

Chemická legislatíva – aktuálne povinnosti
Šoporňa 27.apríl 2017

TESTOVANIE POTREBNÉ PRE REGISTRÁCIU CHEMICKÝCH LÁTOK

Z HĽADISKA OHROZENIA ĽUDSKÉHO ZDRAVIA

Irina Sadloňová, CCHLP, MH SR

OBSAH

Čo hovorí REACH? Čo radí ECHA?

REACH – Toxikologické hodnotenie

Hodnotenie účinku „ENDPOINTY“

REACH v súvislostiach

Legislatívna džungľa

Testy *in vitro* versus *in vivo*

Kvalita štúdií

Čo hovorí REACH?

Nariadenie REACH 1907/2006/ES
pre registráciu, hodnotenie, autorizáciu a obmedzovanie chemických látok

REGISTRÁCIA		HODNOTENIE
Objem vyrábaných a dovážaných látok za rok		
2007- 2010	> 1000 t	Annex VII + VIII + IX + X
2007- 2013	1000 - 100 t	Annex VII + VIII + IX
2007- 2018	100 - 10 t	Annex VII + VIII
2007- 2018	10 - 1 t	Annex VII

REACH

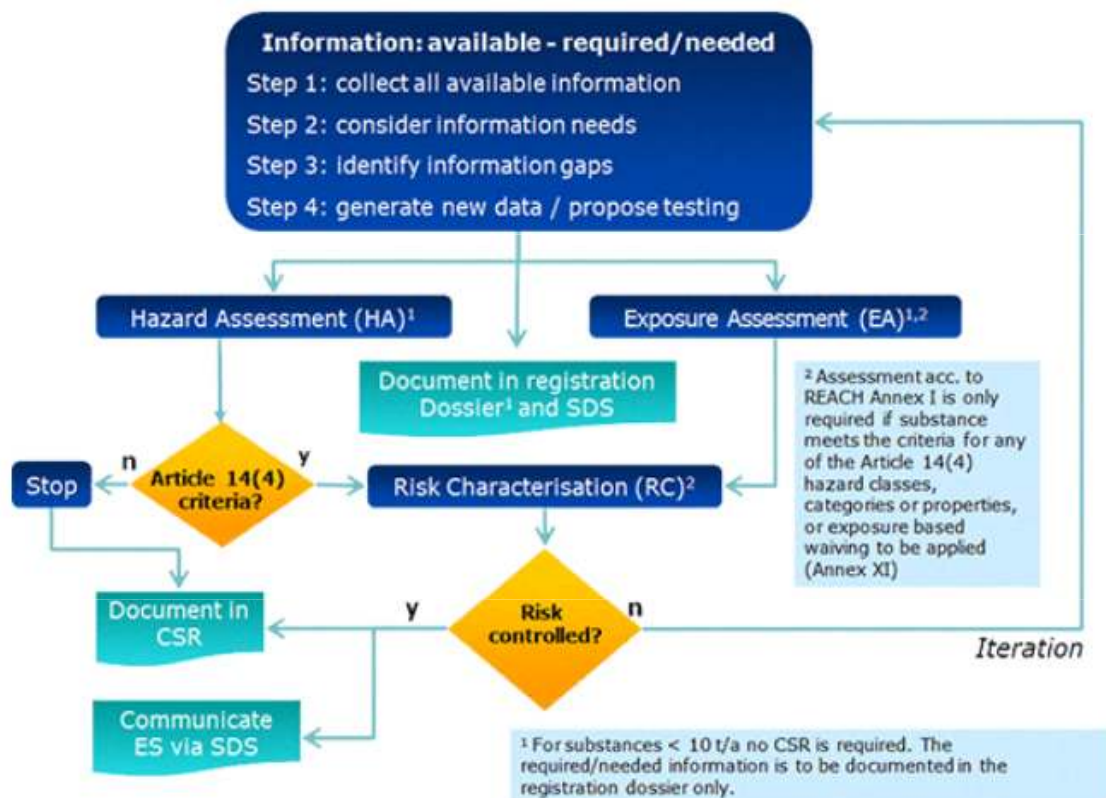
Registračné požiadavky

CHEMICKÁ LÁTKA



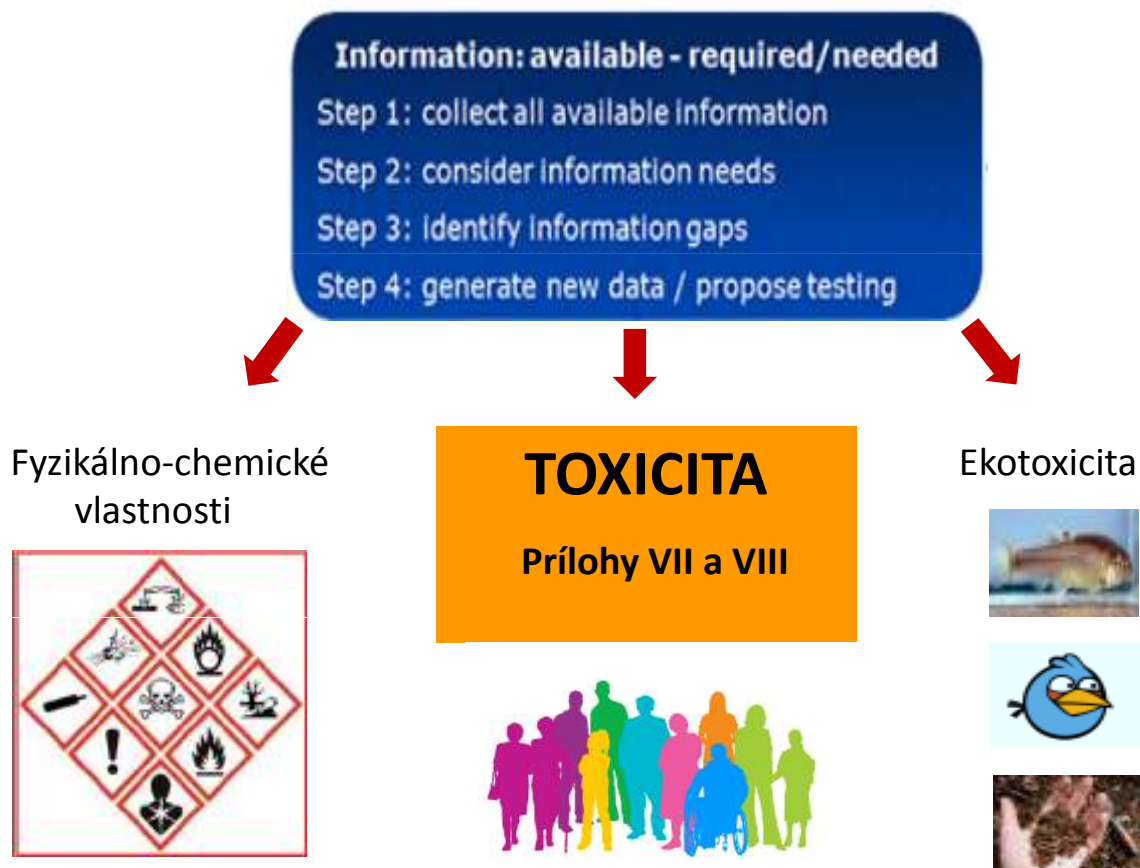
PRÍLOHY VII-X (XI)

Čo radí ECHA ?



Zdroj: Google/Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment

Usmernenie ECHA → REACH



Toxikologické hodnotenie

REACH

- Nariadenie Európskeho parlamentu a rady (ES) č. 1907/2006

CHEMICKÁ LÁTKA



fyzikálno-chemické vlastnosti
toxicita
ekotoxicita

PRÍLOHY VII-X
(XI)

TESTY

- Nariadenie komisie (ES) č. 440/2008, ktorým sa ustanovujú testovacie metódy podľa REACH (v platnom znení)

OECD, EU

- Pokyny na vykonávanie skúšok (Test guidelines)



ECHA

- Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment
<http://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>

R.7a

version 5, 12/2016

Chapter

Endpoint specific guidance

version 6, draft/2017

R.7b

version 3, 02/2016

REACH – Toxikologické hodnotenie

Annex VII

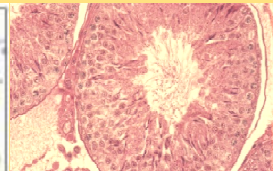
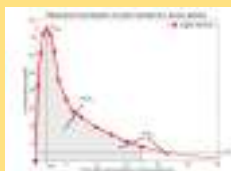
Podráždenie alebo poleptanie kože
Očná dráždivosť
Kožná senzibilizácia
Mutagenita
Akútna toxicita

Annex VIII

Annex VII

+

Toxicita po opakovanej dávke
Reprodukčná toxicita
Toxikokinetika



REACH – Toxikologické hodnotenie

ANNEX VII

STANDARD INFORMATION REQUIREMENTS FOR SUBSTANCES MANUFACTURED OR IMPORTED IN QUANTITIES OF ONE TONNE OR MORE (1)

8. Toxicological information

8.1 Skin corrosion/irritation

8.1 The study/ies do(es) not need to be conducted if:

- the substance is a strong acid ($\text{pH} \leq 2,0$) or base ($\text{pH} \geq 11,5$) and the available information indicates that it should be classified as skin corrosion (Category 1), or
- the substance is spontaneously flammable in air or in contact with water or moisture at room temperature, or
- the substance is classified as acute toxicity by the dermal route (Category 1), or
- an acute toxicity study by the dermal route does not indicate skin irritation up to the limit dose level (2 000 mg/kg body weight).





If results from one of the two studies under point 8.1.1 or 8.1.2 already allow a conclusive decision on the classification of a substance or on the absence of skin irritation potential, the second study need not be conducted.

8.1.1. Skin corrosion, *in vitro*

8.1.2. Skin irritation, *in vitro*

Od 31. mája 2016

TOXIKOLOGICKÉ TESTY - REACH (Prílohy VII, VIII)

Podráždenie/poleptanie Kože	VII VIII	EU TM B.40 (OECD TG 430), EU TM B.40bis (OECD TG 431), EU TM B.46 (OECD TG 439), B.46 (OECD TG 439), OECD TG 435 EU TM B.4 (OECD TG 404) ak je to potrebné	
Vážne poškodenie očí Podráždenie/poleptanie	VII VIII	EU TM B.47 (OECD TG 437), EU TM B.48 (OECD TG 438), OECD TG 460, OECD TG 491, OECD TG 492, CM Test Method (návrh OECD) EU TM B.5 (OECD TG 405) ak je to potrebné	
Kožná senzibilizácia	VII VIII	OECD TG 442C, OECD TG 442D, h-CLAT (schválené OECD) EU TM B.42 (OECD TG 429), EU TM B.50 (OECD TG 442A), EU TM B.51, (OECD TG 442B), EU TM B.6 (OECD TG 406)	
Akútna toxicita orálna, dermálna	VII VIII	EU TM B.1bis (OECD TG 420), EU TM B.1tris (OECD TG 423), OECD TG 425, 3T3 NRU, EU TM B.3 (OECD TG 402), OECD TG 434 (návrh)	

TOXIKOLOGICKÉ TESTY - REACH (Prílohy VII, VIII)

Mutagenita	VII VIII	EU B.13/14 (OECD TG 471) <i>in vitro</i> EU B.17 (OECD TG 476), OECD TG 487 <i>in vitro</i> [EU B.12 (OECD TG 474), EU B.11 (OECD TG 475) <i>in vivo</i>] 
Toxicita po opakovanom podaní		EU B.7 (OECD TG 407) oral, 28 d, EU B.9 (OECD TG 410) dermal, 28 d [90 days EU B.26 (OECD TG 408) oral, EU B.28 (OECD TG 411) dermal] 
Reprodukčná toxicita	VIII	OECD TG 421 Skriningový test [EU B.31 (OECD TG 414), EU B.34 (OECD TG 415), EU B.35 OECD TG 416] 
Toxikokinetika		EU B.36 (OECD TG 417) 

Sledované toxikologické parametre „Endpointy“

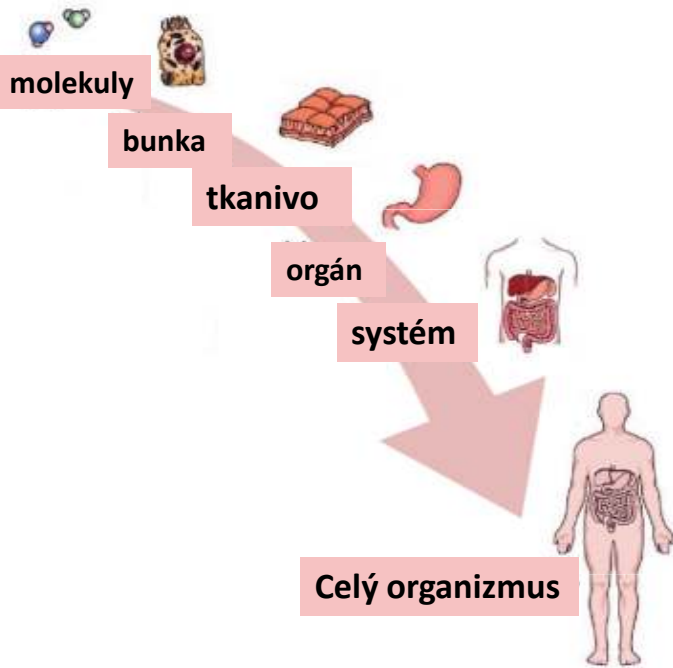


ZDRAVIE ČLOVEKA

Podráždenie/Poleptanie Koža, oči	Senzibilizácia	Mutagenita*	Akútna toxicita
VII + VIII			
Toxicita po opakovanej dávke	Reprodukčná toxicita*		Karcinogenita*
VIII			

*CMR \geq 1t/rok (REACH do 2010)

Účinnok chemických látok



LOKÁLNY Koža, oči, sliznice **kontaktom**

Nervový systém

Pľúca

inhaláciou

Srdce a cievy

Pečeň

SYSTEMOVÝ

Obličky

orálne

Tráviaca sústava

Reprodukčné orgány

AOP – Adverse Outcome Pathways
Dráha škodlivého účinku

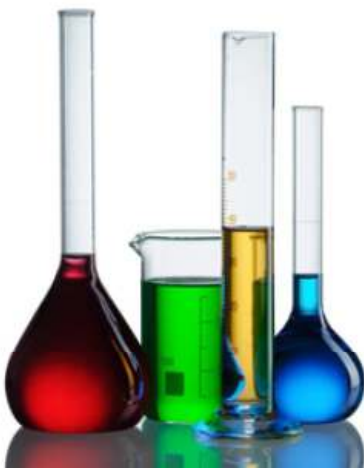
Podľa charakteru zmien v organizme

REVERZIBILNÝ

IREVERZIBILNÝ

REACH v súvislostiach

Nariadenia REACH (1907/2006/ES), CLP (1272/2008/ES), BPR (528/2012/EÚ),
Nariadenie o detergentoch (648/2012/ES)



Chemické látky



Testy na zvieratách



Veda a výskum



Legislatívna džungľa

Experimentálne štúdie „in vivo“ - ZVIERATÁ

Smernica EU o testovaní na zvieratách
(EU Directive on animal testing EC/2010/63)

Nariadenie vlády SR č. 377/2012 Z.z.
Vyhláška MPRV SR č. 436/2012 Z.z.



REACH a testovanie na zvieratách - len ako posledná možnosť
Článok 13.1 – Alternatívne metódy (*in vitro*, QSAR, grouping and read across)
Článok 25 – Zdieľanie dokumentácie ohľadne toxicity chemických látok



- eChemPortal: zdieľanie informácií
- podpora alternatívnych metód (QSAR – Toolbox)

Kvalita testov (SLP)
NÁRODNÝ PROGRAM



- Nariadenie komisie (ES) č. 440/2008
- Chemický zákon 67/2010 Z.z.
- Nariadenia vlády č. 320/2010, 92/2012 Z.z. (SLP pracoviská, inšpekcie)

TESTY *IN VITRO* versus *IN VIVO*



In Vitro



In Vivo

- Mechanizmus účinku
- Poškodenia špecifických zložiek, buniek, tkanív
- Rýchlejšia realizácia
- Možnosť skríningu viacerých látok
- Eticky prijateľná metóda
- Náročná validácia metódy (ECVAM)
- Obmedzený počet sledovaných parametrov
- Nejednoznačné výsledky
- Potreba viacerých *in vitro* metód pre daný endpoint
- Nepoužiteľné pre stanovenie systémového účinku a limitnej dávky (NOAEL, LOAEL)

- Náročné na čas, priestor, personál
- Eticky nepodporovaná metóda
- Náročnejší schvaľovací proces
- Systémový účinok
- Mechanizmus účinku
- Metabolizmus látky v živom organizme
- Rozsiahly počet sledovaných parametrov
- Východisko pre stanovenie NOAEL, LOAEL
- Výpočet DNEL, AEL (limit pre človeka)
- Nevyhnutné pre výpočet expozícií



Hodnota informácií o toxicite chemickej látky

REACH - Annex XI

(1) 2



Epidemiologické štúdie, prax - ĽUDIA

(2) 1



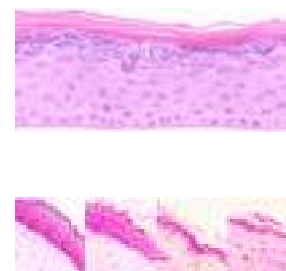
Experimentálne štúdie „in vivo“ - ZVIERATÁ



ETIKA - 3R (Replacement, Reduction, Refinement)
Spoľahlivosť výsledkov, Extrapolácia

ALTERNATÍVA

Počítačové modely
Testy *in vitro* / *ex vivo*



Postup pri zavádzaní alternatívnych metód

VÝVOJ



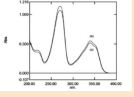





VALIDÁCIA

Oficiálne schválenie

Prijatie metódy pre regulačné účely

Zavedenie do legislatívy



Kvalita štúdií (GLP)		NIE	ÁNO
Metodika a materiál	OECD metóda	ÚZK (QA) Vnútoraná inšpekcia kvality	
Uskladnenie látky		Meranie teploty	
Koncentrácia látky		Analýza vzoriek	
Odber, spracovanie krvi a meranie parametrov		Kalibrácia prístrojov	
Primárna dokumentácia		 	
Prenos údajov do počítača			
Vyhodnotenie výsledkov			

Ďakujem za pozornosť a trpezlivosť

