

32004L0073

30.4.2004

EUROOPA LIIDU TEATAJA

L 152/1

KOMISJONI DIREKTIIV 2004/73/EÜ,

29. aprill 2004,

millega kohandatakse kahekümne üheksandat korda tehnika arenguga nõukogu direktiivi 67/548/EMÜ ohtlike ainete liigitamist, pakendamist ja märgistamist käsitlevate õigusnormide ühtlustamise kohta

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA ÜHENDUSTE KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Ühenduse asutamislepingut,

võttes arvesse nõukogu 27. juuni 1967. aasta direktiivi 67/548/EMÜ ohtlike ainete liigitamist, pakendamist ja märgistamist käsitlevate õigusnormide ühtlustamise kohta, ⁽¹⁾ eriti selle artiklit 28,

ning arvestades järgmist:

- (1) Direktiivi 67/548/EMÜ I lisa sisaldab ohtlike ainete nimekirja koos iga aine liigitamise ja märgistamise üksikasjadega. Seda nimekirja on vaja ajakohastada, et see sisaldaks teatatud uusi aineid ja muid olemasolevaid aineid, ning kohandada olemasolevaid kirjeid tehnika arenguga, näiteks kehtestades teatavatele ainetele kontsentratsioonipiirid keskkonnas. Sellest tulenevalt on samuti vaja kustutada teatavaid aineid käsitlevad kirjed ja jagada osadeks mõned kirjed, kuna klassifikatsiooni ei kohaldata enam kõikide nendes kirjetes olevate ainete suhtes. Tuleks muuta 1,3-butadieeni sisaldavate ainete märgistamist, võtmaks arvesse seda, et nimetatud aine klassifitseeritakse käesoleva direktiivi kohaselt mutageenina.
- (2) Direktiivi 67/548/EMÜ V lisas on sätestatud ainete ja valmististe füüsilis-keemiliste omaduste, mürgisuse ning ökotoksilisuse määramise meetodid. Vastavalt nõukogu 24. novembri 1986. aasta direktiivile 86/609/EMÜ (katseteks ja muudel teaduslikel eesmärkidel kasutatavate loomade kaitsega seotud liikmesriikide õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta) ⁽²⁾ on vaja muuta

kõnealust lisa, et vähendada katsetes kasutatavate loomade arvu miinimumini. Peatükkides B.1, B.4, B.5, B.31 ja B.35 toodud subkroonilise suukaudse mürgisuse meetodid tuleks uuesti üle vaadata. Lisaks sellele tuleks lisada V lissasse peatükk B.42, et teha kättesaadavaks subkroonilist suukaudset mürgisust käsitlev täiustatud meetod. Lõpuks lisatakse füüsikalise-keemilise omadusi käsitlev peatükk A.21, subkroonilist suukaudset mürgisust käsitlev peatükk B.43 ning keskkonnamürgisust käsitlevad peatükid C.21–C.24, et võimaldada kindlaks määrata omadused, mida ei ole juba piisavalt käsitletud V lisa meetodites.

- (3) Käesolevas direktiivis sätestatud meetmed on kooskõlas ohtlike ainete ja valmististe tehniliste kaubandustõkete kõrvaldamist käsitlevaid direktiive tehnika arenguga kohandava komitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA DIREKTIIVI:

Artikkel 1

Direktiivi 67/548/EMÜ muudetakse järgmiselt:

1. I lisa muudetakse järgmiselt:

- a) eessõna märkus K asendatakse lisa 1A tekstiga;
- b) käesoleva direktiivi lisa 1B kirjetele vastavad kirjed asendatakse nimetatud lisa tekstiga;
- c) käesoleva direktiivi lisa 1C kirjed lisatakse vastavalt direktiivi 67/548/EMÜ I lisa kirjete järjestusele;
- d) jäetakse välja kirjed, mille indeksi numbrid on 604-050-00-X, 607-050-00-8, 607-171-00-6 ja 613-130-00-3;

⁽¹⁾ EÜT 196, 16.8.1967, lk 1. Direktiivi on viimati muudetud määrusega (EÜ) nr 807/2003 (ELT L 122, 16.5.2003, lk 36).

⁽²⁾ EÜT L 358, 18.12.1986, lk 1. Direktiivi on viimati muudetud Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiviga 2003/65/EÜ (ELT L 230, 16.9.2003, lk 32).

- e) asendatakse kirje, mille indeksi number on 048-002-00-0, käesoleva direktiivi lisa 1D kirjetega, mille indeksi numbrid 048-002-00-0 ja 048-011-00-X;
- f) asendatakse kirje, mille indeksi number on 609-006-00-3, käesoleva direktiivi lisa 1D kirjetega, mille indeksi numbrid 609-006-00-3 ja 609-065-00-5;
- g) asendatakse kirje, mille indeksi number on 612-039-00-6, lisa 1D kirjetega, mille indeksi numbrid 612-039-00-6 ja 612-207-00-9.

2. V lisa muudetakse järgmiselt:

- a) lisatakse käesoleva direktiivi lisa 2A tekst peatükina A.21;
- b) peatükk B.1 *bis* asendatakse käesoleva direktiivi lisa 2B tekstiga;
- c) peatükk B.1 *tris* asendatakse käesoleva direktiivi lisa 2C tekstiga;
- d) peatükk B.4 asendatakse käesoleva direktiivi lisa 2D tekstiga;
- e) peatükk B.5 asendatakse käesoleva direktiivi lisa 2E tekstiga;
- f) peatükk B.31 asendatakse käesoleva direktiivi lisa 2F tekstiga;
- g) peatükk B.35 asendatakse käesoleva direktiivi lisa 2G tekstiga;
- h) lisatakse käesoleva direktiivi lisa 2H tekst peatükkidena B.42 ja B.43;

- i) lisatakse käesoleva direktiivi lisa 2I tekst peatükkidena C.21 ja C.24.

Artikkel 2

1. Liikmesriigid jõustavad käesoleva direktiivi järgimiseks vajalikud õigusnormid hiljemalt 31. oktoobriks 2005. Nad edastavad kõnealuste sätete teksti ning kõnealuste sätete ja käesoleva direktiivi vahelise vastavustabeli viivitamata komisjonile. Kui liikmesriigid need normid vastu võtavad, lisavad nad nendesse või nende ametliku avaldamise korral nende juurde viite käesolevale direktiivile. Sellise viitamise viisi näevad ette liikmesriigid.

2. Liikmesriigid edastavad komisjonile käesoleva direktiiviga reguleeritavas valdkonnas vastuvõetavate siseriiklike põhiliste õigusnormide teksti.

Artikkel 3

Käesolev direktiiv jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Artikkel 4

Käesolev direktiiv on adresseeritud liikmesriikidele.

Brüssel, 29. aprill 2004

Komisjoni nimel

komisjoni liige

Margot WALLSTRÖM

LISA 1A

“Märkus K:

Ainet ei pea liigitama kantserogeenseks ega mutageenseks, kui saab tõendada, et aine sisaldab alla 0,1 massiprotsendi 1,3-butadieeni (EINECSi nr 203-450-8). Kui ainet ei liigitata kantserogeenseks ega mutageenseks, kohaldatakse selle suhtes vähemalt S-lauseid (2-)9-16. Käesolev märkus kehtib ainult teatavate I lisas esitatud komplekssete naftast saadud ainete puhul.”

LISA 1B

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
"006-005-00-4	tiraam tetrametüül-tiuraamdisulfiid		205-286-2	137-26-8	Xn; R20/22-48/22 Xi; R36/38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-36/38-43-48/22-50/53 S: (2-26-36/37-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/22-36/38-43-48/22-50/53 20 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R36/38-43-48/22-50/53 10 % ≤ C < 20 %: Xn, N; R43-48/22-50/53 2,5 % ≤ C < 10 %: Xi, N; R43-50/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi, N; R43-51/53 0,25 % ≤ C < 1 %: N; R51/53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52/53	
006-006-01-7	vesiniktsüaniid ... % vesiniktsüaniidhape ... %	B	200-821-6	74-90-8	T+; R26/27/28 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-50/53 S: (1/2-7/9-16-36/37-38-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R26/27/28-50-53 7 % ≤ C < 25 %: T+, N; R26/27/28-51-53 2,5 % ≤ C < 7 %: T, N; R23/24/25-51-53 1 % ≤ C < 2,5 %: T, N; R23/24/25-52-53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21/22-52-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/21/22	
006-012-00-2	tsiraam (ISO) tsink-bis dimetüülditiokarbamaat		205-288-3	137-30-4	T+; R26 Xn; R22-48/22 Xi; R37-41 R43 N; R50-53	T+; N R: 22-26-37-41-43-48/22-50/53 S: (1/2-22-26-28-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R22-26-37-41-43-48/22-50-53 20 % ≤ C < 25 %: T+, N; R26-37-41-43-48/22-50-53 10 % ≤ C < 20 %: T+, N; R26-41-43-48/22-50-53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R26-36-43-50-53 5 % ≤ C < 7 %: T, N; R23-36-43-50-53 1 % ≤ C < 5 %: T, N; R23-43-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R20-50-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn, N; R20-51-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
006-021-00-1	linuroon (ISO) 3-(3,4-diklorofenüül)-1-metoksü-1-metüülurea	E	206-356-5	330-55-2	Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 Carc. Cat. 3; R40	T; N R: 61-22-40-48/22-62-50/53 S: 53-45-60-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
					Xn; R22-48/22 N; R50-53			
006-044-00-7	isoproturoon 3-(4-isopropüülfenüül)-1,1-dimetüüluurea		251-835-4	34123-59-6	Carc. Cat. 3; R40 N; R50-53	Xn; N R: 40-50/53 S: (2-3)6/37-60-61	C ≥ 2,5 %; Xn, N; R40-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %; Xn, N; R40-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %; N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %; R52-53	
006-072-00-X	S-bensüül N,N-dipropüütiokarbamaat prosulfokarb		401-730-6	52888-80-9	Xn; R22 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-43-51/53 S: (2-2)4-37-61		
006-089-00-2	kloordioksiid		233-162-8	10049-04-4	O; R8 R6 T+; R26 C; R34 N; R50	O; T+; N R: 6-8-26-34-50 S: (1/2-2)23-26-28-36/37/39-38-45-61	C ≥ 5 %; T+; N; R26-34-50 1 % ≤ C < 5 %; T+; N; R26-36/37/38-50 0,5 % ≤ C < 1 %; T; N; R23-36/37/38-50 0,2 % ≤ C < 0,5 %; T; N; R23-50 0,02 % ≤ C < 0,2 %; Xn; N; R20-50	
006-089-01-X	kloordioksiid ... %	B	233-162-8	10049-04-4	T; R25 C; R34 N; R50	T; N R: 25-34-50 S: (1/2-2)23-26-28-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %; T; N; R25-34-50 10 % ≤ C < 25 %; C; N; R22-34-50 3 % ≤ C < 10 %; Xn; N; R22-36/37/38-50 0,3 % ≤ C < 3 %; Xi; R36	
007-001-00-5	ammoniaak, veevaba		231-635-3	7664-41-7	R10 T; R23 C; R34 N; R50	T; N R: 10-23-34-50 S: (1/2-9)9-16-26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %; T; N; R23-34-50 5 % ≤ C < 25 %; T; R23-34 0,5 % ≤ C < 5 %; Xn; R20-36/37/38	
007-008-00-3	hüdrasiin	E	206-114-9	302-01-2	R10 Carc. Cat. 2; R45 T; R23/24/25 C; R34 R43 N; R50-53	T; N R: 45-10-23/24/25-34-43-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %; T; N; R45-23/24/25-34-43-50/53 10 % ≤ C < 25 %; T; N; R45-20/21/22-34-43-51/53 3 % ≤ C < 10 %; T; N; R45-20/21/22-36/38-43-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %; T; N; R45-43-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R45-43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %; T; R45-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %; T; R45	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
007-010-00-4	naatriumnitrit		231-555-9	7632-00-0	O: R8 T: R25 N: R50	O: T; N R: 8-25-50 S: (1/2)-45-61	C ≥ 25 %; T, N; R25-50 5 % ≤ C < 25 %; T; R25 1 % ≤ C < 5 %; Xn; R22	
007-011-00-X	kaaliumnitrit		231-832-4	7758-09-0	O: R8 T: R25 N: R50	O: T; N R: 8-25-50 S: (1/2)-45-61	C ≥ 25 %; T, N; R25-50 5 % ≤ C < 25 %; T; R25 1 % ≤ C < 5 %; Xn; R22	
007-013-00-0	1,2-dimetüülhüdraasiin	E	—	540-73-8	Carc. Cat. 2; R45 T: R23/24/25 N: R51-53	T; N R: 45-23/24/25-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %; T, N; R45-23/24/25-51/53 3 % ≤ C < 25 %; T R45-20/21/22-52/53 2,5 % ≤ C < 3 %; T; R45-52/53 0,01 % ≤ C < 2,5 %; T; R45	
007-017-00-2	isobutüülnitrit	E	208-819-7	542-56-3	F; R11 Xn; R20/22 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68	F; T R: 11-20/22-45-68 S: 53-45		
007-027-00-7	1,6-bis(3,3-bis((1-metüülpentüülideenimino)propüül)ureido)heksaan		420-190-2	—	Xn; R21/22-48/21 C; R34 R43 N: R50-53	C; N R: 21/22-34-43-48/21-50/53 S: (1/2)-7-26-36/37/39-45-60-61		
008-003-00-9	vesinikperoksiidilahus ... %	B	231-765-0	7722-84-1	R5 O: R8 C: R35 Xn; R20/22	O: C R: 5-8-20/22-35 S: (1/2)-17-26-28-36/37/39-45	C ≥ 70 %; C; R20/22-35 50 % ≤ C < 70 %; C; R20/22-34 35 % ≤ C < 50 %; Xn; R22-37/38-41 8 % ≤ C < 35 %; Xn; R22-41 5 % ≤ C < 8 %; Xi; R36 Joonealune märkus: C ≥ 70 %; R5, O; R8 50 % ≤ C < 70 %; O; R8	
009-015-00-7	sulfurüüldifluorid		220-281-5	2699-79-8	T; R23 Xn; R48/20 N: R50	T; N R: 23-48/20-50 S: (1/2)-45-63-60-61		
015-002-00-7	punane fosfor		231-768-7	7723-14-0	F; R11 R16 R52-53	F R: 11-16-52/53 S: (2)-7-43-61		
015-014-00-2	tributüülfosfaat		204-800-2	126-73-8	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R22 Xi; R38	Xn R: 22-38-40 S: (2)-36/37-46		
015-015-00-8	trikresüülfosfaat	C	201-103-5	78-30-8	T; R39/23/24/25	T; N	C ≥ 25 %; T, N; R39/23/24/25-	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	tritoliüüfosfaat o-o-o, o-o-m, o-o-p, o-m-m, o-m-p, o-p-p				N; R51-53	R: 39/23/24/25-51/53 S: (1/2-)20/21-28-45-61	51/53 2,5 % ≤ C < 25 %; T; R39/23/24/25-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R39/23/24/25 0,2 % ≤ C < 1 %; Xn; R68/20/21/22	
015-016-00-3	trikresüülfosfaat tritoliüülfosfaat m-m-m, m-m-p, m-p-p, p-p-p	C	201-105-6	78-32-0	Xn; R21/22 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-51/53 S: (2-)28-61	C ≥ 25 %; Xn, N; R21/22-51/53 5 % ≤ C < 25 %; Xn; R21/22-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %; R52/53	
015-020-00-5	mevinfoss (ISO) 2-meroksiütkarboniül-1- metüülviniüldimetüülfosfaat		232-095-1	7786-34-7	T+; R27/28 N; R50-53	T+; N R: 27/28-50/53 S: (1/2-)23-28-36/37-45-60-61	C ≥ 7 %; T+; N; R27/28-50-53 1 % ≤ C < 7 %; T, N; R24/25-50-53 0,1 % ≤ C < 1 %; Xn, N; R21/22-50-53 0,0025 % ≤ C < 0,1 %; N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,0025 %; N; R51-53 0,000025 % ≤ C < 0,00025 %; R52-53	
015-021-00-0	triklorofoon (ISO) dimetüül 2,2,2-trikloro-1- hüdrosüütiülfosonaat		200-149-3	52-68-6	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61	C ≥ 25 %; Xn, N; R22-43-50-53 1 % ≤ C < 25 %; Xi, N; R43-50-53 0,025 % ≤ C < 1 %; N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %; R52-53	
015-027-00-3	sulfofep (ISO) O,O,O,O-tetraetiülditiopürofosfaat		222-995-2	3689-24-5	T+; R27/28 N; R50-53	T+; N R: 27/28-50/53 S: (1/2-)23-28-36/37-45-60-61	C ≥ 7 %; T+; N; R27/28-50-53 1 % ≤ C < 7 %; T, N; R24/25-50-53 0,1 % ≤ C < 1 %; Xn, N; R21/22-50-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %; N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %; R52-53	
015-032-00-0	protoaat (ISO)		218-893-2	2275-18-5	T+; R27/28	T+		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	O,O-dietüülsopropüülkarbamoiülmee-tüülfosforditioaat				R52-53	R: 27/28-52/53 S: (1/2-)28-36/37-45-61		
015-033-00-6	foraat (ISO) O,O-dietüüleetüülbiometüülfosforditioaat		206-052-2	298-02-2	T+: R27/28 N: R50-53	T+: N R: 27/28-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61	C ≥ 7 %: T+, N; R27/28-50-53 1 % ≤ C < 7 %: T, N; R24/25-50-53 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R21/22-50-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
015-034-00-1	paratioon (ISO) O,O-dietüül-O-4-nitrofenüülfosforditioaat		200-271-7	56-38-2	T R26/28 T: 24-48/25 N: R50-53	T+: N R: 24-26/28-48/25-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R24-26/28-48/25-50-53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R21-26/28-48/25-50-53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R21-26/28-48/22-50-53 3 % ≤ C < 7 %: T, N; R21-23/25-48/22-50-53 1 % ≤ C < 3 %: T, N; R23/25-48/22-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R20/22-50-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn, N; R20/22-51-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-035-00-7	metüülparatioon (ISO) O,O-dimetüül-O-4-nitrofenüülfosforditioaat		206-050-1	298-00-0	R5 R10 T+: R26/28 T: R24 Xn: R48/22 N: R50-53	T+: N R: 5-10-24-26/28-48/22-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R24-26/28-48/22-50-53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R21-26/28-48/22-50-53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R21-26/28-50-53 3 % ≤ C < 7 %: T, N; R21-23/25-50-53 1 % ≤ C < 3 %: T, N; R23/25-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn, N; R20/22-50-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn, N; R20/22-51-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: N; R51-53	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
							53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; R52-53	
015-041-00-X	malatioon (ISO) 1,2-bis (etoksükarbonüül) etüül-O,O-dimetüülfosforioaat		204-497-7	121-75-5	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2)-24-60-61	C ≥ 25 %; Xn, N; R22-50-53 0,25 % ≤ C < 25 %; N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %; N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; R52-53	
015-042-00-5	kloritioon (triviaalnimetust ei ole ISO vastu võtnud) O-(3-kloro-4-nitrofenüül) O,O-dimetüülfosforioaat		207-902-5	500-28-7	Xn; R20/21/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-50/53 S: (2)-13-60-61	C ≥ 25 %; Xn, N; R20/21/22-50-53 0,25 % ≤ C < 25 %; N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %; N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; R52-53	
015-047-00-2	etioon (ISO) O,O,O,O'-tetraetüül-S,S'-metüleendi(fosforoditioaat) dietioon		209-242-3	563-12-2	T; R25 Xn; R21 N; R50-53	T; N R: 21-25-50/53 S: (1/2)-25-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %; T, N; R21-25-50-53 3 % ≤ C < 25 %; Xn, N; R22-50-53 0,0025 % ≤ C < 3 %; N; R50-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %; N; R51-53 0,000025 % ≤ C < 0,00025 %; R52-53	
015-052-00-X	fenklorofoss (ISO) O,O-dimetüül-O-2,4,5-triklorofenüülfosforioaat		206-082-6	299-84-3	Xn; R21/22 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-50/53 S: (2)-25-36/37-60-61		
015-055-00-6	naleed (ISO) 1,2-dibromo-2,2-dikloroetüüldimetüülfosfaat		206-098-3	300-76-5	Xn; R21/22 Xi; R36/38 N; R50	Xn; N R: 21/22-36/38-50 S: (2)-36/37-61	C ≥ 25 %; Xn, N; R21/22-36/38-50 20 % ≤ C < 25 %; Xi, N; R36/38-50 0,025 % ≤ C < 20 %; N; R50	
015-063-00-X	dioksatioon (ISO) 1,4-dioksaan-2,3-diüül-O,O,O',O'-tetraetüüldi(fosforoditioaat)		201-107-7	78-34-2	T+; R26/28 T; R24 N; R50-53	T+; N R: 24-26/28-50/53 S: (1/2)-28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %; T+; N; R24-26/28-50-53 7 % ≤ C < 25 %; T+; N; R21-26/28-50-53 3 % ≤ C < 7 %; T, N; R21-23/25-50-53 1 % ≤ C < 3 %; T, N; R23/25-50-53 0,1 % ≤ C < 1 %; Xn, N; R20/22-50-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %; N; R50-	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
							53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %; R52-53	
015-065-00-0	S-[2-(etüülsulfinüül)etüül]-O,O-dimetüülfosforditioaat		—	2703-37-9	T R26/27/28 N; R51-53	T+; N R: 26/27/28-51/53 S: (1/2-)13-28-45-61		
015-076-00-0	potasaan O,O-dietüül-O-(4-metüülkumiin-7-üül) fosforotioaat		—	299-45-6	T+; R26/27/28 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-50/53 S: (1/2-)13-28-45-60-61	C 7 %; T+; N; R26/27/28-50-53 1 % ≤ C < 7 %; T; N; R23/24/25-50-53 0,1 % ≤ C < 1 %; Xn; N; R20/21/22-50-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %; N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %; R52-53	
015-078-00-1	demetoon-S-metüülsulfoon S-2- etüülsulfonüüleetüüldimetüülfosforotioaat		241-109-5	17040-19-6	T; R25 Xn; R21 N; R51-53	T; N R: 21-25-51/53 S: (1/2-)22-28-36/37-45-61		
015-083-00-9	bensuliid (ISO) O,O-diisopropüül-2-fenüülsulfonüülaminoetüülfosforditioaat		212-010-4	741-58-2	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)24-36-60-61		
015-084-00-4	kloropüriifoss (ISO) O,O-dietüül O-3,5,6-trikloro-2-püridüülfosforotioaat		220-864-4	2921-88-2	T; R25 N; R50-53	T; N R: 25-50/53 S: (1/2-)45-60-61	C ≥ 25 %; T; N; R25-50-53 3 % ≤ C < 25 %; Xn; N; R22-50-53 0,0025 % ≤ C < 3 %; N; R50-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %; N; R51-53 0,000025 % ≤ C < 0,00025 %; R52-53	
015-095-00-4	metamidofoss (ISO) O,S-dimetüülfosforamidotioaat		233-606-0	10265-92-6	T+; R26/28 T; R24 N; R50	T+; N R: 24-26/28-50 S: (1/2-)28-36/37-45-61		
015-096-00-X	oksüdisulfotoon; O,O-dietüül-S-[2-(etüülsulfinüül)etüül]fosforoditioaat		219-679-1	2497-07-6	T+; R28 T; R24 N; R50-53	T+; N R: 24-28-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %; T+; N; R24-28-50-53 7 % ≤ C < 25 %; T+; N; R21-28-50-53	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
							$3\% \leq C < 7\%$: T, N; R21-25-50-53 $1\% \leq C < 3\%$: T, N; R25-50-53 $0,25\% \leq C < 1\%$: Xn, N; R22-50-53 $0,1\% \leq C < 0,25\%$: Xn, N; R22-51-53 $0,025\% \leq C < 0,1\%$: R52-53	
015-097-00-5	fentoaat (ISO) etiül-2-(dimetoksufofnotioüülrto)-2-feniülatsetaat		219-997-0	2597-03-7	Xn; R21/22 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-50/53 S: (2)-22-36/37-60-61	$C \geq 25\%$: Xn, N; R21/22-50-53 $0,25\% \leq C < 25\%$: N; R50-53 $0,025\% \leq C < 0,25\%$: N; R51-53 $0,0025\% \leq C < 0,025\%$: R52-53	
015-100-00-X	foksiim (ISO) α -(dietoksufofnotioüülimino)feniülatsetonitriil		238-887-3	14816-18-3	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2)-36-60-61	$C \geq 25\%$: Xn, N; R22-50-53 $0,025\% \leq C < 25\%$: N; R50-53 $0,0025\% \leq C < 0,025\%$: N; R51-53 $0,00025\% \leq C < 0,0025\%$: R52-53	
015-101-00-5	fosmeet (ISO) O,O-dimetüülftaalimidometiül S-fosforoditioaat		211-987-4	732-11-6	Xn; R21/22 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-50/53 S: (2)-22-36/37-60-61	$C \geq 25\%$: Xn, N; R21/22-50-53 $0,25\% \leq C < 25\%$: N; R50-53 $0,025\% \leq C < 0,25\%$: N; R51-53 $0,0025\% \leq C < 0,025\%$: R52-53	
015-105-00-7	trifeniüüfosfit		202-908-4	101-02-0	Xi; R36/38 N; R50-53	Xi; N R: 36/38-50/53 S: (2)-28-60-61	$C \geq 25\%$: Xi, N; R36/38-50/53 $5\% \leq C < 25\%$: Xi, N; R36/38-51/53 $2,5\% \leq C < 5\%$: N; R51/53 $0,25\% \leq C < 2,5\%$: R52/53	
015-107-00-8	etopofoss (ISO) etiül-S-dipropiüülfosforoditioaat		236-152-1	13194-48-4	T+; R26/27 T; R25 R43 N; R50-53	T+; N R: 25-26/27-43-50/53 S: (1/2)-27/28-36/37/39-45-60-61		
015-108-00-3	bromofoss (ISO) O-4-bromo-2,5-diklorofeniül-O,O-dimetüülfosforotioaat		218-277-3	2104-96-3	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2)-36-60-61	$C \geq 25\%$: Xn, N; R22-50-53 $0,25\% \leq C < 25\%$: N; R50-53 $0,025\% \leq C < 0,25\%$: N; R51-53 $0,0025\% \leq C < 0,025\%$: R52-	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
							53	
015-109-00-9	krotoksüfoss (ISO) 1-feniüületüül 3-(dimetoksüfosfinaüülloksü) isokrotonaat		231-720-5	7700-17-6	T; R24/25 N; R50-53	T; N R: 24/25-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %; T, N; R24/25-50-53 3 % ≤ C < 25 %; Xn, N; R21/22-50-53 2,5 % ≤ C < 3 %; N; R50-53 0,25 % ≤ C < 2,5 %; N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %; R52-53	
015-110-00-4	tsianofenofoss (ISO) O-4-tsianofeniül-O- etiüülfeniüülfosfonotioaat		—	13067-93-1	T; R25-39/25 Xn; R21 Xi; R36 N; R51-53	T; N R: 21-25-36-39/25-51/53 S: (1/2-)36/37-45-61		
015-114-00-6	kloromefoss (ISO) S-klorometiül-O,O- dietiüülfosforoditioaat		246-538-1	24934-91-6	T+; R27/28 N; R50-53	T+; N R: 27/28-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61		
015-115-00-1	klorotiofoss (ISO)		244-663-6	21923-23-9	T+; R28 T; R24 N; R50-53	T+; N R: 24-28-50/53 S: (1/2-)28-36/37-45-60-61		
015-122-00-X	O-6-etoksü-2-etiüülpürimidiin-4- üül-O,O-dimetüülfosforotioaat, trimfoss		253-855-9	38260-54-7	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61	C ≥ 25 %; Xn, N; R22-50-53 2,5 % ≤ C < 25 %; N; R50-53 0,25 % ≤ C < 2,5 %; N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %; R52-53	
015-123-00-5	fenamifoss (ISO) etiül-4-metiültio-m- tolüülisopropüülfosforoamidaat		244-848-1	22224-92-6	T+; R28 T; R24 N; R50-53	T+; N R: 24-28-50/53 S: (1/2-)23-28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %; T+; N; R24-28-50-53 7 % ≤ C < 25 %; T+; N; R21-28-50-53 3 % ≤ C < 7 %; T, N; R21-25-50-53 1 % ≤ C < 3 %; T, N; R25-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %; Xn, N; R22-50-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %; Xn, N; R22-51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %; N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; R52-53	
015-126-00-1	heptenofoss (ISO) 7-klorobitsüklo(3.2.0)hepta- 2,6-dieen-6-üüldimetüülfosfaat		245-737-0	23560-59-0	T; R25 N; R50-53	T; N R: 25-50/53 S: (1/2-)23-28-37-45-60-61	C ≥ 25 %; T, N; R25-50-53 3 % ≤ C < 25 %; Xn, N; R22-50-53 0,25 % ≤ C < 3 %; N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %; N; R51-	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
							53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; R52-53	
015-127-00-7	iprobeenfoss S-bensüül-diisopropüülfosforotioaat		247-449-0	26087-47-8	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)/61		
015-128-00-2	IPSP S-etiüülsulfinüülmütüül-O,O-diisopropüülfosforditioaat		—	5827-05-4	T+; R27 T; R25 N; R50-53	T+; N R: 25-27-50/53 S: (1/2-)/28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %; T+; N; R25-27-50-53 7 % ≤ C < 25 %; T+; N; R22-27-50-53 3 % ≤ C < 7 %; T; N; R22-24-50-53 1 % ≤ C < 3 %; T; N; R24-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %; Xn; N; R21-50-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %; Xn; N; R21-51-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %; N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; R52-53	
015-129-00-8	isofeenfoss (ISO) O-etiül-O-2-isopropoksükarbonüülfenüül-isopropüülfosforamidotioaat		246-814-1	25311-71-1	T; R24/25 N; R50-53	T; N R: 24/25-50/53 S: (1/2-)/36/37-45-60-61	C ≥ 25 %; T; N; R24/25-50-53 3 % ≤ C < 25 %; Xn; N; R21/22-50-53 0,25 % ≤ C < 3 %; N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %; N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; R52-53	
015-131-00-9	isoksatioon (ISO) O,O-dietüül-O-5-fenüülisoksasool-3-üülfosforotioaat		242-624-8	18854-01-8	T; R24/25 N; R50-53	T; N R: 24/25-50/53 S: (1/2-)/28-36/37-45-60-61		
015-132-00-4	S-(klorofenüülmütüül)-O,O-dimetüülfosforditioaatmetüülkarbofenotioon		—	953-17-3	T; R24/25 N; R50-53	T; N R: 24/25-50/53 S: (1/2-)/28-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %; T; N; R24/25-50-53 3 % ≤ C < 25 %; Xn; N; R21/22-50-53 0,025 % ≤ C < 3 %; N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %; R52-53	
015-133-00-X	piperofoss (ISO) S-2-metüülpiperidinokarbonüülmütüül-		—	24151-93-7	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)/60-61	C ≥ 25 %; Xn; N; R22-50-53 2,5 % ≤ C < 25 %; N; R50-53 0,25 % ≤ C < 2,5 %; N; R51-53	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	O,O-dipropüülfosforditioaat						0,025 % ≤ C < 0,25 %; R52-53	
015-134-00-5	metüülprimifoss (ISO) O-(2-dietüülamino-6-metüülpirimidiin-4-üül)-O,O-dimetüülfosforotioaat		249-528-5	29232-93-7	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
015-135-00-0	O-(4-bromo-2-klorofenüül)-O-etiül-S-propüülfosforotioaat, profenofoss (ISO)		255-255-2	41198-08-7	Xn; R20/21/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-50/53 S: (2-)36/37-60-61	C ≥ 25 %; Xn, N; R20/21/22-50-53 0,025 % ≤ C < 25 %; N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %; R52-53	
015-136-00-6	trans-isopropüül-3-[[[etiüülamino)-metoksüfosfinotiüül]oksu]krotonaat; isopropüül-3-[[[etiüülamino)metoksüfosfinotiüül]oksu]isokrotonaat, propetamfoss (ISO)		250-517-2	31218-83-4	T; R25 N; R50-53	T; N R: 25-50/53 S: (1/2-)37-45-60-61	C ≥ 25 %; T, N; R25-50-53 3 % ≤ C < 25 %; Xn, N; R22-50-53 0,25 % ≤ C < 3 %; N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %; N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; R52-53	
015-138-00-7	kinaalfoss (ISO) O,O-dietüül-O-kinoksaliin-2-üülfosforotioaat		237-031-6	13593-03-8	T; R25 Xn; R21 N; R50-53	T; N R: 21-25-50/53 S: (1/2-)22-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %; T, N; R21-25-50-53 3 % ≤ C < 25 %; Xn, N; R22-50-53 0,025 % ≤ C < 3 %; N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %; R52-53	
015-139-00-2	S-tert-butüüliometüül-O,O-dietüülfosforditioaat, terbufoss (ISO)		235-963-8	13071-79-9	T+; R27/28 N; R50-53	T+; N R: 27/28-50/53 S: (1/2-)36/37-45-60-61	C 7 %; T+; N; R27/28-50-53 1 % ≤ C < 7 %; T, N; R24/25-50-53 0,1 % ≤ C < 1 %; Xn, N; R21/22-50-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %; N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %; R52-53	
015-154-00-4	2-kloroetiüülfosfoonhape, etefoon		240-718-3	16672-87-0	Xn; R20/21 C; R34 R52-53	C R: 20/21-34-52/53 S: (1/2-)26-28-	C ≥ 25 %; C; R20/21-34-52/53 10 % ≤ C < 25 %; C; R34 5 % ≤ C < 10 %; Xi; R36/37/38	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
015-179-00-0	UVCB, terrakishüdroksümetüülfoosfooniumkloriid, urea ja destilleeritud hüdrogeenitud C ₁₆₋₁₈ -talküülamiini kondensatsioonisaadus		422-720-8	166242-53-1	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R22-48/22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 22-34-40-43-48/22-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
016-001-00-4	divesimiksulfiid		231-977-3	7783-06-4	F+; R12 T+; R26 N; R50	F+; T+; N R: 12-26-50 S: (1/2-)9-16-36-38-45-61		
016-008-00-2	ammooniumpolisulfiidid		232-989-1	9080-17-5	R31 C; R34 N; R50	C; N R: 31-34-50 S: (1/2-)26-45-61	C ≥ 25 %; C, N; R31-34-50 5 % ≤ C < 25 %; C; R31-34 1 % ≤ C < 5 %; Xi; R31-36/38	
016-012-00-4	divääveldikloriid väävelmonokloriid		233-036-2	10025-67-9	R14 T; R25 Xn; R20 R29 C; R35 N; R50	T; C; N R: 14-20-25-29-35-50 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %; T, C, N; R20-25-35-50 10 % ≤ C < 25 %; C; R22-35 5 % ≤ C < 10 %; C; R22-34 3 % ≤ C < 5 %; Xn; R22-36/37/38 1 % ≤ C < 3 %; Xi; R36/37/38	
016-013-00-X	vääveldikloriid		234-129-0	10545-99-0	R14 C; R34 Xi; R37 N; R50	C; N R: 14-34-37-50 S: (1/2-)26-45-61	C ≥ 25 %; C, N; R34-50 10 % ≤ C < 25 %; C; R34 5 % ≤ C < 10 %; Xi; R36/37/38	
016-014-00-5	vääveltetrakloriid		—	13451-08-6	R14 C; R34 N; R50	C; N R: 14-34-50 S: (1/2-)26-45-61	C ≥ 25 %; C, N; R34-50 10 % ≤ C < 25 %; C; R34 5 % ≤ C < 10 %; Xi; R36/37/38	
016-021-00-3	metaantiool metüülmerkaptaan		200-822-1	74-93-1	F+; R12 T; R23 N; R50-53	F+; T; N R: 12-23-50/53 S: (2-)16-25-60-61		
016-023-00-4	dimetüülsulfaat	E	201-058-1	77-78-1	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 T+; R26 T; R25 C; R34 R43	T+ R: 45-25-26-34-43-68 S: 53-45	C ≥ 25 %; T+; R45-R25-R26-R34-R43-R68 10 % ≤ C < 25 %; T+; R45-R22-R26-R34-R43-R68 7 % ≤ C < 10 %; T+; R45-R22-R26-R36/37/38-R43-R68 5 % ≤ C < 7 %; T; R45-R22-R23-R36/37/38-R43-R68 3 % ≤ C < 5 %; T; R45-R22-R23-R43-R68 1 % ≤ C < 3 %; T; R45-R23-R43-R68	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
							0,1 % ≤ C < 1 %: T; R45-R20-R68 0,01 % ≤ C < 0,1 %: T; R45-R68	
016-059-00-0	N,N,N,N'-tetrametüülditiobis(etüleen) diamiindivesinikloriid		405-300-9	17339-60-5	Xn; R22 Xi; R36 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-36-43-50/53 S: (2-2)26-36/37-60-61		
017-003-00-8	baariumklooraat		236-760-7	13477-00-4	O; R9 Xn; R20/22 N; R51-53	O; Xn; N R: 9-20/22-51/53 S: (2-1)3-27-61		
017-004-00-3	kaaliumklooraat		223-289-7	3811-04-9	O; R9 Xn; R20/22 N; R51-53	O; Xn; N R: 9-20/22-51/53 S: (2-1)3-16-27-61		
017-005-00-9	naatriumklooraat		231-887-4	7775-09-9	O; R9 Xn; R22 N; R51-53	O; Xn; N R: 9-22-51/53 S: (2-1)3-17-46-61		
017-011-00-1	naatriumhüpoklorit, lahus, aktiivse kloori sisaldus ... %	B	231-668-3	7681-52-9	C; R34 R31 N; R50	C; N R: 31-34-50 S: (1/2-)28-45-50-61	C ≥ 25 %: C, N; R31-34-50 10 % ≤ C < 25 %: C; R31-34 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R31-36/38	
017-012-00-7	kaltsiumhüpoklorit		231-908-7	7778-54-3	O; R8 Xn; R22 R31 C; R34 N; R50	O; C; N R: 8-22-31-34-50 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: C, N; R22-34-50 10 % ≤ C < 25 %: C; R34 3 % ≤ C < 10 %: Xi; R37/38-41 0,5 % ≤ C < 3 %: Xi; R36	
024-001-00-0	kroom (VI) oksiid	E	215-607-8	1333-82-0	O; R9 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 3; R62 T+; R26 T; R24/25-48/23 C; R35 R42/43 N; R50-53	O; T+; N R: 45-46-9-24/25-26-35-42/43-48/23-62-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R24/25-26-35-42/43-45-46-48/23-50/53-62 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R21/22-26-35-42/43-45-46-48/23-51/53-62 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R21/22-26-34-42/43-45-46-48/20-51/53-62 5 % ≤ C < 7 %: T; N; R21/22-23-34-42/43-45-46-48/20-51/53-62 3 % ≤ C < 5 %: T; N; R21/22-23-36/37/38-42/43-45-46-48/20-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T; N; R23-36/37/38-42/43-45-46-48/20-	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
024-002-00-6	kaaliumdikromaat	E	231-906-6	7778-50-9	O; R8 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; 50-53	T+; N; O R: 45-46-60-61-8- 21-25-26-34-42/43- 48/23-50/53 S: 53-45-60-61	51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R23- 36/37/38-42/43-45- 46-48/20-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %; T; R20-45-46- 52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %; T; R20-45-46	3
024-003-00-1	ammooniumdikromaat	E	232-143-1	7789-09-5	E; R2 O; R8 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; R50-53	E; T+; N R: 45-46-60-61-2-8- 21-25-26-34-42/43- 48/23-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %; T+; N; R45-46- 60-61-21-25-26-34-42/43- 48/23-50/53 10 % ≤ C < 25 %; T+; N; R45-46- 60-61-22- 26-34-42/43-48/23-51/53 7 % ≤ C < 10 %; T+; N; R45-46- 60-61-22-26- 36/37/38-42/43-48/20-51/53 5 % ≤ C < 7 %; T; N; R45-46-60- 61-22-23- 36/37/38-42/43-48/20-51/53 3 % ≤ C < 5 %; T; N; R45-46-60- 61-22-23-42/43- 48/20-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %; T; N; R45-46-60- 61-23-42/43- 48/20-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R45-46-60- 61-23-42/43- 48/20-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %; T; R45-46-60- 61-20-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %; T; R45-46- 20-42/43-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %; T; R45-46- 20-42/43 0,1 % ≤ C < 0,2 %; T; R45-46-20	3

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
024-004-00-7	veevaba naatriumdikromaad	E	234-190-3	10588-01-9	O: R8 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; 50-53	T+; N; O R: 45-46-60-61-8- 21-25-26-34-42/43- 48/23-50/53 S: 53-45-60-61	3 % ≤ C < 5 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-42/43-48/20-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T, N; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T, R45-46-60-61-23-42/43-48/20-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R45-46-60-61-20-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R45-46-20-42/43-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46-20-42/43 0,1 % ≤ C < 0,2 %: T; R45-46-20	
024-004-01-4	naatriumdikromaad, dihüdraat	E	234-190-3	7789-12-0	O: R8 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61	T+; N; O R: 45-46-60-61-8- 21-25-26-34-42/43- 48/23-50/53	C ≥ 25 %: T+, N; R45-46-60-61-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-34-42/43-48/23-51/53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-36/37/38-42/43-48/20-51/53 5 % ≤ C < 7 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-36/37/38-42/43-48/20-51/53 3 % ≤ C < 5 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-42/43-48/20-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T, N; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R45-46-60-61-20-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R45-46-20-42/43-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46-20-42/43 0,1 % ≤ C < 0,2 %: T; R45-46-20	3

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
					T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; R50-53 O; R8	S: 53-45-60-61	46-60-61-22-26-34-42/43-48/23-51/53 7 % ≤ C < 10 %: T+; N; R45-46-60-61-22-26-36/37/38-42/43-48/20-51/53 5 % ≤ C < 7 %: T; N; R45-46-60-61-22-23-48/20-51/53 3 % ≤ C < 5 %: T; N; R45-46-60-61-22-23-42/43-48/20-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T; N; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R45-46-60-61-20-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R45-46-20-42/43-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46-20-42/43 0,1 % ≤ C < 0,2 %: T; R45-46-20	
024-011-00-5	ammoniumbis(1-(3,5-dinitro-2-oksidoofeniülaso)-3-(N-feniülkarbamoiül)-2-naftolato)kromaat(1-)		400-110-2	-	F; R11 N; R50-53	F; N R: 11-50/53 S: (2-)33-60-61		
024-018-00-3	naatriumkromaat	E	231-889-5	7775-11-3	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; R50-53	T+; N R: 45-46-60-61-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T+; N; R45-46-60-61-21-25-26-34-42/43-48/23-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T+; N; R45-46-60-61-22-26-34-42/43-48/23-51/53 7 % ≤ C < 10 %: T+; N; R45-46-60-61-22-26-36/37/38-42/43-48/20-51/53 5 % ≤ C < 7 %: T; N; R45-46-60-61-22-23-36/37/38-42/43-48/20-51/53 3 % ≤ C < 5 %: T; N; R45-46-60-61-22-23-42/43-48/20-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: T; N; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-52/53	3

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
027-004-00-5	koobaltdikloriid	E	231-589-4	7646-79-9	Carc. Cat. 2; R49 Xn; R22 R42/43 N; R50-53	T; N R: 49-22-42/43-50/53 S: (2)-22-53-45-60-61	0,5 % ≤ C < 1 %; T; R45-46-60-61-20-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %; T; R45-46-20-42/43-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %; T; R45-46-20-42/43-52/53 0,1 % ≤ C < 0,1 %; T; R45-46-20-42/43-52/53 R45-46-20	1
027-005-00-0	koobaltsulfaat	E	233-334-2	10124-43-3	Carc. Cat. 2; R49 Xn; R22 R42/43 N; R50-53	T; N R: 49-22-42/43-50/53 S: (2)-22-53-45-60-61	C ≥ 25 %; T, N; R49-22-42/43-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; T, N; R49-22-42/43-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R49-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %; T; R49-52/53 0,01 % ≤ C < 0,25 %; T; R49	1
029-002-00-X	divaskoksiidvask (I) oksiid		215-270-7	1317-39-1	Xn; R22 N; 50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2)-22-60-61	C ≥ 25 %; T, N; R49-22-42/43-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; T, N; R49-42/43-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R49-42/43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %; T; R49-52/53 0,01 % ≤ C < 0,25 %; T; R49	
030-001-00-1	tsingipulber – tsingitoolm (pürofoorsed)		231-175-3	7440-66-6	F; R15-17 N; R50-53	F; N R: 15-17-50/53 S: (2)-43-46-60-61		
030-002-00-7	tsingipulber – tsingitoolm (stabiliseeritud)		231-175-3	7440-66-6	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
030-003-00-2	tsinkkloriid		231-592-0	7646-85-7	Xn; R22 C; R34 N; R50-53	C; N R: 22-34-50/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %; C, N; R22-34-50/53 10 % ≤ C < 25 %; C, N; R34-51/53 5 % ≤ C < 10 %; Xn, N; R36/37/38-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %; N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %; R52/53	
030-006-00-9	tsinksulfaat (kristallveega) (mono-, hekso- ja heptahüdraat) [1]		231-793-3 [1] 231-793-3	7446-19-7 [1] 7733-02-0 [2]	Xn; R22 R41 N; R50-53	Xn; N R: 22-41-50/53 S: (2)-22-26-39-46-60-		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	tsinksulfaat (veevaba) [2]		[2]			61		
033-001-00-X	arsen		231-148-6	7440-38-2	T; R23/25 N; R50-53	T; N R: 23/25-50/53 S: (1/2-)20/21-28-45-60-61		
033-002-00-5	arseniühendid, välja arvatud mujal käesolevas lisas nimetatud ühendid	A	—	—	T; R23/25 N; R50-53	T; N R: 23/25-50/53 S: (1/2-)20/21-28-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R23/25-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N; R23/25-51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: T; R23/25-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %: T; R23/25 0,1 % ≤ C < 0,2 %: Xn; R20/22	1
042-002-00-4	tetrakis (dimetüülditetradeetsüülammonium) heksa-μ-okso-tetra-μ-3-okso-di-μ-5-okso-tetradekaoktamolüüdaat(4-)		404-760-8	117342-25-3	T; R23 Xi; R41 R53	T R: 23-41-53 S: (1/2-)26-37/39-45-61		
048-001-00-5	kaadmiumühendid, v.a kaadmiumsulfooleniid (xCdS.yCdSe), kaadmiumsulfiid ja tsinksulfiid segude (xCdS.yZnS), kaadmiumsulfiid ja elavhõbesulfiid segude (xCdS.yHgS), ja mujal käesolevas lisas nimetatud ühendid	A	—	—	Xn; R20/21/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-50/53 S: (2-)60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20/21/22-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R20/21/22-51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/21/22-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/21/22	1
048-003-00-6	kaadmiumdiformiaat kaadmiumformiaat		224-729-0	4464-23-7	T; R23/25 R33 Xn; R68 N; R50-53	T; N R: 23/25-33-68-50/53 S: (1/2-)22-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R23/25-33-50/53-68 10 % ≤ C < 25 %: T, N; R23/25-33-51/53-68 2,5 % ≤ C < 10 %: Xn, N; R20/22-33-51/53-68 1 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/22-33-52/53-68 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/22-33-52/53 0,25 % ≤ C < 0,1 %: Xn; R20/22-33-52/53	
048-004-00-1	kaadmiumtsüaniid		208-829-1	542-83-6	T+; R26/27/28 R32 R33 Xn; R68 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-32-33-68-50/53 S: (1/2-)7-28-29-45-60-61	C ≥ 25 %: T+; N; R26/27/28-32-33-50/53-68 7 % ≤ C < 25 %: T+; N; R26/27/28-32-33-51/53-68 2,5 % ≤ C < 7 %: T, N; R23/24/25-32-33-51/53-68	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
048-005-00-7	kaadmiumheksafluorosilikaat(2-) kaadmiumfluorosilikaat		241-084-0	17010-21-8	T: R23/25 R33 Xn: R68 N: R50-53	T: N R: 23/25-33-68-50/53 S: (1/2-)22-45-60-61	1 % ≤ C < 2,5 %: T; R23/24/25-32-33-52/53-68 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21/22-33-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/21/22-33	
048-006-00-2	kaadmiumfluoriid	E	232-222-0	7790-79-6	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+: R26 T: R25-48/23/25 N: R50-53	T+: N R: 45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T+, N; R45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/53 10 % ≤ C < 25 %: T+, N; R45-46-60-61-25-26-48/23/25-51/53 7 % ≤ C < 10 %: T+, N; R45-46-60-61-22-26-48/23/25-51/53 2,5 % ≤ C < 7 %: T, N; R45-46-60-61-22-23-48/20/22-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-46-60-61-22-23-48/20/22-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R45-46-60-61-20/22-48/20/22-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R45-46-20/22-48/20/22-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-46-20/22-48/20/22 0,01 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
048-007-00-8	kaadmiumjodiid		232-223-6	7790-80-9	T: R23/25 R33 Xn: R68 N: R50-53	T: N R: 23/25-33-68-50/53 S: (1/2-)22-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R23/25-33-50/53-68 10 % ≤ C < 25 %: T, N; R23/25-33-51/53-68 2,5 % ≤ C < 10 %: Xn, N; R20/22-33-51/53-68 1 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/22-33-52/53-68 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/22-	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
048-008-00-3	kaadmiumkloriid	E	233-296-7	10108-64-2	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T+; R26 T; R25-48/23/25 N; R50-53	T+; N R: 45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/53 S: 53-45-60-61	33-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %; Xn; R20/22-33	
048-009-00-9	kaadmiumsulfaat	E	233-331-6	10124-36-4	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 T; R48/23/25 T+; R26 T; R25 N; R50-53	T+; N R: 45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %; T+; N; R45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/53 10 % ≤ C < 25 %; T+; N; R45-46-60-61-25-26-48/23/25-51/53 7 % ≤ C < 10 %; T+; N; R45-46-60-61-22-26-48/23/25-51/53 2,5 % ≤ C < 7 %; T; N; R45-46-60-61-22-23-48/20/22-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R45-46-60-61-22-23-48/20/22-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %; T; R45-46-60-61-20/22-48/20/22-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %; T; R45-46-20/22-48/20/22-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %; T; R45-46-20/22-48/20/22 0,01 % ≤ C < 0,1 %; T; R45	
048-010-00-4	kaadmiumsulfid	E	215-147-8	1306-23-6	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62-63 T; R48/23/25	T; N R: 45-22-48/23/25-62-63-68-53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %; T; R45-22-48/23/25-62-63-68-53 10 % ≤ C < 25 %; T; R45-22-48/23/25-62-63-68	1

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
					Xn; R22 R53		5 % ≤ C < 10 %; T; R45-48/20/22-62-63-68 1 % ≤ C < 5 %; T; R45-48/20/22-68 0,1 % ≤ C < 1 %; T; R45-48/20/22	
050-001-00-5	tinatetrakloriid tina (IV) kloriid		231-588-9	7646-78-8	C; R34 R52-53	C R: 34-52/53 S: (1/2-)/8-26-45-61	C ≥ 25 %; C; R34-52/53 10 % ≤ C < 25 %; C; R34 5 % ≤ C < 10 %; Xi; R36/37/38	
050-005-00-7	trimetüültinaühendid, välja arvatud mujal käesolevas lisas nimetatud ühendid	A	—	—	T+; R26/27/28 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-50/53 S: (1/2-)/26-27-28-45-60-61	C ≥ 25 %; T+; N; R26/27/28-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; T+; N; R26/27/28-51/53 0,5 % ≤ C < 2,5 %; T+; R26/27/28-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %; T; R23/24/25-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %; T; R23/24/25 0,05 % ≤ C < 0,1 %; Xn; R20/21/22	1
050-006-00-2	trietüültinaühendid, välja arvatud mujal käesolevas lisas nimetatud ühendid	A	—	—	T+; R26/27/28 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-50/53 S: (1/2-)/26-27-28-45-60-61	C ≥ 25 %; T+; N; R26/27/28-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; T+; N; R26/27/28-51/53 0,5 % ≤ C < 2,5 %; T+; R26/27/28-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %; T; R23/24/25-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %; T; R23/24/25 0,05 % ≤ C < 0,1 %; Xn; R20/21/22	1
050-007-00-8	tripropüültinaühendid, välja arvatud mujal käesolevas lisas nimetatud ühendid	A	—	—	T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-50/53 S: (1/2-)/26-27-28-45-60-61	C ≥ 25 %; T; N; R23/24/25-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; T; N; R23/24/25-51/53 0,5 % ≤ C < 2,5 %; T; R23/24/25-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %; Xn; R20/21/22-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %; Xn; R20/21/22	1
050-008-00-3	tributüültinaühendid,	A	—	—	T; R25-48/23/25	T; N	C ≥ 25 %; T; N; R21-25-36/38-	1

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	välja arvatud mujal käesolevas lisas nimetatud ühendid				Xn; R21 Xi; R36/38 N; R50-53	R: 21-25-36/38-48/23/25-50/53 S: (1/2-)35-36/37/39-45-60-61	48/23/25-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; T; N; R21-25-36/38-48/23/25-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R21-25-36/38-48/23/25-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %; Xn; R22-48/20/22-52/53	
050-009-00-9	fluorotripentüülstannaan [1] heksapentüüldistannoksaan [2]		243-546-7 [1] 247-143-7 [2]	20153-49-5 [1] 25637-27-8 [2]	Xn; R20/21/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-50/53 S: (2-)26-28-60-61	C ≥ 25 %; Xn; N; R20/21/22-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; Xn; N; R20/21/22-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; Xn; R20/21/22-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %; R52/53	1
050-010-00-4	fluorotriheksüülstannaan		243-547-2	20153-50-8	Xn; R20/21/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-50/53 S: (2-)26-28-60-61	C ≥ 25 %; Xn; N; R20/21/22-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; Xn; N; R20/21/22-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; Xn; R20/21/22-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %; R52/53	1
050-011-00-X	trifeniülnaiühendid, välja arvatud mujal käesolevas lisas nimetatud ühendid	A	—	—	T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-50/53 S: (1/2-)26-27-28-45-60-61	C ≥ 25 %; T; N; R23/24/25-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; T; N; R23/24/25-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R23/24/25-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %; Xn; R20/21/22-52/53	1
050-012-00-5	tetratsükloheksüülstannaan [1] klorotrisükloheksüülstannaan [2] butüülrtrisükloheksüülstannaan [3]	A	215-910-5 [1] 221-437-5 [2] 230-358-5 [3]	1449-55-4 [1] 3091-32-5 [2] 7067-44-9 [3]	Xn; R20/21/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-50/53 S: (2-)26-28-60-61	C ≥ 25 %; Xn; N; R20/21/22-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; Xn; N; R20/21/22-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; Xn; R20/21/22-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %; R52/53	1
050-013-00-0	trioktüülnaiühendid, välja arvatud mujal käesolevas lisas nimetatud ühendid	A	—	—	Xi; R36/37/38 R53	Xi R: 36/37/38-53 S: (2-)61	C ≥ 25 %; Xi; R36/37/38-53 1 % ≤ C < 25 %; Xi; R36/37/38	1
051-002-00-3	antimonpentakloriid		231-601-8	7647-18-9	C; R34 N; R51-53	C; N R: 34-51/53 S: (1/2-)26-45-61	C ≥ 25 %; C; N; R34-51/53 10 % ≤ C < 25 %; C; R34-52/53 5 % ≤ C < 10 %; Xi;	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
051-003-00-9	antimoniühendid, v.a tetraoksiid (Sb_2O_4), pentaoksiid (Sb_2O_5), trisulfiid (Sb_2S_3), pentasulfiid (Sb_2S_5) ja mujal käesolevas lisas nimetatud ühendid	A	—	—	Xn; R20/22 N; R51-53	Xn; N R: 20/22-51/53 S: (2)-61	R36/37/38-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %: R52/53 C ≥ 25 %: Xn; N; R20/22-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %: Xn; R20/22-52/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R20/22	1
080-002-00-6	anorgaanilised elavhõbeühendid, välja arvatud elavhõbe(II)sulfiid ja mujal käesolevas lisas nimetatud ühendid	A	—	—	T+; R26/27/28 R33 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-33-50/53 S: (1/2-)13-28-45-60-61	C ≥ 25 %: T+; N; R26/27/28-33-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T+; N; R26/27/28-33-51/53 2 % ≤ C < 2,5 %: T+; R26/27/28-33-52/53 0,5 % ≤ C < 2 %: T; R23/24/25-33-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: Xn; R20/21/22-33-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/21/22-33	1
080-004-00-7	orgaanilised elavhõbeühendid, välja arvatud mujal käesolevas lisas nimetatud ühendid	A	—	—	T+; R26/27/28 R33 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-33-50/53 S: (1/2-)13-28-36-45-60-61	C ≥ 25 %: T+; N; R26/27/28-33-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T+; N; R26/27/28-33-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T+; R26/27/28-33-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R23/24/25-33-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: Xn; R20/21/22-33-52/53 0,05 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20/21/22-33	1
080-007-00-3	dimetüülelavhõbe [1] dietüülelavhõbe [2]		209-805-3 [1] 211-000-7 [2]	593-74-8 [1] 627-44-1 [2]	T+; R26/27/28 R33 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-33-50/53 S: (1/2-)13-28-36-45-60-61	C ≥ 25 %: T+; N; R26/27/28-33-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T+; N; R26/27/28-33-51/53 0,5 % ≤ C < 2,5 %: T+; R26/27/28-33-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R23/24/25-33-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R23/24/25-33 0,05 % ≤ C < 0,1 %: Xn; R20/21/22-33	1

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
082-001-00-6	pliiühendid, välja arvatud mujal käesolevas lisas nimetatud ühendid	AE	—	—	Repr. Cat. 1; R61 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R20/22 R33 N; R50-53	T; N R: 61-20/22-33-62-50/53 S: 53-45-60-61	$C \geq 25\%$; T; N; R61-20/22-33-62-50/53 $5\% \leq C < 25\%$; T; N; R61-20/22-33-62-51/53 $2,5\% \leq C < 5\%$; T; N; R61-20/22-33-62-51/53 $1\% \leq C < 2,5\%$; T; R61-20/22-33-52/53 $0,5\% \leq C < 1\%$; T; R61-33-52/53 $0,25\% \leq C < 0,5\%$; R52/53	1
082-002-00-1	plialkütüid	AE	—	—	Repr. Cat. 1; R61 Repr. Cat. 3; R62 T+; R26/27/28 R33 N; R50-53	T+; N R: 61-26/27/28-33-62-50/53 S: 53-45-60-61	$C \geq 25\%$; T+; N; R61-26/27/28-33-62-50/53 $5\% \leq C < 25\%$; T+; N; R61-26/27/28-33-62-51/53 $2,5\% \leq C < 5\%$; T+; N; R61-26/27/28-33-51/53 $0,5\% \leq C < 2,5\%$; T+; R61-26/27/28-33-52/53 $0,25\% \leq C < 0,5\%$; T; R61-26/27/28-33-52/53 $0,1\% \leq C < 0,25\%$; T; R61-23/24/25-33 $0,05\% \leq C < 0,1\%$; Xn; R20/21/22-33	1
601-010-00-3	etüleen		200-815-3	74-85-1	F+; R12 R67	F+ R: 12-67 S: (2)-9-16-33-46		
601-014-00-5	isopreen (stabiliseeritud) 2-metüül-1,3-butadien	D	201-143-3	78-79-5	F+; R12 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 R52-53	F+; T R: 45-12-68-52/53 S: 53-45-61		
601-017-00-1	tsükloheksaan		203-806-2	110-82-7	F; R11 Xn; R65 Xi; R38 R67 N; R50-53	F; Xn; N R: 11-38-65-67-50/53 S: (2)-9-16-25-33-60-61-62		4 6
601-020-00-8	benseen	E	200-753-7	71-43-2	F; R11 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46 T; R48/23/24/25 Xn; R65 Xi; R36/38	F; T R: 45-46-11-36/38-48/23/24/25-65 S: 53-45		
601-021-00-3	tolueen		203-625-9	108-88-3	F; R11	F; Xn		4, 6

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
601-025-00-5	mestüleen 1,3,5-trimetüülbenseen		203-604-4	108-67-8	Repr. Cat. 3; R63 Xn; R48/20-65 Xi; R38 R67	R: 11-38-48/20-63-65-67 S: (2-3)6/37-62-46		
601-027-00-6	2-fenüülpropeen α-metüülstüreen		203-604-4	108-67-8	R10 Xi; R37 N; R51-53	Xi; N R: 10-37-51/53 S: (2-6)1	C ≥ 25 %; Xi, N; R37-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %; R52/53	
601-028-00-1	2-metüülstüreen 2-viniüültolueen		202-705-0	98-83-9	R10 Xi; R36/37 N; R51-53	Xi; N R: 10-36/37-51/53 S: (2-6)1	C ≥ 25 %; Xi, N; R36/37-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %; R52/53	
601-032-00-3	benso[a]püreen benso[def]krüseen		210-256-7	611-15-4	Xn; R20 N; R51-53	Xn; N R: 20-51/53 S: (2-24-61)	C ≥ 25 %; Xn, N; R20-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %; R52/53	
601-037-00-0	n-heksaan		200-028-5	50-32-8	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 2; R60-61 R43 N; R50-53	T; N R: 45-46-60-61-43-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %; T, N; R43-45-46-50-53-60-61 2,5 % ≤ C < 25 %; T, N; R43-45-46-51-53-60-61 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R43-45-46-52-53-60-61 0,5 % ≤ C < 1 %; T; R45-46-52-53-60-61 0,25 % ≤ C < 0,5 %; T; R45-46-52-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %; T; R45-46-52-53 0,01 % ≤ C < 0,1 %; T; R45	4 6
601-041-00-2	dibens[a,h]antratsseen		203-777-6	110-54-3	F; R11 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R65-48/20 Xi; R38 R67 N; R51-53	F; Xn; N R: 11-38-48/20-62-65-67-51/53 S: (2-9-16-29-33-36/37-61-62	C ≥ 25 %; Xn, N; R38-48/20-62-51/53 20 % ≤ C < 25 %; Xn; R38-48/20-62-52/53 5 % ≤ C < 20 %; Xn; R48/20-62-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %; R52/53	
601-048-00-0	krüseen		200-181-8	53-70-3	Carc. Cat. 2; R45 N; R50-53	T; N R: 45-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %; T, N; R45-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; T, N; R45-51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %; T; R45-52/53 0,01 % ≤ C < 0,25 %; T; R45	
601-052-00-2	naftaleen		205-923-4	218-01-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 N; R50-53	T; N R: 45-68-50/53 S: 53-45-60-61		
			202-049-5	91-20-3	Carc. Cat. 3; R40	Xn; N		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
					Xn; R22 N; R50-53	R: 22-40-50/53 S: (2-3)36/37-46-60-61		
601-053-00-8	nonüülfenool [1] 4-noniülfenool, hargnenud ahelaga [2]		246-672-0 [1] 284-325-5 [2]	25154-52-3 [1] 84852-15-3 [2]	Repr.Cat.3; R62 Repr.Cat.3; R63 Xn; R22 C; R34 N; R50-53	C; N R: 22-34-62-63-50/53 S: (1/2-26-36/37/39-45-46-60-61		
602-003-00-8	dibromometaan		200-824-2	74-95-3	Xn; R20 R52-53	Xn R: 20-52/53 S: (2-2)4-61	C ≥ 25 %; Xn; R20-52/53 12,5 % ≤ C < 25 %; Xn; R20	
602-008-00-5	süsiniktetrakloriid tetraklorometaan		200-262-8	56-23-5	Carc. Cat. 3; R40 T; R23/24/25-48/23 R52-53 N; R59	T; N R: 23/24/25-40-48/23-59-52/53 S: (1/2-23-36/37-45-59-61	C ≥ 25 %; T; N; R23/24/25-40-48/23-52/53-59 1 % ≤ C < 25 %; T; N; R23/24/25-40-48/23-59 0,2 % ≤ C < 1 %; Xn; N; R20/21/22-48/20-59 0,1 % ≤ C < 0,2 %; N; R59	
602-010-00-6	1,1-dibromometaan	E	203-444-5	106-93-4	Carc. Cat. 2; R45 T; R23/24/25 Xi; R36/37/38 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-36/37/38-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %; T; N; R45-23/24/25-36/37/38-51/53 20 % ≤ C < 25 %; T; N; R45-23/24/25-36/37/38-52/53 2,5 % ≤ C < 20 %; T; N; R45-23/24/25-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R45-23/24/25 0,1 % ≤ C < 1 %; T; R45-20/21/22	
602-011-00-1	1,1-diklorometaan		200-863-5	75-34-3	F; R11 Xn; R22 Xi; R36/37 R52-53	F; Xn R: 11-22-36/37-52/53 S: (2-1)6-23-61	C ≥ 25 %; Xn; R22-36/37-52/53 20 % ≤ C < 25 %; Xn; R22-36/37 12,5 % ≤ C < 20 %; Xn; R22	
602-014-00-8	1,1,2-triklorometaan		201-166-9	79-00-5	Carc.Cat.3; R40 Xn; R20/21/22 R66	Xn R: 20/21/22-40-66 S: (2-9-36/37-46	C 5 %; Xn; R20/21/22	
602-015-00-3	1,1,2,2-tetraklorometaan		201-197-8	79-34-5	T+; R26/27 N; R51-53	T+; N R: 26/27-51/53 S: (1/2-38-45-61	C ≥ 25 %; T+; N; R26/27-51/53 7 % ≤ C < 25 %; T+; R26/27-52/53 2,5 % ≤ C < 7 %; T; R23/24-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R23/24 0,1 % ≤ C < 1 %; Xn; R20/21	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
602-016-00-9	1,1,2,2-tetrabromoetaan		201-191-5	79-27-6	T+: R26 Xi: R36 R52-53	T+ R: 26-36-52/53 S: (1/2-)24-27-45-61	C ≥ 25 %: T+; R26-36-52/53 20 % ≤ C < 25 %: T+; R26-36 7 % ≤ C < 20 %: T+; R26 1 % ≤ C < 7 %: T; R23 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20	
602-017-00-4	pentakloroetaan		200-925-1	76-01-7	Carc. Cat. 3; R40 T: R48/23 N: R51-53	T; N R: 40-48/23-51/53 S: (1/2-)23-36/37-45-61	C ≥ 25 %: T, N; R40-48/23-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T; R40-48/23-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R40-48/23 0,2 % ≤ C < 1 %: Xn; R48/20	
602-019-00-5	1-bromopropaan <i>n</i> -propüülbromiid		203-445-0	106-94-5	F; R11 Rep. Cat. 2; R60 Rep. Cat. 3; R63 Xn: R48/20 Xi: R36/37/38 R67	T; F R: 60-11-36/37/38-48/20-63-67 S: 53-45		
602-025-00-8	1,1-dikloroetüleen vinüleenkloriid	D	200-864-0	75-35-4	F; R12 Carc. Cat. 3; R40 Xn: R20	F+; Xn R: 12-20-40 S: (2-)7-16-29-36/37-46	C 12,5 %: Xn; R20-40 1 % ≤ C < 12,5 %: Xn; R40	
602-026-00-3	1,2-dikloroetüleen [1] <i>cis</i> -dikloroetüleen [2] <i>trans</i> -dikloroetüleen [3]	C	208-750-2 [1] 205-859-7 [2] 205-860-2 [3]	540-59-0 [1] 156-59-2 [2] 156-60-5 [3]	F; R11 Xn: R20 R52-53	F; Xn R: 11-20-52/53 S: (2-)7-16-29-61	C ≥ 25 %: Xn; R20-52/53 12,5 % ≤ C < 25 %: Xn; R20	
602-029-00-X	3-kloropropreen allüülkloriid	D	203-457-6	107-05-1	F; R11 Carc. Cat. 3; R40 Muta. Cat. 3; R68 Xn: R20/21/22-48/20 Xi: R36/37/38 N: R50	F; Xn; N R: 11-20/21/22-36/37/38-40-48/20-68-50 S: (2-)16-25-26-36/37-46-61		
602-033-00-1	klorobenseen		203-628-5	108-90-7	R10 Xn: R20 N: R51-53	Xn; N R: 10-20-51/53 S: (2-)24/25-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R20-51/53 5 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R20-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %: R52/53	
602-034-00-7	1,2-diklorobenseen <i>o</i> -diklorobenseen		202-425-9	95-50-1	Xn; R22 Xi: R36/37/38 N: R50-53	Xn; N R: 22-36/37/38-50/53 S: (2-)23-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-36/37/38-50/53 20 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R22-36/37/38-51/53 5 % ≤ C < 20 %: Xn, N; R22-51/53	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
602-035-00-2	1,4-diklorobenseen <i>p</i> -diklorobenseen		203-400-5	106-46-7	Xi; R36 Carc. Cat. 3; R40 N; R50-53	Xn; N R: 36-40-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61	2,5 % ≤ C < 5 %; N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %; R52/53	
602-036-00-8	kloropreen (stabiliseeritud) 2-klorobuta-1,3-dieen	D E	204-818-0	126-99-8	F; R11 Carc. Cat. 2; R45 Xn; R20/22-48/20 Xi; R36/37/38	F; T R: 45-11-20/22-36/37/38-48/20 S: 53-45		
602-039-00-4	polüklorobifenüülid PCB	C	215-648-1	1336-36-3	R33 N; R50-53	Xn; N R: 33-50/53 S: (2-)35-60-61	C ≥ 25 %; Xn, N; R33-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; Xn, N; R33-51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %; Xn, N; R33-52/53 0,005 % ≤ C < 0,25 %; Xn; R33	
602-043-00-6	γ-HCH või γ-BHC γ-1,2,3,4,5,6- heksaklorotsükloheksaan lindaan		200-401-2	58-89-9	T; R25 Xn; R20/21-48/22 R64 N; R50-53	T; N R: 20/21-25-48/22-64-50/53 S: (1/2-) 36/37-45-60-61	C ≥ 25 %; T, N; R20/21-25-48/22-64-50-53 10 % ≤ C < 25 %; Xn, N; R22-48/22-64-50-53 3 % ≤ C < 10 %; Xn, N; R22-64-50-53 2,5 % ≤ C < 3 %; N; R64-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %; N; R64-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %; N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %; R52-53	
602-062-00-X	1,2,3-trikloropropan	D	202-486-1	96-18-4	Carc. Cat. 2; R45 Repr. Cat. 2; R60 Xn; R20/21/22	T R: 45-60-20/21/22 S: 53-45		
602-073-00-X	1,4-diklorobut-2-een	E	212-121-8	764-41-0	Carc. Cat. 2; R45 T+; R26 T; R24/25 C; R34 N; R50-53	T+; N R: 45-24/25-26-34-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %; T+; N; R45-24/25-26-34-50/53 10 % ≤ C < 25 %; T+; N; R45-21/22-26-34-51/53 7 % ≤ C < 10 %; T+; N; R45-21/22-26-36/37/38-51/53 5 % ≤ C < 7 %; T, N; R45-21/22-23-36/37/38-51/53 3 % ≤ C < 5 %; T, N; R45-21/22-23-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %; T, N; R45-23-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R45-23-52/53	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
603-006-00-7	pentanooli isomeerid, välja arvatud need, mida on nimetatud mujal käesolevas lisas	C	250-378-8	30899-19-5	R10 Xn; R20 Xi; R37 R66	Xn R: 10-20-37-66 S: (2-)46	0,25 % ≤ C < 1 %: T; R45-20-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R45-20-0,1 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
603-007-00-2	2-metüül-2-butanool tert-pentanool		200-908-9	75-85-4	F; R11 Xn; R20 Xi; R37/38	F; Xn R: 11-20-37/38 S: (2-)46		
603-029-00-2	bis(2-kloroetüül)leeter		203-870-1	111-44-4	R10 Carc. Cat. 3; R40 T+; R26/27/28	T+ R: 10-26/27/28-40 S: (1/2-)7/9-27-28-36/37-45	C 7 %: T+; R26/27/28-40 1 % ≤ C < 7 %: T; R23/24/25-40 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21/22	
603-030-00-8	2-aminoetanool etanoolamiin		205-483-3	141-43-5	Xn; R20/21/22 C; R34	C R: 20/21/22-34 S: (1/2-)26-36/37/39-45	C ≥ 25 %: C; R20/21/22-34 10 % ≤ C < 25 %: C; R34 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R36/37/38	
603-031-00-3	1,2-dimetoksetaan etüleenglükooldimetüleeter EGDME		203-794-9	110-71-4	Repr. Cat. 2; R60 Repr. Cat. 2; R61 F; R11 R19 Xn; R20	F; T R: 60-61-11-19-20 S: 53-45		
603-054-00-9	di-n-butüleeter dibutüleeter		205-575-3	142-96-1	R10 Xi; R36/37/38 R52-53	Xi R: 10-36/37/38-52/53 S: (2-)61	C 10 %: Xi; R36/37/38	
603-063-00-8	2,3-epoksüpropan-1-ool glütisidool metüülokstraan	E	209-128-3	556-52-5	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 2; R60 T; R23 Xn; R21/22 Xi; R36/37/38	T R: 45-60-21/22-23-36/37/38-68 S: 53-45		
603-066-00-4	1,2-epoksü-4-epoksüetüültsükloheksaan vinüültsükloheksaandiepoksiid		203-437-7	106-87-6	T; R23/24/25 Xn; R68	T R: 23/24/25-68 S: (1/2-)23-24-45	C 1 %: T; R23/24/25-68 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21/22	
603-067-00-X	fenüülgütisidüleeter 2,3-epoksüpropüülfenüleeter 1,2-epoksü-3-fenoksüpropan	E	204-557-2	122-60-1	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20 Xi; R37/38	T R: 45-20-37/38-43-68-52/53 S: 53-45-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
					R43 R52-53			
603-070-00-6	2-amino-2-metüülpropanool		204-709-8	124-68-5	Xi; R36/38 R52-53	Xi R: 36/38-52/53 S: (2)-61	C ≥ 25 %; Xi; R36/38-52/53 10 % ≤ C < 25 %; Xi; R36/38	
603-074-00-8	reaktsioonisaadus: bisfenool-A-(epiklooriidriin) epoksüvaik (keskmise molekulmass ≤ 700)		500-033-5	25068-38-6	Xi; R36/38 R43 N; R51-53	Xi; N R: 36/38-43-51/53 S: (2)-28-37/39-61	C ≥ 25 %; Xi, N; R36/38-43-51/53 5 % ≤ C < 25 %; Xi; R36/38-43-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %; Xi; R43-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %; Xi; R43	
603-076-00-9	but-2-üün-1,4-diool 2-butüün-1,4-diool	D	203-788-6	110-65-6	C; R34 T; R23/25 Xn; R21-48/22 R43	C; T R: 21-23/25-34-43-48/22 S: (1/2)-25-26-36/37/39-45-46	C 50 %; T, C; R21-23/25-34-48/22-43 25 % ≤ C < 50 %; T; R21-23/25-36/38-48/22-43 10 % ≤ C < 25 %; Xn R20/22-48/22-43 3 % ≤ C < 10 %; Xn R20/22-43 1 % ≤ C < 3 %; Xi; R43	
603-095-00-2	2-(propüülloksü)etanool EGPE		220-548-6	2807-30-9	Xn; R21 Xi; R36	Xn R: 21-36 S: (2)-26-36/37-46		
603-105-00-5	furaan	E	203-727-3	110-00-9	F+; R12 R19 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20/22-48/22 Xi; R38 R52-53	F+; T R: 45-12-19-20/22-38-48/22-68-52/53 S: 53-45-61		
604-001-00-2	fenool karböhape monohüdroksübenseen feniülalkohol		203-632-7	108-95-2	Muta.Cat.3; R68 T; R23/24/25 Xn; R48/20/21/22 C; R34	T; C R: 23/24/25-34-48/20/21/22-68 S: (1/2)-24/25-26-28-36/37/39-45	C 10 %; T; R23/24/25-48/20/21/22-34-68 3 % ≤ C < 10 %; C; Xn; R20/21/22-34-68 1 % ≤ C < 3 %; Xn; R36/38-68	
604-009-00-6	pürogallool 1,2,3-trihüdroksübenseen		201-762-9	87-66-1	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20/21/22 R52-53	Xn R: 20/21/22-68-52/53 S: (2)-36/37-61	C ≥ 25 %; Xn; R20/21/22-68-52/53 10 % ≤ C < 25 %; Xn; R20/21/22-68 1 % ≤ C < 10 %; Xn; R68	
604-010-00-1	resortsinool 1,3-benseendiool		203-585-2	108-46-3	Xn; R22 Xi; R36/38	Xn; N R: 22-36/38-50	C ≥ 25 %; Xn, N; R22-36/38-50 20 % ≤ C < 25 %; Xn; R22-36/38	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
					N; R50	S: (2-)26-61	10 % ≤ C < 20 %: Xn; R22	
604-012-00-2	4-kloro-o-kresool 4-kloro-2-metüülfenool		216-381-3	1570-64-5	T; R23 C; R35 N; R50	T; C; N R: 23-35-50 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: T, C, N; R23-35-50 10 % ≤ C < 25 %: C; R20-35 5 % ≤ C < 10 %: C; R20-34 3 % ≤ C < 5 %: Xn; R20-36/37/38 1 % ≤ C < 3 %: Xi; R36/37/38	
604-013-00-8	2,3,4,6-tetraklorofenool		200-402-8	58-90-2	T; R25 Xi; R36/38 N; R50-53	T; N R: 25-36/38-50/53 S: (1/2-)26-28-37-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R25-36/38-50/53 20 % ≤ C < 25 %: T, N; R25-51/53 5 % ≤ C < 20 %: T, N; R25-36/38-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: Xn, N; R22-51/53 0,5 % ≤ C < 2,5 %: Xn; R22-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: R52/53	
604-014-00-3	klorokresool 4-kloro-m-kresool 4-kloro-3-metüülfenool		200-431-6	59-50-7	Xn; R21/22 Xi; R41 R43 N; R50	Xn; N R: 21/22-41-43-50 S: (2-)26-36/37/39-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R21/22-41-43-50 10 % ≤ C < 25 %: Xn; R21/22-41-43 5 % ≤ C < 10 %: Xn; R21/22-36-43 1 % ≤ C < 5 %: Xi; R43	
604-015-00-9	2,2'-metüleenbis(3,4,6-triklorofenool) heksaklorofeen		200-733-8	70-30-4	T; R24/25 N; R50-53	T; N R: 24/25-50/53 S: (1/2-)20-37-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R24/25-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: T, N; R24/25-51/53 2 % ≤ C < 2,5 %: T; R24/25-52/53 0,25 % ≤ C < 2 %: Xn; R21/22-52/53 0,2 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R21/22	
604-017-00-X	2,4,5-triklorofenool		202-467-8	95-95-4	Xn; R22 Xi; R36/38 N; R50-53	Xn; N R: 22-36/38-50/53 S: (2-)26-28-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-36/38-50/53 20 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R22-36/38-51/53 5 % ≤ C < 20 %: Xn, N; R36/38-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: R52/53	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
604-030-00-0	bisfenool A 4,4'-isopropylideendifenool		201-245-8	80-05-7	Repr. Cat. 3; R62 Xi; R37-41 R43	Xn R: 37-41-43-62 S: (2)-26-36/37-39-46		
605-002-00-0	1,3,5-trioksaan triokstümetüleen		203-812-5	110-88-3	F; R11 Repr. Cat. 3; R63 Xi; R37	F; Xn R: 11-37-63 S: (2)-36/37-46		
605-016-00-7	glükoos... % etaandial... %	B	203-474-9	107-22-2	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20 Xi; R36/38 R43	Xn R: 20-36/38-43-68 S: (2)-36/37	C 10 %; Xn; R20-36/38-43-68 1 % ≤ C < 10 %; Xn; R43-68	
605-020-00-9	safrool5-allüül-1,3-bensodioksool	E	202-345-4	94-59-7	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R22	T R: 45-22-68 S: 53-45		
605-022-00-X	glutaraal glutaraaldehüüd 1,5-pentaandiaal		203-856-5	111-30-8	T; R23/25 C; R34 R42/43 N; R50	T; N R: 23/25-34-42/43-50 S: (1/2)-26-36/37/39-45-61	C 50 %; T; N; R23/25-34-42/43-50 25 % ≤ C < 50 %; T; R22-23-34-42/43 10 % ≤ C < 25 %; C; R20/22-34-42/43 2 % ≤ C < 10 %; Xn; R20/22-37/38-41-42/43 1 % ≤ C < 2 %; Xn; R36/37/38-42/43 0,5 % ≤ C < 1 %; Xi; R36/37/38-43	
605-025-00-6	kloratseetaldehüüd		203-472-8	107-20-0	Carc. Cat. 3; R40 T+; R26 T; R24/25 C; R34 N; R50	T+; N R: 24/25-26-34-40-50 S: (1/2)-26-28-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %; T+; N; R24/25-26-34-40-50 10 % ≤ C < 25 %; T+; R21/22-26-34-40 7 % ≤ C < 10 %; T+; R21/22-26-36/37/38-40 5 % ≤ C < 7 %; T; R21/22-23-36/37/38-40 3 % ≤ C < 5 %; T; R21/22-23-40 1 % ≤ C < 3 %; T; R23-40 0,1 % ≤ C < 1 %; Xn; R20	
606-037-00-4	triadimefoon (ISO) 1-(4-klorofenoksi)-3,3-dimetüül-1-(1,2,4-triasool-1-üül)butanool		256-103-8	43121-43-3	Xn; R22 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-43-51/53 S: (2)-24-37-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
606-048-00-4	2'-amino-3'-metüül-6'-dipentüülaminospiro (isobensofuraan-1(1H),9'-ksanteen)-3-oon		406-480-1	—	R53	R: 53 S: 61		
607-004-00-7	trikloroäädikhape		200-927-2	76-03-9	C: R35 N: R50-53	C: N R: 35-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: C, N; R35-50/53 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R35-51/53 5 % ≤ C < 10 %: C, N; R34-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: Xi, N; R36/37/38-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R36/37/38-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %: R52/53	
607-019-00-9	metüülkloroformiaat		201-187-3	79-22-1	E: R11 T+: R26 Xn: R21/22 C: R34	E: T+ R: 11-21/22-26-34 S: (1/2-)26-14-28-36/37-39-36/37/39-45-46-63		
607-049-00-2	mekoprop (ISO) ja selle soolad 2-(4-kloro-o-tolüüloksti)propioonhape (RS)-2-(4-kloro-o-tolüüloksti)propioonhape [1] 2-(4-kloro-2-metüülfenoksi)propioonhape [2]		230-386-8 [1] 202-264-4 [2]	7085-19-0 [1] 93-65-2 [2]	Xn: R22 Xi: R38-41 N: R50-53	Xn: N R: 22-38-41-50/53 S: (2-)13-26-37/39-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-38-41-50-53 20 % ≤ C < 25 %: Xi, N; R38-41-50-53 10 % ≤ C < 20 %: Xi, N; R41-50-53 5 % ≤ C < 10 %: Xi, N; R36-50-53 0,25 % ≤ C < 5 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
607-053-00-4	MCPB (ISO) 4-(4-kloro-o-tolüüloksti)võihape		202-365-3	94-81-5	N: R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-061-00-8	akrüülhape prop-2-eenhape	D	201-177-9	79-10-7	R10 Xn: R20/21/22 C: R35 N: R50	C: N R: 10-20/21/22-35-50 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: C, N; R20/21/22-35-50 10 % ≤ C < 25 %: C; R35 5 % ≤ C < 10 %: C; R34 1 ... % ≤ C < 5 %: Xi; R36/37/38	
607-064-00-4	bensüülkloroformiaat		207-925-0	501-53-1	C: R34 N: R50-53	C: N R: 34-50/53 S: (1/2-)26-45-60-61	C ≥ 25 %: C, N; R34-50/53 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R34-51/53 5 % ≤ C < 10 %: Xi, N; R36/37/38-51/53	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
							2,5 % ≤ C < 5 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: R52/53	
607-072-00-8	2-hidroksetüütlakrülaat	D	212-454-9	818-61-1	T; R24 C; R34 R43 N; R50	T; N R: 24-34-43-50 S: (1/2)-26-36/39-45-61	C ≥ 25 %: T; R24-34-43-50 10 % ≤ C < 25 %: T; R24-34-43 5 % ≤ C < 10 %: T; R24-36/38-43 2 % ≤ C < 5 %: T; R24-43 0,2 % ≤ C < 2 %: Xn; R21-43	
607-086-00-4	diallüütlalaat		205-016-3	131-17-9	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2)-24/25-60-61	C ≥ 25 %: Xn; N; R22-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: R52/53	
607-091-00-1	trifluoröädikhape... %	B	200-929-3	76-05-1	Xn; R20 C; R35 R52-53	C R: 20-35-52/53 S: (1/2)-9-26-27-28-45-61	C ≥ 25 %: C; R20-35-52/53 10 % ≤ C < 25 %: C; R20-35 5 % ≤ C < 10 %: C; R34 1 % ≤ C < 5 %: Xi; R36/38	
607-094-00-8	peräädikhape... %		201-186-8	79-21-0	R10 O; R7 Xn; R20/21/22 C; R35 N; R50	O; C; N R: 7-10-20/21/22-35-50 S: (1/2)-3/7-14-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: C; N; R20/21/22-35-50 10 % ≤ C < 25 %: C; R20/21/22-35 5 % ≤ C < 10 %: C; R34 1 % ≤ C < 5 %: Xi; R36/37/38	
607-107-00-7	2-ertüülheksüütlakrülaat	D	203-080-7	103-11-7	Xi; R37/38 R43	Xi R: 37/38-43 S: (2)-36/37-46		
607-113-00-X	isobutüülmetakrülaat	D	202-613-0	97-86-9	R10 Xi; R36/37/38 R43 N; R50	Xi; N R: 10-36/37/38-43-50 S: (2)-24-37-61	C ≥ 25 %: Xi; N; R36/37/38-43-50 20 % ≤ C < 25 %: Xi; R36/37/38-43 1 % ≤ C < 20 %: Xi; R43	
607-116-00-6	tsükloheksüütlakrülaat	D	221-319-3	3066-71-5	Xi; R37/38 N; R51-53	Xi; N R: 37/38-51/53 S: (2)-61	C ≥ 25 %: Xi; N; R37/38-51/53 10 % ≤ C < 25 %: Xi; R37/38-52/53 2,5 % ≤ C < 10 %: R52/53	
607-133-00-9	akrüülhappe monoalküül- või monoarüül- või monoalküülarüül-estrid, v.a need, mis on nimetatud mujal käesolevas lisas	A	—	—	Xi; R36/37/38 N; R51-53	Xi; N R: 36/37/38-51/53 S: (2)-26-28-61	C ≥ 25 %: Xi; N; R36/37/38-51/53 10 % ≤ C < 25 %: Xi; R36/37/38-52/53 2,5 % ≤ C < 10 %: R52/53	
607-151-00-7	propargiit (ISO) 2-(4-tert-butüülfenoksi)		219-006-1	2312-35-8	Carc.Cat.3; R40 T; R23	T; N R: 23-38-40-41-50/53	C ≥ 25 %: T; N; R23-38-40-41-50-53	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
607-189-00-4	tsükloheksüülprop-2-üüülsulfit		400-400-9	1939-36-2	Xi; R38-41 N; R50-53	S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	20 % ≤ C < 25 %: Xn, N; R20-38-40-41-50-53 10 % ≤ C < 20 %: Xn, N; R20-40-41-50-53 5 % ≤ C < 10 %: Xn, N; R20-40-36-50-53 3 % ≤ C < 5 %: Xn, N; R20-40-50-53 2,5 % ≤ C < 3 %: Xn, N; R40-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xn, N; R40-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
607-244-00-2	isooktüülakrülaat		249-707-8	29590-42-9	Xi; R36/37/38 N; R50-53	Xi; N R: 36/37/38-50/53 S: (2-)26-28-60-61	C ≥ 25 %: Xi, N; R36/37/38-50/53 10 % ≤ C < 25 %: Xi, N; R36/37/38-51/53 2,5 % ≤ C < 10 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: R52/53	
607-245-00-8	tert-butüülakrülaat	D	216-768-7	1663-39-4	F; R11 Xn; R20/21/22 Xi; R37/38 R43 N; R52-53	F; Xn R: 11-20/21/22-37/38-43-52/53 S: (2-)16-25-37-61	C ≥ 25 %: Xn; R20/21/22-37/38-43-52-53 20 % ≤ C < 25 %: Xi; R37/38-43 1 % ≤ C < 20 %: Xi; R43	
607-247-00-9	dodetsüülmetakrülaat		205-570-6	142-90-5	Xi; 36/37/38 N; R50-53	Xi; N R: 36/37/38-50/53 S: (2-)26-28-60-61	C ≥ 25 %: Xi, N; R36/37/38-50/53 10 % ≤ C < 25 %: Xi, N; R36/37/38-51/53 2,5 % ≤ C < 10 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,50 %: R52/53	
607-249-00-X	(1-metüül-1,2-etaandüül)bis[oksü(metüül-2,1-etaandüül)]diakrülaat		256-032-2	42978-66-5	Xi; R36/37/38 R43 N; R51-53	Xi; N R: 36/37/38-43-51/53 S: (2-)24-37-61	C ≥ 25 %: Xi, N; R36/37/38-43-51/53 10 % ≤ C < 25 %: Xi; R36/37/38-43-52/53 2,5 % ≤ C < 10 %: Xi; R43-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43	
608-003-00-4	akrüülnitril	D E	203-466-5	107-13-1	F; R11 Carc. Cat. 2; R45	F; T; N R: 45-1-23/24/25-	C ≥ 25 %: T, N; R45-23/24/25-37/38-41-43-51/53	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
608-006-00-0	bromoksimiil (ISO) ja selle soolad 3,5-dibromo-4-hüdroksübensoonitriil bromoksimiilfenool		216-882-7	1689-84-5	Repr. Cat. 3; R63 T+; R26 T; R25 R43 N; R50-53	37/38-41-43-51/53 S: 9-16-53-45-61	20 % ≤ C < 25 %: T; R45-23/24/25-37/38-41-43-52/53 10 % ≤ C < 20 %: T; R45-23/24/25-41-43-52/53 5 % ≤ C < 10 %: T; R45-23/24/25-36-43-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %: T; R45-23/24/25-43-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R45-23/24/25-43 0,2 % ≤ C < 1 %: T; R45-20/21/22 0,1 % ≤ C < 0,2 %: T; R45	
608-007-00-6	joksimiil (ISO) ja selle soolad 4-hüdroksü-3,5-dijodobensoonitriil		216-881-1	1689-83-4	Repr. Cat. 3; R63 T; R23/25 Xn; R21-48/22 Xi; R36 N; R50-53	T; N R: 21-23/25-36-48/22-63-50/53 S: (1/2-36/37-45-60-61-63	C ≥ 25 %: T+; N; R25-26-43-63-50-53 7 % ≤ C < 25 %: T+; N; R22-26-43-63-50-53 5 % ≤ C < 7 %: T; N; R22-23-43-63-50-53 3 % ≤ C < 5 %: T; N; R22-23-43-50-53 2,5 % ≤ C < 3 %: T; N; R23-43-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; N; R23-43-51-53 0,25 % ≤ C < 1 % : Xn, N; R20-51-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20-52-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: R52-53	
608-010-00-2	metakrüülitriil 2-metüül-2-propeenitriil	D	204-817-5	126-98-7	F; R11 T; R23/24/25 R43	F; T R: 11-23/24/25-43 S: (1/2-9-16-18-29-45	C 1 %: T; R23/24/25-43 0,2 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21/22-43	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
608-014-00-4	klorotaloniil (ISO) tetrakloroisoftaloniitril		217-588-1	1897-45-6	Carc. Cat. 3; R40 T+; R26 Xi; R41 Xi; R37 R43 N; R50-53	T+; N R: 26-37-40-41-43-50/53 S: (2)-28-36/37/39-45-60-61	C ≥ 20 %: T+; N; R26-37-40-41-43-50-53 10 % ≤ C < 20 %: T+; N; R26-40-41-43-50-53 7 % ≤ C < 10 %: T+; N; R26-40-36-43-50-53 5 % ≤ C < 7 %: T; N; R23-40-36-43-50-53 2,5 % ≤ C < 5 %: T; N; R23-40-43-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; N; R23-40-43-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %: Xn; N; R20-51-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: Xn; R20-52-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %: R52-53	
608-017-00-0	bromoksimüloktanoaat 2,6-dibromo-4-tsüano-4-tsüanofenüüloktanoaat		216-885-3	1689-99-2	Repr. Cat. 3; R63 T; R23 Xn; R22 R43 N; R50-53	T; N R: 22-23-43-63-50/53 S: (1/2)-36/37-45-63-60-61	C ≥ 25 %: T; N; R22-23-43-63-50-53 5 % ≤ C < 25 %: Xn; N; R20-43-63-50-53 3 % ≤ C < 5 %: Xn; N; R20-43-50-53 2,5 % ≤ C < 3 %: Xi; N; R43-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: Xi; N; R43-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
608-018-00-6	joksüüloktanoaat (ISO) 4-tsüano-2,6-dijodofenüüloktanoaat		223-375-4	3861-47-0	Repr. Cat. 3; R63 T; R25 Xi; R36 R43 N; R50-53	T; N R: 25-36-43-63-50/53 S: (1/2)-26-36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T; N; R25-36-43-63-50-53 20 % ≤ C < 25 %: Xn; N; R22-36-43-63-50-53 5 % ≤ C < 20 %: Xn; N; R22-43-63-50-53 3 % ≤ C < 5 %: Xn; N; R22-43-50-53 2,5 % ≤ C < 3 %: N; R43-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %: N; R43-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %: N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: R52-53	
608-021-00-2	3-(2-diaminometüleenamino)tiasool-4-üülmetüülio)propioniitril		403-710-2	76823-93-3	Xn; R22 R43	Xn R: 22-43 S: (2)-22-24-37		
609-007-00-9	2,4-dinitrotolueen dinitrotolueen, tehnilise puhtusastmega	E	204-450-0 [1]	121-14-2 [1] 25321-14-6	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68	T; N R: 45-23/24/25-48/22-		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	[1] dinitrotolueen [2]		246-836-1 [2]	[2]	Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R51-53	62-68-51/53 S: 53-45-61		
609-023-00-6	dinokap (ISO)	E	254-408-0	39300-45-3	Repr. Cat. 2; R61 Xn; R20-48/22 Xi; R38 R43 N; R50-53	T; N R: 61-20-22-38-43-48/22-50/53 S: 53-45-60-61		
609-043-00-5	kvintoseen (ISO) pentakloronitrobenseen		201-435-0	82-68-8	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-1) 3-24-37-60-61		
609-049-00-8	2,6-dinitrotolueen	E	210-106-0	606-20-2	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 R52-53	T R: -{}- 45-23/24/25-48/22-62-68-52/53 S: 53-45-61		
609-050-00-3	2,3-dinitrotolueen	E	210-013-5	602-01-7	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R50-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-62-68-50/53 S: 53-45-60-61		
609-051-00-9	3,4-dinitrotolueen	E	210-222-1	610-39-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-62-68-51/53 S: 53-45-61		
609-052-00-4	3,5-dinitrotolueen	E	210-566-2	618-85-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 R52-53	T R: 45-23/24/25-48/22-62-68-52/53 S: 53-45-61		
609-055-00-0	2,5-dinitrotolueen	E	210-581-4	619-15-8	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-62-68-51/53 S: 53-45-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	mida on nimetatud mujal käesolevas lisas				R33 N; R51-53	R: 23/24/25-33-51/53 S: (1/2-)28-36/37-45-61		
612-035-00-4	2-metoksüanilino-anisidiin	E	201-963-1	90-04-0	Carc. Cat. 2; R45 Muta Cat. 3; R68 T; R23/24/25	T R: 45-23/24/25-68 S: 53-45		
612-042-00-2	bensidiin 1,1'-bifenüül-4,4'-diamiin 4,4'-diaminobifenüül bifenüül-4,4'-üleendiamiin	E	202-199-1	92-87-5	Carc. Cat. 1; R45 Xn; R22 N; R50-53	T; N R: 45-22-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %; T, N; R45-22-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; T, N; R45-51/53 0,01 % ≤ C < 2,5 %; T; R45	
612-051-00-1	4,4'-diaminodifenüülmetaan 4,4'-metüleendianiliin	E	202-974-4	101-77-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 T; R39/23/24/25 Xn; R48/20/21/22 R43 N; R51-53	T; N R: 45-39/23/24/25-43-48/ 20/21/22-68-51/53 S: 53-45-61		
612-054-00-8	N,N-dietüülaniliin		202-088-8	91-66-7	T; R23/24/25 R33 N; R51-53	T; N R: 23/24/25-33-51/53 S: (1/2-)28-37-45-61	C ≥ 25 %; T, N; R23/24/25-33-51/53 5 % ≤ C < 25 %; T; R23/24/25-33-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %; Xn; R20/21/22-33-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %; Xn; R20/21/22-33	
612-056-00-9	N,N-dimetüül-p-toluidiin [1] N,N-dimetüül-m-toluidiin [2] N,N-dimetüül-o-toluidiin [3]	C	202-805-4 [1] 204-495-6 [2] 210-199-8 [3]	99-97-8 [1] 121-72-2 [2] 609-72-3 [3]	T; R23/24/25 R33 R52-53	T R: 23/24/25-33-52/53 S: (1/2-)28-36/37-45-61	C ≥ 25 %; T; R23/24/25-33-52-53 5 % ≤ C < 25 %; T; R23/24/25-33-52/53 1 % ≤ C < 5 %; Xn; R20/21/22-33	
612-059-00-5	3,6-diasaoktaanetüleendiamiin tritetüleentetramiin		203-950-6	112-24-3	Xn; R21 C; R34 R43 R52-53	C R: 21-34-43-52/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %; C; R21-34-43-52/53 10 % ≤ C < 25 %; C; R34-43 5 % ≤ C < 10 %; Xi; R36/38-43 1 % ≤ C < 5 %; Xi; R43	
612-060-00-0	3,6,9-triasaundekametüleendiamiin tetraetüleenpentamiin		203-986-2	112-57-2	Xn; R21/22 C; R34 R43 N; R51-53	C; N R: 21/22-34-43-51/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %; C, N; R21/22-34-43-51/53 10 % ≤ C < 25 %; C; R34-43-52/53 5 % ≤ C < 10 %; Xi; R36/38-43-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %; Xi; R43-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %; Xi; R43	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
612-064-00-2	3,6,9,12-tetraasetradekametüleenidiamiin pentaetüleenheksamiin		223-775-9	4067-16-7	C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 34-43-50/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %; C, N; R34-43-50/53 10 % ≤ C < 25 %; C, N; R34-43-51/53 5 % ≤ C < 10 %; Xi, N; R36/38-43-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %; Xi, N; R43-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; Xi; R43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %; R52/53	
612-065-00-8	polietüleenpolüamiinid, välja arvatud need, mida on nimetatud mujal käesolevas lisas		—	—	Xn; R21/22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 21/22-34-43-50/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %; C, N; R21/22-34-43-50/53 10 % ≤ C < 25 %; C, N; R34-43-51/53 5 % ≤ C < 10 %; Xi, N; R36/38-43-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; Xi; R43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %; R52/53	
612-066-00-3	diisüloheksüülamiin		202-980-7	101-83-7	Xn; R22 C; R34 N; R50-53	C; N R: 22-34-50/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %; C, N; R22-34-50/53 10 % ≤ C < 25 %; C, N; R34-51/53 2,5 % ≤ C < 10 %; Xi, N; R36/38-51/53 2 % ≤ C < 2,5 %; Xi; R36/38-52/53 0,25 % ≤ C < 2 %; R52/53	
612-067-00-9	3-aminometüül-3,5,5-trimetüülsükloheksüülamiin		220-666-8	2855-13-2	Xn; R21/22 C; R34 R43 R52-53	C R: 21/22-34-43-52/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %; C; R21/22-34-43-52/53 10 % ≤ C < 25 %; C; R34-43 5 % ≤ C < 10 %; Xi; R36/38-43 1 % ≤ C < 5 %; Xi; R43	
612-077-00-3	dimetüülnitrosoamiin N-nitrosodimetüülamiin	E	200-549-8	62-75-9	Carc. Cat. 2; R45 T+; R26 T; R25-48/25 N; R51-53	T+; N R: 45-25-26-48/25-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %; T+; N; R45-25-26-48/25-51/53 10 % ≤ C < 25 %; T+; R45-22-26-48/25-52/53 7 % ≤ C < 10 %; T+; R45-22-26-48/22-52/53 3 % ≤ C < 7 %; T; R45-22-23-48/22-52/53 2,5 % ≤ C < 3 %; T; R45-23-48/22-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R45-23-48/22	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
612-086-00-2	amitraas (ISO) N,N-bis(2,4-ksüülüliminometüül)metüülaamiin		251-375-4	33089-61-1	Xn; R22-48/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43- 48/22-50/53 S: (2-)22-60-24-61-36/37	0,1 % ≤ C < 1 %; T; R45-20 0,001 % ≤ C < 0,1 %; T; R45 C ≥ 25 %; Xn, N; R22-43-48/22-50-53 10 % ≤ C < 25 %; Xn, N; R43-48/22-50-53 2,5 % ≤ C < 10 %; N; R43-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %; N; R43-51-53 0,25 % ≤ C < 1 %; N; R51-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %; R52-53	
612-087-00-8	guasatiin		236-855-3	13516-27-3	T+; R26 Xn; R21/22 Xi; R37/38-41 N; R50-53	T+; N R: 21/22-26-37/38-41-50/53 S: (1/2-)26-28-36/37/39-38-45-46-60-61-63		
612-094-00-6	4-(2-kloro-4-trifluorometüül)- fenoksü-2- fluoroaniliinvesinikkloriid		402-190-4	—	T; R48/25 Xn; R22-48/20 Xi; R41 R43 N; R50-53	T; N R: 22-41-43-48/20-48/25-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
612-121-00-1	amiinid, polüetüleenpolü-HEPA		268-626-9	68131-73-7	Xn; R21/22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 21/22-34-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %; C, N; R21/22-34-43-50/53 10 % ≤ C < 25 %; C, N; R34-43-51/53 5 % ≤ C < 10 %; Xi, N; R36/38-43-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %; Xi, N; R43-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; Xi; R43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %; R52/53	
612-136-00-3	N-isopropüül-N'-fenüül-p-fenüülaamiin		202-969-7	101-72-4	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61	C ≥ 25 %; Xn, N; R22-43-50/53 2,5 % ≤ C < 25 %; Xi, N; R43-51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %; Xi; R43-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %; Xi; R43	
612-151-00-5	diaminotolueen, tehniline toode – [2] ja [3] segu metüülfenüülaamiin [1]	E	246-910-3 [1] 202-453-1 [2]		Carc. Cat. 2; R45 T; R25 Xn; R20/21 Xi; R36	T; N R: 45-20/21-25-36-43-51/53 S: 53-45-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	4-metüül- <i>m</i> -fenüleendiamiin [2] 2-metüül- <i>m</i> -fenüleendiamiin [3]		212-513-9 [3]		R43 N; R51-53			
613-009-00-5	2,4,6-trikloro-1,3,5-triasiin tsüanuurklorid		203-614-9	108-77-0	T+; R26 Xn; R22 C; R34 R43 R14	T+; C R: 14-22-26-34-43 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-46-63	C ≥ 25 %; T+; R22-26-34-43 10 % ≤ C < 25 %; T+; R26-34-43 7 % ≤ C < 10 %; T+; R26-36/37/38-43 5 % ≤ C < 7 %; T; R23-36/37/38-43 1 % ≤ C < 5 %; T; R23-43 0,1 % ≤ C < 1 %; Xn; R20	
613-011-00-6	amitrool (ISO) 1,2,4-triasool-3-üülamiin		200-521-5	61-82-5	Repr.Cat.3; R63 Xn; R48/22 N; R51-53	Xn; N R: 48/22-63-51/53 S: (2-)13-36/37-61		
613-033-00-6	2-metüülasiiridiin propüleeniimiin	E	200-878-7	75-55-8	F; R11 Carc. Cat. 2; R45 T+; R26/27/28 Xi; R41 N; R51-53	F; T+; N R: 45-11-26/27/28-41-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %; T+; N; R45-26/27/28-41-51/53 10 % ≤ C < 25 %; T+; R45-26/27/28-41-52/53 7 % ≤ C < 10 %; T+; R45-26/27/28-36-52/53 5 % ≤ C < 7 %; T; R45-23/24/25-36-52/53 2,5 % ≤ C < 5 %; T; R45-23/24/25-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; R45-23/24/25 0,1 % ≤ C < 1 %; T; R45-20/21/22 0,01 % ≤ C < 0,1 %; T; R45	
613-040-00-4	asakonasool (ISO) 1-([2-(2,4-diklorofenüül)-1,3-dioksolaan-2-üül]metüül)-1 <i>H</i> -1,2,4-triasool		262-102-3	60207-31-0	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)46		
613-043-00-0	imasaliilsulfaadi (ISO) pulber 1-[2-(allüüloksi)etiül-2-(2,4-diklorofenüül)]-1 <i>H</i> -imidasooliumvesiniksulfaat [1] (±)-1-[2-(allüüloksi)etiül-2-(2,4-diklorofenüül)]-1 <i>H</i> -imidasooliumvesiniksulfaat [2]		261-351-5 [1] 281-291-3 [2]	58594-72-2 [1] 83918-57-4 [2]	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)24/25-37-46-60-61		
613-048-00-8	karbendasiim (ISO)		234-232-0	10605-21-7	Muta. Cat. 2; R46	T; N		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	metüülbensimidiasool-2-üülkarbamaat				Repr.Cat.2; R60-61 N; R50-53	R: 46-60-61-50/53 S: 53-45-60-61		
613-049-00-3	benomiül (ISO) metüül 1-(butüülkarbamoiül) bensimidiasool-2-üülkarbamaat		241-775-7	17804-35-2	Muta. Cat. 2; R46 Repr.Cat.2; R60-61 Xi; R37/38 R43 N; R50-53	T; N R: 46-60-61-37/38-43-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 20 %; T; N; R46-60-61-37/38-43-50-53 2,5 % ≤ C < 20 %; T; N; R46-60-61-43-50-53 1 % ≤ C < 2,5 %; T; N; R46-60-61-43-51-53 0,5 % ≤ C < 1 %; T; N; R46-60-61-51-53 0,25 % ≤ C < 0,5 %; T; N; R46-51-53 0,1 % ≤ C < 0,25 %; T; R46-52-53 0,025 % ≤ C < 0,1 %; R52-53	
613-051-00-4	molinaat (ISO) S-etiül-1-perhüdroasepiinkarbotoaat S-etiülperhüdroasepiin-1-karbotoaat		218-661-0	2212-67-1	Carc.Cat3; R40 Repr.Cat3; R62 Xn; R20/22 Xn; R48/22 R43 N; R50-53	T; N R: 20/22-40-43-48/22-63-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61	C ≥ 25 %; Xn; N; R20/22-40-43-48/22-62-50-53 10 % ≤ C < 25 %; Xn; N; R40-43-48/22-62-50-53 5 % ≤ C < 10 %; Xn; N; R40-43-62-50-53 1 % ≤ C < 5 %; Xn; N; R40-43-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %; N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %; N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; R52-53	
613-058-00-2	permetriin (ISO) m-fenoksiübensüül-3-(2,2-diklorovinüül)-2,2-dimetüülsüklopropanakarboksülaad		258-067-9	52645-53-1	Xn; R20/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-43-50/53 S: (2-)13-24-36/37/39-60-61	C ≥ 25 %; Xn; N; R20/22-43-50-53 1 % ≤ C < 25 %; N; R43-50-53 0,025 % ≤ C < 1 %; N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %; R52-53	
613-075-00-5	1,3-dikloro-5-etiül-5-metüülimidasolidiin-2,4-dioon		401-570-7	89415-87-2	O; R8 T; R23 C; R34 Xn; R22 R43 N; R50	O; T; N R: 8-22-23-34-43-50 S: (1/2-)8-26-36/37/39-45-61		
613-088-00-6	1,2-bensisotiasool-3(2H)-oon 1,2-bensisotiasoliin-3-oon		220-120-9	2634-33-5	Xn; R22 Xi; R38-41	Xn; N R: 22-38-41-43-50	C ≥ 25 %; Xn; N; R22-38-41-43-50	

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Mürgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
613-112-00-5	2-oktiül-2H-isotiasool-3-oon		247-761-7	26530-20-1	T: R23/24 Xn; R22 C: R34 R43 N; R50-53	S: (2-)24-26-37/39-61	20 % ≤ C < 25 %: Xi; R38-41-43 10 % ≤ C < 20 %: Xi; R41-43 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R36-43 0,05 % ≤ C < 5 %: Xi; R43	
613-124-00-0	fenpropimorf dis-4-[3-(p-terf-butiülfenüül)-2-metüülpropüül]-2,6-dimetüülmorfoliin		266-719-9	67564-91-4	Repr. Cat. 3; R63 Xn; R22 Xi; R38 N; R51-53	Xn; N R: 22-38-63-51/53 S: (2-)36/37-46-61	C ≥ 25 %: T, N; R22-23/24-34-43-50/53 10 % ≤ C < 25 %: C, N; R20/21-34-43-51/53 5 % ≤ C < 10 %: Xn, N; R20/21-36/38-43-51/53 3 % ≤ C < 5 %: Xn, N; R20/21-43-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: Xi, N; R43-51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R43-52/53 0,05 % ≤ C < 0,25 %: Xi; R43	
613-129-00-8	metamitroon 4-amino-3-metüül-6-fenüül-1,2,4-triaasiin-5-oon		255-349-3	41394-05-2	Xn; R22 N; R50	Xn; N R: 22-50 S: (2-)61		
613-167-00-5	segu: 5-kloro-2-metüül-4-isotiasoliin-3-oon [EÜ nr 247-500-7] ja 2-metüül-2H-isotiasool-3-oon [EÜ nr 220-239-6] (3:1) segu: 5-kloro-2-metüül-4-isotiasoliin-3-oon [EÜ nr 247-500-7] ja 2-metüül-4-isotiasoliin-3-oon [EÜ nr 220-239-6] (3:1)		—	55965-84-9	T: R23/24/25 C: R34 R43 N; R50-53	T: N R: 23/24/25-34-43-50/53 S: (2-)26-28-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: T, N; R23/24/25-34-43-50/53 3 % ≤ C < 25 %: C, N; R20/21/22-34-43-51/53 2,5 % ≤ C < 3 %: C, N; R34-43-51/53 0,6 % ≤ C < 2,5 %: Xi; R34-43-52/53 0,25 % ≤ C < 0,6 %: Xi; R33/38-43-52/53 0,06 % ≤ C < 0,25 %: Xi; R36/38-43 0,0015 % ≤ C < 0,06 %: Xi; R43	
613-175-00-9	Epoksikonasool (2RS,3SR)-3-(2-klorofenüül)-2-(4-fluorofenüül)-[1H-1,2,4-triasool-1-üül]metüül]oksiraan		406-850-2	133855-98-8	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 3; R62 Repr. Cat. 3; R63 N; R51-53	Xn; N R: 40-62-63-51/53 S: (2-)36/37-46-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
615-001-00-7	metüülsotsüanaat		210-866-3	624-83-9	F+; R12 Repr. Cat. 3; R63 T+; R26 T; R24/25 R42/43 Xi; R37/38-41	F+; T+ R: 12-24/25-26-37/38-41-42/43-63 S: (1/2)-26-27/28-36/37/39-45-63		
615-004-00-3	tiotsüaanhappe soolad	A	—	—	Xn; R20/21/22 R32 R52-53	Xn R: 20/21/22-32-52/53 S: (2)-13-61		
615-006-00-4	2-metüül- <i>m</i> -fenüleendiisotsüanaat tolueen-2,4-diisotsüanaat [1] 4-metüül- <i>m</i> -fenüleendiisotsüanaat tolueen-2,6-diisotsüanaat [2] <i>m</i> -tolüülediisotsüanaat tolueendiisotsüanaat [3]		202-039-0 [1] 209-544-5 [2] 247-722-4 [3]	91-08-7 [1] 584-84-9 [2] 26471-62-5 [3]	Carc. Cat. 3; R40 T+; R26 Xi; R36/37/38 R42/43 R52-53	T+ R: 26-36/37/38-40-42/43-52/53 S: (1/2)-23-36/37-45-61	C ≥ 25 %; T+; R26-36/37/38-40-42/43-52/53 20 % ≤ C < 25 %; T+; R26-36/37/38-40-42/43 7 % ≤ C < 20 %; T+; R26-40-42/43 1 % ≤ C < 7 %; T; R23-40-42/43 0,1 % ≤ C < 1 %; Xn; R20-42	
615-008-00-5	3-isotsüanatometüül-3,5,5-trimetüülsükloheksüülsotsüanaat isoforoondiisotsüanaat		223-861-6	4098-71-9	T; R23 Xi; R36/37/38 R42/43 N; R51-53	T; N R: 23-36/37/38-42/43-51/53 S: (1/2)-26-28-38-45-61	C ≥ 25 %; T; N; R23-36/37/38-42/43-51/53 20 % ≤ C < 25 %; T; R23-36/37/38-42/43-52/53 2,5 % ≤ C < 20 %; T; R23-42/43-52/53 2 % ≤ C < 2,5 %; T; R23-42/43 0,5 % ≤ C < 2 %; Xn; R20-42/43	2
615-015-00-3	1,7,7-trimetüülbisüklo[2.2.1]-hept-2-üülsüanaatoatsetaat isobornüülsüanaatoatsetaat		204-081-5	115-31-1	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2)-24/25-60-61		
616-015-00-6	alakloor (ISO) 2-kloor-2',6'-dietüül-N-(metoksümetüül)atsetaaniliid		240-110-8	15972-60-8	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-40-43-50/53 S: (2)-36/37-46-60-61	C ≥ 25 %; Xn; N; R22-40-43-50-53 1 % ≤ C < 25 %; Xn; N; R40-43-50-53 0,25 % ≤ C < 1 %; N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %; N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; R52-53	
616-024-00-5	2-(4,4-dimetüül-2,5-diksooksolidiin-1-üül)-2-kloor-5-(2-(2,4-di- <i>tert</i> -		402-260-4	—	R53	R: 53 S: 61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	pentüülfenoksü)butüüramido)-4,4-dimetüül-3-oksovaleraniidid							
617-002-00-8	α , α , α -dimetüülbensüülvesinikperoksiid kumeenvesinikperoksiid		201-254-7	80-15-9	O; R7 T; R23 Xn; R21/22-48/20/22-51/53 C; R34 N; R51-53	O; T; N R: 7-21/22-23-34-48/20/22-51/53 S: (1/2-3)/7-14-36/37/39-45-50-61	C $\geq$ 25 %: T, N; R21/22-23-34-48/20/22-51/53 10 % $\leq$ C < 25 %: C; R20-34-48/20/22-52/53 3 % $\leq$ C < 10 %: Xn; R20-37/38-41-52/53 2,5 % $\leq$ C < 3 %: Xi; R36/37-52/53 1 % $\leq$ C < 2,5 %: Xi; R36/37	
617-004-00-9	1,2,3,4-tetrahydro-1-naftüülvesinikperoksiid		212-230-0	771-29-9	O; R7 Xn; R22 C; R34 N; R50-53	O; C; N R: 7-22-34-50/53 S: (1/2-3)/7-14-26-36/37/39-45-60-61	C $\geq$ 25 %: C, N; R22-34-50/53 10 % $\leq$ C < 25 %: C, N; R34-51/53 5 % $\leq$ C < 10 %: Xi, N; R36/37/38-51/53 2,5 % $\leq$ C < 5 %: N; R51/53 0,25 % $\leq$ C < 2,5 %: R52/53	
648-043-00-X	Kreosootõlid, atsenafteeni fraktsioon, atsenafteenivaba. Pesuõli redestillaat [Oli, mis jääb järele pärast atsenafteeni kristallimist kivisöetõrvast pärinevast atsenafteenõlist. Koosneb eeskätt naftaleenist ja alktiülnaftaleenidest.]	H	292-606-9	90640-85-0	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-080-00-1	Jäädid (kivisöetõrv), kreosootõli destillaat Pesuõli redestillaat [Temperatuuril umbes 270 °C kuni 330 °C (518 °F kuni 626 °F) keeva pesuõli, mis koosneb peamiselt kahetuimalistest aroomaatsetest ja heterotsüklilisest süsivesinikest, fraktsiooniva destilleerimise jätk.]	H	295-506-3	92061-93-3	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-098-00-X	Kreosootõli, atsenafteeni fraktsioon Pesuõli [Süüvesinike segu, mis saadakse kivisöetõrva destilleerimisel ja mis keeb temperatuurivahemikus	H	292-605-3	90640-84-9	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
648-099-00-5	240 °C kuni 280 °C (464 °F kuni 536 °F). Koosneb eeskätt atsenafteenist, naftaleenist ja alkiülnaftaleenist.] Kreosootõli [Süüvesinike segu, mis saadakse kivisüüetõrva destilleerimisel. See koosneb eeskätt aromaatsetest süüvesinikest ning võib sisaldada olulisel määral tõrvas sisalduvaid happelisi ühendeid ja tõrvas sisalduvaid lämmastikaluseid. See destilleerub temperatuurivahemikus umbes 200 °C kuni 325 °C (392 °F kuni 617 °F).]	H	263-047-8	61789-28-4	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-100-00-9	Kreosootõli, kõrge keemistemperatuuriga destillaat Pesuõli [Kõrge keemistemperatuuriga destillaatsiooni- ja fraktsioon, mis on saadud sellise bituumenkivisüüe kõrge temperatuuril koksistamise ja mida järgnevalt puhastatakse liigsete kristalsete soolade eemaldamiseks. See koosneb eeskätt kreosootõlist, millest on eemaldatud mõned tavalised polütsükliised aromaatsed soolad, mis on kivisüüetõrva destillaatide koostisosad. See on kristallivaba temperatuuril umbes 5 °C (41 °F).]	H	274-565-9	70321-79-8	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-101-00-4	Kreosoot [Kivisüüetõrva destillaat on saadud bituumenkivisüüe kõrgetemperatuurisel koksistamisel. See koosneb peamiselt aromaatsetest süüvesinikest, tõrvas sisalduvatest happelistest ühenditest ja tõrvas sisalduvatest lämmastikalustest.]	H	232-287-5	8001-58-9	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-102-00-X	Ekstraheerimisjääd (kivisüüsi), kreosootõli Pesuõli ekstraheerimisjääd [Keeruline segu süüvesinikest, mis on pärit kivisüüetõrva destilleerimisel aluselistest ühenditest vabastatud fraktsioonist ja mis keeb temperatuurivahemikus umbes 250 °C kuni 280 °C (482 °F kuni 536 °F). See koosneb valdavalt bifeniüülist ja	H	310-189-4	122384-77-4	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	isomeersetest difeniülnaftaleeni-dest.]							
648-138-00-6	Kreosootõli, kergekeev destillaat [Kergekeev destillatsioonifraktsioon, mis on saadud sellise bituumenkivisöe kõrgetemperatuuril kokstamisel ja mida järgnevalt puhastatakse liigsete kristalsete soolade eemaldamiseks. See koosneb eeskätt kreosootõlist, millest on eemaldatud mõned tavalised polütsüklilised aromaatsed soolad, mis on kivisöetõrva destillaatide koostisosad. See on kristallivaba temperatuuril umbes 38 °C (100 °F).]	H	274-566-4	70321-80-1	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-001-00-3	Ekstraktid (nafta), kerge naftendeestillaatlahusti	H	265-102-1	64742-03-6	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-002-00-9	Ekstraktid (nafta), raske parafiindestillaatlahusti	H	265-103-7	64742-04-7	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-003-00-4	Ekstraktid (nafta), kerge parafiindestillaatlahusti	H	265-104-2	64742-05-8	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-004-00-X	Ekstraktid (nafta), raske naftendeestillaatlahusti	H	265-111-0	64742-11-6	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-005-00-5	Ekstraktid (nafta), kerge vaakumgaasõlilahusti	H	295-341-7	91995-78-7	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-006-00-0	süüvesinikud C ₂₆₋₅₅ , rikkad aromaatsete ühendite poolest	H	307-753-7	97722-04-8	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-062-00-6	Gaasid (nafta), katalüütiliselt krakitud nafta propaani eemaldusdeemtipufraktsioon, C ₃ -rikas happevaba Naftagaas [Keerukas segu süüvesinikest, mis on saadud katalüütiliste kraktsüüvesinike fraksioneerimisel ja mida on töödeldud happeliste lisandite eemaldamiseks. See koosneb süüvesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₂ kuni C ₄ , eeskätt C ₃ .]	H K	270-755-0	68477-73-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
649-063-00-1	Gaasid (nafta), katalüütilise krakkimise saadus Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütilise krakkimisprotsessi saaduste destilleerimisel. See koosneb alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₆ .]	H K	270-756-6	68477-74-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-064-00-7	Gaasid (nafta), katalüütilise krakkimise saadus, C ₁₋₅ -rikas Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütilise krakkimisprotsessi saaduste destilleerimisel. See koosneb alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₁ kuni C ₆ , peamiselt C ₁ kuni C ₅ .]	H K	270-757-1	68477-75-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-065-00-2	Gaasid (nafta), katalüütiliselt polimeriseeritud nafta stabilisaatori tipufraktsioon, C ₂₋₄ -rikas Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütiliselt polimeriseeritud nafta fraktsioneeriva stabiliseerimisega. See koosneb alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₂ kuni C ₆ , peamiselt C ₂ kuni C ₄ .]	H K	270-758-7	68477-76-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-066-00-8	Gaasid (nafta), katalüütilise reformingu saadus, C ₁₋₄ -rikas Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütilise reformingu saaduste destilleerimisel. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₁ kuni C ₆ , peamiselt C ₁ kuni C ₄ .]	H K	270-760-8	68477-79-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-067-00-3	Gaasid (nafta), C ₃₋₅ olefiinne paraflinne alküülimise tooraine	H K	270-765-5	68477-83-8	Carc. Cat. 1; R45	T		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	Nafagaas [Keerukas segu olefinsetest ja para- finsetest süsivesinikest, mille süsi- hüdrogeenide arv on vahemikus C ₃ kuni C ₅ ja mida kasutatakse alküül- liimil toorainena. Ümbritseva keskkon- na temperatuurid ületavad tavaliselt nende segude kriitilise temperatuuri.]				Muta. Cat. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-068-00-9	Gaasid (nafta), C ₄ -rikas Nafagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütilise fraktsioneerimis- protsessi saaduste destilleerimisel. See koosneb alfaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₃ kuni C ₅ , eeskätt C ₄ .]	H K	270-767-6	68477-85-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-069-00-4	Gaasid (nafta), etaani eemaldamise seadme tipufraktsioon Nafagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütilise krakkimis- protsessi gaasi ja bensiinifraktsioonide destilleerimisel. See koosneb eeskätt etaanist ja etüleenist.]	H K	270-768-1	68477-86-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-070-00-X	Gaasid (nafta), isobutaani eemaldamise seadme tipufraktsioon Nafagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on toodetud butaan-butüleenide voo destilleerimisel atmosfäärirõhul. See koosneb alfaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₃ kuni C ₄ .]	H K	270-769-7	68477-87-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-071-00-5	Gaasid (nafta), propaani kuivalt eemaldamise seadme, propeeni- rikas Nafagaas [Keerukas segu	H K	270-772-3	68477-90-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsiooniipiind	Valmististega seotud märkused
	süivesinikest, mis on saadud gaasi ja bensiniifraktsioonide katalüütilise krakkimisprotsessi saaduste destilleerimisel. See koosneb peamiselt propüleeniist mõnigaseetaani ja propaani lisandiga.]							
649-072-00-0	Gaasid (nafta), propaani eemaldamise seadme tipufraktsioon Naftagaas [Keerukas segu süivesinikest, mis on saadud gaasi ja bensiniifraktsioonide katalüütilise krakkimisprotsessi saaduste destilleerimisel. See koosneb alifaatsetest süivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on peamiselt vahemikus C ₂ kuni C ₄ .]	H K	270-773-9	68477-91-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-073-00-6	Gaasid (nafta), gaasi taaskasutuskäitiste propaani eemaldamise seadme tipufraktsioon Naftagaas [Keerukas segu süivesinikest, mis on saadud mitmesuguste süivesinike voogude fraktsioneerimisel. See koosneb peamiselt süivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on vahemikus C ₁ kuni C ₄ , eeskätt propaanist.]	H K	270-777-0	68477-94-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-074-00-1	Gaasid (nafta), Girkatol-seadme toide Naftagaas [Keerukas segu süivesinikest, mida kasutatakse toorainena Girkatol-seadmes, et eemaldada divesiniksulfiidi. See koosneb alifaatsetest süivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on peamiselt vahemikus C ₂ kuni C ₄ .]	H K	270-778-6	68477-95-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-075-00-7	Gaasid (nafta), isomeeritud nafta fraktsioneerimisseadme, C ₄ -rikas, divesiniksulfiidivaba Naftagaas	H K	270-782-8	68477-99-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
649-076-00-2	Jääkgaas (nafta), katalüütiliselt krakitud selitatud õli ja termokrakitud vaakumjäagi fraktsioneerimise tagasijooksutrummlist. Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütiliselt krakitud selitatud õli ja termokrakitud vaakumjäagi fraktsioneerimisel. See koosneb peamiselt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₆ .]	H K	270-802-5	68478-21-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-077-00-8	Jääkgaas (nafta), katalüütiliselt krakitud nafta stabiliseerimise absorberist Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütiliselt krakitud nafta stabiliseerimisel. See koosneb peamiselt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₆ .]	H K	270-803-0	68478-22-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-078-00-3	Jääkgaas (nafta), katalüütilise krakimisseadme, katalüütilise reforminguseadme ja hüdrogeenivaavälvist vabastamise seadmetega ühendatud rektifikatsioonikolonn Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütilise krakimise, katalüütilise reformingu ja hüdrogeenivaavälvist vabastamise seadmetega ühendatud rektifikatsioonikolonnist. See koosneb peamiselt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	270-804-6	68478-24-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-079-00-9	Jääkgaas (nafta), katalüütiliselt reformitud nafta stabiliseerimisseadmest Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütiliselt reformitud nafta stabiliseerimisseadmest. See koosneb peamiselt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	270-806-7	68478-26-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	süüvesinikest, mis on saadud katalüütiliselt reformitud nafta fraktsioneerival stabiliseerimisel. See koosneb peamiselt süüvesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₄ .]							
649-080-00-4	Jääkgaas (nafta), küllastusgaaside töötlemisetehase segatud voog, C ₄ -rikas Naftagaas [Keerukas segu süüvesinikest, mis on saadud otsedestilleeritud nafta, destilleeritud jääkgaasi ja katalüütiliselt reformitud nafta stabilisaatori jääkgaasi fraktsioneerival stabiliseerimisel. See koosneb süüvesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₃ kuni C ₆ , peamiselt butaan ja isobutaan.]	H K	270-813-5	68478-32-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-081-00-X	Jääkgaas (nafta), küllastusgaaside taaskasutuskäitisest, C ₁₋₂ rikas Naftagaas [Keerukas segu süüvesinikest, mis on saadud destilleeritud jääkgaasi, otsedestilleeritud nafta ja katalüütiliselt reformitud nafta stabilisaatori jääkgaasi fraktsioneerimisel. See koosneb peamiselt süüvesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₁ kuni C ₅ , eeskätt metaan ja etaan.]	H K	270-814-0	68478-33-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-082-00-5	Jääkgaas (nafta), termokrakkimiseadme vaakumjäädid Naftagaas [Keerukas segu süüvesinikest, mis on saadud vaakumjäädide termokrakkimisel. See koosneb süüvesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	270-815-6	68478-34-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-083-00-0	Süüvesinikud, C ₃₋₄ -rikkad, nafta-destillaat Naftagaas	H K	270-990-9	68512-91-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	[Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud toornafta destilleerimisel ja kondenseerimisel. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₃ kuni C ₅ , peamiselt C ₃ kuni C ₄ .]							
649-084-00-6	Gaasid (nafta), laiafraktsioonilise otsedestilleeritud nafta heksaani eemaldamise seadme heitgaas Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud kogu otsedestilleeritud nafta fraktsioneerimisel. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₂ kuni C ₆ .]	H K	271-000-8	68513-15-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-085-00-1	Gaasid (nafta), hüdrokrakkimise seadme propanaateemaldusseadme heitgaas, süsivesinikurikas Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on toodetud hüdrokrakkimisprotsessi saaduste destilleerimisel. See koosneb peamiselt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₄ . See võib samuti sisaldada väikeses kogustes vesinikku ja divesiniksulfiidi.]	H K	271-001-3	68513-16-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-086-00-7	Gaasid (nafta), otsedestilleeritud nafta stabiliseerimiseseadme heitgaasi kerge fraktsioon Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud otsedestilleeritud nafta kerge fraktsiooni stabiliseerimisel. See koosneb küllastunud alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₂ kuni C ₆ .]	H K	271-002-9	68513-17-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-087-00-2	Jägid (nafta), alkiülimiskolonnist, C ₄ -riikas Naftagaas	H K	271-010-2	68513-66-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	[Mitmesugustel puhastamistel tekkinud voogude destilleerimisel saadud keerukas jääk. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on vahemikus C ₄ kuni C ₅ , eeskätt butaanist, ja mis keeb temperatuurivahemikus -11,7 °C kuni 27,8 °C (11 °F kuni 82 °F).]							
649-088-00-8	Süsivesinikud, C ₁₋₄ Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud termokrakkimisel ja absorbeerimisel ning toomafia destilleerimisel. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on vahemikus C ₁ kuni C ₄ , ja mis keeb temperatuurivahemikus -164 °C kuni -0,5 °C (-263 °F kuni 31 °F).]	H K	271-032-2	68514-31-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-089-00-3	Süsivesinikud, C ₁₋₄ , demerkaptaanitud Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud süsivesinikgaaside magustamisel, et muundada merkaptaane või eemaldada happelised lisandid. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on vahemikus C ₁ -C ₄ , ja mis keeb temperatuurivahemikus -164 °C kuni -0,5 °C (-263 °F kuni 31 °F).]	H K	271-038-5	68514-36-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-090-00-9	Süsivesinikud, C ₁₋₃ Naftagaas Keerukas segu süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₃ , ja mis keeb temperatuurivahemikus -164 °C kuni -42 °C (-263 °F kuni -44 °F).]	H K	271-259-7	68527-16-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-091-00-4	Süsivesinikud, C ₁₋₄	H K	271-261-8	68527-19-5	Carc. Cat. 1; R45	T		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	fraktsioon butaanieemaldamissead-mest Naftagaas				Muta. Cat. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-092-00-X	Gaasid (nafta), C ₁₋₅ , märg Naftagaas [Keerukas segu süsivesi-nikest, mis on saadud toornafta destilleerimisel ja/või kolonnigaa-sioli krakkimisel. See koosneb süsi-vesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	271-624-0	68602-83-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-093-00-5	Süsivesinikud, C ₂₋₄ Naftagaas	H K	271-734-9	68606-25-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-094-00-0	Süsivesinikud, C ₃ Naftagaas	H K	271-735-4	68606-26-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-095-00-6	Gaasid (nafta), alküülimise tooraine Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud gaasioli katalüütilisel krakkimisel. See koosneb süsivesi-nikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₃ kuni C ₄ .]	H K	271-737-5	68606-27-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-096-00-1	Gaasid (nafta), propaanieemalda-misseadme põhijääkide fraktsio-neerimise heitgaas Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud propaani eemaldamise seadme põhijääkide fraktsioneerimisel. See koosneb eeskätt butaa-nist, isobutaanist ja butadieenist.]	H K	271-742-2	68606-34-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-097-00-7	Gaasid (nafta), puhastamisseadme gaaside segu Naftagaas [Keerukas segu, mis on saadud mit-mesuguste protsesside käigus. See koosneb vesinikust, divesiniksulfiidist ja süsivesinikest, mille süsini-kuatomite arv on eeskätt vahemi-kus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	272-183-7	68783-07-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-098-00-2	Gaasid (nafta), katalüütiline	H K	272-203-4	68783-64-2	Carc. Cat. 1; R45	T		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	kraktkmissaadus Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on toodetud katalüütilise kraklomisprotsessi saaduste destilleerimisel. See koosneb peamiselt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₃ kuni C ₅ .]				Muta. Cat. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-099-00-8	Gaasid (nafta), C ₂₋₄ , demerkaptaanit Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud naftadestillaadi vääviühenditest vabastamisel, et muundada merkaptaane või eemaldada happelised lisandid. See koosneb eeskätt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₂ kuni C ₄ , ja mis keeb temperatuurivahemikus -51 °C kuni -34 °C (-60 °F kuni 30 °F).]	H K	272-205-5	68783-65-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-100-00-1	Gaasid (nafta), toornafta fraktsioneerimise heitgaas Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud toornafta fraktsioneerimisel. See koosneb küllastunud alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	272-871-7	68918-99-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-101-00-7	Gaasid (nafta), heksaani eemaldamise seadme heitgaas Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud ühendatud naftavoogude fraktsioneerimisel. See koosneb küllastunud alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	272-872-2	68919-00-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
649-102-00-2	Gaasid (nafta), otsedestilleeritud bensiooni kerge fraktsiooni fraktsioneeriva stabiliseerimisest heitgaas Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud otsedestilleeritud bensiooni kerge fraktsiooni fraktsioneerimisel. See koosneb küllastunud alfaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	272-878-5	68919-05-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-103-00-8	Gaasid (nafta), heitgaasnafta unifitseeriva desulfureerimisest stripper-kolonnist Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud nafta unifitseerival desulfureerimisel ja mis on välja lahustunud naftasaadusest. See koosneb küllastunud alfaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₄ .]	H K	272-879-0	68919-06-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-104-00-3	Gaasid (nafta), otsedestilleeritud nafta katalüütilise reformingu heitgaas Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud otsedestilleeritud nafta katalüütilise reformingu käigus ja kogu väljunud gaasivoo fraktsioneerimisel. See koosneb metaanist, etaanist ja propaanist.]	H K	272-882-7	68919-09-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-105-00-9	Gaasid (nafta), pseudoveeldatud katalüütilise krakkimise jaotusseadme tipufraktsioon Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud C ₃ -C ₄ jaotusseadmes töödeldava tooraine fraktsioneerimisel. See koosneb eeskätt C ₃ süsivesinikest.]	H K	272-893-7	68919-20-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-106-00-4	Gaasid (nafta), otsedestillatsiooni stabiliseerimisest heitgaas	H K	272-883-2	68919-10-8	Carc. Cat. 1; R45	T		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud toornafta destilleerimisel kasutatud esimesest kolonnist saadud vedeliku fraktsioneerimisel. See koosneb küllastunud alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₄ .]				Muta. Cat. 2; R46	R: 45 S: 53-45		
649-107-00-X	Gaasid (nafta), katalüütiliselt krakitud nafta butaanteemaldamisest Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütiliselt krakitud nafta fraktsioneerimisel. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₄ .]	H K	273-169-3	68952-76-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-108-00-5	Jääkgaas (nafta), katalüütiliselt krakitud destillaadi ja nafta stabiliseerimisest Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütiliselt krakitud nafta ja destillaadi fraktsioneerimisel. See koosneb eeskätt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₄ .]	H K	273-170-9	68952-77-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-109-00-0	Jääkgaas (nafta), termokrakitud destillaadi, gaasiõli ja nafta absorberist Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud termokrakitud destillaadide, nafta ja gaasiõli eraldamisel. See koosneb peamiselt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₆ .]	H K	273-175-6	68952-81-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-110-00-6	Jääkgaas (nafta), termokrakitud süsivesinike fraktsioneerimise stabiliseerimisest Nafta koksistamine	H K	273-176-1	68952-82-9	Carc. Cat. 1; R45	T		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud nafta kokistamisel termokratiid süsivesinike fraktsioneerival stabiliseerimisel. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₆ .]				Muta. Cat. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-111-00-1	Gaasid (nafta), veeauruga krakitud kerge fraktsioon, butadieenikontsentraat Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud termokrakkimise saaduste destilleerimisel. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt C ₄ .]	H K	273-265-5	68955-28-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-112-00-7	Gaasid (nafta), otsedestilleeritud nafta katalüütilise reformingu stabiliseerimisega tipufraktsioon Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud otsedestilleeritud nafta katalüütilise reformingu käigus ja kogu väljunud gaasivoo fraktsioneerimisel. See koosneb küllastunud alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₂ kuni C ₄ .]	H K	273-270-2	68955-34-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-113-00-2	Süsivesinikud, C ₄ Naftagaas	H K	289-339-5	87741-01-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-114-00-8	Alkaanid, C ₁₋₄ , C ₃ -rikas Naftagaas	H K	292-456-4	90622-55-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-115-00-3	Gaasid (nafta), veeauruga krakkimiseadmetest, C ₃ -rikas Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest,	H K	295-404-9	92045-22-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	mis on saadud veeauruga krakimisprotsessi saaduste destilleerimisel. See koosneb eeskätt propüleeni ja mõningast kogusest propaniini ning keeb temperatuurivahemikus -70 °C kuni 0 °C (-94 °F kuni 32 °F).]							
649-116-00-9	Süüvesinikud, C ₄ , veeauruga krakimiseadme destillaat Naftagaas [Keerukas segu süüvesinikest, mis on saadud veeauruga krakimisprotsessi saaduste destilleerimisel. See koosneb eeskätt süüvesinikest, mille süsinikuatomite arv on C ₄ , peamiselt 1-buteeni ja 2-buteeni, sisaldades samuti butaani ja isobuteeni ning keeb temperatuurivahemikus -12 °C kuni 5 °C (10,4 °F kuni 41 °F)]	H K	295-405-4	92045-23-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-117-00-4	Naftagaasid, veeldatud, demerkap-taanitud, C ₄ -fraktsioon Naftagaas [Keerukas segu süüvesinikest, mis on saadud veeldatud naftagaasi väävlühenditest vabastamisel, et oksüdeerida merkaptaanid või eemaldada happelised lisandid. See koosneb eeskätt C ₄ küllastunud ja küllastamata süüvesinikest.]	HKS	295-463-0	92045-80-2	F+; R12 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	F+; T R: 12-45-46 S: 53-45		
649-119-00-5	Rafinaadid (nafta), veeauruga kraki-tud C ₄ -fraktsiooni vaskamooniut matsetaadiga ekstraheerimissaadus, C ₃₋₅ ja C ₃₋₅ küllastamata, butadiee-nivaba Naftagaas	H K	307-769-4	97722-19-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-120-00-0	Gaasid (nafta), amiinsüsteemi toor-aine Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Amiinsüsteemi toitegaas divesinik-sulfiidi eemaldamiseks. See koosneb vesinikust. Samuti võivad selles esineda süsinikmonooksiid,	H K	270-746-1	68477-65-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	süsinikdioksiid, divesiniksulfiid ja alifaatsed süsivesinikud, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .							
649-121-00-6	Gaasid (nafta), benseeniseadme hüdrodesulfureerimisest saadud heitgaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Benseeniseadme saadud heitgaasid. See koosneb eeskätt vesinikust. Samuti võivad selles esineda süsinikmonoksiid ja süsivesinikud, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₆ , kaasa arvatud benseen.]	H K	270-747-7	68477-66-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-122-00-1	Gaasid (nafta), benseeniseadme retirkulatsioonisaadus, vesinikurikas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud benseeniseadme gaaside ringlemisel. See koosneb eeskätt vesinikust ning süsinikmonoksiidi ja süsivesinike, mille süsinikuaatomite arv on vahemikus C ₁ kuni C ₆ erinevatest väikestest kogustest.]	H K	270-748-2	68477-67-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-123-00-7	Gaasid (nafta), õlisegud, vesinikulaammastikurikas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud õlisegude destilleerimisest. See koosneb eeskätt vesinikust ja laammastikust ning väikeses koguses süsinikmonoksiidist, süsinikdioksiidist ja alifaatses süsivesinike, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ , erinevatest väikestest kogustest.]	H K	270-749-8	68477-68-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-124-00-2	Gaasid (nafta), stripping-kolonnist saadud katalüütiliselt reformitud nafta tipufraktsioonid Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütiliselt reformitud nafta	H K	270-759-2	68477-77-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	stabiliseerimisel. See koosneb vesinikust ja küllastunud süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₄ .]							
649-125-00-8	Gaasid (nafta), C ₆₋₈ katalüütilise reforminguseadme ringlusgaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud C ₆ -C ₈ tooraine katalüütilise reformingu saaduste destilleerimisel ja mis on ringlusse võetud vesiniku säilitamiseks. See koosneb eeskätt vesinikust. See võib sisaldada ka erinevates väikeses kogustes süsinikmonooksiidi, süsinikdioksiidi, lämmastikku ja süsivesinikke, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₆ .]	H K	270-761-3	68477-80-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-126-00-3	Gaasid (nafta), C ₆₋₈ katalüütilisest reforminguseadmest Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud C ₆ -C ₈ tooraine katalüütilise reformingu saaduste destilleerimisel. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ , ja vesinikust.]	H K	270-762-9	68477-81-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-127-00-9	Gaasid (nafta), C ₆₋₈ katalüütilise reforminguseadme ringlusgaas, vesinikurikas Naftatöötlemistehasest saadud gaas	H K	270-763-4	68477-82-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-128-00-4	Gaasid (nafta), C ₂ -tagasivoog Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud vesiniku ekstraheerimisel gaasivoost, mis koosneb eeskätt vesinikust ning väikeses koguses lämmastikust, süsinikmonooksiidist, metaanist, etaanist ja etüleest.]	H K	270-766-0	68477-84-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	See koosneb peamiselt süsivesinikest, nagu näiteks metaan, etaan ja etüleen, ning väikeses koguses vesinikust, lämmastikust ja süsinikmonooksiidist.]							
649-129-00-X	Gaasid (nafta), veevaba, väävlühendeid sisaldav, gaasikontsentreerimiseadme heitgaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu gaasikontsentreerimiseadme veevabadest gaasidest. See koosneb vesinikust, divesiniksulfiidist ja süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₃ .]	H K	270-774-4	68477-92-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-130-00-5	Gaasid (nafta), gaasikontsentreerimiseadme reabsorberi destillaat Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud ühendatud gaasivoogude saaduste destilleerimisel gaasikontsentreerimiseadme reabsorberis. See koosneb eeskätt vesinikust, süsinikmonooksiidist, süsinikdioksiidist, lämmastikust, divesiniksulfiidist ja süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₃ .]	H K	270-776-5	68477-93-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-131-00-0	Gaasid (nafta), vesinikuabsorberi gaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud vesiniku absorbeerimisel vesinikurikast voost. See koosneb vesinikust, süsinikmonooksiidist, lämmastikust ja metaanist ning väikeses koguses C ₂ -süsivesinikest.]	H K	270-779-1	68477-96-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-132-00-6	Gaasid (nafta), vesinikurikkad Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on eraldatud gaasina süsivesinikgaasidest jahutamise teel. See koosneb eeskätt vesinikust ning väikeses	H K	270-780-7	68477-97-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	koguses süsinikmonooksidid, lämmastikust, metaanist ja C ₂ -süsvesinikest.]							
649-133-00-1	Gaasid (nafta), hüdropuhastusseadme õlise ringlemissaadus, vesiniku-lämmastikurikas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud ringluse võetud hüdropuhastatud õlisegust. See koosneb eeskätt vesinikust ja lämmastikust ning väikeses koguses süsinikmonooksidid, süsinikdioksiidid ja süsvesinikest, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	270-781-2	68477-98-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-134-00-7	Gaasid (nafta), ringlusgaas, vesinikurikas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud ringluse võetud reaktori-gaasidest. See koosneb eeskätt vesinikust ning väikeses koguses süsinikmonooksidid, süsinikdioksiidid, lämmastikust, divesiniksulfiidid ja küllastunud alifaatsetest süsvesinikest, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	270-783-3	68478-00-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-135-00-2	Gaasid (nafta), reforminguseadme ringlusgaasiga segatav värske gaas, vesinikurikas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud reforminguseadmetest. See koosneb eeskätt vesinikust ning v süsinikmonooksidid ja alifaatsete süsvesinike, mille süsinikuaatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₅ , erinevatest väikestest kogustest.]	H K	270-784-9	68478-01-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-136-00-8	Gaasid (nafta), reformimist hüdropuhastusseadmetest Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud reformimist hüdropuhastusprotsessi käigus. See koosneb eeskätt vesinikust, metaanist ja etaanist ning divesiniksulfiidi ja alifaatsete süsvesinike,	H K	270-785-4	68478-02-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
649-137-00-3	mille süsinikuaatomite arv on peamiselt vahemikus C ₃ kuni C ₅ erinevatest väikestest kogustest.] Gaasid (nafta), reformivast hüdru- puhastusseadme, vesiniku- metaanirikas Rafineerimisgaas [Keerukas segu, mis on saadud reformiva hüdruhuuastusprotsessi käigus. See koosneb eeskätt vesini- kust ja metaanist ning süsinikmo- nooksiidi, süsinikdioksiidi, lämmas- tiku ja küllastunud alifaatsete süivesinike, mille süsinikuaatomite arv on peamiselt vahemikus C ₂ kuni C ₅ , erinevatest väikestest kogustest.]	H K	270-787-5	68478-03-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-138-00-9	Gaasid (nafta), reformiva hüdru- puhastusseadme ringlugaasile lisatav värsket gaas, vesinikurikas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud reformiva hüdruhuuastusprotsessi käigus. See koosneb eeskätt vesini- kust ning süsinikmonooksiidi ja alifaatsete süivesinike, mille süsi- nikuaatomite arv on peamiselt vahe- mikus C ₁ kuni C ₅ erinevatest väi- kekest kogustest.]	H K	270-788-0	68478-04-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-139-00-4	Gaasid (nafta), termokrakkimise destillaat Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süivesinikest, mis on saadud termokrakkimisprotsessi saaduste destilleerimisel. See koos- neb vesinikust, divesiniksulfiidist, süsinikmonooksiidist, süsinikdiok- siidist ja süivesinikest, mille süsi- nikuaatomite arv on eeskätt vahemi- kus C ₁ kuni C ₆ .]	H K	270-789-6	68478-05-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-140-00-X	Jääkgaas (nafta), katalüütilise krak- kimise refraktioneerimise absorbe- rist Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süivesinikest,	H K	270-805-1	68478-25-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	mis on saadud katalüütilise krakimisprotsessi saaduste refraktsioneerimisel. See koosneb vesinikust ja süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]							
649-141-00-5	Jääkgaas (nafta), katalüütiliselt reformitud nafta separaatorist Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud otsedestilleeritud nafta katalüütilise reformingu käigus. See koosneb vesinikust ja süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₆ .]	H K	270-807-2	68478-27-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-142-00-0	Jääkgaas (nafta), katalüütiliselt reformitud nafta stabiliseerimis-seadmest Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütiliselt reformitud nafta stabiliseerimisel. See koosneb vesinikust ja süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₆ .]	H K	270-808-8	68478-28-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-143-00-6	Jääkgaas (nafta), krakkestillaadi hüdropuhastusseadme separaatorist Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis saadakse krakkestillaadi töötlemisel vesinikuga katalüsaatori manusel. See koosneb vesinikust ja küllastunud alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	270-809-3	68478-29-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-144-00-1	Jääkgaas (nafta), hüdrosulfureeritud otsedestillatsiooni nafta separaatorist Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on	H K	270-810-9	68478-30-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	saadud otsedestilleeritud nafta hüdrosulfureerimisel. See koosneb vesinikust ja küllastunud alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₆ .]							
649-145-00-7	Gaasid (nafta), katalüütiliselt reformitud otsedestillatsioonil nafta stabiliseerimisega tipufraktsioonid Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud otsedestilleeritud nafta katalüütilise reformingu käigus, millele järgneb kogu väljunud gaasivoo fraktsioneerimine. See koosneb vesinikust, metaanist, etaanist ja propaanist.]	H K	270-999-8	68513-14-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-146-00-2	Gaasid (nafta), reforminguseadme kõrgsurveaurusti heitgaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud reformingureaktorist väljuva gaasivoo kiirel kõrgsurveaurustamisel. See koosneb eeskätt vesinikust ning metaani, etaani ja propaani erinevatest väikestest kogustest.]	H K	271-003-4	68513-18-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-147-00-8	Gaasid (nafta), reforminguseadme madalsurveaurusti heitgaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud reformingureaktorist väljuva gaasivoo kiirel madalsurveaurustamisel. See koosneb eeskätt vesinikust ning metaani, etaani ja propaani erinevatest väikestest kogustest.]	H K	271-005-5	68513-19-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-148-00-3	Gaasid (nafta), naftatöötlemistehase gaasi destillatsioonil heitgaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on eraldatud gaasivoo, mis sisaldab vesinikku, süsinikmonooksiidi, süsinikdioksiidi ja	H K	271-258-1	68527-15-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	süüvesinikke, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₁ kuni C ₆ või mis on saadud etaani ja propaani krakkimisel. See koosneb süüvesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₂ , vesinikust, lämmastikust ja süsinikmonooksiidist.]							
649-149-00-9	Gaasid (nafta), benseeniseadme hüdropuhasti pentaaneemaldamise tipufraktsioonid [Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud benseeniseadmetest saadava tooraine töötlemisel vesinikuga katalüsaatori manulusel, millele järgneb pentaani eemaldamine. See koosneb eeskätt vesinikust, etaanist ja propaanist ning väikeses koguses lämmastiku, süsinikmonooksiidi, süsinikdioksiidi ja süüvesinike, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₆ , erinevatest väikestest kogustest. See võib sisaldada benseeni jälgi.]	H K	271-623-5	68602-82-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-150-00-4	Gaasid (nafta), sekundaarabsorberi heitgaas, pseudoveeldatud katalüütilise krakkimiseadme fraktsioneerimisest saadud tipufraktsioonid [Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud katalüütilise krakkimisprotsessi tipufraktsiooni saaduste fraktsioneerimisel pseudoveeldatud katalüütilise krakkimise seadmes. See koosneb vesinikust, lämmastikust ja süüvesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₃ .]	H K	271-625-6	68602-84-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-151-00-X	Naftasaadused, naftatöötlemistehasest saadud gaasid [Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis koosneb eeskätt vesinikust ning väikeses koguses metaani, etaani ja propaani erinevatest väikestest kogustest.]	H K	271-750-6	68607-11-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
649-152-00-5	Gaasid (nafta), hüdrokrakkimiseadme madalrõhuseparaatorist [Naftatöötlemistehasest saadud gaas] [Keerukas segu, mis on saadud hüdrokrakkimisprotsessi reaktorist väljuva gaasivoo vedelik-aur eraldamisel. See koosneb eeskätt vesinikust ja küllastunud süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₃ .]	H K	272-182-1	68783-06-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-153-00-0	Gaasid (nafta), naftatöötlemistehasest [Naftatöötlemistehasest saadud gaas] [Keerukas segu, mis on saadud mitmesuguste nafta rafineerimisprotsesside käigus. See koosneb vesinikust ja süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₃ .]	H K	272-338-9	68814-67-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-154-00-6	Gaasid (nafta), platvorminguseadme saaduste separaatori heitgaas [Naftatöötlemistehasest saadud gaas] [Keerukas segu, mis on saadud nafta keemilise reformingu käigus aromaatsseteks ühenditeks. See koosneb vesinikust ja küllastunud alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₂ kuni C ₄ .]	H K	272-343-6	68814-90-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-155-00-1	Gaasid (nafta), hüdropuhastatud väävlühendeid sisaldava petrooleumi pentaaneemaldamisseadme stabilisaatori heitgaas [Naftatöötlemistehasest saadud gaas] [Keerukas segu, mis on saadud hüdropuhastatud petrooleumi pentaaneemaldamisest stabiliseerimisel. See koosneb eeskätt vesinikust, metaanist, etaanist ja propanist ning väikeses koguses lämmastiku, divesiniksulfiidi, süsinikmonooksiidi ja süsivesinike, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₄ kuni C ₅ erinevatest väikestest kogustest.]	H K	272-775-5	68911-58-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
649-156-00-7	Gaasid (nafta), hüdropuhastatud väävlühendeid sisaldava petrooleumi aurustitrumlist [Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud selise seadme aurustitrumlist, kus toimub väävlühendeid sisaldava petrooleumi hüdropuhastus katalüsaatori manulusel. See koosneb eeskätt vesinikust ja metaanist ning lämmastiku, süsinikmonooksiidi ja süsivesinike, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₂ kuni C ₅ erinevatest väikestest kogustest.]	H K	272-776-0	68911-59-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-157-00-2	Gaasid (nafta), uniftseeriva desulfureerimise stripping-kolonnist saadud heitgaasi destillaat Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on vabastatud uniftseeriva desulfureemisprotsessi vedelast saadusest. See koosneb divesiniksulfidist, metaanist, etaanist ja propanaanist.]	H K	272-873-8	68919-01-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-158-00-8	Gaasid (nafta), pseudoveeldatud katalüütilise krakkimisseadme fraktioneeriva destilleerimise heitgaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud pseudoveeldatud katalüütilise krakkimisprotsessi tipufraktsiooni saaduse fraktioneerimisel. See koosneb vesinikust, divesiniksulfidist, lämmastikust ja süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	272-874-3	68919-02-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-159-00-3	Gaasid (nafta), pseudoveeldatud katalüütilise krakkimisseadme skraberi sekundaarabsorberi heitgaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud pseudoveeldatud katalüütilise krakkimisseadme tipugaasi märgpuhasdamisel. See koosneb vesinikust, lämmastikust, metaanist, etaanist ja propanaanist.]	H K	272-875-9	68919-03-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
649-160-00-9	Gaasid (nafta), unifitseeriva desulfureerimise stripping-kolonnist saadud heitgaasi destillaadi raske fraktsioon Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on vabastatud desulfureerimisprotsessi destillaadi raske fraktsiooni vedelast saadusest. See koosneb vesinikust, divesiiniksulfiidist ja küllastunud alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	272-876-4	68919-04-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-161-00-4	Gaasid (nafta), platvorminguseadme stabilisaatori heitgaas, kerged lõppfraktsioonid Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud platvorminguseadme plaatinareaktorite kerge lõppfraktsiooni fraktsioneerimisel. See koosneb vesinikust, metaanist, etaanist ja propaanist.]	H K	272-880-6	68919-07-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-162-00-X	Gaasid (nafta), eelaurustuskolonni heitgaas, toordestillaat Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud toornafta destilleerimisel kasutatavast esimesest tornist. See koosneb lämmastikust ja küllastunud alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	272-881-1	68919-08-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-163-00-5	Gaasid (nafta), tõrva stripping-kolonnist saadud heitgaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud ben-siinivaba nafta fraktsioneerimisel. See koosneb vesinikust ja süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₄ .]	H K	272-884-8	68919-11-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-164-00-0	Gaasid (nafta), unifitseeriva desorbeerimise stripping-kolonnist saadud heitgaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Segu vesinikust ja metaanist,	H K	272-885-3	68919-12-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	mis on saadud unifikseerimisest saaduste fraktsioneerimisel.]							
649-165-00-6	Jäakgaas (nafta), katalüütiliselt hüdrosulfureeritud nafta separaatorist Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud nafta hüdrosulfureerimisel. See koosneb vesinikust, metaanist, etaanist ja propaanist.]	H K	273-173-5	68952-79-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-166-00-1	Jäakgaas (nafta), otsedestilleeritud nafta hüdrosulfureerimisest nafta Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud otsedestilleeritud nafta hüdrosulfureerimisel. See koosneb vesinikust ja süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	273-174-0	68952-80-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-167-00-7	Gaasid (nafta), käsnabsorberi heitgaas, pseudoveeldatud katalüütilise krakkimisest ja gaasi desulfureerimisest saadud fraktsioneerimise tipufraktsioonid Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud pseudoveeldatud katalüütilise krakkimisest ja gaasi desulfureerimisest saadud fraktsioneerimisel. See koosneb vesinikust ja süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₄ .]	H K	273-269-7	68955-33-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-168-00-2	Gaasid (nafta), toordestillaat ja katalüütiline krakkimise saadus Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud toornafta destilleerimisel ja katalüütilisel krakkimisel. See koosneb vesinikust, divesinikulfidist, lämmastikust, süsinikmonooksiidist ning parafinsetest ja olefinsetest süsivesinikest,	H K	273-563-5	68989-88-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₆]							
649-169-00-8	Gaasid (nafta), gaasiõli dietanoolamiinskraberi heitgaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud gaasiõlide desulfureerimisel dietanoolamiiniga. See koosneb eeskätt divesi- niksulfidist, vesinikust ja alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	295-397-2	92045-15-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-170-00-3	Gaasid (nafta), gaasiõli hüdrodesulfureerimise heitgaasivoog Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud hüdrogeenimisreaktsiooni jääkgasivoost vedelaasi eraldamisel. See koosneb eeskätt vesinikust, divesi- niksulfidist ja alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on vahemikus C ₁ kuni C ₃ .]	H K	295-398-8	92045-16-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-171-00-9	Gaasid (nafta), gaasiõli hüdrodesulfureerimisprotsessis läbipuhumisel saadav gaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu gaasidest, mis on saadud reforminguseadmest ja hüdrogeenimisreaktori läbipuhumisel. See koosneb eeskätt vesinikust ja alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₄ .]	H K	295-399-3	92045-17-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-172-00-4	Gaasid (nafta), hüdrogeenimis- seadme jääkvedeliku kiiraurustus- trumlist saadav heitgaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu gaasidest, mis on saadud jääkvedelike kiirel aurustamisel pärast hüdrogeenimisreaktsiooni. See koosneb eeskätt vesinikust ja alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₆ .]	H K	295-400-7	92045-18-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
649-173-00-X	Gaasid (nafta), nafta veeauruga krakkimise kõrgsurvejääk Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud nafta veeauruga krakkimise saaduste kondenseerumata osade seguna ning hilisemate saaduste valmistamisel saadud jääkgaasidena. See koosneb eeskätt vesinikust ning parafiinsetest ja olefiinsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₅ , millesse võib samuti olla segatud maagaasi.]	H K	295-401-2	92045-19-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-174-00-5	Gaasid (nafta), jääkide viskoossuse alandamisel saadud heitgaas Naftatöötlemistehasest saadud gaas [Keerukas segu, mis on saadud jääkide viskoossuse alandamisel ahjus. See koosneb eeskätt divesiniksulfiidist ning parafiinsetest ja olefiinsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	295-402-8	92045-20-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-177-00-1	Gaasid (nafta), C ₃₋₄ Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud toornafta krakkimissaaduste destilleerimisel. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₃ kuni C ₄ , eeskätt propaniist ja propüleenist, ja mis keeb temperatuurivahemikus -51 °C kuni -1 °C (-60 °F kuni 30 °F).]	H K	268-629-5	68131-75-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-178-00-7	Jääkgaas (nafta), katalüütiliselt krakitud destillaadi ja katalüütiliselt krakitud nafta fraktsioneeriva destillatsioon absorberist	H K	269-617-2	68307-98-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütiliselt krakitud destillaatide ja katalüütiliselt krakitud nafta saaduste destilleerimisel. See koosneb eeskätt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C_1 kuni C_4 .]							
649-179-00-2	Jääkgaas (nafta), katalüütiliselt polümeriseeritud nafta fraktsioneeriva destillatsioonini stabilisaatorist Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud nafta polümerisatsioonisaaduste fraktsioneeriva stabiliseerimisel. See koosneb eeskätt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C_1 kuni C_4 .]	H K	269-618-8	68307-99-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-180-00-8	Jääkgaas (nafta), katalüütiliselt reformitud nafta fraktsioneeriva destillatsioonini stabilisaatorist, diviinsulfiidivaba Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütiliselt reformitud nafta fraktsioneeriva stabiliseerimisel ja millest on eemaldatud diviinsulfiidid amiintöötuse käigus. See koosneb eeskätt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C_1 kuni C_4 .]	H K	269-619-3	68308-00-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-181-00-3	Jääkgaas (nafta), krakdestillaadi hüdropuhastusseadme strippingkolonnist Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud termokrakiitud destillaadi töötlemisel vesinikuga katalüsaatori manulusel. See koosneb eeskätt küllastunud süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C_1 kuni C_6 .]	H K	269-620-9	68308-01-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
649-182-00-9	Jääkgaas (nafta), otsedestillaadi hüdrodesulfureerimisjääk, divesiniksulfiidivaba Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud otsedestillaatide katalüütilisel hüdrodesulfureerimisel] ja millest on eemaldatud divesiniksulfiid aminiitõtluse käigus. See koosneb eeskätt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₁ kuni C ₄ .]	H K	269-630-3	68308-10-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-183-00-4	Jääkgaas (nafta), gaasiõli katalüütilise krakkimise absorberist Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud gaasiõli katalüütilise krakkimise saaduste destilleerimisel. See koosneb eeskätt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	269-623-5	68308-03-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-184-00-X	Jääkgaas (nafta), gaasi taaskasutuskäitise Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud süsivesinike mitmesugustest voogudest pärit saaduste destilleerimisel. See koosneb eeskätt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	269-624-0	68308-04-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-185-00-5	Jääkgaas (nafta), gaasi taaskasutuskäitise etaaniteemaldamisjääkdest Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud süsivesinike mitmesugustest voogudest pärit saaduste destilleerimisel. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₄ .]	H K	269-625-6	68308-05-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
649-186-00-0	Jääkgaas (nafta), hüdrodesulfureeritud destillaadi ja hüdrodesulfureeritud nafta rektifikatsioonikolonnist, haptevaba Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud hüdrodesulfureeritud nafta ja destilleeritud süsivesinikuvoogude fraktsioneerimisel ning mida töödeldakse happeliste lisandite eemaldamiseks. See koosneb eeskätt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	269-626-1	68308-06-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-187-00-6	Jääkgaas (nafta), hüdrodesulfureeritud vaakumgaasiõli strippingkolonnist, divesiniksulfiidivaba Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütiliselt hüdrodesulfureeritud vaakumgaasiõli desorbeerival stabiliseerimisel ja millest on eemaldatud divesiniksulfiid amiintöötlemise käigus. See koosneb eeskätt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₆ .]	H K	269-627-7	68308-07-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-188-00-1	Jääkgaas (nafta), kerge otsedestilleeritud nafta stabilisaatorist, divesiniksulfiidivaba Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud kerge otsedestilleeritud nafta fraktsioneeriva stabiliseerimiseks ja millest on eemaldatud divesiniksulfiid amiintöötlemise käigus. See koosneb eeskätt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₅ .]	H K	269-629-8	68308-09-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-189-00-7	Jääkgaas (nafta), propan-propüleen alküülimistoorainet valmistavast etaanieemaldamisest	H K	269-631-9	68308-11-2	Carc. Cat. 1; R45	T		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud propaani reaktsioonisaaduste destilleerimisel koos propüleeniaga. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₄ .]				Muta. Cat. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-190-00-2	Jääkgaas (nafta), vaakumgaasiõli hüdrodesulfureerimisseadmetest, divesiniksulfidivaba Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud vaakumgaasiõli katalüütilisel hüdrodesulfureerimisel] ja mildest on eemaldatud divesiniksulfiid amintöötuse käigus. See koosneb eeskätt süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₆ .]	H K	269-632-4	68308-12-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-191-00-8	Gaasid (nafta), katalüütiliselt krakitud tipufraktsioonid Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütilise krakkimisprotsessi saaduste destilleerimisel. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₃ - C ₅ , ja keeb temperatuurivahemikus -48 °C kuni 32 °C (-54 °F kuni 90 °F).]	H K	270-071-2	68409-99-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-193-00-9	Alkaanid, C ₁₋₂ Naftagaas	H K	270-651-5	68475-57-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-194-00-4	Alkaanid, C ₂₋₃ Naftagaas	H K	270-652-0	68475-58-1	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-195-00-X	Alkaanid, C ₃₋₄ Naftagaas	H K	270-653-6	68475-59-2	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
649-196-00-5	Alkaanid, C ₄₋₅ Naftagaas	H K	270-654-1	68475-60-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-197-00-0	Küttegaasid Naftagaas [Kerggaaside segu. See koosneb eeskätt vesinikust ja/või väikese molekulmassiga süsivesinikest.]	H K	270-667-2	68476-26-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-198-00-6	Küttegaasid, toornafta destillaadid Naftagaas [Keerukas segu kerggaasidest, mis on saadud toornafta destilleerimisel ja nafta katalüütilise reformingu käigus. See koosneb vesinikust ja süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₄ , ja keeb temperatuurivahemikus -217 °C kuni -12 °C (-423 °F kuni 10 °F).]	H K	270-670-9	68476-29-9	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-199-00-1	Süsivesinikud, C ₃₋₄ Naftagaas	H K	270-681-9	68476-40-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-200-00-5	Süsivesinikud, C ₄₋₅ Naftagaas	H K	270-682-4	68476-42-6	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-201-00-0	Süsivesinikud, C ₂₋₄ , C ₃ -rikas Naftagaas	H K	270-689-2	68476-49-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-202-00-6	Naftagaasid, veeldatud Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud toornafta destilleerimisel. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₃ kuni C ₇ , ja keeb temperatuurivahemikus -40 °C kuni 80 °C (-40 °F kuni 176 °F).]	HKS	270-704-2	68476-85-7	F+; R12 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	F+; T R: 12-45-46 S: 53-45		
649-203-00-1	Naftagaasid, veeldatud, demerkap- taanitud Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest,	HKS	270-705-8	68476-86-8	F+; R12 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	F+; T R: 12-45-46 S: 45-53		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	mis on saadud veeldatud naftagaasi-segu vävliühenditest vabastamisel, et muundada merkaptaane või eemaldada happelised lisandid. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on eeskätt vahemikus C ₃ kuni C ₇ , ja keeb temperatuurivahemikus -40 °C kuni 80 °C (-40 °F kuni 176 °F).]							
649-204-00-7	Gaasid (nafta), C ₃₋₄ , isobutaanirikas Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud selliste küllastunud ja küllastumata süsivesinike destilleerimisel, mille süsinikuatomite arv on tavaliselt C ₃ kuni C ₆ , eeskätt butaanist ja isobutaanist. See koosneb küllastunud ja küllastumata küllastumata süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₃ kuni C ₄ , eeskätt isobutaanist.]	H K	270-724-1	68477-33-8	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-205-00-2	Destillaadid (nafta), C ₃₋₆ , piperüleeni- nafta Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud selliste küllastunud ja küllastumata alifaatsete süsivesinike destilleerimisel, mille süsinikuatomite arv on tavaliselt vahemikus C ₃ kuni C ₆ . See koosneb küllastunud ja küllastumata süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₃ kuni C ₆ , eeskätt piperüleeni-dest.]	H K	270-726-2	68477-35-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-206-00-8	Gaasid (nafta), butaani rektifikatsioonikolonn tipufraktsioonid Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud butaanivoo destilleerimisel. See koosneb alifaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv	H K	270-750-3	68477-69-0	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	on peamiselt vahemikus C ₃ kuni C ₄ .]							
649-207-00-3	Gaasid (nafta), C ₂₋₃ Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütilise fraktsioneerimisprotsessi saaduste destilleerimisel. See koosneb eeskätt etaanist, etüleenist, propaanist ja propüleenist.]	H K	270-751-9	68477-70-3	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-208-00-9	Gaasid (nafta), katalüütiliselt krakitud gaasiõli propaanieemaldamis-seadme põhjajääd, C ₄ -rikas hap-pevaba Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütiliselt krakitud gaasiõli süsivesinikuvoo fraktsioneerimisel ja mida on töödeldud selleks, et eemaldada divesiniksulfiidi ning muid happelisi koostisosi. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on vahemikus C ₃ kuni C ₅ , eeskätt C ₄ .]	H K	270-752-4	68477-71-4	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-209-00-4	Gaasid (nafta), katalüütiliselt krakitud nafta butaanieemaldamis-seadme põhjajääd, C ₃₋₅ -rikas Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud katalüütiliselt krakitud nafta stabiliseerimisel. See koosneb alfaatsetest süsivesinikest, mille süsinikuatomite arv on peamiselt vahemikus C ₃ kuni C ₅ .]	H K	270-754-5	68477-72-5	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-210-00-X	Jääkgaas (nafta), isomeeritud nafta fraktsioneerimise stabilisaatorist Naftagaas [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud isomeeritud nafta fraktsioneeriva stabiliseerimisel. See koosneb eeskätt süsivesinikest,	H K	269-628-2	68308-08-7	Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	mille süsinikuaatomite arv on peamiselt vahemikus C ₁ kuni C ₄ .]							
649-224-00-6	Kütused, diisel Gaasiõli – täpsustamata [Keerukas segu süsivesinikest, mis on saadud toornafta destilleerimisel. See koosneb süsivesinikest, mille süsinikuaatomite arv on eeskätt vahemikus C ₉ kuni C ₂₀ , ja keeb temperatuurivahemikus 163 °C kuni 357 °C (325 °F kuni 675 °F).]	H N	269-822-7	68334-30-5	Carc. Cat. 3; R40	Xn R: 40 S: (2-3)6/37"		

LISA 1C

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Mürgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
005-009-00-3	tetrabütüülammooniumbütüültrifenüülboraat		418-080-4	120307-06-4	R 43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2)-24-37-56-61		
005-010-00-9	N,N-dimetüülanilintetrakis(pentafluorofenüü)boraat		422-050-6	118612-00-3	Carc.Cat.3; R40 Xn; R22 Xi; R38-41	Xn R: 22-38-40-41 S: (2)-22-26-36/37/39		
005-012-00-X	dietüül[4-[1,5,5-tris(4-dietüülamino)fenüül]penta-2,4-dienüleen]tsükloheksa-2,5-dienüleen} ammooniumbütüültrifenüülboraat		418-070-1	141714-54-7	R 43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2)-24-37-60-61		
011-007-00-3	propoksükarbasoonnaatrium		—	—	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61	C = 2,5 %; N; R50/53 0,25 % = C < 2,5 %; N; R51/53 0,025 = C < 0,25 %; R52/53	
013-009-00-X	naatrium((n-bütüül)(etüül)-1,5-dihüdro)aluminaat)x = 0,5 y = 1,5		418-720-2	—	F; R11 R14/15 R 17 Xn; R20 C; R35	F; C R: 11-14/15-17-20-35 S: (1/2)-6-16-26-30-36/37/39-43-45		
014-026-00-5	dikloro-(3-(3-kloro-4-fluorofenüül)propüül)metüülsilaan		407-180-3	—	C; R35	C R: 35 S: (1/2)-26-36/37/39-45		
014-027-00-0	kloro-(3-(3-kloro-4-fluorofenüül)propüül)dimetüülsilaan		410-270-5	—	C; R35	C R: 35 S: (1/2)-8-26-28-36/37/39-45		
014-028-00-6	α-[3-(1-oksoprop-2-enüül)-1-oksupropüül]dimetoksüsilüüloksü-ω-[3(1-oksoprop-2-enüül)-1-oksupropüül]dimetoksüsilüülpolü-(dimetüülsiloksaan)		415-290-8	—	R 43	Xi R: 43 S: (2)-24-37		
014-029-00-1	O,O'-(etenüülmetüülsilüleen)di[(4-metüül)pentaan-2-oon]oksiim]		421-870-1	—	Repr.Cat.3; R62 Xn; R22-48/22	Xn R: 22-48/22-62 S: (2)-36/37		
014-030-00-7	[(dimetüülsilüleen)bis[(1,2,3,3a,5a-η)-1H-indeen-1-ülideen]dimetüül]hafnium		422-060-0	137390-08-0	T+; R28	T+ R: 28 S: (1/2)-6-22-28-36/37-45		
014-031-00-2	bis(1-metüületüül)-dimetoksüsililaan		421-540-7	18230-61-0	R 10 Xi; R38 R43 R 52-53	Xi R: 10-38-43-52/53 S: (2)-24-37-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
014-032-00-8	ditsüklopentüüldimetoksisülaan		404-370-8	126990-35-0	Xi: R38-41 N: R50-53	Xi: N R: 38-41-50/53 S: (2)-26-37/39-60-61		
015-180-00-6	[R-(R*,S*)]-[2-metiül-1-(1-oksopropoksü)propoksü]-(4-feniülbutüül)fosfinüüljäädikhape, (-)-tsinhoniidi (1:1) sool		415-820-8	137590-32-0	Xi: R41 R 43 R 52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: (2)-24-26-37/39-61		
015-181-00-1	fosfaan		232-260-8	7803-51-2	F+: R12 R17 T+: R26 C: R34 N: R50	F+: T+: N R: 12-17-26-34-50 S: (1/2)-28-36/37-45-61-63		
015-184-00-8	Glüfosaadisoolad, välja arvatud mujal käesolevas lisas nimetatud soolad		—	—	N: R51-53	N R: 51/53 S: 61		
015-186-00-9	metüülkloropüüfoss		227-011-5	5598-13-0	R43 N: R50-53	Xi: N R: 43-50/53 S: (2)-36/37-60-61	C = 1 %; N: R43-50-53 0,0025 % = C < 1 %; N: R50-53 0,00025 % = C < 0,0025 %; N: R51-53 0,000025 % = C < 0,00025 %; R52-53	
015-187-00-4	Segu: tetraaatrium(((2-hüdroksüetiül)imino)bis(metüleen)bisfosfonaat, N-oksiid; trinaatrium((tetrahüdro-2-hüdroksü-4H-1,4,2-oksaasoforiin-4-üül)-metüül)fosfonaat, N-oksiid, P-oksiid		417-540-1	—	Xi: R41 N: R51-53	Xi: N R: 41-51/53 S: (2)-26-39-61		
015-189-00-5	fenüülbis(2,4,6-trimetüülbensotüül)fosfinoksiid		423-340-5	162881-26-7	R43 R53	Xi R: 43-53 S: (2)-22-24-37-61		
016-086-00-8	tetraaatrium-10-amino-6,13-dikloro-3-(3-(4-(2,5-disulfonatoamilo)-6-fluoro-1,3,5-triasiin-2-üülamino)prop-3-üülamino)-5,12-dioksa-7,14-diasapentatseen-4,11-disulfonaat		402-590-9	109125-56-6	Xi: R41	Xi R: 41 S: (2)-22-26-39		
016-087-00-3	Segu: tiobis(4,1-fentüleen)-S,S',S'-tetrafenüüldisulfooniumbisheksafluorofosfaatidefenüül		403-490-8	74227-35-3	Xi: R36 R 43 N: R50-53	Xi: N R: 36-43-50/53 S: (2)-24-26-37-60-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	(4-feniülitiofeniül)sulfooniumheksafluorofosfaatpropüleenkarbonaat							
016-088-00-9	4-(bis(4-(dietüülamino)feniül)-metiül) benseen-1,2-dimetaansulfoonhape		407-280-7	71297-11-5	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
016-089-00-4	Segu 5,5',6,6',7,7' -heksahüdroksü-3,3',3'-tetrametiül-1,1'-spirobiindaani ja 2-diaso-1,2-dihüdro-1-okso-5-sulfonafaleeni estritest		413-840-1	—	E: R2 F: R11 R 53	E R: 2-11-53 S: (2-33-35-40-61		
016-090-00-X	4-metiül-N-(metiülsulfoonüül)benseensulfoonaamidid		415-040-8	14653-91-9	Xn; R22 Xi; R37-41	Xn R: 22-37-41 S: (2-26-39		
016-091-00-5	C ₁₂ H ₁₄ -tert-alküülammoonium-1-amino-9,10-dihüdro-9,10-diookso-4-(2,4,6-trimetiüülanilino)-antratseen-2-sulfoonaat		414-110-5	—	Xi; R41 N: R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2-26-39-60-61		
016-093-00-6	Järgmiste ainete segu vahekorras 2:1: 4-(7-hüdroksü-2,4,4-trimetiül-2-kromantiül)resortsinool-4-üül-tris(6-diaso-5,6-dihüdro-5-oksonafaleen-1-sulfoonaat) 4-(7-hüdroksü-2,4,4-trimetiül-2-kromantiül)resortsinoolbis(6-diaso-5,6-dihüdro-5-oksonafaleen-1-sulfoonaat)		414-770-4	140698-96-0	F; R11 Carc.Cat.3; R40	F; Xn R: 11-40 S: (2-7-36/37		
016-095-00-7	Segu: 4,4'-metüleenbis[2-(4-hüdroksübensüül)-3,6-dimetiülfenooli] ja 6-diaso-5,6-dihüdro-5-oksonafaleensulfoonaadi (1:2) reaktisoonisaadus 4,4'-metüleenbis[2-(4-hüdroksübensüül)-3,6-dimetiülfenooli] ja 6-diaso-5,6-dihüdro-5-oksonafaleensulfoonaadi (1:3) reaktisoonisaadus		417-980-4	—	F; R11 Carc.Cat.3; R40	F; Xn R: 11-40 S: (2-7-36/37		
016-096-00-2	metiülitfeensulfuroon		—	79277-27-3	N; R50-53	N		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
017-015-00-3	(2-(aminometüül)fenüül)atsetüülkloriidvesinikkloriid		417-410-4	61807-67-8	Xn; R22 C; R35 R43	R: 50/53 S: 60-61 C R: 22-35-43 S: (1/2)-26-36/37/39-45		
017-016-00-9	metüültrifenuülfosfooniumkloriid		418-400-2	1031-15-8	Xn; R21/22 Xi; R38-41 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-38-41-51/53 S: (2)-22-26-36/37/39-61		
017-017-00-4	(Z)-13-dokosenüül-N,N-bis(2-hüdroksüetüül)-N-metüülammooniumkloriid		426-210-6	120086-58-0	C; R34 N; R50-53	C; N R: 34-50/53 S: (2)-26-36/37/39-45-60-61		
017-018-00-X	N,N,N-trimetüül-2,3-bis(stearoiüüloksü)propüülammooniumkloriid		405-660-7	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
017-019-00-5	(R)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimetoksu-1-veratrüülsokolinvesinikkloriid		415-110-8	54417-53-7	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2)-22-61		
017-020-00-0	etüülpropoksaaluminiiumkloriid		421-790-7	—	C; R35 F; R14/15	C; F R: 14/15-35 S: (1/2)-16-23-26-30-36/37/39-43-45		
017-021-00-6	beheenamidopropüüldimetüül(dihüdroksüpropüül)ammooniumkloriid		423-420-1	136920-10-0	Xi; R41 R43 N; R50-53	Xi; N R: 41-43-50/53 S: (2)-26-36/37/39-60-61		
020-003-00-0	Segu: dikaltsium(bis(2-hüdroksü-5-tetrapropenüülfenüülmetüül)metüülamiin) dihüdroksüidtrikaltsium(tris(2-hüdroksü-5-tetrapropenüülfenüülmetüül)-metüülamiin)trihüdroksüidpolü[kaltsium((2-hüdroksü-5-tetrapropenüülfenüülmetüül)metüülamiin)hüdroksiid]		420-470-4	—	Xi; R36/38 R43	Xi R: 36/38-43 S: (2)-24-26-37		
024-019-00-9	Põhikomponent: atsetoäädikhappe aniliid / 3-amino-1-hüdroksübenseen (ATAN-MAP); trinaatrium[6-[(2 või 3 või 4)-amino-(4 või 5 või 6)-hüdroksüfenüülaso]-5'-		419-230-1	—	R 43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2)-22-24-37-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	(fenüülsulfamoiül)-3-sulfonatonafaleen-2-asobenseen-1,2'-diolato}{6"-[1-(fenüülkarbamoiül)etiüliso]-5"--(fenüülsulfamoiül)-3"-sulfonatonafaleen-2"-asobenseen-1",2'-'diolato}kromaat(III) kõrvalsaadus 1: atsetoäädikhappe aniliid / atsetoäädikhappe aniliid (ATAN-ATAN); trinaatriumbis(6-[1-(fenüülkarbamoiül)etiüliso]-5'-(fenüülsulfamoiül)-3-sulfonatonafaleen-2-asobenseen-1,2'-diolato}kromaat(III) kõrvalsaadus 2: 3-amino-1-hüdroksübenseen / 3-amino-1-hüdroksübenseen (MAP-MAP); trinaatriumbis(6-[2 või 3 või 4)-amino-(4 või 5 või 6)-hüdroksüfenüüliso]-5'-(fenüülsulfamoiül)-3-sulfonatonafaleen-2-asobenseen-1,2'-diolato}kromaat(III)							
024-020-00-4	trinaatriumbis[(3'-nitro-5'-sulfonato(6-amino-2-[4-(2-hüdroksü-1-naftüüliso)fenüülsulfonüülamino]pürimidin-5-aso)-benseen-2',4'-diolato)]kromaat(III)		418-220-4	—	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2)-22-24-37-61		
025-005-00-5	Segu: trinaatrium[29H, 31H-falotsüaniin-C,C,C-trisulfonato(6-)-N29,N30,N31,N32] mangaanat(3-) tetraanaatrium[29H,31H-falotsüaniin-C,C,C,C-tetrasulfonato(6-)-N29,N30,N31,N32], mangaanat(3-) pentaanaatrium[29H,31H-falotsüaniin-C,C,C,C-pentasulfonato(6-)-N29,N30,N31,N32] mangaanat(3-)		417-660-4	—	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
029-012-00-4	naatrium((N-(3-trimetiüülammionipropüül)sulfaamöül) metiülsulfonatofalotsüaniato) vask(II)		407-340-2	124719-24-0	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2)-26-39		
029-013-00-X	trinaatrium(2-(α-(3-(4-kloro-6-(2-(2-(viniüülsulfonüül)etoksü)etiülamino)-1,3,5-triasiin-2-üülamino)-2-oksido-5-sulfonato)feniüülaso)-bensüülideenhüdrasino)-4-sulfonato)bensoato)vask(II)		407-580-8	130201-51-3	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2)-24-37-61		
030-011-00-6	tritsinkbis(ortofosfaat)		231-944-3	7779-90-0	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
030-013-00-7	tsinkoksiid		215-222-5	1314-13-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
034-003-00-3	naatriumselenit		233-267-9	10102-18-8	T+; R28 T; R23 R31 R43 N; R51-53	T+; N R: 23-28-31-43-51/53 S: (1/2)-28-36/37-45-61		
053-005-00-5	(4-(1-metiüületüül)feniül)-(4-metiüülfeniül)jodooniumtetrakis(pentafluorofeniül)boraat(1-)		422-960-3	178233-72-2	Xn; R21/22-48/22 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-48/22-50/53 S: (2)-22-36/37-60-61		
601-056-00-4	Isomeeride segu: metiüüldifeniülmetaan dimetiüüldifeniülmetaan		405-470-4	—	Xi; R38 N; R50-53	Xi; N R: 38-50/53 S: (2)-37-60-61		
601-057-00-X	N-dodetsüül-[3-(4-dimetüülamino)-bensamid(o)-propüül]dimetiüülammooniumtosülaat		421-130-8	156679-41-3	Xi; R41 R43 N; R50-53	Xi; N R: 41-43-50/53 S: (2)-24-26-37/39-60-61		
601-058-00-5	di-L-paramenteen		417-870-6	—	Xi; R38 R 43 N; R50-53	Xi; N R: 38-43-50/53 S: (2)-23-24-37-60-61		
601-059-00-0	metiül-2-bensüülideen-3-oksobutüraat		420-940-9	15768-07-7	Xi; R36/38 N; R51-53	Xi; N R: 36/38-51/53 S: (2)-26-37/39-61		
601-060-00-6	1,2-bis[4-fluoro-6-(4-sulfo-5-(2-(4-sulfonafaleen-3-üülaso)-1-		417-610-1	155522-09-1	R 43	Xi R: 43		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
601-061-00-1	hüdroksü-3,6-disulfo-8-aminonafteen-7-üülaso)fentiülamino)-1,3,5-triasiin-2-üülamino]etaan; x-naatriumi-, y-kaaliumisoolad x = 7,755 y = 0,245					S: (2-)22-24-37		
601-062-00-7	(etiül-1,2-etaandiüül)[-2-[[[(2-hüdroksüetiül)metüülamino]atsetüül]-propüül]-(nonüülfenoksiü)polü]oksi-(metüül-1,2-etaandiüül)		418-960-8	—	C: R34 R 43 N: R51-53	C: N R: 34-43-51/53 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-61		
601-063-00-2	Segu: hargnenud ahelaga triakontaan hargnenud ahelaga dotriakontaan hargnenud ahelaga tetratriakontaan hargnenud ahelaga heksatriakontaan		417-030-9	151006-59-6	R 53	R: 53 S: 61		
601-064-00-8	Tetrakosaani hargnenud ahelaga isomeeride segu		417-060-2	151006-61-0	Xn; R20 R 53	Xn R: 20-53 S: (2-)61		
601-065-00-3	hargnenud ahelaga heksatriakontaan		417-070-7	151006-62-1	R 53	R: 53 S: 61		
601-066-00-9	Segu: (1α,3'α,6'-α) 2,2,3,7,7-pentametiüülspiro (1,3-dioksaan-5,2-norkaraan) (1'α,3'β,6'α)-2,2,3,7,7-pentametiüülspiro(1,3-dioksaan-5,2-norkaraan)		416-930-9	—	Xn; R48/22 Xi; R41 N: R51-53	Xn; N R: 41-48/22-51/53 S: (2-)22-26-37/39-61		
601-067-00-4	1-(4-(trans-4-heptüülsükloheksiül)-fentiül)etaan		426-820-2	78531-60-9	R43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
601-068-00-X	trietüülarsenaat		427-700-2	15606-95-8	Carc.Cat.1; R45 T; R23/25 N: R50-53	T; N R: 45-23/25-50/53 S: 53-45-60-61		
601-069-00-5	1,2-diatsetoksübut-3-een		421-720-5	18085-02-4	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)		
601-071-00-6	2-etiül-1-(2-(1,3-dioksanüül)etiül) püridiimbromiid		422-680-1	—	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
601-073-00-7	1-dimetoksimetiül-2-nitrobenseen		423-830-9	20627-73-0	R43 N: R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
	1-bromo-3,5-difluorobenseen		416-710-2	461-96-1	R10	Xn; N		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
601-074-00-2	Segu: 4-(2,2,3-trimetüülsüklopent-3-een-1-üül)-1-metüül-2-oksabitsüklo[2.2.2]oktaan 1-(2,2,3-trimetüülsüklopent-3-een-1-üül)-5-metüül-6-oksabitsüklo[3.2.1]oktaan spiro[tsükloheks-3-een-1-üül-[(4,5,6,6a-tetrahydro-3,6',6',6'a-tetrametüül)-1,3(3'aH)-[2H] tsüklopent(b)furaan] spiro[tsükloheks-3-een-1-üül-[(4,5,6,6a-tetrahydro-4,6',6',6'a-tetrametüül)-1,3(3'aH)-[2H] tsüklopent(b)furaan]		422-040-1	—	Xn; R22-48/22 Xi; R38 R43 N; R50-53 Xi; R36/38 N; R51-53	R: 10-22-38-43-48/22-50/53 S: (2)-24-36/37-60-61 Xi; N R: 36/38-51/53 S: (2)-26-37-61		
602-093-00-9	α , α , 4-tetraklorotooleen p-klorobensotrikloriid	E	226-009-1	5216-25-1	Carc.Cat.2; R45 Repr.Cat.3; R62 T; R48/23 Xn; R21/22 Xi; R37/38	T R: 45-21/22-37/38-48/23-62 S: 53-45		
602-094-00-4	difenüüleeter; oktabromoderivaat		251-087-9	32536-52-0	Repr.Cat.2; R61 Repr.Cat.3; R62	T R: 61-62 S: 53-45		
602-096-00-5	malahhiitroheline ja vesinikkloriidi aditiivühend [1] malahhiitroheline ja oksaalhappe aditiivühend [2]		209-322-8 [1] 219-441-7 [2]	569-64-2 [1] 18015-76-4 [2]	Xn; R22 Xi; R41 Repr. Cat. 3; R63 N; R50-53	Xn; N R: 22-41-63-50/53 S: (2)-26-36/37-39-46-60-61		
602-097-00-0	1-bromo-9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentüütio)nonaan		422-850-5	148757-89-5	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2)-24-37-60-61		
603-167-00-3	3,3',5',5'-tetra-tert-butüülbifenüül-2,2'-diol		407-920-5	6390-69-8	R 53	R: 53 S: 61		
603-168-00-9	3-(2-etiülheksüüloksü)propan-1,2-diool		408-080-2	70445-33-9	Xi; R41 R 52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2)-26-39-61		
603-169-00-4	(+/-)-trans-4-(4-fluorofenüül)-3-hüdroksümetüül-N-metüülpiperidiin		415-550-0	109887-53-8	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2)-22-26-39-61		
603-170-00-X	Segu: 2-metüül-1-(6-metüülbitsüklo[2.2.1]hept-5-een-2-		415-990-3	67739-11-1	Xi; R36 N; R51-53	Xi; N R: 36-51/53		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	üül)pent-1-een-3-ool 2-metüül-1-(1-metüülbitsüklo [2.2.1]hept-5-een-2-üül)pent-1- een-3-ool 2-metüül-1-(5- metüülbitsüklo[2.2.1] hept-5-een-2-üül)pent-1-een-3-ool					S: (2-)26-61		
603-171-00-5	5-tiasoolüülmetanool		414-780-9	38585-74-9	Xi; R41 R 52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		
603-172-00-0	mono-2-[2-(4-dibenso[h,f][1,4] tiasepiin-1-üül)piperasiin-1-üül] etoksü)etanool- <i>trans</i> -buteendioaat		415-180-1	—	Xn; R22 Xi; R41 N: R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-)22-26-39-61		
603-173-00-6	4,4-dimetüül-3,5,8-trioksabitsüklo [5.1.0]oktaan		421-750-9	57280-22-5	Xi; R36 R 43	Xi R: 36-43 S: (2-)26-36/37		
603-174-00-1	4-tsükloheksüül-2-metüül-2- butanool		420-630-3	83926-73-2	Xi; R41 N: R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		
603-175-00-7	2-(2-heksüülloksüetoksü)etanool DEGHE diüleenglükoolmonohexüüleeter 3,6-dioksa-1-dodekanool heksüülkarbitool 3,6-dioksadodekaan-1-ool		203-988-3	112-59-4	Xn; R21 Xi; R41	Xn R: 21-41 S: (2-)26-36/37-46		
603-176-00-2	1,2-bis(2-metoksüetoksü)etaan TEGDME triüleenglükooldimetüüleeter triglüüm		203-977-3	112-49-2	R19 Repr. Cat.2; R61 Repr. Cat.3; R62	T R: 61-19-62 S: 53-45		
603-177-00-8	1-etoksüpropan-2-ool 2PG1EE 1-etoksü-2-propanool propüleenglükoolmonoetiüleeter [1] 2-etoksü-1-metüületüülsetaat 2PG1EEA [2]		216-374-5 [1] 259-370-9 [2]	1569-02- 4 [1] 54839-24-6 [2]	R10 R67	R: 10-67 S: (2-)24		
603-178-00-3	2-heksüülloksüetanool etiüleenglükoolmonohexüüleeter <i>n</i> -heksüülglükool		203-951-1	112-25-4	Xn R21/22 C; R34	C R: 21/22-34 S: (1/2-)26-36/37/39-45		
603-179-00-9	ergalksiferool		200-014-9	50-14-6	T+; R26	T+		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
	vitamiin D2				T; R24/25-48/25	R: 24/25-26-48/25 S: (1/2-)28-36/37-45		
603-180-00-4	kolekalsiferool vitamiin D3		200-673-2	67-97-0	T+; R26 T; R24/25-48/25	T+ R: 24/25-26-48/25 S: (1/2-)28-36/37-45		
603-181-00-X	tert-butüülmetüüleeter MTBE		216-653-1	1634-04-4	F; R11 Xi; R38	F; Xi R: 11-38 S: (2-)9-16-24		
603-183-00-0	2-[2-(2-butoksüetoksü)etoksü]etanool TEGEBE		205-592-6	143-22-6	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39-46	C = 30 %; Xi; R41 20 % = C < 30 %; Xi; R36	
603-184-00-6	2-(hüdroksümetüül)-2-[[2-hüdroksü-3-(isooktadetsüül)oksü]propoksü]metüül -1,3-propaandiool		416-380-1	146925-83-9	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
603-185-00-1	2,4-dikloro-3-etiül-6-nitrofenool		420-740-1	99817-36-4	T; R25 Xi; R41 R43 N; R50-53	T; N R: 25-41-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
603-186-00-7	trans-(5RS,6SR)-6-amino-2,2-dimetüül-1,3-dioksapaan-5-ool		419-050-3	79944-37-9	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24/25-26-37		
603-187-00-2	2-((4,6-bis(4-(2-(1-metiülpüridiin-4-üül)vinüül)fenüülamino)-1,3,5-triasiin-2-üül)(2-hüdroksüetiül)amino)etanooldikloriid		419-360-9	163661-77-6	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
603-189-00-3	Komplekside segu: titaan, 2,2'-oksüdietaanool, ammooniumlaktaat, nitritotris(2-propanool) ja etüüleenglükool		405-250-8	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
603-191-00-4	2-(4,6-bis(2,4-dimetüülfenüül)-1,3,5-triasiin-2-üül)-5-(3-(2-etiülheksüül)oksü)-2-hüdroksüpropoksü]fenool		419-740-4	137658-79-8	R53	R: 53 S: 61		
603-195-00-6	2-[4-(4-metoksüfenüül)-6-feniül-1,3,5-triasiin-2-üül]fenool		430-810-3	154825-62-4	R52-53	R: 52/53 S: 61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
603-196-00-1	2-(7-etiül-1H-indool-3-üül)etanool		431-020-1	41340-36-7	Xn; 22-48/22 N; R51-53	Xn; N R: 22-48/22-51/53 S: (2-36)/37/39-61		
603-197-00-7	1-(4-klorofeniül)-4,4-dimetüül-3-(1,2,4-triasool-1-üülmetüül) pentaan-3-ool		403-640-2	107534-96-3	Repr.Cat.3; R63 Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53-63 S: (2-22-36)/37-61		
603-199-00-8	etoksasool		—	153233-91-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61	C = 0.25 %; N; R50/53 0.025 % = C < 0.25 %; N; R51/53 0.0025 % = C < 0.025 %; R52/53	
604-065-00-1	4,4',4''-(1-metüülpropan-1-üül-3-ülideen)tris(2-tsüklotseksüül-5-metüülfenool)		407-460-5	111850-25-0	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
604-066-00-7	Segu: 6-(1,1-dimetüületüül)-4-tetrapropüül-2-[(2-hüdroksü-5-tetrapropüülfenüül)metüül]fenool (C ₄₁ -ühend) ja 2,2'-bis[6-(1,1-dimetüületüül)-1-hüdroksü-4-tetrapropüülfenüül]metaan (C ₄₅ -ühend) 2,6-bis(1,1-dimetüületüül)-4-tetrapropüülfenool ja 2-(1,1-dimetüületüül)-4-tetrapropüülfenool 2,6-bis[6-(1,1-dimetüületüül)-1-hüdroksü-4-tetrapropüülfenüül]metaan 4-(tetrapropüül)fenool ja 2-[(6-(1,1-dimetüületüül)-1-hüdroksü-4-tetrapropüül)metüül]fenool 4-(tetrapropüül)fenool		414-550-8	—	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
604-067-00-2	Segu: 2,2'-[(2-hüdroksüetiül)imino]bis(metüleen)bis[4-dodetsüülfenool], formaldehüdi, oligomeer, 4-dodetsüülfenooli ja 2-aminoetanooliga (n = 2) formaldehüdi oligomeer 4-dodetsüülfenooli ja 2-aminoetanooliga (n = 3,4 ja suurem)		414-520-4	—	Xi; R38-41 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-50/53 S: (2-26-37)/39-60-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
604-068-00-8	(+/-)-4-[2-[[3-(4-hüdroksüfenüül)-1-metüülpropüül]amino]-1-hüdroksüetüül]fenoolvesinikkloriid		415-170-5	99095-19-9	Xn; R20/22 R 43	Xn R: 20/22-43 S: (2)-24-26-37		
604-069-00-3	2-(1-metüülpropüül)-4-tert-butüülfenool		421-740-4	51390-14-8	C; R34 N; R51-53	C; N R: 34-51/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-61		
604-070-00-9	triklosaan 2,4,4'-trikloro-2'-hüdroksüdifeniüleeter 5-kloro-2-(2,4-diklorofenoksü)fenool		222-182-2	3380-34-5	Xi; R36/38 N; R50-53	Xi; N R: 36/38-50/53 S: 26-39-46-60-61	C = 20 %; Xi, N; R36/38-50/53 0,25 % = C < 20 %; N; R50/53 0,025 % = C < 0,25 %; N; R51/53 0,0025 % = C < 0,025 %; R52/53	
605-031-00-9	Segu: 2,2-dimetoksisüetanaal (seda komponenti tuleb vaadelda veevabana, pidades silmas identsust, struktuuri ja koostist. 2,2-dimetoksisüetanaal eksisteerib siiski hüdraatunud vormis. 60 % veevabale ühendile vastab 70,4 %-le hüdraadile). Vesi (kaasa arvatud vaba vesi ja 2,2-dimetoksisüetanaalis hüdraatunud vesi)		421-890-0	—	R43	Xi R: 43 S: (2)-24-37		
606-062-00-0	tetrahidrotiopiaan-3-karboksaldehüüd		407-330-8	61571-06-0	Repr.Cat.2; R61 Xi; R41 R 52-53	T R: 61-41-52/53 S: 53-45-61		
606-063-00-6	(E)-3-(2-klorofenüül-2-(4-fluorofenüül)propenaal		410-980-5	112704-51-5	Xi; R36 R 43	Xi R: 36-43 S: (2)-24-26-37		
606-064-00-1	pregn-5-een-3,20-dioonbis(etüleenketaal)		407-450-0	7093-55-2	R 53	R: 53 S: 61		
606-065-00-7	1-(4-morfolinofenüül)butaan-1-oon		413-790-0	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
606-066-00-2	(E)-5-[(4-klorofenüül)metüleen]-2,2-dimetüütsüklopentanoon		410-440-9	131984-21-9	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
606-067-00-8	Segu: 1-(2,3,6,7,8,9-heksahüdro-1,1-dimetüül-1H-bens(g)indeen-4-üül)etanoon		414-870-8	96792-67-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	1-(2,3,5,6,7,8-heksahüdro-1,1-dimetüül-1H-bens[<i>f</i>]indeen-4-üül)etanoon							
	1-(2,3,6,7,8,9-heksahüdro-1,1-dimetüül-1H-bens[<i>g</i>]indeen-5-üül)etanoon							
	1-(2,3,6,7,8,9-heksahüdro-3,3-dimetüül-1H-bens[<i>g</i>]indeen-5-üül)etanoon							
606-068-00-3	2,7,11-trimetüül-1,3-(2,6,6-trimetüülsükloheks-1-teen-1-üül)tridekaheksaen-2,4,6,8,10,12-aal		415-770-7	1638-05-7	Xn; R48/22 R 43 R 52-53	Xn R: 43-48/22-52/53 S: (2-22-36)/37-61		
606-069-00-9	spiro[1,3-dioksolaan-2,5'-(4',4',8'-tetrametüülheksahüdro-3',9'-metanonaftaleen)]		415-460-1	154171-77-4	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24-61		
606-070-00-4	5-(3-butüül-2,4,6-trimetüülfenüül)-2-[1-(etoksiimino)propüül]-3-hüdroksütsükloheks-2-teen-1-oon		414-790-3	138164-12-2	Repr. Cat. 3; R62-63 Xn; R22 Xi; R38 N; R50-53	Xn; N R: 22-38-62-63-50/53 S: (2-22-36)/37-60-61		
606-071-00-X	17-spiro(5,5-dimetüül-1,3-dioksaan-2-üül)androsta-1,4-dieen-3-oon		421-050-3	13258-43-0	N; R50-53	N R: 50/53 S: 22-60-61		
606-072-00-5	3-atsetüül-1-fenüülpürrolidiin-2,4-dioon		421-600-2	719-86-8	Xn; R48/22 N; R51-53	Xn; N R: 48/22-51/53 S: (2-22-36)/37-61		
606-073-00-0	4,4'-bis(dimetüülamino)bensofenoon Michler'i ketoon		202-027-5	90-94-8	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xi; R41	T R: 45-41-68 S: 53-45		
606-075-00-1	1-bensüül-5-etoksiimidiasolidiin-2,4-dioon		417-340-4	65855-02-9	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-22)		
606-076-00-7	1-((2-kinoliinüülkarbonüül)oksü)-2,5-pürrolidiindioon		418-630-3	136465-99-1	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-24-26-37)/39		
606-077-00-2	(3S,4S)-3-heksüül-4-[(R)-2-hüdroksütrietsüül]-2-oksetanoon		418-650-2	104872-06-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-078-00-8	1-oktüülasepiin-2-oon		420-040-6	59227-88-2	C; R34 R 43 N; R51-53	C; N R: 34-43-51/53 S: (1/2-26-36)/37/39-45-61		
606-079-00-3	2-n-butüül-benso[d]isotiasool-3-oon		420-590-7	—	C; R34 R43	C; N R: 34-43-50/53		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
606-080-00-9	Reaktsioonisadus: 3-hüdroksü-5,7-di-tert-butüülbensofuraan-2-oon ja o-ksüleen		417-100-9	—	N; R50-53	S: (1/2)-26-36/37/39-45-60-61		
606-081-00-4	(3β,5α,6β)-3-(atsetüüloksi)-5-bromo-6-hüdroksiandrostan-17-oon		419-790-7	4229-69-0	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2)-22-36/37-61		
606-082-00-X	Segu: butaan-2-oonoksiim syn-O,O'-di(butaan-2-oonoksiim)-dietoksülaan		406-930-7	96-29-7	T; R48/22 R43 R52-53	T R: 43-48/25-52/53 S: (1/2)-25-36/37-45-61		
606-083-00-5	2-kloro-5-sec-heksadetsüülhüdrokinoon		407-750-1	—	Xi; R36/38 R43 R52-53	Xi R: 36/38-43-52/53 S: (2)-24-26-37-61		
606-084-00-0	1-(4-metoksü-5-bensofuranüül)-3-fenüül-1,3-propaandioon		414-540-3	484-33-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-085-00-6	(1R,4S)-2-asabitsüklo[2.2.1]hept-5-een-3-oon		418-530-1	79200-56-9	Xn; R22 Xi; R41 R43	Xn R: 22-41-43 S: (2)-24-26-37/39		
606-086-00-1	1-(3,3-dimetüülsükloheksüül)pent-4-een-1-oon		422-330-8	56973-87-6	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
606-087-00-7	6-etiül-5-fluoro-4(3H)-pürimidoon		422-460-5	137234-87-8	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2)-60-61		
606-088-00-2	2,4,4,7-tetrametüül-6-okteen-3-oon		422-520-0	74338-72-0	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2)-37-61		
606-089-00-8	Segu: 1,4-diamino-2-kloro-3-fenoksüantrakinoon 1,4-diamino-2,3-bisfenoksüantrakinoon		423-220-2	12223-77-7	R53	R: 53 S: 61		
606-091-00-9	6-kloro-5-(2-kloroetiül)-1,3-dihüdroindool-2-oon		421-320-0	118289-55-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-092-00-4	Segu: (E)-oksatsükloheksadets-12-een-2-oon (E)-oksatsükloheksadets-13-een-2-oon a) (Z)-oksatsükloheksadets-(12)-een-2-oon ja b) (Z)-oksatsükloheksadets-(13)-een-2-oon		422-320-3	111879-80-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
607-379-00-7	Segu: 2-[N-(2-hüdroksüetüül)stearamido]etüülstearaat naatrium[bis(2-(stearoüüloksi)etüül)amino]metüülsulfonaat naatrium[bis(2-hüdroksüetüül)amino]metüülsulfonaat N,N-bis(2-hüdroksüetüül)stearamiid		401-230-8	55349-70-7	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-380-00-2	Segu: ammoonium-1,2-bis(hexüüloksükarbonüül)etaansulfonaat ammoonium-1-hexüüloksükarbonüül-2-oktüüloksükarbonüületaansulfonaat ammoonium-2-hexüüloksükarbonüül-1-oktüüloksükarbonüületaansulfonaat		407-320-3	—	Xi; R 38-41 R 52-53	Xi R: 38-41-52/53 S: (2)-26-37/39-61		
607-381-00-8	2,2-bis(hüdroksümetüül)butanool segatriestrid C ₇ -alkaanhappe ja 2-etüülheksaanhappega		413-710-4	—	R 53	R: 53 S: 61		
607-382-00-3	2-((4-amino-2-nitrofenüül)amino)bensoehape		411-260-3	117907-43-4	Xi; R 41 R 43 R 52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: (2)-24-26-37/39-61		
607-383-00-9	Segu: 2,2,6,6-tetrametüülpiperidiin-4-üülheksadekanoaat 2,2,6,6-tetrametüülpiperidiin-4-oktadekanoaat		415-430-8	86403-32-9	Xi; R 41 R 43 N: R50-53	Xi; N R: 41-43-50/53 S: (2)-24-26-37/39-60-61		
607-384-00-4	Segu: 3,5-di-tert-butüül-4-hüdroksüfenüülpropioonhappe eestritest alkoholidega hargnenud ja hargnemata ahelaga C ₁₅ -alküül-3,5-bis(1,1-dimetüületüül)-4-hüdroksübenseenpropanoaat hargnenud ja hargnemata ahelaga C ₁₃ -alküül-3,5-bis(1,1-dimetüületüül)-4-hüdroksübenseenpropanoaat		413-750-2	171090-93-0	R 53	R: 53 S: 61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
607-385-00-X	4-(2-(4-formüülfenüül)etenüül)-1-metüülpüridiiniummetüülsulfaadiga osaliselt atsetaaltud vinüülalkoholi ja vinüülatsetaadi kopolümeer		414-590-6	125229-74-5	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-386-00-5	Segu: tetradekaanhape (42,5-47,5 %) tetradekaanhappe polü(1-7) laktaatestrid (52,5-57,5 %)		412-580-6	174591-51-6	Xi; R38-41 R 43 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-43-50/53 S: (2)-24-26-37/39-60-61		
607-387-00-0	Segu: dodekaanhape (35-40 %) dodekaanhappe polü(1-7) laktaatestrid (60-65 %)		412-590-0	58856-63-6	Xi; R38-41 R 43 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-43-50/53 S: (2)-24-26-37/39-60-61		
607-388-00-6	4-etiülamino-3-nitrobensoehape		412-090-2	2788-74-1	Xn; R22 R 43 R 52-53	Xn R: 22-43-52/53 S: (2)-22-24-37-61		
607-389-00-1	trinaatrium-N,N-bis(karboksumetüül)-3-amino-2-hüdroksüpropionaat		414-130-4	119710-96-2	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2)-22		
607-390-00-7	1,2,3,4-tetrahydro-6-nitrokinaksaliin		414-270-6	41959-35-7	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2)-22-61		
607-391-00-2	dimetüülsüklopropan-1,1-dikarboksülaad		414-240-2	6914-71-2	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-392-00-8	dihüdro-2-hüdroksü-1,4-dimetüül-6-okso-3-püridiinüül)aso)bensoaat		414-260-1	88938-37-8	R 53	R: 53 S: 61		
607-393-00-3	3-(<i>cis</i> -1-propeniül)-7-amino-8-okso-5- <i>ti</i> a-1-asabitsüklo[4.2.0]okt-2- <i>een</i> -2-karboksüülhape		415-750-8	106447-44-3	R 43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
607-394-00-9	5-metüülpüraasiin-2-karboksüülhape		413-260-9	5521-55-1	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2)-26-39		
607-395-00-4	Segu: naatrium-1-tridesüül-4-allüül-(2 või 3)-sulfobutaandioaat naatrium-1-dodesüül-4-allüül-(2 või 3)-sulfobutaandioaat		410-230-7	—	C; R34 R 43 N; R51-53	C; N R: 34-43-51/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-61		
607-396-00-X	bis(1,2,2,6,6-pentametiül-4-piperidiinüül)-2-(4-		414-840-4	147783-69-5	N; R50-53	N R: 50/53		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	metoksübensülideen)malonaat					S: 22-60-61		
607-397-00-5	Segu: Ca-saltsülaadid (hargnenud ahelaga C ₁₀₋₁₄ * ja C ₁₈₋₃₀ -alküülitud) Ca-fenaadid (hargnenud ahelaga C ₁₀₋₁₄ * ja C ₁₈₋₃₀ -alküülitud) Sulfureeritud Ca-fenaadid (hargnenud ahelaga C ₁₀₋₁₄ * ja C ₁₈₋₃₀ -alküülitud)		415-930-6	—	R 43	Xi R: 43 S: (2-36)/37		
607-398-00-0	etiül-N-(5-kloro-3-(4-(dietüülamino)-2-metiülfenüülimino)-4-metiül-6-okso-1,4-tsükloheksadieniül) karbamaat		414-820-5	125630-94-6	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-399-00-6	2,2-dimetüül-3-metiül-3-buteniülpropanoaat		415-610-6	104468-21-5	Xi; R38 R52-53	Xi R: 38-52/53 S: (2-37)-61		
607-400-00-X	metüül-3-[[[di(bütüülamino) tioksometiül]-tio]propanoaat		414-400-1	32750-89-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-401-00-5	etiül-3-hüdroksü-5-okso-3-tsükloheksen-1-karboksülaat		414-450-4	88805-65-6	Xi; R38-41 R 43	Xi R: 38-41-43 S: (2-24-26-37)/39		
607-402-00-0	metüül-N-(fenoksükarboniül)-L-valinaat		414-500-5	153441-77-1	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-403-00-6	Segu: bis(1S,2S,4S)-(1-bensüül-4-tert-butoksükarboksamido-2-hüdroksü-5-feniül)pentüülammooniumsulksinaat isopropiüülalkohol		414-810-0	—	Xn; R48/22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 41-48/22-50/53 S: (2-22-26-36)/39-60-61		
607-404-00-1	Segu: ((Z)-3,7-dimetüül-2,6-oktadieniül)oksükarboniülpropanhape di-((E)-3,7-dimetüül-2,6-oktadieniül)butaandioaat di-((Z)-3,7-dimetüül-2,6-oktadieniül)butaandioaat (Z)-3,7-dimetüül-2,6-oktadieniülbutaandioaat ((E)-3,7-dimetüül-2,6-oktadieniül)oksükarboniülpropanhape		415-190-4	—	R 43	Xi R: 43 S: (2-24-37)		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
607-405-00-7	2-heksüüldetsüül-p-hüdroksübensoaat		415-380-7	148348-12-3	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-406-00-2	kaalium-2,5-diklorobensoaat		415-700-5	—	Xn; R22 Xi; R41	Xn R: 22-41 S: (2)-26-39		
607-407-00-8	etiül-2-karboksü-3-(2-tienüül)propionaat		415-680-8	143468-96-6	Xi; R38-41 R 43	Xi R: 38-41-43 S: (2)-24-26-37/39		
607-408-00-3	kaalium-N-(4-fluorofenüül)glütsinaat		415-710-1	—	Xn; R48/22 Xi; R41 R 43 R 52-53	Xn R: 41-43-48/22-52/53 S: (2)-22-26-36/37/39-61		
607-409-00-9	Segu: (3R)-[1S-(1α,2α,6β-(2S)-2-metiül-1-oksobutoksü)-8α-gamma]heksahüdro-2,6-dimetüül-1-naftaleen]-3,5-dihüdroksiheptaanhape <i>Aspergillus terreus</i> e inertne biomass		415-840-7	—	R 43 R 52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2)-36/37-61		
607-410-00-4	mono[2-(dimetiülamino)etiül]-monovesinik-2-(heksadets-2-eniül)butaandioaat ja/või mono[2-(dimetiülamino)etiül]-monovesinik-3-(heksadets-2-eniül)butaandioaat		415-880-5	—	Xi; R38-41 R 43 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-43-50/53 S: (2)-24-26-37/39-60-61		
607-411-00-X	oksiraanmentool, 4-metiülbenseensulfonaat, (S)-		417-210-7	70987-78-9	Carc.Cat.2; R45 Muta.Cat.3; R68 Xi; R41 R43 N; R51-53	T: N R: 45-41-43-51/53 S: 53-45-61		
607-412-00-5	etiül-2-(1-tsüanotsükloheksüül)atsetaat		415-970-4	133481-10-4	Xn; R22-48/22 R 52-53	Xn R: 22-48/22-52/53 S: (2)-36/37-61		
607-413-00-0	trans-4-fenüül-L-proliin		416-020-1	96314-26-0	Repr.Cat.3; R62 R	43Xn R: 43-62 S: (2)-22-36/37		
607-414-00-6	tris(2-etiülheksüül)-4,4',4''-(1,3,5-triasiin-2,4,6-triüültrimino)tribensoaat		402-070-1	88122-99-0	R53	R: 53 S: 61		
607-415-00-1	polü(metiülmetakrülaat)-ko-(butüülmetakrülaat)-ko-(4-		419-590-1	—	F; R11 R 43	F; Xi R: 11-43		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
607-416-00-7	akrüülsübutüülisopropenüül- α,α -dimetüülbensüülkarbamaat)-ko-(maleinanhüdriid)					S: (2)-24-37-43		
607-418-00-8	4-(2-karboksümetüül-5-(2-(3-etoksü-1-hüdroksü-5-isobutüüloksükarbonüülamino-N-(3-dodetsüüloksüpropiül)-2-naftamiid	420-730-7	—		N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-419-00-3	2-etiülheksüül-4-aminobensoaat	420-170-3	26218-04-2		N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-420-00-9	(3'-karboksümetüül-5-(2-(3-etüül-3H-bensotiasool-2-ülideen)-1-metüületülideen)-4,4'-diokso-2'-tiookso-(2,5')bitiasolidinülideen-3-üül)äädikhape	422-240-9	166596-68-5		Xi; R41 R 43	Xi R: 41-43 S: (2)-26-36/37/39		
607-421-00-4	2,2-bis(hüdroksümetüül)voihape	424-090-1	10097-02-6		Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2)-26-39-61		
607-422-00-X	tsupermetriin <i>cis/trans</i> +/- 40/60 (RS)- α -tsüano-3-fenoksübenzüül (1RS,3RS;1RS,3SR)-3-(2,2-diklorovinüül)-2,2-dimetüütsüklopropankarboksülaad	257-842-9	52315-07-8		Xn; R20/22 Xi; R37 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-37-50/53 S: (2)-24-36/37/39-60-61		
607-423-00-5	α -tüpermetriin	257-842-9	67375-30-8		T; R25 Xn; R48/22 Xi; R37 N; R50-53	T; N R: 25-37-48/22-50/53 S: (2)-36/37/39-45-60-61		
607-424-00-0	mekopropi ja mekoprop-P estrid	—	—		Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2)-13-36/37-60-61		
607-425-00-6	trifloksüstrobiin (ISO) (E,E)- α -metoksüimino-2-[[[1-[3-(trifluorometüül)fenüül]etülideen]amino]oksüül]metüül]benseenäädikhappe metüülester	—	141517-21-7		R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2)-24-37-46-60-61		
607-426-00-1	metalaküül (ISO) metüül-N-(2,6-dimetüülfenüül)-N-(metoksüatsetüül)-DL-alaninaat	260-979-7	57837-19-1		Xn; R22 R43 R52-53	Xn R: 22-43-52/53 S: (2)-13-24-37-46-61		
607-426-00-1	1,2-benseendikarboksüülhape, dipentiülester,	284-032-2	84777-06-0		Repr. Cat. 2; R60-61	T; N		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
	hargnenud ja hargnemata ahelaga [1] <i>n</i> -pentiüülsopentiüülfalaat [2] <i>di-n</i> -pentiüülfalaat [3] diisopentiüülfalaat [4]		[1] - [2] 205-017-9 [3] 210-088-4 [4]	[1] - [2] 131-18-0 [3] 605-50-5 [4]	N; R50	R: 60-61-50 S: 53-45-61		
607-427-00-7	bromoksiüülheptanoaat (ISO) 2,6-dibromo-4-tsüanofeniüülheptanoaat		260-300-4	56634-95-8	Repr. Cat.3; R63 Xn; R20/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-43-63-50/53 S: (2-36)/37-46-60-61		
607-430-00-3	BBP bensüülbutüülfalaat		201-622-7	85-68-7	Repr. Cat.2; R61 Repr. Cat.3; R62 N; R50-53	T; N R: 61-62-50/53 S: 53-45-60-61		
607-431-00-9	pralletriin ETOC 2-metiül-4-okso-3-(prop-2-üüül)-tsüklopent-2-een-1-üül-2,2-dimetiül-3-(2-metiülprop-1-eniül)tsüklopropanakarboksülaat		245-387-9	23031-36-9	T; R23 Xn; R22 N; R50-53	T; N R: 22-23-50/53 S: (1/2-45-60-61		
607-432-00-4	mäetolakloor-S segu: (S)-2-kloro-N-(2-etiül-6-metiülfenüül)-N-(2-metoksü-1-metiüületüül)atsetamiid (80-100 %) [1] metolakloor-S (R)-2-kloro-N-(2-etiül-6-metiülfenüül)-N-(2-metoksü-1-metiüületüül)-atsetamiid (0-20 %) [2]		- [1] - [2]	87392-12-9 [1] 178961-20-1 [2]	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-24-37-60-61		
607-433-00-X	tsüpermetriin <i>cis/trans</i> +/- 80/20 (RS)- α -tsüano-3-fenoksübensüül-(1RS;3RS;1RS,3SR)-3-(2,2-diklorovinüül)-2,2-dimetiüütsüklopropanakarboksülaat		257-842-9	52315-07-8	Xn; R22 Xi; R37/38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-37/38-43-50/53 S: (2-36)/37/39-60-61		
607-434-00-5	mekoprop-P [1] ja selle soolad (R)-2-(4-kloro-2-metiülfenoksü)propioonhape		240-539-0	16484-77-8	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-13-26-37/39-46-61		
607-435-00-0	2S-isopropüül-5R-metiül-1R-tsükloheksüül-2,2-dihüdroksüatsetaat		416-810-6	111969-64-3	Xn; R48/22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 41-48/22-51/53 S: (2-22-26-36/39-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
607-436-00-6	2-hüdroksü-3-(2-etüül-4-metüülimidasoüül)propüülneodekanoat		417-350-9	—	Xi; R38-41 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-50/53 S: (2)-26-28-37/39-60-61		
607-437-00-1	3-(4-aminofenüül)-2-tsüano-2-propreenhape		417-480-6	—	R43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
607-438-00-7	metüül-2-[(aminosulfonüül)metüül]bensoaat		419-010-5	—	Xn; R22 Xi; R36	Xn R: 22-36 S: (2)-22-26		
607-439-00-2	metüültetrahydro-2-furaankarboksülaad		420-670-1	37443-42-8	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2)-26-39		
607-440-00-8	metüül-2-[(aminosulfonüül)-6-(trifluorometüül)püridiin-3-karboksülaad		421-220-7	144740-59-0	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2)-22-24-37-61		
607-441-00-3	3-[3-(2-dodeetsüülloksü-5-metüülfenüülkarbamoiül)-4-hüdroksü-1-naftüülto]propioonhape		421-490-6	167684-63-1	R53	R: 53 S: 57-61		
607-442-00-9	benüül[hüdroksü-(4-fenüülbutüül)fosfinaat]		416-050-5	87460-09-1	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2)-26-36/39		
607-443-00-4	bis(2,4-di-tert-butüül-6-metüülfenüül)etüülfosfaat		416-140-4	145650-60-8	R 53	R: 53 S: 61		
607-444-00-X	Segu: <i>cis</i> -1,4-dimetüültütsüülloheksüül dibensoaat <i>trans</i> -1,4-dimetüültütsüülloheksüül dibensoaat		416-230-3	35541-81-2	R 53	R: 53 S: 61		
607-445-00-5	raud(III)tris(4-metüülbenseenisulfonaat)		420-960-8	77214-82-5	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2)-24-26-39		
607-446-00-0	metüül-2-[4-(2-kloor-4-nitrofenüül)-3-(1-oksopropüül)amino]fenüülamiinoprotonaat		416-240-8	155522-12-6	R 43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2)-22-24-37-61		
607-447-00-6	naatrium-4-[4-(4-hüdroksüfenüül)-3-fenüülamino]-3-nitrobenseenisulfonaat		416-370-5	156738-27-1	R 43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2)-22-24-37-61		
607-448-00-1	2,3,5,6-tetrafluorobensoehape		416-800-1	652-18-6	Xi; R38-41	Xi R: 38-41 S: (2)-22-26-37/39		
607-449-00-7	Segu: 4,4',4''-[2,4,6-		417-080-1	—	E; R2	E; Xi; N		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
	triookso-1,3,5(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-triasiin-1,3,5-triüül)tris[metüleen(3,5,5-trimetüül-3,1-tsükloheksaandiüül)iminokarbonüül]oksü-2,1-etaandiüül(etüül)amino]]trisbenseendiasooniumtri[bis(2-metüülpropüül)-naftaleensulfonaat]4,4',4'',4'''-[5,5'-[karbonüül]bis[imino(1,5,5-trimetüül-3,1-tsükloheksaandiüül)metüleen]]-2,4,6-triookso-1,3,5(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-triasiin-1,1',3,3'-tetraüül]tetrakis[metüleen(3,5,5-trimetüül-3,1-tsükloheksaandiüül)iminokarbonüül]oksü-2,1-etaandiüül(etüül)amino]]tetrakisbenseendiasooniumtetra[bis(2-metüülpropüül)naftaleensulfonaat]				R 43 N; R50-53	R: 2-43-50/53 S: (2)-24-35-37-60-61		
607-450-00-2	2-merkaptobensotiasolüül-(<i>Z</i>)-(2-aminotiasool-4-üül)-2-(<i>tert</i> -butoksükarbonüül)isopropoksüiminoatsetaat		419-040-9	89604-92-2	R 53	R: 53 S: 61		
607-451-00-8	4-[4-amino-5-hüdroksü-3-(4-(2-sulfoksüetüül)sulfoniüül)fenüül]asoo]-2,7-disulfonaft-6-üül]asoo]-6-[3-(4-amino-5-hüdroksü-3-(4-(2-sulfoksüetüül)sulfoniüül)fenüül]asoo]-2,7-disulfonaft-6-üül]asoo]fenüülkarbonüülamino]benseensulfoonhape, naatriumsool		417-640-5	161935-19-9	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2)-22-24-26-37/39		
607-453-00-9	4-bensüül-2,6-dihüdroksü-4-asaheptüleenbis(2,2-dimetüüloktaanoat)		418-100-1	172964-15-7	R 43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2)-24-37-61		
607-454-00-4	Segu: <i>trans</i> -2-(1-metüületüül)-1,3-dioksaan-5-karboksüülhape; <i>cis</i> -2-(1-metüületüül)-1,3-dioksaan-5-karboksüülhape		418-170-3	—	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2)-25-26-39-61		
607-455-00-X	1-amino-4-(3-[4-klooro-6-(2,5-di		419-520-8	172890-93-6	R 43	Xi		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Mürgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	sulfofenüülamino)-1,3,5-triasiin-2-üülamino]-2,2-dimetüülpropüülamino)-antrakinoon-2-sulfoonhape, Na/Li-sool					R: 43 S: (2)-22-24-37		
607-456-00-5	3-amino-4-klorobensoehappe heksadetsüülester		419-700-6	143269-74-3	N: R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-457-00-0	tetranaatriumdivesinik-1,1''-dihüdrosü-8,8''-p-fenüülbis(imino-(6-[4-(2-aminoetiül)piperasiin-1-üül])-1,3,5-triasiin-4,2-diüülimino)]bis(2,2'-asonaftaleen-1',3,6-trisulfoonaat)		420-350-1	172277-97-3	Xi: R41 N: R51-53	Xi: N R: 41-51/53 S: (2)-26-39-61		
607-458-00-6	Segu: 2-etiül-[2,6-dibromo-4-[1-[3,5-dibromo-4-(2-hüdrosüetoksü)fenüül]-1-metüületüül]fenoksü]propenoat 2,2'-di-etiül-[4,4'-bis(2,6-dibromofenoksü)-1-metüületüüleen]dipropenoat 2,2'-[(1-metüületüüleen)-bis[[2,6-dibromo-4,1-fenüleen]oksü]etanool]]		420-850-1	—	N: R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-459-00-1	isopentüül-4-[2-[5-tsüano-1,2,3,6-tetrahüdro-1-(2-isopropoksüetoksükarboniülmütüül)-4-metüül-2,6-diookso-3-püridüleen]hüdrasiin]bensoaat		418-930-4	—	R 53	R: 53 S: 61		
607-460-00-7	3-tridetsüülloksüpro-püülammoonium-9-oktadetsenoaat		418-990-1	—	Xn: R48/22 Xi: R36/38 N: R50-53	Xn: N R: 36/38-48/22-50/53 S: (2)-23-26-37/39-60-61		
607-461-00-2	Segu: pentanaatrium-2-{4-{3-metüül-4-[6-sulfoonato-4-(2-sulfoonatofenüülaso)-naftaleen-1-üül]aso]-fenüülamino)-6-[3-(2-sulfoetaansulfoonüül)-fenüülamino]-1,3,5-triasiin-2-üülamino]-benseen-1,4-disulfoonaat, pentanaatrium-2-{4-{3-metüül-4-[7-sulfoonato-4-(2-sulfoonato		421-160-1	—	R 52-53	R: 52/53 S: 61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
	fenüülaso)-nafaleen-1-üülaso]-fenüülamino)-6-[3-(2-sulfoetaansulfoniül)-fenüülamino]-1,3,5-traiiin-2-üülamino)-benseen-1,4-disulfonaat							
607-462-00-8	Segu: 1-heksüülatsetaat 2-metüül-1-pentiülatsetaat 3-metüül-1-pentiülatsetaat 4-metüül-1-pentiülatsetaat muud hargnemata ja hargnenud ahelaga C ₆ -alküülatsetaatide segud		421-230-1	88230-35-7	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-463-00-3	3-(fenotiasiin-10-üül)propioonhape		421-260-5	362-03-8	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24/25-61		
607-464-00-9	Segu: 7-kloro-1-etiül-6-fluoro-1,4-dihüdro- 4-oksoinolin-3-karboksüülhape 5-kloro-1-etiül-6-fluoro-1,4-dihüdro-4-oksoinolin-3-karboksüülhape		421-280-4	68077-26-9	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-465-00-4	tris(2-hüdroksüetiül)ammoonium 7-{4-[4-(2-tsüanoamino-4-hüdroksü- 6-oksido-pürimidin-5-üülaso)bensamidol]-2-etoksüfenüülaso)nafaleen-1,3-disulfonaat		421-440-3	—	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-466-00-X	Segu: fenüül-1-(1-(2-kloro-5-(heksadetsüüloksükarbonüül)-fenüülkarbamoiül)-3,3-dimetüül-2-oksobutüül)-1H-2,3,3a,7a-tetrahüdrobensotriasool-5-karboksülaad fenüül-2-(1-(2-kloro-5-(heksadetsüüloksükarbonüül)-fenüülkarbamoiül)-3,3-dimetüül-2-oksobutüül)-1H-2,3,3a,7a-tetrahüdrobensotriasool-5-karboksülaad, fenüül-3-(1-(2-kloro-5-(heksadetsüüloksükarbonüül)-fenüülkarbamoiül)-3,3-dimetüül-2-oksobutüül)-1H-2,3,3a,7a-tetrahüdrobensotriasool-5-karboksülaad		421-480-1	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 37/39-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
607-467-00-5	1,1,3,3-tetrabutüül-1,3-ditinaoksüdikaprülaat		419-430-9	56533-00-7	Xn; R21/22-48/22 C; R34 N; R50-53	C: N R: 21/22-34-48/22-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
607-468-00-0	Segu: mononaatrium-4-((4-(5-sulfonato-2-metoksüfenüülamino)-6-kloro-1,3,5-triasiin-2-üül)amino)-2-((1,4-dimetüül-6-oksido-2-okso-5-sulfonatometüül-1,2-dihüdropüridiin-3-üül)aso)benseensulfonaat, dinaatrium-4-((4-(5-sulfonato-2-metoksüfenüülamino)-6-kloro-1,3,5-triasiin-2-üül)amino)-2-((1,4-dimetüül-6-oksido-2-okso-5-sulfonatometüül-1,2-dihüdropüridiin-3-üül)aso)benseensulfonaat, trinaatrium-4-((4-(5-sulfonato-2-metoksüfenüülamino)-6-kloro-1,3,5-triasiin-2-üül)amino)-2-((1,4-dimetüül-6-oksido-2-okso-5-sulfonatometüül-1,2-dihüdropüridiin-3-üül)aso)benseensulfonaat, tetraaatrium 4-((4-(5-sulfonato-2-metoksüfenüülamino)-6-kloro-1,3,5-triasiin-2-üül)amino)-2-((1,4-dimetüül-6-oksido-2-okso-5-sulfonatometüül-1,2-dihüdropüridiin-3-üül)aso)benseensulfonaat		419-450-8	—	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
607-469-00-6	dinaatrium-7-((4,6-bis(3-dietüülaminopropüülamino)-1,3,5-triasiin-2-üül)amino)-4-hüdroksü-3-((4-(4-sulfonatofenüül)aso)fenüül)aso)-2-naftaleensulfonaat		419-460-2	120029-06-3	R52-53	R: 52/53 S: 61		
607-470-00-1	kaaliumnaatrium-6,13-dikloro-3,10-bis(2-[4-[3-(2-hüdroksütsüül)oksütaansulfo-nüül]fenüülamino]-6-(2,5-disulfonatofenüülamino)-1,3,5-triasiin-2-üül)amino]etüülamino]benso[5,6]		414-100-0	—	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)39-22-26-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
	[1,4]oksasino[2,3-b]fenoksasiin-4,1,1-disulfonaat							
607-472-00-2	ammooniumraud(III)trimetüleendiaamiintetraatsetaathemihüdraat		400-660-3	111687-36-6	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-474-00-3	(4-(4-(4-dimetüülaminobensüüldeeni-1-üül)-3-metüül-5-okso-2-pürasoliin-1-üül)bensoehape		410-430-4	117573-89-4	R53	R: 53 S: 61		
607-475-00-9	Segu (50/50): tetraaatrium-7-(4-(4-kloro-6-[metüül-(3-sulfonatonofenüül)amino]-1,3,5-triasiin-2-üülamino)-2-ureidofenüül)asoonafaleen-1,3,6-trisulfonaat tetraaatrium-7-(4-(4-kloro-6-[metüül-(4-sulfonatonofenüül)amino]-1,3,5-triasiin-2-üülamino)-2-ureidofenüül)asoonafaleen-1,3,6-trisulfonaat		412-940-2	148878-18-6	R43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
607-476-00-4	trinaatrium-N,N-bis(karboksimetüül)-β-alaniin		414-070-9	129050-62-0	C; R34 R52-53	C R: 34-52/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-61		
607-478-00-5	tetrametüülammooniumvesinikftalaat		416-900-5	79723-02-7	T; R25 Xn; R48/22 N; R50	T; N R: 25-48/22-50 S: (1/2)-25-36-45-61		
607-479-00-0	heksadetüül-4-kloro-3-[2-(5,5-dimetüül-2,4-dikso-1,3-oksasolidiin-3-üül)-4,4-dimetüül-3-okso-pentamido]bensoaat		418-550-9	168689-49-4	R53	R: 53 S: 61		
607-480-00-6	1,2-benseendikarboksiüülhape C _{7,11} -hargnenud ja hargnemata ahelaga dialküülestriid		271-084-6	68515-42-4	Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62	T R: 61-62 S: 53-45		
607-487-00-4	Segu: dinaatrium-4-(3-etoksükarbonüül)-4-(5-(3-etoksükarbonüül)-5-hüdroksüül-1-(4-sulfonatonofenüül)püraasool-4-üül) penta-2,4-dienüüldeeni-4,5-dihüdro-5-okso-püraasool-1-üül)benseen-sulfonaat		402-660-9	—	Repr. Cat. 2; R61 R52-53	T R: 61-52/53 S: 53-45-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	trinaatrium-4-(3-etoksikarbonüül-4-(5-(3-etoksikarbonüül-5-oksido-1-(4-sulfonatonüül)pirasool-4-üül)penta-2,4-dienüleen)-4,5-dihüdro-5-oksopirasool-1-üül)benseensulfonaat		414-210-9	147379-38-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-488-00-X	etiül-(2-atsetüülamino-5-fluoro-4-isotioüanatonüül)atsetaat		414-890-7	71302-79-9	R43	Xi R: 43 S: (2)-24-37		
607-489-00-5	Segu: 2-etiülheksüülilnoleaat, 2-etiülheksüülilnoleaat ja 2-etiülheksüüloleaat		415-060-7	—	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2)-24-26-37/39		
607-490-00-0	2-etiülheksüüllepoksüüloleaat		415-490-5	141773-73-1	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-492-00-1	2-etiülheksüültriopoksüülilnoleaat		415-670-3	78850-37-0	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2)-26-39		
607-493-00-7	N-[2-hüdroksü-3-(C ₁₂ H ₂₅ O ₂)alküül(oksü)propüül]-N-metüülglutinaat		417-170-0	52894-02-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-494-00-2	2-(1-(3'-3'-dimetüül-1'-tsükloheksüül)etoksü)-2-metüülpropiülpropanoaat		417-550-6	168151-92-6	R43	Xi R: 43 S: (2)-24-37		
607-495-00-8	metüül-(3aR,4R,7aR)-2-metüül-4-(1S,2R,3-triatsetoksi)propüül)-3a,7a-dihüdro-4H-pürano[3,4-d]oksasool-6-karboksülaat		418-310-3	126050-54-2	R53	R: 53 S: 61		
607-496-00-3	bis(2-etiülheksüül)oktüülfosfonaat		419-760-3	—	R53	R: 53 S: 61		
607-497-00-9	naatrium-4-sulfofenüül-6-((1-oksononüül)amino)heksanoaat		421-370-3	3681-73-0	Xi; R38 R53	Xi R: 38-53 S: (2)-37-61		
607-498-00-4	2,2'-metüleenbis(4,6-di-tert-butüülfenüül)-2-etiülheksüülfosfit		421-660-1	—	Xi; R41 R43 N; R51-53	Xi; N R: 41-43-51/53 S: (2)-24-26-37/39-61		
607-499-00-X	tseeriumoksiidisostearaat							
	(E)-3,7-dimetüül-2,6-oktadienüülheksadekanaaat							
	bis(dimetüül-(2-hüdroksietüül)ammoonium)-1,2-etaandiülbis(2-heksadetsenüülsuktsinaat)							

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
607-500-00-3	kaltsium-2,2-bis [(5-tetrapropüleen-2- hüdrosü)fenüül]etanoaat		421-670-4	—	Xi: R38 N: R50-53	Xi: N R: 38-50/53 S: (2)-37-60-61		
607-501-00-9	Segu: trifenüülfosfaat ja selle <i>tert</i> - butüülfenüülderivaadid		421-820-9	—	R53	R: 53 S: 61		
607-502-00-4	(N-benüül-N,N,N- tribütüül)ammoonium-4- dodetsüülbenseensulfonaat		422-200-0	—	C: R34 Xn: R22 N: R51-53	C: N R: 22-34-51/53 S: (1/2)-26- 36/37/39-45-61		
607-503-00-X	2,4,6-tri- <i>n</i> -propiül-2,4,6- triokso-1,3,5,2,4,6- trioksa-trisforinaan		422-210-5	68957-94-8	C: R34	C R: 34 S: (1/2)-26- 36/37/39-45		
607-505-00-0	pentanaatrium-7-(4-(4-(5-amino- 4-sulfonato-2-(4-(2- (sulfonatoetoksü) sulfoniül)fenüül)aso)fenüül)amino)- 6-kloro-1,3,5-triaasiin-2-üül)amino- 2-ureidofenüül)aso)naftaleen-1,3,6- trisulfonaat		422-930-1	171599-84-1	R52-53	R: 52/53 S: 22-61		
607-506-00-6	Segu: strontsium-(4-kloro-2-(4,5- dihüdro-3-metüül-5-okso-1-(3- sulfonatofenüül)-1H-püraasool-4- üül)aso)-5-metüül)benseensulfonaat dinaatrium-(4-kloro-2-(4,5- dihüdro-3-metüül-5-okso-1- (3-sulfonatofenüül)-1H-püraasool-4- üül)aso)-5-metüül)benseensulfonaat		422-970-8	136248-04-9	N: R51-53	N R: 51/53 S: 22-61		
607-507-00-1	kaaliumnaatrium-2,4-diamino- 3-[4-(2-sulfonatoetoksü)sulfoniül] fenüül)aso]-5-[4-(2- sulfonatoetoksü)sulfoniül]-2- sulfonatoetoksü)sulfoniül]- benseensulfonaat		422-980-2	187026-95-5	Xi: R41	Xi R: 41 S: (2)-22-26-39		
607-508-00-7	dinaatrium-3,3'-[iminobis (sulfoniül)-4,1-fenüleen-(5- hüdrosü- 3-metüül)püraasool-1,4-diüül)aso- 4,1-fenüleensulfoniülimino- (4-amino-6-hüdrosüüpürimidiin- 2,5-		423-110-4	—	Xi: R41	Xi R: 41 S: (2)-22-26-39		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	diüül)aso-4,1-fenüleensulfonüülimino(4-amino-6-hüdroksüpirimidiin-2,5-diüül)aso]bis(benseensulfonaat)]							
607-512-00-9	trinaatrium-2,4-diamino-3,5-bis[4-(2-sulfonatoetoksü)sulfoniül]fenüüliso]benseensulfonaat		423-970-0	182926-43-8	R52-53	R: 52/53 S: 22-61		
607-513-00-4	Segu: trinaatrium-4-bensoüülamino-6-(6-eteensulfoniül-1-sulfatonafteen-2-üülaso)-5-hüdroksünaftaleen-2,7-disulfonaat, 5-(bensoüülamino)-4-hüdroksü-3-(1-sulfo-6-(2-(sulfoksi)etiül)sulfoniül)-2-naftüül)aso)naftaleen-2,7-disulfoonhape, naatriumsool 5-(bensoüülamino)-4-hüdroksü-3-(1-sulfo-6-(2-(sulfoksi)etiül)sulfoniül)-2-naftüül)aso)naftaleen-2,7-disulfoonhape		423-200-3	—	Xi; R41 R43 R52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: 22-26-36/37/39-61		
607-515-00-5	Segu: dinaatriumheksüüldifenüüleeterdisulfonaat dinaatriumdihexüüldifenüüleeterdisulfonaat		429-650-7	147732-60-3	Xi; R36 N: R51-53	Xi; N R: 36-51/53 S: (2-)26-61		
607-516-00-0	N,N'-bis(trifluoroatsetüül)-S,S'-bis-L-homotsüsteiin		429-670-6	105996-54-1	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)24-26-37/39		
607-517-00-6	(S)-α-(atsetüülto)benseenpropanhape		430-300-0	76932-17-7	Xn; R22 Xi; R41 R43	Xn R: 22-41-43 S: (2-)22-26-36/37/39		
607-526-00-5	kartaap 1,3-bis(karbamoiüüto)-2-(dimetüülamino)propan		—	15263-53-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-527-00-0	Segu: 1-(1-(1-(1'-H,1'H,2'H,2'H-tridekafluorooktiül)-1,2-(1''H,1''H,2''H,2''H-tridekafluorooktiül)dodekaandioaat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-		423-180-6	—	Xn; R48/22	Xn R: 48/22 S: (2-)36		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
	tridekafluorooktüül)-1,2-(1''H,1''H,2''H,2''H-heptadekafluorodetsüül)dodekaandioaat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-heptadekafluorooktüül)-1,2-(1''H,1''H,2''H,2''H-henikosafluorododetsüül)dodekaandioaat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-tridekafluorooktüül)-1,2-(1''H,1''H,2''H,2''H-pentakosafluorododetsüül)dodekaandioaat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-heptadekafluorodetsüül)-1,2-(1''H,1''H,2''H,2''H-heptadekafluorodetsüül)dodekaandioaat 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-heptadekafluorodetsüül)-1,2-(1''H,1''H,2''H,2''H-heenikosafluorodetsüül)dodekaandioaat							
608-031-00-7	2-bensüül-2-metüül-3-buteennitriil		407-870-4	97384-48-0	Xn; R22 R 52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2)-61		
608-033-00-8	N-butüül-3-(2-kloro-4-nitrofenüülhüdrasoono)-1-tsüano-2-metüülprop-1-een-1,3-dikarbonsiid		407-970-8	75511-91-0	R 43 R 52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2)-24-37-61		
608-034-00-3	klorofenapüür 4-bromo-2-(4-klorofenüül)-1-etoksümetüül-5-trifluorometüülpürrool-3-karbonitriil		—	122453-73-0	T; R23 Xn; R22 N; R50-53	T; N R: 22-23-50/53 S: (1/2)-13-36/37-45-60-61		
608-035-00-9	(+/-)-α-[(2-atsetüül-5-metüülfenüül)-amino]-2,6-diklorobenseenatsetonitriil		419-290-9	—	R 43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2)-24-37-61		
608-036-00-4	3-(2-{4-[2-(4-tsüanofenüül)vinüül]fenüül}vinüül)bensoonitriil		419-060-8	79026-02-1	R 53	R: 53 S: 61		
608-037-00-X	Segu: (E)-2,1,2-tridekadiennitriil		422-190-8	124071-40-5	N; R50-53	N R: 50/53		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	(E)-3,12-tridekadeennitriil (Z)-3,12-tridekadeennitriil					S: 60-61		
608-038-00-5	2,2,4-trimetüül-4-fenüülbutaanitriil		422-580-8	75490-39-0	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)61		
608-039-00-0	2-fenüülheksaanitriil		423-460-8	3508-98-3	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)23-60-61		
608-040-00-6	4,4'-ditiobis(5-amino-1-(2,6-dikloro-4-(trifluorometüül)fenüül)-1H-püraool-3-karbonitriil)		423-490-1	130755-46-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
608-041-00-1	4'-(2-bütüül-4-okso-1,3-diaspiro[4.4]non-1-een-3-üül)metüül(1,1'-bifenüül)-2-karbonitriil		423-500-4	138401-24-8	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
608-043-00-2	3-(cis-3-heksenüülloksü)propanitriil		415-220-6	142653-61-0	T; R23 Xn; R22 N; R50-53	T; N R: 22-23-50/53 S: (1/2-)13-36/37-45-60-61		
609-064-00-X	mesotrioon 2-[4-(metüülsulfoniül)-2-nitrobensoüül]-1,3-tsükloheksaandioon		—	104206-82-8	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
609-066-00-0	litiumnaatrium-3-amino-10-{4-(10-amino-6,13-dikloro-4,11-disulfonatobenso[5,6][1,4]oksasino[2,3-b]fenoksasiin-3-üülamino)-6-[metüül(2-sulfonatoetiül)amino]-1,3,5-triasiin-3-üülamino)-6,13-diklorobenso[5,6][1,4]oksasino[2,3-b]fenoksasiin-4,11-disulfonaat		418-870-9	154212-58-5	Xn; R20/21/22-68/20/21/22	Xn R: 20/21/22-68/20/21/22 S: (2-)36/37		
609-067-00-6	naatrium- ja kaalium-4-(3-aminopropüülamino)-2,6-bis[3-(4-metoksü-2-sulfofenüül)aso]-4-hüdroksü-2-sulfo-7-naftüülamino]-1,3,5-triasiin		416-280-6	156769-97-0	R 43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
609-068-00-1	muskusüleén 5-tert-bütüül-2,4,6-trinitro-m-ksüleén		201-329-4	81-15-2	Carc. Cat. 3; R40 E; R2 N; R50-53	E; Xn; N R: 2-40-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
609-070-00-2	1,4-dikloro-2-(1,1,2,3,3,3-heksafluoropropoksü)-5-nitrobenseen		415-580-4	130841-23-5	Xn; R22 R 43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2)-36/37/39-60-61		
609-071-00-8	Segu: 2-metüülsulfanüül-4,6-bis(2-hüdroksü-4-metoksüfenüül)-1,3,5-triaasiin, 2-(4,6-bis-metüülsulfanüül-1,3,5-triaasiin-2-üül)-5-metoksüfenool		423-520-3	156137-33-6	R43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
611-099-00-0	(metüleenbis(4,1-fenüleenaso(1-(3-(dimetüülamino)propüül)-1,2-dihüdro-6-hüdroksü-4-metüül-2-oksopiridiin-5,3-diüül)))-1,1'-dipüridiniumdikloriidivesinikkloriid		401-500-5	—	Carc.Cat.2; R45 N; R51-53	T; N R: 45-51/53 S: 53-45-61		
611-100-00-4	kaaliumnaatrium-3,3'-(3(või 4)-metüül-1,2-fenüleenbis(imino(6-kloro)-1,3,5-triaasiin-4,2-diüülimino(2-atseetamido-5-metoksü)-4,1-fenüleenaso) dinaftaleen-1,5-disulfonaat		403-810-6	140876-13-7	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2)-26-39		
611-101-00-X	2'-(4-kloro-3-tsüano-5-formüül-2-tienüül)aso-5'-dietüülaminoatseetaniilid		405-200-5	104366-25-8	R43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
611-103-00-0	trinaatrium-(1-(3-karboksülato-2-oksido-5-sulfonatofenüülaso)-5-hüdroksü-7-sulfonatonaftaleen-2-amido)nikkel(II)		407-110-1	—	Xi; R41 R 43 N; R51-53	Xi; N R: 41-43-51/53 S: (2)-24-26-37/39-61		
611-104-00-6	Segu: trinaatrium-(2,4(või 2,6 või 4,6)-bis(3,5-dinitro-2-oksido-fenüülaso)-5-hüdroksüfenolato)(2(või 4 või 6)-(3,5-dinitro-2-oksido-fenüülaso)-5-hüdroksü-4(või 2 või 6)-(4-(4-nitro-2-sulfonatoamüülo)fenüülaso)fenolato)ferraat(1-), trinaatriumbis(2,4(või 2,6 või 4,6)-bis(3,5-dinitro-2-oksido-fenüülaso)-5-hüdroksüfenolato)fer-raat(1-), trinaatrium-(2,4(või 2,6 või 4,6)-		406-870-1	—	R 43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2)-24-37-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
611-109-00-3	Vask(II)sulfaadi ja tetraaatrium-2,4-bis[6-(2-metoksü-5-sulfonato-fenüül)-5-hüdroksü-7-sulfonato-2-naftüülamino]-6-(2-hüdroksüetüülamino)-1,3,5-triasimi vahelise reaktsiooni saadus (2:1)		407-710-3	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
611-110-00-9	tetraaatrium/litium-4,4'-bis(8-amino-3,6-disulfonato-1-naftool-2-üül)-3-metüülaseenseen		408-210-8	124605-82-9	R 43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2)-24-28-37-61		
611-111-00-4	dinaatrium-2-[[4-(2-klooretüülsulfonüül)fenüül]-(2-hüdroksü-5-sulfo-3-[3-(2-(2-sulfoksü)etüülsulfonüül)etüül)-4-sulfo-bensoato(3-)-kupraat(1-)]		414-230-8	—	R 43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
611-112-00-X	tetraaatrium-4-hüdroksü-5-[4-[3-(2-sulfoetaansulfonüül)fenüülamino]-6-morfoliin-4-üül-1,3,5-triasiin-2-üülamino]-3-(1-sulfonatonafteen-2-üül)-naftaleen-2,7-disulfonaat		413-070-6	—	R 43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
611-113-00-5	litiumnaatrium-2-(((5-(2,5-diklorofenüül)aso)-2-hüdroksüfenüül)metüleen)amino(bensoato(2-)) (2-((4,5-dihüdro-3-metüül-5-okso-1-fenüül-1H-püraool-4-üül)aso)-5-sulfo-bensoato(3-)) kromaat(2-)		414-280-0	149626-00-6	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24/25-61		
611-114-00-0	litiumnaatrium-(4-((5-kloro-2-hüdroksüfenüül)aso)-2,4-dihüdro-5-metüül-3H-püraool-3-onato(2-)) (3-((4,5-dihüdro-3-metüül-1-(4-metüülfenüül)-5-okso-1H-püraool-4-üül)aso)-4-hüdroksü-5-nitrobenseensulfonato(3-))kromaat(2-)		414-250-7	149564-66-9	Xn; R22 Xi; R41 R 52-53	Xn R: 22-41-52/53 S: (2)-22-26-39-61		
611-115-00-6	trilümbis(4-((4-(diüülamino)-2-hüdroksüfenüül)aso)-3-hüdroksü-1-naftaleensulfonato(3-))kromaat(3-)		414-290-5	149564-65-8	Xn; R22 R 52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2)-22-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
611-116-00-1	Segu: trinaatrium-5-(4-kloro-6-[2-(2,6-dikloro-5-tsüanopürimidiin-4-üülamino)-propüülamino]-1,3,5-triasiin-2-üülamino)-4-hüdroksü-3-(1-sulfonatonafaleen-2-üülaso) naftaleen-2,7-disulfonaat, trinaatrium-5-(4-kloro-6-[2-(2,6-dikloro-5-tsüanopürimidiin-4-üülamino)-1-metüületüülamino]-1,3,5-triasiin-2-üülamino)-4-hüdroksü-3-(1-sulfonatonafaleen-2-üülaso) naftaleen-2,7-disulfonaat, trinaatrium-5-(4-kloro-6-[2-(2,6-dikloro-5-tsüanopürimidiin-4-üülamino)-1-metüületüülamino]-1,3,5-triasiin-2-üülamino)-4-hüdroksü-3-(1-sulfonatonafaleen-2-üülaso) naftaleen-2,7-disulfonaat, trinaatrium-5-(4-kloro-6-[2-(4,6-dikloro-5-tsüanopürimidiin-2-üülamino)-propüülamino]-1,3,5-triasiin-2-üülamino)-4-hüdroksü-3-(1-sulfonatonafaleen-2-üülaso) naftaleen-2,7-disulfonaat, trinaatrium-5-(4-kloro-6-[2-(4,6-dikloro-5-tsüanopürimidiin-2-üülamino)-1-metüületüülamino]-1,3,5-triasiin-2-üülamino)-4-hüdroksü-3-(1-sulfonatonafaleen-2-üülaso) naftaleen-2,7-disulfonaat		414-620-8	—	Xi: R41 R 43	Xi R: 41-43 S: (2)-22-24-26-37/39		
611-117-00-7	1,3-bis(6-fluoro-4-[1,5-disulfo-4-(3-aminokarbonüül-1-etiül-6-hüdroksü-4-metüülpürid-2-oon-5-üülaso)fenüül-2-üülamino]-1,3,5-triasiin-2-üülamino)propanliitium, naatriumsool		415-100-3	149850-29-3	R 43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
611-118-00-2	naatrium-1,2-bis[4-[4-(4-sulfofenüülaso)-2-sulfofenüülaso]-2-ureidofenüülamino]-6-fluoro-1,3,5-triasiin-2-üülamino]propan, naatriumsool		413-990-8	149850-31-7	R 43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
611-119-00-8	tetranaatrium-4-[4-kloro-6-(4-metüül-2-sulfofenüülamino)-1,3,5-triasiin-2-üülamino]-6-(4,5-dimetüül-2-sulfofenüülaso)-5-hüdroksünaftaleen-2,7-disulfonaat		415-400-4	148878-22-2	Xi: R41 R 43	Xi R: 41-43 S: (2)-22-24-26-37/39		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
611-120-00-3	5-(4-[5-amino-2-[4-(2-sulfoksüetüülsulfonüül)fenüül]asoo]-4-sulfofenüülamino)-6-klooro-1,3,5-triaasiin-2-üülamino)-4-hüdroksü-3-(1-sulfonafaleen-2-üülasoo)naftaleen-2,7-disulfohappe naatriumsool		418-340-7	157707-94-3	Xi; R41 R 52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2)-22-26-39-61		
611-121-00-9	Põhikomponent 6 (isomeer): asümm. 1:2 Cr(III)-kompleks: A: 3-hüdroksü-4-(2-hüdroksünaftaleen-1-üülasoo)naftaleen-1-sulfohappe Na-sool ja B: 1-[2-hüdroksü-5-(4-metoksüfenüül)asoo]fenüül-2-ool Põhikomponent 8 (isomeer): asümm. 1:2 Cr-kompleks: A: 3-hüdroksü-4-(2-hüdroksünaftaleen-1-üülasoo)naftaleen-1-sulfohappe Na-sool ja B: 1-[2-hüdroksü-5-(4-metoksüfenüül)asoo]fenüül-2-ool		417-280-9	30785-74-1	Xi; R41 N: R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2)-26-39-60-61		
611-122-00-4	heksanaatrium-di[N-(3-(4-[5-(5-amino-3-metüül-1-fenüülpirasool-4-üülasoo)-2,4-disulfoamino]-6-klooro-1,3,5-triaasiin-2-üülamino)fenüül)-sulfamoiül]disulfo)flotüaninato]nikkel		417-250-5	151436-99-6	Xi; R41 R 43	Xi R: 41-43 S: (2)-22-24-26-37/39		
611-123-00-X	3-(2,4-bis(4-(5-(4,6-bis(2-aminopropüülamino)-1,3,5-triaasiin-2-üülamino)-4-hüdroksü-2,7-disulfo-naftaleen-3-üülasoo)fenüülamino)-1,3,5-triaasiin-6-üülamino)propüüldietüülammoniumlaktat		424-310-4	178452-66-9	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2)-26-39		
611-124-00-5	Segu: pentanaatrium-5-amino-3-(5-(4-klooro-6-[4-(2-sulfoksüetoksülsulfonato)fenüülamino]-1,3,5-triaasiin-2-üülamino)-2-sulfonato)fenüül-6-[5-(2,3-dibromopropionüülamino)-2-sulfonato)fenüül-4-hüdroksünaftaleen-2,7-disulfonaat,		424-320-9	180778-23-8	Xi; R41 N: R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2)-26-39-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	pentanaatrium-5-amino-6-[5-(2-bromoakrüülamino)-2-sulfonato-fenüülilaso]-3-(5-(4-kloro-6-[4-(2-sulfoksüetoksü-sulfonato)-fenüülamino]-1,3,5-triaasiin-2-üülamino)-2-sulfonato-fenüülilaso)-4-hüdroksünaftaleen-2,7-disulfonaat tetranaatrium-5-amino-3-[5-(4-kloro-6-[4-(vinüülsulfonüül)-fenüülamino]-1,3,5-triaasiin-2-üülamino)-2-sulfonato-fenüülilaso]-6-[5-(2,3-dibromopropionüülamino)-2-sulfonato-fenüülilaso]-4-hüdroksünaftaleen-2,7-disulfonaat							
611-125-00-0	Segu: dinaatrium-6-[3-karboksü-4,5-dihüdro-5-okso-4-sulfonato-fenüül]pirasoliin-4-üülilaso]-3-[2-oksid-4-(eteensulfonüül)-5-metoksüfenüülilaso]-4-oksidonafaleen-2-sulfonaat, vask(II)kompleks dinaatrium-6-[3-karboksü-4,5-dihüdro-5-okso-4-sulfonato-fenüül]pirasoliin-4-üülilaso]-3-[2-oksid-4-(2-hüdroksüetüül-sulfonüül)-5-metoksüfenüülilaso]-4-oksidonafaleen-2-sulfonaat, vask(II)kompleks;		423-940-7	—	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2)-26-39-61		
611-126-00-6	2,6-bis(2-(4-(4-aminofenüülamino)fenüülilaso)-1,3-dimetüül-3H-imidasoolium)-4-dimetüülamino-1,3,5-triaasiindikloriid		424-120-1	174514-06-8	Xi; R41 N; R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2)-26-39-60-61		
611-127-00-1	pentanaatrium-4-amino-6-(5-(4-(2-etiüül-fenüülamino)-6-(2-sulfoetaansulfonüül)-1,3,5-triaasiin-2-üülamino)-2-sulfonato-fenüülilaso)-5-hüdroksü-3-(4-(2-sulfoetaansulfonüül)-fenüülilaso)naftaleen-2,7-disulfonaat		423-790-2	—	R 5 Xi; R41 R 43 R 52-53	Xi R: 5-41-43-52/53 S: (2)-22-26-36/37/39-41-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
611-128-00-7	5-hüdroksünaft-4-üülamiin]-1,3,5-triasiin-2-üül)-N-(2-hüdroksüfeniül)etaan-1,2-diamiin-N,N'-bis(6-klooro-4-[6-(4-vinüülsulfonylfeniül)asoo]-2,7-disulfoonhape, naatriumsool		419-500-9	171599-85-2	Xi; R41 R 43	Xi R: 41-43 S: (2)-22-24-26-37/39		
611-129-00-2	Segu: 5-[(4-[(7-amino-1-hüdroksü-3-sulfo-2-naftüül)aso]-2,5-dietoksüfeniül)aso]-2-[(3-fosfonofeniül)aso]bensoehape 5-[(4-[(7-amino-1-hüdroksü-3-sulfo-2-naftüül)aso]-2,5-dietoksüfeniül)aso]-3-[(3-fosfonofeniül)aso]bensoehape		418-230-9	163879-69-4	E; R2 Repr.Cat.3; R62 Xn; R48/22 R 43 N; R51-53	E; Xn; N R: 2-43-48/22-62-51/53 S: (2)-26-35-36/37-61		
611-130-00-8	tetraammoonium-2-[6-[(7-(2-karboksuülatofeniül)asoo)-8-hüdroksü-3,6-disulfonato-1-naftüülamiin]-4-hüdroksü-1,3,5-triasiin-2-üülamiin]bensoaat		418-520-5	183130-96-3	Xi; R36 N; R50-53	Xi; N R: 36-50/53 S: (2)-26-39-60-61		
611-131-00-3	2-[2-hüdroksü-3-(2-klorofeniül)karbamoiül-1-naftüül]asoo]-7-[2-hüdroksü-3-(3-metiülfeniül)karbamoiül-1-naftüül]asoo]fluoreen-9-oon		420-580-2	—	Repr.Cat.2; R61 R 53	T R: 61-53 S: 53-45-61		
611-132-00-9	pentanaatriumbis(7-[4-(1-butiül-5-tsüano-1,2-dihüdro-2-hüdroksü-4-metiül-6-okso-3-püridüül)asoo]fenüülsulfonylämiin)-5'-nitro-3,3'-disulfonatonafaleen-2-asobenseen-1,2'-diolato)kromaat (III)		419-210-2	—	Xi; R41 R 52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2)-26-39-61		
611-133-00-4	Töötlemisstaadus, asovärvainete rauakompleks, mis on saadud diasotiseeritud 2-amino-1-hüdroksübenseen-4-sulfanilidi ja 2-amino-1-hüdroksübenseen-4-sulfoonamiidi segu kupellimisel resortsinooliga,		419-260-5	—	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2)-26-39-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	saadud segu kupelitakse seejärel diasotiseeritud 3-aminobenseen-1-sulfoonhappe (metanüülhappe) ja 4'-amino-4-nitro-1,1'-difenüülaamin-2-sulfoonhappe seguga ning metalliseeritakse raudtri-kloriidiga, naatriumsool							
611-134-00-X	trinaatrium-2-[[2-hüdroksü-3-[4-kloro-6-[4-(2,3-dibromopropionüülamiino)-2-sulfonylofenüülamiino]-1,3,5-triasiin-2-üülamiino]-5-sulfonylofenüülamiino]-4-bensüüliideenhüdrasino]-4-sulfonylatoobensoaat, vasekompleks		423-770-3	—	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2)-22-26-39-61		
611-135-00-5	2-[[4-amino-2-ureidofenüülamiino]-5-[[2-(sulfoksü)etiül)sulfonyl]]benseensulfoonhappe ja 2,4,6-trifluoropüridiini reaktsioonisaadus, osaliselt hüdrolüüsitud vastavaks vintüülsulfonylühenditevaadiks, kaalium/naatriumsoola segu		424-250-9	—	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2)-26-39-61		
611-136-00-0	2-(4-(2-ammoniumpropüülamiino)-6-[4-hüdroksü-3-(5-metiül-2-metoksü-4-sulfamoiülfenüülamiino)-2-sulfonyl-7-üülamiino]-1,3,5-triasiin-2-üülamiino)-2-aminopropüülformiaat		424-260-3	—	Repr. Cat. 3; R62 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 41-62-51/53 S: (2)-22-26-36/37/39-61		
611-137-00-6	6-tert-butüül-7-kloro-3-tridetsüül-7,7a-dihüdro-1H-pürasool [5,1-c]-1,2,4-triasool		419-870-1	159038-16-1	R 53	R: 53 S: 61		
611-138-00-1	2-(4-aminofenüül)-6-tert-butüül-1H-pürasool[1,5-b][1,2,4]triasool		415-910-7	152828-25-6	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2)-22-24-37-61		
611-140-00-2	asafendiin		—	68049-83-2	T; R48/22 Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 N; R50-53	T; N R: 61-48/22-62-50/53 S: 53-45-60-61	C = 0,025 %; N: R50/53 0,0025 % = C < 0,025 %; N: R51/53 0,00025 % = C < 0,0025 %; R52/53	
612-184-00-5	6'-(diüülamiino)-3'-metiül-2'-(fenüülamiino)spiro[isobensofuraat]		403-830-5	89331-94-2	R 52-53	R: 52/53		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
	n-1 (3H), 9-(9H)-ksanteen]-3-oon					S: 61		
612-185-00-0	1-[3-[4-(heptadekafluoronitriil)oksi]bensamido]propüül]-N,N,N-trimetüülammooniumjodiid		407-400-8	59493-72-0	Xi; R41 N; R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2)-26-39-60-61		
612-186-00-6	bis(N-(7-hüdroksü-8-metüül-5-fenüül)fenasiin-3-ülideen)dimetüülammoonium)sulfaat		406-770-8	149057-64-7	Xn; R48/22 Xi; R41 R 43 N; R50-53	Xn; N R: 41-43-48/22-50/53 S: (2)-22-26-36/37/39-60-61		
612-187-00-1	2,3,4-trifluoroaniliin		407-170-9	3862-73-5	Xn; R21/22-48/22 Xi; R38-41 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-38-41-48/22-51/53 S: (2)-23-26-36/37/39-61		
612-188-00-7	4,4'-(9H-fluoreen-9-ülideen)bis(2-klooroaniliin)		407-560-9	107934-68-9	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
612-189-00-2	4-amino-2-(aminometüül)fenooldivesinikkloriid		412-510-4	135043-64-0	Xn; R22 R 43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2)-22-24-37-60-61		
612-190-00-8	4,4'-metüleenbis(2-isopropüül-6-metüülaniliin)		415-150-6	16298-38-7	Xn; R48/22 N; R51-53	Xn; N R: 48/22-51/53 S: (2)-36-61		
612-191-00-3	alliüüamiinvesinikkloridi polümeer		415-050-2	71550-12-4	Xn; R22 R 43	Xn R: 22-43 S: (2)-36/37		
612-192-00-9	2-isopropüül-4-(N-metüül)aminometüültaasool		414-800-6	154212-60-9	Xn; R21/22 Xi; R38-41 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-38-41-51/53 S: (2)-26-36/37/39-61		
612-193-00-4	3-metüülaminoetüülfenüüamiin		414-570-7	18759-96-1	Xn; R21/22 C; R34 R 43 N; R50-53	C; N R: 21/22-34-43-50/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-60-61		
612-194-00-X	2-hüdroksü-3-[(2-hüdroksüetüül)-[2-(1-oksoetetradeetsüül)amino]etüül]amino]-N,N,N-trimetüül-1-propanaammooniumkloriid		414-670-0	141890-30-4	Xn; R22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 22-41-50/53 S: (2)-26-39-60-61		
612-195-00-5	bis[tribütüül-4-(metüülbensüül)ammoonium]-1,5-naftaleendisulfoonaat		415-210-1	—	Xn; R20/22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-41-50/53 S: (2)-26-36/39-60-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
612-196-00-0	4-kloro-o-toluidiin [1] 4-kloro-o-toluidiinvesinikkloriid [2]	E	202-441-6 [1] 221-627-8 [2]	95-69-2 [1] 3165-93-3 [2]	Carc.Cat.2; R45 Muta.Cat.3; R68 T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 45-23/24/25-68-50/53 S: 53-45-60-61		
612-197-00-6	2,4,5-trimetüülaniilin [1] 2,4,5-trimetüülaniilinvessinikkloriid [2]	E	205-282-0 [1] - [2]	137-17-7 [1] 21436-97-5 [2]	Carc.Cat.2; R45 T; R23/24/25 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-51/53 S: 53-45-61		
612-198-00-1	4,4'-tiidianiilin ja selle soolad	E	205-370-9	139-65-1	Carc.Cat.2; R45 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 45-22-51/53 S: 53-45-61		
612-199-00-7	4,4'-oksüdianiilin ja selle soolad p-aminofenüüleeter	E	202-977-0	101-80-4	Carc.Cat.2; R45 Muta.Cat.2; R46 Repr.Cat.3; R62 T; R23/24/25 N; R51-53	T; N R: 45-46-23/24/25-62-51/53 S: 53-45-61		
612-200-00-0	2,4-diaminoanisool 4-metoksü-m-fenüleendiamiin [1] 2,4-diaminoanisoolsulfaat [2]		210-406-1 [1] 254-323-9 [2]	615-05-4 [1] 39156-41-7 [2]	Carc.Cat.2; R45 Muta.Cat.3; R68 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 45-22-68-51/53 S: 53-45-61		
612-201-00-6	N,N,N',N'-tetrametüül-4,4'-metüleendianiilin		202-959-2	101-61-1	Carc.Cat.2; R45 N; R50-53	T; N R: 45-50/53 S: 53-45-60-61		
612-202-00-1	3,4-dikloroaniilin		202-448-4	95-76-1	T; R23/24/25 Xi; R41 R43 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-41-43-50/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-60-61		
612-204-00-2	C.I. aluseline värv 3 4-[4,4'-bis(dimetüülamino)bensüüdiüleend]tsükloheksa-2,5-dieen-1-ülideen]dimetüülammooniumkloriid		208-953-6	548-62-9	Carc.Cat.3; R40 Xn; R22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 22-40-41-50/53 S: (2)-26-36/37/39-46-60-61		
612-205-00-8	C.I. aluseline värv 3, koos 3 0,1 % Michleri ketoonga (EÜ nr 202-027-5)	E	208-953-6	548-62-9	Carc.Cat.2; R45 Xn; R22 Xi; R41 N; R50-53	T; N R: 45-22-41-50/53 S: 53-45-60-61		
612-206-00-3	famoksadoon 3-anilino-5-metüül-5-(4-fenoksüfenüül)-1,3-oksasolidiin-2,4-dioon		—	131807-57-3	Xn; R48/22 N; R50-53	Xn; N R: 48/22-50/53 S: (2)-46-60-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
612-209-00-X	6-metoksü-m-toluidiin <i>p</i> -kresidiin	E	204-419-1	120-71-8	Carc.Cat.2; R45 Xn; R22	T R: 45-22 S: 53-45		
612-210-00-5	5-nitro-o-toluidiin [1] 5-nitro-o-toluidiinvesinikkloriid [2]		202-765-8 [1] 256-960-8 [2]	99-55-8 [1] 51085-52-0 [2]	Carc.Cat.3; R40 T; R23/24/25 R52-53	T R: 23/24/25-40-52/53 S: (1/2)36/37-45-61		
612-211-00-0	N-(bensotriasool-1-üül)metüül)- 4-karboksübensensulfonamiid		416-470-9	—	Xi; R36 N; R51-53	Xi; N R: 36-51/53 S: (2)26-61		
612-212-00-6	2,6-dikloro-4-trifluorometüülaniliin		416-430-0	24279-39-8	Xn; R20/22 Xi; R38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-38-43-50/53 S: (2)24-37-60-61		
612-213-00-1	isobutüüleen-(2-(2-isopropüül- 4,4-dimetüüloksolidiin-3-üül)- 1,1-dimetüüleetüül)amiin		419-850-2	148348-13-4	C; R34 R52-53	C R: 34-52/53 S: (1/2)23-26- 36/37/39-45-61		
612-214-00-7	4-(2,2-difeniüleeteniül)-N,N- difeniülbenseenamiin		421-390-2	89114-90-9	R 53	R: 53 S: 61		
612-215-00-2	3-kloro-2-(isopropüülto)aniliin		421-700-6	179104-32-6	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2)37-61		
612-217-00-3	1-metoksü-2-propüülamiin		422-550-4	37143-54-7	F; R11 C; R34 Xn; R22 R52-53	F; C R: 11-22-34-52/53 S: (1/2)9-26- 36/37/39-45-61		
613-181-00-1	5,5-dimetüülperhüdropürimidiin- 2-oon-α-(4-trifluorometüülsüstüül)- α-(4-trifluorometüül) tsinnamüleenhüdrasoon		405-090-9	67485-29-4	T; R48/25 Xn; R22 Xi; R36 N; R50-53	T; N R: 22-36-48/25-50/53 S: (1/2)22-26- 36/37-45-60-61		
613-182-00-7	1-(1-naftüülmetüül) kinoliiniumkloriid		406-220-7	65322-65-8	Carc.Cat.3; R40 Muta.Cat.3; R68 Xn; R22 Xi; R38-41 R 52-53	Xn R: 22-38-40-41-52/53-68 S: (2)22-26- 36/37/39-61		
613-183-00-2	Segu: 5-(N- metüülperfluorooktüülsulfonami- do) metüül-3-oktadetsüül-1,3- oksolidiin-2-oon, 5-(N-		413-640-4	—	Xn; R48/22 N; R50-53	Xn; N R: 48/22-50/53 S: (2)36-60-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	metüülperfluorheptüülsulfoonamiido) metüül-3-oktadetsüül-1,3-oksasolidiin-2-oon		413-670-8	—	Xi; R36 R 43	Xi R: 36-43 S: (2)-24-26-37		
613-184-00-8	nitriilotrietüleenammooniumpropaan-2-ool-2-etiülheksanoaat		413-670-8	—	Xi; R36 R 43	Xi R: 36-43 S: (2)-24-26-37		
613-185-00-3	2,3,5,6-tetrahydro-2-metüül-2H-tsüklopenta[d]-1,2-tiasool-3-oon		407-630-9	82633-79-2	T; R25 Xi; R41 R 43 N; R50-53	T; N R: 25-41-43-50/53 S: (1/2)-22-26-36/37/39-45-60-61		
613-186-00-9	(2R,3R)-3-((R)-1-(tert-butüül)dimetüülsüloksü)etüül)-4-oksoasetidiin-2-üülatsetaat		408-050-9	76855-69-1	Xi; R36 R 43 N; R51-53	Xi; N R: 36-43-51/53 S: (2)-24-26-37-61		
613-188-00-X	1-(3-(4-fluorofenoksü)propüül)-3-metoksü-4-piperidinoon		411-500-7	116256-11-2	Xn; R22 Xi; R41 R 43 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-43-51/53 S: (2)-22-24-26-37/39-61		
613-189-00-5	1,4,7,10-tetrakis(p-tolueensulfoonüül)-1,4,7,10-tetraatsüklododekaan		414-030-0	52667-88-6	R 43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2)-24-37-60-61		
613-190-00-0	dinaatrium-1-amino-4-(2-(5-kloro-6-fluoropürimidiin-4-üülamino)metüül)-4-metüül-6-sulfofenüülamino)-9,10-dikso-9,10-dihüdroantranseen-2-sulfonaat		414-040-5	149530-93-8	Xn; R22 R 43	Xn R: 22-43 S: (2)-22-24-37		
613-191-00-6	3-etiül-2-metüül-2-(3-metüülbutüül)-1,3-oksasolidiin		421-150-7	143860-04-2	Repr.Cat.2; R60 C; R34 N; R50-53	T; N R: 60-34-50/53 S: 53-45-60-61		
613-193-00-7	pentakis[3-(dimetüülammonio)-propüülsulfamooüül]-[(6-hüdroksü-4,4,8,8-tetrametüül-4,8-diasoniaundekaan-1,11-düüldisulfamooüül)di[ftalotsüaniinvaske(III)]heptalaktaat		414-930-3	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
613-194-00-2	6,13-dikloro-3,10-bis[2-[4-fluoro-6-(2-sulfofenüülamino)-1,3,5-triasiin-2-üülamino]propüülamino]benso[5,6][1,4]oksasino[2,3-b]fenoksaat-4,11-disulfoonhape,		418-000-8	163062-28-0	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2)-22-26-39		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
613-202-00-4	pümetrosiin (ISO) (E)-4,5-dihüdro-6-metüül-4-(3-püridüülmetüleenamino)-1,2,4-triaasiin-3(2H)-oon	—	—	123312-89-0	R 43 N: R50-53 Carc.Cat3; R40 R52-53	Xn R: 40-52/53 S: (2-36)/37-61		
613-203-00-X	etüülpüraflueen [1] püraflueen [2]	- [1] - [2]		129630-19-9 [1] 129630-17-7 [2]	N: R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-204-00-5	oksadiargüül (ISO) 3-[2,4-dikloro-5-(2-propüüüloksü)fenüül]-5-(1,1-dimetüületüül)-1,3,4-oksadiasool-2(3H)-oon 5-tert-butüül-3-[2,4-dikloro-5-(prop-2-üüüloksü)fenüül]-1,3,4-oksadiasool-2(3H)-oon	254-637-6		39807-15-3	Repr.Cat3; R63 Xn; R48/22 N: R50-53	Xn; N R: 48/22-63-50/53 S: (2-36)/37-46-60-61		
613-205-00-0	propikonasool (+)-1-[2-(2,4-diklorofenüül)-4-propüül-1,3-dioksolaan-2-üülmetüül]-1H-1,2,4-triasool	262-104-4		60207-90-1	Xn; R22 R43 N: R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-36)/37-46-60-61		
613-206-00-6	fenamidoon (ISO) (S)-5-metüül-2-metüülio-5-fenüül-3-fenüülamino-3,5-dihüdroimidiasool-4-oon	—		161326-34-7	N: R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-207-00-1	imasaliülsulfaadi vesilahus 1-[2-(allüüloksü)etüül-2-(2,4-diklorofenüül)]-1H-imidasooliumvesniksulfat (+)-1-[2-(allüüloksü)etüül-2-(2,4-diklorofenüül)]-1H-imidasooliumvesniksulfat	261-351-5 281-291-3		58594-72-2 83918-57-4	Xn; R22 C: R34 R43 N: R50-53	C; N R: 22-34-43-50/53 S: (2-26-36)/37/39-45-60-61	C > 50 %: C, Xn, N; R22-34-43-50-53 30 % < C = 50 %: Xn, N; R22-38-41-43-50-53 25 % = C = 30 %: Xn, N; R22-41-43-50-53 15 % < C < 25 %: Xi, N; R41-43-51-53 5 % = C = 15 %: Xi, N; R36-43-51-53 2,5 % = C < 5 %: Xi, N; R43-51-53 1 % = C < 2,5 %: Xi; R43-52-53 0,25 % = C < 1 %: R52-53	
613-208-00-7	imasamoks	—		114311-32-9	N: R50-53	N		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
613-209-00-2	cis-1-(3-kloropropüül)-2,6-dimetüülpiperidiinhvesinikkloriid		417-430-3	63645-17-0	T; R25 Xn; R48/22 R43 N; R51-53	R: 50/53 S: 60-61 T; N R: 25-43-48/22-51/53 S: (1/2-22-36/37-45-61		
613-210-00-8	2-(3-kloropropüül)-2,5,5-trimetüül-1,3-dioksaan		417-650-1	88128-57-8	Xn; R48/22 R52-53	Xn R: 48/22-52/53 S: (2-23-25-36-61		
613-211-00-3	N-metüül-4-(p-formüülsterüül) püridiiniummetüülsulfaat		418-240-3	74401-04-0	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-22-24-37-61		
613-212-00-9	4-[4-(2-etiülheksüüloksi)fentüül] (1,4-tiasinaan-1,1-dioksiid)		418-320-8	133467-41-1	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-22-60-61		
613-213-00-4	cis-1-bensoüül-4-[(4-metüülsulfonüül)oksi]-L-proliin		416-040-0	120807-02-5	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
613-214-00-X	N,N-di-n-butüül-2-(1,2-dihüdro-3-hüdroksü-6-isopropüül-2-kinolüleen)-1,3-dioksindaan-5-karboksamiid		416-260-7	147613-95-4	R 53	R: 53 S: 61		
613-215-00-5	2-klorometüül-3,4-dimetokspüridiiniumkloriid		416-440-5	72830-09-2	Xn; R21/22-48/22 Xi; R38-41 R43 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-38-41-43-48/22-51/53 S: (2-26-36/37/39-61		
613-216-00-0	6-tert-butüül-7-(6-dietüülamino-2-metüül-3-püridüülilimino)-3-(3-metüülfenüül)pürasool[3,2-c][1,2,4]triasool		416-490-8	—	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-217-00-6	4-[3-(3,5-di-tert-butüül-4-hüdroksifenüül)propionüüloksi]-1-[2-(3-(3,5-di-tert-butüül-4-hüdrofenüül)propionüüloksi)etüül]-2,2,6,6-tetrametüülpiperidiin		416-770-1	73754-27-5	R 53	R: 53 S: 61		
613-218-00-1	6-hüdroksüindool		417-020-4	2380-86-1	Xn; R22 Xi; R41 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-43-51/53 S: (2-24-26-37/39-61		
613-219-00-7	7a-etiül-3,5-bis(1-metüületüül)-2,3,4,5-tetrahüdroksasool[3,4-c]-		417-140-7	79185-77-6	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	2,3,4,5-tetrahiidrooksasool					S: (2)-37-61		
613-220-00-2	<i>trans</i> -(4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5,6-dihüdro-6-metiül-4 <i>H</i> -ieno[2,3- <i>b</i>]tiopüraan-4-ool- 7,7-dioksiid		417-290-3	147086-81-5	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2)-36		
613-221-00-8	2-kloro-5-metiülpüridiin		418-050-0	18368-64-4	Xn; R21/22 Xi; R38 R52-53	Xn R: 21/22-38-52/53 S: (2)-23-25-36/37-61		
613-222-00-3	4-(1-okso-2-propenüül)morfoliin		418-140-1	5117-12-4	Xn; R22-48/22 Xi; R41 R43	Xn R: 22-41-43-48/22 S: (2)-23-26-36/37/39		
613-223-00-9	N-isopropüül-3-(4-fluorofenüül)-1- <i>H</i> -indool		418-790-4	93957-49-4	R 53	R: 53 S: 61		
613-224-00-4	2,5-dimerkaptometüül-1,4-ditiaan		419-770-8	136122-15-1	Xn; R22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 22-34-43-50/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-60-61		
613-225-00-X	Segu: [2-(antrakinoon-1-iüülamino)-6-[(5-bensoüülamino)-antrakinoon-1-iüülamino]-4-fenüül]-1,3,5-triasiin, 2,6-bis[(5-bensoüülamino)-antrakinoon-1-iüülamino]-4-fenüül-1,3,5-triasiin		421-290-9	—	Xn; R48/22 R53	Xn R: 48/22-53 S: (2)-22-36-61		
613-226-00-5	1-(2-(etiül(4-(4-(4-(etiül(2-püridinoetiül)amino)-2-metiülfenüülaso)bensoüülamino)fenüülaso)-3-metiülfenüül)amino)etiülpüridiiniumdikloriid		420-950-3	163831-67-2	Xi; R41 N; R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2)-26-39-60-61		
613-227-00-0	(+/-)-[(R*,R*) ja (R*,S*)]-6-fluoro-3,4-dihüdro-2-oksiranüül-2- <i>H</i> -1-bensopüraan		419-600-2	—	R 43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2)-24-28-36/37-61		
613-228-00-6	(+/-)-(R*,S*)-6-fluoro-3,4-dihüdro-2-oksiranüül-2 <i>H</i> -1-bensopüraan		419-630-6	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24-61		
613-230-00-7	florasulaam (ISO) 2,6,8-trifluoro-5-metoksü-5-triasolo[1,5- <i>c</i>]pürimidiin-2-sulfoonamiid		—	145701-23-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
613-233-00-3	4,4'-(oksü(bismetüleen))bis-1,3-dioksolaan		423-230-7	56552-15-9	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
614-028-00-1	Segu: 2-etiülheksüülmono-D-glükopüranosiid 2-etiülheksüül-D-glükopüranosiid		414-420-0	—	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
614-029-00-7	penta-O-alliül-β-D-fruktofuranosüül-β-D-glükopüranosiidi struktuuriisomeerid heksa-O-alliül-β-D-fruktofuranosüül-β-D-glükopüranosiidi struktuuriisomeerid hepta-O-alliül-β-D-fruktofuranosüül-β-D-glükopüranosiidi struktuuriisomeerid		419-640-0	68784-14-5	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)		
615-030-00-5	Tiotüaanhappe leelismetallsoolad, leelismuldmetallsoolad jm soolad, mida ei ole mujal käesolevas lisas nimetatud	A	—	—	Xn; R20/21/22 R32 R52-53	Xn R: 20/21/22-32-52/53 S: (2-)13-61		
615-031-00-0	tiotüaanhappe talliumsool	A	222-571-7	3535-84-0	Xn; R20/21/22 R32 N: R51-53	Xn; N R: 20/21/22-32-51/53 S: (2-)13-61		
615-032-00-6	tiotüaanhappe metallisoolad, mida ei ole mujal käesolevas lisas nimetatud	A	—	—	Xn; R20/21/22 R32 N: R50-53	Xn; N R: 20/21/22-32-50/53 S: (2-)13-60-61		
616-092-00-6	bitsüklo[2.2.1]hepta-2,5-dieeni, eteeni, 1,4-heksadieeni, 1-propeeni ja N,N-di-2-propenüülformamiidi polümerisatsioonireaktsioon isaadus		404-035-6	—	R 43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
616-093-00-1	anilintereftaalaldehüüd-o-tolüidiini ja maleanhüdiidi kondensatsioonireaktsiooni saadus		406-620-1	129217-90-9	R 43 N: R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
616-094-00-7	3,3'-ditsükloheksüül-1,1'-metüleenbis (4,1-fenüleen)diurea		406-370-3	58890-25-8	R 43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
616-095-00-2	3,3'-dioktadeetsüül-1,1'-metüleenbis (4,1-fenüleen)diurea		406-690-3	43136-14-7	R 53	R: 53 S: 61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
616-096-00-8	N-(3-heksadetsüülokso-2-hüdroksüprop-1-üül)-N-(2-hüdroksüetüül)palmitamiid		408-110-4	110483-07-3	R 53	R: 53 S: 61		
616-097-00-3	N,N'-1,4-fenüleenbis(2-((2-metoksü-4-nitrofenüül)aso)-3-oksobutaanamiid		411-840-6	83372-55-8	R 53	R: 53 S: 61		
616-098-00-9	1-[4-kloro-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoksü)metüül]fenüül]-5-fenüül-1H-1,2,4-triasool-3-karbonsamiid		411-750-7	119126-15-7	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
616-099-00-4	2-[4-[(4-hüdroksüfenüül)sulfoonüül]fenoksü]-4,4-dimetüül-N-[5-[(metüülsulfoonüül)amino]-2-[4-(1,1,3,3-tetrametüülbutüül)fenoksü]fenüül]-3-okso-pentaanamiid		414-170-2	135937-20-1	R 53	R: 53 S: 61		
616-100-00-8	1,3-dimetüül-1,3-bis(trimetüülsilüül)uurea		414-180-7	10218-17-4	Xn; R22 Xi; R38	Xn R: 22-38 S: (2-36/37		
616-101-00-3	(S)-N-tert-butüül-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoknoliinkarbonsamiid		414-600-9	149182-72-9	Xn; R22 R 52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-61		
616-102-00-9	Segu: α-[3-(3-merkaptopropanoksükarbonüülamino)metüülfenüülaminokarbonüül]-ω-[3-(3-merkaptopropanoksükarbonüülamino)metüülfenüülaminokarbonüül]polü(oksüetüleen-ko-oksüpropüleeni), 1,2-(või 1,3)-bis[α-(3-merkaptopropanoksükarbonüülamino)metüülfenüülaminokarbonüül]-ω-oksüpolü(oksüetüleen-ko-oksüpropüleeni)]-3-(või 2-)propanool, 1,2,3-tris[α-(3-merkaptopropanoksükarbonüülamino)metüülfenüülaminokarbonüül]-ω-oksüpolü(oksüetüleen-ko-oksüpropüleeni)]-propanol]		415-870-0	—	R 43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-36/37-61		
616-103-00-4	(S,S)-trans-4-(atsetüülamino)-5,6-		415-030-3	120298-38-6	R 43	Xi; N		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
	dihüdro-6-metüül-7,7-diookso-4H-tieno[2,3-b]tiopüraan-2-sulfoonamiid				N; R50-53	R: 43-50/53 S: (2)-24-37-60-61		
616-104-00-X	benalaksüül metüül-N-(2,6-dimetüülfenüül)-N-(fenüülatsetüül)-DL-alaniinaat		275-728-7	71626-11-4	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-105-00-5	klorotoluroon 3-(3-kloro-p-tolüül)-1,1-dimetüüluurea		239-592-2	15545-48-9	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 3; R63 N; R50-53	Xn; N R: 40-63-50/53 S: (2)-36/37-26-46-60-61		
616-106-00-0	fenmedifaam metüül-3-(3-metüülkarbaniloolüüksü)karbanilaat (ISO)		237-199-0	13684-63-4	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-108-00-1	jodosulfuroonmetüülnaatrium		—	144550-36-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-109-00-7	sulfosulfuroon 1-(4,6-dimetoksupürimidin-2-üül)-3-(2-etiüülsulfonüülimidaso[1,2-a]püridiin-3-üül)sulfonüüluurea		—	141776-32-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-110-00-2	tsüklaniidid 1-(2,4-dikloroanilino)karbonüül) tsüklopropanaankarboksüülhape		419-150-7	113136-77-9	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2)-61		
616-111-00-8	fenheksamiid N-(2,3-dikloro-4-hüdroksüfenüül)-1-metiüütsükloheksaankarboksamiid		422-530-5	126833-17-8	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
616-112-00-3	oksasulfuroon oksetaan-3-üül-2-[(4,6-dimetüülpürimidin-2-üül)karbamoiülsulfamoiül]bensoaat		—	144651-06-9	Xn; R48/22 N; R50-53	Xn; N R: 48/22-50/53 S: (2)-46-60-61		
616-113-00-9	desmedifaam etiül-3-fenüülkarbamoiüloksüfenüülkarbamaat		237-198-5	13684-56-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61	C = 2,5 %; N; R50/53 0,25 % = C < 2,5 %; N; R51/53 0,025 % = C < 0,25 %; R52/53	
616-114-00-4	N,N'-(9,9',10,10'-tetrahydro-9,9',10,10'-biantraseen)-4,4'-diüül)bis(dodekaanamiid		418-010-2	136897-58-0	R53	R: 53 S: 22-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
616-115-00-X	N-(3-atsetüül-2-hüdroksüfenüül)-4-(4-fenüülbutoksü)bensamiid		416-150-9	136450-06-1	R 53	R: 53 S: 61		
616-116-00-5	N-(4-dimetüülaminopüridinium)-3-metoksü-4-(1-metüül-5-nitroindool-3-üülmetüül)-N-(o-tolüülsulfonyl)bensamidaat		416-790-9	—	R 53	R: 53 S: 61		
616-117-00-0	N-[2-(3-atsetüül-5-nitroiofeen-2-üülaso)-5-dietüülaminofenüül]atseetaamid		416-860-9	—	Repr. Cat. 3; R62 R43 N: R50-53	Xn; N R: 43-62-50/53 S: (2)-22-36/37-60-61		
616-118-00-6	N-(2',6'-dimetüülfenüül)-2-piperidinkarboksamiidvesinikklooriid		417-950-0	65797-42-4	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2)-22-61		
616-119-00-1	2-(1-butüül-3,5-diookso-2-fenüül-(1,2,4)-triasolidin-4-üül)-4,4-dimetüül-3-okso-N-(2-metoksü-5-(2-(dodetsüül-1-sulfonyl)propionüülamino)fenüül) pentaanamiid		418-060-5	118020-93-2	R 53	R: 53 S: 61		
616-120-00-7	Segu: N-(3-dimetüülamino-4-metüülfenüül)bensamiid, N-(3-dimetüülamino-2-metüülfenüül)bensamiid, N-(3-dimetüülamino-3-metüülfenüül)bensamiid		420-600-1	—	Xn; R48/22 N: R51-53	Xn; N R: 48/22-51/53 S: (2)-36/37-61		
616-121-00-2	2,4-dihüdroksü-N-(2-metoksüfenüül)bensamiid		419-090-1	129205-19-2	R 43 N: R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2)-24-37-61		
616-123-00-3	N-[3-[[4-(dietüülamino)-2-metüülfenüül]imino]-6-okso-1,4-tsükloheksadienüül]atseetaamid		414-740-0	96141-86-5	N: R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-124-00-9	litiumbis(trifluorometüülsulfonyl)imid		415-300-0	90076-65-6	T; R24/25 C; R34 R 52-53	T R: 24/25-34-52/53 S: (1/2)-22-26-36/37/39-45-61		
616-125-00-4	3-tsüano-N-(1,1-dimetüületüül)androsta-3,5-dien-17-β-karboksamiid		415-730-9	151338-11-3	N: R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-127-00-5	Segu: N,N'-etaan-1,2-diüülbis(dekaanamiid) 12-hüdroksü-N-[2-[1-		430-050-2	—	R43 N: R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2)-24-37-61		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
	oksüdetüül)amino]etüül]oktadekaaniid N,N'-etaan-1,2-diüülbis (1,2-hüdroksüoktadekaaniid)							
616-128-00-0	N-(2-(1-allüül-4,5-ditsüanoomidasool-2-üülaso)-5-(dipropüülamino)fenüül)atseetamiid		417-530-7	123590-00-1	R53	R: 53 S: 61		
616-129-00-6	N,N'-bis(2,2,6,6-tetrametüül-4-piperidüül)isofaalamiid		419-710-0	42774-15-2	Xn; R22 Xi; R36	Xn R: 22-36 S: (2)-22-25-26		
616-130-00-1	N-(3-(2-(4,4-dimetüül-2,5-dioksomidasolin-1-üül)-4,4-dimetüül-3-okso-pentanoüülamino)-4-metoksüfenüül)oktadekaaniid		421-780-2	150919-56-5	R53	R: 53 S: 61		
616-132-00-2	N-[4-(4-tsüano-2-furfurülideen-2,5-dihüdro-5-okso-3-furüül)fenüül]butaan-1-sulfoonamiid		423-250-6	130016-98-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-133-00-8	N-tsükloheksüül-S,S-dioksobenso[<i>b</i>]tiofeen-2-karboksamiid		423-990-1	149118-66-1	Xn; R22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 22-41-50/53 S: (2)-22-26-39-60-61		
616-134-00-3	3,3'-bis(dioktüülloksüfosfinotioüülto)-N,N'-oksübis(metüleen)dipropioonamiid		401-820-5	—	R52-53	R: 52/53 S: 61		
616-135-00-9	(3S,4aS,8aS)-2-[(2R,3S)-3-amino-2-hüdroksü-4-fenüülbutüül]-N-ter-butüüldekahüdroisokinolin-3-karboksamiid		430-230-0	136522-17-3	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2)-22-61		
616-142-00-7	1,3-bis(viniüül)sulfoonüül)atseetamido)propan		428-350-3	93629-90-4	Muta.Cat. 3; R68 Xi; R41 R 43 R 52-53	Xn R: 41-43-68-52/53 S: (2)-22-26-36/37/39-61		
616-143-00-2	N,N'-diheksadeetüül-N,N'-bis(2-hüdroksüetüül)propaandiamiid		422-560-9	149591-38-8	Xn; Repr. Cat. 3; R62 Xi; R36 R53	Xn R: 62-36-53 S: (2)-26-36/37-61		
617-018-00-5	Segu: 1-metüül-1-(3-(1-		410-840-3	71566-50-2	O; R7	O; N		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
	metüületüül(fenüül)etüül-1-metüül-1-fenüületüülperoksiid, 63 massiprotsenti; 1-metüül-1-(4-(1-metüületüül)fenüül)etüül-1-metüül-1-fenüületüülperoksiid, 31 massiprotsenti				N; R51-53	R: 7-51/53 S: (2-3)/7-14-36/37/39-61		
617-019-00-0	6-(ftalimido)peroksüheksaanhape		410-850-8	128275-31-0	O; R7 Xi; R41 N; R50	O; Xi; N R: 7-41-50 S: (2-3)/7-14-26-36/37/39-61		
617-020-00-6	1,3-di(prop-2,2-düül)benseenbis(neodekanüülperoksiid)		420-060-5	117663-11-3	R10 O; R7 N; R51-53	O; N R: 7-10-51/53 S: (2-7)-14-36/37/39-47-61		
650-042-00-4	polüetüleenpoliamiin-(C ₁₆ -C ₁₈)-alküülmüüdide ja monotio-(C ₂)-alküülfosfaatide vahelise reaktsiooni saadus		417-450-2	—	Xi; R36/38 R43 R52-53	Xi R: 36/38-43-52/53 S: (2)-24-26-37-61		
650-043-00-X	3,5-bis- <i>tert</i> -butüülsaltsüülhappe ja alumiiniumsulfaadi vahelise reaktsiooni saadus		420-310-3	—	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2)-22-56-60-61		
650-044-00-5	eroksiülitud hargnemata ja hargnenud ahelaga C ₁₄ -15 -alkoholide segu, reaktsioonisaadus epikloorhüdriniga		420-480-9	158570-99-1	Xi; R38 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-43-50/53 S: (2)-24-37-60-61		
650-045-00-0	1,2,3-propantrikarboksüülhappe 2-hüdroksüdiütlestri, 1-propanooli ja tsirkooniumtetra- <i>n</i> -propanolaadi vahelise reaktsiooni saadus		417-110-3	—	F; R11 Xi; R38-41 N; R51-53	F; Xi; N R: 11-38-41-51/53 S: (2)-9-16-26-37/39-61		
650-046-00-6	di(tetrametüülammoonium) (29H,31H -flatsüaniin-N29,N30,N31,N32) disulfoonamiiddisulfoonaatkupraat (2-)kompleksi derivaadid		416-180-2	—	Xn; R22-48/22 N; R51-53	Xn; N R: 22-48/22-51/53 S: (2)-22-36-61		
650-047-00-1	dibensüülfenüülsulfooniumheksafluoroantimonaat		417-760-8	134164-24-2	T; R48/25 Xn; R22 Xi; R41 R43 N; R51-53	T; N R: 22-41-43-48/25-51/53 S: (1/2)-22-26-36/37/39-45-61		
650-048-00-7	booraksi, vesinikperoksiidi, äädikhappe anhüdridi ja äädikhappe vahelise reaktsiooni saadus		420-070-1	—	O; R7 Xn; R20/21/22 C; R35	O; C; N R: 7-20/21/22-35-50 S: (1/2-3)/7-14-26-		

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märgused	EÜ nr	CASi nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märgused
650-049-00-2	2-alkotüloksetüülvesinikmaleaat, milles alkoüülrühm vastab 70-85 massiprotsendi ulatuses küllastumata oktaetsoüülrühmale, 0,5-10 massiprotsendi ulatuses küllastunud oktaetsoüülrühmale ja 2-18 massiprotsendi ulatuses küllastunud hektaetsoüülrühmale		417-960-5	—	N: R50 Xi: R38-41 R43 N: R50-53	36/37/39-45-61 Xi: N R: 38-41-43-50/53 S: (2)-24-26-37/39-60-61		
650-050-00-8	Segu: 1-metüül-3-hüdroksüpropüül-3,5-[1,1-dimetüületüül]-4-hüdroksüülhüdrotsinnamaat ja/või 3-hüdroksübutüül-3,5-[1,1-dimetüületüül]-4-hüdroksüülhüdrotsinnamaat 1,3-butaandioolbis[3-(3'-(1,1-dimetüületüül)-4'-hüdroksüfenüül)propionaat]-isomeerid, 1,3-butaandioolbis[3-(3',5'-(1,1-dimetüületüül)-4'-hüdroksüfenüül)propionaat]-isomeerid		423-600-8	—	N: R51-53	N R: 51/53 S: 61		
650-055-00-5	hõbenaatriumtsirkooniumvesinikfosfaat		422-570-3	—	N: R50-53	N R: 50/53 S: 60-61"		

LISA 1D

Indeksi nr	Keemiline nimetus	Ainetega seotud märkused	EÜ nr	CASI nr	Klassifitseerimine	Märgistus	Kontsentratsioonipiirid	Valmististega seotud märkused
048-002-00-0	kaadmium (mittepiirofoorne) [1] kaadmiumoksiid (mittepiirofoorne) [2]	E	231-152-8 [1] 215-146-2 [2]	7440-43-9 [1] 1306-19-0 [2]	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62-63 T; R48/23/25 T+; R26 N; R50-53	T+; N R: 45-26-48/23/25-62-63-68-50/53 S: 53-45-60-61		
048-011-00-X	kaadmium (piirofoorne)	E	231-152-8	7440-43-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62-63 T; R48/23/25 T+; R26 F; R17 N; R50-53	F; T+; N R: 45-17-26-48/23/25-62-63-68-50/53 S: 53-45-7/8-43-60-61		
609-006-00-3	4-nitrotolueen	C	202-808-0	99-99-0	T; R23/24/25 R33 N; R51/53	T; N R: 23/24/25-33-51/53 S: (1/2)-28-37-45-61		
609-065-00-5	2-nitrotolueen	E	201-853-3	88-72-2	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 45-46-22-62-51/53 S: 53-45-61		
612-039-00-6	2-etoksüaniliin o-fenetidiin	C	202-356-4	94-70-2	T; R23/24/25 R33	T R: 23/24/25-33 S: (1/2)-28-36/37-45		
612-207-00-9	4-etoksüaniliin p-fenetidiin		205-855-5	156-43-4	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20/21/22 Xi; R36 R43	Xn R: 20/21/22-36-43-68 S: (2-3)36/37-46"		

LISA 2A

A.21. OKSÜDEERIMISVÕIME (VEDELIKUD)**1. MEETOD****1.1 SISSEJUHATUS**

Käesolev katsemeetod on välja töötatud selleks, et mõõta vedeliku võimet suurendada põleva materjali põlemiskiirust või põlemisintensiivsust või moodustada segu tuleohtliku ainega, mis süttib iseeneslikult juhul, kui need kaks ainet segatakse omavahel põhjalikult. See põhineb oksüdeerivate vedelike (1) ÜRO katsel ja on sellega samaväärne. Kuna käesolev meetod A.21 on algselt ette nähtud vastama direktiivi 67/548 nõuetele, on vaja läbi viia võrdlus üksnes ühe võrdlusainega. Katsete tegemine ja võrdlemine täiendava võrdlusainega võib olla vajalik juhul, kui eeldatakse, et katse tulemusi kasutatakse muudel eesmärkidel. ⁽¹⁾

Käesolevat katset ei ole vaja läbi viia juhul, kui struktuurivalemi uurimine teeb kahtlusteta kindlaks, et aine ei reageeri tuleohtliku materjaliga eksotermiliselt.

On kasulik teada enne katsetamist, kas aine võib plahvatada.

Käesolev katse ei ole kasutatav tahkete ainete, gaaside, plahvatusohtlike või kergestisüttivate ainete ega orgaaniliste peroksiidide puhul.

Käesolevat katset ei ole vaja teha juhul, kui oksüdeerivaid vedelikke (1) käsitlevas ÜRO katses on tulemused uuritava katseaine kohta juba olemas.

1.2 MÕISTED JA ÜHIKUD

Keskmine rõhutõusuaeg – katse käigus manomeeterrõhu suurenemiseks 690 kPa-lt 2 070 kPa-le kulunud aegade keskmine.

1.3 VÕRDLUSAINE

Võrdlusainena kasutatakse 65 %-list (massiprotsent) lämmastikhappe vesilahust (analüütiliselt puhas). ⁽²⁾

Kui katse läbiviija näeb ette, et katse tulemusi võib lõpuks kasutada muudel eesmärkidel, ⁽¹⁾ võib soovi korral samuti osutada vajalikuks katse läbiviimine täiendavate võrdlusainetega. ⁽³⁾

1.4 KATSEMEETODI PÕHIMÕTE

Uuritav vedelik segatakse kiudtselluloosiga massisuhtes 1:1 ja pannakse surveanumasse. Kui segamisel või anuma täitmisel ilmneb isesüttimine, ei ole vaja katsete tegemist jätkata.

Kui isesüttimist ei toimu, viiakse läbi kogu katse. Segu kuumutatakse surveanumas ja määratakse kindlaks keskmine aeg, mis kulub manomeeterrõhu suurenemiseks 690 kPa-lt 2 070 kPa-le. Seda võrreldakse sellise keskmise ajaga, mis kulub võrdlusaine(te) ja tselluloosi 1:1-segu korral rõhu suurenemiseks.

1.5 KVALITEEDINÕUDED

Ühe ainega tehtud viiest katsest koosnevas seerias ei tohi ükski tulemus erineda aritmeetilisest keskmisest rohkem kui 30 %. Tulemused, mis erinevad keskmisest rohkem kui 30 %, jäetakse kõrvale, täiustatakse segamis- ja täitmisenetlust ning korratakse katset.

⁽¹⁾ Näiteks, ÜRO transpordieeskirjade raames.

⁽²⁾ Hapet tuleks kontsentratsiooni kindlaksmääramiseks enne katse läbiviimist tiitrida.

⁽³⁾ Nt 50 % (massiprotsent) perkloorhapet ja 40 % (massiprotsent) naatriumklorati kasutatakse viites 1.

1.6 MEETODI KIRJELDUS**1.6.1 Ettevalmistus****1.6.1.1 Põlev aine**

Põleva ainena kasutatakse kuivatatud kiudtselluloosi, mille kiu pikkus on 50–250 µm ja keskmine läbimõõt on 25 µm. ⁽¹⁾ Seda kuivatatakse konstantse kaaluni kuni 25 mm paksuses kihis 105 °C juures neli tundi ja hoitakse eksikaatoris koos desikandiga kuni jahtumise ja kasutamiseni. Kuivatatud tselluloosi niiskusesisaldus peaks olema alla 0,5 % kuivmassist. ⁽²⁾ Vajadusel peaks selle tagamiseks kuivatamisega pikendama. ⁽³⁾ Tselluloosi sama partiid kasutatakse kogu uuringu vältel.

1.6.1.2 Seadmed**1.6.1.2.1 Surveanum**

Vaja läheb surveanumat. Anumaks on silindriline terasest anum, mille pikkus on 89 mm ja välisläbimõõt on 60 mm (vt joonis 1). Vastaskülgedel paikneb kaks tasapinnalist süvendit (millega on anuma sisemist vaba ruumi vähendatud 50 mm-ni) süüteküünla ja väljalaskeava korgi paigaldamise hõlbustamiseks. Anumas oleva 20 mm siseläbimõõduga kanali mõlemas otsas on 19 mm astmetaoline laiend, mis on keermestatud vastavalt Briti standardsele 1 "torukeermele (*British Standard Pipe (BSP)*) või samaväärsele meeterkeermele. Surveanuma kumerasse külgpinda on ühest otsast 35 mm kaugusele kruvitud külgharu, mis paikneb tasapinnaliste süvenditega 90° nurga all ning mis on ette nähtud ühendamiseks rõhuanduriga. Külgharu pesa moodustab 12 mm sügavune puuritud ava, mis on keermestatud vastavalt külgharu otsas oleva 1/2" BSP keermega (või samaväärse meeterkeermega). Vajaduse korral paigaldatakse inertne tihend, mis tagab hermeetilise ühenduskoha. Külgharu ulatub 55 mm surveanuma korpusest väljapoole ja selle on puuritud kanal siseläbimõõduga 6 mm. Külgharu otsas on astmetaoline keermestatud süvend, mis on ette nähtud ühendamiseks membraani tüüpi rõhuanduriga. Kasutada võib mis tahes rõhumõõturit tingimusel, et seda ei mõjuta kuumad gaasid või lagunemissaadused ning et see on võimeline reageerima rõhutõusudele 690-2 070 kPa vähem kui 5 ms jooksul.

Surveanuma külgharust kaugemal asuv ots on suletud süüteküünlaga, milles on kaks elektroodi – üks on isoleeritud küünla korpusest ja teine on sellega ühendatud (maandatud). Surveanuma teine ots on suletud puruneva membraaniga (purunemissurve ligikaudu 2 200 kPa), mida hoiab paigal 20 mm läbimõõduga puuritud avaga kork. Vajaduse korral kasutatakse ühenduskoha hermeetilisuse tagamiseks inertset tihendit. Tugiraam (joonis 2) hoiab komplekti kasutamise ajal õiges asendis. Tugiraam koosneb tavaliselt pehmest rauast alusplaadist, mille mõõtmed on 235 mm x 184 mm x 6 mm, ja 185 mm pikkusest õõnsusega ruudukujulisest sektsioonist (S.H.S.) mõõtmetega 70 mm x 70 mm x 4 mm.

Õõnsusega ruudukujulise sektsiooni ühe otsa kaks vastaskülge on maha lõigatud selliselt, et moodustub kahest tasapinnalise küljega jalast struktuur, mille otsas paikneb 86 mm pikkune terviklik karbikujuline osa. Nende tasapinnaliste külgedega jalgade otsad on lõigatud horisontaalsuuna suhtes 60° all ning on keevitatud alusplaadi külge. Põhisektsiooni ülaosa ühes küljes paikneb pilu laiussega 22 mm ja sügavusega 46 mm nii, et kui rõhuanuma komplekt lastakse allapoole süüteküünlaga ots ees, siis satub külgharu pilusse. Karbikujulise osa alumise sisepinna külge keevitatakse terasest 30 mm laiune ja 6 mm paksune detail, mis toimib eraldajana. Kaks vastasküljel olevat 7 mm pitskrui hoiavad surveanumat kindlalt paigal. Kaks 12 mm laiust ja 6 mm paksusest terasriba, mis on keevitatud karbikujulise sektsiooni põhjale toetuvate külmiste elementide külge, toetavad surveanumat altpoolt.

⁽¹⁾ Nt Whatman Column Chromatographic Cellulose Powder CF 11, katalooginumber 4021 050.

⁽²⁾ Kinnitatakse (nt) tiitrimisega Karl-Fisheri järgi.

⁽³⁾ Nimetatud niiskusesisaldust on võimalik saavutada ka (nt) kuumutamisel 105 °C juures vaakumis 24 tunni jooksul.

1.6.1.2.2 Süütesüsteem

Süütesüsteem koosneb 25 cm pikkusest Ni/Cr traadist, mille läbimõõt on 0,6 mm ja takistus on 3,85 oom/m. Traat on keritud spiraalina 5 mm läbimõõduga varda abil ja kinnitatud süüteküünla elektrodide külge. Spiraali kuju peaks vastama joonisel 3 toodule. Anuma põhja ja süütespiraali alakülje vaheline kaugus peaks olema 20 mm. Kui elektroode ei saa reguleerida, tuleks süütespiraali ja anuma põhja vahel olevad traadi otsad isoleerida keraamilise kestaga. Traati kuumutatakse püsivoolutoiteallikaga, mis suudab tagada vähemalt 10 A voolutugevuse.

1.6.2 Katse sooritus ⁽¹⁾

Seade, mis on komplekteeritud rõhuanduri ja kuumutussüsteemiga, kuid kuhu ei ole paigaldatud purunevat membraani, toetub altpoolt süüteküünlale. 2,5 g uuritavat vedelikku segatakse keeduklaasis 2,5 g kuivatatud tselluloosiga, kasutades klaasist segamispulka. ⁽²⁾ Ohutuse tagamiseks on tegija ja segu vahel segamise ajal kaitseekraan. Kui segu süttib segamise või anuma täitmise ajal, ei ole vaja katsetamist jätkata. Segu lisatakse tilkhaaval väikeste portsjonitena surveanumasse, tagades segu paiknemise ümber süütespiraali ja sellega hea kontakti. On oluline, et spiraal ei deformeeru anuma täitmise ajal, kuna see võib põhjustada väärasid tulemusi. ⁽³⁾ Purunev membraan asetatakse kohale ja lukustav kork keeratakse kõvasti kinni. Täidetud anum asetatakse tugiraamile nii, et purunev membraan jääb ülespoole. Tugiraam asetatakse sobivasse armeeritud tõmbekappi või põlemiskambris. Toiteallikas ühendatakse süüteküünla välismiste klemmidega ja lülitatakse sisse 10 A vool. Aeg segamise alustamisest kuni voolu sisselülitamiseni ei tohiks ületada 10 minutit.

Rõhuanduri signaal registreeritakse sobiva süsteemi abil, mis võimaldab nii signaali hindamist kui ka rõhu ajalise sõltuvuse pidevat registreerimist (nt graafilise isekirjutiga ühendatud siirdeprotsesside registraator). Segu kuumutatakse kuni puruneva membraani rebestumiseni või vähemalt 60 s. Kui purunev membraan ei rebestu, tuleks lasta segul jahtuda enne seadme hoolikat lahtimonteerimist, vältides seejuures võimalikku hermeetilisuse kadumist. Uuritava aine ja võrdlusaine(te)ga viiakse läbi viis katset. Fikseeritakse aeg, mis kulub manomeeterrõhu tõusuks 690 kPa-lt 2 070 kPa-le. Arvutatakse keskmine rõhutõusuaeg.

Mõnedel juhtudel võivad ained tekitada rõhutõusu (liiga suurt või liiga väikest), mille põhjuseks on keemilised reaktsioonid, mis ei ole seotud aine oksüdeerimisvõimega. Neil juhtudel võib osutuda vajalikuks katse kordamine tselluloosi asemel inertse ainega, nt diatomiidiga (kobediatoomii), et selgitada reaktsiooni olemust.

⁽¹⁾ Oksüdeerijate ja tselluloosi segusid tuleb käsitleda plahvatusohtlikena ja käsitleda neid ettevaatlikult.

⁽²⁾ Praktikas saab seda teha, valmistades 1:1 segu uuritavast vedelikust ja tselluloosist suuremas koguses kui katseks vaja ning pannes $5 \pm 0,1$ g surveanumasse. Igaks katseks tuleb segu värskest valmistada.

⁽³⁾ Eelkõige tuleb vältida spiraali naaberkeerdude vahelist kontakti.

2. **TULEMUSED**

Rõhutõusuajad nii uuritava aine kui ka võrdlusaine(te) puhul.

Rõhutõusuajad inertse ainega katsete puhul (kui need on tehtud).

2.1 **TULEMUSTE TÖÖTLEMINE**

Arvutatakse keskmised rõhutõusuajad nii uuritava aine kui ka võrdlusaine(te) kohta.

Arvutatakse keskmine rõhutõusuaeg inertse ainega katsete puhul (kui need on tehtud).

Mõned näited tulemuste kohta on toodud tabelis 1.

Tabel 1Näiteid tulemustest ^(a)

Aine ^(b)	Keskmine rõhutõusuaeg (ms) 1:1 tselluloosisegu puhul
Ammooniumdikromaat, küllastunud vesilahus	20 800
Kaltsiumnitraat, küllastunud vesilahus	6 700
Raud(III)nitraat, küllastunud vesilahus	4 133
Liitiumperkloraat, küllastunud vesilahus	1 686
Magneesiumperkloraat, küllastunud vesilahus	777
Nikkelnitraat, küllastunud vesilahus	6 250
Lämmastihape, 65 %	4 767 ^(c)
Perkloorhape, 50 %	121 ^(c)
Perkloorhape, 55 %	59
Kaaliumnitraat, 30 % vesilahus	26 690
Hõbenitraat, küllastunud vesilahus	— ^(d)
Naatriumkloraat, 40 % vesilahus	2 555 ^(c)
Naatriumkloraat, 45 % vesilahus	4 133
<i>Inertne aine</i>	
Vesi: tselluloos	— ^(d)

^(a) Vt viide (1) ÜRO transpordieeskirjade kohase klassifitseerimise kohta.

^(b) Küllastunud lahused tuleks valmistada 20 °C juures.

^(c) Laboritevaheliste võrdluskatsete keskmine väärtus.

^(d) Suurimat rõhku 2 070 kPa ei ole saavutatud.

3. PROTOKOLL**3.1 KATSEPROTOKOLL**

Katseprotokoll peab sisaldama järgmist teavet:

- uuritud aine nimetus, koostis, puhtus jne,
- uuritava aine kontsentratsioon,
- tselluloosi kuivatusmenetlus,
- tselluloosi niiskusesisaldus,
- mõõtetulemused,
- inertse ainega tehtud katsete tulemused, kui need on olemas,
- arvutatud keskmised rõhutõusuajad,
- võimalikud kõrvalekalded nimetatud meetodist ja nende põhjused,
- kogu täiendav teave või märkused, mis on vajalikud tulemuste tõlgendamiseks.

3.2 TULEMUSTE TÕLGENDAMINE ⁽¹⁾

Katsetulemusi hinnatakse:

- a) selle põhjal, kas uuritava aine ja tselluloosi segu süttib ise; ja
- b) rõhutõusule (690 kPa-lt 2 070 kPa-le) kulunud keskmise aja võrdlemisel võrdlusaine(te) korral selleks kulunud ajaga.

Vedelikku käsitatakse oksüdeerijana juhul, kui:

- a) uuritava aine ja tselluloosi 1:1 segu (massi järgi) süttib iseeneslikult; või
- b) uuritava aine ja tselluloosi 1:1 segu (massi järgi) korral on keskmine rõhutõusuaeg väiksem 65 massiprotsendilise lämmastikhappe (vesilahus) ja tselluloosi 1:1 segu (massi järgi) korral saadud keskmisest rõhutõusuajast või on sellega võrdne.

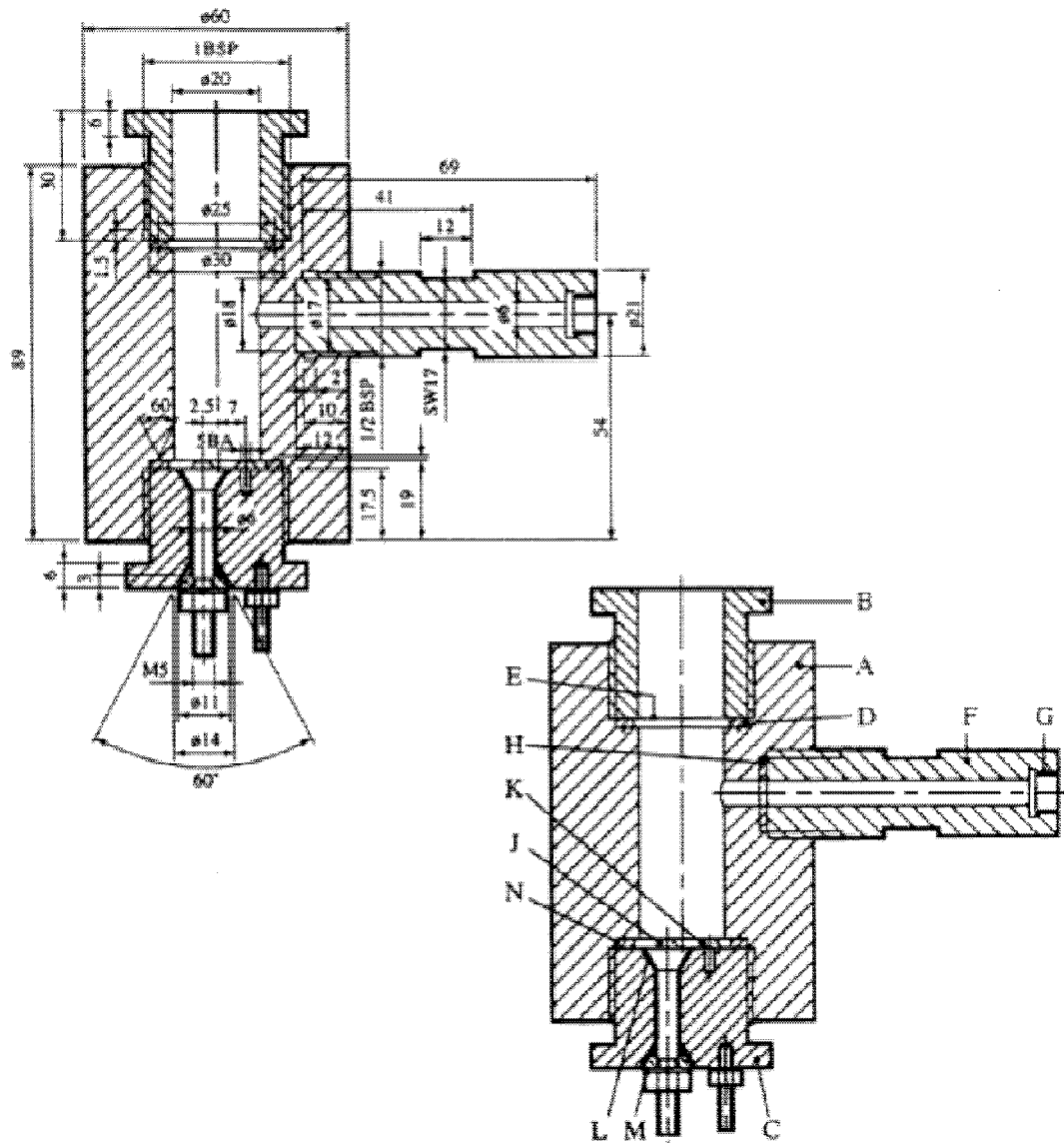
Valepositiivse tulemuse vältimiseks tuleks tulemuste tõlgendamisel arvesse võtta ka tulemusi, mis on saadud aine katsetamisel koos inertse materjaliga.

4. VIITED

- (1) Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, Manual of Tests and Criteria. 3. täiendatud väljaanne. ÜRO väljaanne nr: ST/SG/AC.10/11/Rev. 3, 1999, lk 342. Test O.2: *Test for oxidizing liquids*.

(¹) Vt viide 1, tulemuste tõlgendamine ÜRO transpordieeskirjade kohaselt mitmeid võrdlusaineid kasutades.

Joonis 1

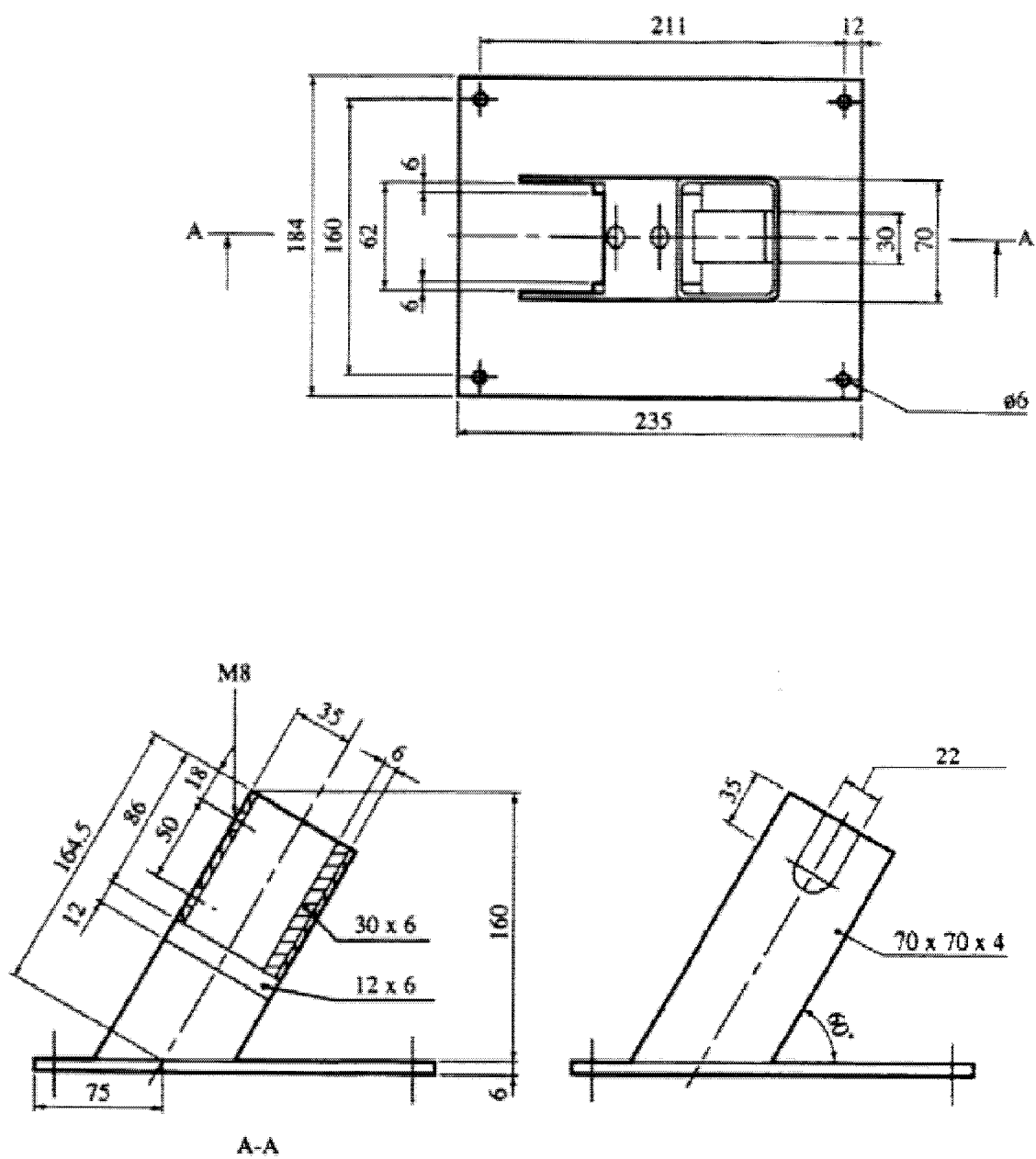


Surveanum

- | | | |
|-------------------------------|---|---------------------------|
| (A) Surveanuma korpus | (B) Purunevat membraani paigalhoidev kork | (C) Süüteküünal |
| (D) Pehme tinatihend | (E) Purunev membraan | (F) Külgharu |
| (G) Rõhuanduri pea | (H) Tihend | (J) Isoleeritud elektrood |
| (K) Maandatud elektrood | (L) Isolatsioon | (M) Teraskoonus |
| (N) Tihendit deformeeriv soon | | |

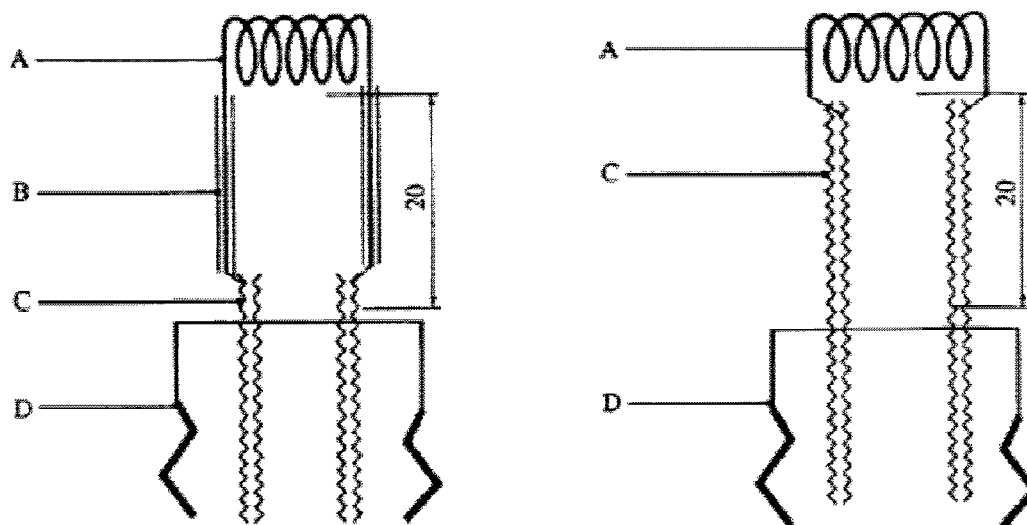
Joonis 2

Tugiraam



Joonis 3

Süütesüsteem



(A) Süütespiraal

(B) Isolatsioon

(C) Elektroodid

(D) Süüteküünal

Märkus: toodud kujunditest võib kasutada emba-kumba.

LISA 2B

B.1a. ÄGE SUUKAUDNE MÜRGISUS – KINDLA ANNUSE PROTSEDUUR**1. MEETOD**

Käesolev katsemeetod on samaväärne OECD TG 420-ga (2001).

1.1 SISSEJUHATUS

Traditsioonilised ägeda mürgisuse hindamise meetodid kasutavad loomade surma lõpetamiskriteeriumina. 1984. aastal soovitas British Toxicology Society uut lähenemist ägeda mürgisuse katsetamisele, mis põhineb aine manustamisel kindla annusemääraga seeriana (1). See lähenemine vältis loomade surma kasutamist lõpetamiskriteeriumina ja tugines selle asemel selgete mürgisuse nähtude vaatlemisele ühel seeriast valitud kindlal annusemääral. Protseduur kiideti katsemeetodina heaks 1992. aastal Ühendkuningriigi (2) ja rahvusvaheliste (3) *in vivo* valideerimiste põhjal. Seejärel hinnati kindla annuse protseduuri statistilisi omadusi matemaatiliste mudelite abil mitmetes uuringutes (4)(5)(6). *In vivo* ja mudeluuringud on tõestanud, et protseduur on korratav, et selles kasutatakse vähe loomi ja et see põhjustab vähem kannatusi kui traditsioonilised meetodid ning et selle abil saab klassifitseerida ained sarnaselt muude ägeda mürgisuse katsemeetoditega.

Juhised antud eesmärgi saavutamiseks kõige sobivama katsemeetodi valimiseks võib leida ägeda suukaudse mürgisuse katsete juhisdokumendist ("Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing" (8)). Nimetatud juhisdokument sisaldab samuti täiendavat teavet B.1a katsemeetodi kasutamise ja tõlgendamise kohta.

Meetodi põhimõte on, et põhiuuringus kasutatakse üksnes mõõdukalt mürgiseid annuseid ja et tõenäoliselt surmavate annuste manustamist tuleks vältida. Samuti ei tohiks manustada annuseid, mis teatavasti põhjustavad märkimisväärset valu või kannatusi sööbivate või tõsiselt ärritavate mõjude tõttu. Suremas loomad või loomad, kes ilmselt on valus või kellel on tugeva ja kestva kannatuse tunnused, surmatakse humanseelt ning need võetakse arvesse katsetulemuste tõlgendamisel samamoodi nagu loomi, kes surid katse käigus. Eraldi juhisdokumendis (8) on esitatud kriteeriumid, mille põhjal tehakse otsus suremas või raskelt kannatavate loomade surmamiseks, ja juhised prognoositava või ähvardava surma kindlakstegemiseks.

Meetod annab teavet ohtlike omaduste kohta ning võimaldab reastada ja klassifitseerida ainet ägedat mürgisust põhjustavate kemikaalide klassifitseerimiseks vastavalt globaalselt harmoneeritud süsteemile (*Globally Harmonised System (GHS) for the classification of chemicals which cause acute toxicity* (9)).

Katselaboratoorium võtab arvesse kogu katseaine kohta kättesaadava teabe enne uuringu tegemist. Selline teave sisaldab aine nimetust ja keemilist struktuuri; selle füüsikalise-keemilisi omadusi; muude ainega *in vitro* või *in vivo* tehtud mürgisuskatsete tulemusi; struktuurilt sarnaste ainete toksikoloogilisi andmeid ja aine eeldatavat otstarvet. Selline teave on vajalik kõikide asjaosaliste veenmiseks, et katse on tähtis inimeste tervise kaitsmiseks, ja aitab valida sobivat lähteannust.

1.2 MÕISTED

Äge suukaudne mürgisus – viitab sellistele kahjulikele mõjudele, mis ilmnevad pärast aine suukaudselt manustamist ühekordse annuse või seeriaviisiliste annustena 24 tunni jooksul.

Edasilükkunud surm – loom ei sure ega näi olevat suremas 48 tunni jooksul, kuid sureb hiljem, 14-päevase jälgimisperioodi jooksul.

Annus – manustatava katseaine kogus. Annust väljendatakse katseaine massina katselooma massiühiku kohta (nt mg/kg).

Ilmne mürgisus – üldine mõiste, mis kirjeldab katseaine manustamise järel ilmnenuid selgeid mürgisuse tunnuseid (vt näiteks (3)). Suurusest järgmine kindel annus võib põhjustada enamikul loomadest tõenäoliselt kas tugevat valu ja kestva tugeva kannatuse tunnuseid, surmaelset seisundit (kriteeriumid on toodud humanseid lõpetamiskriteeriume käsitlevas juhisdokumendis (8)) või tõenäoliselt surma.

GHS – Globally Harmonised Classification System for Chemical Substances and Mixtures (keemiliste ainete ja segude globaalselt harmoneeritud klassifitseerimissüsteem). Ühistegevus, milles osalevad OECD (inimeste tervis ja keskkond), ohtlike ainete vedu käsitlev ÜRO eksperdikomitee (füüsikalise-keemilised omadused) ja ILO (ohtudest teavitamine) ning mida koordineerib kemikaalide mõistlikku haldamist käsitlev organisatsioonidevaheline programm (IOMC).

Ähvardav surm – loom on suremas või sureb tõenäoliselt enne järgmist kavandatud jälgimisperioodi. Närilistel võiks sellisele seisundile viitavateks märkideks olla krambid, külili magamine, loidus ja värin. (Vt üksikasjalikumaid andmeid humaanseid lõpetamiskriteeriume käsitlevas juhisdokumendis (8)).

LD₅₀ (surmava annuse mediaan) – aine statistiliselt määratletud ühekordne annus, mis tõenäoliselt põhjustab suukaudsel manustamisel surma 50 %-l loomadest. LD₅₀ väärtust väljendatakse katseaine massina katseloomade massiühiku kohta (mg/kg).

Piirannus – vastab katses kasutatavale maksimaalsele annusele (2 000 või 5 000 mg/kg).

Surmaeelne seisund – loomad, kes on suremas või kes ei suuda ellu jääda ravist hoolimata (vt üksikasjalikumaid andmeid humaanseid lõpetamiskriteeriume käsitlevas juhisdokumendis (8)).

Ennustatav surm – selliste kliiniliste tunnuste olemasolu, mis viitavad sellele, et surm saabub teatud aja möödumisel enne katse kavandatavat lõppu, näiteks: suutmatus tarbida vett või toitu. (vt üksikasjalikumaid andmeid humaanseid lõpetamiskriteeriume käsitlevas juhisdokumendis (8)).

1.3 KATSEMEETODI PÕHIMÕTE

Ühesooliste loomade rühmadele annustatakse katseainet järk-järgult 5, 50, 300 ja 2 000 mg/kg kindlate annustena (erandkorras võidakse kasutada 5 000 mg/kg kindlat lisaannust, vt punkt 1.6.2). Esialgne annusemäär valitakse eelkatse põhjal annusena, mis eeldatavasti põhjustab mõningaid mürgisuse nähte, kuid ei põhjusta tõsiseid toksilisi mõjusid või suremust. Valu, kannatuse ja ähvardava surmaga seotud kliinilisi tunnuseid ja tingimusi kirjeldatakse üksikasjalikult OECD juhisdokumendis (8). Järgnevatele loomarühmadele võib annustada katseaine suuremaid või väiksemaid kindlaid annuseid doose, sõltuvalt sellest, kas neil on olemas või puuduvad märgid mürgisuse või suremuse kohta. Käesolevat protseduuri jätkatakse seni, kuni on kindlaks tehtud tõenäoliselt mürgisust põhjustav annus või surmajuhtum, või kui suurim annus ei avalda mõju või kui väikseim annus põhjustab surma.

1.4 KATSEMEETODI KIRJELDUS

1.4.1 Loomaliikide valik

Eelistatud näriliste liik on rotid, kuigi võib kasutada ka näriliste teisi liike. Tavaliselt kasutatakse emasloomi (7). Selle põhjuseks on, et tavapäraste LD₅₀ katseid käsitlevad kirjandusülevaated näitavad, et sugupoolte tundlikkuses on vähe erinevusi, kuid neil juhtudel, kui erinevusi on täheldatud, on emasloomad üldiselt veidi tundlikumad (10). Kui struktuurselt sarnaste kemikaalide toksikoloogilisi või toksikokineetilisi omadusi käsitlevatest andmetest nähtub, et isasloomad on tõenäoliselt tundlikumad, siis kasutatakse neid. Kui katse sooritatakse isasloomadega, tuleks esitada piisav põhjendus.

Kasutatakse noorte tervete täiskasvanud loomade enimkasutatavaid laboritüvesid. Emasloomad ei tohi olla poeginud ega tiined. Iga loom peaks annustamise alustamisel olema 8-12 nädalat vana ning tema mass ei tohiks erineda rohkem kui ± 20 % varem annuse saanud loomade keskmisest massist.

1.4.2 Loomade pidamise ja toitmise tingimused

Loomade katseruumi temperatuur peaks olema 22 °C (± 3 °C). Kuigi suhteline niiskus peaks olema vähemalt 30 % ja soovitatavalt mitte üle 70 %, välja arvatud ruumi koristamise ajal, kui see peaks olema vahemikus 50–60 %. Valgustus peaks olema kunstlik, järjestus on selline – 12 tundi valgust, 12 tundi pimedust. Toitmisel võib kasutada tavapärast labori toiduvalikut koos piiramatul hulgal joogiveega. Loomad võib grupeerida puuridesse annuse põhjal, kuid puuris olevate loomade arv ei tohiks takistada iga looma selget jälgimist.

1.4.3 Loomade ettevalmistamine

Loomad valitakse juhuvaliku teel, tähistatakse individuaalse identifitseerimise võimaldamiseks ning hoitakse oma puurides vähemalt 5 päeva enne annustamise alustamist, et võimaldada neil kohaneda laboritingimustega.

1.4.4 Annuste valmistamine

Üldiselt manustatakse katseaineid kasutatavate annuste vahemikus konstantses mahus nii, et muutub annustatava valmistise kontsentratsioon. Kui uuritakse vedelat lõppsaadust või segu, võib lahjendamata katseaine kasutamine, s.t konstantse kontsentratsiooni juures, olla siiski olulisem nimetatud aine hilisemal riskianalüüsil, ja see on mõnede reguleerivate asutuste nõue. Mõlemal juhul ei tohi manustamisel ületada annuse suurimat mahtu. Vedeliku suurim ühekordselt manustatav maht sõltub katselooma suurusest. Näriliste puhul ei tohiks maht tavaliselt ületada 1 ml 100 g kehamassi kohta: vesilahuste puhul võib siiski manustada 2 ml 100 g kehamassi kohta. Annuse valmistise koostamiseks on soovitatav võimaluse korral kasutada vesilahust/suspensiooni/emulsiooni, tähtsuse järjekorras oleks järjestus lahus/suspensioon/emulsioon õlis (nt maisiõli) ja seejärel muudel kandeainetel põhinev lahus. Veest erinevate kandeainete puhul peaks kandeaine toksikoloogilised omadused olema teada. Annused tuleb valmistada ette natuke aega enne manustamist, välja arvatud juhul, kui valmistise stabiilsus sellel ajavahemikul, mil seda kasutatakse, on teada ja näib aktsepteeritav.

1.5 PROTSEDUUR

1.5.1 Annuste manustamine

Katseainet manustatakse ühekordse annusena söögitoru kaudu või sobiva intubeerimise kanüüli abil. Erandkorras, kui ühekordne annus ei ole võimalik, võib annust manustada väiksemates osades kuni 24 tunni jooksul.

Loomad peaksid enne doosi manustamist paastuma (nt rotte hoitakse söömata terve öö ja hiiri 3–4 tundi, üksnes vesi on saadaval). Paastumise järel loomi kaalutakse ja manustatakse katseaine. Pärast aine manustamist võib hoida rotte söömata veel 3–4 tundi ja hiiri 1–2 tundi. Kui annust manustatakse osadena ajavahemiku jooksul, võib sõltuvalt ajavahemiku pikkusest osutada vajalikuks anda loomadele toitu ja vett.

1.5.2 Eelkatse

Eelkatse eesmärk on võimaldada valida põhiuuringu tarbeks sobiv lähteannus. Katseainet manustatakse üksikutele loomadele järk-järgult lisas 1 toodud vooskeemide kohaselt. Eelkatse on lõpetatud siis, kui saab langetada otsuse põhikatses lähteannuse kohta (või kui tuvastatakse surm madalaima kindla annuse puhul).

Eelkatse lähteannus valitakse kindlate annusmäärade 5, 50, 300 ja 2 000 mg/kg hulgast annusena, mis eeldatavasti põhjustab ilmset mürgisust, mis võimaluse korral põhineb sama kemikaali või struktuurset sarnaste kemikaalidega sooritatud *in vivo* ja *in vitro* katsete andmetel. Sellise teabe puudumise korral on lähteannuseks 300 mg/kg.

Iga looma korral on manustamiste vahel vähemalt 24-tunnine vahemik. Kõiki loomi jälgitakse vähemalt 14 päeva.

Maksimaalset kindla annuse määra 5 000 mg/kg võidakse kasutada erandkorras või siis, kui see on põhjendatud konkreetsete normatiivsete vajadustega (vt lisa 3). Loomade heaolu pärast ei ole soovitud loomkatsete tegemisel GHS-kategooria 5 (2 000–5 000 mg/kg) annus ja seda tuleks kasutada üksnes siis, kui on eriti tõenäoline, et sellise katse tulemustel on otsene tähtsus inimeste ja loomade tervise või keskkonna kaitsmiseks.

Juhul kui loom, kelle peal katsetati madalaimat kindla annuse määra (5 mg/kg), eelkatse käigus sureb, on tavapäraseks toiminguks uuringu peatamine ja aine klassifitseerimine GHS-kategooriasse 1 (nagu on näidatud lisas 1). Kui on siiski nõutav klassifitseerimise täiendav kinnitamine, võib teostada järgmise valikulise lisaprotseduuri. Teisele loomale manustatakse annus 5 mg/kg. Kui teine loom sureb, siis kinnitab see GHS- kategooriat 1 ja katse lõpetatakse kohe. Kui teine loom jääb ellu, siis manustatakse maksimaalselt kolmele täiendavale loomale annus 5 mg/kg. Kuna suremuse risk on kõrge, tuleb manustamist teha kõnealustele loomadele ükshaaval, et tagada nende heaolu. Ajavahemik igale loomale annuse manustamise vahel peab olema piisav selleks, et eelmine loom jääb tõenäoliselt ellu. Kui teine loom sureb, lõpetatakse viivitamata annustamine ja rohkematele loomadele doose ei manustata. Kuna teise surma juhtum (olenemata uuritud loomade arvust katse lõpetamise hetkel) kuulub tulemuse kategooriasse A (2 või enam surma), järgitakse 5 mg/kg fikseeritud annuse puhul lisas 2 toodud klassifitseerimisreeglit (kategooria 1, kui on 2 või enam surmajuhtumit, või kategooria 2, kui on vaid 1 surmajuhtum). Lisaks sellele antakse lisas 4 juhiseid EL süsteemi kohase klassifitseerimise kohta enne uue GHS-i kasutuselevõttu.

1.5.3 Põhiuuring

1.5.3.1 Loomade arv ja annusemäärad

Lähteannuse tasemel katsete tegemise järel võetavad meetmed on esitatud lisas 2 toodud vooskeemides. Üks kolmest meetmest on nõutav; kas katse peatamine või sobiva ohuklassi määramine, katse sooritamine suurema kindla annusega või väiksema kindla annusega. Loomade kaitsmiseks ei kasutata põhiuuringus uuesti eelkatses surma põhjustanud annusemäära (vt lisa 2). Kogemused on näidanud, et kõige tõenäolisem tulemus lähteannuse tasemel on see, et ainet on võimalik klassifitseerida ja täiendavaid katseid ei ole vaja teha.

Igal uuritava annusemäära korral kasutatakse tavaliselt kokku viit ühest soost looma. Nende viie looma hulka kuulub üks loom eelkatsest, kellele manustati valitud annusemäärale vastav annus, ja veel neli looma (v.a harvaesineval juhul, kui põhiuuringus kasutatav annusemäär ei sisaldunud eelkatses).

Annustamiste vaheline ajavahemik iga annusemäära korral määratakse kindlaks mürgisuse tunnuste ilmnemise, kestuse ja ägeduse abil. Järgmise annuse manustamist tuleb edasi lükata, kuni juba doosi saanud loomade ellujäämine on kindel. Vajaduse korral soovitatakse annustamiste vaheliseks ajaks jätta iga annusemäära puhul 3 või 4 päeva, et võimaldada jälgida viivitunud mürgisust. Ajavahemikku võib vajaduse korral korrigeerida, nt ebaselge vastuse puhul.

Kui kasutatakse kõrgeimat kindlat annust 5 000 mg/kg, tuleks järgida lisas 3 esitatud protseduuri (vt ka punkt 1.6.2).

1.5.3.2 PiirkatsePiirkatset kasutatakse peamiselt olukordades, kus

eksperimentaatoril on teavet selle kohta, et katsematerjal ei ole tõenäoliselt mürgine, s.t selle mürgisus ületab üksnes normatiivseid piirannuseid. Teavet katsematerjali mürgisuse kohta võib saada sarnaseid uuritud ühendeid või segusid või tooteid käsitlevatest teadmistest, võttes arvesse toksikoloogiliselt oluliste koostisosade olemust ja protsendimäära. Sellistel juhtudel, kui on vähe teavet mürgisuse kohta või see puudub üldse või mil katsematerjal on eeldatavasti mürgine, tuleks sooritada põhikatse.

Käesoleva juhise kohase piirkatsena võidakse tavalist protseduuri kasutades kasutada eelkatset, mille lähteannus on 2 000 mg/kg (või erandkorras 5 000 mg/kg), mille järel manustatakse veel neljale loomale sama annus.

1.6 VAATLUSED

Loomi jälgitakse individuaalselt pärast annustamist vähemalt esimese 30 minuti jooksul, perioodiliselt esimese 24 tunni jooksul, erilist tähelepanu pööratakse esimese 4 tunni jooksul ja seejärel iga päev, kokku 14 päeva jooksul, välja arvatud juhul, kui need tuleb kõrvaldada uuringust ja surmata humaanselt loomade heaolu pärast või loomad leitakse surnuna. Vaatluse kestust ei tuleks siiski järgalt määratleda. See tuleks kindlaks määrata toksiliste reaktsioonide, nende algushetke ja taastusperioodi pikkuse põhjal ja seda võib seega vajadusel pikendada. Mürgisuse nähtude ilmumise ja kadumise aeg on tähtis, eriti siis, kui on tendents, et mürgisusnähtud võivad ilmneda hilistumisega (11). Kõik vaatlused registreeritakse süstemaatiliselt, säilitades iga looma kohta eraldi andmed.

Täiendavad vaatlused on vajalikud siis, kui loomadel on jätkuvalt mürgisuse tunnused. Vaatlused peaksid hõlmama muutusi nahal ja karvkattes, silmades ja limaskestades ning samuti muutusi hingamissüsteemis, vereringes, autonoomses ja kesknärvisüsteemis ning somatomotoorses tegevuses ja käitumises. Tähelepanu peaks olema suunatud värvine, krampide, süljevooluse, kõhulahtisuse, letargia, une ja kooma jälgimisele. Arvesse tuleks võtta humaansete lõpetamiskriteeriumide juhisdokumendis esitatud põhimõtteid ja kriteeriume (8). Suremas olevad loomad või loomad, kellel on tugev valu või tugeva kannatuse kestvad tunnused, tuleks surmata humaanselt. Kui loomad surmatakse humaansel viisil või leitakse surnuna, tuleks surmaaeg võimalikult täpselt registreerida.

1.6.1 Kehamass

Iga looma mass tuleks määrata kindlaks veidi enne katseaine manustamist ja seejärel vähemalt kord nädalas. Massi muutused tuleks arvutada ja protokollida. Katse lõpus ellujäänud loomad kaalutakse ja siis surmatakse humaanselt.

1.6.2 Patoloogia

Kõik katseloomad (kaasa arvatud need, kes surid katse käigus või kõrvaldatakse uuringust loomade heaolu tagamiseks) lahatakse. Kõik üldpatoloogilised muutused tuleks iga looma puhul protokollida. Esialgse annustamise järel 24 või enam tundi elus püsinud loomade üldpatoloogiliste muutustega organeid võidakse samuti uurida mikroskoopiliselt, kuna see võib anda kasulikku teavet.

2. TULEMUSED

Tulemused esitatakse iga üksiku looma kohta. Lisaks sellele tuleb kõik andmed esitada kokkuvõtlikult tabeli kujul, näidates ära iga katserühma puhul osalevate loomade arvu, mürgisusnähtudega loomade arvu, katse käigus surnud või humaansetel põhjustel surmatud loomade arvu, iga looma surmaaja, toksiliste mõjude ja nende ajalise kulu kirjelduse ja pöörduvuse ning lahangu tehtud leiud.

3. PROTOKOLL

3.1 KATSEPROTOKOLL

Katseprotokoll peab sisaldama vastavalt vajadusele järgmist teavet:

Katseaine:

- füüsikaline olek, puhtus ja vajaduse korral füüsikalise-keemilised omadused (kaasa arvatud isomeerumine),
- identifitseerimiseks vajalikud andmed, kaasa arvatud CASi number.

Kandaine (vajadusel):

- kandaine valiku põhjendus, kui see on veest erinev.

Katseloomad:

- kasutatud liigid/tüved,
- loomade mikrobioloogiline seisund, kui see on teada,
- loomade arv, vanus ja sugu (sh vajaduse korral põhjendus isasloomade kasutamise kohta emasloomade asemel),
- päritolu, pidamistingimused, toitumine jne.

Katsetingimused:

- katseaine valmistamise üksikandmed, sh üksikandmed manustatava aine füüsilise oleku kohta,
- katseaine manustamise üksikasjad, sh annuste mahud ja annustamise aeg,
- üksikasjalikud andmed toidu ja vee kvaliteedi kohta (sh sööda tüüp/allikas, vee allikas),
- põhjendus lähteannuse valikuks.

Tulemused:

- tabelid iga looma (st loomad, kellel on mürgistustunnused, kaasa arvatud suremus, mõjude laad, ägedus ja kestus) reageerimise andmete ja annusemäärade kohta,
- tabelid kehamassi ja kehamassi muutuste kohta,
- iga looma mass annustamispäeval, seejärel nädalaste intervallidega ja surma- või surmamishetkel,
- surma kuupäev ja kellaaeg juhul, kui loom sureb enne kavandatud surmamist,
- iga looma korral mürgistusnähtude algusaeg ja nende võimalik taandumine,
- iga looma lahanguleiud ja histopatoloogilised leiud, kui need on olemas.

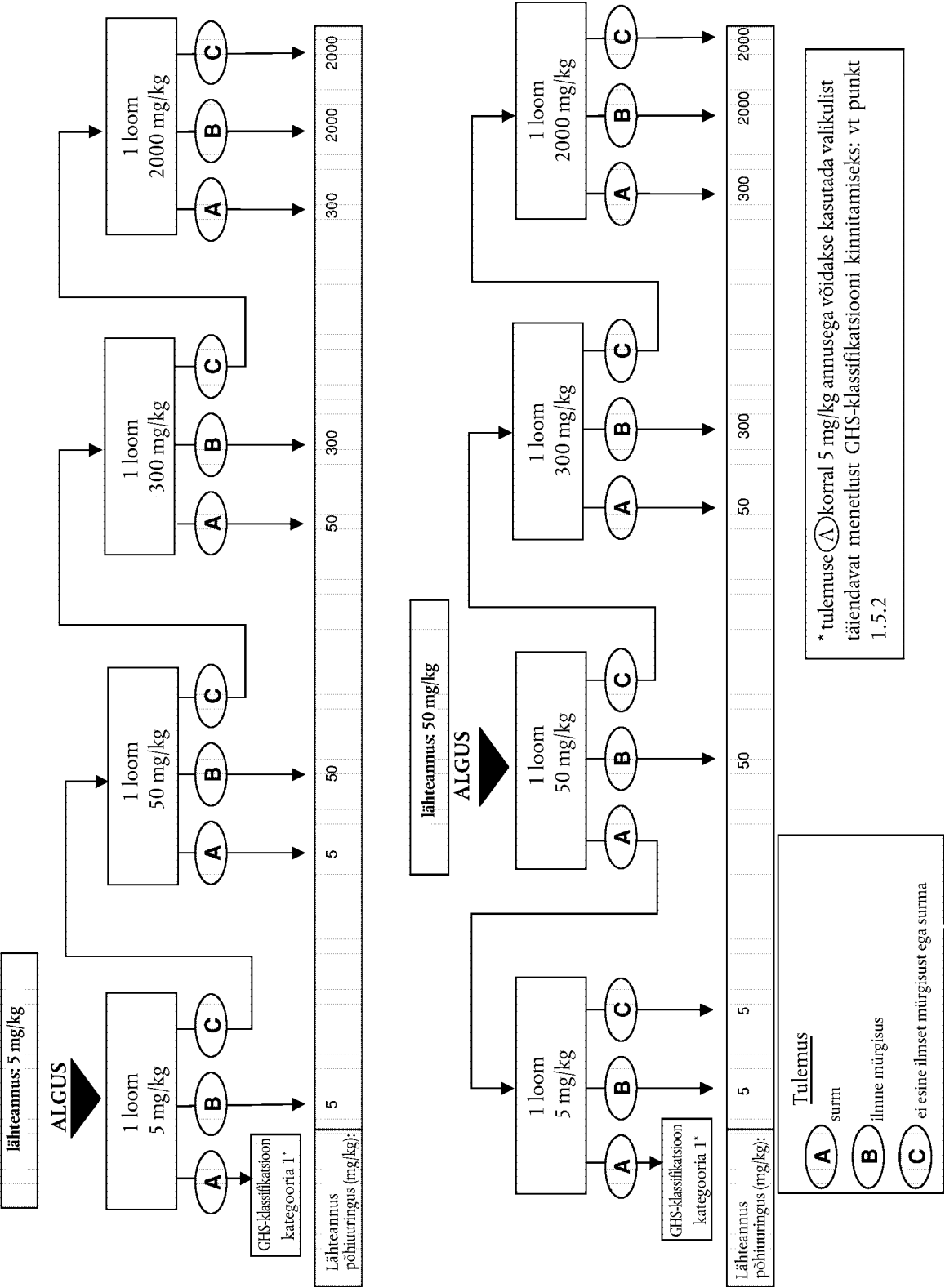
Tulemuste arutus ja tõlgendamine.

Järeldused.

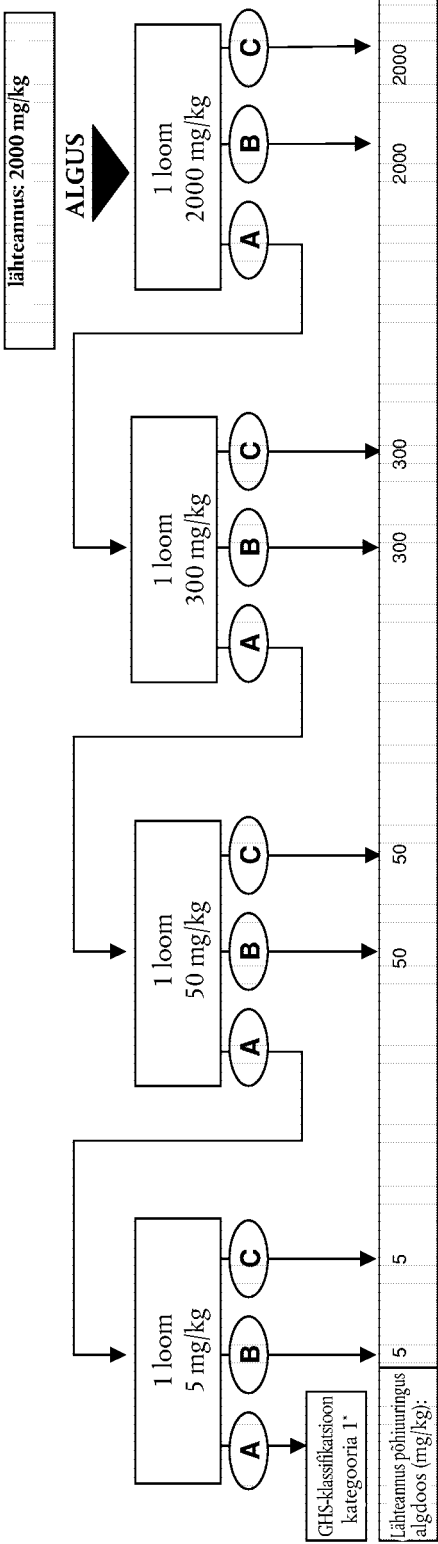
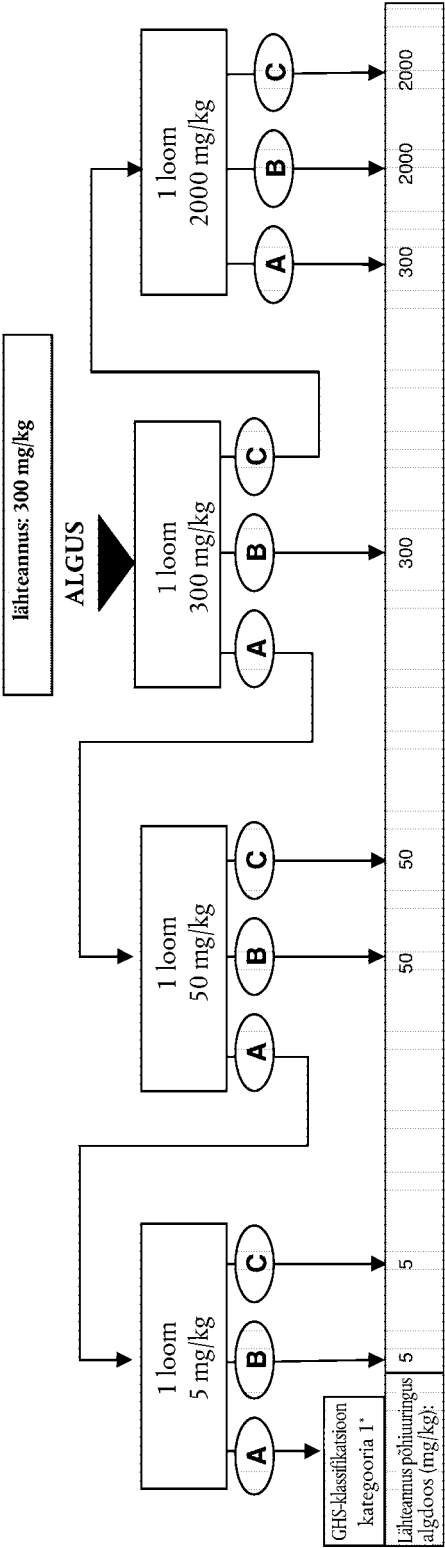
4. VIITED

- (1) British Toxicology Society Working Party on Toxicity (1984). Special report: a new approach to the classification of substances and preparations on the basis of their acute toxicity. *Human Toxicol.*, 3, 85-92.
- (2) Van den Heuvel, M.J., Dayan, A.D. and Shillaker, R.O. (1987). Evaluation of the BTS approach to the testing of substances and preparations for their acute toxicity. *Human Toxicol.*, 6, 279-291.
- (3) Van den Heuvel, M.J., Clark, D.G., Fielder, R.J., Koundakjian, P.P., Oliver, G.J.A., Felling, D., Tomlinson, N.J. and Walker, A.P. (1990). The international validation of a fixed-dose procedure as an alternative to the classical LD₅₀ test. *Fd. Chem. Toxicol.* 28, 469-482.
- (4) Whitehead, A. and Curnow, R.N. (1992). Statistical evaluation of the fixed-dose procedure. *Fd. Chem. Toxicol.*, 30, 313-324.
- (5) Stallard, N. and Whitehead, A. (1995). Reducing numbers in the fixed-dose procedure. *Human Exptl. Toxicol.* 14, 315-323. *Human Exptl. Toxicol.*
- (6) Stallard, N., Whitehead, A. and Ridgeway, P. (2002). Statistical evaluation of the revised fixed dose procedure. *Hum. Exp. Toxicol.*, 21, 183-196.
- (7) OECD (2001). Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment N. 24. Pariis
- (8) OECD (2000). Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment N. 19.
- (9) OECD (1998). Harmonised Integrated Hazard Classification 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 in November 1998, Part 2, p. 11 [<http://webnetl.oecd.org/oecd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-documents-521-14-no-24-no-0,FF.html>].
- (10) Lipnick, R.L., Cotruvo, J.A., Hill, R.N., Bruce, R.D., Stitzel, K.A., Walker, A.P., Chu, I., Goddard, M., Segal, L., Springer, J.A. and Myers, R.C. (1995). Comparison of the Up-and-Down, Conventional LD₅₀, and Fixed-Dose Acute Toxicity Procedures. *Fd. Chem. Toxicol.* 33, 223-231.
- (11) Chan P.K and A.W. Hayes (1994) Chapter 16 Acute Toxicity and Eye Irritation . In: Principles and Methods of Toxicology. 3rd Edition. A.W. Hayes , Editor. Raven Press, Ltd. New York, USA.

1. LISA: EELKATSE VOOSKEEM



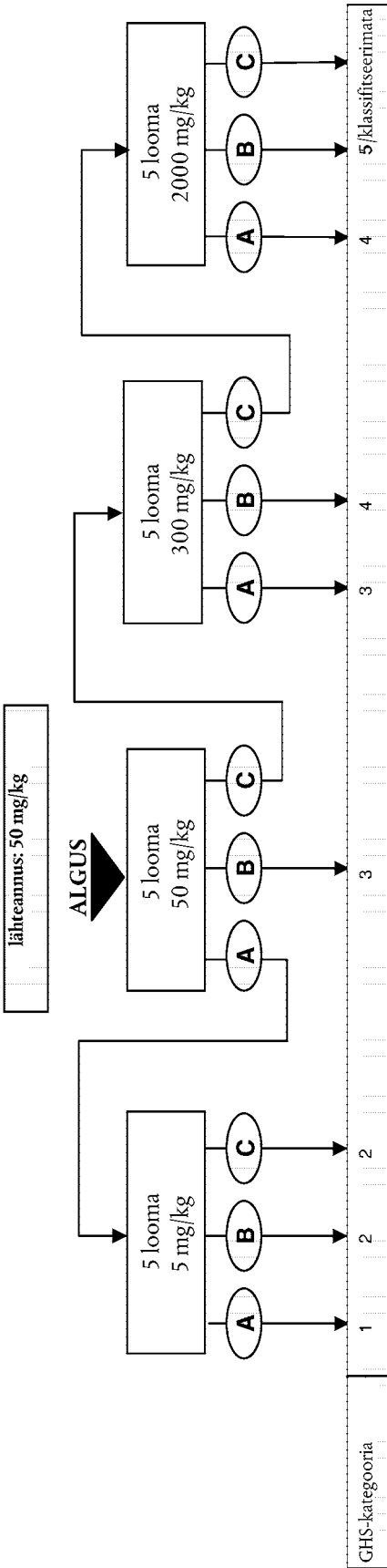
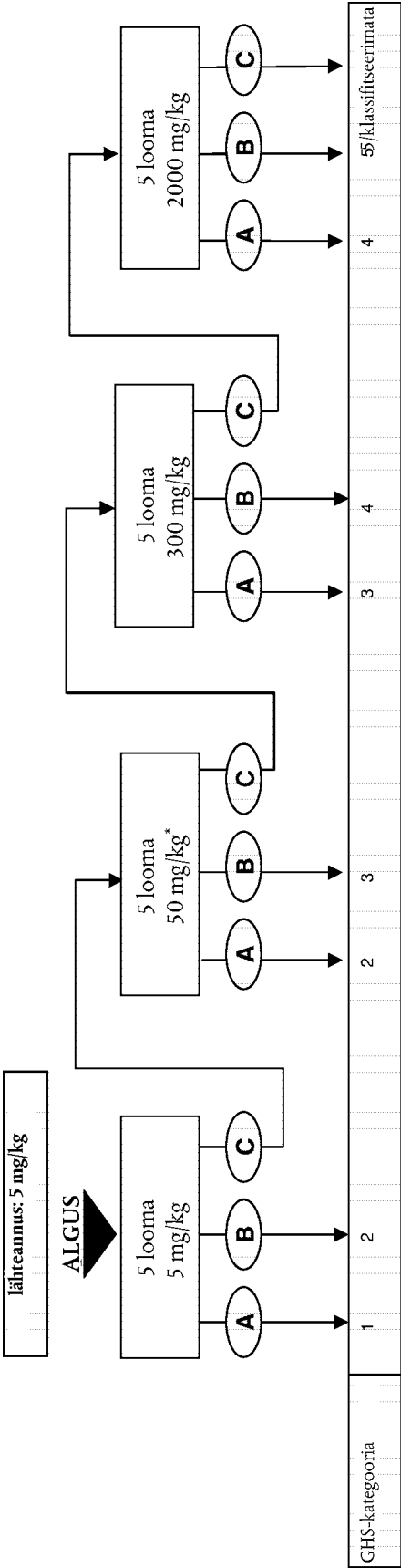
1. LISA: EELKATSE VOOSKEEM



* tulemuse (A) korral 5 mg/kg annusega võidakse kasutada valikulist täiendavat protseduuri GHS-klassifikatsiooni kinnitamiseks: vt punkt 1.5.2

Tulemus	
A	surm
B	ilmsel mürgisus
C	ei esine ilmsel mürgisust ega surma

2. LISA: PÕHIUURINGU VOOSKEEM



Tulemus

≥ 2 surma

≥ 1 ilmne mürgisus ja/või 1 surm

ei esine ilmset mürgisust ega surma

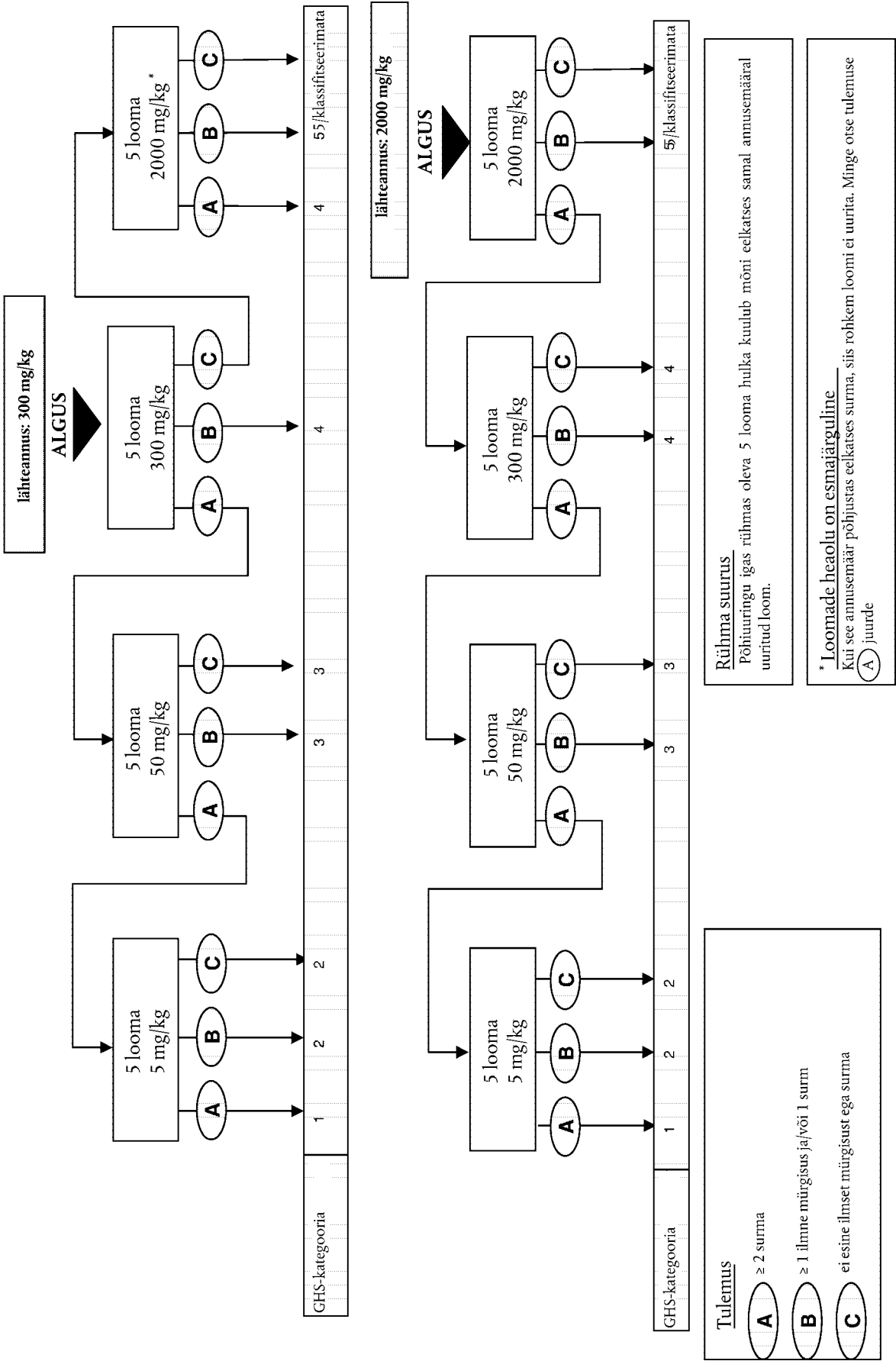
Rühma suurus

Põhiuuringu igas rühmas oleva 5 looma hulka kuulub mõni eelkatses samal annusemääral uuritud loom.

*** Loomade heaolu on esmajärguline**

Kui see annusemäär põhjustas eelkatses surma, siis rohkem loomi ei uurita. Minge otse tulemuse (A) juurde

2. LISA: PÕHIUURINGU VOOSKEEM



LISA 3

KRITEERIUMID SELLISTE KATSEAINETE KLASSIFITSEERIMISE JAOKS, MILLE KORRAL OODATAVAD LD₅₀ VÄÄRTUSED ÜLETAVAD 2 000 MG/KG JA MIDA EI OLE VAJA UURIDA

Ohukategooriat 5 käsitlevad kriteeriumid on ette nähtud selliste katseainete identifitseerimiseks, mille korral on ägeda mürgisuse oht suhteliselt madal, kuid mis teatud tingimustel võivad ohustada tundlikke populatsioone. Nimetatud ainete LD₅₀-väärtused on oodatavalt vahemikus 2 000–5 000 mg/kg suu- või nahakaudsel manustamisel või samaväärsete annustena muude manustamisviiside korral. Katseained võidakse klassifitseerida ohukategooriasse, mis on määratletud tingimusega: 2 000 mg/kg < LD₅₀ < 5 000 mg/kg (GHS-kategooria 5), järgmistel juhtudel:

- a) kui on suunatud nimetatud kategooriasse lisas 2 toodud mis tahes katsekava korral, mis põhineb surmajuhutimisel.
- b) kui on juba olemas usaldusväärsed tõendid, mis näitavad, et LD₅₀ väärtus asub kategooriale 5 vastavas vahemikus; või muud loomauuringud või toksilised mõjud inimestel osutavad sellele, et ainel on vahetu tähtsus inimese tervisele.
- c) andmete ekstrapoleerimise, hindamise või mõõtmise alusel, kui määramine ohtlikumasse kategooriasse ei ole põhjendatud, ja
 - usaldusväärse teabe olemasolul oluliste toksiliste mõjude kohta inimestele, või
 - kui täheldatakse suuremat suukaudse manustamisega katsetes kuni kategooriale 4 vastavate väärtusteni, või
 - kui ekspertarvamus kinnitab mürgisuse olulisi kliinilisi tunnuseid katsetamisel kuni kategooriale 4 vastavate väärtusteni, välja arvatud kõhulahtisus, piloereksioon või hoolitsemata välimus, või
 - kui ekspertarvamus kinnitab usaldusväärset teavet võimalike märkimisväärsede ägedate mõjude kohta muude loomauuringute põhjal.

KATSETAMINE 2 000 MG/KG ÜLETAVATE ANNUSTEGA

Maksimaalset kindlat annust 5 000 mg/kg võidakse kasutada erandkorras või siis, kui see on põhjendatud konkreetsete normatiivsete vajadustega. Tunnistades vajadust kaitsta loomade heaolu, ei kiideta katsetamist annustega 5 000 mg/kg heaks ja seda kasutatakse üksnes siis, kui on suur tõenäosus selleks, et sellise katse tulemused oleks otseselt seotud loomade või inimeste tervise kaitsega (9).

Eeluuring

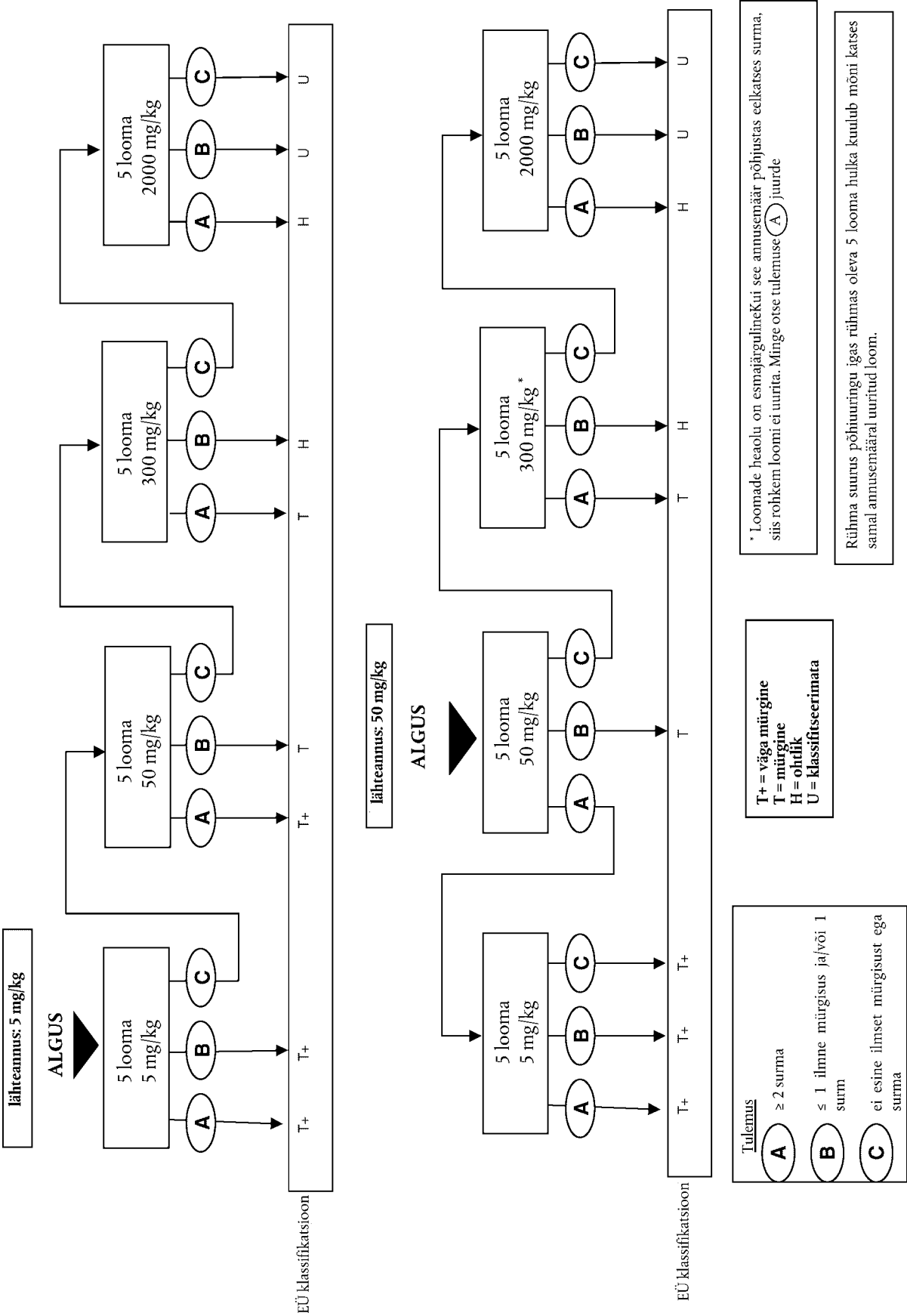
Lisas 1 esitatud järjestamist reguleerivate otsuste eeskirju laiendatakse annusemäära 5 000 mg/kg kohta. Seetõttu, kui kasutatakse eeluuringus lähteannusena 5 000 mg/kg, eeldab tulemus A (surm) teise looma korral katse tegemist annusega 2 000 mg/kg; tulemused B ja C (ilmne mürgisus või ei esine mürgisust) lubavad valida põhiuuringus lähteannuseks 5 000 mg/kg. Analooiliselt, kui lähteannusena kasutatakse 5 000 mg/kg erinevat annust, jätkatakse katset kuni annuseni 5 000 mg/kg sellisel juhul, kui annusega 2 000 mg/kg on tulemus B või C. Kui annusega 5 000 mg/kg on tulemuseks A, on põhiuuringus lähteannuseks 2 000 mg/kg. Kui tulemuseks saadaks B ja C, on põhiuuringus alldoosiks lähteannuseks 5 000 mg/kg.

Põhiuuring

Lisas 2 esitatud järjestamist reguleerivate otsuste eeskirju laiendatakse annusemäära 5 000 mg/kg kohta. Seetõttu, kui kasutatakse põhiuuringus lähteannusena 5 000 mg/kg, eeldab tulemus A (≥ 2 surma) teise rühmaga katse tegemist annusega 2 000 mg/kg; tulemuste B (ilmne mürgisus ja/või ≤ 1 surm) või C (ei esine mürgisust) puhul on tulemuseks see, et ainet ei klassifitseerita vastavalt GHS-ile. Analooiliselt, kui lähteannusena kasutatakse 5 000 mg/kg erinevat annust, jätkatakse katset kuni annuseni 5 000 mg/kg sellisel juhul, kui annusega 2 000 mg/kg on tulemus C. Kui annusega 5 000 mg/kg on tulemuseks A, klassifitseeritakse aine GHS 5. kategooriasse. Tulemuste B või C puhul jääb aine klassifitseerimata.

LISA 4

KATSEMEETOD B.1a – EÜ süsteemi kohased klassifitseerimisjuhised, mida kasutatakse üleminekuperioodil kuni globaalselt harmoneeritud süsteemi (GHS) täieliku rakendamiseni (viites (8))



Tulemus

A

B

C

≥ 2 surma

≤ 1 ilmne mürgisus ja/või 1 surm

ei esine ilmset mürgisust ega surma

T+ = väga mürgine

T = mürgine

H = ohtlik

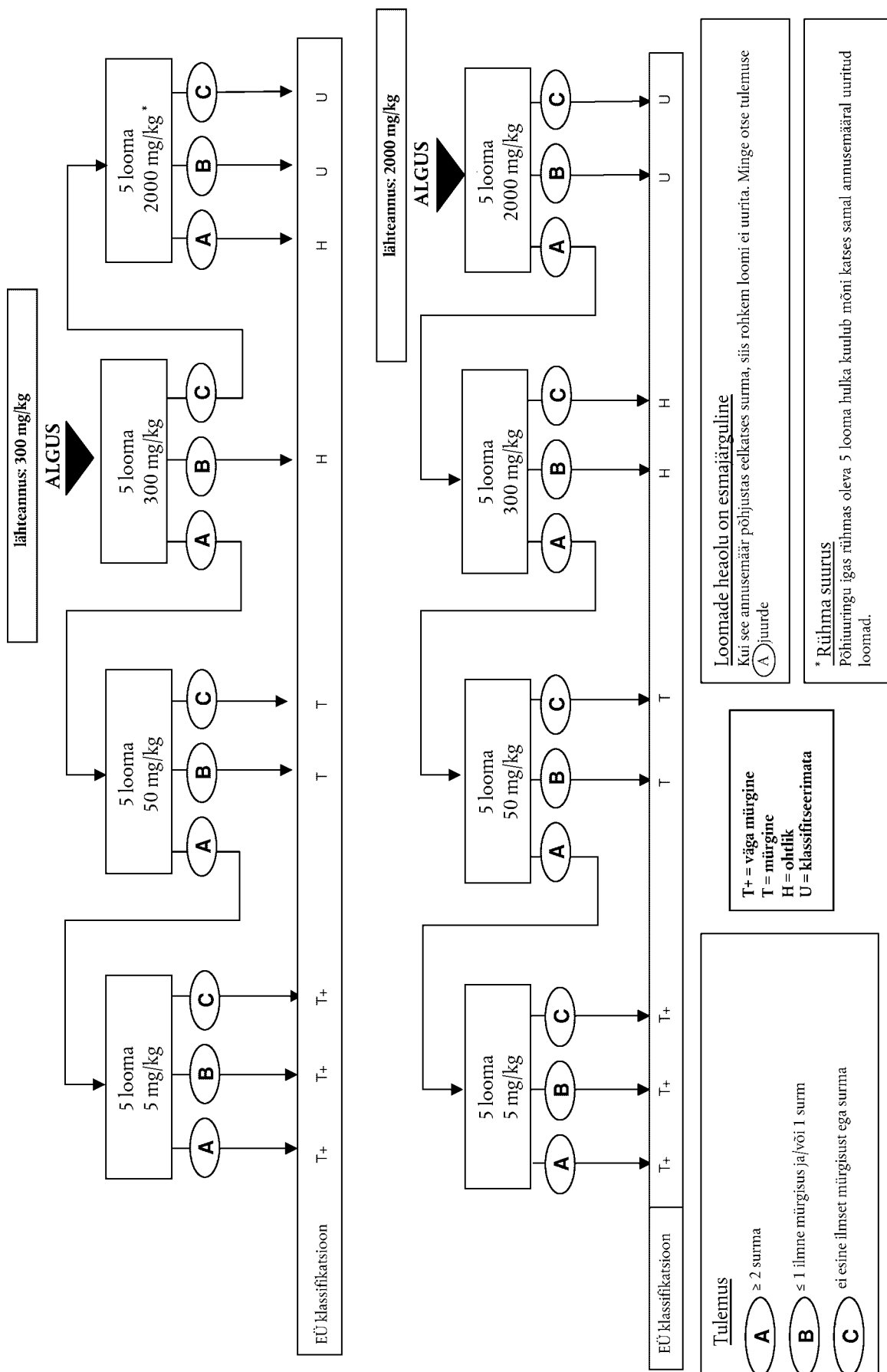
U = klassifitseerimata

* Loomade heaolu on esmajärguline kui see annusemäär põhjustas eelkatses surma, siis rohkem loomi ei uurita. Minge otse tulemuse (A) juurde

Rühma suurus põhineb igas rühmas oleva 5 looma hulka kuulub mõni katses samal annusemääral uuritud loom.

LISA 4

KATSEMETOD B.1a – EÜ süsteemi kohased klassifitseerimisjuhised, mida kasutatakse üleminekuperioodil kuni globaalselt harmoneeritud süsteemi (GHS) täieliku rakendamiseni (viites (8))



LISA 2C

“B.lb ÄGE SUUKAUDNE MÜRGISUS – ÄGEDA MÜRGISUSASTME MEETOD**1. MEETOD**

Käesolev katsemeetod on samaväärne OECD TG 423-ga (2001).

1.1 SISSEJUHATUS

Käesolevas katses sätestatud ägeda mürgisusastme meetod (1) on astmeline meetod, mille igal etapil kasutatakse 3 samast soost looma. Olenevalt loomade suremusest ja/või sellest, kas loomad on suremas, on katseaine ägeda mürgisuse hindamiseks vaja keskmiselt 2–4 etappi. Käesolev protseduur on korratav, selles kasutatakse väga vähe loomi. Selle abil võidakse järjestada ained sarnaselt muudele ägeda mürgisuse katsemeetoditele. Ägeda mürgisusastme meetod põhineb biomeetrilistel hindamistel (2)(3)(4)(5), kus kasutatakse kindlaid annuseid, mis on üksteisest piisavalt eraldatud aine klassifitseerimise eesmärgil ja ohu hindamiseks. 1996. aastal vastuvõetud meetodit valideeriti ulatuslikult *in vivo*, võrreldes kirjandusest saadud LD₅₀- väärtusi käsitlevaid andmeid nii riiklikul (6) kui ka rahvusvahelisel tasandil (7).

Juhised antud eesmärgi saavutamiseks kõige sobivama katsemeetodi valimiseks võib leida ägeda suukaudse mürgisuse katseid käsitlevast (8) juhisdokumendist. Nimetatud juhisdokument sisaldab samuti täiendavat teavet B.lb katsemeetodi läbiviimise ja tõlgendamise kohta.

Katseaineid ei ole vaja manustada annustes, mis teadaolevalt põhjustavad märkimisväärset valu ja kannatusi sööbiva või tugeva ärritava toimete tõttu. Suremas olevad loomad ja loomad, kes kannatavad ilmselt valu või kellel ilmnevad tõsiste või kestvate kannatuste tunnused, tuleks surmata humaanselt; need loomad võetakse arvesse katsetulemuste tõlgendamisel samamoodi nagu katse käigus surnud loomi. Eraldi juhisdokumendis (9) on esitatud kriteeriumid, mille alusel tehakse otsus suremas olevate või tõsiselt kannatavate loomade surmamise kohta, ning juhised prognoositava või ähvardava surma äratundmiseks.

Meetod kasutab ettemääratud annuseid ja tulemused võimaldavad aineid järjestada ja klassifitseerida vastavalt ägedat mürgisust põhjustavate kemikaalide klassifitseerimist käsitlevale globaalselt harmoneeritud süsteemile (10).

Põhimõtteliselt ei ole meetod ette nähtud võimaldama arvutada täpset LD₅₀-annust, kuid võimaldab kindlaks määrata määratud kokkupuutevahemikku, kus suremus on eeldatav, kuna käesoleva katse põhipunkt on endiselt see, et osa loomi sureb. Meetod võimaldab kindlaks määrata LD₅₀-väärtuse üksnes siis, kui vähemalt kaks annust põhjustavad suremuse, mis on 0 %-st suurem ja 100 %-st madalam. Tänu ettemääratud annuste valikule sõltumata katseainest, ja klassifitseerimise selgelt väljendatud seosele erinevas seisundis täheldatud loomade arvuga on laborite aruanded järjepidevamad ja korratavamad.

Katselaboratoorium võtab arvesse kogu katseaine kohta kättesaadava teabe enne uuringu tegemist. Selline teave sisaldab aine nimetust ja keemilist struktuuri; selle füüsikalise-keemilise omadusi; muude ainetega *in vitro* või *in vivo* tehtud mürgisuskatsete tulemusi; struktuurilt sarnaste ainete toksikoloogilisi andmeid ja aine eeldatavat otstarvet. Selline teave on vajalik kõikide asjaosaliste veenmiseks, et katse on tähtis inimeste tervise kaitsmiseks, ja aitab valida sobivat lähteannust.

1.2. MÕISTED

Äge suukaudne mürgisus – viitab sellistele kahjulikele mõjudele, mis ilmnevad pärast ainet on suukaudselt manustamist ühekordse annuse või seeriaviisiliste annustena 24 tunni jooksul.

Edasilükkunud surm – loom ei sure ega näi olevat suremas 48 tunni jooksul, kuid sureb hiljem, 14-päevase jälgimisperioodi jooksul.

Annus – manustatava katseaine kogus. Annust väljendatakse katseaine massina katselooma massiühiku kohta (nt mg/kg).

GHS – Globally Harmonised Classification System for Chemical Substances and Mixtures (keemiliste ainete ja segude globaalselt harmoneeritud klassifitseerimissüsteem). Ühistegevus, milles osalevad OECD (inimeste tervis ja keskkond), ohtlike ainete vedu käsitlev ÜRO eksperdikomitee (füüsikalise-keemilised omadused) ja ILO (ohtudest teavitamine) ning mida koordineerib kemikaalide mõistlikku haldamist käsitlev organisatsioonidevaheline programm (IOMC).

Ähvardav surm – loom on suremas või sureb tõenäoliselt enne järgmist kavandatud jälgimisperioodi. Näriksel võiks sellisele seisundile viitavateks märkideks olla krambid, küüli magamine, loidus ja värin (Vt üksikasjalikumaid andmeid humaanseid lõpetamiskriteeriume käsitlevas juhisdokumendis (9)).

LD₅₀ (surmava suukaudse annuse mediaan) – aine statistiliselt määratletud ühekordne annus, mis tõenäoliselt põhjustab suukaudselt manustamisel surma 50 %-l loomadest. LD₅₀ väärtust väljendatakse katseaine massina katselooma massiühiku kohta (mg/kg).

Piirannus – vastab katses kasutatavale maksimaalsele annusele (2 000 või 5 000 mg/kg).

Surmaeelne seisund – loomad, kes on suremas või kes ei suuda ellu jääda ravist hoolimata (vt üksikasjalikumaid andmeid humaanseid lõpetamiskriteeriume käsitlevas juhisdokumendis (9)).

Ennustatav surm – selliste kliiniliste tunnuste olemasolu, mis viitavad sellele, et surm saabub teatud aja möödumisel enne katse kavandatavat lõppu; näiteks suutmatus tarbida vett või toitu. (vt üksikasjalikumaid andmeid humaanseid lõpetamiskriteeriume käsitlevas juhisdokumendis (9)).

1.3 KATSE PÕHIMÕTE

Tuginedes protseduurile, mille kohaselt kasutatakse igal etapil minimaalset arvu loomi, on katse põhimõtteks saada aine klassifitseerimiseks piisavalt teavet katseaine ägeda mürgisuse kohta. Ainet manustatakse katseloomade rühmale suukaudselt ühe kindlaksmääratud doosina. Ainet katsetatakse etapiviisiliselt, igal etapil kasutatakse kolme ühest soost looma (tavaliselt emaslooma). Ühendiga seotud suremuse puudumine või esinemine loomadel, kellele ühel etapil annustati ainet, määrab kindlaks järgmise etapi, s.t:

— lisakatseid ei ole vaja,

— aine sama annus manustatakse kolmele täiendavale loomale,

— ainet manustatakse vastavalt vahetult järgmisele või eelmisele annusemäärale kolmele täiendavale loomale.

Katseprotseduuri üksikasju on kirjeldatud lisas 1. Meetod võimaldab langetada otsuse seoses katseaine klassifitseerimisega ühte mürgisuse kategooriasse, mis on määratletud kindlaksmääratud LD₅₀ piirväärtuse põhjal.

1.4 MEETODI KIRJELDUS

1.4.1 Loomaliikide valik

Eelistatud näriliste liik on rotid, kuigi võib kasutada ka näriliste teisi liike. Tavaliselt kasutatakse emasloomi (9). Selle põhjuseks on, et tavapäraste LD₅₀ katseid käsitlevad kirjandusülevaated näitavad, et sugupoolte tundlikkuses on vähe erinevusi, kuid neil juhtudel, kui on erinevusi täheldatud, on emasloomad üldiselt veidi tundlikumad (11). Kui struktuurselt sarnaste kemikaalide toksikoloogilisi või toksikokineetilisi omadusi käsitlevatest andmetest nähtub, et isasloomad on tõenäoliselt tundlikumad, siis kasutatakse neid. Kui katse viiakse läbi isasloomadega, tuleks esitada piisav põhjendus.

Kasutatakse noorte tervete täiskasvanud loomade enimkasutatavaid laboritüvesid. Emasloomad ei tohi olla poeginud ega tiined. Iga loom peaks annustamise alustamisel olema 8-12 nädalat vana ning tema mass ei tohiks erineda rohkem kui $\pm 20\%$ varem annuse saanud loomade keskmisest massist.

1.4.2 Loomade pidamise ja toitmise tingimused

Loomade katseruumi temperatuur peaks olema 22 °C (± 3 °C). Kuigi suhteline niiskus peaks olema vähemalt 30 % ja soovitatavalt mitte üle 70 %, välja arvatud ruumi koristamise aja, kui see peaks olema vahemikus 50–60 %. Valgustus peaks olema kunstlik, järjestus on selline – 12 tundi valgust, 12 tundi pimedust. Toitmisel võib kasutada tavapäraselt labori toiduvalikut koos piiramatul hulgal joogiveega. Loomad võivad grupeerida puuridesse annuse põhjal, kuid puuris olevate loomade arv ei tohiks takistada iga looma selget jälgimist.

1.4.3 Loomade ettevalmistamine

Loomad valitakse juhuvaliku teel, tähistatakse individuaalse identifitseerimise jaoks ning hoitakse oma puurides vähemalt 5 päeva enne annustamise alustamist, et võimaldada neil kohaneda laboritingimustega.

1.4.4 Annuste valmistamine

Üldiselt manustatakse katseaineid kasutatavate annuste vahemikus konstantses mahus nii, et muutub annustatava valmistise kontsentratsioon. Kui uuritakse vedelat lõppsaadust või segu, võib lahjendamata katseaine kasutamine, s.t konstantse kontsentratsiooni juures, olla siiski olulisem nimetatud aine hilisemal riskianalüüsil, ja see on mõnede reguleerivate asutuste nõue. Mõlemal juhul ei tohi ületada manustamisel annuste suurimat mahtu. Vedeliku suurim ühekordselt manustatav maht sõltub katselooma suurusest. Näriliste puhul ei tohiks maht tavaliselt ületada 1 ml 100 g kehamassi kohta: vesilahuste puhul võib siiski manustada 2 ml 100 g kehamassi kohta. Annuse valmistise koostamiseks on soovitatav võimaluse korral kasutada vesilahust/suspensiooni/emulsiooni, tähtsuse järjekorras oleks järjestus järgmine lahus/suspensioon/emulsioon õlis (nt maisiõli) ja seejärel muudel kandeainetel põhinev lahus. Veest erinevate kandeainete puhul peaks kandeaine toksikoloogilised omadused olema teada. Annused tuleb valmistada ette natuke aega enne manustamist, välja arvatud juhul, kui valmistise stabiilsus sellel ajavahemikul, mil seda kasutatakse, on teada ja näib aktsepteeritav.

1.5 PROTSEDUUR

1.5.1 Annuste manustamine

Katseainet manustatakse ühekordse annusena söögitoru kaudu või sobiva intubeerimise kanüüli abil. Erandkorras, kui ühekordne annus ei ole võimalik, annust manustada väiksemates osades kuni 24 tunni jooksul.

Loomad peaksid enne doosi manustamist paastuma (nt rotte hoitakse söömata terve öö ja hiiri 3–4 tundi, üksnes vesi on saadaval). Paastumise järel loomi kaalutakse ja katseainet manustatakse. Pärast aine manustamist võib hoida rotte söömata veel 3–4 tundi ja hiiri 1–2 tundi. Kui annust manustatakse osadena ajavahemiku jooksul, võib sõltuvalt ajavahemiku pikkusest osutada vajalikuks anda loomadele toitu ja vett.

1.5.2 Loomade arv ja annusemäärad

Igal etapil kasutatakse kolme looma. Lähteannusena kasutatav annusemäär valitakse üks neljast kindlast suurusest – 5, 50, 300 ja 2 000 mg/kehamassi kg. Lähteannuse määr peaks olema sellise väärtusega, mis kutsub suurima tõenäosusega esile suuremat mõnede loomade hulgas, kellele ainet manustati. Lisas 1 toodud vooskeemid kirjeldavad protseduure, mida tuleks järgida iga lähteannuse puhul. Lisaks sellele antakse lisas 4 juhiseid EL süsteemi kohase klassifitseerimise kohta enne uue GHS-i kasutuselevõttu.

Kui olemasolev teave kinnitab, et suremus on ebatõenäoline suurima algdoosi taseme juures (2 000 mg/kg kehamassi kohta, tuleks läbi viia piirkatse. Kui puudub teave uuritava aine kohta, soovitatakse loomade heaolu tagamiseks kasutada algdoosina 300 mg/kg kehamassi kohta.

Katserühmadele annustamiste ajavahemik määratakse kindlaks mürgisustunnuste algushetke, kestuse ja raskuse abil. Järgmise annuse manustamist loomadele tuleb edasi lükata hetkeni, kuni juba annuse saanud loomade ellujäämine on kindel.

Maksimaalset kindla annuse määra 5 000 mg/kg võidakse kasutada erandkorras ja ainult siis, kui see on põhjendatud konkreetsete normatiivsete vajadustega (vt lisa 2). Loomade heaolu pärast ei ole soositud loomkatsete tegemisel GHS-kategooria 5 (2 000–5 000 mg/kg) annus ja seda tuleks kasutada üksnes siis, kui on eriti tõenäoline, et sellise katse tulemustel on otsene tähtsus inimeste ja loomade tervise või keskkonna kaitsmisel.

1.5.3 Piirkatse

Piirkatset kasutatakse peamiselt olukordades, kus eksperimentaatoril on teavet selle kohta, et katsematerjal ei ole tõenäoliselt mürgine, s.t selle mürgisus ületab üksnes normatiivseid piirannuseid. Teavet katsematerjali mürgisuse kohta võib saada sarnaseid uuritud ühendeid, segusid või tooteid käsitlevatest teadmistest, võttes arvesse toksikoloogiliselt oluliste koostisosade olemust ja protsendimäära. Sellistel juhtudel, kui on vähe teavet mürgisuse kohta või see puudub üldse või mil katsematerjal on eeldatavasti mürgine, tuleks sooritada põhikatse.

Piirkatse võidakse teha ühel annusemääral (2 000 mg/kg kehamassi kohta) kuue loomaga (kolm looma igal etapil). Erandkorras võib piirkatse teha ühel annusemääral (5 000 mg/kg) kolme loomaga (vt lisa 2). Kui esineb katseainega seotud suremust, võib sooritada lisakatseid aste võrra madalama annusemääraga.

1.6 VAATLUSED

Loomi jälgitakse individuaalselt pärast annustamist vähemalt esimese 30 minuti jooksul, perioodiliselt esimese 24 tunni jooksul, erilist tähelepanu pööratakse esimese 4 tunni jooksul ja seejärel iga päev kokku 14 päeva jooksul, välja arvatud juhul, kui loomad tuleb kõrvaldada uuringust ja surmata humaanselt loomade heaolu pärast või kui nad leitakse surnuna. Vaatluse kestust ei tuleks siiski järgalt määratleda. See tuleks kindlaks määrata toksiliste reaktsioonide, nende algushetke ja taastusperioodi pikkuse põhjal ja seda võib seepärast vajadusel pikendada. Mürgisuse nähtude ilmumise ja kadumise aeg on tähtis, kui on tendents, et mürgisusnähud võivad ilmneda hilistumisega (12). Kõik vaatlused registreeritakse süstemaatiliselt, säilitades iga looma kohta eraldi andmed.

Täiendavad vaatlused on vajalikud siis, kui loomadel on jätkuvalt mürgisuse tunnused. Vaatlused peaksid hõlmama muutusi nahal ja karvkattes, silmades ja limaskestades ning samuti muutusi hingamissüsteemis, vereringes, autonoomses ja kesknärvisüsteemis ning somatomotoorses tegevuses ja käitumises. Tähelepanu peaks olema suunatud värinate, krampide, süljevooluse, kõhulahtisuse, letargia, une ja kooma jälgimisele. Arvesse tuleks võtta humaansete lõpetamiskriteeriume käsitlevas juhisdokumendis (9) esitatud põhimõtteid ja kriteeriume. Suremas olevad loomad või loomad, kellel on tugev valu või tugeva kannatuse kestvad tunnused, tuleks surmata humansealt. Kui loomad surmatakse humansealt viisil või leitakse surnuna, tuleks surmaaeg võimalikult täpselt registreerida.

1.6.1 Kehamass

Iga looma mass tuleks määrata kindlaks veidi enne katseaine manustamist ja seejärel vähemalt kord nädalas. Massi muutused tuleks arvutada ja protokollida. Katse lõpus ellujäänud loomad kaalutakse ja siis surmatakse humansealt.

1.6.2 Patoloogia

Kõik katseloomad (kaasa arvatud need, kes surid katse käigus või kõrvaldatakse uuringust loomade heaolu tagamiseks) lahatakse. Kõik üldpatoloogilised muutused tuleks iga looma puhul protokollida. Esialgse annustamise järel 24 või enam tundi elus püsinud loomade üldpatoloogiliste muutustega organeid võidakse samuti uurida mikroskoopiliselt, kuna see võib anda kasulikku teavet.

2. TULEMUSED

Tulemused esitatakse iga üksiku looma kohta. Lisaks sellele tuleb kõik andmed esitada kokkuvõtlikult tabeli kujul, näidates ära iga katserühma puhul osalevate loomade arvu, mürgisusnähtudega loomade arvu, katse käigus surnud või humansealt põhjustel surmatud loomade arvu, iga looma surmaaaja, toksiliste mõjude ja nende ajalise kulu kirjelduse ja pöörduvuse ning lahangu tehtud leiud.

3. PROTOKOLL

3.1 Katseprotokoll

Katseprotokoll peab sisaldama vastavalt vajadusele järgmist teavet:

Katseaine:

- füüsikaline olek, puhtus ja vajaduse korral füüsikalis-keemilised omadused (kaasa arvatud isomeerumine);
- identifitseerimiseks vajalikud andmed, kaasa arvatud CASi number.

Kandaine (vajadusel):

- kandaine valiku põhjendus, kui see on veest erinev.

Katseloomad:

- kasutatud liigid/tüved,
- loomade mikrobioloogiline seisund, kui see on teada,
- loomade arv, vanus ja sugu (sh vajaduse korral põhjendus isasloomade kasutamise kohta emasloomade asemel),
- päritolu, pidamistingimused, toitumine jne.

Katsetingimused:

- katseaine valmistamise üksikasjad, sh üksikasjad manustatava aine füüsilise oleku kohta,
- katseaine manustamise üksikasjad, sh annuste mahud ja annustamise aeg,
- üksikasjalikud toidu ja vee kvaliteedi kohta (sh sööda tüüp/allikas, vee allikas),
- põhjendus lähteannuse valikuks.

Tulemused:

- tabelid iga looma (st loomad, kellel on mürgisustunnused, kaasa arvatud suremus, mõjude laad, ägedus ja kestus) reageerimise andmete ja annusemäärade kohta,
- tabelid kehamassi ja kehamassi muutuste kohta,
- iga looma mass annustamispäeval, seejärel nädalaste intervallidega ja surma- või surmamishetkel,
- surma kuupäev ja kellaeg juhul, kui loom sureb enne kavandatud surmamist,
- iga looma korral mürgisusnähtude algusaeg ja nende võimalik taandumine,
- iga looma lahanguleiud ja histopatoloogilised leiud, kui need on olemas.

Tulemuste arutlus ja tõlgendamine.

Järeldused.

4. VIITED

- (1) Roll R., Hofer-Bosse Th. And Kayser D. (1986). New Perspectives in Acute Toxicity Testing of Chemicals. Toxicol. Lett., Suppl. 31, 86.
- (2) Roll R., Riebschläger M., Mischke U. and Kayser D. (1989). Neue Wege zur Bestimmung der akuten Toxizität von Chemikalien. Bundesgesundheitsblatt 32, 336-341.
- (3) Diener W., Sichha L., Mischke U., Kayser D. and Schlede E. (1994). The Biometric Evaluation of the Acute-Toxic-Class Method (Oral). Arch. Toxicol. 68, 559-610.
- (4) Diener W., Mischke U., Kayser D. and Schlede E. (1995). The Biometric Evaluation of the OECD Modified Version of the Acute-Toxic-Class Method (Oral). Arch. Toxicol. 69, 729-734.
- (5) Diener W., and Schlede E. (1999) Acute Toxicity Class Methods: Alterations to LD/LC₅₀ Tests. ALTEX 16, 129-134.
- (6) Schlede E., Mischke U., Roll R. and Kayser D. (1992). A National Validation Study of the Acute-Toxic-Class Method - An Alternative to the LD₅₀ Test. Arch. Toxicol. 66, 455-470.
- (7) Schlede E., Mischke U., Diener W. and Kayser D. (1994). The International Validation Study of the Acute-Toxic-Class Method (Oral). Arch. Toxicol. 69, 659-670.
- (8) OECD (2001) Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment N. 24. Paris.
- (9) OECD (2000) Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment N 19.
- (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 in November 1998, Part 2, p. 11 [<http://webnetl.oecd.org/oecd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-documents-521-14-no-24-no-0,FF.html>].

-
- (11) Lipnick R L, Cotruvo, J A, Hill R N, Bruce R D, Stitzel K A, Walker A P, Chu I; Goddard M, Segal L, Springer J A and Myers R C (1995) Comparison of the Up-and Down, Conventional LD₅₀, and Fixed Dose Acute Toxicity Procedures. *Fd. Chem. Toxicol* 33, 223-231.
- (12) Chan P.K. and A.W. Hayes. (1994). Chap. 16. Acute Toxicity and Eye Irritancy. *Principles and Methods of Toxicology*. Third Edition. A.W. Hayes, Editor. Raven Press, Ltd., New York, USA."

LISA 1**PROTSEDUUR, MIDA JÄRGITAKSE IGA LÄHTEANNUSE PUHUL***ÜLDISED MÄRKUSED*

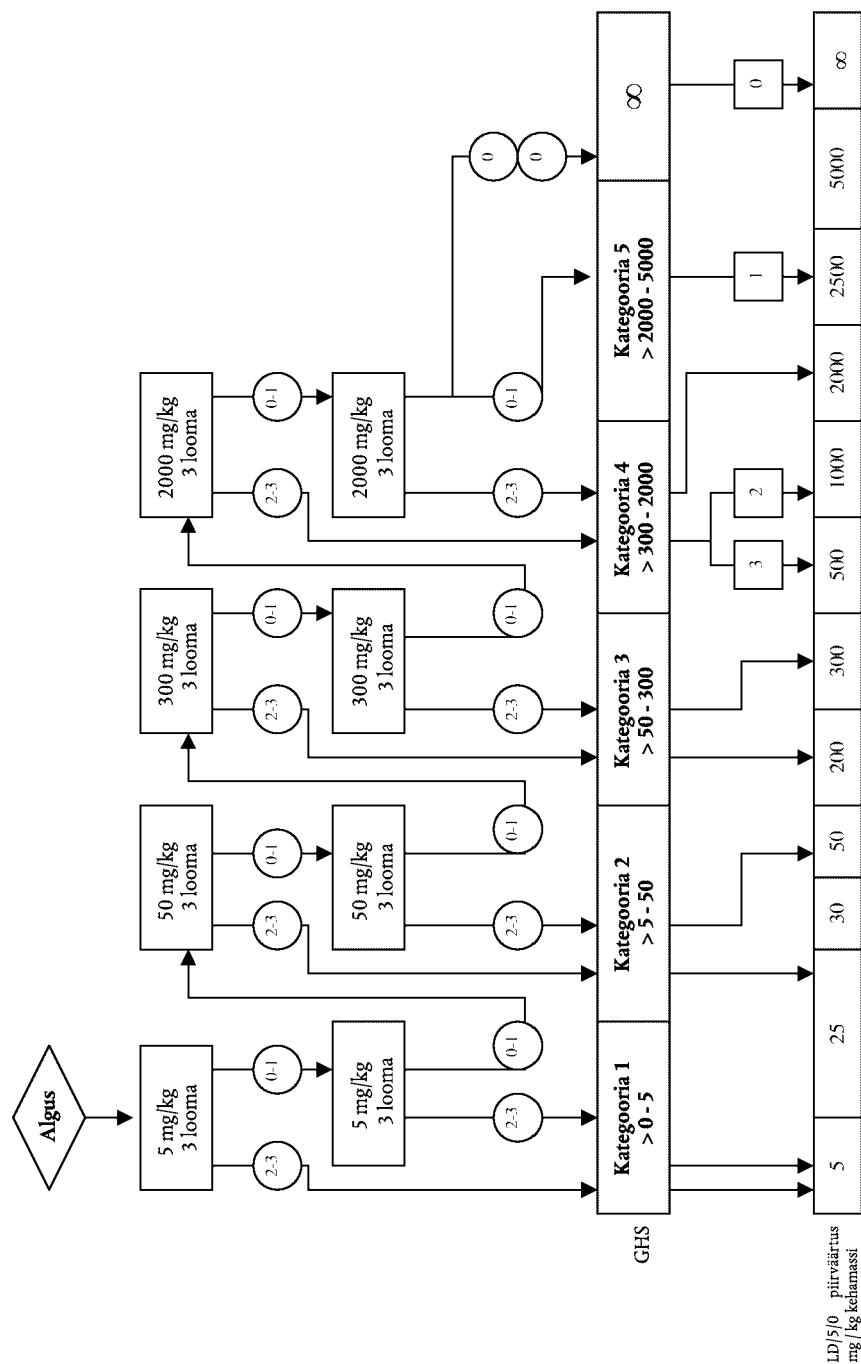
Käesolevas lisas toodud vastavad katsekavad selgitavad protseduuri, mida tuleb järgida iga lähteannuse puhul.

- lisa 1 a: lähteannus on 5 mg kg kehamassi kohta
- lisa 1 b: lähteannus on 50 mg kg kehamassi kohta
- lisa 1 c: lähteannus on 300 mg kg kehamassi kohta
- lisa 1 d: lähteannus on 2 000 mg kg kehamassi kohta

Humaanselt surmatud või surnud loomade arvust sõltuvalt toimitakse katseprotseduuris vastavalt nooltega näidatud suunale.

LISA 1A

KATSEPROTSEDUUR, LÄHTEANNUSE 5 MG KEHAMASSI KG KORRAL

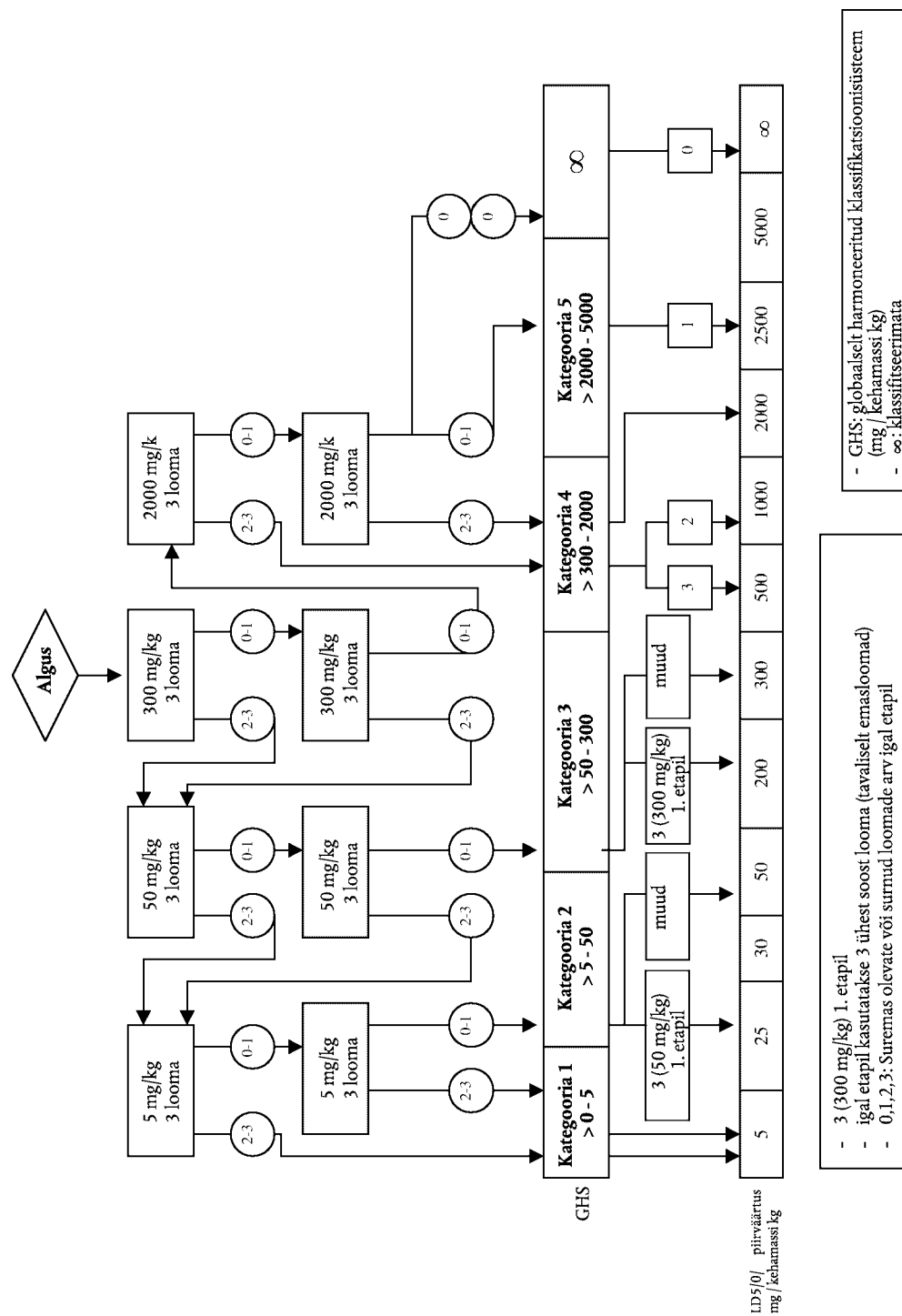


- igal etapil kasutatakse 3 tühest soost looma (tavaliselt emasloomad)
 - 0,1,2,3: Suremas olevate või surnud loomade arv igal etapil
 - GHS: globaalselt harmoneeritud klassifikatsioonistüsteem (mg / kg kehamaas)

- ∞: klassifitseerimata
 - katsetamine annusega 5000 mg / kehamaasi kg: vt lisa

LISA 1C

KATSEPROTSEDUUR LÄHTEANNUSE 300 MG KEHAMASSI KG KORRAL



LISA 2

KLASSIFITSEERIMISRITEERIUMID SELLISTE KATSEAINETE KORRAL, MILLE OODATAVAD LD₅₀ VÄÄRTUSED ÜLETAVAD 2 000 MG/KG JA MIDA EI OLE VAJA TESTIDA

Ohukategooriat 5 käsitlevad kriteeriumid on ette nähtud selliste katseainete identifitseerimiseks, mille korral on ägeda mürgisuse oht suhteliselt madal, kuid mis teatud tingimustel võivad ohustada tundlikke populatsioone. Nimetatud ainete korral on LD₅₀-väärtused oodatavalt vahemikus 2 000-5 000 mg/kg suu- või nahakaudsel manustamisel või samaväärsete annustena muude manustamisviiside puhul. Katseaine võidakse klassifitseerida ohukategooriasse, mis on määratletud tingimusega: 2 000 mg/kg < LD₅₀ < 5 000 mg/kg (GHS-kategooria 5), järgmistel juhtudel:

- a) kui on suunatud nimetatud kategooriasse lisas 2 toodud katsete tegemise mis tahes katsekava poolt, mis põhineb surmajuhtumitel.
- b) kui on juba olemas usaldusväärsed tõendid, mis näitavad, et LD₅₀ väärtus asub kategooriale 5 vastavas vahemikus; või muud loomauuringud või toksilised mõjud inimestel osutavad sellele, et ainel on vahetu tähtsus inimese tervisele.
- c) andmete ekstrapoleerimise, hindamise või mõõtmise alusel, kui määramine ohtlikumasse kategooriasse ei ole põhjendatud, ja
 - usaldusväärse teabe olemasolul oluliste toksiliste mõjude kohta inimestele, või
 - kui täheldatakse suuremat suukaudse manustamisega katsetes kuni kategooriale 4 vastavate väärtusteni, või
 - kui ekspertarvamus kinnitab mürgisuse olulisi kliinilisi tunnuseid katsetamisel kuni kategooriale 4 vastavate väärtusteni, välja arvatud kõhulahtisus, piloereksioon või hoolitsemata välimus, või
 - kui ekspertarvamus kinnitab usaldusväärset teavet võimalike märkimisväärsede ägedate mõjude kohta muude loomauuringute põhjal.

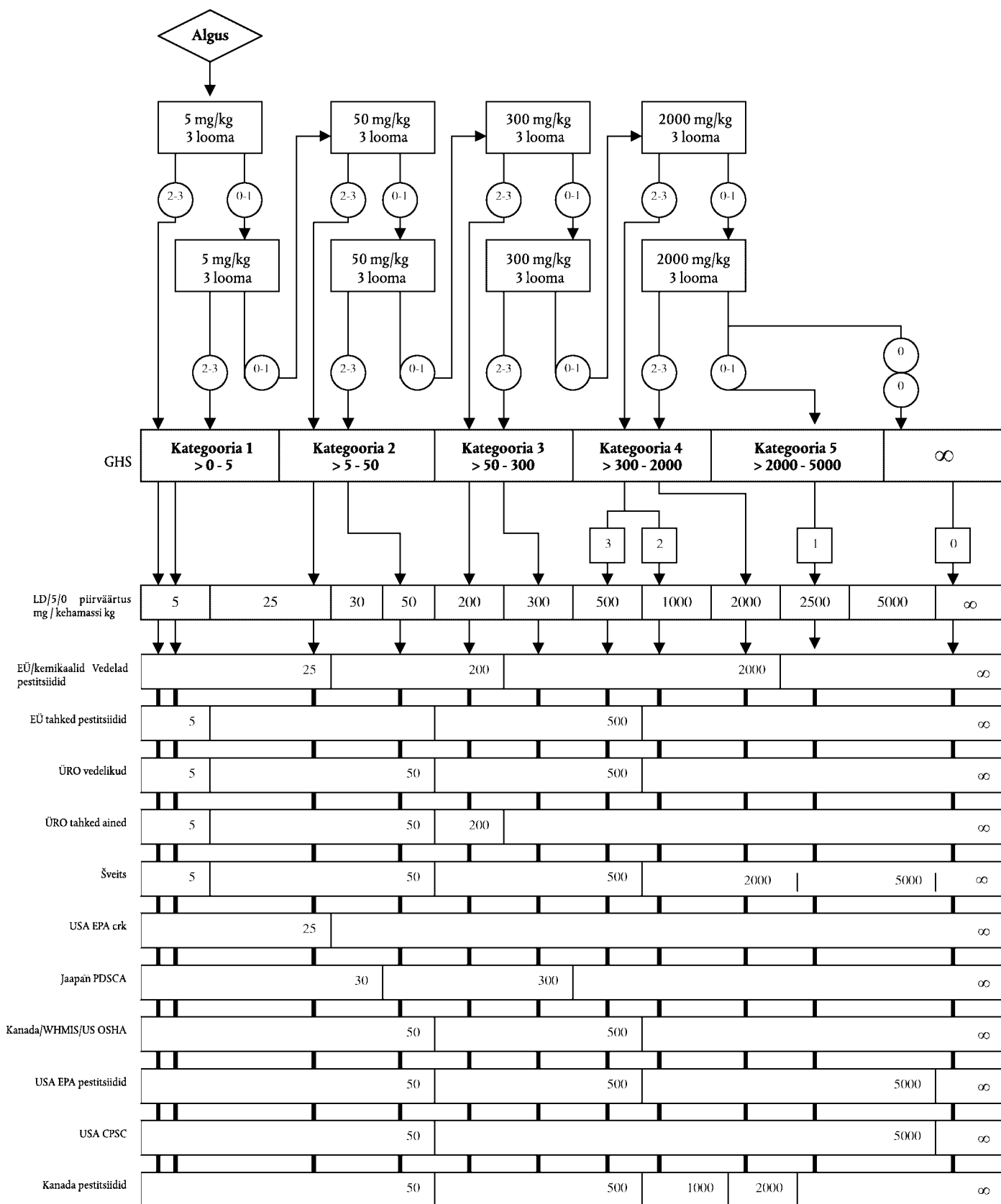
KATSETAMINE 2 000 MG/KG ÜLETAVATE ANNUSTEGA

Tunnistades vajadust kaitsta loomade heaolu, ei kiideta heaks loomkatsete tegemist kategooriale 5 vastavas vahemikus (5 000 mg/kg annustega) ja seda kasutatakse üksnes siis, kui on suur tõenäosus selleks, et sellise katse tulemused oleks otseselt seotud loomade või inimeste tervise kaitsega (10). Lisakatseid kõrgematel annusemääradel ei ole vaja teha.

Kui katse tegemine annusega 5 000 mg/kg on nõutav, vajatakse vaid ühte etappi (st kolme looma). Kui esimese annuse saanud loom sureb, jätkatakse 2 000 mg/kg doosi manustamist vastavalt lisas 1 toodud vooskeemidele. Kui esimene loom jääb ellu, manustatakse doosi ka kahele järgmisele loomale. Kui sureb vaid üks kolmest loomast, siis ületab LD₅₀ väärtus eeldatavalt 5 000 mg/kg. Kui mõlemad loomad surevad, jätkatakse manustamist annusega 2 000 mg/kg.

LISA 3

KATSEMEETOD B.1 b: EÜ süsteemi kohased klassifitseerimisjuhised, mida kasutatakse üleminekuperioodil kuni globaalselt harmoneeritud süsteemi (GHS) täieliku rakendamiseni (viite (8) alusel)

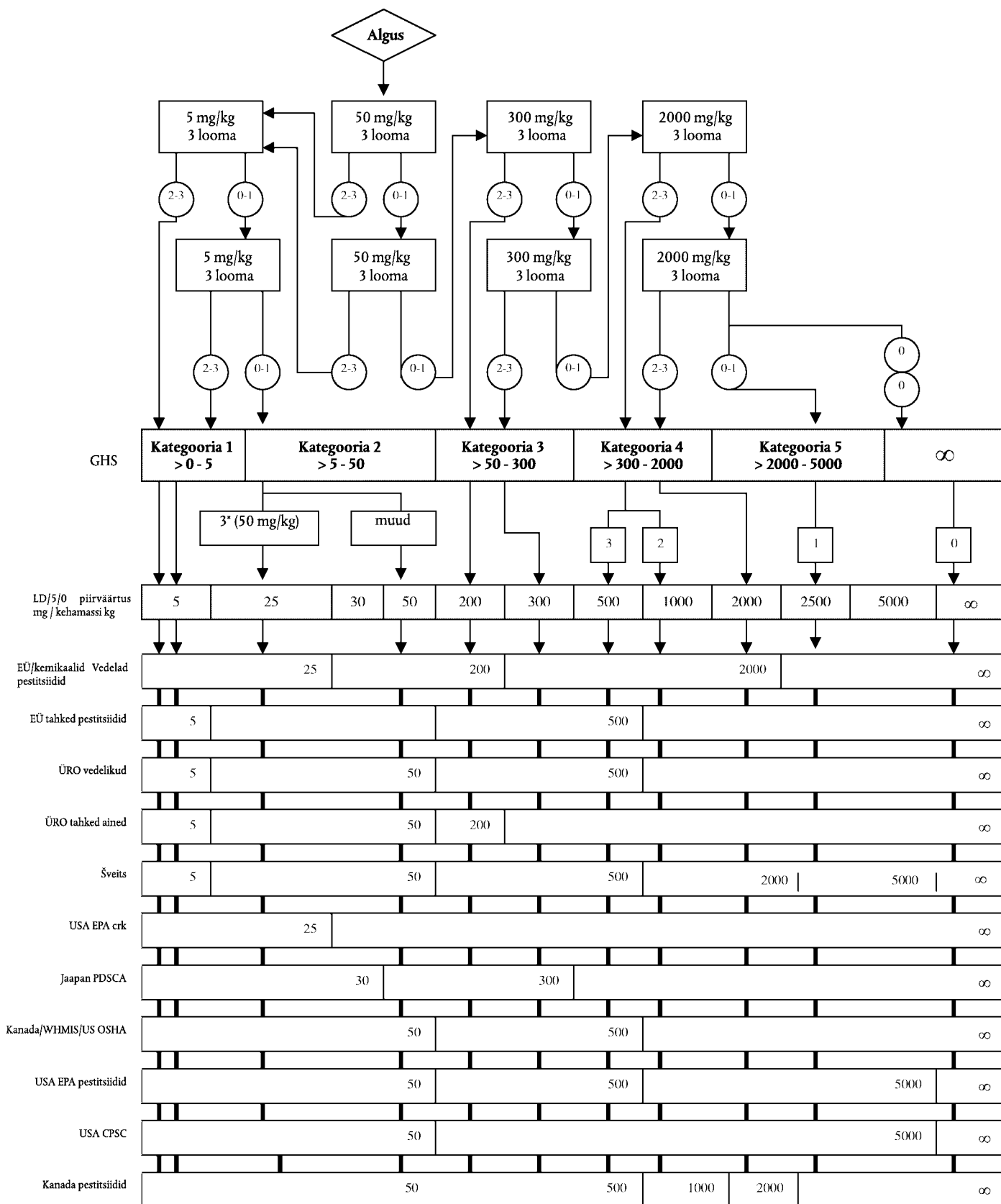


- igal etapil kasutatakse 3 ühest soost looma (tavaliselt emasloomad)
- 0,1,2,3: Suremas olevate või surnud loomade arv igal etapil

- ∞ : klassifitseerimata
- GHS: globaalselt harmoneeritud klassifikatsioonisüsteem (mg / kehamassi kg)

LISA 3 (jätkub 1)

KATSEMEETOD B.1 b: EÜ süsteemi kohased klassifitseerimisjuhised, mida kasutatakse ülemineku perioodil kuni globaalselt harmoneeritud süsteemi (GHS) täieliku rakendamiseni (viite (8) alusel)

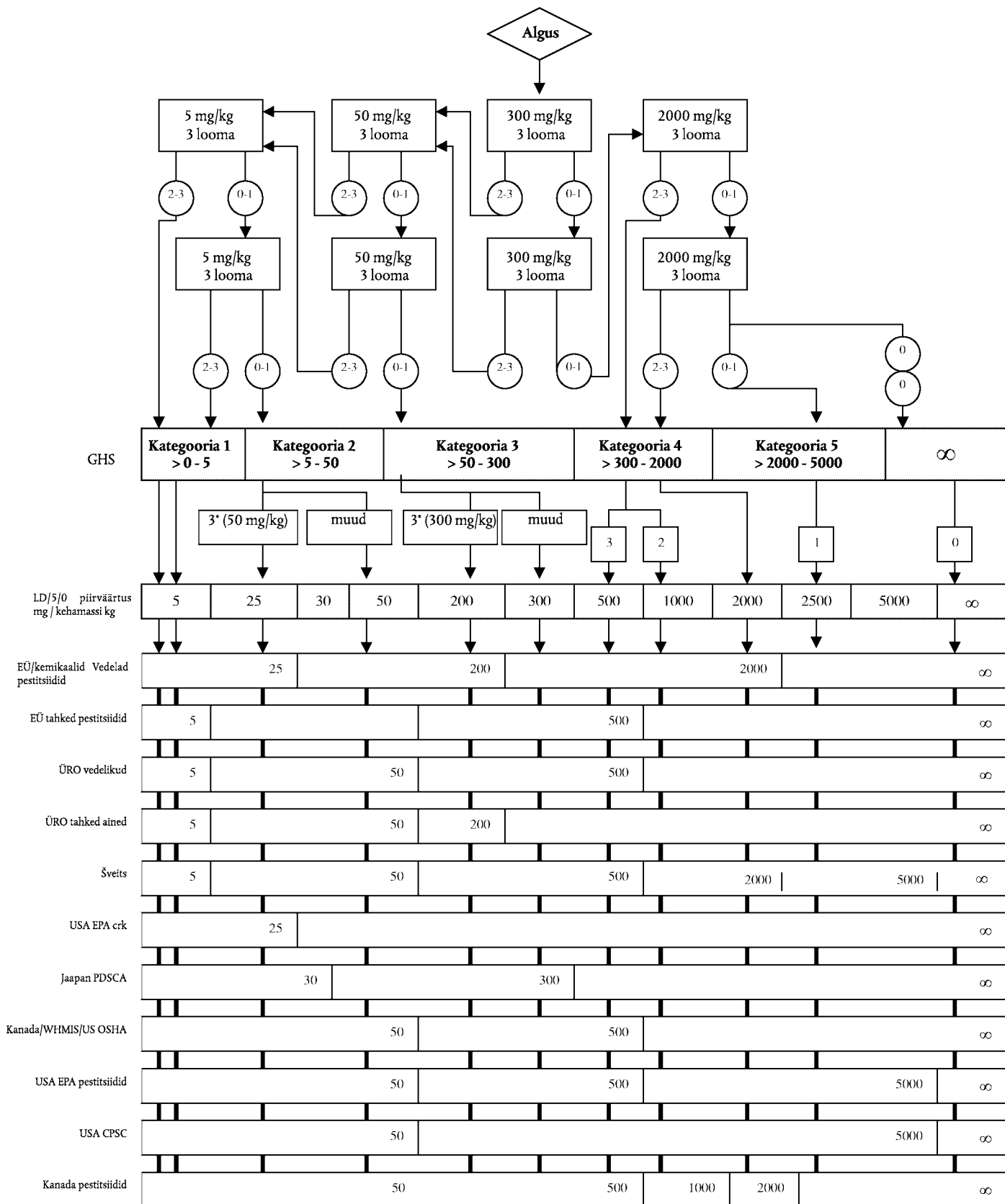


- igal etapil kasutatakse 3 ühest soost looma (tavaliselt emasloomad)
- 0,1,2,3: Suremas olevate või surnud loomade arv igal etapil

- ∞: klassifitseerimata
- *: esimesel etapil
- GHS: globaalselt harmoneeritud klassifikatsioonisüsteem (mg / kehamassi kg)

LISA 3 (jätkub 2)

KATSEMEETOD B.1 b: EÜ süsteemi kohased klassifitseerimisjuhised, mida kasutatakse ülemineku perioodil kuni globaalselt harmoneeritud süsteemi (GHS) täieliku rakendamiseni (viite (8) alusel)

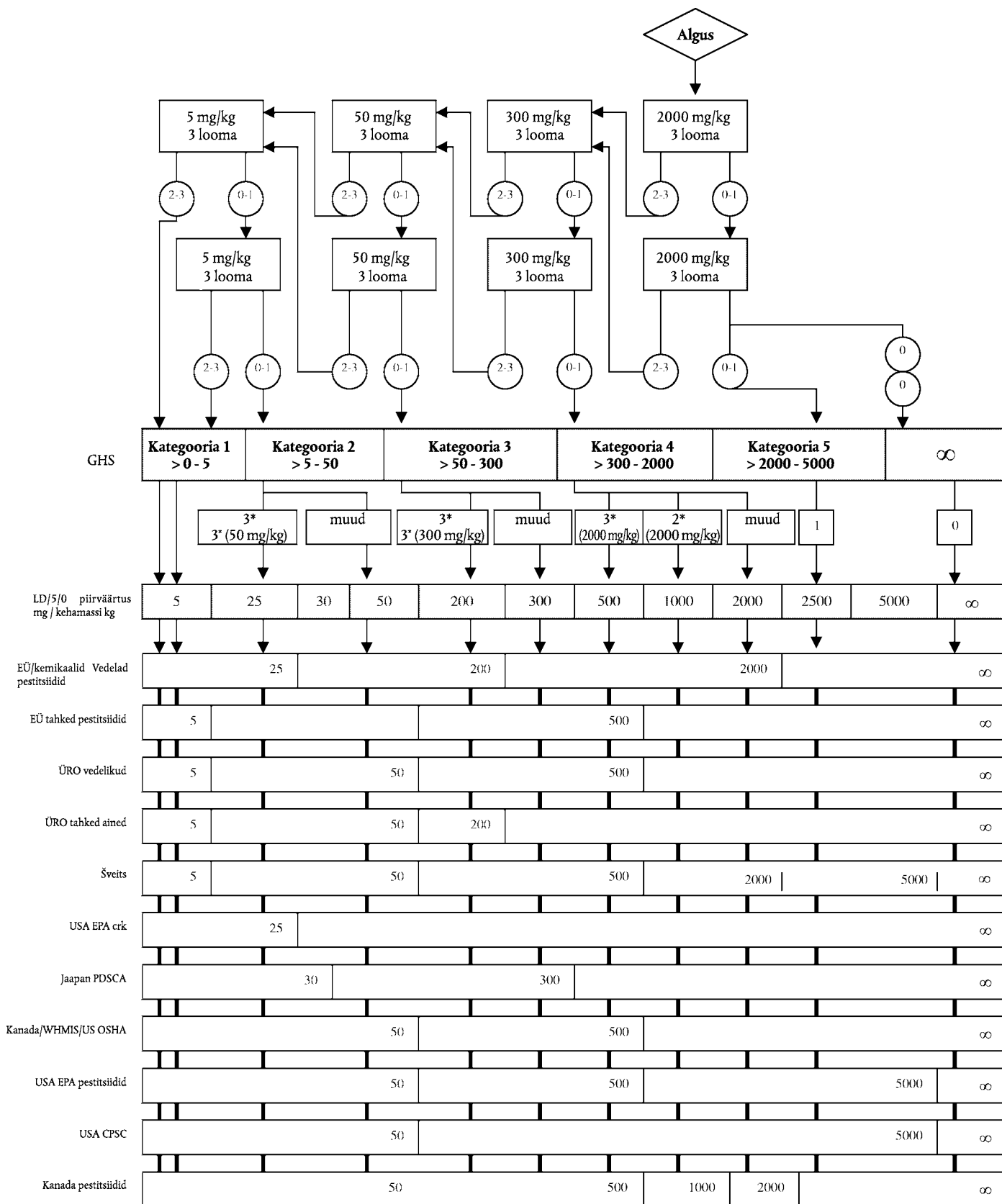


- igal etapil kasutatakse 3 ühest soost looma (tavaliselt emasloomad)
- 0,1,2,3: Suremas olevate või surnud loomade arv igal etapil

- ∞ : klassifitseerimata
- *: esimesel etapil
- GHS: globaalselt harmoneeritud klassifikatsioonisüsteem (mg / kehamassi kg)

LISA 3 (jätkub 3)

KATSEMEETOD B.1 b: EÜ süsteemi kohased klassifitseerimisjuhised, mida kasutatakse ülemineku perioodil kuni globaalselt harmoneeritud süsteemi (GHS) täieliku rakendamiseni (viite (8) alusel)



- igal etapil kasutatakse 3 ühest soost looma (tavaliselt emasloomad)
 - 0,1,2,3: Suremas olevate või surnud loomade arv igal etapil

- ∞: klassifitseerimata
 - *: esimesel etapil
 - GHS: globaalselt harmoneeritud klassifikatsioonisüsteem (mg / kehamassi kg)

LISA 2D

B.4. ÄGE MÜRGISUS: NAHAÄRRITUS/-SÖÖVITUS

1. MEETOD

Käesolev katsemeetod on samaväärne OECD TG 404-ga (2002).

1.1 SISSEJUHATUS

Käesoleva ajakohastatud meetodi ettevalmistamisel pööratakse eriliste tähelepanu võimalikele parandustele seoses loomade heaoluga ja kogu olemasoleva katseainet käsitleva teabe hindamisele, et vältida mittevajalikke katseid laboriloomadega. Käesoleva meetodi hulka kuulub soovitus, et enne kirjeldatud, aine söövitavust ja ärritavust uuriva *in vivo* katse tegemist analüüsitaks olemasolevate asjaomaste andmete osakaalu. Kui saadaolevad andmed on ebapiisavad, saab neid täiendada järjestikuste katsete tegemise abil (1). Katsete tegemise strateegia, mis on esitatud käesoleva meetodi lisas, hõlmab valideeritud ja heakskiidetud *in vitro* katsete sooritamist. Lisaks sellele soovitatakse vastavalt olukorrale, et *in vivo* algkatsetes kohaldatakse looma suhtes kolme katselappi järjestikku, mitte samaaegselt.

Nii mõistlike teaduslike meetodite kui ka loomade heaolu huvides ei tehta *in vivo* katseid enne, kui on hinnatud kogu kättesaadava katseaine võimalikku naha söövitamist/ärritamist käsitleva teabe osakaalu. Sellisteks andmeteks on tõendid varasematest inimeste ja/või laboriloomadega tehtud uurimustest, tõendid ühe või mitme struktuuriliselt samalaadse aine või selliste ainete segude põhjustatud söövituse ja ärrituse kohta, aine tugevale happesusele või leelisusele viitavad andmed (2)(3) ning valideeritud ja heakskiidetud *in vitro* või *ex vivo* katsete tulemused (4)(5)(5a). Käesolev analüüs peaks vähendama vajadust teha *in vivo* katseid selliste ainete suhtes, mille nahasöövitavuse ja -ärritavuse kohta on muudest uurimustest juba piisavalt tõendeid saadud.

Eelistatud järjestikuste katsete tegemise strateegia, mis hõlmab valideeritud ja heakskiidetud *in vitro* või *ex vivo* katsete sooritamist söövitavuse ja ärritavuse kohta, on esitatud käesoleva meetodi lisas. Strateegia töötati välja OECD seminaril (6), millest osavõtjad seda ühehäälselt soovitasid, ja see kiideti heaks soovitusliku katsestrateegiana keemiliste ainete klassifitseerimist käsitlevas globaalselt harmoneeritud süsteemis (GHS) (7). Soovitatakse, et nimetatud katsestrateegiat kasutataks enne *in vivo* katsete tegemist. Uute ainete katsetamisel on soovitatav etapiviisiline katsete tegemine teaduslikult usaldatavate andmete tootmiseks aine söövitavuse ja ärritavuse kohta. Olemasolevate ainete puhul, mille nahasöövitavuse ja -ärritavuse kohta ei ole piisavalt andmeid, tuleks strateegiat kasutada puuduvate andmete hankimiseks. Kui otsustatakse kasutada muud katsetamisstrateegiat või menetlust või mitte kasutada etapiviisilist katsete tegemist, siis tuleks seda otsust põhjendada.

Kui söövitavust või ärritavust ei saa kindlaks määrata järjestikuste katsete tegemise strateegia kohaselt osakaalu analüüsimise abil, tuleks kaaluda *in vivo* katset (vt lisa).

1.2 MÕISTED

Nahaärritus – pöörduva nahakahjustuse tekkimine kuni neli tunni jooksul pärast katseaine manustamist.

Nahasöövitus – pöördumatu nahakahjustuse, s.t nähtava marrasknahast pärisnahani ulatuva nekroosi tekkimine kuni nelja tunni jooksul pärast katseaine manustamist. Tüüpilised söövitusreaktsioonid on haavandid, verejooks, verised kärnad ning 14-päevase jälgimisperioodi lõpus naha heledaks muutumise tõttu värvimuutus, täielik karvakadu ja armid. Küsitavate kahjustuste hindamiseks tuleks kaaluda histopatoloogiat.

1.3 KATSEMEETODI PÕHIMÕTE

Uuritavat ainet manustatakse ühekordse annusena katselooma nahale, katselooma töötlemata kehapiinad toimivad kontrollina. Ärritavuse/söövitavuse astet konstateeritakse ja märgitakse täpsustatud intervallid ning seda astet kirjeldatakse mõjude hindamise täiendamiseks. Uurimus kestab niikaua, et vaadeldud mõjude pöördumist või pöördumatust saaks hinnata.

Loomad, kellel on jätkuvalt tugeva stressi ja/või valu tunnused igal katseetapil, tuleks humansest tappa ja seda võetakse aine hindamisel arvesse. Suremas olevate ja tugevalt kannatavate loomade humanse tapmise kriteeriumid on toodud viites (8).

1.4 KATSEMEETODI KIRJELDUS

1.4.1 In vivo katse ettevalmistamine

1.4.1 Loomaliikide valik

Eelistatud laboriloom on albiinoküülik, kasutatakse terveid noori täiskasvanud küülikuid. Muude liikide kasutamist tuleks põhjendada.

1.4.1.2 Loomade ettevalmistamine

Ligikaudu 24 tunni jooksul enne katset lõigatakse loomade seljaosa karvad lühikeseks. Tuleks vältida naha marrastamist ning kasutama peaks üksnes terveid, terve nahaga loomi.

Mõnedel küüliku liinidel esineb tihedaid karvalaike, mis on silmatorkavamad teatavatel aastaegadel. Selliseid tiheda karvastikuga kehapiindasid ei tohiks kasutada katsetamise kohana.

1.4.1.3 Loomade pidamise ja toitmise tingimused

Loomi hoitakse eraldi puurides. Loomade katseruumi temperatuur küülikutel peaks olema 20 °C ($\pm$ 3 °C). Kuigi suhteline niiskus peaks olema vähemalt 30 % ja soovitatavalt mitte üle 70 %, välja arvatud ruumi puhastamise ajal, mil see on 50–60 %. Valgustus peaks olema kunstlik, järjestus on selline – 12 tundi valgust, 12 tundi pimedust. Toitmisel võib kasutada tavapärasest labori toiduvalikut koos piiramatul hulgal joogiveega.

1.4.2 Katsemenetlus

1.4.2.1 Katseaine manustamine

Katseainet tuleks panna väikesele nahapiinnale (ligikaudu 6 cm²) ja see kaetakse marlilapiga, mis kinnitatakse nahka mitteärritava teibiga. Kui ainet ei ole võimalik otse peale kanda (nt vedelikud või mõned pastad), kantakse katseaine esmalt marlilapile, mis seejärel asetatakse nahale. Lappi hoitakse õrnalt vastu nahka sobiva, pooltihke sideme abil kogu mõjuaja. Kui katseaine kantakse lapile, tuleks see lapp kinnitada nahale selliselt, et aine puutuks nahaga hästi kokku ja leviks nahal ühtlaselt. Tuleks tõkestada looma ligipääsu lapile ja katseaine allaneelamist või sissehingamist.

Vedalaide katseaineid kasutatakse üldiselt lahjendamata kujul. Tehes katseid tahkete ainete (mida võib vajadusel pulbristada), tuleks katseainet niisutada väikese koguse veega (või vajadusel muu sobiva kandeainega), et tagada hea kokkupuude nahaga. Kui kasutatakse muid kandeaineid kui vesi, on kandeaine võimalik mõju katseaine põhjustatud nahaärritusele minimaalne või olematu.

Mõjuaja lõpus, mis kestab tavaliselt neli tundi, allesjäänud katseaine eemaldatakse võimaluse korral vee või sobiva lahustiga, muutmata marrasknaha olemasolevat reaktsiooni või puutumatus.

1.4.2.2 Annusmäär

Uuritavale pinnale kantakse 0,5 ml vedelat või 0,5 g tahket ainet või pastat.

1.4.2.3 Algkatse (ühe loomaga in vivo nahaärritus/-söövitavuskatse)

On eriti soovitatav, et algselt tehtaks in vivo katse ühe loomaga, eriti juhul, kui aine võib tõenäoliselt olla söövitav. See on kooskõlas järjestikuste katsete tegemise strateegiaga (vt lisa 1).

Kui osakaalu analüüsi põhjal on tõendatud, et aine on söövitav, ei ole vaja loomadega katseid jätkata. Enamike võimalike söövitavate ainete puhul ei ole tavaliselt täiendava in vivo katse tegemine vajalik. Juhul, kui lisateavet peetakse vajalikuks puudulike tõendite tõttu, võidakse sooritada piiratud loomkatse, kasutades järgmist lähenemist: Loomale pannakse üksteise järel kuni kolm katselappi. Esimene lapp eemaldatakse kolme minuti pärast. Kui ei täheldata tõsist nahareaktsiooni, asetatakse teine lapp ja eemaldatakse tunni aja pärast. Kui vaatlus antud etapil viitab sellele, et mõjutamist võib humaanselt pikendada nelja tunnini, pannakse peale kolmas lapp ja see eemaldatakse nelja tunni pärast, misjärel reaktsiooni hinnatakse.

Kui sööbivat mõju vaadeldakse pärast kolme järjestikust mõjutamist, lõpetatakse katse kohe. Kui sööbivat mõju ei vaadelda pärast viimase lapi eemaldamist, jälgitakse looma 14 päeva jooksul, välja arvatud juhul, kui söövitust ei teki varem.

Kui katseaine ei tekita söövitust, kuid võib olla ärritav, asetatakse üks lapp ühele loomale neljaks tunniks.

1.4.2.4 Kinnitav katse (in vivo nahaärritust käsitlev katse täiendavate loomadega)

Kui söövitavat toimet ei ole algkatses jälgitud, tuleks ärritavat või negatiivset reaktsiooni kinnitada kahe muu looma kasutamise abil neljatunnisel mõjuperioodil. Kui algkatses on jälgitud ärritavat mõju, tuleks seejärel sooritada kinnitav katse või mõjutada kahte muud looma samaaegselt. Erandkorras, kui algkatset ei ole tehtud, võib kahele või kolmele loomale asetada ühe lapi, mis eemaldatakse nelja tunni pärast. Kui kasutatakse kahte looma, ei ole vaja lisakatset teha, kui mõlematel esineb sama reaktsioon. Muul juhul tehakse katse ka kolmanda loomaga. Ebaselgeid reaktsioone on vaja hinnata, tehes katseid muude loomadega.

1.4.2.5 Jälgimisperiood

Jälgitakse seni, kuni on võimalik täielikult hinnata vaadeldud mõjude pöörduvust. Katse tuleks lõpetada igal juhul siis, kui loomal on jätkuvalt tugeva valu või stressi tunnused. Mõjude pöörduvuse kindlaksmääramiseks tuleks jälgida loomi kuni 14 päeva pärast lapi eemaldamist. Kui pöörduvus ilmneb enne 14 päeva möödumist, tuleks katse lõpetada sel ajal.

1.4.2.6 Kliinilised vaatlused ja naha reaktsioonide hindamine

Kõikidel loomadel uuritakse nahapunetuse ja turse nähte, reaktsioone hinnatakse 60 minuti pärast, seejärel 24, 48 ja 72 tundi pärast lapi eemaldamist. Ühe loomaga algkatses uuritakse uuritavat pinda samuti vahetult pärast lapi eemaldamist. Nahareaktsioone hinnatakse ja registreeritakse vastavalt allpool tabelis toodud hinnetele. Kui nahal on kahjustus, mida ei suudeta tuvastada ärrituse või söövitusega 72 tunni jooksul, võib vaja minna jälgida kuni 14. päevani, et kindlaks määrata mõjude pöördumus. Lisaks ärrituse jälgimisele tuleks täielikult kirjeldada ja registreerida kõik paiksed toksilised mõjud nagu naha rasva lahustumine ja mis tahes organismi kahjulikud mõjud (nt mõjud mürgisuse kliinilistele tunnustele ja kehakaalule). Ebaselgete reaktsioonide selgitamiseks tuleks teha histopatoloogiline uurimine.

Naha reaktsioonide hindamine on tingimata subjektiivne. Naha reaktsiooni hindamise ühtlustamiseks ning katselaboratooriumide ning jälgivate või tõlgendavate isikute abistamiseks on vaja vaatlusi tegevatel isikutel piisavalt tundma õppida kasutatavat hindamissüsteemi (vt tabel allpool). Illustreeritud juhis nahaärrituse või muude kahjustuste hindamiseks võib olla abiks (9).

2. TULEMUSED

2.1 TULEMUSTE ESITAMINE

Uurimuse tulemused esitatakse tabeli kujul lõplikus katsearuandes ja peaks hõlmama kõiki punktis 1.3 nimetatud asju.

2.2 TULEMUSTE HINDAMINE

Nahaärrituse määramisi tuleks hinnata vastavalt kahjustuse laadile ja raskusele ning nende pöördumisele või pöördumatusele. Üksikud määramised ei esinda aine ärritavate omaduste absoluutset taset, kuna samuti hinnatakse katseaine muid mõjusid. Selle asemel tuleks vaadelda kontrollväärtustena üksikuid määramisi, mis vajavad hindamist koos kõikide muude uurimuses tehtud vaatlustega.

Nahakahjustuste pöördumist tuleb võtta arvesse ärritusreaktsioonide hindamisel. Kui sellised reaktsioonid nagu alopeetsia (piiratud pinnal), liigsarvestus, hüperplaasia ja kestendus jätkuvad 14-päevase jälgimisperioodi lõpus, tuleks käsitada katseainet naha ärritajana.

3. PROTOKOLL

3.1 KATSEPROTOKOLL

Katsearuanne peab hõlmama järgmist teavet:

Põhjendus *in vivo* katse tegemiseks: olemasolevate katseandmete, sh järjestikuste katsete tegemise strateegia põhjal saadud tulemuste osakaalu analüüs:

- varasematest katsetest saadud asjaomaste andmete kirjeldus,
- katsestrateegia igal etapil saadud andmed,
- *in vitro* katsete kirjeldus, sh menetluste üksikasjad, katse-/võrdlusainetest saadud tulemused,
- osakaalu analüüs *in vivo* uurimuse sooritamiseks.

Katseaine:

- tunnusandmed (nt CASi number; algupära; puhtus; tuntud lisandid; partii number),
- füüsikaline laad ja füüsikalis-keemilised omadused (nt pH, lenduvus, lahustuvus, stabiilsus),
- kui tegu on seguga, selle koostis ja koostisosade suhtelised protsendimäärad.

Kandeaine:

- nimetus, kontsentratsioon (vajaduse korral), kasutatud kogus,
- kandeaine valiku põhjendamine.

Katseloomad:

- kasutatud liigid/liin, põhjendus muude loomade kui albiinoküülikute kasutamiseks,
- igast soost loomade arv,
- üksikute loomade kaalud katse alguses ja lõpus,
- vanus katse alguses,
- päritolu, elamistingimused, toitumine jne.

Katsetingimused:

- lapi asetuskoha ettevalmistamine,
- üksikandmed lapi materjali kohta ning asetustehnika,
- katseaine ettevalmistust, pealekandmist ja eemaldamist käsitlevad üksikasjad.

Tulemused:

- iga looma ärritus-/söövitusreaktsioonide määramised igal mõõtmiskorral tabeli kujul,
- kõikide täheldatud kahjustuste kirjeldused,
- täheldatud ärrituse või söövituse laadi ja astme jutustav kirjeldus ja võimalikud histopatoloogilised leiud,
- muude kahjulike paiksete (nt naha rasva lahustumine) ning nahaärritusele ja -söövitusele lisaks kogu organismile suunatud mõjude kirjeldus.

Tulemuste arutelu.

4. **VII TED**

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) Worth, A.P., Fentem, J.H., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Esdaile, D.J., Liebsch, M. (1998) Evaluation of the proposed OECD Testing Strategy for skin corrosion. ATLA 26, 709–720.
- (4) ECETOC (1990) Monograph No. 15, "Skin Irritation", European Chemical Industry, Ecology and Toxicology Centre, Brussels.
- (5) Fentem, J.H., Archer, G.E.B., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Esdaile, 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.
- (5a) Testing Method B.40 Skin Corrosion.
- (6) 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 (<http://wwwl.oecd.org/ehs/test/background.htm>).
- (7) 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 (<http://wwwl.oecd.org/ehs/Class/HCL6.htm>).
- (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 (<http://wwwl.oecd.org/ehs/test/monos.htm>).
- (9) EPA (1990). Adas of Dermal Lesions, (20T-2004). United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances, Washington, DC, August 1990. [Saadaval taotluse korral OECD sekretariaadist].

TABEL 1: NAHA REAKTSIOONIDE MÄÄRAMINE

Nahapunetuse ja kooriku tekkimine

Nahapunetust ei esine	0
Väga kerge nahapunetus (vaevumärgatav)	1
Selgesti nähtav nahapunetus	2
Mõõdukas kuni tõsine nahapunetus	3
Tõsine nahapunetus (tugev punetus) – kooriku tekkimine, mis takistab nahapunetusele punktide andmist	4

Suurim võimalik punktide arv: 4

Turse tekkimine

Turset ei esine	0
Väga kerge turse (vaevumärgatav)	1
Kerge turse (nahapinna servad on kindlalt üleval)	2
Mõõdukas turse (ligikaudu 1 mm üleval)	3
Tugev turse (enam kui 1 mm üleval ja levinud ainega mõjutatud alast kaugemale)	4

Suurim võimalik punktide arv: 4

Ebaselgete reaktsioonide selgitamiseks tuleks teha histopatoloogiline uuring.

LISA

Nahaärritavuse ja -söövitavuse kohta järjestikuste katsete tegemise strateegia

ÜLDKAALUTLUSED

Mõistlike teaduslike meetodite ja loomade heaolu huvides on oluline vältida loomade tarbetut kasutamist ja vähendada selliste katsete tegemist, mis tõenäoliselt tekitavad loomadel raskeid tagajärgi. Kogu teavet aine võimaliku nahaärritavuse/-söövitavuse kohta tuleks hinnata enne *in vivo* katse tegemise kaalumist. Kui on juba olemas piisavalt tõendeid katseaine klassifitseerimiseks tema nahaärritavuse või -söövitavuse järgi, ei ole vaja sooritada katset laboriloomadega. Seetõttu vähendaks osakaalu analüüsi kasutamine ja järjestikuste katsete tegemise strateegia vajadust *in vivo* katsete tegemise järele, eriti siis, kui aine tõenäoliselt tekitab tõsiseid reaktsioone.

On soovitatav, et kasutataks osakaalu analüüsi olemasoleva, nahaärritavust ja -söövitavust käsitleva teabe hindamiseks, et kindlaks määrata, kas sellise võime iseloomustamiseks tuleks teha lisauuringuid, v.a *in vivo* nahauuringud. Kui on vaja teha täiendavaid uuringuid, on soovitatav, et asjaomaste katseandmete parandamiseks kasutataks järjestikuste katsete tegemise strateegiat. Ainete puhul, millega ei ole katseid tehtud, tuleks kasutada järjestikuste katsete tegemise strateegiat sellise andmekogumi parandamiseks, mida läheb vaja nahaärritavuse ja -söövitavuse hindamiseks. Käesolevas lisas kirjeldatud katsete tegemise strateegia töötati välja OECD seminaril (1) ning see kinnitati ja seda laiendati hiljem keemiliste ainete mõju inimeste tervisele ja keskkonnale käsitleva lihtsustatud integreeritud ohu klassifitseerimise süsteemis, nagu see kiideti heaks kemikaalikomitee ja kemikaalitöörühma 28. ühisistungil 1998. aasta novembris (2).

Kuigi käesolev järjestikuste katsete tegemise strateegia ei ole B.4 katsemeetodi lahutamatu osa, väljendab see soovitatavat lähenemist nahaärritavuse ja -söövitavuse tunnuste kindlaksmääramisele. Nimetatud lähenemine väljendab nii head tava kui ka eetilist võrdluspunkti *in vivo* katsete tegemiseks nahaärritavuse ja -söövitavuse kohta. Katsemeetod annab juhiseid *in vivo* katse sooritamiseks ja esitab kokkuvõtte teguritest, mida käsitletakse enne katse alustamist. Strateegia on lähenemine katseaine nahaärritavus- ja -söövitavusomadusi käsitlevate olemasolevate andmete hindamisele ja mitmetasandiline lähenemine selliste asjaomaste andmete tekitamisele, mille suhtes on vaja teha täiendavaid uuringuid või mille suhtes ei ole tehtud uuringuid. See soovitatav samuti nahaärritavust ja -söövitavust käsitlevaid valideeritud ja heakskiidetud *in vitro* või *ex vivo* katsete sooritamist teatavatel asjaoludel.

HINDAMISTE JA KATSETE TEGEMISE STRATEEGIA KIRJELDUS

Enne katse sooritamist järjestikuste katsete tegemise strateegia osana (joonis) tuleks hinnata kogu kättesaadavad teavet *in vivo* nahauuringute tegemise vajaduse kindlaksmääramiseks. Kuigi üksikute parameetrite hindamisel võib saada märkimisväärset teavet (nt äärmise pH-väärtus), tuleks olemasolevat teavet tervikuna arvesse võtta. Kõiki kõnealuse aine või selle analoogide mõjusid käsitlevate andmete hindamiseks tuleks teha otsus osakaalu kohta ja esitada selle otsuse kohta põhjendus. Esmalt rõhutatakse inimestelt ja loomadelt varem saadud ainet käsitlevaid andmeid ja seejärel *in vitro* või *ex vivo* katsete tulemusi. Söövitavaid aineid käsitlevaid *in vivo* katseid tuleks võimaluse korral vältida. Katsete tegemise strateegias võetakse arvesse järgmisi tegureid:

Inimestelt ja loomadelt varem saadud andmete hindamine (etapp 1). Inimestelt varem saadud andmeid, nt kliinilised või töokeskkonna uuringud ning juhtumiaruanded, ja/või loomadega tehtud katseid käsitlevaid andmeid, nt ühekordsete või korduvate naha vastuvõtlikkust käsitlevate mürgisusuuringute tulemused, tuleks võtta arvesse esmalt, kuna need annavad sellist teavet, mis on vahetult seotud nahale mõjumisega. Tuntud ärritavuse või söövitavusega ainetega ja nendega, mis on selgelt mitesöövitavad või -ärritavad, ei ole vaja *in vivo* katseid teha.

Struktuur-aktiivsusanaliis (SAR) (etapp 2). Struktuuriliselt seotud ainetega tehtud katsete tulemusi tuleks võimaluse korral arvesse võtta. Kui struktuuriliselt samalaadsete ainete või selliste ainete segude kohta on olemas piisavalt inimestelt ja/või loomadelt saadud andmeid, saame eeldada, et hinnatav katseaine põhjustab samu reaktsioone. Sellistel juhtudel ei ole vaja katseainega katset teha. Negatiivsed tulemused struktuuriliselt samalaadsete ainete või selliste ainete segudega tehtud katsete kohta ei anna piisavalt tõendeid aine mitteärritavuse/mittesöövitavuse kohta järjestikuste katsete tegemise strateegia alusel. Valideeritud ja heakskiidetud struktuur-aktiivsusanaliisi abil tuleks kindlaks teha nii nahasöövitus kui ka -ärritus.

Füüsikalis-keemilised omadused ja keemiline reaktiivsus (etapp 3). Ained, mille äärmine pH-väärtus on näiteks $\leq 2,0$ ja $\geq 11,5$, võivad avaldada tõsist paikset mõju. Kui äärmine pH-väärtus on aluseks aine nahaärritavuse kindlakstegemisele, siis võib samuti võtta arvesse happe-/alusreservi (või puhverduisvõimet) (3)(4). Kui puhverduisvõime viitab sellele, et aine ei saa olla nahka ärritav, siis tuleks selle kinnitamiseks teha lisakatse, soovitatavalt valideeritud ja heakskiidetud *in vitro* või *ex vivo* katsete abil (vt etapid 5 ja 6).

Nahakaudne mürgisus (etapp 4). Kui kemikaal on tõestatult naha kaudu väga mürgine, ei ole otstarbekas teha *in vivo* nahaärritust ja -söövitust käsitlevat katset, kuna tavapärane katseaine kogus võib ületada väga mürgist annust ning põhjustada seetõttu loomade surma või tõsiseid kannatusi. Lisaks sellele, kui on juba tehtud nahakaudset mürgisust käsitlevaid katseid albiinoküülikutega kuni piirannusmäärani 2 000 mg/kg kehakaalu kohta või rohkem ning ei ole tuvastatud nahaärritust või -söövitust, ei ole vaja teha lisakatset nahaärrituse ja -söövituse kohta. Tarvis on meeles pidada mõned kaalutlused, kui hinnatakse varem sooritatud katsete tulemusi ägeda nahakaudse mürgisuse kohta. Näiteks võib nahakahjustuste kohta antud teave olla puudulik. Katsetes ja vaatlustel võib kasutada muid liike kui küülik ning liigid võivad oma reaktsioonide tundlikkuse poolest suuresti erineda. Samuti ei pruugi loomadel kasutatava katseaine vorm olla sobiv nahaärrituse/-söövituse hindamiseks (nt ainete lahjendamine nahakaudse mürgisuse kohta katsete tegemiseks (5)). Juhtudel, mil hästikavandatud ja nahakaudset mürgisust käsitlevad katsed on sooritatud küülikutega, võidakse käsitada negatiivseid leide piisavate tõenditena selle kohta, et aine ei ole söövitav või ärritav.

In vitro või *ex vivo* katsete tulemused (etapid 5 ja 6). Aineid, mis on näidanud söövitavaid või tugevalt ärritavaid omadusi valideeritud ja heakskiidetud *in vitro* või *ex vivo* katses (6)(7), mis on kavandatud nimetatud konkreetsete mõjude hindamiseks, ei ole vaja katsetada loomade peal. Võib eeldada, et sellistel ainetel on sarnased tõsised mõjud *in vivo*.

In vivo katse küülikutega (etapid 7 ja 8). Kui tuleks teha osakaaluanalüüs *in vivo* katse sooritamise kohta, peaks see algama eelkatset ühte looma kasutades. Kui nimetatud katse tulemused viitavad aine söövitavusele nahal, ei tohiks lisakatseid teha. Kui söövitavat toimet ei ole algkatses jälgitud, tuleks ärritavat või negatiivset reaktsiooni kinnitada kahe muu looma kasutamise abil neljatunnisel mõju perioodil. Kui algkatses on jälgitud ärritavat mõju, tuleks seejärel sooritada kinnitav katse või mõjutades kahte muud looma samaaegselt.

VIITED

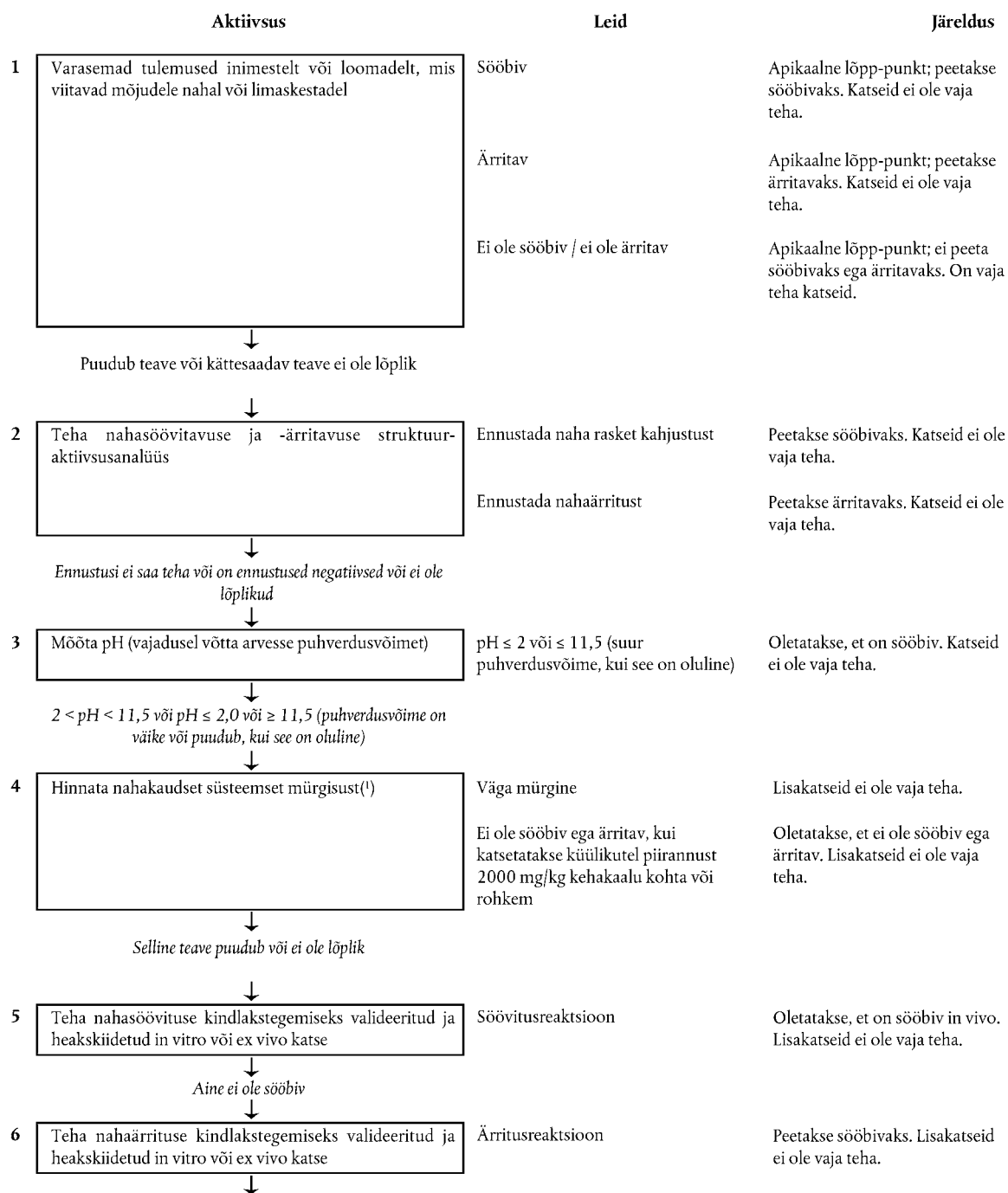
- (1) OECD (1996). Test Guidelines Programme: Final Report on the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Held on Solna, Sweden, 22–24 January 1996 (<http://wwwl.oecd.org/ehs/test/background.htm>).
- (2) OECD (1998). Harmonized 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 (<http://wwwl.oecd.org/ehs/Qass/HCL6.htm>).
- (3) Worth, A.P., Fentem J.H., Balls M., Botham P.A., Curren R.D., Earl L.K., Esdail D.J., Liebsch M. (1998). An Evaluation of the Proposed OECD Testing Strategy for Skin Corrosion. ATLA 26, 709–720.
- (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 Substances, Without Testing on Animals. Toxic In Vitro, 2 (1) pp. 19–26.
- (5) Patil, S.M., Patrick, E., Maibach, H.I. (1996) Animal, Human, and In Vitro Test Methods for Predicting Skin Irritation, in: Francis N. Marzulli and Howard I. Maibach (editors): Dermatotoxicology. Fifth Edition ISBN 1-56032-356-6, Chapter 31, 411–436.

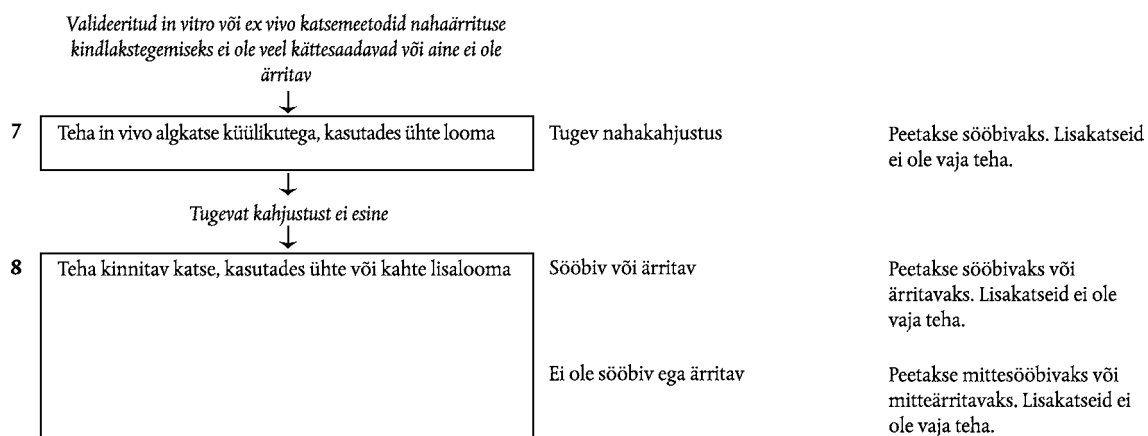
(6) Testing Method B.40.

(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.

JOONIS

NAHAÄRRITUST/-SÖÖVITUST KÄSITLEVATE KATSETE JA HINDAMISE STRATEEGIA

⁽¹⁾ Võidakse teha enne etappe 2 ja 3.



LISA 2E

B. 5. AGE MURGISUS: SILMADE ÄRRITUS/SÖÖVITUS

1. MEETOD

Käesolev katsemeetod on samaväärne OECD TG 405-ga (2002).

1.1 SISSEJUHATUS

Käesoleva ajakohastatud meetodi ettevalmistamisel pööratakse erilist tähelepanu võimalikele parandustele seoses loomade heaoluga ja kogu olemasoleva katseainet käsitleva teabe hindamisele, et vältida mittevajalikke katseid laboriloomadega. Käesoleva meetodi hulka kuulub soovitus, et enne kirjeldatud, silmade ägedat söövitust ja ärritust uuriva *in vivo* katse tegemist analüüsitaks olemasolevate asjaomaste andmete osakaalu (1). Kui saadaolevad andmed on puudulikud, saab neid täiendada järjestikuste katsete tegemise abil (2)(3). Katsete tegemise strateegia, mis on esitatud käesoleva meetodi lisas, hõlmab valideeritud ja heakskiidetud *in vitro* katsete sooritamist. Lisaks sellele on soovitatav enne *in vivo* silmade katse tegemist teha silmade söövituse ennustamiseks *in vivo* nahaärrituse ja -söövituse katse.

Nii mõistlike teaduslike meetodite kui ka loomade heaolu huvides ei tehta *in vivo* katseid enne, kui on hinnatud kogu kättesaadava, katseaine võimalikku silmade söövitamist/ärritamist käsitleva teabe osakaalu. Sellisteks andmeteks on tõendid varasematest inimeste ja/või laboriloomadega tehtud uuringutest, tõendid ühe või mitme struktuuriliselt samalaadse aine või selliste ainete segude põhjustatud söövituse ja ärrituse kohta, aine tugevale happesusele või leelisusele viitavad andmed (4)(5) ning valideeritud ja heakskiidetud *in vitro* või *ex vivo* silmade söövitust ja ärritust uurivate katsete tulemused (6)(6a). Katsed võib teha enne osakaalu analüüsi või selle tulemusena.

Teatavate ainete puhul võib selline analüüs viidata vajadusele teha *in vivo* katseid aine võimaliku silmade söövitavuse ja ärritavuse väljaselgitamiseks. Kõikidel sellistel juhtudel on soovitatav esmalt enne *in vivo* silmade katse tegemist teha katse *in vivo* aine nahakaudsete mõjude väljaselgitamiseks ja hinnata tulemusi vastavalt katsemeetodile B.4 (7). Osakaalu analüüsi tegemine ja järjestikuste katsete tegemise strateegia vähendaksid vajadust *in vivo* aine võimalikku silmade söövitavust/ärritavust uuriva katse tegemise järele, mille kohta on muudest katsetest saadud juba piisavalt tõendeid. Kui silmade söövitavust või ärritavust ei suudeta kindlaks määrata järjestikuste katsete tegemise strateegiat kasutades, isegi pärast *in vivo* nahasöövitust ja -ärritust uuriva katse tegemist, võib teha *in vivo* silmade söövitust/ärritust uuriva katse.

Eelistatud järjestikuste katsete tegemise strateegia, mis hõlmab valideeritud ja heakskiidetud *in vitro* või *ex vivo* katsete sooritamist söövitavuse ja ärritavuse kohta, on esitatud käesoleva meetodi lisas. Strateegia töötati välja OECD seminaril (8), millest osavõtjad seda ühehäälselt soovitasid, ja see kiideti heaks soovitusliku katsete tegemise strateegiana keemiliste ainete klassifitseerimist käsitlevas globaalselt ühtlustatud süsteemis (GHS) (9). Soovitatakse, et nimetatud katsestrateegiat kasutataks enne *in vivo* katsete tegemist. Uute ainete katsetamisel on soovitatav etapiviisiline katsete tegemine teaduslikult usaldatavate andmete tootmiseks aine söövitavuse ja ärritavuse kohta. Olemasolevate ainete puhul, mille naha ja silmade söövitavuse ja -ärritavuse kohta ei ole piisavalt andmeid, tuleks strateegiat kasutada puuduvate andmete hankimiseks. Kui otsustatakse kasutada muud katsete tegemise strateegiat või menetlust või mitte kasutada etapiviisilist katsete tegemist, siis tuleks seda otsust põhjendada.

1.2 MÕISTED

Silmade ärritus – selliste muutuste tekkimine silmas pärast seda, kui katseainet on manustatud silma eespinna, mis täielikult pöörduvad 21 päeva jooksul pärast manustamist.

Silmade söövituse – koekahjustuse tekkimine silmas või tugev füüsiline nägemislangus pärast seda, kui katseainet on manustatud silma eespinna, mis on täielikult pöördumatud 21 päeva jooksul pärast aine manustamist.

1.3 KATSEMEETODI PÕHIMÕTE

Uuritavat ainet manustatakse ühekordse annusena katselooma ühte silma, katselooma töötlemata silm toimib kontrollina. Silmade ärrituse/söövituse astet hinnatakse sidekesta, sarvkesta ja vikerkesta kahjustustele punkte andes teatavate intervallide tagant. Muid mõjusid silmas ja kahjulikke süsteemseid mõjusid kirjeldatakse samuti selleks, et hinnata täielikult mõjusid. Katse kestab niikaua, et vaadeldud mõjude pöördumist või pöördumatust saaks hinnata.

Loomade, kellel on jätkuvalt tugeva stressi ja/või valu tunnused igal katseetapil, tuleks humaanselt tappa ja seda võetakse aine hindamisel arvesse. Suremas olevate ja tugevalt kannatavate loomade humaanse tapmise kriteeriumid on toodud viites (10).

1.4 KATSEMEETODI KIRJELDUS

1.4.1 *In vivo katse ettevalmistamine*

1.4.1.1 *Loomaliikide valik*

Eelistatud laboriloom on albiinoküülik, kasutatakse terveid noori täiskasvanud küülikuid. Muude liikide või liinide kasutamist tuleks põhjendada.

1.4.1.2 *Loomade ettevalmistamine*

Kummagi katsesse valitud looma mõlemat silma uuritakse 24 tunni jooksul enne katse algust. Tuleks kasutada loomi, kellel esineb silmade ärritust, silmadeefekte või varasemaid sarvkestakahjustusi.

1.4.1.3 *Loomade pidamise ja toitmise tingimused*

Loomi hoitakse eraldi puurides. Loomade katseruumi temperatuur küülikutel peaks olema 20 °C ($\pm$ 3 °C). Kuigi suhteline niiskus peaks olema vähemalt 30 % ja soovitatavalt mitte üle 70 %, välja arvatud ruumi puhastamise ajal, mil see on 50–60 %. Valgustus peaks olema kunstlik, järjestus on selline – 12 tundi valgust, 12 tundi pimedust. Toitmisel võib kasutada tavapärasest labori toiduvalikut koos piiramatul hulgal joogiveega.

1.4.2 *Katsemenetlus*

1.4.2.1 *Katseaine manustamine*

Katseainet manustatakse iga looma ühe silma sidekestakotti, tõmmates alumist laugu õrnalt silmamunast eemale. Seejärel pigistatakse laud umbes üheks sekundiks õrnalt kinni, et vältida aine silmast väljavalgumist. Teine silm, mida ei töödelda, toimib kontrollina.

1.4.2.2 *Loputamine*

Katseloomade silmi ei tohiks pesta vähemalt 24 tundi pärast katseaine manustamist, välja arvatud tahked ained (vt punkt 1.4.2.3.2) ja koheste sööbivate või ärritavate mõjude korral. 24 tunni pärast võib loputada, kui seda peetakse vajalikuks.

Pesemise mõju selgitamiseks ei soovitata kasutada loomade kontrollrühma, välja arvatud juhul, kui see on teaduslikult põhjendatud. Kui on vaja kontrollrühma, kasutatakse kahte küülikut. Pesemise tingimused tuleks hoolikalt dokumenteerida, nt pesemisaeg, pesemislahuse koostis ja temperatuur, pesemise kestus, vedeliku kogus ja voolukiirus.

1.4.2.3 Annusmäär

1.4.2.3.1 Vedelike uurimine

Vedelike uurimiseks kasutatakse 0,1 ml annust. Pumppihustist ei tohi ainet otse silma manustada. Vedelikujuga tuleks väljutada ja koguda mahutisse enne 0,1 ml silma manustamist.

1.4.2.3.2 Tahkete ainete uurimine

Tahkete ainete, pastade ja osakeste uurimisel peaks kasutatav kogus olema 0,1 ml või kaaluga kuni 100 mg. Katseaine tuleks jahvatada peeneks tolmuks. Tahke aine kogust tuleks mõõta pärast selle õrnalt tihendamist, nt raputades mõõtemahutit. Kui tahket katseainet ei ole katselooma silmast eemaldatud füsioloogiliste mehhanismide abil esimese vaatluse ajal üks tund pärast käsitlemist, loputatakse silma füsioloogilise soolalahusega või destilleeritud veega.

1.4.2.3.3 Aerosoolide uurimine

Soovitatakse, et kogutakse kõik pumbatavad joad ja aerosoolid enne silma manustamist. Üheks erandiks on survestatud aerosoolmahutites ained, mida ei saa koguda aurustumise tõttu. Sellistel juhtudel tuleks silm hoida lahti ja katseaine panna silma ligikaudu üks sekund kestva lihtsa purskega 10 cm kauguselt otse silma ees. Nimetatud vahemaa võib muutuda sõltuvalt pihusti survest ja sisaldusest. Tuleks olla ettevaatlik, et pihusti surve ei teeks silmale liiga. Mõnel juhul võib osutada vajalikuks hinnata pihusti tugevusest silmale põhjustatud võimalikke "mehaanilisi" kahjustusi.

Aerosooliannuse suurust võib hinnata katset järgmiselt simuleerides: ainet pihustatakse kaalupaberile otse paberi ees oleva küüliku silma suuruses avausest. Paberi kaalu suurenemise abil hinnatakse silma pihustatud kogust. Lenduvate ainete puhul võib hinnata annust kogumismahuti kaalumise teel enne ja pärast katseaine eemaldamist.

1.4.2.4 Algkatse (ühe loomaga in vivo nahaärrituvus-söövitavuskatse)

Järjestikuste katsete tegemise strateegia kohaselt (vt lisa 1) on väga soovitatav, et in vivo katse sooritataks algselt ühe loomaga.

Kui nimetatud katse tulemused tõendavad, et aine on kirjeldatud menetlust kasutades silma söövitav või tugevalt ärritav, ei ole silma ärritavuse kindlakstegemiseks vaja teha täiendavaid katseid.

1.4.2.5 Lokaalanesteetikumid

Lokaalanesteetikume võib kasutada igal üksikjuhul. Kui osakaalu analüüs viitab sellele, et aine võib põhjustada valu, või kui algkatsega tõendatakse, et võib toimuda valulik reaktsioon, võib lokaalanesteetikume kasutada enne katseaine manustamist. Lokaalanesteetikumi liik, kontsentratsioon ja annus tuleks valida hoolikalt, et erinevused katseainele reageerides ei tuleneks selle kasutamisest. Kontrollsilma tuleb samamoodi tuimestada.

1.4.2.6 Kinnitav katse (in vivo silmade ärritust käsitlev katse täiendavate loomadega)

Kui söövitavat toimet ei ole algkatses täheldatud, tuleks ärritavat või negatiivset reaktsiooni kinnitada kahe muu looma kasutamise abil. Kui algkatses täheldatakse tugevat ärritavat mõju, mis viitab võimalikule tugevale (pöördumatule) mõjule kinnitava katse tegemisel, on soovitatav, et kinnitav katse tehtaks järjestikuselt ühe loomaga korraga, mitte kahte lisalooma üheaegselt mõjutades. Kui teisel loomal esineb söövitavaid või tugevalt ärritavaid mõjusid, siis katset enam ei jätkata. Lisaloomasid võib vaja minna nõrkade või mõõdukate ärritavate reaktsioonide kinnitamiseks.

1.4.2.7 *Jälgimisperiood*

Jälgitakse seni, kuni on võimalik täielikult hinnata vaadeldud mõjude ulatust ja pöörduvust. Katse tuleks lõpetada igal juhul siis, kui loomal on jätkuvalt tugeva valu või stressi tunnused (9). Mõjude pöörduvuse kindlaksmääramiseks tuleks jälgida loomi tavaliselt 21 päeva pärast katseaine manustamist. Kui pöördumus ilmneb enne 21 päeva möödumist, tuleks katse lõpetada sel ajal.

1.4.2.7.1 *Kliinilised vaatlused ja silma reaktsioonide hindamine*

Silmi tuleks jälgida 1, 24, 48 ja 72 tundi pärast katseaine manustamist. Loomi ei uurita pärast seda, kui on saadud lõplikud andmed. Loomad, kellel jätkuvalt esineb tugevat valu või stressi, tuleks viivitamata humaanselt tappa, ning ainet tuleks hinnata vastavalt sellele. Humaanselt tuleks tappa loomad, kellel aine manustamise järel esineb järgmisi silmakahjustusi: sarvkesta perforatsioon või märgatav sarvkesta haavand, kaasa arvatud silmasopislaiend; veri silma eeskambris; hinde 4 sarvkesta läbipaistmatus, mis püsib 48 tunni jooksul; valgusrefleksi puudumine (vikerkesta reaktsioon – hinne 2), mis püsib 72 tunni jooksul; sidekesta haavand; sidekesta või niktatsioonikesta nekroos või armistumine. Seda seetõttu, et sellised kahjustused üldiselt on pöördumatud.

Loomad, kellel ei esine silmakahjustusi, võib tappa mitte varem kui kolm päeva pärast manustamist.

Loomi, kellel esinevad kerged või mõõdukad kahjustused, tuleks jälgida seni, kuni kahjustused on selged, või 21 päeva, mil katse lõpetati. Jälgitakse 7, 14 ja 21 päeva, et kindlaks määrata kahjustuse seisund ning nende pöördumus või pöördamatus.

Silmade reaktsiooni (sidekest, sarvkest ja vikerkest) hinded tuleks registreerida iga kord, kui looma uuritakse (tabel 1). Kõikidest muudest silmakahjustustest (nt silma sarvkestakiht, värvumine) või kahjulikest süsteemsetest mõjudest tuleks samuti teada anda.

Reaktsioonide uurimist võib hõlbustada binokulaarluubi, pilulambi, biomikroskoobi või muu sobiva seadme kasutamine. Pärast vaatluste registreerimist 24 tunni jooksul võib silmi edasi uurida fluoresteini abil.

Silma reaktsioonide hindamine on tingimata subjektiivne. Silma reaktsiooni hindamise ühtlustamiseks ning katselaboratooriumide ning jälgivate või tõlgendavate isikute abistamiseks on vaja vaatlusi tegevatel isikutel piisavalt tundma õppida kasutatavat hindamissüsteemi (vt tabel allpool).

2. **TULEMUSED**

2.2 **TULEMUSTE HINDAMINE**

Silmaärrituse punkte tuleks hinnata vastavalt kahjustuse laadile ja raskusele ning nende pöördumisele või pöördumatusele. Üksikud määramised ei esinda aine ärritavate omaduste absoluutset taset, kuna samuti hinnatakse katseaine muid mõjusid. Selle asemel tuleks käsitleda üksikuid punkte kontrollväärtustena ja need on tähendusrikkad üksnes siis, kui neid on täielikult kirjeldatud ja kõiki vaatlusi on hinnatud.

3. PROTOKOLL

3.1 KATSEPROTOKOLL

Katsearuanne peab hõlmama järgmist teavet:

Põhjendus *in vivo* katse tegemiseks: varasemate katseandmete, sh järjestikuste katsete tegemise strateegia põhjal saadud tulemuste osakaalu analüüs:

- varasematest katsetest saadud asjaomaste andmete kirjeldus,
- katsestrateegia igal etapil saadud andmed,
- *in vitro* testide kirjeldus, sh menetluste üksikasjad, katse-/võrdlusainetest saadud tulemused,
- *in vivo* nahaärritust/-söövitust uuriva katse, sh saadud tulemuste kirjeldus,
- osakaalu analüüs *in vivo* uurimuse sooritamiseks.

Katseaine:

- tunnusandmed (nt CASi number; algupära; puhtus; tuntud lisandid; partii number),
- füüsikaline laad ja füüsikalise-keemilised omadused (nt pH, lenduvus, lahustuvus, stabiilsus, reaktiivsus veega),
- kui tegu on seguga, selle koostis ja koostisosade suhtelised protsendimäärad,
- kui kasutatakse lokaalanesteetikumi, selle nimetus, puhtus, liik, annus ja võimalik koostoime katseainega.

Kandeaine:

- nimetus, kontsentratsioon (vajaduse korral), kasutatud kogus,
- kandeaine valiku põhjendamine.

Katseloomad:

- kasutatud liigid/liin, põhjendus muude loomade kui albiinoküülikute kasutamiseks,
- iga looma vanus katse alguses,
- mõlemast soost loomade arv katse- ja kontrollrühmas (vajaduse korral),
- üksikute loomade kaalud katse alguses ja lõpus,
- päritolu, elamistingimused, toitumine jne.

Tulemused:

- igal vaatlusel ärritusele punktide andmisel kasutatava meetodi kirjeldus (nt pilulamp, biomikroskoop, fluorestseiin),
- tabeli kujul andmed iga looma ärritavate/söövitavate reaktsioonide kohta igal vaatlusel kuni katselooma kõrvaldamiseni katsest,
- jälgitud ärrituse või söövituse astme ja laadi kirjeldus,
- muude jälgitud silmakahjustuste kirjeldus (nt vaskularisatsioon, silma sarvkestakihi tekkimine, liited, värvumine),
- mujal kui silmas tuvastatud paiksete või süsteemsete kahjulike mõjude ja histopatoloogiliste leidude kirjeldus.

Tulemuste arutelu.

3.2 TULEMUSTE TÕLGENDAMINE

Katseloomadega tehtud silma ärritust uurivate katsete tulemuste ekstrapolatsioon inimestele on kehtiv üksnes piiratud ulatuses. Paljudel juhtudel on albiinoküülikud silmaärritajatele või – söövitavatele ainetele tundlikumad kui inimesed.

Tuleks olla ettevaatlik andmete tõlgendamisel, et välistada sekundaarsest nakkusest tingitud ärritust.

4.

VIITED

- (1) 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.
- (2) de Suva, O., Cottin, M., Dami, N., Roguet, R., Catroux, P., Toufic, A., Sicard, C., Dossou, K.G., Gerner, I., Schlede, E., Spielmann, H., Gupta, K.C., Hill, R.N. (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., 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) 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., Archer, G.E.B., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Edsaile, 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.
- (6a) Testing Method B.40 Skin Corrosion.
- (7) Testing method B.4. Acute toxicity: dermal irritation/corrosion.
- (8) 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 (<http://www.oecd.org/ehs/test/background.htm>).
- (9) 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 (<http://www.oecd.org/ehs/Class/HCL6.htm>).
- (10) 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 (<http://www.oecd.org/ehs/test/monos.htm>).

TABEL 1: SILMAKAHJUSTUSTE HINDAMINE

Sarvkest

Hägusus: tihedusaste (mõõtmised tuleks teha kõige tihedamas kohas) (*)

Ei esine haavandeid või hägusust	0
Hajutatud või hajusad hägususalad (välja arvatud tavapärase läike kerge tuhmumine); vikerkesta selgelt nähtavad detailid	1
Kergesti märgatav poolläbipaistev ala; vikerkesta kergelt varjatud detailid	2
Pärlmutrine ala; vikerkesta detailid ei ole nähtavad; pupilli suurus on vaevunähtav	3
Läbipaistmatu sarvkest; vikerkest ei eristu läbi hägususe	4

Suurim võimalik punktide arv: 4

(*) Sarvkesta hägususala tuleks mainida.

Vikerkest

Tavaline	0
Selgesti süvenenud kurrud, verepais, turse, mõõdukas liigveresus sarvkesta ümber; või injektsioon; vikerkest reageerib valgusele (pikaldast reaktsiooni peetakse katseaine mõjuks)	1
Verejooks, täielikult hävinud vikerkest või ei reageeri valgusele	2

Suurim võimalik punktide arv: 2

Sidekest

Punarus (viitab laugude ja silmamuna sidekestale, v.a sarv- ja vikerkest)

Tavaline	0
Mõned hüperemilised veresooneid (injekteeritud)	1
Hajunud sügavpunane värvus; üksikuid veresooneid ei ole kerge eristada	2
Hajunud tumepunane	3

Suurim võimalik punktide arv: 3

Sidekestaturse

Turse (viitab laugudele ja/või niktatsioonikestale)

Tavaline	0
Mõningane tavapärasest suurem turse	1
Selge turse, laud osaliselt ümberpööratud	2
Turse, laud poolsuletud	3
Turse, laud rohkem kui poolsuletud	4

Suurim võimalik punktide arv: 4

LISA

Silma ärritavust ja söövitavust uurivate järjestikuste katsete tegemise strateegia**ÜLDKAALUTLUSED**

Mõistlike teaduslike meetodite ja loomade heaolu huvides on oluline vältida loomade tarbetut kasutamist ja vähendada selliste katsete tegemist, mis tõenäoliselt tekitab tõsiseid reaktsioone loomadel. Kogu teavet aine võimaliku silmade ärritavuse/-söövitavuse kohta tuleks hinnata enne *in vivo* katse tegemise kaalumist. On juba olemas piisavalt tõendeid katseaine klassifitseerimiseks silmade ärritavuse või -söövitavuse järgi, ja ei ole vaja sooritada katset laboriloomadega. Seetõttu vähendaks osakaaluanalüüsi kasutamine ja järjestikuste katsete tegemise strateegia vajadust *in vivo* katsete tegemise järele, eriti siis, kui aine tõenäoliselt tekitab tõsiseid reaktsioone.

On soovitatav, et kasutataks osakaaluanalüüsi olemasoleva, silmade ärritavust ja söövitavust käsitleva teabe hindamiseks, et kindlaks määrata, kas tuleks teha lisakatseid, v.a *in vivo* silmi uurivad katsed, sellise võime iseloomustamiseks. Kui on vaja teha täiendavaid katseid, on soovitatav, et kasutatakse järjestikuste katsete tegemise strateegiat asjaomaste katseandmete parandamiseks. Ainete puhul, millega ei ole katseid tehtud, tuleks kasutada järjestikuste katsete tegemise strateegiat selliste andmete parandamiseks, mida läheb vaja silmade ärritavuse ja söövitavuse hindamisel. Käesolevas lisas kirjeldatud katsete tegemise strateegia töötati välja OECD seminaril (1). Seda kinnitati ja laiendati hiljem keemiliste ainete mõju inimeste tervisele ja keskkonnale käsitleva integreeritud ohtude harmoneeritud klassifitseerimise süsteemis, nagu see on heaks kiidetud kemikaalikomitee ja kemikaalitöörühma 28. ühisistungil 1998. aasta novembris (2).

Kuigi käesolev järjestikuste katsete tegemise strateegia ei ole B.5 katsemeetodi lahutamatu osa, väljendab see soovitatavat lähenemist silmade ärritavuse ja söövitavuse tunnuste kindlaksmääramiseks. Nimetatud lähenemine väljendab nii head tava kui ka eetilist võrdluspunkti *in vivo* silmade ärritust ja -söövitust uurivate katsete tegemiseks kohta. Katsemeetod annab juhiseid *in vivo* katse sooritamiseks ja esitab kokkuvõtte teguritest, mida käsitletakse enne katse alustamist. Järjestikuste katsete tegemise strateegia on lähenemine katseaine silmade ärritavus- ja söövitavusomadusi käsitlevate olemasolevate andmete hindamisele ja mitmetasandiline lähenemine selliste asjaomaste andmete tekitamisele, mille suhtes on vaja teha täiendavaid katseid või mille suhtes ei ole tehtud katseid. Strateegia hõlmab esmalt valideeritud ja heakskiidetud *in vitro* või *ex vivo* katsete ja seejärel katsemeetodi B.4 sooritamist (nahaärritust/-söövitust uurivad katsed) teatavatel tingimustel (3)(4).

ETAPIVIISILISE KATSETE TEGEMISE STRATEEGIA KIRJELDUS

Enne katse sooritamist järjestikuste katsete tegemise strateegia osana (joonis) tuleks hinnata kogu kättesaadavad teavet *in vivo* silmi uurivate katsete tegemise vajaduse kindlaksmääramiseks. Kuigi üksikute parameetrite hindamisel võib saada märkimisväärset teavet (nt äärmise pH-väärtus), tuleks võtta arvesse olemasolev teave tervenisti. Kõiki kõnealuse aine ja selle analoogide mõjusid käsitlevaid andmeid tuleks hinnata, tehes otsuse osakaalu kohta, ja esitada selle otsuse kohta põhjendus. Esmalt rõhutatakse inimestelt ja loomadelt varem saadud ainet käsitlevaid andmeid ja seejärel *in vitro* või *ex vivo* katsete tegemise tulemusi. Söövitavaid aineid käsitlevaid *in vivo* katseid tuleks võimaluse korral vältida. Katsete tegemise strateegias võetakse arvesse järgmiseid tegureid:

Inimestelt ja loomadelt varem saadud andmete hindamine (etapp 1). Inimestelt varem saadud andmeid, nt kliinilised või töökeskkonna uuringud ning juhtumiaruanded, ja/või loomadega tehtud silmi uurivaid katseid käsitlevaid andmeid, tuleks võtta arvesse esmalt, kuna nad annavad sellist teavet, mis on vahetult seotud silmadele mõjumisega. Seejärel tuleks hinnata inimesi ja/või loomi uurivatest katsetest kättesaadavaid andmeid, mis uurivad naha söövitust/-ärritust. Loomadele ei saa silma manustada aineid, mis on teatavasti silmi söövitavad või tugevalt ärritavad, ega aineid, millel on nahka söövitav või ärritav toime, sest selliseid aineid tuleks pidada samuti silmi söövitavateks ja/või ärritavateks. Aineid, mille kohta on varasem tehtud silmi uurivatest katsetest piisavalt tõendeid, et need ei ole söövitavad ega ärritavad, ei tohiks samuti kasutada *in vivo* silmi uurivates katsetes.

Struktuur-aktiivsusanalüüs (SAR) (etapp 2). Struktuuriliselt samalaadsete ainetega tehtud katsete tulemusi tuleks võimaluse korral arvesse võtta. Kui struktuuriliselt samalaadsete ainete või selliste ainete segude kohta on olemas piisavalt inimestelt ja/või loomadelt saadud andmeid, mis viitavad nende silmi söövitavale/ärritavale võimele, saame eeldada, et hinnatav katseaine põhjustab samu reaktsioone. Sellistel juhtudel ei ole vaja katseainet uurida. Negatiivsed tulemused struktuuriliselt samalaadsete ainete või selliste ainete segudega tehtud katsete kohta ei anna piisavalt tõendeid aine mitteärritavuse/mittesöövitavuse kohta järjestikuste katsete tegemise strateegia alusel. Valideeritud ja heakskiidetud struktuur-aktiivsusanalüüsi abil tuleks kindlaks teha nii naha kui silmade söövitavus ja ärritus.

Füüsikalise-keemilised omadused ja keemiline reaktiivsus (etapp 3). Ained, mille äärmine pH-väärtus on näiteks ≤ 2.0 ja ≥ 11.5 , võivad avaldada tõsist paikset mõju. Kui äärmine pH-väärtus on aluseks aine silmade söövitavuse või ärritavuse kindlakstegemiseks, siis võib samuti võtta arvesse happe-/alusreservi (või puhverduvõimet) (5)(6). Kui puhverduvõime viitab sellele, et aine ei või olla silmi söövitav, siis tuleks selle kinnitamiseks teha lisakatse, soovitatavalt valideeritud ja heakskiidetud *in vitro* või *ex vivo* katsete abil (vt etapid 5 ja 6).

Muu olemasoleva teabe arvessevõtmine (etapp 4). Kogu süsteemset nahakaudset mürgisust käsitlevat kättesaadavat teavet tuleks hinnata igal etapil. Samuti tuleks arvesse võtta katseaine ägedat nahakaudset mürgisust. Kui on tõendatud, et katseaine on väga mürgine naha kaudu, siis seda ei või silmas katsetada. Kuigi ägeda nahakaudse mürgisuse ja silmade ärrituse/söövituse vahel ei ole tingimata seost, võib eeldada, et kui aine on naha kaudu väga mürgine, võib see samuti olla väga mürgine silma pannes. Selliseid andmeid võib samuti arvesse võtta etappidel 2 ja 3.

In vitro või *ex vivo* katsete tulemused (etapid 5 ja 6). Aineid, mis on näidanud söövitavaid või tugevalt ärritavaid omadusi valideeritud ja heakskiidetud *in vitro* või *ex vivo* katstes (7)(8), mis on valideeritud ja heakskiidetud spetsiaalselt silmade või naha ärrituse/söövituse hindamiseks, ei ole vaja katsetada loomade peal. Võib eeldada, et sellistel ainetel on sarnased tõsised mõjud *in vivo*. Kui valideeritud ja heakskiidetud *in vitro/ex vivo* katsed ei ole kättesaadavad, tuleks vahele jätta etapid 5 ja 6 ning liikuda otse etappi 7.

Aine *in vivo* nahakaudse ärritavuse või söövitavuse hindamine (etapp 7). Kui ei ole piisavalt tõendeid selle kohta, millega teha lõplik osakaaluanalüüs aine võimaliku silmade ärritavuse/söövitavuse kohta, mis põhineb eespool nimetatud katsetest saadud andmetel, esmalt hinnatakse *in vivo* nahaärritavuse/söövitavuse võimet, kasutades katsemeetodit B.4 (4) ja selle lisa (9). Kui aine on tõendanud, et võib tekitada söövitust või tugevaid nahaärritusi, tuleks seda pidada söövitavaks silmaärritust tekitavaks aineks, välja arvatud juhul, kui teave toetab alternatiivset järeldust. Seega ei ole vaja sooritada *in vivo* silmi uurivat katset. Kui aine ei ole nahka söövitav ega tugevalt ärritav, siis tuleks sooritada *in vivo* silmi uuriv katse.

In vivo katse küülikutega (etapid 8 ja 9): *In vivo* silmi uurivad katsed peaksid algama algkatsega, kus kasutatakse ühte looma. Kui nimetatud katse tulemused tõendavad, et aine on silma söövitav või tugevalt ärritav kirjeldatud menetlust kasutades, ei ole vaja teha täiendavaid katseid. Kui nimetatud katsest ei ilmne mis tahes söövitavad või tugevalt ärritavad mõjud, tehakse kinnitav katse kahe lisaloomaga.

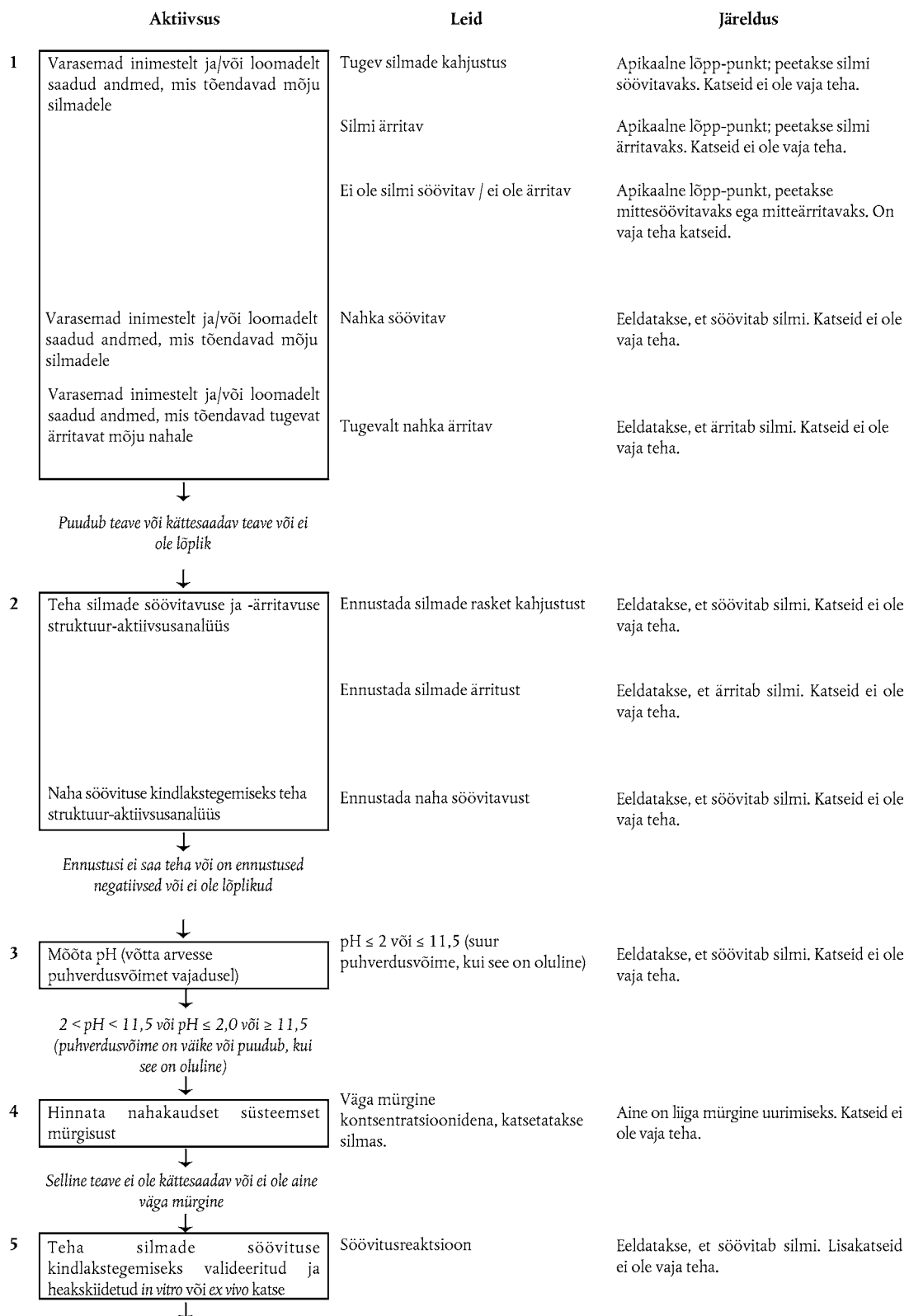
VIITED

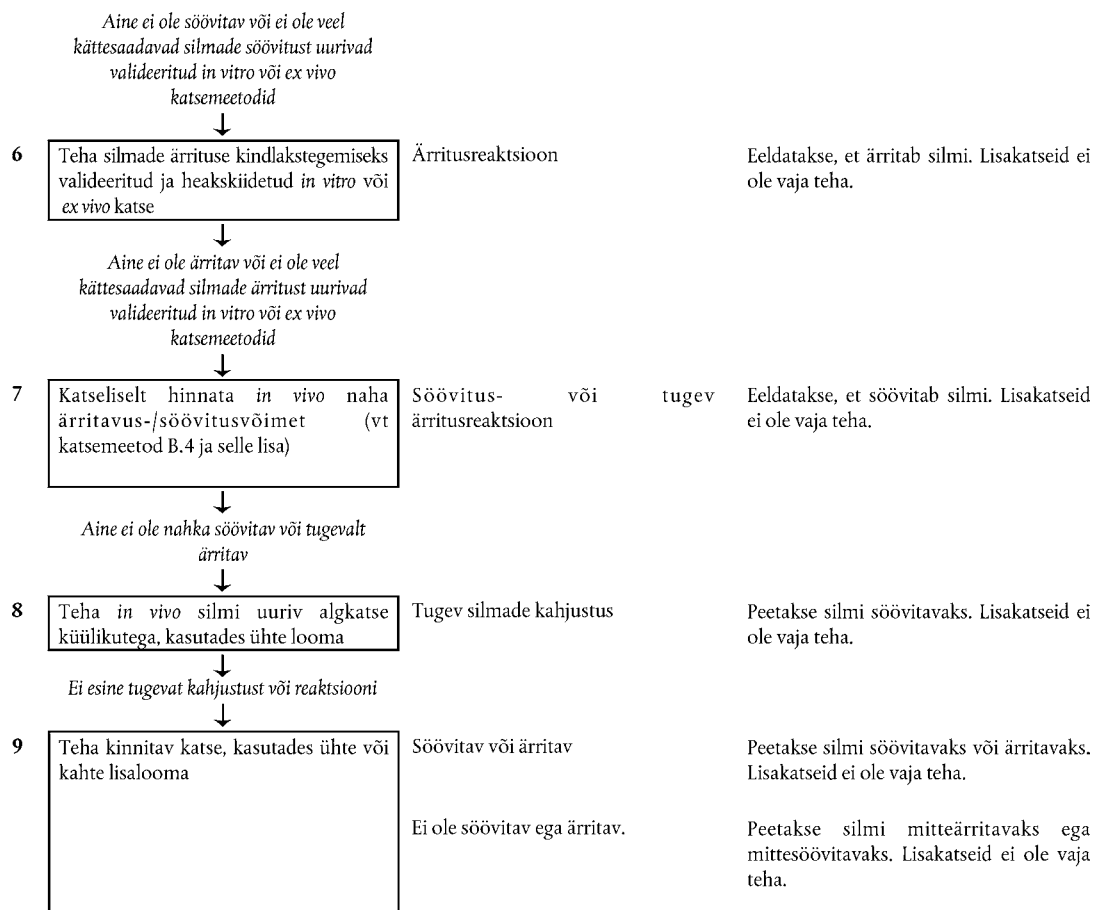
- (1) OECD (1996) OECD Test Guidelines Programme: Final Report of the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Held in Solna, Sweden, 22-24 January 1996 (<http://www1.oecd.org/ehs/test/background.htm>).
- (2) OECD (1998) Harmonized 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 (<http://www1.oecd.org/ehs/Qass/HCL6.htm>).
- (3) Worth, A.P. and Fentem J.H. (1999). A General Approach for Evaluating Stepwise Testing Strategies. ATLA 27, 161-177.
- (4) Testing method B.4. Acute Toxicity: dermal irritation/corrosion.
- (5) 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.
- (6) 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.

-
- (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) Testing Method B.40 Skin Corrosion.
- (9) Annex to Testing method B.4: A Sequential Testing Strategy for Skin Irritation and Corrosion.

JOONIS

SILMADE ÄRRITUST/-SÖÖVITUST KÄSITLEVATE KATSETE JA HINDAMISE STRATEEGIA





LISA 2F

B.31 SÜNNIEELSE ARENGU MÜRGISUSE UURIMUS

1. MEETOD

Käesolev meetod lähtub juhendist (2001).

1.1 SISSEJUHATUS

Käesolev arenguaegse mürgisuse uurimise meetod on välja töötatud selleks, et pakkuda üldist teavet sünnieelse kokkupuute mõjude kohta tiinetel katseloomadel ja emakas areneval organismil; see võib hõlmata nii emalt pärinevat mõjude kui ka surma, struktuuriliste kõrvalekallete või loote muundunud arengu hindamist. Funktsionaalsed puudujäägid, mis on arengu tähtis osa, ei ole käesoleva testi lahutamatu osa. Neid võib uurida eraldi uurimuses või käesoleva uurimuse täiendusena, kasutades neurotoksilisuse uuringutele suunatud katsemeetodit. Funktsionaalsete puudujääkide ja muude sünnijärgsete mõjude uurimist käsitleva teabe puhul tuleks vajadusel pidada nõu kahe põlvkonna reproduktiivse mürgisuse uuringut ja arengulise neurotoksilisuse uuringut käsitleva katsemeetodi üle.

Käesolev katsemeetod võib eeldada konkreetset kohandamist üksikjuhtudel spetsiaalsete, nt katseaine füüsikalise-keemilise või toksikoloogilise omadusi puudutavate teadmiste põhjal. Selline kohandamine on aktsepteeritav, kui on olemas veenvad teaduslikud tõendid, et kohandamise tõttu on katse informatiivsem. Sellisel juhul tuleks hoolikalt dokumenteerida uurimisprotokollis nimetatud teaduslikud tõendid.

1.2 MÕISTED

Arengutoksikoloogia – selliste areneva organismi kahjulike mõjude uuring, mis võivad tuleneda kokkupuutest enne viljastumist, sünnieelse arengu ajal või sünnijärgselt kuni seksuaalse küpsuse eani. Arengutoksikoloogia peamised ilmingud on: 1) organismi surm, 2) struktuurilised kõrvalekalded, 3) muundunud kasv ja 4) funktsionaalsed puudujäägid. Arengutoksikoloogiale viidati varem sageli kui teratoloogiale.

Kahjulik mõju – selline töötlemisega seotud muutus algtasemest, mis vähendab organismi võimet ellu jääda, sigida või kohaneda keskkonnaga. Võttes arvesse arengutoksikoloogiat, oma kõige laiemas tähenduses sisaldab see mis tahes mõju, mis segab viljastamise tulemuse normaalset arengut nii enne kui pärast sündi.

Muundunud areng – järglase organi või keha kaalu või suuruse muutumine.

Muundumised (anomaaliad) – strukturealsed muundumised, mis hõlmavad nii väärarenguid kui ka muutusi (28).

Väärareng/suur kõrvalekalle – struktureaalne muutus, mida peetakse loomale kahjulikuks (võib olla samuti surmav) ja mida juhtub tavaliselt harva.

Muutus/väike kõrvalekalle – struktureaalne muutus, millel on vähe või ei ole üldse kahjulikku mõju loomadele; võib olla ajutine ja võib esineda suhteliselt sagedasti kontrollpopulatsioonis.

Viljastumise tulemus (conceptus) – viljastunud munaraku derivaatide summa arengu igal etapil viljastumisest kuni sünnini, kaasa arvatud lootevälised kestad ning embrüo või loode.

Implantatsioon (nidatsioon) – lootepõiekesse kinnitumine emaka epiteelkoele, kaasa arvatud selle tungimine läbi emakaepiteeli, ning selle kinnitumine emakalimaskestale.

Embrüo – organismi varane või arengustaadium, eelkõige munaraku viljastumise tulemus pärast pikitelje ilmumist ja seni, kuni kõik suuremad struktuurid on olemas.

Embrüotoksilisus – embrüo tavalist struktuuri, arengut, kasvu ja/või elujõulisust kahjustav.

Loode – sündimata järglane embrüojärgsel perioodil.

Lootetoksilisus – loote tavalist struktuuri, arengut, kasvu ja/või elujõulisust kahjustav.

Abort – viljastumise tulemus (embrüo või mitteelujõulise loote) enneaegne väljumine emakast.

Resorptsioon – viljastumise tulemus (*conceptus*), kes pärast emakasse istutamist sureb või on või resorbeerub või on resorbeerunud.

Varajane resorptsioon – tõendid implantatsiooni kohta ilma äratuntava embrüo/looteta

Hiline resorptsioon – surnud embrüo või väliste degeneratiivsete muutustega loode

NOAEL – lühend täheldamata-kahjuliku-mõju taseme kohta ja see on kõrgeim annus- või kokkupuudetase, kus ei ole täheldatud kahjulikke, töötlemisega seotud leide.

1.3 VÕRDLUSAINE

Puudub.

1.4 KATSEMEETODI PÕHIMÕTE

Tavaliselt manustatakse katseainet tiinetele loomadele vähemalt alates implantatsioonist kuni ühe päevani enne ettemääratud tapmist, mis peaks olema niipalju kui võimalik tavalise sünnitustähtaja lähedal, et ei läheks andmed kaduma varase sünnituse tõttu. Katsemeetod ei ole mõeldud vaid uurima organogeneesi perioodi (nt närilistel 5.–15. päev ja küülikutel 6.–18. päev), vaid samuti kogu tiinusperioodi aegseid mõjusid alates enne implantatsiooni ja lõppedes päev enne keisrilõiget. Natuke enne keisrilõiget emasloomad tapetakse, emakasisu uuritakse ning loodetele antakse hinnang väliselt nähtavate anomaaliade kohta ning pehme koe ja skeletimuutuste kohta.

1.5 KATSEMEETODI KIRJELDUS

1.5.1 Loomaliikide valik

On soovitatav, et katse tehtaks kõige sobivamate liikidega ja et kasutataks laboriliike ja -liine, mida tavaliselt kasutatakse sünnieelse arengutoksilisuse uurimiseks. Eelistatud näriliste liik on rott ja eelistatud muude kui näriliste liik on küülik. Tuleks põhjendada seda, kui kasutatakse muid liike.

1.5.2 Loomade pidamise ja toitmise tingimused

Loomade katseruumi temperatuur peaks närilistel olema 22 °C ($\pm$ 3°) ja küülikutel 18 °C ($\pm$ 3°). Kuigi suhteline niiskus peaks olema vähemalt 30 % ja soovitatavalt ei ületa 70 %, välja arvatud ruumi koristamise ajal peaks see olema 50–60 %. Valgustus peaks olema kunstlik, järjestus on selline – 12 tundi valgust, 12 tundi pimedust. Toitmisel võib kasutada tavapärasest labori toiduvalikut koos piiramatu hulga joogiveega.

Paaritumine peab toimuma selleks ettenähtud puurides. Kuna paaritunud loomade puhul eelistatakse eraldi hoidmist, on samuti lubatud väikese arvulistes rühmades hoidmine.

1.5.3 Loomade ettevalmistamine

Tuleks kasutada terveid loomi, kes on harjutatud laboritingimustega vähemalt 5 päeva ja keda ei ole varem katsetes kasutatud. Katseloomade liik, liin, päritolu, sugu, kaal ja/või vanus on äratuntavad. Kõikide katserühmade loomad peaksid niipalju kui võimalik olema ühesuguse kaalu ja vanusega. Noori täiskasvanud ja sünnitamata emasloomi tuleks kasutada iga annusmäära juures. Emasloomad tuleks paaritada sama liigi ja liini isasloomadega ning õdede-vendade paaritamist tuleks vältida. Näriliste puhul on tiinuse 0. päev päev, mil tupekorki ja/või spermat jälgiti; küülikute puhul on 0. päev tavaliselt suguuhte või kunstliku viljastamise päev, kui kasutatakse sellist tehnikat. Paaritud loomad määratakse erapooletult kontroll- või töödeldavatesse rühmadesse. Puurid asetatakse nii, et puuri asetamisest tingitud mõjud on võimalikult väikesed. Iga loomale tuleks anda ainulaadne tunnusnumber. Paaritud emasloomad tuleks erapooletult jagada kontroll- või töödeldavatesse rühmadesse ning kui emasloomi paaritatakse partiides, tuleks iga partii loomad jaotada ühtlaselt rühmade vahel. Samamoodi tuleks sama isaslooma poolt viljastatud emasloomad jagada ühtlaselt rühmadesse.

1.6 MENETLUS**1.6.1 Loomade arv ja sugu**

Igas katse- ja kontrollrühmas peaks olema piisaval hulgal emasloomi, et lahanguks saadakse ligikaudu 20 emaslooma, kellel täheldatakse implantatsiooni. Rühmad, kus on alla 16 sellise looma, ei ole sobivad. Emade suremus ei pruugi tunnistada kehtetuks uurimist, tingimusel et see ei ületa 10 %.

1.6.2 Annuste valmistamine

Kui kandeainet või lisandit kasutatakse manustamise lihtsustamiseks, arvesse tuleks võtta järgmisi omadusi: katseaine absorptsiooni, jaotamist, metabolismi ja peetumist või eritumist käsitlevad mõjud; katseaine keemilisi omadusi käsitlevad mõjud, mis võivad muuta toksilisi omadusi; ning toidu- või veetarbimist või toitumust käsitlevad mõjud. Kandeaine ei tohiks olla arengust lähtuvalt mürgine ega mõjutada reproduktsiooni.

1.6.3 Annustamine

Tavaliselt katseainet manustatakse iga päev alates implantatsioonist (nt 5. päev pärast paaritumist) kuni päevani enne kavandatud keisrilõiget. Kui esialgsed uurimused vajadusel ei viita preimplantatsioonikaotuse kõrgele riskile, võib ravi pikendada kuni kogu tiinusperioodini paaritumiste ja ettekavandatud tapmiseni. On hästi teada, et ebasobiv käsitlemine või tiinusaegne stress võivad viia loote kaotuseni. Et vältida lootekaotust muude kui katsega seotud tegurite poolt, tiinete loomade tarbetu käsitlemine ning stress välistest teguritest nagu näiteks müra, tuleks vältida.

Tuleks kasutada vähemalt kolme annusmäära ja teha samaaegselt kontrolli. Paaritud loomad jagatakse erapooletult kontroll- või töödeldavatesse rühmadesse. Annusmäärade vahemikud määratakse nii, et saaks hinnata toksilisi mõjusid. Kui katseaine füüsikalise-keemilise laadi või bioloogilised omadused ei sea piiranguid, valitakse kõrgeim annus eesmärgiga põhjustada mõningat arengu- ja/või emale suunatud mürgisust (kliinilised nähud või kehakaalu vähenemine), kuid mitte surma või tõsiseid kannatusi. Vähemalt üks vahepealne annusmäär tekitab minimaalseid täheldatavaid toksilisi mõjusid. Väikseima annusmäära puhul ei tohiks emale suunatud või arengutoksilisust ilmned. Tuleks valida annusmäärade alanev järjestus, et näidata annusega seotud reaktsiooni ja mittetähtsat kahjuliku mõju taset (NOAEL): Kahe- või neljakordsed vahemikud on sageli optimaalsed alanevate annusmäärade kehtestamisel ja sageli on eelistatav neljanda katserühma lisamine väga suurte vahemike (nt üle 10-kordne tegur) annuste vahel. Kuigi eesmärgiks on määrata ema täheldamata kahjulikud mõjud, kiideti samuti heaks uuringud, kus sellist vahemikku ei kasuta. (1)

Annusmäärade tuleks valida, võttes arvesse olemasolevaid andmeid mürgisuse kohta ning ka lisateavet katseaine või samalaadse aine metabolismi ja toksikokineetika kohta. Käesolev teave aitab samuti viidata sellele, et annustamisrežiim on adekvaatne.

Tuleks kasutada samaaegset kontrollrühma. Nimetatud rühmaks on võltskontrollrühm (platseebot saav kontrollrühm) või kandeainet saav kontrollrühm, kui kandeainet kasutatakse katseaine manustamisel. Kõikidele rühmadele tuleks manustada sama kogus kas katseainet või kandeainet. Kontrollrühma(de) loomi tuleks käsitleda sarnaselt katserühma loomadele. Kandeainet saavatele kontrollrühmadele tuleks anda suurim kogus kasutatud kandeaineid (madalaim katserühm):

1.6.4 Piirkatse

Kui suukaudne annusmäär on vähemalt 1 000 mg/kg kehakaalu kohta päevas, kasutades käesolevas uurimuses kirjeldatud menetlusi, täheldatavat mürgisust põhjustamata, kas tiinetel loomadel ja/või nende järglastel ning kui mõju eeldatavasti ei põhine olemasolevatel andmetel (nt struktuuriliselt ja/või metaboolselt samalaadsed ühendid), siis ei peeta vajalikuks kolme annusmäära kasutamist täielikku uurimust. Inimeste ootuspärane vastuvõtlikkus võib viidata piirkatses kasutatavatest annustest suuremate suukaudsete annuste kasutamise vajadusele. Muude manustamisviiside puhul nagu, näiteks, sissehingamine või nahakaudne kasutamine, võivad katseaine füüsikalise-keemilised omadused tihti viidata ja piirata suurimat saavutatava kokkupuutumise ulatusega (nt nahakaudne kasutamine ei põhjusta rasket paikset mürgisust).

1.6.5 Annuste manustamine

Katseainet või kandeained manustatakse tavaliselt suu kaudu intubeerimise teel. Kui kasutatakse muud manustamisviisi, peaks katse tegija põhjendama selle valikut ja asjakohased muutused võivad olla vajalikud (2)(3)(4). Katseainet tuleks manustada ligikaudu samal ajal iga päev.

Üksikute loomade annus peab tavaliselt põhinema kõige viimasel ühe looma kehakaalu kindlaksmääramisel. Annuse määramisel tuleks siiski olla ettevaatlik tiinuse viimasel trimestril. Varasemaid andmeid tuleks kasutada annuse valimisel, et vältida liigset emale suunatud mürgisust. Kui liigset mürgisust on täheldatud käsitletud emasloomadel, tuleks need loomad humaanselt tappa. Kui mitmetel tiinetel loomadel on liigse mürgisuse nähud, tuleks kaaluda nimetatud annusrühma lõpetamist. Kui aineid manustatakse sündsöötmise teel, peaks see olema eelistatult ühekordne annus loomadele söögitoru kaudu või sobiva intubeerimise kaniüüli abil. Vedeliku suurim kogus, mida saab ühel korral manustada, sõltub katselooma suurusest. Maht ei tohiks ületada 1 ml 100 g kehakaalu kohta, välja arvatud vesilahuste puhul, kui võib kasutada mahtu 2 ml 100 g kehakaalu kohta. Kui kandeainena kasutatakse maisiõli, ei tohiks selle maht ületada 0,4 ml 100 g kehakaalu kohta. Katsekoguse muutlikkust tuleks vähendada, kohandades kontsentratsioone konstantse koguse tagamiseks kõikidel annusmääradel.

1.6.6 Emasloomade jälgimine

Kliinilised vaatlused tuleks teha ja registreerida vähemalt üks kord päevas, soovitatavalt sama ajal iga päev, võttes arvesse pärast annustamist oodatavate mõjude kõrgperioodi. Loomade seisund tuleks registreerida, kaasa arvatud suremus, haigestumus, asjaspeutuvad käitumismuutused ning kõik selge mürgisuse nähud.

1.6.7 Kehakaal ja toidu tarbimine

Loomi tuleks kaaluda tiinuse 0. päeval ja mitte hiljem kui tiinuse 3. päeval, kui kasutatakse välise aretaja tarnitud aegpaaritunud loomi, annustamise esimesel päeval, vähemalt iga kolme päeva tagant annustamisperioodil ja ettemääratud tapmise päeval.

Toidu tarbimist tuleks registreerida kolmepäevaste ajavahemike tagant ja see peaks kokku langema kehakaalu kindlaksmääramisega.

1.6.8 Tapajärgne uurimine

Emasloomad tuleks tappa päev enne oodatavat sünnitustähtpäeva. Emasloomad, kellel ilmnevad aborti või enneaegse sünnituse nähud enne ettemääratud tapmiskuupäeva, tuleks tappa ja neile tehakse põhjalik makroskoopiline uuring.

Lõpetamise ajal või uurimise käigus asetleidnud surma korral tuleks uurida emaslooma makroskoopiliselt igasuguste struktuursete kõrvalekallete või patoloogiliste muutuste osas. Emasloomade hindamine keisrilõike ajal ja sellele järgnevad looteanalüüsid tuleks teha soovitatavalt teadmata, millisesse rühma emasloom kuulub, et vähendada süstemaatilist viga.

1.6.9 Emakasisu uurimine

Vahetult pärast lõpetamist või nii kiiresti kui võimalik pärast surma tuleks emakas eemaldada ja kinnitada loomade tiinust. Emakat, mis ei ole tiine, tuleks edasi uurida (nt näriliste puhul ammooniumsulfidiga värvimisega ja Salewski värvimisega või muu sobiva meetodiga küülikute puhul), et kinnitada tiinuse puudumist (5).

Tiine emakas, kaasa arvatud emakakael, tuleks ära kaaluda. Tiine emaka kaalu ei tohiks saada loomadelt, kes surid katse käigus.

Kollakehade arv tuleks kindlaks määrata tiinete loomade puhul.

Emakasisu tuleks uurida mitmete embrüo- või lootesurmade suhtes ja elujõuliste loodete suhtes. Resorptsiooni ulatust tuleks kirjeldada, et hinnata *conceptus*'e surma suhtelist aega (vt punkt 1.2).

1.6.10 Loodete uurimine

Iga loote sugu ja kehakaal tuleks kindlaks määrata.

Iga loodet uuritakse väliste muundumiste suhtes (6).

Looteid uuritakse skeleti- ja pehmekoe muundamiste osas (nt muutused ja väärarengud või anomaaliad) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24). Loote muunduste liigitamine on soovitatav, kuid mitte nõutav. Kui liigitamine on tehtud, tuleks selgesti sõnastada iga kategooria kindlaks määramise kriteeriumid. Erilist tähelepanu tuleks pöörata reproduktiivorganile, mida tuleks uurida muundunud arengu tunnuste suhtes.

Närilistel ligikaudu pool pesakonnast valmistatakse ette skeletimuundumiste uurimiseks. Ülejäänud pesakond valmistatakse ette pehmekoe muundumiste uurimiseks, kasutades heakskiidetud või sobivat mikrotoommenetlust või hoolsat dissekteerimistehnikat.

Muude kui näriliste puhul, nt küülikud, tuleks uurida kõiki looteid nii pehmekoe- kui ka skeletimuutuste suhtes. Nende loodete kehasid hinnatakse hoolsa dissekteerimise abil pehmekoemuutuste osas, mis võivad hõlmata jätkumenetlusi südame sisestruktuuri (25) hindamiseks. Pooltel, selliselt uuritud loodetel eemaldatakse pead, mille pehmekoemuutusi (sh silmad, aju, ninaõõned ja keel) uuritakse tavalise mikrotoommenetluse abil (26) või võrdselt tundliku meetodi abil. Nende loodete kehad ja ülejäänud looted, keda ei ole uuritud, prepareeritakse skeletimuutuste uurimise tarbeks, kasutades samu meetodeid nagu näriliste puhul.

2. TULEMUSED

2.1 TULEMUSTE TÖÖTLEMINE

Andmed edastatakse iga emaslooma ja nende järglase kohta tabeli kujul, näidates iga katserühma ja põlvkonna kohta loomade arvu katse alguses, katse käigus surnud või humaansetel kaalutlustel tapetud loomade arvu, surma ja humaanse tapmise ajad, tiinete emasloomade arvu, mürgisuse nähtudega loomade aru, mürgisuse nähtude kirjelduse, sh toksiliste mõjude algusaja, kestuse ja raskuse, embrüot/loodet käsitlevate vaatluste liigid ja kogu asjaomane teave pesakonna kohta.

Numbrilisi tulemusi hinnatakse asjaomase statistilise meetodi abil, kasutades andmeanalüüsi üksusena pesakonda. Kasutatakse üldiselt heakskiidetud statistilist meetodit; statistilised meetodid tuleks valida uurimuse kavandamisel ja neid tuleks põhjendada. Andmed loomadest, kes ei ela ettemääratud tapmiseni, tuleks samuti edastada. Nimetatud andmed võivad sisalduda rühmakeskmiste hulgas vajaduse korral. Sellistelt loomadelt saadud andmete olulisus ja seetõttu nende sisaldumist rühmakeskmis(t)e hulgas või sealt väljajätmist tuleks põhjendada ja hinnata ükshaaval.

2.2 TULEMUSTE HINDAMINE

Sünnieelse arengutoksilisust käsitleva uurimuse avastusi hinnatakse vaadeldud mõjude tähenduses. Hindamine peab hõlmama järgmist teavet:

- ema ja embrüot/loodet uuriva katse tulemused, sh loomade katseainega kokkupuute ning kõikide avastuste esinemise ja raskuse vahelise seose või selle puudumise hindamine,
- loote väliste muutuste, pehmekoe- ja skeletimuutuste liigitamisel kasutatavad kriteeriumid, kui liigitamist on kasutatud,
- vajadusel ajaloolised kontrollandmed katsetulemuste tõlgendamise tõhustamiseks,
- kõikide protsendimäärade või indeksite arvutamisel kasutatud arvud,
- vajadusel katseavastuste piisav statistiline analüüs, mis peaks sisaldama piisavalt teavet analüüsimeetodi kohta, nii et sõltumatu arvustaja/statistik saaks uuesti hinnata ja rekonstrueerida analüüsi.

Igas katses, mis tõendab toksiliste mõjude puudumist, tuleks kaaluda jätku uurimisi katseaine absorptsiooni ja biosaadavuse kindlaksmääramiseks.

2.3 TULEMUSTE TÕLGENDAMINE

Sünnieelset arengutoksilisust käsitlev katse annab teavet emasloomade korduva ainega kokkupuute kohta tiinuse ajal ja nende järglase üsasisese arengu kohta. Katse tulemusi tõlgendatakse koostöös subkroonilisel, reproduktsiooni, toksikokineetilisel ja muudel katsetel saadud avastustega. Kuna rõhutatakse nii üldist mürgisust emale mõjuva mürgisuse tähenduses kui ka arengutoksilisuse lõpp-punkte, võimaldavad katsetulemused mingis teatud ulatuses vahetegemist üldise toksilisuse puudumisel asetleidvate arengumõjude ja nende arengumõjude vahel, mis on tekkinud tasemetel, mis on samuti emasloomale (27) mürgised.

3. PROTOKOLL

3.1 KATSEPROTOKOLL

Katseprotokoll peab hõlmama järgmist teavet:

Katseaine:

- füüsiline laad ja vajadusel füüsikalise-keemilised omadused,
- tunnusandmed, kaasa arvatud CASi number, kui see on teada/kasutusel,
- puhtus.

Kandeaine (vajadusel):

- kandeaine valiku põhjendus, kui see on muu kui vesi.

Katseloomad:

- kasutatud liigid ja liinid,
- loomade arv ja vanus,
- päritolu, elamistingimused, toitumine jne,
- iga looma kaal katse alguses.

Katsetingimused:

- annuste valiku põhjendus,
- katseaine valmistamise/toiduvalmistise üksikandmed, saavutatud kontsentratsioon, valmistise stabiilsus ja homogeensus,
- katseaine manustamise üksikasjad,
- toidu/joogivee hulka segatud uuritava aine kontsentratsiooni (ppm) muutmine tegelikuks annuseks (mg/kg kehakaalu kohta päevas) vajaduse korral,
- keskkonnatingimused,
- üksikasjad toidu- ja veekvaliteedi kohta.

Tulemused:

Andmed emaslooma mürgisele annusele reaktsioonide kohta, sealhulgas, kuid mitte ainult:

- loomade arv katse alguses, ellujäänud loomade arv, tiinete loomade arv ja katkenud tiinusega loomade arv, enneaegselt sünnitanud loomade arv,
- surmapäev katse ajal või andmed loomade ellujäämise kohta kuni lõpetamiseni,
- andmed loomade kohta, kes ei elanud kuni ettemääratud tapmiseni, edastatakse, kuid ei sisaldu rühmadevahelistes statistilistes võrdlustes,
- iga ebatavalise kliinilise tunnuse jälgimise päev ja selle edasiarenemine,
- kehakaal, kehakaalu muutus ja tiine emaka kaal, sh valikuliselt kehakaalu muutus, mida on korrigeeritud tiine emaka kaalu võrra,
- toidu tarbimine ja, kui seda on mõõdetud, vee tarbimine,
- lahangu leiud, sh emaka kaal,
- edastatakse NOAEL-väärtused ema ja areneva loote kohta.

Arenguga seotud lõpp-punktid annuse järgi pesakonna kohta, kellel on implantaadid, kaasa arvatud:

- kollakehade arv,
- implantatsioonide arv, elus ja surnud loodete ning resorptsioonide arv ja protsent,
- implantatsioonide või -järgsete tiinuste katkemise arv ja protsent.

Arenguga seotud lõpp-punktid annuse järgi pesakonna kohta, kus on elus looted, kaasa arvatud:

- elus järglaste arv ja protsent,
- sooline jagunemine,
- loote kehakaal, soovitatavalt soo järgi ja kombineeritud mõlema sooga,
- väliste, pehmekoe- ja skeletiväärarengud ning muud asjaomased muutused,
- liigitamise kriteeriumid vajadusel,
- loodete ja selliste pesakondade koguarv ja protsent, kellel on välised, pehmekoe- või skeletimuutused ning individuaalsete anomaaliate ja muude asjaomaste muutuste liigid ja esinemine.

Tulemuste arutelu.

Järeldused.

4. VIITED

- (1) Kavlock R.J. et al. (1996) A Simulation Study of the Influence of Study Design on the Estimation of Benchmark Doses for Developmental Toxicity. *Risk Analysis* 16; 399-410.
- (2) Kimmel, C.A. and Francis, E.Z. (1990) Proceedings of the Workshop on the Acceptability and Interpretation of Dermal Developmental Toxicity Studies. *Fundamental and Applied Toxicology* 14; 386-398.
- (3) Wong, B.A., et al. (1997) Developing Specialized Inhalation Exposure Systems to Address Toxicological Problems. *CIIT Activities* 17; 1-8.
- (4) US Environmental Protection Agency (1985) Subpart E-Specific Organ/Tissue Toxicity, 40 CFR 798.4350: Inhalation Developmental Toxicity Study.
- (5) Salewski, E. (1964) Faerbermethode zum Makroskopischen Nachweis von Implantations Stellen am Uterus der Ratte. *Naunyn-Schmeidebergs Archiv für Pharmakologie und Experimentelle Pathologie* 247:367.
- (6) Edwards, J.A. (1968) The external Development of the Rabbit and Rat Embryo. In *Advances in Teratology*. D.H.M. Woolam (ed.) Vol. 3. Academic Press, NY.
- (7) Inouye, M. (1976) Differential Staining of Cartilage and Bone in Fetal Mouse Skeleton by Alcian Blue and Alizarin Red S. *Congenital Anomalies* 16; 171-173.
- (8) Igarashi, E. et al. (1992) Frequency Of Spontaneous Axial Skeletal Variations Detected by the Double Staining Technique for Ossified and Cartilaginous Skeleton in Rat Foetuses. *Congenital Anomalies* 32; 381-391.
- (9) Kimmel, C.A. et al. (1993) Skeletal Development Following Heat Exposure in the Rat. *Teratology* 47:229-242.
- (10) Marr, M.C. et al. (1988) Comparison of Single and Double Staining for Evaluation of Skeletal Development: The Effects of Ethylene Glycol (EG) in CD Rats. *Teratology* 37; 476.
- (11) Barrow, M.V. and Taylor, W.J. (1969) A Rapid Method for Detecting Malformations in Rat Foetuses. *Journal of Morphology* 127:291-306.
- (12) Fritz, H. (1974) Prenatal Ossification in Rabbits as Indicative of Foetal Maturity. *Teratology* 11; 313-320.
- (13) Gibson, J.P. et al. (1966) Use of the Rabbit in Teratogenicity Studies. *Toxicology and Applied Pharmacology* 9; 398-408.
- (14) Kimmel, C.A. and Wilson, J.G. (1973) Skeletal Deviation in Rats: Malformations or Variations? *Teratology* 8; 309-316.

- (15) Marr, M.C. et al. (1992) Developmental Stages of the CD (Sprague-Dawley) Rat Skeleton after Maternal Exposure to Ethylene Glycol. *Teratology* 46; 169-181.
- (16) Monie, I.W. et al. (1965) Dissection Procedures for Rat Foetuses Permitting Alizarin Red Staining of Skeleton and Histological Study of Viscera. *Supplement to Teratology Workshop Manual*, pp. 163-173.
- (17) Spark, C. and Dawson, A.B. (1928) The Order and Time of appearance of Centers of Ossification in the Fore and Hind Limbs of the Albino Rat, with Special Reference to the Possible Influence of the Sex Factor. *American Journal of Anatomy* 41; 411-445.
- (18) Staples, R.E. and Schnell, V.L. (1964) Refinements in Rapid Clearing Technique in the KOH-Alizarin Red S Method for Fetal Bone. *Stain Technology* 39; 61-63.
- (19) Strong, R.M. (1928) The Order Time and Rate of Ossification of the Albino Rat (*Mus Norvegicus Albinus*) Skeleton. *American Journal of Anatomy* 36; 313-355.
- (20) Stuckhardt, J.L. and Poppe, S.M. (1984) Fresh Visceral Examination of Rat and Rabbit Foetuses Used in Teratogenicity Testing. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 4; 181-188.
- (21) Walker, D.G. and Wirtschafter, Z.T. (1957) *The Genesis of the Rat Skeleton*. Thomas, Springfield, IL.
- (22) Wilson, J.G. (1965) Embryological Considerations in Teratology. In *Teratology: Principles and Techniques*, Wilson J.G. and Warkany J. (eds). University of Chicago, Chicago, IL, pp 251-277.
- (23) Wilson, J.G. and Fraser, F.C. (eds). (1977) *Handbook of Teratology*, Vol. 4. Plenum, NY.
- (24) Varnagy, L. (1980) Use of Recent Fetal Bone Staining Techniques in the Evaluation of Pesticide Teratogenicity. *Acta Vet. Acad. Sci. Hung.* 28; 233-239.
- (25) Staples, R.E. (1974) Detection of visceral Alterations in Mammalian Foetuses. *Teratology* 9; 37-38.
- (26) Van Julsingha, E.B. and C.G. Bennett (1977) A Dissecting Procedure for the Detection of Anomalies in the Rabbit Foetal Head. In: *Methods in Prenatal Toxicology* Neubert, D., Merker, H.J. and Kwasigroch, T.E. (eds.). University of Chicago, Chicago, IL, pp. 126-144.
- (27) US Environmental Protection Agency (1991) Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment. *Federal Register* 56; 63798-63826.
- (28) Wise, D.L. et al. (1997) Terminology of Developmental Abnormalities in Common Laboratory Mammals (Version 1) *Teratology* 55; 249-292.

LISA 2G

B.35 KAHE PÕLVKONNA REPRODUKTSIOONI TOKSILISUSE UURING**1. MEETOD**

Käesolev meetod lähtub juhendist OECD TG 416 (2001).

1.1 SISSEJUHATUS

Käesolev kahe põlvkonna reproduktsiooni uurimise meetod on välja töötatud selleks, et pakkuda üldist teavet katseaine mõjude kohta isas- ja emasloomade reproduktiivsüsteemide rikkumatusel ja toimimisel, kaasa arvatud sugunäärmete funktsioonile, innatsükli, paaritumiskäitumisele, viljastumisele, tiinusele, poegimisele, imetamisele ja võõrutamisele, ning teavet järglase kasvu ja arengu kohta. Uurimus võib pakkuda teavet ka katseaine mõjude kohta vastündinu haigestumisele, suremusele ning anda esialgseid andmeid sünnieelse ja sünnijärgse arengutoksilisuse kohta ja võib juhendada järgmiste katsete tegemist. Lisaks F1-põlvkonna kasvu ja arengu uurimisele on käesolev katsemeetod samuti mõeldud nii F2-põlvkonna isas- ja emasloomade reproduktiivsüsteemide rikkumatusel ja toimimisel kui ka kasvu ja arengu hindamiseks. Arengutoksilisust ja funktsionaalseid puudujääke käsitleva täiendava teabe puhul saab käesolevasse protokollile lisada kas täiendavaid osauurimusi, vajadusel pidada nõu arengutoksilisust ja/või arenguga seotud neutoksilisust käsitlevate meetodite üle või saab neid lõpp-punkte uurida eraldi uurimustes, kasutades sobivaid katsemeetodeid.

1.2 KATSEMEETODI PÕHIMÕTE

Katseainet manustatakse gradueeritud annustena mitmetele isas- ja emasloomade rühmadele. P-põlvkonna isasloomadele tuleks annustada kasvu ajal ja vähemalt ühe täieliku spermatogeneesi tsükli jooksul (hiirtel ligikaudu 56 päeva ja rottidel 70 päeva), et tekitada spermatogeneesile kahjulikke mõjusid. Mõju spermale määratakse kindlaks mitmete spermaparameetrite (nt sperma morfoloogia ja liikuvus) ning koepreparaatide ja üksikasjalike histopatoloogiliste uurimuste abil. Kui spermatogeneesi käsitlevad andmed on olemas varasemast, korduvaid annuseid kasutavast uurimisest, mille kestus on piisav, nt 90-päevane uurimus, ei ole vaja lisada hindamisse P-põlvkonna isasloomi. On siiski soovitatav, et P-põlvkonna spermaproove või digitaalseid salvestusi säilitatakse hilisema hindamise tarbeks. P-põlvkonna emasloomadele tuleks annustada katseainet kasvu ajal ja mitme täieliku innatsükli käigus, et tuvastada katseaine võimalikud kahjulikud mõjud tavapärasele innatsükli. Katseainet manustatakse järglaste vanematele (P) nende paaritumise ajal, tiinuste ajal ja kuni F1-järglase võõrutamiseni. Võõrutamise ajal jätkatakse aine manustamist F1-järglastele ajal, mil nad arenevad täiskasvanuteks, paaritumise ajal ja F2-põlvkonna poegimise järel kuni võõrutamiseni.

Kliinilisi vaatlusi ja patoloogilisi uuringuid viiakse läbi kõikidel loomadel mürgisuse sümptomite tuvastamiseks, eriline tähelepanu on mõjudel isas- ja emasloomade reproduktiivsüsteemide rikkumatusel ja toimimisel ning järglase kasvule ja arengule.

1.3 KATSEMEETODI KIRJELDUS

1.3.1 Loomaliikide valik

Eelistatud loomaliik on rott. Kui kasutatakse muid liike, tuleks seda põhjendada ja asjaomased mugandused on vajalikud. Liine, kellel on madal sigivus või kellel teatakse olevat arenguhäireid, ei tohiks kasutada. Uuringut alustades peaks loomade massi muutus olema minimaalne ja ei tohiks ületada 20 % kummagi soo keskmisest massist.

1.3.2 Loomade pidamise ja toitmise tingimused

Loomade katseruumi temperatuur peaks olema 22 °C ($\pm 3^{\circ}$). Kuigi suhteline niiskus peaks olema vähemalt 30 % ja soovitatavalt ei ületa 70 %, välja arvatud ruumi koristamise ajal peaks see olema vahemikus 50–60 %. Valgustus peaks olema kunstlik, järjestus on selline – 12 tundi valgust, 12 tundi pimedust.. Toitmisel võib kasutada tavapärase labori toiduvalikut koos piiramatul hulgal joogiveega. Toiduvalikut võib mõjutada vajadus tagada katseaine sobiv lisamine, kui katseainet manustatakse käesoleva meetodi abil.

Loomi võib hoida eraldi või väikestes, samast soost loomade rühmades. Paaritumine peab toimuma selleks ettenähtud puurides. Kui võib tõdeda, et suguuhe on toimunud, pannakse paaritunud emasloomad oma poegimis- või poegimispuuridesse. Paaritunud rotte võib samuti pidada väikestes rühmades ja eraldatakse üksteisest üheks või kaheks päevaks enne sünnitamist. Paaritunud loomadele antakse sünnituse lähenedes sobivad ja kindlaksmääratud pesapunumismaterjalid.

1.3.3 Loomade ettevalmistamine

Tuleks kasutada terveid täiskasvanud loomi, keda on harjutatud laboritingimustega vähemalt 5 päeva ja keda ei ole varem katsetes kasutatud. Katseloomade liik, liin, päritolu, sugu, kaal ja/või vanus on äratuntavad. Teadma peaks õe-venna suhteid loomade vahel, et vältida õdede-vendade paaritamist. Loomad määratakse juhuvaliku teel kontroll- ja katserühmadesse (kihistamine kehamassi järgi on soovitatav). Puurid asetatakse nii, et puuri asetamisest tingitud mõjud on võimalikult väikesed. Igale loomale tuleks anda ainulaadne tunnusnumber. P-põlvkonna puhul tuleks seda teha enne annustamise algust. F1-põlvkonna puhul tuleks seda teha paaritumiseks valitud loomade võõrutamisel. F1-sugupõlve kõikide valitud loomade puhul säilitatakse andmed pesakonna kohta, millest nad pärit on. Lisaks sellele soovitatakse identifitseerida pojad individuaalselt nii ruttu pärast sündi kui võimalik, kui poegi kaalutakse või tehakse muid funktsionaalseid katseid.

P-põlvkonna vanemad on ligikaudu 5–9 nädalat vanad annustamise alguses. Kõikide katserühmade loomad peaksid niipalju kui võimalik olema ühesuguse kaalu ja vanusega.

1.4 MENETLUS

1.4.1 Loomade arv ja sugu

Igas katse- ja kontrollrühmas on piisav arv loomi, et katsesse saadakse eelistatult mitte vähem kui 20 tiinet emaslooma, kes on poegimas või hakkavad varsti poegima. Ainete puhul, mis põhjustavad käsitlemisega seotud soovimatuid mõjusid (nt steriilsus, liigne mürgisus suure annuse juures), ei ole see võimalik. Eesmärgiks on luua piisavalt tiinuse juhtumeid, et kindlustada sellise aine tähendusrikas hindamine, millel on võime mõjutada viljakust, tiinust ja ema käitumist ning imetamist, F1-järglase kasvu ja arengut viljastumisest kuni suguküpseks saamiseni ning nende järglaste (F2) arengut kuni võõrutamiseni. Seetõttu, kui ei saada soovitud arvu tiineid loomi (s.t 20 looma), ei tähenda see, et katse on ilmtingimata invaliidne. Katse valiidsust hinnatakse iga üksikujuhtumi puhul eraldi.

1.4.2 Dooside valmistamine

On soovitatav, et katseainet manustatakse suu kaudu (toidu ja joogivee kaudu või sondi abil), välja arvatud juhul, kui muud manustamisviisi (nt naha kaudu või sissehingamine) peetakse sobivamaks.

Vajadusel lahustatakse või suspendeeritakse katseaine sobivas kandeaines. On soovitatav, et võimaluse korral kaalutakse esmalt vesilahuse/-suspensiooni kasutamist, seejärel õilahuse/-emulsiooni (nt maisiõli) kasutamist ja siis võimalikku muude kandealuste lahust. Veest erinevate kandeainete puhul peaks kandeaine toksikoloogilised omadused teada olema. Katseaine stabiilsus kandeaines määratakse kindlaks.

1.4.3 Annustamine

Tuleks kasutada vähemalt kolme annusemäära ja samaaegset kontrolli. Kui katseaine füüsikalise-keemiline laad või bioloogilised mõjud ei sea piiranguid, valitakse suurim annusemäär sellisel, et põhjustab mürgisust, kuid ei põhjusta surma ega raskeid kannatusi. Ootamatu suremuse korral on tavaliselt siiski aktsepteeritavad sellised uuringud, milles P-sugupõlve vanemate suremus on ligikaudu alla 10 protsendi. Tuleks valida annusemäärade alanev järjestus, et näidata annusega seotud reaktsiooni ja täheldamata kahjuliku mõju taset (NOAEL). Kahe- või neljakordsed vahemikud on sageli optimaalsed alanevate annusemäärade kehtestamisel ja sageli on eelistatud neljanda katserühma lisamine väga suurte vahemike (nt üle 10-kordne tegur) annuste vahel. Toitumisuuringute puhul ei tohiks annuste vahemik olla mitte suurem kui kolmekordne. Annusemäärad tuleks valida varasemaid mürgisust käsitlevaid andmeid, eriti annuseid käsitlevate kordusuuringute tulemusi arvesse võttes. Mis tahes kättesaadavat teavet metabolismi ja katseühendi või sellega seotud ainete kineetika kohta tuleks samuti arvesse võtta. Selline teave aitab samuti viidata sellele, et annustamisrežiim on adekvaatne.

Kontrollrühmaks on rühm, kellega katseid ei tehta, või kandeainet saav kontrollrühm, kui kandeainet kasutatakse katseaine manustamisel. Kontrollrühma loomi käsitletakse sarnaselt katserühma loomadega, kuid neile ei anta uuritavat ainet. Kui kasutatakse kandeainet, saab kontrollrühm kandeainet suuremas mahuks. Kui katseainet manustatakse toidu kaudu ja seetõttu väheneb toidu võtmine või ärakasutamine, siis võib pidada vajalikuks paariskontrollrühma kasutamist. Teise võimalusena võib kasutada samaaegsete paariskontrollrühmade asemel andmeid, mis on saadud sellistest kontrollitud uuringutest, mis on välja töötatud selliste mõjude hindamiseks, mille on vähenenud toidutarbimine põhjustanud reproduktiivsetele parameetritele.

Arvesse võetakse kandeaine ja muude lisandite järgmiseid omadusi: katseaine absorptsiooni, jaotamist, metabolismi või peetumist käsitlevad mõjud; katseaine keemilisi omadusi käsitlevad mõjud, mis võivad muuta toksilisi omadusi; ning toidu- või veetarbimist või toitumust käsitlevad mõjud.

1.4.4 Piirkatse

Kui suukaudne uuring ühe annusemääraga, mis on vähemalt 1 000 mg kg kehamassi kohta päevas või vastav protsendimäär toidus või joogivees, kui manustatakse toidu või joogivee kaudu, kasutades käesolevas uuringus kirjeldatud protseduure, ei tekita täheldatavaid toksilisi mõjusid vanematele või nende järglastele ja kui mürgisus eeldatavasti ei põhine struktuurselt ja/või metaboolselt sarnaste ühendite kohta käivatel andmetel, siis ei peeta vajalikuks täieliku uuringu tegemist, kus kasutatakse mitmeid annusemäärasid. Piirkatset kohaldatakse, välja arvatud siis, kui inimese kokkupuude viitab vajadusele kasutada suuremat suukaudset annusemäära. Muude manustamisviiside korral, nagu näiteks sissehingamine või naha kaudu manustamine, võivad katseaine füüsikalised-keemilised omadused nagu lahustuvus tihti viidata suurimale kokkupuutetasemele ja seada sellele piiranguid.

1.4.5 Annuste manustamine

Loomadele annustatakse katseainet 7 päeva nädalas. Eelistatakse suukaudset manustamist (toit, joogivesi või sond). Kui kasutatakse muud manustamisviisi, tuleks seda põhjendada ning asjaomased muudatused võivad osutuda vajalikuks. Kõikidele loomadele annustatakse ainet sama meetodi järgi asjaomase katseperioodi jooksul. Kui katseainet manustatakse sondi abil, tehakse seda läbi söögitoru. Korraga manustatava vedeliku maht ei ületa 1 ml 100 g kehamassi kohta (0,4 ml 100 g kehamassi kohta on maksimum maisiõli puhul), välja arvatud vesilahuste puhul, kui võib kasutada 2 ml 100 g kehamassi kohta. Välja arvatud ärritavad või söövitavad ained, mille mõjud tavaliselt teravnevad suuremate kontsentratsioonide korral, tuleks vähendada katses kasutatavate mahtude varieeruvust, reguleerides kontsentratsioone nii, et kogumaht kõikide annuste korral jääks samaks. Sundsöötmisega seotud uuringutes saavad pojad tavaliselt katseainet üksnes kaudselt piimast, vahetu annustamine algab nende jaoks võõrutuse ajal. Toidu või joogiveega seotud uuringutes saavad pojad täiendavalt katseainet vahetult, kui nad hakkavad ise sööma imetamisperioodi viimasel nädalal.

Toidu või joogivee kaudu manustatud ainete puhul on oluline tagada, et hõlmatud katseaine kogused ei häiriks tavapärase toitumist või veetasakaalu. Kui katseainet manustatakse toidus kas püsiva toidukontsentratsioonina (ppm) või võidakse kasutada püsivat annusemäära looma kehamassi suhtes, siis tuleb täpsustada kasutatud alternatiivi. Sondi kaudu manustatud aine puhul tuleks annus anda samal kellaajal iga päev ja kohandada vähemalt igal nädalal, et säilitada konstantset annusemäära looma kehamassi suhtes. Sondianuse kohandamisel kaalu järgi tuleks arvesse võtta teavet katseaine platsenta kaudu levimise kohta.

1.4.6 Katsete ajakava

P-põlvkonna isas- ja emasloomade puhul algab igapäevane annustamine siis, kui nad on 5-9 nädalat vanad. F1-isas- ja emasloomade puhul algab igapäevane annustamine võõrutamise ajal, tuleb mees pidada, et katseaine toidu või joogivee kaudu manustamise korral võib toimuda F1-põlvkonna poegade vahetu kokkupuude katseainega juba imetamise ajal. Mõlema soo puhul (P ja F1) jätkatakse annustamist vähemalt 10 nädalat enne paaritamist. Annustamist jätkatakse mõlemast soost loomade puhul kahe nädalase paaritumisperioodi jooksul. Isasloomad surmatakse humaanselt ja uuritakse neid siis, kui neid ei ole enam vaja reproduktiivsuse mõjude hindamiseks. P-põlvkonna emasloomade puhul jätkatakse annustamist kogu tiinuse aja ja kuni F1-järglaste võõrutamiseni. Arvesse tuleks võtta muudatusi annustamise ajakavas, mis põhinevad katseaine, sh varasematel mürgisuse, metabolismi või bioakumulatsiooni tekke kohta käivatel kättesaadavatel andmetel. Iga looma annus peab tavaliselt põhinema looma kõige viimase individuaalse kehamassi kindlaksmääramisel. Annuse määramisel tuleks siiski olla ettevaatlik tiinuse viimasel trimestril.

P- ja F1-põlvkonna isas- ja emasloomade käsitlemist jätkatakse kuni surmamiseni. Kõik P- ja F1-põlvkonna täiskasvanud isas- ja emasloomad surmatakse humaanselt, kui neid enam ei vajada reproduktiivsuse mõjude hindamiseks. F1-järglased, keda ei ole valitud paaritumiseks, ning kõik F2-järglased surmatakse humaanselt pärast võõrutamist.

1.4.7 Paaritumisprotseduur

1.4.7.1 P-põlvkonna paaritumine

Iga paaritumise korral pannakse emasloom ühte puuri ühe sama annusemääraga isasloomaga (1:1 paaritumine) kuni suguuhte toimumiseni või 2 nädalaks. Iga päev uuritakse emasloomadel sperma või tupekorgi olemasolu. Tiinuse 0. päevaks peetakse päeva, mil leitakse tupekork või sperma. Kui paaritumine ei õnnestunud, saab kaaluda emaslooma uuesti paaritamist sama rühma viljakaks peetava isasloomaga. Paarituvad paarid tuleks selgesti andmetes ära näidata. Õdede-vendade paaritumist tuleks vältida.

1.4.7.2 F1-põlvkonna paaritumine

F1-järglaste paaritumise korral valitakse vähemalt üks isasloom ja üks emasloom võõrutamise ajal igast pesakonnast paaritumiseks muude sama annusemääraga, kuid erinevast pesakonnast poegade, et sünniks F2-põlvkond. Poegade valimine igast pesakonnast peaks olema juhuslik, kui poegade kehamassis või välimuses olulisi erinevusi ei ole täheldatud. Juhul kui on täheldatud nimetatud erinevusi, valitakse iga pesakonna parimad esindajad. Pragmatiliselt on seda kõige parem teha kehamassi põhjal, kuid seda võib teha ka välimuse põhjal. F1-järglasi ei paaritata enne, kuni nad on saanud täiesti suguküpseks.

Poegimata paare tuleks hinnata, et kindlaks määrata viljatuse näiv põhjus. See võib hõlmata selliseid protseduure nagu lisavõimalused paaritumiseks muude viljakaks peetavate isade või emadega, suguelundite mikroskoopiline uurimine ning innatsüklite või spermatogeneesi uurimine.

1.4.7.3 *Teine paaritumine*

Teatavatel juhtudel nagu käsitlemisega seotud muutused pesakonna suuruses või ebaselge mõju täheldamine esimesel paaritumisel, on soovitatav, et P- või F1-sugupõlve täiskasvanud loomad paarituksid uuesti teise pesakonna saamiseks. On soovitatav uuesti paaritada emas- ja isasloomi, kellel ei ole varem pesakonda olnud, viljakaks peetavate erinevast soost loomadega. Kui teise pesakonna saamist peetakse mõlemas põlvkonnas vajalikuks, tuleks loomad uuesti paaritada ligikaudu nädal pärast eelmise pesakonna võõrutamist.

1.4.7.4 *Pesakonna suurus*

Loomadel lubatakse poegida tavaliselt ja kasvatada järglased üles kuni võõrutamiseni. Pesakonna suuruse ühtlustamine ei ole kohustuslik. Kui seda on ühtlustatud, tuleks üksikasjalikult kirjeldada kasutatud meetodit.

1.5 VAATLUSED

1.5.1 **Kliinilised vaatlused**

Iga päev tuleks teha üldine kliiniline vaatlus ja sondi kaudu annustamise korral peaks selle ajastamisel arvesse võtma mõjude oodatavat kõrgetke pärast annustamist. Käitumise muutused, raske või pikaleveninud poegimise märgid ja kõik mürgisuse tunnused tuleks registreerida. Üksikasjalikum lisauuring iga looma kohta tuleks teostada vähemalt iga nädal ja kõige parem oleks seda teha siis, kui looma kaalutakse. Kõiki loomi tuleks jälgida haigestumise ja suremuse osas kaks korda päevas ja vajadusel nädalavahetusel kord päevas.

1.5.2 **Poeginud loomade kehamass ja toidu/vee tarbimine**

P- ja F1-põlvkonna poeginud loomi kaalutakse annustamise esimesel päeval ja seejärel vähemalt kord nädalas. Poeginud emasloomi (P- ja F1-põlvkond) kaalutakse vähemalt tiinuse 0., 7., 14. ja 20. või 21. päeval ning imetamise ajal samadel päevadel poegade kaalumisel ja loomade surmamispäeval. Nimetatud vaatlustest tuleks teatada üksikhaaval iga täiskasvanud looma kohta. Paaritumisele eelneval ajal ja tiinusperioodil mõõdetakse toidu tarbimist vähemalt iga nädal. Vee tarbimist mõõdetakse vähemalt iga nädal, kui katseainet manustatakse vees.

1.5.3 **Innatsükkel**

Innatsükli pikkuse ja normaalsust hinnatakse P- ja F1-põlvkonna emasloomadel tupeäiete abil enne paaritumist ja valikuliselt paaritumise ajal, kuni leitakse tõendeid paaritumise toimumise kohta. Tupe-/emakakaelarakke võttes tuleks olla ettevaatlik, et vältida limaskestast kahjustamist ja seejärel pseudotiinuse teket (1).

1.5.4 Spermaparameetrid

Kõikide P- ja F1-põlvkonna isasloomade surmamisel registreeritakse munandite ja munandimanuse mass ning üks kummastki elundist säilitatakse histopatoloogiliseks uurimiseks (vt punkt 1.5.7, 1.5.8.1). P- ja F1-põlvkonna igast rühmast eraldatakse vähemalt kümne isaslooma suurune osarühm, allesjäänud munanditest ja munandimanustest loendatakse homogeenimisele resistentsed spermatiidid ja munandimanuse sabas säilinud sperma hulk. Sama osarühma isasloomade puhul tuleks koguda munandimanuse sabas või seemnejuhas olev sperma liikuvuse ja sperma morfoloogia hindamiseks. Kui täheldatakse käsitlemisega seotud mõjusid või kui on tõendeid muude uuringute võimalike mõjude kohta spermatogeneesile, tuleks hinnata iga annusrühma kõikide isasloomade spermat; vastasel juhul võib loendamine piirduda kontrollrühma ning suure annusega rühma P- ja F1-põlvkonna isasloomadega.

Homogeenimisele resistentsete munandites olevate spermatiidide ja munandimanuse sabas oleva sperma koguhulk tuleks arvutada (2)(3). Munandimanuse sabas säilinud seemnerakkude arv võib lähtuda kvalitatiivseteks hindamiseks kasutatud suspensioonis olevate seemnerakkude kontsentratsioonist ja mahust ning järelejäänud munandimanuse sabakoe jahvatamisel ja/või homogeenimisel saadud seemnerakkude arvust. Arvutamised tuleks teha kõikide valitud isasloomade osarühmade kõikides annuserühmades pärast loomade surmamist, välja arvatud juhul, kui tehakse video- või digitaalsalvestusi või kui proovid külmutatakse ja analüüsitakse hiljem. Sellistel juhtudel võib esmalt analüüsida kontrollrühma ja suure annusega rühma. Kui käsitlemisega ei kaasne mõjusid (nt mõjud seemnerakkude arvule, sperma liikuvusele ja morfoloogiale), ei ole vaja analüüsida muid annuserühmasid. Kui on täheldatud käsitlemisega kaasnevaid mõjusid, siis tuleks samuti hinnata väiksema annusega rühmasid.

Munandimanuse (või seemnejuha) sperma liikuvust tuleks hinnata või videosalvestada kohe pärast surmamist. Sperma tuleks koguda, minimeerides kahju, ning lahjendada liikuvusanalüüsi jaoks vastuvõetavaid meetodeid kasutades (4). Progressiivselt liikuva sperma protsendimäär tuleks kindlaks määrata kas subjektiivselt või objektiivselt. Kui arvutipõhine liikuvusanalüüs sooritatakse (5)(6)(7)(8)(9)(10), sõltub progressiivne liikumine kasutaja määratud keskmise liikumiskiiruse ja otsesuse künnisest või lineaarsest indeksist. Kui proove filmitakse (11) või kujundid salvestatakse muul moel lahangu ajal, võib jätkuanalüüsi teha üksnes kontrollrühma ja suure annusega rühma P- ja F1-põlvkonna meesloomadega, välja arvatud juhul, kui täheldatakse käsitlemisega kaasnevaid mõjusid; sellisel juhul tuleks samuti hinnata väikese annusega rühmasid. Video- või digitaalpildi puudumisel tuleks analüüsida kõikide katserühmade kõiki proove lahangu ajal.

Munandimanuse (või seemnejuhade) spermaproovi tuleks morfoloogiliselt hinnata. Spermat (vähemalt 200 seemnerakku proovi kohta) tuleks uurida fiksiiviga käsitletud märgpreparaatidena (12) ja liigitada kas tavaliseks või ebatavaliseks. Morfoloogiliste sperma kõrvalekallete näidete hulka kuuluvad kokkusulamine, isoleeritud pead ning peade ja/või sabade ebamoodustised. Hinnata tuleks kõikidest annuserühmadest valitud isasloomade osarühma kas vahetult pärast loomade surmamist või video- ja digitaalsete salvestuste põhjal hiljem. Ägeid, mis on juba fikseeritud, võib uurida hiljem. Sellistel juhtudel võib esmalt analüüsida kontrollrühma ja suure annusega rühma. Kui käsitlemisega ei kaasne mõjusid (nt mõjud sperma morfoloogiale), ei ole vaja analüüsida muid annuserühmasid. Kui on täheldatud käsitlemisega kaasnevaid mõjusid, siis tuleks samuti hinnata väiksema annusega rühmasid.

Kui mõnda eespool nimetatud sperma hindamisparameetritest on juba uuritud süsteemse toksilisuse uuringu osana vähemalt 90 päeva, ei ole neid vaja tingimata korrata kahe põlvkonna uuringus. On siiski soovitatav, et P-põlvkonna spermaproovid või digitaalsed salvestused säilitatakse hilisema hindamise tarbeks.

1.5.5 Järglane

Iga pesakonda uuritakse nii ruttu kui võimalik pärast poegimist (imetamise 0. päev), et kindlaks määrata poegade arv ja sugu, surnult sündinud, elussünnid ja kõikide anomaaliade olemasolu. 0. päeval surnult leitud poegi (kui nende laibad on leotamata) tuleks soovitatavalt uurida võimalike defektide ja surmapõhjuse osas ning laibad tuleks säilitada. Elusad pojad tuleks kokku lugeda ja üksikhaaval kaaluda sünni hetkel (imetamise 0. päev) või 1. päeval, ning seejärel regulaarsetel kaalumispäevadel, nt imetamise 4., 7., 14. ja 21. päeval. Füüsilised või käitumuslikud kõrvalekalded, mida on täheldatud emadel või järglastel, tuleks registreerida.

Järglase füüsiline areng tuleks registreerida peamiselt kehamassi lisandumise teel. Muud füüsilised parameetrid (nt kõrva ja silma avanemine, hammaste teke, karvakasv) võivad anda täiendavat teavet, kuid nimetatud andmeid peaks soovitatavalt hindama seksuaalset küpsust käsitlevate andmete kontekstis (nt vanus ja kehamass tupe avanemisel või suguti ja eesnaha eraldumisel) (13). Soovitatakse F1-põlvkonna järglaste funktsionaalseid uuringuid (nt motoorne tegevus, sensoorne funktsioon, reflekside ontogenees) enne ja/või pärast võõrutamist, eelkõige neid uuringuid, mis on seotud seksuaalse küpsusega, juhul kui selliseid uuringuid ei käsitleta eraldi katsetes. Tupe avanemise ja eesnaha eraldumise iga määratakse kindlaks paaritumiseks valitud F1-põlvkonna võõrutatud poegade puhul. Anogenitaalset vahemaad mõõdetakse sünnijärgsel 0. päeval F2-põlvkonna poegade puhul, kui F1-põlvkonna sooline jagunemine või seksuaalse küpsuse saavutamise ajastus selleks põhjust annavad.

Funktsionaalsed vaatlused võib ära jätta rühmades, millel vastasel juhul ilmneksid negatiivsete mõjude selged tunnused (nt oluline massi vähenemine jne). Kui funktsionaalseid uuringuid tehakse, ei peaks neid tegema paaritumiseks valitud poegadega.

1.5.6 Üldlahang

Surmamise või uuringu käigus suuremise korral uuritakse makroskoopiliselt kõiki poeginud loomi (P- ja F1-põlvkond), kõiki väliste kõrvalekalletega või kliiniliste tunnustega poegi ja juhuslikult valitud F1- ja F2-põlvkonna mõlemast soost ja igast pesakonnast poegi mis tahes struktuuriliste kõrvalekallete või patoloogiliste muutuste suhtes. Erilist tähelepanu tuleks pöörata reproduktiivsüsteemi elunditele. Tuleks uurida humaanselt surmatud suremis seisundis poegade või surnud poegade (kui nende laibad on leotamata) võimalikke defekte ja/või surmapõhjust ning nende laibad tuleks säilitada.

Kõikide esimest korda poegivate emasloomade emakat tuleks uurida implantatsiooni kohtade olemasolu ja arvu suhtes viisil, mis ei sisalda histopatoloogilist hindamist.

1.5.7 Elundite massid

Surmamise ajal määratakse kindlaks kõikide P- ja F1- põlvkonna poeginud loomade kehamass ja järgmiste elundite mass (paariselundid peaks kaaluma ükshaaval):

- emakas, munasarjad,
- munandid, munandimanused (kogumass ja sabaosa mass),
- eesnääre,
- seemnepõiekesed koos näärmete ja nendes olevate vedelikega ning eesnäärmega (tervikuna),
- aju, maks, neerud, põrn, ajuripats, kilpnäärmesed ja neerupealised ning määratud sihtelundid.

Lahanguks valitud F1- ja F2-põlvkonna poegade kehamassid tuleks määrata kindlaks surmamisel. Kaalutakse järgmiseid elundeid, mis on juhuslikult valitud ühest pojast/soost/pesakonnast (vt punkt 1.5.6): aju, põrn ja harknääre.

Üldlahangu ja elundite kaalumise tulemusi tuleks hinnata muudes, korduvate annustega uuringutes tehtud vaatluste kontekstis, kui see on teostatav.

1.5.8 Histopatoloogia**1.5.8.1 Poeginud loomad**

P- ja F1-põlvkonna poeginud loomadelt eemaldatakse järgmised elundid ja koed või nende representatiivsed proovid ja neid säilitatakse sobivas kasvukeskkonnas histopatoloogilise uuringu tarbeks:

- tupp, emakas koos emakakaelaga ning munasarjad (säilitatakse sobivas kinnitis),
- üks munand (säilitatakse Bouini või võrreldavas kinnitis), üks munandimanus, seemnepõiekesed, eesnääre ja selle eesosa,
- eelnevalt identifitseeritud sihtelund(id) kõikidelt paaritumiseks valitud P- ja F1-põlvkonna loomadelt.

Eespool loetletud säilitatud elundite ja kudede täielik histopatoloogiline uuring tehakse kõikide paaritumiseks valitud ning suure annusega ja kontrollrühma kuuluvate P- ja F1-põlvkonna loomade kohta. P-põlvkonna loomade munasarjade uurimine ei ole kohustuslik. Käsitlemisega seotud muutustega elundeid tuleks samuti uurida väikese ja keskmise annusega rühmades, et aidata NOAEL-i välja selgitada. Lisaks sellele tuleks selliste väikese ja keskmise annusega loomade, kellel kahtlustatakse vähenenud viljakust, nt need, kellel ei õnnestunud paarituda, viljastuda, sigitada või sünnitada terveid järglasi, või need, kelle innatsükli või sperma hulka, liikuvust või morfoloogiat mõjutati, suguelundeid hinnata histopatoloogiliselt. Kõiki üldkahjustusi nagu atroofia või kasvajakasv tuleks uurida.

Munandeid tuleks üksikasjalikult histopatoloogiliselt uurida (nt kasutades Bouini kinnitit, parafiinilõike või 4–5 µm paksuseid läbilõikeid), et kindlaks teha käsitlemisega seotud mõjud nagu paigale jäänud spermatiidid, puuduvad sugurakukihid või -liigid, hulktuumsed hiidrakud või spermatogeenide rakkude irdumine luumenisse (14). Puutumatu munandimanuse puhul tuleb uurida pead, keha ja saba, mida saab teha pikilõigete hindamise teel. Munandimanuse puhul tuleks hinnata leukotsüüdi infiltratsiooni, rakutüüpide esinemissageduse muutusi, hälbivaid rakutüüpe ja sperma fagotsütoosi. PAS- ja hematoksüliiniga värvimist võib kasutada isasloomade suguelundite uurimisel.

Imetamisjärgne munasari peaks sisaldama alg- ja kasvavaid munarakke ning imetamisaegseid suuri kollakehasid. Histopatoloogiline uurimine peaks tuvastama algmunarakkude populatsiooni kvalitatiivse vähenemise. Algmunarakkude kvantitatiivne hindamine tuleks teha F1-põlvkonna emasloomadele; loomade arv, munasarjalõigete valik ja lõikeproovi suurus peaksid statistiliselt sobima kasutatava hindamisprotseduuriga. Uurimisel peaks arvutama algmunarakkude arvu, mida saab kombineerida väikeste kasvavate munarakkudega, katse- ja kontrollrühma kuuluvate munasarjade võrdlemiseks (15) (16) (17) (18) (19).

1.5.8.2 Võõrutatud pojad

Kõikide väliste kõrvalekalletega või kliiniliste tunnustega poegade, samuti paaritumiseks mittevalitud F1- ja F2- põlvkonnast juhuslikult valitud ühe poja/soo/pesakonna selgete kõrvalekalletega kude ja sihtelundid fikseeritakse ja säilitatakse sobivas kasvukeskkonnas histopatoloogilise uurimise tarbeks. Säilitatud kudede tehaakse täielik histopatoloogiline määramine, milles pearõhk on reproduktiivsüsteemi elunditel.

2. TULEMUSED

2.1 TULEMUSTE TÖÖTLEMINE

Andmed edastatakse kokkuvõtlikult iga emaslooma ja nende järglase kohta tabeli kujul, näidates iga katserühma ja põlvkonna kohta loomade arvu katse alguses, katse käigus surnud või humaansetel kaalutlustel surmatud loomade arvu, surma ja humaanse surmamise ajad, viljakate emasloomade arvu, tiinete emasloomade arvu, mürgisusnähtudega loomade arvu, mürgisusnähtude kirjelduse, sh toksiliste mõjude algusaja, kestuse ja raskuse, embrüot/loodet käsitlevate vaatluste liigid ja kogu asjaomane teave pesakonna kohta.

Numbrilisi tulemusi tuleks hinnata sobiva, üldiselt heakskiidetud statistilise meetodi abil; statistilised meetodid tuleks valida uurimuse kavandamisel ja neid tuleks põhjendada. Annuse ja sellele reageerimise statistilised mudelid võivad olla andmete analüüsimisel vajalikud. Protokoll peaks hõlmama piisavalt teavet analüüsimeetodi kohta ja kasutatava arvutiprogrammi kohta, nii et sõltumatu arvestaja/statistik võib uuesti hinnata ja rekonstrueerida analüüsi.

2.2 TULEMUSTE HINDAMINE

Kahe põlvkonna reproduktsiooni toksilisuse uuringu avastusi tuleks hinnata täheldatud mõjude, kaasa arvatud lahangu- ja mikroskoopilised leiud, suhtes. Hindamine hõlmab katseaine annuse ja kõrvalekallete – sh üldkahjustused, identifitseeritud sihtelundid, mõjutatud viljakus, kliinilised kõrvalekalded, mõjutatud paljunemisvõime ja pesakonna suurus/laad, kehamassi muutused, mõjud suremusele ja mis tahes muud toksilised mõjud – olemasolu või puudumise, esinemissageduse ja raskusastme vahelist seost või selle puudumist. Katseaine füüsikalise-keemilise omadusi ja vajadusel toksikokineetilisi andmeid tuleks võtta arvesse katsetulemuste hindamisel.

Nõuetekohaselt tehtud reproduktsiooni toksilisuse uuring hindab rahuldavalt mõjuta määrasid ja mõistab reproduktsioonile, poegimisele, imetamisele, sünnijärgsele arengule, kaasa arvatud kasv ja seksuaalne areng, kahjulikke mõjusid.

2.3 TULEMUSTE TÕLGENDAMINE

Kahe põlvkonna reproduktsiooni toksilisuse uuring annab teavet korduvate ainega kokkupuudete mõjude kohta reproduktiivtsükli kõikidel etappidel. Eelkõige annab uuring teavet reproduktiivparameetrite kohta ning järglaste arengu, kasvu, suguküpseks saamise ja ellujäämise kohta. Uuringu tulemusi tõlgendatakse koostoimes subkroonilisel, sünnieelse arengu ja toksikokineetilisel ning muudel uuringutel tehtud avastustega. Käesoleva uuringu tulemusi võib kasutada kemikaali täiendava uurimise vajaduse hindamisel. Uuringu tulemuste ekstrapoleerimine on kehtiv piiratud ulatuses. Neid saab kõige paremini kasutada teabe andmiseks mõjuta määrade ja inimeste lubatud kokkupuudete kohta (20) (21) (22) (23).

3. PROTOKOLL

3.1 KATSEPROTOKOLL

Katsearuanne peab hõlmama järgmist teavet:

Katseaine:

- füüsiline laad ja vajadusel füüsikalise-keemilised omadused,
- tunnusandmed,
- puhtus.

Kandeaine (vajadusel):

- kandeaine valiku põhjendus, kui see on veest erinev.

Katseloomad:

- kasutatud liigid/tüved,
- loomade arv, vanus ja sugu,
- päritolu, pidamistingimused, toitumine, pesamaterjalid jne,
- iga looma kaal katse alguses.

Katsetingimused:

- annuste valiku põhjendus,
- katseaine valmistise/toidupreparaadi üksikasjad, saadud kontsentratsioonid,
- preparaadi stabiilsus ja homogeensus,
- katseaine manustamise üksikasjad,
- toidu/joogivee hulka segatud uuritava aine kontsentratsiooni (ppm) muutmine tegelikuks annuseks (mg/kg kehamassi kohta päevas), vajaduse korral,
- üksikasjad toidu- ja veekvaliteedi kohta.

Tulemused:

- toidu tarbimine ja vajadusel vee tarbimine, toidu tõhusus (kehamassi lisandumine tarbitud toidu grammi kohta) ning katseaine tarbimine P- ja F1-põlvkonna loomadel, välja arvatud perioodil, mil loomi hoitakse koos, ja vähemalt imetamise viimasel kolmandikul,
- andmed absorptsiooni kohta (kui seda on mõõdetud),
- paaritumiseks valitud P- ja F1-põlvkonna loomade kehamassi andmed,
- pesakonna ja poegade massi andmed,
- andmed poeginud loomade kehamassi kohta surmamisel ning elundite täieliku ja suhtelise massi kohta,
- kliiniliste vaatluste laad, raskus ja kestus (sõltuvalt sellest, kas kahjud on pöörduvad või mitte),
- surmaaeg katse ajal või andmed loomade ellujäämise kohta kuni surmamiseni,
- andmed toksilise reaktsiooni kohta sooti ja annuste kaupa, kaasaarvatud paaritumis-, viljakus-, tiinus-, sünni-, elujõulisus- ja imetamisindeksid; protokoll peaks viitama nende indeksite arvutamisel kasutatud arvudele,
- toksilised või muud mõjud reproduktioonile, järglastele, sünnijärgsele kasvule jne,
- lahangu leiud,
- kõikide histopatoloogiliste leidude üksikasjalik kirjeldus,
- tavalise innatsükliga P- ja F1-põlvkonna emasloomade arv ning tsükli pikkus,
- munandimanuse sabaosas oleva sperma koguarv, progressiivselt liikuva sperma protsendimäär, morfoloogiliselt normaalse sperma protsendimäär ning tuvastatud kõrvalekaldega sperma protsendimäär,
- aega paaritumiseni, sh päevade arv paaritumiseni,
- tiinuse pikkus,
- implantatsioonide arv, kollakehad, pesakonna suurus,
- elussündide arv ja implantatsioonide järel toimunud abordid,
- selgelt nähtavate arenguhälvetega poegade arv, kui see on kindlaks määratud, tuleks teatada kängujäänud loomade arv,
- andmed poegade füüsilise arengu järkude kohta ja andmed muude sünnijärgsete arengute kohta; hinnatud füüsilise arengu järke tuleks põhjendada,
- andmed poegade ja täiskasvanud loomade funktsionaalsete vaatluste kohta,
- vajadusel tulemuste statistiline töötlemine.

Tulemuste arutelu.

Järeldused, sh NOAEL-väärtused mõjude kohta emadele ja järglastele.

4. VIITED

- (1) Sadleir, R.M.F.S. (1979). Cycles and Seasons, In: *Reproduction in Mammals: I. Germ Cells and Fertilization*, C.R. Auston and R.V. Short (eds.), Cambridge, New York.
- (2) Gray, L.E. et al., (1989). A Dose-Response Analysis of Methoxychlor-Induced Alterations of Reproductive Development and Function in the Rat. *Fundamental and Applied Toxicology* 12:92-108.
- (3) Robb, G.W. et al., (1978). Daily Sperm Production and Epididymal Sperm Reserves of Pubertal and Adult Rats. *Journal of Reproduction and Fertility* 54:103-107.
- (4) Klinefelter, G.R. et al., (1991). The Method of Sperm Collection Significantly Influences Sperm Motion Parameters Following Ethane Dimethanesulfonate Administration in the Rat. *Reproductive Toxicology* 5:39-44.
- (5) Seed, J. et al. (1996). Methods for Assessing Sperm Motility, Morphology, and Counts in the Rat, Rabbit, and Dog: a Consensus Report. *Reproductive Toxicology* 10(3):237-244.
- (6) Chapin, R.E. et al., (1992). Methods for Assessing Rat Sperm Motility. *Reproductive Toxicology* 6:267-273.
- (7) Klinefelter, G.R. et al., (1992). Direct Effects of Ethane Dimethanesulphonate on Epididymal Function in Adult Rats: an *In Vitro* Demonstration. *Journal of Andrology* 13:409-421.
- (8) Slott, V.L. et al., (1991). Rat Sperm Motility Analysis: Methodologic Considerations. *Reproductive Toxicology* 5:449-458.
- (9) Slott, V.L. and Perreault, S.D., (1993). Computer-Assisted Sperm Analysis of Rodent Epididymal Sperm Motility Using the Hamilton-Thorn Motility Analyzer. In: *Methods in Toxicology, Part A*, Academic, Orlando, Florida, pp. 319-333.
- (10) Toth, G.P. et al. (1989). The Automated Analysis of Rat Sperm Motility Following Subchronic Epichlorhydrin Administration: Methodologic and Statistical Considerations. *Journal of Andrology* 10: 401-415.
- (11) Working, P.K. and M. Hurtt (1987). Computerized Videomicrographic Analysis of Rat Sperm Motility. *Journal of Andrology* 8:330-337.
- (12) Linder, R.E. et al., (1992). Endpoints of Spermatotoxicity in the Rat After Short Duration Exposures to Fourteen Reproductive Toxicants. *Reproductive Toxicology* 6:491-505.

- (13) Korenbrot, C.C. et al., (1977). Preputial Separation as an External Sign of Pubertal Development in the Male Rat. *Biological Reproduction* 17:298-303.
- (14) Russell, L.D. et al., (1990). *Histological and Histopathological Evaluation of the Testis*, Cache River Press, Clearwater, Florida.
- (15) Heindel, J.J. and R.E. Chapin, (eds.) (1993). Part B. Female Reproductive Systems, *Methods in Toxicology*, Academic, Orlando, Florida.
- (16) Heindel, J.J. et al., (1989) Histological Assessment of Ovarian Follicle Number in Mice As a Screen of Ovarian Toxicity. In: *Growth Factors and the Ovary*, A.N. Hirshfield (ed.), Plenum, New York, pp. 421-426.
- (17) Manson, J.M. and Y.J. Kang, (1989). Test Methods for Assessing Female Reproductive and Developmental Toxicology. In: *Principles and Methods of Toxicology*, A.W. Hayes (ed.), Raven, New York.
- (18) Smith, B.J. et al., (1991). Comparison of Random and Serial Sections in Assessment of Ovarian Toxicity. *Reproductive Toxicology* 5:379-383.
- (19) Heindel, J.J. (1999). Oocyte Quantitation and Ovarian Histology. In: *An Evaluation and Interpretation of Reproductive Endpoints for Human Health Risk Assessment*, G. Daston, and C.A. Kimmel, (eds.), ILSI Press, Washington, DC.
- (20) Thomas, J. A. (1991). Toxic Responses of the Reproductive System. In: *Casarett and Doull's Toxicology*, M.O. Amdur, J. Doull, and C.D. Klaassen (eds.), Pergamon, New York.
- (21) Zenick, H. and E.D. Clegg, (1989). Assessment of Male Reproductive Toxicity: A Risk Assessment Approach. In: *Principles and Methods of Toxicology*, A.W. Hayes (ed.), Raven Press, New York.
- (22) Palmer, A.K. (1981). In: *Developmental Toxicology*, Kimmel, C.A. and J. Buelke-Sam (eds.), Raven Press, New York.
- (23) Palmer, A.K. (1978). In *Handbook of Teratology*, Vol. 4, J.G. Wilson and F.C. Fraser (eds.), Plenum Press, New York.

LISA 2H

B.42 NAHATUNDLIKKUS: PAIKNE LÜMFISÖLMEDE UURING**1. MEETOD**

Käesolev katsemeetod on samaväärne OECD TG 429-ga (2002).

1.1 SISSEJUHATUS

Paikne lümfisõlme uuring (*Local Lymph Node Assay*, LLNA) on piisavalt valideeritud ja heaks kiidetud, et selle võiks põhjendatult võtta vastu uue meetodina (1)(2)(3). See on teine meetod kemikaalide nahatundlikkusvõime hindamiseks loomadel. Teises meetodis (B.6) kasutatakse katseid merisigadega, nimelt merisigadega tehtav maksimiseerimiskatse ja Buehleri katse (4).

LLNA on alternatiivne meetod, mille abil võidakse kindlaks teha nahka sensibiliseerivad kemikaalid ja kinnitada, et kemikaalidel puudub oluline naha sensibiliseerimisvõime. See ei tähenda tingimata seda, et kõikidel juhtudel tuleks kasutada LLNA merisigadega tehtavate katsete asemel, kuid pigem seda, et uuring on ühtmoodi hea ja seda võib kasutada alternatiivina, milles positiivsed ja negatiivsed tulemused üldiselt ei vaja enam kinnitamist.

LLNA näeb ette teatavad soodustused seoses nii teadusliku arengu kui ka loomade heaoluga. See uurib nahatundlikkuse esilekutsumise etappi ja esitab kvantitatiivsed andmed, mis sobivad annusele reageerimise hindamiseks. LLNA valideerimise üksikasjad ja sellega seotud töö ülevaade avaldatakse (5)(6)(7)(8). Lisaks sellele tuleks märkida, et kerged/mõõdukad sensibilisaatorid, mida soovitatakse sobivaks positiivseks kontrollaineiks merisigadega tehtavate katsemeetodite puhul, on samuti sobivad kasutamiseks LLNA-ga (6)(8)(9).

LLNA on *in vivo* meetod ja seetõttu ei lõpetata loomade kasutamist puutetundlikkuse hindamisel. Selles võidakse siiski vähendada selleks ettenähtud loomade arvu vähendamist. Lisaks sellele LLNA-s kasutatud viis loomade puutetundlikkuse uurimiseks on tunduvalt täiustatum. LLNA põhineb kemikaalide põhjustatud immunoloogiliste juhtumite kontrollil tundlikkuse esilekutsumisel. Erinevalt merisigadega tehtavatest katsetest ei eelda LLNA, et tekiks esilekutsutud naha ülitundlikkusreaktsioonid. Samuti ei eelda LLNA adjuvandi kasutamist, nagu seda tehakse merisigadega tehtava maksimiseerimiskatse puhul. Seetõttu vähendab LLNA loomade kannatusi. Hoolimata LLNA hüvedest traditsiooniliste meriseakatsetega võrreldes, tuleks tunnistada, et on teatud piirangud, mis võivad tingida traditsiooniliste meriseakatsete kasutamise (nt valenegatiivsed LLNA leiud teatavate metallide puhul, valepositiivsed leiud teatavate nahka ärritavate ainete puhul)(10).

Vt ka Sissejuhatust B osas.

1.2 KATSEMEETODI PÕHIMÕTE

LLNA põhimõte on selline, et sensibilisaatorid kutsuvad esile primaarse lümfotsüütide vohamise lümfisõlmes, mis tühjeneb keemilise aine ala. Nimetatud vohamine on võrdeline manustatud annusega (ja allergeeni tõhususega) ning pakub lihtsaid vahendeid tundlikkuse objektiivseks ja kvantitatiivseks mõõtmiseks. LLNA hindab nimetatud vohamist annuse ja sellele reageerimise suhtena, milles vohamist katserühmades võrreldakse vohamisega kandeainet manustatud kontrollrühmades. Katserühmade ja kandeainet saanud kontrollrühmade vohamise suhe (stimulatsiooniindeks) määratakse kindlaks ja see peab olema vähemalt 3 enne, kui katseainet saab edasi hinnata võimaliku nahasensibilisaatorina. Siin kirjeldatud meetodid põhinevad radioaktiivse märgistuse kasutamisel, et mõõta raku vohamist. Vohamise hindamise muid lõpp-punkte võib siiski kasutada, tingimusel et on olemas põhjendus ja piisav teaduslik toetus, kaasa arvatud täielikud viited ja meetodite kirjeldus.

1.3 KATSEMEETODI KIRJELDUS

1.3.1 Ettevalmistused

1.3.1.1 Loomade pidamise ja toitmise tingimused

Loomi hoitakse eraldi puurides. Loomade katseruumi temperatuur peaks olema 22 °C (± 3 °C). Kuigi suhteline niiskus peaks olema vähemalt 30 % ja soovitatavalt ei ületa 70 %, välja arvatud ruumi koristamise ajal peaks see olema 50–60 %. Valgustus peaks olema kunstlik, järjestus on selline – 12 tundi valgust, 12 tundi pimedust.. Toitmisel võib kasutada tavapärasest labori toiduvalikut koos piiramatul hulgal joogiveega.

1.3.1.2 Loomade ettevalmistamine

Loomad valitakse juhuvaliku teel, tähistatakse individuaalse identifitseerimise võimaldamiseks (kuid mitte kõrvamärkide kujul) ning hoitakse oma puurides vähemalt 5 päeva enne annustamise alustamist, et võimaldada neil kohanedada laboritingimustega. Enne katse alustamist uuritakse kõiki loomi, tagamaks, et neid ei ole nähtavaid nahakahjustusi.

1.3.2 Katsetingimused

1.3.2.1 Katseloomad

Käesoleva katse jaoks valitud liik on hiir. Kasutatakse CBA/Ca või CBA/J liini noori täiskasvanud emashiiri, kes ei ole poeginud ega ei ole tiined. Katse alguses peaksid loomad olema 8–12 nädalat vanad ning loomade massimuutus peaks olema minimaalne ja mitte ületama 20 % keskmisest massist. Muid liine ja isasloomi võib kasutada, kui on loodud piisavalt andmeid, tõendamaks, et LLNA reaktsioonis ei ole olulisi liini ja/või soospetsiifilisi erinevusi.

1.3.2.2 Usaldusväärsuse kontroll

Positiivseid kontrolle kasutatakse selleks, et tõendada katse sobivat sooritamist ja labori pädevust katse edukaks sooritamiseks. Positiivne kontroll peaks andma positiivse LLNA reaktsiooni kokkupuutetasemel, mis eeldatavasti suurendab stimulatsiooniindeksit (SI) > 3 negatiivse kontrollrühma suhtes. Positiivne kontrollannus tuleks valida selline, et esilekutsumine on selge, kuid mitte liigne. Eelistatud ained on heksüülkanüülaldehüüd (CASi nr 101-86-0, EINECSI nr 202-983-3) ja merkaptobensotiasool (CASi nr 149-30-4, EINECSI nr 205-736-8). Võib olla olukordi, kus piisavalt põhjendatult võib kasutada muid kontrollaineid, mis vastavad eespool toodud kriteeriumidele. Kuigi tavaliselt võidakse eeldada positiivset kontrollrühma igas katses, võib olla olukordi, kus katselaboritel on olemas varasemad positiivse kontrolli andmed, mis näitavad rahuldava reaktsiooni järjepidevust kuue kuu või pikema perioodi jooksul. Sellistel juhtudel võib osutada vajalikuks katsete tegemine harvem positiivsete kontrollrühmadega mitte pikemate kui kuuekuuliste intervallidega. Kuigi tuleks uurida positiivset kontrollainet kandeaines, mis teatavasti annab samasuguse reaktsiooni (nt atsetoon: oliiviõli), võib esineda teatavaid normatiivseid olukordi, kus mittestandardse kandeainega (kliiniliselt/keemiliselt asjaomane preparaat) katsete tegemine võib samuti olla vajalik. Sellises olukorras tuleks uurida võimalikku positiivse kontrollaine ja nimetatud ebatavalise kandeaine vahelist koostoimet.

1.3.2.3 Loomade arv, annusemäärad ja kandeaine valik

Ühes annuserühmas kasutatakse minimaalselt nelja looma, minimaalselt kolme katseaine kontsentratsiooni ja negatiivset kontrollrühma, kelle puhul kasutatakse kandeainet katseaine puhul, ning vajadusel positiivset kontrollrühma. Sellistel juhtudel, kus kogutakse kokku andmed iga looma kohta, kasutatakse minimaalselt viit looma ühes annuserühmas. Kontrollrühma loomi käsitletakse sarnaselt katserühma loomadega, kuid neile ei anta uuritavat ainet.

Annuse ja kandeaine valik peaks põhinema viites (1) antud soovitusel. Annused valitakse kontsentratsioonide seeriast 100 %, 50 %, 25 %, 10 %, 5 %, 2,5 %, 1 %, 0,5 %. Varasemaid andmeid ägeda mürgisuse ja nahaärrituse kohta tuleks arvesse võtta vajadusel kolme järjestikuse kontsentratsiooni valimisel selliselt, et kõrgeim kontsentratsioon suurendab kokkupuudet, kuid väldib süsteemset mürgisust ja liigselt paikset nahaärritust (2)(11).

Kandeaine tuleks valida katsekonsentratsioonide ja lahustuvuse suurendamisel, samal ajal valmistades katseaine kohaldamiseks sobiva lahuse/suspensiooni. Eelistuse järjekorras on soovitud kandeained atsetoon/oliiviõli (4:1 v/v), dimetüülformamiid, metüüleetüülketoon, propüleenglükool ja dimetüülsulfoksiid (2)(10), kuid võib kasutada ka muid kandeaineid, kui esitada selleks piisav teaduslik põhjendus. Teatud olukordades võib osutada vajalikuks kasutada täiendavaks kontrolliks kliiniliselt põhjendatud lahustit või kaubanduslikku valmistist, milles katseainet turustatakse. Tuleks olla erilisel ettevaatlik, tagamaks, et hüdofiilsed ained lisatakse kandeaine süsteemi, mis niisutab nahka ja ei voola kohe maha. Seetõttu tuleks täielikke vesilahuseid vältida.

1.3.3 Katsemenetlus

1.3.3.1 Katsete ajakava

Katse ajakava on järgmine:

- *päev:*

Tehakse ükshaaval kindlaks iga looma mass ja see registreeritakse. Katselooma kummagi kõrva tagaossa annustatakse lähteannusena 25 µl katseaine, kandeaine või positiivse kontrollaine (vajadusel) sobivat lahendust.

- *2. ja 3. päev:*

Korratakse 1. päeval tehtud annustamisprotseduuri.

- *4. ja 5. päev:*

Katseid ei tehta.

- *6. päev:*

Registreeritakse iga looma mass. Süstitakse 250 µl fosfaatpuhvri lisandiga soolalahust (PBS), mis sisaldab 20 µCi (7,4e + 8 Bq) ³H-metüültümidini, igale katse- ja kontrollrühma hiirele sabaveeni kaudu. Alternatiivselt süstitakse 250 µL fosfaatpuhvrilisandiga soolalahust, mis sisaldab 2 µCi (7,4e + 7 Bq) ¹²⁵I-jododeoksüridiini ja 10⁻⁵ M-fluorodeoksüridiini, kõikidele hiirtele sabaveeni kaudu.

Viis tundi hiljem loomad surmatakse. Iga katserühma puhul lõigatakse kummastki kõrvast lahti vedelikku ärajuhtivad kõrvalesta lümfisõlmed ning uputatakse fosfaatpuhvrilisandiga soolalahusesse (katserühma proovid pannakse kokku); alternatiivselt iga üksiku looma lümfisõlmepaarid võidakse lahti lõigata ja uputada fosfaatpuhvrilisandiga soolalahusesse (ühe looma proov). Sõlme identifitseerimise ja dissekteerimise üksikasjad ja diagrammid võib leida viite 10 I lisast.

1.3.3.2 Rakususpensioonide ettevalmistamine

Katserühmade kokkupanud lumfisölmerakkudest või üksikute loomade lumfisölmepaari rakkudest valmistatakse suspensioon, kus kõik rakud õrnalt mehaaniliselt hajutatakse läbi 200 µm avaga roostevabast terasest võrgu. Lumfisölmerakud pestakse kaks korda ohtralt fosfaatpuhvrilisandiga soolalahusega ja sadestatakse 5 % triklooräädikhappega (TCA) 4 °C juures 18 tundi (2). Graanulid kas suspenderitakse uuesti 1 ml TCA-s ja pannakse stsintsillatsioonipudelisse, mis sisaldab 10 ml stsintsillatsioonivedelikku ³H-loendamiseks, või pannakse otse gammaloenduri torru ¹²⁵I-loendamiseks.

1.3.3.3 Raku vohamise (inkorporeeritud radioaktiivsuse) määramine

³H-metüülümidiini inkorporeerumist mõõdetakse β-stsintsillatsiooni loendamise teel eraldumistena minutis (DPM). ¹²⁵I-jododeoksüüridiini inkorporeerumist mõõdetakse ¹²⁵I-loendamise teel ning samuti väljendatakse DPM-na. Sõltuvalt kasutatud lähenemisest väljendatakse inkorporeerumist DPM-na katserühma kohta (kokkupanud proovid) või DPM-na looma kohta (üksikproovid).

1.3.3.4 Vaatlused

1.3.3.4.1 Kliinilised vaatlused

Loomadel tuleks hoolikalt jälgida kord päevas kliinilisi tunnuseid- kas annustamiskoha paikne ärritus või süsteemne mürgisus. Kõik vaatlused registreeritakse süstemaatilisel, säilitades iga looma kohta eraldi andmed.

1.3.3.4.2 Kehamassid

Vastavalt punktile 1.3.3.1 tuleks mõõta iga looma kehamass katse alguses ja loomade ettemääratud surmamise hetkel.

1.3.4 Tulemuste arvutamine

Tulemusi väljendatakse stimulatsiooniindeksina (SI). Kokkupanud proove kasutades saadakse SI, jagades iga katserühma kokkupanud radioaktiivne inkorporeerumine kandeaine-kontrollrühma kokkupanud inkorporeerumisega; selle tulemuseks on keskmine SI: Individaualset lähenemist kasutades tuletatakse SI, jagades iga katseainerühma ja positiivse kontrollrühma keskmise DPM-i looma kohta lahusti-/kandeaine-kontrollrühma keskmise DPM-iga looma kohta. Keskmine SI kandeaine-kontrollrühmade puhul on seega 1.

Individaalse lähenemise kasutamine SI arvutamiseks võimaldab sooritada andmete statistilise analüüsi. Sobiiva statistilise analüüsi meetodi valimisel peaks uurija säilitama teadlikkuse dispersioonide võimalike ebavõrdsuste kohta ja muude seotud probleemide kohta, mis võivad tingida andmete muutmise või mitteparameetrilise statistilise analüüsi. Andmete tõlgendamise piisav lähenemine on hinnata kõiki katse- ja kandeaine-kontrollrühma üksikandmeid ja saada neist kõige paremini sobiv annuse ja sellele reageerimise kõver, võttes arvesse usalduspiire (8)(12)(13). Uurija peaks jälgima rühmas esinevaid üksikute loomade võimalikke "lubatud veaga" reaktsioone, mis võivad tingida reaktsiooni alternatiivse mõõtmise (nt keskmise asemel mediaan) või lubatud vea kõrvaldamise.

Otsustusprotsess seoses positiivse reaktsiooniga hõlmab stimulatsiooniindeksit ≥ 3 , kui annust ja sellele reageerimist ning vajadusel statistilist olulisust arvesse võetakse (3)(6)(8)(12)(14).

Kui on vaja selgitada saadud tulemusi, tuleks arvesse võtta katseaine erinevaid omadusi, kaasa arvatud võimalik struktuuriline sarnasus tuntud naha sensibilisaatoritega, võimalik liigne nahaärritus ning annuse ja sellele reageerimise olemus. Neid ja muid kaalutlusi on arutatud üksikasjalikult viites (7).

2. TULEMUSED

Andmed esitatakse kokkuvõtlikult tabeli kujul, kus on näidatud keskmised ja individuaalsed DPM-väärtused ning stimulatsiooniindeksid iga annuserühma, kaasa arvatud kandeainet saanud rühma puhul.

3. PROTOKOLL**3.1 KATSEPROTOKOLL**

Katseprotokoll peab sisaldama järgmist teavet:

Katseaine:

- tunnusandmed (nt CASi number, kui see on olemas; algupära; puhtus; tuntud lisandid; partii number),
- füüsikaline laad ja füüsikalise-keemilised omadused (nt lenduvus, stabiilsus, lahustuvus),
- kui tegu on seguga, selle koostis ja koostisosade suhtelised protsendimäärad.

Kandeaine:

- tunnusandmed [puhtus; kontsentratsioon (vajaduse korral), kasutatud kogus],
- kandeaine valiku põhjendamine.

Katseloomad:

- kasutatav hiirte liin,
- loomade mikrobioloogiline seisund, kui see on teada,
- päritolu, elamistingimused, toitumine jne,
- loomade arv, vanus ja sugu.

Katsetingimused:

- katseaine ettevalmistamise ja kasutamise üksikasjad,
- annuse valiku põhjendus, kaasa arvatud annusepiirkonna määramise katse tulemused, kui see on sooritatud; kandeaine ja katseaine kontsentratsioonid ning manustatud aine koguhulk,
- üksikandmed toidu ja vee kvaliteedi kohta (sh sööda tüüp/allikas, vee allikas).

Usaldusväärsuse kontroll:

- kokkuvõtte viimase usaldusväärsuse kontrolli tulemustest, mis sisaldavad teavet kasutatud aine, kontsentratsiooni ja kandeaine kohta,
- katselaborite praegused ja/või varasemad positiivsed ja negatiivsed kontrollandmed.

Tulemused:

- iga looma mass annustamise alguses ja ettemääratud surmamise hetkel,
- tabel keskmiste DPM-väärtuste kohta (kokkupandud proovid) ja üksikute DPM-väärtuste kohta (üksikproovid) ning iga annuserühma (kaasa arvatud kandeaine-kontrollrühm) stimulatsiooniindeksid,
- vajadusel statistilised analüüsid,
- mürgisuse ilmnemise algus ja nähud, kaasa arvatud võimalik nahaärritus annustamiskohas igal loomal.

Tulemuste arutelu:

- lühikommentaar tulemuste, annuse ja sellele reageerimise analüüsi ning vajadusel statistiliste analüüside kohta ja järeldused selle kohta, kas katseainet tuleks pidada naha sensibilsaatoriks.

4. VIITED

- (1) Kimber, I. and Basketter, D.A. (1992). The murine local lymph node assay; collaborative studies and new directions: A commentary. *Food and Chemical Toxicology* 30, 165-169.
- (2) Kimber, I., Derman, R.J., Scholes E.W. and Basketter, D.A. (1994). The local lymph node assay: developments and applications. *Toxicology*, 93, 13-31.
- (3) Kimber, I., Hilton, J., Dearman, R.J., Gerberick, G.F., Ryan, C.A., Basketter, D.A., Lea, L., House, R.V., Ladies, G.S., Loveless, S.E., Hastings, K.L. (1998). Assessment of the skin sensitisation potential of topical medicaments using the local lymph node assay: An interlaboratory exercise. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 53, 563-79.
- (4) Testing Method B.6.
- (5) Chamberlain, M. and Basketter, D.A. (1996). The local lymph node assay: status of validation. *Food and Chemical Toxicology*, 34, 999-1002.
- (6) Basketter, D.A., Gerberick, G.F., Kimber, I. and Loveless, S.E (1996). The local lymph node assay- A viable alternative to currently accepted skin sensitisation tests. *Food and Chemical Toxicology*, 34, 985-997.
- (7) Basketter, D.A., Gerberick, G.F. and Kimber, I. (1998). Strategies for identifying false positive responses in predictive sensitisation tests. *Food and Chemical Toxicology*. 36, 327-33.
- (8) Van Och, F.M.M, Slob, W., De Jong, W.H., Vandebriel, R.J., Van Loveren, H. (2000). A quantitative method for assessing the sensitising potency of low molecular weight chemicals using a local lymph node assay: employment of a regression method that includes determination of uncertainty margins. *Toxicology*, 146, 49-59.
- (9) Dearman, R.J., Hilton, J., Evans, P., Harvey, P., Basketter, D.A. and Kimber, I. (1998). Temporal stability of local lymph node assay responses to hexyl cinnamic aldehyde. *Journal of Applied Toxicology*, 18, 281-4.
- (10) National Institute of Environmental Health Sciences (1999). The Murine Local Lymph Node Assay: A Test Method for Assessing the Allergic Contact Dermatitis Potential of Chemicals/Compounds: The Results of an Independent Peer Review Evaluation Coordinated by the Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM) and the National Toxicology Program Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods (NICETAM). NIH Publication No: 99-4494, Research Triangle Park, N.C. (<http://iccvam.niehs.nih.gov>).
- (11) Testing method B.4.
- (12) Basketter, D.A., Selbie, E., Scholes, E.W. Lees, D. Kimber, I. and Botham, P.A. (1993) Results with OECD recommended positive control sensitisers in the maximisation, Buehler and local lymph node assays. *Food and Chemical Toxicology*, 31, 63-67.
- (13) Basketter D.A., Lea L.J., Dickens A., Briggs D., Pate I., Dearman R.J., Kimber I. (1999). A comparison of statistical approaches to the derivation of EC₃ values from local lymph node assay dose responses. *J. Appl. Toxicology*, 19, 261-266.
- (14) Basketter DA, Blaikie L, Derman RJ, Kimber I, Ryan CA, Gerberick GF, Harvey P, Evans P, White IR and Rycroft RTG (2000). Use of local lymph node assay for the estimation of relative contact allergenic potency. *Contact Dermatitis* 42, 344-48.

B.43 NÄRILISTE NEUROTOKSILISUSE UURING**1. MEETOD**

Käesolev meetod on samaväärne OECD TG 424-ga (1997).

Käesolev katsemeetod on välja töötatud sellise teabe saamiseks, mis on vajalik kemikaalide võimaliku neurotoksilisuse kinnitamiseks või täiendavaks iseloomustamiseks täiskasvanud loomadel. Seda saab kombineerida olemasolevate, korduva annusega toksilisuse uuringute katsemeetoditega või sooritatakse eraldi uuringuna. On soovitatav, et OECD neurotoksilisuse uurimise strateegiaid ja meetodeid käsitleva juhisdokumendi (1) osas peetaks nõu, et aidata välja töötada käesoleval katsemeetodil põhinevaid uuringuid. See on eriti tähtis siis, kui võetakse arvesse käesoleva meetodi rutiinseks kasutamiseks soovitatud vaatluste ja katsemenetluste muudatusi. Juhisdokument on koostatud, et hõlbustada muude, teatavates olukordades kasutatavate katsemenetluste valikut. Käesoleva meetodi abil ei hinnata arenguga seotud neurotoksilisust.

1.1 SISSEJUHATUS

Kemikaalide toksiliste omaduste hindamisel on oluline arvesse võtta võimalikke neurotoksilisi mõjusid. Juba korduvate annustega süsteemset toksilisust uuriv katsemeetod hõlmab vaatlusi, mis skriinivad võimalikku neurotoksilisust. Käesolevat katsemeetodit võib kasutada sellise uuringu väljatöötamiseks, mille abil saadakse lisateavet või kinnitust täheldatud neurotoksiliste mõjude kohta korduva annusega süsteemse toksilisuse uuringutes. Kemikaalide teatavate klasside võimaliku neurotoksilisuse arvessevõtmine võib viidata sellele, et neid võib sobivamalt hinnata, kasutades meetodeid ilma eelnevalt korduva annusega neurotoksilisuse uuringutest saadud võimalike neurotoksilisuse märkideta. Selliste kaalutluste hulka kuuluvad nt:

- neuroloogiliste märkide või neuropatoloogiliste kahjustuste jälgimine muudes toksilisuse uuringutes kui korduva annusega süsteemse toksilisuse uuringud, või
- struktuuriline samalaadsus või muu teave, mis seob kemikaalid tuntud neurotoksiliste ainetega.

Lisaks sellele võib olla muid näiteid, kui käesoleva katsemeetodi kasutamine on vajalik, vt täiendavad üksikasjad viites (1).

Käesolev meetod on välja töötatud selliselt, et seda saab kohandada vastavalt erilistele vajadustele, mis kinnitavad kemikaalide teatavat histopatoloogilist ja käitumusega seotud neurotoksilisust ning iseloomustavad ja kvantifitseerivad neurotoksilisi reaktsioone.

Varem võrdsustati neurotoksilisust neuropaatiaga, millega kaasnevad neuropatoloogilised kahjustused või neuroloogilised väärtalitlused nagu atakk, halvatus või värin. Kuigi neuropaatia on neurotoksilisuse tähtis ilming, on nüüd selge, et on palju muid närvisüsteemi mürgisusnähte (nt motoorse koordineerimise kadumine, sensoorsed puudujäägid, õppimis- ja mäluhäired), mida ei pruugita kajastada neuropaatias või muud liiki uuringutes.

Käesolev neurotoksilisust uuriv katsemeetod on välja töötatud närvi-käitumis- ja neuropatoloogiliste häirete tuvastamiseks täiskasvanud närilistel. Kuigi käitumishäired, isegi juhul, kui morfoloogilised muutused puuduvad, võivad peegeldada negatiivset mõju organismile, ei ole mitte kõik käitumismuutused närvisüsteemile omased. Seetõttu tuleks täheldatud muutusi hinnata koostoimes nii korrelatiivsete histopatoloogiliste, hematoloogiliste või biokeemiliste andmetega kui ka muud süsteemse toksilisuse liiki käsitlevate andmetega. Käesoleva meetodiga ettenähtud neurotoksiliste reaktsioonide iseloomustamiseks ja kvantifitseerimiseks tehtav uurimine hõlmab histopatoloogilisi ja käitumisega seotud menetlusi, mida võivad toetada elektrofüsioloogilised ja/või biokeemilised uuringud (1)(2)(3)(4).

Neurotoksilised ained võivad toimida närvisüsteemi mitmetele osadele ja paljude mehhanismide kaudu. Kuna ükski katsesari ei ole võimeline põhjalikult hindama kõikide ainete neurotoksilist võimet, võib osutada vajalikuks kasutada muid *in vivo* või *in vitro* katseid, mis on omased täheldatud või ootuspärase neurotoksilisuse liigile.

Käesolevat katsemeetodit võib samuti kasutada koostöös OECD neurotoksilisuse uurimise strateegiat ja meetodeid käsitlevas juhisdokumendis (1) sätestatud juhistega, et töötada välja uuringud, mis on ette nähtud täiendavaks kirjeldamiseks või annus-reaktsiooni kvantifikatsiooni tundlikkuse suurendamiseks, et paremini hinnata täheldamata negatiivse mõju määra või kinnitaksid kemikaali teadaolevaid või kahtlustatavaid ohte. Näiteks võib välja töötada uuringud, millega neurotoksilisi mehhanisme identifitseeritakse ja hinnatakse või täiendatakse andmeid, mis on saadud juba põhiliste närvi-käitumis- ja neuropatoloogiliste vaatlusprotseduuride kasutamisel. Sellistes uuringutes ei ole vaja hankida andmeid, mis on saadud juba käesoleva meetodi poolt soovitatud standardmenetluste kasutamisel, kui sellised andmed on juba olemas ja neid ei peeta vajalikuks uuringu tulemuste tõlgendamisel.

Käesolev neurotoksilisuse uuring, kas eraldi või millegagi koos kasutades, annab sellist teavet, mida saab:

- kindlaks teha, kas närvisüsteem on alaliselt või pöörduvalt uuritud kemikaali tõttu kahjustatud;
- aidata kaasa selliste närvisüsteemi muutuste iseloomustamisele, mis on seotud kemikaalidega kokkupuutega ja aluseks oleva mehhanismi mõistmisele;
- kindlaks määrata annuse ja selle reaktsiooni ning aja ja reaktsiooni suhted, et hinnata täheldamata negatiivse mõju määra (mida saab kasutada kemikaalide ohutuskrITERIUMIDE loomisel).

Käesolevas katsemeetodis manustatakse katseainet suu kaudu. Võib kasutada ka muid manustamismeetodeid (nt naha kaudu või sisse hingates), kuid see võib eeldada soovitatud protseduuride muutmist. Manustamismeetodi valiku kaalutlused sõltuvad inimeste kokkupuute profiilist ja olemasolevast toksikoloogilisest või kineetilistest teadetest.

1.2. MÕISTED

Kahjulik mõju – selline töötlemisega seotud muutus algtasemest, mis vähendab organismi võimet ellu jääda, sigida või kohaneda keskkonnaga.

Annus – manustatava katseaine kogus. Annust väljendatakse massina (g, mg) või katseaine massina katselooma massiühiku kohta (nt mg kg kohta) või konstantsete toidukontsentratsioonidega (ppm).

Annustamine – üldmõiste, mis hõlmab annust, annustamise sagedust ja kestust.

Neurotoksilisus – negatiivne muutus närvisüsteemi struktuuris ja funktsioonis, mis tuleneb kemikaali, bioloogilise või füüsilise mõjuritega kokkupuutest.

Neurotoksiline aine – kemikaal, bioloogiline või füüsiline mõjur, mis võib põhjustada neurotoksilisust.

NOAEL – lühend täheldamata-kahjuliku-mõju määra kohta ja see on kõrgeim annusmäär, kus ei ole täheldatud kahjulikke, katse tegemisega seotud leide.

1.3 KATSEMEETODI PÕHIMÕTE

Katsekemikaali manustatakse suu kaudu erinevat annustena laborinäriliste mitmele rühmale. Korduvad annused on tavaliselt eeldatud, ning annustamisrežiim võib olla 28 päeva, subkrooniline 90 päeva või krooniline 1 aasta või kauemgi. Käesolevas katsemeetodis sätestatud menetlusi võib samuti kasutada ägeda neurotoksilisuse uuringuks. Loomi uuritakse, et tuvastata või iseloomustada käitumise ja/või neuroloogilisi kõrvalekaldeid. Igal vaatlusperioodil hinnatakse neurotoksiliste ainete mõjutatud hulka käitumisi. Katse lõpus osale loomadest (igas katserühmast, mõlemast soost) tehakse *in situ* perfusioon ning ajust, seljaajast ja perifeersetest närvidest prepareeritakse lõiked ja neid uuritakse.

Kui uuring tehakse eraldi uuringuga neurotoksilisuse skriinimiseks või neurotoksiliste mõjude iseloomustamiseks, võib kasutada igast rühmast loomi, keda ei kasutatud perfusioonil ja hiljem histopatoloogilisel uuringul (vt tabel 1), teatavate närvi-käitumis-, neuropatoloogilistel, neurokeemilistel või elektrofüsioloogilistel protseduuridel käesoleva meetodi (1) poolt nõutavatest standarduuringutest saadud andmete täiendamiseks. Need täiendavad protseduurid võivad olla eriti kasulikud, kui empiirilised vaatlused või oodatavad mõjud viitavad kemikaali neurotoksilisuse teatavale liigile või sihtmärgile. Alternatiivselt võib kasutada allesjäänud loomi sellistel hindamistel, mis on ette nähtud närilistega tehtavate korduva annusega toksilisuse uuringute katsemeetodites.

Kui käesoleva katsemeetodi protseduure kombineeritakse muude katsemeetodite protseduuridega, on vaja piisavalt loomi mõlemate uuringute vaatluste nõuete rahuldamiseks.

1.4 KATSEMEETODI KIRJELDUS

1.4.1 Loomaliikide valik

Eelistatud näriliste liik on rotid, kuigi võib põhjenduse korral kasutada ka näriliste teisi liike. Rakendatakse noorte täiskasvanute ja tervete loomade enimkasutatavaid laboritüvesid. Emasloomad ei tohi olla poeginud ega tiined. Annustamist tuleks alustada tavaliselt nii kiiresti kui võimalik pärast võõrutamist, soovitatavalt mitte enne, kui loomad on kuuenädalased, ja igal juhul enne, kui loomad on üheksanädalased. Kui käesolevat uuringut siiski kombineeritakse muude uuringutega, on vaja kohandada vanusenõuet. Uuringut alustades peaks loomade massi muutus olema minimaalne ja ei tohiks ületada $\pm 20\%$ iga soo keskmisest massist. Kui tehakse korduva annusega lühiajaline uuring pikaajalise uuringu alguuringuna, tuleks kasutada mõlemas uuringus samast liinist ja sama päritolu loomi.

1.4.2 Loomade pidamise ja toitmise tingimused

Loomade katseruumi temperatuur peaks olema $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$). Kuigi suhteline niiskus peaks olema vähemalt 30% ja soovitatavalt ei ületa 70% , välja arvatud ruumi koristamise ajal peaks see olema $50\text{--}60\%$. Valgustus peaks olema kunstlik, järjestus on selline – 12 tundi valgust, 12 tundi pimedust. Valju katkendlikku heli tuleks vältida. Toitmisel võib kasutada tavapäraselt labori toiduvalikut koos piiramatul hulgal joogiveega. Toiduvalikut võib mõjutada vajadus tagada katseaine sobiv lisamine, kui katseainet manustatakse käesoleva meetodi abil. Loomi võib hoida eraldi või väikestes samast soost loomade rühmades.

1.4.3 Loomade ettevalmistamine

Terved noored loomad määratakse juhuvaliku alusel kontroll- ja katserühma. Puurid asetatakse nii, et puuri asetamisest tingitud mõjud on võimalikult väikesed. Loomad identifitseeritakse individuaalselt ja hoitakse oma puurides vähemalt viis päeva enne uurimuse alustamist, et võimaldada laboritingimustega kohanemist.

1.4.4 Manustamisviisi ja annuste ettevalmistamine

Käesolevas katsemeetodis manustatakse katseainet suu kaudu. Suu kaudu saab manustada sondi abil, toiduga, joogiveega või kapslitena. Võib kasutada ka muid manustamisviise (nt naha kaudu või sisse hingates), kuid see võib eeldada soovitatud protseduuride muutmist. Manustamisviisi valiku kaalutlused sõltuvad inimeste kokkupuute omadustest ja olemasolevast toksikoloogilisest või kineetilistest teabest. Tuleks ära märkida põhjendus manustamisviisi valimiseks ning käesoleva meetodi protseduuride muudatuste tegemiseks.

Vajadusel lahustatakse või suspendeeritakse katseaine sobivas kandeaines. On soovitatav, et võimaluse korral kaalutakse esmalt vesilahuse/-suspensiooni kasutamist, seejärel õlilahuse/-emulsiooni (nt maisiõli) kasutamist ja siis võimalikku muude kandealuste lahust/suspensiooni. Kandeaine toksilised omadused peaksid olema teada. Lisaks sellele tuleks arvesse võtta järgmisi kandeaine omadusi: katseaine absorptsiooni, jaotamist, metabolismi või peetumist käsitlevad mõjud; katseaine keemilisi omadusi käsitlevad mõjud, mis võivad muuta toksilisi omadusi; ning loomade toidu- või veetarbimist või toitumust käsitlevad mõjud.

1.5 PROTSEDUURID**1.5.1 Loomade arv ja sugu**

Kui uuring tehakse eraldi uuringuga, tuleks kasutada vähemalt 20 looma (10 emaslooma ja 10 isaslooma) igas annus- ja kontrollrühmas üksikasjalike kliiniliste ja funktsionaalsete vaatluste hindamiseks. Vähemalt viiele isasloomale ja viiele emasloomale, kes on valitud nimetatud 10 isaslooma ja 10 emaslooma hulgast, teha perfusioon *in situ* ja kasutada neid üksikasjalikus neurohistopatoloogilises uuringus katse lõpus. Juhul, kui vaadeldakse üksnes piiratud arvu antud annusrühmas olevaid loomi neurotoksiliste mõjude tunnuste osas, tuleks arvesse võtta nimetatud loomade lisamist nende hulka, kes valitakse perfusiooniks. Kui uuring tehakse koos korduva annusega toksilisuse uuringuga, tuleks kasutada piisavalt loomi mõlema uuringu eesmärkide täitmiseks. Loomade minimaalne arv iga rühma kohta erinevate uuringute kombinatsioonides on toodud tabelis 1. Kui osa loomades surmatakse uuringu kestel või suunatakse toibuvatest loomadest koosnevasse rühma toksiliste mõjude pöördumise, püsivuse või hilisema esinemise vaatlemiseks katse järel või kui kaalutakse täiendavaid vaatlusi, siis tuleks suurendada loomade arvu, tagamaks, et vaatluseks ja histopatoloogilisteks uuringuteks oleks kättesaadav nõutav arv loomi.

1.5.2 Katse- ja kontrollrühm

Tuleks kasutada vähemalt kolme katse- ja kontrollrühma, kuid kui muude andmete hindamisel ei eeldata ühtegi mõju korduva annusega 1 000 mg/kg kehamassi kohta päevas, võib teha piirkatse. Kui puuduvad sobivad andmed, tuleks teha annuse piirkonna määramise katse, et aidata kindlaks määrata kasutatavaid annuseid. Kontrollrühma loomi käsitletakse sarnaselt katserühma loomadega, kuid neile ei anta uuritavat ainet. Kui kandeainet kasutatakse katseaine manustamisel, peaks kontrollrühm saama kandeainet suurima kasutatud kogusena.

1.5.3 Usaldusväärsuse kontroll

Uuringut teostav labor peaks esitama andmed oma võime kohta teostada uuringut ja kasutatud protseduuride tundlikkuse kohta. Sellised andmed peaksid tõendama võimet tuvastada ja kvantifitseerida muutusi lõpp-punktides, mille vaatlemist soovitatakse. Nendeks on autonoomsed sümptomid, sensoorne reaktiivsus, jäsme haardejõud ja motoorne aktiivsus. Teave kemikaalide kohta, mis põhjustavad erinevat liiki neurotoksilisi reaktsioone ja mida võib kasutada positiivsete kontrollainetena, võib leida viidetes 2–9. Varasemaid andmeid võib kasutada, kui katsemenetluste olulised aspektid jäävad samaks. Varasemate andmete perioodiline ajakohastamine on soovitatav. Protseduuride jätkuvat tundlikkust tõendavad uued andmed tuleks luua, kui katset sooritav labor on muutnud katse tegemise mõningaid olulisi osasid või menetlusi.

1.5.4 Annuse valik

Annusemäärade valimisel tuleks võtta arvesse kõiki katseühendi või sellega seotud ainete saadaolevaid varem saadud toksilisuse ja kineetilisi andmeid. Kõrgeim annusemäär tuleks valida eesmärgiga põhjustada neurotoksilisi mõjusid või selgeid süsteemseid toksilisi mõjusid. Tuleks valida annusmäärade alanev järjestus, eesmärgiga näidata annusega seotud reaktsiooni ja mittetähteldatud kahjulikku mõju (NOAEL) väikseima annusemäära puhul. Põhimõtteliselt tuleks annusemäärad kehtestada nii, et saaks eristada algseid toksilisi mõjusid närvisüsteemile süsteemse toksilisusega seotud mõjudest. Kahe- või kolmekordsed vahemikud on sageli optimaalsed ning sageli on eelistatud neljanda katserühma lisamine väga suurte vahemike (nt üle 10-kordne tegur) annuste vahel. Kui inimese vastuvõtlikkuse kohta on olemas mõistlik hinnang, tuleks seda arvesse võtta.

1.5.5 Piirkatse

Kui katse ühe annusega, milleks on vähemalt 1 000 mg/kg kehamassi kohta, kasutades kirjeldatud protseduure, ei põhjusta tähteldavaid neurotoksilisi mõjusid ja kui toksilisus ootuspäraselt põhineb struktuurselt lähedaste ainete andmetel, siis ei peeta kolme annuse taset käsitlevat täielikku uuringut vajalikuks. Inimeste ootuspärane kokkupuude võib viidata piirkatses kasutatavatest suukaudsetest annustest suuremate annuste kasutamise vajadusele. Muude manustamisviiside korral, nagu näiteks sissehingamine või naha kaudu manustamine, võivad katseaine füüsikalised-keemilised omadused tihti viidata suurimale kokkupuutetasemele. Ägeda suukaudse uuringu tegemiseks peaks piirkatse annus olema vähemalt 2 000 mg/kg.

1.5.6 Annuste manustamine

Loomadele annustatakse katseainet kord päevas, seitse päeva nädalas, vähemalt 28 päeva; viiepäevase annustamisrežiimi või lühema kokkupuute perioodi kasutamist on vaja põhjendada. Katseainet manustatakse ühekordse annusena sondi abil söögitoru kaudu või sobiva intubeerimise kanüüli abil. Vedeliku suurim kogus, mida saab ühel korral manustada, sõltub katselooma suurusest. Kogus ei tohiks ületada 1 ml/100 g kehamassi kohta. Vesilahuste puhul võib siiski manustada 2 ml/100 g kehamassi kohta. Arvesse võtmata ärritavaid või söövitavaid aineid, mille mõjud tavaliselt halvenevad suuremate kontsentratsioonide korral, tuleks vähendada katsekoguse varieeruvust, reguleerides kontsentratsioone nii, et kogumaht kõikide annuste korral jääks samaks.

Toidu või joogivee kaudu manustatud ainet puhul on oluline tagada, et hõlmatud katseaine kogused ei häiriks tavapärasest toitumist või veetasakaalu. Kui katseainet manustatakse toiduga kas püsiva toidukontsentratsioonina (ppm) või võidakse kasutada püsivat annusemäära looma kehamassi suhtes, siis tuleb täpsustada kasutatud alternatiivi. Sondi kaudu manustatud aine puhul tuleks annus anda samal kellaajal iga päev ja kohandada vähemalt igal nädalal, et säilitada konstantne annusemäär looma kehamassi suhtes. Kui korduva annusega uuringut tehakse pikaajalise uuringu alguuringuga, tuleks kasutada mõlemas uuringus sama toitu. Erandkorras, kui ühekordne annus ei ole võimalik, manustatakse annust väiksemates osades kuni 24 tunni jooksul.

1.6 VAATLUSED**1.6.1 Vaatluste ja katsete sagedus**

Korduva annusega uuringutes peaks vaatlusperiood hõlmama annustamisperioodi. Akuutsetes uuringutes tehakse vaatlusi katse järel 14 päeva. Satelliitühma kuuluvate loomade puhul, keda hoitakse kokkupuutumise eest katsejärgsel perioodil, peaks vaatlused hõlmama sama perioodi.

Vaatlusi tuleks teha piisavalt sageli, et suurendada mis tahes käitumisega seotud ja/või neuroloogiliste kõrvalekallete tuvastamise tõenäosust. Vaatlusi peaks tegema soovitatavalt sama ajal iga päev, võttes arvesse oodatavate mõjude kõrghetke pärast annustamist. Kliiniliste vaatluste ja funktsionaalsete katsete sagedus on esitatud kokkuvõtlikult tabelis 2. Kui varasematest uuringutest saadud kineetilised või muud andmed viitavad vajadusele kasutada erinevaid vaatlus-, katse- või vaatlusjärgseid aja hetki, tuleks vastu võtta alternatiivne ajakava maksimaalse teabe saamiseks. Ajakava muudatuste kohta tuleks esitada põhjendus.

1.6.1.1 Üldise tervisliku seisundi ja suremuse/haigestumuse vaatlused

Kõiki loomi tuleks hoolikalt vaadelda vähemalt kord päevas nende tervisliku seisundit arvesse võttes ning vähemalt kaks korda päevas haigestumuse ja suremuse osas.

1.6.1.2 Üksikasjalikud kliinilised vaatlused

Üksikasjalikud kliinilised vaatlused tuleks teha kõikide loomade kohta, kes on valitud sel eesmärgil (vt tabel 1), üks kord enne esimest kokkupuudet (et võimaldada sama katselooma käsitlevaid võrdlusi) ja seejärel erinevate ajavahemike tagant, sõltuvalt uuringu kestusest (vt tabel 2). Üksikasjalikud kliinilised vaatlused toibuvate loomade satelliitühmade kohta tuleks teha toibumisperioodi lõpus. Üksikasjalikud kliinilised vaatlused tuleks teha looma oma puurist väljaspool standardalal. Neid peaks hoolikalt registreerima, kasutades punktisüsteeme, mis hõlmavad kriteeriume või punktiskaalasid iga vaatluse käigus tehtava mõõtmise kohta. Kasutatavad kriteeriumid või skaalad tuleks selgesõnaliselt määratleda katselabori poolt. Tuleb püüda tagada, et muutused katsetingimustes oleksid minimaalsed (mitte süsteemselt seotud katsega) ning et vaatlusi teeks koolitatud vaatlejad, kes ei ole teadlikud tegelikust käsitlemisest.

On soovitatav, et vaatlusi tehtaks struktuurselt, et täpselt määratletud kriteeriume (kaasa arvatud määratlus - normaalne "vahemik") kohaldatakse süsteemselt iga looma suhtes igal vaatlusel. "Normaalne vahemik" tuleks adekvaatselt dokumenteerida. Kõik täheldatud sümptomid tuleks registreerida. Kui see on teostatav, tuleks registreerida ka täheldatud sümptomite suurus. Kliinilised vaatlused peaksid hõlmama, kuid mitte ainult, naha, karvkatte, silmade, limaskestade, eritiste esinemise ja autonoomse aktiivsuse (nt pisaravool, piloereksioon, pupilli suurus, ebatavaline hingamismudel ja/või suu kaudu hingamine (lõõtsutamine), kõik urineerimise või roojamisega seotud ebatavalised sümptomid ning uriini värvumine) muutusi.

Kõik ebatavalised reaktsioonid seoses kehaasendi, aktiivsuse astme (nt standardala vähenenud või suurenenud uurimine) ning liigutuste koordinaatsiooniga tuleks samuti üles märkida. Muutused kõnnakus (nt taarumine, ataksia), kehaasendis (nt küürus selg) ning käsitlemise, asetamise või muude keskkonnaga stiimulitega seotud reaktiivsuses ning klooniliste või tooniliste liigutuste, krampide või värinete esinemine, stereotüübid (nt ülemäärane sugemine, ebatavalised pea liigutused, korduv tiirutamine) või veider käitumine (nt hammustamine või ülemäärane lakkumine, enesesandistamine, tagurpidi kõndimine, häälitsemine) või agressiivsus tuleks registreerida.

1.6.1.3 Funktsionaalsed katsed

Sarnaselt üksikasjalikele kliinilistele vaatlustele, tuleks funktsionaalsed katsed samuti teostada üks kord enne kokkupuudet ja seejärel sageli kõiki loomadega, kes on sel eesmärgil välja valitud (vt tabel 1). Funktsionaalsete katsete tegemise sagedus on samuti sõltuv uuringu kestuses (vt tabel 2). Lisaks tabelis 2 sätestatud vaatlusperioodidele tuleks funktsionaalsed vaatlused toibuvate loomade satelliitühmades suhtes samuti teha võimalikult lähedal lõplikule surmamisele. Funktsionaalsetes katsetes peaks käsitleva sensoorset reaktiivsust erinevatele stiimulitele [nt kuulmis-, nägemis- ja propriotseptoorseid stiimulid (5)(6)(7)], jäsme haardejõu hindamine (8) ja motoorse tegevuse hindamine (9). Motoorset tegevust tuleks mõõta automaatseadme abil, mis on võimeline avastama nii tegevuse vähenemise kui suurenemise. Kui kasutatakse muud kindlaksmääratud süsteemi, peaks see olema kvantitatiivne ning selle tundlikkus ja usaldusväärsus peaksid olema tõendatud. Iga seadet tuleb testida selle usaldusväärsuse tagamiseks aja jooksul ja seadmete vastavuse tagamiseks. Järgitavate protseduuride täiendavad üksikasjad on toodud vastavates viidetes. Kui puuduvad andmed (nt struktuuraktiivsus, epidemioloogilised andmed, muud toksikoloogilised uuringud), mis viitaksid võimalikele neurotoksiliste mõjudele, tuleks kaaluda sensoorsete ja motoorsete funktsioonide või õppimise ja mälu uurivate täpsemate katsete lisamist nimetatud võimalike mõjude uurimiseks üksikasjalikumalt. Viites (1) on esitatud rohkem teavet täpsemate katsete ja nende kasutamise kohta.

Erandkorras, loomad, kel ilmnevad mürgisusnähud sellises ulatuses, et see oluliselt häiriks funktsionaalse katse sooritamist, võib katsest välja jätta. Tuleks esitada loomade funktsionaalsest katsest väljajätmise põhjendus.

1.6.2 Kehamass ja toidu/vee tarbimine

Kuni 90-päevaste uuringute puhul tuleks loomi kaaluda vähemalt kord nädalas ja mõõtmisi tuleks teha toidu tarbimise kohta (vee tarbimine, kui katseainet manustatakse nimetatud keskkonnas) vähemalt kord nädalas. Pikaajaliste uuringute puhul tuleks kaaluda kõiki loomi vähemalt kord nädalas esimese 13 nädala jooksul ja seejärel vähemalt kord iga 4 nädala tagant. Mõõtmisi toidu tarbimise kohta (vee tarbimine, kui katseainet manustatakse nimetatud keskkonnas) tuleks teha vähemalt kord nädalas esimese 13 nädala jooksul ja seejärel ligikaudu kolmekuuliste intervallide tagant, välja arvatud juhul, kui tervislik seisundi või kehamassi muutumine näeb ette teisiti.

1.6.3 Oftalmoloogia

Pikemate kui 28-päevaste uuringute puhul tuleks teha oftalmoloogiline uuring, kasutades oftalmoskoopi või samalaadset sobivat instrumenti, enne katseaine manustamist ja katse lõpetamisel, eelistatavalt kõikide loomadega, kuid vähemalt loomadega, kes on suure annusemääraga või kontrollrühmades. Kui avastatakse muutused silmades või kui kliinilised tunnused viitavad selle vajadusele, tuleks uurida kõiki loomi. Pikaajaliste uuringute puhul tuleks teha oftalmoloogiline uuring 13 nädala jooksul. Oftalmoloogilisi uuringuid ei ole vaja teha, kui selle kohta on juba olemas andmed, mis on saadud muudest, sarnase kestusega ja samalaadse annusemääraga uuringutest.

1.6.4 Hematoloogia ja kliiniline biokeemia

Kui neurotoksilisuse uuring tehakse koos korduva annusega süsteemse toksilisuse uuringuga, tuleks teha hematoloogilised uuringud ja kliinilise biokeemia määramised vastavalt süsteemse toksilisuse uuringu asjaomasele meetodile. Proove tuleks koguda selliselt, et vähendatakse kõiki võimalikke mõjusid neuroloogilisele käitumisele.

1.6.5 Histopatoloogia

Neuropatoloogiline uuring tuleks välja töötada uuringu *in vivo* etapis tehtud vaatluste täiendamiseks ja laiendamiseks. Proovid vähemalt viie looma kudetest soo ja rühma kohta (vt tabel 1 ja järgmine lõige) fikseeritakse *in situ*, kasutades üldtunnustatud perfusiooni- ja fiksatsioonitehnikat (vt viite 3 5. peatükk ja viite 4 50. peatükk). Kõik täheldatavad suured muutused tuleks registreerida. Kui uuringut teostatakse eraldi uuringuga neurotoksilisuse skriinimiseks või neurotoksiliste mõjude iseloomustamiseks, võib kasutada ülejäänud loomi kas teatavate neuroloogilise käitumisega seotud (10)(11), neuropatoloogilistes (10)(11)(12)(13), neurokeemilistes (10)(11)(14)(15) või elektrofüsioloogilistes (10)(11)(16)(17) protseduurides, mis võivad täiendada siin kirjeldatud protseduure ja uuringuid, või kasutada histopatoloogias uuritavate subjektide arvu suurendamiseks. Need täiendavad protseduurid võivad olla eriti kasulikud, kui empiirilised vaatlused või oodatavad mõjud viitavad kemikaali neurotoksilisuse (2)(3) teatavale liigile või sihtmärgile. Alternatiivselt võib ülejäänud loomi samuti kasutada rutiinsetes patoloogilistes hindamistes, nagu on kirjeldatud korduvate annustega uuringute meetodis.

Kõik parafiini valatud koeproovid värvitakse üldise värvimisprotseduuri abil, nt hematoksiliin ja eosiin (H&E), ning neid uuritakse mikroskoobiliselt. Kui täheldatakse või kahtlustatakse perifeerse neuropaatia sümptomeid, tuleks uurida plastikusse valatud perifeerse närvikoe proove. Kliinilised tunnused võivad anda põhjust uute kohtade uurimisele või eriliste värvimismenetluste kasutamisele. Viidetes (3) ja (4) on antud juhised täiendavate uuringukohtade kohta. Samuti võivad sobivad erivärvid olla abiks teatud liiki patoloogilistele muutustele viitamisel (18).

Kesk- ja perifeerse närvisüsteemi representatiivsed lõike tuleks uurida histoloogiliselt (vt viite 3 5. peatükk ja viite 4 50. peatükk). Uuritavad alad peaksid tavaliselt sisaldama järgmist: eesaju, suuraju keskosa, sh hipokampi läbiv lõige, keskaju, väikeaju, ajusild, piklikaju, silm koos nägemisnärviga ja võrkkestaga, seljaaju kaela- ja nimmetüve kohal, spinaalganglion, spinaal- ja ventraalnärvikiud, proksimaalne istmikunärv, proksimaalne säärenärv (pölv) ja säärenärvipoolsed sääremarjalihase harud. Seljaajust ja perifeersest närvist tehtavate lõigete hulka kuuluvad nii rist- kui pikilõiked. Tähelepanu tuleks pöörata närvisüsteemi veresoonestikule. Samuti tuleks uurida skeletilihasest, eelkõige sääremarjalihasest võetud proovi. Erilist tähelepanu tuleks pöörata kesk- ja perifeerse närvisüsteemi kohtadele, mille raku- ja kiustruktuur ja -tüüp on teatavasti eriti mõjutatud neurotoksiliste ainete poolt.

Viidetes (3)(4) on toodud selliseid neuropatoloogilisi muutusi käsitlev juhend, mida põhjustab kokkupuude toksiliste ainetega. Etapiviisiline koeproovide uuring on soovitatav, milles võrreldakse esmalt suure annusega rühma lõikeid kontrollrühma lõigetega. Kui ei ole täheldatud neuropatoloogilisi muutusi nimetatud rühmade proovides, ei ole vaja teha hilisemaid analüüse. Kui neuropatoloogilisi muutusi on täheldatud suure annusega rühmas, tuleks seejärel keskmiste ja väikese annusega rühma igast võimalikust mõjutatud koest võetud proovid kodeerida ja hiljem neid uurida.

Kui leitakse tõendeid neuropatoloogiliste muutuste kohta kvalitatiivses uuringus, siis tuleks teha teine uuring kõikides närvisüsteemi piirkondades, kus nimetatud muutused esinevad. Kõikide annuserühmade igast võimalikust mõjutatud piirkonnast võetud lõiked tuleks kodeerida ja neid tuleks uurida juhulikult ilma koodi teadmata. Iga kahjustuse sagedus ja raskusaste tuleks registreerida. Pärast seda, kui kõikide annuserühmade kõiki piirkondi on hinnatud, saab koodi murda ja teha statistilise analüüsi annuse ja sellele reageerimise suhte hindamiseks. Erineva raskusastmega kahjustuse näiteid tuleks kirjeldada.

Neuropatoloogilisi leide tuleks hinnata käitumisega seotud vaatluste ja mõõtmiste kontekstis ning katseaine varasematest ja praegustest süsteemse toksilisuse uuringutest saadud muude andmete põhjal.

2. TULEMUSED

2.1 TULEMUSTE TÖÖTLEMINE

Tulemused esitatakse iga üksiku looma kohta. Lisaks sellele tuleks esitada kõik andmed kokkuvõtlikult tabeli kujul, näidates iga katse- või kontrollrühma puhul ära loomade arvu katse alguses, katse käigus surnud või humaanselt surmatud loomade arvu ning kõikide surmade või humaansete tapmistega aja, mürgisusnähtude arvu, täheldatud mürgisusnähtude kirjelduse, sh toksiliste mõjude algusaja, kestuse, liigi ja raskuse, kahjustustega loomade arvu, sh kahjustus(t)e liik ja raskus.

2.2 TULEMUSTE HINDAMINE JA TÖLGENDAMINE

Uuringu avastusi peaks hindama neuroloogiliste käitumisega seotud ja neuropatoloogiliste mõjude (neurokeemilised või elektrofüsioloogilised mõjud ning kui lisatakse täiendavad uuringud) esinemissageduse, raskuse ja korrelatsiooni osas ning kõikide muude negatiivsete mõjude osas. Võimaluse korral tuleks hinnata numbrilisi tulemusi sobiva ja üldiselt heakskiidetud statistilise meetodi abil. Statistilised meetodid tuleks valida uuringu väljatöötamise ajal.

3. PROTOKOLL

3.1 KATSEPROTOKOLL

Katseprotokoll peab hõlmama järgmist teavet:

Katseaine:

- füüsiline laad (sh isomeersus, puhtus ja füüsikalised-keemilised omadused),
- tunnusandmed.

Kandeaine (vajadusel):

- kandeaine valiku põhjendamine.

Katseloomad:

- kasutatud liigid/liinid,
- loomade arv, vanus ja sugu,
- päritolu, pidamistingimused, kohanemine, toitumine jne,
- iga looma kaal katse alguses.

Katsetingimused:

- katseaine valmistise/toiduvalmistise üksikandmed, saavutatud kontsentratsioon, valmistise stabiilsus ja homogeensus,
- manustatavate annuste täpsustamine, sh kandeaine, mahu ja manustatava aine füüsilise vormi üksikasjad,
- katseaine manustamise üksikasjad,
- annusemäärade valiku põhjendus,
- põhjendus kokkupuute viise ja kestuse kohta,
- toidu/joogivee hulka segatud uuritava aine kontsentratsiooni (ppm) muutmine tegelikuks annuseks (mg/kg kehamassi kohta päevas), vajaduse korral,
- üksikasjad toidu- ja veekvaliteedi kohta.

Vaatlus ja katsemenetlused:

- üksikasjad igast rühmast loomade määramise kohta perfusiooni alamrühmadesse,
- punktisüsteeme käsitlevad üksikasjad, sh üksikasjalike kliiniliste vaatluste iga mõõtmise kriteeriumid ja punktiskaalad,
- üksikasjad funktsionaalsete katsete kohta, milles uuritakse sensoorset reaktiivsust erinevatele stiimulitele (nt kuulmis-, nägemis- ja propriotseptoorseid stiimulid); hinnatakse jäseme haardejõudu; hinnatakse motoorset tegevust (sh üksikasjad automaatseadmete kohta, mis avastavad tegevust); ja muude kasutatavate menetluste kohta,
- üksikasjad oftalmoloogiliste uuringute kohta ja vajadusel hematoloogiliste uuringute ning kliinilise biokeemia katsete kohta ning asjaomase lähtetaseme väärtuste kohta,
- üksikasjad teatavate neuroloogiliste käitumisega seotud, neuropatoloogiliste, neurokeemiliste või elektrofüsioloogiliste menetluste kohta.

Tulemused:

- kehamass/kehamassi muutused, sh kehamass surmamise hetkel,
- toidu ja vee tarbimine vajadusel,
- toksilist reaktsiooni käsitlevad andmed ja annusemäär, sh toksilisuse või suremuse sümptomid,
- üksikasjalike kliiniliste vaatluste (pöörduvad või pöördumatud) olemuse, raskuse ja kestuse kohta (algusaeg ja edasine käik),
- funktsionaalsete katsete tulemuste üksikasjalik kirjeldus,
- lahangu leiud,
- vajadusel kõikide neuroloogiliste käitumisega seotud, neuropatoloogiliste ja neurokeemiliste või elektrofüsioloogiliste leidude üksikasjalik kirjeldus,
- andmed absorptsiooni ja metabolismi kohta (kui seda on mõõdetud),
- vajadusel tulemuste statistiline töötlemine.

Tulemuste arutelu:

- teave annuse ja sellele reageerimise kohta,
- muude toksiliste mõjude seos uuritud kemikaali võimaliku neurotoksisuse kohta tehtud järeldusega,
- täheldamata negatiivse mõju tase.

Järeldused:

- uuritava kemikaali üldist neurotoksisust käsitlevat erimärget soositakse.

4.

VIITED

- (1) OECD Guidance Document on Neurotoxicity Testing Strategies and Test Methods. OECD, Paris, In Preparation.
- (2) Test Guideline for a Developmental Neurotoxicity Study, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. In preparation.
- (3) World Health Organization (WHO) (1986). Environmental Health Criteria document 60: Principles and Methods for the Assessment of Neurotoxicity associated with Exposure to Chemicals.
- (4) Spencer, P.S. and Schaumburg, H.H. (1980). Experimental and Clinical Neurotoxicology. Eds. Spencer, P.S. and Schaumburg, H.H. eds. Williams and Wilkins, Baltimore/ London.
- (5) Tupper, D.E. and Wallace, R.B. (1980). Utility of the Neurological Examination in Rats. Acta Neurobiol. Exp., 40, 999-1003.
- (6) Gad, S.C. (1982). A Neuromuscular Screen for Use in Industrial Toxicology. J. Toxicol. Environ. Health, 9, 691-704.
- (7) Moser, V.C., McDaniel, K.M. and Phillips, P.M. (1991). Rat Strain and Stock Comparisons Using a Functional Observational Battery: Baseline Values and Effects of amitraz. Toxic. Appl. Pharmacol., 108, 267-283.

- (8) Meyer, O.A., Tilson, H.A., Byrd, W.C. and Riley, M.T. (1979). A Method for the Routine Assessment of Fore- and Hind- limb Grip Strength of Rats and Mice. *Neurobehav. Toxicol.*, 1, 233-236.
- (9) Crofton, K.M., Haward, J.L., Moser, V.C., Gill, M.W., Reirer, L.W., Tilson, H.A. and MacPhail, R.C. (1991) Interlaboratory Comparison of Motor Activity Experiments: Implication for Neurotoxicological Assessments. *Neurotoxicol. Teratol.*, 13, 599-609.
- (10) Tilson, H.A., and Mitchell, C.L. eds. (1992). *Neurotoxicology Target Organ Toxicology Series*. Raven Press, New York.
- (11) Chang, L.W., ed. (1995). *Principles of Neurotoxicology*. Marcel Dekker, New York.
- (12) Broxup, B. (1991). Neuopathology as a screen for Neurotoxicity Assessment. *J. Amer. Coll. Toxicol.*, 10, 689-695.
- (13) Moser, V.C., Anthony, D.C., Sette, W.F. and MacPhail, R.C. (1992). Comparison of Subchronic Neurotoxicity of 2-Hydroxyethyl Acrylate and Acrylamide in Rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, 18, 343-352.
- (14) O'Callaghan, J.P. (1988). Neurotypic and Gliotypic Proteins as Biochemical Markers of Neurotoxicity. *Neurotoxicol. Teratol.*, 10, 445-452.
- (15) O'Callaghan J.P. and Miller, D.B. (1988). Acute Exposure of the Neonatal Rat to Triethyltin Results in Persistent Changes in Neurotypic and Gliotypic Proteins. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 244, 368-378.
- (16) Fox, D.A., Lowndes, H.E. and Birkamper, G.G. (1982). Electrophysiological Techniques in Neurotoxicology. In: *Nervous System Toxicology*. Mitchell, C.L. ed. Raven Press, New York, pp. 299-335.
- (17) Johnson, B.L. (1980). Electrophysiological Methods in neurotoxicity Testing. In: *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Spencer, P.S. and Schaumburg, H.H. eds., Williams and Wilkins Co., Baltimore/London, pp. 726-742.
- (18) Bancroft, J.D. and Steven A. (1990). Theory and Practice of Histological Techniques. Chapter 17, *Neuropathological Techniques*. Lowe, James and Cox, Gordon eds. Churchill Livingstone.

Tabel 1
Minimaalne loomade arv rühmas, kui neurotoksilisuse uuringut tehakse eraldi või koos muude uuringutega

	NEUROTOKSILISUSE UURING, MIS ON TEHTUD:			
	eraldi uuringuna	kombineeritud 28-päevase uuringuga	kombineeritud 90-päevase uuringuga	kombineeritud kroonilise toksilisuse uuringuga
Loomade koguarv rühma kohta	10 isaslooma ja 10 emaslooma	10 isaslooma ja 10 emaslooma	15 isaslooma ja 15 emaslooma	25 isaslooma ja 25 emaslooma
Funktsionaalsete katsete, sh üksikajalike kliiniliste vaatluste jaoks välja valitud loomade arv	10 isaslooma ja 10 emaslooma	10 isaslooma ja 10 emaslooma	10 isaslooma ja 10 emaslooma	10 isaslooma ja 10 emaslooma
Perfusiooniks in situ ja neurohistopatoloogiks valitud loomade arv	5 isaslooma ja 5 emaslooma	5 isaslooma ja 5 emaslooma	5 isaslooma ja 5 emaslooma	5 isaslooma ja 5 emaslooma
Loomade arv, kes on välja valitud kor-duva annusega/subkroonilise/kroonilise mürgisuse vaatlustes, hematoloogias, kliinilises biokeemias, histopatoloogias jne, nagu on märgitud vastavates juhendites		5 isaslooma ja 5 emaslooma	10 isaslooma (*) ja 10 emaslooma (*)	20 isaslooma (*) ja 20 emaslooma (*)
Vajadusel täiendavad vaatlused	5 isaslooma ja 5 emaslooma			

(*) Siia rühma kuulub viis looma, kes on valitud funktsionaalseks katseks ja üksikajalikeks kliinilisteks vaatlusteks neurotoksilisuse uuringu osana.

Tabel 2

Kliiniliste vaatluste ja funktsionaalsete katsete sagedus

Vaatluste liik		Uuringu kestus			
		Äge	28-päevane	90-päevane	Krooniline
Kõikidel loomadel	üldine tervislik seisund	kord päevas	kord päevas	kord päevas	kord päevas
	suremus/haigestumus	kaks korda päevas	kaks korda päevas	kaks korda päevas	kaks korda päevas
	üksikasjalikud kliinilised vaatlused	— enne esimest kokkupuudet — 8 tunni jooksul pärast annustamist ajal, mil mõju on hinnananguliselt suurim — 7. ja 14. päeval pärast annustamist	— enne esimest kokkupuudet — seejärel kord nädalas	— enne esimest kokkupuudet — kord esimese ja teise kokkupuutenädala jooksul — seejärel kord kuus	— enne esimest kokkupuudet — kord esimese kokkupuutekuu lõpus — seejärel iga kolme kuu tagant
Funktsionaalsed katsed		— enne esimest kokkupuudet — 8 tunni jooksul pärast annustamist ajal, mil mõju on hinnananguliselt suurim — 7. ja 14. päeval pärast annustamist	— enne esimest kokkupuudet — neljandal annustamisinädalal võimalikult lähedal kokkupuuteperioodi lõpule	— enne esimest kokkupuudet — kord esimese ja teise kokkupuutenädala jooksul — seejärel kord kuus	— enne esimest kokkupuudet — kord esimese kokkupuutekuu lõpus — seejärel iga kolme kuu tagant

Funktsionaalseteks vaatlusteks valitud loomadel

LISA 2I

C.21. MULLAMIKROOBID: LÄMMASTIKU TRANSFORMATSIOONI KATSE**1. MEETOD**

Käesolev meetod lähtub juhendist OECD TG 216 (2000).

1.1 SISSEJUHATUS

Käesolev katsemeetod kirjeldab laborimeetodit, mis on välja töötatud kemikaalide pikaajaliste mõjude uurimiseks mullamikroobide lämmastiku transformatsiooni suhtes pärast ühekordset kokkupuudet Katse põhineb peamiselt Euroopa ja Vahemeremaade taimekaitseorganisatsiooni soovitusel (1). Samuti võetakse arvesse muid juhiseid, sh Saksa Biologische Bundesanstalt (2), USA Keskkonnakaitseagentuuri (3), SETACi (4) ja Rahvusvahelise Standardiorganisatsiooni (5) juhiseid. Käesolevas katses kasutatavate mullaproovide arvu ja tüüpide osas lepiti kokku mulla ja sedimentide valikut käsitlevas OECD töörühmas, mis tuli kokku Belgirates Itaalias 1995. aastal (6). Mullaproovide kogumist, käsitlemist ja säilitamist käsitlevad soovitusel põhinevad ISO juhisdokumendil (7) ja Belgirate töörühma soovitusel. Katseainete toksiliste omaduste hindamisel võib osutuda vajalikuks määrata kindlaks mõjud mulla mikroobsele aktiivsusele, nt kui vajatakse andmeid põllukultuuride kaitsevahendite võimalike kõrvalmõjude kohta mulla mikrofloora suhtes või kui eeldatakse mullamikroobide kokkupuudet muude kemikaalidega kui põllukultuuride kaitsevahendid. Lämmastiku transformatsiooni katse tehakse selleks, et kindlaks määrata selliste kemikaalide mõju mulla mikrofloorale. Kui uuritakse agrokemikaale (nt põllukultuuride kaitsevahendid, väetised, metsanduskemikaalid), sooritatakse nii lämmastiku transformatsiooni kui ka süsiniku transformatsiooni katse. Kui uuritakse muid kui agrokemikaale, piisab lämmastiku transformatsiooni katsest. Kui selliste kemikaalide lämmastiku transformatsiooni katses saadud EC₅₀-väärtused on kaubanduslike nitrifikatsiooniinhibiitorite (nt nitrapüriin) esindavas vahemikus, saab täiendava teabe kogumiseks teha süsiniku transformatsiooni katse.

Muld koosneb elusatest ja elututes koostisosadest, mis eksisteerivad keerukates ja heterogeensetes segudes. Mikroobid mängivad tähtsat rolli viljaka mulla orgaanilise aine hajutamisel ja muutmisel, ning mõned liigid mõjutavad mulla viljakuse erinevaid aspekte. Kõik nimetatud biokeemiliste protsesside pikaajalised häired võivad häirida toitaieringlust ja see võib muuta mulla viljakust. Süsiniku ja lämmastiku transformatsioon toimub kõikides viljakates muldades. Kuigi nimetatud protsesse põhjustavad mikroobikogumid on mullati erinev, on transformatsioonirajad oma olemuselt samad.

Käesolev katsemeetod on välja töötatud selleks, et avastada aine pikaajalisi negatiivseid mõjusid aeroobsete pinnamuldade lämmastikutransformatsiooni protsessile. Katsemeetod võimaldab samuti hinnata ainete mõjusid mulla mikrofloora süsiniku transformatsioonile. Nitraat tekib pärast süsinik-lämmastiksidemete lagunemist. Seetõttu kui nitraadi teke leitakse olevat samal tasemel katse- ja kontrollmuldades, on väga tõenäoline, et peamised süsinikusidemete lagunemisteed on puutumata ja toimivad hästi. Katses kasutatava substraadi (peenestatud lutsernijahu) süsiniku-lämmastiku suhe on soodne (tavaliselt 12/1 ja 16/1). Seetõttu ei vähendata süsiniku puudust katse käigus ja kui mikroobikogumid kahjustab kemikaal, siis taastuvad need 100 päeva jooksul.

Käesoleva katsemeetodi aluseks olevad katsed töötati välja peamiselt ainete jaoks, mille pinnasesse jõudvat kogust saab ennustada. Sellised ained on näiteks põllukultuuride kaitsevahendid, mille annustamine põllule on teada. Agrokemikaalide puhul piisab sellest, kui uuritakse kahte annust oletatava annustamissageduse osas. Agrokemikaalide puhul saab uurida toimeaineid (a.i.) või preparaate. Katse ei piirdu siiski vaid agrokemikaalidega. Muutes nii pinnasesse annustavaid katseaine koguseid kui ka seda, kuidas andmeid hinnatakse, saab kasutada katset kemikaalide puhul, mille pinnasesse jõude kogus ei ole teada. Seega määratakse kindlaks muude kemikaalide kui agrokemikaalid puhul kontsentratsiooni ridade mõjud lämmastiku transformatsioonile. Nimetatud katsetest saadud andmeid kasutatakse annuse-reaktsiooni kõvera koostamiseks ja EC_x väärtuste arvutamiseks, milles x on mõju protsendina.

1.2. MÕISTED

Lämmastiku transformatsioon – mikroobide tegevuse tulemusena ammonifikatsiooni- ja nitrifikatsiooniprotsessi kaudu toimuv, lämmastikku sisaldava orgaanilise aine lõplik lagunemine vastavaks anorgaaniliseks lõppsaaduseks, nitraadiks.

EC_x (efektiivkontsentratsioon) – mullas esineva katseaine kontsentratsioon, mis tõkestab lämmastiku transformatsiooni nitraadiks x protsenti.

EC₅₀ (efektiivkontsentratsiooni mediaan) – mullas esineva katseaine kontsentratsioon, mis tõkestab lämmastiku transformatsiooni nitraadiks 50 protsenti (50 %).

1.3 VÕRDLUSAINED

Puuduvad.

1.4 KATSEMEETODI PÕHIMÕTE

Sõelutud mulda parandatakse peenestatud taimejahuga ning seda kas töödeldakse seejärel katseainega või jäetakse töötlemata (kontrollproov). Kui uuritakse agrokemikaale, on soovitatav kasutada vähemalt kahte katsekontsentratsiooni ja need tuleks valida suurima kontsentratsiooni suhtes, mis eeldatavasti esineb põllul. Pärast inkubeerimise 0., 7., 14. ja 28. päeva ekstraheeritakse katse- ja kontrollmullaproove sobiva lahustiga ning määratakse kindlaks ekstraktides esinevad nitraadikogused. Nitraaditekke kiirust katseproovides võrreldakse kiirusega kontrollproovides ning arvutatakse katse- ja kontrollproovide protsentuaalne hälve. Kõik katsed kestavad vähemalt 28 päeva. Kui 28. päeval on katse- ja kontrollmullaproovide vahelised erinevused võrdsed või suuremad kui 25 %, jätkatakse mõõtmisi kuni 100 päeva. Kui ei uurita agrokemikaale, lisatakse mullaproovidele katseaine kontsentratsiooni ridu ning katse- ja kontrollproovides tekkinud nitraadikoguseid mõõdetakse pärast 28 inkubeerimispäeva. Mitmekordseid kontsentratsioone käsitlevate katsete tulemusi analüüsitakse regressioonimudelit kasutades, ning arvutatakse väärtused (s.t EC₅₀, EC₂₅ ja/või EC₁₀). Vt mõisted.

1.5 KATSE VALIIDSUS

Agrokemikaalidega tehtud katsete tulemuste hindamine põhineb suhtelistelt väikestel erinevustel (s.t keskmine väärtus on ± 25 %) kontroll- ja katsemullaproovide nitraadi kontsentratsioonide vahel, et kontrollproovide suured muutused võib viia väärte tulemusteni. Seetõttu peaksid paralleelsete kontrollproovide vahelised muutused olema väiksemad kui ± 15 %.

1.6 KATSEMEETODI KIRJELDUS

1.6.1 Seadmed

Katsetes kasutatakse mahuteid, mis on valmistatud keemiliselt inertsest materjalist. Mahutite mahutavus peaks vastama mullaproovide inkubeerimisprotseduurile, s.t üksikute mullaproovide massina või sarjana inkubeerimine (vt punkt 1.7.1.2). Tuleks tagada, et veekadu oleks katse käigus minimaalne ja gaasivahetus oleks võimalik (nt võib katsemahutid katta perforatsiooniga polüetüleenkilega). Kui uuritakse lenduvaid aineid, tuleks kasutada mastabeeritavaid ja gaasikindlaid mahuteid. Need peaksid olema sellise suurusega, et ligikaudu üks neljandik nende mahust täidetakse mullaprooviga.

Katses kasutatakse järgmiseid standardseid laboriseadmeid:

- segamisseade: mehaaniline segur või vastav seade;
- tsentrifuug (3 000 g) või filtreerimisseade (kasutades nitraadivaba filterpaberit);
- nitraadi analüüsi jaoks piisava tundlikkuse mõõteseadet, mille mõõtmistulemus on korduvteostatav.

1.6.2 Mullaliikide valik ja arv

Kasutatakse ühte mullaliiki. Soovitavad mullaomadused on järgmised:

- liivasisaldus: vähemalt 50 % ja kuni 75 %;
- pH: 5,5–7,5,
- orgaanilise süsiniku sisaldus: 0,5–1,5 %;
- mikroobi biomassi tuleks mõõta (8)(9) ja selle süsinikusisaldus peaks olema vähemalt 1 % mulla orgaanilise süsiniku koguhulgast.

Enamikel juhtudel nimetatud omadustega muld esindab halvimat juhtu, kuna uuritava kemikaali absorptsioon on minimaalne ja selle kättesaadavus mikrofloorale on suurim. Sellest tulenevalt ei ole katsed muude mullaliikidega üldiselt vajalikud. Teatud juhtudel, nt kui katseainet eeldatavasti kasutatakse peamiselt muldades, nt happelised metsamullad, või kui kemikaalid on elektrostaatiliselt laetud, võib osutuda vajalikuks kasutada ka muud mullaliiki.

1.6.3 Mullaproovide kogumine ja säilitamine

1.6.3.1 Kogumine

Üksikasjalik teave proovikogumiskoha ajaloo kohta peaks olema kättesaadav. Üksikasjade hulka kuuluvad täpne asukoht, taimkate, põllukultuuride kaitsevahenditega töötlemise kuupäevad, orgaaniliste ja anorgaaniliste väetistega töötlemine, bioloogiliste materjalide lisamine või juhuslik saastumine. Mullaproovide kogumiseks valitud kohta peaks saama kasutada pikka aega. Sobivad on püsikarjamaad, üheaastaste teraviljakultuuridega (v.a mais) põllud või tihedalt külvatud haljaskesa. Valitud proovivõtukohta ei tohiks töödelda põllukultuuride kaitsevahenditega vähemalt ühe aasta jooksul enne proovide võtmist. Samuti ei tohiks kasutada orgaanilisi väetisi vähemalt kuus kuud. Mineraalväetiste kasutamine on lubatud üksnes siis, kui see vastab põllukultuuride nõuetele ja mullaproove ei tohiks võtta vähemalt kolm kuud pärast väetise kasutamist. Biotsiidi mõjuga (nt kaltsiumtsüaanamiid) väetistega töödeldud mulla kasutamist tuleks vältida.

Proovide võtmist tuleks vältida pikkade (rohkem kui 30 päeva) põua- või vettimisperiodide ajal või vahetult pärast seda. Küntud muldade puhul tuleks proovid võtta 0–20 cm sügavuselt. Rohumaade (karjamaade) või muude muldade puhul, kui ei ole pikka aega küntud (vähemalt ühe kasvuperioodi vältel), peaks proovivõtu suurim sügavus olema veidi rohkem kui 20 cm (nt kuni 25 cm).

Mullaproovid tuleks transportida mahutites ja temperatuuridel, mis tagavad, et algseid mullaomadusi ei muudeta oluliselt.

1.6.3.2 Säilitamine

Värskest põllult kogutud mulla kasutamine on eelistatud. Kui ei säilitamine laboris on vältimatu, võib mullaproovid lahustada pimedas temperatuuril 4 ± 2 °C maksimaalselt kolmeks kuuks. Mullaproovide säilitamise ajal tuleb tagada aeroobsed tingimused. Kui mullaproovid kogutakse piirkondadest, kus maapind on vähemalt kolm kuud aastas külmunud, saab kaaluda nende säilitamist kuueks kuuks miinus 18 °C kuni miinus 22 °C juures. Säilitatud mullaproovide mikroobi biomassi mõõdetakse enne igat katset ja biomassis peaks olema süsinikku vähemalt 1 % mulla orgaanilise süsiniku kogusisaldusest (vt punkt 1.6.2).

1.6.4 Mullaproovide käsitlemine ja katseks ettevalmistamine

1.6.4.1 Eelinkubeerimine

Kui mullaproovid säilitati (vt punkt 1.6.3.2), on soovitatav preinkubeerida 2–28 päeva. Mulla temperatuur ja niiskusesisaldus preinkubeerimise ajal peaksid olema samasugused kui need, mida kasutati katses (vt punktid 1.6.4.2 ja 1.7.1.3).

1.6.4.2 Füüsilis-keemilised omadused

Muld puhastatakse käsitsi suurtest objektidest (nt kivid, taimeosad jne) ning seejärel märgsõelutakse ilma liigselt kuivatamata 2 mm või sellest väiksemateks osakeste suuruseks. Mullaproovi niiskusesisaldust peaks reguleerima destilleeritud või deioniseeritud veega 40–60 % maksimaalse veemahutavuseni.

1.6.4.3 Parandamine orgaanilise substraadiga

Mulda tuleks parandada sobiva orgaanilise substraadiga, nt peenestatud lutserni-rohujahu seguga (põhiline koostisosa on *Medicago sativa*), mille süsiniku-lämmastiku suhe on 12/1 ja 16/1. Soovitatav lutserni-mulla suhe on 5 g lutserni ühe kilogrammi mulla kohta (kuivmass).

1.6.5 Katseaine ettevalmistamine mulda annustamiseks

Katseainet annustatakse tavaliselt kandeaine abil. Kandeaine võib olla vesi (veeslahustuvate ainete puhul) või inertne tahke aine, nt peen kvartslüüv (mille osakeste suurus on 0,1–0,5 mm). Vedelaid, veest erinevaid kandeaineid (nt orgaanilisi lahusteid nagu atsetoon, kloroform) tuleks vältida, kuna nad võivad kahjustada mikrofloorat. Kui kasutatakse kandeainena liiva, saab selle katta katseainega, mis on sobivas lahustis lahustatud või suspendeeritud. Sellisel juhul tuleks lahusti eemaldada aurustumise teel enne mullaga segamist. Katseaine optimaalseks jaotumiseks mullas on soovitatav suhe 10 g liiva ühe kilogrammi mulla kohta (kuivmass). Kontrollproove töödeldakse sarnase veehulgaga ja/või üksnes kvartslüüvaga.

Kui uuritakse lenduvaid kemikaale, tuleks vältida kadusid töötlemise ajal niipalju kui võimalik ja tuleks püüda tagada homogeenne jaotus mullas (nt katseainet tuleks injekteerida mulda mitmes kohas).

1.6.6 Uuritavad kontsentratsioonid

Kui uuritakse agrokemikaale, tuleks kasutada vähemalt kahte kontsentratsiooni. Väiksem kontsentratsioon peaks kajastama vähemalt katseaine kasutamisel mulda jõudvat suurimat eeldatavat kogust ning suurem kontsentratsioon peaks olema väiksema kontsentratsiooni kordne. Mulda lisatavate katseainete kontsentratsioonid arvutatakse eeldusel, et aine imendub ühtlaselt 5 cm sügavusele ja mulla lasuvustihedus on 1,5. Agrokemikaalide puhul, mida annustatakse otse mulda, või kemikaalide puhul, mille mulda jõudvat kogust saab ennustada, on soovitatavad katsekontsentratsioonid suurimad arvutuskontsentratsioonid (PEC) ja neist viis korda suuremad kontsentratsioonid. Uurides aineid, mida eeldatavasti annustatakse mulda mitmel korral ühel aastaajal, peaks katsekontsentratsioon olema saadud PEC korrutamisel suurima eeldatava annustamise arvuga. Kõrgeim uuritav kontsentratsioon ei tohiks siiski olla suurem kui kümnekordne suurim üksikannus. Kui uuritakse muid kui agrokemikaale, tuleks kasutada vähemalt viie kontsentratsiooni geomeetrilist sarja. Uuritavad kontsentratsioonid peaksid hõlmama EC, väärtuste kindlaksmääramiseks vajalikku vahemikku.

1.7 KATSE SOORITAMINE

1.7.1 **Kokkupuute tingimused**

1.7.1.1 *Katse- ja kontrollproovid*

Kui uuritakse agrokemikaale, tuleks mullaproovid jagada kolmeks võrdse massiga osaks. Kaks osa segatakse kandeainega, mis sisaldab katseainet, ning kolmas osa segatakse kandeainega, mis ei sisalda katseainet (kontrollproov). On soovitatav kasutada vähemalt kolme paralleelset proovi nii katse- kui kontrollproovide korral. Kui uuritakse muid kui agrokemikaale, tuleks mullaproovid jagada kuueks võrdse massiga osaks. Viis proovi segatakse katseainet sisaldava kandeainega ja kuues proov segatakse kandeainega, mis ei sisalda kemikaali. On soovitatav kasutada kolme paralleelset proovi nii katse- kui kontrollproovide korral. Tuleks tagada katseaine ühtlane jaotus katseproovide hulka kuuluvates mullaproovides. Segamise ajal tuleks vältida mulla pallideks vormimist.

1.7.1.2 *Mullaproovide inkubeerimine*

Mullaproove inkubeeritakse kahel moel: katse- ja kontrollmullaproovide koondproovina või katse ja kontrollmullaproovide üksikute ja võrdse suurusega osaproovide sarjana. Kui uuritakse lenduvaid aineid, tuleks katse sooritada vaid üksikute osaproovide sarjana. Kui mullaproovid inkubeeritakse koondproovina, valmistatakse ette katse- ja kontrollmullaproovide suured kogused ning vastavalt vajadusele analüüsitavad osaproovid katse käigus. Algselt iga katse- või kontrollproovi kohta ettevalmistatud kogus sõltub osaproovide suurusest, kasutatud paralleelsete proovide arvust ja suurimatest eeldatavatest proovide võtmise aegadest. Koondproovina inkubeeritavad mullaproovid tuleks enne osaproovide võtmist hooliga segada. Kui mullaproovid inkubeeritakse üksikute mullaproovide sarjana, jagatakse iga katse- ja kontrollmullaproovide koondproov soovitud arvuks osaproovideks, ning neid kasutatakse vastavalt vajadusele. Katsetest, kus eeldatakse rohkem kui kahte proovide võtmise aega, tuleks ette valmistada piisavalt osaproove kõikide paralleelproovide ja proovivõtuaegade jaoks. Vähemalt kolme uuritava mullaproovi paralleelproovi tuleks inkubeerida aeroobsetes tingimustes (vt punkt 1.7.1.1). Kõikide katsete käigus tuleks kasutada sobivaid mahuteid, milles on piisavalt õhuruumi, et vältida anaeroobsete tingimuste tekkimist. Kui uuritakse lenduvaid aineid, tuleks katse sooritada vaid üksikute osaproovide sarjana.

1.7.1.3 *Katsetingimused ja katse kestus*

Katset tehakse pimedas toatemperatuuril 20 ± 2 °C. Mullaproovide niiskusesisaldust tuleks säilitada katse käigus 40 %–60 % mulla suurimast veemahutavusest (vt punkt 1.6.4.2) vahemikus ± 5 %. Vajadusel võib lisada destilleeritud, deioniseeritud vett.

Katsete minimaalne kestus on 28 päeva. Kui uuritakse agrokemikaale, võrreldakse katse- ja kontrollproovides nitraaditekke kiirust. Kui need erinevad 28. päeval rohkem kui 25 %, jätkatakse katset seni, kuni erinevus võrdub või on väiksem kui 25 %, või maksimaalselt 100 päeva, olenevalt sellest, kummaks kulub vähem aega. Muude kui agrokemikaalide puhul lõpetatakse katse pärast 28 päeva. Arvutatakse EC_x -väärtused.

1.7.2 **Mullaproovide võtmine ja analüüs**

1.7.2.1 *Mullaproovide võtmise ajakava*

Kui uuritakse agrokemikaale, analüüsitakse mullaproovides nitraati 0., 7., 14. ja 28. päeval. Kui on vaja katset pikendada, tuleks teha täiendavad mõõtmised 14-päevaste intervallide tagant pärast 28. päeva.

Kui uuritakse muid kui agrokemikaale, kasutatakse vähemalt viit katsekonsentratsiooni ja analüüsitakse mullaproovides nitraati kokkupuute perioodi alguses (0. päev) ja lõpus (28. päev). Võib lisada vajadusel vahepealse mõõtmise, nt 7. päeval. 28. päeval saadud teavet kasutatakse kemikaali EC_x -väärtuse kindlaksmääramiseks. Soovi korral võib kasutada 0. päeval kontrollproovidest saadud andmeid mullas nitraadi algkogusest teatamiseks.

1.7.2.2 Mullaproovide analüüs

Igas katse- ja kontrollproovi paralleelproovis tekkinud nitraadi kogus määratakse kindlaks igal proovivõtuajal. Nitraat ekstraheeritakse mullast proovide raputamise teel sobiva ekstrahendiga, nt kaaliumkloriidilahus (0,1 M). Soovitatav suhe on 5 ml KCl lahust mullaproovi ühe kuivmassi grammi kohta. Ekstraheerimise optimeerimiseks ei tohiks mulla ja ekstrahendi mahutid olla rohkem kui pooltäis. Segu raputatakse 150 rpm 60 minutit. Segusid tsentrifuugitakse või filtreeritakse ning analüüsitakse vedelfaasist nitraat. Osakestevabad vedelikuekstraktid võib säilitada enne analüüsi miinus $20 \pm 5^\circ\text{C}$ juures kuni kuus kuud.

2. TULEMUSED

2.1 TULEMUSTE TÖÖTLEMINE

Kui katseid tehakse agrokemikaalidega, tuleks registreerida igas mullaproovi paralleelproovis tekkinud nitraadikogus ja tuleks esitada kõikide paralleelproovide keskmised väärtused tabeli kujul. Lämmastiku transformatsiooni kiirusi tuleks hinnata sobivate ja üldiselt heakskiidetud statistiliste meetodite abil (nt F-katse, 5 % olulisusaste). Tekkinud nitraadi koguseid väljendatakse mg nitraadina mulla kuivmassi kg kohta päevas. Nitraadi tekke kiirusi igas katseproovis võrreldakse kiirustega kontrollproovis ning arvutatakse kontrollproovide protsentuaalne hälve.

Kui katseid tehakse muude kui agrokemikaalidega, määratakse kindlaks igas paralleelproovis tekkinud nitraadi kogused ning koostatakse annuse-reaktsiooni kõver EC_x -väärtuste hindamiseks. Nitraadikoguseid (s.t mg nitraati mulla kuivmassi kg kohta) katseproovides pärast 28 päeva võrreldakse kontrollproovis olevate nitraadikogustega. Nimetatud andmete põhjal arvutatakse protsentuaalsed inhibitsiooniväärtused iga katsekonsentratsiooni kohta.

Need protsendimäärad registreeritakse konsentratsioonina ning seejärel kasutatakse statistilisi protseduure EC_x -väärtuste arvutamiseks. Usalduspiirid ($p = 0,95$) arvutatud EC_x puhul määratakse samuti kindlaks standardprotseduuride abil (10)(11)(12).

Katseained, mis sisaldavad lämmastiku suuri koguseid võivad mõjutada katse käigus tekkivaid nitraadikoguseid. Kui nimetatud aineid uuritakse suurte konsentratsioonidena (nt kemikaalid, mida eeldatavasti annustatakse korduvalt), peaks katse sisaldama sobivaid kontrolle (s.t mullaproov ja katseaine ilma taimejahuta). Nimetatud kontrollidest saadud andmeid peab võtma arvesse EC_x -väärtuste arvutamisel.

2.2 TULEMUSTE TÕLGENDAMINE

Kui hinnatakse agrokemikaalidega tehtud katsete tulemusi ning nitraaditekke kiiruste erinevus madalamate katseaineannuste (mis vastab suurimale eeldatavale konsentratsioonile) ja kontrollproovide vahel on võrdne või väiksem kui 25 % mis tahes proovivõtuajal pärast 28 päeva möödumist, saab hinnata, et katseainel ei oma pikaajalist toimet lämmastiku tekkele muldades. Kui muude kemikaalide kui agrokemikaalidega tehtud katsete tulemusi hinnatakse, kasutatakse EC_{50} , EC_{25} ja/või EC_{10} väärtusi.

3. **PROTOKOLL**

Katseprotokoll peab hõlmama järgmist teavet:

Kasutatava mulla täielik identifitseerimine, kaasa arvatud:

- geograafiline viide kohale (laiuskraad, pikkuskraad),
- teave koha ajaloo kohta (s.t taimkate, põllukultuuride kaitsevahenditega töötlemine, väetistega töötlemine, juhuslik saastamine jne),
- kasutusviis (nt põllumaa, mets jne),
- proovivõtu sügavus (cm),
- liiva-/aleuriidi-/savisisaldus (protsenti kuivmassist),
- pH (vees),
- orgaanilise süsiniku sisaldus (protsenti kuivmassist),
- lämmastiku sisaldus (protsenti kuivmassist),
- algne lämmastiku sisaldus (mg nitraati kg kuivmassi kohta),
- kationivahetusvõime (mmol/kg),
- mikroobi biomass protsendina orgaanilise süsiniku koguhulgast,
- viide iga parameetri määramismeetodi kohta,
- kogu teave mullaproovide kogumise ja säilitamise kohta,
- vajadusel üksikandmed mulla eelinkubeerimise kohta.

Katseaine:

- füüsiline laad ja vajadusel füüsikalise-keemilised omadused,
- vajadusel keemilised tunnusandmed, sh struktuurivalem, puhtus (s.t põllukultuuride kaitsevahendite toimeaine protsendimäär), lämmastiksisaldus.

Substraat:

- substraadi allikas,
- koostis (lutsernijahu, lutserni-rohujahu),
- süsiniku, lämmastiku sisaldus (protsenti kuivmassist),
- sõelaava suurus (mm).

Katsetingimused:

- üksikandmed mulla parandamise kohta orgaanilise substraadiga,
- uuritava kemikaali kontsentratsioonide arv ja vajadusel valitud kontsentratsioonide põhjendus,
- üksikandmed katseaine mulda annustamise kohta,
- inkubatsioonitemperatuur,
- mulla niiskusesisaldus katse alguses ja kestel,
- kasutatav mulla inkubeerimismeetod (koondproovina või üksikute osaproovide sarjana),
- paralleelsete proovide arv,
- proovivõtuajad,
- nitraadi mullast ekstraheerimise meetod.

Tulemused:

- analüüsimeetod ja -seade, mida kasutatakse nitraadi analüüsimiseks,
- andmed tabeli kujul, sh nitraadi mõõtmiste üksikud ja keskvaartused,
- katse- ja kontrollproovide paralleelproovide vaheline muutus,
- arvutustega tehtud paranduste selgitused, kui vaja,
- nitraadi tekke kiiruse protsentuaalne muutus igal proovivõtukorral või vajadusel EC_{50} väärtus 95 % usaldusvahemikus, muud EC_x -väärtused (s.t EC_{25} või EC_{10}) usaldusvahemikes ning annuse-reaktsiooni kõver,
- tulemuste statistiline töötlemine,
- kogu teave ja vaatlused, mis aitaksid tõlgendada tulemusi.

4. **VIITED**

- (1) EPPO (1994). Decision-Making Scheme for the Environmental Risk Assessment of Plant Protection Chemicals. Chapter 7: Soil Microflora. EPPO Bulletin 24: 1-16, 1994.
- (2) BBA (1990). Effects on the Activity of the Soil Microflora. BBA Guidelines for the Official Testing of Plant Protection Products, VI, 1-1 (2nd eds., 1990).
- (3) EPA (1987). Soil Microbial Community Toxicity Test. EPA 40 CFR Part 797.3700. Toxic Substances Control Act Test Guidelines; Proposed rule. September 28, 1987.
- (4) SETAC-Europe (1995). Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides, Ed. M.R. Lynch, Pub. SETAC-Europe, Bruxelles.
- (5) ISO/DIS 14238 (1995). Soil Quality - Determination of Nitrogen Mineralisation and Nitrification in Soils and the Influence of Chemicals on these Processes. Technical Committee ISO/TC 190/SC 4: Soil Quality - Biological Methods.
- (6) OECD (1995). Final Report of the OECD Workshop on Selection of Soils/Sediments, Belgirate, Italie, 18-20 Janvier 1995.
- (7) ISO 10381-6 (1993). Soil quality - Sampling. Guidance on the collection, handling and storage of soil for the assessment of aerobic microbial processes in the laboratory.
- (8) ISO 14240-1 (1997). Soil quality - Determination of soil microbial biomass - Part 1: Substrate-induced respiration method.
- (9) ISO 14240-2 (1997). Soil quality - Determination of soil microbial biomass - Part 2: Fumigation-extraction method.
- (10) Litchfield, J.T. and Wilcoxon F. (1949). A simplified method of evaluating dose-effect experiments. Jour. Pharmacol. and Exper. Ther., 96, 99-113.
- (11) Finney, D.J. (1971). Probit Analysis. 3rd ed., Cambridge, London and New-York.
- (12) Finney, D.J. (1978). Statistical Methods in biological Assay. Griffin, Weycombe, UK.

C.22 MULLAMIKROOBID: SÜSINIKU TRANSFORMATSIOONI KATSE**1. MEETOD**

Käesolev meetod lähtub juhendist OECD TG 217 (2000).

1.1 SISSEJUHATUS

Käesolev katsemeetod kirjeldab laborimeetodit, mis on välja töötatud selleks, et uurida põllukultuuride kaitsevahendite ja muude võimalike kemikaalide pikaajalisi mõjusid mullamikroobide süsiniku transformatsioonile ühekordse kokkupuute järel. Katse põhineb peamiselt Euroopa ja Vahemere taimekaitseorganisatsiooni soovitusel (1). Samuti võetakse arvesse muid juhiseid, sh Saksa Biologische Bundesanstalt (2), USA Keskkonnakaitseagentuuri (3) ja SETACi (4) juhiseid. Käesolevas katses kasutatavate mullaproovide arvu ja tüüpide osas lepiti kokku mulla ja sedimentide valikut käsitlevas OECD tööühmas, mis tuli kokku Belgirates Itaalias 1995. aastal (5). Mullaproovide kogumist, käsitlemist ja säilitamist käsitlevad soovitusel põhinevad ISO juhisdokumendil (6) ja Belgirate tööühma soovitusel.

Katseainete toksiliste omaduste hindamisel võib osutuda vajalikuks määrata kindlaks mõjud mulla mikroobsele aktiivsusele, nt kui vajatakse andmeid põllukultuuride kaitsevahendite võimalike kõrvalmõjude kohta mulla mikrofloora suhtes või kui eeldatakse mullamikroobide kokkupuudet muude kemikaalidega kui põllukultuuride kaitsevahendid. Süsiniku transformatsiooni katse tehakse selleks, et kindlaks määrata selliste kemikaalide mõju mulla mikrofloorale. Kui uuritakse agrokemikaale (nt põllukultuuride kaitsevahendid, väetised, metsanduskemikaalid), sooritatakse nii süsiniku transformatsiooni kui ka lämmastiku transformatsiooni katse. Kui uuritakse muid kui agrokemikaale, piisab lämmastiku transformatsiooni katsest. Kui selliste kemikaalide lämmastiku transformatsiooni katses saadud EC_{50} -väärtused on kaubanduslike nitrifikatsiooniinhibiitorite (nt nitrapüriin) esindavas vahemikus, saab täiendava teabe kogumiseks teha süsiniku transformatsiooni katse.

Muld koosneb elusatest ja elutestest koostisosadest, mis eksisteerivad keerukates ja heterogeensetes segudes. Mikroobid mängivad tähtsat rolli viljaka mulla orgaanilise aine hajutamisel ja muutmisel, ning mõned liigid mõjutavad mulla viljakuse erinevaid aspekte. Kõik nimetatud biokeemiliste protsesside pikaajalised häired võivad häirida toitaineringlust ja see võib muuta mulla viljakust. Süsiniku ja lämmastiku transformatsioon toimub kõikides viljakates muldades. Kuigi nimetatud protsesse põhjustav mikroobikogum on mullati erinev, on transformatsioonirajad oma olemuselt samad.

Käesolev katsemeetod on välja töötatud selleks, et avastada aine pikaajalisi negatiivseid mõjusid aeroobsete pinnamuldade süsiniku transformatsiooni protsessile. Katse on tundlik süsiniku transformatsioonis osaleva mikroobikogumi suuruse ja tegevuse muutuste suhtes, kuna katses lastakse neil mikroobikogumitel osa saada nii keemilisest stressist kui ka süsiniku puudusest. Kasutatakse liivast mulda, mille orgaanilise aine sisaldus on madal. Seda mulda töödeldakse katseainega ja inkubeeritakse tingimustes, mis võimaldavad kiiret mikroobide ainevahetust. Nimetatud tingimustes on kiirelt vähenenud kergesti kättesaadava süsiniku allikad mullas. See põhjustab süsiniku puudust, mis tapab mikroobirakud ning kutsub esile puhkeperioodi ja/või sporulatsiooni. Kui katset teostatakse kauem kui 28 päeva, saab mõõta nimetatud reaktsiooni summat (töötlemata mulla) kontrollproovides metaboolselt aktiivse mikroobi biomassi järkjärgulise vähenemisena (7). Kui süsinikupuuduses vaevlevas mullas olevat biomassi mõjutab katsetingimustes kemikaali esinemine, ei saa see pöörduda tagasi samale tasemele nagu kontrollproovis olev biomass. Seetõttu katseaine põhjustatud häireid mis tahes ajal katse käigus kestavad tihti kuni katse lõpuni.

Käesoleva katsemeetodi aluseks olevad katsed töötati välja peamiselt ainete jaoks, mille pinnasesse jõudvat kogust saab ennustada. Sellised ained on näiteks põllukultuuride kaitsevahendid, mille annustamine põllule on teada. Agrokemikaalide puhul piisab sellest, kui uuritakse kahte annust oletatava annustamissageduse osas. Agrokemikaalide puhul saab uurida toimeaineid (a.i.) või preparaate. Katse ei piirdu siiski vaid prognoositavate arvestuskontsentratsioonide omavate kemikaalidega. Muutes nii pinnasesse annustatavaid katseaine koguseid kui ka seda, kuidas andmeid hinnatakse, saab kasutada katset kemikaalide puhul, mille pinnasesse jõudev kogus ei ole teada. Seega määratakse kindlaks muude kemikaalide kui agrokemikaalid puhul kontsentratsiooni ridade mõjud süsiniku transformatsioonile. Nimetatud katsetest saadud andmeid kasutatakse annuse-reaktsiooni kõvera koostamiseks ja EC_x väärtuste arvutamiseks, milles x on mõju protsendina.

1.2. MÕISTED

Süsiniku transformatsioon – orgaanilise aine lagundamine mikroorganismide poolt anorgaaniliseks lõppsaaduseks, süsinikdioksiidiks.

EC_x (efektiivkontsentratsioon) – mullas esineva katseaine kontsentratsioon, mis tõkestab süsiniku transformatsiooni süsinikdioksiidiks x protsendiga.

EC_{50} (efektiivkontsentratsiooni mediaan) – mullas esineva katseaine kontsentratsioon, mis tõkestab süsiniku transformatsiooni süsinikdioksiidiks 50 protsendiga.

1.3. VÕRDLUSAINED

Puuduvad.

1.4. KATSEMEETODI PÕHIMÕTE

Sõelutud mulda töödeldakse kas katseainega või jäetakse töötlemata (kontroll). Kui uuritakse agrokemikaale, on soovitatav kasutada vähemalt kahte katsekontsentratsiooni ja need tuleks valida suurima kontsentratsiooni suhtes, mis eeldatavasti esineb põllul. Pärast 0., 7., 14. ja 28. inkubeerimispäeva segatakse katse- ja kontrollmullaproovid glükoosiga ning glükoosi põhjustatud hingamiskiirust mõõdetakse järjestikuses 12 tunnil. Hingamiskiirusi väljendatakse vabanenud süsinikdioksiidina (mg süsinikdioksiidi mulla kuivmassi kg kohta tunnis) või tarbitud hapnikuna (mg hapnikku kg mulla kohta tunnis). Keskmist hingamiskiirust katseproovides võrreldakse sama hingamiskiirusega kontrollproovides ning arvutatakse katseproovi ja kontrollproovi vaheline protsentuaalne hälve. Kõik katsed kestavad vähemalt 28 päeva. Kui 28. päeval on katse- ja kontrollproovide vahelised erinevused võrdsed või suuremad kui 25 %, jätkatakse mõõtmisi 14-päevaste intervallidega kuni maksimaalselt 100 päeva. Kui uuritakse muid kemikaale kui agrokemikaalid, lisatakse mullaproovidele katseaine kontsentratsioonide sari ning mõõdetakse glükoosi põhjustatud hingamiskiirusi (s.t tekkinud süsinikdioksiidi või tarbitud hapniku koguste keskmine) pärast 28 päeva möödumist. Kontsentratsioonide sarja käsitlevate katsete tulemusi analüüsitakse regressioonimudelit kasutades, ning arvutatakse EC_x väärtused (s.t EC_{50} , EC_{25} ja/või EC_{10}). Vt mõisted.

1.5. KATSE VALIIDSUS

Agrokemikaalidega tehtud katsete tulemuste hindamine põhineb suhtelistelt väikestel erinevustel (s.t keskmine väärtus on ± 25 %) kontroll- ja katsemullaproovides vabanenud süsinikdioksiidi või tarbitud hapniku vahel, et kontrollproovide suured muutused võivad viia väärate tulemusteni. Seetõttu peaksid paralleelsete kontrollproovide vahelised muutused olema väiksemad kui ± 15 %.

1.6 KATSEMEETODI KIRJELDUS

1.6.1 Seadmed

Katsetes kasutatakse mahuteid, mis on valmistatud keemiliselt inertsest materjalist. Mahutite mahutavus peaks vastama mullaproovide inkubeerimisprotseduurile, s.t üksikute mullaproovide massina või sarjana inkubeerimine (vt punkt 1.7.1.2). Tuleks tagada, et veekadu oleks katse käigus minimaalne ja gaasivahetus oleks võimalik (nt võib katsemahutid katta perforatsiooniga polüetüleenkilega). Kui uuritakse lenduvaid aineid, tuleks kasutada mastabeeritavaid ja gaasikindlaid mahuteid. Need peaksid olema sellise suurusega, et ligikaudu üks neljandik nende mahust täidetakse mullaprooviga.

Glükoosi põhjustatud hingamise kindlaksmääramisel on nõutavad inkubeerimissüsteemid ja süsinikdioksiidi tootmise või hapniku tarbimise mõõtmisseadmed. Selliste süsteemide ja seadmete kohta käivad näiteid võib leida kirjandusviidetest (8) (9) (10) (11).

1.6.2 Mullaliikide valik ja arv

Kasutatakse ühte mullaliiki. Soovitavad mullaomadused on järgmised:

- liivasisaldus: vähemalt 50 % ja kuni 75 %,
- pH: 5,5–7,5,
- orgaanilise süsiniku sisaldus: 0,5–1,5 %,
- mikroobi biomassi tuleks mõõta (12)(13) ja selle süsinikusisaldus peaks olema vähemalt 1 % mulla orgaanilise süsiniku koguhulgast.

Enamikel juhtudel nimetatud omadustega muld esindab halvimat juhtu, kuna uuritava kemikaali absorptsioon on minimaalne ja selle kättesaadavus mikrofloorale on suurim. Sellest tulenevalt ei ole katsed muude mullaliikidega üldiselt vajalikud. Teatud juhtudel, nt kui katseainet eeldatavasti kasutatakse peamiselt muldades, nt happelised metsamullad, või kui kemikaalid on elektrostaatiliselt laetud, võib osutuda vajalikuks kasutada ka muud mullaliiki.

1.6.3 Mullaproovide kogumine ja säilitamine

1.6.3.1 Kogumine

Üksikasjalik teave proovikogumiskoha ajaloo kohta peaks olema kättesaadav. Üksikasjade hulka kuuluvad täpne asukoht, taimkate, põllukultuuride kaitsevahenditega töötlemise kuupäevad, orgaaniliste ja anorgaaniliste väetistega töötlemine, bioloogiliste materjalide lisamine või juhuslik saastumine. Mullaproovide kogumiseks valitud kohta peaks saama kasutada pikka aega. Sobivad on püsikarjamaad, üheaastaste teraviljakultuuridega (v.a mais) põllud või tihedalt külvatud haljaskesa. Valitud proovivõtukohta ei tohiks töödelda põllukultuuride kaitsevahenditega vähemalt ühe aasta jooksul enne proovide võtmist. Samuti ei tohiks kasutada orgaanilisi väetisi vähemalt kuus kuud. Mineraalväetiste kasutamine on lubatud üksnes siis, kui see vastab põllukultuuride nõuetele ja mullaproove ei tohiks võtta vähemalt kolm kuud pärast väetise kasutamist. Biotsiidi mõjuga (nt kaltsiumtsüaanamiid) väetistega töödeldud mulla kasutamist tuleks vältida.

Proovide võtmist tuleks vältida pikkade (rohkem kui 30 päeva) põua- või vettimisperioodide ajal või vahetult pärast seda. Küntud muldade puhul tuleks proovid võtta 0–20 cm sügavuselt. Rohumaade (karjamaade) või muude muldade puhul, kui ei ole pikka aega küntud (vähemalt ühe kasvuperioodi vältel), peaks proovivõtu suurim sügavus olema veidi rohkem kui 20 cm (nt kuni 25 cm). Mullaproovid tuleks transportida mahutites ja temperatuuridel, mis tagavad, et algseid mullaomadusi ei muudeta oluliselt.

1.6.3.2 Säilitamine

Värskest põllult kogutud mulla kasutamine on eelistatud. Kui ei säilitamine laboris on vältimatu, võib mullaproove säilitada pimedas temperatuuril 4 ± 2 °C maksimaalselt kolm kuud. Mullaproovide säilitamise ajal tuleb tagada aeroobsed tingimused. Kui mullaproovid kogutakse piirkondadest, kus maapind on vähemalt kolm kuud aastas külmunud, saab kaaluda nende säilitamist kuueks kuuks miinus 18 °C juures. Säilitatud mullaproovide mikroobi biomassi mõõdetakse enne igat katset ja biomassis peaks olema süsinikku vähemalt 1 % mulla orgaanilise süsiniku kogusisaldusest (vt punkt 1.6.2).

1.6.4 Mullaproovide käsitlemine ja katseks ettevalmistamine

1.6.4.1 Eelinkubeerimine

Kui mullaproove säilitati (vt punkt 1.6.4.2 ja 1.7.1.3), on soovitatav preinkubeerida 2–28 päeva. Mulla temperatuur ja niiskusesisaldus preinkubeerimise ajal peaksid olema samasugused kui need, mida kasutati katses (vt punktid 1.6.4.2 ja 1.7.1.3).

1.6.4.2 Füüsikalised-keemilised omadused

Muld puhastatakse käsitsi suurtest objektidest (nt kivid, taimeosad jne) ning seejärel märgsõelutakse ilma liigselt kuivatamata 2 mm või sellest väiksemateks osakeste suurusks. Mullaproovi niiskusesisaldust peaks reguleerima destilleeritud või deioniseeritud veega 40–60 % maksimaalse veemahutavuseni.

1.6.5 Katseaine ettevalmistamine mulda annustamiseks

Katseainet annustatakse tavaliselt kandeaine abil. Kandeaine võib olla vesi (veeslahustuvate ainete puhul) või inertne tahke aine, nt peen kvartslüüv (mille osakeste suurus on 0,1–0,5 mm). Vedelaid, veest erinevaid kandeaineid (nt orgaanilisi lahusteid nagu atsetoon, kloroform) tuleks vältida, kuna nad võivad kahjustada mikrofloorat. Kui kasutatakse kandeainena liiva, saab selle katta katseainega, mis on sobivas lahustis lahustatud või suspendeeritud. Sellisel juhul tuleks lahusti eemaldada aurustumise teel enne mullaga segamist. Katseaine optimaalseks jaotumiseks mullas on soovitatav suhe 10 g liiva ühe kilogrammi mulla kohta (kuivmass). Kontrollproove töödeldakse sarnase veehulgaga ja/või üksnes kvartslüüvaga.

Kui uuritakse lenduvaid kemikaale, tuleks vältida kadusid töötlemise ajal niipalju kui võimalik ja tuleks püüda tagada ühtlane jaotus mullas (nt katseainet tuleks injekteerida mulda mitmes kohas).

1.6.6 Uuritavad kontsentratsioonid

Kui uuritakse põllukultuuride kaitsevahendeid või muid prognoositavaid arvestuskontsentratsioone omavaid kemikaale, tuleks kasutada vähemalt kahte kontsentratsiooni. Väiksem kontsentratsioon peaks kajastama vähemalt katseaine kasutamisel mulda jõudvat suurimat eeldatavat kogust ning suurem kontsentratsioon peaks olema väiksema kontsentratsiooni kordne. Mulda lisatavate katseainete kontsentratsioonid arvutatakse eeldusel, et aine imendub ühtlaselt 5 cm sügavusele ja mulla lasuvustihedus on 1,5. Agrokemikaalide puhul, mida annustatakse otse mulda, või kemikaalide puhul, mille mulda jõudvat kogust saab ennustada, on soovitatavad katsekontsentratsioonid suurimad arvutuskontsentratsioonid (PEC) ja neist viis korda suuremad kontsentratsioonid. Uurides aineid, mida eeldatavasti annustatakse mulda mitmel korral ühel aastaajal, peaks katsekontsentratsioon olema saadud PEC korrutamisel suurima eeldatava annustamise arvuga. Kõrgeim uuritav kontsentratsioon ei tohiks siiski olla suurem kui kümnekordne suurim üksikannus.

Kui uuritakse muid kui agrokemikaale, tuleks kasutada vähemalt viie kontsentratsiooni geomeetrilist sarja. Uuritavad kontsentratsioonid peaksid hõlmama EC_x väärtuste kindlaksmääramiseks vajalikku vahemikku.

1.7 KATSE SOORITAMINE**1.7.1 Kokkupuute tingimused****1.7.1.1 Katse- ja kontrollproovid**

Kui uuritakse agrokemikaale, tuleks mullaproovid jagada kolmeks võrdse massiga osaks. Kaks osa segatakse kandeainega, mis sisaldab katseainet, ning kolmas osa segatakse kandeainega, mis ei sisalda katseainet (kontrollproov). On soovitatav kasutada vähemalt kolme paralleelset proovi nii katse- kui kontrollproovide puhul. Kui uuritakse muid kui agrokemikaale, tuleks mullaproovid jagada kuueks võrdse massiga osaks. Viis proovi segatakse katseainet sisaldava kandeainega ja kuues proov segatakse kandeainega, mis ei sisalda kemikaali. On soovitatav kasutada kolme paralleelset proovi nii katse- kui kontrollproovide korral. Tuleks tagada katseaine ühtlane jaotus katseproovide hulka kuuluvates mullaproovides. Segamise ajal tuleks vältida mulla pallideks vormimist.

1.7.1.2 Mullaproovide inkubeerimine

Mullaproove inkubeeritakse kahel moel: katse- ja kontrollmullaproovide koondproovina või katse ja kontrollmullaproovide üksikute ja võrdse suurusega osaproovide sarjana. Kui uuritakse lenduvaid aineid, tuleks katse sooritada vaid üksikute osaproovide sarjana. Kui mullaproovid inkubeeritakse koondproovina, valmistatakse ette katse- ja kontrollmullaproovide suured kogused ning vastavalt vajadusele analüüsitavad osaproovid katse käigus. Algselt iga katse- või kontrollproovi kohta ettevalmistatud kogus sõltub osaproovide suurusest, kasutatud paralleelsete proovide arvust ja suurimatest eeldatavatest proovide võtmise aegadest. Koondproovina inkubeeritavad mullaproovid tuleks enne osaproovide võtmist hooliga segada. Kui mullaproovid inkubeeritakse üksikute mullaproovide sarjana, jagatakse iga katse- ja kontrollmullaproovide koondproov soovitud arvuks osaproovideks, ning neid kasutatakse vastavalt vajadusele. Katsetest, kus eeldatakse rohkem kui kahte proovide võtmise aega, tuleks ette valmistada piisavalt osaproove kõikide paralleelproovide ja proovivõtuaegade jaoks. Vähemalt kolme uuritava mullaproovi paralleelproovi tuleks inkubeerida aeroobsetes tingimustes (vt punkt 1.7.1.1). Kõikide katsete käigus tuleks kasutada sobivaid mahuteid, milles on piisavalt õhuruumi, et vältida anaeroobsete tingimuste tekkimist. Kui uuritakse lenduvaid aineid, tuleks katse sooritada vaid üksikute osaproovide sarjana.

1.7.1.3 Katsetingimused ja katse kestus

Katset tehakse pimedas toatemperatuuril 20 ± 2 °C. Mullaproovide niiskusesisaldust tuleks säilitada katse käigus 40 %–60 % mulla suurimast veemahutavusest (vt punkt 1.6.4.2) vahemikus ± 5 %. Vajadusel võib lisada destilleeritud, deioniseeritud vett.

Katsete minimaalne kestus on 28 päeva. Kui uuritakse agrokemikaale, võrreldakse katse- ja kontrollproovides vabanenud süsinikdioksiidi või tarbitud hapniku koguseid. Kui need erinevad 28. päeval rohkem kui 25 %, jätkatakse katset seni, kuni erinevus võrdub või on väiksem kui 25 %, või maksimaalselt 100 päeva, olenevalt sellest, kummaks kulub vähem aega. Muude kui agrokemikaalide puhul lõpetatakse katse pärast 28 päeva. 28. päeval määratakse kindlaks katse- ja kontrollmullaproovides vabanenud süsinikdioksiidi või tarbitud hapniku kogused ja arvutatakse EC_x -väärtused.

1.7.2 Mullaproovide võtmine ja analüüs**1.7.2.1 Mullaproovide võtmise ajakava**

Kui uuritakse agrokemikaale, analüüsitakse mullaproovides glükoosi põhjustatud hingamiskiirusi 0., 7., 14. ja 28. päeval. Kui on vaja katset pikendada, tuleks teha täiendavad mõõtmised 14-päevaste intervallide tagant pärast 28. päeva.

Kui uuritakse muid kui agrokemikaale, kasutatakse vähemalt viit katsekontsentratsiooni ja analüüsitakse mullaproovides glükoosi põhjustatud hingamist kokkupuute perioodi alguses (0. päev) ja lõpus (28. päev). Võib lisada vajadusel vahepealse mõõtmise, nt 7. päeval. 28. päeval saadud teavet kasutatakse kemikaali EC_x -väärtuse kindlaksmääramiseks. Soovi korral võib kasutada 0. päeval kontrollproovidest saadud andmeid mullas metaboolselt aktiivse mikroobi biomassi algkogustest teatamiseks (12).

1.7.2.2 Glükoosi põhjustatud hingamiskiiruste mõõtmine

Iga katseproovi ja kontrollproovi paralleelse proovi glükoosi põhjustatud hingamiskiirus määratakse kindlaks igal proovivõtukorral. Mullaproovidesse segatakse selline glükoosihulk, millest piisab vahetu suurima hingamisreaktsiooni põhjustamiseks. Nimetatud mullaproovis suurima hingamisreaktsiooni põhjustamiseks vajaliku glükoosi hulga saab kindlaks määrata eelkatstes, kasutades glükoosi kontsentratsioonide sarja (14). Liivaste muldade puhul, mille orgaanilise süsiniku sisaldus on 0,5–1,5 %, piisab tavaliselt 2 000–4 000 mg glükoosist mulla kuivmassi kg kohta. Glükoosi võib jahvatada pulbriks koos puhta kvartslivaga (10 g liiva mulla kuivmassi kg kohta) ja segada ühtlaselt mullaga.

Glükoosiga parandatud mullaproove inkubeeritakse sobivas hingamiskiiruste mõõtmisseadmes kas pidevalt, kord tunnis või kord kahe tunni jooksul (vt punkt 1.6.1) 20 ± 2 °C juures. Vabanenud süsinikdioksiidi või tarbitud hapniku mõõdetakse 12 järjestikusel tunnil ning mõõtmisi tuleks alustada nii ruttu kui võimalik, s.t üks tund pärast glükoosiga täiendamist. Mõõdetakse vabanenud süsinikdioksiidi või tarbitud hapniku üldkoguseid 12 tunni jooksul ja määratakse keskmised hingamiskiirused.

2. TULEMUSED

2.1 TULEMUSTE TÖÖTLEMINE

Kui katseid tehakse agrokemikaalidega, tuleks registreerida igas mullaproovi paralleelproovis vabanenud süsinikdioksiidi või tarbitud hapniku kogus ja tuleks esitada kõikide paralleelproovide keskmised väärtused tabeli kujul. Süsiniku transformatsiooni kiirusi tuleks hinnata sobivate ja üldiselt heakskiidetud statistiliste meetodite abil (nt F-katse, 5 % olulisusaste). Glükoosi põhjustatud hingamiskiirusi väljendatakse mg süsinikdioksiidina mulla kuivmassi kg kohta tunnis või mg hapnikuna mulla kuivmassi kg kohta tunnis. Keskmist süsinikdioksiidi tekkekiirust või keskmist hapniku tarbimiskiirust igas katseproovis võrreldakse samade kiirustega kontrollproovis ning arvutatakse katse- ja kontrollproovi vaheline protsentuaalne hälve.

Kui katseid tehakse muude kui agrokemikaalidega, määratakse kindlaks igas paralleelproovis vabanenud süsinikdioksiidi või tarbitud hapniku kogused ning koostatakse annuse-reaktsiooni kõver EC_x -väärtuste hindamiseks. Katseproovi glükoosi põhjustatud hingamiskiirusi (s.t mg süsinikdioksiidi mulla kuivmassi kg kohta tunnis või mg hapnikku mulla kuivmassi kg kohta tunnis) pärast 28 päeva möödumist võrreldakse samade kiirustega kontrollproovis. Nimetatud andmete põhjal arvutatakse protsentuaalsed inhibitsiooniväärtused iga katsekontsentratsiooni kohta. Need protsendimäärad registreeritakse kontsentratsioonina ning seejärel kasutatakse statistilisi protseduure EC_x -väärtuste arvutamiseks. Usalduspiirid ($p = 0,95$) arvutatud EC_x puhul määratakse samuti kindlaks standardprotseduuride abil (15)(16)(17).

2.2 TULEMUSTE TÕLGENDAMINE

Kui hinnatakse agrokemikaalidega tehtud katsete tulemusi ning hingamiskiiruste erinevus madalamate katseaineannuste (mis vastab suurimale eeldatavale kontsentratsioonile) ja kontrollproovide vahel on võrdne või väiksem kui 25 % mis tahes proovivõtuajal pärast 28 päeva möödumist, saab hinnata, et katseaine ei oma pikaajalist toimet süsinikdioksiidi tekkele muldades. Kui muude kemikaalide kui agrokemikaalidega tehtud katsete tulemusi hinnatakse, kasutatakse EC_{50} , EC_{25} ja/või EC_{10} väärtusi.

3. PROTOKOLL

3.1 KATSEPROTOKOLL

Katseprotokoll peab hõlmama järgmist teavet:

Kasutatava mulla täielik identifitseerimine, kaasa arvatud:

- geograafiline viide kohale (laiuskraad, pikkuskraad),
- teave koha ajaloo kohta (s.t taimkate, põllukultuuride kaitsevahenditega töötlemine, väetistega töötlemine, juhuslik saastamine jne),
- kasutusviis (nt põllumaa, mets jne),
- proovivõtu sügavus (cm),
- liiva-/aleuriidi-/savisisaldus (protsenti kuivmassist),
- pH (vees),
- orgaanilise süsiniku sisaldus (protsenti kuivmassist),
- lämmastiku sisaldus (protsenti kuivmassist),
- kationivahetusvõime (mmol/kg),
- algne mikroobi biomass protsendina orgaanilise süsiniku koguhulgast,
- viide iga parameetri määramismeetodi kohta,
- kogu teave mullaproovide kogumise ja säilitamise kohta,
- vajadusel üksikandmed mulla eelinkubeerimise kohta.

Katseaine:

- füüsiline laad ja vajadusel füüsikalise-keemilised omadused,
- vajadusel keemilised tunnusandmed, sh struktuurivalem, puhtus (s.t põllukultuuride kaitsevahendite toimeaine protsendimäär), lämmastiksisaldus.

Katsetingimused:

- üksikandmed mulla parandamise kohta orgaanilise substraadiga,
- uuritava kemikaali kontsentratsioonide arv ja vajadusel valitud kontsentratsioonide põhjendus,
- üksikandmed katseaine mulda annustamise kohta,
- inkubatsioonitemperatuur,
- mulla niiskusesisaldus katse alguses ja kestel,
- kasutatav mulla inkubeerimismeetod (koondproovina või üksikute osaproovide sarjana),
- paralleelsete proovide arv,
- proovivõtuajad.

Tulemused:

- hingamiskiiruste mõõtmismeetod ja -seade,
- andmed tabeli kujul, sh süsinikdioksiidi või hapniku üksikud ja keskmised väärtused,
- katse- ja kontrollproovide paralleelproovide vaheline muutus,
- arvutustega tehtud paranduste selgitused, kui vaja,
- glükoosi põhjustatud hingamiskiiruse protsentuaalne muutus igal proovivõtukorral või vajadusel EC_{50} väärtus 95 % usaldusvahemikus, muud EC_x -väärtused (s.t EC_{25} või EC_{10}) usaldusvahemikes ning annuse-reaktsiooni kõver,
- vajadusel tulemuste statistiline töötlemine,
- kogu teave ja vaatlused, mis aitaksid tõlgendada tulemusi.

4.

VII TED

- (1) EPPO (1994). Decision-Making Scheme for the Environmental Risk Assessment of Plant Protection Chemicals. Chapter 7: Soil Microflora. EPPO Bulletin 24: 1-16, 1994.
- (2) BBA (1990). Effects on the Activity of the Soil Microflora. BBA Guidelines for the Official Testing of Plant Protection Products, VI, 1-1 (2nd eds., 1990).
- (3) EPA (1987). Soil Microbial Community Toxicity Test. EPA 40 CFR Part 797.3700. Toxic Substances Control Act Test Guidelines; Proposed rule. September 28, 1987.
- (4) SETAC-Europe (1995). Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides, Ed. M.R. Lynch, Pub. SETAC-Europe, Brussels.
- (5) OECD (1995). Final Report of the OECD Workshop on Selection of Soils/Sediments, Belgirate, Italy, 18-20 January 1995.
- (6) ISO 10381-6 (1993). Soil quality - Sampling. Guidance on the collection, handling and storage of soil for the assessment of aerobic microbial processes in the laboratory.
- (7) Anderson, J.P.E. (1987). Handling and Storage of Soils for Pesticide Experiments, in "Pesticide Effects on Soil Microflora". Eds. L. Somerville and M.P. Greaves, Chap. 3: 45-60.
- (8) Anderson, J.P.E. (1982). Soil Respiration, in "Methods of Soil Analysis - Part 2: Chemical and Microbiological Properties". Agronomy Monograph № 9. Eds. A.L. Page, R.H. Miller and D.R. Keeney. 41: 831- 871.
- (9) ISO 11266-1. (1993). Soil Quality - Guidance on Laboratory Tests for Biodegradation in Soil: Part 1. Aerobic Conditions.
- (10) ISO 14239 (1997E). Soil Quality - Laboratory incubation systems for measuring the mineralization of organic chemicals in soil under aerobic conditions.
- (11) Heinemeyer, O., Insam, H., Kaiser, E.A, and Walenzik, G. (1989). Soil microbial biomass and respiration measurements; an automated technique based on infrared gas analyses. Plant and Soil, 116: 77-81.
- (12) ISO 14240-1 (1997). Soil quality - Determination of soil microbial biomass - Part 1: Substrate-induced respiration method.
- (13) ISO 14240-2 (1997). Soil quality - Determination of soil microbial biomass - Part 2: Fumigation-extraction method.
- (14) Malkomes, H.-P. (1986). Einfluß von Glukosemenge auf die Reaktion der Kurzzeit-Atmung im Boden Gegenüber Pflanzenschutzmitteln, Dargestellt am Beispiel eines Herbizide. (Influence of the Amount of Glucose Added to the Soil on the Effect of Pesticides in Short-Term Respiration, using a Herbicide as an Example). Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutzd., Braunschweig, 38: 113-120.
- (15) Litchfield, J.T. and Wilcoxon, F. (1949). A simplified method of evaluating dose-effect experiments. Jour. Pharmacol. and Exper. Ther., 96, 99-113.
- (16) Finney, D.J. (1971). Probit Analysis. 3rd ed., Cambridge, London and New-York.
- (17) Finney D.J. (1978). Statistical Methods in biological Assay. Griffin, Weycombe, UK.

C.23 AEROOBNE JA ANAEROOBNE TRANSFORMATSIOON MULLAS**1. MEETOD**

Käesolev katsemeetod lähtub juhendist OECD TG 307 (2002).

1.1 SISSEJUHATUS

Käesolev katsemeetod põhineb olemasolevatel juhenditel (1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)(9). Käesolevas katsemeetodis kirjeldatud meetod töötati välja kemikaalide aeroobse ja anaeroobse transformatsiooni hindamiseks mullas. Katsete abil määratakse (i) katseaine transformatsioonikiirus, ja (ii) selliste transformatsioonisaaduse laad, mida taimed ja mullaorganismid saavad mõjutada, ning nende moodustumis- ja hävimiskiirus. Sellised uuringud tehakse kemikaalidega, mida levitatakse otse maapinda või mis tõenäoliselt jõuavad mullakeskkonda. Selliste laboriuuringute tulemusi võib samuti kasutada vastavates väliuuringutes kasutatud proovivõtu- ja analüüsiprotokollide koostamisel.

Transformatsiooniteede hindamiseks piisab üldjuhul aeroobsest ja anaeroobsest uuringust ühe pinnasetüübiga (8)(10)(11). Transformatsioonikiirused tuleks kindlaks määrata veel lisaks vähemalt kolmes pinnasetüübis (8)(10).

Käesolevas katses kasutatavate pinnaste arvu ja tüüpide osas lepiti kokku pinnase ja sedimentide valikut käsitlevas OECD tööühmas, mis tuli kokku Belgirates Itaalias 1995. aastal (10). Uuritavad pinnasetüübid peaksid esindama keskkonnatingimusi, kus katseainet kasutatakse või kus vabastamised toimuvad. Näiteks, kemikaale, mis võidakse vabastada subtroopilises kuni troopilises kliimas, tuleks uurida Ferrasoli või Nitosoliga (FAO-süsteem). Töörühm tegi samuti soovitusi seoses mullaproovide kogumise, käsitlemise ja säilitamisega, vastavalt ISO juhendile (15). Käesolevas meetodis võetakse samuti arvesse riisi kasvatamisel kasutatavaid pinnaseid.

1.2 MÕISTED

Katseaine – mis tahes aine, kas lähteühend või vastav transformatsioonisaadus.

Transformatsioonisaadused – kõik katseaine biootilistes või abiootilistes transformatsioonireaktsioonides saadud ained, kaasa arvatud CO₂ ja tooted, mis on seotud jääkides.

Seotud jäägid – pinnases, taimedes või loomades olevad ühendid, mis ekstraheerimise järel säilivad matriitsis lähteainena või selle metaboliidi(metaboliitide)/transformatsioonisaadustena. Ekstraheerimismeetod ei tohiks oluliselt muuta ühendit ennast või matriitsi struktuuri. Sideme olemust saab selgitada osaliselt matriitsi muutva ekstraheerimismeetodi ja täiustatud analüüsimeetodite abil. Tänapäevani, on sel viisil kindlaks tehtud kovalentsed ioonsidemed ja sorptsioonsidemed ning "lõksud". Üldiselt vähendab seotud jääkide teke oluliselt bioloogilist kättesaadavust ja bioloogilist omastatavust (12) [1984. aasta IUPACi muudatus (13)].

Aeroobne transformatsioon – reaktsioonid, milles osaleb molekulaarne hapnik (14).

Anaeroobne transformatsioon – reaktsioonid, milles ei osale molekulaarne hapnik (14).

Pinnas – väikeste (peamiselt mikro-) organismide poolt orgaaniliseks muudetav segu mineraalsetest ja orgaanilistest keemilistest koostisainetest, mis hiljem sisaldab kõrge süsiniku- ja lämmastikusisaldusega ning suure molekulmassiga ühendeid. Pinnast võib töödelda kahes eri seisundis:

- a) looduspärane, nagu see on aja jooksul arenenud pinnasetüüpide erinevateks iseloomulikeks kihtideks;
- b) häiritud, nagu see on tavaliselt esineb viljeluspõldudel või käesolevas meetodis kasutamiseks kaevatud proovides (14).

Mineralisatsioon – orgaanilise ühendi täielik lagunemine CO₂-ks ja H₂O-ks aeroobsetes tingimustes ning CH₄-ks, CO₂-ks ja H₂O-ks anaeroobsetes tingimustes. Käesoleva katsemeetodi kontekstis, kui kasutatakse ¹⁴C-märgistatud ühendit, tähendab mineralisatsioon ulatuslikku lagunemist, mille käigus märgistatud süsinikuaatom oksüdeerub ning vabaneb sobiv kogus ¹⁴CO₂ (14).

Poolestusaeg – t_{0,5} on aeg, mis kulub katseaine 50 %-liseks transformatsiooniks, kui transformatsiooni saab kirjeldada esimese astme kineetika abil; poolestusaeg ei sõltu kontsentratsioonist.

DT₅₀ (hävimisaeg 50) – aeg, mille jooksul katseaine kontsentratsiooni vähendatakse 50 % võrra; see on erinev poolestusajast t_{0,5}, mil transformatsioon ei järgi esimese astme kineetikat.

DT₇₅ (hävimisaeg 75) – aeg, mille jooksul katseaine kontsentratsiooni vähendatakse 75 % võrra.

DT₉₀ (hävimisaeg 90) – aeg, mille jooksul katseaine kontsentratsiooni vähendatakse 90 % võrra.

1.3 VÕRDLUSAINED

Võrdluseained tuleks kasutada transformatsioonisaaduste iseloomustamiseks ja/või identifitseerimiseks spektroskoopiliste ja kromatograafiliste meetodite abil.

1.4 KATSE KOHALDAMISALA

Meetodit kohaldatakse kõikide keemiliste ainete suhtes (märgistamata või radiomärgistatud, mille kohta on olemas piisavalt täpne ja tundlik analüüsimeetod. See on kohaldatav kergelt lenduvate, mittelenduvate, veeslahustuvate või vees mittelahustuvate ühendite suhtes. Katset ei kohaldata kemikaalide suhtes, mis kergesti lenduvad pinnasest (nt fumigandid, orgaanilised lahustid) ja seega ei saa seda hoida pinnases käesolevates katsemeetodites.

1.5 TEAVE KATSEAINE KOHTA

Märgistamata või märgistatud katseainet saab kasutada transformatsioonikiiruse mõõtmiseks. Märgistatud materjal on nõutav transformatsioonitee uurimiseks ja ainetaseme määramiseks. ¹⁴C-märgistust soovitatakse, kuid muude isotoopide (näiteks ¹³C, ¹⁵N, ³H, ³²P) kasutamine võib olla samuti kasulik. Niipalju kui võimalik tuleks märgistus asetada molekuli kõige stabiilsema(te) osa(de) külge. ⁽¹⁾ Katseaine puhtus peaks olema vähemalt 95 %.

Enne pinnases aeroobset ja anaeroobset transformatsiooni käsitleva katse tegemist peaks olema katseaine kohta kättesaadaval järgmine teave:

- lahustuvus vees (meetod A.6);
- lahustuvus orgaanilistes lahustites;
- aururõhk (meetod A.4) ja Henry konstant;
- n*-oktanol/vee jaotustegur (meetod A.8);
- keemiline stabiilsus pimedas (hüdrolüüs) (meetod C.7);
- pK_a, kui molekulil on kalduvus protoneerumisele või deprotoneerumisele [OECD juhend 112] (16).

Muu vajalik teave võib sisaldada andmeid katseaine mürgisuse kohta mullamikroobide suhtes [Katsemeetodid C.21 ja C.22] (16).

Katseaine ja selle transformatsioonisaaduste kvantifitseerimise ja identifitseerimise analüüsimeetodid (sh ekstraheerimis- ja puhastamismeetodid) peaksid olema kättesaadavad.

⁽¹⁾ Näiteks, kui katseaine sisaldab ühte rõngast, on nõutav see märgistada; kui katseaine sisaldab kahte või enam rõngast, võib vaja minna eraldi uuringuid kummagi märgistatud rõnga säilimise hindamiseks ja sobiva teabe saamiseks transformatsioonisaaduste tekke kohta.

1.6 KATSEMEETODI PÕHIMÕTE

Mullaproove töödeldakse katseainega ja inkubeeritakse pimedas Erlenmeyer kolbides või möödavoolusüsteemides kontrollitud laboritingimustes (konstantse temperatuuri ning pinnaseniiskuse juures). Pärast sobivaid ajavahemikke ekstraheeritakse mullaproovid ja neid analüüsitakse lähteaine ja transformatsioonisaaduste suhtes. Lenduvad saadused kogutakse samuti analüüsiks sobivate absorptsiooniseadmete abil. Kasutades ^{14}C -märgistusega materjali, saab mõõta katseaine erinevaid mineralisatsioonikiiruseid eraldunud $^{14}\text{CO}_2$ kinni püüdes, ning saab määrata ainetaseme, sh pinnases seotud jäägid.

1.7 KVALITEEDINÕUDED

1.7.1 Saagis

Vähemalt kahe mullaproovi ekstraheerimine ja analüüs kohe katseaine lisamise järel annab esimesi märke analüüsimeetodi korratavuse kohta ning katseaine manustamise ühtsuse kohta. Saagised katse hilisematelt etappidelt on saadud vastavalt ainetasemetelt. Saagised peaksid jääma vahemikku 90–110 % märgistatud kemikaalide puhul (8) ja 70–110 % märgistamata kemikaalide puhul (3).

1.7.2 Analüüsimeetodi korratavus ja tundlikkus

Analüüsimeetodi korratavust (v.a alguses tehtud ekstraheerimise tõhusus) katseaine ja transformatsiooni saaduste kvantifitseerimiseks saab kontrollida, korduval analüüsis samast pinnasest tehtud ekstrakti, mida on inkubeeritud seni, kuni tekivad transformatsioonisaadused.

Katseaine ja transformatsioonisaaduste puhul on analüüsimeetodi avastamislävi (LOD) peaks olema vähemalt $0,01 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ mullaproovi (katseainena) või 1 % kasutatud annusest, olenevalt sellest, kumb on väiksem. Kvantifikatsioonilävi (LOQ) tuleks samuti määrata.

1.7.3 Transformatsioonist saadud andmete täpsus

Katseaine kontsentratsioonide regressioonanalüüs ajafunktsioonina annab vajalikku teavet transformatsioonikõvera usaldusväärsuse kohta ning võimaldab arvutada poolestusaegade usalduspiire (näilise esimese astme kineetika puhul) või DT_{50} väärtused ja vajadusel DT_{75} ja DT_{90} väärtused.

1.8 KATSEMEETODI KIRJELDUS

1.8.1 Seadmed ja keemilised reaktiivid

Inkubatsioonisüsteemid võivad olla staatiliselt suletud süsteemid või sobivad möödavoolusüsteemid (7)(17). Näited mullaproovide inkubatsioonil kasutatava möödavooluseadme ja Erlenmeyeri kolvi kohta on esitatud vastavalt joonistel 1 ja 2. Mõlemat tüüpi inkubatsioonisüsteemidel on eelised ja puudused (7)(17).

Nõutavad on standardsed laboriseadmed, eriti järgmised:

- analüütilised seadmed, näiteks GLC, HPLC, TLC-seadmed, kaasa arvatud radiomärgistatud või märgistamata ainete analüüsimisel kohaldatavad avastamissüsteemid või pööratud isotoopide lahjendusmeetod,
- identifitseerimisel kasutatavad seadmed (nt MS, GC-MS, HPLC-MS, NMR jne),
- vedelikstsintillaatsioonloendur,
- oksüdeerija radioaktiivsete ainete põletamiseks,
- tsentrifuug,
- ekstraheerimiseseade (nt tsentrifuugiküvetid külmekstraheerimiseks ja Soxhlet' seade pidevekstraheerimiseks püstjahuti all),

- lahuste ja ekstraktide kontsentreerimise seadmed (nt pöördaurusti),
- veevann,
- mehaaniline segamisseade (nt sõtkumismasin, pöörlev segisti).

Kasutatud keemilised reaktiivid, näiteks:

- NaOH, analüütiliselt puhas, 2 mol · dm⁻³, või muu sobiv alus (nt KOH, etanoolamiin),
- H₂SO₄, analüütiliselt puhas, 0,05 mol · dm⁻³,
- etüleenglükool, analüütiliselt puhas,
- tahked absorptsioonimaterjalid, nt naatronlubi ja polüüretaanküünlad,
- orgaanilised lahustid, analüütiliselt puhtad, nt atsetoon, metanool jt,
- stsintsillatsioonvedelik.

1.8.2 Katseaine annustamine

Mullaproovi lisamiseks või levitamiseks võib katseainet lahustada vees (deioniseeritud või destilleeritud) või vajadusel väheses koguses atsetoonis või muudes orgaanilistes lahustites (6), milles katseaine on piisavalt lahustuv ja stabiilne. Valitud lahusti kogusel ei peaks siiski olema olulist mõju mulla mikroobsele aktiivsusele (vt punktid 1.5 ja 1.9.2-1.9.3). Selliste mikrobioloogilist aktiivsust inhibeerivate lahustite nagu kloroform, diklorometaan ja muud halogeenitud lahustid kasutamist tuleks vältida.

Katseainet võib samuti lisada tahkel kujul, nt segatud kvartslüvaga (6) või mullaproovide väikeste osaproovidena, mida on õhkuivatatud ja steriliseeritud. Kui katseainet lisatakse lahusti abil, tuleks lasta lahustil aurustuda enne katseainet sisaldava osaproovi lisamist algupärasele ebasteriilsesse mullaproovi.

Üldkemikaalide puhul, mis sisenevad mulda üldiselt reoveesetete kaudu või põllumajanduslikul kasutamisel, tuleks katseainet esmalt lisada reovette, mida seejärel annustatakse mullaproovi (vt punktid 1.9.2 ja 1.9.3).

Preparaatide kasutamist tavaliselt ei soovitata. Nt nõrgalt lahustuva katseaine puhul võib siiski kasutada preparaati sobiva alternatiivina.

1.8.3 Pinnased

1.8.3.1 Pinnase valik

Transformatsioonitee kindlaksmääramisel võib kasutada representatiivset pinnast; soovitatav pinnasetüüp on saviliiv või liivsavi või savi või savine liiv [vastavalt FAO ja USDA klassifikatsioonile (18)], mille pH on 5,5–8,0, orgaanilise süsiniku sisaldus on 0,5–2,5 % ja mikroobi biomass on vähemalt 1 % orgaanilise süsiniku koguhulgast (10).

Transformatsioonitee määramisel tuleks uurida vähemalt kolme representatiivset pinnast. Pinnaste orgaanilise süsiniku sisaldus, pH, savi sisaldus ja mikroobi biomass on erinevad (10).

Kõiki pinnaseid tuleks iseloomustada vähemalt nende tekstuuri (liiva, alueriidi, savi (protsentides)) [vastavalt FAO ja USDA klassifikatsioonile (18)], pH, katioonvahetusvõime, orgaanilise süsiniku, lasuvustiheduse, veeläbilaskvusvõime⁽¹⁾ ja mikroobi biomassi poolest (üksnes aeroobsetes uuringutes). Tulemuste tõlgendamisel võib osutada kasulikuks lisateave pinnaseomaduste kohta. Pinnaseomaduste kindlaksmääramiseks saab kasutada viidetes (19)(20)(21)(22)(23) soovitatud meetodeid. Mikroobi biomass tuleks määrata substraadi indutseeritud hingamise (SIR) meetodi (25)(26) või alternatiivsete meetodite abil (20).

⁽¹⁾ Pinnase veeläbilaskvusvõimet saab mõõta väliveemahutavusena, veemahutavuse või imirõhuna (pF). Selgitused on lisas 1. Katseprotokollis tuleks edastada, kas pinnase veeläbilaskvusvõime ja lasuvustihedus määrati kindlaks loodusparastes väliproovides või häiritud (töödeldud) proovides.

1.8.3.2 Mullaproovide kogumine, käsitlemine ja säilitamine

Üksikasjalik teave proovikogumiskoha ajaloo kohta peaks olema kättesaadav. Üksikasjade hulka kuuluvad täpne asukoht, taimkate, põllukultuuride kaitsevahenditega töötlemise kuupäevad, orgaaniliste ja anorgaaniliste väetistega töötlemine, bioloogiliste materjalide lisamine või juhuslik saastumine. Kui pinnaseid on juba töödeldud katseainega või selle struktuursete analoogidega viimase nelja aasta jooksul, ei tuleks neid kasutada transformatsiooni uuringutel (10)(15).

Muld peaks olema värskest kogutud põllult (A-horisondilt või ülemisest 20 cm kihist), ning selle veesisaldus peaks olema selline, et hõlbustaks sõelumist. Muude muldade kui riisipõldude muldade puhul tuleks vältida proovide võtmist pikkade (> 30 päeva) põua-, külmumis- või üleujutusperioodide jooksul või vahetult pärast neid (14). Proove tuleks transportida nii, et muutused mulla veesisalduses oleksid minimaalsed ja neid tuleks hoida pimedas võimalikult vaba õhjuurdepääsuga. Nõrgalt seotud polüetüleenkott on üldiselt selleks piisav.

Mulda tuleks töödelda nii ruttu kui võimalik pärast proovivõtmist. Taimed, suurem mullafauna ja kivid tuleks eemaldada enne mulla sõelumist läbi 2 mm sõela, mis eemaldab väikesed kivid, fauna ja taimejäätmel. Tuleks vältida mulla ulatuslikku kuivatamist ja purustamist enne sõelumist (15).

Kui põllult proovide võtmine on raske talvel (pinna on külmunud või kaetud lumekihtidega), võib proove võtta mullapartiist, mida säilitatakse kasvuhooes taimkatte all (nt rohu või rohu-ristikheina segu all). Väga on eelistatud uuringud värskest põllult kogutud muldadega, kuid kui kogutud ja töödeldud mulda tuleb säilitada enne uuringu algust, peavad säilitamistingimused olema piisavad ja üks snes piiratud aja jooksul (4 ± 2 °C maksimaalselt kolm kuud), et säiliks mikroobne aktiivsus.⁽¹⁾ Üksikasjalikud juhendid selliste mullaproovide kogumiseks, käsitlemiseks ja säilitamiseks, mida kasutatakse biotransformatsioonikatsetes, on toodud viidetes (8)(10)(15)(26)(27).

Enne töödeldud pinnase kasutamist katses, tuleks seda eelinkubeerida, et lasta seemnetel idaneda ja saaks need eemaldada ning taastada mikroobide ainevahetuse tasakaal pärast proovivõtu- ja säilitamistingimuste muutumist inkubatsioonitingimusteks. 2–28 päeva vahel toimuv eelinkubeerimine ligikaudu samadel temperatuuri ja niiskuse tingimustel nagu tegelikult katseski on üldiselt piisav (15). Säilitamis- ja eelinkubeerimisperioodid kokku ei tohiks ületada kolme kuud.

1.9 KATSE SOORITAMINE

1.9.1 Katsetingimused

1.9.1.1 Katsetemperatuur

Kogu katseperioodi jooksul tuleks mullaproovid inkubeerida pimedas konstantsel temperatuuril, mis vastab kliimatingimustele, kus katseainet kasutati või kus toimus vabastamine. Kõikide parasvöötmes pinnasesse jõudvate katseainete puhul on soovitatav temperatuur 20 ± 2 °C. Temperatuuri tuleks jälgida.

Kemikaalide puhul, mida kasutatakse või mis vabanevad külmemas kliimas (nt põhjamaades, sügis/talveperioodil), tuleks inkubeerida lisaproove, kuid madalamal temperatuuril (nt 10 ± 2 °C).

⁽¹⁾ Viimased uurimistulemused viitavad sellele, et parasvöötmes kogutud mullaproove saab samuti säilitada -20 °C juures üle kolme kuu (28)(29) mikroobide aktiivsust oluliselt häirimata.

1.9.1.2 Niiskusesisaldus

Aeroobsetes tingimustes transformatsioonikatsete puhul tuleks mulla niiskusesisaldust ⁽¹⁾ reguleerida ja säilitada pF vahemikus 2,0–2,5 (3). Mulla niiskusesisaldust väljendatakse veemassina kuiva mulla massi kohta ja seda tuleks korrapäraselt kontrollida (nt kahenädalaste intervallide tagant), kaaludes inkubatsioonikolbe ja veekadusid, mida täiendatakse vee lisamise teel (eelistatavalt steriilne filtreeritud kraanivesi). Tuleks püüda vältida või vähendada katseaine ja/või transformatsioonisaaduste kadu lendumise ja/või fotolagundamise (kui see juhtub) kaudu vedeliku lisamise käigus.

Anaeroobsetes tingimustes transformatsioonikatsete käigus küllastatakse pinnast veega üleujutamise teel.

1.9.1.3 Aeroobsed inkubatsioonitingimused

Möödavoolumüsteemides säilitatakse aeroobsed tingimused vahelduva loputamise või pidevalt niisutatud õhuga ventileerimise teel. Erlenmeyeri kolbides tagatakse õhuvahetus difusiooni abil.

1.9.1.4 Steriilsed aeroobsed tingimused

Katseaine abiootilise transformatsiooni olulisuse kohta käiva teabe saamiseks võib mullaproovid steriliseerida (steriliseerimismeetodid on viidetes 16 ja 29), töödelda steriilse katseainega (nt lahuse lisamine läbi steriilse filtri) ja tuulutada niisutatud steriilse õhuga, nagu on kirjeldatud punktis 1.9.1.3. Riisipõldude mullaproovide puhul tuleks pinnast ja vett steriliseerida ja inkubeerida tuleks vastavalt punktile 1.9.1.6.

1.9.1.5 Aneroobsed inkubatsioonitingimused

Anaeroobsete tingimuste loomiseks ja säilitamiseks katseainega töödeldud ja aeroobsetes tingimustes 30 päeva või ühe poolestusaja jooksul või DT₅₀ ajal (olenevalt sellest, milleks kulub vähem aega) inkubeeritud pinnast küllastatakse seejärel veega (1–3 cm veekiht) ja inkubatsioonisüsteemi loputatakse inertse gaasiga (nt lämmastik või argoon). ⁽²⁾ Katsesüsteem peab võimaldama järgmiseid mõõtmisi: pH, hapniku kontsentratsiooni ja redokspotentsiaali mõõtmised, ja sisaldama lenduvate saaduste püüdmise seadmeid. Erlenmeyeri kolbidest koosnev süsteem tuleb sulgeda, et vältida õhu sisenemist difusiooni teel.

1.9.1.6 Niiske põllu mullaproovide inkubatsioonitingimused

Riisipõllu mullaproovide transformatsiooni uurimisel ujutatakse pinnas üle ligikaudu 1–5 cm veekihiga ja katseainet annustatakse veefaasi (9). Soovitav pinnasesügavus on vähemalt 5 cm. Süsteemi õhutatakse samamoodi nagu aeroobsetel tingimustel. Veekihi pH, hapniku kontsentratsiooni ja redokspotentsiaali tuleks jälgida ja sellest teatada. Vähemalt kahenädalane eelinkubatsiooniperiood on vajalik enne transformatsiooniuuringutega alustamist (vt punkt 1.8.3.2).

⁽¹⁾ Mullaproov ei tohiks kunagi olla liiga märg või liiga kuiv, et säiliks mulla mikrofloora piisav õhus ja toitumine. Soovituslikud niiskusesisaldused optimaalseks mikroobi kasvuks on 40–60 % veemahutavusest (WHC) ja 0.1–0.33 baari (6). Viimane vahemik on sama, mis 2,0–2,5 pF-vahemik. Erinevatele mullatüüpidele omased niiskusesisaldused on toodud lisas 2.

⁽²⁾ Aeroobsed tingimused domineerivad pindmises mullakihis ja isegi aluspõhjas, nagu on näidatud EÜ rahastatud uurimisprojekti: [K. Takagi et al. (1992). Microbial diversity and activity in subsoils: Methods, field site, seasonal variation in subsoil temperatures and oxygen contents. Proc. Internal. Symp. Environm. Aspects Pesticides Microbiol., 270–277, 17–21 August 1992, Siguna, Sweden]. Anaeroobsed tingimused võivad esineda vaid juhuslikult pinnaste üleujutuste käigus pärast tugevaid sademeid või siis, kui on loodud niiske põllumajanduse tingimused riisipõldudel.

1.9.1.7 Katse kestus

Kiirust ja transformatsiooniteed käsitlevad uuringud ei tohiks tavaliselt ületada 120 päeva ⁽¹⁾ (3)(6)(8), kuna seejärel eeldatakse, et väheneb mulla mikroobne aktiivsus tehislaborisüsteemis, kus ei täiene looduslikult toitainetagavarad. Kui katseaine vähenemist ja peamiste transformatsioonisaaduste teket ja vähenemist on vaja kirjeldada, tuleks uuringuid jätkata pikema aja jooksul (nt 6 või 12 kuud) (8). Pikema inkubatsiooniperioodi tuleks põhjendada katseprotokollis ja sellele tuleks lisada biomassi mõõtmised nimetatud perioodide kestel ja lõpus.

1.9.2 Katse sooritus

Ligikaudu 50–200 g mulda (kuivmassina) asetatakse iga inkubatsioonikolvi põhja (vt lisas 3 joonised 1 ja 2) ning mulda töödeldakse katseainega ühe punktis 1.8.2 kirjeldatud meetodi abil. Kui orgaanilisi lahusteid kasutatakse katseaine annustamiseks, tuleks need eemaldada mullast aurustamise teel. Seejärel segatakse muld hoolikalt spaatliga ja/või kolvi raputamise teel. Kui uuring tehakse niiskete põldude tingimustes, tuleks mulda ja vett hoolikalt segada pärast katseaine lisamist. Väikeseid töödeldud muldade alikvoote (nt 1 g) tuleks analüüsida katseaine ühtlase jaotuse kontrollimiseks. Alternatiivne meetod on toodud allpool.

Annustatav kogus peaks vastama põllukultuuride kaitsevahendite kasutusjuhendites soovitatud suurimale annusele ja ühtset levimist sobivas sügavusse (nt ülemisse 10 cm mullakihti). ⁽²⁾ Näiteks, kemikaalide puhul, mis levivad taimede lehtedesse või pinnasesse ilma, et need tungiksid taimedesse, sobiv sügavus selle arvutamiseks, kui palju kemikaali tuleks igasse kolbi lisada, on 2,5 cm. Pinnasesse tunginud kemikaalide puhul on sobiv sügavus kasutusjuhendis täpsustatud tungimissügavus. Üldkemikaalide puhul tuleks hinnata annustamist kõige sobivama pinnasesse tungimise tee põhjal, näiteks, kui peamine pinnasesse tungimise tee on läbi reoveesetete, tuleks kemikaali annustada reovette kontsentratsioonis, mis vastab oodatud reovee kontsentratsioonile, ja pinnasesse lisatud reovee hulk peaks vastama tavalisele põllumajanduses kasutatavate pinnaste reovee määrale. Kui see kontsentratsioon ei ole piisavalt suur peamiste transformatsioonisaaduste identifitseerimiseks, võib olla abiks erinevate suuremaid kontsentratsioone sisaldavate mullaproovide inkubeerimine, kuid tuleks vältida liiga suuri annusmäärasid, mis võivad mõjutada mulla mikroobide funktsioone (vt punktid 1.5 ja 1.8.2).

Alternatiivselt saab katseainega töödelda suuremat mullakogust (s.t 1–2 kg), seda hoolikalt segades sobiva segamisseadme abil ja seejärel asetades need väikeste, 50–200 g osadena inkubatsioonikolvidesse (nt proovijaoturite abil). Väikeseid töödeldud muldade alikvoote (nt 1 g) tuleks analüüsida katseaine ühtlase jaotuse kontrollimiseks. Sellist protseduuri eelistatakse, kuna see võimaldab ühtlasemalt katseainet pinnasesse jagada.

Samuti inkubeeritakse töötlemata mullaproove samadel tingimustel (aeroobsed) nagu katseainega töödeldud proove. Nimetatud proove kasutatakse biomassi mõõtmisel uuringu käigus ja lõpus.

⁽¹⁾ Aeroobsed uuringud tuleks lõpetada palju varem kui 120 päeva, tingimusel et selgelt on selleks ajaks jõutud lõpliku transformatsiooniteeni ja lõpliku mineralisatsioonini. Katse lõpetamine on võimalik pärast 120 päeva või siis, kui vähemalt 90 % katseainest transformeeritakse, kuid tekkis ainult 5 % CO₂.

⁽²⁾ Järgmise võrrandi abil arvutatakse lähtekontsentratsioon pindala põhjal:

$$C_{\text{soil}} [\text{mg/kg}_{\text{soil}}] = \frac{A [\text{kg/ha}] \cdot 10^6 [\text{mg/kg}]}{1 [\text{m}] \cdot 10^4 [\text{m}^2/\text{ha}] \cdot d [\text{kg}_{\text{soil}}/\text{m}^3]}$$

$$C_{\text{soil}} = \text{lähtekontsentratsioon mullaproovis} [\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}]$$

A = annustamine [kg·ha⁻¹]; l = mullakihi paksus uuritavas keskkonnas [m]; d = kuivlasuvustihedus [kg·m⁻³].

Rusikareegel on, et annustamisel 1 kg·ha⁻¹ saadakse pinnase kontsentratsiooniks ligikaudu 1 mg·kg⁻¹ 10 cm kihis (oletades, et lasuvustihedus on 1 g · cm⁻³).

Kui katseainet lisatakse pinnasesse lahjendatuna orgaanilis(t)es lahusti(te)s, inkubeeritakse sama koguse lahusti(te)ga töödeldud mullaproove samadel tingimustel (aeroobsed) kui katseainega töödeldud mullaproove. Nimetatud proove kasutatakse biomassi mõõtmistel uuringute alguses, kestel ja lõpus lahusti(te) mõjude kontrollimiseks mikroobi biomassi suhtes.

Töödeldud mullaproove sisaldavad kolvid kas kinnitatakse möödavoolusüsteemi, mida on kirjeldatud joonisel 1, või suletakse absorptsioonikoloni, mis on toodud joonisel 2 (vt lisa 3).

1.9.3 Proovide võtmine ja mõõtmine

Paralleelsed inkubatsioonikolvid eemaldatakse sobiva ajavahemiku tagant ja mullaproovid ekstraheeritakse erineva polaarsusega lahustitega ning analüüsitakse katseaine ja/või transformatsioonisaaduste osas. Hästi väljatöötatud uuringus on piisavalt kolbe, et igal proovivõtukorral kasutatakse kahte kolbi. Samamoodi eemaldatakse absorptsioonilahused või tahked absorptsioonimaterjalid erinevate ajavahemike tagant (seitsmepäevane intervallid esimese kuu jooksul ja pärast ühe kuu möödumist 17-päevased intervallid) iga mullaproovi inkubatsiooni kestel ja lõpus ning analüüsitakse lenduvate saaduste osas. Kohe katseaine manustamise järel (0-päevane proov) võetud mullaproovile lisaks tuleks katsetesse lisada vähemalt viis erinevat proovivõtuk kohta. Ajavahemikud tuleks valida nii, et katseaine vähenemisaegu ning transformatsioonisaaduste tekke- ja vähenemisaegu saaks määrata (nt 0, 1, 3, 7 päeva; 2, 3 nädalat; 1, 2, 3 kuud jne).

Kasutades ^{14}C -märgistusega katseainet, ekstraheerimata radioaktiivsete ainete määr määratakse põlemise teel ja ainetase arvutatakse iga proovivõtuaja kohta.

Anaeroobsete ja niiske põllu proovide korral mulla- ja veefaase ning katseaine ja transformatsioonisaaduseid analüüsitakse või eraldatakse filtreerimise või tsentrifuugimise teel enne ekstraheerimist ja analüüsi.

1.9.4 Valikkatsed

Aeroobsetes, mittesteriilsetes uuringutes, milles kasutatakse muid temperatuure ja mullaniiskust, võib hinnata pinnase temperatuuri ja niiskuse mõju katseaine ja/või selle transformatsioonisaaduste transformatsioonikiirust pinnases.

Ekstraheerimata radioaktiivseid aineid võib lisaks proovida kirjeldada näiteks ülikriitilisel vedeliku ekstraheerimisel.

2. TULEMUSED

2.1 TULEMUSTE TÖÖTLEMINE

Katseaine, transformatsioonisaaduste, lenduvate ainete (vaid protsendina) ja ekstraheerimata ainete kogused tuleks esitada protsendina lähtekontsentratsioonist ja vajadusel $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ mullaproove (tahke kuivmass) igas proovivõtuvahemikus. Ainetase tuleks esitada protsendina lisatud lähtekontsentratsioonist igas proovivõtuvahemikus. Katseaine graafiline esitamine aja funktsioonina aitab hinnata transformatsiooni poolestusaega või DT_{50} . Peamised transformatsioonisaadused tuleks identifitseerida ja nende kontsentratsioonid tuleks esitada aja funktsioonina, et näidata nende tekke- ja vähenemiskiirust. Peamised transformatsioonisaadused on mis tahes saadused, mida esineb igal ajahetkel uuringu käigus $\geq 10\%$ katseaine annusest.

Kinnipüütud lenduvad ained annavad märke selle kohta, et katseaine ja selle transformatsioonisaaduste võimest pinnasest lenduda.

Sobivate kineetilise mudeli kohaste arvutuste põhjal peaks saama täpsemalt määrata poolestusajad või DT_{50} väärtused ja vajadusel DT_{75} ja DT_{90} väärtused. Poolestusajad ja DT_{50} väärtused tuleks teatada koos kasutatava mudeli, kineetika astme ja määramiskoeffitsiendi (r^2) kirjeldusega. Esimese astme kineetika on soositud, välja arvatud juhul, kui $r^2 < 0,7$. Vajadusel tuleks arvutused teha peamiste transformatsioonisaaduste kohta. Sobivate mudelite näiteid kirjeldatakse viidetes 31–35.

Uurides erinevatel temperatuuridel kiiruseid, tuleks kirjeldada transformatsioonikiirust temperatuuri funktsioonina katsetemperatuuri vahemikus, kasutades Arrheniuse võrrandit kujul:

$$k = A \cdot e^{-B/T} \text{ või } \ln A - \frac{B}{T},$$

kus $\ln A$ ja B on kõige sobivama joone lõikepunktist ja tõusust saadavad regressioonkonstandid, mis saadakse $\ln k$ ja $1/T$ lineaarse regressioonanalüüsi tulemusena, k on kiirusekonstant temperatuuril T ja T on temperatuur Kelvini järgi. Kui transformatsiooni reguleerib mikroobide tegevus, tuleks võtta arvesse piiratud temperatuurivahemikku, milles Arrheniuse võrrand kehtib.

2.2 TULEMUSTE HINDAMINE JA TÖLGENDAMINE

Kuigi uuringuid tehakse tehislaboritingimustes, saab tulemuste põhjal hinnata katseaine transformatsioonikiirust ja samuti transformatsioonisaaduste tekke- ja vähenemiskiirust välitingimustes (36)(37).

Katseaine transformatsioonitee uuring annab teavet selle kohta, kuidas lisatud ainet struktuur pinnases muutub keemiliste ja mikroobsete reaktsioonide abil.

3. PROTOKOLL

3.1 KATSEPROTOKOLL

Katseprotokoll peab sisaldama:

Katseaine:

- üldnimetus, keemiline nimetus, CASi number, struktuurivalem (tuues ära märgi(märkide) asukoha, kui kasutatakse radiomärgistatud ainet) ja asjaomased füüsikalisi-keemilisi omadused (vt punkt 1.5),
- katseaine puhtus (lisandid),
- märgistatud kemikaali radiokeemiline puhtus ja spetsiifiline aktiivsus (vajadusel).

Võrdlusained:

- selliste võrdlusainete keemiline nimetus ja struktuur, mida kasutatakse transformatsioonisaaduste kirjeldamiseks ja/või identifitseerimiseks.

Katsepinnased:

- üksikandmed kogumiskoha kohta,
- mullaproovide võtmise päev ja protseduur,
- pinnase omadused, nt pH, orgaanilise süsiniku sisaldus, tekstuur (liiva-, aleuriidi-, saviprotsent), katioonvahetusvõime, lasuvustihedus, veeläbilaskvusvõime ja mikroobi biomass,
- mullaproovide säilitamise pikkus ja tingimused (kui need säilitatakse).

Katsetingimused:

- uuringute tegemise kuupäevad,
- lisatud katseaine kogus,
- kasutatud lahustid ja katseaine lisamise meetod,
- töödeldud mullaproovide lähtemass ja nende mass analüüsi igal proovivõtukorral,
- kasutatud inkubatsioonisüsteemi kirjeldus,
- õhu voolukiirus (üksnes möödavoolussüsteemides),
- katesüsteemi temperatuur,
- mullaproovide niiskusesisaldus inkubatsiooni ajal,
- mikroobi biomass aeroobse uuringu alguses, kestel ja lõpus,
- pH, hapniku kontsentratsioon ja redokspotentsiaal anaeroobsete ja niiske põllumaa uuringute alguses, kestel ja lõpus,
- ekstraheerimismeetod,
- katseaine ja peamiste transformatsioonisaaduste kvantifitseerimis- ja identifitseerimismeetodid mullaproovides ning ja absorptsioonimaterjalides,
- paralleelproovide arv ja kontrollproovide arv.

Tulemused:

- mikroobide tegevuse määramistulemus,
- kasutatud analüüsimeetodite korratavus ja tundlikkus,
- saagisemäärad (valiitse katse protsendimäärad on toodud punktis 1.7.1),
- tulemused tabeli kujul, väljendatuna protsendina lähteannusest ja vajadusel $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ mullaproovi (kuivmass),
- ainetase uuringute kestel ja lõpus,
- pinnase ekstraheerimata (seotud) radioaktiivsuse või jääkide iseloomustamine,
- vabanenud CO_2 ja muude lenduvate ühendite kvantifitseerimine,
- katseaine ja vajadusel transformatsioonisaaduste kontsentratsioonid mullaproovis esitatud aja funktsioonina,
- katseaine ja vajadusel transformatsioonisaaduste poolestusaeg või DT_{50} , DT_{75} ja DT_{90} väärtused usaldusvahemikes,
- hinnang abiootilise lagunemise kiirusele steriilsetes tingimustes,
- hinnang katseaine ja vajadusel peamiste transformatsioonisaaduste transformatsioonikineetika kohta,
- vajadusel eeldatavad transformatsiooniteed,
- tulemuste arutus ja tõlgendamine,
- töötlemata tulemused (s.t proovide kromatogrammid, transformatsioonikiirust käsitlevad arvutused ja transformatsioonisaaduste identifitseerimiseks kasutatavad vahendid).

4. VIITED

- (1) US- Environmental Protection Agency (1982). Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision N. Chemistry: Environmental Fate.
- (2) Agriculture Canada (1987). Environmental Chemistry and Fate. Guidelines for registration of pesticides in Canada.
- (3) European Union (EU) (1995). Commission Directive 95/36/EC of 14 July 1995 amending Council Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market. Annex II, Part A and Annex III, Part A: Fate and Behaviour in the Environment.
- (4) Dutch Commission for Registration of Pesticides (1995). Application for registration of a pesticide. Section G: Behaviour of the product and its metabolites in soil, water and air.
- (5) BBA (1986). Richtlinie für die amtliche Prüfung von Pflanzenschutzmitteln, Teil IV, 4-1. Verbleib von Pflanzenschutzmitteln im Boden - Abbau, Umwandlung und Metabolismus.

- (6) ISO/DIS 11266-1 (1994). Soil Quality - Guidance on laboratory tests for biodegradation of organic chemicals in soil - Part 1: Aerobic conditions.
- (7) ISO 14239 (1997). Soil Quality - Laboratory incubation systems for measuring the mineralization of organic chemicals in soil under aerobic conditions.
- (8) SETAC (1995). Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicity of Pesticides. Mark R. Lynch, Ed.
- (9) MAFF - Japan 2000 - Draft Guidelines for transformation studies of pesticides in soil - Aerobic metabolism study in soil under paddy field conditions (flooded).
- (10) OECD (1995). Final Report of the OECD Workshop on Selection of Soils/Sediments. Belgirate, Italy, 18-20 January 1995.
- (11) Guth, J.A. (1980). The study of transformations. In Interactions between Herbicides and the Soil (R.J. Hance, Ed.), Academic Press, 123-157.
- (12) DFG: Pesticide Bound Residues in Soil. Wiley - VCH (1998).
- (13) T.R. Roberts: Non-extractable pesticide residue in soils and plants. Pure Appl. Chem. 56, 945-956 (IUPAC 1984).
- (14) OECD Test Guideline 304 A: Inherent Biodegradability in Soil (adopted 12 May 1981).
- (15) ISO 10381-6 (1993). Soil Quality - Sampling - Part 6: Guidance on the collection, handling and storage of soil for the assessment of aerobic microbial processes in the laboratory.
- (16) Annex V to Dir. 67/548/EEC.
- (17) Guth, J.A. (1981). Experimental approaches to studying the fate of pesticides in soil. In Progress in Pesticide Biochemistry. D.H. Hutson, T.R. Roberts, Eds. J. Wiley & Sons. Vol 1, 85-114.
- (18) Soil Texture Classification (US and FAO systems): Weed Science, 33, Suppl. 1 (1985) and Soil Sci. Soc. Amer. Proc. 26:305 (1962).
- (19) Methods of Soil Analysis (1986). Part 1, Physical and Mineralogical Methods. A. Klute, Ed.) Agronomy Series No 9, 2nd Edition.
- (20) Methods of Soil Analysis (1982). Part 2, Chemical and Microbiological Properties. A.L. Page, R.H. Miller and D.R. Keeney, Eds. Agronomy Series No 9, 2nd Edition.
- (21) ISO Standard Compendium Environment (1994). Soil Quality - General aspects; chemical and physical methods of analysis; biological methods of analysis. First Edition.
- (22) Muckenhausen, E. (1975). Die Bodenkunde und ihre geologischen, geomorphologischen, mineralogischen und petrologischen Grundlagen. DLG-Verlag, Frankfurt, Main.
- (23) Scheffer, F., Schachtschabel, P. (1975). Lehrbuch der Bodenkunde. F. Enke Verlag, Stuttgart.
- (24) Anderson, J.P.E., Domsch, K.H. (1978) A physiological method for the quantitative measurement of microbial biomass in soils. Soil Biol. Biochem. 10, 215-221.
- (25) ISO 14240-1 and 2 (1997). Soil Quality - Determination of soil microbial biomass – Part 1: Substrate-induced respiration method. Part 2: fumigation-extraction method.
- (26) Anderson, J.P.E. (1987). Handling and storage of soils for pesticide experiments. In Pesticide Effects on Soil Microflora. L. Somerville, M.P. Greaves, Eds. Taylor & Francis, 45-60.

- (27) Kato, Yasuhiro. (1998). Mechanism of pesticide transformation in the environment: Aerobic and bio-transformation of pesticides in aqueous environment. *Proceedings of the 16th Symposium on Environmental Science of Pesticide*, 105-120.
- (28) Keuken O., Anderson J.P.E. (1996). Influence of storage on biochemical processes in soil. In *Pesticides, Soil Microbiology and Soil Quality*, 59-63 (SETAC-Europe).
- (29) Stenberg B., Johansson M., Pell M., Sjodahl-Svensson K., Stenstrom J., Torstensson L. (1996). Effect of freeze and cold storage of soil on microbial activities and biomass. In *Pesticides, Soil Microbiology and Soil Quality*, 68-69 (SETAC-Europe).
- (30) Gennari, M., Negre, M., Ambrosoli, R. (1987). Effects of ethylene oxide on soil microbial content and some chemical characteristics. *Plant and Soil* 102, 197-200.
- (31) Anderson, J.P.E. (1975). Einfluss von Temperatur und Feuchte auf Verdampfung, Abbau und Fesdegun von Diallat im Boden. *Z. PflKrankh Pflschutz, Sonderheft VII*, 141-146.
- (32) Hamaker, J.W. (1976). The application of mathematical modelling to the soil persistence and accumulation of pesticides. *Proc. BCPC Symposium: Persistence of Insecticides and Herbicides*, 181-199.
- (33) Goring, C.A.I., Laskowski, D.A., Hamaker, J.W., Meikle, R.W. (1975). Principles of pesticide degradation in soil. In "Environmental Dynamics of Pesticides". R. Haque and V.H. Freed, Eds., 135-172.
- (34) Timme, G., Frehse, H., Laska, V. (1986). Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behaviour of pesticide residues. II. *Pflanzenschutz - Nachrichten Bayer* 39, 188-204.
- (35) Timme, G., Frehse, H. (1980). Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behaviour of pesticide residues. I. *Pflanzenschutz - Nachrichten Bayer* 33, 47-60.
- (36) Gustafson D.I., Holden L.R. (1990). Non-linear pesticide dissipation in soil; a new model based on spatial variability. *Environm. Sci. Technol.* 24, 1032-1041.
- (37) Hurle K., Walker A. (1980). Persistence and its prediction. In *Interactions between Herbicides and the Soil* (R.J. Hance, Ed.), Academic Press, 83-122.

LISA 1

VEEPINEVUS, VÄLIVEEMAHUTAVUS (FC) JA VEEMAHUTAVUS (WHC) ⁽¹⁾

Veesamba kõrgus [cm]	pF ^(a)	baar ^(b)	Märkused
10 ⁷	7	10 ⁴	Kuiv pinnas
1,6 · 10 ⁴	4,2	16	Närbumispiir
10 ⁴	4	10	
10 ³	3	1	
6·10 ²	2,8	0,6	
3,3 · 10 ²	2,5	0,33 ^(c)	} Väliveemahutavuse ala ^(d) WHC (hinnang) Veega küllastatud pinnas
10 ²	2	0,1	
60	1,8	0,06	
33	1,5	0,033	
10	1	0,01	
1	0	0,001	

^(a) pF = veesamba kõrguse (cm) logaritm.

^(b) 1 baari = 10⁵ Pa.

^(c) Vastab ligikaudsele 10 %-lisele veesisaldusele liivas, 3,5 %-lisele mudas ja 45 %-lisele savis.

^(d) Väliveemahutavus ei ole konstantne, vaid see varieerub vastavalt mulla tüübile pF 1,5 ja 2, vahel.

Veepinevust mõõdetakse veesamba kõrgusena (cm) või baarides. Imirõhu laia ulatuse tõttu väljendatakse seda üksnes pF väärtusena, mis vastab veesamba logaritmile.

Väliveemahutavus on määratletud veehulgana, mida võib säilitada atmosfäärirõhus looduspinnases 2 päeva pärast pikemat vihmaperioodi või pärast piisavat kastmist. See määratakse looduspärasel pinnases *in situ* põllul. Mõõtmist seega ei kohaldata pinnase häiritud laboriproovides. Häiritud mullaproovides määratud FC väärtused võivad esindada suuri süsteemseid muutusi.

Veemahutavus (WHC) määratakse kindlaks laboris looduspärasel või häiritud mullas, küllastades mullasammast veega kapillaartranspordi teel. See on eriti kasulik häiritud mullaproovide teel ja võib olla kuni 30 % suurem kui väliveemahutavus.¹ Samuti võib olla seda katseliselt kergem määrata kui usaldusväärseid FC-väärtusi.

⁽¹⁾ Mückenhausen, E. (1975). Die Bodenkunde und ihre geologischen, geomorphologischen, mineralogischen und petrologischen Grundlagen. DLG-Verlag, Frankfurt, Main.

LISA 2

**ERINEVATEST RIIKIDEST ERINEVATEST MULLATÜÜPIDEST VÕETUD MULLAPROOVIDE NIISKUSE
SISALDUS (g vett 100 g kuiva pinnase kohta)**

Niiskusesisaldus	Sisaldus järgmistes riikides:	Mullatüübi riik		
		WHC ⁽¹⁾	pF = 1,8	pF = 2,5
Liiv	Saksamaa	28,7	8,8	3,9
Mudane liiv	Saksamaa	50,4	17,9	12,1
Mudane liiv	Šveits	44,0	35,3	9,2
Aleuriitne muda	Šveits	72,8	56,6	28,4
Savimuda	Brasiilia	69,7	38,4	27,3
Savimuda	Jaapan	74,4	57,8	31,4
Liivane muda	Jaapan	82,4	59,2	36,0
Aleuriitne muda	Ameerika Ühendriigid	47,2	33,2	18,8
Liivane muda	Ameerika Ühendriigid	40,4	25,2	13,3

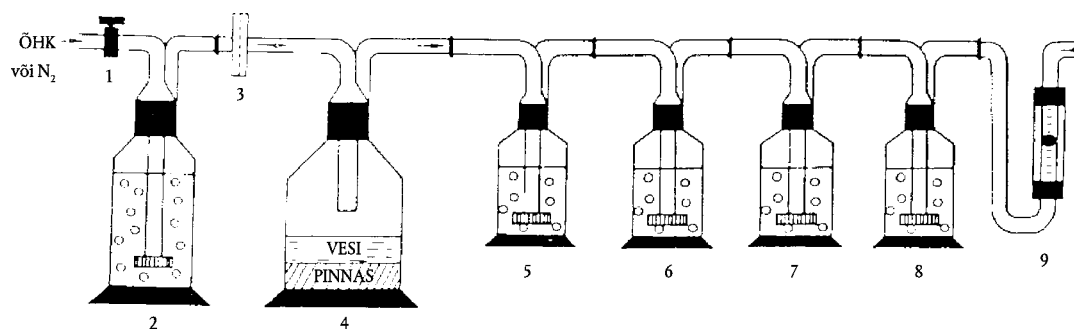
⁽¹⁾ Veemahutavus.

LISA 3

Joonis 1

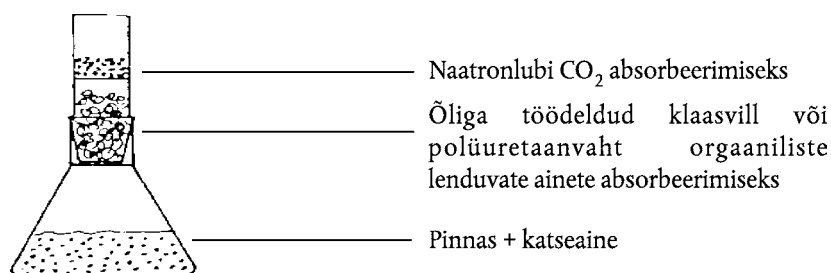
Näide mõõdavooluseadmest, mida kasutatakse kemikaalide transformatsiooni uurimisel pinnases (1)(2)

- | | | |
|--|---|---|
| 1: nõelventiil | 4: pinnase ainevahetuse kolb (veega küllastatud üksnes anaeroobsetes ja niiske põllumaa tingimuses) | 7, 8: naatriumhüdroksiidilõks CO ₂ & muude happeliste lenduvate ainete jaoks |
| 2: vett sisaldavad gaasipesupudelid | 5: etüleenglükoolilõks orgaaniliste lenduvate ühendite jaoks | 9: voolumõõtur. |
| 3: ultramembraan (üksnes steriilsed tingimused), poori suurus 0.2 µm | 6: väävelhappelõks leeliseliste lenduvate ühendite jaoks | |



Joonis 2

Näide Erlenmeyeri kolvist, mida kasutatakse kemikaalide transformatsiooni uurimisel pinnases (3)



- (1) Guth, J.A. (1980). The study of transformations. In Interactions between Herbicides and the Soil (R.J. Hance, Ed.), Academic Press, 123-157.
- (2) Guth, J.A. (1981). Experimental approaches to studying the fate of pesticides in soil. In Progress in Pesticide Biochemistry. D.H. Hutson, T.R. Roberts, Eds. J. Wiley & Sons. Vol 1, 85-114.
- (3) Anderson, J.P.E. (1975). Einfluss von Temperatur und Feuchte auf Verdampfung, Abbau und Festlegung von Diallat im Boden. Z. PflKrankh Pflschutz, Sonderheft VII, 141-146.

C.24 AEROOBNE JA ANAEROOBNE TRANSFORMATSIOON PÕHJASETTES**1. MEETOD**

Käesolev meetod lähtub juhendist OECD TG 308 (2002).

1.1 SISSEJUHATUS

Kemikaalid võivad pääseda madalasse või sügavasse pinnavette näiteks otse annustatuna, õhku pihustatuna, äravoolu või kuivendamise kaudu, jäätmete kõrvaldamisel, tööstusliku, kodumajapidamise või põllumajandusliku heitveena ja atmosfäärist väljasadenemisel. Käesolev katsemeetod kirjeldab laborimeetodit, mida kasutatakse orgaaniliste kemikaalide aeroobse ja anaeroobse transformatsiooni hindamiseks põhjasettes. See põhineb olemasolevatel juhenditel (1)(2)(3)(4)(5)(6). Käesolevas katses kasutatavate pinnaste arvu ja tüüpide osas lepiti kokku pinnase ja sedimentide valikut käsitlevas OECD tööühmas, mis tuli kokku Belgirates Itaalias 1995. aastal (7). Tööühm tegi samuti soovitusi seoses mullaproovide kogumise, käsitlemise ja säilitamisega, vastavalt ISO juhendile (8). Sellised uuringud tehakse kemikaalidega, mida levitatakse otse vette või mis tõenäoliselt jõuavad veekeskkonda eespool kirjeldatud viisil.

Loodusliku põhjasette tingimused on tihti aeroobsed ülemises veefaasis. Sette pinnakiht võib olla kas aeroobne või anaeroobne, kuigi sügavam sete on tavaliselt anaeroobne. Kõikide nende võimaluste hõlmamiseks kirjeldatakse käesolevas dokumendis nii aeroobseid kui ka anaeroobseid katseid. Aeroobne katse simuleerib aeroobset veesammast, mille all on aeroobne settekiht ja mille all omakorda anaeroobne gradient. Anaeroobne katse simuleerib täielikult anaeroobset põhjasetet. Kui asjaolud viitavad sellele, et on vaja oluliselt kõrvale kalduda neist soovitustest, nt kasutades puutumata sette tuuma või setteid, mis võivad olla kokku puutunud katseainetega, on selleks kättesaadavad muud meetodid (9).

1.2. MÕISTED

SI-ühikuid tuleks kasutada igal juhul.

Katseaine – mis tahes aine, kas lähteühend või vastav transformatsioonisaadus.

Transformatsioonisaadused – kõik katseaine biootilistes või abiootilistes transformatsioonireaktsioonides saadud ained, kaasa arvatud CO₂ ja tooted, mis on seotud jääkides.

Seotud jäägid – pinnases, taimedes või loomades olevad ühendid, mis ekstraheerimise järel säilivad matriitsis lähteainena või selle metaboliidi(metaboliitide)/transformatsioonisaadustena. Ekstraheerimismeetod ei tohiks oluliselt muuta ühendit ennast või matriitsi struktuuri. Seose olemust saab selgitada osaliselt matriitsi muutva ekstraheerimismeetodi ja täiustatud analüüsitehnikate abil. Täna seni, näiteks, on sel viisil kindlaks tehtud kovalentsed ioonsidemed ja sorptsioonsidemed ning "lõksud". Üldiselt vähendab seotud jääkide teke oluliselt bioloogilist kättesaadavust ja bioloogilist omastatavust (10) [1984. aasta IUPACi muudatus (11)].

Aeroobne transformatsioon – (oksüdeeriv): reaktsioonid, milles osaleb molekulaarne hapnik (12).

Anaeroobne transformatsioon – (reduktseeriv): reaktsioonid, milles ei osale molekulaarne hapnik (12).

Looduslikud veed – pinnaveed, mis on saadud tiikides, jõgedes, ojadest jm.

Sete – segu mineraalsetest ja orgaanilistest keemilistest koostisainetest, millest viimased sisaldavad kõrge süsiniku- ja lämmastikusisaldusega ning suure molekulmassiga ühendeid. See sadestub looduslikku vette, millega ta moodustab piirkhi.

Mineralisatsioon – orgaanilise ühendi täielik lagunemine CO₂-ks ja H₂O-ks aeroobsetes tingimustes ning CH₄-ks, CO₂-ks ja H₂O-ks anaeroobsetes tingimustes. Käesoleva katsemeetodi kontekstis, kui kasutatakse radiomärgistatud ühendit, tähendab mineralisatsioon ulatuslikku lagundamist, mille käigus märgistatud süsinikuaatom oksüdeeritakse ning vabaneb sobiv kogus ¹⁴CO₂ või ¹⁴CH₄.

Poolestusaeg, t_{0,5} – aeg, mis kulub katseaine 50 %-liseks transformatsiooniks, kui transformatsiooni saab kirjeldada esimese astme kineetika abil; poolestusaeg ei sõltu lähtekontsentratsioonist.

DT₅₀ (hävimisaeg 50) – aeg, mille jooksul katseaine lähtekontsentratsiooni vähendatakse 50 % võrra.

DT₇₅ (hävimisaeg 75) – aeg, mille jooksul katseaine lähtekontsentratsiooni vähendatakse 75 % võrra.

DT₉₀ (hävimisaeg 90) – aeg, mille jooksul katseaine lähtekontsentratsiooni vähendatakse 90 % võrra.

1.3 VÕRDLUSAINED

Võrdlusaineid tuleks kasutada transformatsioonisaaduste identifitseerimiseks ja/või kvantifitseerimiseks spektroskoopiliste ja kromatograafiliste meetodite abil.

1.4 TEAVE KATSEAINE KOHTA

Märgistamata või isotoopmärgistatud katseainet saab kasutada transformatsioonikiiruse mõõtmiseks, kuigi eelistatakse märgistatud materjali. Märgistatud materjal on nõutav transformatsioonitee uurimiseks ja ainetaseme määramiseks. ¹⁴C-märgistust soovitatakse, kuid muude isotoopide (näiteks ¹³C, ¹⁵N, ³H, ³²P) kasutamine võib olla samuti kasulik. Niipalju kui võimalik tuleks märgistus asetada molekuli kõige stabiilsema(te) osa(de) külge. ⁽¹⁾ Katseaine keemiline ja/või radiokeemiline puhtus peaks olema vähemalt 95 %.

Enne katse sooritamist peaks katseaine kohta olema järgmine teave:

- a) lahustuvus vees (meetod A.6);
- b) lahustuvus orgaanilistes lahustites;
- c) aururõhk (meetod A.4) ja Henry konstant;
- d) n-oktanol/vee jaotustegur (meetod A.8);
- e) adsorptsioonikoefitsient (K_d, K_f or K_{oc}, vajadusel) (meetod C.18);
- f) hüdroliis (meetod C.7);
- g) dissotsiatsioonikonstant (pK_a) [OECD juhend 112] (13);
- h) katseaine keemiline struktuur ja isotoopmärgistus(t)e asukoht, kui need esinevad.

Märkus: Tuleks teatada temperatuur, mille juures mõõtmisi tehakse.

Muu kasulik teabe hulka võivad kuuluda andmed katseaine mikroorganismidele mõjuva mürgisuse kohta, andmed kiire ja/või inherentse biolagundatavuse kohta ning andmed aeroobse ja anaeroobse transformatsiooni kohta pinnases.

⁽¹⁾ Näiteks, kui aine sisaldab ühte rõngast, tuleb see rõngas märgistada. Kui katseaine sisaldab kahte või enam rõngast, on vaja eraldi katseid teha, et hinnata iga märgistatud rõnga säilimise hindamiseks ning sobiva teabe saamiseks transformatsioonisaaduste tekke kohta.

Katseaine ja selle vees ja settes olevate transformatsioonisaaduste kvantifitseerimise ja identifitseerimise analüüsimeetodid (sh ekstraheerimis- ja puhastamismeetodid) peaksid olema kättesaadavad (vt punkt 1.7.2).

1.5 KATSEMEETODI PÕHIMÕTE

Käesolevas katses kirjeldatud meetod kasutab aeroobseid ja anaeroobseid põhjaseteid (vt lisa 1), mis võimaldavad:

- i) katseaine transformatsioonikiiruse mõõtmist põhjasettes,
- ii) katseaine transformatsioonikiiruse mõõtmist settes,
- iii) katseaine ja/või transformatsioonisaaduste mineralisatsioonikiiruse mõõtmist (kui kasutatakse ^{14}C -märgistusega katseainet),
- iv) transformatsioonisaaduste identifitseerimine ja kvantifitseerimine vee- ja settefaasides, sh ainetase (kui kasutatakse märgistatud katseainet),
- v) katseaine ja selle transformatsioonisaaduste jaotamise mõõtmine kahe faasi vahel inkubatsiooni ajal pimedas (et vältida, näiteks, vetikavohangut) konstantsel temperatuuril. Poolestusajad, DT_{50} , DT_{75} ja DT_{90} väärtused määratakse, kui andmed seda lubavad, kuid neid ei tohiks ekstrapoleerida pikalt üle katseperioodi (vt punkt 1.2).

Vähemalt kaks setet ja nendega seotud veed on nõutavad nii aeroobseks kui anaeroobseks katseks (7). Siiski võib esineda olukordi, kui tuleks kasutada rohkem kui kahte põhjasetet, näiteks, kemikaalide puhul, mis võivad esineda magevees ja/või merekeskkonnas.

1.6 KATSE KOHALDAMISALA

Meetodit kohaldatakse kõikide keemiliste ainete suhtes (märgistamata või märgistatud, mille kohta on olemas piisavalt täpne ja tundlik analüüsimeetod. See on kohaldatav kergelt lenduvate, mittelenduvate, veeslahustuvate või vees halvasti lahustuvate ühendite suhtes. Katset ei kohaldata kemikaalide suhtes, mis kergesti lenduvad pinnasest (nt fumigandid, orgaanilised lahustid) ja seega ei saa seda hoida vees ja/või settes käesolevates katsemeetodites.

Meetodit on kohaldatud nii palju, et uurida kemikaalide transformatsiooni magevees ja setetes, kuid põhimõtteliselt võib seda kohaldada ka suudmealas ja merekeskkonnas. See ei sobi voolava vee (nt jõed) või avamere tingimuste simuleerimiseks.

1.7 KVALITEEDINÕUDED

1.7.1 Saagis

Vähemalt kahe vee- ja setteproovi ekstraheerimine ja analüüs kohe katseaine lisamise järel annab esimesi märke analüüsimeetodi korratavuse kohta ning katseaine manustamise ühtsuse kohta. Saagised katse hilisematelt etappidelt on saadud vastavatelt ainetasemetelt (kui kasutatakse märgistatud materjali). Saagised peaksid jääma vahemikku 90–110 % märgistatud kemikaalide puhul (6) ja 70–110 % märgistamata kemikaalide puhul.

1.7.2 Analüüsimeetodi korratavus ja tundlikkus

Analüüsimeetodi korratavust (v.a alguses tehtud ekstraheerimise tõhusus) katseaine ja transformatsiooni saaduste kvantifitseerimiseks saab kontrollida, korduvanalüüsides samast veest või settest tehtud ekstrakti, mida on inkubeeritud seni, kuni tekivad transformatsioonisaadused.

Katseaine ja transformatsioonisaaduste puhul peaks analüüsimeetodi avastamislävi (LOD) olema vähemalt $0,01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ vee- või setteproovina (katseainena) või 1 % kasutatud lähteannusest, olenevalt sellest, kumb on väiksem. Kvantifikatsioonilävi (LOQ) tuleks samuti määrata.

1.7.3 Transformatsioonist saadud andmete täpsus

Katseaine kontsentratsioonide regressioonanalüüs ajafunktsioonina annab vajalikku teavet transformatsioonikõvera täpsuse kohta ning võimaldab arvutada poolestusaegade usalduspiire (näilise esimese astme kineetika puhul) või DT_{50} väärtused ja vajadusel DT_{75} ja DT_{90} väärtused.

1.8 MEETODI KIRJELDUS

1.8.1 Katsesüsteem ja -seadmed

Katse tuleks teha klaasmahutites (nt pudelid, tsentrifuugiküvetid), välja arvatud juhul, kui esialgne teave (nt *n*-oktanolli-vee jaotustegur, sorptsiooniandmed jne) viitab sellele, et katseaine võib kinnituda klaasile, mistõttu võiks kaaluda alternatiivse materjali kasutamist (nt teflon). Kui on teada, et katseaine kinnitub klaasile, võib olla võimalik leevendada seda probleemi, kasutades ühte või mitut järgmistest meetoditest:

- määrata klaasile kinnitunud katseaine ja transformatsioonisaaduste mass,
- pesta kõik klaasnõud lahustiga katse lõpus,
- kasutada preparaate (vt ka punkt 1.9.2),
- kasutada katseaine süsteemi lisamisel kaaslahusti suurenenud kogust; kui kasutatakse kaaslahustit, peaks see olema selline, mis ei solvolüüsi katseainet.

Tüüpilise katseseadme näited, s.t gaasimöödavoolu- ja biomeetersüsteemid, on toodud vastavalt lisades 2 ja 3 (14). Muid kasulikke inkubatsioonisüsteeme on kirjeldatud viites 15. Katseseadme ülesehitus peaks olema selline, et see võimaldab õhu või lämmastiku vahetust ning lenduvate ainete püüdmist. Seadme mõõdud peaksid vastama katsetingimustele (vt 1.9.1). Ventilatsioon tagatakse kas kerge mullitamise või viies õhu või lämmastiku veepinnale. Viimasel juhul on soovitatav segada vett kergelt ülevalpool, et hapnik või lämmastik vees paremini leviks. CO_2 -vaba õhku ei tohiks kasutada, kuna see võib põhjustada vee pH taseme tõusu. Igal juhul sette häirimine on ebasoovitav ja seda peaks vältima niipalju kui võimalik. Kergelt lenduvaid aineid tuleks uurida biomeetersüsteemis, veepinda kergelt segades. Samuti võib kasutada suletud anumaid, milles on kas atmosfääriõhuga või lämmastikuga õhuruum, ja sisemisi pudeleid lenduvate ainete püüdmiseks (16). Õhuruumi gaasi regulaarne vahetumine on nõutav aeroobses katstes, et kompenseerida hapniku tarbimist biomassi poolt.

Lenduvate transformatsioonisaaduste kogumiseks sobivad lõksud sisaldavad, kuid mitte ainult $1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ kaaliumhüdroksiidi või naatriumhüdroksiidi lahuseid süsinikdioksiidi puhul⁽¹⁾ ja etüleenglükooli, etanoolamiini või 2 % parafiini ksüleenis orgaaniliste ühendite puhul. Anaeroobsetes tingimustes tekkinud lenduvad ained, näiteks metaan, saab koguda, näiteks, molekulaarsõelade abil. Sellised lenduvad ained saab põletada, näiteks, CO_2 -ks, viies gaasi CuO -ga täidetud kvartstorusse temperatuuril 900°C ja püüdes absorberis tekkinud CO_2 leelisesse (17).

⁽¹⁾ Kuna nimetatud leeliselised absorptsioonilahused absorbeerivad ka õhutamisest süsinikdioksiidi ning aeroobsetes katsetes hingamisel tekkinud süsinikdioksiidi, tuleb neid regulaarselt vahetada, et vältida nende küllastumist ja seega nende absorptsioonivõime hävimist.

Nõutavad on katseainete ja transformatsioonisaaduste keemilise analüüsi laboriseadmed (nt gaasvedelikkromatograafia (GLC), kõrgefektiivne vedelikkromatograafia (HPLC), planaarkromatograafia (TLC), mass-spektroskoopia (MS), gaaskromatograafia – mass-spektroskoopia (GS-MS), vedelik-kromatograafia – mass-spektromeetria (LC-MS), tuumamagnetresonants (NMR) jne), sh vajadusel radiomärgistatud või märgistamata kemikaalide avastamissüsteemid. Kui kasutatakse radiomärgistatud materjali, soovitatakse samuti vedelikstsintillatsioonloendurit ja oksüdeerijat põletamiseks (setteproovide põletamiseks enne radioaktiivsuse analüüsi).

Muud standardlaboriseadmed füüsikalise-keemiliste ja bioloogiliste määramiste jaoks (vt tabel 1, punkt 1.8.2.2), klaasnõud, kemikaalid ja reaktiivid on nõutavad vastavalt vajadusele.

1.8.2 Põhjasetete valik ja arv

Proovivõtukohtade tuleks valida vastavalt katse eesmärgile igas nimetatud olukorras. Proovivõtukohtade valikul tuleks kaaluda valgla ja vee ülesvoolu võimalikke põllumajanduslikke, tööstuslikke või kodumajapidamise sisendeid. Setteid ei tohiks kasutada, kui need on saastatud katseainega või selle struktuurse analoogiga viimase 4 aasta jooksul.

1.8.2.1 Sette valik

Tavaliselt kasutatakse aeroobsetes katsetes kahte setet (7). Need kaks setet peaksid erinema orgaanilise süsiniku sisalduse ja tekstuuri poolest. Ühel settel on kõrge orgaanilise süsiniku sisaldus (2,5–7,5 %) ja peen tekstuur, teisel on madal orgaanilise aine sisaldus (0,5–2,5 %) ja jäme tekstuur. Orgaanilise süsiniku sisaldused peaksid tavaliselt erinema vähemalt 2 %. "Peen tekstuur" tähendab määratluse järgi > 50 % [savi + aleuriidi] ⁽¹⁾ sisaldust ja "jäme tekstuur" < 50 % [savi + aleuriidi] sisaldust. Kahe sette [savi + aleuriidi] sisaldus peaks tavaliselt erinema vähemalt 20 %. Juhul, kui kemikaal võib samuti jõuda merevette, peaks vähemalt üks põhjasete olema pärit merest.

Rangelt anaeroobses katstes tuleks valida prooviks kaks setet (sh nendega seotud vesi) pinnaveemassist anaeroobselt alalt (7). Sette- ja veefaase tuleks käsitleda ja transportida ettevaatlikult hapnikuta tingimustes.

Muud parameetrid võivad olla tähtsad setete valikul ja neid tuleks arvesse võtta iga üksikjuhtumi puhul eraldi. Näiteks, setete pH-vahemik on tähtis selliste kemikaalide uurimisel, mille transformatsioon ja/või sorptsioon sõltub pH-st. Sorptsiooni pH-sõltuvust saab peegeldada katseaine pK_a väärtuses.

1.8.2.2 Põhjasetteproovide kirjeldamine

Nii vee kui sette puhul peamised parameetrid, mida tuleb mõõta ja millest tuleb teatada (viidates katsemeetodile), ning katseetapp, milles need parameetrid määratakse, on esitatud kokkuvõtlikult siin toodud tabelis. Nende parameetrite määramismeetodid on toodud viidetes (18)(19)(20)(21).

Lisaks sellele võib osutada vajalikuks mõõta ja teatada ka muudest parameetritest iga juhtumi puhul eraldi (nt magevee puhul: osakesed, aluselisus, kõvadus, elektrijuhtivus, NO₃/PO₄ (suhe ja üksikud väärtused); setete puhul: katioonvahetusvõime, veemahutavus, karbonaat, kogulämmastik ja -fosfor, ning merede puhul: soolsus). Setete või vee analüüs nitraadi, sulfaadi, biokättesaadava raua ja muude võimalike elektronaktseptorite kohta võib olla kasulik redokstingimuste hindamisel, eriti seoses anaeroobse transformatsiooniga.

⁽¹⁾ [Savi + aleuriit] on sette mineraalfraktsioon, mille osakeste suurus on < 50 µm.

Vee-setteproovide iseloomustamiseks kasutatavate parameetrite mõõtmine (7)(22)(23)

Parameeter	Katseprotseduuri etapp					
	väliproovide võtmine	järelikäsitlemine	kohane-mise algus	katse algus	katse käigus	katse lõpp
Vesi						
Päritolu/allikas	X					
Temperatuur (°C)	X					
pH	X		X	X	X	X
Kogu orgaaniline süsinik			X	X		X
O ₂ kontsentratsioon (*)	X		X	X	X	X
Redokspotentsiaal (*)			X	X	X	X
Setted						
Päritolu/allikas	X					
Kihi sügavus	X					
pH		X	X	X	X	X
Osakeste jaotus		X				
Kogu orgaaniline süsinik		X	X	X		X
Mikroobi biomass (**)		X		X		X
Redokspotentsiaal (*)	Vaatlused (värv/lõhn)		X	X	X	X

(*) Viimased uurimustulemused on näidanud, et vee hapniku kontsentratsioonide ja redokspotentsiaalide mõõtmisel ei ole mehhanistlikku ega ennustatavat väärtust, kui käsitletakse mikroobipopulatsioonide kasvu ja arengut pinnaveses (24)(25). Biokeemilise hapnikutarbe (BOD) määramine väliproovide võtmisel, katse alguses või lõpus) ja mikro-/makrotoitainete Ca, Mg ja Mn kontsentratsioonide määramine (katse alguses ja lõpus) vees ning kogulämmastiku ja kogukaaliumi mõõtmine setetes (väliproovide võtmise ajal ja katse lõpus) sobivad paremini aeroobse biotransformatsiooni kiiruste ja teede tõlgendamiseks ja hindamiseks.

(**) Aeroobsetes uuringutes mikroobide hingamiskiiruse meetod (26), suitsutusmeetod (27) või bakterite arvu määramine (nt bakterid, kiirikbakterid, seened ja kolooniate koguarv), anaeroobsetes uuringutes metanogeneesi kiirus.

1.8.3 Kogumine, käsitlemine ja säilitamine

1.8.3.1 Kogumine

ISO põhjasetteproovide võtmist käsitleva juhendi (8) eelnõud tuleks kasutada setteproovide võtmisel. Setteproovid tuleks võtta sette 5-10 cm ülemisest kihist. Settega seotud vesi tuleks koguda samast kohast ja samal ajal kui sete. Anaeroobse katse puhul tuleks sette- ja sellega seotud vee proove võtta ja transportida hapnikuta (28) (vt punkt 1.8.2.1). Mõningaid proovivõtuseadmeid on kirjeldatud kirjanduses (8)(23).

1.8.3.2 Käsitlemine

Sete eraldatakse veest filtreerimise teel ja sete märgsõelutakse läbi 2 mm sõelaava, kasutades liigsed proovivõtukohest võetud vett, mis seejärel visatakse minema. Seejärel segatakse soovitud suhtes (vt punkt 1.9.1) sette ja vee teadaolevad kogused inkubatsioonikolbides ja valmistatakse ette kohanemiseks (vt punkt 1.8.4). Anaeroobse katse puhul tuleb sooritada kõik käsitlemisetapid hapniku puudumisel (29)(30)(31)(32)(33).

1.8.3.3 Säilitamine

Värskest võetud sette- ja veeproovide kasutamist soovitatakse väga, kuid kuna säilitamine on vajalik, tuleks sete ja vesi sõeluda selliselt, nagu on kirjeldatud eespool, ja säilitada koos, veega küllastatult (6–10 cm veekiht), pimedas, temperatuuril 4 ± 2 °C ⁽¹⁾ maksimaalselt 4 nädalat (7)(8)(23). Aeroobsetes katsetes kasutatud proovid tuleks säilitada vaba õhu juurdepääsuga (nt avatud mahutites), samas anaeroobsete katsete proovid tuleks säilitada ilma hapnikuta. Transportimisel ja säilitamisel ei tohi sette- või veeproove külmutada või setteproove kuivatada.

1.8.4 Sette-/veeproovide katseks ettevalmistamine

Kohanemisperiood peaks aset leidma enne katseaine lisamist, asetades iga sette-/veeproovi inkubatsiooninõusse, mida kasutatakse põhikatses, ja kohanemine toimub täpselt samades tingimustes nagu katseinkubatsioon (vt punkt 1.9.1). Kohanemisperiood on aeg, mis kulub süsteemi mõistliku stabiilsuse saavutamiseks, mida peegeldavad pH, hapniku kontsentratsioon vees, sette- ja veeproovi redokspotentsiaal ning faaside makroskoopiline eraldamine. Kohanemisperiood peaks tavaliselt kestma üks kuni kaks nädalat ja ei tohiks ületada nelja nädalat. Nimetatud perioodil tehtud määramiste tulemused tuleks teha teatavaks.

1.9 KATSE SOORITAMINE

1.9.1 Katsetingimused

Katse tehakse inkubatsiooniseadmes (vt punkt 1.8.1), milles vee ja sette mahusuhe on 3:1 ja 4:1 ning settekiht on 2,5 cm ($\pm 0,5$ cm). ⁽¹⁾ Vähemalt 50 g setet (kuivmass) inkubatsioonianuma kohta on soovitatav.

Katse tuleks sooritada pimedas konstantsel temperatuuril vahemikus 10–30 °C. Temperatuur (20 ± 2) °C on sobiv. Vajadusel võib kasutada täiendavaid madalamaid temperatuure (nt 10 °C) iga juhtumi puhul eraldi, sõltuvalt katse kohta nõutavast teabest. Inkubatsioonitemperatuuri tuleks jälgida ja sellest teatada.

⁽¹⁾ Viimased uuringud on näidanud, et säilitamine temperatuuril 4 °C võib põhjustada sette orgaanilise süsiniku sisalduse vähenemist, mille võimalikuks tulemuseks on mikroobide tegevuse vähenemine (34).

1.9.2 Katseaine töötlemine ja lisamine

Kasutatakse kemikaali ühte katsekontsentratsiooni. ⁽¹⁾ Põllukultuuride kemikaalide puhul, mida lisatakse otse veemassi, tuleks tõlgendada suurima annusena märgistusel suurimat lisamiskiirust, mis on arvutatud katseanuma vee pindala põhjal. Kõikidel muudel juhtudel peaks kasutatav kontsentratsioon põhinema keskkonnaemissioonidest tehtud ennustuste põhjal. Tuleks püüda tagada seda, et katseainet lisatakse piisavas kontsentratsioonis selleks, et iseloomustada transformatsiooniteed ning transformatsioonisaaduste teke ja vähenemist. Võib osutada vajalikuks lisada suuremaid annuseid (nt 10-kordsed) olukordades, kus katseaine kontsentratsioonid on lähedal avastamispääridele katse alguses ja/või kui peamisi transformatsioonisaaduseid ei suudeta kohe avastada, kuna nende kontsentratsioon on 10 % katseaine annusemäärast. Kui kasutatakse suuremaid kontsentratsioone, ei tohiks neil olla olulist negatiivset mõju vee-settesüsteemi mikroobide tegevusele. Katseaine konstantse kontsentratsiooni saamiseks erinevate mõõtmistega anumates võib pidada vajalikuks lisatava aine koguse kohandamist, mis põhineb veesamba sügavusel anumas seoses vee sügavusega uuritavas keskkonnas (mis eeldatavasti on 100 cm, kuid võib kasutada ka muid sügavusi). Vt lisa 4 näidisarvutamise kohta.

Idealselt tuleks lisada katseainet vesilahusena katsetsüsteemi veefaasi. Kui see on vältimatu, on lubatud kasutada veega segunevate lahustite (nt atsetoon, etanool) väikeseid koguseid katseaine lisamiseks ja jaotamiseks, kuid see ei tohiks ületada 1 % v/v ja sellel ei tohiks olla kahjulikke mõjusid katsetsüsteemi mikroobide tegevusele. Katseaine vesilahus tuleks teha hoolikalt – täieliku homogeensuse tagamiseks võib vaja minna generaatorkolonne ja eelsegamist. Katsetsüsteemi vesilahuse lisamise järel on soovitatav veefaasi õrnalt segada, häirides setet nii vähe kui võimalik.

Preparaatide kasutamist tavaliselt ei soovitata, kuna preparaate koostisosad võivad mõjutada katseaine ja/või transformatsioonisaaduste jaotumist vee- ja settefaaside vahel. Nt nõrgalt veeslahustuva katseaine puhul võib siiski kasutada preparaati sobiva alternatiivina.

Inkubatsioonianumate arv sõltub proovivõtukordade arvust (vt punkt 1.9.3). Katsetsüsteemi peaks olema piisavalt, et igal proovivõtukorral võib kasutada kahte süsteemi. Kui iga põhjasettesüsteemi kohta tehakse kontrollproovid, ei tohiks neid töödelda katseainega. Kontrollproove saab kasutada sette mikroobi biomassi ning vee- ja setteproovide orgaanilise süsiniku koguarvu määramiseks katse lõpus. Kahte kontrollproovi (s.t üks kontrollproov iga põhjasette kohta) saab kasutada nõutud parameetrite jälgimiseks settes ja vees kohanemise ajal (vt tabelit punktis 1.8.2.2). Tuleks teha kaks täiendavat kontrollproovi juhul, kui katseainet lisatakse lahusti abil, et mõõta kahjulikke mõjusid katsetsüsteemi mikroobide tegevusele.

1.9.3 Katse kestus ja proovide võtmine

Katse ei tohiks tavaliselt kesta kauem kui 100 päeva (6) ning peaks jätkuma seni, kuni lagunemise ja vee/sette jaotamise kohta esitatakse selgitus või kui 90 % katseainest on hävinud transformatsiooni ja/või lendumise tõttu. Proovivõtukordade arv peaks olema vähemalt kuus (sealhulgas proovivõtu 0 kord), ja enne katset võib kasutada valikulist eelkatset (vt punkt 1.9.4), mille käigus määratakse asjaomased proovivõturežiimid ja katse kestus, välja arvatud juhul, kui katseaine kohta on olemas piisavalt andmeid eelnevatest uuringutest. Hüdrofoobsete katseainete puhul võib vaja minna täiendavaid proovivõtuhetki katse alperioodil, et määrata vee- ja settefaaside jaotamise kiirus.

⁽¹⁾ Katse tegemine teise kontsentratsiooniga võib olla kasulik kemikaalide puhul, mis jõuavad pinnavette erinevaid teid pidi oluliselt erinevate kontsentratsioonide tõttu, kuni saab analüüsida väiksemat kontsentratsiooni piisavalt täpselt.

Asjaomastel proovivõtuaegadel eemaldatakse analüüsis kõik inkubatsioonianumad (paralleelproovides). Setet ja selle peal olevat vett analüüsitakse eraldi. ⁽¹⁾ Pinnavesi tuleks hoolikalt eemaldada setet minimaalselt häirides. Katseaine ja transformatsioonisaaduste ekstraheerimine ja karakteriseerimine peaksid järgima asjaomaseid analüütilisi protseduure. Tuleks hoolikalt eemaldada aine, mis võib olla adsorbeerunud inkubatsioonianumasse või lenduvate ainete püüdmistorusse.

1.9.4 Valikulised eelkatset

Kui proovivõtu kestust ja režiimi ei saa hinnata muude, katseainet käsitlevate asjaomaste uuringute põhjal, võib pidada vajalikuks teha valikuline eelkatse, mis tuleks sooritada, kasutades samu katsetingimusi, mis on välja pakutud lõppuuringuks. Asjaomased katsetingimuste ja eelkatse tulemuste kohta, kui see on sooritatud) tuleks esitada lühiprotokoll.

1.9.5 Mõõtmised ja analüüs

Katseaine a transformatsioonisaaduste kontsentratsiooni igal proovivõtu korral vees ja settes tuleks mõõta ja neist teatada (lisatud kontsentratsiooni ja protsendimäärana). Üldiselt tuleks identifitseerida transformatsioonisaadused, mis on avastatud ≥ 10 %-na radioaktiivsest aineest vee-sette koguproovis igal proovivõtuajal, kui seda ei ole mõistlikult teisiti põhjendatud. Transformatsioonisaaduseid, mille kontsentratsioonid katse käigus pidevalt kasvavad, tuleks samuti identifitseerimisel arvesse võtta, isegi siis, kui nende kontsentratsioonid ei ületa eespool toodud piirnorme, kuna see võib viidata aine püsivusele. Viimast tuleks arvesse võtta iga juhtumi puhul eraldi, tuues põhjendused protokollis.

Gaaside/lenduvate ainete püüdmissüsteemide (CO_2 ja muud, s.t. lenduvad orgaanilised ühendid) tulemustest tuleks teatada igal proovivõtuajal. Tuleks teatada ka mineralisatsioonikiirus. Ekstraheerimata (seotud) jääkidest settes tuleks teatada igal proovivõtuhetkel.

2. TULEMUSED

2.1 TULEMUSTE TÖÖTLEMINE

Lisatud radioaktiivse aine kogu ainetase või saagis (vt punkt 1.7.1) arvutatakse igal proovivõtukorral. Tulemustest tuleks teada anda lisatud radioaktiivse aine protsendimäärana. Radioaktiivse aine jaotamisest vee ja sette vahel tuleks teatada kontsentratsioonide ja protsendimääradena igal proovivõtukorral.

Katseaine poolestusaeg, DT_{50} ja vajadusel DT_{75} ja DT_{90} tuleks arvutada koos usalduspiiridega (vt punkt 1.7.3). Teavet katseaine hävimiskiiruse kohta vees ja settes võib saada sobivate hindamisprotseduuride abil. Nende hulka kuuluvad näiline esimese astme kineetika, graafilisi või numbrilisi lahendeid kasutavad empiirilised kõvera moodustamise tehnika ning keerukamad hindamised, näiteks ühe või mitme lahtriga näidised. Täiendavaid üksikasju võib leida asjaomasest avaldatud kirjandusest (35)(36)(37).

⁽¹⁾ Kui võib toimuda kiire anaeroobsete transformatsioonisaaduste reoksüdeerumine, tuleks säilitada anaeroobsed tingimused proovivõtu ja analüüsimise ajal.

Kõikidel lähenemistel on oma tugevad ja nõrgad küljed ning need erinevad märkimisväärselt oma keerukuse poolest. Esimese astme kineetika võib lagundamis- ja jaotamisprotsesse liiga lihtsustada, kuid võimaluse korral lisab suuruse (kiirusekonstant või poolestusaeg), mis on hõlpsasti mõistetav ja mis on väärtuslik simulatsioonimudelite koostamisel ja prognoositavate arvutuskontsentratsioonide arvutamisel. Empiiriliste lähenemiste või lineaarsete transformatsioonide käigus võidakse saada andmete jaoks paremini sobivaid kõveraid ja seetõttu hinnata paremini poolestusaegasid, DT_{50} ja vajadusel DT_{75} ja DT_{90} -väärtusi. Tuletatud konstantide kasutamine on siiski piiratud. Lahternäidiste abil võib luua riski hindamise jaoks kasulikke, väärtuslikke konstante, mis kirjeldavad lagunemiskiirust erinevates sektorites ja kemikaali jaotust. Neid tuleks samuti kasutada kiirusekonstantide hindamiseks peamiste transformatsioonisaaduse tekkel ja lagunemisel. Kõikidel juhtudel tuleb valitud meetodit põhjendada ja eksperimenteerija peaks graafiliselt ja/või statistiliselt esitama sobivuse headuse.

3. PROTOKOLL

3.1 KATSEPROTOKOLL

Protokoll peab hõlmama järgmist teavet:

Katseaine:

- üldnimetus, keemiline nimetus, CASi number, struktuurivalem (tuues ära märgi(märkide) asukoha, kui kasutatakse radiomärgistatud ainet) ja asjaomased füüsikalise-keemilised omadused,
- katseaine puhtus (lisandid),
- märgistatud kemikaali radiokeemiline puhtus ja molaarne aktiivsus (vajadusel).

Võrdlusained:

- selliste võrdlusainete keemiline nimetus ja struktuur, mida kasutatakse transformatsioonisaaduste kirjeldamiseks ja/või identifitseerimiseks.

Uuritavad setted ja veed:

- põhjasettest proovide võtmise koha (kohtade) asukoht ja kirjeldus, sh võimaluse korral saastumise ajalugu,
- kogu teave vee-settesüsteemide kogumise, säilitamise (kui säilitatakse) ja kohanemise kohta,
- vee-setteproovide tunnused, mis on loetletud punkti 1.8.2.2 tabelis.

Katsetingimused:

- kasutatud katsesüsteem (nt möödavool, biomeeter, õhutamisviis, segamismeetod, veemaht, settemass, nii vee- kui settekihi paksus, katseanumate mõõdud jne),
- katseaine lisamine katsesüsteemi: kasutatud katsekontsentratsioon, paralleelproovide ja kontrollproovide arv, katseaine lisamisviis (nt lahusti abil, kui seda kasutatakse) jne,
- inkubatsioonitemperatuur,
- proovivõtuajad,
- ekstraheerimismeetodid ja -tõhusused ning analüüsimeetodid ja avastamiskiirused,
- transformatsioonisaaduste kirjeldamise/identifitseerimise meetodid,

— kõrvalekaldest katseprotokollist või katsetingimustest katse käigus.

Tulemused:

- representatiivsete analüüside töötlemata andmed (kõik töötlemata andmed tuleb säilitada labori arhiivis),
- kasutatud analüüsimeetodite korratavus ja tundlikkus,
- saagisemäärad (valiidse katse protsendimäärad on toodud punktis 1.7.1),
- tulemused tabeli kujul, väljendatuna katseaine ja vajadusel transformatsioonisaaduste ning ekstraheerimata radioaktiivsete ainete protsendimäärana lähteannusest ja vajadusel $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ vees, settes ja kogu süsteemis (vaid protsendina),
- ainetase uuringute kestel ja lõpus,
- vee- ja settefraktsioonides ning kogu süsteemis toimunud transformatsiooni (sh mineralisatsiooni) graafiline esitamine,
- mineralisatsioonikiirused,
- katseaine ja vajadusel peamiste transformatsioonisaaduste poolestusaeg, DT_{50} ja vajadusel DT_{75} ja DT_{90} väärtused, kaasa arvatud usalduspiirid vees, settes ja kogu süsteemis,
- hinnang katseaine ja vajadusel peamiste transformatsioonisaaduste transformatsioonikineetika kohta,
- vajadusel eeldatavad transformatsiooniteed,
- tulemuste arutelu.

4. VIITED

- (1) BBA-Guidelines for the examination of plant protectors in the registration process. (1990). Part IV, Section 5-1: Degradability and fate of plant protectors in the water/sediment system. Germany.
- (2) Commission for registration of pesticides: Application for registration of a pesticide. (1991). Part G. Behaviour of the product and its metabolites in soil, water and air, Section G.2.1 (a). The Netherlands.
- (3) MAFF Pesticides Safety Directorate. (1992). Preliminary guideline for the conduct of biodegradability tests on pesticides in natural sediment/water systems. Ref No SC 9046. United-Kingdom.
- (4) Agriculture Canada: Environmental chemistry and fate. (1987). Guidelines for registration of pesticides in Canada. Aquatic (Laboratory) - Anaerobic and aerobic. Canada, pp. 35-37.
- (5) US-EPA: Pesticide assessment guidelines, Subdivision N. Chemistry: Environmental fate (1982). Section 162-3, Anaerobic aquatic metabolism.
- (6) SETAC-Europe publication. (1995). Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides. Ed. Dr Mark R. Lynch. SETAC-Europe, Brussels.
- (7) OECD Test Guidelines Programme. (1995). Final Report of the OECD Workshop on Selection of Soils/sediments, Belgirate, Italy, 18-20 January 1995.
- (8) ISO/DIS 5667-12. (1994). Water quality - Sampling - Part 12: Guidance on sampling of bottom sediments.
- (9) US-EPA (1998a). Sediment/water microcosm biodegradation test. Harmonised Test Guidelines (OPPTS 835.3180). EPA 712-C-98-080.
- (10) DFG: Pesticide Bound Residues in Soil. Wiley-VCH (1998).
- (11) T.R. Roberts: Non-extractable pesticide residues in soils and plants. Pure Appl. Chem. 56, 945-956 (IUPAC 1984).

- (12) OECD Test Guideline 304A: Inherent Biodegradability in Soil (adopted 12 May 1981).
- (13) OECD (1993): Guidelines for Testing of Chemicals. Paris. OECD (1994-2000): Addenda 6-11 to Guidelines for the Testing of Chemicals.
- (14) Scholz, K., Fritz R., Anderson C. and Spiteller M. (1988) Degradation of pesticides in an aquatic model ecosystem. BCPC - Pests and Diseases, 3B-4, 149-158.
- (15) Guth, J.A. (1981). Experimental approaches to studying the fate of pesticides in soil. In Progress in Pesticide Biochemistry (D.H. Hutson, T.R. Roberts, Eds.), Vol. 1, 85-114. J. Wiley & Sons.
- (16) Madsen, T., Kristensen, P. (1997). Effects of bacterial inoculation and non-ionic surfactants on degradation of polycyclic aromatic hydrocarbons in soil. Environ. Toxicol. Chem. 16, 631-637.
- (17) Steber, J., Wierich, P. (1987). The anaerobic degradation of detergent range fatty alcohol ethoxylates. Studies with ^{14}C -labelled model surfactants. Water Research 21, 661-667.
- (18) Black, C.A. (1965). Methods of Soil Analysis. Agronomy Monograph No. 9. American Society of Agronomy, Madison.
- (19) APHA (1989). Standard Methods for Examination of Water and Wastewater (17th edition). American Public Health Association, American Water Works Association and Water Pollution Control Federation, Washington D.C.
- (20) Rowell, D.L. (1994). Soil Science Methods and Applications. Longman.
- (21) Light, T.S. (1972). Standard solution for redox potential measurements. Anal. Chemistry 44, 1038-1039.
- (22) SETAC-Europe publication (1991). Guidance document on testing procedures for pesticides in freshwater mesocosms. From the Workshop A Meeting of Experts on Guidelines for Static Field Mesocosms Tests', 3-4 July 1991.
- (23) SETAC-Europe publication. (1993). Guidance document on sediment toxicity tests and bioassays for freshwater and marine environments. From the Workshop On Sediment Toxicity Assessment (WOSTA), 8-10 November 1993. Eds.: I.R. Hill, P. Matthiessen and F. Heimbach.
- (24) Vink, J.P.M., van der Zee, S.E.A.T.M. (1997). Pesticide biotransformation in surface waters: multivariate analyses of environmental factors at field sites. Water Research 31, 2858-2868.
- (25) Vink, J.P.M., Schraa, G., van der Zee, S.E.A.T.M. (1999). Nutrient effects on microbial transformation of pesticides in nitrifying waters. Environ. Toxicol, 329-338.
- (26) Anderson, T.H., Domsch, K.H. (1985). Maintenance carbon requirements of actively-metabolising microbial populations under *in-situ* conditions. Soil Biol. Biochem. 17, 197-203.
- (27) ISO-14240-2. (1997). Soil quality - Determination of soil microbial biomass - Part 2: Fumigation-extraction method.
- (28) Beelen, P. Van and F. Van Keulen. (1990), The Kinetics of the Degradation of Chloroform and Benzene in Anaerobic Sediment from the River Rhine. Hydrobiol. Bull. 24 (1), 13-21.
- (29) Shelton, D.R. and Tiedje, J.M. (1984). General method for determining anaerobic biodegradation potential. App. Environ. Microbiol. 47, 850-857.
- (30) Birch, R.R., Biver, C, Campagna, R., Gledhill, W.E., Pagga, U., Steber, J., Reust, H. and Bontinck, W.J. (1989). Screening of chemicals for anaerobic biodegradation. Chemosphere 19, 1527-1550.
- (31) Pagga, U. and Beimborn, D.B. (1993). Anaerobic biodegradation tests for organic compounds. Chemosphere 27, 1499-1509.
- (32) Nuck, B.A. and Federle, T.W. (1986). A batch test for assessing the mineralisation of ^{14}C -radiolabelled compounds under realistic anaerobic conditions. Environ. Sci. Technol. 30, 3597-3603.
- (33) US-EPA (1998b). Anaerobic biodegradability of organic chemicals. Harmonised Test Guidelines (OPPTS 835.3400). EPA 712-C-98-090.

- (34) Sijm, Haller and Schrap (1997). Influence of storage on sediment characteristics and drying sediment on sorption coefficients of organic contaminants. Bulletin Environ. Contam. Toxicol. 58, 961-968.
- (35) Timme, G., Frehse H. and Laska V. (1986) Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behaviour of pesticide residues II. Pflanzenschutz - Nachrichten Bayer, 39, 187-203.
- (36) Timme, G., Frehse, H. (1980) Statistical interpretation and graphic representation of the degradational behaviour of pesticide residues I. Pflanzenschutz - Nachrichten Bayer, 33, 47-60.
- (37) Carlton, R.R. and Allen, R. (1994). The use of a compartment model for evaluating the fate of pesticides in sediment/water systems. Brighton Crop Protection Conference - Pest and Diseases, pp. 1349-1354.

LISA 1**JUHEND AEROOBSETE JA ANAEROOBSETE KATSESÜSTEEMIDE KOHTA****Aeroobne katsesüsteem**

Käesolevas meetodis kirjeldatud aeroobne katsesüsteem sisaldab aeroobset veekihti (tüüpilised hapniku kontsentratsioonid on vahemikus $7\text{--}10\text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$) ja settekihti, mis on aeroobne pinnal ja anaeroobne pinna all (tüüpilised keskmised redokspotentsiaalid (E_h) sette anaeroobsel alal on vahemikus -80 kuni -190 mV). Igas inkubatsiooniüksuses viiakse niisutatud õhk veepinnale piisava hapniku säilitamiseks õhuruumis.

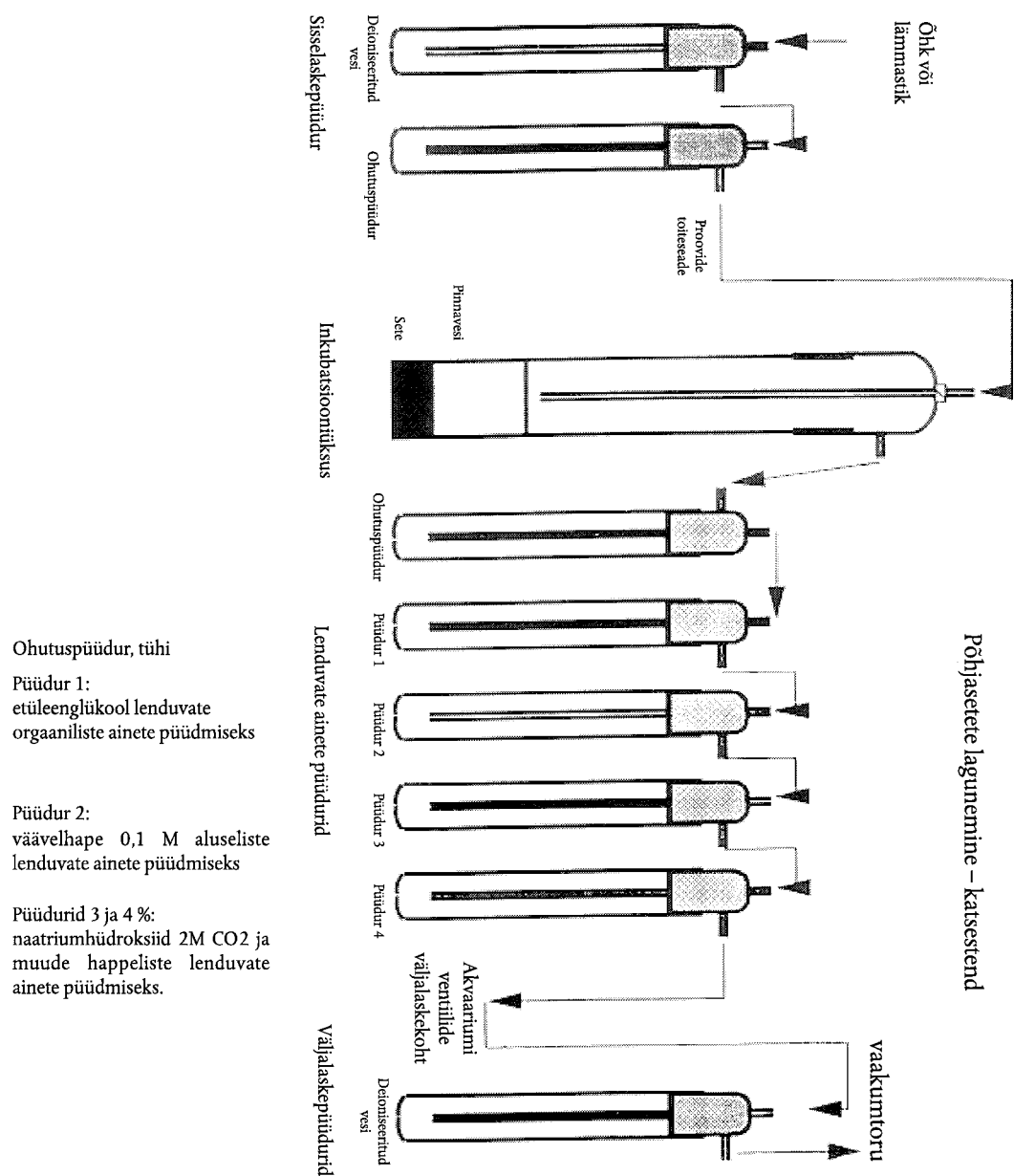
Anaeroobne katsesüsteem

Anaeroobse katsesüsteemi puhul on katseprotseduur oma olemuselt samasugune kui aeroobses süsteemis, erandiks on see, et igas inkubatsiooniüksuses viiakse niisutatud lämmastik veepinnale lämmastiku õhuruumi säilitamiseks. Setet ja vett käsitletakse anaeroobsena, kui redokspotentsiaal (E_h) on madalam kui -100 mV .

Anaeroobses katses sisaldab mineralisatsiooni hindamine tekkinud süsinikdioksiidi ja metaani mõõtmisi.

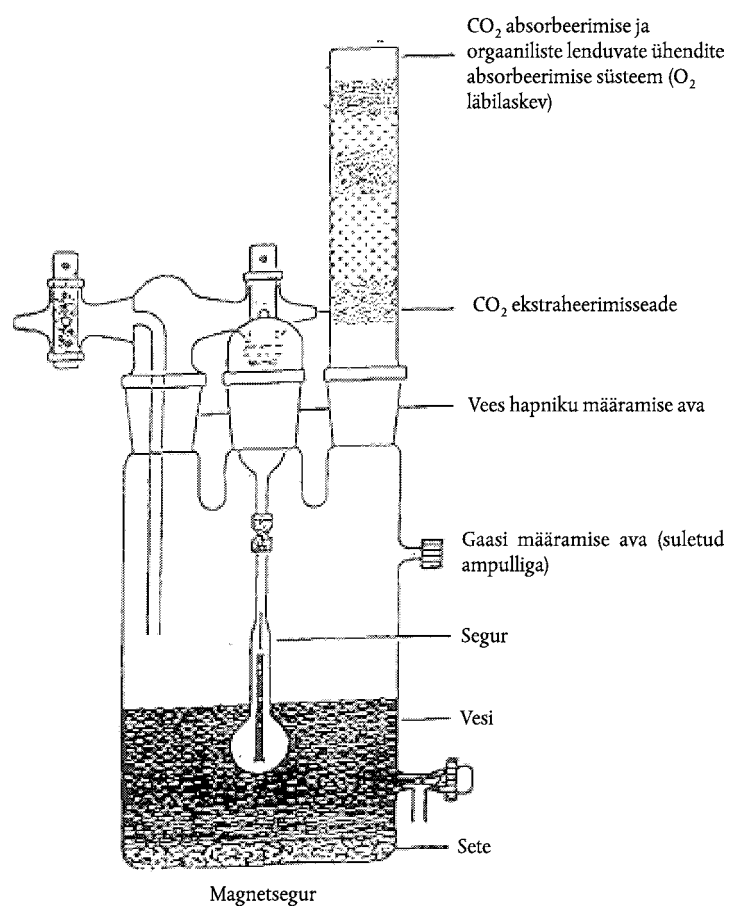
LISA 2

GAASI MÕÖDAVOOLUSEADME NÄIDIS



LISA 3

BIOMEETERI NÄIDIS



LISA 4**NÄIDISARVUTUS KATSEAINE ANNUSTAMISE KOHTA KATSEANUMATESSE**

Silindri sisemine läbimõõt:	= 8 cm
Veesamba sügavus, v.a sediment:	= 12 cm
Pindala: $3,142 \times 4^2$	= 50,3 cm ²
Annusmäär: 500 g katseainet ha kohta vastab 5 µg/cm ²	
Kogu µg: $5 \times 50,3$	= 251,5 µg
Kohandada kogust seoses 100 cm sügavusega: $12 \times 251,5 \div 100$	= 30,18 µg
Veesamba maht: $50,3 \times 12$	= 603 ml
Kontsentratsioon vees 30,18: 603	= 0,050 µg/ml või 50 µg/l