

ARTICULO DE INVESTIGACIÓN

**IRRITABILIDAD DÉRMICA Y OFTÁLMICA DEL ACEITE DE GIRASOL OZONIZADO
CON ALTO ÍNDICE DE PERÓXIDOS EN CONEJOS**

**DERMAL AND OPHTHALMIC IRRITABILITY OF OZONIZED SUNFLOWER OIL WITH A HIGH PEROXIDES
INDEX IN RABBITS**

Ariadne Gutiérrez Martínez^{a*} (0000-0002-0053-9810)
Isury Bucarano Llitas^a (0000-0001-9444-4320)
Wendy Angela Tresol Caballero^a (0009-0001-1015-6143)
Edy Goicochea Carrero^a (0000-0002-2521-0835)
Lidia Asela Fernández García^a (0000-0002-1043-5505)
Zullyt Zamora Rodríguez^a (0000-0002-9387-3761)

^a Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Calle 198 entre 19 y 21, Atabey, Playa, Habana, Cuba.

^{a*} ariadne.gutierrez@cnic.cu

Recibido: 03 de noviembre de 2025;

Aceptado: 12 de diciembre de 2025;

RESUMEN

El aceite de girasol ozonizado (OLEOZON®) es un medicamento cubano y sus propiedades le confieren potenciales ventajas sobre los tratamientos convencionales para el control de diferentes dermatopatías. El objetivo fue evaluar el posible efecto irritante dérmico y oftálmico del nuevo aceite de girasol ozonizado con alto índice de peróxidos en conejos. Se usaron seis conejos Nueva Zelanda Blanco machos adultos jóvenes. Las observaciones se realizaron a las 1, 24, 48 y 72 horas de la aplicación de la sustancia. En la piel de los conejos solo se observó un ligero eritema, luego de una hora de aplicado el aceite, que comenzó a revertirse a partir de las 24 horas posteriores a la aplicación de la sustancia, en un animal y en los otros dos animales a las 72 horas. Por otra parte, luego de una hora de aplicación de la sustancia en el saco conjuntival de los animales, se observó la presencia de inyección de los vasos sanguíneos conjuntivales. Se evidenció igual reacción en los animales, a las 24, 48 y 72 horas de aplicada la sustancia, revirtiéndose completamente esta reacción para todos a los siete días de administrados. Tanto en el iris como en la córnea no se observaron cambios. También se observó una ligera inflamación en los párpados luego de las 24 horas, la que desapareció a las 72 horas en los tres animales. Los resultados obtenidos nos permiten concluir que el aceite de girasol ozonizado con alto índice de peróxidos se clasifica como no irritante por vía dérmica y oftálmica en conejos.

Palabras clave: aceite de girasol ozonizado; alto índice de peróxidos; conejos; irritación dérmica, irritación oftálmica.

ABSTRACT

Ozonated sunflower oil (OLEOZON®) is a Cuban medicine, and its properties give it potential advantages over conventional treatments for the control of various dermatopathies. The objective was to evaluate the potential irritating effect on the skin and eyes of the new ozonated sunflower oil with a high peroxide index in rabbits. Six young adult male New Zealand White rabbits were used. Observations were made at 1, 24, 48, and 72 hours after application of the substance. Only slight erythema was observed on the rabbits' skin one hour after applying the oil. This began to reverse 24 hours after application of the substance in one animal and 72 hours after application in the other two animals. Furthermore, one hour after application of the substance to the conjunctival sac of the animals, the presence of conjunctival blood vessel injections was observed. The same reaction was observed in the animals 24, 48, and 72 hours after application of the substance, and this reaction was completely reversed in all animals seven days after administration. No changes were observed in either the iris or the cornea. Slight inflammation was also observed in the eyelids after 24 hours, which disappeared after 72 hours in all three animals. The results obtained allow us to conclude that ozonized sunflower oil with a high peroxide index is classified as non-irritating to the dermal and ophthalmic routes in rabbits.

Keywords: ozonated sunflower oil; high peroxide index; rabbits; dermal irritation; ophthalmic irritation.

INTRODUCCIÓN

Las dermatofitosis son infecciones fúngicas superficiales causadas por dermatofitos que afectan la piel, el cabello y/o las uñas. También se denominan tiñas (Jartarkar et al., 2022; Khurana et al., 2019). La terapia antimicótica tópica constituye el pilar del tratamiento en infecciones dermatofíticas localizadas que afectan la piel. Los antimicóticos sistémicos están indicados para infecciones más extensas (Jartarkar et al., 2022), siendo la piedra angular del tratamiento de las dermatofitosis recalcitrantes (Khurana et al., 2019).

El primer antifúngico en utilizarse fue la griseofulvina en la década de los 50 de siglo anterior, posteriormente el ketoconazol introducido en la década de los años 80, y el fluconazol, la terbinafina y el itraconazol que comenzaron a usarse durante la década siguiente, han demostrado ser exitosos cuando se usan para el tratamiento sistémico (Piraccini & Alessandrini, 2015). Desde la década de los 90, los dos últimos han sido la base del tratamiento de la tiña, excepto en la tiña capitis, donde la griseofulvina sigue siendo útil. (Khurana et al., 2019). Otros agentes antimicóticos, incluidos el luliconazol, la amorolfina y el ciclopirox olamina, también son usados en la práctica clínica (Matsuda et al., 2016).

El control de las infecciones dermatofíticas requiere una terapia prolongada, y los medicamentos existentes presentan efectos secundarios a largo plazo, lo que requiere nuevas formulaciones biocompatibles para la terapia a largo plazo (Lopes et al., 2020). Además, se recomienda usar una combinación de diferentes grupos de antifúngicos, no solo para una amplia cobertura, sino también para prevenir la aparición de resistencia de los microorganismos (Jartarkar et al., 2022).

Por otra parte, estos tratamientos farmacológicos poseen alto costo en el mercado internacional y para su producción nacional es necesaria la importación de los principios activos. De aquí, que la búsqueda de nuevas sustancias y/o alternativas terapéuticas seguras, eficaces y efectivas, de producción nacional, de bajo costo y que sustituyan importaciones, se ha convertido en el objetivo fundamental dentro de la industria farmacéutica y biotecnológica cubana.

El aceite de girasol ozonizado (AGO), comercialmente registrado por la marca OLEOZON® es un medicamento cubano, producido a partir de la ozonización parcial del aceite de girasol, según un procedimiento desarrollado en el Centro Nacional de Investigaciones Científicas, (CNIC) (Molerio et al., 1996; Molerio et al., 2003).

La propiedad farmacológica primaria del AGO, como germicida de amplio espectro, (Sechi et al., 2001; Lezcano et al., 2000; Curtiellas et al., 2008) sus beneficios como antiinflamatorio, (Zamora et al., 2006; Díaz et al., 2008; Zamora et al., 2018) estimulador del proceso de cicatrización de la piel y estimulador de los sistemas antioxidantes endógenos, (Sánchez et al., 1998; Sánchez et al., 2011) le confieren al AGO potenciales ventajas sobre los tratamientos convencionales, normalmente utilizados para el control de diferentes dermatopatías de origen infeccioso y no infeccioso.

La seguridad del AGO ha sido demostrada mediante diferentes ensayos toxicológicos experimentales, tales como, toxicidad aguda en ratas y conejos, irritabilidad dérmica y oftálmica en conejos y sensibilización en cobayos, y subcrónica de 90 días en ratas, así como en ensayos de genotoxicidad y teratogenicidad (Díaz et al., 2006; Remigio et al., 1998; Rodríguez et al., 1990).

La medida del índice de peróxido (IP) es esencial para determinar los parámetros de calidad y establecer la dosis terapéutica de los aceites vegetales ozonizados. El IP se utiliza para la cuantificación de todos los compuestos peroxídicos formados durante la ozonización de los aceites vegetales (Gunaydin et al., 2017). La actividad antimicrobiana de los aceites ozonizados suele atribuirse fundamentalmente a la acción de estos compuestos peroxídicos sobre biomoléculas esenciales para la célula, como lípidos insaturados y proteínas. Además, existen estudios que demuestran que, al aumentar el índice de peróxidos en los aceites vegetales ozonizados, aumenta la actividad antimicótica (Ledea, et al., 2010).

Los resultados obtenidos en la evaluación de la actividad antimicrobiana del AGO con alto índice de peróxidos frente a bacterias, hongos y levaduras, indicaron una mayor potencia del producto en comparación con el OLEOZON®, lo que evidencia la necesidad de continuar los estudios de caracterización y evaluación de la formulación en desarrollo. Teniendo en cuenta estos antecedentes, resulta necesario evaluar el posible efecto irritante dérmico y oftálmico del nuevo aceite de girasol ozonizado con alto índice de peróxidos en conejos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sustancia de estudio

El aceite de girasol ozonizado con alto índice de peróxidos (AGO-AIP) presenta un índice de peróxidos de 1554,89 mmoleq O₂/mL. Es de apariencia líquido aceitoso y de color amarillo. Se empleó el lote 190904-HPI procedente del laboratorio de Química del Grupo de Productos Ozonizados, CNIC. La sustancia es almacenada en frascos plásticos de polietileno de alta densidad (PEAD) mantenidos a temperaturas de 2 a 8 °C.

Animales

Se emplearon seis conejos machos Nueva Zelanda Blanco, adultos jóvenes, suministrados por el Centro para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB, Cuba), cuyo peso corporal oscilaba entre 2,1 a 2,5 kg. Los conejos son la especie de elección en los ensayos de irritabilidad (OCDE, 2012; OCDE, 2015). Los animales se adaptaron durante 14 días a las condiciones de la instalación. El alimento que se les administró durante toda la experiencia fue pienso estándar para esta especie preparado en el CENPALAB. El acceso al alimento y al agua ozonizada fue *ad libitum* durante todo el estudio. Los ensayos se desarrollaron de acuerdo a las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) vigentes en la República de Cuba y el protocolo fue aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio del Centro de Productos Naturales (CPN).

Irritabilidad dérmica

Se seleccionaron tres conejos para este ensayo. Aproximadamente, 24 h antes de comenzar el estudio, los animales fueron rasurados cuidadosamente en ambos lados de la zona media dorsal, evitando dañar la piel (OECD (2015)). El lado derecho se seleccionó como tratado y el izquierdo como control. Luego, se procedió a la aplicación de 0,5 mL de AGO-AIP. La zona donde se aplicó la sustancia de ensayo se cubrió con un parche de gasa estéril y se aseguró con una cinta adhesiva hipoalergénica. Los conejos permanecieron en el cepo durante las primeras cuatro horas (periodo de exposición), para evitar el acceso al parche y/o que puedan ingerir o inhalar la sustancia en ensayo.

Al final de este periodo, se retiraron los parches y la zona de aplicación se enjuagó, utilizando solución salina fisiológica. Posteriormente, esta área fue examinada y se evaluaron el grado de eritema y edema a las 1, 24, 48 y 72 horas después de retirado el parche, de acuerdo con la Tabla 1 descrita por Draize et al. (1944). (OECD, 2015).

Tabla 1. Clasificación de eritema y edema dérmico según escala de Draize para piel de conejos

Reacción cutánea	Clasificación	Valor
Eritema	Sin lesión	0
	Muy ligero (apenas perceptible)	1
	Bien definido	2
	De moderado a severo	3
	Severo (con formación de úlceras, heridas de profundidad)	4
Edema	Sin lesión	0
	Muy ligero (apenas perceptible)	1
	Ligero	2
	Moderado (elevación de aproximadamente 1 mm)	3
	Severo (elevación mayor de 1 mm y extendiéndose más allá del área de exposición)	4

Fuente: OECD, 2015

Se registraron los resultados para cada sitio de aplicación en cada intervalo de tiempo. Para determinar el índice de irritación primario (IIP) se tuvieron en cuenta los resultados obtenidos a partir de las 24 h tal como se plantea en la norma cubana (UNE EN ISO 10993-10:2015, 2015) y dividiendo la suma de estos (resultados de 24 h + 48 h + 72 h), para eritema y edema entre 9, o sea tres conejos y tres días en que se realizaron las evaluaciones, siguiendo el criterio de clasificación descrito en la Tabla 2.

Tabla 2. Categorías del índice de irritación dérmica primaria en conejos.

Puntuación media	Categoría de la respuesta
0 a 0,4	No irritante
0,5 a 1,9	Irritante ligero
2 a 4,9	Irritante moderado
5 a 8	Irritante severo

Fuente: Norma Cubana. UNE en ISO 10993-10:2015, 2015

Irritabilidad oftálmica

Aproximadamente 24 h antes de iniciar el estudio, los animales se sometieron a un riguroso examen de sus estructuras oculares (córnea, iris y conjuntiva). Se seleccionaron tres conejos para el ensayo a los que se les aplicó 0,1 mL de la sustancia de ensayo en el saco conjuntival del ojo derecho de cada animal escogido, después de retirar suavemente el párpado inferior del globo ocular. Los párpados se mantuvieron juntos durante aproximadamente un segundo con el fin de evitar la pérdida del material. El ojo izquierdo fue tomado como control y no recibió ningún tratamiento. A las 24 horas se realizó un lavado con solución salina fisiológica.

Se examinaron los ojos de cada animal aproximadamente a las 1, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación de la sustancia y la valoración del daño ocular se efectuó por una escala de puntos (Tabla 3) (OCDE, 2012). Para la observación se empleó una mini-lámpara lupa con filtro de luz violeta, previa tinción con una solución de fluoresceína sódica (1 %).

Tabla 3. Clasificación de las reacciones oculares

Valoración cuantitativa de las lesiones oculares	Grado
Córnea	
Sin ulceración ni opacidad	0
Zonas de opacidad dispersas o difusas (con excepción del ligero mate del brillo normal); detalles	1
Zona translúcida fácilmente perceptible; detalles del iris ligeramente oscurecidos	2
Zona nacarada; no se ven los detalles del iris; tamaño de la pupila apenas perceptible	3
Córnea opaca; el iris no se distingue por la opacidad	4
Iris	
Normal	0
Pliegues marcadamente hundidos, congestión, hinchazón, hiperemia moderada o inyección	1
Hemorragia destrucción visible o ausencia de reacción a la luz	2
Conjuntiva	
Normal	0
Algunos vasos sanguíneos hiperémicos (inyectados)	1
Color carmesí difuso, los vasos individuales no son fácilmente discernibles	2
Rojo carnososo difuso	3
Enrojecimiento:(se refiere a las conjuntivas palpebral y bulbar, excluyendo la córnea y el iris)	
Quemosis	
Normal	0
Alguna hinchazón por encima de lo normal	1
Hinchazón evidente, con eversión parcial de los párpados	2
Hinchazón, con párpados medianamente cerrados	3
Hinchazón con párpados más de la mitad cerrados	4
<u>Hinchazón:</u> (se refiere a los párpados y/o membranas nictitantes)	

Fuente: OECD, 2012

Para el cálculo del IIO (Índice de Irritación Ocular) se determinó la suma de todas las observaciones que se encontraron en las tres estructuras analizadas (córnea, iris y conjuntiva), en los tiempos prefijados y este valor fue

dividido por 12 (3 estructuras, 4 tiempos de evaluación) (García et al., 1988). Teniendo en cuenta la quemosis, además de la córnea, iris y conjuntiva, también se clasificó la sustancia, según Draize et al., 1944 (Chan & Hayes, 2014).

Tabla 4. Categorías del índice de irritación oftálmica en conejos

Puntuación media	Categoría
0 < IIO < 10	No irritante
10 < IIO < 20	Irritante ligero
20 < IIO < 30	Irritante moderado
30 < IIO < 110	Irritante severo

En ambos estudios, luego de la última observación, a los animales se les administró una sobredosis de tiopental sódico (50 mg/kg) en la vena marginal de la oreja.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Irritabilidad dérmica

Luego de una hora de retirado el parche de la zona de aplicación, se observó que el AGO-AIP provocó en todos los animales un eritema grado 1, que desapareció en un animal a las 24 h y en el resto de los animales se mantuvo hasta las 48 horas, este fue revertido a las 72 h. En ninguno de los animales seleccionados para el estudio se observó edema en la zona de aplicación ni ningún otro tipo de reacción en la piel. Estos resultados permitieron realizar el cálculo de índice de irritación primaria (IIP) para el AGO-AIP que fue de 0,4 por tanto, se clasificó la sustancia como no irritante. Tal como se puede observar, los tres animales seleccionados para el ensayo por vía dérmica desarrollaron reacciones muy similares. En la Tabla 5 se describen los resultados del índice de irritación primaria en la piel de conejos para el AGO-AIP, según lo descrito por la norma cubana (UNE EN ISO 10993-10:2015, 2015).

Tabla 5. Resultados del índice de irritación dérmica primaria del AGO-AIP

Sitio de la piel	Tiempo h			Total
Animal	24	48	72	
1	0	0	0	0
2	1	1	0	2
3	1	1	0	2
				4

Índice de Irritación dérmica primaria = 0,4 (No irritante)

Las lesiones observadas (solo un ligero eritema), comenzaron a revertirse a partir de las 24 h posteriores a la aplicación de la sustancia en un animal y en los otros dos animales a las 48 horas. Además, no se manifestaron otros signos clínicos o reacciones adversas sistémicas. Tampoco fue necesario realizar exámenes histológicos ni sacrificios intermedios, ya que no se presentaron manifestaciones de signos de dolor severo ni angustia en los animales.

A pesar de existir una reacción eritematosa en todos los animales luego de la aplicación del AGO-AIP, no se produjo una reacción inflamatoria con formación edematosa intersticial. Por otra parte, debemos considerar que este tipo de ensayo se realiza en conejos, que tienen la piel altamente sensible a cualquier sustancia. Esto no nos permite extrapolar fielmente este resultado a la piel de los humanos, pero nos brinda la información necesaria para que pueda ser utilizado con una alta seguridad en la clínica.

El ensayo culminó a las 72 horas posteriores a la aplicación del AGO-AIP en la piel, pues tal como se describió en el protocolo, los animales presentaron reversibilidad del eritema a este tiempo, y no fue necesario continuar las observaciones por más tiempo.

Al no resultar irritante para la piel, se evidenció la seguridad del AGO-AIP. Por tanto, se sugiere que este aceite puede ser aplicado con seguridad en la piel tanto de los humanos como de los animales.

Irritabilidad oftálmica

Luego de una hora de aplicación del AGO-AIP se observó en los tres animales la presencia de inyección de los vasos sanguíneos conjuntivales que alcanzó grado 2 en el segundo animal. A las 24 horas de aplicada la sustancia, se evidenció igual reacción, pero el animal uno también alcanzó grado 2. Después de 48 y 72 horas los tres animales continuaron presentando ligera inyección de los vasos conjuntivales (grado 1), revirtiéndose completamente esta reacción para todos a los siete días de administrados. Tanto en el iris como en la córnea no se observaron cambios. Debemos destacar que también se observó una ligera inflamación en los párpados en los tres animales luego de las 24 horas considerada de grado 1, la que desapareció a las 72 h en los tres animales. La sumatoria de los grados de cambios ocurridos en cada una de las estructuras oculares en los tres animales analizados alcanzaron un valor de 15. (Tabla 6). El cálculo del Índice de irritación ocular fue de 1,25 clasificándose la sustancia como no irritante, ya que el índice calculado fue menor que 10 (García et al., 1988).

Tabla 6. Resultados del índice de irritación oftálmica del AGO-AIP

Animal	Resumen de las observaciones				Total
	Córnea	Iris	Conjuntiva	Párpados	
1	0	0	5	2	5
2	0	0	6	2	6
3	0	0	4	2	4
					15

Índice de Irritación oftálmica = 1,25 (No irritante)

El estudio culminó luego de siete días de aplicada la sustancia ya que fue necesario extender las observaciones hasta que se evidenció la reversibilidad de estas, tal como se describe para la ejecución de este tipo de ensayo (OCDE, 2012). Teniendo en cuenta que solo se observó a las 72 horas la conjuntiva con algunos vasos hiperémicos, la sustancia se clasifica como no irritante de acuerdo a la clasificación que incluye a la quemosis, además de la córnea, iris y conjuntiva. Las lesiones que se presentaron no fueron graves y las observaciones no tuvieron que extenderse hasta los 21 días. Por tanto, en caso de ocurrir la aplicación accidental de AGO-AIP en los ojos no ocurrirá irritación, demostrándose la seguridad de esta sustancia.

CONCLUSIONES

El aceite de girasol ozonizado con alto índice de peróxidos se clasifica como no irritante dérmico ni oftálmico en conejos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chan, P. K., & Hayes, A. W. Acute toxicity and eye irritancy. In: Hayes AW, Kruger CL, editors. Hayes' Principles and Methods of Toxicology. 6th ed. Boca Ratón FL. CRC; 2014:1117-1172.
- Curtiellas, V., Ledea, O., Rodríguez, S., Ancheta, O., Echevarría, M., Sánchez, E., & Fernández, I. (2008). El OLEOZON® sobre la viabilidad, la permeabilidad celular y la ultraestructura de *Staphylococcus aureus*. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 39(2), 128-131.
- Díaz, M. F., Gastón, G., García, K., Sánchez, Y., & Tillan, J. (2006). Evaluación de la irritabilidad dérmica, oftálmica y el efecto sensibilizante del OLEOZON® tópico. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 7(11), 1-6.
- Díaz, M. F., Romay, C., Rojas, E., & González, R. (2008). Efecto del aceite de teobroma ozonizado sobre la respuesta inflamatoria inducida en el modelo de edema en la oreja del ratón. *Revista Electronica de Clínica Veterinaria*, 3(9).
- Draize, J. H. (1944). Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and the mucous membranes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 82, 377-390.
- García, G., Palacios, M., Pérez, L., García, R., Díaz, G., & Gazapo, R. (1988). Elaboración de una metodología para evaluar la irritabilidad oftálmica. Validación con distintos métodos. *Revista Cubana de Farmacia*, 22(2), 5-24.
- Günaydin, Y., Sevim, H., Tanyolaç, D., & Gürpınar, Ö. A. (2017). Ozonated olive oil with a high peroxide value for topical applications: In-vitro cytotoxicity analysis with L929 cells. *Ozone: Science & Engineering*, 40(1), 37-43.

- ISO 10993-10:2015. Norma Cubana, Biological evaluation of medical devices. Part 10: Test for irritation and delayed -type hypersensitivity. UNE EN ISO 10993-10:2015.
- Jartakar, S. R., Patil, A., Goldust, Y., Cockerell, C. J., Schwartz, R. A., Grabbe, S., & Goldust, M. (2022). Pathogenesis, immunology and management of dermatophytosis. *Journal of Fungi*, 8(1), 39.
- Khurana, A., Sardana, K., & Chowdhary, A. (2019). Antifungal resistance in dermatophytes: Recent trends and therapeutic implications. *Fungal Genetics and Biology*, 132, 103255.
- Ledeo, O., Curtiellas, V., Moleiro, J., Garcés, R., Díaz, M., Martínez-Force, E., et al. (2010). Evidencias del mecanismo oxidante en la actividad antibacteriana del aceite de girasol ozonizado. *Revista CENIC. Ciencias Químicas*, 41.
- Lezcano, I., Nuñez, N., Espino, M., & Gómez, M. (2000). Antibacterial Activity of Ozonized Sunflower Oil, Oleozón, Against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Ozone: Science & Engineering*, 22(2), 207-214.
- Lopes, A. I., Tavaría, F. K., & Pintado, M. E. (2020). Conventional and natural compounds for the treatment of dermatophytosis. *Medical mycology*, 58(6), 707-720.
- Matsuda, Y., Sugiura, K., Hashimoto, T., Ueda, A., Konno, Y., & Tatsumi, Y. (2016). Efficacy coefficients determined using nail permeability and antifungal activity in keratin-containing media are useful for predicting clinical efficacies of topical drugs for onychomycosis. *PloS one*, 11(7), e0159661.
- Molerio, J., Menéndez, S., Ledea, O. E., Díaz, M., Díaz, W., Fernández, L. A., & Lezcano, I. (2003). Procedimiento para la obtención de aceites y grasas vegetales ozonizados y aplicación de estos productos con fines farmacéuticos y cosmetológicos. *Patente PCT WO*, 3(085072), A1.
- Molerio, J., Menendez, S., Díaz, W., Eng, L., & Gómez, M. (1996). Aceite de girasol ozonizado para uso terapéutico. *Patente Nacional CU 22749*.
- Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). (2015). Test No. 404: Acute dermal irritation /corrosion. OECD Guidelines for testing of chemicals, Section 4, OECD Publishing.
- Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). (2012). Test No. 405: Acute eye irritation /corrosion. OECD Guidelines for testing of chemicals, Section 4, OECD Publishing.
- Piraccini, B. M., & Alessandrini, A. (2015). Onychomycosis: A Review. *Journal of fungi* (Basel, Switzerland), 1(1), 30-43.
- Remigio, A., González, Y., Zamora, Z., Fonseca, G., & Molerio J. 1998. Evaluación genotóxica del OLEOZON® mediante los ensayos de micronúcleos en medula ósea y sangre periférica de ratón. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 29(3), 200-202.
- Rodríguez, M. D., & Menéndez, S. 1990. Estudio teratogénico del ozono administrado por enema a ratas Wistar. *Revista cubana de investigaciones biomédicas*, 9(2-3), 225-230.
- Sánchez, A., Díaz, P., Rodríguez, G., Leyva, E., Díaz, E., & Borrego, L. 1998. Acción del aceite ozonizado (OLEOZON®) sobre la cicatrización de heridas de piel en animales de experimentación. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 29 (3), 181-184.
- Sánchez, Y., Díaz, M. F., Hernández, F., Gil, D., & García, G. 2011. Antioxidant effects of an ozonized theobroma oil formulation on damaged-inflammatory rat skin. *Grasas y aceites*, 62(1),105-110.
- Sechi, L. A., Lezcano, I., Nuñez, N., Espim, M., Dupre, I., Pinna, A., et al. 2001. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (Oleozon). *Journal of Applied Microbiology*, 90(2), 279-84.
- Zamora, Z., González, Y., & Ledón, N. 2006. Effect of Ozonized sunflower oil on Myeloperoxidase activity in the model of ear oedema in mouse. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 7(12).
- Zamora, Z., Molina, V., Mena, L., & Ledea, O. 2018. Efecto del Aceite de girasol ozonizado y sus formulaciones en el modelo de inflamación crónica por algodón en ratas. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 49(3), 1-12.

CONTRIBUCCION AUTORAL

Ariadne Gutiérrez Martínez, Isury Bucarano Lliteras, Wendy Angela Tresol Caballero: Conceptualización, Búsqueda de Información, Análisis, Metodología, Redacción (revisión y edición).

Edy Goicochea Carrero: Búsqueda de información, Análisis, Redacción (revisión y edición)

Lidia Asela Fernández García: Búsqueda de información, Análisis.

Zullyt Zamora Rodríguez: Búsqueda de información, Análisis, Redacción (revisión y edición)

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses