



virtual
libre y gratuito
requiere inscripción

CAPACITACIONES ICCAS

SEMINARIO

Ciencias Regulatorias: Métodos alternativos para productos formulados

DESDE EL MARTES 4 DE OCTUBRE
HASTA EL JUEVES 20 DE OCTUBRE

Más información:
info@iccas.org.ar
www.iccas.org.ar

CON EL APOYO DE:









Toxicidad Aguda

Oral, Dérmica e Inhalatoria

*clasificación de mezclas basándose en datos
disponibles sin generar datos experimentales
específicos*





SGA – Peligros para la Salud

TOXICIDAD AGUDA ORAL

DL50 mg/kg	5	50	300	2000	5000	
OMS 2009	Clase Ia Extremadamente peligroso	Clase Ib Altamente peligroso	Clase II Moderadamente peligroso		Clase III Ligeramente peligroso	Clase U Producto que normalmente no ofrece peligro
SGA 2021	Categoría 1 Mortal 	Categoría 2 Mortal 	Categoría 3 Tóxico 	Categoría 4 Nocivo 	Categoría 5 Puede ser nocivo	No clasificable

SGA – Peligros para la Salud

TOXICIDAD AGUDA DERMAL

DL50 mg/kg	50	200	1000	2000	5000	
OMS 2009	Clase Ia Extremadamente peligroso	Clase Ib Altamente peligroso	Clase II Moderadamente peligroso		Clase III Ligeramente peligroso	Clase U Producto que normalmente no ofrece peligro
SGA 2021	Categoría 1 Mortal 	Categoría 2 Mortal 	Categoría 3 Tóxico 	Categoría 4 Nocivo 	Categoría 5 Puede ser nocivo	No clasificable



Toxicidad aguda – Clasificación de mezclas

- ✓ Ausencia de datos experimentales específicos
 - ✓ Principios de extrapolación
 - ✓ Cálculo: estimación de la toxicidad aguda (ETA)



Toxicidad aguda – Clasificación de mezclas

- ✓ Ausencia de datos experimentales específicos
 - ✓ Principios de extrapolación
 1. *Variación entre lotes*
 2. *Dilución*
 3. *Concentración*
 4. *Extrapolación de una categoría de peligro para una 3ª mezcla*
 5. *Mezclas esencialmente similares*



Toxicidad aguda – Clasificación de mezclas: extrapolación

1. *Variación entre lotes*

- ✓ La toxicidad de un lote obtenida a partir de un ensayo será equivalente a la de otro lote del mismo producto, no estudiado, siempre que obtenido del mismo fabricante o bajo su control



Toxicidad aguda – Clasificación de mezclas: extrapolación

2. Dilución

- ✓ A partir de una mezcla ya evaluada para la misma mezcla diluida, siempre que el diluyente pertenezca a la misma o mejor categoría de peligro que el componente menos tóxico de la mezcla original

	mezcla A	mezcla A diluida
Componente 1 Cat 1	30%	15%
Componente 2 Cat 2	70%	35%
Diluyente Cat 2	-	50%



Toxicidad aguda – Clasificación de mezclas: extrapolación

3. Concentración (sólo mezclas Cat 1)

- ✓ A partir de una mezcla ya evaluada que pertenezca a Cat 1 (peor categoría de peligro) para la misma mezcla si se incrementa la concentración de componentes que pertenezcan a la peor categoría de peligro

	mezcla A Cat 1	mezcla A concentrada Cat 1
Componente 1 Cat 1	70%	90%
Componente 2 Cat 2	30%	10%

Toxicidad aguda – Clasificación de mezclas: extrapolación

4. Extrapolación de una misma categoría para una 3ª mezcla

- ✓ Tres mezclas (A, B y C) con componentes idénticos, A y B fueron evaluadas y pertenecen a la misma categoría de peligro, esa categoría se extrapola para la mezcla C si los componentes se encuentran en concentraciones intermedias entre A y B

	mezcla A	mezcla C	Mezcla B
Componente 1 Cat 1	30%	25%	20%
Componente 2 Cat 2	20%	15%	10%
H ₂ O	50%	60%	70%

Toxicidad aguda – Clasificación de mezclas: extrapolación

5. Mezclas esencialmente similares

- ✓ Los componentes similares en concentración similar
- ✓ Los componentes diferentes
 - ✓ en concentraciones similares
 - ✓ pertenecen a la misma categoría de peligro

	mezcla A + B	mezcla A + C
Componente A Cat 1	30%	30%
Componente B Cat 2	70%	-
Componente C Cat 2	-	70%



Toxicidad aguda – Clasificación de mezclas

- ✓ Ausencia de datos experimentales específicos
 - ✓ Principios de extrapolación
 - ✓ Cálculo: estimación de la toxicidad aguda (ETA)



Toxicidad aguda – Clasificación de mezclas

- ✓ Ausencia de datos experimentales específicos

- ✓ Cálculo: estimación de la toxicidad aguda (ETA)
 1. *Datos disponibles para todos los componentes*

 2. *Total de componente(s) de toxicidad desconocida en concentración $\leq 10\%$*

 3. *Total de componente(s) de toxicidad desconocida $> 10\%$*



Toxicidad aguda- Clasificación de mezclas: cálculo de estimación de la toxicidad aguda (ETA)

- ✓ Todos los otros componentes en concentraciones $\geq 1\%$ son considerados relevantes para el cálculo de la ETA
- ✓ Los componentes que se consideran no tóxicos (agua) no se consideran para el cálculo de la ETA



Toxicidad aguda- Clasificación de mezclas: cálculo de estimación de la toxicidad aguda (ETA)

Cuando no se dispone de la DL_{50}/CL_{50} pero tenemos:

✓ *la categoría de peligro según*

SGA

✓ *un rango de valor para la*

DL_{50}/CL_{50}

→ se realizará la conversión según la tabla

Tabla 3.1.2: Conversión de un rango de valores de toxicidad aguda obtenidos experimentalmente (o categorías de peligro de toxicidad aguda) en estimaciones puntuales de toxicidad aguda para su uso en las fórmulas de clasificación de las mezclas

Vías de exposición	Rango de valores experimentales de toxicidad aguda o categoría de clasificación (véase Nota 1)	Estimación puntual obtenida de toxicidad aguda (véase Nota 2)
Ingestión (mg/kg de peso corporal)	0 < Categoría 1 ≤ 5	0,5
	5 < Categoría 2 ≤ 50	5
	50 < Categoría 3 ≤ 300	100
	300 < Categoría 4 ≤ 2000	500
	2000 < Categoría 5 ≤ 5000	2500
Cutánea (mg/kg de peso corporal)	0 < Categoría 1 ≤ 50	5
	50 < Categoría 2 ≤ 200	50
	200 < Categoría 3 ≤ 1000	300
	1000 < Categoría 4 ≤ 2000	1100
	2000 < Categoría 5 ≤ 5000	2500
Gases (ppmV)	0 < Categoría 1 ≤ 100	10
	100 < Categoría 2 ≤ 500	100
	500 < Categoría 3 ≤ 2500	700
	2500 < Categoría 4 ≤ 20000	4500
	<i>Categoría 5 - Véase la nota de pie de página en 3.1.2.5</i>	
Vapores (mg/l)	0 < Categoría 1 ≤ 0,5	0,05
	0,5 < Categoría 2 ≤ 2,0	0,5
	2,0 < Categoría 3 ≤ 10,0	3
	10,0 < Categoría 4 ≤ 20,0	11
	<i>Categoría 5 - Véase la nota de pie de página en 3.1.2.5</i>	
Polvo/niebla (mg/l)	0 < Categoría 1 ≤ 0,05	0,005
	0,05 < Categoría 2 ≤ 0,5	0,05
	0,5 < Categoría 3 ≤ 1,0	0,5
	1,0 < Categoría 4 ≤ 5,0	1,5
	<i>Categoría 5 - Véase la nota de pie de página en 3.1.2.5</i>	



Toxicidad aguda- Clasificación de mezclas: cálculo de estimación de la toxicidad aguda (ETA)

Alternativamente, se puede estimar un valor de DL_{50}/CL_{50} a partir de:

1. *Extrapolación de una vía de exposición para otra*
2. *Datos de exposición en humanos*
3. *Otros estudios que hayan mostrado efectos agudos*
4. *Extrapolación a partir de sustancias análogas*



Toxicidad aguda- Clasificación de mezclas: cálculo de estimación de la toxicidad aguda (ETA)

- ✓ Si contamos con la clasificación de peligro de todos los componentes de una mezcla y todos poseen la misma categoría de peligro
 - la mezcla se clasificará en esa categoría
 - no se necesita cálculo

Toxicidad aguda- Clasificación de mezclas: cálculo de estimación de la toxicidad (ETA)

$$\frac{100}{ETA_{mezcla}} = \sum_n \frac{C_i}{ETA_i}$$

donde:

- C_i = concentración del componente i;
- n = número de componentes, variando i de 1 a n;
- ETA_i = estimación de toxicidad aguda del componente i;

Datos disponibles para todos los componentes

	%	DL ₅₀
Componente 1	30%	1500
Componente 2	30%	1000
Componente 3	40%	500

$$\frac{100\%}{ETA_{mezcla}} = \frac{30\%}{1500} + \frac{30\%}{1000} + \frac{40\%}{500}$$

$$\frac{100\%}{ETA_{mezcla}} = 0.13 \quad \quad \quad \mathbf{ETA_{mezcla} = 769}$$

Total de componente(s) de toxicidad desconocida ≤ 10% *

	%	DL ₅₀
Componente 1	20%	1500
Componente 2	30%	1000
Componente 3	40%	500
Componente 4	10%	?

$$\frac{100\%}{ETA_{mezcla}} = \frac{20\%}{1500} + \frac{30\%}{1000} + \frac{40\%}{500}$$

$$\frac{100\%}{ETA_{mezcla}} = 0.123 \quad \quad \quad \mathbf{ETA_{mezcla} = 813}$$

(10% de toxicidad desconocida)

*La mezcla se clasifica basándose en los componentes de toxicidad conocida, con la mención del % de componentes de toxicidad desconocida



Toxicidad aguda- Clasificación de mezclas: cálculo de estimación de la toxicidad aguda (ETA)

$$\frac{100 - (\sum C_{\text{desconocido}} \text{ si } > 10\%)}{ETA_{\text{mezcla}}} = \sum_n \frac{C_i}{ETA_i}$$

donde:

- C_i = concentración del componente i;
- n = número de componentes, variando i de 1 a n;
- ETA_i = estimación de toxicidad aguda del componente i;

*La mezcla se clasifica basándose en los componentes de toxicidad conocida, con la mención del % de componentes de toxicidad desconocida

Total de componente(s) de toxicidad desconocida > 10%*

	%	DL ₅₀
Componente 1	20%	1500
Componente 2	30%	1000
Componente 3	40%	500
Componente 4	9%	?
Componente 5	5%	?

$$\frac{100\% - (9\% + 5\%)}{ETA_{\text{mezcla}}} = \frac{16\%}{1500} + \frac{30\%}{1000} + \frac{40\%}{500}$$

$$\frac{100\%}{ETA_{\text{mezcla}}} = 0.12$$

$$ETA_{\text{mezcla}} = 833 \text{ (14\% toxicidad desconocida)}$$



Toxicidad aguda – Clasificación de mezclas

- ✓ Ausencia de datos experimentales específicos
 - ✓ Principios de extrapolación
 1. *Variación entre lotes*
 2. *Dilución*
 3. *Concentración*
 4. *Extrapolación de una misma categoría para una 3ª mezcla*
 5. *Mezclas esencialmente similares*

- ✓ Cálculo: estimación de la toxicidad aguda (ETA)
 1. *Datos disponibles para todos los componentes*
 2. *Total de componente(s) de toxicidad desconocida en concentración $\leq 10\%$*
 3. *Total de componente(s) de toxicidad desconocida $> 10\%$*



virtual
libre y gratuito
requiere inscripción

CAPACITACIONES ICCAS

SEMINARIO

Ciencias Regulatorias: Métodos alternativos para productos formulados

DESDE EL MARTES 4 DE OCTUBRE
HASTA EL JUEVES 20 DE OCTUBRE

Más información:
info@iccas.org.ar
www.iccas.org.ar

CON EL APOYO DE:







Corrosión/Irritación Cutánea

*clasificación de mezclas basándose en datos disponibles sin
generar datos experimentales específicos*



Corrosión/Irritación Cutánea– Clasificación según el SGA

	Cat.1 (Sub Cat. 1A, 1B, 1C)	Cat. 2	Cat. 3
SGA 2021	<p>Destrucción tisular, necrosis de la epidermis hasta la dermis, en al menos 1 animal, exposición \leq 4 horas</p> <p>PELIGRO</p>  <p>Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares</p>	<p>Valor medio¹ de eritema o edema, en las primeras 72 hs, de $\geq 2.3 \leq 4$, en al menos 2/3 animales</p> <p>Inflamación persistente en 2/3 animales a los 14 días de exposición</p> <p>ATENCIÓN</p>  <p>Provoca irritación cutánea</p>	<p>Valor medio¹ de eritema o edema, en las primeras 72 hs, de $\geq 1.5 < 2.3$, en al menos 2/3 animales</p> <p>ATENCIÓN</p> <p>Provoca una leve irritación cutánea</p>

¹ criterios según OCDE 404



Corrosión/Irritación Cutánea – Clasificación de mezclas cuando no se dispone de datos experimentales

- ✓ Mezcla con valores de pH extremos ≤ 2 y ≥ 11.5
- ✓ Principios de extrapolación
- ✓ Regla de la adición / No aplica la regla de la adición



Corrosión/Irritación Cutánea – Clasificación de mezclas

- ✓ Ausencia de datos experimentales específicos
 - ✓ Principios de extrapolación
 1. *Variación entre lotes*
 2. *Dilución*
 3. *Concentración*
 4. *Extrapolación de una misma categoría para una 3ª mezcla*
 5. *Mezclas esencialmente similares*



Corrosión/Irritación Cutánea– Clasificación de mezclas: extrapolación

Variación entre lotes

- ✓ El potencial corrosivo/irritante para la piel de un lote se considera equivalente al de otro lote del mismo producto obtenido por el mismo fabricante o bajo su control

Corrosión/Irritación Cutánea– Clasificación de mezclas: extrapolación

Dilución

- ✓ A partir de una mezcla ya evaluada para la misma mezcla diluida, siempre que el diluyente pertenezca a la misma o mejor categoría que el componente menos irritante de la mezcla original

	mezcla A	mezcla A diluida
Componente 1 Cat 1	30%	15%
Componente 2 Cat 2	70%	35%
Diluyente Cat 2	-	50%

Corrosión/Irritación Cutánea– Clasificación de mezclas: extrapolación

Concentración (sólo mezclas Cat 1)

- ✓ A partir de una mezcla ya evaluada que cause corrosión cutánea para la misma mezcla si se incrementa la concentración de componentes que causen corrosión cutánea.

	mezcla A Cat 1	mezcla A concentrada Cat 1
Componente 1 Cat 1	70%	90%
Componente 2 Cat 2	30%	10%



Corrosión/Irritación Cutánea– Clasificación de mezclas: extrapolación

Extrapolación de una misma categoría para una 3ª mezcla

- ✓ Tres mezclas (A, B y C) con componentes idénticos, A y B fueron evaluadas y pertenecen a la misma categoría, esa categoría se extrapola para la mezcla C si los componentes se encuentran en concentraciones intermedias entre A y B

	mezcla A	mezcla C	Mezcla B
Componente 1 Cat 1	30%	25%	20%
Componente 2 Cat 2	20%	15%	10%
H ₂ O	50%	60%	70%



Corrosión/Irritación Cutánea– Clasificación de mezclas: extrapolación

Mezclas esencialmente similares

- ✓ Los componentes similares se encuentran en concentración similar
- ✓ Los componentes diferentes se encuentran en concentraciones similares y pertenecen a la misma categoría.

	mezcla A + B	mezcla A + C
Componente A- Cat 1	30%	30%
Componente B- Cat 2	70%	-
Componente C - Cat 2	-	70%



Corrosión/Irritación Cutánea– Clasificación de mezclas

- ✓ Ausencia de datos experimentales específicos
 - ✓ Regla de la adición
 - ✓ *Componentes no corrosivos sólo considerados en concentración $\geq 1\%$*
 - ✓ *Componentes corrosivos considerados aún en concentración $< 1\%$*
 - ✓ *No aplica la regla de la adición*

Corrosión/Irritación Cutánea– Clasificación de mezclas: regla de la adición

Tabla 3.2.3: Concentración de componentes de una mezcla clasificada en las Categorías 1, 2 o 3 que determinarían la clasificación de la mezcla como corrosiva/irritante para la piel (Categorías 1, 2 o 3)

Suma de componentes clasificados en:	Concentración que determina la clasificación de una mezcla como:		
	Corrosiva para la piel	Irritante para la piel	
	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3
Categoría 1	$\geq 5\%$	$\geq 1\%$ pero $< 5\%$	
Categoría 2		$\geq 10\%$	$\geq 1\%$ pero $< 10\%$
Categoría 3			$\geq 10\%$
$(10 \times \text{Categoría 1}) + \text{Categoría 2}$		$\geq 10\%$	$\geq 1\%$ pero $< 10\%$
$(10 \times \text{Categoría 1}) + \text{Categoría 2} + \text{Categoría 3}$			$\geq 10\%$

componentes corrosivos $\geq 1\%$

componentes corrosivos $< 1\%$



Corrosión/Irritación Cutánea – Clasificación de mezclas: cuando no se aplica la regla de la adición

Tabla 3.2.4: Concentración de componentes de una mezcla que determinarían su clasificación como corrosiva/irritante para la piel cuando no se aplica la regla de adición

Componente:	Concentración	Mezcla clasificada como:
Ácido con $\text{pH} \leq 2$	$\geq 1 \%$	Categoría 1
Base con $\text{pH} \geq 11,5$	$\geq 1 \%$	Categoría 1
Otro componente corrosivo (Categoría 1)	$\geq 1 \%$	Categoría 1
Otro componente irritante (Categoría 2/3) incluidos ácidos y bases	$\geq 3 \%$	Categoría 2/3

Mezclas que contengan ácidos y bases fuertes, sales inorgánicas, aldehídos, fenoles y tensioactivos

Corrosión/Irritación Cutánea– Clasificación de mezclas

- ✓ Ausencia de datos experimentales específicos
 - ✓ Principios de extrapolación
 1. *Variación entre lotes*
 2. *Dilución*
 3. *Concentración*
 4. *Extrapolación de una misma categoría para una 3ª mezcla*
 5. *Mezclas esencialmente similares*
 - ✓ Regla de la adición
 - ✓ Componentes no corrosivos sólo considerados en concentración $\geq 1\%$
 - ✓ Componentes corrosivos considerados aún en concentración $<1\%$
 - ✓ No aplica la regla de la adición



virtual
libre y gratuito
requiere inscripción

CAPACITACIONES ICCAS

SEMINARIO

Ciencias Regulatorias: Métodos alternativos para productos formulados

DESDE EL MARTES 4 DE OCTUBRE
HASTA EL JUEVES 20 DE OCTUBRE

Más información:
info@iccas.org.ar
www.iccas.org.ar

CON EL APOYO DE:

