosion”, ISO 10993-10 “Closed-patch test for delayed hypersensitivity (Buehler Method OECD 406 “Skin Sensitization”)” y Harmonised integrated classification system for human health and environmental hazards of chemical substances and mixtures ENV/JMMONO(2001)6 – OECD y Laboratorio de Origen.

Nota: Los reportes correspondientes a los ensayos realizados se adjuntan en anexos.



ANEXOS

REPORTES DE ENSAYOS REALIZADOS AL PRODUCTO

FIPRONEX[®] Spray
Lote: 01 02324

TOXICIDAD AGUDA ORAL (DL 50 ORAL) OECD 425 “Acute oral toxicity-up-and-down procedure”

Condiciones Experimentales	Descripción
Animal de Experimentación	Ratas albinas adultas, cepa: Holtzman
Total de animales empleados en el ensayo:	05 ratas
Sexo	Machos
Nivel de dosis	1 solo nivel
Densidad de la muestra	0,869490087 g/mL
Periodo total de observación	14 días después de administrada la muestra
Mortalidad	No se observó mortalidad en ninguno de los animales tratados con dosis de 2000 mg/Kg (Dosis límite establecida por la OECD 425)
Observaciones adicionales que reflejen toxicidad	Se apreció letargo, modificación en el comportamiento y depresión respiratoria en 2 animales ensayados. Estas alteraciones se revirtieron a las 24 horas.
Examen histológico	Alteraciones Histológicas: • Pulmones: infiltración linfocitaria peribronquial e interceptal en los pulmones, en la mucosa gástrica se observa necrosis. Riñón: algunos glomérulos reemplazados por un conglomerado linfocitario en el riñón.



TOXICIDAD AGUDA INHALATORIA (CL 50)

OECD 403 “Acute Inhalation Toxicity”

Condiciones Experimentales	Descripción
Animal de Experimentación	Ratas albinas adultas, cepa: Holtzman
Total de animales empleados en el ensayo:	10 ratas
Sexo	Machos
Nivel de dosis	1 solo nivel
Densidad de la muestra	0,869490087 g/mL
Método de aplicación de la Muestra:	Nebulización continua
Cantidad de muestra nebulizada:	5,2 mL
Período de exposición	4 horas
Volumen ocupado por los animales en la zona de nebulización:	3,6 %
Periodo total de observación	14 días después de nebulizada la muestra.
Mortalidad	No se observó mortalidad en ninguno de los animales nebulizados a dosis de 5,5 mg/L (Dosis límite establecida por la OECD 403: 5 mg/L)
Observaciones adicionales que reflejen toxicidad	No se aprecio signos (visuales) que reflejen toxicidad.
Examen histológico	Alteraciones Histológicas: <ul style="list-style-type: none">• Hígado: Esteatosis difusa en 3 hígados.• Pulmones: leve dilatación de los alvéolos pulmonares con ruptura de algunos septos.



IRRITACIÓN/CORROSIÓN OCULAR

OECD 405 “Acute eye irritation/corrosion”

Condiciones Experimentales	Descripción
Animal de Experimentación	Conejos albinos adultos, cepa: Nueva Zelanda
Total de animales empleados en el ensayo:	02 conejos
pH de la muestra	5,14 (25°C)
Método de aplicación de la Muestra	0,1 mL
Densidad de la muestra	0,869490087
Periodo total de observación	21 días después de administrada la muestra
Irritación	Presente, desde la instalación hasta las 72 horas posteriores a la administración de la muestra.
Corrosión	Ausente
Reversibilidad del efecto irritante	Reversible. A los 4 días de administrada la muestra se revirtieron todos los signos de irritación



IRRITACIÓN/CORROSIÓN OCULAR

OECD 405 “Acute eye irritation/corrosion”

OBSERVACIONES

Observaciones en el Conejo 1 (Prueba inicial):

PERIODO DE OBSERVACION	GRADO DE LESION / OBSERVACIONES DE LA LESION OCULAR			
	CORNEA	IRIS	CONJUNTIVA	QUEMOSIS
Al instante (16-08-05)	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	1 (Se observó algunos vasos con enrojecimiento)	0 (Normal)
1 hora	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	2 (Color rojizo, los vasos no son fácilmente observables)	2 (Edema notorio con eversión de párpados)
24 horas (17-08-05)	1 (Áreas difusas con ligera opacidad)	1 (Congestionado)	2 (Color rojizo, los vasos no son fácilmente observables)	2 (Edema notorio con eversión de párpados)
48 horas (18-08-05)	0 (Sin ulceración u opacidad)	1 (Congestionado)	2 (Color rojizo, los vasos no son fácilmente observables)	2 (Edema notorio con eversión de párpados)
72 horas (19-08-05)	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	1 (Se observó algunos vasos con enrojecimiento)	1 (Edema en los párpados)
4° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
5° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
6° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
7° día (23-08-05)	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
8° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
9° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
10° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
11° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
12° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
13° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
14° día (30-08-05)	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
15° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
16° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
17° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
18° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
19° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
20° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
21° día (06-09-05)	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)



HYPATIA S.A.

Capacitación, Asesoría, Consultoría y
Laboratorio de Control de Calidad

IRRITACIÓN/CORROSIÓN OCULAR OECD 405 “Acute eye irritation/corrosion”

OBSERVACIONES

Observaciones en el Conejo 2 (Prueba Confirmatoria):

PERIODO DE OBSERVACION	GRADO DE LESION / OBSERVACIONES DE LA LESION OCULAR			
	CORNEA	IRIS	CONJUNTIVA	QUEMOSIS
Al instante (22-08-05)	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	1 (Se observó algunos vasos con enrojecimiento)	0 (Normal)
1 hora	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	2 (Color rojizo, los vasos no son fácilmente observables)	1 (Edema en los párpados)
24 horas (23-08-05)	1 (Áreas difusas con ligera opacidad)	1 (Congestionado)	2 (Color rojizo, los vasos no son fácilmente observables)	2 (Edema notorio con eversión de párpados)
48 horas (24-08-05)	1 (Sin ulceración u opacidad)	1 (Congestionado)	1 (Se observó algunos vasos con enrojecimiento)	1 (Edema en los párpados)
72 horas (25-08-05)	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
4° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
5° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
6° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
7° día (29-08-05)	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
8° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
9° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
10° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
11° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
12° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
13° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
14° día (05-09-05)	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
15° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
16° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
17° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
18° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
19° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
20° día	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)
21° día (12-09-05)	0 (Sin ulceración u opacidad)	0 (Normal)	0 (Normal)	0 (Normal)



HYPATIA S.A.

Capacitación, Asesoría, Consultoría y
Laboratorio de Control de Calidad

IRRITACIÓN/CORROSIÓN DÉRMICA

OECD 404 “Acute thermal irritation/corrosion”

Condiciones Experimentales	Descripción
Animal de Experimentación	Conejos albinos adultos, cepa: Nueva Zelanda
Total de animales empleados en el ensayo:	03 conejos
pH de la muestra	5,14 (25°C)
Método de aplicación de la Muestra	Parches oclusivos
Periodo de máximo de exposición	4 horas
Cantidad de muestra administrada	Saturación de la muestra pura
Período de observación	<ul style="list-style-type: none">• Conejo 1: 3 minutos, 1 hora, 4 horas y diariamente hasta 14 días después de administrada la muestra.• Conejo 2: 4 horas y diariamente hasta 14 días después de administrad la muestra.
Irritación	Ausente, de acuerdo al grado obtenido en las reacciones de piel (cero graduación) no se observó formación de eritema y escara así como no se observó formación de edema.
Corrosión	Ausente, de acuerdo al grado obtenido en las reacciones de piel (cero graduación) no se observó formación de eritema y escara así como no se observó formación de edema.



HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

ISO 10993-10 “Closed-patch test for delayed hypersensitivity”

(Buheler Method OECD 406 “Skin Sensitization”)

Condiciones Experimentales	Descripción
Animal de Experimentación	Cobayos albinos adultos
Total de animales empleados en el ensayo:	15 Cobayos
Método de aplicación de la Muestra	Parches oclusivos
Cantidad de muestra administrada	Saturación de la muestra pura
Período total de observación	30 días aproximadamente
Período de exposición	Exposiciones repetidas
Sensibilización	Ausente, se obtuvo una puntuación de cero (0), en la escala de Magnusson y Kligman, es decir, no se observaron cambios visibles en la piel.