



HODNOCENÍ AKUTNÍ TOXICITY ÚČINNÝCH LÁTEK A PŘÍPRAVKŮ

Marek Jeřicha
Státní zdravotní ústav

Výchozí předpisy

Zákon č. 356/2003 Sb., o chemických látkách a chemických přípravcích a o změně některých zákonů, jak vyplývá ze změn, ve znění pozdějších předpisů

Vyhláška č. 232/2004 Sb., kterou se provádějí veškerá některá ustanovení zákona o chemických látkách a chemických přípravcích a o změně některých zákonů, týkající se klasifikace, balení a označování nebezpečných chemických látek a chemických přípravků, ve znění pozdějších předpisů

Studie akutní toxicity

- orální ~ LD₅₀ orálně
- dermální ~ LD₅₀ dermálně
- inhalační ~ LC₅₀ inhalačně

Studie akutní toxicity

LD₅₀ ~ Střední smrtná dávka,

je statisticky vypočtená jednotlivá dávka látky, která pravděpodobně způsobí za definovanou dobu smrt 50 % zvířat, kterým byla podána. **Klasická metoda akutní orální toxicity (stanovení LD₅₀) již zrušena**

LC₅₀ ~ Střední smrtná koncentrace,

je statisticky vypočtená koncentrace látky, která pravděpodobně způsobí smrt do určité doby po expozici u 50 % pokusných zvířat, exponovaných po definovanou dobu. Hodnota LC₅₀ se udává jako hmotnost testované látky ve standardním objemu vzduchu (mg/L). Je výrazně ovlivněna dobou trvání expozice, standardně se udává LC₅₀ po expozici za 4 hod.

Dráždivost

- kožní dráždivost
- oční dráždivost

dráždivé látky – látky, které mohou vyvolat při styku s kůží nebo sliznicí zánět a nemají žíravé účinky

Senzibilizace

Senzibilizující látky - látky, které jsou schopné při vdechování, požití nebo při styku s kůží vyvolat přecitlivělost, takže při další expozici dané látce vzniknou charakteristické nepříznivé účinky

Studie u přípravků na ochranu rostlin (POR)

- akutní orální toxicita
- akutní dermální toxicita
- akutní inhalační toxicita
- studie kožní dráždivosti
- studie oční dráždivosti
- studie senzibilizace

hodnocení nebezpečnosti POR pro zdraví

1. Toxicita POR

předložené toxikologické studie - ve většině případů

2. Další nebezpečné vlastnosti

určují (počítají) se z vlastností **účinné látky** a koformulantů - konvenční výpočtová metoda (+ individuální koncentrační limity)

Konvenční výpočtová metoda

Obecné koncentrační limity - jsou dány pro nebezpečné vlastnosti v podstatě v rozsahu 0,1-1%

Individuální koncentrační limity – jsou v seznamu závazně klasifikovaných látek

klasifikace na základě koncentračních limitů

klasifikace látky	klasifikace přípravku		
	T+	T	Xn
T+ s Rxy	$c \geq 10 \%$ R xy povinná	$1 \% \leq c < 10 \%$ R xy povinná	$0,1 \% \leq c < 1 \%$ R xy povinná
T s Rxy		$c \geq 10 \%$ R xy povinná	$1 \% \leq c < 10 \%$ R xy povinná
Xn s Rxy			$c \geq 10 \%$ R xy povinná

Studie akutní orální toxicity

klasická metoda

metoda fixní dávky

– metoda B.1 bis

metoda stanovení třídy akutní toxicity

– metoda B. 1 tris

tradiční metody

koncový bod uhynutí zvířat

různé dávky – velikost dávek, množství dávek

velký počet zvířat

stanovení LD₅₀ se od roku 2001 neprovádí

nové metody – bis, tris

Metody využívají méně zvířat, působí zvířatům menší utrpení

Umírající zvířata nebo zvířata na nichž se projeví bolest nebo přetrvávající utrpení se humánně utratí – zvířata uhynulá při zkoušce

studie akutní orální toxicity

poskytují informace o nebezpečných vlastnostech (způsobujících akut. orální toxicitu)

umožňují zařazení a klasifikaci chemických látek a směsí

CLP – kategorie (orální)

1 (0-5 mg/kg těl. hm.)

2 (5-50 mg/kg těl. hm)

3 (50-300 mg/kg těl. hm)

4 (300-2000 mg/kg těl. hm)

neklasifikováno (nad 2000 mg/kg těl. hm)

EU – „stará“

T+ = vysoce toxická (do 25 mg/kg těl. hm.)

T = toxická (25 – 200 mg/kg těl. hm.)

Xn = zdraví škodlivá (200-2000 mg/kg těl. hm.)

neklasifikovaná (nad 2000 mg/kg těl. hm.)

CLP – kategorie (dermální)

1 (0-50 mg/kg těl. hm.)

2 (50-200 mg/kg těl. hm)

3 (200-1000 mg/kg těl. hm)

4 (1000-2000 mg/kg těl. hm)

neklasifikováno (nad 2000 mg/kg těl. hm)

EU – „stará“

T+ = vysoce toxická (do 50 mg/kg těl. hm.)

T = toxická (50 – 400 mg/kg těl. hm.)

Xn = zdraví škodlivá (400-2000 mg/kg těl. hm.)

neklasifikovaná (nad 2000 mg/kg těl. hm.)

CLP – kategorie (inhalační-páry)

1 (0-0,5 mg/l)

2 (0,5-2,0 mg/l)

3 (2,0-10,0 mg/l)

4 (10,0-20,0 mg/l)

neklasifikováno (nad 20,0 mg/l)

CLP – kategorie (inhalační-prach a mlha)

1 (0-0,05 mg/l)

2 (0,05-0,5 mg/l)

3 (0,5-1,0 mg/l)

4 (1,0-5,0 mg/l)

neklasifikováno (nad 5,0 mg/l)

CLP – kategorie (inhalační-plyny)

1 (0-100 ppmV)

2 (100-500 ppmV)

3 (500-2500 ppmV)

4 (2500-20000 ppmV)

neklasifikováno (nad 20000 ppmV)

koncentrace plynů se vyjadřují v částicích na milion a na objem (ppmV)

EU – „stará“-aerosoly a částice

T+ = vysoce toxická (vysoce toxická)

T = toxická (0,25 – 1,0 mg/l)

Xn zdraví škodlivá (1,0-5,0 mg/l)

neklasifikovaná (nad 5,0 mg/l)

EU – „stará“-plyny a páry

T+ = vysoce toxická (vysoce toxická)

T = toxická (0,50 – 2,0 mg/l)

Xn zdraví škodlivá (2,0-20,0 mg/l)

neklasifikovaná (nad 20,0 mg/l)

CLP – kategorie pro účinky na kůži

kategorie 1: žíravý ($u > 1$ ze 3 zvířat)

podkategorie 1A: expozice < 3 minuty,
pozorování < 1 hodina

podkategorie 1B: expozice > 3 minuty až ≤ 1
hodina, pozorování ≤ 14 dnů

podkategorie 1C: expozice > 1 hodina až ≤ 4
hodiny, pozorování ≤ 14 dnů

CLP – kategorie pro účinky na kůži

kategorie 2: dráždivý

- 1) průměrné skóre $\geq 2,3 - \leq 4,0$ u tvorby erytémů/krust nebo edémů u nejméně dvou ze tří zkušebních zvířat po 24, 48 a 72 hodinách po odstranění plátku s testovanou látkou nebo, jsou-li odezvy opožděné, po třech po sobě jdoucích dnech po objevení se kožních reakcí; nebo
- 2) zánět, který přetrvává do konce období pozorování v délce obvykle 14 dnů u nejméně dvou zvířat, s přihlédnutím zejména k alopecii (ohraničená oblast), hyperkeratóze, hyperplazii a šupinatění; nebo
- 3) v některých případech, je-li zřetelná kolísavost odezev u zvířat, s velmi jednoznačnými pozitivními účinky souvisejícími s expozicí látky u jednoho zvířete, které jsou však menší než podle výše uvedených kritérií.

CLP – kategorie pro účinky na oči

Kategorie 1: nevratné účinky na oči

Pokud látka při aplikaci do oka zvířete vyvolává:

- přinejmenším u jednoho zvířete účinky na rohovku, duhovku nebo spojivky, u nichž se nepředpokládá, že jsou vratné, nebo u nichž nedošlo k plnému navrácení během doby pozorování obvykle v délce 21 dnů; nebo
- přinejmenším u dvou ze tří zkušebních zvířat pozitivní odezvu v podobě:
zakalení rohovky ≥ 3 nebo
iritidy $> 1,5$
vypočtenou jako průměrné skóre po 24, 48 a 72 hodinách po aplikaci zkoušené látky.

CLP – kategorie pro účinky na oči

Kategorie 2: dráždivý pro oči

- pokud při aplikaci do oka zvířete látka vyvolává přinejmenším u dvou ze tří zkušebních zvířat pozitivní odezvu v podobě:
 - zakalení rohovky ≥ 1 nebo
 - iritidy ≥ 1 , nebo
 - zarudnutí spojivek > 2 nebo
 - edému spojivek (chemosis) > 2
- vypočtenou jako průměrné skóre po 24, 48 a 72 hodinách po aplikaci zkoušené látky, která je plně vratná v období pozorování v délce 21 dnů.

CLP – kategorie pro senzibilizaci dýchacích cest

Kategorie 1:

Látky se klasifikují jako **senzibilizující dýchací cesty** (kategorie 1) podle těchto kritérií:

- a) jsou-li k dispozici důkazy, že látka nebo směs může u lidí vyvolat specifickou respirační přecitlivělost, nebo
- b) jsou-li k dispozici pozitivní výsledky z vhodných zkoušek na zvířatech.

CLP – kategorie pro senzibilizaci kůže

Kategorie 1:

Látky se klasifikují jako senzibilizující kůži (kategorie 1) podle těchto kritérií:

- a) existují-li důkazy u člověka, že látka je schopna při styku s kůží vyvolat senzibilizaci u podstatného počtu osob; nebo
- b) jsou-li k dispozici pozitivní výsledky ze vhodných zkoušek na zvířatech

CLP – kategorie pro toxicitu pro specifické cílové orgány po jednorázové expozici

Kategorie 1: H370: Způsobuje poškození orgánů

Kategorie 2: H371: Může způsobit poškození orgánů

Kategorie 3: H355: Může způsobit podráždění dýchacích cest; nebo H336: Může způsobit ospalost nebo závratě

**V současnosti těmto kategoriím odpovídají R-věty:
R39, R68, R37, R67**