МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ 34658— 2020

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Оценка раздражающего/разъедающего воздействия на глаза

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2020

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и общие правила проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Российский научно-технический центр информации по стандартизации, метрологии и оценке соответствия» (ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документа, указанного в пункте 5

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 30 июня 2020 г. № 131-П)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Армения	AM	ЗАО «Национальный орган по стандартизации и метрологии» Республики Армения
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Россия	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 21 октября 2020 г. № 892-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 31658—2020 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июля 2021 г.

5 Настоящий стандарт является модифицированным по отношению к международному документу OECD Test № 405:2017 «Руководство по испытанию химических веществ. Острое раздражающее/разъедающее действие на слизистые оболочки глаз» («Guideline for testing of chemicals. Acute eye irritation/corrosion», MOD) путем:

- включения дополнительного раздела 1 и подраздела 2.2, фраз, которые выделены в тексте курсивом;
- изменения его структуры для приведения в соответствие с правилами, установленными в ГОСТ 1.5 (подразделы 4.2 и 4.3).

Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой указанного международного документа приведено в дополнительном приложении ДА.

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного документа для приведения в соответствие с ГОСТ 1.5 (подраздел 3.6)

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта и изменений к нему на территории указанных выше государств публикуется в указателях национальных стандартов, издаваемых в этих государствах, а также в сети Интернет на сайтах соответствующих национальных органов по стандартизации.

В случае пересмотра, изменения или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована на официальном интернет-сайте Межгосударственного совета по стандартизации, метрологии и сертификации в каталоге «Межгосударственные стандарты»

© Стандартинформ, оформление, 2020

В Российской Федерации 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 Термины, определения и сокращения 1
3 Начальные аспекты 2
4 Принцип испытания *in vivo* 2
5 Подготовка к испытанию *in vivo* 3
6 Процедура испытания 3
7 Данные и отчет 7
Приложение А (справочное) Стратегия последовательного испытания раздражения и разъедания глаз 9
Приложение ДА (справочное) Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой примененного в нем международного документа 14
Библиография 16

Введение

Руководства Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) по испытаниям химических веществ периодически пересматриваются для приведения в соответствие с имеющимися научными данными. В предыдущих версиях данного руководства особое внимание уделялось возможности оценки всей имеющейся информации об исследуемом веществе, чтобы избежать проведения ненужных испытаний на лабораторных животных и решить проблемы гуманного обращения с животными. Настоящее руководство, принятое в 1981 г. и обновленное в 1987, 2002 и 2012 гг., включает рекомендацию о необходимости проведения анализа имеющихся весомых доказательств[1)] для прогнозирования токсической опасности перед проведением испытаний *in vivo* на острое раздражающее/разъедающее действие на глаза. При недостаточном количестве данных рекомендуется следовать руководству[2)] по комплексным подходам к исследованию и по оценке серьезных повреждений и раздражений слизистых оболочек глаз. Исследования на животных следует проводить только в случае установления их необходимости после рассмотрения доступных альтернативных методов, использование которых признано соответствующим. На момент разработки данного обновленного руководства были случаи, когда его использование все еще признавалось необходимым или требовалось некоторыми регулирующими органами.

Последнее обновление касалось в основном использования анальгетиков и анестезирующих веществ без изменения основной концепции и структуры руководства по испытанию. Межведомственный координационный комитет по официальному утверждению альтернативных методов (ICCVAM) и независимая международная научная экспертная комиссия рассмотрели пользу и ограничения регулярного использования местных анестетиков, системных анальгетиков, а также гуманных конечных точек во время испытания *in vivo* для безопасности и снижения раздражения слизистой оболочки глаз[3)]. В обзоре был сделан вывод о том, что использование местных анестетиков и системных анальгетиков позволит избежать большинства или всех болей и дистресса без влияния на результаты испытания, поэтому было рекомендовано всегда использовать эти вещества. В настоящем руководстве учтены данные этого обзора. Местные анестезирующие препараты, системные анальгетики и гуманные конечные точки следует регулярно использовать во время испытаний *in vivo* острого раздражения и разъедания слизистой оболочки глаз. Исключение их использования должно быть обосновано. Усовершенствования, приведенные в этом руководстве, позволят существенно уменьшить или избежать боли и дистресса у животных в большинстве ситуаций при испытании, где необходимо исследование безопасности глаз *in vivo*.

Сбалансированное упреждающее применение обезболивающих средств должно включать:

i — обычную предварительную обработку местным анестетиком (например, пропаракаином или тетракаином) и системным анальгетиком (например, бупренорфином);

ii — обычную схему послеоперационной системной анальгезии (например, бупренорфином и мелоксикамом);

iii — плановое наблюдение, мониторинг и регистрацию животных с клиническими признаками боли и/или дистресса и

iv — плановое наблюдение, мониторинг и регистрацию характера, тяжести и прогрессирования всех повреждений глаз.

Более подробная информация представлена в обновленных процедурах, приведенных ниже. После применения исследуемого химического вещества не следует использовать дополнительные местные анестетики или анальгетики с целью предотвращения вмешательства в исследование. Не следует наносить местно противовоспалительные анальгетики (например, мелоксикам), а системно применяемые дозы не должны мешать офтальмологическим эффектам.

---

1) См. [1].

2) См. [21].

3) См. [12].

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Оценка раздражающего/разъедающего воздействия на глаза

Methods of testing the impact of chemical products on the human body.
Assessment of the irritant/corrosive eye exposure

Дата введения — 2021—07—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает метод оценки острого раздражающего/разъедающего действия исследуемого химического вещества на слизистые оболочки глаз путем проведения испытаний in vivo с использованием процедуры оценки весомости доказательств, при наличии достаточной информации о веществе на каждом уровне.

2 Термины, определения и сокращения

2.1 В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

2.1.1 **кислотно-щелочной резерв** (acid/alkali reserve): Для препаратов на основе кислот это количество граммов гидроксида натрия на 100 г препарата, необходимое для получения определенного значения pH. Для щелочных препаратов это количество граммов гидроксида натрия, эквивалентное количеству серной кислоты в граммах на 100 г препарата, необходимое для получения определенного значения pH[1)].

2.1.2 **нераздражители** (non irritants): Вещества, которые не классифицируют как раздражители глаз, категории I, II или III по EPA, или вещества, не раздражающие слизистые оболочки глаз, — категории 1, 2, 2A или 2B по GHS или категории 1 или 2 по EU[2)].

2.1.3 **разъедающее глаза** (ocular corrosive): (a) Вещество, вызывающее необратимое повреждение тканей глаза; (b) вещество, которое классифицируют как раздражитель глаз категории 1 по GHS, или категории I по EPA, или категории 1 по EU[2)].

2.1.4 **раздражитель глаз** (ocular irritant): (a) Вещество, вызывающее обратимые изменения в глазах; (b) вещество, которое классифицируется как раздражитель глаз категории II или III по EPA, или категории 2, 2A или 2B по GHS, или категории 2 по EU[2)].

2.1.5 **сильный раздражитель глаз** (ocular severe irritant): (a) Вещество, которое вызывает повреждение тканей глаза, не устраняющееся в течение 21 дня после нанесения, или вызывает серьезное физическое ухудшение зрения; (b) вещество, которое классифицируют как раздражитель глаз категории 1 по GHS или категории 1 по EPA, или категории 1 по EU[2)].

2.1.6 **многоуровневый подход** (tiered approach): Поэтапный принцип испытания, при котором на каждом уровне вся имеющаяся информация об исследуемом веществе рассматривается в определенном порядке с использованием процедуры оценки весомости доказательств с целью

[1)] См. [4].

[2)] См. [18]—[20].

Издание официальное

определения наличия достаточной информации для принятия решения о классификации опасности перед началом продвижения на следующий уровень.

Примечание — Если на основе имеющейся информации может быть установлена потенциальная раздражающая способность исследуемого вещества, дополнительных испытаний проводить не следует. Если потенциальная раздражающая способность исследуемого вещества не может быть установлена на основе имеющейся информации, выполняют последовательно пошаговую процедуру испытания на животных до тех пор, пока не будет разработана однозначная классификация.

2.1.7 **весомость доказательств (процесс)** [weight-of-the-evidence (process)]: Использование сильных и слабых сторон собранной информации в качестве основы для заключения, которое может быть неочевидным из отдельных данных.

2.2 В настоящем стандарте использованы следующие сокращения:

EPA — Управление по охране окружающей среды США;

EU — Европейский союз;

GHS — Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химических веществ;

TSA — нанесение исследуемого вещества;

SC — подкожная инъекция.

3 Начальные аспекты

3.1 В интересах научных исследований и в целях гуманного обращения с животными исследование *in vivo* не следует проводить до тех пор, пока все имеющиеся данные, относящиеся к потенциально раздражающим/разъедающим слизистые оболочки глаз веществам, не будут оценены в анализе весомости доказательств. Такие данные включают имеющиеся результаты исследований на людях и/или лабораторных животных, свидетельства раздражающего/разъедающего действия на слизистые оболочки глаз одного или нескольких структурно родственных веществ или смесей таких веществ, данные, демонстрирующие высокую кислотность или щелочность веществ[1)], и результаты проверенных и принятых испытаний *in vitro* или *ex vivo* на разъедание кожи и раздражение/разъедание слизистых оболочек глаз[2)]. Исследования могли проводиться до или после оценки весомости доказательств.

3.2 Для некоторых веществ такой анализ может указывать на необходимость изучения *in vivo* потенциала раздражения/разъедания слизистых оболочек глаз. В таких случаях перед рассмотрением вопроса об испытании на глазах *in vivo* предпочтительно сначала провести исследование воздействия вещества на кожу в условиях *in vitro* и/или *in vivo* и оценить его в соответствии с процедурой последовательного испытания по нормативному документу[3)].

3.3 Предпочтительный принцип последовательного испытания, предусматривающий проведение проверенных испытаний на раздражение/разъедание слизистых оболочек глаз *in vitro* или *ex vivo*, приведен в приложении А. Рекомендуется придерживаться этого принципа до проведения испытаний *in vivo*. Для новых веществ рекомендуется использовать метод поэтапного испытания с целью получения научно обоснованных данных о его раздражающей/разъедающей способности. Для веществ с недостаточным количеством данных о раздражающем/разъедающем воздействии на кожу и слизистые оболочки глаз данный принцип может быть использован для восполнения недостающих данных. Использование другого принципа, или процедуры испытания, или решения не использовать поэтапный подход к испытанию должны быть обоснованы.

4 Принцип испытания *in vivo*

4.1 После предварительной обработки системным анальгетиком и индукции соответствующей местной анестезии исследуемое вещество наносят однократно на один глаз подопытного животного. Необработанный глаз служит для контроля. Степень раздражения/разъедания глаза оценивают путем

---

1) См. [4], [5].

2) См. [6], [13]—[17].

3) См. [7]. В Российской Федерации действует ГОСТ 32436—2013 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке острого раздражающего/разъедающего (коррозионного) действия на кожу» (IDT OECD, Test № 404:2002).

балльной оценки повреждений конъюнктивы, роговицы и радужной оболочки через определенные промежутки времени. Для обеспечения полноты оценки эффектов описывают также другие офтальмологические и неблагоприятные системные эффекты. Продолжительность исследования должна быть достаточной для оценки обратимости или необратимости эффектов.

4.2 Животные с признаками сильного дистресса и/или боли на любой стадии испытания или с наличием повреждений, соответствующих гуманным конечным точкам, описанным в настоящем стандарте (6.8.2), должны быть гуманно умерщвлены, и вещество должно быть оценено соответствующим образом. Критерии для принятия решения о гуманном умерщвлении животных в состоянии агонии и испытывающих страдания приведены в руководстве[1)].

5 Подготовка к испытанию *in vivo*

5.1 Выбор вида животных

Предпочтительными лабораторными животными являются кролики-альбиносы. Используют здоровых, молодых, половозрелых животных. Для использования животных других линий или видов необходимо предоставить обоснование.

5.2 Подготовка животных

Оба глаза каждого подопытного животного, предварительно отобранного для испытания, должны быть исследованы в течение 24 ч до начала испытания. Не используют животных, у которых имеются раздражения глаз, дефекты глаз или повреждения роговицы.

5.3 Условия содержания и кормления

Животные должны быть размещены индивидуально. Температура помещения для подопытных кроликов должна быть (20 ± 3) °С. Относительная влажность воздуха должна быть не менее 30 % и не превышать 70 %, за исключением времени уборки помещения. Оптимальное значение влажности — от 50 % до 60 %. Освещение должно быть искусственным, с чередованием периодов света (12 ч) и темноты (12 ч). Следует избегать чрезмерной интенсивности света. Для кормления можно использовать обычные лабораторные рационы с неограниченным доступом к питьевой воде.

6 Процедура испытания

6.1 Использование местных анестетиков и системных анальгетиков

Для предотвращения или сведения к минимуму боли и дистресса в процедурах испытаний безопасности вещества для глаз рекомендуются нижеприведенные процедуры. Могут быть использованы альтернативные процедуры, для которых установлено, что они обеспечивают хорошее или лучшее предотвращение или облегчение боли и дистресса.

6.1.1 За 60 мин до TSA вводят подкожной инъекцией (SCL) 0,01 мг/кг бупренорфина для обеспечения терапевтического уровня системной анальгезии. Не известно о других подобных опиодных анальгетиках, вводимых системно, кроме бупренорфина, или предполагают, что они изменят офтальмологические реакции[2)].

6.1.2 За 5 мин до нанесения исследуемого вещества (TSA) на каждый глаз наносят одну или две капли местного глазного анестетика (например, 0,5 %-ного гидрохлорида пропаракаина или 0,5 %-ного гидрохлорида тетракаина). Для предотвращения возможного влияния на результаты исследования рекомендуется использовать местное обезболивающее средство, не содержащее консервантов. Глаз животного, который не обрабатывают исследуемым веществом, но обрабатывают местным анестетиком, служит в качестве контроля. Если предполагают, что исследуемое вещество вызывает выраженную боль и дистресс, его обычно не следует испытывать *in vivo*. Однако при сомнениях или при необходимости проведения испытания следует рассмотреть возможность дополнительного применения местной анестезии с пятиминутными интервалами до TSA. Пользователи стандарта должны знать, что многократное применение местных анестетиков потенциально может привести к незначительному

[1)] См. [8].

[2)] См. [12].

увеличению степени тяжести воздействия и/или времени, необходимого для восстановления химически индуцированных поражений.

6.1.3 Через 8 ч после TSA вводят SC 0,01 мг/кг бупренорфина и 0,5 мг/кг мелоксикама для обеспечения постоянного терапевтического уровня системной анальгезии. Несмотря на отсутствие данных, позволяющих предположить, что мелоксикам оказывает противовоспалительное действие на глаза при введении SC один раз в день, его следует вводить не ранее чем через 8 ч после TSA для предотвращения возможного влияния на результаты исследования [12].

6.1.4 Через 8 ч после TSA и первоначального введения 0,01 мг/кг бупренорфина следует каждые 12 ч вводить SC 0,01 мг/кг бупренорфина и каждые 24 ч 0,01 мг/кг бупренорфина в сочетании с SC 0,5 мг/кг мелоксикама для определения офтальмологических поражений и устранения проявления клинических признаков боли и дистресса. Имеются препараты с пролонгированным анестезирующим действием, которые могут снизить частоту введения анальгетиков.

6.1.5 Если превентивной анальгезии и местной анестезии недостаточно, должно быть применено экстренное обезболивание сразу после TSA. Если во время исследования у животного проявляются признаки боли и дистресса, немедленно назначают SC экстренной дозы бупренорфина 0,03 мг/кг, которую при необходимости повторяют каждые 8 ч вместо SC 0,01 мг/кг каждые 12 ч. Каждые 24 ч вводят SC 0,5 мг/кг мелоксикама в сочетании с экстренной дозой бупренорфина 0,03 мг/кг, но не ранее чем через 8 ч после TSA.

6.2 Нанесение исследуемого вещества

Исследуемое вещество вносят в конъюнктивальный мешок одного глаза каждого животного, аккуратно оттянув нижнее веко от глазного яблока. Затем веки осторожно удерживают вместе в течение примерно 1 с, чтобы предотвратить потерю вещества. Другой глаз, в который не вводят исследуемое вещество, служит для контроля.

6.3 Промывание

6.3.1 Глаза подопытных животных не промывают в течение не менее 24 ч после введения исследуемого вещества, за исключением твердых веществ (6.4.2) и в случае мгновенного раздражающего или разъедающего действия. Через 24 ч можно промыть глаз, если это целесообразно.

6.3.2 Для исследования влияния промывания не рекомендуется использовать дополнительную (контрольную) группу животных, если это не обосновано научно. При необходимости наличия дополнительной группы используют двух кроликов. Должны быть тщательно задокументированы условия промывания, например: время, состав и температура раствора, продолжительность, объем и скорость промывания.

6.4 Уровень дозы

6.4.1 Проведение испытаний жидких веществ

Для испытания жидкостей используют дозу 0,1 $см^3$. Для введения вещества в глаз не следует использовать пульверизатор. Жидкий аэрозоль должен быть выдут и собран в контейнер для введения 0,1 $см^3$ в глаз.

6.4.2 Проведение испытаний твердых веществ

При испытании твердых веществ, паст и твердых частиц исследуемое вещество должно иметь объем 0,1 $см^3$ или массу не более 100 мг. Исследуемое вещество должно быть измельчено до мелкой пыли. Объем твердого вещества измеряют после его осторожного уплотнения, например постукиванием в измерительном контейнере. Если твердое исследуемое вещество не было удалено из глаза подопытного животного физиологическим способом в первый момент наблюдения через 1 ч после введения, глаз промывают физиологическим раствором или дистиллированной водой.

6.4.3 Проведение испытаний аэрозолей

6.4.3.1 Все аэрозоли перед введением в глаз рекомендуется собрать в жидком виде. Единственным исключением являются вещества в аэрозольных баллонах под давлением, которые невозможно собрать из-за испарения. В таких случаях глаз следует удерживать открытым, а исследуемое вещество вводить в глаз простым впрыскиванием продолжительностью примерно 1 с с расстояния 10 см от глаза. Это расстояние может изменяться в зависимости от давления спрея и его содержания. Следует соблюдать осторожность для предотвращения повреждения глаза от давления спрея. В некоторых

случаях может возникнуть необходимость оценки вероятности «механического» повреждения глаза от силы распыления.

6.4.3.2 Оценка дозы аэрозоля может быть проведена путем моделирования испытания следующим образом: вещество распыляют на взвешенную бумагу через отверстие размером с глаз кролика, помещенное непосредственно перед бумагой. Увеличение массы бумаги используют для приблизительного определения количества вещества, распыленного в глаз. Для летучих веществ доза может быть оценена путем взвешивания контейнера до и после удаления исследуемого вещества.

6.5 Предварительное испытание (*in vivo* раздражение/разъедание с использованием одного животного)

6.5.1 Сначала рекомендуется провести испытание *in vivo* с использованием одного животного[1]. Наблюдения должны позволить определить степень тяжести и обратимость, прежде чем перейти к контрольному испытанию на втором животном.

6.5.2 Если результаты указывают на то, что вещество вызывает сильное раздражение или разъедание глаз с использованием вышеописанной процедуры, дальнейшее испытание на раздражение глаз проводить не следует.

6.6 Контрольное испытание (испытание на раздражение глаз *in vivo* с дополнительными животными)

Если в предварительном испытании не наблюдалось сильного раздражающего или разъедающего эффекта, раздражающий или отрицательный ответ должен быть подтвержден с использованием двух дополнительных животных. Если в предварительном испытании наблюдают раздражающее действие, рекомендуется контрольное испытание проводить последовательно на одном животном, а не воздействовать на двух животных одновременно. Если у второго животного обнаруживают сильное раздражение или разъедание, испытание не продолжают. Если результаты испытания на втором животном достаточны для определения класса опасности, дальнейшие испытания проводить не следует.

6.7 Период наблюдения

Длительность периода наблюдения должна быть достаточной для полной оценки степени и обратимости наблюдаемых эффектов. Однако и испытание следует прекратить в любое время, если у животного появляются признаки сильной боли или дистресса[2]. Для определения обратимости эффектов за животными следует наблюдать в течение 21 дня после введения исследуемого вещества. Если обратимость наблюдают до 21 дня, испытание прекращают в этот момент.

6.8 Клинические наблюдения и классификация воздействий на глаза

6.8.1 Через 1 ч после TSA глаза следует тщательно исследовать на наличие или отсутствие офтальмологических поражений. Последующие оценки проводят не менее одного раза в день. В течение первых трех дней животных следует осматривать несколько раз в день для обеспечения своевременного принятия решения о прекращении испытаний. Подопытных животных следует регулярно на протяжении всего исследования оценивать на наличие клинических признаков боли и/или дистресса (например, повторяющееся прикасание или потирание глаза лапой, чрезмерное моргание, чрезмерное слезотечение)[3] не менее двух раз в день с интервалом между наблюдениями 6 ч или чаще, при необходимости. Это необходимо: 1) для адекватной оценки животных на наличие признаков боли и дистресса для принятия обоснованного решения о необходимости увеличения дозировки анальгетиков и 2) для оценки состояния животных на предмет наличия установленных гуманных конечных точек для принятия обоснованного решения о целесообразности гуманного умерщвления животных и обеспечения своевременного принятия таких решений. В качестве помощи в обнаружении и измерении повреждения глаз следует регулярно использовать окрашивание флуоресцеином и биомикроскоп с щелевой лампой, когда это считается целесообразным (например, для оценки глубины повреждения при наличии изъязвления роговицы), а также для оценки, если они установлены, критериев конечных точек для гуманной эвтаназии. Следует сохранять цифровые фотографии наблюдаемых повреждений

---

[1] См. [21].

[2] См. [8].

[3] См. [9]—[11].

для справки и постоянной регистрации степени повреждения глаз. После получения окончательной информации животные должны проходить испытание не дольше, чем это необходимо. Животных, испытывающих сильную боль или страдания, следует без промедления умерщвлять гуманным способом. Вещество следует оценивать в соответствии с полученными результатами.

6.8.2 Животных после инстилляции с поражениями глаз, приведенными ниже, следует гуманно умерщвлять (описание степеней поражения приведено в таблице 1): перфорация или значительное изъязвление роговицы, включая стафилому; кровь в передней камере глаза; 4-я степень непрозрачности роговицы; отсутствие зрачкового рефлекса (степень ответа радужной оболочки глаза 2), сохраняющегося в течение 72 ч, изъязвление конъюнктивальной мембраны; некроз конъюнктивы или мигательной перепонки или отслаивание. Это связано с тем, что такие поражения, как правило, необратимы.

Таблица 1 — Классификация поражений глаз

Параметр	Класс
Роговица Непрозрачность, степень плотности (показания должны быть получены из наиболее плотной области)*	
Отсутствуют изъязвления или непрозрачность	0
Отдельные или точечные области непрозрачности (кроме незначительного потускнения нормального блеска), радужная оболочка хорошо видна	1
Легко различимая полупрозрачная область, радужная оболочка слегка замутнена	2
Переливчатая область, деталей радужной оболочки не видно, размер зрачка едва различим	3
Непрозрачная роговица, радужная оболочка не различима через непрозрачность	4**
Радужная оболочка	
Нормальная	0
Заметно углубленные складки (сморщивание), гиперемия (покраснение), отечность, умеренная перикорнеальная гиперемия или переполнение, реакция радужной оболочки на свет (вялая реакция считается эффектом)	1
Кровотечение, полное разрушение или отсутствие реакции на свет	2**
Конъюнктива	
Покраснение (относится к глазным и бульбарным конъюнктивам, исключая роговицу и радужную оболочку)	
Отсутствие покраснения	0
Некоторые кровеносные сосуды гиперемированы (переполнены)	1
Диффузная, малинового цвета; отдельные сосуды трудно различимы	2
Диффузная мясисто-красная	3**
Хемоз*** Отечность (относится к векам и/или мигательной перепонке)	
Отсутствие отека	0
Припухлость выше нормы	1
Очевидный отек с частичным выворотом век	2
Отек с полуприкрытыми веками	3
Отек с закрытыми более чем наполовину веками	4**

* Следует записать площадь помутнения роговицы.
** Максимально возможное значение.
*** *Хемоз — это выраженная отечность слизистой оболочки глаза.*

Кроме того, рекомендуется использовать в качестве гуманных конечных точек для прекращения исследований до окончания запланированного 21-дневного периода наблюдения следующие поражения глаз. Эти поражения считают предикторами серьезных раздражающих или разъедающих повреждений и поражений, полное восстановление которых не предполагается к окончанию 21-дневного периода наблюдений: сильно выраженные повреждения (например, изъязвление роговицы, выходящее за пределы поверхностных слоев стромы), разрушение более 50 % лимба (о чем свидетельствует побеление конъюнктивальной ткани) и тяжелая глазная инфекция (гнойные выделения). Сочетание васкуляризации поверхности роговицы (т. е. паннус), отсутствия уменьшения со временем площади окрашивания флуоресцеином на основании ежедневной оценки и/или отсутствия реэпителизации через 5 дней после нанесения исследуемого вещества также может рассматриваться как потенциально полезный критерий для принятия клинического решения о досрочном завершении исследования. Однако этих данных по отдельности недостаточно для обоснования досрочного прекращения исследования. После выявления серьезных глазных изменений следует проконсультироваться с лечащим или квалифицированным ветеринаром лабораторных животных или персоналом, обученным идентификации клинических поражений, клиническому обследованию и определению, служит ли комбинация этих эффектов основанием для досрочного прекращения исследования. Степени глазной реакции (конъюнктивы, роговицы и радужной оболочки) должны быть получены и зарегистрированы через 1, 24, 48 и 72 ч после нанесения исследуемого вещества (см. таблицу 1). Животные, у которых отсутствуют повреждения глаз, могут быть умерщвлены не ранее, чем через 3 дня после нанесения исследуемого вещества. Животных с поражениями глаз, которые не являются тяжелыми, следует наблюдать до исчезновения поражения или в течение 21 дня, после чего исследование прекращают. Наблюдения следует проводить и регистрировать минимум через 1, 24, 48, 72 ч, 7, 14 дней и 21 день для определения состояния поражений и их обратимости или необратимости. При необходимости проводят более частые наблюдения для принятия решения об эвтаназии подопытного животного по соображениям гуманности или удаления из исследования в связи с отрицательными результатами.

6.8.3 При каждом обследовании регистрируют степень поражения глаз (см. таблицу 1). Также следует сообщать о других повреждениях глаза (например, паннус, окрашивание, изменение передней камеры) или неблагоприятных системных эффектах.

6.8.4 Изучение реакций можно облегчить с использованием бинокулярной лупы, ручной щелевой лампы, биомикроскопа или другого подходящего устройства. После регистрации наблюдений через 24 ч глаза могут быть дополнительно обследованы с использованием флуоресцеина.

6.8.5 Оценка глазных ответов обычно субъективна. Для обеспечения согласованности оценки реакции глаз, чтобы помочь испытательным лабораториям и тем, кто участвует в проведении наблюдений и их интерпретации, персонал, выполняющий наблюдения, должен быть обучен используемой системе оценки.

7 Данные и отчет

7.1 Оценка результатов

Показатели раздражения слизистой оболочки глаз следует оценивать в совокупности со степенью тяжести поражений и их обратимостью или отсутствием обратимости. Отдельные показатели не являются абсолютным критерием для оценки раздражающих свойств, так как проводят оценку и других эффектов исследуемого вещества. На самом деле отдельные оценки следует рассматривать как справочные значения, которые имеют смысл только в том случае, если они подтверждены полным описанием и оценкой результатов всех наблюдений *по симптомам, приведенным* в таблице 1.

7.2 Отчет об исследовании

Отчет об исследовании должен содержать:

7.2.1 Обоснование испытания *in vivo*: весомость доказательств достоверности данных предшествующих испытаний, включая результаты стратегии последовательного испытания:

- описание соответствующих данных, полученных в ходе предыдущих испытаний;
- данные, полученные на каждом этапе стратегии испытания;
- описание проведенных испытаний *in vitro*, включая детали процедур и результаты, полученные с исследуемыми/эталонными веществами;

- описание проведенного *in vivo* исследования раздражения/разъедания кожи, включая полученные результаты;
- анализ весомости доказательств для проведения исследования *in vivo*.

7.2.2 Исследуемое вещество:

- идентификационные данные [например, химическое наименование и номер CAS (при наличии), чистота, известные примеси, источник получения, номер партии];
- физическую природу и физико-химические свойства (например, значение pH, летучесть, растворимость, стабильность, реакция с водой);
- в случае смеси: должны быть идентифицированы компоненты, включая идентификационные данные составляющих веществ [например, химические наименования и номера CAS (при наличии)] и их концентрации;
- использованную дозу (*количество наносимого исследуемого вещества*).

7.2.3 Растворитель:

- идентификацию, концентрацию (если использовали), использованный объем;
- обоснование выбора растворителя.

7.2.4 Подопытные животные:

- использованный вид/линию, обоснование использования других животных, отличных от кроликов-альбиносов;
- возраст каждого животного в начале исследования;
- число животных каждого пола в подопытной и дополнительной (контрольной) группах (при необходимости);
- массу тела каждого животного в начале и в конце испытания;
- источник, условия содержания, корм и т. д.

7.2.5 Анестетики и анальгетики:

- дозы и время применения местных анестетиков и системных анальгетиков;
- при использовании местной анестезии: идентификацию, чистоту, тип и возможность взаимодействия с исследуемым веществом.

7.2.6 Результаты:

- описание метода оценки раздражения при каждом наблюдении (например, ручная щелевая лампа, биомикроскоп, флуоресцеин);
- сведение в таблицы данных по раздражающему/разъедающему ответу для каждого животного за каждый период наблюдения вплоть до удаления каждого животного из испытания;
- подробное описание степени и характера наблюдаемого раздражения или разъедания;
- описание других поражений, наблюдаемых в глазу (например, васкуляризация, образование паннуса, спайки, окрашивание);
- описание локальных и системных побочных эффектов, не являющихся офтальмологическими, регистрацию клинических признаков боли и дистресса, цифровые фотографии и результаты гистопатологических исследований, при наличии.

7.2.7 Обсуждение результатов.

7.3 Интерпретация результатов

7.3.1 Экстраполяция результатов исследований раздражения глаз на лабораторных животных по отношению к людям действительна только в ограниченной степени. Во многих случаях кролики-альбиносы более чувствительны, чем человек, к глазным раздражителям или едким веществам.

7.3.2 Следует соблюдать осторожность при интерпретации полученных данных для исключения раздражений, вызванных вторичной инфекцией.

Приложение А
(справочное)

Стратегия последовательного испытания раздражения и разъедания глаз

А.1 Общие положения

А.1.1 В интересах достоверных научных данных и благополучия животных следует избегать неоправданного использования животных и сводить к минимуму испытания, которые могут вызвать тяжелые реакции у животных. Вся информация о веществе, имеющая отношение к его потенциальному раздражению/разъеданию глаз, должна быть оценена до рассмотрения *in vivo*. Уже может быть достаточное количество доказательств для классификации исследуемого вещества по раздражающему или разъедающему воздействию на глаза без необходимости проведения испытаний на лабораторных животных. Таким образом, использование анализа весомости доказательств и стратегии последовательного испытания (см. схему А.2.1) сведет к минимуму необходимость испытаний *in vivo*, особенно если вещество может вызывать тяжелые реакции.

А.1.2 Рекомендуется использовать анализ весомости доказательств при оценке имеющейся информации о раздражении и разъедании глаз веществом и для определения необходимости проведения дополнительных исследований, не являющихся исследованием глаз *in vivo*, для характеристики такого потенциала. При необходимости дальнейших исследований рекомендуется использовать стратегию последовательного испытания для получения соответствующих экспериментальных данных. Для веществ, которые не имеют истории испытаний, следует использовать стратегию последовательных испытаний для получения данных, необходимых для оценки раздражения/разъедания глаз. Первоначально стратегия испытания была разработана рабочей группой OECD в 1996 г. и приведена в отчетном документе[1]. Впоследствии она была подтверждена и расширена в Согласованной комплексной системе классификации опасностей для здоровья человека и воздействия химических веществ на окружающую среду, одобренной 28-м совместным совещанием Комитета по химическим веществам и Рабочей группы по химическим веществам в ноябре 1998 г.[2] и пересмотрена экспертной группой OECD в 2011 г.

А.1.3 Несмотря на то что эта стратегия испытания не является неотъемлемой частью настоящего стандарта, она отражает рекомендуемый подход при определении характеристик раздражения/разъедания глаз. Такой подход представляет собой как лучшую практику, так и этический критерий для проведения испытаний *in vivo* на раздражение/разъедание глаз. Он содержит руководство по проведению испытаний *in vivo* и обобщает факторы, которые следует учитывать перед планированием такого испытания. Стратегия последовательного испытания обеспечивает подход, основанный на весомости доказательств при анализе имеющихся данных о веществах, вызывающих раздражение/разъедание, и многоуровневый подход к получению соответствующих данных о веществах, для которых необходимо проведение дополнительных исследований или исследования которых не проводились. Стратегия, приведенная в документе[3], включает в себя выполнение сначала валидированных и общепринятых испытаний *in vitro* или *ex vivo* и затем исследование раздражения/разъедания кожи при необходимости в соответствии с документами[4].

А.2 Описание поэтапной стратегии испытаний

А.2.1 Перед проведением испытаний в рамках стратегии последовательного испытания (см. схему А.2.1) должна быть изучена вся доступная информация для определения необходимости испытания на глазах *in vivo*. Несмотря на то, что значимая информация может быть получена в результате оценки отдельных параметров (например, предельного значения pH), следует оценить всю совокупность имеющейся информации. Все соответствующие данные о воздействии рассматриваемого вещества и его структурных аналогов должны быть оценены при принятии решения по весомости доказательств и должно быть представлено обоснование этого решения. В первую очередь следует уделить внимание имеющимся данным о воздействии вещества на человека и животных по результатам испытаний *in vitro* или *ex vivo*. По возможности следует избегать исследований агрессивных веществ *in vivo*. Факторы, учитываемые в стратегии испытания, включают в себя:

А.2.2 Оценка имеющихся данных *in vitro* для человека и/или животных и/или данных с использованием валидированных и международно признанных методов (этап 1)

В первую очередь следует рассматривать имеющиеся данные для человека, например, данные клинических

[1] См. [22].

[2] См. [23].

[3] См. [4].

[4] См. [24], [25].

и профессиональных исследований, а также клинических случаев и/или испытаний на животных при исследованиях на глазах, и/или данные валидированных и международно признанных методов *in vitro* раздражения/разъедания глаз, поскольку они предоставляют информацию, непосредственно связанную с воздействием на глаза.

Схема А.2.1 — Стратегия испытаний и оценки раздражения/разъедания глаз

Этап	Действия	Результат	Вывод
1	Имеющиеся данные о воздействии на глаза человека или животного и/или данные *in vitro* из валидированных и признанных на международном уровне методов	Сильное повреждение глаз	Аликальная (верхушечная, поверхностная) конечная точка. Считают разъедающим глаза. Испытание не требуется
		Раздражение глаз	Аликальная конечная точка. Считают раздражающим глаза. Испытание не требуется
		Не вызывает раздражения/ разъедания глаз	Аликальная конечная точка. Считают не раздражающим и не разъедающим глаза. Испытание не требуется
	Имеющиеся данные о воздействии на людей и/или животных и/или данные *in vitro* из проверенных и признанных на международном уровне методов, демонстрирующих разъедающее воздействие на кожу	Разъедание кожи	Предполагается разъедание глаз. Испытание не требуется
	Имеющиеся данные о воздействии на людей и/или животных и/или данные *in vitro* из проверенных и признанных на международном уровне методов, демонстрирующих сильное раздражающее воздействие на кожу	Сильный раздражитель кожи	Предполагают раздражение глаз. Испытание не требуется
	↓		
	Отсутствует доступная информация или доступная информация является малоубедительной		
	↓		
2	Выполняют анализ зависимости активности от структуры (SAR) для раздражения/разъедания глаз	Предполагают серьезное повреждение глаз	Предполагают разъедание глаз. Испытание не требуется
		Предполагают раздражение глаз	Предполагают раздражение глаз. Испытание не требуется
	Рассматривают SAR для разъедания кожи	Предполагают разъедание кожи	Предполагают разъедание глаз. Испытание не требуется
	↓		
	Предварительная оценка не может быть сделана или она не яв-		

	ляется обоснованной или отрицательной		
	↓		
3	Измерение значения pH (буферной емкости, при необходимости)	Значение pH не более 2 или не менее 11,5 (с высокой буферной емкостью, при необходимости)	Предполагают разъедание глаз. Испытание не требуется
	↓		
	Значение pH более 2 и менее 11,5 или значение pH не более 2 или не менее 11,5 (с низкой/без буферной емкости, при необходимости)		
4	Выполняют анализ имеющихся данных о системной токсичности при нанесении на кожу	Высокотоксично при концентрациях, которые могут быть проверены на глазах	Вещество будет очень токсичным при испытании. Испытание не требуется
	↓		
	Такая информация недоступна, или вещество не является высокотоксичным		
	↓		
5	Экспериментально оценить потенциал разъедания кожи в соответствии со стратегией испытаний, изложенной в [4], если это также требуется для целей регулирования	Разъедание или сильный раздражающий эффект	Предполагают разъедание глаз. Дальнейшее испытание не требуется
	↓		
	Вещество не вызывает разъедания или сильное раздражение кожи		
	↓		
6	Провести валидированное и признанное испытание на глазах *in vitro* или *ex vivo*	Разъедание или сильный раздражающий эффект	Предполагают разъедание или сильное раздражение для глаз при условии, что проведенное испытание может быть использовано для выявления едких веществ/сильных раздражителей и вещество находится в области применимости испытания. Дальнейшее испытание не требуется

		Раздражающий эффект	Предполагают раздражение глаз при условии, что проведенное(ые) испытание(я) может(могут) быть использованы для правильной идентификации разъедающих, сильных раздражающих веществ и раздражителей и вещество находится в пределах области применимости испытания(ий). Дальнейшее испытание не требуется
		Отсутствует раздражающий эффект	Предполагают отсутствие раздражения для глаз при условии, что проведенное(ые) испытание(я) можно использовать для правильной идентификации нераздражающих веществ, чтобы правильно отличить их от веществ, которые являются раздражителями, сильными раздражителями или веществами, разъедающими глаза, и вещество находится в пределах области применимости метода. Дальнейшее испытание не требуется
	↓		
	Валидированные и признанные *in vitro* или *ex vivo* испытания по воздействию на слизистые оболочки глаз не могут быть использованы для окончательного вывода		
	↓		
7	Выполняют первоначальное испытание на глазах кролика *in vivo*, используя одно животное	Сильное повреждение глаз	Считают разъедающим глаза. Дальнейшее испытание не требуется
	↓		
	Отсутствуют серьезные повреждения глаз или нет ответа		
	↓		
8	Выполняют подтверждающее испытание с использованием одного или двух дополнительных животных	Разъедание или раздражение	Считают разъедающим или раздражающим для глаз. Дальнейшее испытание не требуется
		Отсутствуют разъедание или раздражение	Считают не раздражающим и не вызывающим разъедание глаз. Дальнейшее испытание не требуется

После этого следует оценить имеющиеся данные исследований на людях и/или животных по изучению раздражения/разъедания кожи и/или исследований *in vitro* на основе проверенных и международно признанных методов оценки разъедания кожи. Вещества с известной разъедающей активностью или сильным раздражением глаз не следует вводить в глаза животным, а вещества, оказывающие разъедающее или сильное раздражающее

воздействие на кожу, также следует рассматривать как вызывающие разъедающее и/или раздражающее воздействие на глаза. Вещества с достаточным доказательством отсутствия разъедающего и раздражающего действия по результатам ранее проведенных исследований на глазах также не следует использовать в испытаниях на глазах *in vivo*.

А.2.3 Анализ зависимости активности от структуры (SAR) (этап 2)

Должны быть рассмотрены результаты испытаний структурно родственных химических веществ (при наличии). При наличии достаточного количества данных о воздействии структурно родственных веществ или смесей таких веществ на человека и/или животных, чтобы показать их потенциальную возможность раздражения/разъедания глаз, можно предположить, что исследуемое вещество будет вызывать такие же реакции. В таких случаях можно не проводить испытания вещества. Отрицательные данные результатов исследований структурно родственных веществ или их смесей не являются достаточным доказательством отсутствия раздражающей/разъедающей способности вещества в рамках стратегии последовательных испытаний. Следует использовать проверенные и принятые подходы SAR для определения потенциального разъедающего и раздражающего воздействий как на кожу, так и на глаза.

А.2.4 Физико-химические свойства и реакционная способность химических соединений (этап 3)

Вещества, имеющие экстремальные значения pH, такие как не более 2,0 или не менее 11,5, могут оказывать сильное локальное воздействие. Если экстремальное значение pH является основанием для идентификации вещества как вызывающего разъедание или раздражение глаз, то его кислотно-щелочной резерв (буферная емкость) также может быть принят во внимание[1]. Если буферная емкость свидетельствует о том, что вещество может не вызывать коррозию глаз (т. е. вещество имеет экстремальное значение pH и низкий кислотно-щелочной резерв), то для подтверждения этого необходимо провести дальнейшие испытания, предпочтительно с использованием валидированных и принятых в исследованиях методов *in vitro* или *ex vivo* (см. А.2.7).

А.2.5 Рассмотрение имеющейся информации (этап 4)

На этой стадии должна быть оценена вся доступная информация о системной токсичности при нанесении на кожу. Также следует учитывать острую кожную токсичность исследуемого вещества. Если было показано, что исследуемое вещество является высокотоксичным при нанесении на кожу, возможно, нет необходимости проверять его воздействие на глаза. Несмотря на отсутствие обязательной связи между острой кожной токсичностью и раздражением/разъеданием глаз, можно предположить, что вещество, являющееся высокотоксичным при нанесении на кожу, также будет проявлять высокую токсичность при введении в глаза. Такие данные также могут быть рассмотрены между этапами 2 и 3.

А.2.6 Оценка разъедающего воздействия вещества при нанесении на кожу, если это также требуется для целей регулирования (этап 5)

Сначала следует оценить потенциал разъедающего воздействия и сильного раздражения при нанесении на кожу в соответствии с [2], включая использование проверенных и международно признанных методов испытаний разъедающего воздействия на кожу *in vitro*[3]. Если установлено, что вещество вызывает сильное раздражение или разъедание кожи, его можно рассматривать как вызывающее сильное раздражение или разъедание глаз. Таким образом, проведение дальнейших испытаний не требуется. Если вещество не оказывает сильного раздражающего воздействия на кожу и не вызывает ее разъедания, следует провести испытания на глазах *in vitro* или *ex vivo*.

А.2.7 Испытания *in vitro* или *ex vivo* (этап 6)

Вещества, продемонстрировавшие разъедающие или сильные раздражающие свойства в испытаниях *in vitro* или *ex vivo*[4], которые были валидированы и приняты на международном уровне, не должны испытываться на животных для оценки раздражающих/разъедающих глаза эффектов. Можно предположить, что такие вещества будут оказывать аналогичное серьезное воздействие *in vivo*. Если валидированные и признанные испытания *in vitro*/*ex vivo* недоступны, следует пропустить этап 6 и перейти к этапу 7.

А.2.8 Испытание *in vivo* на кроликах (этапы 7 и 8)

Испытание на глазах *in vivo* следует начинать с предварительного испытания с использованием одного животного. Если результаты этого испытания указывают, что вещество является сильным раздражителем или вызывает разъедание глаз, дальнейшее испытание проводить не следует. Если это испытание не выявило разъедающих или сильных раздражающих эффектов, проводят подтверждающее испытание с двумя дополнительными животными. В зависимости от результатов подтверждающего испытания может потребоваться проведение дополнительных испытаний по настоящему стандарту.

---

[1] См. [26]—[28].

[2] См. [25] и [29].

[3] См. [30]—[32].

[4] См. [33], [34].

Приложение ДА
(справочное)

Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой примененного в нем международного документа

Таблица ДА.1

Структура настоящего стандарта	Структура международного документа OECD Test № 405.2017
Введение	Введение 1 2 3
1 Область применения (—)	
2 Термины, определения и сокращения (приложение 1)	Приложение 1 Термины и определения
3 Начальные аспекты (5—7) 3.1 3.2 3.3	Начальные аспекты 5 6 7
4 Принцип испытания *in vivo* (8, 9) 4.1 4.2	Принцип испытания *in vivo* 8 9
5 Подготовка к испытанию *in vivo* (10—12) 5.1 5.2 5.3	Подготовка к испытанию *in vivo* 10 11 12
6 Процедура испытания (13—29) 6.1 Использование местных анестетиков и системных анальгетиков 6.2 Нанесение исследуемого вещества 6.3 Промывание 6.3.1 6.3.2 6.4 Уровень дозы 6.4.1 Проведение испытаний жидких веществ 6.4.2 Проведение испытаний твердых веществ 6.4.3 Проведение испытаний аэрозолей 6.4.3.1 6.4.3.2 6.5 Предварительное испытание (*in vivo* раздражение/разъедание с использованием одного животного) 6.5.1 6.5.2	Процедура испытания Использование местных анестетиков и системных анальгетиков 13 Нанесение исследуемого вещества 14 Промывание 15 16 Уровень дозы Проведение испытаний жидких веществ 17 Проведение испытаний твердых веществ 18 Проведение испытаний аэрозолей 19 20 Предварительное испытание (*in vivo* раздражение/разъедание с использованием одного животного) 21 22

Окончание таблицы ДА.1

Структура настоящего стандарта	Структура международного документа OECD Test № 405:2017
6.6 Контрольное испытание (испытание на раздражение глаз in vivo с дополнительными животными)	Контрольное испытание (испытание на раздражение глаз in vivo с дополнительными животными) 23
6.7 Период наблюдения	Период наблюдения 24
6.8 Клинические наблюдения и классификация воздействий на глаза	Клинические наблюдения и классификация воздействий на глаза
6.8.1	25
6.8.2	26
6.8.3	27
6.8.4	28
6.8.5	29
7 Данные и отчет (30—33)	Данные и отчет
7.1	30
7.2	31
7.3	32
*	Библиография
**	Таблица 1 Классификация поражений глаз
***	Приложение Терминология
Приложение А Стратегия последовательного испытания раздражения и разъедания глаз	Дополнительная информация для OECD Test № 405:2017 Стратегия испытаний и оценки раздражения и разъедания глаз
Приложение ДА Сопоставление структуры настоящего стандарта со структурой примененного в нем международного документа	
Библиография	

* Библиография размещена в конце настоящего стандарта.
** Таблица 1 «Классификация поражений глаз» приведена в подразделе 6.8.
*** Термины, определения и сокращения приведены в разделе 2.

Примечание — После заголовков разделов настоящего стандарта приведены в скобках номера аналогичных им параграфов международного документа.

Библиография

[1] Barratt, M.D., et al. (1995), The Integrated Use of Alternative Approaches for Predicting Toxic Hazard, ECVAM Workshop Report 8, ATLA 23, 410—429

[2] de Silva, O., et al. (1997), Evaluation of Eye Irritation Potential: Statistical Analysis and Tier Testing Strategies, Food Chem. Toxicol 35, 159—164

[3] Worth A.P. and Fentem J.H. (1999), A general approach for evaluating stepwise testing strategies ATLA 27, 161—177

[4] Young, J.R., et al. (1988), Classification as Corrosive or Irritant to Skin of Preparations Containing Acidic or Alkaline Substance Without Testing on Animals, Toxicol. *In Vitro*, 2, 19—26

[5] Neun, D.J. (1993), Effects of Alkalinity on the Eye Irritation Potential of Solutions Prepared at a Single pH, J. Toxicol. Cut. Ocular Toxicol. 12, 227—231

[6] Fentem, J.H., et al. (1998), The ECVAM international validation study on in vitro tests for skin corrosivity. 2. Results and evaluation by the Management Team, Toxicology *in Vitro* 12, pp. 483—524

[7] OECD (2002), Test No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing
doi: 10.1787/9789264070622-en

[8] OECD (2000), Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation. OECD Environmental Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment No. 19, (gost.e-ecolog.ru)

[9] Wright EM, Marcella KL, Woodson JF. (1985), Animal pain: evaluation and control, Lab Animal, May/June:20—36

[10] National Research Council (NRC) (2008), Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals, Washington, DC: The National Academies Press

[11] National Research Council (NRC) (2009), Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals, Washington, DC: The National Academies Press.
National Institute of Environmental Health Sciences.
Available: gost.e-ecolog.ru

[12] ICCVAM (2010), ICCVAM Test Method Evaluation Report: Recommendations for Routine Use of Topical Anesthetics, Systemic Analgesics, and Humane Endpoints to Avoid or Minimize Pain and Distress in Ocular Safety Testing, NIH Publication No. 10-7514, Research Triangle Park, NC, USA

[13] OECD (2004), Test No. 430: In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing.
doi: 10.1787/9789264071124-en

[14] OECD (2004), Test No. 431: In Vitro Skin Corrosion: Human Skin Model Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing.
doi: 10.1787/9789264071148-en

[15] OECD (2004), Test No. 431: In Vitro Skin Corrosion: Human Skin Model Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing.
doi: 10.1787/9789264071148-en

[16] OECD (2009),Test No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing.
doi: 10.1787/9789264076303-en

[17] OECD (2009b), Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants, Test Guideline No. 438, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris

[18] U.S. EPA (2003), Label Review Manual: 3rd Edition, EPA737-B-96-001, Washington, DC: U.S., Environmental Protection Agency

[19] UN (2011), Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), Fourth revised edition, New York & Geneva: United Nations Publications

[20] EC (2008), Regulation (EC) No. 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No. 1907/2006. Official Journal of the European Union L353, 1—1355

[21] OECD (2017). Guidance Document on an Integrated Approaches on Testing and Assessment for Serious Eye Damage and Eye irritation. Series on Testing and Assessment No.263. ENV Publications, Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris

[22] OECD (1996) OECD Test Guidelines Programme: Final Report of the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Held in Solna, Sweden, 22—24 January 1996 (gost.e-ecolog.ru)

[23] OECD (1998) Harmonized Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances, as endorsed by the 28th Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, November 1998 (gost.e-ecolog.ru)

[24] Worth, A.P. and Fentem J.H. (1999). A General Approach for Evaluating Stepwise Testing Strategies. ATLA 27, 161—177

[25] OECD (2002), Test No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing.
doi: 10.1787/9789264070622-en

[26] Young, J.R., How, M.J., Walker, A.P., Worth W.M.H. (1988) Classification as Corrosive or Irritant to Skin of Preparations Containing Acidic or Alkaline Substance Without Testing on Animals. Toxicol. *In Vitro*, 2, 19—26

[27] Fentem, J.H., Archer, G.E.B., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Edsail, D.J., Holzhutter, H.G. and Liebsch, M. (1998) The ECVAM international validation study on *in vitro* tests for skin corrosivity. 2. Results and evaluation by the Management Team. Toxicology in Vitro 12, pp.483—524

[28] Neun, D.J. (1993) Effects of Alkalinity on the Eye Irritation Potential of Solutions Prepared at a Single pH. J. Toxicol. Cut. Ocular Toxicol. 12, 227—231

[29] OECD (2001) Supplement to Test Guideline 404: A Sequential Testing Strategy for Skin Irritation and Corrosion

[30] OECD (2004), Test No. 430: *In Vitro* Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing.
doi: 10.1787/9789264071124-en
doi: 10.1787/9789264071148-en

[31] OECD (2004), Test No. 431: *In Vitro* Skin Corrosion: Human Skin Model Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing

[32] OECD (2004), Test No. 431: *In Vitro* Skin Corrosion: Human Skin Model Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing.
doi: 10.1787/9789264071148-en

[33] OECD (2009),Test No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing.
doi: 10.1787/9789264076303-en

[34] OECD (2009b), Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants, Test Guideline No. 438, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris

УДК 615.038/615.012/615.014/615.2:006.354 МКС 75.080
11.020
11.120.01
MOD

Ключевые слова: методы испытания, воздействие химической продукции на организм человека, оценка острого раздражающего/разъедающего действия на слизистые оболочки глаз

БЗ 11—2020/247

Редактор *Л.И. Нахимова*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *Л.С. Лысенко*
Компьютерная верстка *А.Н. Золотаревой*

Сдано в набор 22.10.2020. Подписано в печать 12.11.2020. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,79 Уч.-изд. л. 2,40.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

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

gost.e-ecolog.ru