

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель Министра
здравоохранения – Главный
государственный санитарный
врач Республики Беларусь


Н.П. Жукова

« 30.11.16 » 2016 г.

Регистрационный № 045-1215

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОГО РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ
ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ (ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ИХ
СМЕСЕЙ) НА СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: Республиканское унитарное
предприятие «Научно-практический центр гигиены»

АВТОРЫ: к.м.н. Юркевич Е.С., к.м.н. Ильюкова И.И., Борис О.А.,
Попель А.А.

Минск, 2015

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель министра –
Главный государственный
санитарный врач
Республики Беларусь

_____ Н.П. Жукова
30.08.2016
Регистрационный № 045-1215

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОГО РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ
ХИМИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ (ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ
И ИХ СМЕСЕЙ) НА СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: РУП «Научно-практический центр гигиены»

АВТОРЫ: канд. мед. наук. Е.С. Юркевич, канд. мед. наук. И.И. Ильюкова,
О.А. Борис, А.А. Попель

Минск 2015

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен гармонизированный с международными требованиями (OECD TG № 405 «Acute Eye Irritation/Corrosion»)/ОЭСР Руководство 405 «Острое раздражительное действие») метод исследований по изучению раздражающего действия на слизистые оболочки глаз, применяемый в комплексе медицинских услуг, направленных на медицинскую профилактику неблагоприятного действия потенциально опасной для человека продукции — чистые химические вещества, их растворы и смеси химических веществ, в т. ч. пестициды, доклинические формы лекарственных средств медицинского и ветеринарного применения, пищевые и кормовые добавки. Инструкция не распространяется на проведение испытаний токсичности наноматериалов, готовых лекарственных средств, препаратов ветеринарного назначения, готовой парфюмерно-косметической продукции.

2. Настоящая инструкция устанавливает подходы, схемы и метод испытаний по определению раздражающего действия на слизистые оболочки глаз, обеспечивает получение информации о степени раздражения исследуемого вещества при однократном воздействии, позволяет оценить химическое вещество в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химических веществ (далее — СГС) и минимизировать риск воздействия химического фактора на здоровье человека.

3. Метод, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для специалистов организаций здравоохранения, осуществляющих государственный санитарный надзор, иных учреждений, занимающихся реализацией мероприятий по медицинской профилактике неблагоприятного воздействия химической продукции на здоровье человека.

ГЛАВА 2 ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

1. В настоящей Инструкции используются следующие термины и определения:

- раздражение глаз — появление изменений слизистых оболочек глаза после нанесения тестируемого вещества на переднюю оболочку глаза, которые полностью обратимы в течение 21-го дня после нанесения;

- разъедание (коррозия) слизистых оболочек глаза — появление повреждения глазной ткани или серьезное физическое нарушение зрения после нанесения тестируемого вещества на переднюю оболочку глаза, не проходящее в течение 21 дня после нанесения;

- смесевая химическая продукция (смесь химических веществ) — продукция преднамеренного механического смешения (соединения) двух или более химических веществ, не вступающих друг с другом в химическую реакцию;

- химическое вещество — химический элемент и (или) химическое соединение, находящиеся в естественном состоянии или полученные в результате

производственного процесса, включая любую добавку, необходимую для обеспечения стабильности, и/или примеси, наличие которых обусловлено ходом производственного процесса, но исключая растворитель, который можно отделить без нарушения стабильности химического вещества или его состава;

- химическая продукция — химическое вещество или смесь химических веществ, предназначенные для дальнейшего использования в хозяйственно-бытовых и иных целях;

- SAR (Structure–Activity Relationship) — качественное описание соотношений между структурами химических соединений и их биологической активностью.

ГЛАВА 3 ОБЩИЕ УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Метод испытания *in vivo* по определению раздражающего действия на слизистые оболочки глаз выполняется после анализа доступной существующей информации о веществе: результаты исследований на человеке и/или лабораторных животных, подтверждение раздражающих или разъедающих свойств одного или более веществ со схожей структурой или их смеси, данные о высокой кислотности или щелочности исследуемого вещества и результаты подтвержденных и общепринятых исследований *in vitro* и *ex vivo* по оценке раздражения и разъедания кожи.

2. При недостатке данных, до проведения теста *in vivo* на глазах выполняют последовательные испытания с подтверждением общепризнанных тестов *in vitro* и использованием тестов *in vivo* по оценке разъедания/раздражения кожи, чтобы предположить возможные разъедающие/раздражающие эффекты слизистых оболочек глаз.

3. Исследования *in vivo* выполняют с использованием последовательной стратегии проведения *in vivo* испытания по изучению раздражения и разъедания (коррозии) глаз (далее — стратегия испытаний, приложение 1).

4. Стратегия включает проведение подтвержденных *in vitro* или *ex vivo* испытаний на определение раздражающих или разъедающих (коррозионных) свойств и испытаний *in vivo*, и используется для получения данных о раздражающих или разъедающих (коррозионных) свойствах как для новых, так и для используемых веществ при недостатке соответствующей информации.

5. Условия обращения, проведения экспериментов и выведения лабораторных животных должны соответствовать гуманистическим принципам надлежащей лабораторной практики, изложенным в технических нормативных правовых актах Республики Беларусь.

6. Приготовление растворов, подготовка проб к исследованиям и проведение исследований осуществляют при следующих условиях: температура окружающего воздуха $20 \pm 5^\circ\text{C}$; относительная влажность воздуха не более 80% при $T = 25^\circ\text{C}$; атмосферное давление 84,0–106,7 кПа (630–800 мм рт. ст.).

ГЛАВА 4

СТРАТЕГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ НА РАЗДРАЖЕНИЕ/РАЗЪЕДАНИЕ (КОРРОЗИЮ) ГЛАЗ

1. Последовательная стратегия проведения испытаний на раздражение/разъедание (коррозию) глаз включает следующие обязательные положения:

- избегать ненужного использования животных и минимизировать любые испытания, которые могут привести к тяжелым последствиям для животных;
- использовать информацию о потенциальной способности вещества вызывать раздражение или разъедание (коррозию) глаз до проведения испытания *in vivo* с целью при наличии оснований классифицировать вещество без проведения опытов на лабораторных животных;
- применять стратегию испытаний для тех веществ, для которых исследования ранее не проводились.

2. Последовательность стратегии испытаний заключается в следующем:

- определение необходимости проведения испытания на основании анализа доступной информации как по оценке одиночных параметров (например, предельно высокого значения pH), так и в совокупности;
- обязательное использование имеющихся данных о воздействии вещества на человека и животных до проведения испытаний *in vitro* или *ex vivo*;
- максимальное сокращение/исключение испытаний *in vivo* веществ, обладающих раздражающими/разъедающими (коррозионными) свойствами.

3. Факторы стратегии испытаний

3.1. Оценка существующих данных о воздействии на человека и животных (шаг 1): использование результатов клинических или профессиональных испытаний, историй клинических случаев; одиночных или повторяющихся испытаний по воздействию на слизистые оболочки глаза животных; рассмотрение доступных данных об испытаниях на человека и/или животных, демонстрирующих раздражение/разъедание (коррозию) кожи.

Вещества с известными раздражающими или разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз и вызывающие раздражение или разъедание (коррозию) кожи в глаза животным не вводят и считают раздражающими/или разъедающими (коррозионными) для глаз.

3.2. Анализ взаимосвязи структура-воздействие (SAR) (шаг 2): обязательное использование результатов испытаний веществ со схожей структурой; использование данных о раздражающем или разъедающем (коррозионном) действии подобных веществ или их смесей для предположительных прогнозов о наличии подобных свойств у исследуемого вещества, при этом испытаний не требуется.

Отрицательные результаты исследований веществ со схожей структурой или их смесей не являются доказательством отсутствия раздражающего или разъедающего (коррозионного) действия вещества в рамках последовательной стратегии.

Для выявления раздражающих/разъедающих (коррозионных) воздействий на кожу и глаза должны использоваться только подтвержденные и общепризнанные подходы SAR.

3.3. Физико-химические свойства и химическая реакционная способность (шаг 3): вещества, имеющие экстремальные значения pH (≤ 2 и $\geq 11,5$), могут вызывать сильные местные реакции; при отнесении вещества к едким разъедающим (коррозионным) для глаз по экстремальному значению pH необходимо учитывать его кислотные/щелочные свойства (буферная емкость).

При значениях буферной емкости, указывающих, что вещество может не быть разъедающим (коррозионным) для глаз, проводят дальнейшие исследования с использованием общепризнанных *in vitro* или *ex vivo* тестов (шаги 5 и 6).

3.4. Рассмотрение другой информации о веществе (шаг 4): анализ имеющейся информации о соматической токсичности при перкутанном поступлении и острой кожной токсичности.

Для веществ, токсичных при поступлении через кожу, исследования на глазах решается индивидуально, так как обязательной связи между раздражением/разъеданием (коррозией) на кожу и глаза не существует. Предполагается, что вещество, оказывающее эффект при поступлении перкутанным путем, будет опасным при внесении в глаза.

Данную информацию необходимо рассматривать и учитывать между 2 и 3 этапами.

3.5. Результаты *in vitro* или *ex vivo* испытаний (шаг 5 и 6): вещества, проявившие сильные раздражающие или разъедающие (коррозионные) свойства в подтвержденных и общепринятых *in vitro* или *ex vivo* испытаниях, проведенных для оценки этих специфических свойств для кожи или глаз, на животных не тестируют; предполагается, что такие вещества будут оказывать такое же воздействие и *in vivo*.

При отсутствии подтвержденных и/или общепризнанных испытаний *in vitro* или *ex vivo* этапы 5–6 пропускают и приступают к этапу 7.

3.6. Оценка *in vivo* раздражающих/разъедающих (коррозионных) свойств вещества для кожи (шаг 7): испытания *in vivo* начинают с исследования на одном животном; при получении положительных эффектов — вещество оказывает раздражающее/разъедающее (коррозионное) действие на кожу, дальнейшие испытания не проводят.

При отсутствии в исходном тесте раздражающих/разъедающих (коррозионных) эффектов отрицательную реакцию или раздражающие/разъедающие (коррозионные) свойства подтверждают с использованием двух дополнительных животных с периодом экспозиции 4 ч.

Для подтверждения раздражающего эффекта, полученного в исходном исследовании, подтверждающий тест проводят последовательно или на двух животных одновременно. Наличие тяжелого раздражающего или разъедающего (коррозионного) действия на кожу классифицирует вещество как обладающее раздражающим или разъедающим (коррозионным) действием для глаз при условии, что не существует другой информации, позволяющей сделать альтернативное заключение. В таком случае *in vivo* тест не проводят.

Если вещество не оказывает тяжелого раздражающего или разъедающего (коррозионного) действия на кожу, проводят *in vivo* испытание на слизистых оболочках глаз.

3.7. *In vivo* испытание на слизистых оболочках глаза кроликов начинают с исходного испытания на одном животном. При получении положительных результатов, когда вещество оказывает раздражающее или разъедающее (коррозионное) действие на глаза, дальнейшие испытания не проводят.

В случае отсутствия в исходном тесте тяжелых раздражающих или разъедающих (коррозионных) свойств проводят подтверждающий тест с использованием двух дополнительных животных.

Стратегия проведения испытаний на раздражение/коррозию глаз и оценка результатов приведена в приложении 1.

ГЛАВА 5 ОПИСАНИЕ МЕТОДА

1. Исследуемое вещество вводят однократно в один глаз подопытного животного. Глаз, который не подвергается воздействию вещества, используется в качестве контрольного. Степень разъедания (коррозии) или раздражения глаза оценивается путем подсчета баллов, оценивающих реакцию конъюнктивальной, роговой и радужной оболочек глаза на определенных временных стадиях. Для полной оценки воздействий регистрируются все реакции глаз и негативные соматические реакции. Продолжительность исследования должна быть достаточной для определения обратимости или необратимости воздействий.

2. Животные с признаками агонии должны быть умерщвлены, а вещество оценено соответствующим образом.

3. Подготовительные мероприятия.

3.1. *Выбор вида.* Кролики-альбиносы являются наиболее предпочтительными лабораторными животными. Используются здоровые взрослые молодые особи. Использование других видов или групп должно быть обосновано.

3.2. *Подготовка животного.* Оба глаза каждого лабораторного животного, предварительно отобранного для исследования, осматривают за 24 ч до начала исследования. Животные, у которых наблюдаются раздражение, дефекты глаз или повреждение роговой оболочки, в эксперименте не используются.

3.3. *Условия содержания и кормления.* Животные содержатся отдельно. Температура лабораторной комнаты для кроликов — $20\pm 30^{\circ}\text{C}$, относительная влажность — 30–70%, за исключением времени уборки комнаты (оптимальное значение — 50–60%, освещение — искусственное, в последовательности 12 ч — свет, 12 ч — темнота. При кормлении используется обычная лабораторная диета с неограниченным количеством питьевой воды.

Условия обращения, проведения экспериментов и выведения лабораторных животных из опыта должны соответствовать гуманистическим принципам надлежащей лабораторной практики, изложенным в технических нормативных правовых актах Республики Беларусь.

4. При проведении исследований используют следующее оборудование, материалы, реактивы и т. д.:

- весы лабораторные общего назначения 2-го класса точности (по ГОСТ 24104) с пределом взвешивания 200 г; весы аналитические электронные с пределом допускаемой погрешности $\pm 0,0001$ г; стерилизатор сухожаровой с автоматической регулировкой температуры 100–220°C (по ГОСТ 24437); анализатор потенциометрический с погрешностью измерений pH $\pm 0,1$ (pH-метр)

с набором электродов (по ГОСТ 19881); холодильник бытовой (по ГОСТ 16317); морозильная камера; баня водяная с терморегулятором, позволяющая поддерживать температуру $55 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (по ГОСТ 12026) или инактиватор; бинокулярная лупа, щелевая лампа, биомикроскоп, стаканы химические (50–100 см³), цилиндры (по ГОСТ 1770) и колбы (по ГОСТ 25336) разной вместимости (10; 100; 1000 см³); штативы для пробирок; шпатели стеклянные; стандарт-титры для приготовления образцовых буферных растворов для pH-метрии (по ГОСТ 8.135 ГСИ); бумага индикаторная универсальная (ТУ 6-091181-76); бумага фильтровальная лабораторная (по ГОСТ 12026); вата медицинская гигроскопичная (по ГОСТ 5556); марля медицинская (по ГОСТ 9412); ножницы (по ГОСТ 21241);

- вода дистиллированная и бидистиллированная (по ГОСТ 6709); спирт этиловый ректификат (по ГОСТ 5962); диметилсульфоксид (х.ч.); раствор физиологический (изотонический, стерильный); масло растительное, флуоресцин.

Возможно применение оборудования и материалов с аналогичными техническими и метрологическими характеристиками, а также других препаратов аналогичного назначения для проведения исследований, при их применении следует руководствоваться рекомендациями изготовителя.

5. Исследования проводятся в помещениях, оснащенных приточно-вытяжной вентиляцией и водопроводной водой.

6. Эксперименты с лабораторными животными и изучаемыми препаратами должны производиться работниками в соответствии с требованиями охраны труда, в спецодежде, с использованием индивидуальных средств защиты кожи, органов зрения и дыхания.

7. Процедура испытания

7.1. Исследуемое вещество наносят на конъюнктивальную оболочку одного глаза каждого животного после аккуратного отведения нижнего века от глазного яблока; затем веки осторожно смыкают друг с другом примерно на 1. для того, чтобы избежать потерь исследуемого вещества; глаз, не подвергающийся обработке, используют в качестве контрольного.

7.2. *Промывание.* Глаза животного не промывают в течение 24 ч после нанесения исследуемого вещества, за исключением внесения твердых веществ (п. 8.2) и в случае немедленной реакции коррозии или раздражения; при потребности — промывание может быть проведено по истечении 24 ч.

При необходимости в дополнительных животных используют двух кроликов. Условия промывания глаза фиксируют максимально точно: время процедуры, состав и температура промывочного раствора, продолжительность, объем и скорость нанесения промывочного раствора. Дополнительных

исследований по изучению влияния промывочного раствора на животных, как правило, не проводят.

8. Выбор дозы, подготовка тестируемого образца

8.1. При исследовании жидкостей используется доза, равная 0,1 мл. Введение вещества непосредственно в глаз методом впрыскивания не желательно, жидкий спрей необходимо предварительно собрать в контейнер и затем вносить в глаз в количестве 0,1 мл.

8.2. При исследовании твердых веществ, паст и сыпучих веществ размер исследуемой пробы (объем/масса) составляет 0,1 мл и/или не более 100 мг. Исследуемый материал измельчают до состояния мелкого порошка, упаковывают, измеряют объем/взвешивают. При первом осмотре уточняют, было ли удалено вещество из глаза животного вследствие физиологических процессов, по истечении 1 ч. после обработки допускается промывание глаза слабым соляным раствором или дистиллированной водой.

8.3. Спреи и аэрозоли собирают в контейнер, из которого отбирают проба для внесения в нижнее веко глаза. Исключением являются аэрозоли в герметизированных контейнерах, из которых сложно отобрать пробу по причине их высокой летучести; исследуемое вещество распыляют непосредственно в центр глаза (веко поднимают и придерживают) в течение примерно 1 с. с расстояния 10 см. Расстояние может варьировать в зависимости от состава и давления спрея. Особое внимание обращают на то, чтобы не травмировать глаз напором спрея. В некоторых случаях может возникнуть необходимость оценить механическое повреждение глаза из-за силы впрыскивания.

Дозу аэрозоля определяют следующим образом: вещество распыляют на бумагу через отверстие размером с глаз кролика, помещенное непосредственно перед бумагой (бумагу предварительно взвешивают). Приблизительное количество вещества, введенного в глаз, принимается равным увеличению массы бумаги. Для летучих веществ доза может быть определена путем взвешивания приемного контейнера до и после удаления исследуемого вещества.

9. В соответствии с последовательной стратегией исходное испытание раздражающего/разъедающего (коррозионного) действия на слизистые оболочки глаз в опытах *in vivo* проводят только с использованием одного животного.

При получении результатов, подтверждающих наличие разъедающих (коррозионных) или сильных раздражающих свойств для глаза, дальнейших исследований не проводят.

10. Местную анестезию применяют индивидуально при наличии данных о возможности вызвать боль или полученных болезненных реакциях в предварительных испытаниях. Тип, концентрация и доза анестетика подбираются с учетом исключения его влияния на слизистые оболочки глаза. Контрольный глаз также обезболивают.

11. Подтверждающий тест — *in vivo* исследование на раздражение глаза с использованием дополнительных животных проводят в случае, когда разъедающее (коррозионное) действие в исходном испытании не наблюдалось, и раздражающий или отрицательный эффект необходимо подтвердить

с использованием двух дополнительных животных. При получении в исходном испытании чрезвычайно выраженного раздражения, указывающего на возможное тяжелое (необратимое) поражение в подтверждающем тесте, проводят подтверждающее исследование последовательным способом не на двух дополнительных животных одновременно, а на одном. Если у второго животного обнаруживают разъедающую (коррозионную) или сильную раздражающую реакцию, то дальнейших испытаний не проводят.

12. Продолжительность периода наблюдения должна быть достаточной для полной оценки величины и обратимости наблюдаемых реакций и составляет не менее 21-го дня после введения исследуемого вещества. Эксперимент прекращают при наличии агонии или других необратимых состояний у животных. Если обратимость обнаружена ранее чем через 21 день, эксперимент прекращают на текущей временной стадии.

13. Клинические наблюдения и классификация глазных реакций

13.1. Глаз осматривают через 1; 24; 48 и 72 ч после введения вещества. Эксперимент продолжают до получения необходимой информации. Животные с признаками агонии и необратимыми поражениями глаз: прорыв или значительное изъязвление роговой оболочки, кровь в передней области глаза, 4-я степень мутности роговой оболочки, сохраняющаяся в течение 48 ч., отсутствие реакции на свет (реакция радужной оболочки 2 степени), сохраняющееся в течение 72 ч, изъязвление конъюнктивальной оболочки, некроз конъюнктивальной или мигательной оболочки, сползание оболочки; умерщвляют гуманным способом и оценивают вещество соответственно.

13.2. Животных с отсутствием поражения умерщвляют не ранее чем через 3 дня после обработки. Животных с легкими или средними поражениями наблюдают в течение 21-го дня, до прекращения эксперимента. Наблюдения проводят на 7; 14 и 21-й день для определения вида поражений и их обратимости или необратимости.

13.3. Поражения глаза (конъюнктивальной, роговой и радужной оболочки), другие поражения глаз (помутнение) или негативные соматические реакции регистрируют во время каждого осмотра (приложение 2).

ГЛАВА 6 ПОДГОТОВКА ОТЧЕТА

1. Все реакции раздражения глаза регистрируют 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 воздействия тестируемого материала. Индивидуальные реакции должны рассматриваться как опорные величины, имеющие значение только в сочетании с полным описанием и оценкой всех наблюдений.

2. Отчет о проведении испытания должен содержать следующую информацию:

2.1. Логическое обоснование 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;
- описание кожных испытаний *in vivo*, включая полученные результаты;
- анализ совокупности существующих данных для проведения испытания *in vivo*.

2.2. Подробное описание изучаемого вещества:

- идентификационные данные (например, № CAS, источник, степень чистоты, известные примеси, № партии);
- физическое состояние и физико-химические свойства (например, pH, летучесть, растворимость, устойчивость, реакционная способность с водой);
- если это смесь, то состав и соответствующее процентное содержание компонентов.

2.3. Описание используемого растворителя:

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

2.4. Характеристика животных, используемых в эксперименте:

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

2.5. Результаты:

- описание метода, используемого для регистрации реакций раздражения на каждой временной стадии (например, использование щелевой лампы, биомикроскопа, флуоресцеина);
- сбор и занесение в таблицу данных о проявлении у каждого животного реакций раздражения/разъедания (коррозии) на каждой отмечаемой временной отметке до удаления каждого животного из эксперимента (приложение 2);
- описание природы и степени выявленных реакций раздражения/коррозии (приложение 2);
- описание других поражений глаза (например, васкуляризация, образование сосудистого кератита, спайки, окрашивание);
- описание не глазных местных и негативных соматических реакций и результаты гистопатологических исследований;
- обсуждение результатов.

3. Интерпретация результатов

3.1. Экстраполяция результатов исследований раздражения глаз у животных на человека возможна в ограниченной степени. Во многих случаях кролики-альбиносы более чувствительны к коррозии и раздражению глаз, чем люди.

3.2. Важно, чтобы на интерпретацию результатов не повлияло раздражение, являющееся результатом вторичной инфекции.

Стратегия испытаний на раздражение/коррозию глаз
и оценка результатов

Показатели→	Верхний предел→	Итог
<i>1.1. Существующие данные для человека и животных о воздействии на глаза</i>		
Тяжелые поражения глаз	Наличие разъедающих (коррозионных) свойств	Испытания не нужны
Раздражение глаз	Наличие раздражающих свойств	Испытания не нужны
Отсутствие раздражения или разъедания (коррозии) глаз	Отсутствие раздражающих или разъедающих (коррозионных) свойств	Испытания не нужны
<i>1.2. Существующие данные для человека и животных о воздействии на кожу</i>		
Разъедание (коррозия) кожи	Принимается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Испытания не нужны
Тяжелое раздражение кожи	Принимается раздражающим для глаз	Испытания не нужны
<i>2. Проведение оценки SAR коррозии/раздражения глаз</i>		
Предсказание тяжелых поражений глаз	Вещество считается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Испытания не нужны
Предсказание появления раздражения глаз	Вещество считается обладающим раздражающими свойствами для глаз	Испытания не нужны
Предсказание разъедания (коррозии) для кожи	Вещество принимается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Испытания не нужны
<i>3. Измерение pH (оценка буферной емкости, если это существенно)</i>		
pH ≤ 2 или pH ≥ 11,5 (с большой буферной емкостью, если это существенно)	Вещество принимается обладающим разъедающими (коррозионными)	Испытания не нужны

2 < pH < 11,5 или pH ≤ 2 или pH ≥ 11,5 (с низкой или отсутствующей буферной емкостью, если это существенно)	свойствами для глаз	
<i>4. Оценка соматической токсичности при поступлении перкутанным путем</i>		
Очень токсичное в концентрациях для испытания на глазах	Вещество будет слишком токсичным для проведения испытания	Испытания не нужны
<i>5. Проведение подтвержденных и общепризнанных испытаний in vitro и ex vivo по определению разъедающих (коррозионных) свойств при воздействии на глаз</i>		
Разъедающая (коррозионная) реакция	Вещество признается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Дальнейших испытаний не требуется
Не обладает разъедающими (коррозионными) свойствами	Вещество не обладает разъедающими (коррозионными) свойствами или <i>in vitro</i> и <i>ex vivo</i> испытания не доступны	
<i>6. Проведение подтвержденных и общепризнанных испытаний in vitro и ex vivo по определению раздражающих свойств при воздействии на глаз</i>		
Реакция раздражения	Вещество признается обладающим раздражающими свойствами для глаз	Дальнейших испытаний не требуется
Не обладает раздражающим действием	Вещество не является раздражающим или <i>in vitro</i> и <i>ex vivo</i> испытания на раздражение глаз не доступны	
<i>7. Экспериментальная оценка in vivo раздражения/разъедания (коррозии) кожи</i>		
Коррозионная или тяжелая реакция раздражения	Признается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Дальнейших испытаний не требуется
Не вызывает разъедание (коррозию) или тяжелое	Не признается обладающим	Дальнейших испытаний не требуется

раздражение кожи	разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	
<i>8. Проведение исходного теста in vivo на глаза кролика с использованием одного животного</i>		
Тяжелые поражения глаз	Вещество признается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Дальнейших испытаний не требуется
Отсутствие серьезных поражений или реакции	Вещество не признается обладающим разъедающими (коррозионными) свойствами для глаз	Дальнейших испытаний не требуется
<i>9. Проведение подтверждающего теста с использованием одного или двух дополнительных животных</i>		
Разъедание (коррозия) или раздражение	Признается разъедающим (коррозионным) или раздражающим для глаз	Дальнейших испытаний не требуется
Отсутствие разъедания (коррозии) или раздражения	Признается не обладающим разъедающими (коррозионными) или раздражающими свойствами для глаз	Дальнейших испытаний не требуется

Классификация глазных поражений

№ п/п	Степень поражения	Уровень классификации
<i>Роговая оболочка</i>		
Мутность: степень мутности (по наиболее затемненной области)		
1	Отсутствие язв и мутности	0
2	Разрозненные или рассеянные области мутности (отличные от легкой матовости или обычного блеска); элементы радужной оболочки видны хорошо	1
3	Легко различимая полупрозрачная область; элементы радужной оболочки слегка затенены	2
4	Перламутровая область; элементы радужной оболочки не видны; размер зрачков едва различим	3
5	Матовая область; радужная оболочка не различима сквозь мутность	4
Возможный максимум		4
<i>Радужная оболочка</i>		
	Обычная	0
	Явно заметные рубцы, скопления, припухлость, умеренная окологорювичная гиперемия или инъекция, реакция радужной оболочки на свет (замедленная реакция считается эффектом)	1
	Кровотечение, серьезное разрушение, отсутствие реакции на свет	2
Возможный максимум		2
<i>Конъюнктивальная оболочка</i>		
Покраснение (относится к пальпербальной и бульбарной конъюнктивальной оболочкам, исключая роговую и радужную оболочки)		
	Обычная	0
	Некоторые кровеносные сосуды переполнены кровью (инъекция)	1
	Рассеянный, кровавый цвет; некоторые сосуды с трудом различимы	2
	Рассеянная говяжья краснота	3
Возможный максимум		3
<i>Хемоз</i>		
Припухлость (относится к векам и мигательным оболочкам)		
	Обычная	0

	Некоторая припухлость, больше обычной	1
	Очевидная припухлость, частичный выворот века	2
	Припухлость, веки наполовину закрыты	3
	Припухлость, веки закрыты более чем наполовину	4
	Возможный максимум	4