

## CHÉMIA 2016

Bezpečný manažment chemických látok, Liptovský Ján - 21.september 2016

# TOXIKOLOGICKÉ TESTY čo je nové, aktuálne zmeny

Irina Sadloňová, CCHLP, MH SR

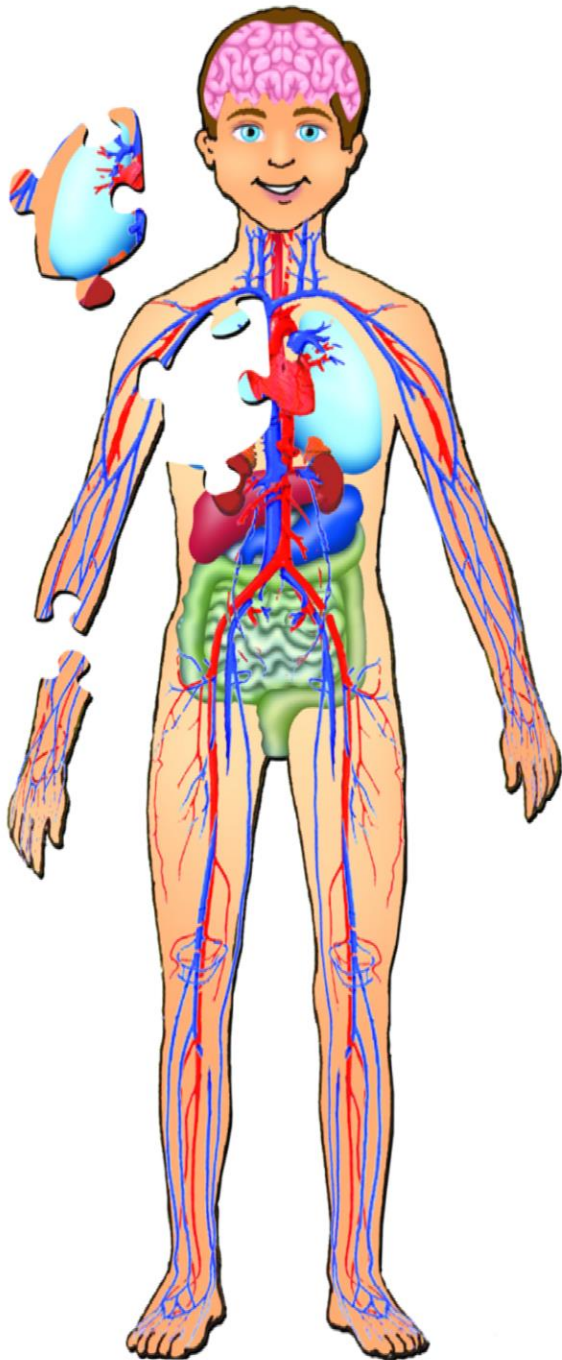
# OBSAH

1. Homo chemicus alebo človek v objatí chemických látok
2. REACH – v súvislostiach
3. Metodiky hodnotenia
4. Prečo alternatívne metódy?
5. Nové alternatívne metódy
6. Regulačné požiadavky
7. Prístup a postup
8. Kedy rozhoduje „*in vivo*“ testovanie
9. Ako ďalej?

# 1. HOMO CHEMICUS alebo človek v objatí chemických látok



# Účinok chemických látok



**LOKÁLNY** Koža, oči, sliznice

**kontaktom**

CNS

Plúca

Srdce a cievy

**inhaláciou**

Pečeň

**SYSTÉMOVÝ**

Obličky

**orálne**

Tráviaca sústava

Reprodukčné orgány

**Podľa charakteru zmien v organizme**

**REVERZIBILNÝ**

**IREVERZIBILNÝ**

## 2. REACH v súvislostiach

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



Priemysel a distribúcia ↔ Testy na zvieratách ↔ Veda a výskum

# 3. METODIKY HODNOTENIA

## REACH

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

CHEMICKÁ LÁTKA



fyzikálno-chemické vlastnosti  
toxicita  
ekotoxická

PRÍLOHY VII-X  
(XI)

## OECD, EU

- Pokyny na vykonávanie skúšok (Test guidelines)



## TESTY

- Nariadenie komisie (ES) č. 440/2008 o testovacích metódach  
(v platnom znení)

## ECHA

- Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment  
Chapter R.7a Endpoint specific guidance version 5, 05/2016  
R.7b version 3, 02/2016

# HODNOTENIE TOXICITY CHEMICKÝCH LÁTOK



## ZDRAVIE ČLOVEKA

**Podráždenie/Poleptanie**  
**Koža, oči**

**Senzibilizácia**

**Mutagenita**

**Akútna toxicita**

**Toxicita po opakovanej dávke**

**Reprodukčná toxicita**

**Karcinogenita**

## ŽIVOTNÉ PROSTREDIE



Voda



Vzduch



Pôda



# 4. PREČO ALTERNATÍVNE METÓDY?

Údaje o toxicite chemickej látky



Epidemiologické štúdie, prax - ĽUDIA



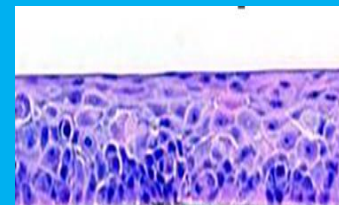
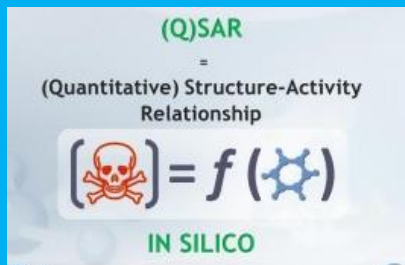
Experimentálne štúdie „*in vivo*“ - ZVIERATÁ

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

**ALTERNATÍVA**

Počítačové modely

Testy *in vitro* / *ex vivo*





# Alternatívne metódy



## 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

**ECHA**

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

# Postup pri zavádzaní alternatívnych metód

**VÝVOJ**



**VALIDÁCIA**



**Oficiálne schválenie**



**Prijatie metódy pre regulačné účely**



**Zavedenie do legislatívy**









# 5. NOVÉ ALTERNATÍVNE METÓDY - REACH 2018

Alternatívna metóda	OECD testy	REACH
Skin corrosion/irritation – <i>in vitro</i>	OECD TG 439 nový Aktualizácia 431	R7a - júl 2015 REACH - máj 2016
Serious eye damage/irritation – <i>ex vivo</i>	OECD TG 460 nový, 491 nový, 437/438	R7a - júl 2015 REACH - máj 2016
Acute toxicity – dermal, waiving	-	R7a - prebieha aktualizácia REACH - máj 2016
Acute toxicity – oral, <i>in vitro</i>	Odporúčanie ECVAM NRU 3T3 (2013)	R7a - prebieha aktualizácia REACH - žiadne zmeny
Skin sensitisation – <i>in vitro</i>	OECD TG 442c, 442d, nové	R7a - prebieha aktualizácia REACH - plánovaná aktualizácia
Acute fish toxicity – <i>in vitro</i>	OECD TG 236 new	R7b - zmienka REACH - nie je uvedený

**Zdroj:** Alternative to Animal Testing, 27. April 2016, London

# 6. REGULAČNÉ POŽIADAVKY



## REACH (Nariadenie č.1907/2006/ES, Prílohy VII, VIII)

Podráždenie/poleptanie kože	VII VIII	<p><i>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</i></p> <p>EU TM B.4 (OECD TG 404) ak je to potrebné</p>	
Vážne poškodenie očí Očná dráždivosť	VII VIII	<p><i>EU TM B.47 (OECD TG 437), EU TM B.48 (OECD TG 438), OECD TG 460, OECD TG 491, OECD TG 492</i></p> <p><i>CM Test Method (návrh OECD)</i></p> <p>EU TM B.5 (OECD TG 405) ak je to potrebné</p>	
Senzibilizácia pokožky	VII	<p><i>OECD TG 442C, OECD TG 442D, h-CLAT (schválené OECD)</i></p> <p>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)</p>	
Akútna toxicita orálna	VII	<p>EU TM B.1bis (OECD TG 420), EU TM B.1tris (OECD TG 423), OECD TG 425, <b>3T3 NRU</b></p>	
Akútna toxicita dermálna	VIII	<p>EU TM B.3 (OECD TG 402), OECD TG 434 (návrh)</p>	
Testy krátkodobej toxicity na rybách	VIII	<p>EU TM C.1 (OECD TG 203), <i>OECD TG 236</i></p>	

# 7. PRÍSTUP A POSTUP

Príklad:

Očná dráždivosť

Testovaná látka		<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Potvrdená dráždivosť /poleptanie ↙ ↘ Koža      Oči  		-	-
QSAR	± -	+	(+) podľa <i>in vitro</i>
	+	-	-
→ pH (< 2 alebo > 11,5) → horľavosť na vzduchu pri izbovej teplote → veľmi toxická pri kontakte s kožou		-	-
Štúdia <i>in vivo</i> : OECD TG 404 Koža	+	Koniec testovania	
	-	+	-
Štúdie <i>in vitro</i> : OECD TG - <b>437 BCOP (2.)*</b> , 438 ICE, 460 CM, 491 STE, <b>492 EpiOcular (1.)*</b>		Výsledok + -	- + - od 2013
		Nejednoznačný	+
Štúdia <i>in vivo</i> : OECD TG 405 Oči		2015 – Revízia	2016 – zrušenie (?)



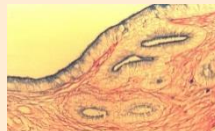
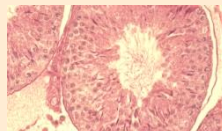


\*Poradie *in vitro* štúdií u látok nevyžadujúcich klasifikáciu

# 8. KEDY ROZHODUJE TESTOVANIE „IN VIVO“

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

REACH (Nariadenie č.1907/2006/ES, Prílohy IX, X)

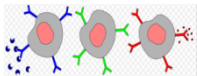
## 8. Toxikologické informácie

Reprodukčná toxicita	8.7.3	OECD TG 416 2-generačná reprodukčná toxicita od 13. marec 2015		
		OECD TG 443 Rozšírená 1-generačná reprodukčná toxicita <b>EOGRTS</b> ( <i>Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study</i> )		
		REPRODUKČNÉ A VÝVOJOVÉ PARAMETRE		
		NEUROTOXICITA		
		IMUNOTOXICITA		



# 9. AKO ĎALEJ?

**AOP = Adverse Outcome Pathways (Dráha škodlivého účinku)**

Od molekulárnej úrovni  konečné prejavy poškodenia, smrť

## EKOTOXIKOLÓGIA

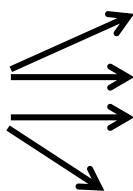
Človek a iné cicavce

Iné organizmy v rôznych vzťahoch a súvislostiach



Rozvoj „- OMICS“ analytických technológií (expresia génov)

(Eko)toxikológia 21. storočia



podpora AOP  
komplexná  
prediktívna, bioinformatická  
multiparametrická

*in vivo* Aktualizácia OECD TG ITS – Integrovaná testovacia stratégia



# Ďakujem za pozornosť a trpezlivosť

