Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Toxicología

Implementación y acreditación de los métodos de ensayos de toxicidad aguda oral y dermal en ratas albinas en el laboratorio Inspection & Testing Services del Perú S.A.C

TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL

Para optar el Título Profesional de Toxicólogo

AUTOR

Carlos Alberto VILLAORDUÑA CHAFLOQUE

Lima, Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Villaorduña C. Implementación y acreditación de los métodos de ensayos de toxicidad aguda oral y dermal en ratas albinas en el laboratorio Inspection & Testing Services del Perú S.A.C [Trabajo de suficiencia profesional de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Toxicología; 2024.

Metadatos complementarios

Datos de autor 1	
Nombres y apellidos	Carlos Alberto Villaorduña Chafloque
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	47488243
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-0492-2259
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	No Aplica
Tipo de documento de identidad	No Aplica
Número de documento de identidad	No Aplica
URL de ORCID	No Aplica
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Carmen Gladys Peña Suasnabar
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	20904674
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Elizabeth Liz Chávez Hidalgo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	41354431
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Luz Kathia Hernández Calderón
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	40543862
Datos de investigación	
Línea de investigación	No Aplica
Grupo de investigación	No Aplica
Agencia de financiamiento	No Aplica
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Inspection & Testing Services del Peru S.A.C País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Juan de Lurigancho Urbanización: Comerciantes y artesanos Manzana y lote: Manzana D-1; Lote:27 Calle: Av. Fernando Wiesse 3840 Latitud: -11.9718062 Longitud: -76.9963174 Se requieren coordenadas, no colocar enlaces. Puedes obtener las **coordenadas GD** de sitios como https://www.google.com.pe/maps/ https://www.coordenadas-gps.com/ https://www.mapsdirections.info/
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Enero 2021 - mayo 2022
URL de disciplinas OCDE	Toxicología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.07

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL

Los miembros del Jurado Evaluador del Trabajo de Suficiencia Profesional titulado:

IMPLEMENTACIÓN Y ACREDITACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ENSAYOS DE TOXICIDAD AGUDA ORAL Y DERMAL EN RATAS ALBINAS EN EL LABORATORIO INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C

Presentado por el Bachiller en Toxicología:

CARLOS ALBERTO VILLAORDUÑA CHAFLOQUE

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** del **TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL** y absolución del balotario de preguntas, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

Dieciocho (18) Aprobado con mención honrosa

de conformidad con el Art. 14.° del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Toxicólogo (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Lima, 17 de julio de 2024

Dra. Carmen Gladys Peña Suasnabar
Presidente

Mg. Elizabeth Liz Chávez Hidalgo
Miembro

Q.F. Luz Kathia Hernández Calderón
Miembro

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú. DECANA DE AMÉRICA.

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA PROFESIONAL DE TOXICOLOGÍA

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Gloria Clotilde Gordillo Rocha en mi condición de Directora de la Escuela Profesional de Toxicología, identificado con DNI N° 10223170 en mi condición de Directora de la Escuela Profesional de Toxicología acreditado con la Resolución Rectoral N°003759-2023-R-/UNMSM, solicito el registro en el repositorio institucional del trabajo de suficiencia profesional, cuyo título es **IMPLEMENTACIÓN Y ACREDITACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ENSAYOS DE TOXICIDAD AGUDA ORAL Y DERMAL EN RATAS ALBINAS EN EL LABORATORIO INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C**, presentado por el bachiller **CARLOS ALBERTO VILLAORDUÑA CHAFLOQUE** para optar el título profesional de Toxicólogo.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 13% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, para la obtención del título profesional de Toxicólogo. Asimismo, se informa que, para la elaboración del presente Trabajo de Suficiencia Profesional, no se designó un asesor.

Jardín Botánico, 18 de Enero del 2024

Firma de la Directora de E.P.

DNI: 10223170

Huella dactilar de la directora de la EP

Nombres y Apellidos de la Directora E.P. de Toxicología:

Dra. Gloria Clotilde Gordillo Rocha

INDICE

I INTRODUCCIÓN 6
II OBJETIVOS EDUCACIONALES DE LA CARRERA 8
III PERFIL DEL EGRESADO 9
3.1 Competencias genéricas 9
3.2 Competencias específicas 9
IV INFORMACIÓN DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DESARROLLADA 10
4.1 Objetivos de la actividad 11
4.2 Problemática 11
4.3 Metodologías y procedimientos empleados 13
4.3.1 Descripción de metodologías a implementar 13
4.3.1.1 Toxicidad oral aguda en ratas – Método de clase aguda tóxica 13
4.3.1.2 Toxicidad dérmica aguda en ratas – Procedimiento de las dosis fijas 16
4.3.2 Implementación de los métodos 20
4.3.2.1 Equipamiento y reactivos 20
4.3.2.2 Aseguramiento de la validez de resultados 23
4.3.2.3 Instalaciones y condiciones ambientales 24
4.3.3 Habilitación del analista de toxicología 24
4.3.3.1 Etapa de inducción 25
4.3.3.2 Etapa de trabajo bajo supervisión 25
V CAPACITACIÓN RELACIONADA CON LAS COMPETENCIAS DEL PERFIL DEL EGRESADO / ÁREAS DEL EJERCICIO PROFESIONAL 37
VI RELACIÓN DE SU EXPERIENCIA LABORAL/PROFESIONAL CON LAS COMPETENCIAS DEL PERFIL DE EGRESO DE LA CARRERA 42
VII CONCLUSIONES 43
VIII RECOMENDACIONES 44
IX REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 45
X ANEXOS 47

Índice de tablas

Tabla 1. Métodos toxicológicos acreditados en el laboratorio ITS**.** 10

Tabla 2. Requerimientos Técnicos del Laboratorio de Toxicología 24

Tabla 3. Resultados de los ensayos de trabajo bajo supervisión 32

Índice de Figuras

Figura 1. Ensayo de toxicidad oral aguda - Método de la clase tóxica aguda..... 15

Figura 2. Flujograma para el ensayo con una dosis inicial de 300 mg/Kg de peso corporal 16

Figura 3. Flujograma estudio de búsqueda del rango de dosis.....17

Figura 4. Ensayo de toxicidad dérmica aguda – Método de las dosis fijas.....19

Figura 5*.* Verificación de requerimientos - Ensayo de toxicidad oral aguda 21

Figura 6. Verificación de requerimientos - Ensayo de toxicidad dérmica aguda.....22

Figura 7. Muestras usadas para el trabajo bajo supervisión 26

Figura 8. Pesaje del animal de experimentación 29

Figura 9. Administración de la dosificación vía oral 29

Figura 10. Reporte de resultados del ensayo de toxicidad oral aguda – Plaguicida 1.30

Figura 11. Reporte de resultado ensayo de toxicidad dermal – Desinfectante 1.....31

Figura 12. Informe de resultados para competencia técnica – Toxicidad oral aguda en ratas.....33

Figura 13. Informe de resultados para competencia técnica – Toxicidad dermal aguda en ratas.....34

Figura 14. Habilitación de analista - Toxicidad oral aguda en ratas 35

Figura 15. Habilitación de analista - Toxicidad dermal aguda en ratas 36

RESUMEN

El presente trabajo de suficiencia profesional realizado en el laboratorio Inspection & Testing Services del Perú tiene por objetivo describir la etapa de implementación de las metodologías OECD 423 y 402 referidos a los ensayos de toxicidad aguda oral y dermal en ratas albinas respectivamente, con su posterior proceso de acreditación ante INACAL bajo la normativa NTP ISO/IEC 17025:2017 (1). Se describe el proceso de implementación que involucra la selección de los equipos y reactivos necesarios, adecuación de condiciones ambientales e instalaciones necesarias para una óptima ejecución de los ensayos, establecimiento de los mecanismos para el aseguramiento de la validez de los resultados y a su vez se detallan las etapas que forman parte del proceso de habilitación del analista, con el cual se asegura la demostración de competencias del personal que ejecutará los ensayos. Por medio de las actividades descritas en el presente informe que forman parte de la experiencia profesional se evidencia el dominio en la aplicación de competencias profesionales establecidas para la carrera profesional de Toxicología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Palabras claves: Toxicidad, dl50, NTP ISO/IEC 17025:2017, acreditación INACAL.

ABSTRACT

The present professional proficiency work carried out at the Inspection & Testing Services laboratory in Perú aims to describe the implementation stage of the OECD 423 and 402 methodologies, referring to acute oral toxicity and acute dermal toxicity tests in albino rats, respectively, followed by the accreditation process before INACAL under the NTP ISO/IEC 17025:2017 regulations. The implementation process is described, which involves the selection of necessary equipment and reagents, adaptation of environmental conditions and facilities required for conducting the tests, establishment of mechanisms to ensure the validity of the results, and in turn, the stages involved in the analyst's qualification process are detailed, thereby ensuring the demonstration of competencies of the personnel performing the tests. Through the activities described in this report, which are part of the professional experience, mastery in applying the established professional competencies for the Toxicology professional program at the Universidad Nacional Mayor de San Marcos is evidenced.

Key words: Toxicity, dl50, NTP ISO/IEC 17025:2017, INACAL acreditation.

I INTRODUCCIÓN

Los productos químicos tienen muchos usos que benefician a la sociedad, pero también pueden causar daños. Por ello, en los últimos 50 años ha evolucionado el sistema normativo con el objetivo de evaluar el riesgo de estas sustancias y determinar que el producto químico pueda usarse sin causar daños a la salud humana y al medio ambiente. Con el fin de evaluar estos posibles riesgos, los productos químicos son sujetos a distintos ensayos de toxicidad, los cuales en su gran mayoría son realizados en el contexto de los requisitos normativos que regulan determinados tipos de sustancias químicas en distintas partes del mundo (2). La información que es obtenida mediante la ejecución de los ensayos de toxicidad aguda sirve en primera instancia para clasificar una sustancia química; por ejemplo, para asignar etiquetas de advertencia adecuadas a los envases y, en caso necesario, para seleccionar medidas como equipos de protección durante la fabricación, la exposición y el uso. Los datos de los ensayos que caracterizan la relación entre dosis y respuesta toxicológica se integran con la información sobre la exposición humana para elaborar una evaluación del riesgo e identificar las medidas de control necesarias para gestionar y reducir cualquier riesgo identificado (3)(4). Los métodos de ensayos referidos a los ensayos de toxicidad aguda oral y dermal son métodos normalizados emitidos por el programa de Directrices de Ensayo de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) y estos métodos son tomados como referencia por los entes regulatorios de distintos países para estimar el potencial grado de toxicidad de las sustancias químicas (5). La Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria (DIGESA) es el ente regulatorio a nivel nacional que mediante su Texto único de procedimientos administrativos N°25, exige la realización de ensayos de toxicidad para la Autorización Sanitaria de Desinfectantes y plaguicidas de uso doméstico, industrial y en salud pública. El presente informe de suficiencia profesional detalla las distintas fases necesarias para lograr obtener la acreditación ante INACAL de las metodologías OECD 423 y 402 referidos a los ensayos de toxicidad aguda oral y dermal en ratas albinas en el laboratorio ITS del Perú, evidenciando de esta forma la competencia técnica en la ejecución de los ensayos y a su vez asegurando así la fiabilidad de los resultados que emita el laboratorio ; con lo cual, por medio de los

resultados obtenidos, se obtendrá información importante para el ente regulatorio referida a la evaluación de los riesgos que podría afectar a la salud de las personas que puedan llegar a estar expuestas a los diversos productos químicos que mediante la obtención de autorización sanitaria pueden ser comercializados dentro del ámbito nacional.

II OBJETIVOS EDUCACIONALES DE LA CARRERA DE TOXICOLOGÍA

La Escuela académico profesional de Toxicología ha establecido los siguientes objetivos educacionales:

- OE1: Analítica. Aplica metodologías y técnicas para el análisis de xenobióticos y agentes físicos, químicos y biológicos, en diferentes tipos de muestras (biológicas y no biológicas) para contribuir a la prevención, seguridad, diagnóstico de intoxicaciones y una mejor administración de justicia; de acuerdo a las normativas oficiales nacionales e internacionales vigentes, con ética y rigurosidad científica
- OE2. Asistencial. Analiza los casos de intoxicaciones y los niveles de exposición accidentales, intencionales, laborales y ambientales, causados por agentes químicos, fisicos y biológicos, para la prevención y solución de casos de intoxicación y la promoción de la salud; elaborando y aplicando protocolos de atención de acuerdo a la normatividad vigente, de forma oportuna, reflexiva y eficiente.
- OE3: Asesoría/consultoría. Diseña planes de trabajo o proyectos relacionados a la prevención, identificación, monitoreo y solución de problemas de intoxicaciones, contaminación ambiental, y bioseguridad causados por agentes físicos, químicos y biológicos; para contribuir a la promoción de la salud, conservación del ambiente y administración de justicia, considerando las normas nacionales e internacionales vigentes; con ética, responsabilidad y respetando los aspectos sociales, culturales y ambientales.
- OE4: Gestión. Diseña planes para la implementación y manejo de establecimientos que brindan servicios toxicológicos y áreas afines, para atender las necesidades de la población, instituciones o empresas que lo soliciten; considerando las normativas vigentes; con ética, responsabilidad, criterio científico, eficiencia, eficacia y proactividad.

III PERFIL DEL EGRESADO

3.1 Competencias genéricas

- **Ética.** Desempeña su profesión con ética y ciudadanía; comprometido con la paz, el medio ambiente, la equidad de género, la defensa de los derechos humanos y los valores democráticos, en el ámbito local, nacional y mundial.
- **Pensamiento crítico y resolución de problemas.** Resuelve problemas a partir del análisis de situaciones y toma decisiones con responsabilidad, sentido crítico y autocrítico.
- **Trabajo en equipo.** Trabaja en equipo con una perspectiva transdisciplinaria para comprender y transformar la realidad compleja.
- **Comunicación.** Gestiona la información y la difusión de conocimientos de su campo profesional, a través de la comunicación oral y escrita, ejerciendo el derecho de libertad de pensamiento con responsabilidad.

3.2 Competencias específicas

- **CE1 Asistencial.** Evalúa las propiedades de las sustancias químicas, biológicas y elementos físicos en el medio ambiente, los seres vivos para promover su buen uso y evitar las intoxicaciones.
- **CE2 Procesos analíticos.** Aplica técnicas y metodologías analíticas para detectar y evaluar sustancias químicas, biológicas y elementos físicos para evaluar su presencia en el medio ambiente, alimentos agua, aire, tierra, productos farmacéuticos etc. Para detectar intoxicaciones ya sea crónicas y agudas.
- **CE3 Administrativa.** Implementa, diseña y elabora planes de ejecución de proyectos para el desarrollo y funcionamiento de laboratorios que presten servicio para detectar sustancias tóxicas.
- **CE4 Investigación.** Realiza proyectos de investigación científica básica y aplicada a la salud, con el fin de publicar los resultados, metodología analítica y detectar posibles contaminaciones o intoxicaciones.

IV INFORMACIÓN DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DESARROLLADA

- Institución: Inspection & Testing Services del Peru S.A.C
- Razón social: 20602034675
- Correo electrónico del profesional a cargo: grover.rupay@itsperu.com.pe
- Finalidad y objetivos de la institución: Inspection & Testing Services del Perú S.A.C, RUC: 20602034675, es una empresa peruana ubicada en Av. Wiesse 3840 1er Piso - Alt. Paradero Buenos Aires, San Juan de Lurigancho – Lima. Ofrece servicios de ensayo, inspección, certificación y muestreo requeridos por empresas de diversos sectores. Las actividades de ensayo son realizadas en el área de laboratorio que cuenta con la acreditación en la norma NTP ISO/IEC 17025:2017 por parte del Instituto Nacional de Calidad (INACAL).
  El laboratorio tiene actualmente un total un total de 110 métodos acreditados; de los cuales 2 son Toxicológicos que se presentan en la Tabla 1.

  Inspection Testing Services Del Perú S.A.C (6) tiene como objetivos brindar servicios de Certificación, Inspección y Análisis con altos estándares de calidad para lo que se cuenta con un talentoso equipo de profesionales, competentes, responsables, éticos en el desarrollo de procesos estandarizados, eficaces para el análisis de las muestras, valiéndose de una tecnología avanzada con la finalidad de garantizar una emisión de resultados rápida y confiable para los clientes.

Tabla 1. Métodos toxicológicos acreditados en el laboratorio ITS**.**

Nº	Tipo de Ensayo	Norma Referencia	Año	Título	Producto
1	TOXICIDAD DÉRMICA AGUDA EN RATAS - PROCEDIMIENTO DE LA DOSIS FIJA	OECD 402	2017	Acute Dermal Toxicity: Fixed Dose Procedure	Productos químicos
2	TOXICIDAD ORAL AGUDA EN RATAS - MÉTODO DE CLASE TÓXICA AGUDA	OECD 423	2001	Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method	Productos químicos

Fuente: Elaboración propia en base a la página web de INACAL

- Periodo de duración de la actividad laboral/profesional: La actividad descrita en el presente informe fue realizada entre los meses de noviembre 2020-Julio 2022

- Descripción de la actividad laboral/profesional realizada: En el presente informe se detalla la implementación para su posterior acreditación ante INACAL bajo normativa NTP ISO/IEC 17025:2017 de 2 ensayos toxicológicos basados en normativas OECD, para lo cual se ha dividido en 3 etapas la actividad a describir: Diseño del área de Toxicología, Implementación de los ensayos y Proceso de habilitación del personal.

4.1 Objetivos de la actividad

El propósito de este trabajo de suficiencia profesional es validar la integración de los conocimientos obtenidos a lo largo de la formación en Toxicología en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Esto permitirá demostrar la adecuada preparación para ejercer la profesión de manera competente. Así mismo, proporcionar conocimientos relacionados a un proceso de implementación y su posterior acreditación de las metodologías OECD 423 y 402 referidos a los ensayos de toxicidad aguda oral y dermal en ratas albinas bajo los lineamientos de la norma NTP ISO/IEC 17025:2017 por parte del Instituto Nacional de Calidad.

4.2 Problemática

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD, por sus siglas en inglés) es una organización económica internacional e intergubernamental compuesta por 38 países que trabaja en colaboración con estos países para promover el crecimiento económico, la prosperidad y el desarrollo sostenible en los distintos gobiernos que siguen sus lineamientos establecidos (7). Las guías establecidas por la OECD referidas a los ensayos biológicos, regulan a nivel mundial los análisis y la uniformidad de las pruebas, garantizando así la calidad y la efectividad de los resultados obtenidos (8). En 1981, la OECD incorporó la prueba DL50 a sus nuevas directrices de ensayo en el cual se estableció el uso de 30 animales para 3 dosis. En 1987, la OECD modifica este método reduciendo el número de 30 a 20 animales y seleccionando cinco animales por nivel de dosis que se seleccionan basándose en datos históricos de estudios de experimentales anteriores de la sustancia química que se va a ensayar. Tras muchos años de

controversia y debate sobre la DL50, se exploraron y aplicaron otros métodos avanzados. Esto llevó a la suspensión de las pruebas DL50 convencionales el 17 de diciembre de 2002. Esto fue seguido por la actualización de las guías OECD para las pruebas de toxicidad aguda, en las que el número de animales de experimentación se reduce a un intervalo de 2-15 animales (9). Los análisis de toxicidad aguda consisten en evaluar los impactos generados tras la exposición de organismos a una sola dosis o varias de una sustancia específica en un lapso de 24 horas mediante una vía conocida, ya sea oral, dérmica o inhalatoria. Después de la administración de la sustancia en cuestión, esta es absorbida y distribuida en diferentes partes del cuerpo antes de desencadenar un efecto sistémico adverso. (10).

El etiquetado y la clasificación de compuestos químicos constituyen un sistema destinado a identificar y comunicar los riesgos inherentes a dichas sustancias. Este mecanismo facilita que los usuarios tomen las medidas de protección pertinentes. Como resultado, las autoridades reguladoras de cada país requieren la realización de pruebas toxicológicas in vivo para evaluar la toxicidad aguda de los productos químicos, respaldando así la protección de la salud pública. (11). Los controles legislativos en todo el mundo difieren ligeramente en cuanto a sus requisitos y las categorías generales de peligro. Sin embargo, el objetivo básico de los ensayos de toxicidad aguda es el mismo: permitir la clasificación en función de su peligrosidad potencial y de la dosis necesaria para causar toxicidad.

En el Perú, el organismo encargado de otorgar la acreditación a laboratorios de ensayo para la realización de distintos métodos de análisis es INACAL. Hasta inicios del 2022 la empresa Inspection & Testing Services Del Perú S.A.C, se encontró implementando los 2 métodos para lograr su acreditación ante INACAL con el fin de asegurar la calidad de sus resultados reportados. De este modo, por medio de la implementación de estos métodos de ensayo toxicológico, se busca poder evaluar los riegos toxicológicos agudos de los productos químicos que puedan tener impacto en la salud de la población.

4.3 Metodologías y procedimientos empleados

4.3.1 Descripción de metodologías a implementar

4.3.1.1 Toxicidad oral aguda en ratas – Método de clase aguda tóxica

Las pruebas de toxicidad aguda sistémica son esenciales para ofrecer detalles acerca de los posibles efectos perjudiciales para la salud que podrían surgir tras una exposición breve a una sustancia química a través de una vía específica, ya sea oral, dérmica o por inhalación. En el caso de muchas sustancias la mayor probabilidad a una exposición sistémica significativa puede ser mediante la vía oral. Dicha exposición puede ser accidental o deliberada, y podría producirse potencialmente en el lugar de trabajo, como transeúnte o en el hogar; por ejemplo, debido a ingestiones inadvertidas tras salpicaduras inesperadas o liberación repentina, o a través del consumo de alimentos, bebidas u otros productos que contengan sustancias como los utilizados para la limpieza o el cuidado personal.
El ensayo de toxicidad oral aguda en ratas tiene como objetivos:

- Determinar el rango en la cual se encuentra la dosis letal media oral aguda de una muestra aplicando el método OECD 423: Ensayo de toxicidad oral aguda - Método de la clase tóxica.

- Determinar la categoría de peligro basada en la toxicidad oral aguda de una muestra según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos.

De acuerdo a lo especificado en el método OECD 423: Ensayo de toxicidad oral aguda - Método de la clase tóxica (12), se selecciona preferentemente para la realización del ensayo ratas hembras, adultas (8-12 semanas) sanas y de cepas comunes. Estas no deben estar embarazadas y deben ser nulíparas. La temperatura del ambiente de alojamiento de los animales debe estar en el rango de 22°C (±3°C) y la humedad debe estar en el rango entre 30-70 %. Es necesario implementar iluminación artificial en el entorno de alojamiento de los animales, manteniendo un ciclo de 12 horas de luz seguidas por 12 horas de oscuridad.

La selección de dosis inicial para el ensayo es seleccionada de entre cuatro dosis fijas (5, 50, 300 y 2000 mg/Kg de peso corporal). Para ello, se considera toda la información disponible (sus propiedades fisicoquímicas, estructura química, datos (Q)SAR, otros resultados de ensayos de toxicidad in vitro o in vivo, datos toxicológicos sobre los componentes y usos anticipados del producto) mediante búsqueda de información bibliográfica sobre la sustancia de prueba. La dosis seleccionada para iniciar el ensayo debe ser la que tenga una mayor probabilidad de producir mortalidad en al menos uno de los animales del grupo de experimentación seleccionado.

Luego de que la dosis inicial haya sido seleccionada se procede a realizar la selección del grupo de animales de experimentación que serán usados para la prueba; se seleccionan tres animales y un control por cada nivel de dosis. Se procede a realizar el pesaje del primer animal seleccionado al azar, con lo cual se establece el rango de peso en el cual deben estar los otros 2 animales y de los siguientes que se usen en los distintos rangos de dosis; los animales seleccionados no deben exceder un peso de ± 20% el peso promedio de los mismos. En caso uno de los animales previamente seleccionados al azar no se encuentre dentro del intervalo establecido, se procede a seleccionar otro animal al azar de alguna de las jaulas ubicadas en el anaquel de transición hasta que se encuentren todos los animales dentro del rango establecido. Los animales, previamente seleccionados y marcados, deben estar en ayunas la noche anterior (se deben retirar los alimentos, pero no el agua).

Se administra la muestra según corresponda a cada animal en una sola dosis con una cánula orogástrica unida a una jeringa. De no ser posible la aplicación del volumen en una dosis, la administración de la dosis puede ser realizada en volúmenes más pequeños en un período no mayor a las 24 horas. Los animales son observados de forma individual y luego de la aplicación de dosis al menos los primeros 30 minutos, con especial atención las primeras 4 horas, por un periodo de 24 horas y diariamente a partir de entonces, por un total de 14 días, excepto cuando sea necesario retirar al animal y deba ser sacrificado humanamente posible o

cuando sea encontrado muerto. La duración de la observación no está predeterminada de manera estricta y debe establecerse en función de los signos de toxicidad, el momento de inicio y la duración del período de recuperación. En consecuencia, en caso de necesidad, se puede prolongar según sea apropiado. Todas las observaciones de signos clínicos deben registrarse y mantenerse en registros individuales por cada animal.

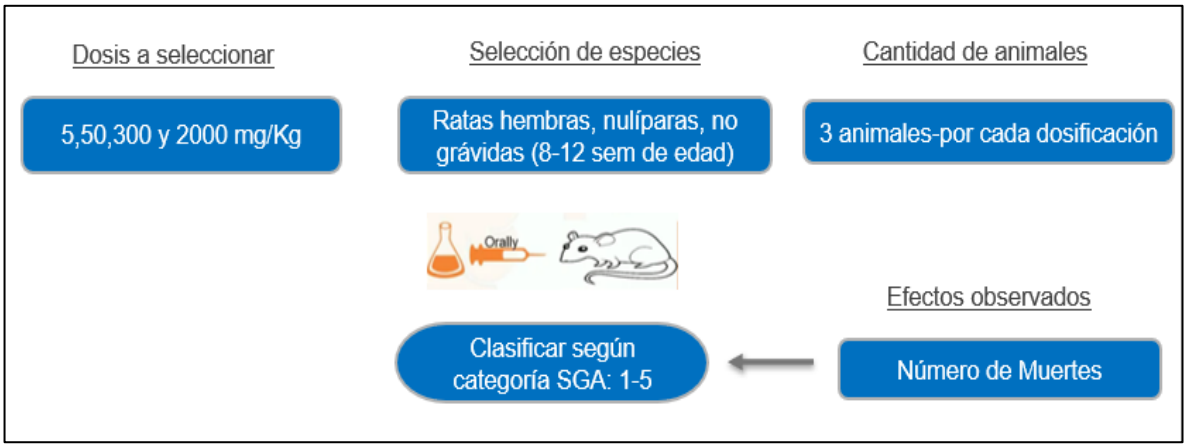


Figura 1. Ensayo de toxicidad oral aguda - Método de la clase tóxica aguda

Fuente: Elaboración propia

Luego de la dosificación en una etapa, el siguiente paso será determinado por la presencia o ausencia de mortalidad relacionada con la muestra de ensayo, los posibles siguientes pasos a seguir son:

- No es necesario realizar más ensayos.
- Se usa la misma dosis para dosificar tres animales más.
- Se usa un nivel de dosis más bajo o el siguiente nivel de dosis más alto en el cual se dosifican tres animales más.

Una vez finalizado el ensayo y previamente haber determinado la no necesidad de pasos siguientes se procede a establecer el rango de la DL 50 así como también se determina la categoría de peligrosidad de toxicidad aguda según lo indicado en el flujograma de acuerdo a la dosis inicial utilizada como se observa en la Figura 2.

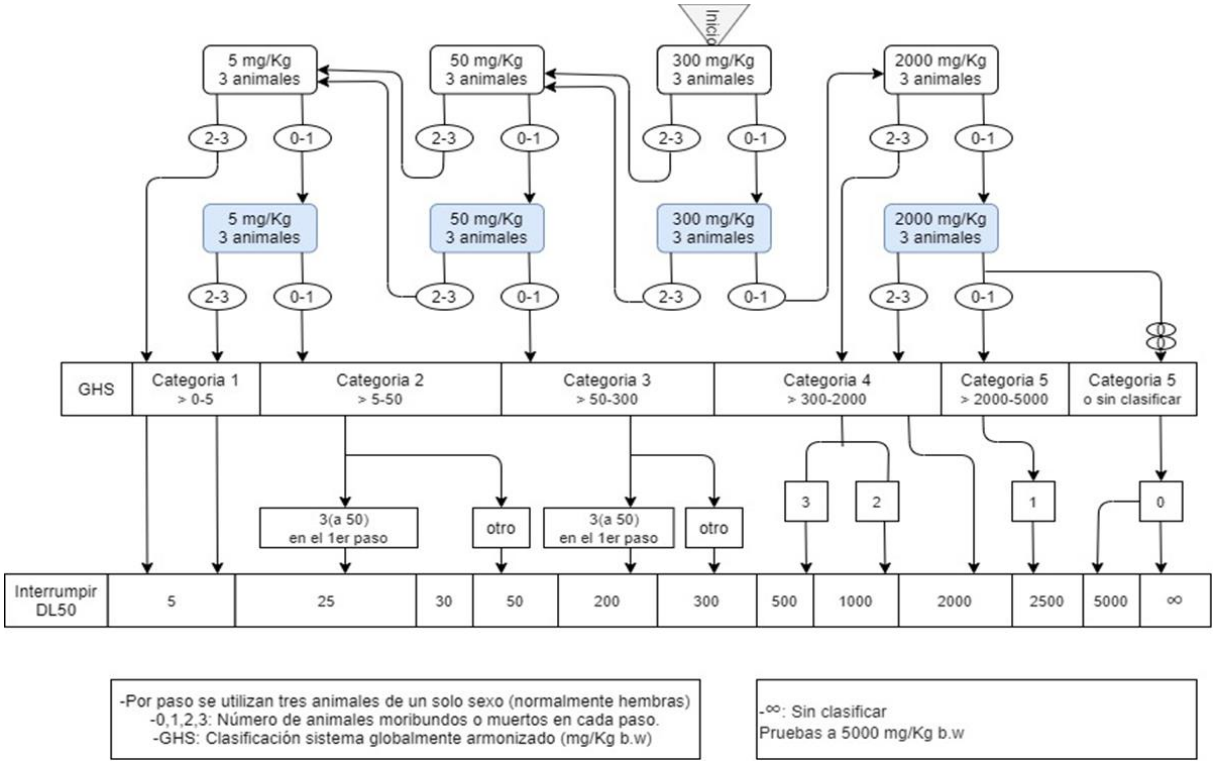


Figura 2. Flujograma para el ensayo con una dosis inicial de 300 mg/Kg de peso corporal

Fuente: OCDE 423, 2001

4.3.1.2 Toxicidad dérmica aguda en ratas – Procedimiento de las dosis fijas

El ensayo de toxicidad dérmica aguda en ratas tiene como objetivos:

- Determinar el rango en la cual se encuentra la dosis letal media dermal aguda de una muestra aplicando el método OECD 402: Ensayo de toxicidad dermal aguda - Procedimiento de la dosis fija.

- Determinar la categoría de peligro basada en la toxicidad dermal aguda de una muestra según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos.

De acuerdo a lo especificado en el método OECD 402: Ensayo de toxicidad dermal aguda - Procedimiento de la dosis fija (13). Se selecciona preferentemente para la realización del ensayo ratas hembras, adultas (8-12 semanas) sanas y de cepas

comunes. Estas no deben estar embarazadas y deben ser nulíparas. La temperatura del ambiente de alojamiento de los animales debe estar en el rango de 22°C (±3°C) y la humedad debe estar en el rango entre 30-70 %. Es necesario implementar iluminación artificial en el entorno de alojamiento de los animales, manteniendo un ciclo de 12 horas de luz seguidas por 12 horas de oscuridad.

La selección de dosis inicial para el ensayo es seleccionada de entre cuatro dosis fijas (50, 200, 1000 y 2000 mg/Kg de peso corporal). Para ello, se considera toda la información disponible (sus propiedades fisicoquímicas, estructura química, datos (Q)SAR, otros resultados de ensayos de toxicidad in vitro o in vivo, datos toxicológicos sobre los componentes y usos anticipados del producto) mediante búsqueda de información bibliográfica sobre la sustancia de prueba. El nivel de dosis inicial debe ser una concentración que cause toxicidad, pero no mortalidad.

4.3.1.2.1 Estudio de búsqueda del rango de dosis

Cuando no se encuentre información suficiente sobre la concentración de dosis inicial a elegir, será necesario iniciar el “Estudio de búsqueda del rango de dosis” a una dosis inicial de 200 mg/Kg de peso según como se indica en la Figura 3.

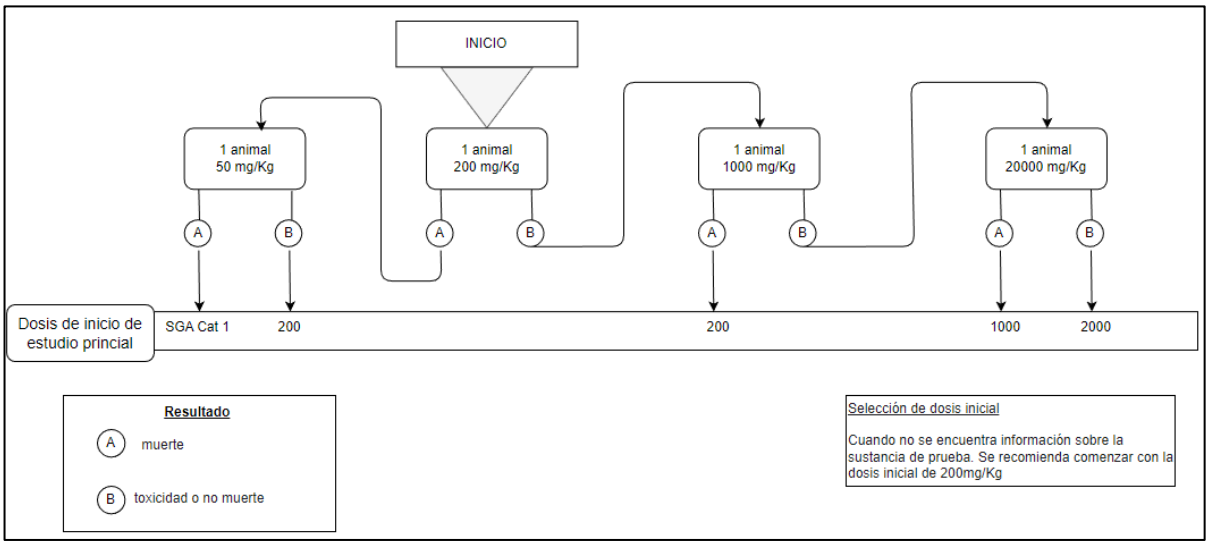


Figura 3. Flujograma estudio de búsqueda del rango de dosis

Fuente: OCDE 402, 2017

Se selecciona 1 animal al azar que tenga la piel intacta sin ningún tipo de herida de una jaula. Se procede a realizar el pesaje del animal, que para un adecuado manejo debido al tamaño de los animales se escogerá preferentemente un rango de peso de 200-300g. El peso de los animales seleccionados no debe exceder el ± 20% del peso promedio de los mismos.

Aproximadamente 24 horas antes de la administración de la muestra, se procede a retirar todo el pelaje de la zona dorsal de la espalda (por lo menos el 10% de la superficie corporal total) de los animales de ensayo con la regla metálica. Se debe tener cuidado de no causar daño a la piel expuesta, ya que puede alterar su permeabilidad. Luego de retirar el pelaje, el animal es colocado en una jaula para que luego se le administre la dosis según se detallará más adelante

Según el resultado obtenido en el “Estudio de búsqueda del rango de dosis”, se procede a realizar una de las tres acciones siguientes en el estudio principal según lo indicado:

- Prueba al mismo nivel de dosis para confirmar los resultados
- Prueba al nivel de dosis más alto
- Prueba al nivel de dosis más bajo.

En caso una dosis del “Estudio de búsqueda del rango de dosis” cause una muerte, no es necesario volver a examinar esa dosis en el “Estudio principal” para proteger a los animales de un sufrimiento innecesario.

4.3.1.2.2 Estudio principal

Se selecciona 2 animales al azar y un control que tengan la piel intacta sin ningún tipo de herida de una jaula. Se procede a realizar el pesaje del animal, que para un adecuado manejo debido al tamaño de los animales se escogerá preferentemente un rango de peso de 200-300g. Aproximadamente 24 horas antes de la administración de la muestra, se procede a retirar todo el pelaje de la zona dorsal de la espalda (por lo menos el 10% de la superficie corporal total) de los animales de ensayo con la regla metálica. Se debe tener cuidado de no causar daño a la piel expuesta, ya que puede alterar su permeabilidad.

La sustancia problema se aplicará de la manera más uniforme posible sobre la zona expuesta de la piel. En caso la bibliografía indique que la muestra sea potencialmente tóxica, la superficie cubierta puede reducirse. Utilizando un apósito de gasa porosa y una cinta no irritante, la muestra debe estar en contacto con la piel durante un período de exposición de 24 horas. La zona de exposición debe ser cubierta de manera adecuada para retener el apósito de gasa y la muestra y garantizar que la muestra no sea ingerida por los animales.

Los animales se observan individualmente luego de la aplicación de dosis al menos los primeros 30 minutos, con especial atención las primeras 4 horas, por un periodo de 24 horas y diariamente a partir de entonces, por un total de 14 días, excepto cuando sea necesario retirar al animal y deba ser sacrificado humanamente posible o cuando sea encontrado muerto.

La duración de la observación no está predeterminada de manera estricta y debe establecerse en función de los signos de toxicidad, el momento de inicio y la duración del período de recuperación. En consecuencia, en caso de necesidad, se puede prolongar según sea apropiado. Pasado el periodo de 24 horas de exposición a la muestra se retira con cuidado el apósito de gasa de los animales. Todas las observaciones de signos clínicos deben registrarse y mantenerse en registros individuales por cada animal. Los resultados del “Estudio principal” con los 2 animales adicionales por dosis confirmarán la clasificación de peligro adecuada y no serán necesarias más pruebas.

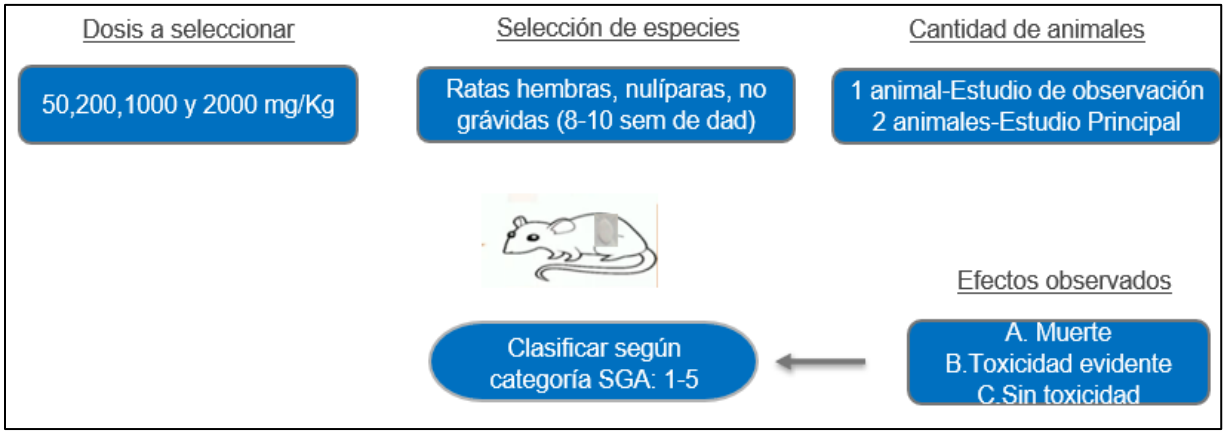


Figura 4. Ensayo de toxicidad dérmica aguda – Método de las dosis fijas

Fuente: Elaboración propia

4.3.2 Implementación de los métodos

4.3.2.1 Equipamiento y reactivos

De acuerdo a las metodologías establecidas se realizaron las listas de requerimientos de los equipamientos y reactivos necesarios para la implementación de los métodos y luego de completarse la adquisición de los mismos se procedió a realizar la verificación de requerimientos de los métodos según lo establecido en la parte inicial del formato FR119 “Verificación de los métodos de ensayo” de la empresa. Así mismo, se estableció la programación de las calibraciones de los equipos que son necesarias para ejecución de las metodologías.

FR 119

VERIFICACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ENSAYO

ÁREA / LABORATORIO: LABORATORIO DE TOXICOLOGÍA

TÍTULO ENSAYO DE TOXICIDAD ORAL AGUDA-MÉTODO DE LA CLASE TÓXICA AGUDA

NORMA DE REFERENCIA : OECD 423. Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method.

AÑO / EDICIÓN / VERSIÓN: 2001

TIPO DE MÉTODO: ☐ Cuantitativo ☐ Semicuantitativo ☑ Cualitativo ☐ Otro

ALCANCE O GRUPO DE MATRICES: PRODUCTOS QUÍMICOS (DESINFECTANTES, PLAGUICIDAS, OTROS)

I. RECURSOS NECESARIOS

N°	Materiales	Especificación	Capacidad del laboratorio	¿Cumple? SI/NO
1	Guantes	-	✓	SI
2	Puntas para pipeta	Plástico	✓	SI
3	Jaulas	Acero inoxidable	✓	SI
4	Anaqueles	Acero inoxidable	✓	SI
5	Bebederos	Punta metálica	✓	SI
6	Comederos	-	✓	SI
N°	**Insumos / Reactivos**	**Especificación**	**Capacidad del laboratorio**	**¿Cumple? SI/NO**
1	Ratas albinas hembras	Holtzman	✓	Sí
2	Viruta	INS	✓	Sí
3	Comida	INS	✓	Sí
4	Violeta de genciana	-	✓	Sí
5	Detergente	-	✓	Sí
6	Papel toalla	-	✓	Sí
7	Guantes	Talla M	✓	Sí
8	Agua desionizada	-	✓	Sí
N°	**Equipos / Instrumentos**	**Especificación**	**Capacidad del laboratorio**	**¿Cumple? SI/NO**
1	Cánulas	-	✓	Sí
2	Tijeras	Acero inoxidable	✓	Sí
2	Balanzas	mínimo 2000 g	✓	Sí
3	Cronómetro	-	✓	Sí
4	Estuche de disección	-	✓	Sí
5	Vasos de precipitado	150 ml, 250 ml	✓	Sí
6	Micropipeta	hasta 1 ml	✓	Sí
7	Termohigrómetro	10-50°C 90 HR%	✓	Sí
8	Picnómetro	50 ml	✓	Sí
9	Potenciómetro	-	✓	Sí
10	Fiolas	25 ml, 50 ml	✓	Sí
11	Jeringas descartables	1 ml	✓	Sí
12	Piseta	100 ml	✓	Sí
N°	**Material de referencia y patrones**	**Especificación**	**Capacidad del laboratorio**	**¿Cumple? SI/NO**
		-		
		-		
N°	**Otros**	**Especificación**	**Capacidad del laboratorio**	**¿Cumple? SI/NO**
1	Desinfectantes, plaguicidas, otros	De uso doméstico y/o industrial	✓	Sí

Figura 5. Verificación de requerimientos - Ensayo de toxicidad oral aguda

Fuente: Laboratorio ITS.

FR 119

VERIFICACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ENSAYO

ÁREA / LABORATORIO: LABORATORIO DE TOXICOLOGÍA

TÍTULO ENSAYO DE TOXICIDAD DERMAL AGUDA-PROCEDIMIENTO DE LA DOSIS FIJA

NORMA DE REFERENCIA : OECD 402. Acute Dermal Toxicity: Fixed Dose Procedure.

AÑO / EDICIÓN / VERSIÓN: 2017

TIPO DE MÉTODO: ☐ Cuantitativo ☐ Semicuantitativo ☑ Cualitativo ☐ Otro

ALCANCE O GRUPO DE MATRICES: PRODUCTOS QUÍMICOS (DESINFECTANTES, PLAGUICIDAS, OTROS)

I. RECURSOS NECESARIOS

Nº	Materiales	Especificación	Capacidad del laboratorio	¿Cumple? SI/NO
1	Esparadrapo	-	✓	SI
2	Vendas	-	✓	SI
3	Gasas	-	✓	SI
4	Hisopos	-	✓	SI
5	Puntas para pipeta	Plástico	✓	SI
6	Jaulas	Acero inoxidable	✓	SI
7	Anaqueles	Acero inoxidable	✓	SI
8	Bebederos	Punta metálica	✓	SI
9	Comederos	-	✓	SI
Nº	**Insumos / Reactivos**	**Especificación**	**Capacidad del laboratorio**	**¿Cumple? SI/NO**
1	Ratas albinas hembras	Holtzman	✓	SÍ
2	Viruta	INS	✓	SÍ
3	Comida	INS	✓	SÍ
4	Violeta de genciana	-	✓	SÍ
5	Crema depilatoria	-	✓	SÍ
6	Detergente	-	✓	SÍ
7	Papel toalla	-	✓	SÍ
8	Guantes	Talla M	✓	SÍ
Nº	**Equipos / Instrumentos**	**Especificación**	**Capacidad del laboratorio**	**¿Cumple? SI/NO**
1	Tijeras	Acero inoxidable	✓	SÍ
2	Balanzas	mínimo 2000 g	✓	SÍ
3	Cronómetro	-	✓	SÍ
4	Estuche de disección	-	✓	SÍ
5	Vasos de precipitado	150 ml, 250 ml	✓	SÍ
6	Micropipeta	hasta 1 ml	✓	SÍ
7	Termohigrómetro	10-50°C 90 HR%	✓	SÍ
8	Picnómetro	50 ml	✓	SÍ
9	Potenciómetro	-	✓	SÍ
10	Fiolas	25 ml, 50 ml	✓	SÍ
11	Jeringas descartables	1 ml	✓	SÍ
12	Piseta	100 ml	✓	SÍ
Nº	**Material de referencia y patrones**	**Especificación**	**Capacidad del laboratorio**	**¿Cumple? SI/NO**
		-		
		-		
Nº	**Otros**	**Especificación**	**Capacidad del laboratorio**	**¿Cumple? SI/NO**
1	Desinfectantes y plaguicidas	De uso doméstico y/o industrial	✓	SÍ

Figura 6. Verificación de requerimientos - Ensayo de toxicidad dérmica aguda

Fuente: Laboratorio ITS

4.3.2.2 Aseguramiento de la validez de resultados

El mecanismo de aseguramiento de la validez de los resultados define el procedimiento para el aseguramiento y control de la calidad de cada proceso que interviene en la generación de los resultados de ensayos, con el fin de verificar la confiabilidad de los resultados de laboratorio.
Para el control de calidad de las pruebas toxicológicas se realizarán los siguientes controles:

Control de ensayo: por cada dosis aplicada se empleará 1 rata como control. Al finalizar el período de prueba no se debe observar ningún signo de toxicidad. La frecuencia de la aplicación del control en mención será por ensayo.

Conformidad de Duplicados: una muestra se analiza 2 veces. Los resultados obtenidos deben pertenecer a la misma categoría. La frecuencia de la aplicación del control en mención será de manera semestral.

Comparación externa: se comparan los resultados obtenidos por ITS del Perú y un laboratorio de referencia para una muestra problema. Los resultados deben pertenecer a la misma categoría. La frecuencia de la aplicación del control en mención será de manera anual.

Las pruebas de conformidad de duplicados y de comparación externa son evaluados mediante el porcentaje de exactitud relativa (14).

Exactitud relativa

$$ER\ (\%) = \frac{(a+b) * 100\%}{N}$$

Donde

a: Resultados positivos coincidentes

b: Resultados negativos coincidentes

N: Número de muestras ensayadas

El criterio de aceptación para este parámetro es obtener un 100 % de resultados coincidentes.

4.3.2.3 Instalaciones y condiciones ambientales

Siguiendo con el proceso de implementación, se definieron las características y condiciones ambientales de las instalaciones ITS del Perú S.A.C, necesarias para la realización apropiada de los ensayos y la obtención de resultados reproducibles, comparables y confiables. Según lo establecido en los métodos a implementar se definieron las áreas que forman parte del laboratorio de toxicología, así como también se definieron las condiciones ambientales de las mismas.

El laboratorio cuenta con los siguientes espacios:

- Área de bioterio
- Área de lavado
- Área de preparación de dosis
- Área de dosificación y sacrificio de animales
- Área de almacén de muestras

Tabla 2. Requerimientos Técnicos del Laboratorio de Toxicología

Área	Temperatura	Humedad
Bioterio	19°C -25 °C	30-70%
Lavado	19°C -25 °C	30-70%
Preparación de dosis	19°C -25 °C	30-70%
Dosificación y sacrificio de animales	19°C -25 °C	30-70%
Almacén de muestras	Ambiental	Ambiental

Fuente: Laboratorio ITS

4.3.3 Habilitación del analista de toxicología

Proceso mediante el cual se prueba y califica la competencia técnica de un analista. La competencia técnica hace referencia a los conocimientos y habilidades técnicas específicas que debe tener el personal para llevar a cabo su labor como, por ejemplo: Operación de equipos, realización de ensayos, evaluación de resultados, etc.

4.3.3.1 Etapa de inducción

En esta etapa se realizan inducciones teóricas y prácticas de acuerdo a las metodologías a implementar, en las cuales se detallarán los siguientes puntos:

- Conocimiento método estándar (práctico) y/o del procedimiento.
- Conocimiento de los materiales y equipos necesarios para la ejecución del método y la verificación de los mismos.
- Dominio del manejo y operación de los instrumentos o equipos a utilizarse.
- Ejecución correcta del ensayo o medición propiamente dicho.
- Registro de los resultados.

4.3.3.2 Etapa de trabajo bajo supervisión

Es de 1 mes para personal con experiencia y de 2 meses para personal sin experiencia. Esta etapa puede ser en paralelo al entrenamiento y culmina cuando el analista en formación obtenga resultados reproducibles con respecto a los resultados de referencia.

Para el caso de los métodos de toxicología se realizarán al menos 5 determinaciones para la evaluación estadística. El desarrollo de los ítems mencionados anteriormente permite habilitar al personal y demostrar que el método queda implementado para su ejecución en el laboratorio. Culminada la evaluación estadística y si se cumplen con los criterios de aceptación de acuerdo a los resultados obtenidos, el analista queda habilitado y autorizado. Se usa el formato de Habilitación de Analistas, para indicar la fecha de habilitación y conformidad de los resultados.

Para los ensayos de trabajo bajo supervisión se utilizaron 5 productos, los productos fueron almacenados en frascos distintos a sus envases de origen y rotulados de manera que el analista solo conozca información relevante para realizar los ensayos. Los productos fueron usados como material de referencia ya que se utilizó la información toxicológica descrita en las hojas de seguridad de los productos para conocer los rangos de DL50 para luego ser comparados con los

resultados de los ensayos realizados por el analista. Las muestras a ensayar fueron las siguientes:

1. Desinfectante 1 (Desatorador Sapolio)
2. Plaguicida 1 (Plop forte mata cucarachas)
3. Alphamax
4. Bidrin
5. Limpiatodo Sapolio

De los cuales 2 productos (Desinfectante 1 y Plaguicida 1) fueron utilizados para la prueba de comparación externa y los 3 restantes se usaron para la prueba de conformidad completando así los 5 ensayos requeridos para luego proceder a la evaluación estadística.



Figura 7. Muestras usadas para el trabajo bajo supervisión

Fuente: Laboratorio ITS

4.3.3.2.1 Ejecución de los ensayos

Los animales usados para los ensayos fueron adquiridos del Centro Nacional de Productos Biológicos Coordinación de Bioterio, unidad perteneciente al Instituto Nacional de Salud. Se utilizaron jaulas especialmente diseñadas para facilitar el bienestar de los animales que cumplan con las siguientes condiciones:

➢ Proporcionar espacio adecuado, seguro y de protección al animal.

➢ Poseer una adecuada ventilación.

➢ Mostrar resistencia a la desinfección, lavado y esterilización frecuente.

➢ Se debe poder observar completamente al animal.

➢ Deben mantenerse en óptimas condiciones de uso.

➢ El agua y alimento deben ser de fácil acceso por los animales.

➢ No debe presentar alguna proyección o bordes cortante que pueda causar lesiones.

Finalizado el periodo de adaptación de los animales al ambiente, se procedió a separarlos en jaulas de acuerdo a los ensayos a realizar por producto.

4.3.3.2.1.1 Preparación de dosis

El día de la administración de dosis se realizaron la preparación de la mismas. Para lo cual se tomaron en cuenta las siguientes pautas:

Para la ejecución de la prueba de toxicidad oral aguda

- La medición de la densidad de los productos se procede a realizar mediante un picnómetro y luego estas son registradas en el formato interno de laboratorio FR 177 “Registro del ensayo de toxicidad oral aguda”

- Para realizar la dosificación la formulación de la muestra debe ser una solución, suspensión o emulsión acuosa siempre que sea posible.

- Las propiedades toxicológicas del vehículo deben ser conocidas en caso se use un vehículo distinto al agua.

- El volumen máximo a administrar no debería ser mayor a 1mL/100g de peso corporal; sin embargo, se pueden administrar 2mL/100g de peso corporal cuando la muestra sea una solución acuosa.

- De acuerdo a los pesos de los animales seleccionados para el ensayo se procede a registrar el volumen a aplicar a cada animal de experimentación en el FR 177 “Registro del ensayo de toxicidad oral aguda”.

Para la ejecución de la prueba de toxicidad dermal aguda

- Se procede a realizar la medición de la densidad de los productos mediante un picnómetro y luego estas son registradas en el formato interno de laboratorio FR 178 “Registro del ensayo de toxicidad dermal aguda”

- En caso la sustancia de prueba sea sólida y pueda pulverizarse, se humedece la sustancia de prueba preferiblemente con agua previa aplicación logrando de esta manera una mayor superficie de contacto con la piel.

- En caso se utilice un medio de administración distinto al agua, se debe conocer si el vehículo influye en la penetración de la muestra sobre la piel.

- Se procede a registrar el volumen a aplicar en el FR 178 “Registro del ensayo de toxicidad dermal aguda” de cada rata.



Figura 8. Pesaje del animal de experimentación

Fuente: Laboratorio ITS

4.3.3.2.1.2 Administración de dosis

Una vez calculados los volúmenes a administrar se procede a realizar la administración de las dosis a cada animal.



Figura 9. Administración de la dosificación vía oral

Fuente: Laboratorio ITS

4.3.3.2.1.3 Observación de animales y Finalización de la prueba

Todas las observaciones de signos clínicos individuales de cada animal de experimentación fueron registradas y luego de llenar los registros respectivos se determina si la prueba aún debe continuar con una nueva dosificación o debe finalizar, para luego de ello estimar el rango de DL50 y asignar la categoría correspondiente según el Sistema Globalmente Armonizado (SGA) (15).

Los animales sobrevivientes son pesados y sacrificados humanamente mediante dislocación cervical. El total de los animales de experimentación (incluidos los que fallecieron durante el ensayo) fueron sometidos a una necropsia para la evaluación de sus órganos a nivel macroscópico. Se procede realizar el informe final de acuerdo a los resultados encontrados.

ITS Inspection & Testing Services del Perú S.A.C.

ENSAYO DE TOXICIDAD ORAL AGUDA

FR 177

Muestra: Plaguicida 1 | Dosis: 2000 mg/Kg | Jaula: EE21.2
Fecha de análisis: 06-01-21 | Ph: 8.1 | Edad: 10 semanas
Analista: CV | Certificado Sanitario N°: 119-2020 | Densidad: 0.970 g/mL

Observaciones Clinicas individuales

Identificación /Vol mL	Efectos observados luego la dosificación (horas)						Efectos observados luego la dosificación (dias)												
	*	1/2	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1 (0.45 mL)	0	0	SI	SI	SI	SI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 (0.46 mL)	0	0	0	SI	SI	SI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3 (0.46 mL)	0	0	SI	SI	SI	SI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 (control)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

0: Ningun signo observado de toxicidad
* : Inmediatamente despues de la dosificación
M: Muerte del animal
S: Sacrificio Humanitario
C: Convulsiones
P: Paralisis
DR: Dificultad respiratoria
A: Ataxia
SA: Sangrado
CO: Coma
CN: Cianosis
D: Diarrea
SI: Sialorrea
LA: Lacrimación
V: Vomitos
H: Hiperreflexia
P: Piloerección
E: Eritema cutaneo

Control de pesos individuales

Identificación	Peso(g) al dia N°			Peso(g) al momento de muerte	Variación de peso(g) semanal	
	Al inicio de la prueba	7	14		1 sem	2sem
1	220	226	230	-	6	4
2	223	227	232	-	4	5
3	223	228	232	-	5	4
4	222	226	231	-	4	5

Hallazgos en la necropsia individual

Identificación	Tiempo de muerte	Estomago	Higado	Corazon	Intestinos	Vejiga	Observación Macroscópica
1	-	-	-	-	-	-	Ninguna anormalidad Observada
2	-	-	-	-	-	-	Ninguna anormalidad Observada
3	-	-	-	-	-	-	Ninguna anormalidad Observada
4	-	-	-	-	-	-	Ninguna anormalidad Observada

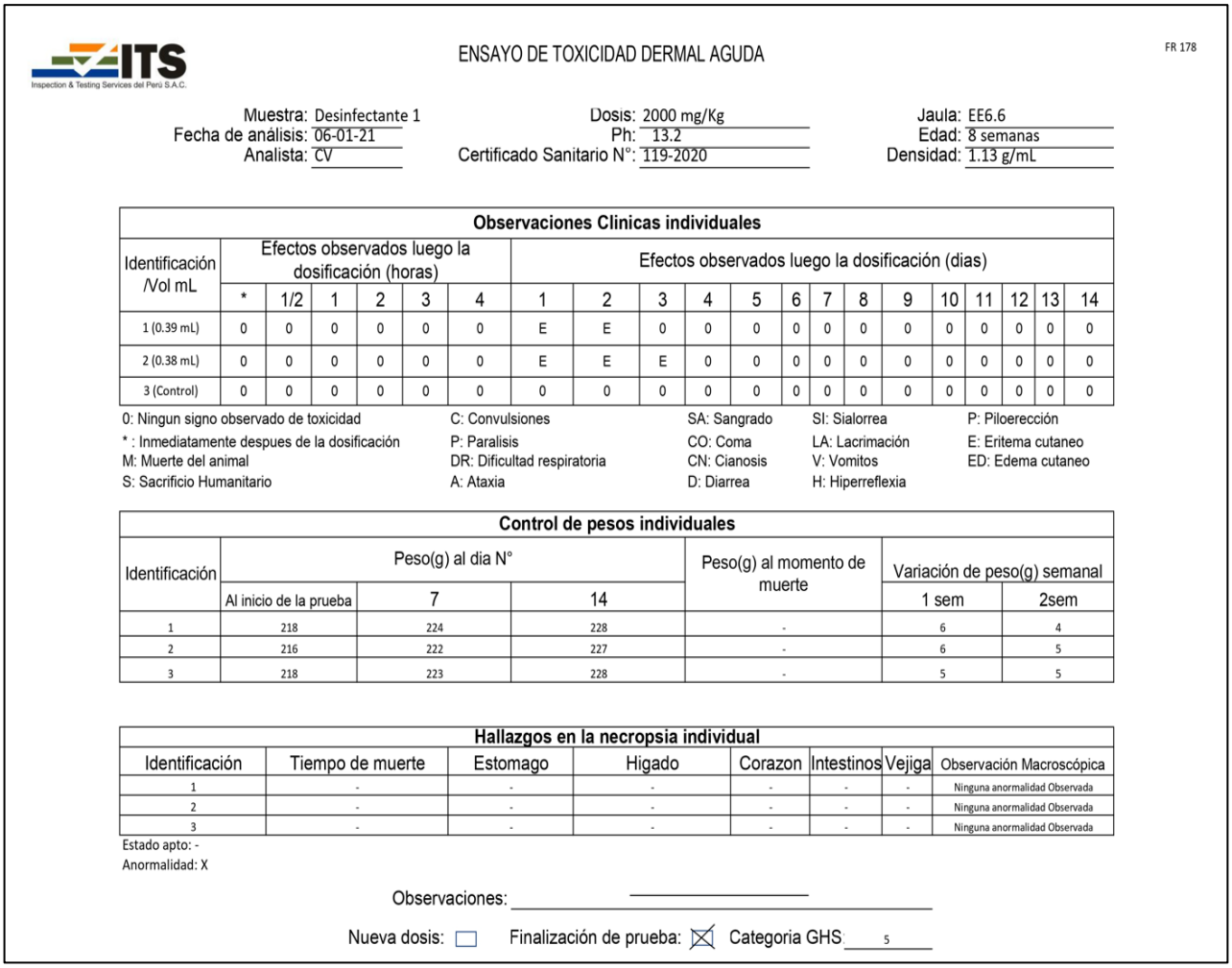
Estado apto: -
Anormalidad: X

Observaciones: _____

Nueva dosis: ☐ Finalización de prueba: ☒ Categoria GHS: 5

Figura 10. Reporte de resultados del ensayo de toxicidad oral aguda – Plaguicida 1

Fuente: Laboratorio ITS



ITS
Inspection & Testing Services del Perú S.A.C.

ENSAYO DE TOXICIDAD DERMAL AGUDA

FR 178

Muestra: Desinfectante 1
Fecha de análisis: 06-01-21
Analista: CV

Dosis: 2000 mg/Kg
Ph: 13.2
Certificado Sanitario N°: 119-2020

Jaula: EE6.6
Edad: 8 semanas
Densidad: 1.13 g/mL

Observaciones Clinicas individuales

Identificación /Vol mL	Efectos observados luego la dosificación (horas)						Efectos observados luego la dosificación (dias)												
	*	1/2	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1 (0.39 mL)	0	0	0	0	0	0	E	E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 (0.38 mL)	0	0	0	0	0	0	E	E	E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3 (Control)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

0: Ningun signo observado de toxicidad
* : Inmediatamente despues de la dosificación
M: Muerte del animal
S: Sacrificio Humanitario

C: Convulsiones
P: Paralisis
DR: Dificultad respiratoria
A: Ataxia

SA: Sangrado
CO: Coma
CN: Cianosis
D: Diarrea

SI: Sialorrea
LA: Lacrimación
V: Vomitos
H: Hiperreflexia

P: Piloerección
E: Eritema cutaneo
ED: Edema cutaneo

Control de pesos individuales

Identificación	Peso(g) al dia N°			Peso(g) al momento de muerte	Variación de peso(g) semanal	
	Al inicio de la prueba	7	14		1 sem	2sem
1	218	224	228	-	6	4
2	216	222	227	-	6	5
3	218	223	228	-	5	5

Hallazgos en la necropsia individual

Identificación	Tiempo de muerte	Estomago	Higado	Corazon	Intestinos	Vejiga	Observación Macroscópica
1	-	-	-	-	-	-	Ninguna anormalidad Observada
2	-	-	-	-	-	-	Ninguna anormalidad Observada
3	-	-	-	-	-	-	Ninguna anormalidad Observada

Estado apto: -
Anormalidad: X

Observaciones:

Nueva dosis: ☐ Finalización de prueba: ☒ Categoria GHS: 5

Figura 11. Reporte de resultado ensayo de toxicidad dermal – Desinfectante 1

Fuente: Laboratorio ITS

4.3.3.2.2 Resultados

Se procedió a elaborar los informes respectivos para cada ensayo por cada producto teniendo en cuenta los puntos a considerar en los mismos según lo descrito en cada metodología.

Tabla 3. Resultados de los ensayos de trabajo bajo supervisión

Productos	Ensayo de toxicidad oral aguda		Ensayo de toxicidad dermal aguda	
	Rango de DL_{50}	Categoría según SGA	Rango de DL_{50}	Categoría según SGA
Desinfectante 1	2000-5000 mg/Kg	5	2000-5000 mg/Kg	5
Plaguicida 1	2000-5000 mg/Kg	5	2000-5000 mg/Kg	5
Alphamax	300-2000 mg/Kg	4	2000-5000 mg/Kg	5
Bidrin	5-50 mg/Kg	2	200-1000 mg/Kg	3
Limpiatodo	2000-5000 mg/Kg	5	2000-5000 mg/Kg	5

Fuente: Laboratorio ITS

4.3.3.2.3 Evaluación estadística de los resultados obtenidos por el analista de toxicología

De acuerdo a los resultados que fueron reportados en los informes se procedió a realizar la evaluación estadística para finalizar con el proceso de trabajo bajo supervisión.

ITS
Inspection & Testing Services del Perú S.A.C.

FR 175

INFORME DE RESULTADOS PARA COMPETENCIA TÉCNICA - ENSAYOS TOXICOLÓGICOS

FECHA: 21/02/2021
PARÁMETRO: TOXICIDAD ORAL
MÉTODO: TOXICIDAD ORAL AGUDA - MÉTODO DE LA CLASE TÓXICA AGUDA
PRODUCTO: PRODUCTOS QUÍMICOS VARIOS

ANALISTA: CARLOS VILLAORDUÑA
MATRIZ: PRODUCTOS QUÍMICOS

DATOS PRELIMINARES:

Muestras:	1	2	3	4	5
Nombre	DESATORADOR SAPOLIO	PLOP FORTE MATA CUCARACHAS	ALPHAMAX	BIDRIN	LIMPIATODO SAPOLIO
Categoría según certificado	5	5	4	2	5

PARAMETROS DE EVALUACIÓN :

	RESULTADOS					a	b
Muestra	1	2	3	4	5		
Categoría asignada	5	5	4	2	5	5	0

EVALUACIÓN:

$$ER\ (\%) = \frac{(a+b) \times 100}{N}$$

ER: Exactitud Relativa
N: Número de muestras ensayadas
a: Resultados con categoría correctamente asignada
b: Resultados con categoría incorrectamente asignada

ER (%)	LÍMITE ER (%)	CONCLUSIÓN
100	100	Conforme

Analista: Carlos Villaorduña _____ **Responsable: Alberto Diaz** _____

Figura 12. Informe de resultados para competencia técnica – Toxicidad oral aguda en ratas

FR 175

ITS
Inspection & Testing Services del Perú S.A.C.

INFORME DE RESULTADOS PARA COMPETENCIA TÉCNICA - ENSAYOS TOXICOLÓGICOS

FECHA: 21/02/2021
PARÁMETRO: TOXICIDAD DÉRMICA
MÉTODO: TOXICIDAD DÉRMICA AGUDA - PROCEDIMIENTO DE LA DOSIS FIJA
PRODUCTO: PRODUCTOS QUÍMICOS VARIOS

ANALISTA: CARLOS VILLAORDUÑA
MATRIZ: PRODUCTOS QUÍMICOS

DATOS PRELIMINARES:

Muestras:	1	2	3	4	5
Nombre	DESATORADOR SAPOLIO	PLOP FORTE MATA CUCARACHAS	ALPHAMAX	BIDRIN	LIMPIATODO SAPOLIO
Categoria según certificado	5	5	5	3	5

PARAMETROS DE EVALUACIÓN :

	RESULTADOS					a	b
Muestra	1	2	3	4	5		
Categoria asignada	5	5	5	3	5	5	0

EVALUACIÓN:

$$ER\ (\%) = \frac{(a + b) \times 100}{N}$$

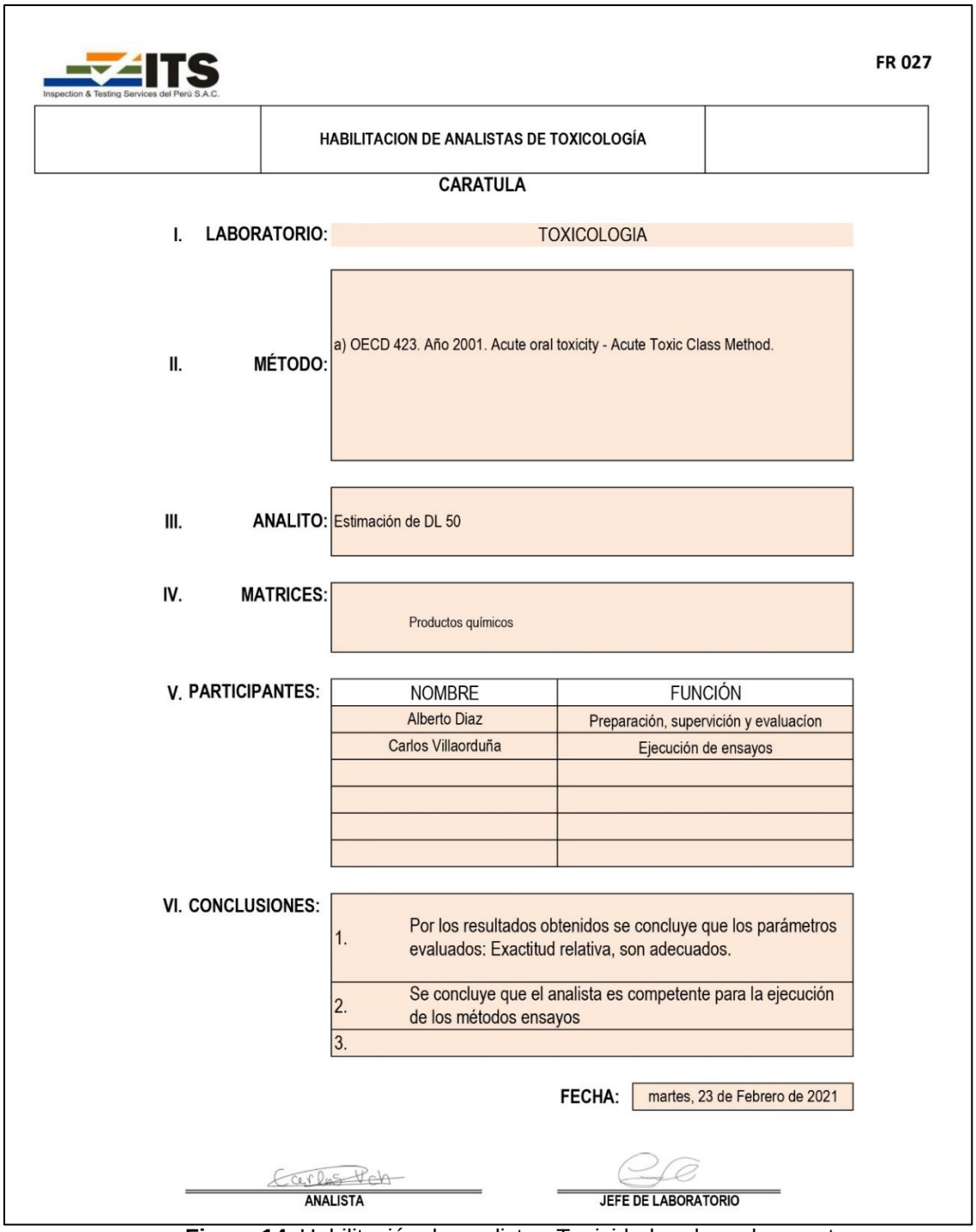
ER: Exactitud Relativa
N: Número de muestras ensayadas
a: Resultados con categoría correctamente asignada
b: Resultados con categoría incorrectamente asignada

ER (%)	LÍMITE ER (%)	CONCLUSIÓN
100	100	Conforme

Analista: Carlos Villaorduña _____ Responsable: Alberto Diaz _____

Figura 13. Informe de resultados para competencia técnica – Toxicidad dermal aguda en ratas

Culminada la evaluación estadística y dando conformidad que los resultados obtenidos cumplen con los criterios de aceptación, se procedió a otorgar la autorización y habilitación al analista. Se usa el FR 027 Habilitación de Analistas, para indicar la fecha de habilitación y conformidad de los resultados.



ITS
Inspection & Testing Services del Perú S.A.C.

FR 027

	HABILITACION DE ANALISTAS DE TOXICOLOGÍA	

CARATULA

I.	**LABORATORIO:**	TOXICOLOGIA
II.	**MÉTODO:**	a) OECD 423. Año 2001. Acute oral toxicity - Acute Toxic Class Method.
III.	**ANALITO:**	Estimación de DL 50
IV.	**MATRICES:**	Productos químicos

V. PARTICIPANTES:

NOMBRE	FUNCIÓN
Alberto Diaz	Preparación, supervición y evaluacíon
Carlos Villaorduña	Ejecución de ensayos

VI. CONCLUSIONES:

1.	Por los resultados obtenidos se concluye que los parámetros evaluados: Exactitud relativa, son adecuados.
2.	Se concluye que el analista es competente para la ejecución de los métodos ensayos
3.	

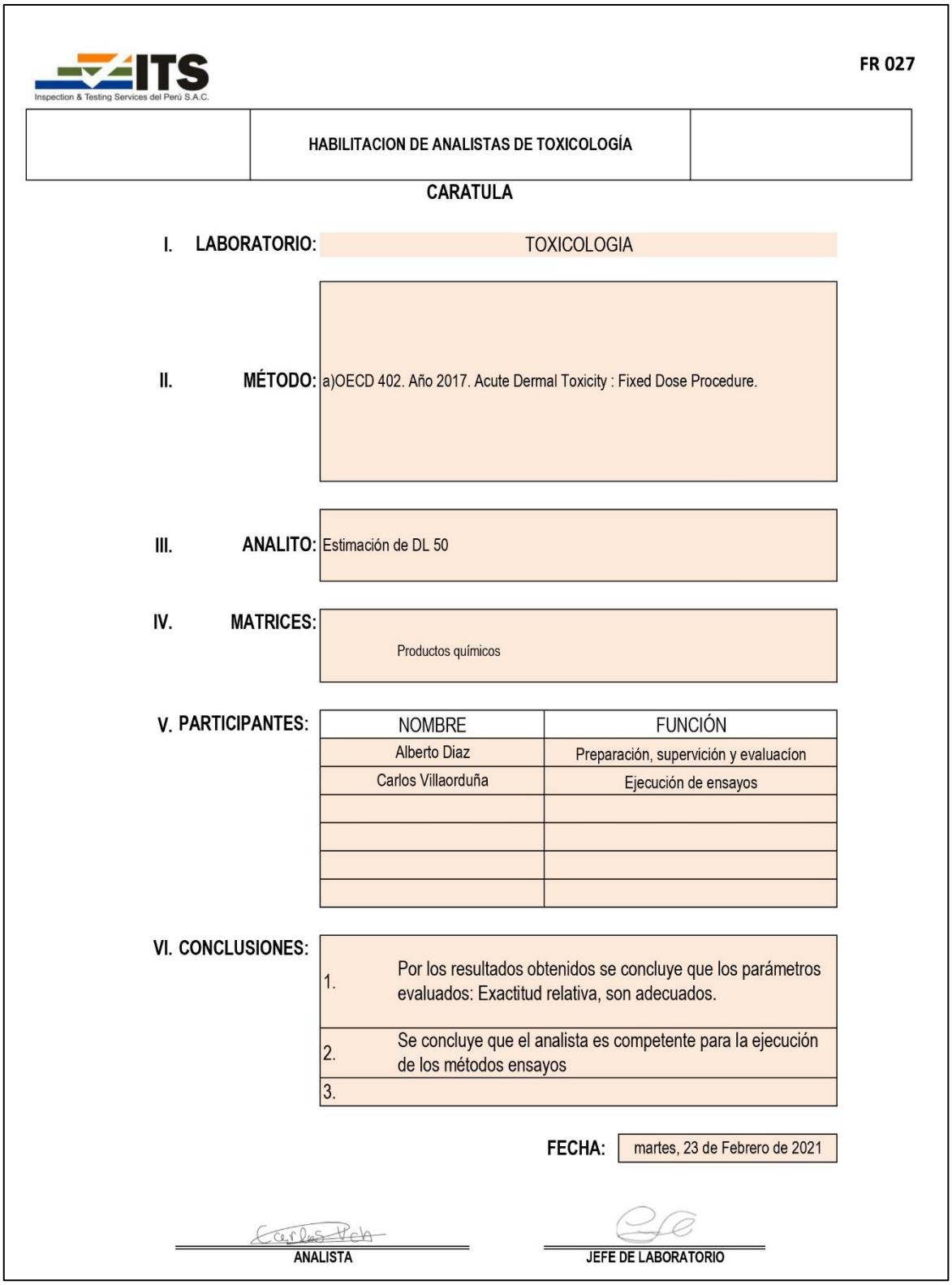
FECHA: martes, 23 de Febrero de 2021

ANALISTA

JEFE DE LABORATORIO

Figura 14. Habilitación de analista - Toxicidad oral aguda en ratas

Fuente: Laboratorio ITS



FR 027

	HABILITACION DE ANALISTAS DE TOXICOLOGÍA	

CARATULA

I.	**LABORATORIO:**	TOXICOLOGIA
II.	**MÉTODO:**	a)OECD 402. Año 2017. Acute Dermal Toxicity : Fixed Dose Procedure.
III.	**ANALITO:**	Estimación de DL 50
IV.	**MATRICES:**	Productos químicos

V. PARTICIPANTES:

NOMBRE	FUNCIÓN
Alberto Diaz	Preparación, supervición y evaluacíon
Carlos Villaorduña	Ejecución de ensayos

VI. CONCLUSIONES:

1.	Por los resultados obtenidos se concluye que los parámetros evaluados: Exactitud relativa, son adecuados.
2.	Se concluye que el analista es competente para la ejecución de los métodos ensayos
3.	

FECHA: martes, 23 de Febrero de 2021

ANALISTA **JEFE DE LABORATORIO**

Figura 15. Habilitación de analista - Toxicidad dermal aguda en ratas

Fuente: Laboratorio ITS

V CAPACITACIÓN RELACIONADA CON LAS COMPETENCIAS DEL PERFIL DEL EGRESADO / ÁREAS DEL EJERCICIO PROFESIONAL

5.1 Desarrollo, Verificación y validación de métodos de ensayo cuantitativos y cualitativos (50 horas)



CAPACITACIÓN/

DESARROLLO, VERIFICACIÓN Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE ENSAYOS CUANTITATIVOS Y CUALITATIVOS

TEMARIO/

Capítulo 1: Introducción
- Finalidad de la ISO/IEC 17025:2017.
- Método de ensayo.
- Tipos de métodos de ensayo.
- Organismos de Normalización (ON).
- Selección del método de ensayo.
- Ciclo de vida del método de rutina.
- Clases de validación.
- ¿cuándo validar?
- Requisitos ISI/IEC 17025:2017 y directrices de INACAL: DA-acr-06D y DA-acr-20D.
- EURACHEM – definiciones.

Capítulo 2: Gestión del plan de validación
- DA-acr-20D: Directriz para la validación de métodos de ensayo.
- Planeamiento de la validación.
- Parámetros a evaluar.
- Estimación del número de ensayos.
- Características del ítem de validación.
- Homogeneidad de factores.
- Consideraciones: Gestión de los equipamientos para la validación.

Capítulo 3: Desarrollo del proceso de validación – métodos
- Veracidad.
- Precisión.
  - Repetibilidad, reproducibilidad y precisión intermedia.
- Exactitud e incertidumbre.
- Teorema de los límites
  - Límite de detección y cuantificación del método, límite instrumental y límite de reporte, y otros límites requeridos para la no-detección.
- Linealidad.
  - Validación del rango dinámico lineal y la curva de calibración seleccionada. Efecto random y efecto histéresis.
- Sensibilidad
  - Sensibilidad, sensibilidad analítica y sensibilidad relativa.
- Rango de trabajo.
  - Evaluación de rango directo, rango con diluciones y continuidad en diferentes curvas de calibración (calibración por rangos).
- Selectividad y especificidad.
  - Agente modificante
  - Visión cualitativa: efectos deformativos.
  - Determinación de interferentes y efecto matriz.
  - Visión cuantitativa: Modelo matricial.
- Robustez y resistencia.
  - Modelo de análisis simple
  - Diseño de experimentos
  - Modelo de Youden-Steiner. Restricciones
  - Modelo Plackett-Burman y Youden generalizado.

Capítulo 4: Validación de métodos cualitativos
- Introducción al análisis cualitativo
- Parámetros característicos en métodos cualitativos.
- Propiedades diagnósticas de los métodos cualitativos.
- Desarrollo de la validación de métodos cualitativos.
- Coherencia: límite de detección (método cuantitativo) vs límite de corte (método cualitativo).
- Validación de la información.

Capítulo 5: Elaboración del informe de validación
- Contenido del informe de validación.
- Aplicabilidad: parámetro principal de la validación.
- Declaraciones y conclusiones de la validación del método.

Capítulo 6: Documentación de los métodos validados.
- Documentación de las validaciones efectuadas – DA-acr-20D.
- ¿Cómo documentar un procedimiento no normalizado? Modelo ISO y EURACHEM.
- Contenido del procedimiento de validación documentado.
- Elaboración de procedimiento SMART para la validación del método.
- Elaboración de diagrama operativo del método validado.

CAPACITADOR/ **M.Sc. MANUEL ENRIQUE BLANCO LECCA**

Maestro en química de la Universidad Nacional de Ingeniería (UNI) con especialización en Quimiometría y Cualimetría, con estudios en Maestría en Administración de Negocios por la Universidad de Buenos Aires (UBA). Experto Internacional LATAM en la ISO/IEC 17025:2017, y Evaluador Experto registrado en el padrón de INACAL (Perú) y OAA (Argentina). Experiencia diseñando, gestionando y optimizando Laboratorios del rubro ambiental, alimentos, minerales, combustible (oil & gas), industrias. Capacitador, mentor, facilitador en temas orientados a la calidad y excelencia operativa y de gestión. Especialista en normas ISO y estadística aplicada, validación y QA/QC, evaluación de la incertidumbre de la medida, metrología, entre otros. Consultor y asesor privado Experiencia en Laboratorios multinacionales trabajando con diversidades culturales y alcanzando objetivos efectivos.

CERTIFICADO DE NOTAS/

NOTA/ **A (Aprobado)**

REGISTRO/ 2023.004-47488243-E4F8-T3O2

OBJETIVO ESTABLECIDO/

Generar competencia

LecWhite Consulting SAC

~ © LecWhite Consulting S.A.C. – Training ~

5.2 Herramientas cualimétricas aplicadas al laboratorio – Esquema ISO/IEC 17025:2017 (40 horas)



LecWhite Consulting SAC

FECHA/
2021/12/04 - 2021/12/26

LUGAR/
Lima, Perú
(sincrónico)

DURACIÓN/
40 horas

FECHA DE EMISIÓN/
2022/01/19

En reconocimiento al compromiso para el logro de la excelencia profesional, se certifica que

CARLOS ALBERTO VILLAORDUÑA CHAFLOQUE

ha alcanzado con éxito los objetivos establecidos en la capacitación de

HERRAMIENTAS CUALIMÉTRICAS APLICADAS AL LABORATORIO – Esquema ISO/IEC 17025:2017

Manuel Blanco Lecca
Instructor

Ildaura Lecca Malo
Gerente General

CAPACITACIÓN/

HERRAMIENTAS CUALIMÉTRICAS APLICADAS AL LABORATORIO – Esquema ISO/IEC 17025:2017

TEMARIO/

Capítulo 1: Introducción a la cualimetría
- Introducción a la cualimetría
- Concepto de estadística
- Tipos de estadística: por su objetivo y por su tipo de variable
- Proceso estadístico
- Tipos de datos

Capítulo 2: Estadística descriptiva
- Términos y definiciones
- Estadística descriptiva de datos
  - Medidas de posición
  - Medidas de tendencia central
  - Medidas de dispersión
  - Medidas de forma
  - Presentación final de los resultados
- Estadística descriptiva gráfica
  - Boxplot
  - Histogramas
  - Gráficos de dispersión y matricial
  - Otros gráficos: ojiva y diagramas circulares.

Capítulo 3: Estadística inferencial
- Términos y definiciones
- Hipótesis estadística
- Errores estadísticos
- La tipificación o transformación z
- Diagramas de posición Q-Q
- Diagramas de proporciones acumuladas P-P
- Test de hipótesis.
- Prueba de bondad de ajuste a la Normalidad: Anderson-Darling, Kolgomorov-Smirnov, Shapiro-Wilk, Ryan-Joiner.
- Intervalos de confianza.
- Los grados de libertad.
- Prueba de confirmación de datos atípicos: G de Grubbs, Q de Dicson (Q o r10, r11, r12, r20, r21, r22), Z-score típico y robusto.
- Pruebas para una muestra: test de Chi-cuadrado, test de Bonett, test de Student de 1 muestra, test de Wilcoxon, test de Signos.
- Pruebas para dos muestras: Test de Fisher, test de Levene, test de Student para 2 muestras, test de Mann-Whitney. Ensayos de homogeneidad estadística.
- Prueba para más de dos muestras: Test de Barlett, test de Levene, Test de análisis de varianza (ANOVA), test de Kruskal-Wallis.

Capítulo 4: Análisis de regresión lineal y no-lineal.
- Glosario.
- Análisis de regresión lineal.
- Modelo de mínimos cuadrados ordinarios (MCO).
- Validación del modelo de regresión MCO.
- Modelo de mínimos cuadrados ponderados (MCP).
- o Modelo de regresión no-paramétrico.
- o Análisis de regresión no-lineal.

Capítulo 5: Transformación de variable y tratamiento de datos perdidos.
- Objetivo y propósito.
- ¿Cuándo transformar?
- ¿Qué transformación utilizar?
- Exploración de datos.
- Verificación de supuestos.
- Transformación de datos.
- ¿Cuándo debo completar datos perdidos?
- Grupos de datos balanceados y no-balanceados.
- Técnicas para completar datos perdidos.

Capítulo 6: Técnicas de muestreo
- Términos y definiciones.
- Tipos de muestreo.
- Proceso de muestreo.
- Estimación del tamaño de muestra.
- Definición del plan de muestreo basado en principios estadísticos.

CAPACITADOR/ **M.Sc. MANUEL ENRIQUE BLANCO LECCA**

Maestro en química de la Universidad Nacional de Ingeniería (UNI) con especialización en Quimiometría y Cualimetría, con estudios en Maestría en Administración de Negocios por la Universidad de Buenos Aires (UBA). Experto Internacional LATAM en la ISO/IEC 17025:2017, y Evaluador Experto registrado en el padrón de INACAL (Perú) y OAA (Argentina). Experiencia diseñando, gestionando y optimizando Laboratorios del rubro ambiental, alimentos, minerales, combustible (oil & gas), industrias. Capacitador, mentor, facilitador en temas orientados a la calidad y excelencia operativa y de gestión. Especialista en normas ISO y estadística aplicada, validación y QA/QC, evaluación de la incertidumbre de la medida, metrología, entre otros. Consultor y asesor privado. Experiencia en Laboratorios multinacionales trabajando con diversidades culturales y alcanzando objetivos efectivos.

CERTIFICADO DE NOTAS/

NOTA/ **13 (Trece)**

REGISTRO/ CA-HCAL-002-2022

OBJETIVO ESTABLECIDO/

Impartir conocimientos

LecWhite Consulting SAC

~ © LecWhite Consulting S.A.C. – Training ~

5.3 Especialización profesional organización y administración de laboratorios de ensayo (128 horas)



UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA
OFICINA DE EXTENSION UNIVERSITARIA Y PROYECCION SOCIAL

CERTIFICADO

Otorgado a

CARLOS ALBERTO VILLAORDUÑA CHAFLOQUE

47488243

Por su participación y APROBACION de la

ESPECIALIZACIÓN PROFESIONAL ORGANIZACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LABORATORIOS DE ENSAYO

Organizado por La Oficina de Extensión Universitaria y Proyección Social.

Del 4 de Setiembre al 7 de Noviembre del 2021, con una duración de 128 horas lectivas y una calificación de 18.

8211 144395

MG. SC. SEGUNDO G. GAMARRA CARRILLO
JEFE, O.E.U.P.S.

DR. MARCIAL SILVA JAMES
COORDINADOR

5.4 Curso de Toxicología Analítica da SBTox 2021 (16 horas)



CURSO DE TOXICOLOGIA ANALÍTICA DA SBTOX

Organização

Sociedade Brasileira de Toxicologia

Apoio Institucional

SBCF

CERTIFICADO

Certificamos que:

Carlos Alberto Villaorduña Chafloque

participou das atividades:

- ***Curso de Toxicologia Analítica da SBTox 2021***, realizado nos dias 7, 14, 21 e 28 de agosto de 2021, com carga horária total de 16h
- ***Webinar "Aplicações da Toxicologia Analítica na Área Forense"***, realizado no dia 03 de agosto de 2021, com carga horária total de 1h
- ***Webinar "Aplicações da Toxicologia Analítica no Monitoramento Terapêutico e no Biomonitoramento de Poluentes Emergentes"***, realizado no dia 18 de agosto de 2021, com carga horária total de 1h

Profª. Drª. Isarita Martins Sakakibara
Coordenadora do Curso de Toxicologia Analítica da SBTox 2021
Diretora da SBTox

Prof. Dr. Tiago Franco de Oliveira
Presidente da SBTox

Dr. Eduardo Geraldo de Campos
Presidente do CJTOX

5.5 Curso de toxicología y bioquímica legal (25 horas)

Facultad de Ciencias Exactas | UNLP

Curso de Toxicología y Bioquímica Legal

Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Buenos Aires – Zonal XII Capital
Facultad de Ciencias Exactas - UNLP

Certifica que *Carlos A. Villaorduña Chafloque* ha participado en carácter de asistente en el "Curso de Toxicología Forense y Bioquímica Legal", de 25 hs. cátedra de duración, con evaluación final aprobada.
Valido para Doctorado de la FCE - UNLP (validez 1 crédito) – Res. 700-3564/20-0

La Plata, 16 de noviembre de 2020

Bioq. Sebastián De Los Reyes
Perito Bioquímico SCJPBA
Director

Bioq. Valentina L. Garrote
Jefe del Laboratorio de Toxicología SCJPBA
Directora

Pedro M. Brignoles
Pres. CEPBA Zonal XII

5.6 Magister Internacional en Toxicología (600 horas)

MasterTox
Sevilla

EL DECANO
del
ILUSTRE COLEGIO OFICIAL DE QUÍMICOS de SEVILLA.
ESPAÑA

Considerando que

Don Carlos Alberto Villaorduña Chafloque

de conformidad con el Informe de la Comisión Académica, ha cursado con aprovechamiento y superado, en el curso 2019/2020 (10 de enero a 25 de noviembre de 2020), las pruebas de evaluación correspondientes, con una carga lectiva de 60 créditos ECTS (600 horas lectivas), cuyo contenido se detalla al dorso, y con carácter de Título Propio, expide el presente

TÍTULO DE MAGÍSTER INTERNACIONAL EN TOXICOLOGÍA

En Sevilla, a 8 de enero de 2021

El Director del Curso,
Prof. Dr. Manuel Repetto Jiménez

COLEGIO OFICIALES DE DOCTORES Y LICENCIADOS EN CIENCIAS QUÍMICAS · SEVILLA ·

La Secretaria de la Comisión Académica,
Profa. Dra. Raquel Rojas Rodríguez

MasterTox
Sevilla

El interesado,
Don Carlos Alberto Villaorduña Chafloque

El Decano y Presidente del Área de Formación,
Prof. Dr. Miguel Ternero Rodríguez

5.7 Curso de Toxicología ambiental (150 horas)



El Rector de la Universidad Nacional de Educación a Distancia
considerando que

Don CARLOS ALBERTO VILLAORDUÑA CHAFLOQUE
con documento de identidad nº 47488243

ha superado los estudios correspondientes al curso

Toxicología Ambiental

Fecha de inicio: 1 de enero de 2020; Fecha de finalización: 30 de junio de 2020

según el programa que figura al dorso de este documento,
le expide el presente

CERTIFICADO DE ENSEÑANZA ABIERTA

Madrid, a 17 de agosto de 2020

El Jefe del Servicio de Formación Permanente

ALEJANDRO DE CASTRO OJEDA

El Rector

RICARDO MAIRAL USÓN

Créditos ECTS: 6 / horas: 150
R.D. 1125/2003 de 5 de septiembre de 2003 (BOE de 18 de septiembre)

Nº de registro: TP0079042
Este documento está firmado digitalmente(*)

Este certificado se otorga como propio de la UNED, y no tiene carácter oficial establecido en el nº 30 de la Ley Orgánica 4/2007 que modifica el art.34 de la Ley Orgánica 6/2001 de Universidades. (*) La autenticidad de este documento, así como su vigencia y validez, puede ser comprobada mediante el Código de Verificación Seguro (CVS) del margen derecho en: https://formacionpermanente.uned.es/certificados o descargándolo directamente mediante el código QR.

2ihl+FPjvakw76tRFhxQf

VI RELACIÓN DE SU EXPERIENCIA LABORAL/PROFESIONAL CON LAS COMPETENCIAS DEL PERFIL DE EGRESO DE LA CARRERA

- **CE1 Asistencial.** Mediante la ejecución de las metodologías referidas a los ensayos de toxicidad aguda oral y dermal en ratas albinas en el laboratorio ITS del Perú, se evalúa el grado de toxicidad de los distintos compuestos químicos con lo cual luego de la asignación de la categoría toxicológica correspondiente se podrán tomar las medidas adecuadas de prevención de acuerdo al uso del producto químico y de acorde a ello poder prevenir intoxicaciones de la población en general.
- **CE2 Procesos analíticos.** Se aplicaron metodologías establecidas en el programa de Directrices de Ensayo de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) referidos a los ensayos de toxicidad aguda oral y dermal en ratas albinas en el laboratorio ITS del Perú con lo cual se demuestra la capacidad de la aplicación de técnicas y metodologías analíticas toxicológicas para evaluar distintas sustancias químicas.
- **CE3 Administrativa.** Se diseño el área del laboratorio de toxicología de acuerdo a los requerimientos establecidos para la correcta realización de los métodos OECD 423 y 402, se elaboró un plan de implementación de las metodologías descritas y a su vez se planifico la acreditación de los métodos seleccionados ante INACAL a fin de demostrar la competencia técnica que posee el laboratorio para la correcta ejecución de los ensayos de toxicidad.
- **CE4 Investigación.** El desarrollo del presente informe busca promover la investigación básica y aplicada en temas relacionados a la toxicología mostrando el proceso de implementación de metodologías analíticas que ayuden a mitigar riesgos asociados al uso de productos químicos.

VII CONCLUSIONES

Se describió el proceso de implementación de las metodologías OECD 423 y 402 referidas a los ensayos de toxicidad aguda oral y dermal en ratas en el laboratorio ITS del Perú albinas logrando de esta forma la creación de un área de Toxicología.

Se detalló el proceso de acreditación por el Instituto Nacional de la Calidad bajo la NTP ISO/IEC 17025:2017 en el laboratorio ITS del Perú de las metodologías OECD 423 y 402 referidas a los ensayos de toxicidad aguda oral y dermal en ratas albinas, con lo cual se demuestra la competencia técnica en la realización de los ensayos en mención, asegurando de esta manera la fiabilidad de los resultados que emita el laboratorio.

Se sustentó mediante la descripción de la actividad detallada en el presente informe la demostración de las competencias adquiridas como egresado de la carrera de Toxicología en base a los objetivos educacionales planteados por la escuela académico profesional de Toxicología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

VIII RECOMENDACIONES

Se recomienda la implementación de un mayor número de ensayos toxicológicos en los laboratorios de servicios de ensayo, de esta manera lograr brindar una mayor información a las autoridades reguladoras relacionada a la evaluación de los potenciales riesgos a la salud de las personas y medioambiente que pueden estar expuestos a los diversos productos químicos.

Se recomienda una mayor profundización a nivel de pregrado con temas relacionados a sistema de la calidad en laboratorios de ensayos como lo son las buenas prácticas de laboratorio, aseguramiento de la calidad, trazabilidad entre otras.

Se recomienda generar investigación con metodologías de ensayos de toxicidad aguda in vitro e in silico, de manera que estas metodologías también sean alternativas de ensayo a considerar por el ente regulatorio nacional ante la tendencia al uso cada vez menor de animales de experimentación.

IX REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Calidad. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. Norma NTP-ISO/IEC 17025:2017. 2017.

2. Ball N, Bars R, Botham PA, Cuciureanu A, Cronin MTD, Doe JE, et al. A framework for chemical safety assessment incorporating new approach methodologies within REACH. Arch Toxicol. 2022 Mar 1;96(3):743–66.

3. Parasuraman S. Toxicological screening. J Pharmacol Pharmacother. 2011 Apr;2(2):74–9.

4. Krewski D, Andersen ME, Mantus E, Zeise L. Toxicity testing in the 21st century: Implications for human health risk assessment: Perspective. Vol. 29, Risk Analysis. 2009. p. 474–9.

5. Fischer I, Milton C, Wallace H. Toxicity testing is evolving! Vol. 9, Toxicology Research. Oxford University Press; 2020. p. 67–80.

6. ITS del Perú. Inspection Testing Services Del Perú S.A.C [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 29]. Available from: https://itsperu.com.pe/

7. Gordon K. The OECD Guidelines and Other Corporate Responsibility Instruments: A Comparison. 2001;5. Available from: http://dx.doi.org/10.1787/302255465771.

8. Liebsch M, Spielmann H. Currently available in vitro methods used in the regulatory toxicology [Internet]. Vol. 127, Toxicology Letters. 2002. Available from: www.elsevier.com/locate/toxlet

9. Erhirhie EO, Ihekwereme CP, Ilodigwe EE. Advances in acute toxicity testing: Strengths, weaknesses and regulatory acceptance. Interdiscip Toxicol. 2018;11(1):5–12.

10. Saganuwan SA. Toxicity studies of drugs and chemicals in animals: An overview. Vol. 20, Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. Trakia University; 2017. p. 291–318.

11. Creton S, Dewhurst IC, Earl LK, Gehen SC, Guest RL, Hotchkiss JA, et al. Acute toxicity testing of chemicals - Opportunities to avoid redundant testing and use alternative approaches. Vol. 40, Critical Reviews in Toxicology. 2010. p. 50–83.

12. OECD/OCDE 423 OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method INTRODUCTION. 2001.

13. OECD/OCDE 402 OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS Acute Dermal Toxicity: Fixed Dose Procedure [Internet]. 2017. Available from: http://www.oecd.org/termsandconditions/.

14. PART 1. DEFINITIONS AND EXPLANATIONS OF METHODS AND GENERAL PROCEDURES. In: The Compendium of Analytical Methods. 2008.

15. Naciones Unidas. Sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (SGA). Naciones Unidas; 2019.

X ANEXOS

Anexo 1. Informe de ensayo de toxicidad aguda oral aguda en ratas – Método de la clase tóxica - Alphamax

Inspection & Testing Services del Perú S.A.C.

INFORME DE ENSAYO 02340.37

FR 044

N° de Orden de Servicio	:	OS 201210.36
N° de Protocolo	:	02340.37
Cliente	:	INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C
Dirección legal del cliente	:	Av. Wiesse 3840 1er piso – alt. Paradero Buenos Aires, San Juan de Lurigancho - Lima
Muestra(s) declarada(s)	:	ALPHAMAX
Procedencia de la Muestra	:	Toxicología-INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C
Cantidad de Muestra(s) para ensayo	:	01 Muestra x 150 mL
Forma de Presentación	:	Envase PET
Identificación de la Muestra	:	Cod. Lab: 12-10037 FP: 10-2020 - FV: 10-2022
Fecha de recepción de muestra(s)	:	2020.12.10
Fecha de inicio del análisis	:	2021.01.06
Fecha de Emisión de Informe	:	2021.02.20

ENSAYO DE TOXICIDAD ORAL AGUDA EN RATAS - MÉTODO DE LA CLASE TÓXICA AGUDA

Datos de la muestra

Número de Lote	:	EIA1995UM
Formulación de la Muestra	:	Concentrado emulsionable
Ingredientes activos de la Muestra	:	Alfacipermetrina 10%
N° CAS de ingredientes activos	:	Alfacipermetrina 10% (67375-30-8)
Justificación del ensayo	:	El ensayo ha sido realizado de acuerdo a los lineamientos establecidos por la Organización para la cooperación y el desarrollo económico (OCDE), por requerimiento de la autoridad nacional competente para la clasificación y etiquetado de sustancias químicas

Datos del animal de experimentación

Pocedencia	:	Instituto Nacional de Salud - Centro Nacional de Productos Biológicos (Bioterio)
Especie	:	Rata albina (*Rattus norvegicus*)
Cepa	:	Holtzman
Sexo	:	Hembras
Edad promedio	:	De 8 a 12 semanas de edad al inicio de la prueba.
Periodo de aclimatación	:	5 dias antes de la prueba
Rango de peso	:	De 200 a 300g, con un intervalo del ±20%
Método de selección de animales	:	Selección aleatoria
Numero de animales evaluados	:	06 animales y 01 como control negativo (0.0 mg/Kg)

INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERU SAC LABORATORIO

Condiciones de alojamiento

Temperatura	:	T° 22 ± 3°C
Humedad relativa promedio	:	30-70%
Dieta	:	Alimento balanceado, Agua *ad libitum*
Fotoperiodo	:	12 horas de luz artificial, 12 horas de oscuridad
Máximo de animales por jaula	:	04 animales

Administración de dosis

Via de administración	:	Via oral por medio de cánulas de intubación orogástrica

El informe de ensayo sólo es válido para las muestra referidas en el presente informe, no pudiendo extenderse los resultados del informe a ninguna otra unidad o lote que no haya sido analizado. Los resultados no deben ser utilizados como una certificación de conformidad con normas de producto o como certificado del sistema de calidad de la entidad que lo produce. El informe de ensayo es un documento oficial de interés público, su adulteración o uso indebido constituye delito contra la fe pública y se regula por las disposiciones penales y civiles en la materia. Si INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C no realizó la toma de muestra o el muestreo, los resultados se aplicaran a la muestra tal cómo fueron recepcionadas. INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C. Deslinda responsabilidad de la información proporcionada por el cliente. No se debe reproducir el informe de ensayo, excepto en su totalidad, sin la aprobación escrita de INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C.

Medio de administración : No aplica
Dosis administrada : 2000 mg/Kg, 300 mg/Kg, 300 mg/Kg
Justificación de dosis inicial : Revisión biblográfica mediante buscadores toxicológicos especializados

Resultados experimentales de mortalidad

Cuadro N° 1 : Resultados experimentales de mortalidad de los animales (ratas albinas) de la muestra recibida ALPHAMAX

Dosis	ID del animal	Muerte del animal	
		1° Semana	2° Semana
2000 mg/Kg	1	M	-
	2	M	-
	3	M	-
	4(control)	-	-
2000 mg/Kg	1	M	-
	2	-	-
	3	-	-
	4(control)	-	-
2000 mg/Kg	1	-	-
	2	-	-
	3	-	-
	4(control)	-	-

M: Muerte del animal

INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERU SAC LABORATORIO

Peso individual por animal de experimentación

Cuadro N° 2 : Pesos de los animales (ratas albinas) durante el periodo de experimentación de la muestra recibida ALPHAMAX

Dosis	ID del animal	Pesos de los animales (gramos)			
		Dia 1	Dia 7	Dia 14	Al momento de muerte
2000 mg/Kg	1	220	-	-	220
	2	220	-	-	220
	3	215	-	-	215
	4 (Control)	220	-	-	220
300 mg/Kg	1	220	-	-	220
	2	215	217	220	-
	3	220	222	225	-
	4 (Control)	220	223	225	-
300 mg/Kg	1	235	240	242	-
	2	220	222	224	-
	3	225	227	230	-
	4 (Control)	225	227	230	-

El informe de ensayo sólo es válido para las muestra referidas en el presente informe, no pudiendo extenderse los resultados del informe a ninguna otra unidad o lote que no haya sido analizado. Los resultados no deben ser utilizados como una certificación de conformidad con normas de producto o como certificado del sistema de calidad de la entidad que lo produce. El informe de ensayo es un documento oficial de interés público, su adulteración o uso indebido constituye delito contra la fe pública y se regula por las disposiciones penales y civiles en la materia. Si INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C no realizó la toma de muestra o el muestreo, los resultados se aplicaran a la muestra tal cómo fueron recepcionadas. INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C. Deslinda responsabilidad de la información proporcionada por el cliente. No se debe reproducir el informe de ensayo, excepto en su totalidad, sin la aprobación escrita de INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C.

Hora de dosificación y volumen administrado

Cuadro N° 3 : Hora de dosificación y volumen administrado a los animales (ratas albinas) durante la experimentación de la muestra recibida ALPHAMAX

Dosis	ID del animal	Hora de dosificación	Volumen administrado
2000 mg/Kg	1	10:05	0.48 mL
	2	10:10	0.48 mL
	3	10:12	0.47 mL
	4 (Control)	-	-
300 mg/Kg	1	10:23	0.07 mL
	2	10:29	0.07 mL
	3	10:35	0.07 mL
	4 (Control)	-	-
300 mg/Kg	1	11:01	0.08 mL
	2	11:05	0.07 mL
	3	11:08	0.07 mL
	4 (Control)	-	-

6

INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERU SAC LABORATORIO

Sintomatología :

- En el primer grupo de animales administrados con la dosis de 2000 mg/Kg, se observaron cuadros de dificultad respiratoria y convulsiones con muerte de todo el grupo en el dia 1.

  El animal control no presento ningun signo de toxicidad

- En el segundo grupo de animales administrados con la dosis de 300 mg/Kg, se observo cuadros de dificultad respiratoria en 1 animal durante 2 horas con la posterior muerte del mismo.

  El animal control no presento ningún signo de toxicidad.

- En el tercer grupo de animales administrados con la dosis de 300 mg/Kg, no se observaron signos de toxicidad

  El animal control no presento ningún signo de toxicidad.

Patología :

- En el primer grupo de animales administrados con la dosis de 2000mg/Kg, los animales muertos durante el ensayo presentaron sangrado abdominal

  El animal control, evaluado al final de la prueba no presentó cuadros patológicos

- El segundo grupo de animales administrados con la dosis de 300mg/Kg, evaluados al final de la prueba no presentaron cuadros patológicos

  El animal control, evaluado al final de la prueba no presentó cuadros patológicos

- El tercer grupo de animales administrados con la dosis de 300mg/Kg, evaluados al final de la prueba no presentaron cuadros patologicos de sangrado abdominal.

  El animal control, evaluado al final de la prueba no presentó cuadros patológicos

El informe de ensayo sólo es válido para las muestra referidas en el presente informe, no pudiendo extenderse los resultados del informe a ninguna otra unidad o lote que no haya sido analizado. Los resultados no deben ser utilizados como una certificación de conformidad con normas de producto o como certificado del sistema de calidad de la entidad que lo produce. El informe de ensayo es un documento oficial de interés público, su adulteración o uso indebido constituye delito contra la fe pública y se regula por las disposiciones penales y civiles en la materia. Si INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C no realizó la toma de muestra o el muestreo, los resultados se aplicaran a la muestra tal cómo fueron recepcionadas. INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C. Deslinda responsabilidad de la información proporcionada por el cliente. No se debe reproducir el informe de ensayo, excepto en su totalidad, sin la aprobación escrita de INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C.

INFORME DE ENSAYO 02340.37

Conclusiones : La muestra **ALPHAMAX** recibida y analizada según la metodología descrita en la OECD 423-Acute oral toxicity: Toxic Class Method.Año 2001. Tiene una DL50 oral aguda en ratas albinas hembras en el rango de 300 a 2000 mg por kilogramo de peso corporal de rata.

Categoría según SGA : Categoria 4

Metodologías

Parámetro	Método de Referencia
Ensayo de Toxicidad oral aguda en ratas - Método de la clase tóxica	OECD 423. Año 2001. Acute oral toxicity - Acute Toxic Class Method.

INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERU SAC
LABORATORIO

Alberto Diaz
Supervisor de Toxicología

Fin del documento

El informe de ensayo sólo es válido para las muestra referidas en el presente informe, no pudiendo extenderse los resultados del informe a ninguna otra unidad o lote que no haya sido analizado. Los resultados no deben ser utilizados como una certificación de conformidad con normas de producto o como certificado del sistema de calidad de la entidad que lo produce. El informe de ensayo es un documento oficial de interés público, su adulteración o uso indebido constituye delito contra la fe pública y se regula por las disposiciones penales y civiles en la materia. Si INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C no realizó la toma de muestra o el muestreo, los resultados se aplicaran a la muestra tal cómo fueron recepcionadas. INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C. Deslinda responsabilidad de la información proporcionada por el cliente. No se debe reproducir el informe de ensayo, excepto en su totalidad, sin la aprobación escrita de INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C.

Av. Wiesse 3840 1er piso - San Juan de Lurigancho, Lima - Perú
Teléfono (01) 750 4454 - info@itsper.com - ventas@itsper.com - web www.itsper.com

Anexo 2. Informe de ensayo de toxicidad dermal aguda en ratas – Método de la clase tóxica – Desinfectante 1 (Desatorador sapolio)

Inspection & Testing Services del Perú S.A.C.

INFORME DE ENSAYO 02340.34

FR 044

N° de Orden de Servicio	:	OS 201210.36
N° de Protocolo	:	02340.34
Cliente	:	INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C
Dirección legal del cliente	:	Av. Wiesse 3840 1er piso – alt. Paradero Buenos Aires, San Juan de Lurigancho - Lima
Muestra(s) declarada(s)	:	DESINFECTANTE 1 (Desatorador Sapolio)
Procedencia de la Muestra	:	Toxicología-INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C
Cantidad de Muestra(s) para ensayo	:	01 Muestra x 150 mL
Forma de Presentación	:	Envase PET
Identificación de la Muestra	:	Cod. Lab: 12-10034 FP: 11-2020 - FV: 11-2022
Fecha de recepción de muestra(s)	:	2020.12.10
Fecha de inicio del análisis	:	2021.01.06
Fecha de Emisión de Informe	:	2021.02.05

ENSAYO DE TOXICIDAD DERMICA AGUDA EN RATAS - PROCEDIMIENTO DE LA DOSIS FIJA

Datos de la muestra

Número de Lote	:	002
Formulación de la Muestra		Líquido soluble
Ingredientes activos de la Muestra	:	Hidróxido de sodio 2.70%, Hipoclorito de sodio 6.30%
N° CAS de ingredientes activos	:	Hidróxido de sodio (1310-73-2), Hipoclorito de sodio (7681-52-9)

Justificación del ensayo : El ensayo ha sido realizado de acuerdo a los lineamientos establecidos por la Organización para la cooperación y el desarrollo económico (OCDE), por requerimiento de la autoridad nacional competente para la clasificación y etiquetado de sustancias químicas

Datos del animal de experimentación

Pocedencia	:	Instituto Nacional de Salud - Centro Nacional de Productos Biológicos (Bioterio)
Especie	:	Rata albina (*Rattus norvegicus*)
Cepa	:	Holtzman
Sexo	:	Hembras
Edad promedio	:	De 8 a 10 semanas de edad al inicio de la prueba.
Periodo de aclimatación	:	5 dias antes de la prueba
Rango de peso	:	De 200 a 300g, con un intervalo del ±20%
Método de selección de animales	:	Selección aleatoria
Numero de animales evaluados	:	02 animales y 01 como control negativo (0.0 mg/Kg)

INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERU SAC LABORATORIO

Condiciones de alojamiento

Temperatura	:	T° 22 ± 3°C
Humedad relativa promedio	:	30-70%
Dieta	:	Alimento balanceado, Agua *ad libitum*
Fotoperiodo	:	12 horas de luz artificial, 12 horas de oscuridad
Máximo de animales por jaula	:	3 animales

Administración de dosis

Via de administración	:	Vía cutanea por medio de vendajes semioclusivos

El informe de ensayo sólo es válido para las muestra referidas en el presente informe, no pudiendo extenderse los resultados del informe a ninguna otra unidad o lote que no haya sido analizado. Los resultados no deben ser utilizados como una certificación de conformidad con normas de producto o como certificado del sistema de calidad de la entidad que lo produce. El informe de ensayo es un documento oficial de interés público, su adulteración o uso indebido constituye delito contra la fe pública y se regula por las disposiciones penales y civiles en la materia. Si INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C no realizó la toma de muestra o el muestreo, los resultados se aplicaran a la muestra tal cómo fueron recepcionadas. INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C. Deslinda responsabilidad de la información proporcionada por el cliente. No se debe reproducir el informe de ensayo, excepto en su totalidad, sin la aprobación escrita de INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C.

Medio de administración : No aplica
Dosis administrada : 2000 mg/Kg
Justificación de dosis inicial : Revisión biblográfica mediante buscadores toxicológicos especializados

Resultados experimentales de mortalidad

Cuadro N° 1 : Resultados experimentales de mortalidad de los animales (ratas albinas) de la muestra recibida DESINFECTANTE 1 (Desatorador sapolio)

Dosis	ID del animal	Muerte del animal	
		1° Semana	2° Semana
2000 mg/Kg	1	-	-
	2	-	-
	Control	-	-

M: Muerte del animal

Peso individual por animal de experimentación

Cuadro N° 2 : Pesos de los animales (ratas albinas) durante el periodo de experimentación de la muestra recibida DESINFECTANTE 1 (Desatorador sapolio)

Dosis	ID del animal	Pesos de los animales (gramos)			
		Al inicio del ensayo	Dia 7	Dia 14	Al momento de muerte
2000 mg/Kg	1	218	224	228	-
	2	216	222	227	-
	Control	218	223	228	-

Hora de dosificación y volumen administrado

Cuadro N° 3 : Hora de dosificación y volumen administrado a los animales (ratas albinas) durante la experimentación de la muestra recibida DESINFECTANTE 1 (Desatorador sapolio)

Dosis	ID del animal	Hora de dosificación	Volumen administrado
2000 mg/Kg	1	11:50	0.39mL
	2	11:55	0.38mL
	3 (control)	-	-

Sintomatología :
- Los animales administrados con la dosis de 2000mg/Kg, presentaron leves eritemas por 3 días
- El animal control no presento ningun signo de toxicidad

Patología :
- Los animales administrados con la dosis de 2000mg/Kg, evaluados al final de la prueba no presentaron cuadros patologicos
- El animal control, evaluado al final de la prueba no presento cuadros patológicos

El informe de ensayo sólo es válido para las muestra referidas en el presente informe, no pudiendo extenderse los resultados del informe a ninguna otra unidad o lote que no haya sido analizado. Los resultados no deben ser utilizados como una certificación de conformidad con normas de producto o como certificado del sistema de calidad de la entidad que lo produce. El informe de ensayo es un documento oficial de interés público, su adulteración o uso indebido constituye delito contra la fe pública y se regula por las disposiciones penales y civiles en la materia. Si INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C no realizó la toma de muestra o el muestreo, los resultados se aplicaran a la muestra tal cómo fueron recepcionadas. INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C. Deslinda responsabilidad de la información proporcionada por el cliente. No se debe reproducir el informe de ensayo, excepto en su totalidad, sin la aprobación escrita de INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C.

Conclusiones : La muestra **"DESINFECTANTE 1" (desatorador sapolio)** recibida y analizada según la metodología descrita en la OECD 402-Acute Dermal Toxicity: Fixed dose procedure.Año 2017. Tiene una DL50 Dérmica Aguda en ratas albinas hembras en el rango de 2000 a 5000mg por kilogramo de peso corporal de rata.

Categoría según SGA : Categoria 5

Metodologías

Parámetro	Método de Referencia
Ensayo de toxicidad dermica aguda en ratas - Procedimiento de la dosis fija	OECD 402. Año 2017. Acute Dermal Toxicity : Fixed Dose Procedure.

INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERU SAC
LABORATORIO

Alberto Diaz
Supervisor de Toxicología

Fin del documento

El informe de ensayo sólo es válido para las muestra referidas en el presente informe, no pudiendo extenderse los resultados del informe a ninguna otra unidad o lote que no haya sido analizado. Los resultados no deben ser utilizados como una certificación de conformidad con normas de producto o como certificado del sistema de calidad de la entidad que lo produce. El informe de ensayo es un documento oficial de interés público, su adulteración o uso indebido constituye delito contra la fe pública y se regula por las disposiciones penales y civiles en la materia. Si INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C no realizó la toma de muestra o el muestreo, los resultados se aplicaran a la muestra tal cómo fueron recepcionadas. INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C. Deslinda responsabilidad de la información proporcionada por el cliente. No se debe reproducir el informe de ensayo, excepto en su totalidad, sin la aprobación escrita de INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C.

Anexo 3. Certificado sanitario de animales de experimentación

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS
COORDINACIÓN DE BIOTERIO

CERTIFICADO SANITARIO N° 119 - 2020

Producto	: Rata albina	Lote N°	: M – 52 - 2020
Especie	: *Rattus norvegicus*	Cantidad	: 65
Cepa	: Holtzman	Edad	: 1.5 meses.
Peso	: 130 a 160 gr.	Sexo	: Hembra.
Guia de Remisión	: 039065	Destino	: Inspection & Testing Services del Perú SAC.
Fecha	: 22-12-2020		

El Médico Veterinario, que suscribe, **Jorge Ruiz Alarcón** Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *.

*Referencia : PR.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.

Chorrillos, 22 de Noviembre del 2020

(Fecha de emisión del certificado)

M.V. Jorge Ruiz Alarcón.
C.M.V.P. 5052

NOTA: El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.

Anexo 4. Informe de ensayo realizado en laboratorio CETOX – Prueba de toxicidad oral aguda (DL_{50}) en ratas para la muestra Plaguicida 1 (Plop Forte)

LABORATORIO DE ENSAYO ACREDITADO POR EL ORGANISMO PERUANO DE ACREDITACIÓN INACAL-DA CON REGISTRO Nº LE-044

INACAL DA - Perú Laboratorio de ensayo Acreditado

Registro N° LE-044

CENTRO TOXICOLÓGICO S.A.C. - CETOX

SENASA - Ministerio de Agricultura - SENAVE - Dirección General de Agroquímicos / Dirección de Control de insumos Agrícolas. LR Nº 00146
MINSA - Ministerio de Salud. Resolución Nº 211-18-DESP-DISAIILS/MINSA

Nº. Documento: OCT-21-1164

INFORME DE ENSAYO

1. Solicitante* : INSPECTION & TESTING SERVICES DEL PERÚ S.A.C.
Dirección : Mza. D1 Lt. 27 Otr. Comerciantes y Artesanos – San Juan de Lurigancho

2. Identificación de la muestra*:

Nombre comercial	:	**PLAGUICIDA 1**
Ingredientes activos	:	Fipronil 0.45%
Formulación	:	Líquido soluble
Número de lote	:	005
Fecha de fabricación	:	Marzo 2020
Fecha de vencimiento	:	Marzo 2023
3. Muestra	:	Proporcionada por el cliente
Descripción del envase	:	Botella de plástico con rótulo a máquina y precinto de seguridad de plástico (1 litro)
Fecha de recepción	:	11. 12. 2020
Análisis solicitado	:	Toxicidad Oral Aguda (DL_{50}) en ratas – Método de las clases de toxicidad
Ejecución del ensayo	:	Del 14. 12. 2020 al 12. 01. 2021
Código interno	:	18727/47729
Período de custodia	:	03 meses
Fecha de emisión	:	15. 01. 2021

PROTOCOLO DE ANÁLISIS
PRUEBA DE TOXICIDAD ORAL AGUDA (DL_{50}) EN RATAS – MÉTODO DE LAS CLASES DE TOXICIDAD

Parámetros de la prueba:

Animales utilizados	:	Ratas albinas hembras, cepa Holtzman
Pesos promedio	:	200 a 300 g ± 20%
Condiciones ambientales	:	T° 22 ± 3° C; Hum 30 – 70%
Vía de administración	:	Oral por intubación orogástrica
Dosis utilizada	:	2000 mg/kg, 2000 mg/kg

* Datos proporcionados por el cliente

Prohibida su reproducción total o parcial. Si se requiere copias solicitarlas por escrito al ente emisor

Los resultados son válidos sólo para la muestra ensayada.
Los resultados de los ensayos no deben ser utilizados como una certificación de conformidad con normas de producto o como certificado de calidad de la entidad que lo produce.

Resumen:

En la Prueba de Toxicidad Oral Aguda (DL_{50}) en ratas – Método de las Clases de Toxicidad de la muestra recibida **PLAGUICIDA 1**, la primera dosis de 2000 mg/kg no provocó muerte de animales; la segunda dosis de 2000 mg/kg no provocó muerte de animales de experimentación, durante el período de evaluación, deduciéndose que la DL_{50} Oral Aguda en ratas albinas hembras está en el rango mayor de 2000 a 5000 mg de la muestra recibida **PLAGUICIDA 1** por kg de peso de rata.

Introducción:

La Prueba de Toxicidad Oral Aguda (DL_{50}) – Método de las Clases de Toxicidad es importante para determinar el grado de toxicidad de las sustancias frente a una exposición a corto plazo por la vía oral. Los datos de un estudio agudo pueden servir como base para la clasificación y etiquetado.

El valor de la DL_{50} se expresa por el peso de la sustancia de prueba por el peso de la unidad de animal de prueba (miligramos por kilogramo).

Objetivos:

Determinar la Toxicidad Oral Aguda (DL_{50}) de la muestra recibida **PLAGUICIDA 1** cuyo ingrediente activo es Fipronil 0.45%.

Autor:

Centro Toxicológico S.A.C. - CETOX

Metodología:

OECD[1] Guideline 423 for Testing of chemicals. *Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method*. Año 2001. Procedimiento PR Nº 032-CETOX.

Especie y cepa evaluada:

- Rata albina *Rattus norvegicus* Cepa Holtzman

Características:

- Ratas adultos jóvenes hembras nulíparas y no preñadas.
- 8 a 12 semanas de edad al inicio de la prueba.

Prohibida su reproducción total o parcial. Si se requiere copias solicitarlas por escrito al ente emisor

Los resultados son válidos sólo para la muestra ensayada.
Los resultados de los ensayos no deben ser utilizados como una certificación de conformidad con normas de producto o como certificado de calidad de la entidad que lo produce.

- Peso de los animales es de 200 a 300 g, con intervalo de ± 20% del peso promedio, al inicio de la prueba.

Condiciones de la prueba:

- Ratas aclimatadas 5 días antes de la prueba.
- Alimentación balanceada, agua *ad libitum*.
- Fotoperíodo 12 horas luz artificial, 12 horas oscuridad.
- Temperatura promedio 23,2°C.
- Humedad relativa promedio 63,9%.

Número de animales evaluados:

- 03 animales por dosis.
- 01 animales para el control por dosis (0,0 mg/kg p. c.).
- 02 dosis.
- 08 animales en total.

Dosificación:
Las dosis (miligramos por kilogramos de peso corporal - mg/kg p.c.) se administraron por vía oral por medio de cánulas de intubación orogástrica.

Resultados:
Dosis Letal media (DL_{50})

Según los resultados mostrados en los Cuadros Nº 01 y Nº 02, la Dosis Letal media (DL_{50}) luego de la administración oral en ratas albinas hembras de la muestra recibida **PLAGUICIDA 1** está en el rango mayor de 2000 a 5000 mg por kilogramo de peso corporal de rata.

Cuadro Nº 01: Primer grupo de dosis
Resultados experimentales de la muestra recibida PLAGUICIDA 1 en ratas albinas

Dosis mg/kg p.c.	Nº ratas	Muerte animal		
		1º Semana	2º Semana	Total
0.00 (Control)	1	0	0	0
2000	3	0	0	0

* Datos proporcionados por el cliente

Prohibido su reproducción total o parcial. Si se requiere copias solicitarlas por escrito al ente emisor

Los resultados son válidos sólo para la muestra ensayada.
Los resultados de los ensayos no deben ser utilizados como una certificación de conformidad con normas de producto o como certificado de calidad de la entidad que lo produce.

Cuadro Nº 02: Segundo grupo de dosis
Resultados experimentales de la muestra recibida PLAGUICIDA 1 en ratas albinas

Dosis mg/kg p.c.	Nº ratas	Muerte animal		
		1º Semana	2º Semana	Total
0.00 (Control)	1	0	0	0
2000	3	0	0	0

Pesos de los animales

Los pesos de los animales evaluados son mostrados en el siguiente cuadro.

Cuadro Nº 03
Pesos de los animales (ratas albinas) durante el período de prueba de la muestra recibida PLAGUICIDA 1

Dosis mg/kg p.c.	Código animal	Peso de los animales (gramos)			
		Al inicio de la prueba	1º Semana	2º Semana	Al momento de muerte
2000	1	228	236	246	--
	2	225	233	242	--
	3	220	229	238	--
	4 (Control)	219	229	238	--
2000	1	230	241	249	--
	2	223	233	243	--
	3	214	223	232	--
	4 (Control)	217	227	236	--

Sintomatología:

La sintomatología observada en los animales evaluados con la muestra recibida **PLAGUICIDA 1** fue la siguiente:

- En el primer grupo con la dosis de 2000 mg/kg, se observaron cuadros salivación excesiva en 3 animales por un día.
  En el animal control, no se observó signos de toxicidad.

Prohibida su reproducción total o parcial. Si se requiere copias solicitarlas por escrito al ente emisor

Los resultados son válidos sólo para la muestra ensayada.
Los resultados de los ensayos no deben ser utilizados como una certificación de conformidad con normas de producto o como certificado de calidad de la entidad que lo produce.

- En el segundo grupo con la dosis de 2000 mg/kg se observaron cuadros de salivación excesiva en 3 animales por un día.
  En el animal control, no se observó signos de toxicidad.

Patología:

Los resultados de las necropsias de los animales evaluados con la muestra recibida **PLAGUICIDA 1** fue la siguiente:

- En el primer grupo con la dosis de 2000 mg/kg, los animales evaluados al final del ensayo no presentaron cuadros patológicos.
  En el animal control, evaluado al final de la prueba no se presentó cuadros patológicos.

- En el primer grupo con la dosis de 2000 mg/kg, los animales evaluados al final del ensayo no presentaron cuadros patológicos.
  En el animal control, evaluado al final de la prueba no se presentó cuadros patológicos.

Conclusiones:

La DL_{50} Oral Aguda en ratas albinas hembras de la muestra recibida **PLAGUICIDA 1** está en el rango mayor de 2000 a 5000 mg/kg de peso corporal.

Lima, 15 de enero de 2021

Dra. Rosalía Anaya Paluelo
Gerente Técnico CETOX S.A.C.

Fuentes de Información:

1 OECD: *Guideline 423 For Testing Of Chemicals Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method.* Año 2001.

Prohibida su reproducción total o parcial. Si se requiere copias solicitarlas por escrito al ente emisor

Los resultados son válidos sólo para la muestra ensayada.
Los resultados de los ensayos no deben ser utilizados como una certificación de conformidad con normas de producto o como certificado de calidad de la entidad que lo produce.