



# HODNOCENÍ DLOUHODOBÉ TOXICITY ÚČINNÝCH LÁTEK A PŘÍPRAVKŮ

Petr Skácel  
Státní zdravotní ústav

# Toxikologické studie

- studie absorpce, distribuce, vylučování a metabolismu
- studie akutní toxicity, kožní a oční dráždivosti a senzibilizace kůže
- studie krátkodobé toxicity
- studie genotoxicity
- studie dlouhodobé toxicity a karcinogenity
- studie reprodukční a vývojové toxicity
- studie neurotoxicity
- další toxikologické studie

# Požadavky na studie

Biocidy a pesticidy - požadavky na studie jsou shodné

Chemické látky – požadavky na studie záleží na množství uváděném na trh

# stávající a nová klasifikace

## Stávající klasifikace (Vyhláška č. 232/2004 Sb.)

- nebezpečné vlastnosti
- R věty

## Nová klasifikace (nařízení (ES) č.1272/2008 - CLP)

- třídy nebezpečnosti
- H věty

# STUDIE KRÁTKOBOBÉ TOXICITY

## studie subakutní a subchronické toxicity

- 28 denní orální studie na potkanech, myších a psech
- 90 denní orální studie na potkanech, myších a psech
- 1 roční orální studie na psech

## studie krátkodobé inhalační a dermální toxicity

U všech výše uvedených studií jsou testovaným zvířatům podávány různé dávky látky buď sondou nebo v dietě a zjišťuje se hodnota NOEL (NOAEL) - v mg/kg těl. hm. za den. Popíše se hlavní účinky na cílové orgány.

# STUDIE KRÁTKOBOBÉ TOXICITY

## NOEL

nejvyšší dávka, při které se u testovaných zvířat ještě neprojeví žádné negativní účinky

nejnižší hodnota NOEL slouží u pesticidů a biocidů pro výpočet hodnoty AOEL - přijatelná úroveň expozice obsluhy

## AOEL

= nejnižší NOEL ze studií krátkodobé toxicity/ bezpečnostní faktor 100 (v mg/kg těl. hm. za den)

používá se u pesticidů a biocidů pro hodnocení expozice obsluhy

# STUDIE GENOTOXICITY (MUTAGENITY)

Studie *in vitro*:

např.:

- na bakteriálních buňkách – test reverzních mutací na Salmonelách a Escherichiiích (tzv. Amesův test)
- na savčích buňkách – používají se např. ovariální buňky čínských křečků, buňky kostní dřeně myší, lidské lymfocyty aj.

# STUDIE GENOTOXICITY (MUTAGENITY)

Studie *in vivo*:

např.:

- na somatických buňkách – micronucleus test na myších
- na zárodečných buňkách – test dominantních letálních mutací (téměř nikdy se nepředkládá)



# STUDIE CHRONICKÉ TOXICITY A KARCINOGENITY

- dvouletý orální test na potkanech
- test chronické toxicity a karcinogenity na myších (dvouletý, ale možno zkrátit na 18 měsíců)

U obou těchto studií jsou testovaným zvířatům podávány různé dávky testované látky v dietě a zjišťuje se hodnota NOEL (NOAEL) – v mg/kg těl. hm. za den.

Popíše se hlavní účinky na cílové orgány se zvláštním zřetelem na účinky karcinogenní.

# STUDIE CHRONICKÉ TOXICITY A KARCINOGENITY

## NOEL

nejvyšší dávka, při které se u testovaných zvířat ještě neprojeví žádné negativní účinky

Nejnižší hodnota NOEL slouží pro výpočet hodnoty ADI – přijatelný denní příjem pro člověka z reziduí v potravě

## ADI

= nejnižší NOEL z dlouhodobých studií/  
bezpečnostní faktor 100 (v mg/kg těl. hm. za den)

# STUDIE REPRODUKČNÍ A VÝVOJOVÉ TOXICITY

- studie dvougenerační reprodukční toxicity na potkanech
- studie vývojové toxicity na potkanech
- studie vývojové toxicity na králících

Sleduje se možné ovlivnění reprodukčních parametrů (velikost a četnost plodů, četnost resorpcí, aborty) a případné vývojové anomálie u plodů. Stanovuje se zvláště NOEL (NOAEL) pro dospělá zvířata, pro plody, pro reprodukční a vývojovou toxicitu.

# STUDIE REPRODUKČNÍ A VÝVOJOVÉ TOXICITY

Látky, které mohou mít vliv na laktaci a mohou poškodit zdraví kojeného dítěte

# STUDIE NEUROTOXICITY

Spadají sem studie akutní, subchronické a opožděné neurotoxicity. Předkládají se pouze u látek, u nichž se předpokládají neurotoxické účinky.

# Konečné výstupy z toxikologických studií – stanovení ADI, AOEL a ARfD

## ADI

přijatelný denní příjem pro člověka z reziduí v potravě  
– používá se pro hodnocení REZIDUÍ u pesticidů  
(stanovení chronické dietární expozice)

## AOEL

přijatelná úroveň expozice obsluhy  
– používá se pro hodnocení expozice obsluhy u  
pesticidů a biocidů

# Konečné výstupy z toxikologických studií – stanovení ADI, AOEL a ARfD

## ARfD

akutní referenční dávka - nejnižší NOEL z příslušných studií/ bezpečnostní faktor 100 (v mg/kg těl. hm. za den)

– používá se pro hodnocení REZIDUÍ u pesticidů (stanovení akutní dietární expozice)

(výpočet ARfD se provádí z 28 denních orálních studií, studií akutní neurotoxicity, 90 denních orálních studií nebo studií vývojové toxicity)

# Stanovení DNEL

## DNEL

odvozená hodnota expozice, jež by pro člověka neměla být překročena. Tato úroveň expozice je známá jako odvozená úroveň, při které nedochází k nepříznivým účinkům.

Hodnota DNEL se stanovuje na základě výsledků toxikologických studií.

Tato hodnota se používá při posuzování chemické bezpečnosti látek a hodnocení jejich expozičních scénářů.



# Toxikologické hodnocení přípravků

U přípravků se provádějí pouze studie akutní toxicity.

Ostatní studie se u přípravků neprovádějí. Přípravky se hodnotí podle obsahu jednotlivých látek na základě konvenčních výpočtových metod (viz. tabulky s obecnými koncentračními limity v příslušných předpisech).

Pokud však existují specifické koncentrační limity uvedené u závazné klasifikace, mají tyto limity přednost před obecnými limity.

Některé obecné limity jsou v nařízení (ES) č.1272/2008 přísnější než ve vyhlášce č. 232/2004 Sb. (např. u reprodukční toxicity).

Děkuji za pozornost