

ЧАСТЬ 3

ОПАСНОСТИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

ГЛАВА 3.1

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

3.1.1 Определение

Острая токсичность соотносится с теми вредными последствиями, которые возникают после попадания пероральным путем или через кожу одной дозы вещества или нескольких доз в течение 24 часов или путем их вдыхания в течение 4 часов.

3.1.2 Критерии классификации для веществ

3.1.2.1 Химические вещества могут быть отнесены к одной из пяти категорий токсичности на основе острой токсичности, вызванной пероральным, кожным или ингаляционным воздействием, в соответствии с численными критериями, выраженными (приблизительно) в показателях ЛД₅₀ (пероральное, кожное воздействие) или ЛК₅₀ (дыхание), как это показано ниже в таблице. Пояснительные замечания приводятся после таблицы.

Таблица 3.1.1: Категории опасности острой токсичности и (приблизительные) значения ЛД₅₀/ЛК₅₀, определяющие соответствующие категории

Путь поступления в организм	Категория 1	Категория 2	Категория 3	Категория 4	Категория 5
Пероральное воздействие (мг/кг веса тела)	5	50	300	2000	5000
Кожное воздействие (мг/кг веса тела)	50	200	1000	2000	См. <i>детальные критерии в примечании e)</i>
Газы (млн. ⁻¹ /объем) см.: <i>Примечание a)</i>	100	500	2500	5000	
Пары (мг/л) см.: <i>Примечание a)</i> <i>Примечание b)</i> <i>Примечание c)</i>	0,5	2,0	10	20	
Пыль и туман (мг/л) см.: <i>Примечание a)</i> <i>Примечание d)</i>	0,05	0,5	1,0	5	

ПРИМЕЧАНИЕ: Концентрации газов выражены в млн.⁻¹ по объему (млн.⁻¹/объем).

Примечания к таблице 3.1.1:

- Пороговые значения для вдыхания, приведенные в таблице, основаны на экспериментальном 4-часовом воздействии. Преобразование имеющихся данных по токсичности для вдыхания, полученных в результате часового воздействия, следует производить путем деления на коэффициент 2 для газов и паров и 4 для пыли и тумана;*
- признается, что концентрация насыщенных паров может быть использована в качестве дополнительного элемента в некоторых регулирующих системах для обеспечения особой защиты здоровья и безопасности. (Например, Рекомендации ООН по перевозке опасных грузов.);*
- для некоторых химических веществ атмосферой для испытаний будут являться не просто пары, а смесь жидкой и газообразной фаз. Для других химических веществ*

используемая для испытания атмосфера может состоять из пара, близкого к газообразной фазе. В этих последних случаях классификацию следует основывать на единицах $\text{млн.}^{-1}/\text{объем}$ следующим образом: категория 1 ($100 \text{ млн.}^{-1}/\text{объем}$), категория 2 ($500 \text{ млн.}^{-1}/\text{объем}$), категория 3 ($2500 \text{ млн.}^{-1}/\text{объем}$), категория 4 ($5000 \text{ млн.}^{-1}/\text{объем}$). Работу в рамках Программы ОЭСР по подготовке руководящих принципов проведения испытаний следует ориентировать на лучшее определение терминов "пыль", "туман" и "пары" для использования при испытании на токсичность при вдыхании;

- d) следует рассмотреть показатели для пыли и тумана с целью адаптации к любым будущим изменениям в Руководящих принципах проведения испытаний ОЭСР в отношении технических ограничений, относящихся к образованию, сохранению уровня и измерению концентраций пыли и тумана во вдыхаемой форме;
- e) критерии для категории 5 предназначены для обеспечения возможности идентификации веществ, которые обладают относительно низкой опасностью острой токсичности, но в некоторых обстоятельствах могут представлять опасность для уязвимого населения. Предполагается, что эти вещества имеют пероральную или кожную LD_{50} в диапазоне 2000–5000 мг/кг веса тела и эквивалентными дозами для вдыхания. Конкретными критериями для категории 5 являются:
- i) Вещество относится к этой категории, если уже имеется надежное свидетельство, указывающее, что LD_{50} (или LK_{50}) находится в диапазоне значений категории 5 или другие исследования на животных или токсического воздействия на человека указывают на наличие серьезной опасности для здоровья человека.
- ii) Вещество относят к этой категории в результате экстраполяции, оценки или данных измерений, если отнесение к более высокой категории опасности не является оправданным и:
- имеется надежная информация, указывающая на значительное токсическое воздействие на людей; или
 - наблюдаются случаи смертности при испытаниях до значений категории 4 для перорального, ингаляционного или кожного путей поступления в организм; или
 - в тех случаях, когда мнение экспертов подтверждает значительные клинические признаки токсичности при испытаниях до показателей категории 4, исключая случаи диареи, тилоэрекции или неопрятного вида; или
 - когда мнение экспертов подтверждает надежную информацию, указывающую на потенциальную возможность значительного острого воздействия на основании других исследований на животных.

Признавая необходимость охраны животных, не рекомендуется проведение испытаний на животных в диапазонах категории 5, и такую возможность следует рассматривать лишь тогда, когда существует серьезная вероятность того, что результаты такого испытания могут иметь непосредственное отношение к охране здоровья людей.

3.1.2.2 Согласованная система классификации для *острой токсичности* была разработана таким образом, чтобы обеспечить учет потребностей существующих систем. Основной принцип, установленный Координационной группой/Системой согласования химических классификаций МПБОХВ (КГ/СКХВ), заключается в том, что "согласование означает установление общей последовательной основы для классификации и передачи информации о химической опасности, в результате чего могут выбираться надлежащие элементы, относящиеся к средствам транспорта, охране потребителей, работников и окружающей среды". С этой целью в схему острой токсичности было включено пять категорий.

3.1.2.3 Предпочтительным подопытным видом для оценки острой токсичности, возникающей в результате перорального поступления в организм и вдыхания, являются крысы, тогда как предпочтительными для оценки острой токсичности в результате кожного воздействия являются крысы или кролики. Уже имеющиеся данные испытаний, накопленные для классификации химических веществ в рамках существующих систем, следует использовать при реклассификации этих химических веществ в рамках согласованной системы. Когда экспериментальные данные по острой токсичности будут иметься по нескольким видам животных, необходимо будет использовать научный подход для отбора наиболее подходящих значений ЛД₅₀ из числа полученных в результате действительных и правильно проведенных испытаний.

3.1.2.4 Категория 1, высшая категория токсичности, имеет пороговые значения (см. таблицу 3.1.1.), используемые в настоящее время в основном в транспортном секторе для классификации групп упаковки.

3.1.2.5 К категории 5 относятся химические вещества, имеющие относительно низкую острую токсичность, которые, однако, в некоторых обстоятельствах могут представлять угрозу для уязвимого населения. Критерии для отнесения веществ в категорию 5 приводятся в добавлении к таблице. Предполагается, что эти вещества могут иметь пероральный или кожный показатель ЛД₅₀ в диапазоне 2000–5000 мг/кг веса тела и эквивалентные дозы для воздействия через органы дыхания¹. В свете соображений охраны животных не рекомендуется проводить испытания на животных в диапазонах категории 5, и эту меру следует рассматривать лишь в тех случаях, когда существует серьезная вероятность того, что результаты такого испытания будут иметь прямое отношение к охране здоровья людей.

3.1.2.6 Конкретные соображения относительно токсичности при вдыхании

3.1.2.6.1 Значения для ингаляционной токсичности основаны на 4-часовых испытаниях на подопытных животных. В тех случаях, когда экспериментальные значения берутся из испытаний с воздействием в течение одного часа, они могут быть преобразованы в 4-часовой эквивалент путем деления значения для одного часа на коэффициент 2 для газов и паров и 4 – для пыли и тумана.

3.1.2.6.2 Единицы для ингаляционной токсичности являются функцией формы вдыхаемого материала. Значения для пыли и тумана выражаются в мг/л. Значения для газов выражаются в млн.⁻¹/объем. Учитывая трудности при испытании паров, некоторые из которых представляют собой смесь жидкой и паровой фаз, значения в таблице приводятся в единицах мг/л. Однако для тех паров, которые находятся в состоянии, близком к газовой фазе, классификацию следует основывать на единицах млн.⁻¹/объем. По мере обновления методов испытания в целях большей ясности потребуется дать определение паров по отношению к туману в подготовленных ОЭСР и в других программах составления руководящих принципов проведения испытаний.

3.1.2.6.3 Значения для вдыхания паров предназначены для использования при классификации острой токсичности для всех секторов. Также признается, что концентрация насыщенного пара какого-либо химического вещества используется в транспортном секторе в качестве дополнительного элемента при классификации химических веществ для групп упаковки.

3.1.2.6.4 Особую важность представляет собой использование хорошо обоснованных значений в категориях высокой токсичности для пыли и тумана. Вдыхаемые частицы со средним массовым аэродинамическим диаметром (СМАД) от 1 до 4 микронов будут оседать во всех частях дыхательных путей крыс. Этот диапазон размера частиц соответствует максимальной дозе около 2 мг/л. Для обеспечения применимости результатов экспериментов на животных к воздействию на человека, пыль и туман должны в идеальном случае испытываться в этом диапазоне на крысах. Пороговые значения в таблице для пыли и тумана позволяют проводить четкие разграничения для материалов с широким

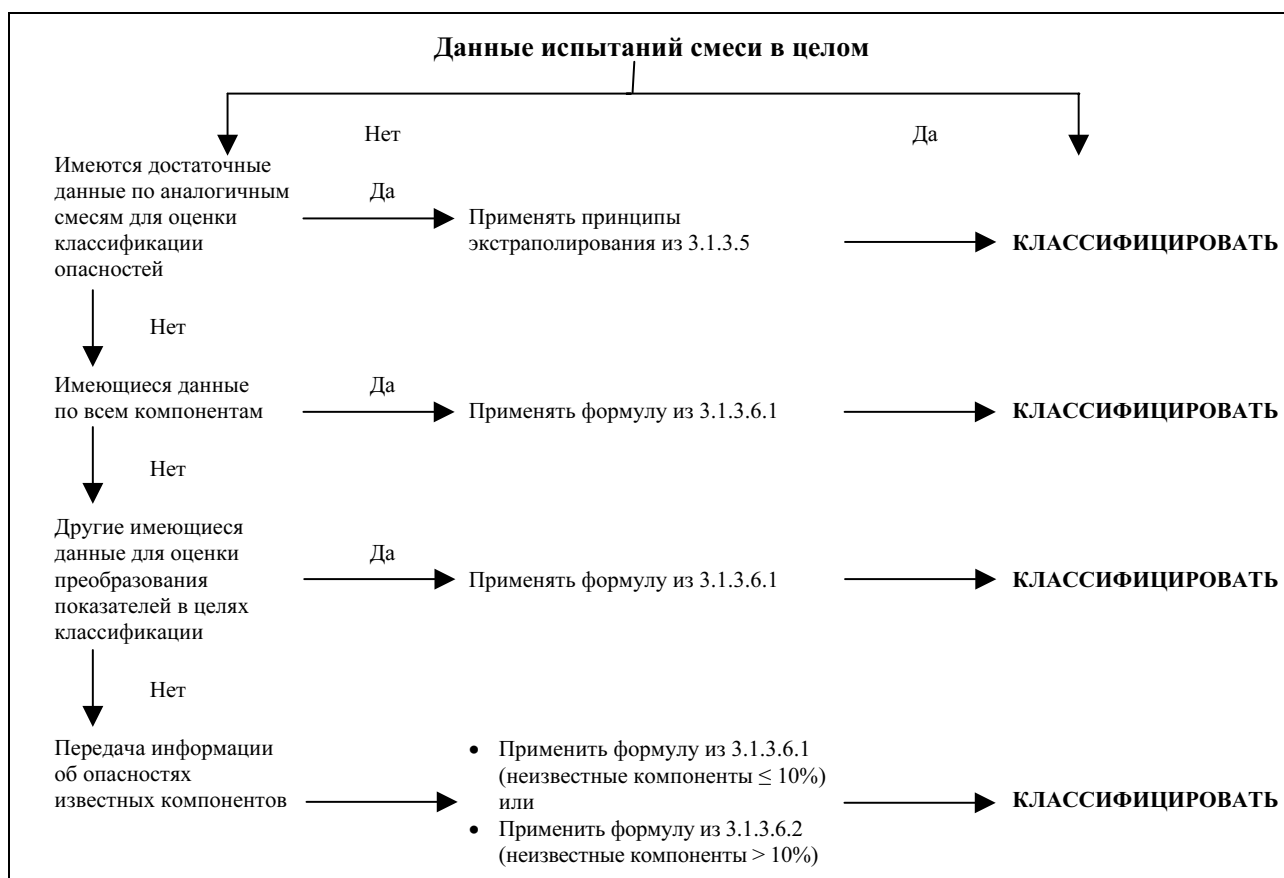
¹ Инструкция по показателям для вдыхания по категории 5: Целевая группа ОЭСР по согласованию классификации и маркировки (СКМ) не включила в таблицу 3.1.1 выше цифровые показатели для острой токсичности при вдыхании класса 5, однако вместо этого указала "эквивалентные" дозы для диапазона 2000–5000 мг/кг веса тела для перорального или кожного пути поступления в организм (см. примечание e) таблицы 3.1.1). В некоторых системах компетентный орган может устанавливать соответствующие значения.

диапазоном токсичности, измеренной при различных условиях тестирования. Значения для пыли и тумана следует пересматривать в будущем на предмет адаптации к любым будущим изменениям в руководящих принципах ОЭСР или других руководящих принципах проведения испытаний в отношении ограничений технического характера, касающихся образования, сохранения уровня и измерения концентраций пыли и тумана во вдыхаемой форме.

3.1.3 Классификация критериев для смесей

3.1.3.1 Критерии для веществ классифицируют острую токсичность путем использования данных о смертельной дозе (испытанной или рассчитанной). Для смесей необходимо получать или выводить информацию, позволяющую применять критерии к смеси для целей классификации. Подход к классификации острой токсичности является ярусным и зависит от количества информации, имеющейся по самой смеси и по ее компонентам. На схеме последовательности принятия решений на рис. 3.1.1, ниже, демонстрируется процесс, которому необходимо следовать.

Рисунок 3.1.1: Логическая схема классификации смесей по острой токсичности



3.1.3.2 Классификация смесей по острой токсичности может осуществляться для каждого вида воздействия на организм, однако необходима только для одного пути воздействия на организм, если этот путь проходят (согласно оценкам или испытаниям) все компоненты. Если острая токсичность определяется для более чем одного вида воздействия на организм, то для классификации используется категория более серьезной опасности. Для указания на опасность следует учитывать всю имеющуюся информацию и все соответствующие пути поступления в организм.

3.1.3.3 В целях обеспечения использования всех имеющихся данных для классификации опасностей, представляемых со смесями, сделаны определенные допущения, которые применяются, когда это уместно, при реализации логической схемы классификации:

- a) "соответствующие компоненты" смеси – это те компоненты, которые присутствуют в концентрациях 1% (вес/вес для твердых веществ, жидкостей, пыли, тумана и паров и объем/объем для газов) или выше, если только не существует основания предполагать, что компонент, присутствующий при концентрации менее 1%, продолжает иметь значение для классификации смеси на предмет острой токсичности. Этот момент является особенно уместным при классификации не испытанных смесей, которые содержат компоненты, отнесенные к категории 1 и категории 2;
- b) оценка острой токсичности (ООТ) для соответствующего компонента в смеси производится следующим образом:
- ЛД₅₀/ЛК₅₀ (если имеется),
 - используется соответствующий показатель пересчета из таблицы 3.1.2, относящийся к результатам испытания соответствующего диапазона данного компонента, или
 - используется соответствующий показатель пересчета из таблицы 3.1.2, относящийся к классификационной категории соответствующего компонента;
- c) когда классифицированная смесь используется в качестве компонента другой смеси, то при расчете классификационной позиции новой смеси на основе формул, приводимых в 3.1.3.6.1 и 3.1.3.6.2.3, может применяться фактическая или производная оценка острой токсичности (ООТ) для этой смеси.

Таблица 3.1.2: Преобразование показателей диапазона острой токсичности, полученных экспериментальным путем (или категорий опасности острой токсичности) в точечные оценки острой токсичности для соответствующих путей воздействия на организм

Путь воздействия на организм	Классификационная категория или полученная экспериментальным путем оценка диапазона острой токсичности (см. примечание 1)	Преобразованная точечная оценка острой токсичности (см. примечание 2)
Пероральный (мг/кг веса тела)	0 < категория 1 ≤ 5 5 < категория 2 ≤ 50 50 < категория 3 ≤ 300 300 < категория 4 ≤ 2000 2000 < категория 5 ≤ 2000	0,5 5 100 500 2500
Кожный (мг/кг веса тела)	0 < категория 1 ≤ 50 5 < категория 2 ≤ 200 200 < категория 3 ≤ 1000 1000 < категория 4 ≤ 2000 2000 < категория 5 ≤ 5000	5 50 300 1100 2500
Газы (млн. ⁻¹ /объем)	0 < категория 1 ≤ 100 100 < категория 2 ≤ 500 500 < категория 3 ≤ 2500 2500 < категория 4 ≤ 5000 Категория 5 – см. сноску к 3.1.2.5.	10 100 700 3000
Пары (мг/л)	0 < категория 1 ≤ 0,5 0,5 < категория 2 ≤ 2,0 2,0 < категория 3 ≤ 10,0 10,0 < категория 4 ≤ 20,0 Категория 5 – см. сноску к 3.1.2.5.	0,05 0,5 3 11
Пыль/туман (мг/л)	0 < категория 1 ≤ 0,05 0,05 < категория 2 ≤ 0,5 0,5 < категория 3 ≤ 1,0 1,0 < категория 4 ≤ 5,0 Категория 5 – см. сноску к 3.1.2.5.	0,05 0,05 0,5 1,5

Примечание: Концентрации газов выражены в единицах млн.⁻¹ по объему (млн.⁻¹/объем).

ПРИМЕЧАНИЕ 1: Категория 5 предназначена для смесей, которые обладают относительно низкой острой токсичностью, но в некоторых обстоятельствах могут представлять опасность для уязвимого населения. Предполагается, что эти смеси имеют показатель перорального или кожного воздействия ЛД₅₀ в диапазоне 2000–5000 мг/кг веса тела или эквивалентную дозу для других путей воздействия на организм. В свете соображений охраны животных не рекомендуется проводить испытания на животных в диапазонах категории 5, и вопрос о таких испытаниях следует рассматривать только тогда, когда существуют веские предположения о том, что результаты такого испытания будут иметь прямое отношение к охране здоровья людей.

ПРИМЕЧАНИЕ 2: Эти показатели предназначены для использования при расчете ООТ для смеси, основанной на ее компонентах и не представляют собой результаты испытания. Эти показатели в целях предосторожности помещаются в нижней части диапазона категорий 1 и 2 и в точке, приблизительно соответствующей 1/10 от нижнего предела диапазона для категорий 3–5.

3.1.3.4 *Классификация смесей при наличии данных испытаний на острую токсичность для полной смеси*

В тех случаях, когда сама смесь подвергалась испытанию на предмет определения ее острой токсичности, она классифицируется в соответствии с теми же критериями, которые использовались для веществ, представленных в Таблице 3.1.1. Если данные испытаний для соответствующей смеси отсутствуют, то следует использовать приводимые ниже процедуры.

3.1.3.5 *Классификация смесей при отсутствии данных испытаний на предмет острой токсичности для полной смеси: принципы интерполяции*

3.1.3.5.1 Когда сама смесь не подвергалась испытанию на предмет определения ее острой токсичности, но имеются достаточные данные об отдельных компонентах и аналогичных испытанных смесях для адекватной характеристики опасностей, представляемых данной смесью, эти данные должны использоваться в соответствии со следующими согласованными правилами интерполяции. Это обеспечивает, что в процессе классификации в максимально возможной степени используются имеющиеся данные для определения характеристик опасности, представляемой смесью, без необходимости дополнительного испытания на животных.

3.1.3.5.2 Разбавление

Если смесь разбавляется веществом, имеющим эквивалентную или более низкую категорию токсичности, чем наименее токсичный первоначальный компонент, и при этом не ожидается его воздействия на токсичность других компонентов, то новая смесь может быть классифицирована как эквивалентная первоначальной смеси. Альтернативным образом могла бы применяться формула, разъясняемая в пункте 3.1.3.6.1.

Если смесь разбавляется водой или другим совершенно нетоксичным материалом, то токсичность этой смеси может быть рассчитана, исходя из данных испытания неразбавленной смеси. Например, если смесь с ЛД₅₀, составляющим 1000 мг/кг веса тела, была разбавлена равным объемом воды, то ЛД₅₀ разбавленной смеси будет составлять 2000 мг/кг веса тела.

3.1.3.5.3 Различия между партиями продукции

Можно исходить из того, что токсичность одной партии сложной смеси в основном равноценна токсичности другой партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие, изменяющее токсичность данной партии. В таких случаях требуется проводить новую классификацию.

3.1.3.5.4 Концентрация высокотоксичных смесей

Если смесь отнесена к категории 1, а концентрация компонентов смеси, отнесенных к категории 1, повышается, то новую смесь следует отнести к категории 1 без проведения дополнительных испытаний.

3.1.3.5.5 Интерполирование внутри одной категории токсичности

В случае трех смесей с идентичными компонентами, когда смеси А и В относятся к одной и той же категории токсичности, а смесь С состоит из тех же токсикологически активных компонентов с концентрациями, промежуточными между концентрациями компонентов в смесях А и В, то следует исходить из того, что смесь С принадлежит к той же категории токсичности, что и смеси А и В.

3.1.3.5.6 Схожие в значительной мере смеси

Если:

- a) имеются две смеси: i) А + В
- ii) С + В;

- b) концентрация компонента В является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента А в смеси i) равна концентрации компонента С в смеси ii);
- d) данные о токсичности смесей А и С имеются в наличии и в основном эквивалентны, то есть они отнесены к одной и той же категории опасности и, как ожидается, не влияют на токсичность смеси В.

Если смесь i) уже классифицирована на основе данных испытаний, то смеси ii) может быть присвоена та же категория опасности.

3.1.3.5.7 *Аэрозоли*

Аэрозольная форма смеси может быть отнесена к той же категории опасности, как и испытанная неаэрозольная форма смеси для пероральной и кожной токсичности, при условии что добавленный газ-вытеснитель не оказывает воздействия на токсичность смеси при распылении. Классификацию аэрозольных смесей по ингаляционной токсичности следует рассматривать отдельно.

3.1.3.6 *Классификация смесей на основе компонентов смеси (формула аддитивности)*

3.1.3.6.1 *Данные, имеющиеся по всем компонентам*

Для обеспечения точности классификации и одноразового проведения расчета для всех систем, секторов и категорий, оценка острой токсичности (ООТ) должна:

- включать компоненты с известной острой токсичностью, относящиеся к одной из категорий острой токсичности СГС;
- не учитывать компоненты, которые не считаются имеющими острую токсичность (например, вода, сахар);
- не учитывать компоненты, если испытание на предельный уровень перорального воздействия не показывает острую токсичность при 2000 мг/кг веса тела.

Компоненты, которые входят в сферу действия этого пункта, рассматриваются в качестве компонентов с известной оценкой острой токсичности (ООТ).

ООТ смеси определяется путем расчета, исходя из показателей ООТ для всех соответствующих компонентов по приводимой ниже формуле для пероральной, кожной или ингаляционной токсичности:

$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i},$$

где:

- C_i = концентрация i-того компонента,
- n = число компонентов; i составляет от 1 до n,
- ATE_i = оценка острой токсичности i-того компонента.

3.1.3.6.2 *Отсутствуют данные для одного или большего числа компонентов смеси*

3.1.3.6.2.1 В тех случаях, когда отсутствует ООТ для отдельного компонента смеси, однако имеющаяся информация, как, например, та, которая перечислена ниже, может обеспечить выведение коэффициента пересчета, может применяться формула, приведенная в 3.1.3.6.1.

При этом может производиться оценка:

- a) экстраполяции между оценками пероральной, кожной и ингаляционной острой токсичности². Такая оценка могла бы требовать соответствующих фармакодинамических и фармакокинетических данных;
- b) результатов воздействия на человека, указывающих на наличие токсического воздействия при отсутствии данных о летальной дозе;
- c) результатов любых других испытаний/проб на токсичность, имеющиеся по данному веществу, указывающих на наличие острого токсического воздействия, но необязательно сообщающих данные о летальной дозе; или
- d) данных о весьма близких аналогичных веществах с использованием зависимостей "структура–активность".

При таком подходе для надежной оценки острой токсичности обычно требуются серьезная дополнительная техническая информация и высокопрофессиональные и опытные эксперты. При отсутствии такой информации следует переходить к положениям 3.1.3.6.2.3.

3.1.3.6.2.2 В случае, когда какой-либо компонент, по которому полностью отсутствует какая-либо полезная информация, используется в смеси при концентрации 1% или более, делается вывод, что эта смесь не может быть определено отнесена к оценке острой токсичности. В этой ситуации смесь следует классифицировать на основе лишь известных компонентов при дополнительном указании, что x процентов смеси состоит из компонента(ов) неизвестной токсичности.

3.1.3.6.2.3 Если общая концентрация компонента(ов) с неизвестной острой токсичностью $\leq 10\%$, то следует использовать формулу, представленную в 3.1.3.6.1. Если общая концентрация компонента(ов) с неизвестной токсичностью $> 10\%$, то следует скорректировать формулу, представленную в 3.1.3.6.1, для корректировки общей процентной доли неизвестного компонента(ов):

$$\frac{100 - (\sum C_{\text{неизвестна, если } > 10\%})}{ATE_{\text{mis}}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

² Для компонентов с оценками острой токсичности, имеющимися для других наиболее подходящих путей воздействия на организм, показатели могут быть экстраполированы из имеющихся путей воздействия на организм на наиболее соответствующий данному случаю путь воздействия. Данные о кожном и ингаляционном пути поступления в организм не всегда требуются для компонентов. Однако в случае, когда требования к данным по конкретным компонентам включают оценки острой токсичности для кожного и ингаляционного путей воздействия на организм, показатели, используемые в формуле, должны быть рассчитаны, исходя из требующегося пути воздействия на организм.

3.1.4 Указание на опасность

Общие и конкретные соображения, касающиеся требований, предъявляемых к знакам опасности, приводятся в разделе *Указания на опасность: знаки опасности* (глава 1.4). В приложении 2 содержатся итоговые таблицы по классификации и знакам опасности. Приложение 3 содержит примеры предупреждений и пиктограмм, которые могут быть использованы, в тех случаях когда это разрешено компетентным органом. В приводимой ниже таблице представлены конкретные элементы знаков, обозначающих вещества и смеси, которые классифицированы как принадлежащие к категориям 1–5 острой токсичности на основе критериев, изложенных в настоящей главе.

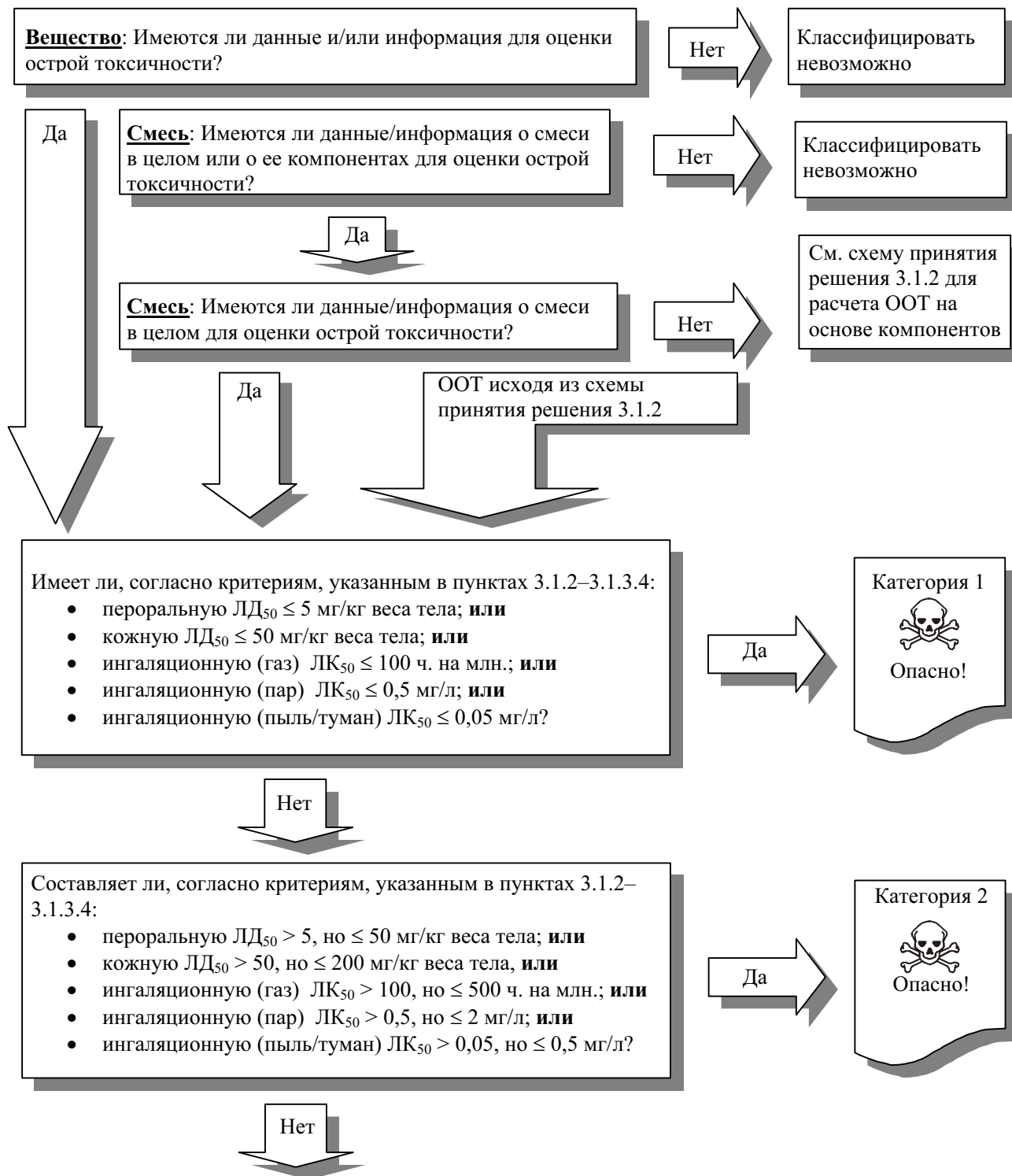
Таблица 3.1.3: Элементы знаков опасности острой токсичности

	Категория 1	Категория 2	Категория 3	Категория 4	Категория 5
Символ	Череп и кости	Череп и кости	Череп и кости	Восклицательный знак	Символ не используется
Сигнальное слово	Опасно	Опасно	Опасно	Осторожно	Осторожно
Обозначение опасности: – пероральная	Смертельно при глотании	Смертельно при глотании	Токсично при глотании	Вредно при глотании	Может быть вредным при глотании
– кожная	Смертельно при контакте с кожей	Смертельно при контакте с кожей	Токсично при контакте с кожей	Вредно при контакте с кожей	Может быть вредным при контакте с кожей
– ингаляционная	Смертельно при вдыхании	Смертельно при вдыхании	Токсично при вдыхании	Вредно при вдыхании	Может быть вредным при вдыхании

3.1.5 Схема принятия решения

Приводимая ниже схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации, а приводится здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за проведение классификации, настоятельно рекомендуется изучить приведенные ранее критерии и использовать их в ходе принятия решения.

Схема принятия решения 3.1.1 для острой токсичности



Продолжение на следующей странице

Нет

Имеет ли, согласно критериям, указанным в пунктах 3.1.2–3.1.3.4:

- пероральную $LD_{50} > 50$, но ≤ 300 мг/кг веса тела; **или**
- кожную $LD_{50} > 200$, но ≤ 1000 мг/кг веса тела; **или**
- ингаляционную (газ) $LC_{50} > 500$, но ≤ 2500 ч. на млн.; **или**
- ингаляционную (пар) $LC_{50} > 2$, но $\leq 10,0$ мг/л; **или**
- ингаляционную (пыль/туман) $LC_{50} > 0,5$, но $\leq 1,0$ мг/л?

Да

Категория 3



Опасно!

Нет

Имеет ли, согласно критериям, указанным в пунктах 3.1.2–3.1.3.4:

- пероральную $LD_{50} > 300$, но ≤ 2000 мг/кг веса тела; **или**
- кожную $LD_{50} > 1000$, но ≤ 2000 мг/кг веса тела; **или**
- ингаляционную (газ) $LC_{50} > 2500$, но ≤ 5000 ч. на млн.; **или**
- ингаляционную (пар) $LC_{50} > 10$, но ≤ 20 мг/л; **или**
- ингаляционную (пыль/туман) $LC_{50} > 1$, но ≤ 5 мг/л?

Да

Категория 4



Осторожно!

Нет

Имеет ли, согласно критериям, указанным в пунктах 3.1.2–3.1.3.4:

- пероральную $LD_{50} > 2000$, но ≤ 5000 мг/кг веса тела; **или**
- кожную $LD_{50} > 2000$, но ≤ 5000 мг/кг веса тела; **или**
- ингаляционную (газ, пар и/или пыль/туман) LC_{50} в эквивалентном диапазоне пероральной или кожной LD_{50} (т.е. 2000–5000 мг/кг веса тела)?

Да

Категория 5

Осторожно!

Нет

- Имеется ли надежная информация, указывающая на значительное токсическое воздействие на людей?; **или**
- наблюдалась ли смертность при испытании до показателей класса 4 при пероральном, ингаляционном или кожном пути поступления в организм?; **или**
- существует ли мнение экспертов, подтверждающее значительные клинические признаки токсичности при испытании до показателей класса 4, за исключением диареи, пилоэрекции или нездорового вида?; **или**
- существует ли заключение экспертов, подтверждающее надежность информации, указывающей на потенциальную возможность значительного острого воздействия в отношении других животных?

Да

Классифицировать в категорию 4 (Осторожно)

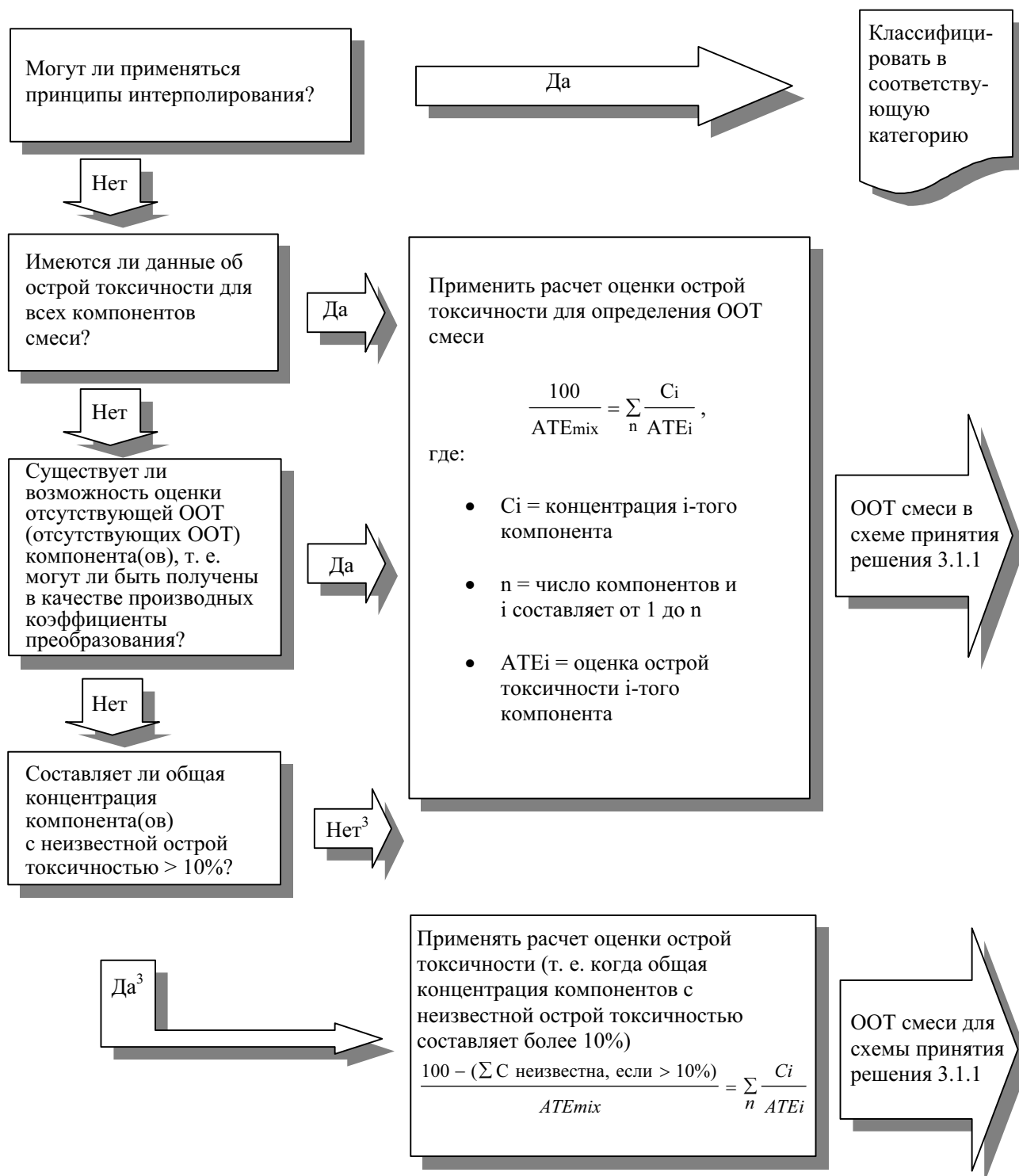
в случае, если отнесение к более высокому классу опасности не является оправданным

Нет

Не классифицировать

Схема принятия решения 3.1.2 для острой токсичности

(См. критерии в пунктах 3.1.5 и 3.1.3.6)



³ В случае, когда какой-либо компонент, по которому отсутствует какая-либо полезная информация, используется в смеси при концентрации $\geq 1\%$, классификацию следует основывать только на компонентах с известной острой токсичностью, а дополнительное указание на знаке опасности должно отражать тот факт, что острая токсичность x процента смеси является неизвестной.

ГЛАВА 3.2

РАЗЪЕДАНИЕ/РАЗДРАЖЕНИЕ КОЖИ

3.2.1 Определения

Разъедание кожи – причинение необратимого повреждения коже; а именно видимый некроз через эпидермис в собственно кожу в результате воздействия испытуемого вещества в течение не более 4 часов¹. Реакция разъедания проявляется в виде язв, кровотечения, кровавых струпуев и, к концу периода наблюдения в 14 дней, обесцвечивания, вызванного побледнением кожи, целыми участками алопеции и шрамами. Для оценки повреждений, вызывающих сомнения, следует проводить исследования на гистопатологию.

Раздражение кожи – причинение обратимого повреждения коже в результате применения испытуемого вещества в течение не более четырех часов¹.

3.2.2 Критерии классификации для веществ

3.2.2.1 Согласованная система включает руководство по использованию элементов данных, которые оцениваются перед проведением испытаний на животных в отношении разъедания и раздражения кожи. Она также включает категории опасности в отношении разъедания и раздражения.

3.2.2.2 При определении потенциала разъедания и раздражения химических веществ перед проведением испытаний следует принять во внимание ряд факторов. В первую очередь следует проанализировать имеющийся опыт, связанный с воздействием на человека, включая единичное или многократное воздействие, а также данные наблюдения над животными, поскольку они представляют собой информацию, непосредственно связанную с воздействием на кожу. В некоторых случаях для принятия решений в отношении классификации достаточная информация может быть получена от структурно близких соединений. Так, крайние значения рН как, например, ≤ 2 и $\geq 11,5$, могут указывать на воздействие на кожу, особенно когда известен буферный потенциал, хотя корреляция не является достаточно совершенной. В целом ожидается, что такие агенты будут оказывать на кожу значительное воздействие. Также совершенно очевидно, что если химическое вещество является высокотоксичным при поступлении в организм через кожу, то изучение раздражения/разъедания кожи может не быть практически осуществимым, поскольку количество испытуемого вещества, которое необходимо применить, будет значительно превышать токсическую дозу и соответственно приведет к смерти животного. Когда в рамках исследований острой токсичности осуществляется наблюдение за раздражением/разъеданием кожи, которое ведется до предельной дозы, дополнительные испытания не потребуются при условии, что использованные растворы и задействованные виды являются эквивалентными. Также в помощь принятию решений о классификации могут использоваться проверенные и приемлемые альтернативы *in vitro*.

Всю вышеуказанную информацию, имеющуюся по какому-либо химическому веществу, следует использовать при определении необходимости в испытании *in vivo* раздражения кожи. Хотя информация может быть получена из оценки одного параметра в рамках одного яруса (см. 3.2.2.3), например, едкие щелочи с крайним показателем рН следует рассматривать в качестве разъедающих кожу, существует преимущество в рассмотрении всей имеющейся информации в целом и принятии во внимание при решении вопроса всех имеющихся в распоряжении фактов. Это особенно верно в тех случаях, когда имеется информация о некоторых, но не всех параметрах. В целом главное внимание следует уделять имеющемуся опыту воздействия на людей и данным, полученным в результате опытов на животных, и данным испытаний, и затем уже следует учитывать другие источники информации, однако является необходимым принятие решений по каждому конкретному случаю.

3.2.2.3 Следует учитывать возможность применения *ярусного подхода*, в тех случаях, когда это возможно (рис. 3.2.1), учитывая при этом, что в некоторых случаях не все элементы могут оказаться пригодными.

¹ Рабочее определение для цели настоящего документа.

Рис. 3.2.1: Проведение испытаний по ярусному методу и оценка потенциала разъедания и раздражения кожи

Этап	Параметр	Результат	Вывод
1a	Существующий опыт воздействия на людей или животных ^g	→ Разъедающее воздействие	→ Классифицировать как разъедающее ^a
	Отсутствие разъедающего воздействия или отсутствие данных		
1b	Существующий опыт воздействия на людей или животных ^g	→ Раздражающее воздействие	→ Классифицировать как раздражающее ^a
	Отсутствие раздражающего воздействия или отсутствие данных		
1c	Существующий опыт воздействия на людей или животных	→ Отсутствие разъедающего или раздражающего воздействия	→ Дальнейшие испытания не проводятся, не классифицируется
	Данные отсутствуют		
2a	Зависимость "структура–активность" или зависимость "структура–свойство" ^b	→ Разъедающее воздействие	→ Классифицировать как разъедающее ^a
	Отсутствие разъедающего воздействия или отсутствие данных		
2b	Зависимость "структура–активность" или зависимость "структура–свойство" ^b	→ Раздражающее воздействие	→ Классифицировать как раздражающее ^a
	Отсутствие раздражающего воздействия или отсутствие данных		
3	pH при буферизации ^c	→ pH ≤ 2 или ≥ 11,5	→ Классифицировать как разъедающее ^a
	Значение pH не является крайним или отсутствуют данные		
4	Существующие данные по коже у животных указывают на отсутствие необходимости испытаний на животных ^d	→ Да	→ Возможно, что дальнейшие испытания не покажут разъедающего/раздражающего воздействия
	Отсутствуют указания или отсутствуют данные		
5	Действительные и приемлемые испытания разъедания кожи <i>in vitro</i> ^e	→ Позитивная реакция	→ Классифицировать как разъедающее ^a
	Отрицательная реакция или отсутствие данных		

Продолжение на следующей странице

Рис. 3.2.1 (продолж.): Проведение испытаний по ярусному методу и оценка потенциала разъедания и раздражения кожи

Этап	Параметр	Результат	Вывод
6	Действительное и приемлемое испытание на раздражение кожи <i>in vitro</i> ^f ↓ Отрицательная реакция или отсутствие данных	→ Положительная реакция	→ Классифицировать как раздражающее ^a
7	Испытание на разъедание кожи <i>in vivo</i> (одно животное) ↓ Отрицательная реакция	→ Разъедающая реакция	→ Классифицировать как разъедающее ^a
8	Испытание на раздражение кожи <i>in vivo</i> (всего на 3 животных) ^h ↓ Отрицательная реакция	→ Отсутствие раздражающей реакции	→ Классифицировать как раздражающее ^a
		→ Дальнейшие испытания не проводятся	→ Дальнейшие испытания не проводятся, не классифицируется
9	При условии соблюдения этических требований произвести аппликационную кожную пробу на человеке ^g ↓ Отличается от вышеуказанного	→ Реакция раздражения	→ Классифицировать как раздражающее ^a
		→ Отсутствие раздражающей реакции	→ Дальнейшие испытания не проводятся, не классифицируется

- a) Классифицировать в соответствующую согласованную категорию, как показано в таблице 3.2.1.
- b) Зависимости "структура–активность" и "структура–свойство" представлены по отдельности, однако будут проводиться параллельно.
- c) Измерение только лишь pH может быть адекватным, однако оценка остаточной кислотности или щелочности является предпочтительной; необходимы методы для оценки буферного потенциала.
- d) Следует тщательно изучить имеющиеся данные по животным для определения необходимости проведения испытаний кожного разъедания/раздражения *in vivo*. Например, испытания могут не потребоваться, если испытуемый материал не дал какого-либо раздражения кожи в ходе проверки на острую кожную токсичность при ограниченной дозе или оказывает весьма токсичное воздействие в ходе испытания на острую кожную токсичность. В последнем случае материал будет классифицирован как особо опасный при кожном пути поступления в организм для острой токсичности; является спорным, оказывает ли материал также раздражающее или разъедающее воздействие на кожу. При оценке информации об острой кожной токсичности следует учитывать, что представленные данные о повреждении кожи могут быть неполными, испытания и наблюдения могут производиться на других видах, помимо кроликов, и виды могут отличаться по чувствительности в своих реакциях.
- e) Примерами международно приемлемых проверенных *in vitro* методов испытаний на предмет разъедания кожи являются Руководящие принципы проведения испытаний ОЭСР 430 и 431.
- f) В настоящее время не существует проверенных и международно принятых методов испытаний *in vitro* для раздражения кожи.
- g) Такое свидетельство могло бы быть получено в результате единичного или многократного воздействия. Не существует международно принятых методов испытания для раздражения кожи у людей, однако предлагается использовать Руководящие принципы ОЭСР.
- h) Испытания обычно проводятся на трех животных, причем используется одно из них, прошедшее испытание на разъедание с отрицательной реакцией.

3.2.2.4 Разъедание

3.2.2.4.1 В таблице 3.2.1 представлена единая согласованная *категория разъедания*, подготовленная на основе результатов испытаний на животных. Разъедающим является испытуемый материал, который приводит к разрушению кожной ткани, а именно к видимому некрозу через эпидермис в собственно кожу, по крайней мере у одного из трех испытуемых животных после воздействия продолжительностью до 4 часов. Для разъедающей реакции типичными являются язвы, кровотечение, кровавые струпья и, к концу периода наблюдения в 14 дней, обесцвечивание, вызванное побледнением кожи, целыми участками алопеции и шрамами. Для оценки сомнительных повреждений следует прибегать к гистопатологии.

3.2.2.4.2 Для тех органов, которые желают использовать более одного обозначения разъедания, в рамках категории разъедания приводятся три подкатегории (категория 1, см. таблицу 3.2.1); подкатегория 1А – в которой реакция отмечается после 3 минут воздействия и в течение периода наблюдения продолжительностью до 1 часа; подкатегория 1В – в которой наблюдается реакция после воздействия в течение периода от 3 минут до 1 часа и наблюдение производится в течение периода до 14 дней; и подкатегория 1С – в которой реакция происходит после воздействия в течение периода от 1 до 4 часов и наблюдается в течение периода до 14 дней.

Таблица 3.2.1: Категория и подкатегории разъедания кожи^а

Категория 1: разъедание	Подкатегории разъедания	Разъедание у ≥ 1 из 3 животных	
		Воздействие	Наблюдение
(используется в органах, не применяющих подкатегории)	(применяется только в некоторых органах)		
разъедание	1А	≤ 3 минуты	≤ 1 час
	1В	> 3 минуты – ≤ 1 час	≤ 14 дней
	1С	> 1 час – ≤ 4 часа	≤ 14 дней

^а Использование данных применительно к реакции человека рассматривается в пункте 3.2.2.1 и в "Классификации опасных веществ и смесей" (пункт 1.3.2.4.7.1).

3.2.2.5 Раздражение

3.2.2.5.1 В таблице 3.2.2 представлена единая *категория раздражения*, которая

- занимает центральное положение по чувствительности среди существующих классификаций;
- признает, что некоторый испытуемый материал может приводить к последствиям, которые сохраняются на протяжении всего испытания; и
- признает, что реакция у животных при проведении испытания может быть весьма различной. Дополнительная категория умеренного раздражения предусмотрена для тех органов, которые желали бы использовать более чем одну категорию раздражения кожи.

3.2.2.5.2 Восстановление повреждений кожи является еще одним соображением, которое следует учитывать при оценке последствий раздражения. В случае когда воспаление сохраняется до конца периода наблюдения у двух или более подопытных животных с возникновением алопеции (ограниченные участки поверхности), гиперкератоза, гиперплазии и шелушения, такой материал следует рассматривать в качестве раздражающего.

3.2.2.5.3 Реакции раздражения у животных в рамках испытания могут быть весьма различными, так же как и в случае разбедания. Отдельный критерий раздражения охватывает случаи, при которых возникает серьезная реакция раздражения, однако меньшая, чем средний количественный критерий для положительного испытания. Например, испытуемый материал может быть отнесен к категории раздражающего, если по крайней мере у одного из трех подопытных животных проявляется весьма высокий средний численный показатель в ходе исследования, включая повреждения, сохраняющиеся до конца обычного периода наблюдения длительностью в 14 дней. Другие реакции могут также отвечать этому критерию. Однако следует удостовериться в том, что такие реакции являются результатом химического воздействия. Добавление такого критерия повышает чувствительность системы классификации.

3.2.2.5.4 В представленной в таблице единственной категории раздражения (категория 2) используются результаты испытаний на животных. Некоторые органы (например, занимающиеся регулированием применения пестицидов) также используют еще одну категорию для умеренных раздражений (категория 3). Эти две категории различаются несколькими критериями (таблица 3.2.2). Они в основном различаются серьезностью кожной реакции. Основным критерием для этой категории раздражения является то, что по крайней мере у двух подопытных животных отмечается средняя реакция на уровне $\geq 2,3 - \leq 4,0$. Для категории умеренного раздражения средними пороговыми значениями являются $\geq 1,5 - < 2,3$ по крайней мере для двух подопытных животных. Испытуемые материалы, отнесенные к этой категории раздражения, не будут включаться в категорию умеренного раздражения.

Таблица 3.2.2: Категория раздражения кожи^a

Категории	Критерии
<p>Раздражающее средство (категория 2) (применяется ко всем учреждениям)</p>	<p>1) Среднее значение в размере $\geq 2,3 - < 4,0$ для эритемы/струпа или для отека у по крайней мере 2 из 3 подопытных животных через 24, 48 и 72 часа после удаления повязки и в случае замедленной реакции последовательно в течение 3 дней после начала кожной реакции; или</p> <p>2) воспаление, сохраняющееся к концу наблюдательного периода обычно продолжительностью в 14 дней у по крайней мере 2 животных, особенно принимая во внимание алопецию (ограниченная площадь), гиперкератоз, гиперплазию и шелушение; или</p> <p>3) в некоторых случаях, когда существуют явные различия в реакции у животных, при самых определенных положительных последствиях, связанных с химическим воздействием на одно животное, однако меньше, чем в приведенных выше критериях.</p>
<p>Умеренно раздражающее средство (категория 3) (применяется лишь к некоторым учреждениям)</p>	<p>Среднее значение в размере $\geq 1,5 - < 2,3$ для эритемы/струпа или для отека у по крайней мере 2 из 3 подопытных животных после 24, 48 и 72 часов воздействия и в случае замедленной реакции, в течение 3 последовательных дней после начала кожной реакции (когда не происходит включение в категорию раздражителей, указанную выше).</p>

^a *Использование данных о воздействии на людей обсуждается в пункте 3.2.2.1 и в "Классификации опасных веществ и смесей" (1.3.2.4.7.1).*

3.2.3 Критерии классификации для смесей

3.2.3.1 Классификация смесей при наличии данных для полных смесей

3.2.3.1.1 Смесь классифицируется с использованием критериев для веществ и с учетом стратегий для проведения испытаний и оценки в целях получения данных для соответствующих классов опасности.

3.2.3.1.2 В отличие от других классов опасности, для некоторых видов химических веществ имеются альтернативные испытания на разъедание кожи, которые могут давать точный результат для целей классификации, являясь при этом простыми и относительно недорогими. При подготовке испытаний смеси предлагается использовать ярусную стратегию учета имеющихся данных, в том виде, в каком она включена в критерии для классификации веществ на предмет разъедания и раздражения кожи, в целях обеспечения точной классификации, а также во избежание проведения ненужных испытаний на животных. Смесь рассматривается в качестве разъедающей (кожная категория 1), если она имеет рН в диапазоне от 2 до 11,5 или более. Если рассмотрение остаточной щелочности/кислотности предполагает, что вещество или препарат могут не быть разъедающими, несмотря на низкий или высокий показатель рН, то необходимо проведение дальнейших испытаний для подтверждения этого предпочтительно путем использования соответствующим образом проверенных испытаний *in vitro*.

3.2.3.2 Классификация смесей при отсутствии данных для полной смеси: принципы экстраполяции

3.2.3.2.1 В тех случаях, когда сама смесь не подвергалась испытанию на предмет определения вызываемого ею раздражения/разъедания кожи, однако имеются достаточные данные по ее отдельным компонентам и проверенным аналогичным смесям для адекватной характеристики опасностей этой смеси, то такие данные используются в соответствии со следующими согласованными правилами экстраполяции. Это обеспечивает положение, при котором в процессе классификации используются имеющиеся данные в максимально возможной степени для характеристики опасности смесей без необходимости проведения дополнительных испытаний на животных.

3.2.3.2.2 Разбавление

Если смесь разбавляется разбавителем, имеющим эквивалентную или более низкую классификацию разъедания/раздражения, чем наименее разъедающий/раздражающий первоначальный компонент, и которая, как ожидается, не воздействует на разъедающее/раздражающее воздействие других компонентов, то новая смесь может быть классифицирована как эквивалентная первоначальной смеси. Альтернативным образом может применяться метод, поясняемый в разделе 3.2.3.3.

3.2.3.2.3 Различия между партиями производства

Следует исходить из того, что потенциал разъедания/раздражения одной партии сложной смеси в основном равноценен такому потенциалу другой партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие, изменяющее токсичность данной партии. В таких случаях требуется проводить новую классификацию.

3.2.3.2.4 Концентрация смесей, принадлежащих к высшей категории разъедания/раздражения

Если испытываемая смесь, отнесенная при классификации к высшей подкатегории разъедания, является концентрированной, то более концентрированную смесь следует при классификации относить к высшей подкатегории разъедания без проведения дополнительных испытаний. Если испытываемая смесь, отнесенная к высшей категории раздражения кожи, является концентрированной и не содержит разъедающих компонентов, то более концентрированную смесь следует при проведении классификации относить к высшей категории раздражения без проведения дополнительных испытаний.

3.2.3.2.5 *Интерполирование в пределах одной категории токсичности*

При наличии трех смесей с идентичными компонентами, в которых смеси А и В принадлежат к одной и той же категории раздражения/разъедания, а смесь С имеет те же токсикологически активные компоненты с концентрациями, промежуточными по отношению к концентрациям этих компонентов в смесях А и В, то смесь С относят к той же категории раздражения/разъедания, как А и В.

3.2.3.2.6 *Схожие в значительной мере смеси*

Если:

- a) имеются две смеси
 - i) А + В
 - ii) С + В;
- b) концентрация компонента В является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента А в смеси i) равна концентрации компонента С в смеси ii);
- d) данные, касающиеся классификации компонентов А и С по раздражению/разъеданию, имеются в наличии и в основном эквивалентны, то есть они относятся к одной и той же категории опасности и, как предполагается, не влияют на токсичность компонента В.

Если смесь i) уже классифицирована на основе данных испытаний, то тогда смесь ii) может быть отнесена к той же категории.

3.2.3.2.7 *Аэрозоли*

Аэрозольная форма смеси может быть отнесена к той же категории опасности, как и испытанная неаэрозольная форма смеси, при условии что добавленный газ-вытеснитель не оказывает воздействия на раздражающие или разъедающие свойства смеси при распылении.

3.2.3.3 ***Классификация смесей при наличии данных по всем компонентам или лишь по некоторым компонентам смеси***

3.2.3.3.1 Для использования всех имеющихся данных для целей классификации опасностей смесей на предмет раздражения/разъедания кожи сделано следующее допущение, которое применяется в необходимых случаях при использовании ярусного подхода:

"соответствующими компонентами" смеси являются те, которые присутствуют в концентрациях в размере 1% (вес/вес для твердых веществ, жидкостей, пыли, тумана и пара и объем/объем для газов) или выше, если только не исходить из посылки (например, в случае разъедающих компонентов), что какой-либо компонент, присутствующий в концентрации менее 1%, может подходить для классификации смеси на предмет раздражения/разъедания кожи.

3.2.3.3.2 В целом подход к классификации смесей в качестве раздражающих или разъедающих кожу при наличии данных о компонентах, но не о смеси в целом, основан на теории аддитивности, состоящей в том, что каждый разъедающий или раздражающий компонент способствует общим раздражающим или разъедающим свойствам смеси пропорционально его действительности и концентрации. Весовой фактор в размере 10 используется для разъедающих компонентов, когда они присутствуют в концентрации ниже предельной концентрации для классификации по категории 1, однако имеют концентрацию, которая будет способствовать отнесению этой смеси к раздражающей категории. Смесь классифицируется в качестве разъедающей или раздражающей, когда сумма концентраций таких компонентов превышает пороговое значение/предельное значение концентрации.

3.2.3.3.3 В таблице 3.2.3 ниже показаны пороговые значения/предельные значения концентрации для использования при определении раздражающего или разъедающего кожу качества смеси.

3.2.3.3.4 Особая тщательность должна применяться при классификации некоторых видов химических веществ, таких как кислоты и основания, неорганические соли, альдегиды, фенолы и поверхностно активные вещества. Этот подход, поясняемый в пунктах 3.2.3.3.1 и 3.2.3.3.2, может не срабатывать в

условиях, когда многие такие вещества являются разъедающими или раздражающими при концентрациях менее 1%. Для смесей, содержащих сильные кислоты или основания, в качестве классификационных критериев следует использовать рН (см. 3.2.3.1.3), поскольку рН будет являться лучшим показателем разъедания, чем предельные значения концентрации из таблицы 3.2.3. Смесью, содержащую разъедающие или раздражающие компоненты, которые не могут быть классифицированы на основе аддитивного подхода, поясняемого в таблице 3.2.3, в связи с химическими свойствами, которые делают этот подход недействительным, следует при классификации относить к кожной категории 1, если она содержит $\geq 1\%$ разъедающего компонента и в качестве кожных категорий 2/3, когда она содержит $\geq 3\%$ раздражающего компонента. Классификация смесей с компонентами, к которым не может применяться поясняемый в таблице 3.2.3 подход, резюмируется в таблице 3.2.4 ниже.

3.2.3.3.5 В некоторых случаях надежные данные могут показывать, что разъедающее/раздражающее воздействие какого-либо компонента на кожу не будет очевидным при уровне выше общей концентрации пороговых уровней, указанных в таблицах 3.2.3 и 3.2.4. В этих случаях смесь можно было бы классифицировать, исходя из этих данных (см. также *Классификация опасных веществ и смесей – Использование пороговых значений/предельных значений концентрации (1.3.3.2)*). В некоторых случаях, когда ожидается, что разъедание/раздражение кожи под воздействием компонента не будет очевидным, если он присутствует на уровне выше общей концентрации пороговых уровней, упомянутых в таблицах 3.2.3 и 3.2.4, может ставиться вопрос об испытании смеси. В этих случаях следует применять стратегию ярусного учета совокупности имеющихся данных, описываемую в пункте 3.2.3.1.4 и проиллюстрированную на рис. 3.2.1.

3.2.3.3.6 Если данные, показывающие, что компонент(ы) может быть разъедающим или раздражающим при концентрации $< 1\%$ (разъедающий) или $< 3\%$ (раздражающий), то смесь следует классифицировать соответствующим образом (см. также *Классификация опасных веществ и смесей – Использование пороговых значений/предельных значений концентрации (1.3.3.2)*).

Таблица 3.2.3: Классификация компонентов смеси, отнесенных к кожной категории 1, 2 или 3, которая приведет к классификации смеси в качестве опасной для кожи (категория 1, 2 или 3)

Сумма компонентов классифицирована как:	Концентрация, приводящая к отнесению смеси к категории:		
	Разъедающая кожу	Раздражающая кожу	
	Категория 1 (см. примечание ниже)	Категория 2	Категория 3
Кожная категория 1	≥ 5	$\geq 1\%$, но $< 5\%$	
Кожная категория 2		$\geq 10\%$	$\geq 1\%$, но $< 10\%$
Кожная категория 3			$\geq 10\%$
(10 x кожная категория 1) + кожная категория 2		$\geq 10\%$	$\geq 1\%$, но $< 10\%$
(10 x кожная категория 1) + кожная категория 2 + кожная категория 3			$\geq 10\%$

ПРИМЕЧАНИЕ: Лишь некоторые органы будут использовать подкатегории кожной категории 1 (разъедающее). В этих случаях сумма компонентов смеси, отнесенных соответственно к кожной категории 1A, 1B или 1C, должна быть $\geq 5\%$, чтобы смесь была классифицирована как относящаяся к кожной категории 1A, 1B или 1C. В случае, когда сумма компонентов, принадлежащих к кожной категории 1A, составляет $< 5\%$, а сумма компонентов, отнесенных к кожной категории 1A + 1B, составляет $\geq 5\%$, смесь следует отнести к кожной категории 1B. Аналогичным образом, в случае когда сумма компонентов кожной категории 1A + 1B составляет $< 5\%$, а сумма компонентов категории 1A + 1B + 1C составляет $\geq 5\%$, смесь следует отнести к категории 1C.

Таблица 3.2.4: Концентрация компонентов смеси, для которых не применяется аддитивный подход и которые определяют классификацию смеси в качестве опасной для кожи

Компонент:	Концентрация	Категория классификации смеси по отношению к коже
Кислота с $pH \leq 2$	$\geq 1\%$	Категория 1
Основание с $pH \geq 11,5$	$\geq 1\%$	Категория 1
Другие разъедающие (категория 1) компоненты, для которых не применяется аддитивный подход	$\geq 1\%$	Категория 1
Другие раздражающие (категория 2) компоненты, для которых не применяется аддитивный подход, включая кислоты и основания	$\geq 3\%$	Категория 2

3.2.4 Указание на опасность

Общие и конкретные соображения, касающиеся требований, предъявляемых к маркировке, приводятся в разделе *Указание на опасность: маркировка* (глава 1.4). В приложении 2 содержатся резюмирующие таблицы по классификации и маркировке. Приложение 3 содержит примеры предупреждений и пиктограмм, которые могут быть использованы там, где это допускается компетентным органом. В таблице ниже представлены конкретные элементы знаков опасности для веществ и смесей, которые классифицированы как оказывающие раздражающее или разъедающее воздействие на кожу на основе критериев, установленных в данной главе.

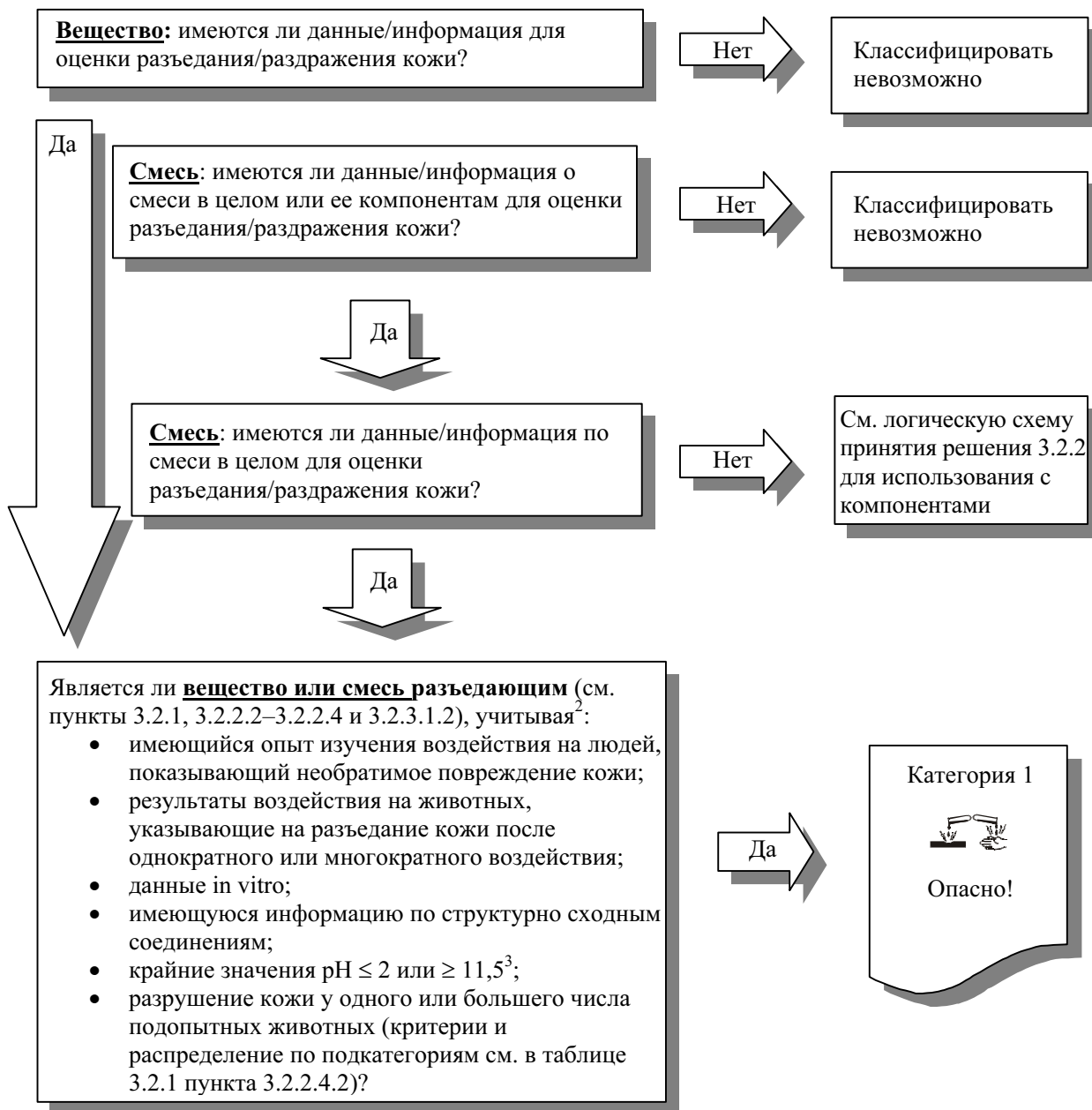
Таблица 3.2.5: Элементы знака опасности разъедания/раздражения кожи

	Категория 1			Категория 2	Категория 3
	1A	1B	1C		
Символ	Разъедание	Разъедание	Разъедание	Восклицательный знак	Символ не используется
Сигнальное слово	Опасно!	Опасно!	Опасно!	Осторожно!	Осторожно!
Обозначение опасности	Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждение глаз	Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждение глаз	Вызывает серьезные ожоги кожи и повреждение глаз	Вызывает раздражение кожи	Вызывает умеренное раздражение кожи

3.2.5 Логическая схема принятия решения

Приводимая ниже логическая схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации, а приводится здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за проведение классификации, настоятельно рекомендуется изучить приведенные ранее критерии и использовать их при принятии решения.

Последовательность принятия решения 3.2.1 для разъедания/раздражения кожи:



Продолжение на следующей странице

² Подробности в отношении проведения испытаний и оценки содержатся на рис. 3.2.1.

³ Включая, при необходимости, учет остаточной кислотности/щелочности.

Нет

Является ли **вещество или смесь раздражителем** (см. пункты 3.2.1, 3.2.2.2–3.2.2.4 и 3.2.2.5), учитывая²:

- имеющийся опыт и данные относительно воздействия на человека при однократном или многократном воздействии;
- результаты наблюдения за животными, включая однократное или многократное воздействие;
- данные in vitro;
- имеющуюся информацию по структурно сходным компонентам;
- данные о раздражении кожи, полученные от исследования животных (критерии см. в таблице 3.2.2 пункта 3.2.2.5.4)?

Да

Категория 2



Осторожно!

Нет

Является ли **вещество или смесь слабым раздражителем**, учитывая критерии в таблице 3.2.2 пункта 3.2.2.5.4?

Да

Категория 3

Осторожно!

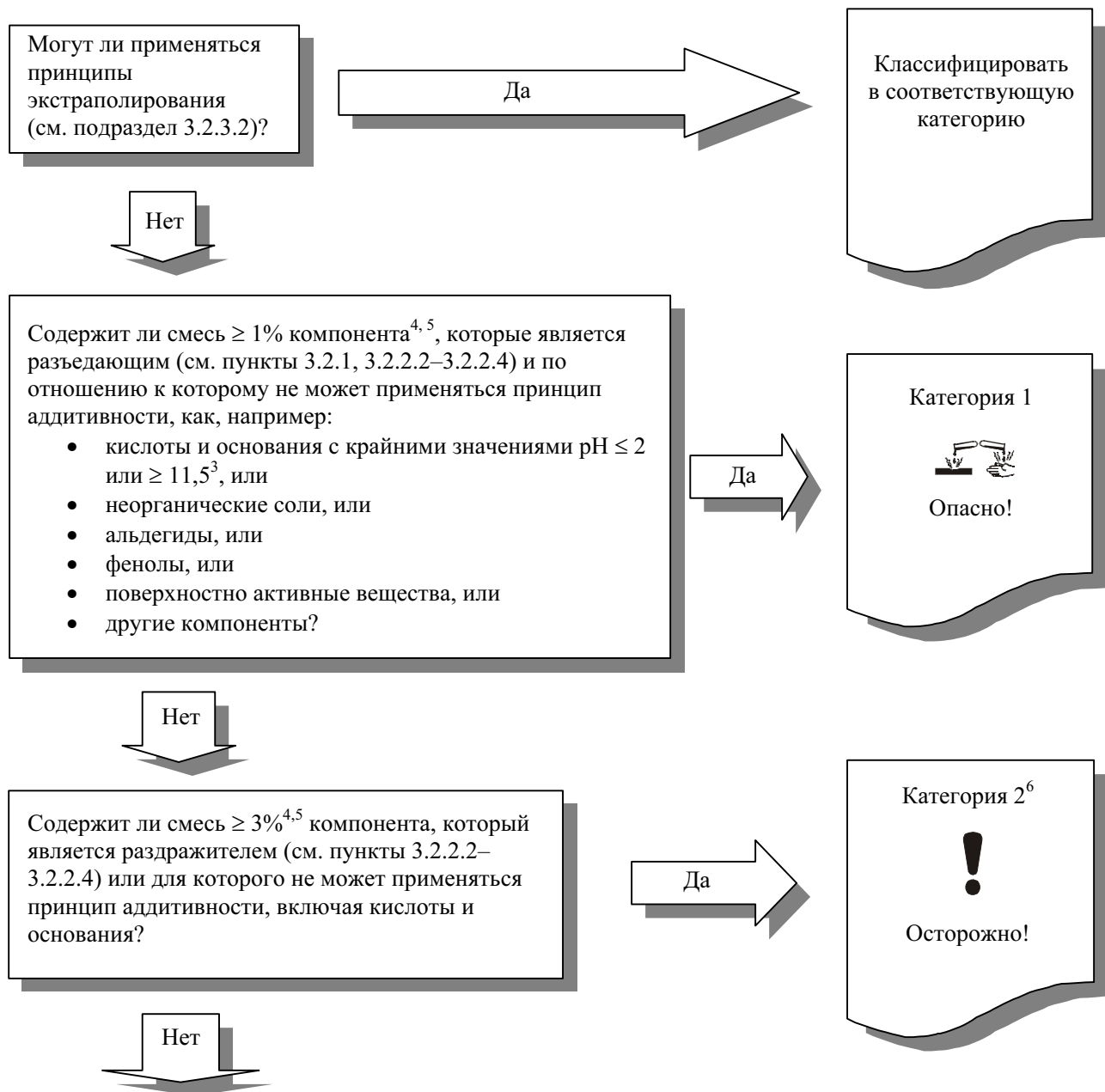
Нет

Не классифицируется

Продолжение на следующей странице

² Подробности в отношении проведения испытаний и оценки содержатся на рис. 3.2.1.

**Логическая схема принятия решения 3.2.2 для разъедания/раздражения кожи:
Классификация смесей на основе информации/данных о компонентах**



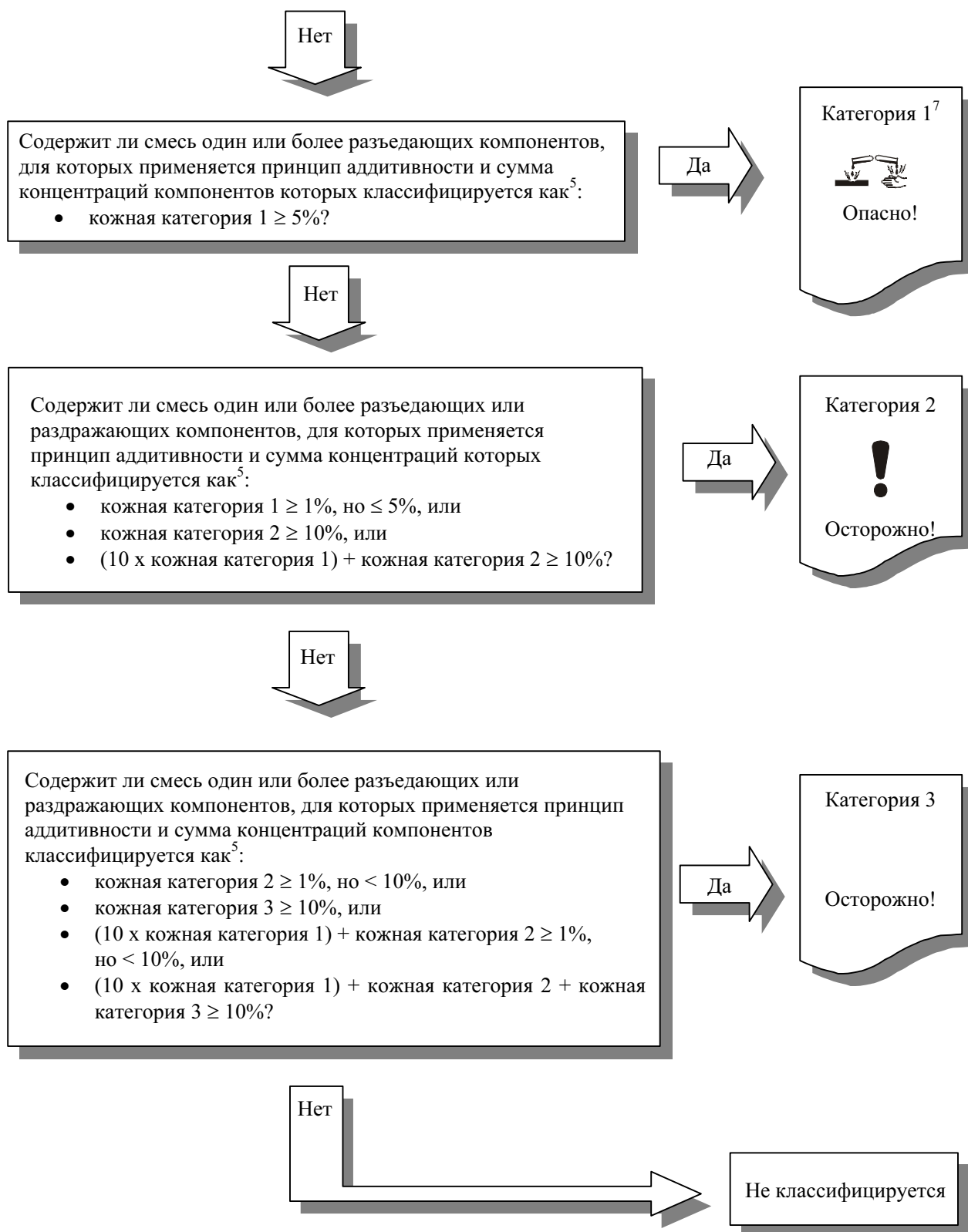
Продолжение на следующей странице

³ Включая, при необходимости, учет остаточной кислотности/щелочности.

⁴ Или при необходимости < 1%, см. пункт 3.2.3.3.1

⁵ Конкретные предельные значения концентрации см. в пункте 3.2.3.3.6 этой главы. "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" см. также в пункте 1.3.3.2 главы 1.3.

⁶ Если смесь также содержит другой разъедающий или раздражающий компонент(ы), для которого применяется принцип аддитивности, перейти к расположенному ниже этапу.



⁵ Конкретные предельные значения концентрации см. в пункте 3.2.3.3 настоящей главы. "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" см. в пункте 1.3.3.2 главы 1.3.

⁷ Подробности относительно использования подкатегорий категории 1 см. в таблице 3.2.3.

ГЛАВА 3.3

СЕРЬЕЗНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ/РАЗДРАЖЕНИЕ ГЛАЗ

3.3.1 Определения

Серьезное повреждение глаз является результатом повреждения тканей глаза или серьезное физическое ухудшение зрения, наступившее в результате контакта испытуемого вещества с внешней поверхностью глаза, которое не является полностью восстанавливаемым в течение 21 дня после применения¹.

Раздражение глаз является результатом изменения, происшедшего с глазом, наступившего в результате контакта испытуемого вещества с внешней поверхностью глаза, которое не является полностью восстанавливаемым в течение 1 дня после применения¹.

3.3.2 Критерии классификации для веществ

3.3.2.1 Представлена ярусная схема испытаний и оценки, сочетающая уже имеющуюся информацию о серьезном повреждении глазной ткани и о раздражении глаз (включая данные, относящиеся к имеющемуся опыту в этой области в отношении людей и животных), а также соображения о зависимости "структура–активность" (ЗСА) или зависимости "структура–свойство" (ЗСС) и результаты проверенных испытаний *in vitro* во избежание проведения не являющихся необходимыми испытаний на животных.

3.3.2.2 Предложения в отношении классификации раздражения глаз и серьезного повреждения глаз включают элементы, которые уже согласованы и будут использоваться всеми соответствующими органами, а также факультативные подкатегории, которые будут применяться лишь некоторыми органами (например, органами, занимающимися классификацией пестицидов).

Согласованная система включает руководство по элементам данных, которые должны оцениваться до проведения испытаний на животных на предмет повреждающего воздействия на глаза. Она также включает категории опасности для местных повреждений глаза.

3.3.2.3 Прежде чем проводить какие-либо испытания *in vivo* на предмет серьезного повреждения/раздражения глаз, следует изучить всю имеющуюся информацию по испытываемому материалу. Предварительные решения могут также приниматься на основе имеющихся данных в отношении того, вызывает ли вещество серьезное (т.е. необратимое) повреждение глаз. Если испытываемый материал может быть классифицирован, то проведения проверок не требуется. Особо рекомендуемый способ оценки существующей информации о веществах или о подходе к новым неизученным веществам заключается в использовании ярусной стратегии проверок на предмет серьезного повреждения и раздражения глаз.

3.3.2.4 При определении потенциала химических веществ для серьезного повреждения или раздражения глаза перед проведением испытаний следует учесть несколько факторов. В качестве первого шага следует провести анализ накопленного опыта воздействия на людей и животных, поскольку он обеспечивает информацию, непосредственно относящуюся к воздействию на глаза. В некоторых случаях для принятия решений относительно степени опасности достаточная информация может быть получена от структурно связанных соединений. Аналогичным образом крайние значения pH как ≤ 2 и $\geq 11,5$ могут приводить к серьезному повреждению глаз, особенно в сочетании со значительным буферным потенциалом. Такие вещества, как предполагается, оказывают серьезное воздействие на глаза. Возможность разъедания кожи следует оценивать до рассмотрения вопроса о серьезном повреждении/раздражении глаз, с тем чтобы избежать испытания на предмет местного воздействия на глаза веществ, разъедающих кожу. Для принятия решений о классификации могут использоваться альтернативы испытаний *in vitro*, которые были проверены и утверждены.

¹ Рабочее определение для целей настоящего документа.

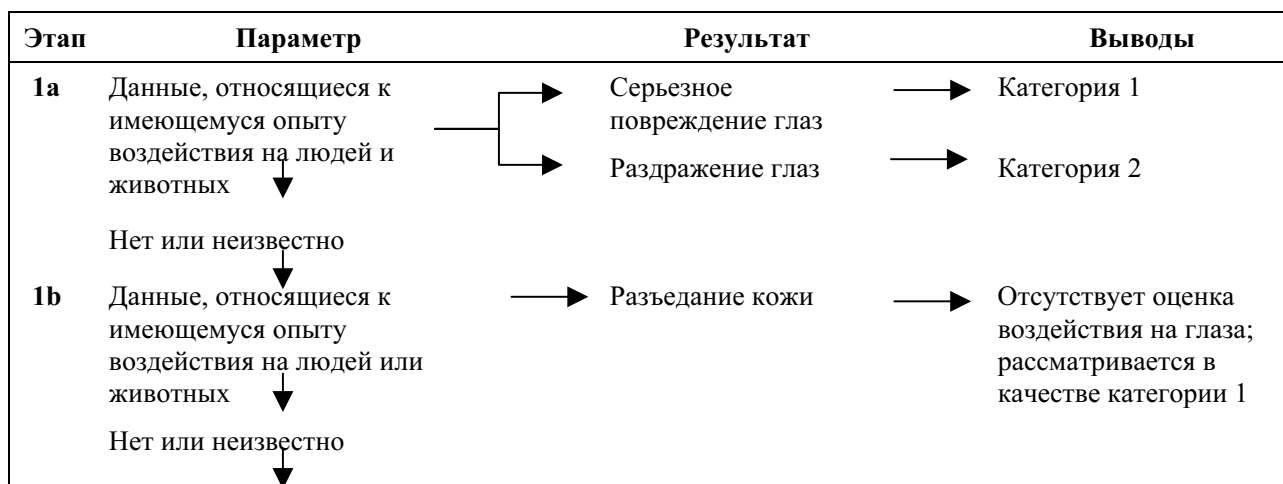
3.3.2.5 При определении необходимости испытания *in vivo* на предмет раздражения глаз следует использовать всю вышеупомянутую информацию, имеющуюся по соответствующему химическому веществу. Хотя информация может быть получена в результате оценки единичных параметров в пределах соответствующего яруса (например, едкие щелочи с крайними значениями pH следует рассматривать как местные разъедающие вещества), предпочтительно учесть всю совокупность имеющейся информации, чтобы сделать глобальные выводы. Это особенно верно, когда имеется информация о некоторых, но не всех параметрах. В целом первостепенное внимание следует уделять суждению экспертов, учету имеющегося опыта воздействия вещества на человека, и далее по степени важности результатам испытания на предмет раздражения кожи и хорошо проверенных альтернативных методов. По возможности следует избегать испытания воздействия разъедающих веществ на животных.

3.3.2.6 В соответствующих случаях следует рассмотреть вопрос о применении ярусного подхода к оценке первоначальной информации, признавая при этом, что не все элементы могут быть уместными в некоторых случаях. Ярусный подход, поясняемый на рис. 3.3.1, был разработан при содействии со стороны национальных (международных) центров и комитетов для испытаний и проверки альтернатив проведению испытаний на животных в ходе рабочего совещания, состоявшегося в Солне, Швеция².

3.3.2.7 Когда данные, необходимые для такой стратегии проведения испытаний не могут быть получены, предлагаемый ярусный подход к проведению испытаний обеспечивает хорошее руководство относительно того, как организовать имеющуюся информацию об испытываемом материале и принять обоснованное решение об оценке опасности и ее классификации, причем в идеальном случае без проведения новых испытаний на животных.

Рис. 3.3.1: Стратегия проведения испытаний и оценки на предмет серьезного повреждения и раздражения глаз

(см. также: "Стратегия испытания и оценки на предмет раздражения/разъедания кожи", рис. 3.2.1)



Продолжение на следующей странице

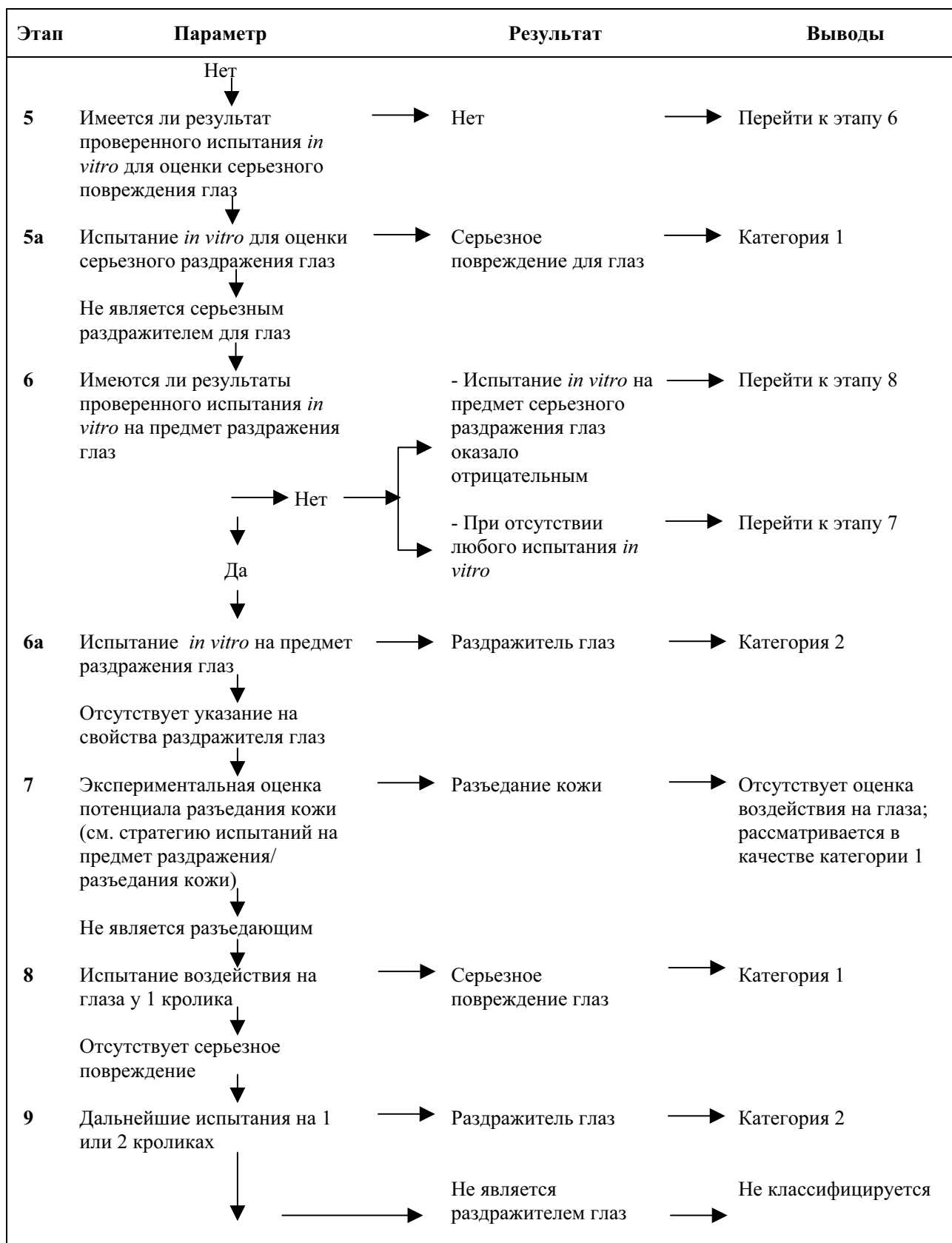
² OECD (1996)/ Final Report of the OECD Workshop on Harmonisation of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Document ENV/MC/TG(96)9 (<http://www.oecd.org/ehs/test.background.htm>).

Рис. 3.3.1 (продолж.): Стратегия проведения испытаний и оценки на предмет серьезного повреждения и раздражения глаз

Этап	Параметр	Результат	Выводы
1с	Данные, относящиеся к имеющемуся опыту воздействия на людей или животных ↓ Нет или неизвестно	→ Раздражитель кожи	→ Отсутствует оценка воздействия на глаза; рассматривается в качестве категории 2
2а	Зависимость "структура-активность"/зависимость "структура-свойство" (ЗСА/ЗСС) ↓ Нет или неизвестно	→ Серьезное повреждение глаз	→ Категория 1
2b	Зависимость "структура-активность"/зависимость "структура-свойство" (ЗСА/ЗСС) ↓ Нет или неизвестно	→ Раздражение глаз	→ Отсутствует оценка воздействия на глаза; рассматривается в качестве категории 2
2с	Зависимость "структура-активность"/зависимость "структура-свойство" (ЗСА/ЗСС) ↓ Нет или неизвестно	→ Разъедание кожи	→ Отсутствует оценка воздействия на глаза; рассматривается в качестве категории 1
3а	рН/остаточная кислотность или щелочность ↓	→ рН ≥ 11,5 или рН ≤ 2 (с учетом остаточной кислотности или щелочности)	→ Категория 1
3b	2 < рН < 11,5 (отсутствует буферный потенциал) ↓		
4	Другая информация, указывающая на то, что материал разъедает кожу ↓ Нет	→ Да	→ Отсутствует оценка воздействия на глаза; рассматривается в качестве категории 1

Продолжение на следующей странице

Рис. 3.3.1 (продолж.): Стратегия проведения испытаний и оценки на предмет серьезного повреждения и раздражения глаз



ПРИМЕЧАНИЯ к рис. 3.3.1:

Этап 1a/b: Данные, относящиеся к имеющемуся опыту воздействия на людей или животных: ранее полученная информация о раздражении глаз и разъедании кожи приводится отдельно, поскольку следует принимать во внимание оценку разъедания кожи, если отсутствует информация о локальном воздействии на глаза. Анализ ранее полученного опыта контактов с химическими веществами может указывать на серьезное повреждение глаз, разъедание и раздражение, что потенциально оказывает воздействие как на кожу, так и на глаза:

- i) Этап 1a – надежное определение раздражения глаз на основе опыта воздействия на людей или животных – зависит от оценки экспертов: в большинстве случаев опыт воздействия на людей основан на случайных событиях, и, таким образом, локальное воздействие, обнаруженное после такого случая, следует сопоставлять с классификационными критериями, установленными для оценки данных испытаний на животных;
- ii) Этап 1b – оценка данных о разъедании кожи – вещества, разъедающие кожу, не следует вводить в виде капель в глаза животных; такие вещества следует рассматривать как наносящие серьезный ущерб также и глазам (категория 1).

Этап 2a/b: ЗСА (зависимость "структура–активность")/ЗСС (зависимость "структура–свойство") для раздражения глаз и разъедания кожи показаны отдельно, однако на практике, вероятно, будут рассматриваться параллельно. Этот этап следует завершить использованием проверенных и принятых подходов ЗСА/ЗСС. Анализ ЗСА/ЗСС может выявить серьезный ущерб глазам, разъедание и раздражение как для кожи, так и для глаз: i) Этап 2a – надежное определение раздражения глаз лишь с помощью теоретических оценок – в большинстве случаев это будет пригодно только для веществ, аналогичных агентам с хорошо известными свойствами. ii) Этап 2c – теоретическая оценка разъедания кожи – вещества, разъедающие кожу не следует закапывать в глаза животных; такие вещества следует рассматривать в качестве приводящих к серьезному повреждению также и для глаз (категория 1).

Этап 3: Крайние значения рН как < 2 и $> 11,5$ могут указывать на серьезное локальное воздействие, особенно в сочетании с оценкой остаточной кислотности или щелочности; вещества, проявляющие такие физико-химические свойства, следует рассматривать в качестве приводящих к серьезным повреждениям для глаз (категория 1).

Этап 4: Следует использовать любую доступную информацию, включая опыт воздействия на людей. Однако эту информацию следует ограничивать той, которая была получена ранее (например, результаты кожных испытаний ЛД₅₀ или накопленной информации о разъедании кожи).

Этап 5: Должны применяться являться альтернативные методы для оценки раздражения глаз/ или серьезного повреждения глаз (например, необратимое помутнение роговицы), которые оценивались в соответствии с международно согласованными принципами и критериями (см. пункт 1.3.2 главы 1.3).

Этап 6: В данный момент этот этап не представляется достижимым в ближайшем будущем. Необходимо разработать проверенные альтернативные методы для надежной оценки (необратимого) раздражения глаз.

Этап 7: При отсутствии любой другой соответствующей информации необходимо добиваться этого путем проведения международно признанных испытаний на разъедание/раздражение, прежде чем переходить к испытаниям на раздражение на глазах кролика. Это должно проводиться на поэтапной основе. При возможности этого следует достигать с использованием проверенных утвержденных методов проверки разъедания кожи *in vitro*. При отсутствии таких возможностей оценку следует завершить с использованием испытаний на животных (см. стратегию для раздражения/разъедания кожи, пункт 3.2.2).

Этап 8: Поэтапная оценка раздражения глаз *in vivo*. В случае, если ограниченное испытание на одном кролике показывает серьезное повреждение глаз, дальнейшие испытания не являются необходимыми.

Этап 9: Лишь два животных могут быть использованы для проведения испытаний на раздражение (включая одно, используемое для оценки возможного серьезного воздействия), если испытания по этим двум животным дают совпадающие явные реакции раздражения или отсутствия раздражения. В случае различных или пограничных реакций необходимо испытание на третьем животном. В зависимости от результата такого испытания на трех животных может потребоваться или не потребоваться проведение классификации.

3.3.2.8 *Необратимые последствия для глаз/серьезное повреждение глаз (категория 1)*

Для веществ, имеющих потенциал нанесения серьезного повреждения глазам, принята единая согласованная категория опасности. Эта категория опасности 1 (необратимое воздействие на глаза) включает перечисляемые ниже критерии. Наблюдения включают животных с повреждениями роговицы класса 4 и другие серьезные реакции (например, разрушение роговицы), наблюдаемые в любое время в ходе проведения испытания, а также стойкое помутнение роговицы, обесцвечивание роговицы красителем, адгезия, паннус и нарушение функции радужной оболочки или другие последствия, нарушающие зрение. В этом контексте стойкими повреждениями считаются такие, которые не являются полностью восстанавливаемыми в период наблюдения, обычно длящийся 21 день. Классификация опасности: категория 1 также содержит вещества, отвечающие критериям помутнения роговицы ≥ 3 или ирита $> 1,5$, обнаруживаемые при проведении глазного испытания по Дрэзу на кроликах, поскольку серьезные повреждения, подобные этим, обычно не восстанавливаются в течение периода наблюдения продолжительностью в 21 день.

Таблица 3.3.1: Категории необратимых последствий для глаз

Категория 1 раздражения глаза (необратимые последствия для глаза) представляет собой испытываемый материал, на котором проявляется:

- по крайней мере у одного животного имеются последствия для роговицы, радужной оболочки или конъюнктивы, которые, как ожидается, не являются восстанавливаемыми или не полностью восстанавливаются в течение обычного периода наблюдения продолжительностью в 21 день; и/или
- по крайней мере у 2 из 3 испытываемых животных наблюдается положительная реакция: помутнение роговицы ≥ 3 и/или ирит $> 1,5$, рассчитанные в виде средних коэффициентов исходя из длительности испытания в 24, 48 и 72 часа после установки испытываемого материала.

Использование данных о людях обсуждается в разделе *Цель, охват и применение* (глава 1.1, пункт 1.1.2.5 с)) и *Классификация опасных веществ и смесей* (глава 1.3, пункт 1.3.2.4.7).

3.3.2.9 *Обратимые последствия для глаз (категория 2)*

Для веществ, обладающих потенциальной способностью вызывать обратимое раздражение глаз, принята одна категория. Эта единая категория опасности обеспечивает возможность установления подкатегории в пределах категории для веществ, вызывающих раздражение глаз, являющееся обратимым в течение периода наблюдения продолжительностью в 7 дней.

Органы, желающие применять единую категорию для классификации "раздражение глаз", могут использовать общую согласованную категорию 2 (раздражение глаз); другие могут пожелать проводить разграничение между категорией 2А (раздражение глаз) и категорией 2В (слабое раздражение глаз).

Таблица 3.3.2: Категории обратимых последствий для глаз

Раздражитель глаз категории 2А (раздражение глаз) представляет собой испытуемый материал, дающий:

- по крайней мере у 2 из 3 испытуемых животных положительную реакцию:
помутнение роговицы ≥ 1 и/или
ирит ≥ 1 , и/или
покраснение конъюнктивы ≥ 2 , и/или
отек конъюнктивы (хемоз) ≥ 2 ,
- рассчитанную в виде средних коэффициентов после 24, 48 и 72 часов после установки испытуемого материала, и
- полное восстановление происходит в течение периода наблюдения, обычно составляющего 21 день.

В пределах этой категории раздражитель глаз рассматривается в качестве **слабого раздражителя глаз (категория 2В)**, когда перечисленные выше последствия являются полностью восстанавливаемыми в течение 7 дней наблюдения.

Для химических веществ, имеющих явно выраженную переменность в том, что касается реакции животных, эта информация может учитываться при определении классификации.

3.3.3 Критерии классификации для смесей

3.3.3.1 Классификация смесей, когда имеются данные о смеси в целом

Смесь классифицируется с использованием критериев для веществ и с учетом стратегии испытания и оценки, использованных для получения данных для этих классов опасности.

В отличие от других классов опасности имеются альтернативные виды испытаний на предмет разъедания кожи некоторыми видами химических веществ, которые могут давать точный результат для целей классификации, будучи при этом простыми и относительно недорогими. При рассмотрении вопроса об испытании смеси производителям рекомендуется использовать ярусную стратегию использования всей совокупности данных, в том виде как она включена в критерии для классификации веществ на предмет разъедания кожи и серьезного повреждения глаз и раздражения глаз, для того чтобы помочь обеспечить проведение точной классификации, а также избежать ненужных испытаний на животных. Смесь рассматривается как вызывающая серьезное повреждение глаз (категория 1 для глаз), если она имеет рН в размере 2 или менее или 11,5 или более. Если рассмотрение остаточной щелочности/кислотности предполагает, что вещество или препарат могут не обладать потенциалом нанесения серьезного повреждения глазам, несмотря на низкое или высокое значение рН, то необходимо проведение дальнейших испытаний для подтверждения этого, причем предпочтительно путем использования соответствующего проверенного *in vitro* испытания.

3.3.3.2 Классификация смесей, когда отсутствуют данные о смеси в целом: принципы экстраполяции

3.3.3.2.1 Когда сама смесь не испытывалась на предмет определения разъедаемости кожи или потенциала для серьезных последствий повреждения или раздражения глаз, однако имеются достаточные данные об отдельных компонентах и аналогичных испытанных смесях для адекватной характеристики опасности, представляемой данной смесью, эти данные будут использоваться в соответствии со следующими согласованными правилами экстраполяции. Это обеспечивает, что в процессе классификации в максимально возможной степени используются имеющиеся данные для характеристики опасностей, представляемых смесью, без необходимости проведения дополнительных испытаний на животных.

3.3.3.2.2 *Разбавление*

Если смесь разбавляется разбавителем, который отнесен к эквивалентному или более низкому классу нанесения серьезного повреждения/раздражения глаз, чем наименее повреждающий/раздражающий первоначальный компонент, и который, как ожидается, не оказывает воздействия на разъедающее/раздражающее воздействие других компонентов, то новая смесь может быть отнесена к классу, эквивалентному первоначальной смеси. Альтернативным образом мог бы применяться метод, поясняемый в пункте 3.3.3.3.

3.3.3.2.3 *Различия между партиями продукции*

Можно исходить из того, что потенциал раздражения/серьезного повреждения одной партии сложной смеси в основном равноценен этим характеристикам другой партии того же коммерческого продукта, произведенного тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие, изменяющее токсичность данной партии. В таком случае требуется проводить новую классификацию.

3.3.3.2.4 *Концентрация смесей, принадлежащих к наивысшему классу серьезного повреждения/раздражения глаз*

Если испытанная смесь, отнесенная к высшей категории серьезного повреждения глаз, является концентрированной, то более концентрированную смесь следует относить к наивысшей категории серьезного повреждения глаз без проведения дополнительных испытаний. Если испытанная смесь, отнесенная к высшей подкатегории для раздражения кожи/глаз, является концентрированной или не содержит компонентов, наносящих серьезное повреждение глазам, то более концентрированную смесь следует относить к высшей категории раздражения без проведения дополнительных испытаний.

3.3.3.2.5 *Интерполирование внутри одной категории токсичности*

В случае трех смесей с идентичными компонентами, когда смеси А и В относятся к одной и той же категории токсичности, наносящей ущерб в виде раздражения/серьезного повреждения глаз, а смесь С состоит из токсически активных компонентов в концентрации, промежуточной между концентрацией компонентов в смесях А и В, то смесь С следует относить к той же категории раздражения/серьезного повреждения глаз, что и смеси А и В.

3.3.3.2.6 *Схожие в значительной мере смеси*

Если:

- a) имеются две смеси
 - i) А + В
 - ii) С + В;
- b) концентрация компонента В является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента А в смеси i) равна концентрации компонента С в смеси ii);
- d) данные, касающиеся классификации компонентов А и С на предмет раздражения/серьезного раздражения глаз, имеются в наличии и равноценны, т.е. если смесь i) уже классифицирована путем испытаний, то смесь ii) может быть отнесена к той же категории.

3.3.3.2.7 *Аэрозоли*

Аэрозольная форма смеси может быть отнесена к той же категории опасности, как и форма смеси в неаэрозольной форме, при условии что добавленный газ-вытеснитель не оказывает воздействия на раздражающие или разъедающие свойства смеси при распылении³.

³ Принцип экстраполяции применяется к используемой в отношении аэрозолей классификации опасностей, однако признается необходимость оценки потенциала "механического" повреждения глаза физической силой распыления.

3.3.3.3 *Классификация смесей, когда имеются данные по всем компонентам или только по некоторым компонентам смеси*

3.3.3.3.1 В целях использования всех имеющихся данных для целей классификации свойств смеси, приводящих к раздражению/серьезному повреждению глаз, были сделаны и применяются при необходимости в рамках ярусного подхода следующие допущения:

"Соответствующими компонентами" смеси являются те, которые присутствуют в концентрациях 1% (вес/вес для твердых веществ, жидкостей, пыли, тумана и пара и объем/объем для газов) или выше, если только не сделано допущение (например, в случае разъедающих компонентов), что компонент, присутствующий в концентрации менее 1%, тем не менее может учитываться для классификации смеси на предмет раздражения/серьезного повреждения глаз.

3.3.3.3.2 В целом подход к классификации смесей в качестве раздражающих или серьезно повреждающих глаза, когда имеются данные по компонентам, но не по смеси в целом, основан на теории аддитивности, состоящей в том, что каждый разъедающий или раздражающий компонент вносит вклад в общие раздражающие или разъедающие свойства смеси в пропорции к его силе и концентрации. Весовой коэффициент 10 используется для разъедающих компонентов, когда они присутствуют в концентрации ниже предельной концентрации для классификации в категорию 1, но при концентрации, которая будет обосновывать классификацию смеси в качестве раздражителя. Смесь классифицируется как серьезно повреждающая глаза или раздражающая глаза, когда сумма концентраций таких компонентов превышает пороговые значения/предельные значения концентрации.

3.3.3.3.3 В таблице 3.3.3 приводятся пороговые значения/предельные значения концентрации для использования при определении того, следует ли классифицировать смесь как раздражающую или как серьезно повреждающую глаза.

3.3.3.3.4 Особую тщательность следует проявлять при классификации некоторых видов химических веществ, таких как кислоты и основания, неорганические соли, альдегиды, фенолы и поверхностно активные вещества. Этот подход, поясняемый в пунктах 3.3.3.3.1 и 3.3.3.3.2, может не срабатывать, поскольку многие из таких веществ являются разъедающими и раздражающими при концентрациях < 1%. Для смесей, содержащих сильные кислоты и основания, в качестве классификационного критерия следует использовать pH (см. пункт 3.3.3.1), поскольку pH будет являться лучшим показателем серьезности ущерба глазам, чем предельные концентрации из таблицы 3.3.3. Смесь, содержащую разъедающие или раздражающие компоненты, которые не могут быть классифицированы на основе аддитивного подхода, применяемого в таблице 3.3.3, вследствие химических характеристик, которые делают этот подход неработающим, следует относить к категории 1 для глаз, если она содержит $\geq 1\%$ разъедающего компонента, и к категории 2 для глаз, когда она содержит $\geq 3\%$ раздражающего компонента. Классификация смесей с компонентами, для которых не может применяться подход, рассматриваемый в таблице 3.3.3, кратко излагается в таблице 3.3.4.

3.3.3.3.5 Иногда надежные данные могут показывать, что обратимое/необратимое воздействие на глаза какого-либо компонента не будет очевидным при его присутствии на уровне выше общих пороговых значений/предельных значений концентрации, упомянутых в таблице 3.3.3 и 3.3.4. В этих случаях смесь могла бы классифицироваться исходя из таких данных (см. также пункт 1.3.3.2 – "*Использование пороговых значений/предельных значений концентрации*"). Иногда, когда ожидается, что разъедание/раздражение кожи или обратимые/необратимые последствия для глаз от воздействия компонента не будут очевидны, когда он присутствует на уровне выше общей концентрации от пороговых значений, упомянутых в таблицах 3.3.3 и 3.3.4, может быть рассмотрен вопрос о проведении испытания смеси. В этих случаях следует применять ярусную стратегию учета совокупности имеющихся данных, которая поясняется на рис. 3.3.1 пункта 3.3.2 и подробно поясняется в настоящей главе.

3.3.3.3.6 В случае, если имеются данные, показывающие, что компонент(ы) может являться разъедающим или раздражающим при концентрации < 1% (разъедающий) или < 3% (раздражающий), то смесь следует классифицировать соответствующим образом (см. также пункт 1.3.3.2 "*Использование пороговых значений/предельных значений концентрации*").

Таблица 3.3.3: Концентрация компонентов смеси, отнесенной к каждой категории 1 и/или категории 1 или 2 для глаз, определяющая классификацию смесей в качестве опасной для глаз (категория 1 или 2)

Сумма компонентов классифицирована как:	Концентрация, определяющая классификацию смеси в качестве вызывающей:	
	Необратимые последствия для глаз	Обратимые последствия для глаз
	Категория 1	Категория 2
Категория 1 для глаз или кожи	≥ 3%	≥ 1%, но < 3%
Категория 2/2A для глаз		≥ 10%
(10 × Категория 1 для глаз) + Категория 2/2A для глаз		≥ 10%
Категория 1 для кожи + Категория 1 для глаз	≥ 3%	≥ 1%, но < 3%
10 × (Категория 1 для кожи + Категория 1 для глаз) + Категория 2A/2B для глаз		≥ 10%

Таблица 3.3.4: Концентрация компонентов смеси, для которой не применяется аддитивный подход, определяющая классификацию смеси в качестве опасной для глаз

Компонент:	Концентрация:	Смесь классифицирована в качестве оказывающей воздействие на глаза
Кислота с pH ≤ 2	≥ 1%	категория 1
Основание с pH ≥ 11,5	≥ 1%	категория 1
Другие разъедающие (категория 1) компоненты, для которых не применяется принцип аддитивности	≥ 1%	категория 1
Другие раздражающие (категория 2) компоненты, для которых не применяется принцип аддитивности, включая кислоты и основания	≥ 3%	категория 2

3.3.4 Указание на опасность

Общие и конкретные соображения, касающиеся требований к маркировке, приводятся в разделе *Указание на опасность: маркировка* (глава 1.4). В приложении 2 содержатся резюмирующие таблицы по классификации и маркировке. Приложение 3 содержит примеры предупреждений и пиктограмм, которые могут быть использованы в случаях, разрешенных компетентным органом. Также включены дополнительные ссылки на источники, содержащие рекомендации по использованию предупредительной информации.

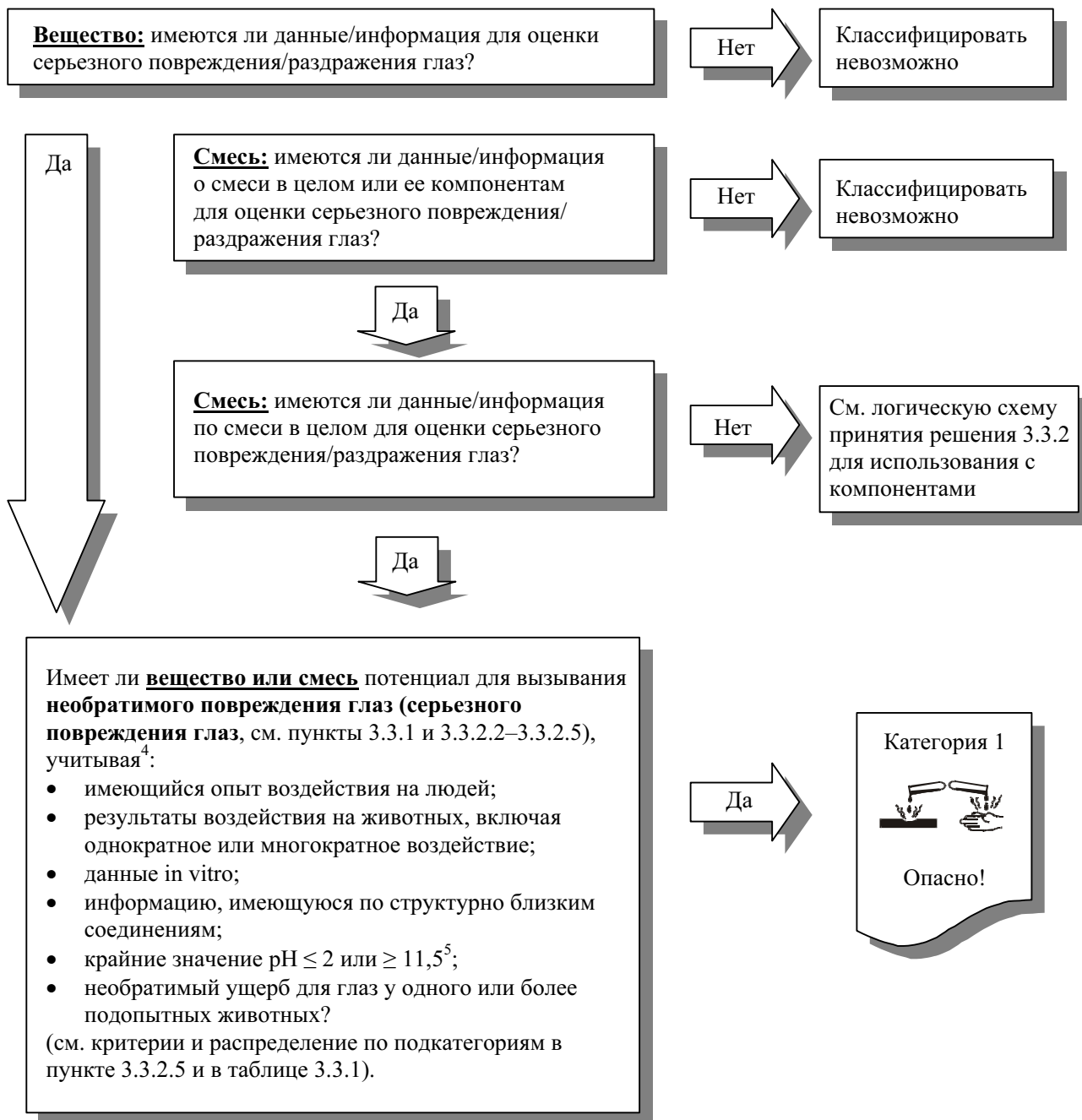
Таблица 3.3.5: Элементы знака опасности, касающиеся серьезного повреждения/раздражения глаз

	Категория 1	Категория 2A	Категория 2B
Символ	Символ разъедания	Восклицательный знак	Символ не используется
Сигнальное слово	Опасно!	Осторожно!	Осторожно!
Обозначение опасности	Вызывает серьезное повреждение глаз	Вызывает серьезное раздражение глаз	Вызывает раздражение глаз

3.3.5 Логическая схема принятия решения

Приводимая ниже логическая схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации, а представлена здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за классификацию, настоятельно рекомендуется предварительно изучить критерии и использовать их в ходе принятия решения.

Логическая схема принятия решения 3.3.1 для серьезного повреждения/раздражения глаз



Продолжение на следующей странице

⁴ Подробности в отношении проведения испытаний и оценки содержатся на рис. 3.3.1.

⁵ Включая, при необходимости, учет остаточной кислотности/щелочности.

Нет

Является ли **вещество или смесь раздражителем глаз** (см. пункты 3.3.1, 3.3.2.2–3.3.2.4 и 3.3.2.6), учитывая⁴:

- имеющиеся опыт и данные относительно воздействия на человека при однократном и многократном воздействии;
- результаты наблюдения за животными, включая однократное или многократное воздействие;
- данные in vitro;
- имеющуюся информацию по структурно сходным соединениям;
- данные о раздражении глаз, полученные от исследования животных (см. критерии для категории 2А в пункте 3.3.2.6 таблицы 3.3.2)?

Да

Категория 2А



Осторожно!

Нет

Является ли **вещество или смесь** слабым раздражителем (см. 3.3.2.6) категории 2В, учитывая критерии, указанные в таблице 3.3.2 пункта 3.3.2.6?

Да

Категория 2В

Осторожно!

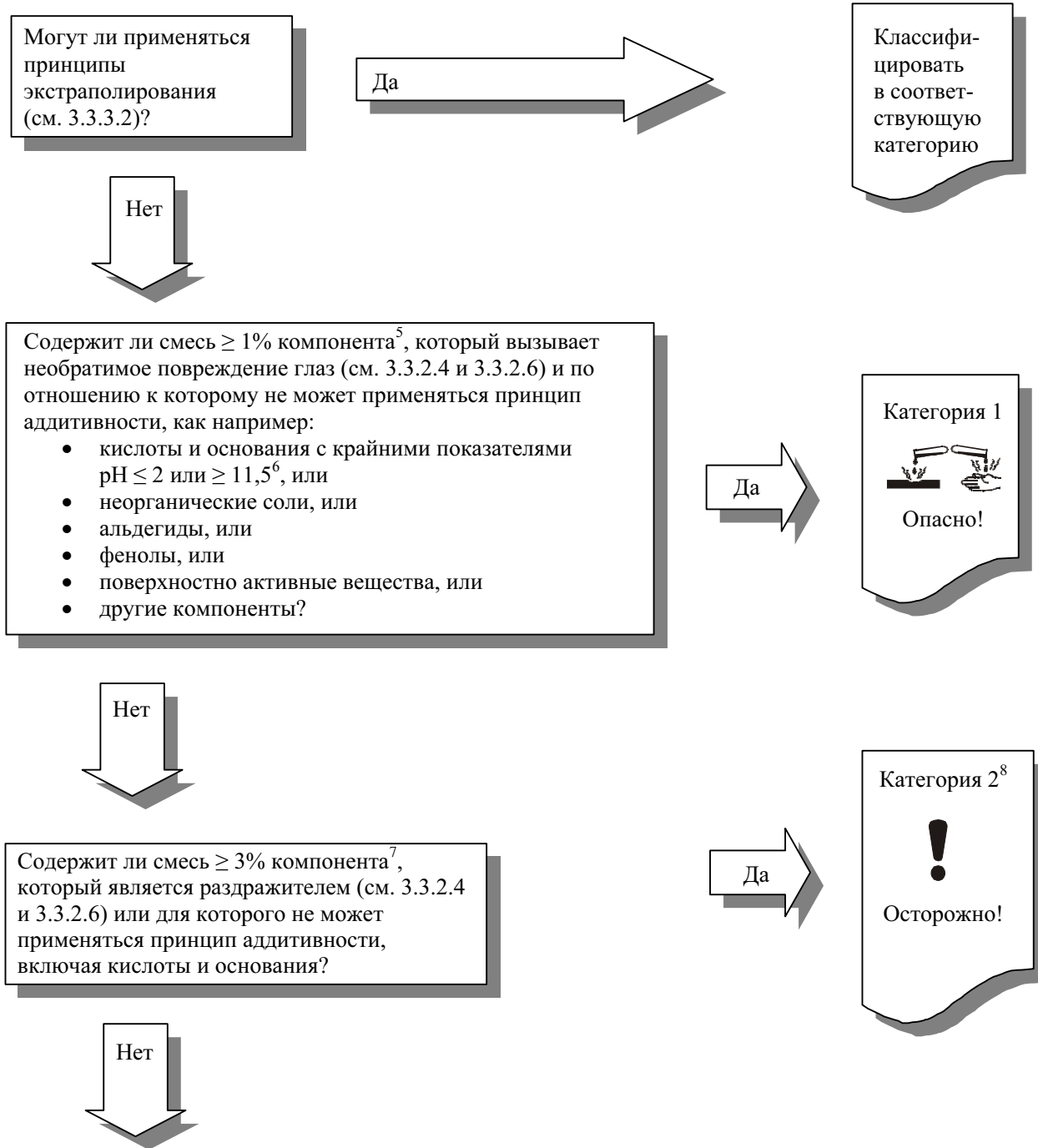
Нет

Не классифицируется

Продолжение на следующей странице

⁴ Подробности в отношении проведения испытаний и оценки содержатся на рис. 3.3.1.

**Логическая схема принятия решения 3.3.2 для серьезного повреждения/раздражения глаз:
Классификация смесей на основе информации/данных о компонентах**



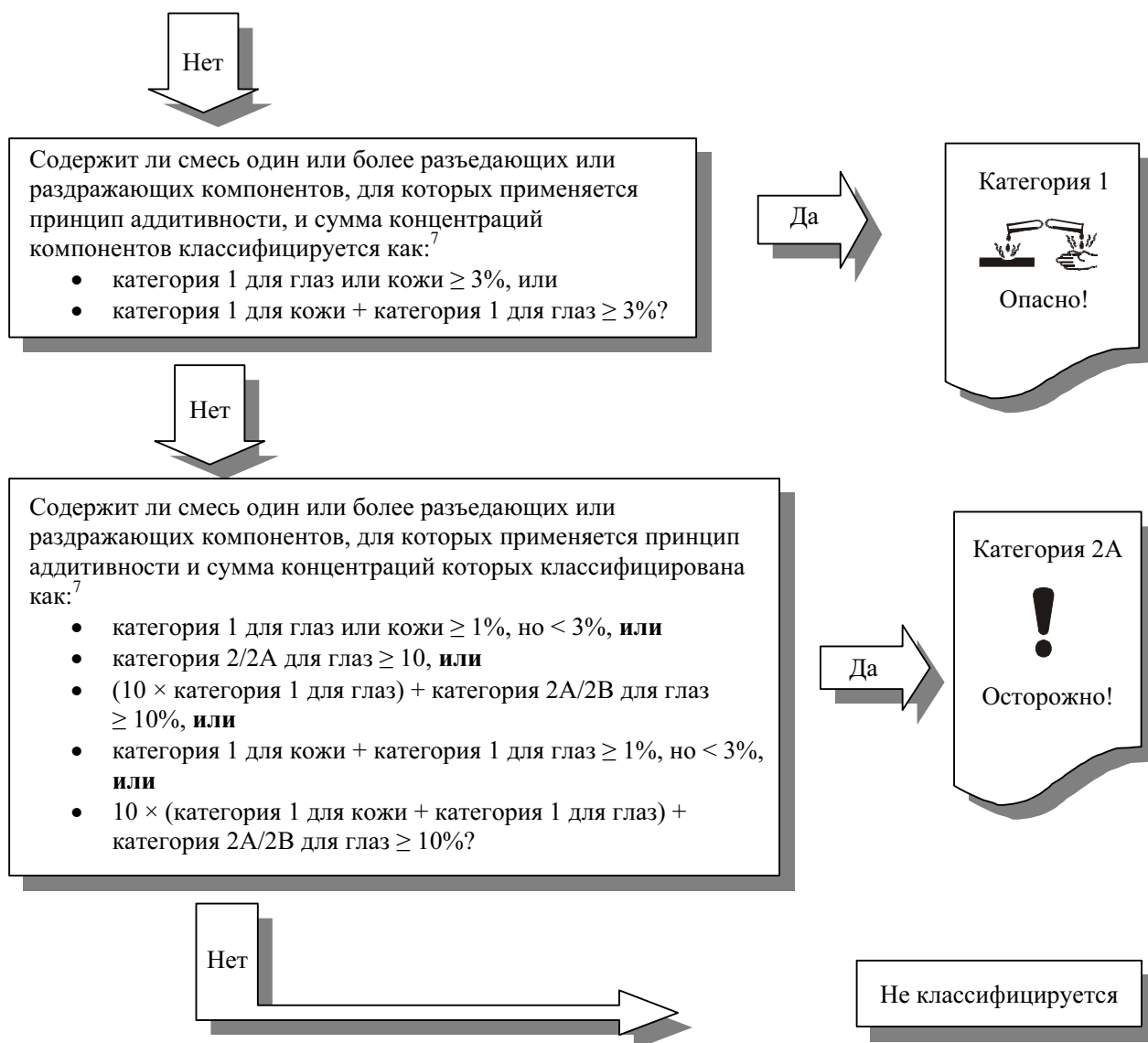
Продолжение на следующей странице

⁵ Или в соответствующих случаях $<1\%$, см. пункт 3.3.3.3.1.

⁶ Включая при необходимости учет остаточной кислотности/щелочности.

⁷ Конкретные предельные значения концентрации см. в пункте 3.3.3.3.4 настоящей главы. См. также "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 главы 1.3.

⁸ Если смесь также содержит другой разъедающий или раздражающий компонент(ы), для которого применяется принцип аддитивности, перейти к следующему этапу.



⁷ Конкретные предельные значения концентраций см. в пункте 3.3.3.3.4 настоящей главы. См. также "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 главы 1.3.

ГЛАВА 3.4

РЕСПИРАТОРНАЯ ИЛИ КОЖНАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

3.4.1 Определения

Респираторный сенсibilизатор – это вещество, которое вызывает повышенную чувствительность дыхательных путей после вдыхания соответствующего вещества¹.

Кожный сенсibilизатор – это вещество, которое вызывает аллергическую реакцию после контакта с кожей¹.

3.4.2 Критерии классификации для веществ

3.4.2.1 Респираторные сенсibilизаторы

3.4.2.1.1 Категория опасности

Вещества классифицируются как респираторные сенсibilизаторы (категория 1) в соответствии с приводимыми ниже критериями:

- при наличии у людей признаков того, что это вещество может вызывать конкретную респираторную повышенную чувствительность и/или
- имеются положительные результаты соответствующих испытаний на животных.

3.4.2.1.2 Подтверждение воздействия на людей

3.4.2.1.2.1 Подтверждение того, что какое-либо вещество вызывает конкретную респираторную повышенную чувствительность, обычно основывается на опыте воздействия на людей. В этом контексте повышенная чувствительность обычно выражается в виде астмы, однако следует также учитывать другие реакции повышенной чувствительности, такие как ринит/конъюнктивит и альвеолит. Это состояние будет иметь клинический характер аллергической реакции. Однако проявление иммунологических механизмов не является обязательным.

3.4.2.1.2.2 При рассмотрении проявлений у людей для принятия решения о классификации необходимо учитывать в дополнение к проявлениям в конкретных случаях:

- численность подвергшегося воздействию населения;
- степень воздействия.

3.4.2.1.2.3 Подтверждением упомянутого выше может быть:

- клиническая история и данные соответствующих испытаний легочной функции, относящиеся к воздействию данного вещества, подтверждаемые другими вспомогательными свидетельствами, которые могут включать:
 - иммунологическое испытание *in vivo* (например, инъекционная кожная проба);
 - иммунологическое испытание *in vitro* (например, серологический анализ);
 - исследования, которые могут указывать на другие конкретные реакции повышенной чувствительности, когда не было доказано действие иммунологических механизмов, например повторяющееся слабое раздражение, фармакологически компенсируемые последствия;

¹ Рабочее определение для целей настоящего документа.

- химическая структура, относящаяся к веществам, которые, как известно, вызывают повышенную респираторную чувствительность;
- данные бронхиальной пробы с положительным результатом с веществами, проводившиеся в соответствии с установленными руководящими принципами для определения конкретной реакции повышенной чувствительности.

3.4.2.1.2.4 Клиническая история должна включать как медицинскую, так и профессиональную историю для определения зависимости между воздействием конкретного вещества и развитием респираторной повышенной чувствительности. Соответствующая информация включает усугубляющие факторы, присутствующие как дома, так и на рабочем месте, возникновение и ход развития болезни, семейный анамнез и историю болезни соответствующего пациента. История болезни также должна включать отметки о других аллергических или связанных с дыхательными путями расстройствах, начиная с детства, а также информацию о курении.

3.4.2.1.2.5 Результаты положительной бронхиальной пробы рассматриваются для получения достаточного доказательства для классификации на их основании. Признается, однако, что на практике многие из испытаний, перечисленных выше, уже были проведены.

3.4.2.1.3 *Исследования на животных*

Данные соответствующих исследований на животных², которые могут указывать на потенциал вещества вызывать сенсibilизацию у людей³ в результате вдыхания, могут включать:

- измерения иммуноглобулина Е (IgE) и другие конкретные иммунологические параметры, например на мышах;
- конкретную пульмонарную реакцию на морских свинках.

3.4.2.2 **Сенсibilизаторы кожи**

3.4.2.2.1 *Категория опасности*

Вещества классифицируются как контактные сенсibilизаторы (категория 1) в соответствии с приводимыми ниже критериями:

- при наличии у людей симптомов, подтверждающих, что соответствующее вещество может вызвать сенсibilизацию в результате контакта с кожей у значительного числа лиц, или
- имеются положительные результаты соответствующих испытаний на животных.

3.4.2.2.2 *Особые соображения*

3.4.2.2.2.1 Для классификации вещества данные должны включать один или все следующие компоненты:

- положительные данные накожной пробы, обычно полученные в более чем одной дерматологической клинике;

² В настоящее время не существует признанных моделей исследований на животных для испытания респираторной повышенной чувствительности. В некоторых обстоятельствах могут использоваться испытания на животных, например вариант максимизационного испытания на морских свинках для определения относительной аллергенности белков. Однако эти испытания все еще нуждаются в дальнейшей проверке.

³ Механизмы, с помощью которых вещества вызывают симптомы астмы, пока еще полностью не известны. В превентивных целях эти вещества рассматриваются в качестве респираторных сенсibilизаторов. Однако если на основе данных может быть продемонстрировано, что эти вещества вызывают симптомы астмы путем раздражения только у людей с бронхиальной повышенной реактивностью, их следует рассматривать в качестве респираторных сенсibilизаторов.

- эпидемиологические исследования, показывающие аллергический контактный дерматит, вызванный данным веществом; ситуации, в которых у значительной части подвергшихся воздействию проявляются характерные симптомы, следует рассматривать особо тщательно, даже если число случаев является незначительным;
- положительные данные соответствующих исследований на животных;
- положительные данные экспериментальных исследований человека (см. пункт 1.3.2.4.7 главы 1.3);
- хорошо задокументированные случаи аллергического контактного дерматита, обычно полученные более чем в одной дерматологической клинике.

3.4.2.2.2 Положительная реакция у людей или животных обычно оправдывает классификацию. Результаты исследований животных обычно являются более надежными, чем результаты воздействия на человека. Однако в тех случаях, когда данные имеются из обоих источников, и между результатами существует противоречие, должны оцениваться качество и надежность данных из обоих источников для решения вопроса о классификации в каждом конкретном случае. Обычно данные по людям не получают в результате контролируемых экспериментов с добровольцами для целей отнесения к категориям опасности, а скорее являются частью оценки риска для подтверждения отсутствия последствий в их испытаниях на животных. Соответственно положительные данные по людям относительно контактной сенсибилизации обычно получают при рассмотрении конкретных случаев и других менее определенных исследований. Оценка данных по человеку поэтому должна осуществляться с осторожностью, поскольку частота случаев отражает в дополнение к присущим веществам свойства, такие факторы как ситуация возникновения воздействия, биологическая доступность, индивидуальная предрасположенность и принятые предупредительные меры. Отрицательные данные по человеку следует обычно использовать для отрицания положительных результатов исследований на животных.

3.4.2.2.3 Если ни одно из вышеупомянутых условий не удовлетворяется, то вещество не следует классифицировать как контактный сенсибилизатор. Однако сочетание двух и более индикаторов контактной сенсибилизации, указанных ниже, может изменить решение. Этот вопрос следует рассматривать в каждом конкретном случае.

- Изолированные случаи аллергического контактного дерматита;
- недостаточно надежные эпидемиологические исследования, например, в которых не полностью исключаются с достаточной уверенностью случайные факторы, отклонения или искажения;
- данные испытаний на животных, проводившихся в соответствии с существующими руководящими принципами, которые не отвечают требованиям для положительного результата, описанным в пункте 3.4.2.2.4.1 настоящей главы, однако которые достаточно близки к предельным значениям, чтобы рассматриваться в качестве значительных;
- положительные данные, полученные в результате применения нестандартных методов;
- положительные результаты, полученные от близких структурных аналогов.

3.4.2.2.3 *Иммунологическая контактная крапивница*

Вещества, отвечающие критериям для классификации в качестве респираторных сенсибилизаторов, могут кроме того вызывать иммунологическую контактную крапивницу. Следует учитывать возможность классификации этих веществ также в качестве контактных сенсибилизаторов. Вещества, которые вызывают иммунологическую контактную крапивницу, но не отвечают критериям для респираторных сенсибилизаторов, следует рассматривать на предмет классификации в качестве контактных сенсибилизаторов.

Не существует признанной модели для животных, с помощью которой можно было бы определять вещества, которые вызывают иммунологическую контактную крапивницу. Поэтому классификация будет обычно основана на наблюдении за людьми, что будет аналогично случаям с сенсибилизацией кожи.

3.4.2.2.4 *Исследования животных*

3.4.2.2.4.1 В тех случаях, когда в отношении сенсibilизации кожи используется испытательный метод адъювантного типа, реакция у по крайней мере 30% животных рассматривается в качестве положительной. Для метода испытания неадъювантного типа реакция по крайней мере 15% животных рассматривается в качестве положительной. Испытательные методы для сенсibilизации кожи описаны в методической рекомендации 406 ОЭСР (испытания по методу максимизации для морских свинок и испытание для морских свинок по методу Бюллера) и методической рекомендации 429 (локальные испытания для лимфатических узлов). Могут использоваться другие методы при условии, что они хорошо проверены и научно обоснованы. Испытание на мышцах на предмет распухания уха (Mouse Ear Swelling Test (MEST)) представляется надежным отсеивающим тестом для определения сенсibilизаторов от умеренных до сильных и может быть использован в качестве первого этапа при оценке потенциала сенсibilизации кожи. В случае положительного результата в ходе этого последнего испытания проведение дальнейших испытаний на морских свинках может не быть необходимым.

3.4.2.2.4.2 При оценке данных по животным, полученных в результате испытаний в соответствии с методическими рекомендациями ОЭСР или эквивалентными руководящими принципами сенсibilизации кожи, будут учитываться доли сенсibilизированных животных. Это отражает сенсibilизационный потенциал вещества по отношению к его умеренно раздражающей дозе. Эта доза может варьироваться между веществами. Более подходящая оценка сенсibilизирующего потенциала вещества могла бы проводиться при условии, если будет известна зависимость доза–реакция конкретного вещества. Эта область требует дальнейшего развития.

3.4.2.2.4.3 Существуют вещества, которые являются чрезвычайно сенсibilизирующими при малых дозах, тогда как другие требуют для сенсibilизации высокие дозы или длительное время воздействия. Для целей классификации опасности, возможно, является предпочтительным проведение разграничений между сильными и слабыми сенсibilизаторами. Однако в настоящее время системы испытаний на животных и другие системы для разбивки сенсibilизаторов на подкатегории пока еще не были проверены и приняты. Поэтому подразделение на подкатегории не следует рассматривать в качестве части системы согласования классификации.

3.4.3 **Критерии классификации для смесей**

3.4.3.1 ***Классификация смесей при наличии данных по полной смеси***

Когда для смеси имеются надежные данные хорошего качества о воздействии на человека или соответствующие исследования на подопытных животных, описание которых приводится в критериях веществ, тогда смесь может быть классифицирована на основе оценки этих данных. Следует особо тщательно подходить к оценке данных о смесях, учитывая то, что использованная доза не делает результаты неубедительными. [Специальную маркировку, требующуюся некоторыми компетентными органами, см. в примечаниях 1, 3 и 5 к таблице 3.4.1 настоящей главы.]

3.4.3.2 ***Классификация смесей при отсутствии данных для полной смеси: принципы экстраполяции***

3.4.3.2.1 В тех случаях, когда сама смесь не подвергалась испытаниям для определения ее сенсibilизирующих свойств, но имеются достаточные данные об отдельных компонентах и об аналогичных испытанных смесях для адекватной характеристики опасностей, представляемых смесью, эти данные будут использоваться в соответствии со следующими согласованными правилами экстраполяции. Это обеспечивает, что в процессе классификации используются в максимально возможной степени имеющиеся данные для характеристики опасностей смесей без необходимости проведения дополнительных испытаний на животных.

3.4.3.2.2 *Разбавление*

Если смесь разбавляется разбавителем, который не является сенсibilизатором и от которого не ожидается воздействия на сенсibilизацию других компонентов, тогда новая смесь может быть классифицирована как эквивалентная первоначальной смеси.

3.4.3.2.3 *Различия между партиями продукции*

Следует исходить из того, что сенсibiliзирующие свойства одной партии сложной смеси в основном равноценны таким свойствам другой партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различия, изменяющее сенсibiliзацию данной партии. В таких случаях требуется проводить новую классификацию.

3.4.3.2.4 *Схожие в значительной мере смеси*

Если:

- a) имеются две смеси: i) A + B
ii) C + B;
- b) концентрация компонента B является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента A в смеси i) равна концентрации компонента C в смеси ii);
- d) компонент B является сенсibiliзатором и компоненты A и C не являются сенсibiliзаторами;
- e) A и C, как ожидается, не оказывают воздействия на сенсibiliзирующие свойства компонента B.

Если смесь i) уже классифицирована путем проведения испытаний, тогда смеси ii) может быть присвоена та же категория опасности.

3.4.3.2.5 *Аэрозоли*

Аэрозольная форма смеси может быть отнесена к той же категории опасности, как и испытанная неаэрозольная форма смеси, при условии что добавленный газ-вытеснитель не оказывает воздействия на сенсibiliзирующие свойства смеси при распылении.

3.4.3.3 *Классификация смесей, когда имеются данные по всем компонентам или лишь по некоторым компонентам смеси*

Смесь следует классифицировать как респираторный или кожный сенсibiliзатор, когда по крайней мере один компонент классифицирован в качестве респираторного или кожного сенсibiliзатора и присутствует на уровне или выше соответствующего порогового значения/предельного значения концентрации для конкретной конечной точки, указанной в таблице 3.4.1, соответственно, для твердого вещества/жидкости и газа.

Таблица 3.4.1: Пороговые значения/предельные значения концентрации для компонентов смеси, классифицированных как кожные сенсibiliзаторы или респираторные сенсibiliзаторы, которые будут определять классификацию смесей

Компонент классифицирован как:	Пороговые/предельные значения концентрации, вызывающие классификацию смесей как:		
	Кожный сенсibiliзатор	Респираторный сенсibiliзатор	
	Все физические состояния	Твердое вещество/жидкость	Газ
Кожный сенсibiliзатор	≥ 0,1% (примечание 1)	–	–
	≥ 1,0% (примечание 2)	–	–
Респираторный сенсibiliзатор	-	≥ 0,1% (примечание 3)	≥ 0,1% (примечание 5)
	-	≥ 1,0% (примечание 4)	≥ 0,2% (примечание 6)

ПРИМЕЧАНИЕ 1: Если кожный сенсibiliзатор присутствует в смеси в качестве компонента при концентрации между 0,1% и 1,0%, причем предполагается наличие как ИКБ и знака опасности. Кроме того, некоторые компетентные органы могут требовать дополнительной маркировки для смесей, содержащих сенсibiliзирующий компонент в концентрации выше 0,1%. Предупредительная маркировка

для кожных сенсibilизаторов в промежутке от 0,1% до 1,0% может отличаться от предупредительной маркировки для кожных сенсibilизаторов на уровне $\geq 1,0\%$, в зависимости от требования компетентного органа. В то время как существующие пороговые значения отражают существующие системы, всеми признается, что в особых случаях может требоваться передача информации при более низких уровнях.

ПРИМЕЧАНИЕ 2: Если кожный сенсibilизатор присутствует в смеси в качестве компонента при концентрации $\geq 1,0\%$, то обычно будет ожидать наличие ИКБ, и знака опасности.

ПРИМЕЧАНИЕ 3: Если твердый или жидкий респираторный сенсibilизатор присутствует в смеси в качестве компонента в концентрации от 0,1% до 1,0%, то обычно предполагается наличие ИКБ, и знака опасности. Кроме того, некоторые компетентные органы могут требовать дополнительной маркировки для смесей, содержащих сенсibilизирующий компонент при концентрациях выше 0,1%. Предупреждающая маркировка для твердых или жидких респираторных сенсibilизаторов в концентрациях от 0,1% до 1,0% может отличаться от предупреждающей маркировки для твердых или жидких респираторных сенсibilизаторов в концентрации $\geq 1,0\%$, в зависимости от требований компетентных органов. В то время как существующие пороговые значения отражают существующие системы, всеми признается, что в особых случаях может требоваться передача информации для более низкого уровня.

ПРИМЕЧАНИЕ 4: Если твердый или жидкий респираторный сенсibilизатор присутствует в смеси в качестве компонента при концентрации $\geq 1,0\%$, то обычно ожидается наличие ИКБ и знака опасности.

ПРИМЕЧАНИЕ 5: Если газообразный респираторный сенсibilизатор присутствует в смеси в виде компонента при концентрации от 0,1% до 0,2%, то обычно ожидается наличие ИКБ и знака опасности. Кроме того, некоторые компетентные органы могут требовать дополнительной маркировки для смесей, содержащих сенсibilизирующий компонент при концентрациях выше 0,1%. Предупредительная маркировка для газообразных респираторных сенсibilизаторов в концентрации от 0,1% до 0,2% может отличаться от предупредительной маркировки для газообразных респираторных сенсibilизаторов $\geq 0,2\%$ в зависимости от требований компетентного органа, в то время как действующие пороговые значения отражают существующие системы, всеми признается, что в особых случаях может требоваться передача информации для более низкого уровня.

ПРИМЕЧАНИЕ 6: Если газообразный респираторный сенсibilизатор присутствует в смеси в качестве компонента при концентрации $\geq 0,2\%$, то обычно будет ожидать наличие ИКБ и знака опасности.

3.4.4 Указание на опасность

Общие и конкретные соображения, касающиеся требований к маркировке, приводятся в разделе *Указание на опасность: маркировка* (глава 1.4). Приложение 2 содержит резюмирующие таблицы по классификации и маркировке. Приложение 3 содержит примеры предупреждающих формулировок и пиктограмм, которые могут использоваться там, где это допускается компетентными органами. В таблице 3.4.2 ниже представлены конкретные элементы маркировок для веществ и смесей, которые отнесены к категориям респираторных и кожных сенсibilизаторов, на основе критериев, приведенных в этой главе.

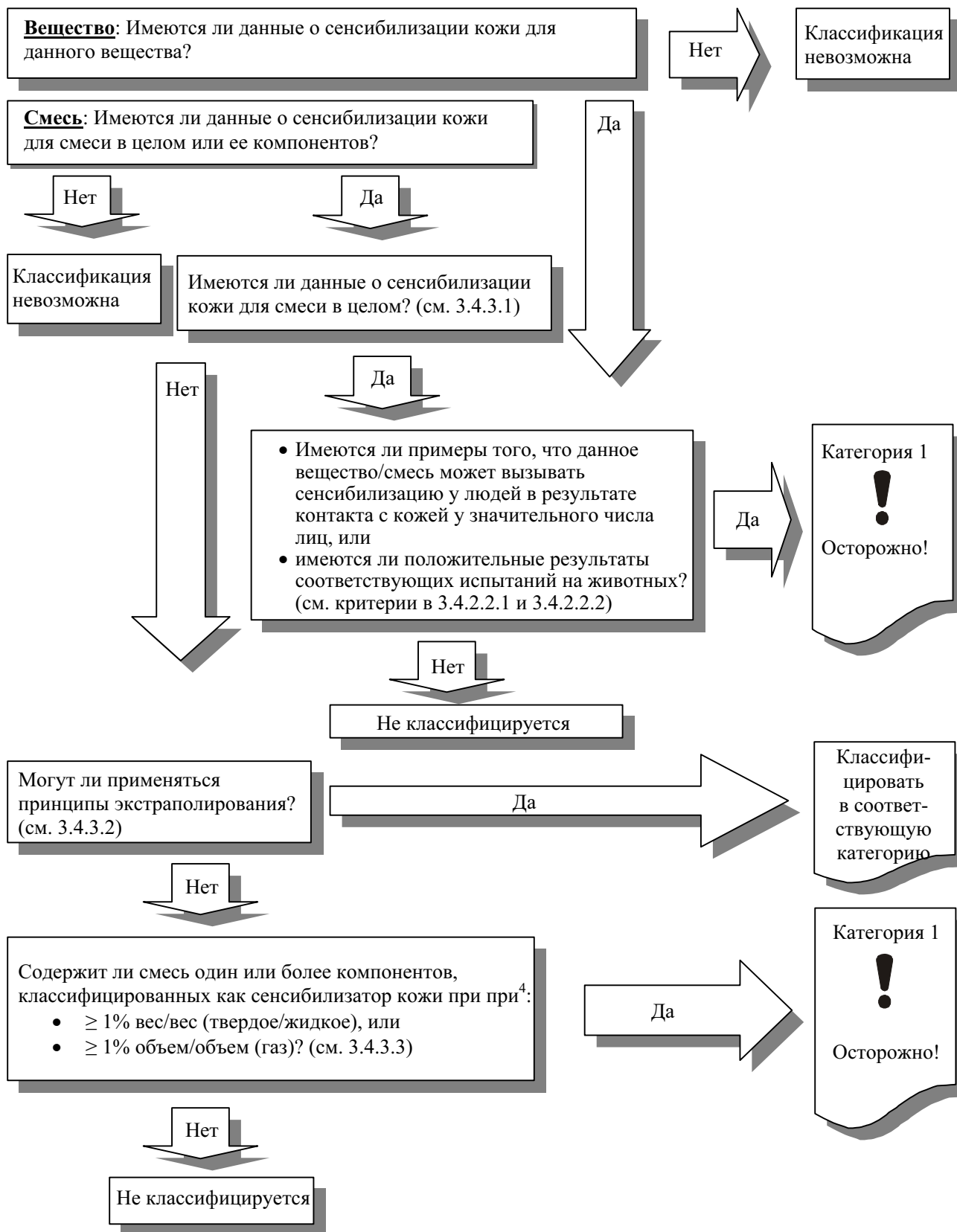
Таблица 3.4.2: Элементы маркировки по респираторной или кожной сенсibilизации

	Респираторная сенсibilизация Категория 1	Кожная сенсibilизация Категория 1
Символ	Новый символ для обозначения опасности для здоровья	Восклицательный знак
Сигнальное слово	Опасно!	Осторожно!
Указание на опасность	Может вызывать симптомы аллергии или астмы или затрудненность дыхания в случае вдыхания	Может вызывать аллергическую реакцию на коже

3.4.5 Логическая схема принятия решений

Приводимая ниже логическая схема принятия решений не является частью согласованной системы классификации, а приводится здесь в качестве дополнительной методологической рекомендации. Лицу, ответственному за классификацию, настоятельно рекомендуется изучить критерии, прежде чем приступать к принятию решения, и пользоваться ими в ходе этого процесса.

3.4.5.2 Логическая схема принятия решения 3.4.2 для сенсibilизации кожи



⁴ Конкретные предельные значения концентрации см. в "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 главы 1.3.

ГЛАВА 3.5

МУТАГЕННОСТЬ ЗАРОДЫШЕВЫХ КЛЕТОК

3.5.1 Определения и соображения общего характера

Этот класс опасности в первую очередь связан с химическими веществами, которые могут вызывать мутацию в зародышевых клетках человека и передаваться потомству. Однако испытания на мутагенность/генотоксичность *in vitro* и в соматических клетках млекопитающих *in vivo* также учитываются при классификации веществ и смесей в этом классе опасности.

В данном контексте используются общепринятые определения терминов мутагенный, мутаген, мутации и генотоксичность. *Мутация* определяется как постоянное изменение в количестве или структуре генетического материала в клетке.

Термин "мутация" применяется как к наследственным генетическим изменениям, которые могут проявляться на фенотипическом уровне, так и к основным модификациям ДНК, когда таковые являются известными (включая, например, конкретные изменения базовых пар и хромосомные транслокации). Термины *мутагены* и *мутаген* будут использоваться для агентов, приводящих к увеличению числа мутаций в популяциях клеток и/или организмов.

Более общие термины *генотоксичный* и *генотоксичность* применяются к агентам или процессам, которые изменяют структуру, информационное содержание или сегрегацию ДНК, включая те, которые повреждают ДНК, вмешиваясь в нормальные процессы воспроизводства. Результаты испытаний на генотоксичность обычно используются в качестве индикаторов мутагенных последствий.

3.5.2 Критерии классификации для веществ

3.5.2.1 Система классификации предусматривает две различные категории для мутагенов зародышевых клеток для учета веса имеющейся информации. Ниже приводится описание системы с использованием двух категорий.

3.5.2.2 Для проведения классификации рассматриваются результаты экспериментов, определяющих мутагенные и/или генотоксические последствия для репродуктивных и/или соматических клеток у подвергшихся воздействию животных. Могут также быть рассмотрены мутагенные и/или генотоксические последствия, установленные в ходе испытаний *in vitro*.

3.5.2.3 Эта система основана на понятии опасности и классифицирует химические вещества на основе присущей им способности приводить к мутациям в репродуктивных клетках. Поэтому эта система не предназначена для (количественной) оценки риска воздействия химических веществ.

3.5.2.4 Классификация исследуемых последствий в репродуктивных клетках человека производится на основе правильно проводимых и достаточно проверенных практикой испытаний, предпочтительно в соответствии с Руководящими принципами проведения испытаний ОЭСР. Оценка результатов испытаний следует производить на основе суждений экспертов, и для целей классификации следует учитывать всю имеющуюся информацию.

3.5.2.5 Примерами испытаний *in vivo* на предмет наследуемой мутагенности репродуктивных клеток являются:

испытание доминирующей летальной мутации у грызунов (ОЭСР 478)
оценка наследуемой транслокации у мышей (ОЭСР 485)
испытания на локус-специфичность у мышей

3.6.2.6 Примеры испытаний *in vivo* соматической мутагенности клеток:

испытание хромосомной аберрации костного мозга у млекопитающих (ОЭСР 475)
SPOT-тест на мышах (ОЭСР 484)
микроядерный эритроцитный тест на млекопитающих (ОЭСР 474)

Рисунок 3.5.1: Категории опасности для мутагенов репродуктивных клеток

<u>КАТЕГОРИЯ 1:</u>	Химические вещества, известные как вызывающие наследуемые мутации или которые следует рассматривать как если бы они вызывали наследуемые мутации в репродуктивных клетках человека
Категория 1А:	Химические вещества, которые известны как вызывающие наследуемые мутации в репродуктивных клетках человека <u>Критерий:</u> Положительное свидетельство из эпидемиологических исследований человека.
Категория 1В:	Химические вещества, которые следует рассматривать как вызывающие наследуемые мутации в репродуктивных клетках человека <u>Критерии:</u> <ul style="list-style-type: none">– Положительный(е) результат(ы) испытаний <i>in vivo</i> на предмет наследуемой мутагенности репродуктивных клеток млекопитающих; или– Положительный(е) результат(ы) испытаний <i>in vivo</i> на предмет соматической мутагенности клеток у млекопитающих в сочетании с некоторыми свидетельствами того, что соответствующее вещество имеет потенциал вызывать мутации репродуктивных клеток. Такое вспомогательное доказательство может, например, быть получено в результате испытаний мутагенности/генотоксичности <i>in vivo</i> в отношении репродуктивных клеток или путем демонстрации способности соответствующего вещества или его метаболита(ов) взаимодействовать с генетическим материалом репродуктивных клеток; или– Положительные результаты испытаний, показывающих мутагенные последствия в репродуктивных клетках человека без демонстрации передачи потомству; например, повышение частотности анеуплоидии сперматозоидов у подверженных воздействию людей.
<u>КАТЕГОРИЯ 2:</u>	Химические вещества, которые вызывают опасение за состояние здоровья людей в связи с возможностью вызывать наследственные мутации в репродуктивных клетках человека <u>Критерии:</u> Положительный опыт, полученный в результате экспериментов над млекопитающими и/или в некоторых случаях экспериментов <i>in vitro</i> , полученных от: <ul style="list-style-type: none">– испытаний <i>in vivo</i> на предмет соматической мутагенности клеток на млекопитающих; или– других испытаний <i>in vivo</i> на предмет соматической генотоксичности клеток, которые подтверждаются положительными результатами испытаний мутагенности <i>in vitro</i>. <u>ПРИМЕЧАНИЕ:</u> <ul style="list-style-type: none">– Химические вещества, которые дают положительные результаты при испытании <i>in vitro</i> на мутагенность у млекопитающих и которые также показывают связь активности химической структуры с известными мутагенами репродуктивных клеток, следует рассматривать на предмет классификации в качестве мутагенов категории 2.

3.5.2.7 Примерами испытаний мутагенности/генотоксичности репродуктивных клеток являются:

- a) испытания мутагенности:
испытание на сперматогонную хромосомную аберрацию у млекопитающих (ОЭСР 483)
испытание микронуклеарной сперматиды
- b) испытания генотоксичности:
обменный анализ сестринской хроматиды в сперматогонии
незапланированное синтетическое испытание ДНК (UDS) в тестикулярных клетках

3.5.2.8 Примеры испытаний на генотоксичность в соматических клетках:

внеплановое синтетическое испытание ДНК клеток печени (UDS) *in vivo* (ОЭСР 486)
замена сестринских хроматид костного мозга у млекопитающих (SCE)

3.5.2.9 Примеры испытаний мутагенности *in vitro*:

испытание *in vitro* хромосомной аберрации у млекопитающих (ОЭСР 473)
испытание генной мутации клеток *in vitro* у млекопитающих (ОЭСР 476)
испытание обратной мутации у бактерий (ОЭСР 471)

3.5.2.10 Классификацию отдельных веществ следует основывать на общем комплексе имеющейся информации с использованием заключений экспертов. В тех случаях, когда единичное правильно проведенное испытание используется для классификации, оно должно обеспечивать четкие и недвусмысленные положительные результаты. Если появляются результаты новых хорошо проверенных испытаний, то они могут также использоваться в общей совокупности учитываемой информации. Следует также учитывать значимость принимавшегося во внимание в исследовании пути поступления в организм по сравнению с методом воздействия на человека.

3.5.3 Критерии классификации для смесей

3.5.3.1 *Классификация смесей при наличии данных по полной смеси*

Классификация смесей должна основываться на имеющихся данных испытаний по отдельным компонентам смеси с использованием пороговых значений/предельных значений концентрации для компонентов, классифицированных как мутагены репродуктивных клеток. Классификация может быть модифицирована в каждом конкретном случае на основе имеющихся данных испытаний смеси в целом. В таких случаях должна быть показана убедительность результатов испытаний для смесей в целом с учетом дозы и других таких факторов, как продолжительность, данные наблюдений и анализ (например, статистический анализ, чувствительность испытания) системы испытания мутагенности репродуктивной клетки. Следует сохранять адекватную информацию, подтверждающую классификацию и предоставлять ее на рассмотрение по просьбе.

3.5.3.2 *Классификация смесей при отсутствии данных по полной смеси: принципы экстраполяции*

3.5.3.2.1 В тех случаях, когда сама смесь не испытывалась на предмет определения опасности мутагенности репродуктивной клетки, однако имеются достаточные данные об отдельных компонентах и аналогичных испытанных смесях для адекватной характеристики опасностей, представляемых смесью, эти данные должны использоваться в соответствии со следующими согласованными правилами экстраполяции. Это обеспечивает использование в процессе классификации имеющихся данных в максимально возможной степени при характеристике опасностей, представляемых смесью, без необходимости проведения дополнительных испытаний на животных.

3.5.3.2.2 *Разбавление*

Если смесь разбавлена разбавителем, который, как предполагается, не влияет на мутагенные характеристики другого компонента по отношению к зародышевой клетке, то тогда новая смесь может быть классифицирована как эквивалентная первоначальной смеси.

3.5.3.2.3 *Различия между партиями продукции*

Мутагенный потенциал по отношению к зародышевой клетке одной партии может считаться в основном эквивалентным этой характеристике другой партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие состава, изменяющее мутагенный потенциал по отношению к зародышевой клетке этой партии продукции. В последнем случае необходима новая классификация.

3.5.3.2.4 *Схожие в значительной мере смеси*

Если:

- a) имеются две смеси: i) A + B
ii) C + B;
- b) концентрация мутагенного компонента B является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента A в смеси i) равноценна концентрации компонента C в смеси ii);
- d) данные о токсичности компонентов A и C имеются в наличии и равноценны, они относятся к одной и той же категории опасности и, как предполагается, не влияют на мутагенность компонента B для репродуктивной клетки.

Если смесь i) уже классифицирована путем испытания, то смесь ii) может быть отнесена к той же категории.

3.5.3.3 *Классификация смесей при наличии данных по всем компонентам или лишь по некоторым компонентам смеси*

Смесь классифицируется в качестве мутагенной, когда по крайней мере один компонент был отнесен к мутагенной категории 1 или категории 2 и присутствует на уровне или выше соответствующего порогового значения/предельного значения концентрации, показанного ниже в таблице 3.5.1, соответственно, для категорий 1 и 2.

Таблица 3.5.1: Пороговые значения/предельные значения концентрации компонентов смесей, отнесенных к категории мутагенов репродуктивных клеток, определяющих классификацию смесей

Компонент классифицирован как:	Пороговые значения/предельные значения концентрации, определяющие классификацию смесей как:	
	мутагенная категория 1	мутагенная категория 2
Мутагенная категория 1	$\geq 0,1\%$	–
Мутагенная категория 2	–	$\geq 1,0\%$

Примечание: Пороговые значения/предельные значения концентрации в таблице по вышеприведенным твердым веществам и жидкостям (единицы вес/вес), а также по газам (единицы объем/объем).

3.5.4 **Указание на опасность**

Общие и конкретные соображения относительно требований к маркировке приводятся в разделе *Указание на опасность: маркировка* (глава 1.4). В приложении 2 содержатся резюмирующие таблицы по классификации и маркировке. Приложение 3 содержит примеры предупреждающих формулировок и пиктограмм, которые могут использоваться там, где это разрешено компетентным органом. В таблице ниже представлены конкретные элементы маркировки для веществ и смесей, классифицированных как мутагены репродуктивных клеток на основе критериев, изложенных в настоящей главе.

Таблица 3.5.2: Элементы маркировки мутагенности репродуктивных клеток

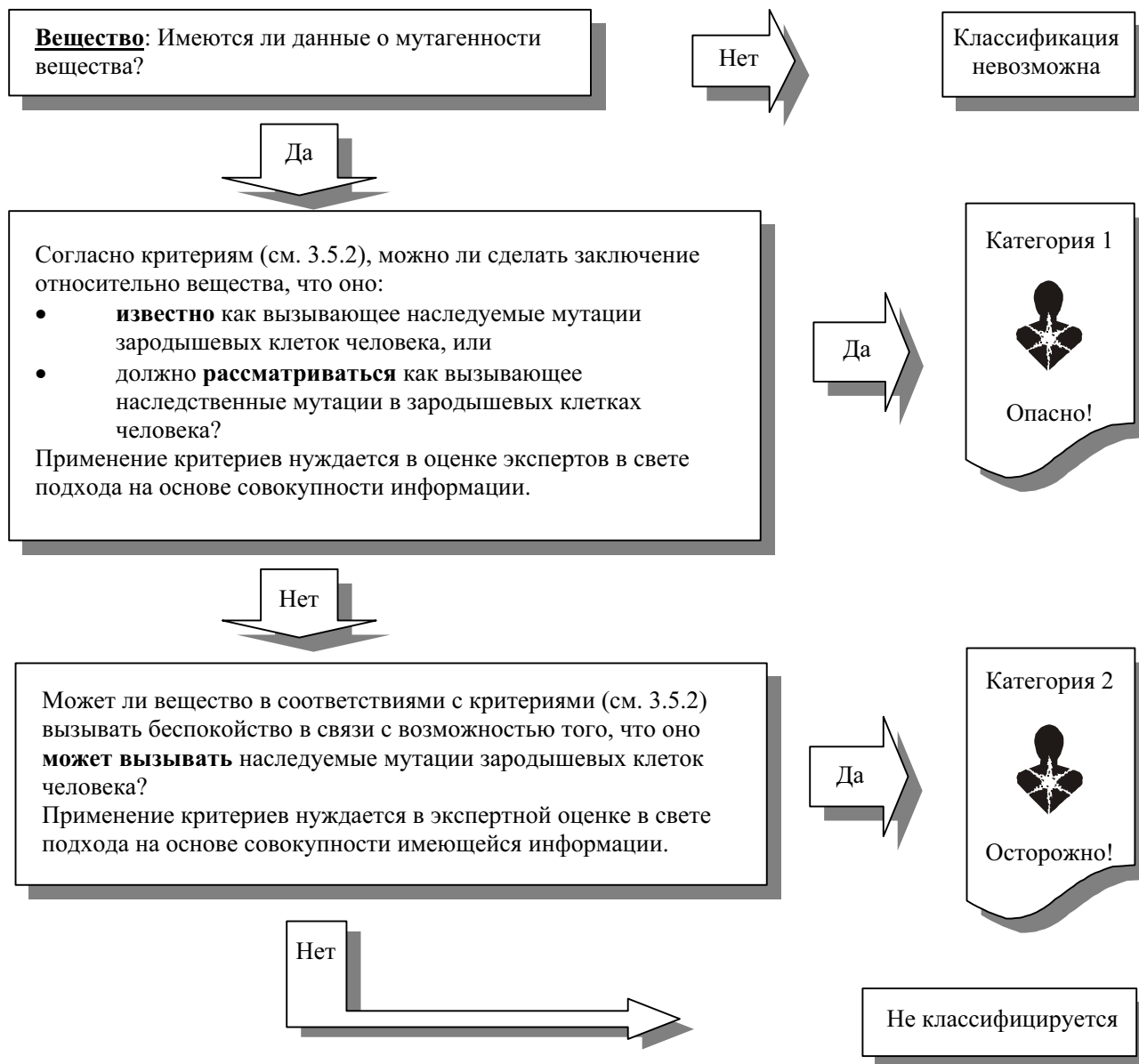
	Категория 1А	Категория 1В	Категория 2
Символ	Новый символ для обозначения опасности для здоровья	Новый символ для обозначения опасности для здоровья	Новый символ для обозначения опасности для здоровья
Сигнальное слово	Опасно!	Опасно!	Осторожно!
Обозначение опасности	Может вызывать генетические дефекты (указать путь поступления в организм в том случае, если убедительно доказано, что не существует других путей поступления, вызывающих опасность)	Может вызывать генетические дефекты (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что других путей поступления, вызывающих опасность, не существует)	Существует подозрение относительно вызывания генетических дефектов (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что других путей поступления, вызывающих опасность, не существует)

3.5.5 Схема принятия решения и руководящие указания

3.5.5.1 *Схема принятия решения относительно мутагенности репродуктивных клеток*

Приводимая ниже схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации, а представлена здесь в качестве дополнительной рекомендации. Лицу, ответственному за классификацию, настоятельно рекомендуется изучить приведенные выше критерии и использовать их в ходе принятия решения.

Схема принятия решения 3.5.1 для мутагенности зародышевых клеток: вещества



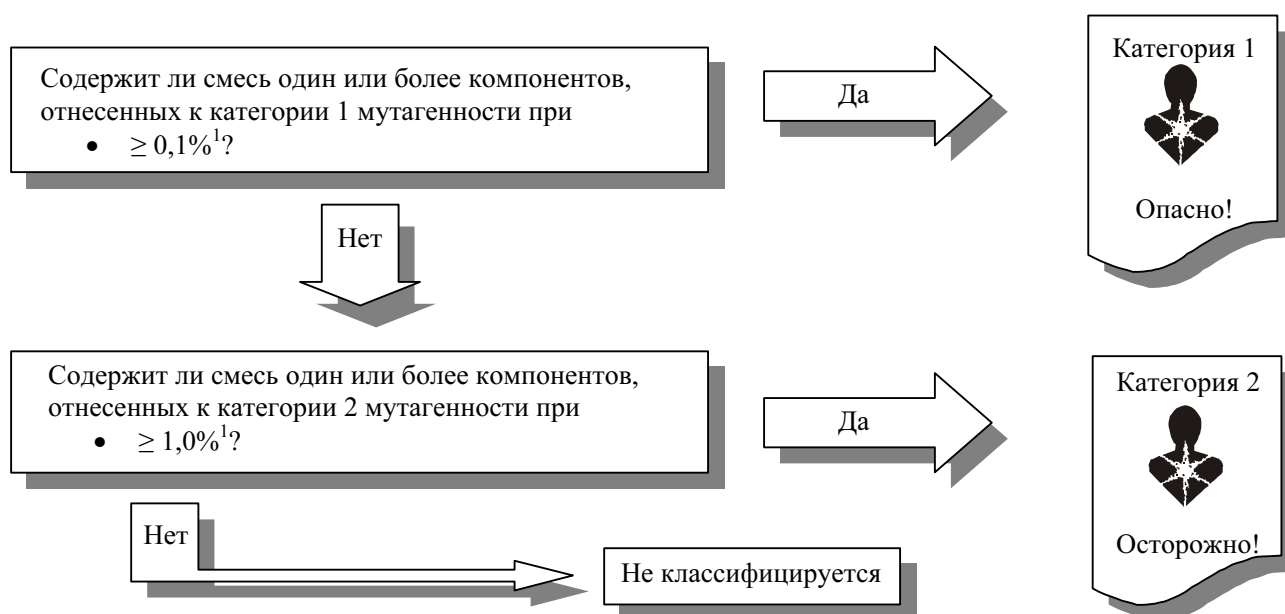
Продолжение на следующей странице

Логическая схема принятия решения 3.5.2 для мутагенности зародышевых клеток: смеси

Смесь:

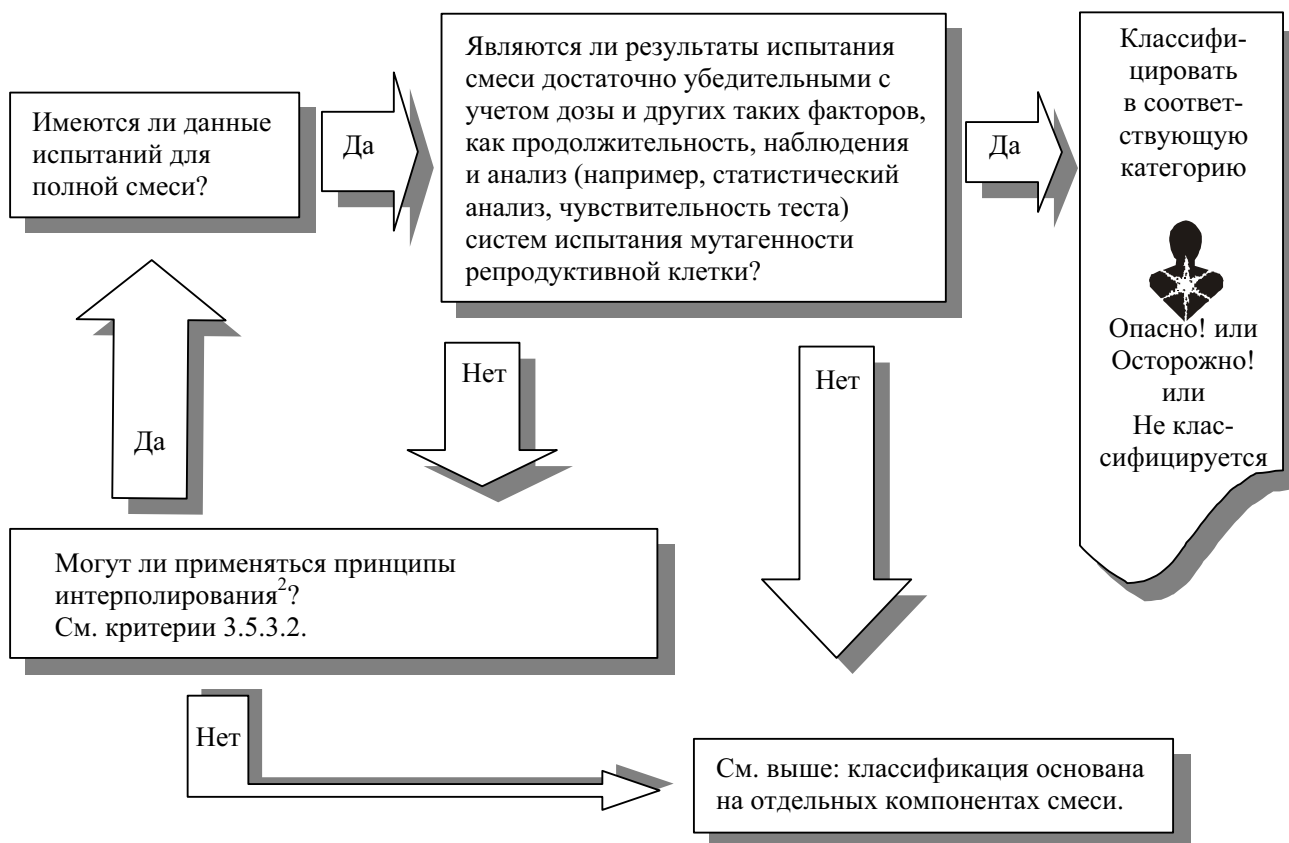
Классификация смесей основывается на имеющихся данных испытаний **отдельных компонентов** смеси с использованием пороговых значений/предельных значений концентрации для этих компонентов. Такая классификация может быть **модифицирована в конкретном случае** на основе имеющихся данных испытаний для смеси в целом или на основе принципов экстраполяции. См. Модифицированную классификацию для конкретного случая, ниже. Дополнительные подробности см. в разделе по критериям (3.5.3).

Классификация на основе отдельных компонентов смеси



¹ Конкретные предельные значения концентраций см. в разделе "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 главы 1.3 и таблицу 3.5.1 настоящей главы.

Модифицированная классификация для конкретного случая



3.5.5.2 Руководящие указания

Все более широко признается, что процесс вызванного химическими веществами онкогенеза у человека и животных связан с генетическими изменениями протоонкогенов и/или супрессивных генов новообразований в соматических клетках. Поэтому проявление мутагенных свойств химических веществ в соматических и/или репродуктивных клетках млекопитающих *in vivo* может иметь последствия для потенциальной классификации этих химических веществ в качестве канцерогенов (см. также раздел Канцерогенность, глава 3.6, пункт 3.6.2.5.3).

² Если использованы данные по другой смеси при применении принципов экстраполирования, то данные об этой смеси должны быть достаточно убедительными в соответствии с пунктом 3.5.3.1.

ГЛАВА 3.6

КАНЦЕРОГЕННОСТЬ

3.6.1 Определения

Термин *канцероген* означает химическое вещество или смесь химических веществ, которые вызывают рак или приводят к повышению его распространенности. Вещества, которые вызывают доброкачественные и злокачественные опухоли в ходе правильно проведенных экспериментальных исследований на животных, рассматриваются также в качестве возможных или подозреваемых канцерогенов человека, если только не существует серьезных доказательств того, что такой механизм образования опухоли не относится к людям.

Классификация химического вещества как представляющего канцерогенную опасность основано на присущих этому веществу свойствах и не дает информации об уровне опасности заболевания человека раком, которую может представлять использование этого химического вещества.

3.6.2 Критерии классификации для веществ

3.6.2.1 Для целей классификации на предмет канцерогенности химические вещества относят к одной из двух категорий на основе серьезности доказательств и дополнительных соображений (совокупность данных). В некоторых случаях может потребоваться конкретная классификация, основанная на пути поступления в организм.

Рисунок 3.6.1: Категории опасности для канцерогенов

<u>КАТЕГОРИЯ 1:</u>	Известные или предполагаемые канцерогены человека Помещение какого-либо химического вещества в категорию 1 производится на основе эпидемиологических и/или основанных на испытаниях на животных данных. Далее конкретное химическое вещество может быть отнесено к одной из следующих категорий:
Категория 1А:	Известно как вещество, имеющее потенциал канцерогенного воздействия на людей; отнесение химического вещества к такой категории в основном основано на данных о проявлении у человека.
Категория 1В	Предполагается, что вещество имеет потенциал канцерогенного воздействия на человека; отнесение химического вещества к этой категории в значительной степени основано на данных о проявлении у животных. На основе комплекса данных при учете дополнительных соображений такие факты могут быть получены в результате исследований человека, устанавливающих причинную связь между воздействием на человека какого-либо химического вещества и развития рака (известный канцероген человека). Альтернативным образом подтверждающие данные могут быть получены в результате экспериментов на животных, по которым существуют достаточные подтверждения, демонстрирующие канцерогенность для животных (предполагаемый канцероген человека). Кроме того, в каждом конкретном случае вынесение научного суждения может потребовать принятия решения о предполагаемой канцерогенности для человека, полученного на основе исследований, показывающих ограниченное подтверждение канцерогенности у человека вместе с ограниченным подтверждением канцерогенности у подопытных животных. Классификация: канцероген категории 1 (А и В)

КАТЕГОРИЯ 2: Предполагаемые канцерогены человека

Отнесение химического вещества к категории 2 производится на основе данных, полученных в результате исследований человека и/или животных, однако которые не являются достаточно убедительными для отнесения этого вещества к категории 1. На основе весомости полученных данных при учете дополнительных соображений, причем такое подтверждение может проистекать либо из ограниченного подтверждения канцерогенности в исследованиях человека, либо из ограниченного подтверждения канцерогенности в исследованиях животных.

Классификация: канцероген категории 2

3.6.2.2 Классификация канцерогена производится на основе результатов, полученных с помощью надежных и приемлемых методов, и предназначена для использования в отношении химических веществ, которым присуще свойство оказывать такое токсическое воздействие. Оценки следует основывать на всех имеющихся данных, опубликованных экспертных исследованиях, и дополнительных данных, признаваемых регулирующими учреждениями.

3.6.2.3 *Присвоение категории канцерогена* представляет собой одноэтапный, основанный на критериях процесс, который предполагает использование взаимосвязанных методик: оценку весомости свидетельств и рассмотрение всей другой соответствующей информации для помещения соответствующего химического вещества, потенциально приводящего к возникновению рака у людей, в соответствующую категорию опасности.

3.6.2.4 *Весомость свидетельств* включает количество опухолей, зарегистрированное в исследованиях людей и животных, и определение уровня их статистической значимости. Достаточное количество случаев у людей говорит о наличии причинной связи между воздействием на людей и развитием раковых опухолей, тогда как значительное количество случаев у животных показывает причинную связь между агентом и ростом числа возникновения опухолей. Ограниченное количество случаев у людей демонстрируется позитивной связью между воздействием и раковыми заболеваниями, однако причинная зависимость установлена быть не может. Ограниченное количество подтвержденных фактов у животных приводится, когда данные предполагают канцерогенное воздействие, однако является менее чем достаточным. Термины "достаточный" и "ограниченный" используются здесь в том смысле, как они определены Международным агентством по изучению раковых заболеваний (МАИР) и изложены в пункте 3.6.5.3.1.

3.6.2.5 *Дополнительные соображения (совокупность фактических данных):* Помимо определения весомости фактических данных на предмет канцерогенности, следует учитывать ряд других факторов, оказывающих воздействие на общую вероятность того, что соответствующий агент может представлять канцерогенную опасность для людей. Полный перечень факторов, оказывающих воздействие на процесс такого определения, является весьма длинным, однако некоторые из важных факторов рассматриваются здесь.

3.6.2.5.1 Факторы могут рассматриваться либо как увеличивающие, либо уменьшающие уровень опасности канцерогенности для человека. Относительный вес, придаваемый каждому фактору, зависит от количества и последовательности влияющих на это параметров. В целом существует потребность в более полной информации для уменьшения, чем для повышения уровня обеспокоенности. При оценке результатов исследований опухолей и других факторов в каждом конкретном случае следует учитывать дополнительную информацию.

3.6.2.5.2 Некоторыми важными факторами, которые могут приниматься во внимание при оценке общего уровня опасности, являются:

- тип опухоли и существующая заболеваемость
- реакция на различных участках
- развитие поражений в направлении злокачественности
- уменьшение латентного состояния опухоли

Дополнительные факторы, которые могут увеличивать или уменьшать уровень опасности, включают:

- реакцию у одного или обоих полов
- реакцию у отдельного вида или нескольких видов
- структурную похожесть или отсутствие таковой по отношению к химическому веществу(ам), по которым существует хорошее фактическое подтверждение канцерогенности
- пути поступления в организм
- сравнение абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции между подопытными животными и людьми
- возможность ошибочных выводов по результатам повышенной токсичности испытательных доз
- образ поведения и его значимость для людей, как, например, мутагенность, цитотоксичность со стимуляцией роста, митогенез, подавление иммунитета.

3.6.2.5.3 *Мутагенность*: признается, что генетические явления занимают центральное место в общем процессе развития рака. Поэтому свидетельства мутагенной активности *in vivo* могут указывать на то, что химическое вещество обладает потенциалом канцерогенного воздействия.

3.6.2.5.4 Следующие дополнительные соображения применяются при отнесении химических веществ либо к категории 1, либо к категории 2. Химическое вещество, которое не испытывалось на канцерогенность, может в некоторых случаях быть отнесено к категории 1 или категории 2 на основании данных об опухолях по структурному аналогу вместе с серьезными доводами, полученными при рассмотрении других таких важных факторов, как формирование общих значительных метаболитов, например, для родственных бензидину красителей.

3.6.2.5.5 При классификации следует также принимать во внимание, происходит ли поглощение данного химического вещества по соответствующему пути поступления в организм; или существуют лишь местные опухоли на участке применения вещества для испытываемого пути поступления в организм и показывает ли отсутствие канцерогенности надлежащее тестирование других основных путей поступления в организм.

3.6.2.5.6 Важно, чтобы при проведении классификации учитывалось то, что известно о физико-химических, токсико-кинетических и токсико-динамических свойствах данного вещества, а также любая имеющаяся соответствующая информация по химическим аналогам, то есть зависимость "структура-активность".

3.6.2.6 Существует понимание того, что некоторому регулируемому органу может потребоваться гибкость, помимо той, которая предусмотрена в схеме классификации опасностей. Может быть рассмотрено включение в ведомость данных о безопасности положительных результатов любых исследований канцерогенности, проведенных в соответствии с принципами надлежащей научной практики с получением статистически значимых результатов.

3.6.2.7 Относительный потенциал опасности химического вещества является функцией присущей ему действительности. Существуют широкие различия среди химических веществ в том, что касается их действительности, и может оказаться важным учитывать эти различия. Предстоит еще изучить методы оценки действительности химических веществ. Потенциал канцерогенности, в том как он используется здесь, не исключает оценки риска. *Рабочее совещание ВОЗ/МПХБ по вопросу согласования оценки риска для канцерогенности и мутагенности (зародышевых клеток) – обзорное совещание (1995 год, Каршолтон, Соединенное Королевство)* указывает на ряд научных вопросов, возникающих в отношении классификации химических веществ, например опухоли печени у мышей, распространение пероксисомы, опосредованные рецепторами реакции, химические вещества, которые являются канцерогенными только при токсических дозах и которые не свидетельствуют о мутагенности. Поэтому существует необходимость в формулировании принципов, необходимых для решения этих научных проблем, которые привели к появлению различий в классификации в прошлом. Однако после решения этих проблем можно сформулировать твердую основу классификации ряда химических канцерогенов.

3.6.3 Критерии классификации для смесей

3.6.3.1 *Классификация смесей, когда имеются данные о полной смеси*

Классификация смесей будет основываться на имеющихся данных испытаний отдельных компонентов смесей с использованием пороговых значений/предельных значений концентрации для этих компонентов. Классификация может быть модифицирована в каждом конкретном случае на основе имеющихся данных испытаний для смесей в целом. В таких случаях результаты испытаний для смесей в целом должны убедительным образом продемонстрировать учет дозы и других таких факторов, как продолжительность, наблюдение и анализ (например, статистический анализ, испытание на чувствительность) систем тестирования канцерогенности. Следует обеспечивать сохранность и распространять по запросу для рассмотрения соответствующую информацию, подтверждающую классификацию.

3.6.3.2 *Классификация смесей, когда отсутствуют данные для полной смеси: принципы интерполирования*

3.6.3.2.1 Когда сама смесь не испытывалась на предмет определения опасности канцерогенности, однако имеются достаточные данные по отдельным компонентам и аналогичным испытанным смесям для точной характеристики опасностей, представляемых смесью, эти данные будут использоваться в соответствии со следующими согласованными правилами интерполирования. Это обеспечивает использование, в максимально возможной степени, в процессе классификации данных для характеристики опасностей, представляемых смесью, при этом нет необходимости проведения дополнительных испытаний на животных.

3.6.3.2.2 *Разбавление*

Если смесь в добавляется разбавитель, который, по предположениям, не окажет воздействия на степень канцерогенности других компонентов, то тогда новая смесь может быть классифицирована как эквивалентная первоначальной смеси.

3.6.3.2.3 *Различия между партиями продукции*

Следует исходить из того, что канцерогенный потенциал одной партии сложной смеси в основном равноценен такому потенциалу другой партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие состава, изменяющее канцерогенный потенциал данной партии. В таких случаях требуется проводить новую классификацию.

3.6.3.2.4 *Схожие в значительной мере смеси*

Если:

- a) имеются две смеси: i) A + B
ii) C + B;
- b) концентрация канцерогенного компонента B является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента A в смеси i) равна концентрации компонента C в смеси ii);
- d) данные о токсичности компонентов A и C имеются в наличии и в основном равноценны, то есть они относятся к одной и той же категории опасности и, как предполагается, не влияют на канцерогенность компонента B.

Если смесь i) уже отнесена к какой-либо категории путем проведения испытаний, то смеси ii) может быть присвоена та же категория.

3.6.3.3 *Классификация смесей, когда имеются данные для всех компонентов или для некоторых компонентов смеси*

Смесь классифицируется как канцероген, когда по крайней мере один компонент был отнесен к категории 1 или категории 2 канцерогенности и присутствует на уровне или выше соответствующего

порогового значения/предельного значения концентрации, как это показано в таблице 3.6.1, соответственно, для категорий 1 и 2.

Таблица 3.6.1: Пороговые значения/предельные значения концентрации компонентов смеси, классифицированной как канцероген, которые могут изменить классификацию смеси¹

Компонент классифицирован как:	Пороговые значения/предельные значения концентрации, определяющие степень классификации смеси как:	
	Канцероген категории 1	Канцероген категории 2
Канцероген категории 1	≥ 0,1%	
Канцероген категории 2	–	≥ 0,1% (примечание 1)
		≥ 1,0% (примечание 2)

ПРИМЕЧАНИЕ 1: Если компонент канцерогенности категории 2 присутствует в смеси в концентрации от 0,1% до 1%, то каждый регулирующий орган будет требовать информацию о ИКБ продукта. Однако предупредительная маркировка будет факультативной. Некоторые органы могут принять решение использовать такую маркировку, когда компонент присутствует в смеси в диапазоне от 0,1% до 1%, тогда как другие органы обычно не будут требовать в таком случае применения особой маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 2: Если компонент с канцерогенностью категории 2 присутствует в смеси при концентрации ≥ 1%, то обычно будет предполагаться использование и ИКБ, и маркировки опасности.

3.6.4 Указание на опасность

Общие и конкретные соображения, касающиеся требований к маркировке, приводятся в разделе *Указание на опасность: маркировка* (глава 1.4). В приложении 2 содержатся сводные таблицы по классификации и маркировке. Приложение 3 содержит примеры предупредительных формулировок и пиктограмм, которые могут быть допущены для использования компетентным органом. Ниже в таблице 3.6.2 представлены конкретные элементы маркировки для веществ и смесей, которые отнесены к классу канцерогенных на основе критериев, изложенных в настоящей главе.

Таблица 3.6.2: Элементы маркировочных знаков, указывающих на канцерогенность

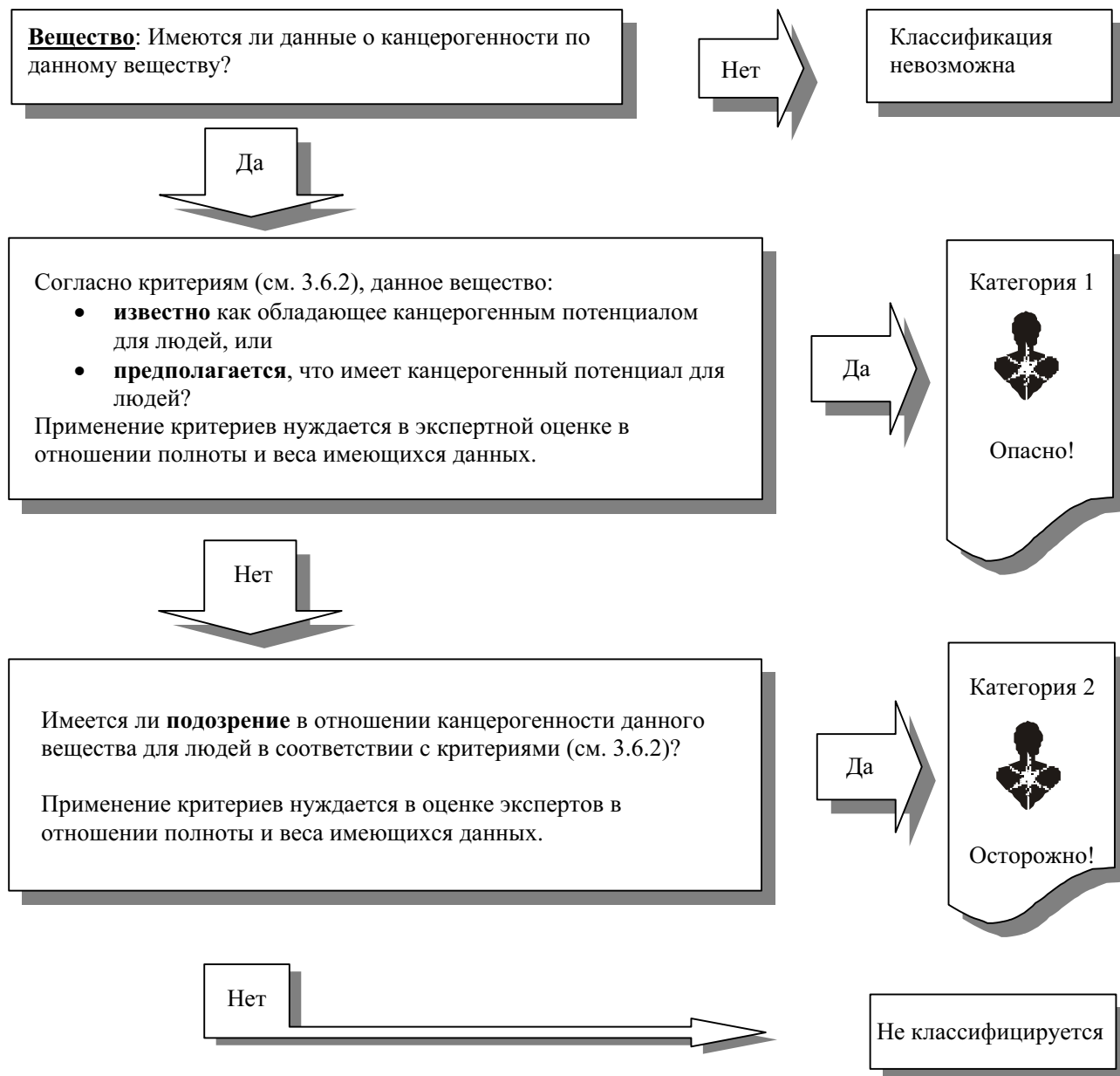
	Категория 1A	Категория 1B	Категория 2
Символ	Новый символ, указывающий на опасность для здоровья	Новый символ, указывающий на опасность для здоровья	Новый символ, указывающий на опасность для здоровья
Сигнальное слово	Опасно!	Опасно!	Осторожно!
Обозначение опасности	Может вызывать рак (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что не существует других путей воздействия опасности)	Может вызывать рак (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что не существует других путей воздействия опасности)	Может вызывать рак (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что не существует других путей воздействия опасности)

¹ Эта компромиссная схема классификации подразумевает рассмотрение различий в практике указания на опасность в существующих системах. Ожидается, что число рассматриваемых смесей окажется небольшим: различия будут ограничиваться предупредительной маркировкой и постепенно произойдет выработка более согласованного подхода.

3.6.5 Схема принятия решения и руководящие указания по канцерогенности

Приводимая ниже схема последовательности принятия решения не является частью согласованной системы классификации, а приводится здесь в качестве дополнительной рекомендации. Лицу, ответственному за проведение классификации, настоятельно рекомендуется изучить приведенные выше критерии и использовать их в ходе принятия решения.

3.6.5.1 Схема принятия решения 3.6.1 для веществ



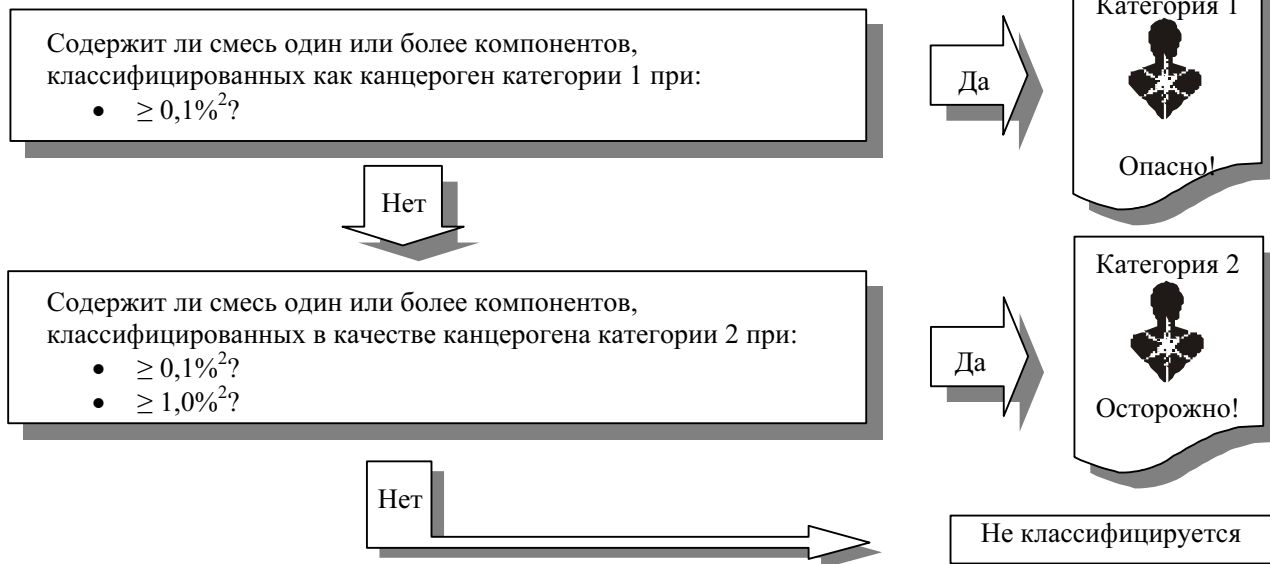
Продолжение на следующей странице

3.6.5.2 Схема принятия решения 3.6.2 для смесей

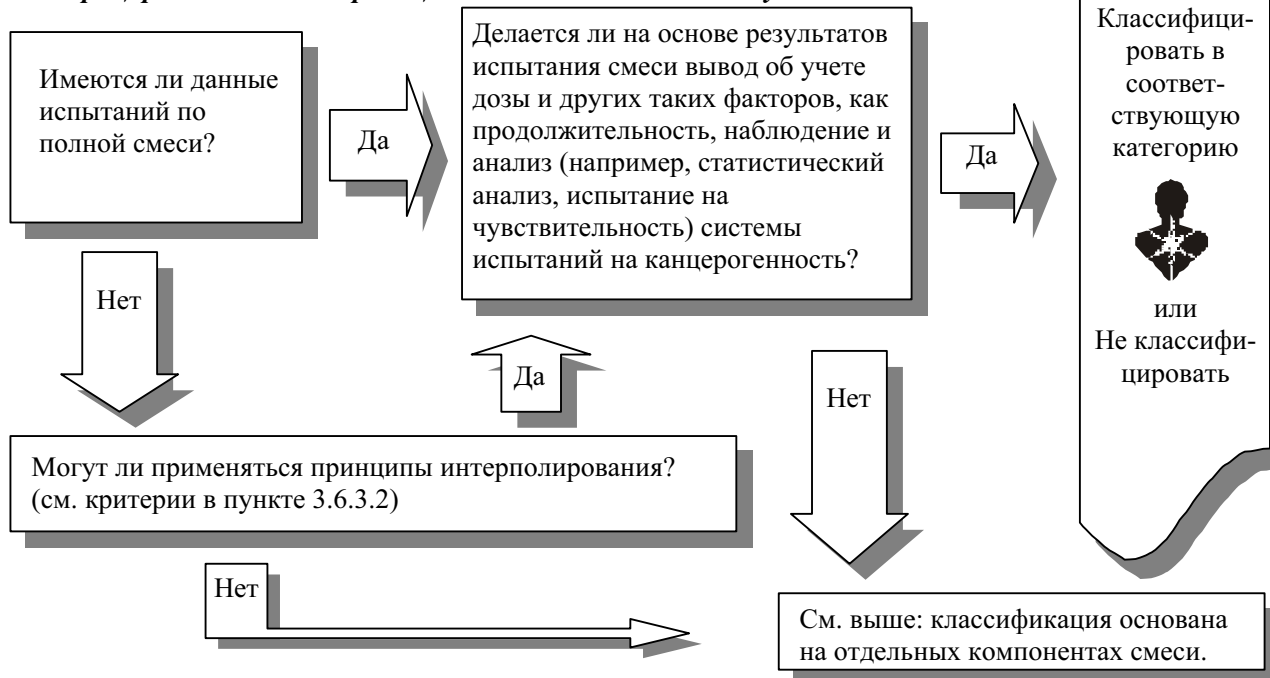
Смесь:

Классификация смесей будет основываться на имеющихся данных испытаний по **отдельным компонентам** смеси с использованием для этих компонентов пороговых значений/предельных значений концентрации. Классификация может быть **модифицирована на основе конкретного случая**, исходя из имеющихся данных испытаний для смеси в целом или на основе принципов экстраполяции. См. Модифицированную классификацию на основе конкретного случая. Дополнительные подробности см. в разделе о критериях (пункты 3.6.2.7, 3.6.3.1-3.6.3.2).

Классификация на основе отдельных компонентов смеси



Модифицированная классификация на основе отдельного случая



² Конкретные предельные значения концентрации см. в разделе "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 главы 1.3 и в таблице 3.6.1 настоящей главы.

3.6.5.3 *Общие руководящие указания*³

Выдержки из монографии Программа оценки полноты информации о риске канцерогенности для организма человека, подготовленной Международным агентством по изучению раковых заболеваний, приводятся в пунктах 3.6.5.3.1 и 3.6.5.3.2⁴.

3.6.5.3.1 *Канцерогенность в организме человека*

3.6.5.3.1.1 Данные относительно канцерогенности, полученные из исследований организма человека, отнесены к одной из следующих категорий:

- a) достаточное свидетельство наличия канцерогенности: Рабочая группа по канцерогенности Целевой группы по согласованию классификации и маркировке ОЭСР сочла, что установлена причинная зависимость между воздействием агента, смеси или обстоятельств воздействия, с одной стороны, и раком у человека, с другой. Таким образом, наблюдалась положительная зависимость в исследованиях между воздействием веществ и возникновением рака, в которых с достаточной уверенностью могут быть исключены случайный фактор, погрешность или ошибки;
- b) ограниченное свидетельство канцерогенности: наблюдалась положительная связь между воздействием агента, смеси или обстоятельств воздействия, с одной стороны, и раком, с другой, для которых причинная интерпретация была сочтена Рабочей группой как заслуживающая доверия, однако случайность, погрешность или ошибка не могут быть исключены с достаточной уверенностью.

3.6.5.3.1.2 В некоторых случаях вышеуказанные категории могут использоваться для классификации степени достоверности по отношению к канцерогенности в отдельных органах или тканях человека.

3.6.5.3.2 *Канцерогенность у подопытных животных*

Доказательная информация, относящаяся к канцерогенности у подопытных животных, разделяется на следующие категории:

- a) достаточное подтверждение канцерогенности: Рабочая группа ОЭСР считала, что была установлена причинная зависимость между агентом и возросшей частотностью злокачественных новообразований у i) двух или более видов животных или ii) в ходе двух или более независимых исследований одного вида, проведенных в различное время и в различных лабораториях или в соответствии с разными процедурами испытаний;
- b) в исключительных случаях одно исследование одного вида может быть сочтено достаточным доказательством канцерогенности, когда злокачественное новообразование возникает в необычной степени в отношении частотности, места, вида опухоли или возраста с самого начала;
- c) ограниченное свидетельство канцерогенности: данные предполагают канцерогенное воздействие, однако являются ограниченными для вынесения определенной оценки, поскольку, например, i) свидетельство канцерогенности ограничено единственным экспериментом; или ii) имеются неразрешенные вопросы относительно адекватности проекта, проведения или интерпретации исследования; или iii) агент или смесь или высокая частотность возникновения лишь доброкачественных новообразований или повреждений с неопределенным неопластическим потенциалом или же некоторых новообразований, которые могут возникать спонтанно при высокой частотности у некоторых штаммов.

³ *Приводимые ниже информация и руководящие указания взяты из Комплексного документа по согласованию классификации и маркировки ОЭСР. Он не составляет части согласованного текста по согласованию системы классификации, разработанного Целевой группой по согласованию классификации и маркировки ОЭСР, а представляется в качестве дополнительного.*

⁴ *См. пункт 3.6.2.4 настоящей главы.*

ГЛАВА 3.7

РЕПРОДУКТИВНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

3.7.1 Определения и соображения общего характера

3.7.1.1 *Репродуктивная токсичность*

Репродуктивная токсичность включает отрицательное воздействие на половую функцию и плодовитость взрослых мужчин и женщин, а также развивающуюся токсичность у потомства. Приводимые ниже определения составлены на основе согласованных на Рабочем совещании по согласованию оценки риска для репродуктивной и развивающейся токсичности МПХБ/ОЭСР, Каршолтон, Соединенное Королевство, 17–21 октября 1994 года¹. Для целей классификации известное вызывание генетически основанных исследуемых последствий у потомства рассматривается в разделе *Мутагенность репродуктивных клеток* (глава 3.5), поскольку в нынешней системе классификации более уместным считается рассматривать такое воздействие в рамках отдельного класса опасности мутагенности репродуктивных клеток.

В этой системе классификации репродуктивная токсичность подразделяется на две основные категории:

- отрицательное воздействие на репродуктивную способность или потенциал;
- отрицательное воздействие на развитие потомства.

3.7.1.2 *Отрицательное воздействие на репродуктивную способность или потенциал*

Речь идет о любом воздействии химических веществ, которое может оказывать воздействие на репродуктивную способность или потенциал. Это может включать, но не ограничиваться изменениями в женской и мужской репродуктивной системе, отрицательное воздействие на начало процесса полового созревания, производство и перенос половых клеток, нормальное течение репродуктивного цикла, сексуальное поведение, фертильность, роды, преждевременное репродуктивное старение или изменения других функций, которые зависят от целостности репродуктивных систем.

Отрицательное воздействие на лактацию или через этот процесс также включены в репродуктивную токсичность, однако для целей классификации такое воздействие рассматривается отдельно. (См. 3.7.2.1) Это вызвано желательностью иметь возможность проводить классификацию химических веществ специально на предмет отрицательного воздействия на лактацию, с тем чтобы предупреждение о конкретной опасности такого воздействия могло бы передаваться кормящим матерям.

3.7.1.3 *Отрицательное воздействие на развитие потомства*

В широком смысле воздействующая на процесс развития токсичность включает любое воздействие, которое влияет на нормальное развитие плода как до, так и после рождения, и возникшее в результате воздействия на любого из родителей до зачатия, или воздействие развивающегося потомства в период внутриутробного развития или после рождения до наступления половой зрелости. Однако считается, что классификация в разделе токсичность, воздействующая на процесс развития, в первую очередь предназначена для обеспечения предупреждения об опасности для беременных женщин и мужчин и женщин, обладающих репродуктивной способностью. Поэтому в прагматических целях классификации токсичность, воздействующая на развитие, обычно означает отрицательное воздействие, происшедшее в период беременности или в результате воздействия на родителей. Такие последствия могут проявляться в любой момент на протяжении жизни организма. Основные проявления токсичности, воздействующей на процесс развития, включают: а) смерть развивающегося организма, б) структурную аномальность, с) изменение роста и d) функциональные пороки.

¹ Серия монографий ОЭСР по проверке и оценке № 17, 1998 год.

3.7.2 Критерии классификации для веществ

3.7.2.1 Категории опасности

Для целей классификации репродуктивной токсичности химические вещества распределены на две категории. Последствия для репродуктивной способности или возможности, а также для развития рассматриваются в качестве отдельных вопросов. Кроме того, последствия для лактации выделены в отдельную категорию опасности:

Рисунок 3.7.1 а): Категории опасности для репродуктивных токсикантов

<u>КАТЕГОРИЯ 1:</u>	Токсиканты, в отношении которых известно или предполагается воздействие на репродуктивную функцию человека Эта категория включает вещества, в отношении которых известно, что они оказывают отрицательное воздействие на репродуктивную способность или потенциал или на развитие людей или в отношении которых имеются подтверждения, полученные в результате исследований на животных, возможно, дополненные другой информацией, дающие серьезные основания полагать, что это вещество обладает возможностью нарушать репродуктивную функцию человека. Для целей регулирования такое вещество может быть далее выделено на основе того, что доказательства для классификации в основном получены от имеющих отношение к человеку данных (<u>категория А</u>) или данных испытаний на животных (<u>категория 1В</u>).
<u>КАТЕГОРИЯ 1А:</u>	Токсиканты, известные как оказывающие вредное воздействие на репродуктивную способность или потенциал или на развитие людей Помещение вещества в эту категорию в основном основано на данных воздействия на людей.
<u>КАТЕГОРИЯ 1В:</u>	Предполагается оказание вредного воздействия на репродуктивную способность или потенциал или на развитие человека Помещение вещества в эту категорию в значительной степени основано на результатах экспериментов над животными. Данные исследований животных должны обеспечить четкие доказательства конкретной репродуктивной токсичности в отсутствие другого токсического воздействия или, если такое воздействие происходит параллельно с другим токсическим воздействием, то вредное воздействие на репродуктивную функцию рассматривается не в качестве вторичного неконкретного последствия другого токсического воздействия. Однако когда существует механистическая информация, которая вызывает сомнения относительно действительности воздействия на человека, то отнесение к категории 2 может являться более уместным.
<u>КАТЕГОРИЯ 2:</u>	Токсикант, оказывающий предполагаемое воздействие на репродуктивную функцию и развитие человека Эта категория включает вещества, в отношении которых имеются некоторые доказательства, полученные от наблюдения над людьми или экспериментов над животными и, возможно, дополненные другой информацией о вредном воздействии на репродуктивную способность или потенциал или на развитие, при отсутствии другого токсического воздействия, или если такое воздействие происходит параллельно с другим токсическим воздействием, то отрицательное воздействие на репродуктивную функцию рассматривается не в качестве вторичного неконкретного последствия другого токсического воздействия и когда свидетельство не является достаточно убедительным, для того чтобы помещать данное вещество в категорию 1. Например, пробелы в исследованиях могут сделать качество доказательств менее убедительным и в свете сказанного отнесение в категорию 2 могло бы являться более уместным.

Рисунок 3.7.1 б): Категория опасности для воздействия на лактацию

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЛАКТАЦИЮ ИЛИ ЧЕРЕЗ НЕЕ

Воздействие на лактацию или через нее относят к отдельной самостоятельной категории. Существует понимание того, что по многим веществам отсутствует информация о потенциале вызывания вредного воздействия на потомство через лактацию. Однако вещества, которые поступают в организм женщины и которые, как известно, оказывают воздействие на лактацию и которые могут присутствовать (включая метаболиты) в грудном молоке в количествах, достаточных, для того чтобы вызывать беспокойство за здоровье вскармливаемого грудью ребенка, следует классифицировать таким образом, чтобы проводилось указание на существование такого свойства, опасного для вскармливаемых грудью детей. Классификация может производиться на основе:

- a) исследований абсорбции, метаболизма, распределения и выделения, которые указывали бы на вероятность присутствия вещества на потенциально токсичных уровнях в грудном молоке; и/или
- b) результатов исследований на одном или двух поколениях животных, которые давали бы четкое свидетельство вредного воздействия на потомство в связи с переносом в молоке или вредного воздействия на качество молока; и/или
- c) данные о воздействии на человека, указывающие на опасность для детей в течение периода грудного вскармливания.

3.7.2.2 *Основа классификации*

3.7.2.2.1 Классификация производится на основе изложенных выше соответствующих критериев и оценке всей совокупности данных. Классификация репродуктивного или воздействующего на развитие токсиканта предназначена для использования в отношении химических веществ, которые обладают присущим им конкретным свойством оказывать вредное воздействие на репродуктивную функцию или развитие, и химические вещества не следует классифицировать таким образом, если такое воздействие возникает исключительно в результате не относящегося к данному конкретному случаю вторичному последствию другого токсикологического воздействия.

3.7.2.2.2 При оценке токсикологического воздействия на развивающееся потомство важно учитывать возможное воздействие материнской токсичности.

3.7.2.2.3 Для того чтобы данное воздействие на человека служило главной основой для отнесения к категории 1А при классификации, должны существовать надежные данные о вредном воздействии на репродуктивную функцию у людей. Данные, использованные для классификации, следует в идеальном случае получать от правильно проведенных эпидемиологических исследований, которые включают использование соответствующего контроля, сбалансированной оценки и должное рассмотрение различных отклонений и не вписывающихся в общую картину факторов. Менее точные данные исследований по людям следует дополнять адекватными данными исследований на подопытных животных и следует рассматривать возможность классификации в категории 1В.

3.7.2.3 *Весовая характеристика данных*

3.7.2.3.1 Классификация репродуктивного токсиканта производится на основе оценки совокупного веса данных. Это означает, что вся имеющаяся информация, оказывающая воздействие на определение репродуктивной токсичности, рассматривается в целом. Включается такая информация, как эпидемиологические исследования и отчеты об отдельных случаях воздействия на организм человека, и конкретные исследования по вопросам репродуктивности наряду с субхроническими, хроническими и специальными результатами исследований на животных, дающими соответствующую информацию относительно токсичности для репродуктивных и связанных с ними эндокринных органов. Оценка веществ, химически связанных с исследуемым материалом, также может включаться особенно в тех

случаях, когда информация по материалу является скудной. На вес, придаваемый имеющимся данным, будут оказывать влияние такие факторы, как качество исследований, последовательность результатов, характер и серьезность последствий, уровень статистической значимости для межгрупповых различий, число затрагиваемых органов, отношение к данному вопросу, пути поступления в организм людей и корректировка смещения оценки. Как положительные, так и отрицательные результаты агрегируются и учитываются в совокупности всей имеющейся информации. Однако уже одно положительное исследование, проведенное в соответствии с надлежащими научными принципами и со статистически или биологически значительными положительными результатами может оправдать проведение классификации (см. также пункт 3.7.2.2.3).

3.7.2.3.2 Токсикокинетические исследования животных и людей, место проведения и механизм или способ проведения исследования могут дать соответствующую информацию, которая может уменьшить или увеличить обеспокоенность в связи с опасностью, представляемой здоровьем людей. Если достаточно убедительно может быть продемонстрировано, что ясно определенный механизм или способ действия не имеет отношения к людям или когда токсикокинетические различия являются столь выраженными, что существует уверенность в том, что опасное свойство не проявится у людей, то вещество, оказывающее отрицательное воздействие на воспроизводство подопытных животных, не следует классифицировать.

3.7.2.3.3 В некоторых исследованиях репродуктивной токсичности у подопытных животных единственные зарегистрированные последствия могут рассматриваться как имеющие низкую или минимальную токсикологическую значимость и классификация может не являться необходимым результатом. К их числу, например, принадлежат небольшие изменения в параметрах семенной жидкости или частотность спонтанных дефектов у плода, небольшие изменения в пропорциях обычных изменений плода, таких как наблюдаемые при изучении скелета, а также в весе плода или в небольших различиях в постнатальных оценках развития.

3.7.2.3.4 Данные исследования животных в идеальном случае должны давать четкие доказательства конкретной репродуктивной токсичности в отсутствие других системных токсичных последствий. Однако если токсичность, оказывающая воздействие на процесс развития, возникает вместе с другими токсичными последствиями у матери, то потенциальное воздействие общего отрицательного воздействия следует производить в возможной степени. Предпочтительным подходом является рассмотрение отрицательных последствий сначала у эмбриона/плода, а затем оценка материнской токсичности параллельно с любыми другими факторами, которые, как представляется, оказывают такое воздействие, рассматривая это в качестве части совокупности имеющихся данных. В целом не следует систематически отбрасывать имеющиеся данные о последствиях для развития, наблюдаемых при дозах, являющихся токсичными для матери. Исключение из учета последствий для развития, наблюдаемых при дозах, являющихся токсичными для матери, может производиться лишь в каждом конкретном случае, когда устанавливается или исключается наличие причинной связи.

3.7.2.3.5 При наличии соответствующей информации важно попытаться определить, вызвана ли токсичность, оказывающая воздействие на процесс развития, механизмом, переданным от матери, или каким-либо вторичным механизмом, как, например, материнский стресс и нарушение гомеостаза. В целом присутствие материнской токсичности не следует использовать для отрицания последствий, наблюдаемых у эмбриона или плода, если только не может быть четко продемонстрировано, что эти последствия являются неспецифическими вторичными последствиями. Так обстоит дело особенно тогда, когда последствия у потомства являются значительными, например имеют такие необратимые последствия, как структурные врожденные пороки развития. В некоторых ситуациях представляется обоснованным предположить, что репродуктивная токсичность вызвана вторичными последствиями материнской токсичности, и не принимать во внимание последствия, если, например, химическое вещество является столь токсичным, что происходит ослабление организма матери и острое истощение организма или если она не способна осуществлять кормление ребенка или испытывает упадок сил или умирает.

3.7.2.4 *Материнская токсичность*

3.7.2.4.1 На развитие потомства в ходе беременности и на ранних этапах постнатального развития может оказываться токсикологическое воздействие через материнский механизм либо через косвенные механизмы, связанные со стрессом и нарушением материнского гомеостаза, или же через отдельные, присущие только матери механизмы. Таким образом, при интерпретации воздействия на процесс развития

для определения классификации последствий для развития важно учитывать возможное воздействие материнской токсичности. Это сложный вопрос, поскольку он связан с неопределенностями, окружающими зависимость между материнской токсичностью и результатами развития. Заключение экспертов и подход, основанный на совокупности имеющейся информации с использованием всех имеющихся исследований, следует применять для определения степени воздействия, которая определяется материнской токсичностью, при интерпретации критериев на предмет классификации последствий для развития. Прежде всего следует учитывать негативные последствия на зародыш/плод и затем материнскую токсичность параллельно с любыми другими факторами, которые могут вызывать такие последствия, что должно помочь сделать вывод относительно классификации.

3.7.2.4.2 На основе прагматичных наблюдений представляется, что материнская токсичность в зависимости от ее степени может оказывать воздействие на развитие через неспецифический вторичный механизм, оказывая такое воздействие, как уменьшение веса плода, замедленная оссификация и, возможно, резорбция и некоторые нарушения развития ряда наследственных черт у некоторых видов. Однако ограниченное число исследований, в рамках которых изучалась зависимость между последствиями для развития и общей материнской токсичности, не продемонстрировали последовательной, повторяющейся зависимости у различных видов. Последствия для развития, которые возникают в присутствии материнской токсичности, рассматриваются как доказательство наличия токсичности для развития, если только однозначно не может быть продемонстрировано в каждом конкретном случае, что последствия для развития являются вторичными по отношению к материнской токсичности. Кроме того, при классификации следует учитывать, когда у потомства появляются значительные токсические последствия, например, такие необратимые последствия, как структурные пороки развития, смертность эмбриона/плода, различные послеродовые функциональные пороки развития.

3.7.2.4.3 Не следует автоматически исключать из процесса классификации те химические вещества, которые оказывают токсикологическое воздействие на процесс развития только в ассоциации с материнской токсичностью, даже если было продемонстрировано наличие конкретного передаваемого матерью механизма. В таком случае отнесение к категории 2 может рассматриваться более уместным, чем к категории 1. Однако когда химическое вещество является столь токсичным, что вызывает смерть матери или серьезное истощение ее организма, или же когда они испытывают крайний упадок сил и не могут кормить потомство, то может оказаться целесообразным предположить, что токсичность для процесса развития возникает исключительно как вторичное последствие материнской токсичности, и не принимать во внимание его воздействие на процесс развития. Классификация может оказаться необязательной при незначительном изменении в развитии, например небольшом уменьшении веса плода/новорожденного или замедлении оссификации, связанных с материнской токсичностью.

3.7.2.4.4 Ниже приводятся некоторые замечания, используемые для оценки материнской токсичности. Данные по этим положениям в случае их наличия необходимо оценивать в свете их статистической или биологической значимости и зависимости "доза-реакция".

Материнская смертность: повышение частотности смертности среди обследованных матерей следует рассматривать в качестве доказательства материнской токсичности, если такое увеличение происходит пропорционально дозе и может быть отнесено за счет системной токсичности испытываемого материала. Материнская смертность выше 10% считается чрезмерной, и данные для этого уровня дозы, вполне логично, не следует рассматривать для дальнейшей оценки.

Коэффициент спаривания (число животных с семенной пробкой или спермой/число спариваний $\times 100$)²

Коэффициент фертильности (число животных с имплантатом/число спариваний $\times 100$)²

Продолжительность беременности (при допущении родов)

Вес тела и изменение веса тела: изменение веса материнского тела и/или скорректированный (с поправками) вес материнского тела следует учитывать при оценке материнской

² Признается, что на этот коэффициент влияние может оказываться также самцом.

токсичности во всех случаях, когда в наличии имеются соответствующие данные. Расчет уточненного (скорректированного) среднего веса материнского тела, который представляет собой разницу между первоначальным и окончательным весом тела за вычетом веса матки при беременности (или альтернативным образом суммы веса плодов), может указывать, является ли воздействие материнским или внутриматочным. У кроликов приращение веса тела может не являться полезным показателем материнской токсичности из-за обычных колебаний веса тела в период беременности.

Потребление пищи и воды (при необходимости): наблюдение значительного уменьшения среднего потребления пищи или воды материнскими организмами в сопоставлении с контрольной группой может оказаться полезным при оценке материнской токсичности, особенно когда испытываемый материал включен в пищу или питьевую воду. Изменения в потреблении пищи и воды следует оценивать в сочетании с весом материнского тела при определении того, отражают ли отмеченные последствия материнскую токсичность или, в более простом случае, непригодность испытываемого материала, присутствующего в пище или воде.

Клинические оценки (включая клинические признаки, маркеры, гематологию и клинические исследования химического состава): наблюдение увеличения числа случаев серьезных клинических признаков токсичности у обследуемых материнских организмов, принадлежащих к контрольной группе, может быть полезным при оценке материнской токсичности. Если это использовать в качестве основы для оценки материнской токсичности, то в исследовании следует сообщать о типах, частотности, степени и продолжительности наличия клинических признаков. Примерами явных клинических признаков материнской интоксикации являются: кома, протрация, гиперактивность, утрата установочного рефлекса, атаксия или одышка.

Посмертные данные: увеличение числа и/или серьезности посмертных наблюдений может указывать на материнскую токсичность. К их числу могут принадлежать крупные или микроскопические патологические признаки и данные о весе органов, например абсолютный вес органа, соотношение веса органа и веса тела, соотношение веса органа и мозга. Свидетельством материнской токсичности может служить наблюдение значительных изменений в среднем весе предполагаемого целевого органа исследуемой матери, подтверждаемое вредным гистопатологическим воздействием на затронутый орган(ы).

3.7.2.5 *Данные по животным и данные, полученные экспериментальным путем*

3.7.2.5.1 Существует ряд международно признанных методов испытаний; эти методы включают проверку токсичности процесса развития (например, руководящие принципы проведения испытаний 414 ОЭСР, методические рекомендации ICH S5A, 1993), методы проверки токсичности в ходе беременности и постнатальной токсичности (например, ICH S5B, 1995) и методы для проверки токсичности у одного-двух поколений (например, руководящие принципы проведения испытаний 415, 416 ОЭСР).

3.7.2.5.2 Результаты диагностических испытаний (например, методические рекомендации 421 ОЭСР – диагностические испытания репродуктивной/связанной с развитием токсичности, и 422 – исследования по комбинированной повторяющейся дозе токсичности в сочетании с диагностическим испытанием репродуктивной токсичности/связанной с развитием токсичности) могут также быть использованы для обоснования классификации, хотя признается, что качество таких данных является менее надежным, чем у данных, полученных в результате полномасштабных исследований.

3.7.2.5.3 Вредные последствия или изменения, рассматриваемые в ряде исследований краткосрочной или долгосрочной повторяющейся токсичности, которые были расценены в качестве наносящих вред репродуктивной способности или потенциалу и которые происходят в отсутствие серьезной общей токсичности, могут быть использованы в качестве основы для классификации, например, гистопатологических изменений в гонадах.

3.7.2.5.4 Результаты испытаний *in vitro* или испытаний на видах, не принадлежащих к числу млекопитающих, а также аналогичных веществ с использованием зависимости "структура–активность"

(ЗСА), может способствовать проведению классификации. Во всех случаях такого рода должна использоваться оценка экспертов для проверки адекватности данных. Неадекватные данные не следует использовать в качестве главного подтверждения для классификации.

3.7.2.5.5 Предпочтительно, чтобы исследования животных проводились с использованием надлежащих путей поступления в организм химического вещества, которые были бы аналогичными потенциальному пути поступления вещества в организм человека. Однако на практике исследования репродуктивной токсичности обычно проводятся с использованием перорального пути поступления в организм, и такие исследования обычно будут пригодны для оценки опасных свойств веществ в отношении репродуктивной токсичности. Однако если в достаточной степени убедительно может быть продемонстрировано, что четко определенный механизм или способ действия не относится к человеку или когда токсикокинетические различия являются столь выраженными, что становится ясным, что опасные свойства не будут проявляться у людей, тогда вещество, оказывающее вредное воздействие на репродуктивную функцию подопытных животных, не следует классифицировать.

3.7.2.5.6 Исследования таких путей поступления в организм, как внутривенное, внутрибрюшинное введение, результатом которого может быть воздействие на репродуктивные органы на нереально высоких уровнях испытываемого вещества, или нанесение местного повреждения репродуктивным органам, например путем вызывания раздражения, должны интерпретироваться с особой осторожностью и сами по себе не должны обычно становиться основой для классификации.

3.7.2.5.7 Существует общее согласие в отношении концепции предельной дозы, выше которой отрицательное воздействие может рассматриваться как лежащее за пределами критериев, ведущих к классификации. Однако в Целевой группе ОЭСР отсутствует согласие в отношении включения в критерии конкретных доз в качестве предельных доз. В некоторых руководящих принципах проведения испытаний конкретизируется предельная доза, тогда как в других руководящих принципах проведения испытаний предельная доза характеризуется формулировкой о том, что может оказать необходимой более высокая доза, если предполагаемое воздействие на человека является достаточно высоким, что адекватный диапазон воздействия будет достигнут. Однако вследствие токсикокинетических различий у видов установление конкретной предельной дозы может не являться адекватным для ситуаций, в которых люди проявляют большую чувствительность, чем при модели, рассчитанной на животных.

3.7.2.5.8 В принципе отрицательное воздействие на репродуктивную функцию, рассматриваемое при самых высоких уровнях дозы в рамках исследования на животных (например, дозы, которые вызывают протрацию, отсутствие аппетита, высокую смертность), обычно не приводит к классификации, если только не имеется в наличии другая информация, например токсикокинетическая информация, указывающая на то, что люди могут быть более подвержены, чем животные, которая дает основание для классификации. Просьба также обращаться к разделу о материнской токсичности для получения дальнейших разъяснений в этой области.

3.7.2.5.9 Вместе с тем точное определение фактической "предельной дозы" будет зависеть от метода проведения испытаний, который применялся для получения результатов. Например в Руководящих принципах ОЭСР для повторных исследований токсичности дозы при пероральном пути поступления в организм в качестве предельной дозы был рекомендован верхний предел дозы на уровне 1000 мг/кг, если только ожидаемая реакция человека не указывает на необходимость в более высоком уровне дозы.

2.7.2.5.10 Необходимо дальнейшее обсуждение вопроса о включении в критерии четко определенной дозы в качестве предельной.

3.7.3 Критерии классификации для смесей

3.7.3.1 *Классификация смесей, когда имеются данные о смеси в целом*

Классификация смесей основывается на имеющихся данных испытаний отдельных составляющих смеси с использованием пороговых значений/предельных значений концентрации для компонентов смеси. Классификация может быть изменена в каждом конкретном случае на основе имеющихся данных испытаний смеси в целом. В таких случаях результаты испытаний для смеси в целом должны последовательно учитывать дозу и другие факторы, такие как продолжительность, наблюдение и

анализ (например, статистический анализ, испытание сенсibilизации) систем испытания репродуктивности. Адекватная документация, обосновывающая классификацию, должна сохраняться и предоставляться для рассмотрения по запросу.

3.7.3.2 Классификация смесей при отсутствии данных для полной смеси: принципы экстраполяции

3.7.3.2.1 Если сама смесь не была испытана для определения ее репродуктивной токсичности, но имеются достаточные данные об отдельных компонентах и о схожих испытанных смесях для правильной оценки опасных свойств смесей, то эти данные следует использовать в соответствии со следующими принятыми правилами экстраполяции. Это позволяет обеспечить максимально возможное использование в процессе классификации имеющихся данных для оценки опасных свойств смесей без проведения дополнительных испытаний на животных.

3.7.3.2.2 Разбавление

Если смесь образована путем разбавления с помощью разбавителя, который, как предполагается, не влияет на репродуктивную токсичность других компонентов, то эта новая смесь может быть классифицирована как смесь, равноценная исходной смеси.

3.7.3.2.3 Различия между партиями продукции

Следует исходить из того, что потенциал репродуктивной токсичности одной партии сложной смеси в основном равноценен такой токсичности другой партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие состава, изменяющее потенциал репродуктивной токсичности данной партии. В таких случаях требуется проводить новую классификацию.

3.7.3.2.4 Схожие в значительной мере смеси

Если:

- a) имеются две смеси: i) A + B
ii) C + B;
- b) концентрация компонента B, токсичного для репродуктивной функции, является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента A в смеси i) равна концентрации компонента C в смеси ii);
- d) данные, касающиеся токсичности компонентов A и C, имеются в наличии и равноценны, то есть эти два компонента относятся к одной и той же категории опасности и, как предполагается, не влияют на репродуктивную токсичность компонента B.

Если смесь i) уже классифицирована путем испытаний, то смесь ii) может быть отнесена к той же категории.

3.7.3.3 Классификация смесей, когда имеются данные по всем компонентам или лишь по некоторым компонентам смеси.

Смесь классифицируется в качестве репродуктивного токсиканта, когда по крайней мере один компонент был отнесен к категории 1 или категории 2 репродуктивных токсикантов и присутствует на уровне или выше соответствующего порогового значения/предельного значения концентрации, показанного в таблице 3.7.1, ниже, соответственно, для категорий 1 и 2.

Таблица 3.7.1: Пороговые значения/предельные значения концентрации компонентов смеси, классифицированных в качестве репродуктивных токсикантов, что является основанием для классификации смеси³

Компонент классифицирован как:	Пороговые значения/предельные значения концентрации, обуславливающие классификацию смеси как:	
	Репродуктивный токсикант категории 1	Репродуктивный токсикант категории 2
Репродуктивный токсикант категории 1	≥ 0,1% (примечание 1)	
	≥ 0,3% (примечание 2)	
Репродуктивный токсикант категории 2		≥ 0,1% (примечание 3)
		≥ 3,0% (примечание 4)

ПРИМЕЧАНИЕ 1: Если репродуктивный токсикант категории 1 присутствует в смеси в качестве компонента в концентрации от 0,1% до 0,3%, то каждый регулирующий орган будет требовать информацию о ИКБ для такого продукта. Однако факультативным вариантом может быть использование предупреждающей маркировки. Некоторые органы отдадут предпочтение маркировке, когда компонент присутствует в смеси при концентрации от 0,1% до 0,3%, тогда как другие обычно не будут требовать в этом случае использования маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 2: Если репродуктивный токсикант категории 1 присутствует в смеси в качестве компонента в концентрации ≥ 0,3%, то обычно ожидается применение и ИКБ, и маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 3: Если репродуктивный токсикант категории 2 присутствует в смеси в качестве компонента в концентрации от ≥ 0,1% до 3,0%, то каждый регулирующий орган будет требовать информацию о таком продукте на ИКБ. Однако факультативным вариантом будет использование предупреждающей маркировки. Некоторые органы предпочтут использовать маркировку, когда компонент присутствует в смеси в концентрации от 0,1% до 3,0%, тогда как другие обычно не требуют в таком случае использования маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 4: Если репродуктивный токсикант категории 2 присутствует в смеси в качестве компонента в концентрации ≥ 3,0%, то обычно ожидается применение и ИКБ, и маркировки.

3.7.3.4 Критерии для классификации смесей, содержащих вещества, оказывающие воздействие на лактацию⁴

До настоящего времени не были разработаны согласованные критерии для классификации смесей, содержащих вещества, оказывающих воздействие на лактацию. База данных по этой категории опасности является особо ограниченной, и предстоит приобрести опыт использования этой категории в рамках согласованной системы, прежде чем может быть рассмотрен вопрос классификации смесей, содержащих компоненты, заражающие грудное молоко. Этот вопрос следует рассмотреть в будущем.

³ Компромиссная схема классификации включает учет различий в практике указания на опасность в существующих системах. Ожидается, что количество исследуемых смесей будет небольшим; различия будут сводиться к предупредительной маркировке; положение изменится со временем в направлении более согласованного подхода.

⁴ Настоящий текст приводится здесь с целью обратить внимание на данный вопрос и не является частью согласованного текста по согласованной системе классификации, разработанного Целевой группой по СКМ ОЭСР.

3.7.4 Указание на опасность

Общие и конкретные соображения, касающиеся требований к маркировке, приводятся в разделе *Указание на опасность: маркировка* (глава 1.4). В приложении 2 содержатся резюмирующие таблицы по классификации и маркировке. приложение 3 содержит примеры предупредительных надписей и пиктограмм, которые могут быть использованы там, где это разрешено компетентным органом.

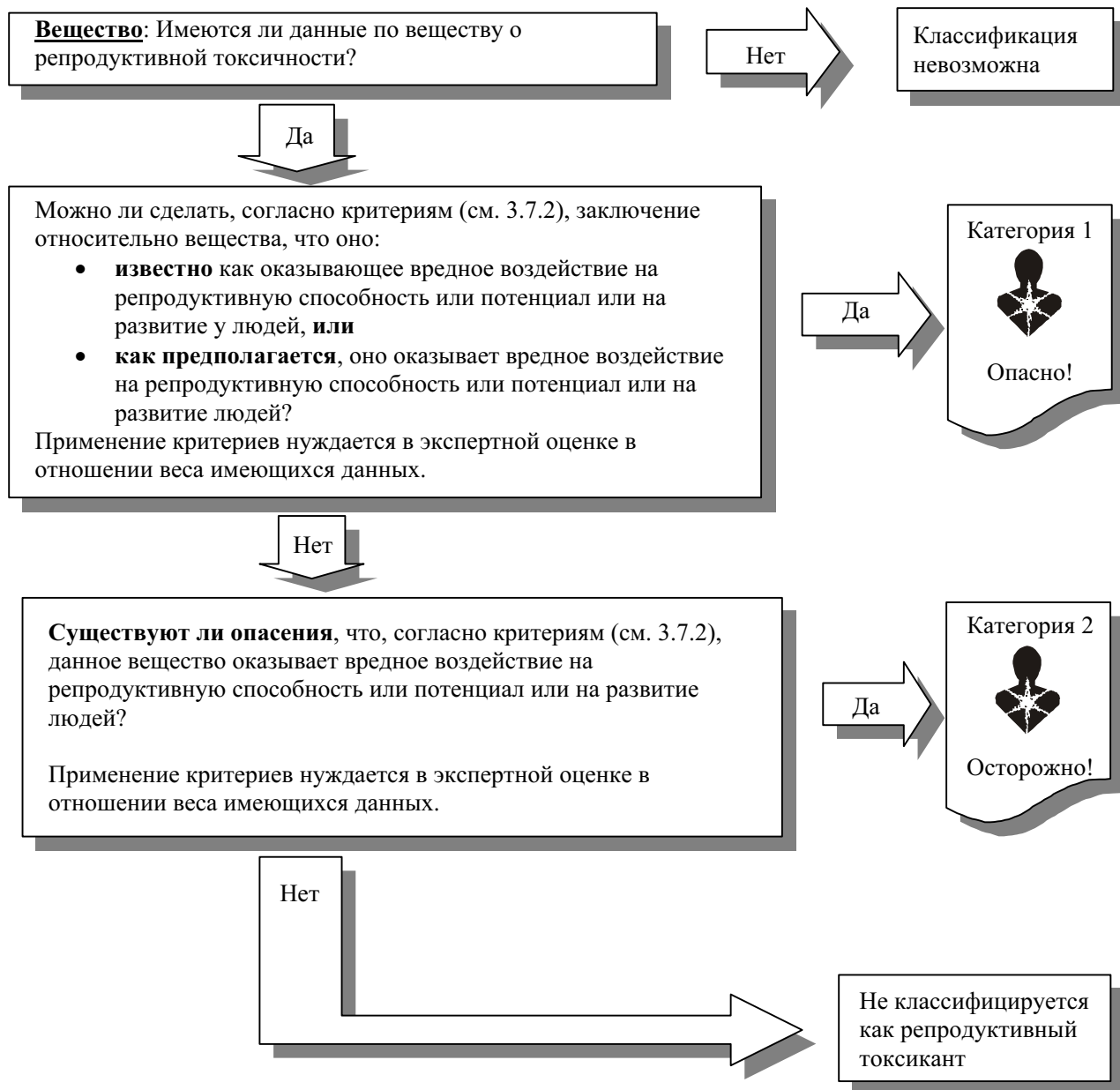
Таблица 3.7.2: Элементы маркировки, предупреждающие о репродуктивной токсичности

	Категория 1A	Категория 1B	Категория 2	Дополнительная категория для воздействия на или через лактацию
Символ	Опасность для здоровья	Опасность для здоровья	Опасность для здоровья	Символ отсутствует
Сигнальное слово	Опасно!	Опасно!	Осторожно!	Сигнальное слово отсутствует
Обозначение опасности	Может оказывать вредное воздействие на фертильность или наносить повреждение неродившемуся ребенку (указывать конкретное воздействие, если таковое известно) или (путь поступления в организм, если убедительно доказано, что никакие другие пути поступления в организм не являются опасными)	Может оказывать вредное воздействие на фертильность или наносить повреждение неродившемуся ребенку (указывать конкретное воздействие, если таковое известно) или (путь поступления в организм, если убедительно доказано, что никакие другие пути поступления в организм не являются опасными)	Существует подозрение о нанесении ущерба фертильности или неродившемуся ребенку (указать конкретное воздействие, если таковое известно) или (путь поступления в организм, если убедительно доказано, что никакие другие пути поступления в организм не являются опасными)	Может наносить ущерб детям, вскармливаемым грудным молоком.

3.7.5 Схема принятия решения при классификации репродуктивной токсичности

Приводимая ниже схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации, а представлена здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за классификацию, настоятельно рекомендуется изучить приведенные выше критерии и использовать их при принятии решения.

3.7.5.1 Схема принятия решения 3.7.1 для веществ



Продолжение на следующей странице

3.7.5.2 Схема принятия решения 3.7.2 для смесей

Смесь: Классификация смесей основывается на имеющихся данных испытаний по **отдельным компонентам** смеси с использованием пороговых значений/предельных значений концентрации для этих компонентов. Классификация может быть **изменена в конкретном случае**, исходя из имеющихся данных испытаний для смеси в целом или на основе принципов интерполирования. См. измененную классификацию на основе каждого конкретного случая ниже. Дополнительные подробности см. разделы о критериях (см. 3.7.3.1, 3.7.3.2 и 3.7.3.3).

Классификация, основанная на отдельных компонентах смеси

Содержит ли смесь один или более компонентов, отнесенных к категории 1 репродуктивных токсикантов при:

- $\geq 0,1\%^{5?}$
- $\geq 0,3\%^{5?}$

Да

Категория 1



Опасно!

Нет

Содержит ли смесь один или более компонентов, отнесенных к категории 2 репродуктивных токсикантов при:

- $\geq 0,1\%^{5?}$
- $\geq 3,0\%^{5?}$

Да

Категория 2



Осторожно!

Нет

Не классифицируется

Измененная классификация для конкретного случая

Имеются ли данные по полной смеси?

Да

Являются ли результаты испытаний по смеси окончательными и учитывающими дозу и другие такие факторы, как продолжительность, наблюдение и анализ (например, статистический анализ, испытания на чувствительность) систем испытания репродуктивности?

Да

Классифицировать в соответствующую категорию



Опасно! или
Осторожно!
или
Не классифицируется

Нет

Нет

Могут ли применяться принципы интерполирования^{6?} (см. критерии 3.7.3.2.1–3.7.3.2.4)

Да

Нет

См. выше: классификация на основе отдельных компонентов смеси.

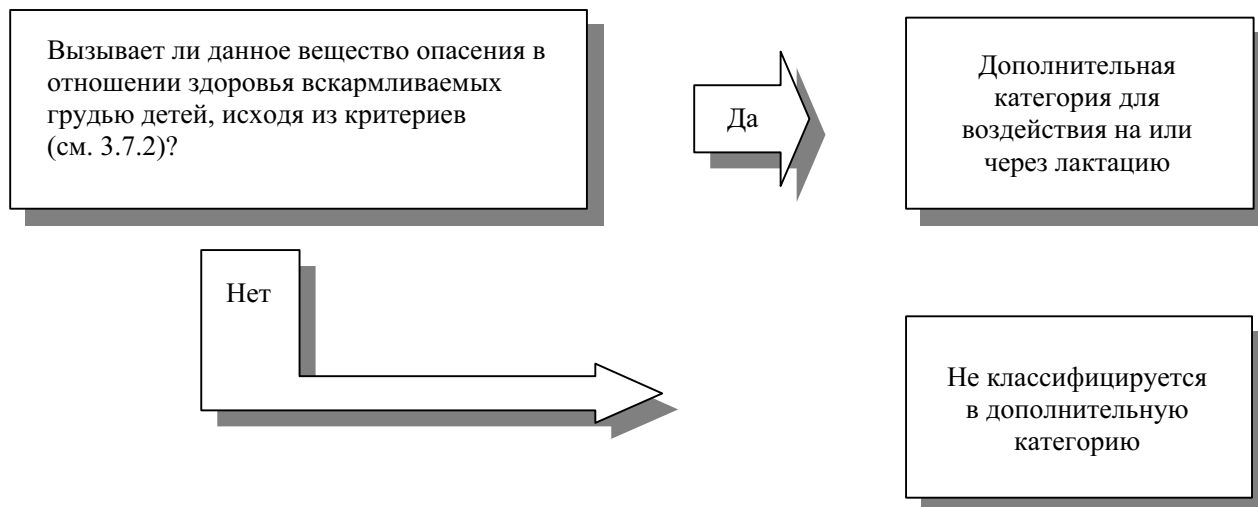
Продолжение на следующей странице

⁵ Конкретные предельные значения концентрации см. в разделе "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 главы 1.3 и в таблице 3.7.1 настоящей главы.

⁶ Если данные по другой смеси используются при применении принципов интерполирования, то данные по этой смеси должны носить окончательный характер в соответствии с пунктом 3.7.3.1.

3.7.6 Схема принятия решения для классификации воздействия на или через лактацию

Схема принятия решения 3.7.3



ГЛАВА 3.8

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, ПОРАЖАЮЩАЯ ОТДЕЛЬНЫЕ ОРГАНЫ, – ОДНОРАЗОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

3.8.1 Определения и соображения общего характера

3.8.1.1 Цель настоящей главы состоит в том, чтобы обеспечить средства для классификации веществ, вызывающих в результате однократного воздействия несмертельную системную токсичность одного из отдельных органов. Включаются все значительные последствия для здоровья, которые могут нарушить, как обратимо, так и необратимо, и немедленно и/или впоследствии функции организма.

3.8.1.2 Классификация определяет химические вещества как являющиеся системными токсикантами для отдельного органа и в качестве таковых представляющих потенциальную опасность вредного воздействия на здоровье людей, подвергающихся их воздействию.

3.8.1.3 Классификация зависит от наличия надежных свидетельств однократного воздействия такого вещества, приводящего к устойчивым и идентифицируемым токсикологическим последствиям у людей или у подопытных животных, токсикологически значимым изменениям, которые воздействуют на функцию или морфологию ткани/органа, или приводящего к серьезным изменениям биохимического состава или гематологии организма, и от наличия изменений, оказывающих воздействие на здоровье человека. Подчеркивается, что данные по воздействию на организм человека будут являться главным источником доказательств для этого класса опасности.

3.8.1.4 При оценке следует учитывать не только значительные изменения в одном органе или биологической системе, но также и широко распространенные изменения менее серьезного характера, охватывающие ряд органов.

3.8.1.5 Системная токсичность для ряда конкретных органов может возникать в результате любого пути воздействия на организм, имеющего отношение к людям, то есть в первую очередь пероральным путем, через кожу или вдыхание.

3.8.1.6 Системная токсичность для конкретного органа, возникающая в результате многократного воздействия, классифицируется в СГС аналогично описанию, приводимому в разделе *Специфическая избирательная системная токсичность, поражающая отдельные органы – многократное воздействие* (глава 3.9), и поэтому исключена из настоящей главы. Другое специфическое токсикологическое воздействие, например моментальная летальность/отравление, серьезное повреждение глаз/раздражение и разъедание/раздражение кожи, кожная и респираторная реакция, канцерогенность, мутагенность и репродуктивная токсичность, в СГС оцениваются отдельно и соответственно не включены в данный раздел.

3.8.2 Критерии классификации для веществ

3.8.2.1 Вещества классифицируются на предмет немедленного или последующего воздействия по отдельности с использованием экспертной оценки на основе весовых показателей всей имеющейся информации, включая использование рекомендованных ориентировочных значений (см. 3.8.2.9). Затем вещества помещаются в одну из двух категорий в зависимости от характера и серьезности наблюдаемых последствий.

Рисунок 3.8.1: Категории специфической избирательной системной токсичности, поражающей отдельные органы при однократном воздействии

<p><u>КАТЕГОРИЯ 1:</u> Вещества, вызывающие значительную токсичность у людей или которые на основании данных исследований на подопытных животных могут считаться потенциально имеющими значительную токсичность для людей в результате однократного воздействия</p> <p>Классификация вещества по категории 1 производится на основе:</p> <ul style="list-style-type: none">• надежной и высококачественной информации случаев исследования людей или эпидемиологических исследований; или• наблюдений в рамках соответствующих исследований на подопытных животных, в которых значительное и/или острое токсическое воздействие на здоровье человека произошло при в целом низких концентрациях воздействия. Ориентировочные показатели дозы/концентрации приводятся ниже (см. 3.8.2.9) для использования в качестве части оценки совокупности данных.
<p><u>КАТЕГОРИЯ 2:</u> Вещества, которые на основании результатов исследований на подопытных животных могут считаться потенциально оказывающими вредное воздействие на здоровье человека в результате однократного воздействия</p> <p>Классификация вещества по категории 2 производится на основе наблюдений по результатам соответствующих исследований на подопытных животных, в ходе которых значительное токсикологическое воздействие на здоровье человека оказывалось при относительно умеренных концентрациях воздействия. Ориентировочные показатели дозы/концентрации приводятся ниже (см. 3.8.2.9) в целях облегчения процесса классификации.</p> <p>В исключительных случаях могут также использоваться результаты наблюдения над людьми для классификации вещества по категории 2 (см. 3.8.2.9).</p> <p><i>ПРИМЕЧАНИЕ:</i> Для обеих категорий может быть определен орган/система, подвергаясь воздействию классифицируемого вещества, или же это вещество может быть определено как общесистемный токсикант. Следует определить главный поражаемый токсичностью орган и с этой целью проводить классификацию, например, гепатотоксиканты, нейротоксиканты и т. д. Следует тщательно проводить оценку данных, по возможности, не включать вторичные последствия, например, гепатотоксикант может оказывать вторичное воздействие на нервную или желудочно-кишечную системы.</p>

3.8.2.2 Следует определять соответствующий путь воздействия на организм наносящего вред классифицируемого вещества.

3.8.2.3 Необходимость классификации определяется на основе суждения экспертов, определяющих вес всех элементов информации, и с учетом приводимых ниже руководящих указаний.

3.8.2.4 Вес всех данных, включая данные о последствиях для людей, эпидемиологию и результаты исследований, проведенных на подопытных животных, используется для обоснования системного токсикологического воздействия на отдельные органы, которое определяет необходимость проведения такой классификации.

3.8.2.5 Информацию, требующуюся для оценки системной токсичности для некоторых определенных органов, получают либо по результатам однократного воздействия на человека, например, воздействие по месту жительства, на рабочем месте или воздействия окружающей среды, а также по результатам исследований, проводившихся на подопытных животных. Обычно исследования на животных проводятся на крысах или мышах, дающих информацию о наличии острой токсичности, и могут включать клинические наблюдения и подробные макроскопические и микроскопические исследования, дающие

возможность выявлять токсикологическое воздействие на отдельные ткани/органы. Результаты исследований острой токсичности, проводившихся на других видах, могут также давать полезную информацию.

3.8.2.6 В исключительных случаях на основе суждения экспертов может оказаться целесообразным относить некоторые вещества, обладающие системной токсичностью в отношении конкретных органов человека, в категорию 2: а) когда вес элементов данных о воздействии на человека не является достаточно убедительным для отнесения вещества в категорию 1, и/или б) на основании характера и серьезности последствий. Дозу/уровни концентрации у людей не следует рассматривать в целях классификации, и любые имеющиеся данные по исследованию животных не могут быть рассмотрены как соответствующие категории 2. Другими словами, если также имеются данные о животных в отношении соответствующего химического вещества, которые обосновывают отнесение этого вещества к категории 1, то такое вещество следует классифицировать в категорию 1.

3.8.2.7 *Последствия, подтверждающие проведение классификации*

3.8.2.7.1 Для подтверждения классификации используются данные, связанные с однократным воздействием вещества с постоянным и идентифицируемым токсикологическим воздействием.

3.8.2.7.2 Признается, что данные, полученные на основе опыта/отдельных случаев, связанных с человеком, приводятся только в отчетах о вредных последствиях для здоровья, зачастую без достаточно подробного описания воздействия, и могут не содержать научной информации, которая может быть получена при проведении правильно организованных исследований на подопытных животных.

3.8.2.7.3 Данные надлежащим образом проведенных исследований на подопытных животных могут предоставить значительно большее количество подробной информации в виде научных наблюдений, а также макроскопических и микроскопических патологических исследований, что зачастую может говорить о существовании опасности, которая хотя и не угрожает жизни, но может указывать на функциональные расстройства. Соответственно все имеющиеся данные и информация, относящаяся к здоровью человека, должна приниматься во внимание в процессе классификации. Примеры соответствующего токсического воздействия на человека и/или животных приводятся ниже:

- заболеваемость в результате однократного воздействия;
- значительные функциональные изменения в центральной или периферической нервной системе и других системах органов, включая признаки депрессии центральной нервной системы и последствия для отдельных органов чувств (например, зрение, слух и обоняние);
- любые заметные и существенные вредные изменения в клинических параметрах при анализе биохимического состава крови или мочи;
- серьезные повреждения органов, которые могут быть отмечены при вскрытии и/или впоследствии рассмотрены или подтверждены при микроскопическом исследовании;
- многоочаговый или диффузный некроз, фиброз или образование гранулемы в жизненно важных органах, обладающих регенеративной способностью;
- морфологические изменения, которые потенциально являются обратимыми, но явно свидетельствуют о заметной дисфункции органа;
- свидетельства явной смерти клетки (включая дегенерацию клетки и уменьшение количество клеток) в жизненно важных органах, не способных к регенерации.

3.8.2.8 *Последствия воздействия веществ, не подтверждающие проведение классификации*

Признается, что некоторые последствия могут рассматриваться как не оправдывающие классификацию. Ниже приводится несколько таких примеров, встречающихся у людей и/или у животных:

- клинические наблюдения или небольшие изменения в увеличении веса тела, потреблении пищи или воды, которые могут иметь определенное токсикологическое значение, но которые сами по себе не указывают на "значительную" токсичность;

- небольшие изменения в клинических параметрах биохимического состава, состава крови или мочи и/или исчезающие последствия, когда такие изменения или последствия имеют сомнительный характер или минимальное токсикологическое значение;
- изменения веса органов, не свидетельствующие о дисфункции органов;
- адаптивная реакция, которая не рассматривается в качестве относящейся к токсикологическим последствиям;
- вызванные веществом и присущие конкретному виду механизмы токсичности, то есть когда с достаточной степенью уверенности было продемонстрировано, что они не относятся к здоровью человека, и не подлежат классификации;
- в тех случаях, когда наблюдается только локальное воздействие на участки применения вещества для проверки пути его поступления в организм и особенно когда при адекватном тестировании других основных путей поступления в организм проявляется отсутствие конкретной системной токсичности для соответствующего органа.

3.8.2.9 *Ориентировочные значения, способствующие проведению классификации на основе результатов, полученных в исследованиях, проводившихся на подопытных животных*

3.8.2.9.1 В целях облегчения принятия решения относительно того, следует ли классифицировать какое-либо вещество и по какой категории (категория 1 или категория 2), установлены "ориентировочные значения" дозы/концентрации для рассмотрения дозы/концентрации, которые, как было продемонстрировано, оказывают серьезное воздействие на здоровье. Главным аргументом в пользу использования таких ориентировочных значений является то, что все химические вещества потенциально являются токсичными и должна существовать определенная доза/концентрация, выше которой признается наличие определенной степени токсикологического воздействия.

3.8.2.9.2 Таким образом, когда при исследованиях на животных наблюдается значительное токсикологическое воздействие, существует необходимость проведения классификации; изучение дозы/концентрации, при которой наблюдается такое воздействие при сравнении с предлагаемыми ориентировочными значениями, может дать полезную информацию, помогающую производить оценку потребности в проведении классификации (поскольку токсикологическое воздействие является следствием опасного свойства (свойств) и также дозы/концентрации).

3.8.2.9.3 Ориентировочные диапазоны значений, предлагаемых для оценки воздействия единовременной дозы, оказывающей значительное нелетальное токсикологическое воздействие, и применяемые к испытаниям на острую токсичность, приводятся в таблице 3.8.1.

Таблица 3.8.1: Ориентировочные диапазоны значений для оценки воздействия единовременной дозы

		Диапазоны ориентировочного значения для:	
Путь поступления в организм	Единицы	Категория 1	Категория 2
Пероральный (крысы)	мг/кг веса тела	$C \leq 300$	$2000 \geq C > 300$
Кожный (крысы или кролики)	мг/кг веса тела	$C \leq 1000$	$2000 \geq C > 1000$
Вдыхание газа (крысы)	ч. на млн.	$C \leq 2500$	$5000 \geq C > 2500$
Вдыхание пара (крысы)	мг/л	$C \leq 10$	$20 > C > 10$
Вдыхание (крысы) пыли/тумана/дыма	мг/л/ч час.	$C \leq 1,0$	$5,0 > C > 1,0$

Ориентировочные значения и диапазоны, приведенные в таблице 3.8.1, выше, предназначены только для ориентировки, то есть для использования в качестве части подхода на основе совокупности данных, и для содействия принятию решения в отношении классификации. Они *не призваны служить в качестве строго разделительных значений*.

3.8.2.9.4 Таким образом, существует возможность того, что конкретное свойство токсичности проявляется при дозе/концентрации ниже ориентировочного значения, то есть < 2000 мг/кг веса тела при пероральном пути поступления в организм, однако характер воздействия может привести к решению о непроведении классификации. И наоборот, конкретное проявление токсичности может при исследованиях на животных произойти при уровне выше ориентировочного значения, то есть при или выше 2000 мг/кг веса тела при пероральном пути поступления в организм и, кроме того, при наличии дополнительной информации из других источников, например другие исследования одноразового применения дозы или опыт воздействия на человека, что поддерживает вывод, согласно которому, исходя из совокупности данных, представляется разумным принять решение о классификации вещества.

3.8.2.10 *Другие соображения*

3.8.2.10.1 Когда химическое вещество характеризуется исключительно на основе использования данных по животным (типично для новых химических веществ, а также верно для многих существующих химических веществ), то процесс классификации будет включать ссылку на ориентировочные значения дозы/концентрации в качестве одного из элементов, способствующих применению подхода на основе всей совокупности данных.

3.8.2.10.2 При наличии подтвержденных данных о воздействии на человека, говорящих о том, что системное токсическое воздействие на конкретный орган можно вполне надежно отнести за счет одноразового воздействия какого-либо химического вещества, это вещество может быть подвергнуто классификации. Положительные данные воздействия на человека, независимо от вероятной дозы, имеют доминирующее значение по сравнению с данными о воздействии на животных. Таким образом, если какое-либо химическое вещество не классифицируется из-за того, что наблюдавшаяся системная токсичность в отношении конкретного органа была сочтена не относящейся к воздействию на людей или незначительной, то в случае, если появятся данные о последующем воздействии на человека, показывающем системное токсическое воздействие на конкретный орган, то соответствующее вещество следует классифицировать.

3.8.2.10.3 Химическое вещество, которое не испытывалось на предмет системной токсичности в отношении конкретного органа, может в некоторых случаях при необходимости быть классифицировано на основе проверенных данных о зависимости "структура-активность" и на экстраполяции на основе заключения экспертов относительно структурного аналога, ранее подвергшегося классификации и при учете обоснованной аргументации и с рассмотрением других таких важных факторов, как формирование общезначимых метаболитов.

3.8.2.10.4 Признается, что концентрация насыщенного пара может быть использована в качестве дополнительного элемента в рамках некоторых регулирующих систем в целях обеспечения конкретной защиты здоровья и безопасности.

3.8.3 Критерии классификации для смесей

3.8.3.1 Смеси классифицируются с использованием тех же критериев, что и для веществ, или альтернативным образом, как это описано ниже. Как и с веществами, смеси могут быть классифицированы для системной токсичности для конкретного органа после одноразового воздействия, многократного воздействия или обоих видов.

3.8.3.2 *Классификация смесей, когда имеются данные о смеси в целом*

Когда имеются надежные и высококачественные данные о воздействии смесей на людей или полученные в ходе соответствующих исследований над подопытными животными, описание которых приводится в разделе о критериях для веществ, то тогда смесь может быть классифицирована на основе оценки совокупности данных. Следует проявлять осторожность при оценке данных о смесях, следя за тем, чтобы данные о дозе, продолжительности, наблюдении или анализе не приводили к получению убедительных результатов.

3.8.3.3 *Классификация смесей при отсутствии данных о смеси в целом: принципы интерполирования*

3.8.3.3.1 Если сама смесь не была испытана для определения ее системной токсичности для конкретного органа, но имеются достаточные данные об отдельных компонентах и о схожих испытанных смесях для правильной оценки опасных свойств этой смеси, то эти данные могут быть использованы в соответствии со следующими принципами экстраполирования. Это позволяет обеспечить максимальное использование в процессе классификации имеющихся данных для оценки опасных свойств смеси без проведения дополнительных испытаний на животных.

3.8.3.3.2 *Разбавление*

Если смесь образована путем разбавления с помощью разбавителя, который отнесен к равноценной или более низкой категории опасности по сравнению с наименее токсичным исходным компонентом и который, как предполагается, не влияет на токсичность других компонентов, то новая смесь может быть классифицирована как равноценная исходной смеси.

3.8.3.3.3 *Различия между партиями продукции*

Следует исходить из того, что токсичность одной партии сложной смеси в основном равноценна токсичности другой партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие, изменяющее токсичность данной партии. В таких случаях требуется проводить новую классификацию.

3.8.3.3.4 *Концентрация высокотоксичных смесей*

Если в смеси, отнесенной к категории 1, концентрация токсичного компонента возросла, то концентрированную смесь следует поместить в категорию 1 без проведения дополнительных испытаний.

3.8.3.3.5 *Интерполирование внутри одной категории токсичности*

Для трех смесей с идентичными компонентами, где компоненты А и В относятся к одной и той же категории токсичности, а смесь С состоит из одинаково токсичных активных компонентов в концентрации, промежуточной между концентрациями этих компонентов в смесях А и В, смесь С следует относить к той же категории токсичности, что и смеси А и В.

3.8.3.3.6 *Существенно схожие смеси*

Если:

- a) имеются две смеси: i) А + В
ii) С + В;
- b) концентрация компонента В является в основной одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента А в смеси i) равна концентрации компонента С в смеси ii);
- d) данные о токсичности компонентов А и С имеются в наличии и в основном равноценны, то есть они относятся к одной и той же категории опасности и, как предполагается, не влияют на токсичность компонента В.

Если смесь i) уже классифицирована путем проведения испытаний, то смесь ii) может быть отнесена к той же категории.

3.8.3.3.7 *Аэрозоли*

Аэрозольная форма смеси может быть отнесена к той же категории опасности, как и испытанная, неаэрозольная форма смеси для пероральной и кожной токсичности при условии, что добавленный газ-вытеснитель не воздействует на токсичность смеси при распылении. Классификацию аэрозольных смесей для ингаляционной токсичности следует рассматривать отдельно.

3.8.3.4 Классификация смесей, когда имеются данные по всем компонентам или лишь по некоторым компонентам смеси

3.8.3.4.1 Когда отсутствуют надежные данные или данные испытаний по самой конкретной смеси, а принципы экстраполяции не могут быть использованы в целях проведения классификации, то тогда классификация смеси производится на основе классификации веществ, являющихся компонентами. В этом случае смесь классифицируется как системный токсикант для конкретного органа (указывается конкретный орган), после однократного воздействия, многократного воздействия или обоих видов, когда по крайней мере один компонент был отнесен к категории 1 или категории 2 системной токсичности для конкретного органа и присутствует на или выше соответствующего уровня порогового значения/предельного значения концентрации, упомянутого ниже в таблице 3.8.2, соответственно, для категорий 1 и 2.

Таблица 3.8.2: Пороговые значения/предельные значения концентрации компонентов смеси, отнесенные к категории системных токсикантов отдельных органов, являющиеся основанием для проведения классификации смесей¹

Компонент классифицирован как:	Пороговые значения/предельные значения концентрации, определяющие отнесение смеси к:	
	Категории 1	Категории 2
Категория 1 Системный токсикант определенного органа	$\geq 1,0\%$ (примечание 1) ----- $\geq 10\%$ (примечание 2)	$1,0 \leq \text{компонент} < 10\%$ (примечание 3)
Категория 2 Системный токсикант определенного органа		$\geq 1,0\%$ (примечание 4) ----- $\geq 10\%$ (примечание 5)

ПРИМЕЧАНИЕ 1: Если системный токсикант определенного органа категории 1 присутствует в смеси в качестве компонента при концентрации от 0,1% до 10%, то любая регулирующая организация затребует информацию в ИКБ соответствующего продукта. Однако факультативным вариантом может быть применение предупреждающей маркировки. Некоторые организации предпочитают использовать маркировку в тех случаях, когда компонент присутствует в смеси при концентрации от 0,1% до 10%, в то время как другие организации обычно не будут требовать в этом случае обязательной маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 2: Если системный токсикант определенного органа категории 1 присутствует в смеси в качестве компонента при концентрации $\geq 10\%$, то в целом предполагается использование и ИКБ, и маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 3: Если системный токсикант определенного органа категории 1 присутствует в смеси в качестве компонента при концентрации от 1,0% до 10%, то некоторые организации классифицируют эту смесь в качестве системного токсиканта определенного органа человека категории 2, в то время как другие организации могут и не поступать таким образом.

ПРИМЕЧАНИЕ 4: Если системный токсикант определенного органа человека категории 2 присутствует в смеси в качестве компонента при концентрации от 1,0% до 10%, то любая регулирующая организация будет требовать представления информации в ИКБ по этому продукту. Однако факультативным вариантом было бы применение предупреждающей маркировки. Некоторые организации предпочитают использовать маркировку, когда компонент присутствует в смеси в концентрации от 1,0% до 10%, тогда как другие организации обычно не будут в этом случае требовать применения маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 5: Если системный токсикант определенного органа категории 2 присутствует в смеси в виде компонента в концентрации $\geq 10\%$, то обычно предполагается использование и ИКБ, и маркировки.

¹ Эта компромиссная схема классификации включает учет различий в практике указания на опасность в существующих системах. Ожидается, что число затронутых смесей окажется небольшим; различия будут ограничены предупредительной маркировкой; и положение изменится со временем в направлении более согласованного подхода.

Эти пороговые значения и основанную на них классификацию следует применять в равной степени и соответствующим образом для токсикантов определенного органа как при однократной дозе, так и при многократных дозах.

3.8.3.4.3 Смеси следует независимым образом относить либо к категории токсичности при однократном воздействии, либо при многократном или же к обоим.

3.8.3.4.4 Следует уделять особое внимание учету потенциальной возможности синергетического взаимодействия в случае присутствия нескольких токсикантов, оказывающих воздействие более чем на одну систему органов, поскольку некоторые вещества могут оказывать токсикологическое воздействие на определенный орган при концентрации < 1%, когда данные о других компонентах смеси говорят о потенциале их токсикологического воздействия.

3.8.4 Указание на опасность

3.8.4.1 Соображения общего и конкретного характера относительно требований, предъявляемых к маркировке, приводятся в разделе *Указание на опасность: маркировка* (глава 1.4). В приложении 2 содержатся резюмирующие таблицы по классификации и маркировке. Приложение 3 содержит примеры предупреждений и пиктограмм, которые могут быть использованы в тех случаях, когда это разрешается компетентной организацией.

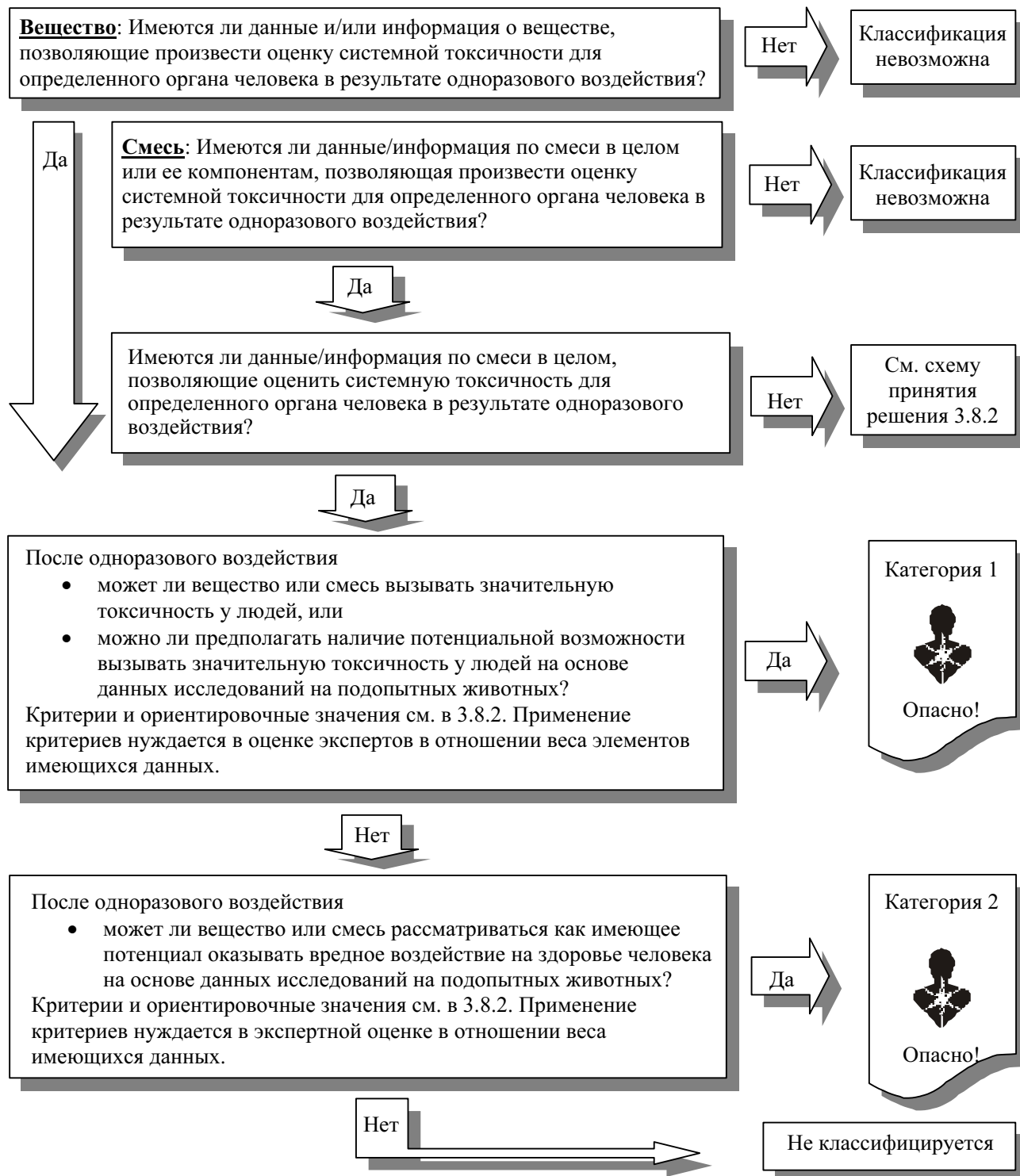
Таблица 3.8.3: Элементы маркировки для системной токсичности определенного органа человека в результате однократного воздействия

	Категория 1	Категория 2
Символ	Опасность для здоровья	Опасность для здоровья
Сигнальное слово	Опасно!	Осторожно!
Обозначение опасности	Наносит ущерб органам (указать все затрагиваемые органы, если это известно, или указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что другие пути воздействия не являются опасными)	Может наносить ущерб органам (указать все затрагиваемые органы, если таковые известны, или указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что другие пути воздействия не наносят ущерб)

3.8.5 Схема принятия решения для избирательной системной токсичности, поражающей отдельный орган при однократном воздействии

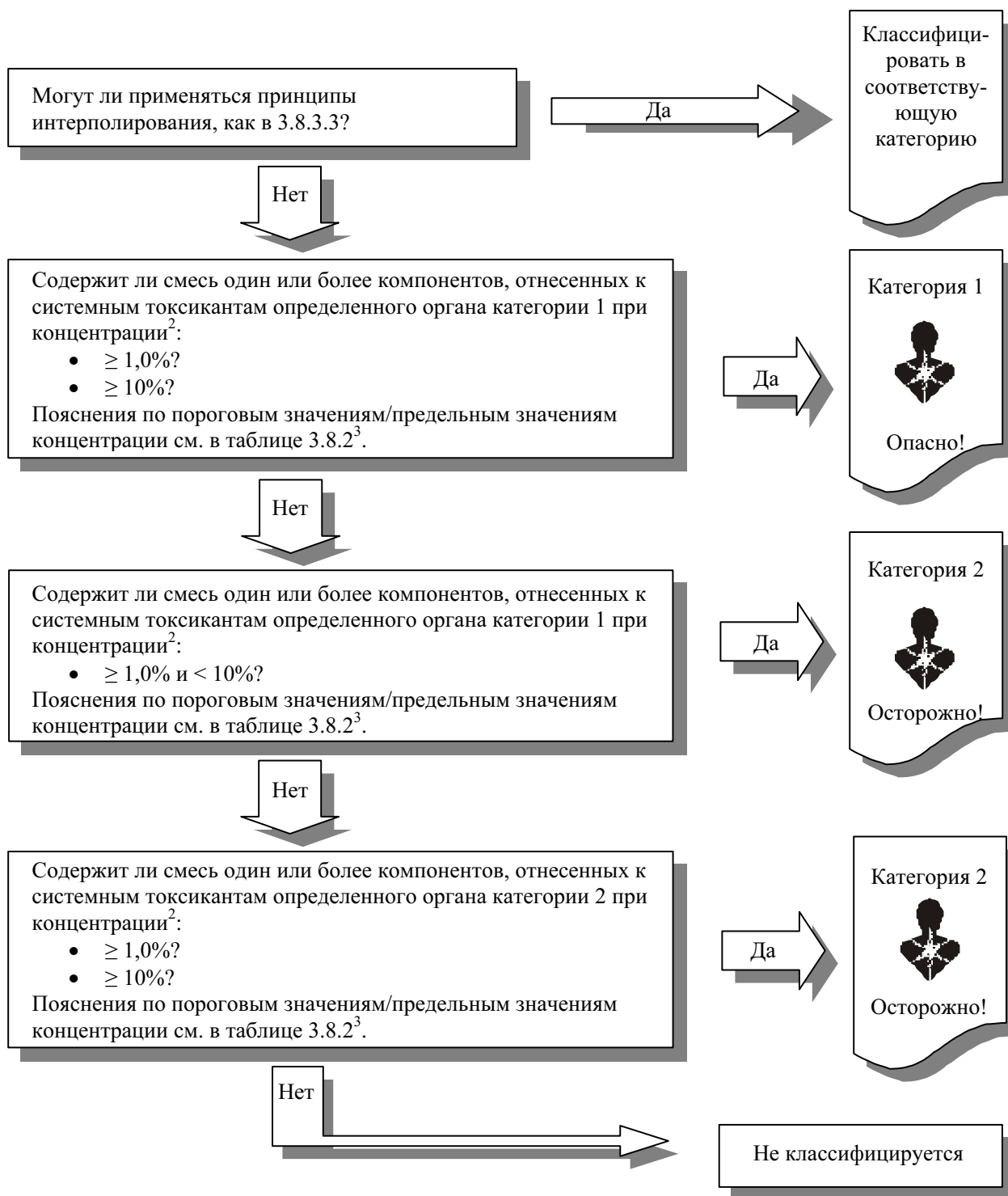
Приводимая ниже схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации, а приводится здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за проведение классификации, настоятельно рекомендуется изучить приведенные выше критерии и использовать их при реализации схемы принятия решения.

Схема принятия решений 3.8.1



Продолжение на следующей странице

Схема принятия решения 3.8.2



² См. 3.8.2 этой главы и раздел "Использование пороговых значений/пределных значений концентрации" в пункте 1.3.3.2 главы 1.3.

³ Пояснение и руководящие указания см. в 3.8.3.4 и таблице 3.8.2.

ГЛАВА 3.9

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, ПОРАЖАЮЩАЯ ОТДЕЛЬНЫЕ ОРГАНЫ, – МНОГОКРАТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

3.9.1 Определения и соображения общего характера

3.9.1.1 Цель настоящего документа состоит в обеспечении средства для классификации веществ, оказывающих системное токсическое воздействие на отдельные органы человека в результате многократного воздействия. Включается любое значительное воздействие на здоровье, которое может нарушить функции, как обратимо, так и необратимо, немедленно и/или по прошествии определенного времени.

3.9.1.2 Классификация определяет химическое вещество как системный токсикант для отдельного органа и в качестве такового могущего представлять потенциальную опасность и вызывать вредные последствия у людей, подвергшихся его воздействию.

3.9.1.3 Классификация зависит от наличия надежных данных о том, что неоднократное воздействие вещества приводит к постоянному и идентифицируемому токсикологическому воздействию на людей или у подопытных животных, токсикологически значительным изменениям, которые оказывают воздействие на функцию или морфологию ткани/органа или вызывают серьезные изменения в биохимическом составе или гематологии организма, и что эти изменения имеют отношение к здоровью человека. Признается, что данные, относящиеся к здоровью человека, будут являться главным источником доказательств для этого класса опасности.

3.9.1.4 При оценке следует учитывать не только значительные изменения в одном из органов или биологической системе, но также и общие изменения более серьезного характера, связанные с рядом органов.

3.9.1.5 Системная токсичность для отдельного органа человека может возникать в результате различных путей воздействия на организм, например, в первую очередь пероральным путем, через кожу или при вдыхании вещества.

3.9.1.6 Нелетальные токсикологические последствия, наблюдаемые после одноразового воздействия, классифицированы в СГС как *Специфическая избирательная системная токсичность, поражающая отдельные органы – одноразовое воздействие* (глава 3.8), и исключены из данной главы. Другие специфические токсикологические последствия, такие как высокая летальность/токсичность, серьезные повреждения глаз/раздражение глаз и разъедание/раздражение кожи, кожная и респираторная сенсibilизация, канцерогенность, мутагенность и репродуктивная токсичность, оцениваются отдельно в СГС и соответственно не включены в данный раздел.

3.9.2 Критерии классификации для веществ

3.9.2.1 Вещества классифицируются в качестве системных токсикантов для отдельного органа решением экспертов на основании веса элементов имеющейся информации, включая использование рекомендованных ориентировочных величин, в которых учитывается продолжительность воздействия и доза/концентрация, которые приводят к соответствующему воздействию (последствиям), (см. 3.9.2.9), и помещаются в одну из двух категорий в зависимости от характера и серьезности наблюдаемого воздействия (последствий).

Рисунок 3.9.1: Категории для специфической избирательной системной токсичности, поражающей отдельный орган при многократном воздействии

<p><u>КАТЕГОРИЯ 1:</u> Вещества, вызывающие значительную токсичность у людей или в отношении которых можно на основе данных исследований на подопытных животных считать, что они располагают потенциалом <u>вызывать значительную токсичность у людей</u> в результате многократного воздействия</p> <p>Помещение вещества в категорию 1 производится на основе:</p> <ul style="list-style-type: none">• надежных и высококачественных данных по результатам исследования пациентов или эпидемиологических исследований; или• наблюдений по результатам соответствующих исследований на подопытных животных, в ходе которых при, в целом, низких концентрациях воздействия, возникало значительное и/или острое токсикологическое воздействие, влияющее на здоровье человека. Ниже приводятся ориентировочные значения дозы/концентрации (см. 3.9.2.9) для использования в рамках оценки совокупности данных.
<p><u>КАТЕГОРИЯ 2:</u> Вещества, которые на основе данных исследований на подопытных животных могут рассматриваться в качестве потенциально <u>вредных для здоровья человека</u> в результате многократного воздействия</p> <p>Помещение вещества в категорию 2 производится на основе наблюдений в рамках соответствующих исследований на подопытных животных, в ходе которых при, в целом, умеренных концентрациях воздействия, наблюдалось значительное токсикологическое воздействие, влияющее на здоровье человека. Ниже (см. 3.9.2.9) приводятся ориентировочные значения дозы/концентрации, способствующие проведению классификации.</p> <p>В исключительных случаях данные воздействия на человека могут также использоваться для помещения вещества в категорию 2 (см. 3.9.2.6).</p> <p><i>ПРИМЕЧАНИЕ:</i> <i>В отношении обеих категорий может быть определена конкретная объектная система/орган, в первую очередь связанная с классифицируемым веществом, или же может быть определено соответствующее вещество, выступающее в качестве общего системного токсиканта. Следует предпринять попытки для выявления главного объектного органа токсичности и произвести для этой цели классификацию, например, гепатотоксиканты, нейротоксиканты. Следует тщательно оценивать данные и при возможности не включать вторичные последствия, например, гепатотоксикант может вызывать вторичные последствия в нервной или желудочно-кишечной системах.</i></p>

3.9.2.2 Следует выявлять соответствующий путь воздействия, через который классифицируемое вещество наносит ущерб.

3.9.2.3 Классификация производится на основании экспертного заключения, на основе веса всех элементов данных, включая приводимые ниже руководящие указания.

3.9.2.4 Совокупность всех данных, включая наблюдение над пациентами, эпидемиологию и исследования, проводившиеся на подопытных животных, используются для выявления системного токсического воздействия на конкретный объектный орган, заслуживающий классификации. Для этого используется значительный объем собранных в течение ряда лет токсикологических данных по промышленности. Оценка следует основывать на всех имеющихся данных, включая опубликованные экспертные исследования и дополнительные данные, приемлемые для регулирующих учреждений.

3.9.2.5 Информация, требующаяся для оценки системной токсичности конкретных объектных органов, поступает по результатам наблюдений за многократным воздействием на людей, например, воздействие дома, на рабочем месте или в условиях окружающей среды, или же по результатам исследований на подопытных животных. Стандартные исследования на крысах или мышах, обеспечивающие такую информацию, проводятся в течение 28, 90 дней или в течение всего срока жизни (до 2 лет) и включают

гематологические, клинические и химические и детальные макроскопические и микроскопические исследования, дающие возможность определить токсикологическое воздействие на объектные ткани/органы. Могут также быть использованы данные исследований применения многократных доз на других видах. Другие исследования многократного воздействия, например, на канцерогенность, нейротоксичность или репродуктивную токсичность, могут также дать информацию о системной токсичности для конкретных объектных органов, которая может быть использована для оценки классификации.

3.9.2.6 В исключительных случаях, основываясь на суждении экспертов, может оказаться целесообразным относить некоторые вещества, по которым имеются данные о существовании системной токсичности для объектных органов, в категорию 2: а) когда вес данных по воздействию на человека не является достаточно убедительным, чтобы требовать отнесения к категории 1, и/или б) на основе характера и серьезности последствий. Уровни дозы/концентрации у людей не следует учитывать в классификации, и любые имеющиеся данные исследований на животных должны находиться в соответствии с классификацией в категории 2. Другими словами, если имеются также данные по животным относительно химического вещества, которые требуют отнесения к категории 1, то химическое вещество следует отнести к категории 1.

3.9.2.7 *Последствия, учитываемые при проведении классификации*

3.9.2.7.1 Надежные данные, связанные с многократным воздействием вещества с постоянным и идентифицируемым токсическим воздействием, учитываются как подтверждающие классификацию.

3.9.2.7.2 Признается, что информация о воздействии или об отдельных случаях, связанных с человеком, обычно является единственным элементом докладов о вредных для здоровья последствиях; в этих докладах зачастую отмечается неопределенность относительно условий воздействия, и они не могут дать детализированную научную информацию, которая может быть получена в результате правильно проведенных исследований на подопытных животных.

3.9.2.7.3 Данные соответствующих исследований на подопытных животных могут предоставить значительно более подробную информацию в форме клинических наблюдений, данных о гематологии, клиническом химическом составе, макроскопических и микроскопических патологических исследованиях – и все это зачастую может говорить о наличии опасности, которая хотя и не угрожает жизни, но может приводить к функциональным расстройствам. Соответственно вся имеющаяся информация, имеющая отношение к здоровью человека, должна учитываться в процессе классификации. Ниже приводятся примеры соответствующего токсикологического воздействия на людей и/или на животных:

- заболеваемость или смертность в результате многократного или долгосрочного воздействия. Заболеваемость или смертность могут являться результатом многократного воздействия даже при относительно низких дозах/концентрациях вследствие биоаккумуляции вещества или его метаболитов или вследствие нарушения процессов детоксификации организма в результате многократного воздействия;
- серьезные функциональные расстройства в центральной или периферической нервной системах и других системах органов, включая депрессию центральной нервной системы и воздействие на органы чувств (например, зрение, слух и обоняние);
- любые устойчивые и значительные негативные изменения клинического биохимического состава, гематологии или состава мочи;
- серьезное повреждение органов, которое может быть отмечено при вскрытии и/или впоследствии обнаружено или подтверждено при микроскопическом исследовании;
- многоочаговый или диффузный некроз, фиброз или образование гранулемы в жизненно важных органах, обладающих регенеративной способностью;
- морфологические изменения, потенциально являющиеся обратимыми, но явно свидетельствующие о выраженной дисфункции органа (например, серьезные жировые изменения в печени);
- свидетельство ярко выраженной гибели клеток (включая дегенерацию клеток и уменьшение количества клеток) в жизненно важных органах, не способных к регенерации.

3.9.2.8 *Последствия, не рассматриваемые в качестве подтверждающих классификацию*

Признается, что некоторые последствия могут рассматриваться как не оправдывающие классификацию. Ниже приводятся примеры таких последствий у людей и/или у животных:

- клинические наблюдения или небольшие изменения в весе тела, потреблении пищи или воды, которые могут иметь значимость с токсикологической точки зрения, но которые сами по себе не указывают на "значительную" токсичность;
- небольшие изменения в клинической биохимии, гематологии или содержании мочи и/или проходящие последствия, когда такие изменения или последствия имеют сомнительное или минимальное токсикологическое значение;
- изменения в весе органов, не свидетельствующие о дисфункции органа;
- адаптивная реакция, не имеющая токсикологическую коннотацию;
- вызванные веществами, присущие конкретному виду механизмы проявления токсичности, то есть демонстрирующиеся с достаточной определенностью как не относящиеся к здоровью человека, не должны оправдывать классификацию.

3.9.2.9 *Ориентировочные значения, призванные способствовать классификации на основе результатов, полученных в ходе исследований на подопытных животных*

3.9.2.9.1 В исследованиях, проводившихся на подопытных животных, уделение главного внимания лишь наблюдению последствий без учета длительности экспериментального воздействия и дозы/концентрации, не учитывалась фундаментальная концепция токсикологии, то есть что все вещества являются потенциально токсичными и собственно токсичность определяется функцией дозы/концентрации и продолжительностью воздействия. Во многих исследованиях, проводившихся на подопытных животных, применялись руководящие принципы проведения испытаний, в которых использовалось верхнее предельное значение дозы.

3.9.2.9.2 Для облегчения принятия решения о том, следует ли классифицировать какое-либо вещество или нет и в какую категорию его следует отнести (категория 1 или категория 2), в таблице 3.9.1 приводятся "ориентировочные значения" дозы/концентрации для рассмотрения дозы/концентрации, которая, как было продемонстрировано, оказывает значительное воздействие на здоровье. Главным аргументом в пользу установления таких ориентировочных значений является то, что все химические вещества являются потенциально токсичными и что должна существовать разумная доза/концентрация, выше которой признается степень токсического воздействия. Так же исследования многократного применения дозы, проводившиеся над подопытными животными, предназначены для достижения токсичности при наивысшей дозе, использовавшейся для оптимизации целей испытания – и, таким образом, большинство исследований покажет определенное токсическое воздействие по крайней мере при такой наивысшей дозе. Поэтому предстоит решить, не только какое воздействие было произведено, но также и при какой дозе/концентрации оно было получено и какое отношение это имеет к человеку.

3.9.2.9.3 Таким образом, когда в исследованиях на животных наблюдаются значительные токсические последствия, это будет означать необходимость классификации такого вещества; учет продолжительности экспериментального воздействия и дозы/концентрации, при которых наблюдались такие последствия в сопоставлении с предложенными ориентировочными величинами, может предоставить полезную информацию, которая поможет оценить потребность в классификации (поскольку токсическое воздействие является следствием опасных качеств и также продолжительности воздействия и дозы/концентрации).

3.9.2.9.4 На принятие решения о классификации в целом может оказать воздействие ссылка на ориентировочные значения дозы/концентрации, при котором наблюдалось токсическое воздействие, или ниже.

3.9.2.9.5 Предложенные ориентировочные значения в основном относятся к последствиям, наблюдавшимся в стандартном 90-дневном исследовании токсичности, проводившемся на крысах. Они

могут быть использованы в качестве основы для экстраполяции эквивалентных ориентировочных значений для исследований токсичности большей или меньшей продолжительности с использованием временной экстраполяции дозы/воздействия, аналогичной правилу Хабера для вдыхания, которая в своей основе устанавливает, что эффективная доза является прямо пропорциональной концентрации воздействия и продолжительности воздействия. Оценку следует проводить в каждом конкретном случае; например, для 28-дневного исследования приводимые ниже ориентировочные значения будут увеличены в три раза.

3.9.2.9.6 Таким образом, отнесение к категории 1 будет оправдано, если токсическое воздействие, наблюдавшееся в ходе 90-дневного исследования при многократной дозе на подопытных животных, происходит при (предложенных) ориентировочных значениях или ниже таковых, которые указаны в таблице 3.9.1:

Таблице 3.9.1: Ориентировочные значения для использования в целях содействия классификации в категорию 1

Путь воздействия на организм	Единицы	Ориентировочные значения (доза/концентрация)
Пероральный (крысы)	мг/кг вт/с	10
Кожный (крысы или кролики)	мг/кг вт/с	20
Вдыхание газа (крысы)	ч на млн./6 ч/с	50
Вдыхание пара (крысы)	мг/литр/6 ч/с	0,2
Вдыхание пыли/тумана/дыма (крысы)	мг/литр/6 ч/с	0,02

Примечание: "вт" = "вес тела", "ч" = "час" и "с" = "сутки".

3.9.2.9.7 Классификация в категорию 2 оправдана, когда значительное токсическое воздействие наблюдается при 90-дневном исследовании с многократной дозой, проводимом на подопытных животных, и происходит при (предложенном) ориентировочном значении в диапазоне, указанном в таблице 3.9.2:

Таблица 3.9.2: Ориентировочные значения, способствующие классификации в категорию 2

Путь воздействия на организм	Единицы	Диапазон ориентировочного значения (доза/концентрация)
Пероральный (крысы)	мг/кг вт/с	10 – 100
Кожный (крысы или кролики)	мг/кг вт/с	20 – 200
Вдыхание газа (крысы)	ч на млн./6 ч/с	50 – 250
Вдыхание пара (крысы)	мг/литр/6 ч/с	0,2 – 1,0
Вдыхание пыли/тумана/дыма (крысы)	мг/литр/6 ч/с	0,02 – 0,2

Примечание: "вт" = "вес тела", "ч" = "час" и "с" = "сутки".

3.9.2.9.8 Ориентировочные значения и диапазоны, упомянутые в пунктах 3.2.9.9.6 и 3.2.9.6.7, призваны служить лишь для ориентации, то есть использоваться в качестве части подхода на основе совокупности информации и способствовать принятию решения относительно классификации. Они не предназначены для того, чтобы служить для строгого разграничения.

3.9.2.9.9 Таким образом, существует возможность того, что конкретный профиль токсичности будет проявляться в ходе испытаний на животных с использованием многократной дозы при дозе/концентрации ниже ориентировочного значения, например < 100 мг/кг бв/с при пероральном пути поступления в организм, однако характер последствий, например нефротоксичность, будет проявляться только у самцов крыс одного конкретного штамма, характерного своей восприимчивостью к такому воздействию, что может в результате приводить к принятию решения о непроведении классификации. И наоборот, в ходе исследований на животных может быть выявлен особый профиль токсичности, возникающий на уровне выше ориентировочного значения, то есть при или выше 100 мг/кг вт/с при пероральном пути воздействия на организм, и, кроме того, существует дополнительная информация из других источников, например другие исследования о долгосрочном воздействии или об опыте воздействия на людей, которые поддерживают вывод о том, что, учитывая совокупность имеющейся информации, разумным было бы принятие решения о проведении классификации.

3.9.2.10 Другие соображения

3.9.2.10.1 Когда химическое вещество характеризуется лишь посредством использования данных о воздействии на животных (типично для новых химических веществ, но так же верно и для многих существующих химикатов), то процесс классификации будет включать ссылки на ориентировочные значения дозы/концентрации в качестве одного из элементов, способствующих применению подхода на основе всей совокупности имеющихся данных.

3.9.2.10.2 Вещество может быть классифицировано, когда имеются хорошо обоснованные данные о воздействии на человека, показывающие системное токсическое воздействие на конкретный объектный орган, которое вполне надежно может быть отнесено за счет многократного или продолжительного воздействия химического вещества. Положительные данные о воздействии на человека, не зависимо от вероятной дозы, имеют главенствующее значение по сравнению с данными о воздействии на животных. Таким образом, если химическое вещество не классифицировано, поскольку не было установлено системной токсичности для конкретного объектного органа на или ниже уровня предложенного ориентировочного значения дозы/концентрации для испытаний на животных, и последующие данные о воздействии на человека показали наличия системного токсического воздействия на конкретный объектных орган, то данное вещество подлежит классификации.

3.9.2.10.3 Химическое вещество, которое не было испытано на системную токсичность конкретного объектного органа, в некоторых случаях может, при необходимости, быть классифицировано на основе данных о проверенной зависимости "структура-активность" и экстраполирования заключения экспертов о структурном аналоге, который ранее был классифицирован, и если это экстраполирование имеет серьезное подтверждение другими такими важными факторами, как значительное формирование общих метаболитов.

3.9.2.10.4 Признается, что концентрация насыщенного пара может быть использована в качестве дополнительного элемента в рамках некоторых регулирующих систем в целях обеспечения конкретной защиты здоровья и обеспечения безопасности.

3.9.3 Критерии классификации для смесей

3.9.3.1 Смеси классифицируются с использованием таких же критериев, как и для веществ, или альтернативным образом в соответствии с приводимым ниже описанием. Как и вещества, смеси могут быть классифицированы на системную токсичность для объектного органа после одноразового воздействия, многократного воздействия, или того и другого.

3.9.3.2 Классификация смесей, когда имеются данные о смеси в целом

Когда по смеси имеются надежные и высококачественные данные относительно воздействия на человека или соответствующих исследований на подопытных животных, о чем говорится в разделе о критериях для веществ, то смесь может быть классифицирована на основе весов элементов всей совокупности данных. Следует проявлять осторожность при оценке данных о смесях, чтобы данные о дозе, продолжительности наблюдения или анализе не привели к получению непоследовательных результатов.

3.9.3.3 *Классификация смесей, когда отсутствуют данные о полной смеси: принципы экстраполирования*

3.9.3.3.1 Если сама смесь не была испытана для определения ее системной токсичности для объектного органа, но имеются достаточные данные об отдельных компонентах и о схожих испытанных смесях для правильной оценки опасных свойств смесей, то эти данные следует использовать в соответствии со следующими принятыми принципами экстраполирования. Это позволяет обеспечить максимальное использование в процессе классификации имеющихся данных для оценки опасных свойств смесей без проведения дополнительных испытаний на животных.

3.9.3.3.2 *Разбавление*

Если смесь образована путем разбавления с помощью разбавителя, который отнесен к равноценной или более низкой категории токсичности и который, как предполагается, не влияет на токсичность других компонентов, то новая смесь может быть классифицирована как равноценная исходной смеси.

3.9.3.3.3 *Различия между партиями продукции*

Следует исходить из того, что токсичность одной партии сложной смеси в основном равноценна токсичности другой партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие, изменяющее токсичность данной партии. В таком случае необходимо проводить новую классификацию.

3.9.3.3.4 *Концентрация высокотоксичных смесей*

Если в смеси категории 1 увеличена концентрация токсичного компонента, то концентрированную смесь следует относить в категорию 1 без проведения дополнительных испытаний.

3.9.3.3.5 *Интерполирование внутри одной категории токсичности*

При наличии трех смесей с идентичными компонентами, когда смеси А и В относятся к одной и той же категории токсичности, а смесь С состоит из токсически активных компонентов в концентрации, промежуточной между концентрацией компонентов в смеси А и В, то смесь С следует относить к той же категории токсичности, что и смеси А и В.

3.9.3.3.6 *Схожие в значительной мере смеси*

Если:

- a) имеются две смеси i) А + В;
 ii) С + В;
- b) концентрация компонента В является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента А в смеси i) равна концентрации компонента С в смеси ii);
- d) данные, касающиеся токсичности смеси А и С, имеются в наличии и равноценны, то есть эти два компонента относятся в одной и той же категории опасности и, как предполагается, не влияют на токсичность компонента В.

Если смесь i) уже классифицирована путем проведения испытаний, то смесь ii) может быть отнесена к той же категории.

3.9.3.3.7 *Аэрозоли*

Аэрозольная форма смеси может быть отнесена к той же категории опасности, как и испытанная неаэрозольная форма смеси для пероральной и кожной токсичности, при условии что добавленный газ-вытеснитель не оказывает воздействия на токсичность смеси при распылении. Классификацию аэрозольных смесей на предмет ингаляционной токсичности следует проводить отдельно.

3.9.3.4 *Классификация смесей, когда имеются данные по всем компонентам или лишь по некоторым компонентам смеси*

3.9.3.4.1 Когда отсутствуют надежная информация или данные испытаний по конкретной смеси, а принципы экстраполяции не могут быть использованы для проведения классификации, то классификация смеси основывается на классификации компонентов смеси. В этом случае смесь классифицируется в качестве системного токсиканта объектного органа (указывается конкретный орган) после однократного воздействия, многократного воздействия, или в обоих случаях, когда по крайней мере один из компонентов отнесен к категории 1 или категории 2 системного токсиканта объектного органа и присутствует на уровне или выше соответствующего порогового значения/предельного значения концентрации, как указывается в таблице 3.9.3, соответственно, для категории 1 и 2.

Таблица 3.9.3: Пороговые значения/предельные концентрации компонентов смеси, классифицированной в качестве системного токсиканта объектного органа, обуславливающие категорию классификации смеси¹

Компонент Классифицирован как:	Пороговые значения/предельные значения концентрации, определяющие классификацию смеси как:	
	Категория 1	Категория 2
Категория 1 Системный токсикант объектного органа	$\geq 1,0\%$ (примечание 2)	$1,0 \leq \text{компонент} < 10\%$ (примечание 3)
	$\geq 10\%$ (примечание 2)	$1,0 \leq \text{компонент} < 10\%$ (примечание 3)
Категория 2 Системный токсикант объектного органа		$\geq 1,0\%$ (примечание 4)
		$\geq 10\%$ (примечание 5)

ПРИМЕЧАНИЕ 1: Если системный токсикант объектного органа категории 1 присутствует в смеси в качестве компонента при концентрации от 1,0% до 10%, то каждая регулирующая организация будет требовать представления информации в ИКБ для такого продукта. Однако предупреждающая маркировка будет являться факультативной. Некоторые организации предпочитают использовать маркировку, если компонент присутствует в смеси от 1,0% до 10%, тогда как другие обычно не будут требовать в таком случае использования маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 2: Если системный токсикант объектного органа, принадлежащий к категории 1, присутствует в смеси в качестве компонента в концентрации $\geq 10\%$, то обычно ожидается применение и ИКБ, и маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 3: Если системный токсикант объектного органа, принадлежащий к категории 1, присутствует в смеси в качестве компонента в концентрации от 1,0% до 10%, то некоторые организации классифицируют эту смесь как системный токсикант объектного органа категории 2, в то время как другие этого не делают.

ПРИМЕЧАНИЕ 4: Если системный токсикант объектного органа категории 2 присутствует в смеси в качестве компонента в концентрации от 1,0% до 10%, то каждая регулирующая организация будет требовать предоставления информации в ИКБ для данного продукта. Однако предупреждающая маркировка может быть факультативной. Некоторые организации могут использовать маркировку, когда компонент присутствует в смеси на уровне от 1,0% до 10%, в то время как другие обычно не будут в этом случае требовать применения маркировки.

ПРИМЕЧАНИЕ 5: Если системный токсикант объектного органа категории 2 присутствует в смеси в качестве компонента в концентрации $\geq 10\%$, то обычно ожидается применение и ИКБ, и маркировки.

¹ Данная компромиссная схема классификации включает учет различий в практике указания на опасность в существующих системах. Ожидается, что число рассматриваемых смесей окажется незначительным; различия будут ограничиваться предупредительной маркировкой; со временем ситуация изменится в направлении более согласованного подхода.

3.9.3.4.2 Эти пороговые значения и последующую классификацию следует применять в равной мере и соответственно как при однократной, так и при многократной дозе токсикантов объектного органа.

3.9.3.4.3 Смеси следует классифицировать отдельно по токсичности либо для однократной или многократной дозы или для обеих.

3.9.3.4.4 При наличии сочетания токсикантов, затрагивающих более чем одну систему органов, следует уделять особое внимание синергетическому взаимодействию или потенциальному воздействию, поскольку некоторые вещества могут вызывать токсичность объектного органа при концентрации < 1%, когда известно, что другие компоненты смеси располагают потенциалом оказания токсического воздействия.

3.9.4 Указание на опасность

Общие и конкретные соображения, касающиеся требований, предъявляемых к маркировке, приводятся в разделе *Указание на опасность: маркировка* (глава 1.4). В приложении 2 содержатся резюмирующие таблицы по классификации и маркировке. Приложение 3 содержит примеры предупреждений и пиктограмм, которые могут быть использованы, когда это допускается компетентной организацией.

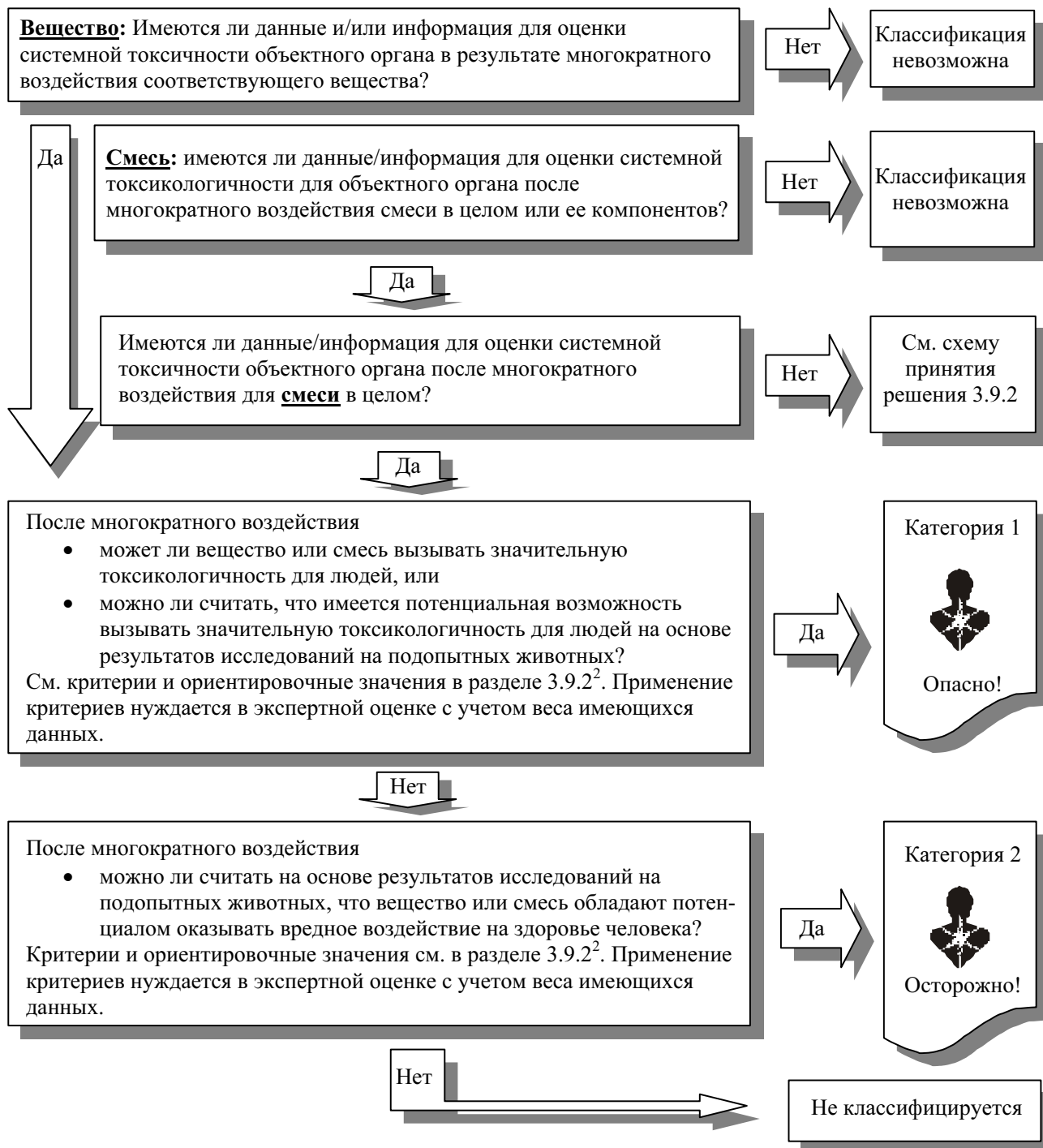
Таблица 3.9.4: Элементы маркировки для системной токсичности объектного органа в результате многократного воздействия

	Категория 1	Категория 2
Символ	Опасность для здоровья	Опасность для здоровья
Сигнальное слово	Опасно!	Осторожно!
Обозначение опасности	Наносит ущерб органам (указать все затрагиваемые органы, если это известно) в результате длительного или многократного воздействия (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что другие пути поступления в организм не вызывают опасность)	Может наносить ущерб органам (указать все затрагиваемые органы, если это известно) в результате длительного или многократного воздействия (указать путь поступления в организм, если убедительно доказано, что никакие другие пути поступления в организм не вызывают опасность)

3.9.5 Схема принятия решения для системной токсичности объектного органа в результате многократного воздействия

Приводимая ниже схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации, а приводится здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за классификацию, настоятельно рекомендуется изучить приведенные выше критерии и использовать их в ходе принятия решения.

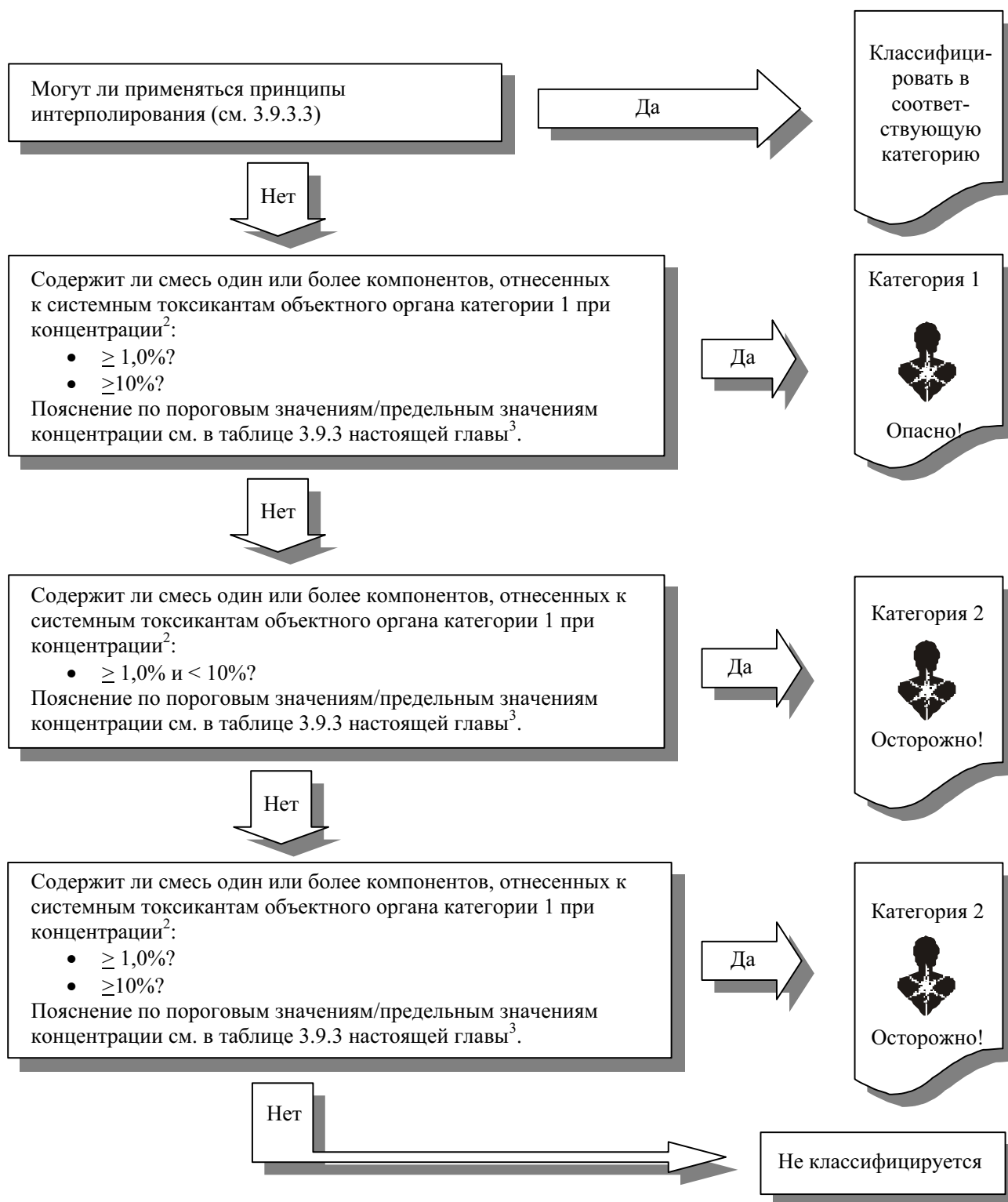
Схема принятия решения 3.9.1



Продолжение на следующей странице

² В настоящей главе см. в разделе 3.9.2, таблицы 3.9.1 и 3.9.2 и в главе 1.3 в пункте 1.3.3.2, см. "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации".

Схема принятия решения 3.9.2



² В настоящей главе см. 3.9.2, таблицы 3.9.1 и 3.9.2 и в главе 1.3 пункт 1.3.3.2, см. "Использование пороговых значений/предельных значений концентрации".

³ Пояснение и руководящие указания см. в 3.9.3.4 и 3.9.4 и в таблице 3.9.3.

ГЛАВА 3.10

ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ВОДНОЙ СРЕДЫ

3.10.1 Определения и соображения общего порядка

3.10.1.1 Определения

Биоаккумуляция означает чистый результат усвоения, трансформации и удаления вещества из организма через все пути поступления в организм (то есть воздух, вода, осаждение/почва и пища).

Биоконцентрация означает чистый результат усвоения, трансформации и выведения вещества из организма при его поступлении через воду.

Биопоступление (биологическое поступление) означает степень, в которой какое-либо вещество воспринимается организмом и поступает в какую-либо часть организма. Оно зависит от физико-химических свойств вещества, анатомических и физиологических особенностей организма, фармакокинетики и пути поступления в организм. Поступление вещества в организм не является обязательной предпосылкой его биоусвоения.

Выделение вещества означает степень, в которой это вещество выделяется в отдельную субстанцию или растворении или разложении. Для металлов это понятие показывает степень, до которой ионная часть металла (металлического соединения) (M°) может выделиться из остальной части соединения (молекулы).

Деградация означает разложение органических молекул на молекулы меньшего размера и, в итоге, на диоксид углерода, воду и соли.

Острая водная токсичность означает присущее веществу свойство наносить ущерб организму при краткосрочном воздействии этого вещества.

Сложные смеси или многокомпонентные вещества или сложные вещества означают смеси, состоящие из сложной смеси отдельных веществ с различной растворимостью и различными физико-химическими свойствами. В большинстве случаев они могут быть охарактеризованы как гомологические ряды веществ с определенным диапазоном длины углеродной цепочки/числом степени замещения.

Хроническая водная токсичность означает потенциальные или фактические свойства вещества вызывать вредные последствия у водных организмов при воздействии этих веществ, которое определяется в течение жизненного цикла организма.

3.10.1.2 Основные элементы

3.10.1.2.1 Основными элементами для использования в согласованной системе являются:

- острая водная токсичность;
- потенциал биоаккумуляции или фактическая биоаккумуляция;
- деградация (биотическая или абиотическая) органических химических веществ; и
- хроническая водная токсичность.

3.10.1.2.2 В то время как предпочтительными являются данные международно согласованных методов испытаний, на практике могут также использоваться данные, полученные при использовании национальных методов, в тех случаях, когда они расцениваются в качестве эквивалентных. В целом было решено, что данные о токсичности для пресноводных и морских видов могут рассматриваться в качестве эквивалентных и предпочтительно их следует получать с использованием Руководящих принципов проведения испытаний ОЭСР или эквивалентных правил в соответствии с принципами надлежащей

лабораторной практики (НЛП). В тех случаях, когда такие данные отсутствуют, классификацию следует основывать на наилучших имеющихся данных.

3.10.1.3 Острая водная токсичность

Острая водная токсичность обычно будет определяться с использованием ЛК₅₀ для рыб при 96-часовом воздействии (Руководящий принцип 203 ОЭСР или эквивалент), ЭК₅₀ для ракообразных видов в течение 48 часов (Руководящий принцип 302 ОЭСР или эквивалент) и/или ЭК₅₀ для видов водорослей в течение 72 или 96 часов (Руководящий принцип 201 ОЭСР или эквивалент). Эти виды рассматриваются в качестве суррогатных для всех водных организмов, и данные по другим видам, таким как ряска (*Lemma*), могут также быть рассмотрены в случае пригодности методологии испытания.

3.10.1.4 Потенциал биоаккумуляции

Потенциал биоаккумуляции обычно будет определяться путем использования коэффициента разделения октанол/вода, обычно обозначаемый как $\log K_{ow}$, что определено в Руководящих принципах проведения испытаний ОЭСР 107 или 117. В то время как это представляет собой потенциал биоаккумуляции, определяемый экспериментальным путем, коэффициент биоконцентрации (КБК) представляет собой лучшее средство измерения и при наличии его использования является более предпочтительным. КБК следует определять в соответствии с Руководящим принципом проведения испытаний 305 ОЭСР.

3.10.1.5 Быстрая деградируемость

3.10.1.5.1 Деградация в окружающей среде может быть биотической или абиотической (например, гидролиз), и используемые критерии отражают этот факт (см. 3.10.2.10.3). Готовность к биодеградации может быть наиболее просто определена с использованием применяемых ОЭСР тестов на биодеградируемость – Руководящий принцип проведения испытаний 301 (A–F) ОЭСР. Проходной уровень в этих испытаниях может рассматриваться в качестве указателя на быструю деградацию в большинстве сред. Таковыми являются испытания в пресноводной среде, и, соответственно, также были включены результаты Руководящего принципа испытаний 306 ОЭСР, который является наиболее пригодным для морской среды. В тех случаях, когда такие данные отсутствуют, в качестве индикатора наличия быстрой деградации используется соотношение $> 0,5$ БПК (5 дней/ХПК).

3.10.1.5.2 Абиотическая деградация, такая как гидролиз, первичная деградация, одновременная абиотическая и биотическая деградация, деградация в неводной среде и доказанная быстрая деградация в окружающей среде, – все они учитываются при определении быстрой деградируемости. Конкретные указания по интерпретации данных приводятся в Руководящем документе (Приложение 8).

3.10.1.6 Хроническая водная токсичность

Данные о хронической токсичности имеются в наличии в меньшей степени, чем данные об острой токсичности, и диапазон процедур испытаний является менее стандартизованным. Данные, собираемые в соответствии с Руководящими принципами проведения испытаний 210 ОЭСР (Ранняя стадия развития рыб), или 211 (Воспроизводство дафнии) и 201 (Замедление роста водорослей), может является приемлемым (см. также главу 3.3.2 Приложения 8). Могут также быть использованы другие проверенные и принятые на международном уровне испытания. Следует использовать концентрации, не вызывающие видимого эффекта (NOECs), или другой эквивалент Л(Э)Кх.

3.10.1.7 Другие соображения

3.10.1.7.1 Согласованная система классификации химических веществ на предмет опасности, которую они представляют для водной среды, основана на учете существующих систем, перечисленных в 3.10.1.7.4. Водная среда может рассматриваться как совокупность водных организмов, живущих в воде, а водная экосистема – частью которых они являются. В этой степени данное предложение не затрагивает загрязнители водной среды, в отношении которых может существовать необходимость рассмотрения воздействия, распространяющегося за пределы водной среды, как, например, последствия для здоровья человека. Поэтому основой для определения опасности является водная токсичность вещества, хотя она

может быть изменена на основании получения дополнительной информации о процессе деградации и биоаккумуляции.

3.10.1.7.2 В то время как эта схема предназначена для применения ко всем веществам и смесям, признается, что для некоторых веществ, например, металлов, плохо растворимых веществ и т. д., потребуются особые руководящие принципы. Например, применение этих критериев к металлам и соединениям металлов зависит от проведения надлежащей проверки, что предусмотрено в серии документов ОЭСР по проверке и оценке № 29.

3.10.1.7.3 Для охвата вопросов, таких как интерпретация данных и применение определяемых ниже критериев к таким группам веществ, подготовлено два руководящих документа (см. Приложения 8 и 9). Исходя из сложности этого конечного параметра и широты применения данной системы, руководящие документы следует рассматривать в качестве важного элемента при использовании согласованной системы. (Как отмечается выше, Приложение 9 подлежит проверке.)

3.10.1.7.4 Были рассмотрены используемые в настоящее время существующие системы классификации, включая схему поставок и использования ЕС, пересмотренную процедуру оценки опасности ГЕСАМП, схему для морских загрязнителей ИМО, европейскую схему для автомобильного и железнодорожного транспорта (МПОГ/ДОПОГ), применяемые в Канаде и США системы для пестицидов и схему США для наземного транспорта. Согласованная система рассматривается в качестве подходящей для использования в отношении упакованных товаров как в схемах для поставок и использования, так и для схем мультимодальных перевозок, и ее элементы могут быть использованы для перевозок навалом наземным и морским транспортом согласно МАРПОЛ 73/78, Приложение II, в той мере, насколько это касается водной токсичности.

3.10.2 Критерии классификации для веществ

3.10.2.1 Согласованная система классификации для веществ состоит из трех категорий острой токсичности и четырех категорий хронической токсичности (см. рис. 3.10.1). Категории острой и хронической токсичности применяются независимо. Критерии для отнесения вещества к категории острой токсичности 1–3 определяются на основе исключительно данных для острой токсичности ($ЭК_{50}$ или $ЛК_{50}$). Критерии для отнесения вещества к категории хронической токсичности сочетают в себе два вида информации, то есть данные об острой токсичности и данные о воздействии на окружающую среду (данные о разлагаемости и биоаккумуляции). Для отнесения смесей к категориям хронической токсичности характеристики для деградации и биоаккумуляции получают от испытаний компонентов.

3.10.2.2 Вещества, классифицированные в соответствии со следующими критериями, будут отнесены к категории "опасных для водной среды". Эти критерии подробно описаны в категориях классификации. Они подытожены в форме диаграммы в таблице 3.10.1.

Рисунок 3.10.1: Категории для веществ, опасных для водной среды

Острая токсичность

Категория: Острая 1		
96 час. ЛК ₅₀ (для рыб)	≤ 1 мг/л	и/или
48 час. ЭК ₅₀ (для ракообразных)	≤ 1 мг/л	и/или
72 или 96 час. ЭСК ₅₀ (для водорослей и других водных растений)	≤ 1 мг/л	
Категория: Острая 1 может быть подразделена для использования в некоторых регулирующих системах, с тем чтобы включать нижний диапазон при Л(Э)К ₅₀ ≤ 0,1 мг/л.		
Категория: Острая 2		
96 час. ЛК ₅₀ (для рыб)	> 1 – ≤ 10 мг/л	и/или
48 час. ЭК ₅₀ (для ракообразных)	> 1 – ≤ 10 мг/л	и/или
72 или 96 час. ЭСК ₅₀ (для водорослей и других водных растений)	> 1 – ≤ 10 мг/л.	
Категория: Острая 3		
96 час. ЛК ₅₀ (для рыб)	> 10 – ≤ 100 мг/л	и/или
48 час. ЭК ₅₀ (для ракообразных)	> 10 – ≤ 100 мг/л	и/или
72 или 96 час. ЭСК ₅₀ (для водорослей и других водных растений)	> 10 – ≤ 100 мг/л	
В некоторых регулирующих системах этот диапазон может быть расширен за пределы Л(Э)К ₅₀ 100 мг/л путем введения еще одной категории.		

Хроническая токсичность

Категория: Хроническая 1		
96 час. ЛК ₅₀ (для рыб)	≤ 1 мг/л	и/или
48 час. ЭК ₅₀ (для ракообразных)	≤ 1 мг/л	и/или
72 или 96 час. ЭСК ₅₀ (для водорослей и других водных растений)	≤ 1 мг/л	
и вещества, не подвергающиеся быстрому разложению и/или log K _{ow} ≥ 4 (если экспериментально определенный КБК < 500).		
Категория: Хроническая 2		
96 час. ЛК ₅₀ (для рыб)	> 1 – ≤ 10 мг/л	и/или
48 час. ЭК ₅₀ (для ракообразных)	> 1 – ≤ 10 мг/л	и/или
72 или 96 час. ЭСК ₅₀ (для водорослей и других водных растений)	> 1 – ≤ 10 мг/л	
и вещества, не подвергающиеся быстрому разложению и/или log K _{ow} ≥ 4 (если экспериментально определенный КБК < 500), если хроническая токсичность КНЭ > 1 мг/л.		
Категория: Хроническая 3		
96 час. ЛК ₅₀ (для рыб)	> 10 – ≤ 100 мг/л	и/или
48 час. ЭК ₅₀ (для ракообразных)	> 10 – ≤ 100 мг/л	и/или
72 или 96 час. ЭСК ₅₀ (для водорослей и других водных растений)	> 10 – ≤ 100 мг/л	
и вещества, не подвергающиеся быстрому разложению и/или log K _{ow} ≥ 4 (если экспериментально определенный КБК < 500), если хроническая токсичность КНЭ > 1 мг/л.		
Категория: Хроническая 4		
Плохо растворимые вещества, для которых не установлено наличие острой токсичности при уровнях вплоть до растворимости в воде и которые не являются быстрорастворяющимися и имеют log K _{ow} ≥ 4, что указывает на потенциал биоаккумуляции, помещаются в эту категорию, если не существует других научных фактов, свидетельствующих о ненужности классификации. Такое подтверждение могло бы включать определенный экспериментальным путем КБК < 500 или хроническую токсичность КНЭ > 1 мг/л, или доказательство быстрой деградации в окружающей среде.		

Таблица 3.10.1: Схема классификации для веществ, опасных для водной среды

Элементы критериев классификации				Категории классификации	
Токсичность		Разлагаемость (примечание 3)	Биоаккумуляция (примечание 4)		
Острая (примечание 1a и 1b)	Хроническая (примечание 2a и 2b)			Острая	Хроническая
Квадрат 1: значение $\leq 1,00$ мг/л		Квадрат 5:	Квадрат 6:	<u>Категория:</u> <u>Острая 1</u> Квадрат 1	<u>Категория:</u> <u>Хроническая 1</u> Квадраты 1+5+6 Квадраты 1+5 Квадраты 1+6
Квадрат 2: $1,00 <$ значение $\leq 10,0$ мг/л		отсутствие быстрой разлагаемости	КБК ≥ 500 или при отсутствии $\log K_{ow} \geq 4$	<u>Категория:</u> <u>Острая 2</u> Квадрат 2	<u>Категория:</u> <u>Хроническая 2</u> Квадраты 2+5+6 Квадраты 2+5 Квадраты 2+6 За исключением квадрата 7
Квадрат 3: $10,0 <$ значение ≤ 100 мг/л				<u>Категория:</u> <u>Острая 3</u> Квадрат 3	<u>Категория:</u> <u>Хроническая 3</u> Квадраты 3+5+6 Квадраты 3+5 Квадраты 3+6 За исключением квадрата 7
Квадрат 4: Острая токсичность не наблюдается (примечание 5)	Квадрат 7: значение $> 1,00$ мг/л				<u>Категория:</u> <u>Хроническая 4</u> Квадраты 4+5+6 За исключением квадрата 7

Примечания к таблице 3.10.1:

ПРИМЕЧАНИЕ 1a: Полоса острой токсичности основана на значениях $L(\Sigma)K_{50}$ в мг/л для рыб, ракообразных и/или водорослей или других водных растений (или оценка КЗСА при отсутствии экспериментальных данных).

ПРИМЕЧАНИЕ 1b: В тех случаях, когда токсичность водорослей ΣK_{50} [= $ЭK_{50}$ (темпы роста)] уменьшается более чем в 100 раз по сравнению со следующими наиболее чувствительными видами и приводит к классификации, основанной исключительно на этом воздействии, следует учитывать, является ли эта токсичность представительной для токсичности для водных растений. В тех случаях, когда доказано, что дело обстоит иным образом, следует использовать профессиональное заключение при определении того, следует ли применять классификацию. Классификацию следует основывать на ΣK_{50} . В обстоятельствах, когда основа для $ЭK_{50}$ не указывается и не зарегистрировано никакого значения ΣK_{50} , классификацию следует основывать на самом низком имеющемся показателе $ЭK_{50}$.

ПРИМЕЧАНИЕ 2a: Полоса хронической токсичности, основанная на значениях $KNЭ$ в мг/л для рыб или ракообразных, или другие признанные меры для долгосрочной токсичности.

ПРИМЕЧАНИЕ 2b: Данная система подлежит дальнейшему развитию для включения данных о хронической токсичности.

ПРИМЕЧАНИЕ 3: Отсутствие быстрой разлагаемости основано либо на отсутствии потенциала биоразлагаемости или доказательствах отсутствия свойства быстрого разложения.

ПРИМЕЧАНИЕ 4: Потенциал биоаккумуляции, основанный на экспериментально полученном значении КБК ≥ 500 или при отсутствии $K_{ow} \geq 4$, при условии, что $\log K_{ow}$ является надлежащим описанием потенциала биоаккумуляции соответствующего вещества. Измеренные значения $\log K_{ow}$ имеют предпочтение над оценочными значениями и измеренные значения КБК имеют предпочтение над значениями $\log K_{ow}$.

ПРИМЕЧАНИЕ 5: "Отсутствует острая токсичность" означает, что $ЭсK_{50}$ выше растворимости в воде. Так же для плохо растворимых веществ (р.в. $< 1,00$ мг/л), в тех случаях, когда имеются доказательства того, что испытание на острую токсичность не подтвердило реальные размеры присущей веществу токсичности.

3.10.2.3 В системе классификации признается, что главную существенную опасность для водных организмов представляют как острая, так и хроническая токсичность вещества, относительная значимость которой определяется конкретно действующей регулирующей системой. Разграничение может быть проведено между острой опасностью и хронической опасностью, и поэтому отдельные категории опасности определяются для обоих свойств в виде градации в уровне выявленной опасности. Самые низкие имеющиеся значения токсичности обычно используются для определения соответствующей категории(ий) опасности. Однако могут существовать обстоятельства, в которых может быть использован подход на основе совокупности данных. Данные об острой токсичности являются наиболее доступными и используемые испытания являются наиболее стандартизованными. По этой причине такие данные составляют основу системы классификации.

3.10.2.4 Острая токсичность представляет собой ключевое свойство при определении опасности, когда перенос значительных количеств какого-либо вещества может привести к возникновению краткосрочной опасности, связанной с авариями или крупными разливами. Категория опасности до значений $L(\text{Э})K_{50}$ 100 мг/л поэтому определяются таким образом, хотя категории со значениями до 1000 мг/л могут быть использованы в некоторых регулирующих структурах. Категория 1 токсичности может быть подвергнута дальнейшему подразделению, с тем чтобы включить дополнительную категорию острой токсичности $L(\text{Э})K_{50} \leq 0,1$ мг/л в некоторых регулирующих системах, например в ту, которая определена в Приложении II МАРПОЛ 73/78. Предполагается, что их использование будет использовано системами регулирования, касающимися транспортировки навалом.

3.10.2.5 Что касается упакованных веществ, то считается, что главная опасность определяется хронической токсичностью, хотя острая токсичность при уровнях $L(\text{Э})K_{50} \leq 1$ мг/л также рассматривается в качестве опасной. Уровни содержания веществ до 1 мг/л рассматриваются как возможные в водной среде после обычного использования и удаления. При уровнях токсичности выше этого, считается, что сама краткосрочная токсичная не определяет собой главную опасность, которая возникает от низких концентраций, вызывающих последствия в долгосрочном масштабе. Таким образом, определяется число категорий опасности, которая основана на уровнях хронической водной токсичности. Данные о хронической водной токсичности для многих веществ отсутствуют. Однако необходимо использовать имеющиеся данные об острой токсичности для оценки этого качества. Присущие веществам свойства в виде отсутствия быстрой деградации и/или потенциал для биоконцентрации в сочетании с острой токсичностью могут быть использованы для причисления вещества к категории хронической опасности. Когда присутствует хроническая токсичность, показывающая $КНЭ > 1$ мг/л, то это будет указывать на то, что отнесение в категорию хронической опасности не будет являться необходимым. В равной степени для веществ с $L(\text{Э})K_{50} > 100$ мг/л токсичность рассматривается как недостаточная, чтобы требовать классификацию в большинстве регулирующих систем.

3.10.2.6 В то время как существующая система будет продолжать полагаться на использование данных об острой токсичности в сочетании с отсутствием быстрой деградации и/или потенциалом биоаккумуляции в качестве основы для классификации в категорию хронической опасности, признается, что фактические данные о хронической токсичности составят лучшую основу для классификации в тех случаях, когда такие данные имеются в наличии. Таким образом, целью является совершенствование такой схемы для охвата упомянутых данных. Предполагается, что в ходе такой дальнейшей разработки будут использоваться имеющиеся данные о хронической токсичности для классификации в категорию хронической опасности в порядке предпочтения по сравнению с теми, которые были получены, исходя из их острой токсичности в сочетании с отсутствием быстрой деградации и/или потенциала биоаккумуляции.

3.10.2.7 Признаются цели классификации в Приложении II МАРПОЛ 73/78, которая охватывает перевозку крупных количеств продукта в танках судов, что направлено на регулирование оперативной разгрузки и выделения надлежащих видов судов. Их цели являются значительно более широкими, чем защита водных экосистем, хотя эта цель явно присутствует. Таким образом, могут быть использованы дополнительные категории опасности, учитывающие такие факторы, как физико-химические свойства и токсичность для млекопитающих.

3.10.2.8 *Водная токсичность*

3.10.2.8.1 Подвергавшиеся испытаниям в качестве суррогатных видов организмы, рыбы, ракообразные и водоросли, охватывающие широкий круг трофических уровней и таксонов, а также методы испытаний, являются высоко стандартизованными. Данные о других организмах могут быть также учтены, однако, при условии, что они представляют эквивалентные виды и параметры испытаний. Испытание на предмет нарушения роста водорослей является испытанием хронического типа, однако показатель ЭК₅₀ рассматривается в качестве значимой величины для целей классификации. Этот показатель ЭК₅₀ следует обычно основывать на степени ингибирования роста. Если имеется лишь показатель ЭК₅₀, основанный на уменьшении количества биомассы, или при представлении данных не указывается, какой показатель ЭК₅₀ использовался, то это значение может быть использовано аналогичным образом.

3.10.2.8.2 Испытание на водную токсичность по своему характеру связано с растворением испытуемого вещества в водной среде и поддержанием стабильной концентрации воздействия на биологическую доступность на протяжении всего испытания. Существуют трудности при испытании некоторых веществ с использованием стандартных процедур и соответственно будет разработано специальное руководство по интерпретации данных по этим веществам и относительно того, как эти данные следует использовать при применении критериев классификации.

3.10.2.9 *Биоаккумуляция*

Именно биоаккумуляция веществ в водных организмах может приводить к токсическому воздействию на протяжении длительных периодов времени, даже когда фактические концентрации в водной среде являются низкими. Потенциал биоаккумуляции определяется путем распределения испытуемого вещества между n-октанолом и водой. Зависимость между коэффициентом разделения органического вещества и его биоконцентрацией, измеряемой в КБК у рыб, достаточно разработана в научной литературе. Использование порогового значения $K_{ow} \geq 4$ имеет целью выявление лишь веществ с реальным потенциалом биоконцентрации. Признавая, что $\log K_{ow}$ является лишь несовершенным заменителем для измеренного КБК, такое измеренное значение всегда будет иметь преимущественную ценность. КБК у рыб < 500 рассматривается как указание на низкий уровень биоконцентрации.

3.10.2.10 *Быстрая разлагаемость*

3.10.2.10.1 Быстроразлагающиеся вещества могут быстро удаляться из окружающей среды. Хотя воздействие и может происходить, особенно в случае разлива или аварии, оно будет локализованным и краткосрочным. Отсутствие быстрой разлагаемости в окружающей среде может означать, что присутствующее в воде вещество имеет потенциал распространять токсичность в широком временном и пространственном масштабе. Один из путей демонстрации быстрой деградации заключается в проведении скрининг-тестов на биodeградацию, предназначенных для определения, является ли такое вещество "легко биоразлагаемым". Таким образом, вещество, которое проходит такой скрининг-тест, вероятно, подвержено "быстрому" процессу биodeградации в водной среде и, таким образом, вряд ли является стойким. Однако неудачный результат скрининг-теста необязательно означает, что это вещество не будет быстро разлагаться в окружающей среде. Поэтому был добавлен дополнительный критерий, который будет позволять использовать данные для демонстрации того, что такое вещество действительно разлагается биотически или абиотически в водной среде на уровне $> 70\%$ в течение 28 дней. Соответственно, если разложение может быть продемонстрировано в реальных условиях окружающей среды, то тогда будет удовлетворяться формулировка "быстрая разлагаемость". Многие данные о разложении имеются в форме периода полуразложения и могут также использоваться при определении быстрого разложения. Подробности в отношении интерпретации этих данных глубже проработаны в содержащемся в Руководящем документе Приложения 8. В рамках некоторых испытаний измеряется окончательное биоразложение вещества, то есть когда достигается полная минерализация. Первичное

биоразложение обычно не позволяет оценивать быстрое разложение, если только не было продемонстрировано, что продукты разложения не отвечают критериям для классификации в качестве опасных для водной среды.

3.10.2.10.2 Должно быть признано, что разложение в окружающей среде может быть биотическим или абиотическим (например, гидролиз) и используемые критерии отражают этот факт. В равной степени должно быть признано, что, если в испытаниях ОЭСР не соблюдаются критерии готовности к биоразложению, это не означает, что данное вещество не будет быстро разлагаться в реальных условиях окружающей среды. Таким образом, там, где может быть продемонстрировано наличие такого быстрого разложения, вещество следует рассматривать в качестве подверженного быстрому разложению. Может рассматриваться возможность гидролиза, если продукты гидролиза не отвечают критериям для классификации в качестве опасных для водной среды. Конкретное определение быстрой разлагаемости приводится ниже. Могут быть учтены другие доказательства быстрого разложения в окружающей среде, и они могут иметь важное значение в тех случаях, когда вещества подавляют микробную активность при уровнях концентраций, используемых при стандартном испытании. В Руководящем документе Приложения 8 приводится диапазон имеющихся данных и инструкций по их интерпретации.

3.10.2.10.3 Вещества считаются быстроразлагающимися в окружающей среде, если удовлетворяются следующие критерии:

- a) если в течение 28-дневного исследования на готовность к биоразложению достигаются следующие уровни разложения:
 - испытания, основанные на растворенном органическом углероде: 70%;
 - испытания, основанные на истощении кислорода или выработке диоксида углерода: 60% теоретического максимума.

Эти уровни биоразложения должны достигаться в течение 10 дней с начала разложения, которое отсчитывается с момента, когда разложилось 10% вещества; или

- b) в тех случаях, когда имеются данные только о БПК и ХПК, когда соотношение БПК₅/ХПК составляет $\geq 0,5$, или
- c) если имеются другие убедительные научные доказательства, демонстрирующие, что вещество может разлагаться (биотически и/или абиотически) в водной среде до уровня $> 70\%$ в течение периода в 28 дней.

3.10.2.11 Неорганические соединения и металлы

3.10.2.11.1 Что касается неорганических соединений и металлов, то концепция разлагаемости, применяемая к органическим соединениям, имеет ограниченное значение или вообще не имеет такового. Скорее вещество может быть преобразовано в ходе обычных процессов, протекающих в окружающей среде, в результате чего возрастет или уменьшится биологическая доступность токсичных видов. В равной степени следует с осторожностью использовать данные о биоаккумуляции. Будут представлены конкретные инструкции о том, как могут быть использованы данные по таким материалам для удовлетворения требований, предъявляемых к классификационным критериям.

3.10.2.11.2 Плохо растворимые неорганические соединения и металлы могут иметь острую или хроническую токсичность в водной среде в зависимости от исходной токсичности биологически доступных неорганических видов и степени и количества таких видов, которые могут подвергаться растворению. Протокол для испытания таких плохо растворимых материалов включен в Приложение 9. Этот протокол проходит испытания на предмет пригодности под эгидой ОЭСР.

3.10.2.12 Хроническая категория 4

В рамках системы также вводится классификация типа "подстраховки" (категория: хроническая 4) для использования, когда имеющиеся данные не позволяют проводить классификацию с использованием обычных критериев, однако, тем не менее существуют основания для беспокойства.

Точные критерии не определяются за одним исключением. Для плохо растворимых в воде органических веществ, по которым не было продемонстрировано наличие какой-либо токсичности, классификация может происходить, если вещество одновременно не является быстро разлагающимся и имеет потенциал биоаккумуляции. Считается, что для таких плохо растворимых веществ токсичность не может быть оценена адекватным образом в рамках краткосрочных испытаний из-за низких уровней воздействия и потенциально медленного поступления в организм. Необходимость в такой классификации может отрицаться, если будет продемонстрировано отсутствие долгосрочного воздействия, то есть КНЭ > растворимости в воде или 1 мг/л, или быстрое разложение в окружающей среде.

3.10.2.13 *Использование КЗСА*

В то время как полученные экспериментальным путем данные испытаний являются предпочтительными, в случаях отсутствия экспериментальных данных в процессе классификации могут быть использованы проверенные количественные зависимости "структура–активность" КЗСА для острой токсичности и $\log K_{ow}$. Такие проверенные КЗСА могут использоваться без изменения согласованных критериев, если будут ограничиваться химическими веществами, к которым такой способ действия и применения хорошо подходит. Надежно рассчитанные значения токсичности и $\log K_{ow}$ будут являться весьма ценными в контексте системы "подстраховки". КЗСА для предсказания потенциального биоразложения не являются достаточно точными, чтобы предсказывать быстрое разложение.

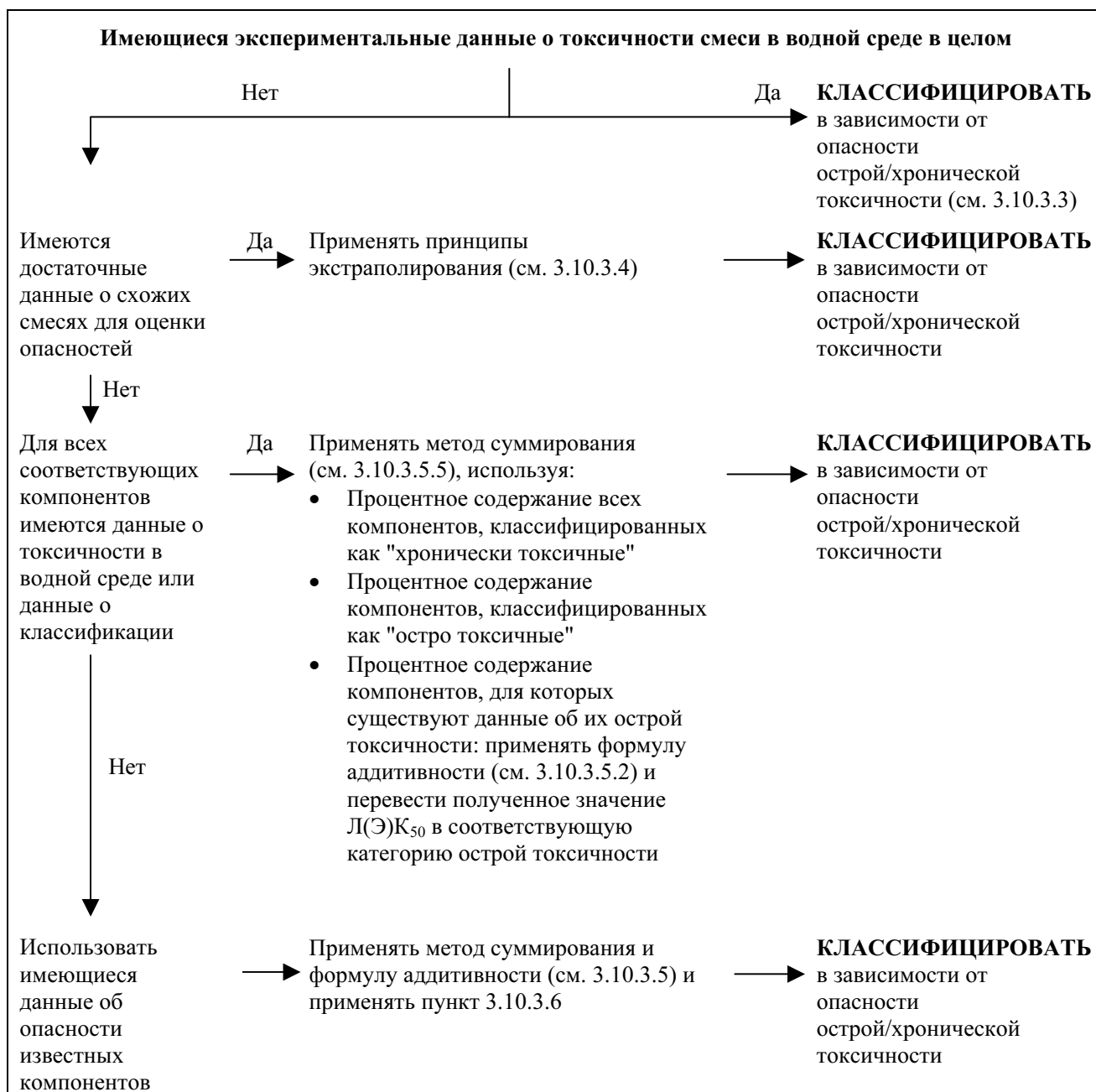
3.10.3 Критерии классификации для смесей

3.10.3.1 В системе классификации смесей применяются категории классификации, используемые для веществ: категории острой токсичности 1–3 и категории хронической токсичности 1–4. Чтобы использовать все имеющиеся данные для целей классификации свойств смеси, опасных для окружающей среды, необходимо исходить из следующего предположения и в надлежащих случаях применять его.

"Соответствующими компонентами" смеси являются компоненты, которые могут присутствовать в концентрации, равной по меньшей мере 1% (вес/вес), если нет оснований полагать (например, в случае высоко токсичных компонентов), что компонент, присутствующий в концентрации менее 1%, может, тем не менее, оправдывать классификацию смеси ввиду опасности, которую она представляет для водной среды.

3.10.3.2 Классификация опасностей для водной среды осуществляется по принципу ярусов и зависит от типа имеющейся информации о самой смеси и о ее компонентах. Элементы этого ярусного подхода включают: а) классификацию, основанную на испытанных смесях; б) классификацию, основанную на принципах экстраполяции; с) использование "суммирования классифицированных компонентов" и/или "формулы аддитивности". На нижеприведенном рис. 3.10.2 показана процедура, которой надлежит следовать.

Рисунок 3.10.2: Логическая схема классификации смесей по их острой и хронической токсичности в водной среде



3.10.3.3 *Классификация смесей, когда имеются данные о смеси в целом*

3.10.3.3.1 Если смесь в целом была испытана для определения ее токсичности для водной среды, то ее можно классифицировать в соответствии с критериями, принятыми для веществ, но только в том, что касается острой токсичности. Эта классификация основывается на данных, касающихся рыб, ракообразных и водорослей/растений. Невозможно классифицировать смеси как хронически токсичные, используя данные ЛК₅₀ или ЭК₅₀ для смеси в целом, так как для этого требуются одновременно данные о токсичности смеси и данные о ее преобразованиях в окружающей среде, тогда как данных о способности смесей в целом к разложению и о их биоаккумуляции не имеется. Невозможно применять категории отнесения к категориям "хроническая токсичность", поскольку данные испытаний смесей на способность к разложению и на биоаккумуляцию не поддаются интерпретации; они имеют смысл лишь для отдельных веществ.

3.10.3.3.2 Если имеются экспериментальные данные об острой токсичности (ЛК₅₀ или ЭК₅₀) смеси в целом, то следует использовать эти данные и сведения о классификации компонентов как хронически токсичных для окончательной классификации испытанных смесей в соответствии с нижеследующей процедурой. Если имеются также данные о хронической (долгосрочной) токсичности (КНЭ), то их следует использовать в дополнение к упомянутым данным.

- Л(Э)К₅₀ (ЛК₅₀ или ЭК₅₀ испытанной смеси < 100 мг/л, а значение КНЭ испытанной смеси < 1,0 мг/л или неизвестно:
 - отнести смесь к категории "острая токсичность, 2 или 3"
 - применять принцип суммирования классифицированных компонентов (см. пункт 3.10.3.5.5) для отнесения смеси к категории "хроническая токсичность" (хроническая токсичность 1, 2, 3, 4 или не классифицировать смесь как хронически токсичную, если в этом нет необходимости).

- Л(Э)К₅₀ испытанной смеси < 100 мг/л, а значение КНЭ испытанной смеси > 1,0 мг/л:
 - отнести смесь к категории "острая токсичность 2 или 3"
 - применять принцип суммирования классифицированных компонентов (см. пункт 3.10.3.5.5) для отнесения смеси к категории "хроническая токсичность 1". Если смесь не входит в эту категорию, то в этом случае нет необходимости классифицировать ее как хронически токсичную.

- Л(Э)К₅₀ испытанной смеси > 100 мг/л или превышает показатель растворимости в воде, а значение КНЭ испытанной смеси < 1,0 мг/л или неизвестно:
 - нет необходимости относить смесь к категории "острая токсичность"
 - применять принцип суммирования классифицированных компонентов (см. пункт 3.10.3.5.5) для отнесения смеси к категории ("хроническая токсичность 4" или не классифицировать смесь как хронически токсичную, если в этом нет необходимости).

- Л(Э)К₅₀ испытанной смеси > 100 мг/л или превышает показатель растворимости в воде, а значение КНЭ испытанной смеси > 1,0 мг/л:
 - нет необходимости относить смесь к какой-либо категории острой или хронической токсичности.

3.10.3.4 *Классификация смесей, когда отсутствуют данные о смеси в целом: принципы интерполирования*

3.10.3.4.1 Если сама смесь не была испытана для определения ее опасности в водной среде, но имеются достаточные данные об отдельных компонентах и о схожих испытанных смесях для правильной оценки опасных свойств этой смеси, то эти данные следует использовать в соответствии со следующими принятыми правилами экстраполирования. Это позволяет обеспечить максимальное использование в процессе классификации имеющихся данных для оценки опасных свойств смеси без проведения дополнительных испытаний на животных.

3.10.3.4.2 *Разбавление*

Если смесь образована путем разбавления другой классифицированной смеси или вещества с помощью разбавителя, который отнесен к равноценной или более низкой категории опасности для водной среды по сравнению с наименее токсичным исходным компонентом и который, как предполагается, не влияет на опасность других компонентов в водной среде, то эта смесь может классифицироваться как смесь, равноценная исходной смеси или исходному веществу.

Если смесь образована путем разбавления другой классифицированной смеси или вещества с помощью воды или другого совершенно нетоксичного материала, то токсичность этой смеси может рассчитываться исходя из токсичности исходной смеси или исходного вещества.

3.10.3.4.3 *Различия между партиями продукции*

Можно исходить из того, что токсичность для водной среды одной партии в сложной смеси в основном равноценна токсичности другой партии того же коммерческого продукта, произведенной тем же предприятием-изготовителем или под его контролем, за исключением случаев, когда имеются основания полагать, что существует значительное различие, изменяющее токсичность данной партии для водной среды. В таких случаях требуется проводить новую классификацию.

3.10.3.4.4 *Концентрация смесей, отнесенных к наиболее токсичным категориям (хроническая токсичность 1 и острая токсичность 1)*

Если смесь отнесена к категориям "хроническая токсичность 1" и/или "острая токсичность 1", а концентрация компонентов смеси, отнесенных к этим же категориям токсичности, повышается, то более концентрированную смесь следует оставить в той же классификационной категории, что и исходная смесь, без проведения дополнительных испытаний.

3.10.3.4.5 *Интерполирование внутри одной категории токсичности*

Если смеси А и В относятся к одной и той же классификационной категории, а смесь С состоит из токсически активных компонентов в концентрации, промежуточной между концентрацией компонентов смеси А и концентрацией компонентов смеси В, то смесь С следует относить к той же категории, что и смеси А и В. При этом следует отметить, что компоненты всех трех смесей идентичны.

3.10.3.4.6 *Схожие в значительной мере смеси*

Если:

- a) имеются две смеси: i) А + В
ii) С + В;
- b) концентрация компонента В является одинаковой в обеих смесях;
- c) концентрация компонента А в смеси i) равна концентрации компонента С в смеси ii);
- d) данные, касающиеся классификации компонентов А и С, имеются в наличии и равноценны, т. е. эти два компонента относятся к одной и той же категории опасности и, как предполагается, не влияют на токсичность смеси В для водной среды.

В этом случае нет необходимости испытывать смесь ii), если свойства смеси i) уже определены путем испытаний, и обе смеси должны быть отнесены к одной и той же категории.

3.10.3.5 *Классификация смесей, когда имеются данные по всем компонентам смеси или лишь по некоторым компонентам смеси*

3.10.3.5.1 Классификация смеси осуществляется на основе суммарной классификации ее компонентов. Процентная доля компонентов, классифицированных как "остро токсичные" или "хронически токсичные", непосредственно вводится в метод суммирования. Подробное описание метода суммирования приводится в пункте 3.10.3.5.5.

3.10.3.5.2 Смеси могут состоять как из классифицированных компонентов (категории "острая токсичность 1, 2, 3" и/или "хроническая токсичность 1, 2, 3, 4"), так и из компонентов, по которым имеются достаточные экспериментальные данные. Если имеются достаточные данные о токсичности более одного компонента смеси, то совокупная токсичность этих компонентов может рассчитываться с использованием нижеследующей формулы аддитивности, и рассчитанная таким образом токсичность может использоваться для отнесения этой части смеси к категории "острая токсичность", которая затем используется в методе суммирования:

$$\frac{\sum C_i}{L(E)C_{50m}} = \sum_n \frac{C_i}{L(E)C_{50i}},$$

где

C_i	=	концентрация компонента i (весовой процент);
$L(E)C_{50i}$	=	ЛК ₅₀ или ЭК ₅₀ (в мг/л) компонента i ;
n	=	число компонентов; i составляет от 1 до n ;
$L(E)C_{50m}$	=	Л(Э)К ₅₀ части смеси, состоящей из компонентов, по которым имеются экспериментальные данные.

3.10.3.5.3 Если формула аддитивности применяется к какой-либо части смеси, то предпочтительно рассчитывать токсичность этой части смеси, используя для каждого вещества значения токсичности, относящиеся к одному и тому же виду (например, рыбы, дафнии или водоросли), а затем использовать наивысшую (самое низкое значение) из полученных токсичностей (то есть использовать наиболее чувствительный из этих видов). Однако в том случае, если данные о токсичности каждого компонента относятся не к одному и тому же виду, значения токсичности каждого компонента следует выбирать таким же образом, как и значения токсичности для классификации веществ, то есть надлежит использовать наивысшую токсичность (для наиболее чувствительного подопытного организма). Рассчитанная таким образом острая токсичность используется затем для отнесения этой части смеси к категории "острая токсичность 1, 2 или 3" в соответствии с теми же критериями, что и критерии, принятые для веществ.

3.10.3.5.4 Если смесь можно классифицировать несколькими методами, то следует использовать метод, позволяющий дать наиболее консервативную оценку.

3.10.3.5.5 Метод суммирования

3.10.3.5.5.1 Обоснование

3.10.3.5.5.1.1 В случае использования категорий "острая токсичность 1/хроническая токсичность 3" – "острая токсичность 3/хроническая токсичность 3" лежащие в основе определения токсичности критерии отличаются коэффициентом 10 при переходе из одной категории в другую. Вещества, отнесенные к диапазону высокой токсичности, могут поэтому способствовать классификации смеси в более низком диапазоне. Поэтому при расчете этих классификационных категорий необходимо учитывать вклад всех веществ, отнесенных к категории "острая токсичность 1/хроническая токсичность 1" – "острая токсичность 3/хроническая токсичность 3", вместе взятые.

3.10.3.5.5.1.2 Когда смесь содержит компоненты, отнесенные к категории "острая токсичность 1", внимание следует уделять тому факту, что такие компоненты, в тех случаях когда их острая токсичность находится на уровне ниже 1 мг/л, способствуют токсичности смеси даже при низкой концентрации. (См. также *Классификация опасных веществ и смесей* в главе 1.3, 1.3.3.2.1.) Активные компоненты пестицидов часто обладают высокой водной токсичностью, что также присуще некоторым другим веществам, как, например, органо-металлические соединения. В этих обстоятельствах применение обычных пороговых значений/предельных значений концентрации может привести к "недоклассификации" смеси. Поэтому следует применять множительные коэффициенты к высокотоксичным компонентам, как это описывается в пункте 3.10.3.5.5.5.

3.10.3.5.5.2 Процедура классификации

Как правило, более строгая классификация смеси отменяет менее строгую классификацию, например отнесение к категории "хроническая опасность 1" отменяет отнесение к категории "хроническая опасность 2". Как следствие, процедура классификации завершается, если она приводит к категории

"хроническая токсичность 1". Более строгой классификации, чем категория "хроническая токсичность 1", не существует, и поэтому нет смысла продолжать процедуру классификации.

3.10.3.5.5.3 Отнесение к категории "острая токсичность 1, 2 и 3"

3.10.3.5.5.3.1 Во-первых, учитываются все компоненты, отнесенные к категории "острая токсичность 1". Если сумма этих компонентов превышает 25%, то вся смесь относится к категории "острая токсичность 1". После получения результата расчетов, позволяющего отнести смесь к категории "острая токсичность 1", процедура классификации завершается.

3.10.3.5.5.3.2 Если смесь не относится к категории "острая токсичность 1", то рассматривается возможность ее отнесения к категории "острая токсичность 2". Смесь относится к категории "острая токсичность 2", если 10-кратная сумма всех компонентов, отнесенных к категории "острая токсичность 1", вместе с суммой всех компонентов, отнесенных к категории "острая токсичность 2", превышает 25%. После получения результатов расчетов, позволяющих отнести смесь к категории "острая токсичность 2", процедура классификации завершается.

3.10.3.5.5.3.3 Если смесь не относится ни к категории "острая токсичность 1", ни к категории "острая токсичность 2" то рассматривается возможность ее отнесения к категории "острая токсичность 3". Смесь относится к категории "острая токсичность 3", если 100-кратная сумма всех компонентов, отнесенных к категории "острая токсичность 1", вместе с 10-кратной суммой всех компонентов, отнесенных к категории "острая токсичность 2", вместе с суммой всех компонентов, отнесенных к категории "острая токсичность 3", превышает 25%.

3.10.3.5.5.3.4 Классификация смесей в зависимости от их острой токсичности путем суммирования классифицированных компонентов кратко изложена в нижеследующей таблице 3.10.2.

Таблица 3.10.2: Классификация смеси в зависимости от ее острой токсичности путем суммирования классифицированных компонентов

Сумма компонентов, отнесенных к категории:		Смесь относится к категории:
Острая токсичность $1 \times M^a$	$> 25\%$	Острая токсичность 1
$(M \times 10 \times \text{острая токсичность 1}) + \text{острая токсичность 2}$	$> 25\%$	Острая токсичность 2
$(M \times 100 \times \text{острая токсичность 1}) + (10 \times \text{острая токсичность 2}) + \text{острая токсичность 3}$	$> 25\%$	Острая токсичность 3

^a Объяснение множителя M содержится в пункте 3.10.3.5.5.5.

3.10.3.5.5.4 Отнесение к категориям "хроническая токсичность 1, 2, 3 и 4"

3.10.3.5.5.4.1 Во-первых, учитываются все компоненты, отнесенные к категории "хроническая токсичность 1". Если сумма этих компонентов превышает 25%, то смесь относится к категории "хроническая токсичность 1". После получения результата расчетов, позволяющего отнести смесь к категории "хроническая токсичность 1", процедура квалификации завершается.

3.10.3.5.5.4.2 Если смесь не относится к категории "хроническая токсичность 1", то рассматривается возможность ее отнесения к категории "хроническая токсичность 2". Смесь относится к категории "хроническая токсичность 2", если 10-кратная сумма всех компонентов, отнесенных к категории "хроническая токсичность 1", вместе с суммой всех компонентов, отнесенных к категории "хроническая токсичность 2", превышает 25%. После получения результата расчета, позволяющего отнести смесь к категории "хроническая токсичность 2", процедура классификации завершается.

3.10.3.5.5.4.3 Если смесь не относится ни к категории "хроническая токсичность 1", ни к категории "хроническая токсичность 2", то рассматривается возможность ее отнесения к категории "хроническая токсичность 3". Смесь относится к категории "хроническая токсичность 3", если 10-кратная сумма всех компонентов, отнесенных к категории "хроническая токсичность 1", вместе с 10-кратной суммой всех

компонентов, отнесенных к категории "хроническая токсичность 2", вместе с суммой всех компонентов, отнесенных к категории "хроническая токсичность 3", превышает 25%.

3.10.3.5.5.4.4 Если смесь все еще не может быть отнесена к категориям хронической токсичности 1, 2 или 3, то следует рассмотреть возможность отнесения смеси к категории "хроническая токсичность 4". Смесь относится к категории "хроническая токсичность 4", если сумма процентных долей компонентов, отнесенных к категориям хронической токсичности 1, 2, 3 и 4, превышает 25%.

3.10.3.5.5.4.5 Классификация смесей в зависимости от их хронической токсичности путем суммирования классифицированных компонентов кратко изложена в таблице 3.10.3.

Таблица 3.10.3: Классификация смеси в зависимости от ее хронической токсичности путем суммирования классифицированных компонентов

Сумма компонентов, отнесенных к категории:	Смесь относится к категории:
Хроническая токсичность 1 × M ^a > 25%	Хроническая токсичность 1
(M × 10 × хроническая токсичность 1) + хроническая токсичность 2 > 25%	Хроническая токсичность 2
(M × 100 × хроническая токсичность 1) + (10 × хроническая токсичность 2) + хроническая токсичность 3 > 25%	Хроническая токсичность 3
Хроническая токсичность 1 + хроническая токсичность 2 + хроническая токсичность 3 + хроническая токсичность 4 > 25%	Хроническая токсичность 4

^a Объяснение множителя M содержится в пункте 3.10.3.5.5.5.

3.10.3.5.5.5 Смесей высокотоксичных компонентов

Компоненты, отнесенные к категории "острая токсичность 1" и оказывающие токсичное воздействие при концентрациях, которые значительно ниже 1 мг/л, могут повлиять на токсичность смеси, и поэтому им следует придавать большее значение при проведении суммирования в целях классификации. Если смесь содержит компоненты, отнесенные к категории "острая токсичность 1" или "хроническая токсичность 1", то следует применять ярусный подход, описанный в пунктах 3.10.3.5.5.3 и 3.10.3.5.5.4, путем умножения концентраций компонентов, отнесенных к категории "острая токсичность 1", на соответствующий множитель для получения взвешенной суммы, вместо простого сложения процентов. Другими словами, концентрация компонента, отнесенного к категории "острая токсичность 1" в левой колонке таблицы 3.10.2, и концентрация компонента, отнесенного к категории "хроническая токсичность 1" в левой колонке таблицы 3.10.3, умножаются на соответствующий множитель. Множители, применяемые к этим компонентам, определяются с учетом значения токсичности, как это кратко изложено в нижеследующей таблице 3.10.4. Поэтому для классификации смеси, содержащей компоненты, отнесенные к категориям "острая токсичность 1" или "хроническая токсичность 1", классификатор должен знать значение множителя M, чтобы применять метод суммирования. В качестве альтернативы может быть использована формула аддитивности (пункт 3.10.3.5.2), когда имеются данные о токсичности всех высокотоксичных компонентов смеси и существуют убедительные доказательства того, что остальные компоненты – включая те из них, по которым не имеется данных об острой токсичности – малотоксичны или совсем не токсичны и не повышают в значительной мере опасность этой смеси для окружающей среды.

Таблица 3.10.4: Множители для высокотоксичных компонентов смесей

Значение Л(Э)К ₅₀	Множитель (M)
0,1 < Л(Э)К ₅₀ ≤ 1	1
0,01 < Л(Э)К ₅₀ ≤ 0,1	10
0,001 < Л(Э)К ₅₀ ≤ 0,01	100
0,0001 < Л(Э)К ₅₀ ≤ 0,0001	1 000
0,00001 < Л(Э)К ₅₀ ≤ 0,00001	10 000
(продолжать с десятичными интервалами)	

3.10.3.6 *Классификация смесей, содержащих компоненты, по которым не имеется полезной информации*

В случае, если по одному или нескольким соответствующим компонентам смеси не имеется полезной информации об их острой и/или хронической токсичности, делается вывод о том, что эта смесь не может быть отнесена к определенной(ым) категории(ям) опасности. В такой ситуации классификация смеси должна осуществляться на основе лишь известных компонентов с использованием дополнительной формулировки, гласящей: "х процентов смеси состоит из компонентов, опасность которых для водной среды не известна".

3.10.4 **Указание на опасность**

Общие и конкретные соображения, касающиеся требований к маркировке, приводятся в разделе *Указание на опасность: маркировка* (глава 1.4). В приложении 2 содержатся резюмирующие таблицы по классификации и маркировке. Приложение 3 содержит примеры предупредительных формулировок и пиктограмм, которые могут быть использованы, где это допускается компетентным органом.

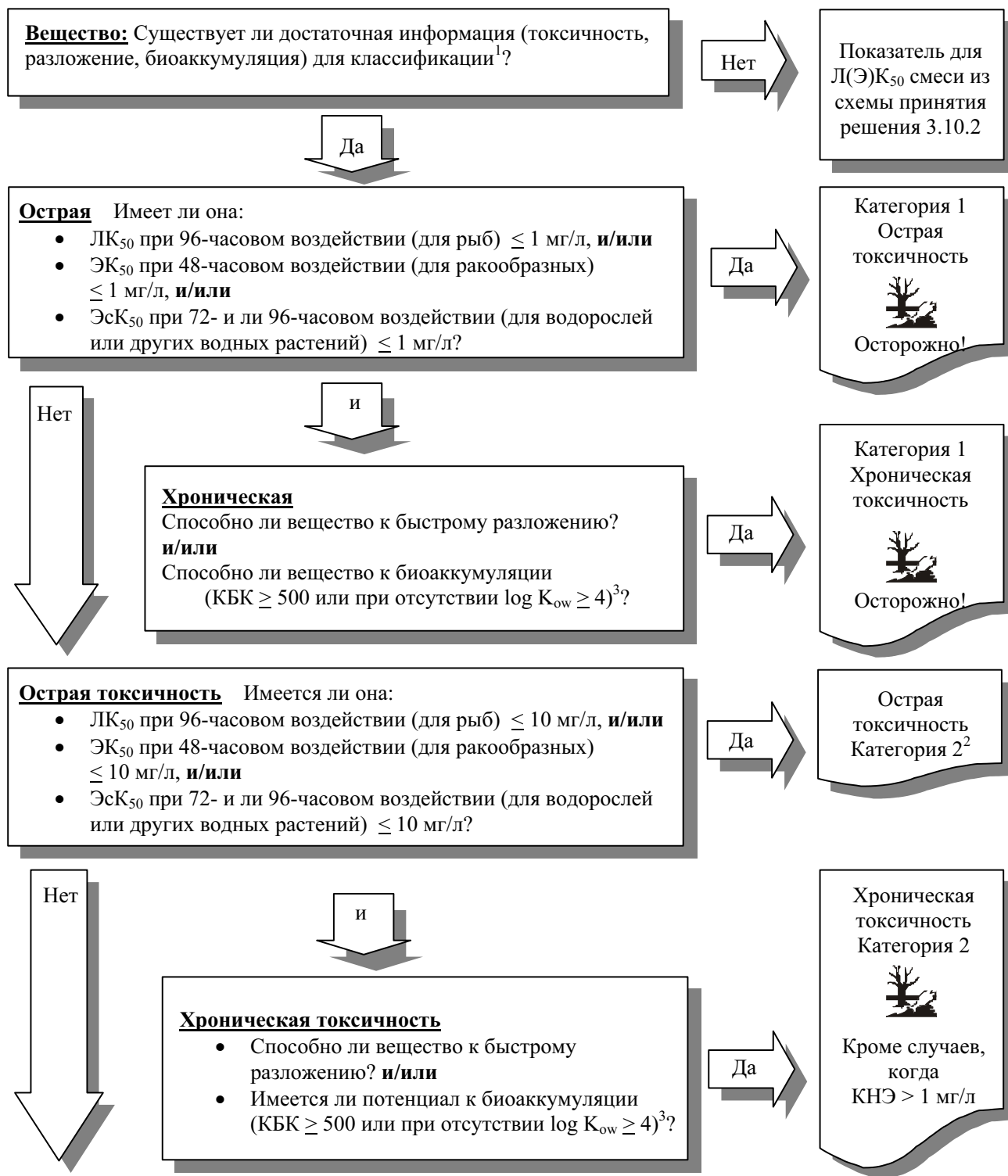
Таблица 3.10.5: Элементы маркировки об опасности для водной среды

ОСТРАЯ				
	Категория 1	Категория 2	Категория 3	
Символ	Рыбы и деревья	Символ не используется	Символ не используется	
Сигнальное слово	Осторожно!	Сигнальное слово не используется	Сигнальное слово не используется	
Обозначение опасности	Очень токсично для водных организмов!	Токсично для водных организмов!	Вредно для водных организмов!	
ХРОНИЧЕСКАЯ				
	Категория 1	Категория 2	Категория 3	Категория 4
Символ	Рыбы и деревья	Рыбы и деревья	Символ не используется	Символ не используется
Сигнальное слово	Осторожно!	Сигнальное слово не используется	Сигнальное слово не используется	Сигнальное слово не используется
Обозначение опасности	Очень токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями!	Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями!	Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями!	Может вызывать долгосрочные вредные последствия для водных организмов!

3.10.5 **Схема принятия решения**

Приводимая ниже схема принятия решения не является частью согласованной системы классификации, а приводится здесь в качестве дополнительного руководства. Лицу, ответственному за классификацию, настоятельно рекомендуется заблаговременно изучить критерии и использовать их в ходе принятия решения.

3.10.5 *Схема принятия решения 3.10.1 для веществ, опасных для водной среды*



Продолжение на следующей странице

¹ Классификация может быть основана либо на измеренных данных и/или рассчитанных данных (см. пункт 3.10.2.13 данной главы и Приложение 8) и/или аналогичных решениях (см. пункт А8.6.4.5 Приложения 8).

² Требования к маркировке отличаются в зависимости от регулирующей системы, и некоторые категории классификации могут использовать лишь в одном или нескольких правилах.

³ См. примечание 4 к таблице 3.10.1 и главу А8.5 Приложения 8.

Нет

Острая токсичность Имеется ли она:

- ЛК₅₀ при 96-часовом воздействии (для рыб) ≤ 100 мг/л, **и/или**
- ЭК₅₀ при 48-часовом воздействии (для ракообразных) ≤ 100 мг/л, **и/или**
- ЭсК₅₀ при 72- и ли 96-часовом воздействии (для водорослей или других водных растений) ≤ 100 мг/л?

Да

Острая токсичность Категория 3²

и

Нет

Хроническая токсичность

- Способно ли вещество к быстрому разложению? **и/или**
- Имеет ли вещество потенциал к биоаккумуляции (КБК ≥ 500 или при отсутствии $\log K_{ow} \geq 4$)³?

Да

Хроническая токсичность Категория 3
За исключением случаев, когда КНЭ > 1 мг/л

Хроническая токсичность⁵

- Является ли вещество плохо растворимым при отсутствии острой токсичности⁴? **и**
- Способно ли вещество к быстрому разложению?, **и/или**
- Имеет ли вещество потенциал к биоаккумуляции (КБК ≥ 500 или при отсутствии $\log K_{ow} \geq 4$)³?

Да

Хроническая токсичность Категория 4⁵
За исключением случаев, когда КНЭ > 1 мг/л

Нет

Не классифицируется

Продолжение на следующей странице

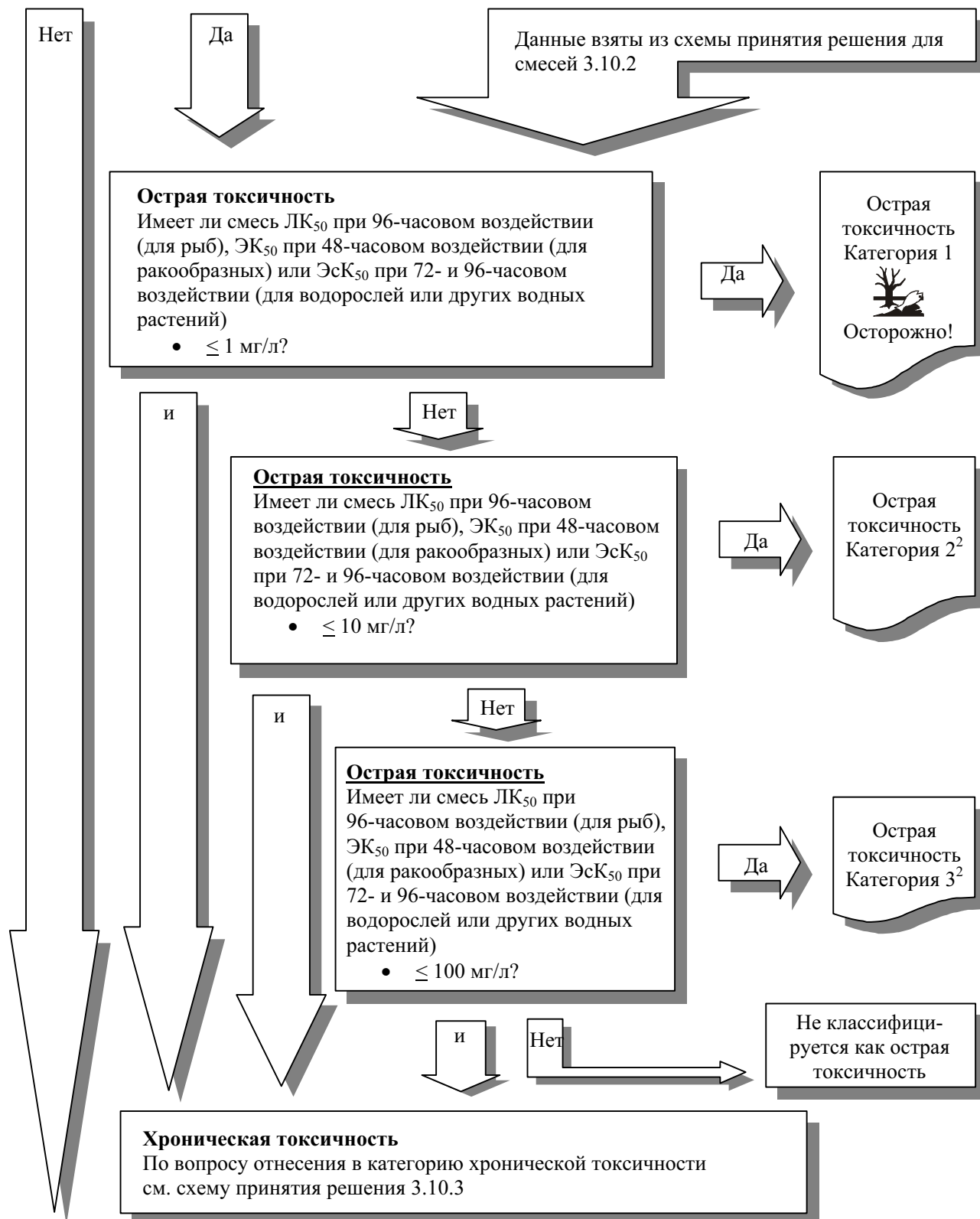
² Требования к маркировке отличаются в различных регулирующих системах, и некоторые категории классификации могут использоваться лишь в одном или нескольких нормативных положениях.

³ См. примечание 4 к таблице 3.10.1 и в Приложении 8, глава А8.5.

⁴ См. примечание 5 к таблице 3.10.1 и далее в Приложении 8 подраздела А8.3.5.7.

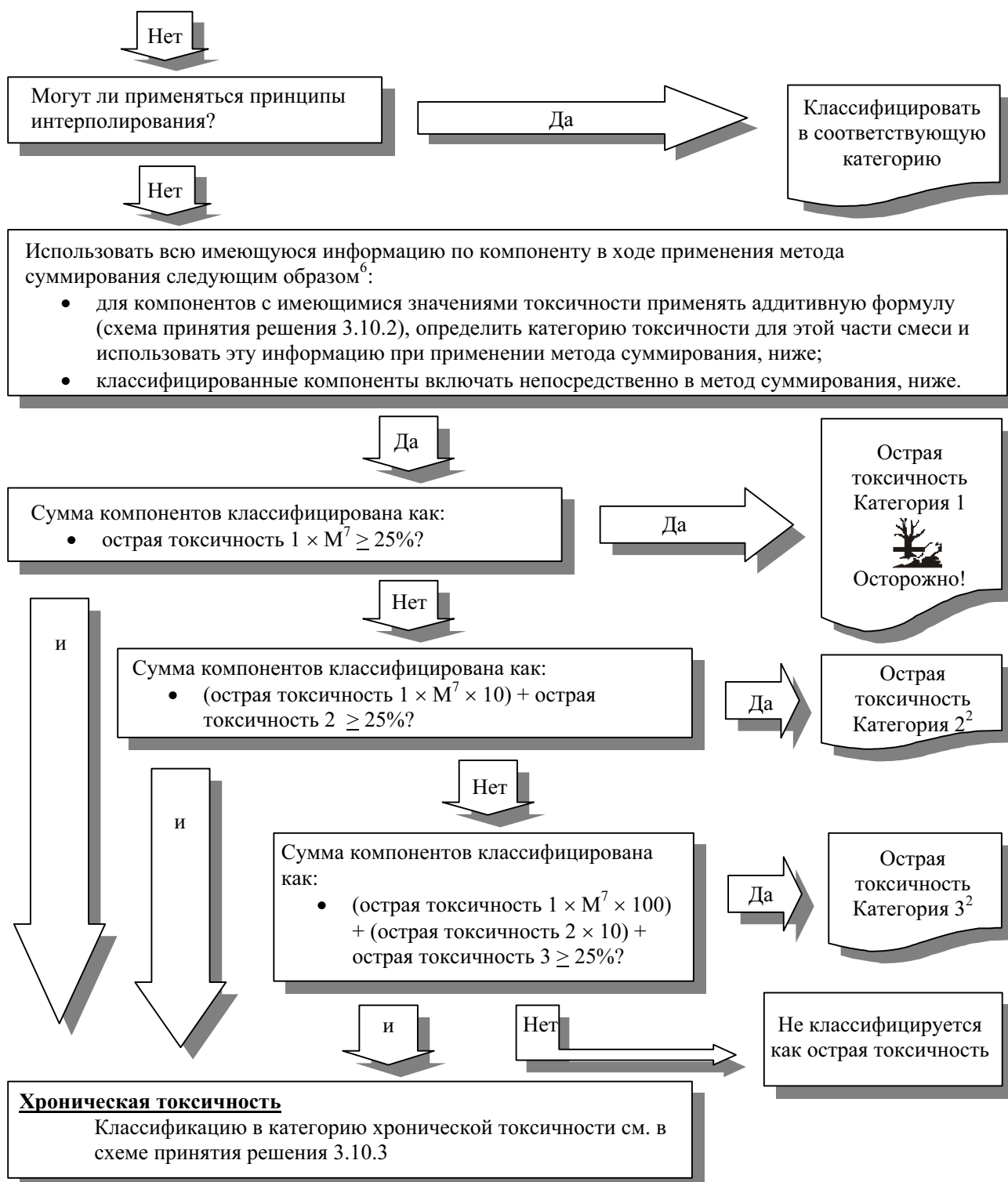
⁵ См. пункт 3.10.2.12.

Смесь: Имеются ли для смеси в целом данные о водной токсичности для рыб, ракообразных и водорослей/водных растений?



Продолжение на следующей странице

² Требования к маркировке отличаются в различных регулирующих системах, и некоторые категории классификации могут использоваться лишь в одном или нескольких нормативных положениях.



Продолжение на следующей странице

² Требования к маркировке отличаются в различных регулирующих системах, и некоторые категории классификации могут использоваться лишь в одном или нескольких нормативных положениях.

⁶ Если информация имеется не по всем компонентам, то включать в маркировку формулировку "x процентов смеси состоит из компонентов, опасность которых для водной среды не известна". Альтернативным образом, в случае смеси с высокотоксичными компонентами, если значения токсичности имеются по этим высокотоксичным компонентам и все другие компоненты не способствуют значительно увеличению опасности смеси, тогда может применяться формула аддитивности. (См. пункт 3.10.3.5.5.5.) В этом случае и в других случаях, когда значения токсичности имеются по всем компонентам, отнесение в категорию острой токсичности может производиться исключительно на основе использования формулы аддитивности.

⁷ Пояснение по множителю M см. в пункте 3.10.3.5.5.5.

Схема принятия решения для смеси 3.10.2 (метод аддитивности)

Применять метод аддитивности:

$$\frac{\sum C_i}{L(E)C_{50m}} = \sum_n \frac{C_i}{L(E)C_{occ}}$$

где:

C_i = концентрация компонента i (весовой процент)

$L(E)C_{occ}$ = ЛК₅₀ или ЭК₅₀ (мг/л) компонента i

n = число компонентов

$L(E)C_{50m}$ = Л(Э)К_{50m} части смеси, состоящей из компонентов, по которым имеются экспериментальные

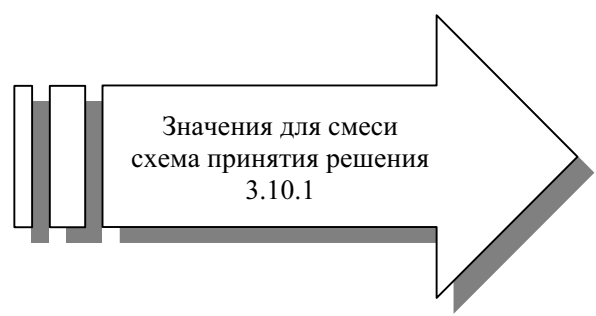
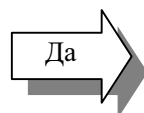


Схема принятия решения для смеси 3.10.3 (Классификация хронической токсичности)

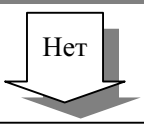
Сумма компонентов, отнесенных к категории

- хроническая токсичность $1 \times M^7 \geq 25\%$?



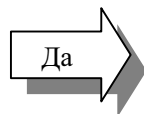
Хроническая токсичность Категория 1

Осторожно!

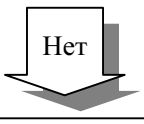


Сумма компонентов, отнесенных к категории:

- (хроническая токсичность $1 \times M^7 \times 10$) + хроническая токсичность 2 $\geq 25\%$?

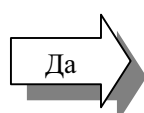


Хроническая токсичность Категория 2

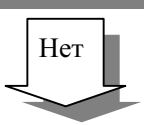


Сумма компонентов, отнесенных к категории:

- (хроническая токсичность $1 \times M^7 \times 100$) + (хроническая токсичность 2 $\times 10$) + хроническая токсичность 3 $\geq 25\%$?

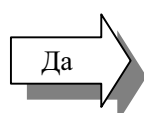


Хроническая токсичность Категория 3



Сумма компонентов, отнесенных к категории:

- хроническая токсичность 1 + хроническая токсичность 2 + хроническая токсичность 3 + хроническая токсичность 4 $\geq 25\%$?



Хроническая токсичность Категория 4



Не классифицируется как хроническая токсичность

⁷ Пояснение по множителю M см. в пункте 3.10.3.5.5.5.