

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

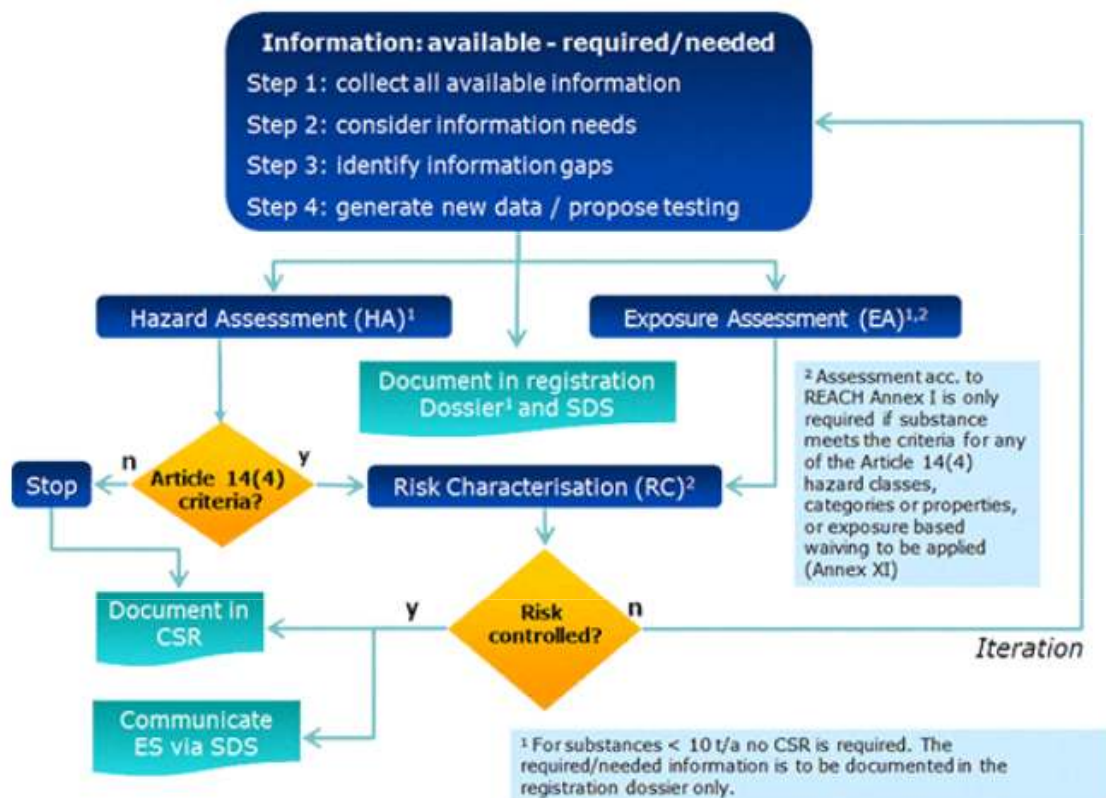
Registračné požiadavky

CHEMICKÁ LÁTKA



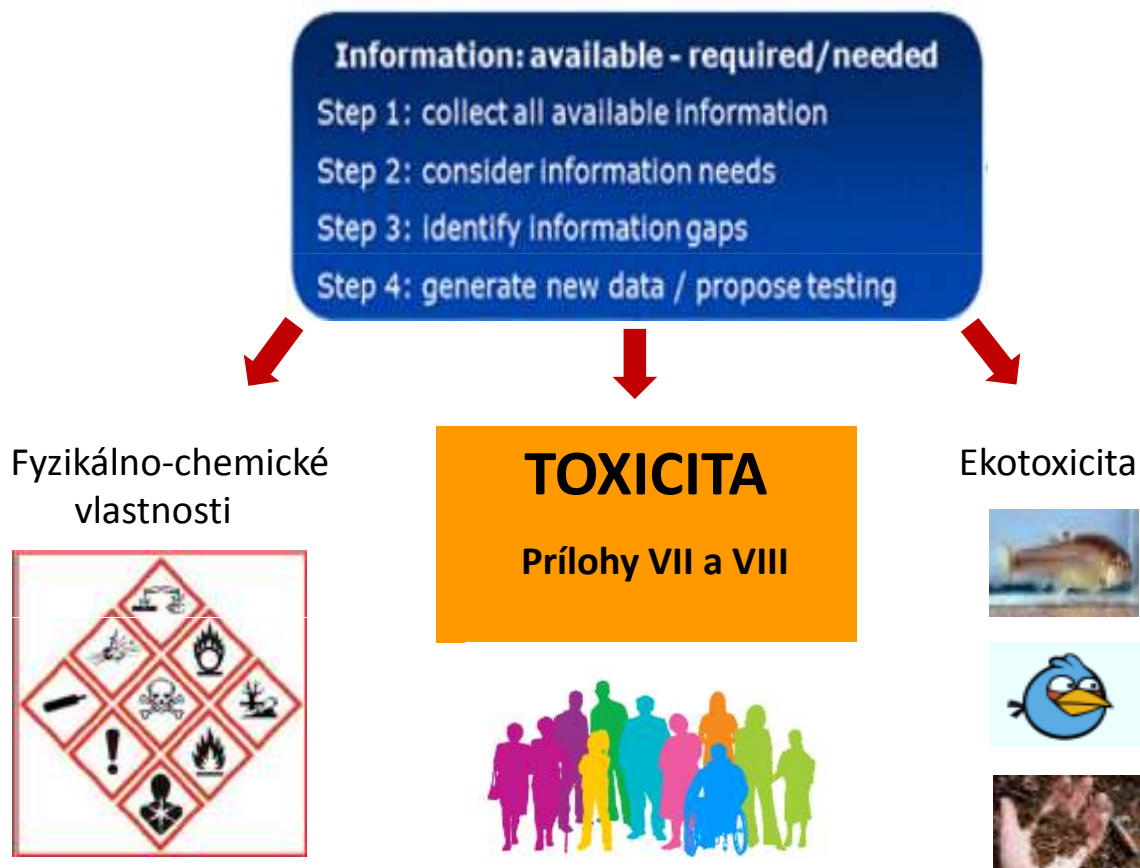
PRÍLOHY VII-X (XI)

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
ekotoxická

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 |
| R.7b | version 3, 02/2016 |

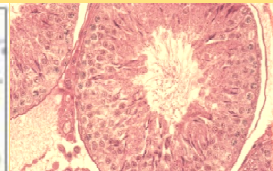
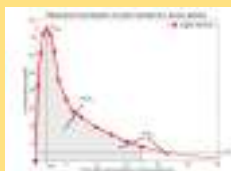
REACH – Toxikologické hodnotenie

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 Skrínigový 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“

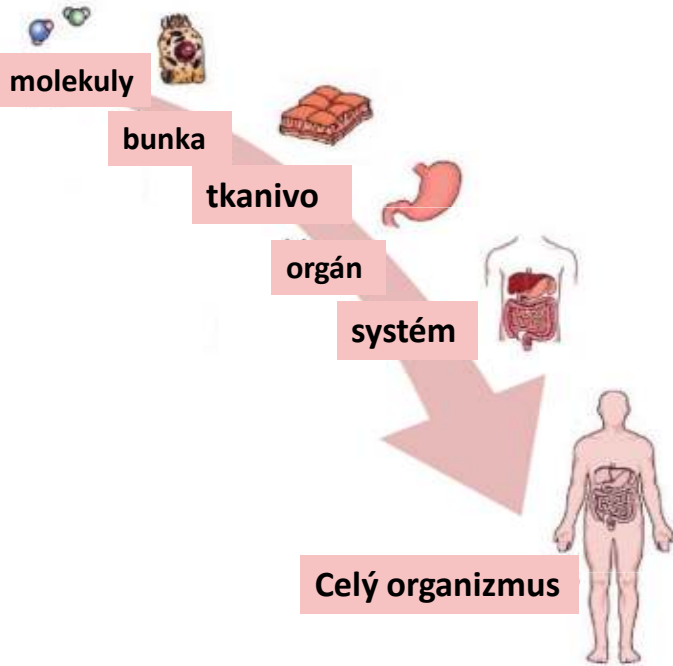


ZDRAVIE ČLOVEKA

| | | | |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------|-----------------|
| 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

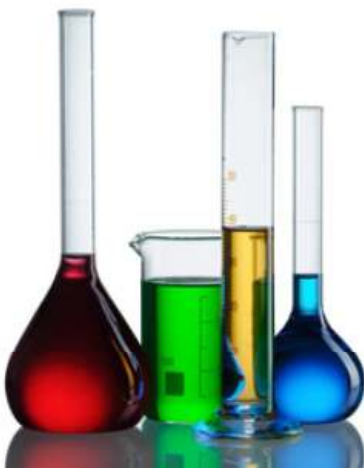
Podľa charakteru zmien v organizme

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

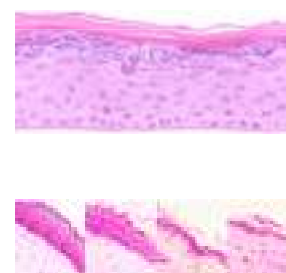


Experimentálne štúdie „in vivo“ - ZVIERATÁ



ALTERNATÍVA

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



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



Postup pri zavádzaní alternatívnych metód

VÝVOJ



VALIDÁCIA



Oficiálne schválenie




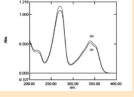







Prijatie metódy pre regulačné účely



Zavedenie do legislatívy



| Kvalita štúdií (GLP) | | NIE | ÁNO |
|--|--|---|---|
| Metodika a materiál | OECD metóda | ÚZK (QA) Vnútrotná 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

