МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ 32436— 2013

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Испытания по оценке острого раздражающего/разъедающего (коррозионного) действия на кожу

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2019

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 бюджетным учреждением здравоохранения «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора), Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский центр стандартизации, информации и сертификации сырья, материалов и веществ» (ФГУП «ВНИЦСМВ») 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 14 ноября 2013 г. № 44)

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	Минэкономики Республики Армения
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Россия	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22 ноября 2013 г. № 793-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 32436—2013 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 августа 2014 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному документу OECD, Test № 404:2002 «Острое раздражение/разъедание (коррозия) кожи» («Acute Dermal Irritation/Corrosion», IDT)

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

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

7 ПЕРЕИЗДАНИЕ. Апрель 2019 г.

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, 2014, 2019



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

Введение

Метод позволяет оценить всю имеющуюся информацию об испытуемом веществе с целью избежать ненужных экспериментов на подопытных животных. Рекомендуется провести сбор и анализ всей известной информации об испытуемом веществе перед тем, как начать исследование *in vivo* для разъедающего/раздражающего воздействия. Недостающие данные могут быть получены в ходе исследований. Стратегия тестирования включает последовательное выполнение подтвержденных и распространенных исследований *in vitro.* В дополнение, где уместно, рекомендуется последовательное, а не одномоментное нанесение трех повязок с исследуемым веществом на животное в предварительных испытаниях *in vivo*.

Как в интересах науки, так и с целью защиты животных исследования *in vivo* не должны предприниматься до тех пор, пока не собраны, не рассмотрены и не взвешены все доступные данные о раздражающих/разъедающих свойствах вещества. Подобные данные включают в себя уже известные исследования на человеке и/или лабораторных животных, информацию о разъедающем/раздражающем воздействии одного или более структурно схожих веществ или смесей таких веществ, а также информацию о кислотных и щелочных свойствах испытуемого вещества. Все эти сведения основаны на проверенных и верифицированных данных, полученных в исследованиях *in vitro* или *ex vivo*. Анализ информации способствует снижению потребности в исследованиях *in vivo* раздражающего/разъедающего (коррозионного) воздействия испытуемого вещества, уже получивших достаточное освещение по результатам других исследований.

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ ПО ВОЗДЕЙСТВИЮ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Испытания по оценке острого раздражающего/разъедающего (коррозионного) действия на кожу

Methods for testing of chemicals of health hazard. Tests for evaluation of acute dermal irritation/corrosion

Дата введения — 2014—08—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к выполнению поэтапных исследований раздражающего/разъедающего (коррозионного) воздействия вещества на кожу. Стратегия разработана и рекомендована ОЭСД для проведения испытаний в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации опасности и маркировки химической продукции (GHS). Рекомендуется руководствоваться стратегией испытания перед тем, как начать исследования *in vivo*. Новые вещества рекомендуется исследовать поэтапно с целью развития научной базы данных о раздражающих/разъедающих (коррозионных) свойствах вещества. Для существующих веществ, информации о которых недостаточно, стратегию необходимо использовать с целью восполнения недостающих данных. Использование различных тестовых стратегий или процедур, как и принятие решений об исключении ряда из них из поэтапного тестирования, должно быть оправдано.

Если невозможно определить степень раздражения/разъедания (коррозии) кожи путем анализа доступной информации в соответствии с последовательной стратегией тестирования, целесообразно провести исследование *in vivo*.

2 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

2.1 **дермальное раздражение** (dermal irritation)**:** Обратимые повреждения кожи, возникшие вследствие нанесения испытуемого вещества однократно на 4 ч.

2.2 **дермальное разъедание (коррозия)** (dermal corrosion): Необратимые повреждения кожи, а именно, некроз, наблюдаемые в эпидермисе и в дерме, возникшие вследствие однократного нанесения испытуемого вещества на 4 ч. Типичным коррозийным проявлением является образование язв, кровотечение, образование кровянистых струпьев; к моменту окончания исследования на 14-й день цвет кожи становится бледным, обработанный участок полностью лысеет и покрывается струпьями. Для оценки сомнительных повреждений ткани рекомендуется провести гистопатологическое исследование.

3 Принцип тестового метода *in vivo*

Доза испытуемого вещества наносится на кожу подопытного животного однократно, необработанная кожа будет служить для сравнения (контроля). Степень раздражения/разъедания (коррозии) фиксируется в определенные промежутки времени и затем последовательно описывается с целью все-

Издание официальное

сторонней оценки воздействия вещества. Продолжительность исследования должна быть достаточной для оценки процесса обратимости или необратимости наблюдаемых результатов.

Животных, продолжительно демонстрирующих выраженное физическое недомогание и/или острую боль, следует умертвить гуманным способом вне зависимости от этапа испытания, вещество оценивается соответственно. Критерии решения об умерщвлении агонизирующих или невыносимо страдающих животных приведены в [2].

4 Описание тестового метода

4.1 Подготовка метода *in vivo*

4.1.1 Отбор вида животных

Предпочтение отдается кроликам-альбиносам, используются молодые здоровые особи. Использование других видов животных должно быть обосновано.

4.1.2 Подготовка животных

Приблизительно за 24 часа до начала испытания шерсть должна быть тщательно выстрижена со спинной части тела животного. Шерсть следует удалять осторожно, чтобы не повредить кожу животного. Испытанию подвергают особи только со здоровой неповрежденной кожей.

Некоторые виды кроликов в определенное время года имеют плотные клочки шерсти. На такие области нельзя накладывать вещество.

4.1.3 Условия содержания и кормления

Каждое животное должно содержаться отдельно. Температура в экспериментальном помещении, где содержится подопытное животное, должна составлять (20 ± 3) °С для кроликов. Относительная влажность помещения должна составлять 50—60 %, ее минимальный уровень не должен превышать 30 %, максимальный — 70 %, за исключением случаев, когда производится уборка. Освещение искусственное: 12 часов — свет, 12 часов — темнота. Для кормления может использоваться обычная лабораторная диета, питьевая вода — в неограниченном количестве.

4.2 Процедура испытания

4.2.1 Наложение испытуемого вещества

Испытуемое вещество должно быть наложено на небольшой участок (приблизительно 6 $см^2$) кожи и покрыто марлевой повязкой, закрепленной не вызывающей раздражения лентой. В случае если прямое наложение невозможно (например, с жидкостями или некоторыми пастами), вещество необходимо прежде нанести на марлевую повязку и затем приложить к коже. Повязка не должна сдавливать, крепится посредством подходящего материала на протяжении всего периода воздействия вещества. Если вещество нанесено на марлевую повязку, необходимо проследить, чтобы оно было равномерно распределено и плотно контактировало с кожей. Необходимо предупредить возможность у животного дотянуться до повязки и проглотить или вдохнуть вещество.

При проведении испытаний жидкостей их обычно не разводят. Если испытывается твердое вещество (оно может быть размельчено — при возможности), его необходимо увлажнить небольшим количеством воды (при необходимости — другим разбавителем), чтобы обеспечить надежное прилегание к коже. Если используется не водный разбавитель, его потенциальное воздействие на раздражение кожи должно быть минимальным.

По окончании периода воздействия (обычно 4 ч) остатки испытуемого вещества должны быть удалены водой или подходящим растворителем, не задевая следы реакции на раздражение и не повреждая целостность эпидермиса.

4.2.2 Уровень дозы

На испытуемый участок кожи (тест-сайт) наносят 0,5 г твердого вещества или пасты, если испытуемое вещество жидкость, то доза составляет 0,5 мл.

4.2.3 Предварительные испытания (исследование *in vivo* дермального раздражения/разъедания (коррозии) кожи, в котором используется одно животное)

В соответствии с последовательной стратегией настоятельно рекомендуется проводить предварительные испытания на одном животном.

Когда вещество признается разъедающим (коррозионным) на основании совокупного анализа результатов, дальнейших испытаний на животных не требуется. Для большинства веществ, предположительно вызывающих разъедание (коррозию), как правило, нет необходимости в дальнейших испытаниях *in vivo*. Однако в тех случаях, когда существуют основания для получения дополнительных данных, могут быть проведены испытания на животных следующим образом: на животное последовательно наносятся до трех тестовых проб. Первая проба удаляется по истечении 3 минут. Если не наблюдается заметных кожных реакций, наносится вторая проба, которая удаляется через 1 ч. Если наблюдения на этой стадии показывают, что экспозицию можно безболезненно продлить до 4 часов, наносится третья проба, которая удаляется через 4 часа, и реакцию воздействия оценивают. Если разъедающий (коррозионный) эффект наблюдается на какой-либо из трех последовательных стадий, эксперимент немедленно прекращают. Когда коррозионный эффект не наблюдается после удаления последней пробы, животное наблюдается в течение 14 дней, если коррозия не развивается на более ранней временно́й стадии.

В тех случаях, когда исследуемое вещество предположительно не вызывает разъедание (коррозию), но может вызвать раздражение, на животное на 4 часа должна быть нанесена однократная проба.

4.2.4 Подтверждающий тест (исследование *in vivo* раздражения на кожи дополнительных животных)

Если разъедающий (коррозионный) эффект не наблюдается в начальном испытании, раздражение или негативная реакция должны быть подтверждены с использованием до двух дополнительных животных, по одному животному на каждую пробу, с периодом экспозиции 4 ч. Если раздражение наблюдается в начальном тесте, то подтверждающие тесты могут быть проведены последовательно или путем одновременного исследования двух дополнительных животных. В исключительном случае, когда начальный тест не проводится, два или три животных могут быть обработаны однократной пробой, которая удаляется через 4 ч. Если при исследовании двух животных в обоих случаях наблюдается одна и та же реакция, никаких дальнейших испытаний не требуется. В противном случае тестируется третье животное. Для оценки сомнительных реакций могут потребоваться дополнительные животные.

4.3 Наблюдение

4.3.1 Период наблюдения

Продолжительность периода наблюдений должна быть достаточной для того, чтобы в полной мере оценить обратимость наблюдаемых эффектов. Однако эксперимент должен быть прекращен, если у животного наблюдаются продолжительные признаки тяжелой боли или недомогания. Для определения обратимости реакций животное должно быть под наблюдением в течение 14 дней после удаления пробы. При обнаружении обратимости в течение 14 дней эксперимент должен быть прекращен.

4.3.2 Клинические наблюдения и классификация кожных реакций

Все животные должны быть проверены на признаки эритемы и отека, а реакции — отмечаться на 60-й минуте, а затем на 24, 48 и 72-м часу после удаления пробы. В начальном тесте на одном животном тестируемая область также проверяется сразу после удаления пробы. Кожные реакции оценивают и классифицируют в соответствии с таблицей «Классификация кожных реакций». Если обнаруживается повреждение кожи, которое по прошествии 72 часов нельзя идентифицировать как раздражение или разъедание (коррозию), для определения обратимости данного эффекта, возможно, понадобятся наблюдения вплоть до 14 дней. Помимо реакции раздражения должны быть полностью описаны и зарегистрированы все местные токсические эффекты — такие, как обезжиривание кожи или любые систематические неблагоприятные эффекты (например, влияние на клинические признаки токсичности и изменение массы тела). Для прояснения сомнительных результатов должно приниматься во внимание гистопатологическое обследование.

Градация кожных реакций неизбежно субъективна. Для обеспечения единообразия при классификации кожных реакций, содействия испытательным лабораториям и тем, кто проводит и интерпретирует наблюдения, персонал, проводящий испытания, должен быть хорошо обучен используемой системе оценок (таблица). Также могут оказаться полезными иллюстрированные пособия по классификации раздражения кожи и других повреждений.

Таблица — Классификация кожных реакций

№ п/п	Образование эритемы и отека	Уровень классификации
1	Отсутствие эритемы	0
2	Слабая эритема (едва заметная, розоватый тон)	1
3	Умеренно выраженная эритема (розовато-красный тон)	2
4	Выраженная эритема (красный тон)	3
5	Резко выраженная эритема (говяжья краснота) — образования ожога, препятствующего классификации эритемы (ярко-красный тон)	4
Возможный максимум		4
1	Отсутствие отека	0
2	Слабый отек (едва заметный)	1
3	Умеренный отек (область отека хорошо различима за счет припухлости)	2
4	Выраженный отек (припухлость примерно на 1 мм)	3
5	Резко выраженный отек (припухлость более 1 мм и выход отека за границы области экспозиции)	4
Возможный максимум		4

Для прояснения сомнительных результатов может быть проведено гистопатологическое исследование.

5 Данные

5.1 Представление результатов

Результаты исследования должны быть сведены в таблицу в тестовом отчете и соответствовать всем пунктам, приведенным в разделе 6.

5.2 Оценка результатов

Кожно-раздражающие реакции должны быть оценены с учетом природы и тяжести поражений, а также их обратимости или недостаточной обратимости. Индивидуальная реакция не является абсолютным стандартом проявления раздражающих свойств вещества, поэтому также должны быть оценены и другие эффекты от воздействия тестируемого материала. Однако индивидуальные реакции должны рассматриваться как опорные характеристики, которые необходимо учитывать в сочетании со всеми другими наблюдениями, полученными в данном исследовании.

Обратимость кожных поражений следует рассматривать, исходя из оценки реакции раздражения. Когда реакции кожи, такие как алопеция, гиперкератоз, гиперплазия и шелушение, сохраняются до конца 14-дневного срока наблюдения, исследуемое вещество должно быть признано раздражающим.

6 Отчет

Отчет о проведении испытания должен содержать следующую информацию.

Логическое обоснование проведения испытания *in vivo* — анализ совокупности существующих данных, включая результаты последовательной стратегии проведения испытания:

- описание значимых данных предварительного исследования;
- данные, полученные на каждой стадии стратегии проведения испытания;

- описание проведенных испытаний *in vivo*, включая детальное описание процедур и результаты, полученные для исследуемых/схожих веществ;
- анализ совокупности существующих данных для проведения испытания *in vivo*.

Вещество:

- идентификационные данные (например, номер CAS, источник, степень чистоты, известные примеси, номер партии);
- физическое состояние и физико-химические свойства (например, pH, летучесть, растворимость, устойчивость),
- если это смесь, то состав и соответствующее процентное содержание компонентов.

Растворитель:

- идентификационные данные, концентрация, при необходимости, используемый объем;
- обоснование выбора растворителя.

Экспериментальные животные:

- используемый вид/группа животных, в случае если это не кролики-альбиносы, обоснование использования животных;
- количество животных каждого пола;
- масса тела каждого животного в начале и конце испытания;
- возраст в начале испытания;
- источник животных, условия содержания, диета и т. д.

Условия проведения испытания:

- техника подготовки места нанесения пробы;
- техника подготовки и нанесения пластыря;
- техника подготовки исследуемого вещества, его нанесения и удаления.

Результаты:

- сбор и занесение в таблицу данных о проявлении у каждого животного раздражающих/разъедающих (коррозионных) реакций на каждой отмечаемой временно́й отметке;
- описание всех выявленных поражений;
- описание природы и степени выявленных реакций раздражения или разъедания (коррозии), а также любых гистопатологических наблюдений;
- описание других негативных местных (например, обезжиривание кожи) и соматических реакций, помимо кожного раздражения или разъедания (коррозии).

Обсуждение результатов.

Приложение А
(рекомендуемое)

Последовательная стратегия проведения испытания по изучению раздражающего и/или разъедающего (коррозионного) действия на кожу

А.1 Основные положения

В интересах науки и благополучия животных очень важно избегать ненужного использования животных и минимизировать любые испытания, которые могут привести к тяжелым последствиям у животных. Вся информация о потенциальной способности вещества вызывать разъедание (коррозию) или раздражение кожи должна быть оценена до проведения испытания *in vivo*. В свою очередь, уже могут существовать достаточные основания для того, чтобы классифицировать вещество как способное вызывать разъедание (коррозию) или раздражение без необходимости проводить опыты на лабораторных животных. Таким образом, используя анализ совокупности имеющихся данных и последовательную стратегию проведения испытаний, можно снизить необходимость проведения испытаний *in vivo*, особенно если вещество, вероятно, вызывает тяжелые реакции.

Анализ совокупности имеющихся данных обязательно рекомендуется проводить для оценки существующей информации о кожном раздражении или (разъедании) коррозии, вызываемых веществом, чтобы определить, есть ли необходимость в проведении дополнительных исследований, отличных от кожных испытаний *in vivo*, для выявления таких потенциальных свойств. Если дальнейшие испытания необходимы, рекомендуется применять последовательную стратегию проведения испытаний для получения значимых экспериментальных данных. Для веществ, которые раньше не исследовались, стратегия должна быть использована при определении данных, необходимых для выявления его разъедающих (коррозионных) или раздражающих свойств. Стратегия испытаний была разработана ОЭСР и позднее была подтверждена и распространена в системе СГС.

Хотя последовательная стратегия не является составной частью метода, она представляет собой рекомендуемый подход для определения разъедающих (коррозионных) или раздражающих свойств вещества. Подход включает в себя как надлежащую лабораторную практику (GLP), так и этические предпосылки для проведения испытания *in vivo* на кожную коррозию или раздражение. Метод проведения исследования является руководством для проведения испытания *in vivo* и содержит факторы, которые необходимо учитывать до начала испытания.

Стратегия представляет собой подход для оценки существующих данных о разъедающих (коррозионных) или раздражающих свойствах исследуемого вещества и соответствующий подход получения подобных данных для веществ, которые необходимо дополнительно исследовать или которые не исследовались ранее. Также в особых случаях для определения разъедания (коррозии) или раздражения кожи рекомендуется проведение подтвержденных и общепризнанных испытаний *in vitro* или *ex vivo*.

А.2 Описание стратегии проведения испытаний и оценки существующих данных

Для определения необходимости проведения кожного испытания *in vivo* перед проведением подобного испытания как части последовательной стратегии вся доступная информация должна быть рассмотрена и оценена. Несмотря на то что существенная информация может быть получена при оценке одиночных параметров (например, экстремально высокого значения pH), вся существующая информация должна быть рассмотрена в совокупности. Все существенные данные о воздействиях исследуемого вещества или его аналогов должны быть оценены при принятии решения на основании совокупности имеющихся данных, а логическое обоснование такого решения должно быть представлено. Основной упор до проведения испытаний *in vitro* или *ex vivo* должен быть сделан на данные о воздействии вещества на человека и животных. Кожных испытаний разъедающих (коррозионных) свойств *in vivo* по возможности следует избегать.

Стратегия испытаний учитывает следующие факторы:

1. Существующие данные о воздействии веществ на человека и животных (шаг 1)

Прежде всего должны быть рассмотрены существующие данные о воздействии на человека (например, клинические или профессиональные испытания, истории клинических случаев) и животных (например, одиночные или повторяющиеся испытания на кожную токсичность), поскольку они обеспечивают информацию, непосредственно относящуюся к воздействиям на кожу. Вещества с известным разъедающим (коррозионным) или раздражающим действием и те, для которых отсутствие подобного действия доказано методом *in vivo*, не испытываются.

2. Взаимосвязь структура—воздействие (SAR) (шаг 2)

Если возможно, должны быть рассмотрены результаты испытаний веществ со схожей структурой. Если существуют данные о том, что подобные вещества или их смесь оказывают на человека и животных разъедающее (коррозионное) или раздражающее действие, можно предположить, что исследуемое вещество будет также ока-

зывать подобное воздействие. В этих случаях проведения испытаний для таких веществ может не потребоваться. Отрицательные результаты исследований веществ со схожей структурой или их смеси не представляют собой достаточного доказательства отсутствия разъедающего (коррозионного) или раздражающего действия вещества в рамках последовательной стратегии. Подтвержденные или общепризнанные подходы SAR должны использоваться для выявления как разъедающих (коррозионных), так и раздражающих свойств.

3. Физико-химические свойства и химическая реакционная способность (шаг 3)

Вещества, имеющие экстремальные значения pH, такие, как pH ≤ 2 и pH ≥ 11,5, могут вызывать сильные местные реакции. Если экстремальное значение pH является основой для отнесения вещества к едким разъедающим (коррозионным) для кожи, должны учитываться его кислотные/щелочные свойства (буферная емкость). Если же буферная емкость показывает, что вещество может не быть разъедающим (коррозионным) для кожи, то для подтверждения этого необходимо провести дальнейшие исследования, предпочтительно с использованием подтвержденных или общепризнанных *in vitro* или *ex vivo* тестов (см. шаг 5 и 6).

4. Кожная токсичность (шаг 4)

Если доказано, что вещество является токсичным при поступлении через кожу, *in vivo* испытания по изучению разъедающих (коррозионных) и раздражающих свойств могут быть неосуществимы, поскольку количество вещества, которое обычно наносится на кожу, может сильно превышать токсичную дозу и, соответственно, привести к смерти или тяжелым поражениям животных. К тому же если исследования на кожную токсичность с использованием кроликов-альбиносов уже были проведены с предельной дозой 2000 мг на 1 кг массы животного или более, и разъедание (коррозия) или раздражение кожи не были обнаружены, дополнительные исследования по изучению разъедания (коррозии) или раздражения кожи могут не понадобиться. Некоторые выводы должны быть сделаны и при оценке острой кожной токсичности, выявленной в предыдущих исследованиях. Например, полученная информация о кожных поражениях может быть неполной. Тесты и наблюдения могли проводиться на видах, отличных от кроликов, и такие виды могли сильно отличаться по своим чувствительным реакциям. Также форма исследуемого вещества, нанесенного на кожу животного, могла быть неподходящей для оценки кожного раздражения и коррозии (например, раствор веществ для испытаний кожной токсичности). Однако в тех случаях, когда хорошо подготовленные испытания на кожную токсичность были проведены на кроликах, отрицательные результаты могут считаться достаточным доказательством того, что вещество не является разъедающим (коррозионным) или раздражающим.

5—6. Результаты *in vitro* или *ex vivo* испытаний (шаг 5 и 6)

Вещества, проявившие разъедающие (коррозионные) или сильные раздражающие свойства в подтвержденных и общепринятых *in vitro* или *ex vivo* испытаниях, проведенных для оценки этих специфических свойств, нет необходимости тестировать на животных. Можно предположить, что такие вещества будут оказывать такое же тяжелое воздействие и при испытании *in vivo*.

7—8. *In vivo* испытания на кроликах (шаг 7 и 8)

Если на основании анализа имеющихся данных принято решение проводить испытания *in vivo*, испытания должны начинаться с исследования на одном животном. Если результаты испытания показывают, что вещество оказывает разъедающее (коррозионное) действие на кожу, дальнейшие испытания проводиться не должны. Если в исходном тесте не наблюдаются разъедающие (коррозионные) свойства, отрицательная реакция или раздражающие свойства должны быть подтверждены с использованием двух дополнительных животных с периодом экспозиции 4 часа. Если раздражающий эффект наблюдается в исходном исследовании, то подтверждающий тест может проводиться последовательно или путем исследования двух животных одновременно.

Схема

Стратегия проведения испытания и оценки дермального раздражения/коррозии

	Проведение работы	Полученный результат	Заключение
1	Имеющиеся данные для человека и/или животных, которые показывают воздействие на кожу или слизистые оболочки	Вещество разъедающее (коррозионное)	Наивысший ожидаемый результат; рассматривается как разъедающее (коррозионное). Испытание не требуется
		Вызывающее раздражение	Наивысший ожидаемый результат; рассматривается как раздражающее. Испытание не требуется
		Не разъедающее (коррозионное) и не вызывает раздражение	Наивысший ожидаемый результат; рассматривается как неразъедающее (некоррозионное) или нераздражающее. Проведение испытания не требуется
	Информация отсутствует или неубедительная ↓		
2	Провести оценку структуры активности (SAR) для разъедания (коррозии), раздражения кожи	Прогнозируется серьезное повреждение кожи	Рассматривается как разъедающее (коррозионное). Не требует проведения испытания
		Прогнозируется раздражение кожи	Рассматривается как раздражающее. Не требует проведения испытания
	Прогнозировать не удается или прогнозы не убедительны или отрицательны ↓		
3	Измерить pH (рассмотреть буферную способность, если это существенно)	pH ≤ 2 или ≤ 11.5 (при высокой буферной способности, если это существенно)	Предполагается разъедающая (коррозионная) способность. Проведение испытания не требуется
	2 < pH < 11.5 или pH ≤ 2.0 или ≥11.5 при низкой или отсутствующей буферной способности (если это существенно) ↓		

4	Исследовать данные системной токсичности путем нанесения на кожу (может проводиться перед 2 и 3 ступенями)	Высокотоксичное Неразъедающая (некоррозионное) или не раздражающее при испытании на кроликах при предельной дозе в 2000 мг/кг массы тела или выше	Последующие испытания не требуются Разъедающая (коррозионная) способность или раздражение не предполагаются. Последующие испытания не требуются
	Информация отсутствует или не является убедительной		
	↓		
5	Провести обоснованное и признанное испытание на коррозию кожи *in vitro* или прежнее *ex vivo*	Эффект разъедания (коррозии)	Предполагается разъедающая (коррозионная) способность *in vivo*. Последующие испытания не требуются
	Вещество не обладает коррозионной способностью, или признанные на международном уровне методы испытания in vitro или прежнее vivo для коррозии кожи еще отсутствуют		
	↓		
6	Провести обоснованное и признанное испытание на раздражение кожи *in vitro* или прежнее *ex vivo*	Раздражительная реакция	Предположительно раздражающая способность *in vivo*. Последующие испытания не требуются
	Вещество не обладает раздражающей способностью или признанные на международном уровне методы испытания in vitro или прежнее vivo на раздражение кожи отсутствуют		
	↓		
7	Провести вначале испытание *in vivo* на кроликах, используя одно животное	Сильное повреждение кожи	Рассматривается как обладающее коррозионной способностью. Последующие испытания не требуются
	Серьезное повреждение отсутствует		
	↓		

8	Провести подтверждающее испытание с использованием одного или двух дополнительных животных	Разъедание (коррозия) или раздражение	Рассматривается как обладающее разъедающей (коррозионной) или раздражающей способностью. Последующие испытания не требуются
		Отсутствие разъедания (коррозии) или раздражения	Рассматривается как не обладающее разъедающей (коррозионной) или раздражающей способностью. Последующие испытания не требуются

Библиография

[1] Руководящий документ ОЭСР Test № 404 «Acute Dermal Irritation/Corrosion»

[2] Руководящий документ ОЭСР Test № 19 «Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation Unclassified»

[3] Barratt, M.D., Castell, J.V., Chamberlain, M., Combes, R.D., Dearden, J.C., Fentem, J.H., Gerner, I., Giuliani, A., Gray, T.J.B., Livingston, D.J., Provan, W.M., Rutten, F.A.J.J.L., Verhaar, H.J.M., Zbinden, P. (1995). The Integrated Use of Alternative Approaches for Predicting Toxic Hazard. ECVAM Workshop Report 8. ATLA 23, 410—429.

[4] 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.

[5] Worth, A.P., Fentem, J.H., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Esdail, D.J., Liebsch, M. (1998). Evaluation of the proposed OECD Testing Strategy for skin corrosion. ATLA 26, 709—720.

[6] ECETOC (1990). Monograph No. 15, “Skin Irritation”, European Chemical Industry, Ecology and Toxicology Centre, Brussels.

[7] 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.

[8] EU (2000). Official Journal of The European Communities L136/91 of 8 June 2000, Method B.40 Skin Corrosion.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] EPA (1990). Atlas of Dermal Lesions, (20T-2004). United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances, Washington, DC, August 1990. [Available from OECD Secretariat upon request].

УДК 661:615.099:006.354 МКС 71.040.50

Ключевые слова: химическая продукция, воздействие на организм человека, метод испытаний, коррозия, раздражающее действие на кожу

Редактор *Е.И. Мосур*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *М.И. Першина*
Компьютерная верстка *А.Н. Золотаревой*

Сдано в набор 05.04.2019. Подписано в печать 28.05.2019. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,48.
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