ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 58477— 2019

РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ КРИТЕРИЕВ КЛАССИФИКАЦИИ ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ НА ОРГАНИЗМ

Избирательная токсичность на органы-мишени и/или системы при многократном/продолжительном воздействии

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2019

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Ассоциацией «Некоммерческое партнерство Координационно-Информационный Центр государств — участников СНГ по сближению регуляторных практик» (Ассоциация «НП КИЦ СНГ»)

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 339 «Химическая безопасность веществ и материалов»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 8 августа 2019 г. № 458-ст

4 В настоящем стандарте реализованы положения Рекомендаций ООН ST/SG/AC.10/30/Rev.7 «Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС)» («Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)»), седьмое пересмотренное издание в части классификации опасности химической продукции (глава 3.9)

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© Стандартинформ, оформление, 2019

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 2
4 Классификация опасности химической продукции, обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии 2
5 Классификация опасности смесевой химической продукции, обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии 3
5.1 Общие принципы классификации опасности смесевой химической продукции 3
5.2 Расчетный метод классификации опасности смесевой химической продукции, обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии 4
6 Выбор наиболее подходящих данных 4
6.1 Данные по результатам воздействия на человека 4
6.2 Данные лабораторных испытаний *in vivo* 5
6.3 Данные лабораторных испытаний *in vitro* 5
6.4 Иные данные 5
Библиография 7

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ КРИТЕРИЕВ КЛАССИФИКАЦИИ ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ НА ОРГАНИЗМ

Избирательная токсичность на органы-мишени и/или системы при многократном/продолжительном воздействии

Guidance on the application of the criteria of chemicals classification for health hazard. Specific target organ toxicity at repeated exposure

Дата введения — 2020—06—01

1 Область применения

Настоящий стандарт содержит руководящие принципы по выбору наиболее подходящих данных и применению критериев классификации опасности химической продукции, обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 32419—2013 Классификация опасности химической продукции. Общие требования

ГОСТ 32423—2013 Классификация опасности смесевой химической продукции по воздействию на организм

ГОСТ Р 56930 Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Острая токсичность при вдыхании

ГОСТ Р 56932 Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Острая токсичность при попадании на кожу

ГОСТ Р 56957 Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Острая токсичность при проглатывании

ГОСТ Р 56958 Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Поражение/раздражение кожи

ГОСТ Р 56959 Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Серьезные повреждения/раздражение глаз

ГОСТ Р 57452 Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Репродуктивная токсичность

ГОСТ Р 57453 Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Канцерогенность

ГОСТ Р 57454 Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Мутагенность

ГОСТ Р 58476 Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Сенсибилизирующее действие

ГОСТ Р 58478 Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Опасность при аспирации

ГОСТ Р 58479 Руководство по применению критериев классификации опасности химической продукции по воздействию на организм. Избирательная токсичность на органы-мишени и/или системы при однократном воздействии

Издание официальное

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учетом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ГОСТ 32419, ГОСТ 32423.

4 Классификация опасности химической продукции, обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии

4.1 Классификация химических веществ и смесей по данному виду опасности должна быть рассмотрена для всех возможных путей поступления в организм человека (при проглатывании, попадании на кожу и вдыхании).

4.2 Критерии классификации опасности химической продукции, обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном/продолжительном воздействии, установлены в ГОСТ 32419 и ГОСТ 32423.

4.3 Помимо надежных свидетельств воздействия химической продукции на людей и/или подопытных животных (см. раздел 6), могут быть использованы ориентировочные величины, учитывающие на продолжительность воздействия и дозу/концентрацию, приводящую к соответствующему токсическому воздействию (последствиям) на органы-мишени и/или системы в результате любого пути поступления в организм — при проглатывании, попадании на кожу или вдыхании.

4.4 Химическая продукция, обладающая избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии, может быть отнесена к одному из двух классов опасности в соответствии с таблицей 1 (на основе таблицы 24 ГОСТ 32419—2013).

Таблица 1 — Классы опасности химической продукции, обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии

Класс опасности	Критерии определения класса опасности химической продукции
1	1 Достаточные доказательства того, что химическая продукция обладает или может обладать значительной токсичностью на орган-мишень и/или систему человека или животных при многократном или продолжительном воздействии. 2 Химическая продукция оказывает воздействие на орган-мишень и/или систему в концентрации: - не более 10 мг/кг (в сутки в течение 90 дней, внутрижелудочно, крысы); - не более 20 мг/кг (в сутки в течение 90 дней, накожно, крысы/кролики); - не более 50 ppm (6 ч в сутки в течение 90 дней, ингаляционно, газ, крысы); - не более 200 мг/м^3 (6 ч в сутки в течение 90 дней, ингаляционно, пар, крысы); - не более 20 мг/м^3 (6 ч в сутки в течение 90 дней, ингаляционно, аэрозоль/пыль/туман, крысы)
2	1 Ограниченные доказательства того, что химическая продукция обладает или может обладать токсичностью на орган-мишень и/или систему человека при многократном или продолжительном воздействии в сочетании с достаточными доказательствами данного действия на животных. 2 Химическая продукция оказывает воздействие на орган-мишень или систему в концентрации: - от 10 до 100 мг/кг включ. (в сутки в течение 90 дней, внутрижелудочно, крысы); - от 20 до 200 мг/кг включ. (в сутки в течение 90 дней, накожно, крысы/кролики); - от 50 до 250 ppm включ. (6 ч в сутки в течение 90 дней, ингаляционно, газ, крысы); - от 200 до 1000 мг/м^3 включ. (6 ч в сутки в течение 90 дней, ингаляционно, пар, крысы); - от 20 до 200 мг/м^3 включ. (6 ч в сутки в течение 90 дней, ингаляционно, аэрозоль/пыль/туман, крысы)

4.5 Критерии применимы для классификации опасности, как индивидуальных химических веществ, так и смесевой химической продукции в случае наличия данных по смеси в целом.

4.6 Для перерасчета ориентировочных значений концентраций, указанных в объемных частях на миллион, в миллиграммы на кубический метр воздуха, используют следующую формулу:

$$CL_{50}\left(\frac{\text{мг}}{\text{м}^3}\right) = CL_{50}(ppm)\cdot\frac{M}{22{,}4}, \quad (1)$$

где M — молекулярная масса.

4.7 Для исключения дублирования в процессе классификации опасности, для оценки избирательной токсичности на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии не должны учитываться следующие виды избирательного действия:

- острая токсичность;
- поражение (некроз)/раздражение кожи;
- серьезное повреждение/раздражение глаз;
- сенсибилизирующее действие при вдыхании и попадании на кожу;
- мутагенное действие;
- канцерогенное действие;
- воздействие на функцию воспроизводства;
- избирательная токсичность на органы-мишени и/или системы при однократном воздействии;
- опасность при аспирации.

Примечания

1 Виды избирательного действия, которые не учитывают при оценке избирательной токсичности на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии оценивают отдельно.

2 Острую токсичность оценивают в соответствии с ГОСТ 32419—2013 (подраздел 6.1), ГОСТ Р 56930, ГОСТ Р 56932 и ГОСТ Р 56957.

3 Поражение (некроз)/раздражение кожи оценивают в соответствии с ГОСТ 32419—2013 (подраздел 6.2) и ГОСТ Р 56958.

4 Серьезное повреждение/раздражение глаз оценивают в соответствии с ГОСТ 32419—2013 (подраздел 6.3) и ГОСТ Р 56959.

5 Сенсибилизирующее действие при вдыхании и попадании на кожу оценивают в соответствии с ГОСТ 32419—2013 (подраздел 6.4) и ГОСТ Р 58476.

6 Мутагенное действие оценивают в соответствии с ГОСТ 32419—2013 (подраздел 6.5) и ГОСТ Р 57454.

7 Канцерогенное действие оценивают в соответствии с ГОСТ 32419—2013 (подраздел 6.6) и ГОСТ Р 57453.

8 Воздействие на функцию воспроизводства оценивают в соответствии с ГОСТ 32419—2013 (подраздел 6.7) и ГОСТ Р 57452.

9 Опасность избирательной токсичности на органы-мишени и/или системы при однократном воздействии оценивают в соответствии с ГОСТ 32419—2013 (подраздел 6.8) и ГОСТ Р 58479.

10 Опасность при аспирации оценивают в соответствии с ГОСТ 32419—2013 (подраздел 6.10) и ГОСТ Р 58478.

5 Классификация опасности смесевой химической продукции, обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии

5.1 Общие принципы классификации опасности смесевой химической продукции

5.1.1 Общие принципы классификации опасности смесевой химической продукции, в том числе обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии, установлены в ГОСТ 32423—2013 (раздел 4).

5.1.2 Критерии классификации опасности смесевой химической продукции, обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии, при наличии экспериментальных данных по смеси в целом представлены в таблице 1 (на основе ГОСТ 32419).

5.1.3 При отсутствии экспериментальных данных по смеси в целом, используются принципы интерполяции, изложенные в ГОСТ 32423—2013 (раздел 6).

5.1.4 В случае отсутствия экспериментальных данных по смеси в целом и информации, которая позволила бы использовать применимые принципы интерполяции, для классификации используют методы оценки опасности на основе известной информации по отдельным компонентам смеси.

5.2 Расчетный метод классификации опасности смесевой химической продукции, обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии

5.2.1 Смесевая химическая продукция может быть классифицирована как химическая продукция, обладающая избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии, если она содержит один или несколько компонентов, обладающих данным видом опасности, в концентрации, равной или превышающей пределы, указанные в таблице 2 (на основе таблицы 12 ГОСТ 32423—2013).

Таблица 2 — Концентрационные пределы компонентов, входящих в состав смеси, позволяющие классифицировать ее как обладающую избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии

Класс опасности компонентов, отнесенных к химической продукции, обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии	Суммарная концентрация компонентов (C, %), позволяющая отнести смесь к следующим классам опасности химической продукции обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии	
	1	2
1	$C \geq 10$	$10 > C \geq 1$
2	—	$C \geq 10$

5.2.2 При классификации опасности смесевой химической продукции должна быть учтена возможность синергического взаимодействия компонентов, обладающих избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии.

6 Выбор наиболее подходящих данных

Классификация опасности химической продукции, обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы, зависит от наличия надежных свидетельств воздействия данной продукции на людей и/или лабораторных животных, в результате многократного или продолжительного воздействия, приводящего к:

- устойчивым и идентифицируемым токсикологическим последствиям,
- токсикологически значимым изменениям функции или морфологии ткани/органа;
- серьезным изменениям биохимического состава или гематологии организма;
- менее серьезным изменениям, охватывающим ряд органов.

6.1 Данные по результатам воздействия на человека

6.1.1 При классификации опасности химической продукции в качестве обладающей избирательной токсичностью на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии в первую очередь рассматривают имеющиеся данные в отношении воздействия на человека. Такие сведения могут содержаться в эпидемиологических исследованиях, тематических отчетах, отчетах о несчастных случаях и авариях на производственных объектах, международных базах данных, медицинской и справочной литературе и иных надежных источниках.

Примеры токсического действия на человека (последствий) в результате многократного или продолжительного воздействия

1 Заболеваемость или смертность, которые могут стать следствием воздействия при относительно низких дозах/концентрациях за счет биоаккумуляции вещества или его метаболитов или вследствие нарушения процессов детоксикации организма.

2 Значительные (серьезные) функциональные изменения в центральной или периферической нервной системе, других органах и других системах, включая признаки депрессии центральной нервной системы и последствия для отдельных органов чувств (зрение, слух, обоняние и т. д.).

3 Любые заметные и существенные негативные изменения в клинических параметрах при анализе биохимического состава крови и/или мочи.

4 Серьезные повреждения органов, отмеченные при вскрытии и/или впоследствии рассмотрены или подтверждены при микроскопическом исследовании.

5 Многоочаговый или диффузный некроз, фиброз или образование гранулемы в жизненно важных органах, способных к регенерации.

6 Морфологические изменения, которые потенциально являются обратимыми, но явно свидетельствуют о заметной дисфункции органа (серьезные жировые изменения в печени и пр.).

7 Свидетельства явной смерти клетки (включая дегенерацию клетки и уменьшение количества клеток) в жизненно важных органах, не способных к регенерации.

6.1.2 При интерпретации имеющихся данных по воздействию на человека следует обратить внимание на адекватность сведений в отношении дозы, продолжительности воздействия, продолжительности наблюдения, серьезности наблюдаемых симптомов и сопровождающих факторах, которые могут повлиять на результат, в том числе воздействии других веществ.

Примеры токсического действия на человека (последствий) в результате многократного или продолжительного воздействия, которые не являются достаточными для классификации опасности.

1 Клинические наблюдения или небольшие изменения веса тела, потребления количества пищи и воды, которые могут иметь значимость с токсикологической точки зрения, не указывают на значительную токсичность.

2 Небольшие изменения в параметрах биохимического состава крови или мочи и/или обратимые последствия, когда они имеют нечеткий характер или минимальное токсическое значение.

3 Изменение веса органов, не свидетельствующее о дисфункции органов.

4 Адаптивная реакция, которая не рассматривается в качестве относящейся к токсикологическим последствиям.

6.1.3 Данные о наличии токсического действия на органы или системы человека, независимо от дозы, при которой токсическое действие было проявлено, имеют превалирующее значение над данными, полученными при исследовании животных.

6.2 Данные лабораторных испытаний *in vivo*

6.2.1 Если для классификации опасности используют только результаты лабораторных испытаний на животных, то помимо клинических симптомов (аналогично симптомам воздействия на человека в соответствии с примерами, приведенными в 6.1.1) следует учитывать ориентировочные значения дозы/концентрации, при которых они были выявлены, согласно таблице 1.

6.2.2 Стандартные исследования на крысах, мышах или кроликах проводят в течение 28, 90 дней или в течение всей продолжительности жизни лабораторных животных (до двух лет) и включают гематологические, клинические, химические и детальные макро- и микроскопические исследования.

6.2.3 Незначительные (в соответствии с примерами, приведенными в 6.1.2) или нехарактерные для человека последствия воздействия на лабораторных животных не могут служить достаточным обоснованием для классификации опасности.

6.3 Данные лабораторных испытаний *in vitro*

6.3.1 Признанные и утвержденные модели лабораторных испытаний *in vitro* для определения избирательной токсичности на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии отсутствуют.

6.3.2 Если имеются положительные результаты испытаний *in vitro*, то они могут быть применены только при наличии экспертного заключения об их надежности.

6.4 Иные данные

6.4.1 Для оценки опасности по избирательной токсичности следует учитывать сведения о физико-химических свойствах химической продукции, косвенно указывающие на потенциал токсического действия на органы-мишени и/или системы.

Примеры

1 Значение pH.

2 Агрегатное состояние.

3 Растворимость.

4 Давление паров.

5 Размер частиц.

6 Форма выпуска.

7 Способ предполагаемого использования.

6.4.2 Обозначение «ф» в графе 8 таблицы 1 [1] указывает на потенциал рассматриваемого химического вещества оказывать избирательную токсичность на респираторную систему при вдыхании пыли данного вещества в результате многократного или продолжительного воздействия.

6.4.3 Косвенные свидетельства избирательной токсичности на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии могут быть получены в результате исследования воздействия на функцию воспроизводства и потенциалов канцерогенного/мутагенного действия химической продукции.

6.4.4 При отсутствии сведений о воздействии на человека и экспериментальных данных решение об отнесении химической продукции к одному из двух классов опасности по избирательной токсичности на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии может быть принято с использованием следующих теоретических подходов:

- методология QSAR («Quantitative Structure — Activity Relationship» или «количественное соотношение структура — активность»): основана на построении моделей, позволяющих по описанию структуры химического вещества определить его свойства, в том числе токсикологические;

- метод структурных аналогов (read-across): позволяет определить последствия токсического воздействия химического вещества на основе известных сведений об избирательной токсичности одного или нескольких структурно сходных веществ.

6.4.5 Теоретические подходы для оценки избирательной токсичности на органы-мишени и/или системы при многократном или продолжительном воздействии предназначены для сокращения количества испытаний на животных и могут быть использованы при условии достаточного теоретического обоснования и/или наличия экспертного заключения.

Библиография

[1] Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.3532-18 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны

УДК 620.26:006.74:006.354 ОКС 71.100.01

Ключевые слова: критерии, классификация опасности, химическая продукция, воздействие на организм, избирательная токсичность, органы мишени и/или системы, многократное или продолжительное воздействие

БЗ 6—2019/42

Редактор *Л.В. Коретникова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *М.В. Бучная*
Компьютерная верстка *Л.А. Круговой*

Сдано в набор 04.09.2019. Подписано в печать 12.09.2019. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,12.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» для комплектования Федерального информационного фонда стандартов, 117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
www.gostinfo.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru