

32004L0073

30.4.2004

URADNI LIST EVROPSKE UNIJE

L 152/1

DIREKTIVA KOMISIJE 2004/73/ES**z dne 29. aprila 2004****o devetindvajsetem prilagajanju Direktive Sveta 67/548/EGS o približevanju zakonov in drugih predpisov v zvezi z razvrščanjem, pakiranjem in označevanjem nevarnih snovi tehničnemu napredku****(Besedilo velja za EGP)**

KOMISIJA EVROPSKIH SKUPNOSTI JE –

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti,

ob upoštevanju Direktive Sveta 67/548/EGS z dne 27. junija 1967 o približevanju zakonov in drugih predpisov v zvezi z razvrščanjem, pakiranjem in označevanjem nevarnih snovi ⁽¹⁾, in zlasti člena 28 Direktive,

ob upoštevanju naslednjega:

- (1) Priloga I k Direktivi 67/548/EGS vsebuje seznam nevarnih snovi, skupaj s podatki o razvrščanju in označevanju vsake snovi. Ta seznam je treba posodobiti, da bo vključeval prijavljene nove snovi in dodatne obstoječe snovi, in obstoječe vpise prilagoditi tehničnemu napredku, na primer določitvi okoljskih mejnih koncentracij za nekatere snovi. V skladu s tem je treba tudi izbrisati vpise nekaterih snovi, druge pa razbiti, ker razvrstitev ne velja več za vse snovi pod temi vpisi. Označitev snovi, ki vključuje 1,3-butadien, je treba spremeniti tako, da bo razvidno, da bo snov po tej direktivi razvrščena kot mutagen.
- (2) Priloga V k Direktivi 67/548/EGS predpisuje metode za določanje fizikalno-kemijskih lastnosti, toksičnosti in ekotoksičnosti snovi in pripravkov. Navedeno priložo je treba spremeniti tako, da se število živali, uporabljenih v poskusne namene, zmanjša na minimum v skladu z Direktivo Sveta 86/609/EGS z dne 24. novembra 1986 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic o varstvu živali, ki se uporabljajo za poskusne in druge

znanstvene namene ⁽²⁾. Metode za subkronično oralno toksičnost iz poglavij B.1, B.4, B.5, B.31 in B.35 je treba ustrezno spremeniti. Poleg tega je treba Priloge V dodati poglavje B.42, da bo na voljo prečiščena metoda za subkronično oralno toksičnost. Nazadnje je treba dodati še poglavje A.21 o fizikalno-kemijskih lastnostih, poglavje B.43 o subkronični oralni toksičnosti in poglavje C.21 do C.24 o ekotoksičnosti, da bo mogoče določiti lastnosti, ki še niso zadostno zajete z metodami iz Priloge V.

- (3) Ukrepi, predvideni s to direktivo, so v skladu z mnenjem Odbora za prilagajanje tehničnemu napredku direktiv o odpravi tehničnih ovir pri trgovanju z nevarnimi snovmi in pripravi –

SPREJELA NASLEDNJO DIREKTIVO:

Člen 1

Direktiva 67/548/EGS se spremeni, kot sledi:

1. Priloga I se spremeni, kot sledi:

- (a) opomba K iz predgovora se nadomesti z besedilom iz Priloge 1A;
- (b) vpisi, ki ustrezajo vpisom iz Priloge 1B k tej direktivi, se nadomestijo z besedilom iz navedene priloge;
- (c) vpisi iz Priloge 1C k tej direktivi se vstavijo v skladu z vrstnim redom vpisov iz Priloge I k Direktivi 67/548/EGS;
- (d) vpisi z indeksnimi številkami 604-050-00-X, 607-050-00-8, 607-171-00-6 in 613-130-00-3 se črtajo;

⁽¹⁾ UL 196, 16.8.1967, str. 1. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Uredbo (ES) št. 807/2003 (UL L 122, 16.5.2003, str. 36).

⁽²⁾ UL L 358, 18.12.1986, str. 1. Direktiva, kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo 2003/65/ES Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 230, 16.9.2003, str. 32).

- (e) vpis z indeksno številko 048-002-00-0 se nadomesti z vpisoma z indeksnima števkama 048-002-00-0 in 048-011-00-X iz Priloge 1D k tej direktivi;
- (f) vpis z indeksno številko 609-006-00-3 se nadomesti z vpisoma z indeksnima števkama 609-006-00-3 in 609-065-00-5 iz Priloge 1D k tej direktivi;
- (g) vpis z indeksno številko 612-039-00-6 se nadomesti z vpisoma z indeksnima števkama 612-039-00-6 in 612-207-00-9 iz Priloge 1D.

2. Priloga V se spremeni, kot sledi:

- (a) besedilo iz Priloge 2A k tej direktivi se doda kot poglavje A.21;
- (b) poglavje B.1 bis se nadomesti z besedilom iz Priloge 2B k tej direktivi;
- (c) poglavje B.1 tris se nadomesti z besedilom iz Priloge 2C k tej direktivi;
- (d) poglavje B.4 se nadomesti z besedilom iz Priloge 2D k tej direktivi;
- (e) poglavje B.5 se nadomesti z besedilom iz Priloge 2E k tej direktivi;
- (f) poglavje B.31 se nadomesti z besedilom iz Priloge 2F k tej direktivi;
- (g) poglavje B.35 se nadomesti z besedilom iz Priloge 2G k tej direktivi;
- (h) besedilo iz Priloge 2H k tej direktivi se doda kot poglavji B.42 in B.43;

- (i) besedilo iz Priloge 2I k tej direktivi se doda kot poglavja C.21 do C.24.

Člen 2

1. Države članice sprejmejo zakone in druge predpise, potrebne za uskladitev s to direktivo, najpozneje do 31. oktobra 2005. Komisiji takoj sporočijo besedila teh predpisov in korelacijsko tabelo med navedenimi predpisi in to direktivo. Države članice se v sprejetih predpisih sklicujejo na to direktivo ali pa sklic nanjo navedejo ob njihovi uradni objavi. Način sklicevanja določijo države članice.

2. Države članice sporočijo Komisiji besedila temeljnih predpisov nacionalne zakonodaje, sprejetih na področju, ki ga ureja ta direktiva.

Člen 3

Ta direktiva začne veljati dvajseti dan po objavi v *Uradnem listu Evropske unije*.

Člen 4

Ta direktiva je naslovljena na države članice.

V Bruslju, 29. aprila 2004

Za Komisijo
Margot WALLSTRÖM
Članica Komisije

PRILOGA 1A

„Opomba K:

Snovi ni treba razvrstiti med rakotvorne ali mutagene, če je mogoče dokazati, da je masni delež 1,3-butadiena (št. EINECS 203-450-8) v snovi manjši od 0,1 %. Če snov ni razvrščena kot rakotvorna ali mutagena, je treba uporabiti vsaj stavke S(2-)9-16. Ta opomba se uporablja samo za nekatere kompleksne snovi v Prilogi I, pridobljene iz nafte.“

PRILOGA IB

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
„006-005-00-4	tiram tetrametiltiuram disulfid		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	vodikov cianid ... % cianovodikova kislina ... %	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	zirarn (ISO) cinkov bis dimetilditiokarbamat		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	linuron (ISO) 3-(3,4-diklorofenil)-1-metoksi-1- metilsečina	E	206-356-5	330-55-2	Sk. razmn. 2; R61 Sk. razmn. 3; R62 Sk. rakot. 3; R40 Xn; R22-48/22 N; R50-53	T; N R: 61-22-40-48/22-62- 50/53 S: 53-45-60-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
006-044-00-7	izoproturon 3-(4-izopropilfenil)-1,1-dimetilsečnina		251-835-4	34123-59-6	Sk. rakot. 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-benzil N,N-dipropiltiokarbamat 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	klorov dioksid		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)3-26-28-36/37/39-38-45-61	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	klorov dioksid ... %	B	233-162-8	10049-04-4	T; R25 C; R34 N; R50	T; N R: 25-34-50 S: (1/2-2)3-26-28-36/37/39-45-61	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	amoniak, brezvodni		231-635-3	7664-41-7	R10 T; R23 C; R34 N; R50	T; N R: 10-23-34-50 S: (1/2-9)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	Hidrazin	E	206-114-9	302-01-2	R10 Sk. rakot. 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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
007-010-00-4	natrijev nitrit		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	kalijev nitrit		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-dimetilhidrazin	E	–	540-73-8	Sk. rakot. 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	izobutil nitrit	E	208-819-7	542-56-3	F; R11 Xn; R20/22 Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68	F; T R: 11-20/22-45-68 S: 53-45		
007-027-00-7	1,6-(bis(3,3-bis[(1-metilpentilidenamino)propil]ureido)heksan		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	vodikov peroksid v raztopini ... %	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 Opomba pod črto: C ≥ 70 %; R5, O; R8 50 % ≤ C < 70 %; O: R8	
009-015-00-7	sulfuril difluorid		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	rdeči 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	tributil fosfat		204-800-2	126-73-8	Sk. rakot. 3; R40 Xn; R22 Xi; R38	Xn R: 22-38-40 S: (2)36/37-46		
015-015-00-8	trikrezil fosfat	C	201-103-5	78-30-8	T; R39/23/24/25	T; N	C ≥ 25 %; T, N; R39/23/24/25-	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	tritolil fosfat 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	trikrezil fosfat tritolil fosfat 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	mevinfos (ISO) 2-metoksikarbonil-1-metilvinil dimetil fosfat		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 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %; N; R51-53 0,000025 % ≤ C < 0,00025 %; R52-53	
015-021-00-0	triklorofon (ISO) dimetil 2,2,2-trikloro-1-hidroksietil fosfonat		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	sulfotep (ISO) O,O,O',O'-tetraetil ditiopirofosfat		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	protoat (ISO)		218-893-2	2275-18-5	T+; R27/28	T+		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	O,O-dietyl izopropilkarbamoilmetil ditionofosfat				R52-53	R: 27/28-52/53 S: (1/2-)28-36/37-45-61		
015-033-00-6	forat (ISO) O,O-dietyl etiltiometil ditionofosfat		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	paration (ISO) O,O-dietyl O-4-nitrofenil tiofosfat		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; R21-26/28-48/25-50-53 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	paration-metil (ISO) O,O-dimetil O-4-nitrofenil tiofosfat		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-	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
							53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; R52-53	
015-041-00-X	malation (ISO) 1,2-bis(etoksikarbonil)etil O,O-dimetil ditiofosfat		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	klortion (trivialno ime ni sprejeto v ISO) O-(3-kloro-4-nitrofenil) O,O-dimetil tiofosfat		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	etion (ISO) O,O,O',O'-tetraetil S,S'-metilen bis(ditiofosfat)		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	fenklorfos (ISO) O,O-dimetil O-2,4,5- triklorofenil tiofosfat		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	naled (ISO) 1,2-dibromo-2,2-dikloroetil dimetil fosfat		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	dioksan (ISO) 1,4-dioksan-2,3-diil-O,O',O'- tetraetilbis(ditiofosfat)		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-	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
015-065-00-0	S-[2-(etilsulfonil)etil] O,O-dimetil ditiofosfat		–	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	53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %; R52-53	
015-076-00-0	O,O-dietyl O-(4-metilkumarin-7-il) tiofosfat		–	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	demeton-S-metilsulfon S-2-etilsulfoniletil dimetil tiofosfat		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	bensulid (ISO) O,O-diizopropil 2- fenilsulfonilaminoetil ditiofosfat		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	klorpirifos (ISO) O,O-dietyl O-3,5,6-trikloro- 2-piridil tiofosfat		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	metamidofos (ISO) O,S-dimetil amidotiofosfat		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	oksidisulfoton O,O-dietyl S-[2-(etilsulfonil) etil] ditiofosfat		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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
							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 < 0,1 %: R52-53	
015-097-00-5	fentoat (ISO) etil 2-(dimetoksifosfotioiltio)-2-fenilacetat		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 ≥ 25 %: Xn, N; R21/22-50-53 0,25 % ≤ C < 25 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-100-00-X	foksim (ISO) α-(dietoksifosfotioilimino) fenilacetat		238-887-3	14816-18-3	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)/36-60-61	C ≥ 25 %: Xn, N; R22-50-53 0,025 % ≤ C < 25 %: N; R50-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: N; R51-53 0,00025 % ≤ C < 0,0025 %: R52-53	
015-101-00-5	fosmet (ISO) O,O-dimetil ftalimidometil S-ditiofosfat		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 ≥ 25 %: Xn, N; R21/22-50-53 0,25 % ≤ C < 25 %: N; R50-53 0,025 % ≤ C < 0,25 %: N; R51-53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %: R52-53	
015-105-00-7	trifenil fosfit		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 ≥ 25 %: Xi, N; R36/38-50/53 5 % ≤ C < 25 %: Xi, N; R36/38-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %: R52/53	
015-107-00-8	etoprofos (ISO) etil S,S-dipropil ditiofosfat		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	bromofos (ISO) O-4-bromo-2,5-diklorofenil O,O-dimetil tiofosfat		218-277-3	2104-96-3	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)/36-60-61	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-	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
							53	
015-109-00-9	krotoksifos (ISO) 1-feniletil 3-(dimetoksifosfiniloksi) izokrotonat		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	cianofenos (ISO) O-4-cianofenil O-etil fenilfosfonotioat	–		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	klormefos (ISO) S-klorometil O,O-dietil ditiofosfat		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	klortiofos (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-etoksi-2-etilpirimidin-4-il O,O-dimetiltiofosfat etrimfos		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	fenamifos (ISO) etil-4-metiltio- <i>m</i> -tolil izopropil fosforamidat		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	heptenofos (ISO) 7-klorobiciklo(3.2.0)hepta-2,6-dien-6-il dimetil fosfat		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-	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
							53 0,0025 % ≤ C < 0,025 %; R52-53	
015-127-00-7	iprobenfos S-benzil diizopropil tiofosfat		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-etilsulfanilmetil O,O-diizopropil ditionosfat	–		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	izofenfos (ISO) O-etil O-2-izopropoksikarbonilfenil-izopropilfosforamidotioat		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	izoksation (ISO) O,O-dietyl O-5-fenilizoksazol-3-il tiofosfat		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-(klorofeniltiometil) O,O-dimetil ditionosfat metil karbofenotion	–		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	piperofos (ISO) S-2-metilpiperidinokarbonilmetil-	–		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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	O,O-dipropil ditiofosfat						0,025 % ≤ C < 0,25 %; R52-53	
015-134-00-5	pirimifos-metil (ISO) O-(2-dietilamino-6-metilpirimidin-4-il) O,O-dimetil tiofosfat		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-klorofenil) O-etil S-propil tiofosfat profenofos (ISO)		255-255-2	41198-08-7	Xn; R20/21/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/21/22-50/53 S: (2-3)6/37-60-61	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-izopropil-3- [[[etilamino]- metoksifosfinotioil]oksi]krotonoat; izopropil 3- [[[etilamino]- metoksifosfinotioil]oksi]izokrotonoat; propetamfos (ISO)		250-517-2	31218-83-4	T; R25 N; R50-53	T; N R: 25-50/53 S: (1/2-3)7-45-60-61	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	kvinalfos (ISO) O,O-dietil-O-kinoksalin-2-il tiofosfat		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-terc-butiltiometil O,O-dietil ditiofosfat terbufos (ISO)		235-963-8	13071-79-9	T+; R27/28 N; R50-53	T+; N R: 27/28-50/53 S: (1/2-3)6/37-45-60-61	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-kloroetilfosfonska kislina etefon		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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
015-179-00-0	UVCB kondenzacijski produkt tetraakis(hidroksimetil)fosfoničnega klorida, sečnine in hidrogeniranega destilata živalskih C ₁₆₋₁₈ maščobnih alkilaminov		422-720-8	166242-53-1	Sk. rakot. 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	vodikov sulfid		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	amonijev polisulfid		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	dižveplov diklorid žveplov monoklorid		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	žveplov diklorid		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	žveplov tetraklorid		–	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	metantol metil merkaptan		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	dimetil sulfat	E	201-058-1	77-78-1	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
							0,1 % ≤ C < 1 %; T; R45-R20-R68 0,01 % ≤ C < 0,1 %; T; R45-R68	
016-059-00-0	N,N,N',N'-tetrametilidio-bis(etilen)diamin dihidroklorid		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	barijev klorat		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	kalijev klorat		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	natrijev klorat		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	natrijev hipoklorit, raztopina ... %, aktivni klor	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	kalcijev hipoklorit		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	kromov (VI) trioksid	E	215-607-8	1333-82-0	O; R9 Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46 Sk. razmn. 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-	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
024-002-00-6	kalijev dikromat	E	231-906-6	7778-50-9	O; R8 Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 2; R46 Sk. razmn. 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	amonijev dikromat	E	232-143-1	7789-09-5	E; R2 O; R8 Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 2; R46 Sk. razmn. 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

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
024-004-00-7	natrijev dikromat anhidrid	E	234-190-3	10588-01-9	O; R8 Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 2; R46 Sk. razmn. 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; R45-46-60-61-23-42/43-48/20-51/53 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; R45-46-20-42/430,1 % ≤ C < 0,2 %: T; R45-46-20	
024-004-01-4	natrijev dikromat, dihidrat	E	234-190-3	7789-12-0	O; R8 Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 2; R46 Sk. razmn. 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

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
					T+; R26 T; R25-48/23 Xn; R21 C; R34 R42/43 N; R50-53	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	amonijev bis(1-(3,5-dinitro-2-oksido)fenilazo)-3-(N-fenilkarbamoi)-2-naftolato)kromat(1-)		400-110-2	–	F; R11 N; R50-53	F; N R: 11-50/53 S: (2-)33-60-61		
024-018-00-3	natrijev kromat	E	231-889-5	7775-11-3	Sk. rakot2; R45Sk. mutag. 2; R46 Sk. razmn. 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

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
027-004-00-5	kobaltov diklorid	E	231-589-4	7646-79-9	Sk. rakot. 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; R45-46-20-42/430,1 % ≤ C < 0,2 %; T; R45-46-20	1
027-005-00-0	kobaltov sulfat	E	233-334-2	10124-43-3	Sk. rakot. 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	dibakrov oksid bakrov (I) oksid		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	cinkov prah (piroforen)		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	cinkov prah (stabiliziran)		231-175-3	7440-66-6	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
030-003-00-2	cinkov klorid		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	cinkov sulfat (vodni) (mono-, heksa- in hepta hidrat) [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-		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
033-001-00-X	cinkov sulfat (brezvodni) [2] arzen		[2] 231-148-6	7440-38-2	T; R23/25 N; R50-53	61 T; N R: 23/25-50/53 S: (1/2-)20/21-28-45-60-61		
033-002-00-5	arzenove spojine, razen tistih, ki so navedene drugod v tej prilogi	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(dimetilditetradecilamonijev) heksa-μ-oksotetra-μ3-oksodi-μ5-oksotetradekaoksooktamilobdat(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	kadmijeve spojine, razen kadmijevega in selenovega sulfida (xCdS.yCdSe), zmesi kadmijevega in cinkovega sulfida (xCdS.yZnS), zmesi kadmijevega in živosrebrovega sulfida (xCdS.yHgS), in tistih, ki so navedene drugod v tej prilogi	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	kadmijev diformat kadmijev format		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	kadmijev cianid		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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
048-005-00-7	kadmijev heksafluorosilikat(2-) kadmijev fluorosilikat		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	kadmijev fluorid	E	232-222-0	7790-79-6	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 2; R46 Sk. razmn. 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; R45-46-60-61-25-26-48/23/25-50/5310 % ≤ C < 25 %; T+; N; R45-46-60-61-25-26-48/23/25-51/537 % ≤ C < 10 %; T+; N; R45-46-60-61-22-26-48/23/25-51/532,5 % ≤ C < 7 %; T; N; R45-46-60-61-22-23-48/20/22-51/531 % ≤ C < 2,5 %; T; R45-46-60-61-22-23-48/20/22-52/530,5 % ≤ C < 1 %; T; R45-46-60-61-20/22-48/20/22-52/530,25 % ≤ C < 0,5 %; T; R45-46-20/22-48/20/22-52/530,1 % ≤ C < 0,25 %; T; R45-46-20/22-48/20/220,01 % ≤ C < 0,1 %; T; R45	
048-007-00-8	kadmijev jodid		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; R23/25-33-50/53-6810 % ≤ C < 25 %; T; N; R23/25-33-51/53-682,5 % ≤ C < 10 %; Xn; N; R20/22-33-51/53-681 % ≤ C < 2,5 %; Xn; R20/22-33-52/53-680,25 % ≤ C < 1 %; Xn; R20/22-	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
048-008-00-3	kadmijev klorid	E	233-296-7	10108-64-2	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 2; R46 Sk. razmn. 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	33-52/530,1 % ≤ C < 0,25 %; Xn; R20/22-33 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	
048-009-00-9	kadmijev sulfat	E	233-331-6	10124-36-4	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 2; R46 Sk. razmn. 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; R45-46-20/22-48/20/22-48/20/22 0,01 % ≤ C < 0,1 %; T; R45	
048-010-00-4	kadmijev sulfid	E	215-147-8	1306-23-6	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Sk. razmn. 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

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
					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	kositrov tetraklorid kositrov klorid		231-588-9	7646-78-8	C; R34 R52-53	C R: 34-52/53 S: (1/2-7)/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	trimetil kositrove spojine, razen tistih, ki so navedene drugod v tej prilogi	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	trietil kositrove spojine, razen tistih, ki so navedene drugod v tej prilogi	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	tripropil kositrove spojine, razen tistih, ki so navedene drugod v tej prilogi	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	tributil kositrove spojine, razen tistih, ki so navedene drugod v tej prilogi	A	–	–	T; R25-48/23/25	T; N	C ≥ 25 %; T; N; R21-25-36/38-	1

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
					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	fluorotripentil kositer [1] heksapentildistanoksan [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	fluorotriheksil kositer		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	trifenil kositrove spojine, razen tistih, ki so navedene drugod v tej prilogi	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	tetracikloheksil kositer [1] klorotricikloheksil kositer [2] butiltricikloheksil kositer [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	trioktil kositrove spojine, razen tistih, ki so navedene drugod v tej prilogi	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	antimonov pentaklorid		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;	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
051-003-00-9	antimonove spojine, razen tetraoksida (Sb_2O_4), pentaoksida (Sb_2O_5), trisulfida (Sb_2S_3), pentasulfida (Sb_2S_5) in tistih, ki so navedene drugod v tej prilogi	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 ≥ 2,5 %: 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	živosrebrove anorganske spojine, razen živosrebrovega sulfida in tistih, ki so navedene drugod v tej prilogi	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	živosrebrove organske spojine, razen tistih, ki so navedene drugod v tej prilogi	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	živosrebrov dimeil [1] živosrebrov dietil [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

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
082-001-00-6	svinčeve spojine, razen tistih, ki so navedene drugod v tej prilogi	AE	–	–	Sk. razmn. 1; R61 Sk. razmn. 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 ≥ 25 %: T, N; R61-20/22-33-62-50/53 5 % ≤ C < 25 %: T, N; R61-20/22-33-62-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: T, N; R61-20/22-33-62-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %: T; R61-20/22-33-52/53 0,5 % ≤ C < 1 %: T; R61-33-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: R52/53	1
082-002-00-1	svinčevi alkili	AE	–	–	Sk. razmn. 1; R61 Sk. razmn. 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 ≥ 25 %: T+, N; R61-26/27/28-33-62-50/53 5 % ≤ C < 25 %: T+, N; R61-26/27/28-33-62-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %: T+, N; R61-26/27/28-33-51/53 0,5 % ≤ C < 2,5 %: T+, R61-26/27/28-33-52/53 0,25 % ≤ C < 0,5 %: T; R61-26/27/28-33-52/53 0,1 % ≤ C < 0,25 %: T; R61-23/24/25-33 0,05 % ≤ C < 0,1 %: Xn; R20/21/22-33	1
601-010-00-3	etilen		200-815-3	74-85-1	F+; R12 R67	F+ R: 12-67 S: (2)-9-16-33-46		
601-014-00-5	izopren (stabiliziran) 2-metil-1,3-butadien	D	201-143-3	78-79-5	F+; R12 Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 R52-53	F+; T R: 45-12-68-52/53 S: 53-45-61		
601-017-00-1	cikloheksan		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	benzen	E	200-753-7	71-43-2	F; R11 Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46 T; R48/23/24/25 Xn; R65 Xi; 836/38	F; T R: 45-46-11-36/38-48/23/24/25-65 S: 53-45		
601-021-00-3	toluen		203-625-9	108-88-3	F; R11	F; Xn		4,6

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
601-025-00-5	mezitilen 1,3,5-trimetilbenzen		203-604-4	108-67-8	Sk. razmn. 3; R63 Xn; 848/20-65 Xi; R38 R67	R: 11-38-48/20-63-65-67 S: (2-3)6/37-62-46		
601-027-00-6	2-fenilpropen α-metilstiren		202-705-0	98-83-9	R10 Xi; R36/37 N; R51-53	Xi; N R: 10-37-51/53 S: (2-)61	C ≥ 25 %: Xi, N; R37-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %: R52/53	
601-028-00-1	2-metilstiren 2-vimiltoluen		210-256-7	611-15-4	Xn; R20 N; R51-53	Xi; N R: 10-36/37-51/53 S: (2-)61	C ≥ 25 %: Xi, N; R36/37-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %: R52/53	
601-032-00-3	benzo[a]piren benzo[de]križen		200-028-5	50-32-8	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 2; R46 Sk. razmn. 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	
601-037-00-0	n-heksan		203-777-6	110-54-3	F; R11 Sk. razmn. 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	4 6
601-041-00-2	dibenzo[a,h]antracen		200-181-8	53-70-3	Sk. rakot. 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	
601-048-00-0	križen		205-923-4	218-01-9	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 N; R50-53	T: N R: 45-68-50/53 S: 53-45-60-61		
601-052-00-2	naftalen		202-049-5	91-20-3	Sk. rakot. 3; R40	Xn; N		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
					Xn; R22 N; R50-53	R: 22-40-50/53 S: (2-) 36/37-46-60-61		
601-053-00-8	nonilfenol [1] 4-nonilfenol, razvejan [2]		246-672-0 [1] 284-325-5 [2]	25154-52-3 [1] 84852-15-3 [2]	Sk. razmn.3; R62 Sk. razmn.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	dibromometan		200-824-2	74-95-3	Xn; R20 R52-53	Xn R: 20-52/53 S: (2-)24-61	C ≥ 25 %; Xn; R20-52/53 12,5 % ≤ C < 25 %; Xn; R20	
602-008-00-5	ogljikov tetraklorid tetraklorometan		200-262-8	56-23-5	Sk. rakot. 3; R40 T; 823/24/25-48/23 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	1,2-dibromoetan	E	203-444-5	106-93-4	Sk. rakot. 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-dikloroetan		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-)16-23-61	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-trikloroetan		201-166-9	79-00-5	Sk. rakot.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-tetrakloroetan		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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
602-016-00-9	1,1,2,2-tetrabromoetan		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	pentakloroetan		200-925-1	76-01-7	Sk. rakot. 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-bromopropan n-propil bromid		203-445-0	106-94-5	F; R11 Sk. razmn. 2; R60 Sk. razmn. 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-dikloroeten viniliden klorid	D	200-864-0	75-35-4	F; R12 Sk. rakot. 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-dikloroeten [1] <i>cis</i> -dikloroeten [2] <i>trans</i> -dikloroeten [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-kloropropen alil klorid	D	203-457-6	107-05-1	F; R11 Sk. rakot. 3; R40 Sk. mutag. 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	klorobenzen		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-diklorobenzen <i>o</i> -diklorobenzen		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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
							2,5 % ≤ C < 5 %; N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %; R52/53	
602-035-00-2	1,4-diklorobenzen <i>p</i> -diklorobenzen		203-400-5	106-46-7	Xi; R36 Sk. rakot. 3; R40 N; R50-53	Xn; N R: 36-40-50/53 S: (2-3)6/37-46-60-61		
602-036-00-8	kloropren (stabiliziran) 2-klorobut-1,3-dien	D E	204-818-0	126-99-8	F; R11 Sk. rakot. 2; R45 Xn; R20/22-48/20 Xi; 836/37/38	F; T R: 45-11-20/22-36/37/38-48/20 S: 53-45		
602-039-00-4	poliklorirani bifenili PCB	C	215-648-1	1336-36-3	R33 N; R50-53	Xn; N R: 33-50/53 S: (2-3)5-60-61	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 ali γ-BHC γ-1,2,3,4,5,6- heksaklorocikloheksan lindan		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: (1/2-3)6/37-45-60-61	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	Sk. rakot. 2; R45 Sk. razmn. 2; R60 Xn; R20/21/22	T R: 45-60-20/21/22 S: 53-45		
602-073-00-X	1,4-diklorobut-2-en	E	212-121-8	764-41-0	Sk. rakot. 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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
603-006-00-7	izomeri pentanola, razen tistih, ki so navedeni drugod v tej prilogi	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 0,01 % ≤ C < 0,1 %; T; R45	
603-007-00-2	2-metilbutan-2-ol terc-pentanol		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-kloroetil) eter		203-870-1	111-44-4	R10 Sk. rakot. 3; R40 T+; R26/27/28	T+ R: 10-26/27/28-40 S: (1/2-)/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-aminoetanol etanolamin		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-dimetoksietan etilen glikol dimetil eter EGDME		203-794-9	110-71-4	Sk. razmn. 2; R60 Sk. razmn. 2; R61 F; R11 R19 Xn; R20	F; T R: 60-61-11-19-20 S: 53-45		
603-034-00-9	di-n-butil eter dibutil eter		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-epoksipropan-1-ol glicidol oksiiranmetanol	E	209-128-3	556-52-5	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Sk. razmn. 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-epoksi-4-epoksietilcikloheksan vinilcikloheksan diepoksid		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	fenil glicidil eter 2,3-epoksipropil fenil eter 1,2-epoksi-3-fenoksipropan	E	204-557-2	122-60-1	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Xn; R20 Xi; R37/38	T R: 45-20-37/38-43-68-52/53 S: 53-45-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
					R43 R52-53			
603-070-00-6	2-amino-2-metilpropanol		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	reakcijski produkt bisfenol-A-epiklorohidrina smola (povprečna molekulska masa ≤ 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-in-1,4-diol 2-butin-1,4-diol	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-(propiloksijetanol etilen gluko monopropil eter (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	furan	E	203-727-3	110-00-9	F+; R12 R19 Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 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	fenol karbolna kislina monohidroksibenzen fenilalkohol		203-632-7	108-95-2	Sk. mutag. 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	pirogalol 1,2,3-trihidroksibenzen		201-762-9	87-66-1	Sk. mutag. 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	resorcinol 1,3-benzendiol		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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
					N; R50	S: (2-)26-61	20 % ≤ C < 25 %: Xn; R22-36/38 10 % ≤ C < 20 %: Xn; R22	
604-012-00-2	4-kloro-o-krezol 4-kloro-2-metil fenol		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-tetraklorofenol		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	klorokrezol 4-kloro-m-krezol 4-kloro-3-metilfenol		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'-metilenbis(3,4,6-triklorofenol) heksaklorofen		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-triklorofenol		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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
604-030-00-0	bisfenol A 4,4'-izopropilidendifenol		201-245-8	80-05-7	Sk. razmn. 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-trioksan trioksimetilen		203-812-5	110-88-3	F; R11 Sk. razmn.3; R63 Xi; R37	F; Xn R: 11-37-63 S: (2)-36/37-46		
605-016-00-7	glikosal ... % etandial ... %	B	203-474-9	107-22-2	Sk. mutag. 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	safrol5-alil-1,3-benzodioksol	E	202-345-4	94-59-7	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Xn; R22	T R: 45-22-68 S: 53-45		
605-022-00-X	glutaral glutaraldehid 1,5-pentandial		203-856-5	111-30-8	T; R23/25 C; R34 842/43 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	kloroacetaldehid		203-472-8	107-20-0	Sk. rakot. 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	triadimefon (ISO) 1-(4-klorofenoksi)-3,3-dimetil-1- (1,2,4-triazol-1-il)butanon		256-103-8	43121-43-3	Xn; R22 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-43-51/53 S: (2)-24-37-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
606-048-00-4	2'-amilino-3'-metil-6'-dipentilamino spiro(izobenzofuran-1(1H),9'-ksanten)-3-on		406-480-1	–	R53	R: 53 S: 61		
607-004-00-7	trikloroocetna kislina		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	metil kloroformat		201-187-3	79-22-1	F: R11 T+: R26 Xn: R21/22 C: R34	F: 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) [1] in njegove soli 2-(4-kloro-o-toliloksi)propionska kislina (RS)-2-(4-kloro-o-toliloksi)propionska kislina [1] 2-(4-kloro-2-metilfenoksi)propionska kislina [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-toliloksi)maslena kislina		202-365-3	94-81-5	N: R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-061-00-8	akrilna kislina prop-2-enojska kislina	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	benzil kloroformat		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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
							2,5 % ≤ C < 5 %; N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %; R52/53	
607-072-00-8	2-hidroksietil akrilat	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	dialil ftalat		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	trifluoroocetna kislina ... %	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	perocetna kislina ... %		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-etilheksil akrilat	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	izobutil metakrilat	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	cikloheksil akrilat	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	monoalkil ali monoaril ali monoalkilariil estri metakrilne kisline, razen tistih, ki so navedeni drugod v tej prilogi	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	propargit (ISO) 2-(4-terc-butilfenoksi)		219-006-1	2312-35-8	Sk. rakot. 3; R40 T; R23	T; N R: 23-38-40-41-50/53	C ≥ 25 %; T; N; R23-38-40-41- 50-53	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	cikloheksil prop-2-inil sulfid				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	
607-189-00-4	trimetilendiamintetraocetna kislina		400-400-9	1939-36-2	Xn; R22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 22-41-50/53 S: (2-)22-26-39-60-61		
607-244-00-2	izooktil akrilat		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	terc-butil akrilat	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	dodecil metakrilat		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-metil-1,2-etandil)bis [oksi(metil-2,1-etandil)] diakrilat		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	akrilonitril	D E	203-466-5	107-13-1	F; R11 Sk. rakot. 2; R45	F; T; N R: 45-11 -23/24/25-	C ≥ 25 %: T, N; R45-23/24/25-37/38-41-43-51/53	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
608-006-00-0	bromoksinil (ISO) in njegove soli 3,5-dibromo-4-hidroksibenzenonitril bromoksinil fenol		216-882-7	1689-84-5	Sk. razmn. 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	joksinil (ISO) in njegove soli 4-hidroksi-3,5-dijodobenzonitril		216-881-1	1689-83-4	Sk. razmn. 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	metakrilonitril 2-metil-2-propennitril	D	204-817-5	126-98-7	F; R11 T; 823/24/25 R43	F; T R: 11-23/24/25-43 S: (1/2-)-9-16-18-29-45	C ≥ 25 %: T; R23/24/25-43 0,2 % ≤ C < 1 %: Xn; R20/21/22-43	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
608-014-00-4	klorotalonil (ISO) tetrakloroizofaloničil		217-588-1	1897-45-6	Sk. rakot. 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	bromoksinil oktanoat (ISO) 2,6-dibromo-4-cianofenil oktanoat		216-885-3	1689-99-2	Sk. razmn. 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	joksinil oktanoat (ISO) 4-ciano-2,6-dijodofenil oktanoat		223-375-4	3861-47-0	Sk. razmn. 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-(diaminometenamino)tiazol-4-ilmetil)propiononitril		403-710-2	76823-93-3	Xn; R22 R43	Xn R: 22-43 S: (2-)22-24-37		
609-007-00-9	2,4-dinitrotoluen dinitrotoluen, tehnični	E	204-450-0	121- 14-2 [1] 25321- 14-6	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Sk. razmn. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	[1] dinitrotoluen [2]		[1] 246-836-1 [2]	[2]		62-68-51/53 S: 53-45-61		
609-023-00-6	dinokap (ISO)	E	254-408-0	39300-45-3	Sk. razmn. 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	kvinozen (ISO) pentakloronitrobenzen		201-435-0	82-68-8	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-) 13-24-37-60-61		
609-049-00-8	2,6-dinitrotoluen	E	210-106-0	606-20-2	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Sk. razmn. 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-dinitrotoluen	E	210-013-5	602-01-7	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Sk. razmn. 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-dinitrotoluen	E	210-222-1	610-39-9	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Sk. razmn. 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-dinitrotoluen	E	210-566-2	618-85-9	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Sk. razmn. 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-dinitrotoluen	E	210-581-4	619-15-8	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Sk. razmn. 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		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
609-056-00-6	2,2-dibromo-2-nitroetanol		412-380-9	69094-18-4	E; R2 Sk. rakot. 3; R40 Xn; R22-48/22 C; R35 R43 N; R50-53	E; C; N R: 2-22-35-40-43-48/22-50/53 S: (1/2)-23-26-35-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %; C, N; R22-35-40-43-48/22-50/53 10 % ≤ C < 25 %; C, N; R22-35-40-43-48/22-51/53 5 % ≤ C < 10 %; C, N; R34-40-43-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %; Xn, N; R36/37/38-40-43-51/53 1 % ≤ C < 2,5 %; Xn; R36/37/38-40-43-52/53 0,25 % ≤ C < 1 %; R52/53	
610-005-00-5	1-kloro-4-nitrobenzen		202-809-6	100-00-5	Sk. rakot. 3; R40 Sk. mutag. 3; R68 T; R23/24/25 Xn; R48/20/21/22 N; R51-53	T; N R: 23/24/25-40-48/20/21/22-68-51/53 S: (1/2)-28-36/37-45-61		
611-001-00-6	azobenzen	E	203-102-5	103-33-3	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Xn; R20/22-48/22 N; R50-53	T; N R: 45-20/22-48/22-68-50/53 S: 53-45-60-61		
611-060-00-8	zmes natrijevega 5-[8-[4-[4-[7-[3,5-dikarboksilatofenilazo]-8-hidroksi-3,6-disulfonatonafalen-1-ilamino]-6-hidroksi-1,3,5-triazin-2-il]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-hidroksi-1,3,5-triazin-2-ilamino]-1-ilazo]-izofalata, amonijvega 5-[8-[4-[4-[7-(3,5-dikarboksilatofenilazo)-8-hidroksi-3,6-disulfonatonafalen-1-ilamino]-6-hidroksi-1,3,5-triazin-2-il]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-hidroksi-1,3,5-triazin-2-ilamino]-1-ilazo]-izofalata in 5-[8-[4-[4-[7-(3,5-dikarboksilatofenilazo)-8-hidroksi-3,6-disulfonatonafalen-1-ilamino]-6-hidroksi-1,3,5-triazin-2-il]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-hidroksi-1,3,5-triazin-2-		413-180-4	–	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-) 22-26-39		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	ilamino]-1-hidroksi-3,6-disulfonafthalen-2-ilazo]-izoftalne kisline							
611-063-00-4	trinitrijev [4'-(8-acetilamino-3,6-disulfonato-2-naftilazo)-4''-(6-benzolamino-3-sulfonato-2-naftilazo)-bifenil-1,3',3'',1'''-tetraolato-O,O',O'',O''']baker(II)		413-590-3	164058-22-4	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
612-008-00-7	anilin		200-539-3	62-53-3	Sk. rakot. 3; R40 Sk. mutag. 3; R68 T: R23/24/25-48/23/24/25 Xi: R41 R43 N: R50	T; N R: 23/24/25-40-41-43-48/23/24/25-68-50 S: (1/2)-26-27-36/37/39-45-46-61-63	C ≥ 25 %; T, N; R23/24/25-40-41-43-48/23/24/25-50-68 10 % ≤ C < 25 %; T; R20/21/22-40-41-43-48/23/24/25-68 1 % ≤ C < 10 %; T; R20/21/22-40-43-48/23/24/25-68 0,2 % ≤ C < 1 %; Xn; R48/20/21/22	
612-009-00-2	anilinijsve soli	A	–	–	Sk. rakot. 3; R40 Sk. mutag. 3; R68 T: R23/24/25 Xi: R41 R43 N: R50	T; N R: 23/24/25-40-41-43-48/23/24/25-68-50 S: (1/2)-26-27-36/37/39-45-61-63	C ≥ 25 %; T, N; R23/24/25-40-41-43-48/23/24/25-50-68 10 % ≤ C < 25 %; T; R20/21/22-40-41-43-48/23/24/25-68 1 % ≤ C < 10 %; T; R20/21/22-40-43-48/23/24/25-68 0,2 % ≤ C < 1 %; Xn; R48/20/21/22	
612-010-00-8	kloroanilini (razen tistih, ki so navedeni drugod v tej prilogi)	C	–	–	T; R23/24/25 R33 N: R50-53	T; N R: 23/24/25-33-50-53 S: (1/2)-28-36/37-45-60-61		
612-022-00-3	2-naftilamin	E	202-080-4	91-59-8	Sk. rakot. 1; R45 Xn; R22 N: R51-53	T; N R: 45-22-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %; T, N; R45-22-51/53 2,5 % ≤ C < 25 %; T; R45-52/53 0,01 % ≤ C < 2,5 %; T; R45	
612-023-00-9	fenilhidrazin [1] fenilhidrazinijski klorid [2] fenilhidrazin hidroklorid [3] fenilhidrazinijski sulfat (2: 1) (4)	E	202-873-5 [1] 200-444-7 [2] 248-259-0 [3] 257-622-2 [4]	100-63-0 [1] 59-88-1 [2] 27140-08-5 [3] 52033-74-6 [4]	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 T: R23/24/25-48/23/24/25 Xi: R36/3 R438 N: R50	T; N R: 45-23/24/25-36/38-43-48/23/24/25-68-50 S: 53-45-61		
612-025-00-X	nitrotoluidini, razen	C	–	–	T; R23/24/25	T; N		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	tistih, ki so navedeni drugod v tej prilogi				R33 N; R51-53	R: 23/24/25-33-51/53 S: (1/2-)28-36/37-45-61		
612-035-00-4	2-metoksianilino-anisidin	E	201-963-1	90-04-0	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 T; R23/24/25	T R: 45-23/24/25-68 S: 53-45		
612-042-00-2	benzidin 1,1'-bifenil-4,4'-diamin 4,4'-diaminobifenil bifenil-4,4'-ilendiamin	E	202-199-1	92-87-5	Sk. rakot. 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'-diaminodifenilmetan 4,4'-metilendianilin	E	202-974-4	101-77-9	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 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 -dietilanilin		202-088-8	91-66-7	T; R23/24/25 R33 N; R51-53	T; N R: 23/ 24/25-33-5 1/53 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-dimetil-p-toluidin [1] N,N-dimetil-m-toluidin [2] N,N-dimetil-o-toluidin [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 1 % ≤ C < 5 %; Xn; R20/21/22-33	
612-059-00-5	3,6-diazaoktanetilendiamin trietilentetramin		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-triazaundekametildiamin tetraetilenpentamin		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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
612-064-00-2	3,6,9,12-tetra-azatetradekametildiamin pentaetilenheksamin		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	polietilenamini, razen tistih, ki so navedeni drugod v tej prilogi		–	–	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	dicikloheksilamin		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-aminometil-3,5,5-trimetilcikloheksilamin		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	dimetilnitrozoamin N-nitrozodimetilamin	E	200-549-8	62-75-9	Sk. rakot. 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	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
612-086-00-2	amitraz (ISO) N,N-bis(2,4- ksililiminometil)metilamin		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 ≥ 2,5 %; 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	gvazatin		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-trifluorometil)fenoksi- 2-fluoroamin hidroklorid		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	amini, polietilenpoli- 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 ≥ 2,5 %; 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-izopropil-N'-fenil-p- fenilendiamin		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 ≥ 2,5 %; 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	diaminotoluen, tehnični proizvod- zmes [2] in [3] metil-fenilendiamina [1]	E	246-910-3 [1] 202-453-1 [2]		Sk. rakot. 2; R45 T; R25 Xn; R20/21 Xi; R36	T; N R: 45-20/21-25-36-43- 51/53 S: 53-45-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	4-metil- <i>m</i> -fenilen diamin [2] 2-metil- <i>m</i> -fenilen diamin [3]		212-513-9 [3]		R43 N; R51-53			
613-009-00-5	2,4,6-trikloro-1,3,5-triazin cianuril klorid		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	amitrol (ISO) 1,2,4-triazol-3-ilamin		200-521-5	61-82-5	Sk. razmn. 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-metilaziridin propilenimin	E	200-878-7	75-55-8	F; R11 Sk. rakot. 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	azakonazol (ISO) 1-[[2-(2,4-diklorofenil)-1,3-dioksolan-2-il]metil]-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol		262-102-3	60207-31-0	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)46		
613-043-00-0	imazalil sulfat (ISO) prah 1-[2-(aliloksi)etil-2-(2,4-diklorofenil)]-1 <i>H</i> -imidazolijev hidrogen sulfat [1] (+/-)-1-[2-(aliloksi)etil-2-(2,4-diklorofenil)]-1 <i>H</i> -imidazolijev hidrogen sulfat [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	karbendazim (ISO)		234-232-0	10605-21-7	Sk. mutag. 2; R46	T; N		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	metil benzimidazol-2-il karbamat				Sk. razmn. 2; R60-61 N; R50-53	R: 46-60-61-50/53 S: 53-45-60-61		
613-049-00-3	benomil (ISO) metil 1-(butilkarbamoi)benzimidazol-2-il karbamat		241-775-7	17804-35-2	Sk. mutag. 2; R46 Sk. razmn. 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	molinat (ISO) S-etil 1-perhidroazepinkarbotioat S-etil perhidroazepin-1-karbotioat		218-661-0	2212-67-1	Sk. rakot. 3; R40 Sk. razmn. 3; 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	permetrin (ISO) m-fenoksibenzil 3-(2,2-diklorovinil)-2,2-dimetilciklopropankarboksilat		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-etil-5-metilimidazolidin-2,4-dion		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-benzizotiazol-3(2H)-on 1,2-benzizotiazolin-3-on		220-120-9	2634-33-5	Xn; R22 Xi; R38-41	Xn; N R: 22-38-41-43-50 S: (2-) 24-26-37/39-61	C ≥ 25 %; Xn, N; R22-38-41-43-50	

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
613-112-00-5	2-oktil-2H-izotiazol-3-on		247-761-7	26530-20-1	R43 N; R50	T; N R: 22-23/24-34-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	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 cis-4-[3-(p-terc-butilfenil)-2-metilpropil]-2,6-dimetilmorfolin		266-719-9	67564-91-4	T; R23/24 Xn; R22 X; R34 R43 N; R50-53	T; N R: 22-23/24-34-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	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	metamitron 4-amino-3-metil-6-fenil-1,2,4-triazin-5-on		255-349-3	41394-05-2	Xn; R22 N; R50	Xn; N R: 22-50 S: (2-)61		
613-167-00-5	zmes: 5-kloro-2-metil-4-izotiazolin-3-ona [št. EC 247-500-7] in 2-metil-2H-izotiazol-3-ona [št. EC 220-239-6] (3: 1) zmes: 5-kloro-2-metil-4-izotiazolin-3-ona [št. EC 247-500-7] in 2-metil-4-izotiazolin-3-ona [št. EC 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 < 0,06 %; 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	epoksikonazol (2RS,3SR)-3-(2-klorofenil)-2-(4-fluorofenil)-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]oksiran		406-850-2	133855-98-8	Sk. rakot. 3; R40 Sk. razmn. 3; R62 Sk. razmn. 3; R63 N; R51-53	Xn; N R: 40-62-63-51/53 S: (2-)36/37-46-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
615-001-00-7	metil izocianat		210-866-3	624-83-9	F+; R12 Sk. razmn. 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	solni rodanove kisline	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-metil- <i>m</i> -fenilen diizocianat toluen-2,4-di-izocianat [1] 4-metil- <i>m</i> -fenilen diizocianat toluen-2,6-di-izocianat [2] <i>m</i> -toliden diizocianat toluen-diizocianat [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]	Sk. rakot. 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-izocianatometil-3,5,5-trimetilcikloheksilizocianat izoforon diizocianat		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-trimetilbicklo(2,2,1)hept-2-il tiocianatoacetat izobornil tiocianatoacetat		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	alaklor (ISO) 2-kloro-2',6'-dietil-N-(metoksimetil)acetanilid		240-110-8	15972-60-8	Sk. rakot. 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-dimetil-2,5-dioksoazolidin-1-il)-2-kloro-5-(2-(2,4-di-terc-		402-260-4	–	R53	R: 53 S: 61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
617-002-00-8	pentilfenoksi(butiramido)-4,4-dimetil-3-oksovaleranolid α,α-dimetilbenzilhidroperekso kumen hidroperekso		201-254-7	80-15-9	O; R7 T; R23 Xn; R21/22-48/20/22 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 ≥ 25 %; T; N; R21/22-23-34-48/20/22-51/53 10 % ≤ C < 25 %; C; R20-34-48/20/22-52/53 3 % ≤ C < 10 %; Xn; R20-37/38-41-52/53 2,5 % ≤ C < 3 %; Xi; R36/37-52/53 1 % ≤ C < 2,5 %; Xi; R36/37	
617-004-00-9	1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilhidroperekso		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 ≥ 25 %; C; N; R22-34-50/53 10 % ≤ C < 25 %; C; N; R34-51/53 5 % ≤ C < 10 %; Xi; N; R36/37/38-51/53 2,5 % ≤ C < 5 %; N; R51/53 0,25 % ≤ C < 2,5 %; R52/53	
648-043-00-X	Kreozotno olje, acenafenska frakcija, benzen acenafena Redestilat pralnega olja [Olje, ki ostane po odstranitvi acenafena iz acenafenskega olja premogovega katrana s kristalizacijo. Sestavljen je predvsem iz naftalena in alkinafalenov.]	H	292-606-9	90640-85-0	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-080-00-1	Ostanki (premogov katran), destilacija kreozotnega olja Redestilat pralnega olja [Ostanek frakcionirane destilacije pralnega olja, ki ima vrelišče v približnem območju 270 °C do 330 °C (518 °F do 626 °F). Sestavljen je pretežno iz dvoobročnih aromatskih in heterocikličnih ogljikovodikov.]	H	295-506-3	92061-93-3	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-098-00-X	Kreozotno olje, acenafenska frakcija Pralno olje [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena pri destilaciji premogovega katrana z vreliščem v območju približno	H	292-605-3	90640-84-9	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	240 °C do 280 °C (464 °F do 536 °F). Sestavljena je predvsem iz acenaftena, naftalena in alkinafalena.]							
648-099-00-5	Kreozotno olje [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov pridobljena z destilacijo premogovega katrana. Sestavljena je predvsem iz aromatskih ogljikovodikov in lahko vsebuje znatne količine katranskih kislin in katranskih baz. Destilira v območju približno od 200 °C do 325 °C (392 °F do 617 °F).]	H	263-047-8	61789-28-4	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-100-00-9	Kreozotno olje, destilat z visokim vreliščem Pralno olje [Destilacijska frakcija z visokim vreliščem, dobljena pri visokotemperaturni karbonizaciji bitumenskega premoga, ki je nadeležje očiščena, da se odstranijo odvečne kristalne soli. Sestavljena je predvsem iz kreozotnega oljabrez nekaterih normalnih policikličnih aromatskih soli, ki so komponente destilatov premogovega katrana. Pri približno 5 °C (41 °F) so brez kristalov.]	H	274-565-9	70321-79-8	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-101-00-4	Kreozot [Destilat premogovega katrana, pridobljen z visokotemperaturno karbonizacijo bitumenskega premoga. Sestavljen je predvsem iz aromatskih ogljikovodikov, katranskih kislin in katranskih baz.]	H	232-287-5	8001-58-9	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
648-102-00-X	Ekstraktni ostanki (premog), kislino kreozotno olje Ostanki ekstrakta pralnega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov iz brezbazne frakcije iz destilacije premogovega katrana z vreliščem v območju približno 250 °C do 280 °C (482 °F do 536 °F). Sestavljena je pretežno iz bifenila in	H	310-189-4	122384-77-4	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
648-138-00-6	izomernih difenilnaftalenov.] Kreozotno olje, destilat z nizkim vreliščem Pralno olje [Destilacijska frakcija z nizkim vreliščem, dobljena pri visokotemperaturni karbonizaciji bitumenskega premoga, ki je nadalje obdelana, da se odstranijo pre-sežne kristalne soli. Sestavljena je predvsem iz kreozotnega olja brez nekaterih normalnih policikličnih aromatskih soli, ki so komponente destilata premogovega katrana. Pri približno 38 °C (100 °F) je brez kristalov.]	H	274-566-4	70321-80-1	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-001-00-3	Ekstrakti (zemeljsko olje), lahki; topilo iz naftenskih destilatov	H	265-102-1	64742-03-6	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-002-00-9	Ekstrakt (zemeljsko olje), težki; topilo iz parafinskih destilatov	H	265-103-7	64742-04-7	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-003-00-4	Ekstrakt (zemeljsko olje), lahki; topilo iz parafinskih destilatov	H	265-104-2	64742-05-8	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-004-00-X	Ekstrakt (zemeljsko olje), težki; topilo iz naftenskih destilatov	H	265-111-0	64742-11-6	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-005-00-5	Ekstrakt (zemeljsko olje), lahki; topilo iz plinskega olja	H	295-341-7	91995-78-7	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-006-00-0	Aromatski ogljikovodiki, C ₂₆₋₅₅	H	307-753-7	97722-04-8	Sk. rakot. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
649-062-00-6	Plini (zemeljsko olje), frakcija z vrha kolone pri depropanizaciji nafte s katalitskim krekingom, bogata na C ₃ in brez kislin Plin pri predelavi zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena iz frakcioniranja katalitsko krekiranih ogljikovodikov, obdelanih, da se odstranijo kisle nečistoče. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₂ do C ₄ , predvsem C ₃ .]	H K	270-755-0	68477-73-6	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
649-063-00-1	Plini (zemeljsko olje), katalitski krekling Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo proizvodov katalitskega kreklinga. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]	H K	270-756-6	68477-74-7	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-064-00-7	Plini (zemeljsko olje), katalitski krekling, predvsem s C ₁₋₅ Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo proizvodov katalitskega kreklinga. Sestavljena je iz alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ , predvsem med C ₁ do C ₅ .]	H K	270-757-1	68477-75-8	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-065-00-2	Plini (zemeljsko olje), katalitsko polimerizirana frakcija iz vrha kolone za katalitsko polimerizacijo v naftnem stabilizatorju, predvsem s C ₂₋₄ Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena iz frakcijske stabilizacije katalitsko polimerizirane nafte. Sestavljena je iz alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ , predvsem med C ₂ do C ₄ .]	H K	270-758-7	68477-76-9	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-066-00-8	Plini (zemeljsko olje), katalitski reforming, predvsem s C ₁₋₄ Plin zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov katalitskega reforminga. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ , predvsem med C ₁ do C ₄ .]	H K	270-760-8	68477-79-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-067-00-3	Plini (zemeljsko olje), C ₃₋₅ polnitev olefinske-	H K	270-765-5	68477-83-8	Sk. rakot. 1; R45	T		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	parafinske alkilacije Plini iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija olefinskih in parafinskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₅ , ki se uporabljajo kot polnitev pri alkiliranju. Temperature okolice normalno presegajo kritično temperaturo teh kombinacij.]				Sk. mutag. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-068-00-9	Plini (zemeljsko olje), predvsem s C ₄ Plini iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov procesa katalitskega frakcioniranja. Sestavljena je iz alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₅ , predvsem C ₄ .]	H K	270-767-6	68477-85-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-069-00-4	Plini z vrha kolone (zemeljsko olje), deetanizator Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo plinskih in bencinskih frakcij iz katalitskega krekinga. Vsebuje pretežno etan in etilen.]	H K	270-768-1	68477-86-1	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-070-00-X	Plini z vrha kolone (zemeljsko olje), deizobutanizator Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, proizvedena z atmosfersko destilacijo butan-butilenskega toka. Sestavljena je iz alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₄ .]	H K	270-769-7	68477-87-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-071-00-5	Plini (zemeljsko olje), suhi iz depropanizatorja, z veliko propena Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija	H K	270-772-3	68477-90-7	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov plinskih in bencinskih frakcij katalitskega krekinga. Sestavljena je pretežno iz propilena z nekaj etana in propana.]							
649-072-00-0	Plini (zemeljsko olje), frakcije z vrha depropanizatorja [Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov plinskih in bencinskih frakcij katalitskega krekinga. Sestavljena je iz alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₂ do C ₄ .]	H K	270-773-9	68477-91-8	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-073-00-6	Plini (zemeljsko olje), frakcije z vrha depropanizatorja, naprave za regeneracijo plina Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s fracioniranjem različnih tokov ogljikovodikov. Sestavljena je pretežno iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ , večinoma iz propana.]	H K	270-777-0	68477-94-1	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-074-00-1	Plini (zemeljsko olje), polnitev za napravo girbatol Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, ki se uporablja kot napajalni tok v napravi girbatol za odstranitev vodikovega sulfida. Sestavljena je iz alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₂ do C ₄ .]	H K	270-778-6	68477-95-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-075-00-7	Plini (zemeljsko olje), frakcionator izomerizirane nafte, predvsem C ₄ , brez vodikovega sulfida Plin iz predelave zemeljskega olja	H K	270-782-8	68477-99-6	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
649-076-00-2	Plinski ostanek (zemeljsko olje), očiščenno olje iz katalitskega krekinga in termično kreiran ostanek vakuumskega frakcioniranja refluksnega toka Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem katalitsko kreiranega očiščenega olja in termično kreiranega vakuumskega ostanka. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]	H K	270-802-5	68478-21-7	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-077-00-8	Plinski ostanek (zemeljsko olje), stabilizacija nafte iz katalitskega krekinga, absorber Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena iz stabilizacije katalitsko kreirane nafte. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]	H K	270-803-0	68478-22-8	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-078-00-3	Plinski ostanek (zemeljsko olje), kombinirano frakcioniranje produktov katalitskega krekinga, katalitskega reforminga in razžvepljanja z vodikom Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem proizvodov katalitskega krekinga, katalitskega reforminga in razžvepljanja z vodikom - procesom za odstranitev kislih nečistoč. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	270-804-6	68478-24-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-079-00-9	Plinski ostanek (zemeljsko olje), stabilizacija s frakcioniranjem nafte iz katalitskega reforminga Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija]	H K	270-806-7	68478-26-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	ogljikovodikov, pridobljena s frakcionirno stabilizacijo katalitsko reformirane nafte. Sestavljena je predvsem iz oglikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]							
649-080-00-4	Plinski ostanek (zemeljsko olje), nasičena plinska zmes iz plinske naprave, predvsem C ₄ . Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija oglikovodikov, pridobljena s frakcionirno stabilizacijo nafte iz prve destilacije plinskega ostanka po destilaciji in plinskega ostanka iz stabilizatorja katalitsko reformirane nafte. Sestavljena je iz oglikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₆ , predvsem iz butana in izobutana.]	H K	270-813-5	68478-32-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-081-00-X	Plinski ostanek (zemeljsko olje), enota za pridobivanje nasičenih plinov, predvsem C ₁₋₂ . Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija oglikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem plinskega ostanka destilacije, nafte, pridobljene z neposredno destilacijo, in plinskega ostanka iz stabilizacije nafte iz katalitskega reforminga. Sestavljena je pretežno iz oglikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ , predvsem iz metana in etana.]	H K	270-814-0	68478-33-1	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-082-00-5	Plinski ostanek (zemeljsko olje), vakuumski ostanek termičnega krekinga Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija oglikovodikov, pridobljena iz termičnega krekinga vakuumskih ostankov. Sestavljena je iz oglikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	270-815-6	68478-34-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-083-00-0	Oglikovodiki, predvsem C ₃₋₄ , destilati zemeljskega olja Plini iz predelave zemeljskega olja	H K	270-990-9	68512-91-4	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	[Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo in kondenzacijo surove nafte. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₅ , predvsem med C ₃ do C ₄ .]							
649-084-00-6	Plini (zemeljsko olje), deheksanizator nafte iz neposredne destilacije v širokem intervalu vrelišča [Plini iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem nafte iz neposredne destilacije v širokem intervalu vrelišča. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₂ do C ₆ .]	H K	271-000-8	68513-15-5	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-085-00-1	Plini (zemeljsko olje), depropanizator hidrokrekinga, predvsem ogljikovodiki Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov pri hidrokrekingu. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ . Lahko vsebuje tudi manjše količine vodika in vodikovega sulfida.]	H K	271-001-3	68513-16-6	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-086-00-7	Plini (zemeljsko olje), stabilizator lahke nafte iz neposredne destilacije Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s stabilizacijo lahke nafte iz neposredne destilacije. Sestavljena je iz nasičenih alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₂ do C ₆ .]	H K	271-002-9	68513-17-7	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-087-00-2	Ostanki (zemeljsko olje), separator alkiliranja, predvsem C ₄ Plin iz predelave zemeljskega olja	H K	271-010-2	68513-66-6	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	[Kompleksen ostanek destilacije tokov iz različnih postopkov v rafineriji. Sestavljen je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₄ do C ₅ , predvsem iz butana, z vreliščem v območju od približno -11,7 °C do 27,8 °C (11 °F do 82 °F).]							
649-088-00-8	Ogljikovodiki, C ₁ do C ₄ Plini iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s termičnim kreklingom in absorpcijo ter z destilacijo surove nafte. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ , ter vreliščem v območju od približno minus 164 °C do minus 0,5 °C (-263 °F do 31 °F).]	H K	271-032-2	68514-31-8	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-089-00-3	Ogljikovodiki, C ₁₋₄ , sladkani Plini iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z obdelavo ogljikovodikovih plinov s postopkom slakanja zaradi pretvorbe merkaptanov ali zaradi odstranitve kislih nečistoč. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ , ter vreliščem v območju od približno -164 °C do -0,5 °C (-263 °F do 31 °F).]	H K	271-038-5	68514-36-3	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-090-00-9	Ogljikovodiki, C ₁₋₃ Plini iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₃ , ter vreliščem v območju od približno minus 164 °C do minus 42 °C (-263 °F do -44 °F).]	H K	271-259-7	68527-16-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-091-00-4	Ogljikovodiki, C ₁₋₄ , frakcija iz	H K	271-261-8	68527-19-5	Sk. rakot. 1; R45	T		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	debutanizatorja Plini iz predelave zemeljskega olja				Sk. mutag. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-092-00-X	Plini (zemeljsko olje), C ₁₋₅ , vlažni Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo zemeljskega olja in/ali s krekonom plinskega olja iz frakcionirne kolone. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	271-624-0	68602-83-5	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-093-00-5	Ogljikovodiki, C ₂₋₄ Plin iz predelave zemeljskega olja	H K	271-734-9	68606-25-7	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-094-00-0	Ogljikovodiki, C ₃ Plini iz predelave zemeljskega olja	H K	271-735-4	68606-26-8	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-095-00-6	Plini (zemeljsko olje), napajalni tok za alikiranje Plini iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s katalitskim krekonom plinskega olja. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₄ .]	H K	271-737-5	68606-27-9	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-096-00-1	Plini (zemeljsko olje), frakcije z dna depropanizatorja Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem produktov z dna depropanizatorja. Sestavljena je predvsem iz butana, izobutana in butadiena.]	H K	271-742-2	68606-34-8	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-097-00-7	Plini (zemeljsko olje), mešanica iz rafinerije Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija, pridobljena iz različnih procesov. Sestavljena je iz vodika, vodikovega sulfida in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	272-183-7	68783-07-3	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-098-00-2	Plini (zemeljsko olje), katalitski	H K	272-203-4	68783-64-2	Sk. rakot. 1; R45	T		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	kreking Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov katalitskega krekinga. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₅ .]				Sk. mutag. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-099-00-8	Plini (zemeljsko olje), C ₂₋₄ , sladkani Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z obdelavo destilatov zemeljskega olja s postopkom sladkanja zaradi pre-tvorbe merkaptanov ali zaradi odstranitve kislih nečistoč. Sestavljena je predvsem iz nasičenih in nenasičenih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₄ , z vreliščem v območju približno -51 °C do -34 °C (-60 °F do -30 °F).]	H K	272-205-5	68783-65-3	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-100-00-1	Plini (zemeljsko olje), frakcioniranje surove nafte Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem surove nafte. Sestavljena je iz nasičenih alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	272-871-7	68918-99-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-101-00-7	Plini (zemeljsko olje), deheksanizator Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem kombiniranih naftnih tokov. Sestavljena je iz alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	272-872-2	68919-00-6	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
649-102-00-2	Plini (zemeljsko olje), stabilizator, frakcioniranje lahkega bencina iz neposredne destilacije Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem lahkega bencina iz neposredne destilacije. Sestavljena je iz nasičenih alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	272-878-5	68919-05-1	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-103-00-8	Plini (zemeljsko olje), desorber iz razžvepljevanja „unifining“ nafte Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s procesom „unifiner“ (razžvepljevanje nafte) in desorbirana iz nafnega produkta. Sestavljena je iz nasičenih alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]	H K	272-879-0	68919-06-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-104-00-3	Plini (zemeljsko olje), katalitski reforming nafte iz neposredne destilacije Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s katalitskim reformingom nafte iz neposredne destilacije in s frakcioniranjem celotnega iztoka. Sestavljena je iz metana, etana in propana.]	H K	272-882-7	68919-09-5	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-105-00-9	Plini (zemeljsko olje), produkti z vrha separatorja iz katalitskega krekinga v fluidiziranem sloju Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem polnitve v C ₃ -C ₄ ločevalnikih. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih C ₃ .]	H K	272-893-7	68919-20-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-106-00-4	Plini (zemeljsko olje), iz stabilizatorjev neposredne destilacije	H K	272-883-2	68919-10-8	Sk. rakot. 1; R45	T		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem tekočine iz prve kolone za destilacijo surovega olja. Sestavljena je iz nasičenih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]				Sk. mutag. 2; R46	R: 45 S: 53-45		
649-107-00-X	Plini (zemeljsko olje), iz debutanizatorja katalitsko krekirane nafte Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem katalitsko krekirane nafte. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med od C ₁ do C ₄ .]	H K	273-169-3	68952-76-1	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-108-00-5	Plinski ostanek (zemeljsko olje), iz destilata katalitskega krekinga in stabilizatorja nafte Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem katalitsko krekirane nafte in destilata. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]	H K	273-170-9	68952-77-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-109-00-0	Plinski ostanek (zemeljsko olje), termično krekirani destilat, absorber plinskega olja in nafte Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z ločevanjem termično krekiranih destilatov, nafte in plinskega olja. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]	H K	273-175-6	68952-81-8	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-110-00-6	Plinski ostanek (zemeljsko olje), iz stabilizatorja frakcionacije ogljikovodikov iz termičnega krekinga, koksanje zemeljskega olja	H K	273-176-1	68952-82-9	Sk. rakot. 1; R45	T		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcionirno destilacijo termokrekiranih ogljikovodikov iz procesa koksanja zemeljskega olja. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]				Sk. mutag. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-111-00-1	Plini (zemeljsko olje), lahke frakcije iz parnega krekina, koncentrirane na butadienu Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov iz termičnega krekina, sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih C ₄ .]	H K	273-265-5	68955-28-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-112-00-7	Plini (zemeljsko olje), plin z vrha stabilizatorja, katalitski reforming nafte iz neposredne destilacije Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s katalitskim reformingom nafte iz neposredne destilacije in s frakcioniranjem celotnega iztoka. Sestavljena je iz nasičenih alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₂ do C ₄ .]	H K	273-270-2	68955-34-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-113-00-2	Ogljikovodiki, C ₄ Plin iz predelave zemeljskega olja	H K	289-339-5	87741-01-3	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-114-00-8	Alkani, C ₁₋₄ , predvsem C ₃ Plin iz predelave zemeljskega olja	H K	292-456-4	90622-55-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-115-00-3	Plini (zemeljsko olje), parni krekina, predvsem C ₃ Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z	H K	295-404-9	92045-22-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	destilacijo produktov iz parnega kreklinga. Sestavljena je pretežno iz propilena z nekaj propana in vre v območju približno od -70 °C do 0 °C (-94 °F do 32 °F).							
649-116-00-9	Ogljikovodiki, C ₄ , destilat pamega kreklinga Plini iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov pamega kreklinga. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih C ₄ , pretežno 1-butena in 2-butena, vsebuje tudi butan in izobuten ter vre v območju približno od -12 °C do 5 °C (10,47 °F do 41 °F).]	H K	295-405-4	92045-23-3	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-117-00-4	Plini iz zemeljskega olja, utekočinjeni, sladkani, frakcija C ₄ Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z obdelavo utekočinjene plinske zmesi zemeljskega olja s postopkom sladkanja zaradi oksidacije markaptanov ali zaradi odstranitve kislih nečistoč. Sestavljena je povečini iz C ₄ nasičenih in nenasičenih ogljikovodikov.]	HKS	295-463-0	92045-80-2	F+; R12 Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	F+; T R: 12-45-46 S: 53-45		
649-119-00-5	Rafinati (zemeljsko olje), parno-ekstrirana frakcija C ₄ po ekstrakciji z bakrovim amonijevim acetatom, C ₃₋₅ in nenasičeni C ₃₋₅ , brez butadiena Plin iz predelave zemeljskega olja	H K	307-769-4	97722-19-5	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-120-00-0	Plini (zemeljsko olje), obdelava z aminami Rafinerijski plin [Plinski napajalni tok v aaminski sistem za odstranitev vodikovega sulfida. Sestavljen je iz vodika. Pri-sotni so lahko tudi ogljikov monoksid, ogljikov dioksid,	H K	270-746-1	68477-65-6	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	vodikov sulfid in alifatski ogljikovodiki, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]							
649-121-00-6	Plini (zemeljsko olje), proizvodnja benzena, razžvepljevanje z vodikom Rafinerijski plin [Izpušni plini, pridobljeni v benzenski enoti. Sestavljeni so predvsem iz vodika. Prisotni so lahko tudi ogljikov monoksid in ogljikovodiki, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ , vključno z benzenom.]	H K	270-747-7	68477-66-7	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-122-00-1	Plini (zemeljsko olje), iz recikliranja pri proizvodnji benzena, predvsem vodik Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z recikliranjem plinov iz benzenske enote. Sestavljena je predvsem iz vodika, z majhnimi količinami ogljikovega monoksida in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]	H K	270-748-2	68477-67-8	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-123-00-7	Plini (zemeljsko olje), oljna mešanica, predvsem vodik in dušik Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo oljne mešanice. Sestavljena je predvsem iz vodika in dušika, z majhnimi količinami ogljikovega monoksida, ogljikovega dioksida in alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	270-749-8	68477-68-9	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-124-00-2	Plini z vrha kolone (zemeljsko olje), rektifikacija nafte iz katalitskega reforminga Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena iz	H K	270-759-2	68477-77-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	stabilizacije katalitsko reformirane nafte. Sestavljena je iz vodika in nasičenih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]							
649-125-00-8	Plini (zemeljsko olje), recikliranje katalitskega reforminga frakcije C ₆₋₈ Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov iz katalitskega reforminga C ₆ -C ₈ napajalne zmesi, ki se reciklira zaradi zadržanja vodika. Sestavljena je predvsem iz vodika. Vsebuje lahko tudi majhne količine ogljikovega monoksida, ogljikovega dioksida, dušika in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]	H K	270-761-3	68477-80-5	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-126-00-3	Plini (zemeljsko olje), frakcija C ₆₋₈ iz katalitskega reforminga Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo proizvodov iz katalitskega reforminga C ₆ -C ₈ napajalne zmesi. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ , in vodika.]	H K	270-762-9	68477-81-6	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-127-00-9	Plini (zemeljsko olje), recikliranje C ₆₋₈ iz katalitskega reforminga, predvsem vodik Rafinerijski plin	H K	270-763-4	68477-82-7	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-128-00-4	Plini (zemeljsko olje), C ₂ povratni tok Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z ekstrakcijo vodika iz plinskega toka, sestavljena predvsem iz vodika z majhnimi količinami dušika, ogljikovega monoksida, metana, etana in etilena.]	H K	270-766-0	68477-84-9	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	Vsebuje predvsem ogljikovodike kot so metan, etan in etilen, z majhnimi količinami vodika, dušika in ogljikovega monoksida.]							
649-129-00-X	Plini (zemeljsko olje), suho kisli, enota za koncentracijo plinov Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija suhih plinov iz enote za koncentracijo plina. Sestavljena je iz vodika, vodikovega sulfida in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₃ .]	H K	270-774-4	68477-92-9	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-130-00-5	Plini (zemeljsko olje), koncentriranje plina v reabsorberju, destilacija Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov iz kombiniranih plinskih tokov v reabsorberju za koncentriranje plinov. Sestavljena je predvsem iz vodika, ogljikovega monoksida, ogljikovega dioksida, dušika, vodikovega sulfida in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₃ .]	H K	270-776-5	68477-93-0	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-131-00-0	Plini (zemeljsko olje), absorber vodika Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena z absorpiranjem vodika iz toka, v katerem prevladuje vodik. Sestavljena je iz vodika, ogljikovega monoksida, dušika in metana z majhnimi količinami ogljikovodikov C ₂ .]	H K	270-779-1	68477-96-3	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-132-00-6	Plini (zemeljsko olje), predvsem vodik Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, ločena kot plin iz plinskih ogljikovodikov z ohlajitvijo. Sestavljena je predvsem iz vodika z majhnimi količinami	H K	270-780-7	68477-97-4	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	ogljikovega monoksida, dušika, metana in ogljikovodikov C ₂]							
649-133-00-1	Plini (zemeljsko olje), recikel zmesi olj, obdelan z vodikom, predvsem vodik in dušik Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena z recikliranjem zmesi olj, obdelane z vodikom. Sestavljena je predvsem iz vodika in dušika z majhnimi količinami ogljikovega monoksida, ogljikovega dioksida in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	270-781-2	68477-98-5	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-134-00-7	Plini (zemeljsko olje), recikel, predvsem vodik Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena z recikliranjem reaktorskih plinov. Sestavljena je predvsem iz vodika z majhnimi količinami ogljikovega monoksida, ogljikovega dioksida, dušika, vodikovega sulfida in nasičenih alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	270-783-3	68478-00-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-135-00-2	Plini (zemeljsko olje), kondicioniranje v reformerju, predvsem vodik Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena iz reformerjev. Sestavljena je predvsem iz vodika z majhnimi količinami ogljikovega monoksida in alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	270-784-9	68478-01-3	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-136-00-8	Plini (zemeljsko olje), reforming, obdelava z vodikom Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena s postopkom reforminga – obdelave z vodikom. Sestavljena je predvsem iz vodika,	H K	270-785-4	68478-02-4	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
649-137-00-3	metana in etana z majhnimi količinami vodikovega sulfida in alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₅ .]	H K	270-787-5	68478-03-5	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-138-00-9	Plini (zemeljsko olje), reforming, obdelava z vodikom, predvsem vodik in metan Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena s postopkom reforminga – obdelave z vodikom. Sestavljena je predvsem iz vodika in metana z majhnimi količinami ogljikovega monoksida, ogljikovga dioksida, dušika in nasičenih alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₂ do C ₅ .]	H K	270-788-0	68478-04-6	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-139-00-4	Plini (zemeljsko olje), destilacija produktov termokrekinga Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena z destilacijo produktov iz termokrekinga. Sestavljena je iz vodika, vodikovega sulfida, ogljikovega monoksida, ogljikovega dioksida in alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	270-789-6	68478-05-7	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-140-00-X	Plinski ostanek (zemeljsko olje), refrakcionirni absorber za produkte iz katalitskega krekinga Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov,	H K	270-805-1	68478-25-1	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	pridobljena iz refrakcionacije produktov iz procesa katalitskega krekinga. Sestavljena je iz vodika in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₃ .]							
649-141-00-5	Plinski ostanek (zemeljsko olje), separator katalitsko reformirane nafte Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s katalitskim reformingom nafte iz neposredne destilacije. Sestavljena je iz vodika in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]	H K	270-807-2	68478-27-3	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-142-00-0	Plinski ostanek (zemeljsko olje), stabilizator katalitsko reformirane nafte Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena iz stabilizacije katalitsko reformirane nafte. Sestavljena je iz vodika in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]	H K	270-808-8	68478-28-4	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-143-00-6	Plinski ostanek (zemeljsko olje), obdelava destilata iz krekinga z vodikom, separator Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z obdelavo destilatov iz krekinga z vodikom in v navzočnosti katalizatorja. Sestavljena je iz vodika in nasičenih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	270-809-3	68478-29-5	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-144-00-1	Plinski ostanek (zemeljsko olje), separator nafte, pridobljene z neposredno destilacijo in razžvepljevanjem z vodikom Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov iz procesa razžvepljevanja nafte, pridobljene	H K	270-810-9	68478-30-8	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	z neposredno destilacijo, z vodikomSestavljena je iz vodika in nasičenih alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]							
649-145-00-7	Plini (zemeljsko olje), produkti vrha stabilizatorja katalitsko reformirane nafte, pridobljene z neposredno frakcionacijo Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena iz katalitskega reforminga nafte iz neposredne frakcionacije, ki ji sledi frakcionacija celotnega iztoka. Sestavljena je iz vodika, metana, etana in propana.]	H K	270-999-8	68513-14-4	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-146-00-2	Plini (zemeljsko olje), iztok iz reformerja, visokotlačna ekspanzijska naprava Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena z visokotlačno ekspanzijo iztoka iz reaktorja za reforming. Sestavljena je pretežno iz vodika in majhnih količin metana, etana in propana.]	H K	271-003-4	68513-18-8	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-147-00-8	Plini (zemeljsko olje), iztok iz reformerja, nizkotlačna ekspanzijska naprava Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena z nizkotlačno ekspanzijo iztoka iz reaktorja za reforming. Sestavljena je pretežno iz vodika in majhnih količin metana, etana in propana.]	H K	271-005-5	68513-19-9	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-148-00-3	Plini (zemeljsko olje), destilacija plina iz rafinacije olja Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena z destilacijo plinske zmesi, ki vsebuje vodik, ogljikov monoksid, ogljikov dioksid	H K	271-258-1	68527-15-1	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	in ogljikovodike, povečini dolge med C ₁ do C ₆ , ali dobljena s kreklingom etana in propana. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₂ , vodika, dušika in ogljikovega monoksida.]							
649-149-00-9	Plini (zemeljsko olje), enota za proizvodnjo benzena, obdelava z vodikom, produkti vrha depentenizatorja Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena z obdelavo napajalne zmesi iz enote za proizvodnjo benzena z vodikom in v navzočnosti katalizatorja, ki ji sledi odstranjevanje pentana. Sestavljena je predvsem iz vodika, etana in propana z majhnimi količinami dušika, ogljikovega monoksida, ogljikovega dioksida in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ . Vsebuje lahko benzen v sledovih.]	H K	271-623-5	68602-82-4	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-150-00-4	Plini (zemeljsko olje), sekundarna absorpcija, frakcioniranje produktov vrha fluidiziranega katalitskega kreklinga Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena s frakcioniranjem produktov vrha pri katalitskem kreklingu v fluidiziranem katalitskem kreklingu. Sestavljena je iz vodika, dušika in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₃ .]	H K	271-625-6	68602-84-6	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-151-00-X	Produkti zemeljskega olja, rafinerijski plini Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, sestavljena predvsem iz vodika in majhnih količin metana, etana in propana.]	H K	271-750-6	68607-11-4	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
649-152-00-5	Plini (zemeljsko olje), nizkotlačni ločevalnik (hidrokrekling) Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena z ločevanjem tekočine in pare iztoka iz reaktorja za hidrokreking. Sestavljena je predvsem iz vodika in nasičenih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₃ .]	H K	272-182-1	68783-06-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-153-00-0	Plini (zemeljsko olje), rafinerija Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena iz različnih postopkov rafinacije zemeljskega olja. Sestavljena je iz vodika in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₃ .]	H K	272-338-9	68814-67-5	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-154-00-6	Plini (zemeljsko olje), ločevalnik produktov iz platinskega reforminga Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena s kemijskim reformingom naftenov v arome. Sestavljena je iz vodika in nasičenih alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₂ do C ₄ .]	H K	272-343-6	68814-90-4	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-155-00-1	Plini (zemeljsko olje), z vodikom obdelani kisl kerozin, stabilizator depentanizacije Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena s depentanizacijsko stabilizacijo kerozina, obdelanega z vodikom. Sestavljena je predvsem iz vodika, metana, etana in propana in majhnih količin dušika, vodikovega sulfida, ogljikovega monoksida in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₄ do C ₅ .]	H K	272-775-5	68911-58-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
649-156-00-7	Plini (zemeljsko olje), z vodikom obdelani kislil kerozin, ekspanzijska posoda Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena iz ekspanzijske posode enote za obdelavo kisllega kerozina z vodikom v navzočnosti katalizatorja. Sestavljena je predvsem iz vodika, metana in majhnih količin dušika, ogljikovega monoksida in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₂ do C ₅ .]	H K	272-776-0	68911-59-1	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-157-00-2	Plini (zemeljsko olje), destilat iz naprave za postopek 'unifining' pri razžvepljevanju Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, izločena iz tekočega produkta v postopku 'unifining' pri razžvepljevanju. Sestavljena je iz vodikovega sulfida, metana, etana in propana.]	H K	272-873-8	68919-01-7	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-158-00-8	Plini (zemeljsko olje), fluidizirani katalitski kreking, frakcioniranje Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena s frakcioniranjem proizvodov vrha fluidiziranega katalitskega procesa. Sestavljena je iz vodika, vodikovega sulfida, dušika in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	272-874-3	68919-02-8	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-159-00-3	Plini (zemeljsko olje), pranje plina iz fluidiziranega katalitskega krekinga, sekundarna absorpcija Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena s pranjem plina z vrha fluidiziranega katalitskega krekinga. Sestavljena je iz vodika, dušika, metana, etana in propana.]	H K	272-875-9	68919-03-9	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
649-160-00-9	Plini (zemeljsko olje), težki destilat, razžvepljevanje z vodikom (dehidrogeniranje) Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, izločena iz tekočega proizvoda težkega destilata, pridobljenega v procesu razžvepljevanja z vodikom. Sestavljena je iz vodika, vodikovega sulfida in nasičenih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	272-876-4	68919-04-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-161-00-4	Plini (zemeljsko olje), stabilizator platinskega reforminga, frakcioniranje lahkih frakcij Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena s frakcioniranjem lahkih frakcij iz platinskih reaktorjev iz naprav za platinski reforming. Sestavljena je iz vodika, metana, etana in propana.]	H K	272-880-6	68919-07-3	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-162-00-X	Plin (zemeljsko olje), predekspanzijska kolona, surova destilacija Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena v prvi koloni, uporabljeni za destilacijo surove nafte. Sestavljena je iz dušika in nasičenih alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	272-881-1	68919-08-4	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-163-00-5	Plini (zemeljsko olje), ločevanje katrana Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena s frakcioniranjem reducirane surove nafte. Sestavljena je iz vodika in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]	H K	272-884-8	68919-11-9	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-164-00-0	Plini (zemeljsko olje), separator za enoto „unifining“ Rafinerijski plin [Kombinacija vodika in metana,	H K	272-885-3	68919-12-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	pridobljena s frakcioniranjem proizvodov iz enote 'unifining'.]							
649-165-00-6	Plinski ostanek (zemeljsko olje), separator nafte, katalitsko razžvepljene z vodikom Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z razžvepljevanjem nafte z vodikom. Sestavljena je iz vodika, metana, etana in propana.]	H K	273-173-5	68952-79-4	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-166-00-1	Plinski ostanek (zemeljsko olje), razžvepljevanje nafte, pridobljene z neposredno destilacijo, z vodikom Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena z razžvepljevanjem nafte, pridobljene z neposredno destilacijo, z vodikom. Sestavljena je iz vodika in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	273-174-0	68952-80-7	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-167-00-7	Plini (zemeljsko olje), frakcioniranje proizvodov vrha fluidiziranega katalitskega krekinga in desulfuriranje plinskega olja, gobasti absorber Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena s frakcioniranjem produktov iz fluidiziranega katalitskega reaktorja in naprave za razžvepljevanje plinskega olja. Sestavljena je iz vodika in ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]	H K	273-269-7	68955-33-9	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-168-00-2	Plini (zemeljsko olje), surova destilacija in katalitski kreking Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena s surovo destilacijo in katalitskim krekingom. Sestavljena je iz vodika, vodikovega sulfida, dušika, ogljikovega monoksida ter parafinskih in olifinskih ogljikovodikov,	H K	273-563-5	68989-88-8	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]							
649-169-00-8	Plini (zemeljsko olje), pralnik plinskega olja z dietanolaminom Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena z razžvepljevanjem plinskega olja z dietanolaminom. Sestavljena je pretežno iz vodika, vodikovega sulfida in alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	295-397-2	92045-15-3	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-170-00-3	Plini (zemeljsko olje), razžvepljevanje plinskega olja z vodikom, iztok Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena z ločevanjem tekoče faze iztoka iz procesa hidrogeniranja. Sestavljena je predvsem iz vodika, vodikovega sulfida in alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₃ .]	H K	295-398-8	92045-16-4	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-171-00-9	Plini (zemeljsko olje), čiščenje plinskega olja z razžvepljevanjem z vodikom Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija plinov, pridobljena iz reformerja in iz tokov iz reaktorja za hidrogeniranje. Sestavljena je predvsem iz vodika in alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]	H K	295-399-3	92045-17-5	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-172-00-4	Plini (zemeljsko olje), iztok iz reaktorja za hidrogeniranje, ekspanzijska posoda Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija plinov, pridobljena z ekspanzijo iztoka po procesu hidrogeniranja. Sestavljena je predvsem iz vodika in alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]	H K	295-400-7	92045-18-6	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
649-173-00-X	Plini (zemeljsko olje), ostanki po parnem krekingu nafte pod visokim tlakom [Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena kot zmes frakcij, ki ne kondenzirajo iz produkta parnega krekina nafte in plinskih ostankov, dobljenih pri predelavi nadaljnjih proizvodov. Sestavljena je predvsem iz vodika ter parafinskih in olifinskih ogljikovodikov, povečani dolgi med C ₁ do C ₅ , ki jim je lahko primešan naravni plin.]	H K	295-401-2	92045-19-7	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-174-00-5	Plini (zemeljsko olje), znižanje viskoznosti ostankov Rafinerijski plin [Kompleksna kombinacija, pridobljena z znižanjem viskoznosti ostankov v peči. Sestavljena je predvsem iz vodikovega sulfida ter parafinskih in olifinskih ogljikovodikov, povečani dolgi med C ₁ do C ₅ .]	H K	295-402-8	92045-20-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-177-00-1	Plini (zemeljsko olje), C ₃₋₄ Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov, dobljenih pri krekingu surove nafte. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečani dolgi med C ₃ do C ₄ , predvsem iz propana in propana, ki imajo vrelišče v območju približno od - 51 °C do - 1 °C (- 60 °F do 30 °F).]	H K	268-629-5	68131-75-9	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-178-00-7	Plinski ostanek (zemeljsko olje), aparat za frakcionirno absorpcijo, katalitski krekning destilata in nafte	H K	269-617-2	68307-98-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov iz destilacije produktov katalitskega krekinga destilatov in nafte. Sestavljena je pretežno iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]							
649-179-00-2	Plinski ostanek (zemeljsko olje), frakcionirni stabilizator katalitsko polimerizirane nafte Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov iz frakcionirne stabilizacije produktov polimerizacije nafte. Sestavljena je pretežno iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]	H K	269-618-8	68307-99-3	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-180-00-8	Plinski ostanek (zemeljsko olje), frakcionirni stabilizator katalitsko reformirane nafte, brez vodikovega sulfida Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcionirno stabilizacijo katalitsko reformirane nafte, iz katere je bil z amsko obdelavo odstranjen vodikov sulfid. Sestavljena je pretežno iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]	H K	269-619-3	68308-00-9	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-181-00-3	Plinski ostanek (zemeljsko olje), desorber za obdelavo destilatov iz krekinga z vodikom Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z obdelavo termično krekiranih destilatov z vodikom v navzočnosti katalizatorja. Sestavljena je pretežno iz nasičenih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]	H K	269-620-9	68308-01-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
649-182-00-9	Plinski ostanek (zemeljsko olje), vodikov razžvepljevalnik neposrednega destilata, brez vodikovega sulfida Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s katalitskim razžvepljevanjem z vodikom neposrednega destilata, iz katerih je bil z aminsko obdelavo odstranjen vodikov sulfid. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]	H K	269-630-3	68308-10-1	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-183-00-4	Plinski ostanek (zemeljsko olje), absorber, katalitski kreking plinskega olja Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov katalitskega krekinga plinskega olja. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	269-623-5	68308-03-2	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-184-00-X	Plinski ostanek (zemeljsko olje), naprava za rekuperacijo plina Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov različnih tokov ogljikovodikov. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	269-624-0	68308-04-3	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-185-00-5	Plinski ostanek (zemeljsko olje), naprava za rekuperacijo plina, deetanizator Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov različnih tokov ogljikovodikov. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]	H K	269-625-6	68308-05-4	Sk. rakot. 1: R45 Sk. mutag. 2: R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
649-186-00-0	Plinski ostanek (zemeljsko olje), destilat in nafta, razžvepljena z vodikom, brez kislin, kolona za frakcioniranje Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem nafte, razžvepljene z vodikom, in destilata iz tokov ogljikovodikov, obdelanih zaradi odstranitve kislih nečistoč. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	269-626-1	68308-06-5	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-187-00-6	Plinski ostanek (zemeljsko olje), vakuumsko plinsko olje, razžvepljeno z vodikom, desorber (striper), brez vodikovega sulfida Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena iz desorpcijske stabilizacije vakuumskega plinskega olja, katalitsko razžvepljenega z vodikom, iz katerega je bil vodikov sulfid odstranjen z obdelavo z aminom. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]	H K	269-627-7	68308-07-6	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-188-00-1	Plinski ostanek (zemeljsko olje), lahka nafta iz neposredne destilacije, stabilizator, brez vodikovega sulfida Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem stabilizirane lahke nafte v postopku neposredne destilacije, iz katere je bil vodikov sulfid odstranjen z obdelavo z aminom. Sestavljena je pretežno iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₅ .]	H K	269-629-8	68308-09-8	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-189-00-7	Plinski ostanek (zemeljsko olje), predpriprava toka propana in propana za alkiliranje, deetanizator	H K	269-631-9	68308-11-2	Sk. rakot. 1; R45	T		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo reakcijskih produktov propana s propilenom. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]				Sk. mutag. 2; R46	R: 45-46 S: 53-45		
649-190-00-2	Plinski ostanek (zemeljsko olje), razžvepljevanje vakuumskega plinskega olja z vodikom, brez vodikovega sulfida Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s katalitskim razžvepljevanjem z vodikom vakuumskega plinskega olja, iz katerega je odstranjen vodikov sulfid z obdelavo z aminom. Sestavljena je pretežno iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₁ do C ₆ .]	H K	269-632-4	68308-12-3	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-191-00-8	Plini (zemeljsko olje), katalitsko krekirani produkti vrha kolone Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov katalitskega krekinga. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₅ in z vreliščem v območju od približno – 48 °C do 32 °C (– 54 °F do 90 °F).]	H K	270-071-2	68409-99-4	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-193-00-9	Alkani, C ₁₋₂ Plin iz predelave zemeljskega olja	H K	270-651-5	68475-57-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-194-00-4	Alkani, C ₂₋₃ Plin iz predelave zemeljskega olja	H K	270-652-0	68475-58-1	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-195-00-X	Alkani, C ₃₋₄ Plin iz predelave zemeljskega olja	H K	270-653-6	68475-59-2	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
649-196-00-5	Alkani, C ₄₋₅ Plin iz predelave zemeljskega olja	H K	270-654-1	68475-60-5	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	S: 53-45 T R: 45-46 S: 53-45		
649-197-00-0	Gorivni plini Plin iz predelave zemeljskega olja [Kombinacija lahkih plinov. Sestavljena je predvsem iz vodika in/ali ogljikovodikov z nizko molekularno maso.]	H K	270-667-2	68476-26-6	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-198-00-6	Gorivni plini, destilati surove nafte Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija lahkih plinov, pridobljena z destilacijo surove nafte in s katalitskim reformiranjem nafte. Sestavljena je iz vodika in ogljikovodikov, povečani dolgi med C ₁ do C ₄ ter z vreliščem v območju od približno -217 °C do -12 °C (-423 °F do 10 °F).]	H K	270-670-9	68476-29-9	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-199-00-1	Ogljikovodiki, C ₃₋₄ Plin iz predelave zemeljskega olja	H K	270-681-9	68476-40-4	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-200-00-5	Ogljikovodiki, C ₄₋₅ Plin iz predelave zemeljskega olja	H K	270-682-4	68476-42-6	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-201-00-0	Ogljikovodiki, C ₂₋₄ , predvsem C ₃ Plin iz predelave zemeljskega olja	H K	270-689-2	68476-49-3	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-202-00-6	Plini iz predelave zemeljskega olja, utekočinjeni Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo surove nafte. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečani dolgi med C ₃ do C ₇ , ter z vreliščem v območju od -40 °C do 80 °C (-40 °F do 176 °F).]	HKS	270-704-2	68476-85-7	F+; R12 Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	F+; T R: 12-45-46 S: 53-45		
649-203-00-1	Plini iz predelave zemeljskega olja, utekočinjeni, sladkani Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov,	HKS	270-705-8	68476-86-8	F+; R12 Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	F+; T R: 12-45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	pridobljena z obdelavo utekočinjene zmesi plinov zemeljskega olja s postopkom sladkanja zaradi pre-tvorbe merkaptanov ali zaradi odstranitve kislih nečistoč. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₇ , ter z vreliščem v območju približno – 40 °C do 80 °C (– 40 °F do 176 °F).]							
649-204-00-7	Plini (zemeljsko olje), C ₃₋₄ , predvsem izobutan Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo nasičenih in nenasičenih ogljikovodikov, povečini dolžine med C ₃ do C ₆ , predvsem butana in izobutana. Sestavljena je iz nasičenih in nenasičenih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₄ , predvsem iz izobutana.]	H K	270-724-1	68477-33-8	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-205-00-2	Destilati (zemeljsko olje), C ₃₋₆ , predvsem piperileni Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo nasičenih in nenasičenih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₆ , predvsem butana in izobutana. Sestavljena je iz nasičenih in nenasičenih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₄ , predvsem iz piperilenov.]	H K	270-726-2	68477-35-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-206-00-8	Plini (zemeljsko olje), produkti kolone za ločevanje butana Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo toka butana. Sestavljena je iz alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₄ .]	H K	270-750-3	68477-69-0	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
649-207-00-3	Plini (zemeljsko olje), C ₂ Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo produktov iz katalitsko frakcionirnega procesa. Sestavljena je predvsem iz etana, etilena, propana in propilena.]	H K	270-751-9	68477-70-3	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-208-00-9	Plini (zemeljsko olje), katalitsko krekirano plinsko olje, produkti dna depropanizatorja, predvsem C ₄ , brez kislin Plin iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcioniranjem katalitsko krekirane toka ogljikovodikov iz plinskega olja, obdelavih zaradi odstranitve vodikovega sulfida in ostalih kislih komponent. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₅ , predvsem C ₄ .]	H K	270-752-4	68477-71-4	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-209-00-4	Plini (zemeljsko olje), katalitsko krekirana nafta, produkti z dna debutanizatorja, predvsem C ₃₋₅ Plini iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s stabilizacijo katalitsko krekirane nafte. Sestavljena je iz alifatskih ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₃ do C ₅ .]	H K	270-754-5	68477-72-5	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		
649-210-00-X	Plinski ostanki (zemeljsko olje), izomerizirana nafta, frakcionirni stabilizator Plini iz predelave zemeljskega olja [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena s frakcionirno stabilizacijo produktov iz izomerizirane nafte. Sestavljena je predvsem iz ogljikovodikov,	H K	269-628-2	68308-08-7	Sk. rakot. 1; R45 Sk. mutag. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za pripravke
	povečini dolgih med C ₁ do C ₄ .]							
649-224-00-6	Goriva, dizel Nespecificirano plinsko olje [Kompleksna kombinacija ogljikovodikov, pridobljena z destilacijo surove nafte. Sestavljena je iz ogljikovodikov, povečini dolgih med C ₉ do C ₂₀ , ter z vreliščem v območju približno od 163 °C do 357 °C (325 °F do 675 °F).]	H N	269-822-7	68334-30-5	Sk. rakot. 3; R40	Xn R: 40 S: (2-3)6/37"		

Priloga 1C

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
„005-009-00-3	tetrabutilamonijev butiltrifenilborat		418-080-4	120307-06-4	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-56-61		
005-010-00-9	N,N-Dimetilaniolinijev tetrakis(pentafluorofil)borat		422-050-6	118612-00-3	Sk. rakot. 3; R40 Xn; R22 Xi; R38-41	Xn R: 22-38-40-41 S: (2-)22-26-36/37/39		
005-012-00-X	dietyl (4-[1,5,5-tris(4-dietilaminofil)enta-2,4-dieniliden]cikloheksa-2,5-dieniliden)amonijev butiltrifenilborat		418-070-1	141714-54-7	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
011-007-00-3	natrijev propoksikarbazon		–	–	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	natrijev [(n-butil)X(etil)Y-1,5-dihidro]aluminat[x = 0,5 y = 1,5		418-720-2	–	F; R11 R14/15 R17 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-(4-fluorofil-3-kloro)propil]metilsilan		407-180-3	–	C; R35	C R: 35 S: (1/2-)26-36/37/39-45		
014-027-00-0	kloro[3-(4-fluorofil-3-kloro)propil]dimetilsilan		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-enil)-1-oksi]propil] dimetoksililoksi-ω-[3-(1-oksoprop-2-enil)-1-oksi]propil] dimetoksilil poli(dimetilsiloksan)		415-290-8	–	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
014-029-00-1	O,O'-(etenilmetilsilen)di[(4-metilpentan-2-on)oksim]		421-870-1	–	Sk. razmn. 3; R62 Xn; R22-48/22	Xn R: 22-48/22-62 S: (2-)36/37		
014-030-00-7	{(dimetilsilen)bis[(1,2,3,3a,7a-η)-1-H-inden-1-iliden]dimetil}hafnij		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-metiletil)dimetoksilan		421-540-7	18230-61-0	R10 Xi; R38 R43 R52-53	Xi R: 10-38-43-52/53 S: (2-)24-37-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
014-032-00-8	diciklopentildimetoksisilan		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	(-)-cinkonidinijeva (1: 1) sol [R-(R*,S*)]-{[2-metil-1-(1-oksopropoksi)propoksi]-(4-fenilbutil)fosfinil}ocetne kisline		415-820-8	137590-32-0	Xi: R41 R43 R 52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: (2-)24-26-37/39-61		
015-181-00-1	fosfin		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	solí glifozatov, z izjemo tistih, ki so določene drugje v tej prilogi		–	–	N: R51-53	N R: 51/53 S: 61		
015-186-00-9	metil klorpirifos		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	Zmes: tetranatrijevega {(2-hidroksietil)imino}bis(metilen)} bisfosfonata, N- oksida in trinatrijevega [(tetrahydro-2-hidroksi-4H-1,4,2-oksazafosforin-4-il)metil]fosfonata, N-oksida, P-oksida		417-540-1	–	Xi: R41 N: R51-53	Xi: N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		
015-189-00-5	fenil bis(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfin oksid		423-340-5	162881-26-7	R43 R53	Xi R: 43-53 S: (2-)22-24-37-61		
016-086-00-8	tetranatrijev 10-amino-6,13-dikloro-3-{3-[4-(2,5-disulfonatoamino)-6-fluoro-1,3,5-triazin-2-ilamino]prop-3-ilamino}-5,12-dioksa-7,14-diazapentacen-4,11-disulfonat		402-590-9	109125-56-6	Xi: R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		
016-087-00-3	Zmes: tiobis(4,1-fenilen)-S,S',S'-tetrafenildisulfonijevga bisheksafluorofosfata;		403-490-8	74227-35-3	Xi: R36 R43 N: R50-53	Xi: N R: 36-43-50/53 S: (2-)24-26-37-60-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	difenil (4-feniltiofenil)sulfonijvega heksafluorofosfata in propilen karbonata							
016-088-00-9	4-[bis[4-(dietilamino)fenil]metil]benzen-1,2-dimetansulfonska kislina		407-280-7	71297-11-5	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
016-089-00-4	Zmes estrov 5,5',6,6',7,7'-heksahidroksi-3,3',3'-tetrametil-1,1'-spirobiindana in 2-diazo-1,2-dihidro-1-okso-5-sulfonafalena		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-metil-N-(metilsulfonil)benzensulfonamid		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 ₁₂₋₁₄ - <i>tert</i> -alkil amonijev 1-amino-9,10-dihidro-9,10-dioksa-4-(2,4,6-trimetilamino)antracen-2-sulfonat		414-110-5	–	Xi; R41 N: R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2-)/26-39-60-61		
016-093-00-6	Zmes (2: 1): 4-(7-hidroksi-2,4,4-trimetil-2-kromanil)resorcinol-4-il-tris(6-diazo-5,6-dihidro-5-oksonaftalen-1-sulfonata) in 4-(7-hidroksi-2,4,4-trimetil-2-kromanil)resorcinol-bis(6-diazo-5,6-dihidro-5-oksonaftalen-1-sulfonata)		414-770-4	140698-96-0	F; R11 Sk. rakot. 3; R40	F; Xn R: 11-40 S: (2-)/7-36/37		
016-095-00-7	Zmes: reakcijskega produkta 4,4'-metilbis[2-(4-hidroksibenzil)-3,6-dimetilfenola] in 6-diazo-5,6-dihidro-5-okso-naftalensulfonata (1: 2) in reakcijskega produkta 4,4'-metilbis[2-(4-hidroksibenzil)-3,6-dimetilfenola] in 6-diazo-5,6-dihidro-5-okso-naftalensulfonata (1: 3)		417-980-4	–	F; R11 Sk. rakot. 3; R40	F; Xn R: 11-40 S: (2-)/7-36/37		
016-096-00-2	metil tifensulfuron		–	79277-27-3	N; R50-53	N		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
017-015-00-3	[2-(aminometil)fenil]acetilklorid hidroklorid		417-410-4	61807-67-8	Xn; R22 C; R35 R43	R: 50/53 S: 60-61		
017-016-00-9	metiltrifenilfosfonijski klorid		418-400-2	1031-15-8	Xn; R21/22 Xi; R38-41 N; R51-53	C R: 22-35-43 S: (1/2)-26-36/37/39-45		
017-017-00-4	(Z)-13-dokosenil-N,N-bis(2-hidroksietil)-N-metilamonijev klorid		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-Trimetil-2,3-bis(stearoiloksi)propilamonijev klorid		405-660-7	–	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
017-019-00-5	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-1-veratrilizokinin hidroklorid		415-110-8	54417-53-7	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2)-22-61		
017-020-00-0	etil propoksi aluminijev klorid		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	behenamidopropildimetil (dihidroksipropil)amonijev klorid		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	Zmes: dikalcijevega [bis(2-hidroksi-5-tetrapropenilfenilmetil)metilamin] dihidroksida; trikalcijskega [tris(2-hidroksi-5-tetrapropenilfenilmetil)metilamin] trihidroksida in polikalcijevega [(2-hidroksi-5-tetrapropenilfenilmetil)metilamin]hidroksida}		420-470-4	–	Xi; R36/38 R43	Xi R: 36/38-43 S: (2)-24-26-37		
024-019-00-9	Glavna komponenta: anilid acetocetne kisline / 3-amino-1-hidroksibenzen (ATAN-MAP); trinatrijev {6-[(2 ali 3 ali 4)-amino-(4 ali 5 ali 6)-hidroksifenilazo]-5'-		419-230-1	–	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2)-22-24-37-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	(fenilsulfamoi)-3-sulfonatonafalen-2-azobenzen-1,2'-diolato)-{6"-[1-(fenilkarbamoi)etilazo]-5"--(fenilsulfamoi)-3"-sulfonatonafalen-2"-azobenzen-1",2"'-diolato}kromat(III); koprodukt 1: anilid acetocetne kisline / anilid acetocetne kisline (ATAN-ATAN); trinitrijev bis{6-[1-(fenilkarbamoi)etilazo]-5'-(fenilsulfamoi)-3-sulfonatonafalen-2-azobenzen-1,2'-diolato}kromat(III); koprodukt 2: 3-amino-1-hidroksibenzen / 3-amino-1-hidroksibenzen (MAP-MAP); trinitrijev bis{6-[2 ali 3 ali 4)-amino-(4 ali 5 ali 6)-hidroksifenilazo]-5'-(fenilsulfamoi)-3-sulfonatonafalen-2-azobenzen-1,2'-diolato}kromat(III)							
024-020-00-4	trinitrijev bis[(3'-nitro-5'-sulfonato(6-amino-2-[4-(2-hidroksi-1-naftilazo)fenilsulfonilamino]pirimidin-5-azo)benzen-2',4'-diolato)]kromat(III)		418-220-4	–	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2)-22-24-37-61		
025-005-00-5	Zmes: trinitrijevega [29H, 31H-falocianin-C,C,C-trisulfonato (6-)-N29,N30,N31,N32] manganata (3-); terranatrijevega [29H, 31H-falocianin-C,C,C,C-tetrasulfonato (6-)-N29,N30,N31,N32] manganata (3-) in pentanatrijevega [29H, 31H-falocianin-C,C,C,C-pentasulfonato (6-)-N29,N30,N31,N32] manganata (3-)		417-660-4	–	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
029-012-00-4	natrijev {[N-(3-trimetilamoniopropil)sulfamoil]metilsulfonatofalcianinat}baker(II)		407-340-2	124719-24-0	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
029-013-00-X	trinatrijev (2-{α-[3-(4-kloro-6-{2-[2-(vinilsulfonil)etoksi]etilamino}-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-oksido-5-sulfonatofenilazo]benzilidenhidrazino}-4-sulfonatobenzoato)baker(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	tricinkov bis(ortofosfat)		231-944-3	7779-90-0	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
030-013-00-7	cinkov oksid		215-222-5	1314-13-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
034-003-00-3	natrijev selenit		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-metiletil)fenil]-(4-metilfenil)jodonihev tetrakis(pentafluorofil)borat (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	Zmes izomerov: difenilmetilmetana in difenildimetilmetana		405-470-4	–	Xi; R38 N; R50-53	Xi; N R: 38-50/53 S: (2-)37-60-61		
601-057-00-X	N-dodecil-(3-[(4-dimetilamino)benzamido]propil)dimetilamonijev tozilat		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-p-menten		417-870-6	–	Xi; R38 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-43-50/53 S: (2-)23-24-37-60-61		
601-059-00-0	metil 2-benziliden-3-oksobutirat		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-sulfonafalen-3-ilazo)-1-		417-610-1	155522-09-1	R43	Xi R: 43		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	hidroksi-3,6-disulfo-8-aminonaftalen-7-ilazo[fenilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino)etan; x-natrijeve, y-kalijeve soli x = 7,755 y = 0,245					S: (2-)22-24-37		
601-061-00-1	(etil-1,2-etandil)[2-(((2-hidroksietil)metilamino)acetil)propil]ω-(nonilfenoksi)polijoksi (metil-1,2-etandil)		418-960-8	–	C; R34 R43 N; R51-53	C; N R: 34-43-51/53 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-61		
601-062-00-7	Zmes: razvejanega triakontana; razvejanega dotriakontana; razvejanega tetratriakontana in razvejanega heksatriakontana		417-030-9	151006-59-6	R 53	R: 53 S: 61		
601-063-00-2	Zmes izomer razvejanega tetrakozana		417-060-2	151006-61-0	Xn; R20 R53	Xn R: 20-53 S: (2-)61		
601-064-00-8	razvejan heksatriakontan		417-070-7	151006-62-1	R53	R: 53 S: 61		
601-065-00-3	Zmes: (1'-α,3'-α,6'-α)-2,2,3',7',7'-pentametilspiro(1,3-dioksan-5,2'-norkarana) in (1'α,3'β,6'α)-2,2,3',7',7'-pentametilspiro(1,3-dioksan-5,2'-norkarana)		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		
601-066-00-9	1-[4-(trans-4-heptilcikloheksil)fenil]etan		426-820-2	78531-60-9	R43 R53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
601-067-00-4	trietil arzenat		427-700-2	15606-95-8	Sk. rakot.; R45 T; 823/25 N; R50-53	T; N R: 45-23/25-50/53 S: 53-45-60-61		
601-068-00-X	1,2-diacetoksibut-3-en		421-720-5	18085-02-4	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)		
601-069-00-5	2-etil-1-[2-(1,3-dioksanil)etil]piridinijev bromid		422-680-1	–	R52-53	R: 52/53 S: 61		
601-071-00-6	1-dimetoksimetil-2-nitrobenzen		423-830-9	20627-73-0	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
601-073-00-7	1-bromo-3,5-difluorobenzen		416-710-2	461-96-1	R10	Xn; N		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
601-074-00-2	Zmes: 4-(2,2,3-trimetilciklopent-3-en-1-il)-1-metil-2-oksabicyklo[2.2.2]oktana; 1-(2,2,3-trimetilciklopent-3-en-1-il)-5-metil-6-oksabicyklo[3.2.1]oktana; spiro[cikloheks-3-en-1-il-(4,5,6,6a-tetrahidro-3,6',6'a-terametil)-1,3'(3'aH)-[2H] ciklopenta[b]furana] in spiro[cikloheks-3-en-1-il-(4,5,6,6a-tetrahidro-4,6',6'a-terametil)-1,3'(3'aH)-[2H] ciklopenta[b]furana]		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	$\alpha,\alpha,\alpha,4$ -tetraklorotoluen <i>p</i> -klorobenzotriklorid	E	226-009-1	5216-25-1	Sk. rakot. 2; R45 Sk. razmn. 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	difenil eter; oktabromo derivat		251-087-9	32536-52-0	Sk. razmn. 2; R61 Sk. razmn. 3; R62	T R: 61-62 S: 53-45		
602-096-00-5	malahit zeleno hidroklorid [1] malahit zelen oksalat [2]		209-322-8 [1] 219-441-7 [2]	569-64-2 [1] 18015-76-4 [2]	Xn; R22 Xi; R41 Sk. razmn. 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-pentafluoropentiltio)nonan		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- <i>tert</i> -butilbifenil-2,2'-diol		407-920-5	6390-69-8	R 53	R: 53 S: 61		
603-168-00-9	3-(2-etilheksiloksi)propan-1,2-diol		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	(+/-)- <i>trans</i> -4-(4-fluorofenil)-3-hidroksimetil-N-metilpiperidin		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	Zmes: 2-metil-1-(6-metilbicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-		415-990-3	67739-11-1	Xi; R36 N; R51-53	Xi; N R: 36-51/53		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	il)pent-1-en-3-ola; 2-metil-1-(1-metilbiklo [2.2.1]hept-5-en-2-il)pent-1-en-3-ola in 2-metil-1-(5-metilbiklo[2.2.1]hept-5-en-2-il)pent-1-en-3-ola					S: (2-)26-61		
603-171-00-5	5-tiazolimetanol		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-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-1-il)piperazinijev-1-il]etoksi)etanol <i>trans</i> -butendioat		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-dimetil-3,5,8-trioksabiklo[5.1.0]oktan		421-750-9	57280-22-5	Xi; R36 R43	Xi R: 36-43 S: (2-)26-36/37		
603-174-00-1	4-cikloheksil-2-metil-2-butanol		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-heksiloksietoksi)etanol DEGHE dietilen glicol monoheksil eter 3,6-dioksa-1-dodekanol heksil karbitol 3,6-dioksadodekan-1-ol		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-metoksietoksi)etan TEGDME trietilen glicol dimetil eter triglim		203-977-3	112-49-2	R19 Sk. razmn. 2; R61 Sk. razmn. 3; R62	T R: 61-19-62 S: 53-45		
603-177-00-8	1-etoksiopropan-2-ol 2PG1EE 1-etoksi-2-propanol propilen glicol monoetil eter [1] 2-etoksi-1-metiletil acetat 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-heksiloksietanol etilen glicol monoheksil eter n-heksil glikol		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	ergokalciferol		200-014-9	50-14-6	T+; R26	T+		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	vitamin D2				T; R24/25-48/25	R: 24/25-26-48/25 S: (1/2-)28-36/37-45		
603-180-00-4	holekalciferol vitamin 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	terc-butil metil eter MTBE 2-metoksi-2-metilpropan		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-butoktetoksij)etoksij]etanol TEGBE trietilen glikol monobutil eter butoksitrietilen glikol		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-(hidroksimetil)-2-[(2-hidroksi-3-(izooktadeciloksi)propoksi]metil]-1,3-propandiol		416-380-1	146925-83-9	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
603-185-00-1	3-etil-2,4-dikloro-6-nitrofenol		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-dimetil-1,3-diosepan-5-ol		419-050-3	79944-37-9	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24/25-26-37		
603-187-00-2	2-[(4,6-bis(4-[2-(1-metilpiridinijev-4-il)vinil]fenilamino)-1,3,5-triazin-2-il)(2-hidroksietil)amino]etanol diklorid		419-360-9	163661-77-6	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
603-189-00-3	Znes kompleksov: titanovega, 2,2'-oksidietanola, amonijevega laktata, nitrilotris(2-propanola) in etilen glikola		405-250-8	–	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
603-191-00-4	2-[4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazin-2-il]-5-{3-[(2-etilheksil)oksi]-2-hidroksipropoksi}fenol		419-740-4	137658-79-8	R53	R: 53 S: 61		
603-195-00-6	2-[4-(4-metoksifenil)-6-fenil-1,3,5-triazin-2-il]fenol		430-810-3	154825-62-4	R52-53	R: 52/53 S: 61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
603-196-00-1	2-(7-etil-1H-indol-3-il)etanol		431-020-1	41340-36-7	Xn; R22-48/22 N; R51-53	Xn; N R: 22-48/22-51/53 S: (2)-36/37/39-61		
603-197-00-7	1-(4-klorofenil)-4,4-dimetil-3-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)pentan-3-ol		403-640-2	107534-96-3	Sk. razmn. 3; R63 Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53-63 S: (2)-22-36/37-61		
603-199-00-8	etoksazol		–	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-metilpropan-1-il-3-iliden)tris(2-cikloheksil-5-metilfenol)		407-460-5	111850-25-0	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
604-066-00-7	Zmes: fenola, 6-(1,1-dimetil)-4-(tetrapropil-2-(2-hidroksi-5-tetra-propilfenil)metil) (C ₄₁ -spojina) in metana, 2,2'-bis[6-(1,1-dimetil)-1-hidroksi-4-tetrapropilfenil] (C ₄₅ -spojina); 2,6-bis(1,1-dimetil)-4-tetrapropilfenola in 2-(1,1-dimetil)-4-tetrapropilfenola in 2,6-bis[6-(1,1-dimetil)-1-hidroksi-4-tetrapropilfenil]metil]-4-(tetrapropil)fenola in 2-[[6-(1,1-dimetil)-1-hidroksi-4-tetrapropilfenil]metil]-6-(1-hidroksi-4-tetrapropilfenil)metil]-4-(tetrapropil)fenola		414-550-8	–	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
604-067-00-2	Zmes: 2,2'-[(2-hidroksietil)imino]bis(metilen)bis[4-dodecilfenol]; oligomera formaldehida s 4-dodecilfenolom in 2-aminoetanolom (n = 2) in oligomera formaldehida s 4-dodecilfenolom in 2-aminoetanolom (n = 3, 4 in več)		414-520-4	–	Xi; R38-41 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-50/53 S: (2)-26-37/39-60-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
604-068-00-8	(+/-)-4-(2-([3-(4-hidroksifenil)-1-metilpropilamino]-1-hidroksietil)fenol hidroklorid		415-170-5	99095-19-9	Xn; R20/22 R43	Xn R: 20/22-43 S: (2-)24-26-37		
604-069-00-3	2-(1-metilpropil)-4- <i>tert</i> -butilfenol		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	triklosan 2,4,4'-trikloro-2'-hidroksidifenil eter		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	Zmes: 2,2-dimetoksietanala (to komponento glede na identiteto, strukturo in sestavo smatramo kot brezvodno. Vseeno pa 2,2-dimetoksietanal obstaja v hidratirani obliki. 60 % brezvoden je ekvivalenten 70,4 % hidrata) in vode (vključno s prosto vodo in vodo v hidratiranem 2,2-dimetoksietanalu)		421-890-0	–	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
606-062-00-0	terahidrotiopiran-3-karboksaldehid		407-330-8	61571-06-0	Sk. razmn. 2; R61 Xi; R41 R 52-53	T R: 61-41-52/53 S: 53-45-61		
606-063-00-6	(E)-2-(4-fluorofenil)-3-(2-klorofenil)propenal		410-980-5	112704-51-5	Xi; R36 R43	Xi R: 36-43 S: (2-)24-26-37		
606-064-00-1	pregn-5-en-3,20-dion bis(etilen ketal)		407-450-0	7093-55-2	R 53	R: 53 S: 61		
606-065-00-7	1-(4-morfolinofenil)butan-1-on		413-790-0	–	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
606-066-00-2	(E)-5[(4-klorofenil)metilen]-2,2-dimetilciklopentanon		410-440-9	131984-21-9	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
606-067-00-8	Zmes: 1-(2,3,6,7,8,9-heksahidro-1,1-dimetil-1 <i>H</i> -benz[g]inden-4-il)etanona;		414-870-8	96792-67-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	1-(2,3,5,6,7,8-heksahidro-1,1-dimetil-1H-benz[f]inden-4-il) etanona; 1-(2,3,6,7,8,9-heksahidro-1,1-dimetil-1H-benz[g]inden-5-il)etanona in 1-(2,3,6,7,8,9-heksahidro-3,3-dimetil-1H-benz[g]inden-5-il)etanona							
606-068-00-3	2,7,11-trimetil-13-(2,6,6-trimetilcikloheks-1-en-1-il) tridekaheksan-2,4,6,8,10,12-al		415-770-7	1638-05-7	Xn; R48/22 R43 R 52-53	Xn R: 43-48/22-52/53 S: (2)-22-36/37-61		
606-069-00-9	spiro[1,3-dioksolan-2,5'-(4',4',8',8'-tetrametilheksahidro-3',9'-metanonafalen)]		415-460-1	154171-77-4	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24-61		
606-070-00-4	5-(3-butiril-2,4,6-trimetilfenil)-2-[1-(etoksimino)propil]-3-hidroksicikloheks-2-en-1-on		414-790-3	138164-12-2	Sk. razmn. 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-dimetil-1,3-dioksan-2-il)androsta-1,4-dien-3-on		421-050-3	13258-43-0	N; R50-53	N R: 50/53 S: 22-60-61		
606-072-00-5	3-acetil-1-fenil-pirolidin-2,4-dion		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(dimetilamino)benzofenon michlerjev keton		202-027-5	90-94-8	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Xi; R41	T R: 45-41-68 S: 53-45		
606-075-00-1	1-benzil-5-etoksiimidazolidin-2,4-dion		417-340-4	65855-02-9	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2)-22		
606-076-00-7	1-[(2-kinolinilkarbonil)oksi]-2,5-pirolindion		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-heksil-4-[(R)-2-hidroksitridecil]-2-oksetanon		418-650-2	104872-06-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-078-00-8	1-oktilazepin-2-on		420-040-6	59227-88-2	C; R34 R43 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-butilbenzo[d]izotiazol-3-on		420-590-7	–	C; R34 R43	C; N R: 34-43-50/53		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
					N; R50-53	S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
606-080-00-9	reakcijski produkt 3-hidroksi-5,7-di- <i>tert</i> -butilbenzofuran-2-ona in o-ksilena		417-100-9	–	R 53	R: 53 S: 61		
606-081-00-4	(3β,5α,6β)-3-(acetiloksi)-5-bromo-6-hidroksiandrostan-17-on		419-790-7	4229-69-0	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)22-36/37-61		
606-082-00-X	Zmes: butan-2-on oksima in sin-O,O'-di(butan-2-on oksim)dietoksilana		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-sek-heksadecilhidrokinon		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-metoksi-5-benzofuranil)-3-fenil-1,3-propandion		414-540-3	484-33-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-085-00-6	(1R,4S)-2-azabicyklo[2.2.1]hept-5-en-3-on		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-dimetilcikloheksil)pent-4-en-1-on		422-330-8	56973-87-6	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
606-087-00-7	6-etil-5-fluoro-4(3H)-pirimidon		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-tetrametil-6-okten-3-on		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	Zmes: 1,4-diamino-3-fenoksi-2-kloroantrakinona in 1,4-diamino-2,3-bisfenoksiantrakinona		423-220-2	12223-77-7	R53	R: 53 S: 61		
606-091-00-9	6-kloro-5-(2-kloroetil)-1,3-dihidroindol-2-on		421-320-0	118289-55-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-092-00-4	Zmes: (E)-oksacikloheksadec-12-en-2-ona; (E)-oksacikloheksadec-13-en-2-ona in (a) (Z)-oksacikloheksadec-(12-en-2-ona in (b) (Z)-oksacikloheksadec-(13-en-2-ona		422-320-3	111879-80-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
607-379-00-7	Zmes: 2-[N-(2-hidroksietil)stearamido]etil stearata; natrijevega [bis(2-(stearoiloksi)etil)amino]metilsulfonata; natrijevega [bis(2-hidroksietil)amino]metilsulfonata in N,N-bis(2-hidroksietil)stearamida		401-230-8	55349-70-7	R52-53	R: 52/53 S: 61		
607-380-00-2	Zmes: amonijevega 1,2-bis (heksiloksikarbonil)etansulfonata; amonijevega 1-heksiloksikarbonil-2-oktiloksikarboniletansulfonata in amonijevega 2-heksiloksikarbonil-1-oktiloksikarboniletansulfonata		407-320-3	–	Xi: R38-41 R 52-53	Xi R: 38-41-52/53 S: (2)-26-37/39-61		
607-381-00-8	mešani triestri 2,2-bis(hidroksimetil)butanola s C ₇ -alkanojskimi kisljinami in 2-etilheksanojsko kislino		413-710-4	–	R 53	R: 53 S: 61		
607-382-00-3	2-[(4-amino-2-nitrofenil)amino]benzojska kislina		411-260-3	117907-43-4	Xi: R41 R43 R 52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: (2)-24-26-37/39-61		
607-383-00-9	Zmes: 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il heksadekanoata in 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il oktadekanoata		415-430-8	86403-32-9	Xi: R41 R43 N: R50-53	Xi: N R: 41-43-50/53 S: (2)-24-26-37/39-60-61		
607-384-00-4	Zmes: estrov C ₁₄ -C ₁₅ razvejanih alkoholov s 3,5-di- <i>t</i> -butil-4-hidroksifenil propionsko kislino; C ₁₅ razvejanege in linearnega alkil 3,5-bis(1,1-dimetiltil)-4-hidroksibenzenpropanoata in C ₁₃ razvejanege in linearnega alkil 3,5-bis(1,1-dimetiltil)-4-hidroksibenzenpropanoata		413-750-2	171090-93-0	R 53	R: 53 S: 61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
607-385-00-X	kopolimer vinil alkohola in vinil acetata, delno acetiliran s 4-[2-(4-formilfenil)etenil]-1-metilpiridinijevim metilsulfatom		414-590-6	125229-74-5	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-386-00-5	Zmes: tetradekanojske kisline (42,5–47,5 %) in poli(1-7)laktatnih estrov tetradekanojske kisline (52,5–57,5 %)		412-580-6	174591-51-6	Xi; R38-41 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-43-50/53 S: (2-)24-26-37/39-60-61		
607-387-00-0	Zmes: dodekanojske kisline (35–40 %) in poli(1-7)laktatnih estrov dodekanojske kisline (60–65 %)		412-590-0	58856-63-6	Xi; R38-41 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-43-50/53 S: (2-)24-26-37/39-60-61		
607-388-00-6	4-etilamino-3-nitrobenzojska kislina		412-090-2	2788-74-1	Xn; R22 R43 R 52-53	Xn R: 22-43-52/53 S: (2-)22-24-37-61		
607-389-00-1	trinatrijev N,N-bis(karboksimetil)-3-amino-2-hidroksipropionat		414-130-4	119710-96-2	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)22		
607-390-00-7	1,2,3,4-tetrahidro-6-nitrokinoksalin		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	dimetilciklopropan-1,1-dikarboksilat		414-240-2	6914-71-2	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-392-00-8	2-fenoksietil 4-[(5-ciano-1,6-dihidro-2-hidroksi-1,4-dimetil-6-okso-3-piridinil)azo]benzoat		414-260-1	88938-37-8	R 53	R: 53 S: 61		
607-393-00-3	3-(<i>cis</i> -1-propenil)-7-amino-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilna kislina		415-750-8	106447-44-3	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
607-394-00-9	5-metilpirazin-2-karboksilna kislina		413-260-9	5521-55-1	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
607-395-00-4	Zmes: natrijevega 1-tridecil-4-alil-(2 ali 3)-sulfobutandioata in natrijevega 1-dodecil-4-alil-(2 ali 3)-sulfobutandioata		410-230-7	–	C; R34 R43 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-pentametil-4-piperidinil) 2-(4-		414-840-4	147783-69-5	N; R50-53	N R: 50/53		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	metoksibenziliden)malonat					S: 22-60-61		
607-397-00-5	Zmes: Ca salicilatov (razvejani C ₁₀₋₁₄ in C ₁₈₋₃₀ alkilirani); Ca fenatov (razvejani C ₁₀₋₁₄ in C ₁₈₋₃₀ alkilirani) in Ca sulfuriranih fenatov (razvejani C ₁₀₋₁₄ in C ₁₈₋₃₀ alkilirani)		415-930-6	–	R43	Xi R: 43 S: (2-3)6/37		
607-398-00-0	Etil N-(3-[4-(dietilamino)-5-kloro-2-metilfenilimino]-4-metil-6-okso-1,4-cikloheksadienil)karbamat		414-820-5	125630-94-6	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-399-00-6	2,2-dimetil 3-metil-3-butenil propanoat		415-610-6	104468-21-5	Xi; R38 R52-53	Xi R: 38-52/53 S: (2-3)7-61		
607-400-00-X	metil 3-[(dibutilamino) tioksometil]tio]propanoat		414-400-1	32750-89-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-401-00-5	etil 3-hidroksi-5-okso-3-cikloheksen-1-karboksilat		414-450-4	88805-65-6	Xi; R38-41 R43	Xi R: 38-41-43 S: (2-2)4-26-37/39		
607-402-00-0	metil N-(fenoksikarbonil)-L-valinat		414-500-5	153441-77-1	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-403-00-6	Zmes: bis(1S,2S,4S)-(1-benzil-4-terc-butoksikarboksamido-2-hidroksi-5-fenil)pentilamonijvega sukinata in izopropil alkohola		414-810-0	–	Xn; R48/22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 41-48/22-50/53 S: (2-2)2-26-36/39-60-61		
607-404-00-1	Zmes: [(Z)-3,7-dimetil-2,6-oktadienil]oksikarbonilpropanojske kisline; di-[(E)-3,7-dimetil-2,6-oktadienil] butandioata; di-[(Z)-3,7-dimetil-2,6-oktadienil] butandioata; [(Z)-3,7-dimetil-2,6-oktadienil] butandioata in [(E)-3,7-dimetil-2,6-oktadienil]oksikarbonilpropanojske kisline		415-190-4	–	R43	Xi R: 43 S: (2-2)4-37		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
607-405-00-7	2-heksildecil <i>p</i> -hidroksibenzoat		415-380-7	148348-12-3	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-406-00-2	kalijev 2,5-diklorobenzoat		415-700-5	–	Xn; R22 Xi; R41	Xn R: 22-41 S: (2)-26-39		
607-407-00-8	etil 2-karboksi-3-(2-tienil) propionat		415-680-8	143468-96-6	Xi; R38-41 R43	Xi R: 38-41-43 S: (2)-24-26-37/39		
607-408-00-3	kalijev N-(4-fluorofenil)glicinat		415-710-1	–	Xn; R48/22 Xi; R41 R43 R 52-53	Xn R: 41-43-48/22-52/53 S: (2)-22-26-36/37/39-61		
607-409-00-9	Zmes: (3R)-(1S)-{1 α ,2 α ,6 β -[(2S)-2-metil-1-oksobutoksi]-8 α }heksahidro-2,6-dimetil-1-naftalen)- 3,5-dihidroksiheptanojska kislina inertna biomasa iz <i>Aspergillus terreus</i>		415-840-7	–	R43 R 52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2)-36/37-61		
607-410-00-4	mono[2-(dimetilamino)etil]monohidrogen-2-(heksadec-2-enil)butandioat in/ali mono[2-(dimetilamino)etil]monohidrogen-3-(heksadec-2-enil)butandioat		415-880-5	–	Xi; R38-41 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-43-50/53 S: (2)-24-26-37/39-60-61		
607-411-00-X	oksiiranmetanol, 4-metilbenzensulfonat, (S)-		417-210-7	70987-78-9	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Xi; R41 R43 N; R51-53	T; N R: 45-41-43-51/53 S: 53-45-61		
607-412-00-5	etil 2-(1-cianocikloheksil)acetat		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	<i>trans</i> -4-fenil-L-prolin		416-020-1	96314-26-0	Sk. razmn. 3; R62 R43	Xn R: 43-62 S: (2)-22-36/37		
607-414-00-6	tris(2-etilheksil) 4,4',4''-(1,3,5-triazin-2,4,6-triiltriimino)tribenzoat		402-070-1	88122-99-0	R53	R: 53 S: 61		
607-415-00-1	poli-(metil metakrilat)-ko-(butilmetakrilat)-ko-(4-		419-590-1	–	F; R11 R43	F; Xi R: 11-43		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	akriloksibutilizopropenil- α , α -dimetilbenzil karbamat)-ko-(maleinanhidrid)					S: (2-)24-37-43		
607-416-00-7	4-(2-karboksimetil)etoksi-1-hidroksi-5-izobutiloksikarbonilamino-N-(3-dodeciloksipropil)-2-naftamid		420-730-7	–	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-418-00-8	2-etilheksil 4-aminobenzoat		420-170-3	26218-04-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-419-00-3	{3'-karboksimetil-5-[2-(3-etil-3H-benzotiazol-2-iliden)-1-metiletiliden]-4,4'-diokso-2'-tiokso-(2,5')bitiazolidiniliden-3-il}ocetna kislina		422-240-9	166596-68-5	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)26-36/37/39		
607-420-00-9	2,2-bis(hidroksimetil)butanojska kislina		424-090-1	10097-02-6	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		
607-421-00-4	cipermetrin <i>cis/trans</i> +/- 40/60 (RS)- α -ciano-3-fenoksibenzil (1RS,3RS;1RS,3SR)-3-(2,2-diklorovinil)-2,2-dimetilciklopropankarboksilat		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		
607-422-00-X	α -cipermetrin		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		
607-423-00-5	estri mekopropa in mekopropa-P		–	–	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)13-36/37-60-61		
607-424-00-0	trifloksistrobin (ISO) metilni ester (<i>E,E</i>)- α -metoksiimino-2-(((1-[3-(trifluorometil)fenil]etiliden)amino)oksi]metil)benzenocetne kisline		–	141517-21-7	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-46-60-61		
607-425-00-6	metalaksil (ISO) metil-N-(2,6-dimetilfenil)-N-(metoksiacetil)-DL-alaninat		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	dipentilni ester 1,2-benzendikarboksilne		284-032-2	84777-06-0	Sk. razmn. 2; R60-61	T; N		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	kisline, razvejane in linearene [1] <i>n</i> -pentilizopentil ftalat [2] di- <i>n</i> -pentil ftalat [3] diizopentil ftalat [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	bromoksinil heptanoat (ISO) 2,6-dibromo-4-(cianofenil) heptanoat		260-300-4	56634-95-8	Sk. razmn. 3; R63 Xn; R20/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-43-63-50/53 S: (2-3)6/37-46-60-61		
607-430-00-3	BBP benzil butil ftalat		201-622-7	85-68-7	Sk. razmn. 2; R61 Sk. razmn. 3; R62 N; R50-53	T; N R: 61-62-50/53 S: 53-45-60-61		
607-431-00-9	praletin ETOC 2-metil-4-okso-3-(prop-2- inil)ciklopent-2-en-1-il 2,2- dimetil-3-(2-metilprop-1- enil)ciklopropankarboksilat		245-387-9	23031-36-9	T; R23 Xn; R22 N; R50-53	T; N R: 22-23-50/53 S: (1/2-4)5-60-61		
607-432-00-4	S-metolaklor Zmes (S)-2-kloro- N-(2-etil-6-metilfenil)-N-(2- metoksi-1-metiletil)acetamida (80- 100 %) [1] S-metolaklor (R)-2-kloro-N-(2- etil-6-metilfenil)-N-(2-metoksi- 1-metiletil)acetamida (0-20 %) [2]		- [1] - [2]	87392-12- 9 [1] 178961- 20-1 [2]	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-2)4-37-60-61		
607-433-00-X	cipermetrin <i>cis/trans</i> +/- 80/20 (RS)- α -ciano-3-fenoksibenzil (1RS; 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2- diklorovinil)-2, 2-dimetilciklopropankarboksilat		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: (2-3)6/37/39-60-61		
607-434-00-5	mekoprop-P [1] in njegove soli (R)-2-(4-kloro-2- metilfenoksi)propionska kislina		240-539-0	16484-77-8	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-1)3-26-37/39-46-61		
607-435-00-0	2S-izopropil-5R-metil-1R- -cikloheksil 2,2-dihidroksiacetat		416-810-6	111969-64-3	Xn; R48/22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 41-48/22-51/53 S: (2-2)2-26-36/39-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
607-436-00-6	2-hidroksi-3-(2-etil-4-metilimidazol)propil neodekanoat		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-aminofenil)-2-ciano-2-propenojska kislina		417-480-6	–	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
607-438-00-7	metil 2-[(aminosulfonil)metil]benzoat		419-010-5	–	Xn; R22 Xi; R36	Xn R: 22-36 S: (2-)22-26		
607-439-00-2	metil tetrahydro-2-furankarboksilat		420-670-1	37443-42-8	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
607-440-00-8	metil 2-aminosulfonil-6-(trifluorometil)piridin-3-karboksilat		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-dodecikoksi-5-metilfenilkarbamoil)-4-hidroksi-1-naftilil]propionska kislina		421-490-6	167684-63-1	R53	R: 53 S: 57-61		
607-442-00-9	benzil [hidroksi-(4-fenilbutil)fosfinil]acetat		416-050-5	87460-09-1	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-36/39		
607-443-00-4	bis(2,4-di- <i>tert</i> -butil-6-metilfenil)etil fosfat		416-140-4	145650-60-8	R 53	R: 53 S: 61		
607-444-00-X	Zmes: <i>cis</i> -1,4-dimetilcikloheksil dibenzoata in <i>trans</i> -1,4-dimetilcikloheksil dibenzoata		416-230-3	35541-81-2	R 53	R: 53 S: 61		
607-445-00-5	železov(III) tris(4-metilbenzensulfonat)		420-960-8	77214-82-5	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)24-26-39		
607-446-00-0	metil 2-[4-(2-kloro-4-nitrofenilazo)-3-(1-oksopropil)amino]fenilaminopropionat		416-240-8	155522-12-6	R43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2-)22-24-37-61		
607-447-00-6	natrijev 4-[4-(4-hidroksifenilazo)fenilamino]-3-nitrobenzensulfonat		416-370-5	156738-27-1	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)22-24-37-61		
607-448-00-1	2,3,5,6-tetrafluorobenzojska kislina		416-800-1	652-18-6	Xi; R38-41	Xi R: 38-41 S: (2-)22-26-37/39		
607-449-00-7	Zmes: 4,4',4''-[2,4,6-		417-080-1	–	E; R2	E; Xi; N		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	trioško-1,3,5(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-triazin-1,3,5-triil]tris(metilen(3,5,5-trimetil-3,1-cikloheksandil)iminokarboniloksi-2,1-etandil(etil)amino)]trisbenzodiazonijevaga tri[bis(2-metilpropil)naftalensulfonata] in 4,4',4'',4'''-[(5,5'-(karbonilbis[imino(1,5,5-trimetil-3,1-cikloheksandil)metilen]]-2,4,6-trioško-1,3,5(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-triazin-1,1',3,3'-tetrail)tetrakis(metilen(3,5,5-trimetil-3,1-cikloheksandil)iminokarboniloksi-2,1-etandil(etil)amino)]tetrakisbenzodiazonijevaga tetra[bis(2-metilpropil)naftalensulfonata]				R43 N; R50-53	R: 2-43-50/53 S: (2)-24-35-37-60-61		
607-450-00-2	2-merkaptobenzotiazolil-(Z)-(2-aminotiazol-4-il)-2-(<i>tert</i> -butoksikarbonil)izopropoksiiminoacetat		419-040-9	89604-92-2	R 53	R: 53 S: 61		
607-451-00-8	4-{4-amino-5-hidroksi-3-[4-(2-sulfoksietilsulfonil)fenilazo]-2,7-disulfonaft-6-ilazo}-6-(3-{4-amino-5-hidroksi-3-[4-(2-sulfoksietilsulfonil)fenilazo]-2,7-disulfonaft-6-ilazo}fenilkarbonilamino)benzensulfonska kislina, natrijeva sol		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-benzil-2,6-dihidroksi-4-azaheptilen bis(2,2-dimetiloktanoat)		418-100-1	172964-15-7	R43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2)-24-37-61		
607-454-00-4	Zmes: <i>trans</i> -2-(1-metiletil)-1,3-dioksan-5-karboksilne kisline in <i>cis</i> -2-(1-metiletil)-1,3-dioksan-5-karboksilne kisline		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-kloro-6-(2,5-di		419-520-8	172890-93-6	R43	Xi		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	sulfofenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino]-2,2-dimetilpropilamino)antrakinon-2-sulfonska kislina, Na/Li sol					R: 43 S: (2)22-24-37		
607-456-00-5	heksadecilni ester 3-amino-4-klorobenzojske kisline		419-700-6	143269-74-3	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-457-00-0	tetranatrijev dihidrogen 1,1"-8,8"-[p-fenilbis(imino-{6-[4-(2-aminoetil)piperazin-1-il]}-1,3,5-triazin-4,2-diilimino)]bis(2,2'-azonaftalen-1',3,6'-trisulfonat)		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	Zmes: 2-etil (2,6-dibromo-4-{1-[3,5-dibromo-4-(2-hidroksietoksi)fenil]-1-metiletil}fenoksi)propenoata; 2,2'-dietil [4,4'-bis(2,6-dibromofenoksi)-1-metiletiliden] dipropenoata in 2,2'-[(1-metiletiliden)bis[(2,6-dibromo-4,1-fenilen)oksi]etanola]		420-850-1	–	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-459-00-1	izopentil 4-{2-[5-ciano-1,2,3,6-tetrahidro-1-(2-izopropoksietoksi-karbonilmetil)-4-metil-2,6-diookso-3-piridiliden]hidrazino}benzoat		418-930-4	–	R 53	R: 53 S: 61		
607-460-00-7	3-trideciloksipropilamonijev 9-oktadekenoat		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	Zmes: pentanatrijevega 2-(4-{3-metil-4-[6-sulfonato-4-(2-sulfonato)fenilazo]naftalen-1-ilazo}fenilamino)-6-[3-(2-sulfatoetansulfoni)fenilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino)benzen-1,4-disulfonata in pentanatrijevega 2-(4-{3-metil-4-[7-sulfonato-4-(2-sulfonato		421-160-1	–	R 52-53	R: 52/53 S: 61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	fenilazo)naftalen-1-ilazo] fenilamino)-6-[3-(2-sulfatoetansulfonil)fenilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino)benzen-1,4-disulfonata							
607-462-00-8	Zmes: 1-heksil acetata; 2-metil-1-pentil acetata; 3-metil-1-pentil acetata; 4-metil-1-pentil acetata in drugih mešanih linearnih in razvejanih C ₆ -alkil acetatov		421-230-1	88230-35-7	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-463-00-3	3-(fenotiazin-10-il)propionska kislina		421-260-5	362-03-8	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24/25-61		
607-464-00-9	Zmes: 1- etil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-kloro- 4-oksokolin-3-karboksilne kisline in 1-etil-6-fluoro-1,4- dihidro-5-kloro-4-oksokolin-3- karboksilne kisline		421-280-4	68077-26-9	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-465-00-4	tris(2-hidroksietil)amonijev 7-{4-[4-(2-cianoamino-4-hidroksi-6-oksidoipirimidin-5-ilazo)benzamido]-2-etoksifenilazo)naftalen-1,3-disulfonat		421-440-3	–	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
607-466-00-X	Zmes: fenil 1-{1-[2-kloro-5-(heksadeciloksikarbonil)fenilkarbamoil]-3,3-dimetil-2-oksobutil}-1H-2,3,3a,7a-tetrahidrobenzotriazol-5-karboksilata; fenil 2-{1-[2-kloro-5-(heksadeciloksikarbonil)fenilkarbamoil]-3,3-dimetil-2-oksobutil}-1H-2,3,3a,7a-tetrahidrobenzotriazol-5-karboksilata in fenil 3-{1-[2-kloro-5-(heksadeciloksikarbonil)fenilkarbamoil]-3,3-dimetil-2-oksobutil}-1H-2,3,3a,7a-tetrahidrobenzotriazol-5-karboksilata		421-480-1	–	N; R51-53	N R: 51/53 S: 37/39-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
607-467-00-5	1,1,3,3-tetrabutyl-1,3-dinitroksidikaprilat		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	Zmes: mononatrijevega 4-[[4-(5-sulfonato-2-metoksifenilamino)-6-kloro-1,3,5-triazin-2-il]amino]-2-[[1,4-dimetil-6-oksido-2-okso-5-sulfonatometil-1,2-dihidropiridin-3-il]azo]benzensulfonata; dinatrijevega 4-[[4-(5-sulfonato-2-metoksifenilamino)-6-kloro-1,3,5-triazin-2-il]amino]-2-[[1,4-dimetil-6-oksido-2-okso-5-sulfonatometil-1,2-dihidropiridin-3-il]azo]benzensulfonata; trinatrijevega 4-[[4-(5-sulfonato-2-metoksifenilamino)-6-kloro-1,3,5-triazin-2-il]amino]-2-[[1,4-dimetil-6-oksido-2-okso-5-sulfonatometil-1,2-dihidropiridin-3-il]azo]benzensulfonata in tetranatrijevega 4-[[4-(5-sulfonato-2-metoksifenilamino)-6-kloro-1,3,5-triazin-2-il]amino]-2-[[1,4-dimetil-6-oksido-2-okso-5-sulfonatometil-1,2-dihidropiridin-3-il]azo]benzensulfonata		419-450-8	–	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
607-469-00-6	dinatrijev 7-[[4,6-bis(3-dietilaminopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-4-hidroksi-3-[[4-(4-sulfonatofenilazo)fenilazo]-2-naftalen sulfonat		419-460-2	120029-06-3	R52-53	R: 52/53 S: 61		
607-470-00-1	kalijev natrijev 6,13-dikloro-3,10-bis(2-[[4-[3-(2-hidroksisulfoniloksetansulfonil)fenilamino]-6-(2,5-disulfonatofenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino]etilamino)benzo[5,6]		414-100-0	–	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)39-22-26-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	[1,4]oksazino[2,3-b]fenoksazin-4,1,1-disulfonat							
607-472-00-2	amonijev železov(III) trimetilendiamintetraacetat hemihidrat		400-660-3	111687-36-6	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-474-00-3	{4-[4-(4-dimetilaminobenzilidenil)]-3-metil-5-okso-2-pirazolinil]benzojska kislina		410-430-4	117573-89-4	R53	R: 53 S: 61		
607-475-00-9	Zmes (50/50): tetranatrijevega 7-(4-{4-kloro-6-[metil(3-sulfonatofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-ilamino]-2-ureidofenilazo}naftalen-1,3,6-trisulfonata in tetranatrijevega 7-(4-{4-kloro-6-[metil(4-sulfonatofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-ilamino]-2-ureidofenilazo}naftalen-1,3,6-trisulfonata		412-940-2	148878-18-6	R43	Xi R: 43 S: (2)22-24-37		
607-476-00-4	trinatrijev N,N-bis(karboksimetil)-β-alanin		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	tetrametilamonijev hidrobenzoat		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	heksadecil 4-kloro-3-[2-(5,5-dimetil-2,4-dikso-1,3-oksazolidin-3-il)-4,4-dimetil-3-oksopentamido]benzoat		418-550-9	168689-49-4	R53	R: 53 S: 61		
607-480-00-6	di-C _{7,11} -razvejani in linearni alkilestri 1,2-benzendikarboksilne kisline		271-084-6	68515-42-4	Sk. razmn. 2; R61 Sk. razmn. 3; R62	T R: 61-62 S: 53-45		
607-487-00-4	Zmes: dinatrijevega 4-(3-etoksikarbonil-4-{5-[3-etoksikarbonil-5-hidroksi-1-(4-sulfonatofenil)pirazol-4-il]penta-2,4-dieniliden}-4,5-dihidro-5-oksopirazol-1-il)benzensulfonata in		402-660-9	–	Sk. razmn. 2; R61 R52-53	T R: 61-52/53 S: 53-45-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	trinitrijevga 4-(3-etoksikarbonil-4-{5-[3-etoksikarbonil-5-oksido-1-(4-sulfonatofenil)pirazol-4-il]penta-2,4-dieniliden}-4,5-dihidro-5-okso-1,2,4-triazol-1-il)benzensulfonata							
607-488-00-X	etil (2-acetilamino-5-fluoro-4-izotiocianatofenoksij)acetat		414-210-9	147379-38-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-489-00-5	Zmes: 2-etilheksil linolenata, linoleata in oleata; 2-etilheksil epoksioleata; 2-etilheksil diepoksilinoleata in 2-etilheksil triepoksilinoleata		414-890-7	71302-79-9	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
607-490-00-0	N-[2-hidroksi-3-(C ₁₂₋₁₆ -alkiloksi)propil]-N-metil glicinat		415-060-7	–	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)24-26-37/39		
607-492-00-1	2-[1-(3'-3'-dimetil-1'-cikloheksil)etoksi]-2-metilpropil propanoat		415-490-5	141773-73-1	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-493-00-7	metil (3aR,4R,7aR)-2-metil-4-(1S,2R,3-triacetoksipropil)-3a,7a-dihidro-4H-pirano[3,4-d] oksazol-6-karboksilat		415-670-3	78850-37-0	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
607-494-00-2	bis(2-etilheksil)oktilfosfonat		417-170-0	52894-02-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-495-00-8	natrijev 4-sulfofenil-6-[(1-oksononil)amino]heksanoat		417-550-6	168151-92-6	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
607-496-00-3	2,2'-metilenbis(4,6-di-terc-butilfenil)-2-etilheksil fosfit		418-310-3	126050-54-2	R53	R: 53 S: 61		
607-497-00-9	cerijev oksid izostearat		419-760-3	–	R53	R: 53 S: 61		
607-498-00-4	(E)-3,7-dimetil-2,6-oktadienilheksadekanoat		421-370-3	3681-73-0	Xi; R38 R53	Xi R: 38-53 S: (2-)37-61		
607-499-00-X	bis(dimetil-(2-hidroksietil)amonijev) 1,2-etandil-bis(2-heksadecenilsukcinat)		421-660-1	–	Xi; R41 R43 N; R51-53	Xi; N R: 41-43-51/53 S: (2-)24-26-37/39-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
607-500-00-3	kalcijev 2,2-bis [(5-tetrapropilen-2- hidroksi)fenil]etanoat		421-670-4	–	Xi; R38 N; R50-53	Xi; N R: 38-50/53 S: (2-3)7-60-61		
607-501-00-9	Zmes: trifenilfosfata in terciarnih butiliranih fenilnih derivatov		421-820-9	–	R53	R: 53 S: 61		
607-502-00-4	(N-benzil-N,N,tri-butil)amonijev 4-dodecilbenzensulfonat		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> -propil-2,4,6- trioško-1,3,5,2,4,6- trioksatrisfosforin		422-210-5	68957-94-8	C; R34	C R: 34 S: (1/2-)26- 36/37/39-45		
607-505-00-0	pentanatrijev 7-(4-{4- [5-amino-4-sulfonato-2-(4- [[2-(sulfonatoetoksi)sulfonil]fenilazo]fenilamino)-6-kloro- 1,3,5-triazin-2-il]amino-2- ureido]fenilazo]naftalen-1,3,6- trisulfonat		422-930-1	171599-84-1	R52-53	R: 52/53 S: 22-61		
607-506-00-6	Zmes: stroncijevga (4-kloro-2- [[4,5-dihidro-3- metil-5-okso-1-(3-sulfonatofenil)-1 H-pirazol-4-il]azo]-5-metil) benzensulfonata in dinatrijevega (4-kloro-2-[[4,5- dihidro- 3-metil-5-okso-1- (3-sulfonatofenil)-1H-pirazol-4-il]azo]-5-metil)benzensulfonata		422-970-8	136248-04-9	N; R51-53	N R: 51/53 S: 22-61		
607-507-00-1	kalijev, natrijev 2,4-diamino- 3-[4-(2-sulfonatoetoksisulfonil) fenilazo]-5-[4-(2- sulfonatoetoksisulfonil)-2- sulfonatofenilazo]-benzensulfonat		422-980-2	187026-95-5	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		
607-508-00-7	dinatrijev 3,3'-(iminobis [sulfoni]-4,1-fenilen-(5-hidroksi- 3-metilpirazol-1,4-dil)azo- 4,1-fenilensulfonilimino- (4-amino-6-hidroksipirimidin-2,5-		423-110-4	–	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	diil)azo-4,1-fenilensulfonilimino(4-amino-6-hidroksipirimidin-2,5-diil)azo]bis(benzensulfonat)}							
607-512-00-9	trinatrijev 2,4-diamino-3,5-bis[4-(2-sulfonatoetoksi)sulfonil]fenilazo]benzensulfonat		423-970-0	182926-43-8	R52-53	R: 52/53 S: 22-61		
607-513-00-4	Zmes: trinatrijevega 4-benzoilamino-6-(6-etensulfonil-1-sulfatonaftalen-2-ilazo)-5-hidroksinaftalen-2,7-disulfonata; natrijevega 5-(benzoilamino)-4-hidroksi-3-[(1-sulfo-6-[[2-(sulfooksietil)sulfonil]-2-naftil]azo]naftalen-2,7-disulfonata in 5-(benzoilamino)-4-hidroksi-3-[(1-sulfo-6-[[2-(sulfooksietil)sulfonil]-2-naftil]azo]naftalen-2,7-disulfonske kisline		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	Zmes: dinatrijevega heksildifenil etra disulfonata in dinatrijevega diheksildifenil etra disulfonata		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(trifluoroacetyl)-S,S'-bis-L-homocistein		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-(acetilto)benzenpropanojska kislina		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	kartap 1,3-bis(karbamoilto)-2-(dimetilamino)propan		–	15263-53-3	N: R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-527-00-0	Zmes: 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-tridekafluorooktil)-12-(1''H,1''H,2''H,2''H-tridekafluorooktil)dodekandioata; 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-		423-180-6	–	Xn: R48/22	Xn R: 48/22 S: (2-)36		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	tridekafluorooktil)-12-(1''H,1''H,2''H,2''H-heptadekafluorodecil)dodekandioata; 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-tridekafluorooktil)-12-(1''H,1''H,2''H,2''H-heheikosafuorododecil)dodekandioata; 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-tridekafluorooktil)-12-(1''H,1''H,2''H,2''H-pentakosafuorotetradecil)dodekandioata; 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-heptadekafluorodecil)-12-(1''H,1''H,2''H,2''H-heptadekafluorodecil)dodecandioata in 1-(1'H,1'H,2'H,2'H-heptadekafluorodecil)-12-(1''H,1''H,2''H,2''H-heheikosafuorododecil)dodekandioata							
608-031-00-7	2-benzil-2-metil-3-butenitril		407-870-4	97384-48-0	Xn; R22 R 52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2)-61		
608-033-00-8	N-butil-3-(2-kloro-4-nitrofenilhidrazono)-1-ciano-2-metilprop-1-en-1,3-dikarboksimid		407-970-8	75511-91-0	R43 R 52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2)-24-37-61		
608-034-00-3	klorfenapir 4-bromo-2-(4-klorofenil)-1-etoksimetil-5-trifluorometilpirol-3-karbonitril		–	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-acetil-5-metilfenil)amino]-2,6-diklorobenzenacetnitril		419-290-9	–	R43 R53	Xi R: 43-53 S: (2)-24-37-61		
608-036-00-4	3-(2-{4-[2-(4-ciano-fenil)vinil]fenil}vinil)benzonitril		419-060-8	79026-02-1	R 53	R: 53 S: 61		
608-037-00-X	Zmes: (E)-2,1,2-tridekadienitrila;		422-190-8	124071-40-5	N; R50-53	N R: 50/53		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	(E)-3,12-tridekadiennitrila in (Z)-3,12-tridekadiennitrila					S: 60-61		
608-038-00-5	4-fenil-2,2,4-trimetilbutannitril		422-580-8	75490-39-0	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-6)1		
608-039-00-0	2-fenilheksannitril		423-460-8	3508-98-3	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-2)3-60-61		
608-040-00-6	4,4'-ditobis(5-amino-1-[2,6-dikloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-karbonitril)		423-490-1	130755-46-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
608-041-00-1	4'-[(2-butil-4-okso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil](1,1'-bifenil)-2-karbonitril		423-500-4	138401-24-8	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
608-043-00-2	3-(cis-3-hekseniloksi)propannitril		415-220-6	142653-61-0	T; R23 Xn; R22 N; R50-53	T; N R: 22-23-50/53 S: (1/2-1)3-36/37-45-60-61		
609-064-00-X	mezotriton 2-[4-(metilsulfoni)-2-nitrobenzoil]-1,3-cikloheksandion		–	104206-82-8	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
609-066-00-0	litijev natrijev 3-amino-10-{4-(10-amino-6,13-dikloro-4,11-disulfonatobenzo[5,6][1,4]oksazino[2,3-b]fenoksažin-3-ilamino)-6-[metil(2-sulfonatoetil)amino]-1,3,5-triazin-2-ilamino)-6,13-diklorobenzo[5,6][1,4]oksazino[2,3-b]fenoksažin-4,11-disulfonat		418-870-9	154212-58-5	Xn; R20/21/22-68/20/21/22	Xn R: 20/21/22-68/20/21/22 S: (2-3)6/37		
609-067-00-6	kalijev in natrijev 4-(3-aminopropilamino)-2,6-bis[3-(4-metoksi-2-sulfofenilazo)-4-hidroksi-2-sulfo-7-naftilamino]-1,3,5-triazin		416-280-6	156769-97-0	R43	Xi R: 43 S: (2-2)2-24-37		
609-068-00-1	mošusov ksilen 5- <i>tert</i> -Butil-2,4,6-trinitro- <i>m</i> -ksilen		201-329-4	81-15-2	Sk. rakot. 3; R40 E; R2 N; R50-53	E; Xn; N R: 2-40-50/53 S: (2-3)6/37-46-60-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
609-070-00-2	2-(1,1,2,3,3,3-heksafluoropropoksi)-1,4-dikloro-5-nitrobenzen		415-580-4	130841-23-5	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2)-36/37/39-60-61		
609-071-00-8	Zmes: 2-metilsulfanil-4,6-bis(2-hidroksi-4-metoksifenil)-1,3,5-triazina in 2-(4,6-bismetilsulfanil-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoksifenola		423-520-3	156137-33-6	R43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
611-099-00-0	[metilenbis(4,1-fenilenazo)[1-[3-(dimetilamino)propil]-1,2-dihidro-6-hidroksi-4-metil-2-oksopiridin-5,3-dil)]-1,1'-dipiridinijev diklorid dihidroklorid		401-500-5	–	Sk. rakot. 2; R45 N; R51-53	T; N R: 45-51/53 S: 53-45-61		
611-100-00-4	kalijev natrijev 3,3'-(3(ali 4)-metil-1,2-fenilenbis[imino(6-kloro)-1,3,5-triazin-4,2-dilimino(2-acetamido-5-metoksi)-4,1-fenilenazo] dinaftalen-1,5-disulfonat		403-810-6	140876-13-7	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2)-26-39		
611-101-00-X	2'-(3-ciano-5-formil-4-kloro-2-tienil)azo-5'-dietilaminoacetanilid		405-200-5	104366-25-8	R43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
611-103-00-0	trinatrijev [1-(3-karboksilato-2-oksido-5-sulfonatofenilazo)-5-hidroksi-7-sulfonatonaftalen-2-amido]nikel(II)		407-110-1	–	Xi; R41 R43 N; R51-53	Xi; N R: 41-43-51/53 S: (2)-24-26-37/39-61		
611-104-00-6	Zmes: trinatrijevega [2,4(ali 2,6 ali 4,6)-bis(3,5-dinitro-2-oksido-5-hidroksifenolato)-5-(3,5-dinitro-2-oksido-5-hidroksi-4(ali 2 ali 6)-[4-(4-nitro-2-sulfonatoanilino)fenilazo]fenolato]ferata(1-); trinatrijevega bis[2,4(ali 2,6 ali 4,6)-bis(3,5-dinitro-2-oksido-5-hidroksifenolato)ferata(1-); trinatrijevega [2,4(ali 2,6 ali 4,6)-		406-870-1	–	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2)-24-37-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	bis(3,5-dinitro-2-oksido-fenilazo)-5-hidroksifenolato] [2(ali 4 ali 6)-(3,5-dinitro-2-oksido-fenilazo)-5-hidroksi-4(ali 2 ali 6)-(4-nitro-2-sulfonatofenilazo)-fenolato]ferata(1-); trinatrijevega [2,4(ali 2,6 ali 4,6)-bis(3,5-dinitro-2-oksido-fenilazo)-5-hidroksifenolato][2(ali 4 ali 6)-(3,5-dinitro-2-oksido-fenilazo)-5-hidroksi-4(ali 2 ali 6)-(3-sulfonatofenilazo)fenolato]ferata(1-) in dinatrijevega 3,3'-[2,4-dihidroksi-1,3(ali 1,5 ali 3,5)-fenilendiazol]dibenzensulfonata							
611-105-00-1	natrijev 4-[6-(N-erlanilino)-4-kloro-1,3,5-triazin-2-ilamino]-2-[5-hidroksi-1-(2-klorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-ilazo]benzensulfonat		407-800-2	136213-75-7	R43 N; R51-53	Xi: N R: 43-51/53 S: (2)-22-24-37-61		
611-106-00-7	heksanatrijev 4,4'-dihidroksi-3,3'-bis[2-sulfonato-4-(4-sulfonatofenilazo)fenilazo]-7,7'-[p-fenilenbis[imino(6-kloro-1,3,5-triazin-4,2-dil)imino]]dinaftalen-2-sulfonat		410-180-6	–	Xi: R41	Xi R: 41 S: (2)-26-39		
611-107-00-2	kalijev natrijev 4-{4-kloro-6-[3,6-disulfonato-7-(5,8-disulfonatonaftalen-2-ilazo)-8-hidroksinaftalen-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino)-5-hidroksi-6-[4-(2-sulfatoetansulfonil)-fenilazo]naftalen-1,7-disulfonat		412-490-7	–	R43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
611-108-00-8	dinatrijev 5-[(4-[(4-kloro-3-sulfonatofenil)azo]-1-naftil)azo]-8-(fenilamino)-1-naftalensulfonat		413-600-6	6527-62-4	R 52-53	R: 52/53 S: 61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
611-109-00-3	reakcijski produkti bakrovega(II) sulfata in tetranatrijevega 2,4-bis[6-(2-metoksi-5-sulfonatofenilazo)-5-hidroksi-6-(2-hidroksietilamino)-1,3,5-triazina (2: 1)]		407-710-3	–	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
611-110-00-9	tetranatrijev/litijev 4,4'-bis(8-amino-3,6-disulfonato-1-naftol-2-ilazo)-3-metilazobenzen		408-210-8	124605-82-9	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-28-37-61		
611-111-00-4	dinatrijev 2-[(4-(2-kloroetil-sulfonil)fenil)-[(2-hidroksi-5-sulfo-3-(3-{2-[2-(sulfooks)etilsulfonil]etilazo)-4-sulfobenzoato(3-)kuprat(1-)		414-230-8	–	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-112-00-X	tetranatrijev 4-hidroksi-5-{4-[3-(2-sulfatoetansulfonil)fenilamino]-6-morfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-ilamino}-3-(1-sulfonatonaftalen-2-ilazo)naftalen-2,7-disulfonat		413-070-6	–	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-113-00-5	litijev natrijev {2-[(5-{(2,5-diklorofenil)azo]-2-hidroksifenil)metilenamino]benzoato(2-)}{2-[(1-fenil-4,5-dihidro-3-metil-5-okso-1H-pirazol-4-il)azo]-5-sulfobenzoato(3-)}kromat(2-)		414-280-0	149626-00-6	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24/25-61		
611-114-00-0	litijev natrijev {4-[(5-kloro-2-hidroksifenil)azo]-2,4-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-onato(2-)]3-[[4,5-dihidro-3-metil-1-(4H-pirazol-4-il)azo]-4-hidroksi-5-nitrobenzensulfonato(3-)]kromat(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	trilijev bis(4-[(4-dietilamino-2-hidroksifenil)azo]-3-hidroksi-1-naftalsulfonato(3-))kromat(3-)		414-290-5	149564-65-8	Xn; R22 R 52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)22-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
611-116-00-1	Zmes: trinitrjevega 5-(4-kloro-6-[2-(5-ciano-2,6-dikloropirimidin-4-ilamino)propilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-hidroksi-3-(1-sulfonatonaftalen-2-ilazo)naftalen-2,7-disulfonata; trinitrjevega 5-(4-kloro-6-[2-(5-ciano-2,6-dikloropirimidin-4-ilamino)-1-metil-etilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-hidroksi-3-(1-sulfonatonaftalen-2-ilazo)naftalen-2,7-disulfonata; trinitrjevega 5-(4-kloro-6-[2-(5-ciano-4,6-dikloropirimidin-2-ilamino)propilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-hidroksi-3-(1-sulfonatonaftalen-2-ilazo)naftalen-2,7-disulfonata in trinitrjevega 5-(4-kloro-6-[2-(5-ciano-4,6-dikloropirimidin-2-ilamino)-1-metil-etilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-hidroksi-3-(1-sulfonatonaftalen-2-ilazo)naftalen-2,7-disulfonata		414-620-8	–	Xi; R41 R43	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-aminokarbonil-1-etil-6-hidroksi-4-metilpripid-2-on-5-ilazo)fenil-2-ilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan, litijeva-, natrijeva sol		415-100-3	149850-29-3	R43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
611-118-00-2	natrijev 1,2-bis(4-[4-(4-sulfofenilazo)-2-sulfofenilazo]-2-ureidofenilamino)-6-fluoro-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan, natrijeva sol		413-990-8	149850-31-7	R43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
611-119-00-8	terranatrijev 4-[4-kloro-6-(4-metil-2-sulfofenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino]-6-(4,5-dimetil-2-sulfofenilazo)-5-hidroksinaftalen-2,7-disulfonat		415-400-4	148878-22-2	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2)-22-24-26-37/39		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
611-120-00-3	5-(4-{5-amino-2-[4-(2-sulfoksetilsulfonil)fenilazo]-4-sulfofenilamino}-6-kloro-1,3,5-triazin-2-ilamino)-4-hidroksi-3-(1-sulfonafalen-2-ilazo)-naftalen-2,7-disulfonska kislina, natrijeva sol		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	glavna komponenta 6 (izomer): asim. 1: 2 Cr(III) kompleksi: A: 3-hidroksi-4-(2-hidroksinaftalen-1-ilazo)naftalen-1-sulfonska kislina, Na-sol in B: 1-[2-hidroksi-5-(4-metoksifenilazo)fenilazo]naftalen-2-ol; glavna komponenta 8 (izomer): asim. 1: 2 Cr kompleksi: A: 3-hidroksi-4-(2-hidroksinaftalen-1-ilazo)naftalen-1-sulfonska kislina, Na sol in B: 1-[2-hidroksi-5-(4-metoksifenilazo)fenilazo]naftalen-2-ol		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	heksanatrijev {di[N-(3-{4-[5-(5-amino-1-fenil-3-metilpirazol-4-ilazo)-2,4-disulfoanilino]-6-kloro-1,3,5-triazin-2-ilamino}fenil)-sulfamoil]}(disulfo)-ftalcianinat}nikelj		417-250-5	151436-99-6	Xi; R41 R43	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-aminopropilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino]-4-hidroksi-2,7-disulfonafalen-3-il}azo)fenilamino]-1,3,5-triazin-6-ilamino}propildietilamonijev laktat		424-310-4	178452-66-9	Xi; R41	Xi R:41 S: (2)-26-39		
611-124-00-5	Zmes: pentanatrijevega 5-amino-3-(5-{4-kloro-6-[4-(2-sulfoksetoksulfonato)fenilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino}-2-sulfonatofenilazo)-6-[5-(2,3-dibromopropionilamino)-2-sulfonatofenilazo]-4-hidroksinaftalen-2,7-disulfonata;		424-320-9	180778-23-8	Xi; R41 N: R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2)-26-39-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	pentanatrijevega 5-amino-6-[5-(2-bromoakrililamino)-2-sulfonatofenilazo]-3-(5-{4-kloro-6-[4-(2-sulfoksetoksulfonatofenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino]-2-sulfonatofenilazo}-4-hidroksinaftalen-2,7-disulfonata in tetranatrijevega 5-amino-3-(5-{4-kloro-6-[4-(vinilsulfonil)fenilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino]-2-sulfonatofenilazo}-6-[5-(2,3-dibromopropionilamino)-2-sulfonatofenilazo]-4-hidroksinaftalen-2,7-disulfonata							
611-125-00-0	Zmes: dinatrijevega 6-[4,5-dihidro-3-karboksi-5-okso-4-(sulfonatofenil)pirazolin-4-ilazo]-3-[2-oksid-4-(etensulfonil)-5-metoksifenilazo]-4-oksido-2-sulfonato bakrovega(II) kompleksa in dinatrijevega 6-[4,5-dihidro-3-karboksi-5-okso-4-(sulfonatofenil)pirazolin-4-ilazo]-3-[2-oksid-4-(2-hidroksietilsulfonil)-5-metoksifenilazo]-4-oksido-2-sulfonato bakrovega(II) kompleksa		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-amino-6-fenilamino)fenilazo]-1,3-dimetil-3H-imidazolijev)-4-dimetilamino-1,3,5-triazin, diklorid		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	pentanatrijev 4-amino-6-{5-[4-(2-etilfenilamino)-6-(2-sulfatoetansulfonil)-1,3,5-triazin-2-ilamino]-2-sulfonatofenilazo}-5-hidroksi-3-[4-(2-sulfatoetansulfonil)fenilazo]naftalen-2,7-disulfonat		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		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
611-128-00-7	N,N'-bis(6-kloro-4-[6-(4-vinilsulfonilfenilazo)-5-hidroksi-2,7-disulfonaf-4-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il)-N-(2-hidroksietil)etan-1,2-diamin, natrijeva sol		419-500-9	171599-85-2	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)22-24-26-37/39		
611-129-00-2	Zmes: 5-((4-[(7-amino-1-hidroksi-3-sulfo-2-naftil)azo]-2,5-dietoksifenil)azo)-2-[[3-(fosfonofenil)azo]benzojske kisline in 5-((4-[(7-amino-1-hidroksi-3-sulfo-2-naftil)azo]-2,5-dietoksifenil)azo)-3-[(3-fosfonofenil)azo]benzojske kisline		418-230-9	163879-69-4	E; R2 Sk. razmn. 3; R62 Xn; R48/22 R43 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	tetraamonijev 2-{6-[7-(2-karboksilatofenilazo)-8-hidroksi-3,6-disulfonato-1-naftilamino]-4-hidroksi-1,3,5-triazin-2-ilamino}benzoat		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-Hidroksi-3-(2-klorofenil)karbamoil-1-naftilazo]-7-[2-hidroksi-3-(3-metilfenil)karbamoil-1-naftilazo]fluoren-9-on		420-580-2	–	Sk. razmn. 2; R61 R 53	T R: 61-53 S: 53-45-61		
611-132-00-9	pentanatrijev bis{7-[4-(1-butil-5-ciano-1,2-dihidro-2-hidroksi-4-metil-6-okso-3-piridilazo)fenilsulfonilamino]-5'-nitro-3,3'-disulfonatonaftalen-2-azobenzen-1,2'-diolato}kromat(III)		419-210-2	–	Xi; R41 R 52-53	Xi; R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		
611-133-00-4	produkt procesa železovega kompleksa azo barvila, dobljen s spajanjem zmesi diazotiranega 2-amino-1-hidroksibenzen-4-sulfanilida in 2-amino-1-hidroksibenzen-4-sulfonamida z resorcinom,		419-260-5	–	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	dobljena zmes se naknadno spaja z zmesjo diazotirane 3-aminobenzen-1-sulfonske kisline (metanilna kislina) in 4'-amino-4-nitro-1,1'-difenilamin-2-sulfonske kisline ter nazadnje tvorba kompleksa z natrijevim kloroferatom							
611-134-00-X	trinitrijev 2-[α -(2-hidroksi-3-(4-kloro-6-[4-(2,3-dibromopropionilamino)-2-sulfonatofenilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino)-5-sulfonatofenilazo)-benzilidenhidrazino]-4-sulfonatobenzoat, bakrov kompleks		423-770-3	–	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2)-22-26-39-61		
611-135-00-5	reakcijski produkt 2-[(4-amino-2-ureidofenilazo)-5-[[2-(sulfoksi)etil]sulfonil]]benzensulfonske kisline z 2,4,6-trifluoropirimidinom in delna hidroliza ustreznega vinilsulfonil derivata, mešane kalijeve/natrijeve soli		424-250-9	–	Xi; R41 R52-53	Xi; R: 41-52/53 S: (2)-26-39-61		
611-136-00-0	2-(4-(2-amoniopropilamino)-6-[4-hidroksi-3-(5-metil-2-metoksi-4-sulfamoilfenilazo)-2-sulfonatonaft-7-ilamino]-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-aminopropil format		424-260-3	–	Sk. razmn. 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- <i>tert</i> -butil-3-tridecil-7,7a-dihidro-7-kloro-1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazol		419-870-1	159038-16-1	R 53	R: 53 S: 61		
611-138-00-1	2-(4-aminofenil)-6- <i>tert</i> -butil-1H-pirazolo[1,5-b][1,2,4]triazol		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	azafenidin		–	68049-83-2	T; R48/22 Sk. razmn. 2; R61 Sk. razmn. 3; R62 N; R50-53	T; N R: 61-48/22-62-50/53 S: 53-45-60-61	C $\geq$ 0,025 %; N; R50/53 0,0025 % $\leq$ C < 0,025 %; N; R51/53 0,00025 % $\leq$ C < 0,0025 %; R52/53	
612-184-00-5	6'-(dibutilamino)-3'-metil-2'-(fenilamino)spiro [izobenzofura		403-830-5	89331-94-2	R 52-53	R: 52/53		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	n-1(3H),9-(9H)-ksanten]-3-on					S: 61		
612-185-00-0	1-(3-{4-[(heptadekafluoronil)oksi]benzamido}propil)-N,N,N-trimetilamonijev jodid		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-hidroksi-8-metil-5-fenilfenazin-3-iliden)dimetilamonijev] sulfat		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-trifluoroanilin		407-170-9	3862-73-5	Xn; R21/22-48/22 Xi; R38-41 X; 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-fluoren-9-iliden)bis(2-kloroanilin)		407-560-9	107934-68-9	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
612-189-00-2	4-amino-2-(aminometil)fenol dihidroklorid		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'-metilenbis(2-izopropil-6-metilanilin)		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	polimer alilamin hidroklorida		415-050-2	71550-12-4	Xn; R22 R43	Xn; R: 22-43 S: (2-)36/37		
612-192-00-9	2-Izopropil-4-(N-metil)aminometiltiazol		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-metilaminometilfenilamin		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-hidroksi-3-((2-hidroksietil)-2-[(1-oksoetradecil)amino]etil)amino-N,N,N-trimetil-1-propanamonijev klorid		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[tributil-4-(metilbenzil)amonijev] 1,5-naftalendisulfonat		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		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
612-196-00-0	4-kloro- <i>o</i> -toluidin [1] 4-kloro- <i>o</i> -toluidin hidroklorid [2]	E	202-441-6 [1] 221-627-8 [2]	95-69-2 [1] 3165-93-3 [2]	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 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-trimetilanilin [1] 2,4,5-trimetilanilin hidroklorid [2]	E	205-282-0 [1] - [2]	137-17-7 [1] 21436-97-5 [2]	Sk. rakot. 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'-tiodianilin in njegove soli	E	205-370-9	139-65-1	Sk. rakot. 2; R45 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 45-22-51/53 S: 53-45-61		
612-199-00-7	4,4'-oksidianilin in njegove soli <i>p</i> -aminofenil eter	E	202-977-0	101-80-4	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 2; R46 Sk. razmn. 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-diaminoanizol 4-metoksi- <i>m</i> -fenilendiamin [1] 2,4-diaminoanizol sulfat [2]		210-406-1 [1] 254-323-9 [2]	615-05-4 [1] 39156-41-7 [2]	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 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'-tetrametil-4,4'-metilendianilin		202-959-2	101-61-1	Sk. rakot. 2; R45 N; R50-53	T; N R: 45-50/53 S: 53-45-60-61		
612-202-00-1	3,4-dikloroanilin		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. Basic Violet 3 4-[4,4'-bis(dimetilamino)benzohidriliden]cikloheksa-2,5-dien-1-iliden]dimetilamonijev klorid		208-953-6	548-62-9	Sk. rakot. 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. Basic Violet 3 z $\geq 0,1$ % Michlerjevega ketona (EC številka 202-027-5)	E	208-953-6	548-62-9	Sk. rakot. 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	famoksadon 3-Anilino-5-metil-5-(4-fenoksifenil)-1,3-oksazolidin-2,4-dion		-	131807-57-3	Xn; R48/22 N; R50-53	Xn; N R: 48/22-50/53 S: (2-)46-60-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
612-209-00-X	6-metoksi- <i>m</i> -toluidin <i>p</i> -krezidin	E	204-419-1	120-71-8	Sk. rakot. 2; R45 Xn; R22	T R: 45-22 S: 53-45		
612-210-00-5	5-nitro- <i>o</i> -toluidin [1] 5-nitro- <i>o</i> -toluidin hidroklorid [2]		202-765-8 [1] 256-960-8 [2]	99-55-8 [1] 51085-52-0 [2]	Sk. rakot. 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-[(benzotriazol-1-il)metil]- 4-karboksibenzensulfonamid		416-470-9	–	Xi; R36 N; R51-53	Xi; N R: 36-51/53 S: (2-26-61		
612-212-00-6	4-trifluorometil-2,6-dikloroanilin		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	izobutiliden-[2-(2-izopropil- 4,4-dimetiloksazolidin-3-il)- 1,1-dimetil]amin		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-difeniletetil)- <i>N,N</i> - difenilbenzenamin		421-390-2	89114-90-9	R 53	R: 53 S: 61		
612-215-00-2	3-kloro-2-(izopropil)anilin		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-metoksi-2-propilamin		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-dimetilperhidropirimidin- 2-on- α -(4-trifluorometilstilil)- α -(4-trifluorometil) cinamilidenhidrazon		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-naftilmetil)kinolinjev klorid		406-220-7	65322-65-8	Sk. rakot. 3; R40 Sk. mutag. 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	Zmes: 5-(<i>N</i> - metilperfluorooktilsulfonamido) metil-3-oktadecil-1,3- oksazolidin-2-ona in 5-(<i>N</i> -		413-640-4	–	Xn; R48/22 N; R50-53	Xn; N R: 48/22-50/53 S: (2-36-60-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	metilperfluoroheptil-sulfonamido) metil-3-oktadecil-1,3-oksazolidin-2-ona							
613-184-00-8	nitrilotrietenamoniopropan-2-ol 2-etilheksanoat		413-670-8	–	Xi; R36 R 43	Xi R: 36-43 S: (2)-24-26-37		
613-185-00-3	2,3,5,6-tetrahidro-2-metil-2H -ciklopenta[d]-1,2-tiazol-3-on		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-(terc- butildimetilsiloksi)etil]-4- oksoazetidin-2-il acetat		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-fluorofenoksi)propil]- 3-metoksi-4-piperidinon		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-toluensulfonil)- 1,4,7,10-tetraazaciklododekan		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	dinatrijev 1-amino-4-[2-(6-fluoro- 5-kloropirimidin-4- ilaminometil)-4-metil-6- sulfonilamino]-9,10-dioks- 9,10-dihidroantracen-2-sulfonat		414-040-5	149530-93-8	Xn; R22 R 43	Xn R: 22-43 S: (2)-22-24-37		
613-191-00-6	3-etil-2-metil-2-(3-metilbutil)- 1,3-oksazolidin		421-150-7	143860-04-2	Sk. razmn. 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-(dimetilamonio) propilsulfamoi]-[(6-hidroksi- 4,4,8,8-tetrametil-4,8- diazoniaundekan-1,11- diildisulfamoi)]di [ftalcianinbaker(III)] heptalaktat		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-sulfofenilamino)-1,3,5- triazin-2-ilamino] propilamino]benzo[5,6][1,4] oksazino[2,3-b] fenoksazin-4,11-disulfonska		418-000-8	163062-28-0	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2)-22-26-39		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	kislina, litijeva-, natrijeva sol							
613-195-00-8	2,2-(1,4-fenilen)bis[(4H)-3,1-benzoksazin-4-on]		418-280-1	18600-59-4	R 43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
613-196-00-3	5-((4-Kloro-6-[(2-[(4-fluoro-6-((5-hidroksi-6-[(4-metoksi-2-sulfofenil)azo]-7-sulfo-2-naftalenil)amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-1-metiletil)amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino)-3-((4-(etenilsulfonyl)fenil)azo)-4-hidroksinaftalen-2,7-disulfonska kislina, natrijeva sol		418-380-5	168113-78-8	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
613-197-00-9	Zmes: 2,4,6-tri(butilkarbamoil)-1,3,5-triazina; 2,4,6-tri(metilkarbamoil)-1,3,5-triazina; [(2-butil-4,6-dimetil)trikarbamoil]-1,3,5-triazina in [(2,4-dibutl-6-metil)trikarbamoil]-1,3,5-triazina		420-390-1	187547-46-2	R43 N: R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
613-199-00-X	Zmes: 1,3,5-tris(3-aminometilfenil)-1,3,5-(1H,3H,5H)-triazin-2,4,6-triona in zmesi oligomerov 3,5-bis(3-aminometilfenil)-1-poli[3,5-bis(3-aminometilfenil)-2,4,6-triokso-1,3,5-(1H,3H,5H)-triazin-1-il]-1,3,5-(1H,3H,5H)-triazin-2,4,6-triona		421-550-1	–	Sk. rakot. 2; R45 Sk. razmn. 2; R61 R 43 R 52-53	T R: 45-61-43-52/53 S: 53-45-61		
613-200-00-3	reakcijski produkt bakra, (29H,31H-ftalcianinato(2-)-N 29,N30,N31,N32)-, klorožveplove kisline in natrijeve soli 3-(2-sulfooksietsil)anilina		420-980-7	–	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		
613-201-00-9	(R)-5-bromo-3-(1-metil-2-pirolidilmetil)-1H-indol		422-390-5	143322-57-0	Sk. razmn. 3; R62 T; R39-48/25 Xn; R20/22 Xi; R41	T; N R: 20/22-39-41-43-48/25-62-50/53 S: (1/2-)53-45-60-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
613-202-00-4	pimetrozin (ISO) (E)-4,5-Dihidro-6-metil-4-(3-piridilmetilenamino)-1,2,4-triazin-3(2H)-on	–	–	123312-89-0	R 43 N; R50-53 Sk. rakot. 3; R40 R52-53	Xn R: 40-52/53 S: (2-3)6/37-61		
613-203-00-X	pirafufen-etil [1] pirafufen [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	oksadiargil (ISO) 3-[2,4-dikloro-5-(2-propiniloksi)fenil]-5-(1,1-dimetil-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-on 5- <i>tert</i> -butil-3-[2,4-dikloro-5-(prop-2-inoiloksi)fenil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-on	254-637-6	–	39807-15-3	Sk. razmn. 3; R63 Xn; R48/22 N; R50-53	Xn; N R: 48/22-63-50/53 S: (2-3)6/37-46-60-61		
613-205-00-0	propikonazol (+)-1-[2-(2,4-diklorofenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol	262-104-4	–	60207-90-1	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-3)6/37-46-60-61		
613-206-00-6	fenamidon (ISO) (S)-5-fenil-3-fenilamino-5-metil-2-metil-3,5-dihidroimidazol-4-on	–	–	161326-34-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-207-00-1	imazalil sulfat, vodna raztopina 1-[2-(aliloksi)etil-2-(2,4-diklorofenil)]-1H-imidazolijev hidrogen sulfat (±)-1-[2-(aliloksi)etil-2-(2,4-diklorofenil)]-1H-imidazolijev hidrogen sulfat	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: (2-2)6-36/37/39-45-60-61	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	imazamoks	–	–	114311-32-9	N; R50-53	N		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
						R: 50/53 S: 60-61		
613-209-00-2	cis-1-(3-kloropropil)-2,6-dimetilpiperidin hidroklorid		417-430-3	63645-17-0	T: R25 Xn: R48/22 R43 N: R51-53	T: N R: 25-43-48/22-51/53 S: (1/2-22-36/37-45-61		
613-210-00-8	2-(3-kloropropil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioksan		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-metil-4-(p-formilstiril)pipridinjev metilsulfat		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-etilheksiloksi)fenil] (1,4-tiazinan-1,1-dioksid)		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-benzoil-4-[(4-metilsulfoni)oksi]-L-prolin		416-040-0	120807-02-5	R 52-53	R: 52/53 S: 61		
613-214-00-X	N,N-di-n-butil-2-(1,2-dihidro-3-hidroksi-6-izopropil-2-kinoliliden)-1,3-dioksoindan-5-karboksamid		416-260-7	147613-95-4	R 53	R: 53 S: 61		
613-215-00-5	2-klorometil-3,4-dimetoksipiridinjev klorid		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-terc-butil-7-(6-dietilamino-2-metil-3-piridilimino)-3-(3-metilfenil)pirazolo[3,2-c][1,2,4]triazol		416-490-8	–	N: R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-217-00-6	4-[3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroksifenil)propioniloksi]-1-{2-[3-(3,5-di-terc-butil-4-hidrofenil)propioniloksi]etil}-2,2,6,6-tetrametilpiperidin		416-770-1	73754-27-5	R 53	R: 53 S: 61		
613-218-00-1	6-hidroksiindol		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-etil-3,5-bis(1-metiletil)-2,3,4,5-tetrahidrooksazolo[3,4-c]-		417-140-7	79185-77-6	Xi: R38 N: R51-53	Xi: N R: 38-51/53		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	2, 3, 4, 5-tetrahidrooksazol					S: (2-)37-61		
613-220-00-2	<i>trans</i> -(4S,6S)-5,6-dihidro-6-metil-4 <i>H</i> -tieno[2,3- <i>b</i>]tiopiran-4-ol, 7,7-dioksid		417-290-3	147086-81-5	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)36		
613-221-00-8	2-kloro-5-metilpiridin		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-propenil)-morfolin		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-izopropil-3-(4-fluorofenil)-1- <i>H</i> -indol		418-790-4	93957-49-4	R 53	R: 53 S: 61		
613-224-00-4	2,5-dimerkaptoimetil-1,4-ditian		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	Zmes: {2-(antraknon-1-ilamino)-6-[(5-benzoilamino)-antraknon-1-ilamino]-4-fenil}-1,3,5-triazin in 2,6-bis-[(5-benzoilamino)-antraknon-1-ilamino]-4-fenil-1,3,5-triazina		421-290-9	–	Xn; R48/22 R53	Xn R: 48/22-53 S: (2-)22-36-61		
613-226-00-5	1-[2-(etil{4-[4-(4-{etil(2-piridinoetil)amino)-2-metilfenilazo]benzoilamino}fenilazo)-3-metilfenil]aminoetil]piridinijev diklorid		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*) in (R*,S*)]-6-fluoro-3,4-dihidro-2-okstranil-2- <i>H</i> -1-benzopiran		419-600-2	–	R43 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-dihidro-2-okstranil-2- <i>H</i> -1-benzopiran		419-630-6	–	N; R51-53	N R: 51/53 S: 24-61		
613-230-00-7	florasulam (ISO) 2',6',8-trifluoro-5-metoksi-5-triazolo[1,5- <i>c</i>]pirimidin-2-sulfonamid		–	145701-23-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
613-233-00-3	4,4'-[oksi(bismetilen)]-bis-1,3-dioksolan		423-230-7	56552-15-9	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
614-028-00-1	Zmes: 2-etilheksil mono-D-glukopiranozida in 2-etilheksil di-D-glukopiranozida		414-420-0	–	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		
614-029-00-7	konstitucijski izomeri penta-O-alil-β-D-fruktofuranozil-α-D-glukopiranozida konstitucijski izomeri heksa-O-alil-β-D-fruktofuranozil-α-D-glukopiranozida konstitucijski izomeri hepta-O-alil-β-D-fruktofuranozil-α-D-glukopiranozida		419-640-0	68784-14-5	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)		
615-030-00-5	alkalijske soli, zemeljskoalkalijske soli in ostale soli tiocianske kisline, ki niso določene drugje v tej prilogi	A	–	–	Xn; R20/21/22 R32 R52-53	Xn R: 20/21/22-32-52/53 S: (2-)13-61		
615-031-00-0	taljeva sol tiocianske kisline	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	soli kovin tiocianske kisline, ki niso določene drugje v tej prilogi	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	polimerni reakcijski produkt bicitlo[2.2.1]hepta-2,5-diena, etena, 1,4-heksadiena, 1-propena z N,N-di-2-propenilformamidom		404-035-6	–	R 43 R 53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
616-093-00-1	reakcijski produkti kondenzacije anilina, tereftaldehida ter o-toluidina z maleinanhidridom		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'-dicikloheksil-1,1'-metilenbis (4,1-fenilen)disecmina		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'-dioktadecil-1,1'-metilenbis(4,1-fenilen)disecmina		406-690-3	43136-14-7	R 53	R: 53 S: 61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
616-096-00-8	N-(3-heksadeciloksi-2-hidroksiprop-1-il)-N-(2-hidroksietil)palmitamid		408-110-4	110483-07-3	R 53	R: 53 S: 61		
616-097-00-3	N,N'-1,4-fenilenbis[2-[(2-metoksi-4-nitrofenil)azo]-3-oksobutanamid]		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-pentafluoropropoksi)metil]fenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-karbonsamid		411-750-7	119126-15-7	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
616-099-00-4	2-{4-[(4-hidroksifenil)sulfo]fenoksi}-4,4-dimetil-N-(5-[(metilsulfo)amino]-2-[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoksi]fenil)-3-oksopentanamid		414-170-2	135937-20-1	R 53	R: 53 S: 61		
616-100-00-8	1,3-dimetil-1,3-bis(trimetilsilil)sečnina		414-180-7	10218-17-4	Xn; R22 Xi; R38	Xn R: 22-38 S: (2-3)6/37		
616-101-00-3	(S)-N- <i>tert</i> -butil-1,2,3,4-tetrahidro-3-izokinolinkarbonsamid		414-600-9	149182-72-9	Xn; R22 R 52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-6)1		
616-102-00-9	Zmes: α-[3-(3-merkaptopropanoksikarbonilamino)metilfenilaminokarbonil]-ω-[3-(3-merkaptopropanoksikarbonilamino)metilfenilaminokarboniloksi]-poli-(oksietilen-ko-oksipropilena); 1,2-(ali 1,3)-bis[α-(3-merkaptopropanoksikarbonilamino)metilfenilaminokarbonil]-ω-oksipoli(oksietilen-ko-oksipropilen)-3-(ali 2-)propanola in 1,2,3-tris[α-(3-merkaptopropanoksikarbonilamino)metilfenilaminokarbonil-ω-oksipoli(oksietilen-ko-oksipropilen)]propana		415-870-0	–	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-3)6/37-61		
616-103-00-4	(S,S)- <i>trans</i> -4-(acetilamino)-5,6-		415-030-3	120298-38-6	R43	Xi; N		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	dihidro-6-metil-7,7-dio-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamid				N; R50-53	R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
616-104-00-X	benalaksil metil N-(2,6-dimetilfenil)-N-(fenilacetil)-DL-alaninat		275-728-7	71626-11-4	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-105-00-5	klorotoluron 3-(3-kloro-p-tolil)-1,1-dimetilsečnina		239-592-2	15545-48-9	Sk. rakot. 3; R40 Sk. razmn. 3; R63 N; R50-53	Xn; N R: 40-63-50/53 S: (2-)36/37-26-46-60-61		
616-106-00-0	fenmedifam metil 3-(3-metilkarbaniloloiloksi)karbanilat (ISO)		237-199-0	13684-63-4	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-108-00-1	jodosulfuron-metil-natrij		–	144550-36-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-109-00-7	sulfosulfuron 1-(4,6-dimetoksipirimidin-2-il)-3-(2-etilsulfonilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)sulfonilsečnina		–	141776-32-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-110-00-2	ciklanilid 1-(2,4-dikloroanilinokarbonil)ciklopropankarboksilna kislina		419-150-7	113136-77-9	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)61		
616-111-00-8	fenheksamid N-(2,3-dikloro-4-hidroksifenil)-1-metilcikloheksankarboksamid		422-530-5	126833-17-8	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
616-112-00-3	oksasulfuron oksetan-3-il 2-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-karbamoiilsulfamoi]benzoat		–	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	desmedifam etil 3-fenilkarbamoiiloksifenilkarbamat		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'-tetrahidro-9,9',10,10'-tetraokso(1,1'-biantracen)-4,4'-diil]bisdodekanamid		418-010-2	136897-58-0	R53	R: 53 S: 22-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
616-115-00-X	N-(3-acetil-2-hidroksifenil)-4-(4-fenilbutoksi)benzamid		416-150-9	136450-06-1	R 53	R: 53 S: 61		
616-116-00-5	N-(4-dimetilaminopiridinijev)-3-metoksi-4-(1-metil-5-nitroindol-3-ilmetil)-N-(o-tolilsulfonil)benzamidat		416-790-9	–	R 53	R: 53 S: 61		
616-117-00-0	N-[2-(3-acetil-5-nitrotiofen-2-ilazo)-5-dietilaminofenil]acetamid		416-860-9	–	Sk. razmn. 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'-dimetilfenil)-2-piperidinkarboksamid hidroklorid		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-butil-2-fenil-3,5-diokso-(1,2,4)-triazolidin-4-il)-4,4-dimetil-3-okso-N-((2-metoksi-5-[2-(dodecil-1-sulfonil)]propionilamino)fenil)pentanamid		418-060-5	118020-93-2	R 53	R: 53 S: 61		
616-120-00-7	Zmes: N-(3-dimetilamino-4-metilfenil)benzamida; N-(3-dimetilamino-2-metilfenil)benzamida in N-(3-dimetilamino-3-metilfenil)benzamida		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-dihidroksi-N-(2-metoksifenil)benzamid		419-090-1	129205-19-2	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2)-24-37-61		
616-123-00-3	N-(3-[(4-dietilamino)-2-metilfenil]imino)-6-okso-1,4-cikloheksadienil)acetamid		414-740-0	96141-86-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-124-00-9	litijev bis(trifluorometilsulfonil)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-ciano-N-(1,1-dimetiletil)androsta-3,5-dien-17-β-karboksamid		415-730-9	151338-11-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-127-00-5	Zmes: N,N'-etan-1,2-diilbis(dekanamida); 12-hidroksi-N-[2-(1-		430-050-2	–	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2)-24-37-61		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	oksidecil]aminoetil]oktadekanamida in N,N'-etan-1,2-diilbis(12-hidroksioktadekanamida)							
616-128-00-0	N-[2-(1-alil-4,5-dicianoimidazol-2-ilazo)-5-(dipropilamino)fenil]acetamid		417-530-7	123590-00-1	R53	R: 53 S: 61		
616-129-00-6	N,N'-bis(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)izoftalamid		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-dimetil-2,5-dioksimidazolin-1-il)-4,4-dimetil-3-okso-pentanoilamino]-4-metoksifenil]oktadekanamid		421-780-2	150919-56-5	R53	R: 53 S: 61		
616-132-00-2	N-[4-(4-ciano-2-furfuriliden-2,5-dihidro-5-okso-3-furil)fenil]butan-1-sulfonamid		423-250-6	130016-98-7	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-133-00-8	N-cikloheksil-5,5-dioksobenzo[b]tiofen-2-karboksamid		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(dioktiloksifosfotioilto)-N,N'-oksibis(metilen)dipropionamid		401-820-5	–	R52-53	R: 52/53 S: 61		
616-135-00-9	(3S,4aS,8aS)-2-[(2R,3S)-3-amino-4-fenil-2-hidroksibutil]-N-terc-butildekaidroizokininol-3-karboksamid		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(vinilsulfonilacetamido)propan		428-350-3	93629-90-4	Sk. mutag. 3; R68 Xi; R41 R43 R 52-53	Xn R: 41-43-68-52/53 S: (2-22-26-36/37/39-61		
616-143-00-2	N,N'-diheksadecil-N,N'-bis(2-hidroksietil)propandiamid		422-560-9	149591-38-8	Xn; Sk. razmn. 3; R62 Xi; R36 R53	Xn R: 62-36-53 S: (2-26-36/37-61		
617-018-00-5	Zmes: 1-metil-1-[3-(1-		410-840-3	71566-50-2	O; R7	O; N		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
	metiletil)fenil)etil-1-metil-1-feniletilperoksida, 63 % mase in 1-metil-1-[4-(1-metiletil)fenil]etil-1-metil-1-feniletilperoksida, 31 % mase				N; R51-53	R: 7-51/53 S: (2-3)/7-14-36/37/39-61		
617-019-00-0	6-(ftalimid)peroksiheksanojska kislina		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-dil)benzen bis(neodekanolperoksid)		420-060-5	117663-11-3	R10 O; R7 N; R51-53	O; N R: 7-10-51/53 S: (2-3)/7-14-36/37/39-47-61		
650-042-00-4	reakcijski produkt polietilen-poliamin-(C ₁₆ -C ₁₈)-alkilamidov in monotio-(C ₂)-alkil fosfonatov		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	reakcijski produkt 3,5-bis-terc-butilsalicilne kisline in aluminijevga sulfata		420-310-3	–	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-22-56-60-61		
650-044-00-5	mešani linearni in razvejani C ₁₄₋₁₅ etoksilirani alkoholi, reakcijski produkt z epiklorohidrinom		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	reakcijski produkt 1,2,3-propantrikarboksilne kisline, 2-hidroksi, dietil estra, 1-propanola in cirkonijevga tetra-n-propanolata		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	derivati di(tetrametilamonijevga)(29H,31H-ftalocianin-N29,N30,N31,N32)disulfonamid disulfonata, kuprat(2-) kompleksa		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	dibenzilfenilsulfonijev heksafluoroantimonat		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	reakcijski produkt boraksa, vodikovega peroksida, acetalhidrida in ocetne kisline		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-		

Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
650-049-00-2	2-alkoiloksietil hidrogen maleat, kjer alkoil predstavlja (po masi) 70 do 85 % nenasičenega oktadekoloila, 0,5 do 10 % nasičenega oktadekoloila, in 2 do 18 % nasičenega heksadekoloila		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	Zmes: 3-hidroksi-1-metilpropil 3,5-(1,1-dimetiltil)-4-hidroksidihidrocinnamata in/ali 3-hidroksibutil 3,5-(1,1-dimetiltil)-4-hidroksidihidrocinnamata; izomeri 1,3-butanediol bis(3-[3'-(1,1-dimetiltil)-4'-hidroksifenil]propionata) in izomeri 1,3-butanediol bis(3-[3',5'-(1,1-dimetiltil)-4'-hidroksifenil]propionata)		423-600-8	–	N: R51-53	N R: 51/53 S: 61		
650-055-00-5	cirkonijev natrijev srebrov hidro-genfosfat		422-570-3	–	N: R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

PRILOGA 1D

„Indeks št.	Kemijsko ime	Opombe za snovi	Št. EC	Št. CAS	Razvrstitev	Označitev	Mejne koncentracije	Opombe za priprave
048-002-00-0	kadmij (nepiroformi) [1] kadmijev oksid (nepiroformi) [2]	E	231-152-8 [1] 215-146-2 [2]	7440-43-9 [1] 1306-19-0 [2]	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Sk. razmn. 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	kadmij (piroformi)	E	231-152-8	7440-43-9	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 3; R68 Sk. razmn. 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-nitrotoluen	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-nitrotoluen	E	201-853-3	88-72-2	Sk. rakot. 2; R45 Sk. mutag. 2; R46 Sk. razmn. 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-etoksianilin o-fenetidin	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-etoksianilin p-fenetidin		205-855-5	156-43-4	Sk. mutag. 3; R68 Xn; R20/21/22 Xi; R36 R43	Xn R: 20/21/22-36-43-68 S: (2-3)36/37-46		

PRILOGA 2A

A.21 OKSIDATIVNE LASTNOSTI (TEKOČE SNOVI)

1. METODA

1.1 UVOD

Ta metoda preskušanja je namenjena merjenju potenciala tekoče snovi za povečanje stopnje gorenja ali intenzivnosti gorenja vnetljive snovi ali za tvorbo mešanice z vnetljivo snovjo, ki se sama vname, ko se obe temeljito premešata. Njena podlaga je preskus ZN za oksidativne tekoče snovi (1) in mu je enakovredna. Ker je metoda A.21 v prvi vrsti namenjena izpolnjevanju zahtev Direktive 67/548, je potrebna primerjava le z eno referenčno snovjo. Če je pričakovati, da se bodo rezultati preskusov uporabljali za druge namene ⁽¹⁾, bo morda potrebno preskušanje in primerjava z dodatnimi referenčnimi snovmi.

Ta preskus je treba opraviti, kadar preverjanje strukturne formule nedvomno pokaže, da snov ne more reagirati eksotermično z vnetljivim materialom.

Pred opravljanjem tega preskusa je koristno imeti predhodne informacije o možnih eksplozivnih lastnostih snovi.

Ta preskus se ne uporablja za trdne snovi, pline, eksplozivne ali zelo lahko vnetljive snovi, ali organske peroksidge.

Tega preskusa ni treba narediti, kadar so rezultati za preskusno snov iz preskusa ZN za oksidativne tekoče snovi (1) že na voljo.

1.2 DEFINICIJE IN ENOTE

Povprečni čas dvigovanja tlaka je povprečje izmerjenega časa za mešanico v preskusu, da bi se zagotovil dvig tlak s 695 kPa na 2 070 kPa nad zračnim tlakom.

1.3 REFERENČNA SNOV

Potrebna je 65 % (m/m) vodna dušikova kislina (analitske stopnje) kot referenčna snov ⁽²⁾.

Če izvajalec preskusa predvideva, da bi se rezultati tega preskusa lahko uporabili za druge namene ⁽¹⁾, je lahko ustrezno tudi preskušanje z dodatnimi referenčnimi snovmi ⁽³⁾.

1.4 PRINCIP PRESKUSNE METODE

Tekoča snov, ki jo je treba preskusiti, se zmeša v razmerju 1 proti 1 glede na maso, z vlaknato celulozo in vlije v tlačno posodo. Če med mešanjem ali polnjenjem pride do samovžiga, nadaljnje preskušanje ni potrebno.

Če samovžig ne nastane, se opravi preskus v celoti. Mešanica se segreje v tlačni posodi, določi se povprečni čas, potreben za dvig tlaka s 690 kPa na 2 070 kPa nad zračnim tlakom. To se primerja s povprečnim časom dviga tlaka za mešanico 1: 1 referenčne snovi/referenčnih snovi in celuloze.

1.5 KRITERIJI KAKOVOSTI

V seriji petih poskusov na eni snovi se rezultati ne smejo razlikovati za več kakor 30 % od aritmetične sredine. Rezultate, ki se razlikujejo za več kakor 30 % od aritmetične sredine, je treba zavreči, izboljšati postopek mešanja in polnjenja in ponoviti preskušanje.

⁽¹⁾ Kot na primer v uredbah ZN o prevozu.

⁽²⁾ Kisline je treba titrirati pred preskušanjem za potrditev njene koncentracije.

⁽³⁾ Npr.: 50 % (m/v) perklorne kisline in 40 % (m/m) natrijevega klorata se uporabi kot referenca 1.

1.6 OPIS METODE

1.6.1 Priprava

1.6.1.1 Vnetljiva snov

Posušena vlaknata celuloza z dolžino vlaken med 50 in 250 μm in povprečni premerom 25 μm ⁽¹⁾ se uporablja kot vnetljivi material. Suši se 4 ure do konstantne teže v plasti, ki je debela največ 25 mm, pri 105 °C in se hrani v eksikatorju, s snovjo za sušenje, dokler se ne ohladi in dokler ni potrebna za uporabo. Vsebnost vode v posušeni celulozi mora biti manjša kakor 0,5 % na suho maso ⁽²⁾. Če je potrebno, se mora čas sušenja podaljšati, da bi se to doseglo ⁽³⁾. Med preskusom je treba ves čas uporabljati isto šaržo celuloze.

1.6.1.2 Naprava

1.6.1.2.1 Tlačna posoda

Potrebna je tlačna posoda. Posoda je sestavljena iz cilindrične jeklene tlačne posode, dolžine 89 mm z zunanjim premerom 60 mm (glej sliko 1). Dve ravni držali se strojno pritrdita na nasprotnih straneh (zmanjšujeta prerez posode na 50 mm), da jo je lažje držati pri namestitvi sprožilnega mehanizma in oddušnega ventila. Posoda, ki ima izvrtino premera 20 mm, ima na obeh straneh do globine 19 mm vrezane navoje, ki ustrezajo 1 „britanske standardne cevi (BSP) ali metrično enakovredni cevi. Zračni ventil v obliki stranske ročice se privije v ukrivljeni sprednji del tlačne posode 35 mm od enega konca in pod kotom 90 ° glede na strojno obdelani ravnini. Za to je izvrtana 12 mm globoka izvrtina z navoji za privijanje 1/2“ BSP (ali metrično enakovrednega) navoja na koncu stranske ročice. Če je potrebno, pritrdimo za zatesnitev proti uhajanju plina inertno tesnilo. Stranska ročica sega 55 mm za ohišje tlačne posode in ima izvrtino 6 mm. Konec stranske ročice ima izrezane navoje za pritrditev naprave za spreminjanje pritiska z opno. Uporabimo lahko katero koli napravo za merjenje tlaka, pod pogojem, da nanjo ne vplivajo vroči plini ali razpadli produkti in da se lahko odziva na stopnje dviga tlaka 690–2 070 kPa v manj kakor 5 ms.

Konec tlačne posode, ki je najbolj oddaljen od stranske ročice, se zapre s sprožilnim mehanizmom, ki je opremljen z dvema elektrodama, od katerih je ena izolirana od ohišja mehanizma, druga pa ne. Drugi konec tlačne posode je zaprt z okroglo razpočno ploščo (tlak preboja približno 2 200 kPa), ki jo drži na mestu vijak z 20 mm izvrtino. Če je potrebno, pritrdimo za zatesnitev proti uhajanju plina inertno tesnilo. Podporno podnožje (slika 2) drži sklop v pravilnem položaju med uporabo. Ponavadi se sestoji iz osnovne plošče iz mehkega jekla velikosti 235 mm $\times$ 184 mm $\times$ 6 mm, na katero je pritrjen po dolžini 185 mm profil dimenzij kvadrata 70 mm $\times$ 70 mm $\times$ 4 mm.

Iz kvadratnega profila se izrežeta po dolžini dve nasprotni stranici, tako da nastane nad njima 86 mm dolg podest, ki ima dve nogi z ravnima stranicama. Konca teh ravnih stranic sta odrezana pod kotom 60 ° na horizontalno ravnino in privarjena na osnovno ploščo. Utor, ki je 22 mm širok in 46 mm globok, je strojno vrezan v eno stran gornjega konca podlage, da se vanj uleže stranska ročica, kadar potisnemo sklop s tlačno posodo navzdol, najprej konec s sprožilnim mehanizmom, v podpornik podesta. Na spodnjo zunanjo prednjo stran kvadratnega profila je privarjen kos jekla, širine 30 mm in debeline 6 mm, ki deluje kakor distančnik. Dva 7 mm palčna vijaka, privita na nasprotni strani, pomagata držati tlačno posodo trdno na mestu. 12 mm široki trakovi iz 6 mm debelega jekla, privarjeni na stranske dele, ob robu podlage kvadratnega profila, podpirata tlačno posodo s spodnje strani.

⁽¹⁾ Npr.: Whatmanov stolpec za kromatografski celulozni prah CF 11, kataložna številka 4021 050.

⁽²⁾ Potrjeno (npr.) s Karl-Fisherjevo titracijo.

⁽³⁾ Druga možnost je, da se doseže ta vsebnost vode lahko tudi z (npr.) 24-urnim segrevanjem pri 105 °C v brezračnem prostoru.

1.6.1.2.2 Sistem vžiga

Sistem vžiga je sestavljen iz 25 cm dolge žice iz niklja in kroma s premerom 0,6 mm in uporom 3,85 ohm/m. Žica se zvije s palico premera 5 mm v obliko tuljave in se pritrdi na elektrodo sprožilnega mehanizma. Tuljava mora imeti eno od oblik, prikazanih na sliki 3. Razdalja med dnom posode in spodnjim delom tuljave vžiga mora znašati 20 mm. Če elektrodi nista nastavljivi, je treba izolirati konca žice za vžig med tuljavo in dnom posode s keramičnim obročem. Žico segreva neprekinjeno tokovno napajanje, ki lahko zagotovi moč najmanj 10 amperov.

1.6.2 Potek preskušanja ⁽¹⁾

Naprava, ki se sestoji iz zračnega ventila in sistema segrevanja, vendar brez nameščene okrogle razpočne plošče, je podprta s koncem s koncem, kjer je sprožilni mehanizem, obrnjenim navzdol. 2,5 g tekočine, ki jo je treba preskusiti, se zmeša z 2,5 g posušene celuloze v stekleni čaši in uporabimo stekleno paličico za mešanje ⁽²⁾. Zaradi varnosti je treba mešanje opraviti z varnostnim ščitom med izvajalcem preskusa in mešanico. Če se mešanica vname med mešanjem ali polnjenjem, nadaljnje preskušanje ni potrebno. Mešanica se dodaja v majhnih odmerkih po kapljicah v tlačno posodo, prepričati se je treba, da se mešanica nabira okoli tuljave vžiga in je z njo v dobrem stiku. Pomembno je, da se tuljava ne deformira med postopkom pakiranja, ker lahko to povzroči zmotne rezultate ⁽³⁾. Namesti se razpočna plošča in tesno privije vijak, ki jo drži na njenem mestu. Napolnjeno posodo prenesemo na sprožilno podporno podnožje, z okroglo razpočno ploščo obrnjeno navzgor, nameščena mora biti v ustrezni oklepni dimni omarici ali sprožilni celici. Tokovno napajanje se priključi na zunanje priključne letve sprožilnega mehanizma in uporabi moč 10 A. Čas med začetkom mešanje in vključitvijo močnostnega napajanja ne sme presegati 10 minut.

Signal, ki ga oddaja zračni ventil za tlak, se zabeleži z ustreznim sistemom, ki omogoča hkrati vrednotenje in oblikovanje stalnega zapisa dobljenega časovnega tlačnega profila (npr. začasen zapisovalnik skupaj z zapisovalnikom grafa). Mešanica se segreva, dokler se okrogla razpočna plošča ne razpoči ali dokler ne mine vsaj 60 s. Če razpočna plošča poča, je treba pustiti mešanico, da se ohladi, preden se naprava skrbno razstavi in pri tem upoštevati varnostne ukrepe zaradi podtlaka, ki lahko nastane. Izvede se 5 poskusov s preskusno snovjo in z referenčno snovjo/snovmi. Čas, potreben za dvig tlaka s 690 kPa na 2 070 kPa nad zračni tlak, se zabeleži. Izračuna se povprečni čas dviga tlaka.

V nekaterih primerih lahko snovi sprožijo dvig tlaka (previsok ali prenizek tlak) zaradi kemijskih reakcij, ki niso značilne za oksidativne lastnosti snovi. V takšnih primerih bo morda potrebno preskus ponoviti z inertno snovjo, npr. z diatomejsko zemljo (kieselguhr) namesto celuloze za pojasnitev vrste reakcije.

⁽¹⁾ Mešanice oksidantov s celulozo je treba obravnavati kot potencialno eksplozivne in z njimi ustrezno pravilno ravnati.

⁽²⁾ V praksi se to lahko doseže tako, da se pripravi mešanica 1:1 tekoče snovi, ki jo je treba preskusiti, in celuloze v večji količini, kot je potrebno za poskus, in prenesti 5 ± 0,1 g v tlačno posodo. Mešanico je treba za vsak poskus sveže pripraviti.

⁽³⁾ Zlasti se je treba izogibati stiku med sosednjimi zavoji tuljave.

2. **PODATKI**

Časi dviga tlaka za preskusno snov in referenčno snov/snovi.

Časi dviga tlaka za preskuse z inertno snovjo, če se opravljajo.

2.1 **OBRAVNAVANJE REZULTATOV**

Izračunajo se povprečni časi dviga tlaka za preskusno snov in referenčno snov/snovi.

Izračuna se povprečni čas dviga tlaka za preskuse z inertno snovjo (če se opravljajo).

Nekateri primeri rezultatov so prikazani v Tabeli 1.

Tabela 1Primer rezultatov ^(a)

Snov ^(b)	Povprečni čas dviga tlaka za mešanico s celulozo 1: 1 (ms)
Amonijev dikromat, nasičena vodna raztopina	20 800
Kalcijev nitrat, nasičena vodna raztopina	6 700
Železov nitrat, nasičena vodna raztopina	4 133
Litijev perklorat, nasičena vodna raztopina	1 686
Magnezijev perklorat, nasičena vodna raztopina	777
Nikljev nitrat, nasičena vodna raztopina	6 250
Dušikova kislina, 65 %	4 767 ^(c)
Perklorova kislina, 50 %	121 ^(c)
Perklorova kislina, 55 %	59
Kalijev nitrat, 30 % vodna raztopina	26 690
Srebrov nitrat, nasičena vodna raztopina	– ^(d)
Natrijev klorat, 40 % vodna raztopina	2 555 ^(c)
Natrijev nitrat, 45 % vodna raztopina	4 133
<i>Inertna snov</i>	
Vodna celuloza	– ^(d)

^(a) Glej sklic (1) za razvrstitev v shemo prevoza ZN.

^(b) Nasičeno raztopino je treba pripraviti pri 20 °C.

^(c) Srednja vrednost pri poskusih iz primerjave med laboratoriji.

^(d) Maksimalni tlak 2 070 kPa ni dosežen.

3. POROČILO

3.1 POROČILO O PRESKUSU

Poročilo o preskusu mora vsebovati naslednje informacije:

- vrsto, sestavo, čistost, itd. preskušane snovi,
- koncentracijo preskusne snovi,
- postopek sušenja uporabljene celuloze,
- vsebnost vode uporabljene celuloze,
- rezultate meritev,
- rezultate preskusov z inertno snovjo, če so bili izvedeni,
- izračunane povprečne čase dviga tlaka,
- vsa odstopanja od te metode in razloge zanje,
- vse dodatne informacije ali pripombe, ki so pomembne za razlago rezultatov.

3.2 RAZLAGA REZULTATOV ⁽¹⁾

Rezultati preskusa se ocenijo na podlagi tega;

- (a) ali se mešanica preskušane snovi in celuloze spontano vname; in
- (b) primerjave povprečnega časa, ki je potreben, da tlak naraste s 690 kPa na 2 070 kPa s povprečnim časom za referenčno snov/snovi.

Tekočo snov je treba obravnavati, kot da je oksidant, kadar:

- (a) se mešanica 1: 1, glede na maso, snovi in celuloze spontano vname; ali
- (b) ima mešanica 1: 1, glede na maso, snovi in celuloze, manjši ali enak povprečni čas dviga tlaka, kot je povprečni čas dviga tlaka mešanice 1: 1, glede na maso, 65 % (m/m) vodne dušikove kisline in celuloze.

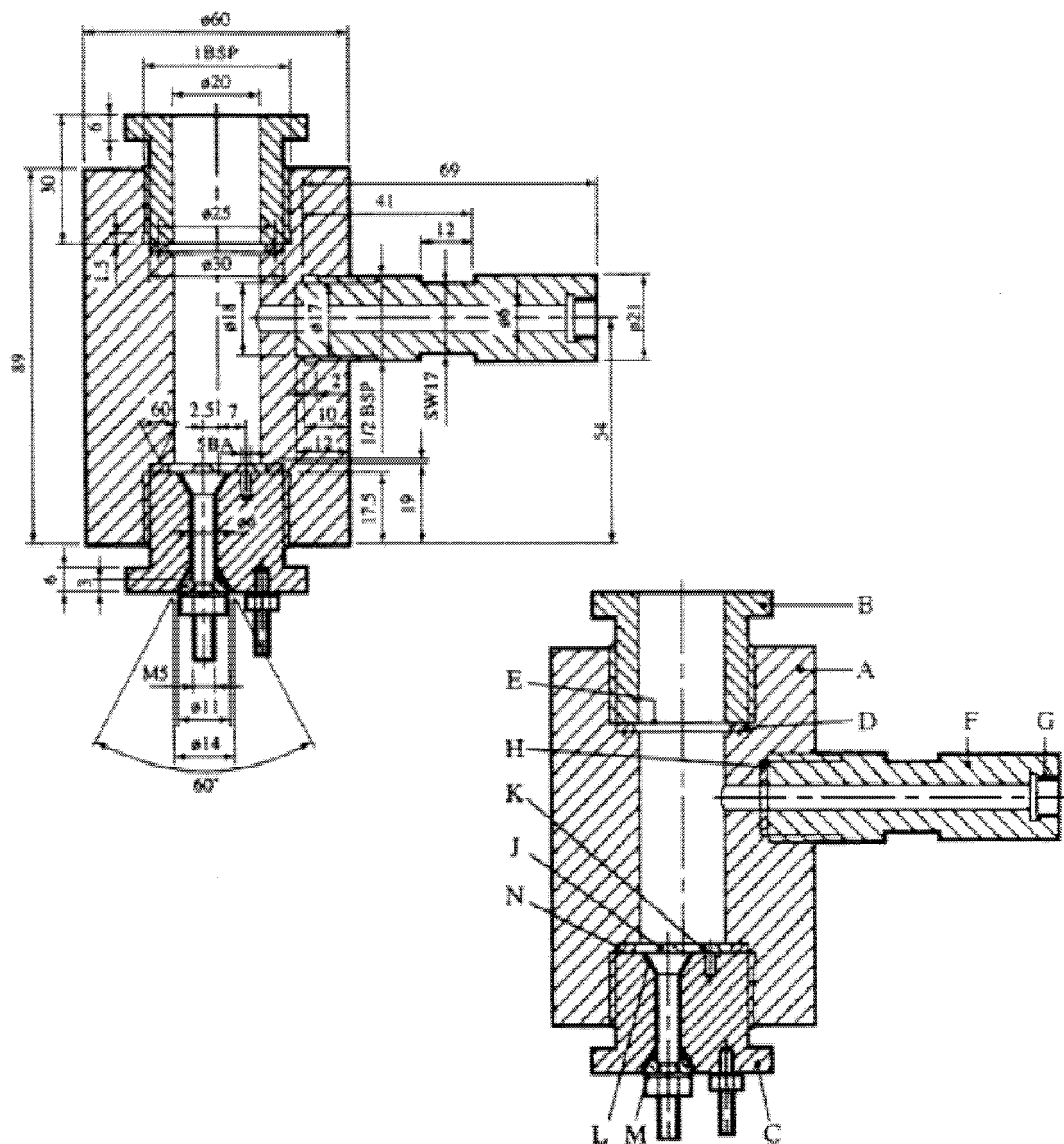
Da bi se izognili napačnim pozitivnim rezultatom, je treba po potrebi pri razlagi rezultatov upoštevati tudi rezultate, dobljene pri preskušanju snovi z inertnim materialom.

4. LITERATURA

- (1) Recommendations on the Transport of dangerous Goods, manual of Tests and Criteria, 3rd revised edition, UN Publication No: ST/SG/AC, 10/11/Rev. 3, 1999, page 342. Test 0.2: Test for oxidizing liquids.

⁽¹⁾ Glej sklic 1 za razlago rezultatov v skladu z zakonodajo ZN o prevozu z uporabo različnih referenčnih snovi.

Slika 1

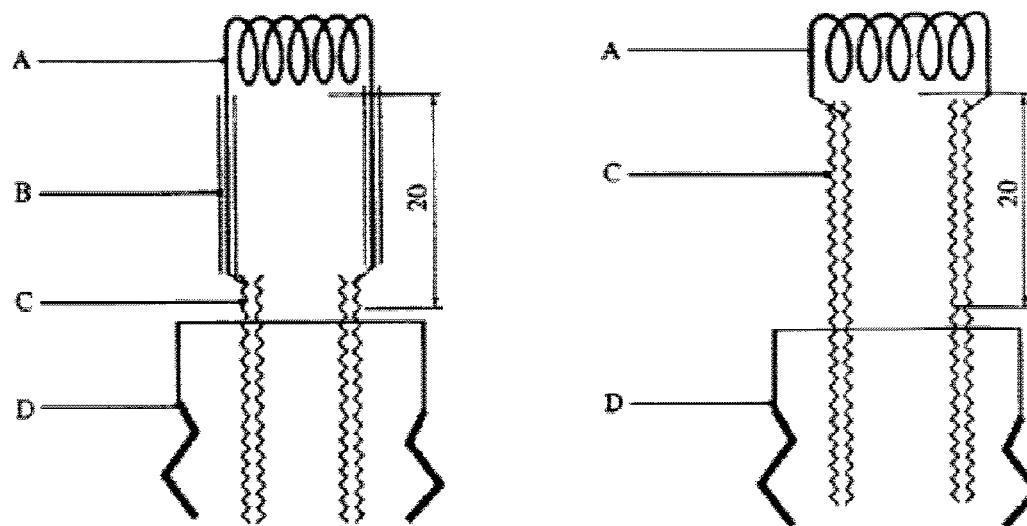


Tlačna posoda

- | | | |
|-----------------------------------|---|-------------------------|
| (A) Ohišje tlačne posode | (B) Vijak za utrditev okrogle razpočne plošče | (C) Sprožilni mehanizem |
| (D) Tesnilo iz mehkega svinca | (E) Okrogla razpočna plošča | (F) Stranska ročica |
| (G) Glava zračnega ventila | (H) Podložka | (J) Izolirana elektroda |
| (K) Neizolirana elektroda | (L) Izolacija | (M) Jekleni stožec |
| (N) Utor za prilagajanje podložke | | |

Slika 3

Sistem vžiga



(A) Tuljava vžiga

(B) Izolacija

(C) Elektrodi

(D) Sprožilni mehanizem

Opomba: Uporabi se lahko kateri koli od obeh načrtov.

PRILOGA 2B

B.1bis AKUTNA ORALNA TOKSIČNOST – POSTOPEK S TOČNO DOLOČENIM ODMERKOM**1. METODA**

Ta preskusna metoda ustreza OECD TV 420 (2001)

1.1 UVOD

Tradicionalne metode za ocenjevanje akutne toksičnosti upoštevajo pogin živali kot končno točko. Leta 1984 je Britansko društvo za toksikologijo predlagalo nov pristop k preskušanju akutne toksičnosti na podlagi dajanja serije točno določenih odmerkov (1). Ta pristop se je izognil uporabi pogina živali kot končne točke in se namesto tega oprl na opazovanje jasnih znakov toksičnosti na eni seriji velikosti točno določenih odmerkov. Po študijah v Združenem kraljestvu (2) in mednarodnih (3) validacijskih študijah *in vivo* se je sprejel postopek kot metoda za preskušanje v letu 1992. Kasneje so se statistične lastnosti Postopka s točno odmerkom ovrednotile z uporabo matematičnim modelov v seriji študij (4)(5)(6). Študije *in vivo* in študije na modelih so oboje pokazale, da je postopek ponovljiv, da se zanj uporablja manj živali in da povzroča manj trpljenja kakor tradicionalne metode ter je z njim mogoče razvrstiti snovi na podoben način kot z drugimi metodami preskušanja akutne toksičnosti.

Navodila za izbiro najustreznejše metode preskušanja za dani namen se lahko poiščejo v Dokument s smernicami u z navodili za preskušanje akutne oralne toksičnosti (7). Ta dokument z navodili vsebuje tudi dodatne informacije o izvajanju in razlagi metode preskušanja B.1 bis.

Princip metode je v tem, da se v glavni študiji uporabljajo le zmerno toksični odmerki in se je treba izogibati dajanju odmerkov, za katere se pričakuje, da so smrtni. Prav tako se ne sme dajati odmerkov, za katere je znano, da povzročajo vidno bolečino in trpljenje živali zaradi jedkega ali močno dražečega delovanja. Umirajoče živali ali živali, ki očitno trpijo ali kažejo znake hudega in dolgotrajnega trpljenja, se usmrtijo na human način in se upoštevajo pri razlagi rezultatov preskusa na enak način kot živali, ki so poginile med preskusom. Kriterije za sprejem odločitve o usmrtitvi umirajočih živali ali živali, ki zelo trpijo, ter napotke za prepoznavanje napovedljive ali neizbežne smrti obravnava poseben Dokument s smernicami (8).

Metoda nam da informacije o nevarnih lastnostih in omogoča uvrstitev in razvrstitev snovi v skladu z Globalno usklajenim sistemom (GHS) za razvrščanje kemikalij, ki povzročajo akutno toksičnost (9).

Laboratorij za preskušanje mora upoštevati vse razpoložljive informacije o preskusni snovi pred opravljanjem študije. Takšne informacije bodo vključevale vrsto in kemijsko sestavo snovi; njene fizikalno-kemijske lastnosti; rezultate katerih koli drugih preskusov toksičnosti na snovi, *in vitro* ali *in vivo*; toksikološke podatke o strukturno sorodnih snoveh ter pričakovano uporabo/uporabe snovi. Te informacije so potrebne, da vsem, ki jih ti zadeva, zagotovijo, da je preskus pomemben za zaščito zdravja ljudi in da bo v pomoč pri izbiri ustreznega začetnega odmerka.

1.2 DEFINICIJE

Akutna oralna toksičnost: nanaša se na tiste škodljive učinke, ki sledijo dajanju enega odmerka snovi ali dajanju več odmerkov v 24 urah.

Kasnejša smrt: pomeni, da žival ne pogine ali da ne kaže znakov, da bo poginila, v 48 urah, vendar pogine kasneje med 14-dnevnim obdobjem opazovanja.

Odmerek: je količina dane preskusne snovi. Odmerek je izražen kot masa preskusne snovi na enoto teže preskusne živali (npr. mg/kg).

Očitna toksičnost: je splošen izraz, ki opisuje jasne znake toksičnosti po dajanju preskusne snovi (glej (3) na primer), takšne, da se pojavijo pri naslednjem najvišjem točno določenem odmerku hude bolečine in trajne znake hude stiske, stanje umiranja (kriteriji so navedeni v Dokumentu s smernicami za humane končne točke (8), ali pa če je mogoče pričakovati smrtnost pri večini živali.

GHS: Globalno usklajeni sistem razvrščanja kemijskih snovi in mešanic. Skupna aktivnost OECD (zdravje ljudi in okolje), Odbora ZN strokovnjakov za prevoz nevarnega blaga (fizikalno-kemijske lastnosti) in ILO (poročanje o nevarnih snovem) in koordinirana med organizacijami s Programom za pravilno ravnanje s kemikalijami (IOMC).

Neizbežna smrt: ko se pričakuje umirajoče stanje ali smrt pred naslednjim planiranim časom opazovanja. Značilni znaki tega stanja pri glodalcih lahko vključujejo krče, bočni položaj, poležavanje in tremor. (Glej Dokument s smernicami z navodili za humane končne točke (8) za podrobne podatke).

LD₅₀ (srednji smrtni odmerek): je statistično ugotovljen enkratni odmerek snovi, za katerega se lahko pričakuje, da bo povzročil smrt pri 50 odstotkih živali, kadar se jim da po oralni poti. Vrednost LD₅₀ se izrazi z maso preskusne snovi na enoto teže preskusne živali (mg/kg).

Mejni odmerek: nanaša se na odmerek na zgornji omejitvi preskušanja (2 000 ali 5 000 mg/kg).

Umirajoče stanje: stanje umiranja ali nezmožnosti preživeti, kljub tretiranju. (Glej Dokument s smernicami humane končne točke (8) za več podrobnih podatkov).

Pričakovana smrt: prisotnost kliničnih znakov, ki kažejo na smrt ob znanem času v prihodnosti pred načrtovanim zaključkom eksperimenta, na primer: živali niso sposobne doseči vode ali hrane. (Glej Dokument s smernicami z navodili za humane končne točke (8) za več podrobnih podatkov).

1.3 PRINCIP PRESKUSNE METODE

Skupini živali istega spola se dajejo odmerki postopoma z uporabo točno določenih odmerkov 5, 50, 300 in 2 000 mg/kg (izjemoma se lahko uporabi dodaten točno določen odmerek 5 000 mg/kg, glej oddelek 1.6.2). Začetna velikost odmerka se izbere na podlagi opazovalne študije kot odmerek, pri katerem se pričakuje, da se bodo pokazali nekateri znaki toksičnosti, ne da bi povzročil resne toksične posledice ali smrtnost. Klinični znaki in stanja, povezana z bolečino, trpljenjem in neizbežno smrtjo so natančno napisana v posebnem OECD Dokument s smernicami u (8). Nadaljnje skupine živali lahko dobivajo višje ali nižje točno določene odmerke, odvisno od prisotnosti ali odsotnosti znakov toksičnosti ali smrtnosti. Ta postopek se nadaljuje, dokler se ne ugotovi odmerek, ki povzroči očitno toksičnost ali več kot eno smrt, ali pa kadar pri najvišjem odmerku ni videti nobenih učinkov ali kadar nastopijo smrti pri najnižjem odmerku.

1.4 OPIS PRESKUSNE METODE

1.4.1 Izbira živalskih vrst

Najbolj cenjena vrsta glodalca je podgana, čeprav se lahko uporabijo tudi druge vrste glodalcev. Običajno se uporabljajo samice (7). To je zato, ker v literaturi poročila o običajnih LD₅₀ preskusih kažejo, da je le malo razlik v občutljivosti med spoloma, vendar so v tistih primerih, kjer se opažajo razlike, samice na splošno znatno bolj občutljive (10). Če pa iz poznavanja toksikoloških in toksikokinetičnih lastnosti strukturno sorodnih kemikalij izhaja, da je verjetno, da so samci bolj občutljivi, tedaj je treba uporabiti ta spol. Kadar se preskus opravlja na samcih, je treba imeti za to ustrezno obrazložitev.

Uporabiti je treba zdrave mlade odrasle živali običajno uporabljenih laboratorijskih sevov. Samice morajo biti nuliparne in ne smejo biti breje. Živali morajo biti na začetku odmerjanja stare od 8 do 12 tednov, njihova teža pa se mora gibati v intervalu ± 20 % povprečne teže katerih koli živali, ki so predhodno prejemale odmerke.

1.4.2 Pogoji bivanja in hranjenja

Temperatura eksperimentalnega prostora za živali mora znašati 22 °C (± 3 °C). Čeprav mora biti relativna vlažnost najmanj 30 % in po možnosti ne sme presegati 70 %, mora biti ciljna vlažnost, razen med čiščenjem prostora, 50 do 60 %. Osvetlitev mora biti umetna, v zaporedju 12 ur svetlobe in 12 ur teme. Za hranjenje se lahko uporabijo običajna predpisane laboratorijske vrste hranjenja z neomejeno količino pitne vode. Živali se lahko razporedijo v kletke po skupinah glede na odmerek, vendar število živali v vsaki kletki ne sme vplivati na neovirano opazovanje vsake živali.

1.4.3 Priprava živali

Živali se izberejo naključno, označijo se zato, da je možna individualna identifikacija in se zaprejo v kletke najmanj 5 dni pred začetkom odmerjanja, da se lahko prilagodijo laboratorijskim razmeram.

1.4.4 Priprava odmerkov

Na splošno je treba preskusne snovi dajati v konstantnem volumnu v območju odmerkov, ki jih je treba preskusiti s spreminjanjem koncentracije odmerjenega pripravka. Kadar je treba preskusiti tekoč končni produkt ali mešanico, pa je uporaba nerazredčene preskusne snovi, npr. pri konstantni koncentraciji, morda ustrežnejša za naknadno oceno tveganja navedene snovi, in jo nekateri regulatorni organi zahtevajo. Maksimalni volumen odmerka se v nobenem primeru ne sme preseči. Maksimalni volumen tekočine, ki se jo lahko da naenkrat, je odvisen od velikosti preskusne živali. Pri glodalcih volumen običajno ne bi smel presegati 1 ml/100g telesne teže, pri vodnih raztopinah pa se lahko upošteva 2 ml/100 g telesne teže. Glede na formulacijo pripravka za odmerjanje, je priporočena, kadar koli je to mogoče, uporaba vodne raztopine/suspenzije/emulzije v olju (npr. v koruznem olju), sledi po preferenčnem vrstnem redu raztopina/suspenzija/emulzija v olju (npr. koruznem olju) in nato po možnosti raztopina v drugih nosilcih. Za nosilce, ki niso voda, je treba poznati toksikološke lastnosti nosilca. Odmerke je treba pripraviti tik pred dajanjem, razen kadar je znana stabilnost pripravka za obdobje, v katerem bo uporabljen, in je znano, da je sprejemljiva.

1.5 POSTOPEK

1.5.1 Dajanje odmerkov

Preskusna snov se daje v enem odmerku z gavažo z uporabo želodčne sonde ali primerne intubacijske kanile. V neobičajnih razmerah, ko enkratni odmerek ni mogoč, lahko odmerke dajemo v manjših frakcijah v obdobju, ki ne presega 24 ur.

Živali se morajo pred odmerjanjem postiti (npr. podgani je treba odtegniti hrano čez noč, vode pa ne; miš ne sme dobiti hrane 3 do 4 ure prej, vodo pa lahko). Po obdobju postenja je treba živali stehitati in jim dati preskusno snov. Po dajanju preskusne snovi se lahko odtegne hrana podganam za nadaljnje 3–4 ure ali mišim za 1–2 uri. Kadar se odmerek daje v frakcijah ves čas, je možno, da bo potrebno oskrbovati živali s hrano in vodo, odvisno od trajanja časovnega obdobja.

1.5.2 Opazovalna študija

Namen opazovalne študije je omogočanje izbire ustreznega začetnega odmerka za glavno študijo. Preskusna snov se daje posameznim živalim v zaporedju v skladu s tabelo poteka v Prilogi 1. Opazovalna študija se zaključi, ko se lahko sprejme odločitev o začetnem odmerku za glavno študijo (ali če se opazi smrt pri najnižjem točno določenem odmerku).

Začetni odmerek za opazovalno študijo se izbere izmed velikosti točno določenega odmerka 5, 50, 300 in 2 000 mg/kg kot odmerek, za katerega se pričakuje, da bo povzročil očitno toksičnost na podlagi, kadar je to mogoče, dokazov iz podatkov *in vivo* in *in vitro* za isto kemikalijo in za strukturno sorodne kemikalije. Če takšnih informacij ni, bo začetni odmerek 300 mg/kg.

Med odmerjanjem za vsako žival bo dovoljeno obdobje najmanj 24 ur. Vse živali je treba opazovati najmanj 14 dni.

Izjemoma in le tedaj, kadar je to upravičeno zaradi posebnih regulatornih potreb, se lahko upošteva dodatna večja velikost točno določenega odmerka 5 000 mg/kg (glej Prilogo 3). Zaradi skrbi za zaščito živali je preskušanje živali v območjih kategorije GHS 5 (2 000–5 000 mg/kg) nezaželeno in ga je treba upoštevati le, kadar obstaja velika verjetnost, da imajo rezultati takšnega preskušanja neposreden pomen za zaščito zdravja ljudi ali živali ali za okolje.

Kadar žival, preskušana v opazovalni študiji z najnižjo velikostjo točno določenega odmerka (5 mg/kg) pogine, je običajen postopek tak, da se študija zaključi in snov razvrsti v kategorijo GHS 1 (kot je prikazano v Prilogi 1). Če pa je potrebna nadaljnja potrditev razvrščanja, se lahko izvede neobvezen nadomestni postopek na naslednji način. Drugi živali se odmeri 5 mg/kg. Če ta druga žival pogine, tedaj se bo kategorija GHS 1 potrdila in študija se bo nemudoma zaključila. Če druga žival preživi, se bo dajal odmerek 5 mg/kg največ trem dodatnim živalim. Ker bo nevarnost smrtnosti velika, je treba tem živalim dajati odmerke na zaporeden način, da se zaščiti zdravje živali. Časovni interval med odmerjanjem vsaki živali bi moral biti dovolj dolg, da se ugotovi verjetnost, da bo predhodna žival preživela. Če se zgodi druga smrt, se bo zaporedje odmerjanja nemudoma končalo in odmerjanja za nadaljnje živali ne bo. Zaradi druge smrti (ne glede na število živali, preskušanih v času zaključka) se uvrsti v izid A (2 smrti ali več), upošteva se pravilo o razvrstitvi iz Priloge 2 za 5 mg/kg točno določenega odmerka (kategorija 1, če sta smrti 2 ali če jih je več, ali kategorija 2, če je več kot 1 smrt). Priloga 4 poleg tega daje napotke o razvrstitvi v sistem EU, dokler se ne začne izvajati novi GHS sistem.

1.5.3 Glavna študija

1.5.3.1 Število živali in velikosti odmerkov

Ukrepe, ki jih je treba izvesti po preskušanju z začetno velikostjo odmerka, prikazujejo tabele poteka v Prilogi 2. Potreben bo eden od treh ukrepov; ustavitev preskušanja in uvrstitev v ustrezen razred razvrstitve nevarnih snovi, preskus z večjim točno določenim odmerkom ali preskus z manjšim točno določenim odmerkom. Za zaščito živali pa se velikost odmerka, ki je povzročil smrt v opazovalni študiji, ne bo ponovila v glavni študiji (glej Prilogo 2). Izkušnje kažejo, da je najverjetnejši izid z začetno velikostjo odmerka tak, da se snov lahko razvrsti in nadaljnje preskušanje ne bo potrebno.

Običajno se uporabi skupina petih živali istega spola za vsako preiskovano velikost odmerka. Med petimi živali je ena žival iz opazovalne študije, ki prejema odmerke izbrane velikosti skupaj s štirimi dodatnimi živalmi (razen, kar ni običajno, če velikost odmerka, uporabljenega v glavni študiji, ni bila vključena v opazovalni študiji).

Časovni interval med odmerjanjem vsake velikosti je točno opredeljen z nastopom, trajanjem in resnostjo toksičnih znakov. Tretiranje živali z naslednjim odmerkom je treba prestaviti na kasneje, dokler ni gotovo, da so živali, ki so predhodno dobile odmerek, preživele. Priporočeno je po potrebi obdobje 3 do 4 dni med odmerjanjem vsake velikosti odmerka za upoštevanje opazovanja zapoznele toksičnosti. Časovni interval se lahko ustrezno prilagodi, npr. v primeru brezuspešnega odziva.

Kadar se upošteva zgornji točno določeni odmerek 5 000 mg/kg, je treba izpeljati postopek, opisan v Prilogi 3 (glej tudi oddelek 1.6.2).

1.5.3.2 Mejni preskus

Mejni preskus se uporablja predvsem v primerih, kadar ima izvajalec preskusa informacije, ki kažejo, da bo preskusni material verjetno netoksičen oziroma bo njegova toksičnost le nad regulatornimi mejnimi odmerki. Informacije o toksičnosti preskusnega materiala se lahko pridobi na podlagi znanja o podobnih preskusnih spojinah ali podobnih preskusnih mešanicah ali produktih, ob upoštevanju vrste in odstotka sestavin, za katere je znano, da so toksikološko pomembne. V tistih primerih, kjer je le malo ali nič informacij o njegovi toksičnosti, ali kadar se pričakuje, da bo preskusni material toksičen, je treba opraviti glavni preskus.

Uporaba običajnega postopka, začetni odmerek opazovalne študije 2 000 mg/kg (ali izjemoma 5 000 mg/kg), čemur sledi odmerjanje za naslednje 4 živali s to velikostjo odmerka, se upošteva kot mejni preskus za to navodilo.

1.6 OPAZOVANJA

Živali se opazujejo posamezno po odmerjanju najmanj enkrat v prvih 30 minutah, periodično v prvih 24 urah, s posebno pozornostjo v prvih 4 urah in nato 14 dni vsak dan, razen kadar jih je treba odstraniti iz študije in humano usmrtiti, če je njihovo zdravje ogroženo ali ko so najdene poginule. Trajanja opazovanja ni treba strogo določiti. Opredeliti ga je treba na podlagi toksičnih reakcij, časa nastopa in trajanja obdobja okrevanja ter ga je zato mogoče podaljšati, kadar je to potrebno. Obdobja, ko se pojavijo znaki toksičnosti in ko izginejo, so pomembna, zlasti če obstaja možnost, da bodo toksični znaki zapozneli (11). Vsa opazovanja se sistematsko zabeležijo, za vsako žival se vodijo posamezne kartoteke.

Dodatna opazovanja bodo potrebna, če živali še vedno kažejo znake toksičnosti. Opazovanja morajo vključevati spremembe na koži in kožuhu, očeh in sluznicah, in tudi na dihalih, v obtoku, na avtonomnih in centralnih živčnih sistemih ter pri somatomotoričnih aktivnostih in vzorcu vedenja. Pozornost je treba posvetiti opazovanjem trezorjev, krčem, slinjenju, driski, otrplosti, spanju in komi. Treba je upoštevati principe in kriterije, povzete v Dokumentu s smernicami za humane končne točke (8). Živali, najdene v umirajočem stanju, in živali, ki kažejo hudo bolečino in trajne znake resne stiske, je treba humano usmrtiti. Kadar se živali usmrtijo iz humanih razlogov ali so najdene poginule, je treba čas smrti zabeležiti kar se da natančno.

1.6.1 Telesna teža

Posamezne teže živali je treba ugotoviti tik pred dajanjem preskusne snovi in najmanj enkrat na teden po tem. Treba je izračunati in zabeležiti spremembe teže. Na koncu preskusa se preživele živali stehtajo in nato humano usmrtijo.

1.6.2 Patologija

Za vse preskusne živali (vključno s tistimi, ki poginejo med preskušanjem ali se odstranijo iz študije zaradi ogroženega zdravja živali) je treba opraviti popolno obdukcijo. Vse natančne patološke spremembe je treba zabeležiti za vsako žival. Mikroskopski pregled organov živali, ki so preživele 24 ali več ur po začetnem odmerjanju, se prav tako lahko upošteva, ker lahko da koristne informacije.

2. PODATKI

Zagotoviti je treba podatke za vsako posamezno žival. Nadalje je treba vse podatke prikazati v obliki preglednice, kjer je za vsako preskusno skupino prikazano število uporabljenih živali, število živali, ki kažejo znake toksičnosti, število živali, najdenih poginulih med preskusom ali usmrčenih iz humanih razlogov, čas smrti posameznih živali, opis in časovni potek toksičnih učinkov in reverzibilnost ter ugotovitve obdukcije.

3. POROČANJE

3.1 POROČILO O PRESKUSU

Poročilo o preskusu mora vsebovati naslednje informacije, kot je primerno:

Preskusna snov:

- fizikalno stanje, čistost in, kjer je pomembno, fizikalno-kemijske lastnosti (vključno z izomernostjo),
- identifikacijske podatke, vključno s številko CAS.

Nosilec (če je primerno):

- utemeljitev izbire nosilca, če to ni voda.

Preskusne živali:

- uporabljena vrsta/sev,
- mikrobiološko stanje živali, kadar je znano,
- število, starost in spol živali (vključno, kjer je primerno, utemeljitev uporabe samcev namesto samic),
- vir, pogoji vzdrževanja, vrsta hrane, itd.

Pogoji preskusa:

- podatki o formulaciji preskusne snovi, vključno s podatki o fizikalni obliki snovi, ki jo dajemo,
- podatki o formulaciji preskusne snovi, vključno z volumni odmerjanja in časom odmerjanja,
- podatki o kakovosti hrane in vode (vključno z vrsto hrane/vir, vir vode),
- utemeljitev za izbiro začetnega odmerka.

Rezultati:

- preglednica odzivnih podatkov in velikost odmerka za vsako žival (npr. živali, ki kažejo znake toksičnosti, vključno s smrtnostjo, vrsto, resnostjo in trajanjem učinkov),
- preglednica telesne teže in sprememb telesne teže,
- teže posameznih živali na dan odmerjanja in v tedenskih intervalih po tem ter čas smrti ali usmrčitve; datum in čas smrti, če nastopi pred načrtovano usmrčitvijo,
- časovni potek nastopa znakov toksičnosti in ali so bili reverzibilni za vsako žival,
- ugotovitve obdukcije in histopatološke ugotovitve za vsako žival, če so na voljo.

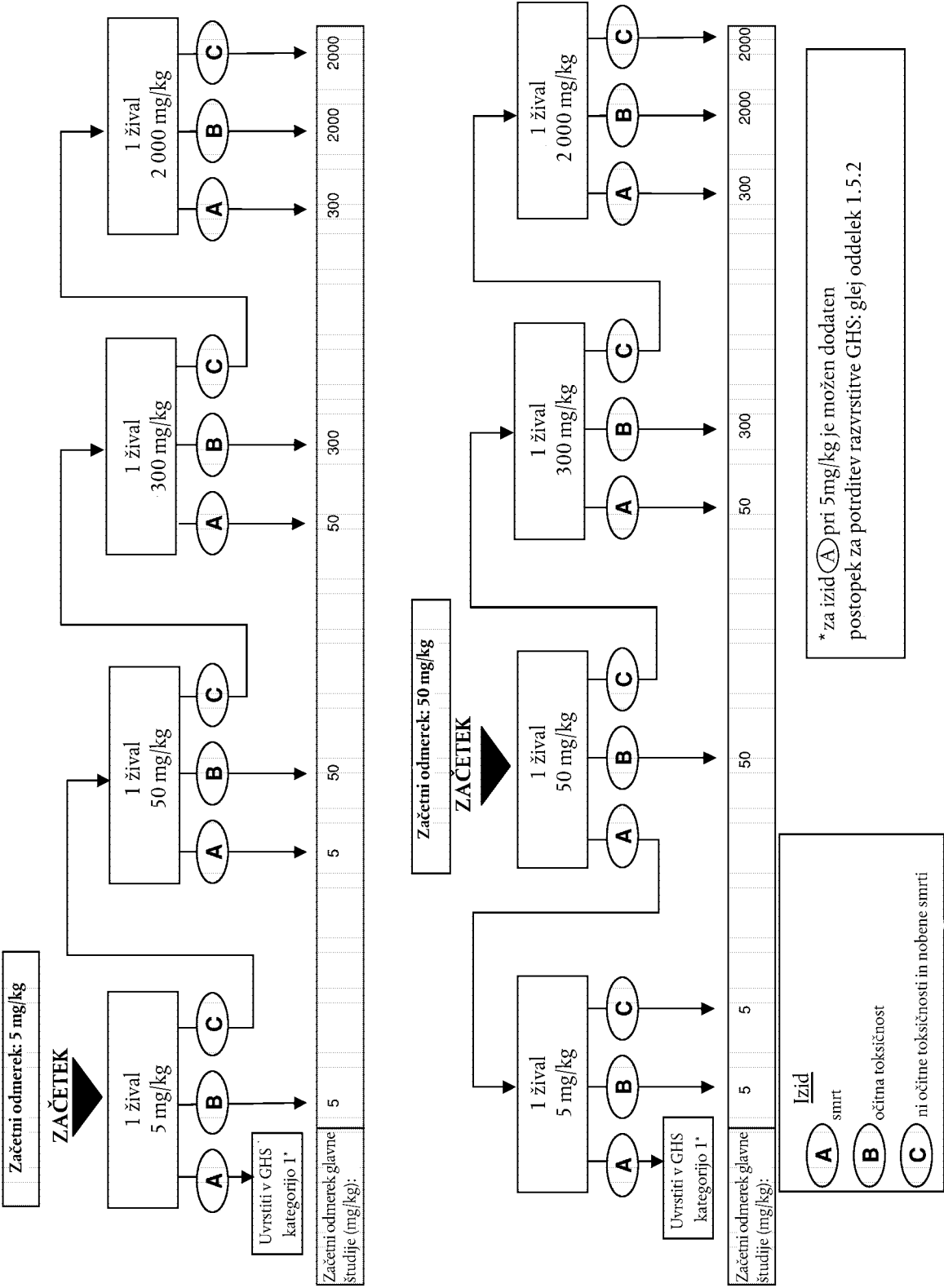
Razprava in razlaga rezultatov.

Zaključki.

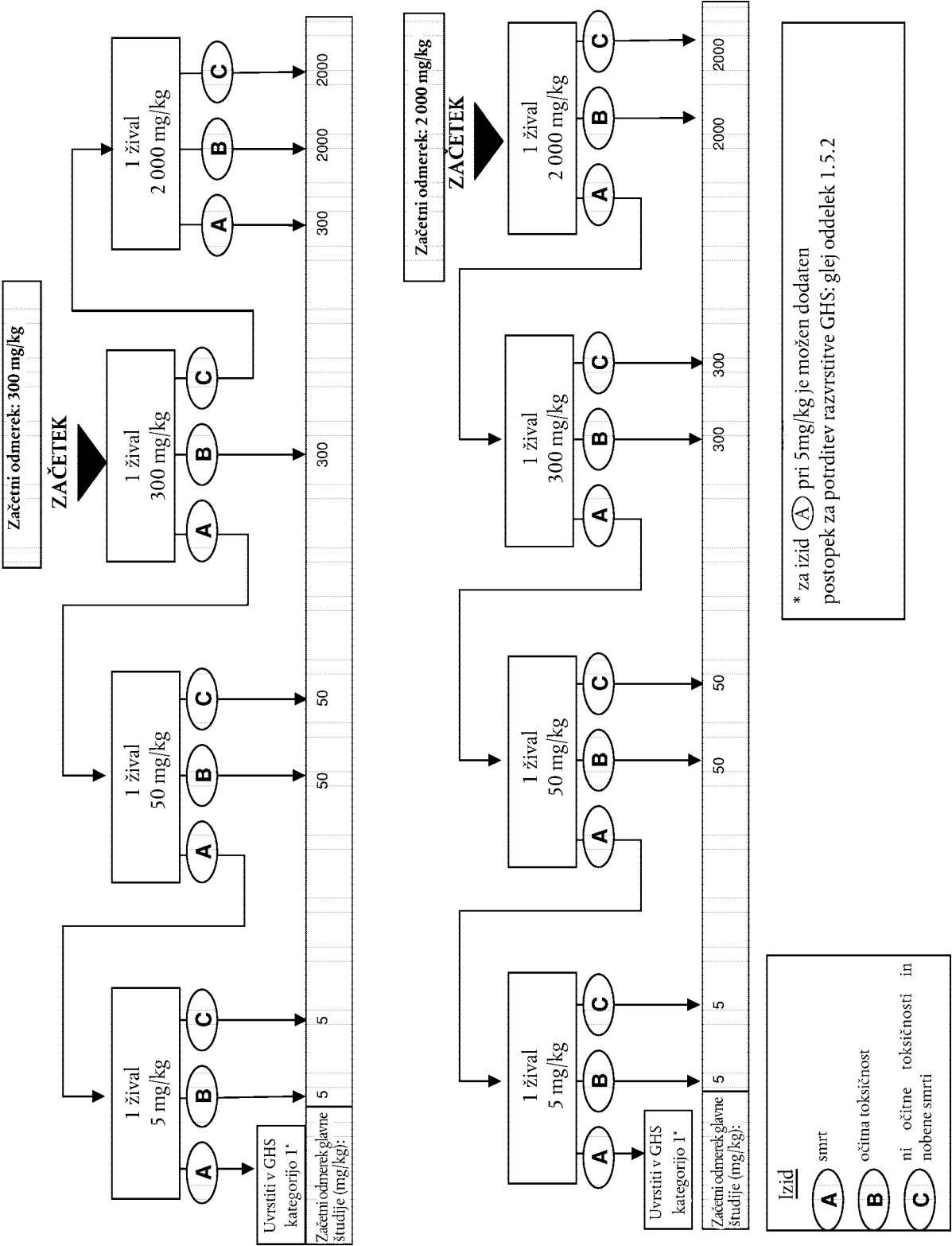
4. LITERATURA:

- (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., Pelling, 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 Rigeway, P.(2002). Statistical evaluation of the reserved 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. Paris.
- (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://webnet1.oecd.org/oecd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-documents-521-14-no-24-no-0,FF.html>].
- (10) Lipnick, P.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.

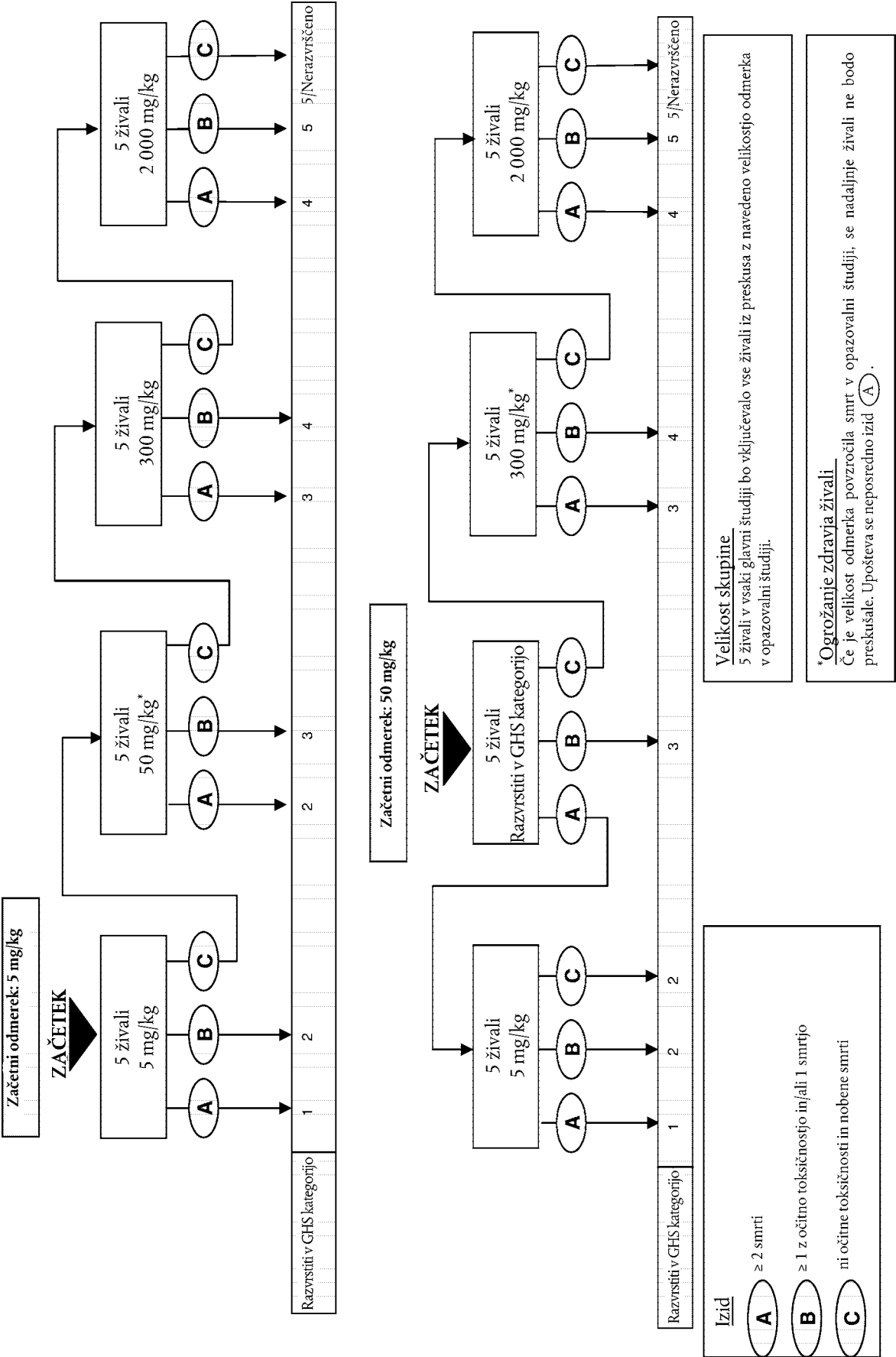
PRILOGA 1: TABELA POTEKA ZA OPAZOVALNO ŠTUDIJO



PRILOGA 1: TABELA POTEKA ZA OPAZOVALNO ŠTUDIJO



PRILOGA 2: TABELA POTEKA ZA GLAVNO ŠTUDIJO



5 živali
2 000 mg/kg

A

B

C

45

45

45

5/Nerazvrščeno

Začetni odmerek: 50 mg/kg

5 živali
5 mg/kg

A

B

C

12

12

12

12

5 živali
Razvrstiti v GHS kategorijo

A

B

C

3

3

3

3

5 živali
300 mg/kg*

A

B

C

4

4

4

4

5 živali
2 000 mg/kg

A

B

C

4

4

4

5/Nerazvrščeno

Izid

≥ 2 smrti

A

≥ 1 z očitno toksičnostjo in/ali 1 smrtjo

B

ni očitne toksičnosti in nobene smrti

C

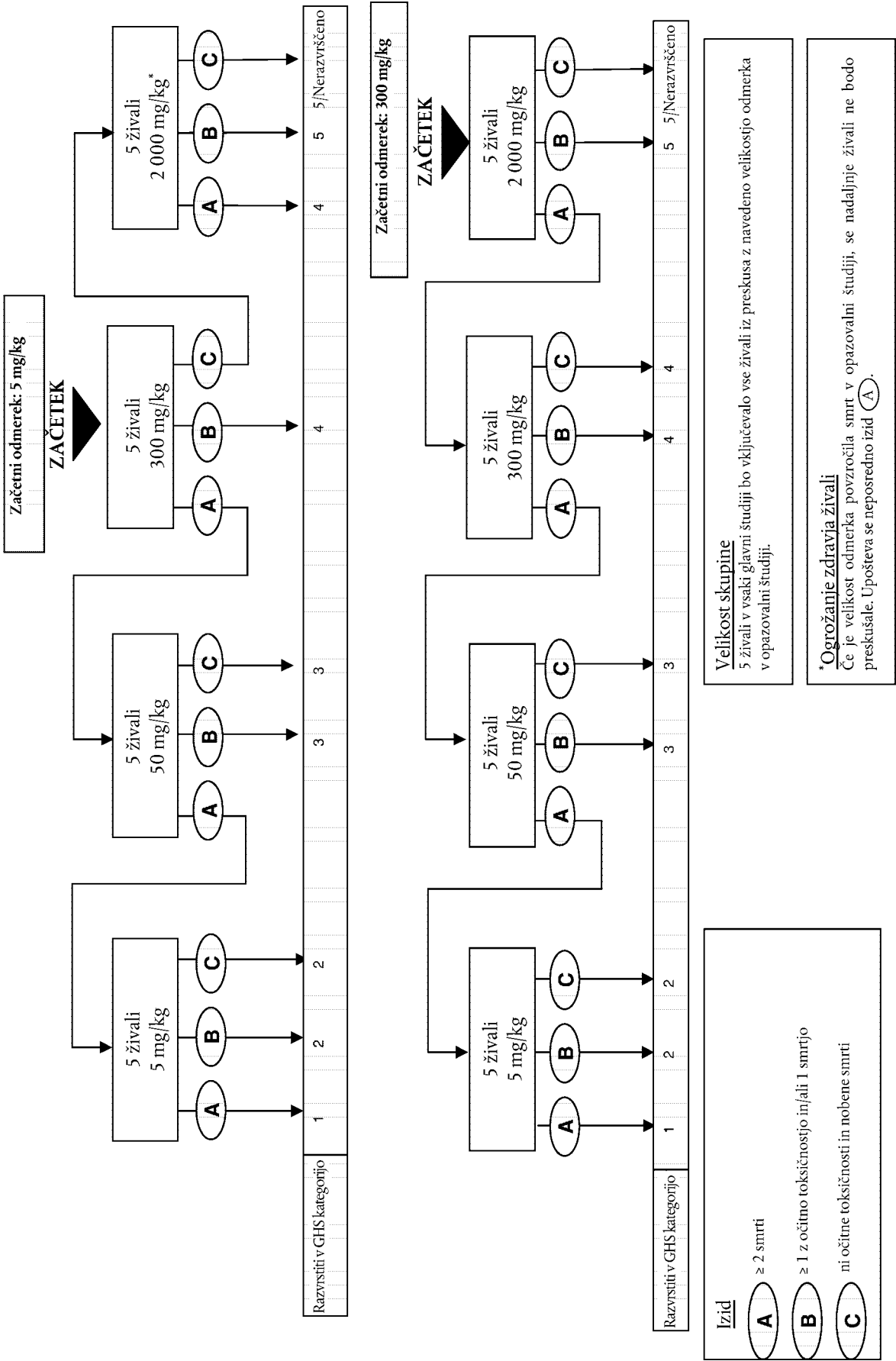
Velikost skupine

5 živali v vsaki glavni študiji bo vključevalo vse živali iz preskusa z navedeno velikostjo odmerka v opazovalni študiji.

*Ogrožanje zdravja živali

Če je velikost odmerka povzročila smrt v opazovalni študiji, se nadaljnje živali ne bodo preskušale. Upošteva se neposredno izid (A).

PRILOGA 2: TABELA POTEKA ZA GLAVNO ŠTUDIJO



PRILOGA 3

KRITERIJI ZA RAZVRSTITEV PRESKUSNIH SNOVI S PRIČAKOVANIMI VREDNOSTMI LD₅₀, KI NE PRESEGAJO 2 000 mg/kg IN JIH NI POTREBNO PRESKUSITI

Kriteriji za kategorijo 5 nevarnih snovi so namenjeni omogočanju identifikacije preskusnih snovi, katerih nevarnost akutne toksičnosti je sorazmerno nizka, vendar lahko v nekaterih okoliščinah pomenijo nevarnost za ranljivo populacijo. Za te snovi se predvideva, da imajo oralni ali kožni LD₅₀ v območju 2 000–5 000 mg/kg ali enakovrednih odmerkov za druge poti vnosa. Preskusne snovi bi se lahko uvrstile v kategorijo nevarnih snovi, opredeljeno z: 2 000 mg/kg < LD₅₀ < 5 000 mg/kg (kategorijo 5 v GHS) v naslednjih primerih:

- (a) če so uvrščene v to kategorijo po kateri koli shemi preskušanja Priloge 2, na podlagi pogostnosti smrti;
- (b) če so že na voljo dokazi, ki kažejo na to, da je LD₅₀ v območju vrednosti kategorije 5; ali če druge študije na živalih ali študije toksičnih učinkov na ljudi kažejo na zaskrbljenost zaradi akutnosti za zdravje ljudi;
- (c) z ekstrapolacijo, oceno ali meritvijo podatkov, če uvrstitev v višjo skupino nevarnih snovi ni zajamčena, in
 - so na voljo zanesljive informacije, ki kažejo na toksične učinke na ljudeh, ali
 - se opazi kakršna koli smrtnost pri preskušanju do vrednosti kategorije 4 po oralni poti, ali
 - kadar strokovna presoja potrdi pomembne klinične znake toksičnosti pri preskušanju do vrednosti kategorije 4, z izjemo driske, piloerekcije ali nenormalnega videza, ali
 - kadar se s strokovno presojo potrdi zanesljive informacije, ki kažejo na možnost pomembnih akutnih učinkov iz drugih študij na živalih.

PRESKUŠANJE Z ODMERKI NAD 2 000 mg/kg

Izjemoma, in le, kadar to opravičujejo posebne regulatorne zahteve, se lahko upošteva uporaba dodatne večje velikosti točno določenega odmerka 5 000 mg/kg. Zaradi skrbi za zaščito zdravja živali je preskušanje živali s 5 000 mg/kg nezaželeno in bi ga morali upoštevati le, kadar obstaja velika verjetnost, da bi rezultati takšnega preskusa imeli neposreden pomen za zaščito zdravja živali ali ljudi (9).

Opazovalna študija

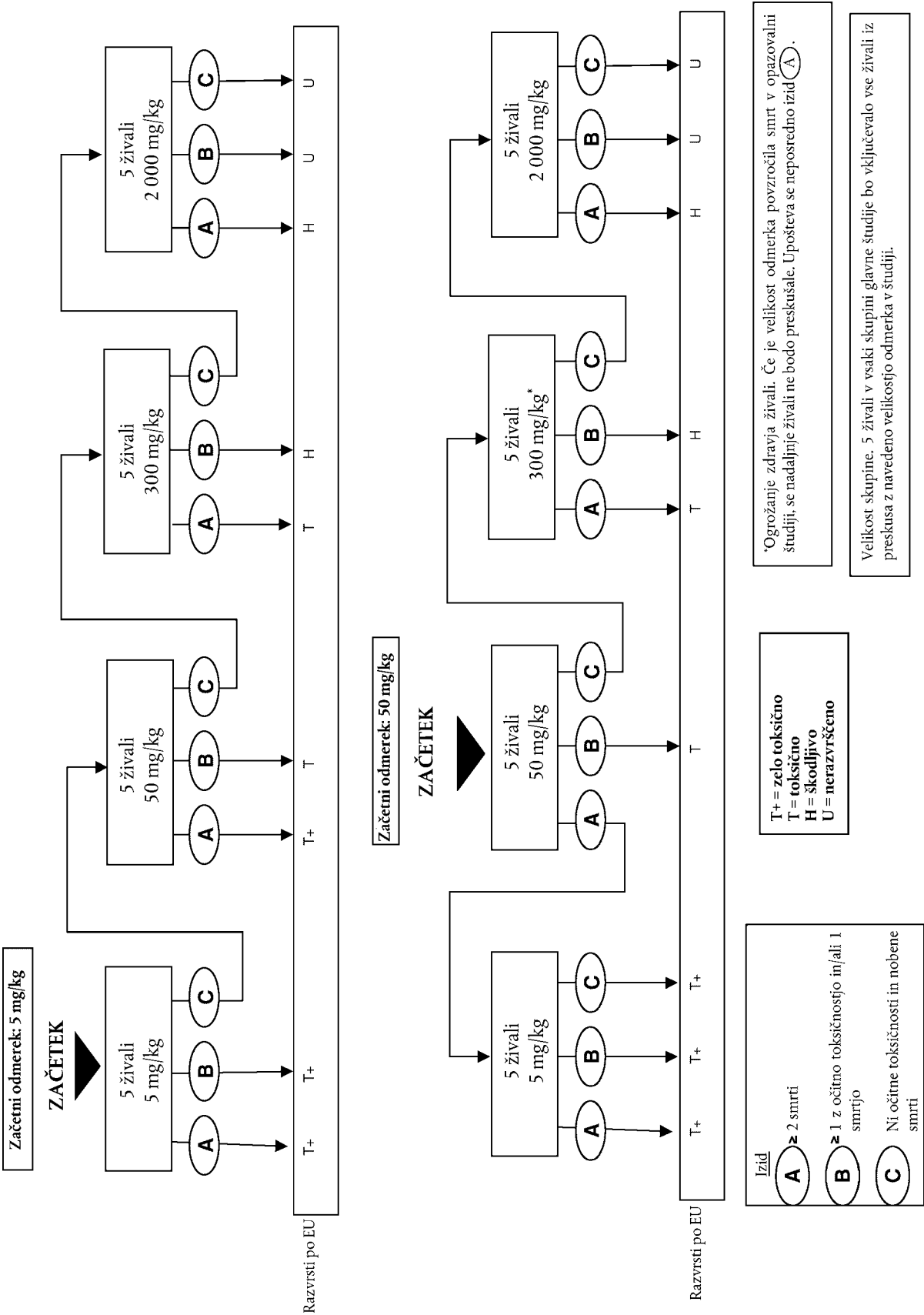
Pravila o odločitvah, ki veljajo za zaporedni postopek, predstavljena v Prilogi 1, se razširijo za vključitev velikosti odmerka 5 000 mg/kg. Kadar se bo uporabil začetni odmerek opazovalne študije 5 000 mg/kg, bo zato izid A (smrt) zahteval še preskušanje druge živali pri 2 000 mg/kg; izida B in C (očitna toksičnost in nobene toksičnosti) bosta dopuščala izbiro 5 000 mg/kg kot začetnega odmerka za glavno študijo. Če se bo uporabil začetni odmerek, ki bo različen od 5 000 mg/kg, tedaj se bo preskušanje nadaljevalo do 5 000 mg/kg v primeru izidov B ali C pri 2 000 mg/kg; naslednji izid A pri 5 000 mg/kg bo narekoval začetni odmerek za glavno študijo 2 000 mg/kg in izida B in C bosta narekovala začetni odmerek za glavno študijo 5 000 mg/kg.

Glavna študija

Pravila o odločitvah, ki veljajo za zaporedni postopek, predstavljena v Prilogi 2, se razširijo na vključitev velikosti odmerka 5 000 mg/kg. Kadar se bo uporabil začetni odmerek glavne študije 5 000 mg/kg, bo zato izid A (≥ 2 smrt) zahteval še preskušanje druge skupine pri 2 000 mg/kg; iz izida B (očitna toksičnost in/ali ≤ 1 smrt) ali C (nobene toksičnosti) bo sledila neuvrščenost snovi v skladu z GHS. Podobno se bo, če bo odmerek različen od 5 000 mg/kg, preskušanje nadaljevalo do 5 000 mg/kg v primeru izida C pri 2 000 mg/kg, iz zaporednega izida A pri 5 000 mg/kg bo sledila uvrstitev snovi v kategorijo GHS 5, iz izidov B in C pa sledi, da bo snov neuvrščena.

PRILOGA 4

PRESKUSNA METODA B.1bis – Napotki za razvrstitev v skladu s shemo EU za obdobje tranzicije do popolne uveljavitve Globalno usklajenega sistema razvrstitve (GHS) (iz sklica (8))



PRILOGA 2C

„B.1 tris AKUTNA ORALNA TOKSIČNOST – METODA RAZREDOV AKUTNE TOKSIČNOSTI**1. METODA**

Ta preskusna metoda ustreza OECD TG 423 (2001)

1.1 UVOD

Metoda razredov akutne toksičnosti (1), prikazana v tem preskusu, je postopen postopek z uporabo treh živali enega spola za vsak korak. Odvisno od smrtnosti in/ali umirajočega stanja živali so lahko potrebni 2–4 koraki za omogočanje presoje o akutni toksičnosti preskusne snovi. Ta postopek je ponovljiv, zanj se uporablja zelo malo živali in omogoča razvrstitev snovi na podoben način kot z drugimi metodami preskušanja akutne toksičnosti. Metoda razredov akutne toksičnosti temelji na biometričnih vrednotenjih (2)(3)(4)(5) s točno določenimi odmerki, primerno ločenimi med seboj, da se omogoči uvrščanje snovi za razvrstitev in za ugotavljanje nevarnosti. Metoda, kakor je bila prejeta leta 1996, je bila obširno validirana *in vivo* v primerjavi s podatki za LD₅₀, dobljenimi iz literature, tako nacionalne (6) kakor tudi mednarodne (7).

Navodila za izbiro najustreznejše preskusne metode za dani namen se lahko poiščejo v Dokumentu s smernicami za preskušanje akutne oralne toksičnosti (8). Ta dokument s smernicami vsebuje tudi dodatne informacije o postopku in razlagi metode preskušanja B.1 tris.

Preskusnih snovi, v odmerkih, za katere je znano, da povzročajo vidno bolečino in hude motnje pri živalih zaradi jedkega ali izrazito dražilnega delovanja, ni treba dajati. Umirajoče živali ali živali, ki očitno trpijo ali kažejo znake hudih in trajnih okvar, se usmrti na human način in se jih upošteva pri razlagi rezultatov preskusa na enak način, kot živali, ki so poginile med preskusom. Kriterije za sprejem odločitve o usmrtitvi umirajočih živali ali živali, ki zelo trpijo, ter napotke za prepoznavanje napovedljive ali neizbežne smrti obravnava poseben Dokument s smernicami (9).

Metoda uporablja predhodno določene odmerke, rezultati pa omogočajo razvrstitev snovi in uvrstitev v skladu z Globalno usklajenim sistemom za razvrščanje kemikalij, ki povzročajo akutno toksičnost (10).

V principu metoda ni namenjena omogočanju izračuna točnega LD₅₀, vendar upošteva določitev opredeljenih razponov izpostavitve, kjer se pričakuje smrtnost, ker je smrt dela živali še vedno glavna končna točka tega preskusa. Ta metoda upošteva določitev vrednosti LD₅₀ le, kadar iz najmanj 2 odmerkov sledi smrtnost, višja kakor 0 % in nižja kakor 100 %. Uporaba izbire predhodno določenih odmerkov, ne glede na preskusno snov, z razvrstitvijo, ki je izrecno povezana s številom živali, opazovanih v različnih stanjih, izboljšuje možnost za doslednost in ponovljivost poročanja med laboratoriji.

Laboratorij preskušanja mora upoštevati vse razpoložljive informacije o preskusni snovi pred začetkom opravljanja študije. Takšne informacije bodo vključevale vrsto in kemijsko sestavo snovi; njene fizikalno-kemijske lastnosti; rezultat katerih koli drugih preskusov toksičnosti na snovi, *in vitro* ali *in vivo*; toksikološke podatke o strukturno sorodnih ter pričakovano uporabo/uporabe snovi. Te informacije so potrebne, da vse, ki jih to zadeva, zagotovijo, da je preskus pomemben za zaščito zdravja ljudi in da bo v pomoč pri izbiri najustreznejšega začetnega odmerka.

1.2 DEFINICIJE

Akutna oralna toksičnost: nanaša se na tiste škodljive učinke, ki se pokažejo po dajanju enega odmerka snovi ali več odmerkov, danih v 24 urah.

Kasnejša smrt: pomeni, da žival ne pogine ali da ne kaže znakov, da bo poginila, v 48 urah, vendar pogine kasneje med 14 dnevni obdobjem opazovanja.

Odmerek: je količina dane preskusne snovi. Odmerek je izražen kot masa preskusne snovi na enoto teže preskusne živali (npr. mg/kg).

GHS: Sistem globalno usklajene razvrstitve za kemijske snovi in mešanice. Skupna aktivnost OECD (zdravje ljudi in okolje), Odbor ZN strokovnjakov za prevoz nevarnega blaga (fizikalno-kemijske lastnosti) in ILO (sporočanje o nevarnosti) ter koordinirana med organizacijami s programom za pravilno ravnanje s kemikalijami (IOMC).

Neizbežna smrt: ko se pričakuje umirajoče stanje ali smrt pred naslednjim planiranim časom opazovanja. Značilni znaki tega stanja pri glodalcih lahko vključujejo krče, bočni položaj, poležavanje in tremor. (Glej Dokument s smernicami z napotki za humane mejne cilje (9) za več podrobnih podatkov).

LD₅₀ (srednji smrtni odmerek): je statistično ugotovljen enkratni odmerek snovi, za katerega se lahko pričakuje, da bo povzročil smrt pri 50 odstotkih živali, kadar se jim da oralno. Vrednost LD₅₀ je izražena z maso preskusne snovi na enoto teže preskusne živali (mg/kg).

Mejni odmerek: nanaša se na odmerek na zgornji omejitvi pri preskušanju (2 000 ali 5 000 mg/kg).

Umirajoče stanje: stanje umiranja ali nezmožnosti preživeti kljub tretiranju. (Glej Dokument s smernicami humane končne točke (9) za več podrobnih podatkov).

Pričakovana smrt: prisotnost kliničnih znakov, ki kažejo na smrt ob znanem času v prihodnosti pred načrtovanim zaključkom eksperimenta, na primer: nezmožnost živali, da bi dosegle vodo ali hrano. (Glej Priročnik napotki za humane končne točke (9) za več podrobnih podatkov).

1.3 PRINCIP PRESKUSA

Princip preskusa je tak, da temelji na postopnosti z uporabo minimalnega števila živali za vsak korak, za omogočanje uvrstitve se pridobi dovolj informacij o akutni toksičnosti preskusne snovi. Snov se daje oralno skupini eksperimentalnih v enem od predhodno opredeljenih odmerkov. Snov se testira z uporabo postopka po korakih, za vsak korak se uporabi tri živali istega spola, običajno ženskega. Prisotnost ali odsotnost smrtnosti živali, povezane s spojino, ki so prejemale odmerek na enem koraku, bo določila naslednji korak, npr.:

- nadaljnje preskušanje ni potrebno,
- odmerjanje za tri dodatne živali, z enakim odmerkom,
- odmerjanje za tri dodatne živali, z naslednjo večjo ali naslednjo manjšo velikostjo odmerka.

Podrobnosti preskusnega postopka so opisane v Prilogi 1. Metoda bo omogočila presojo glede uvrstitve preskusne snovi v enega v seriji razredov toksičnosti, opredeljenih s točno določenimi smrtnimi vrednostmi LD₅₀.

1.4 OPIS METODE

1.4.1 Izbira živalskih vrst

Najbolj cenjena vrsta glodalca je podgana, čeprav se lahko uporabijo tudi druge vrste glodalcev. Običajno se uporabljajo samice (9), to pa zato, ker pregledi običajnih LD₅₀ preskusov v literaturi kažejo, da je le malo razlik v občutljivosti med spoloma, vendar so v tistih primerih, kjer se opažajo razlike, samice v splošnem neznatno bolj občutljive (11). Če pa iz poznavanja toksikoloških in toksikokinetičnih lastnosti strukturno sorodnih kemikalij izhaja, da je verjetno, da bodo samci bolj občutljivi, tedaj je treba uporabiti ta spol. Kadar poteka preskušanje na samcih, je treba imeti za to ustrezno obrazložitev.

Uporabiti je treba zdrave mlade odrasle živali običajno uporabljenih laboratorijskih sevov. Samice morajo biti nuliparne in ne smejo biti breje. Živali morajo biti na začetku odmerjanja stare 8 do 12 tednov, njihova teža pa se mora gibati v intervalu $\pm 20\%$ povprečne teže katerih koli živali, ki so predhodno prejemale odmerek.

1.4.2 Pogoji bivanja in hranjenja

Temperatura prostora za preskuse z živalmi mora znašati 22 °C (± 3 °C). Čeprav mora biti relativna vlažnost najmanj 30 % in po možnosti ne sme presegati 70 %, mora biti ciljna vlažnost, razen med čiščenjem prostora, 50 do 60 %. Osvetlitev mora biti umetna v zaporedju 12 ur svetlobe in 12 ur teme. Za hranjenje se lahko uporabijo običajne predpisane laboratorijske vrste hranjenja z neomejeno količino pitne vode. Živali se lahko razporedijo v kletke po skupinah glede na odmerke, vendar število živali v vsaki kletki ne sme vplivati na neovirano opazovanje vsake živali.

1.4.3 Priprava živali

Živali se izberejo naključno, označijo se zato, da je možna individualna identifikacija in se zaprejo v kletke najmanj 5 dni pred začetkom odmerjanja, da se lahko prilagodijo laboratorijskim razmeram.

1.4.4 Priprava odmerkov

Na splošno je treba preskusne snovi dajati v konstantnem volumnu v razponu odmerkov, ki jih je treba preskusiti s spreminjanjem koncentracije pripravka odmerjanja. Kadar se namerava preskusiti tekoč končni produkt ali mešanico, je uporaba nerazredčene preskusne snovi, npr. pri konstantni koncentraciji, morda ustrenejša za naknadno oceno tveganja navedene snovi, in jo nekateri regulatorni organi zahtevajo. Maksimalni volumen odmerka se v nobenem primeru ne sme prekoračiti. Maksimalni volumen tekočine, ki se jo lahko da živali naenkrat, je odvisen od velikosti preskusne živali. Pri glodalcih volumen običajno ne sme presegati 1 ml/100 g telesne teže, pri vodnih raztopinah pa lahko upoštevamo 2 ml/100 g telesne teže. Glede na formulacijo preparata odmerjanja je priporočena uporaba vodne raztopine/suspenzije/emulzije, kjer koli je to možno, sledi po preferenčnem vrstnem redu raztopina/suspenzija/emulzija v olju (npr. koruzno olje) in nato po možnosti raztopina v drugih nosilcih. Za nosilce, ki niso voda, je treba poznati toksikološke lastnosti nosilca. Odmerke je treba pripraviti tik pred dajanjem, razen kadar je znana stabilnost pripravka za obdobje, v katerem bo uporabljen, in je znano, da je sprejemljiva.

1.5 POSTOPEK

1.5.1 Dajanje odmerkov

Preskusna snov se daje v enem odmerku z gavažo z uporabo želodčne sonde ali primerne intubacijske kanile. V neobičajnih razmerah, ko enojni odmerek ni mogoč, lahko odmerek dajemo v manjših frakcijah v obdobju, ki ne presega 24 ur.

Živali se morajo pred odmerjanjem postiti (npr. podgani je treba odtegniti hrano čez noč, vode pa ne; miš ne sme dobiti hrane 3 do 4 ure prej, vodo pa lahko). Po obdobju postenja je treba živali stehtati in jim dati preskusno snov. Po dajanju preskusne snovi se lahko odtegne hrano podganam za nadaljnje 3–4 ure ali mišim za 1–2 uri. Kadar se odmerek daje v frakcijah ves čas, je možno, da bo potrebno oskrbovati živali s hrano in vodo, odvisno od trajanja časovnega obdobja.

1.5.2 Število živali in velikost odmerkov

Za vsak korak so potrebne 3 živali. Velikost odmerka, ki ga bo treba uporabiti kot začetni odmerek, se izbere izmed štirih stalnih velikosti, 5, 50, 300 in 2 000 mg/kg telesne teže. Začetna velikost odmerka bi morala biti tista, ki bo najverjetneje povzročila smrtnost nekaterih živali odmerjanja. Tabele poteka v Prilogi 1 opisujejo postopek, ki ga je treba izvesti za vsakega od začetnih odmerkov. Priloga 4 daje poleg tega navodila za uvrstitev v sistem EU, dokler se ne bo izvajal novi GHS sistem.

Kadar je iz razpoložljivih informacij razvidno, da smrtnost pri največji velikosti (2 000 mg/kg telesne teže) ni verjetna, je treba opraviti mejni preskus. Kadar o snovi, ki jo je treba preskusiti, ni nobenih informacij, je priporočeno zaradi zdravja živali uporabiti začetni odmerek 30 mg/kg telesne teže.

Časovni interval med skupinami tretiranja je točno določen z nastopom, trajanjem in resnostjo toksičnih znakov. Tretiranje živali z naslednjim odmerkom je treba prestaviti na kasnejši čas, dokler ni gotovo, da bodo živali, ki so prej prejemale odmerek, preživele.

Izjemoma, in le kadar to opravičujejo posebne regulatorne zahteve, se lahko upošteva uporaba dodatne večje velikosti odmerka 5 000 mg/kg telesne teže (glej Prilogo 2). Zaradi skrbi za zaščito zdravja živali je preskušanje živali v območjih kategorije GHS 5 (2 000–5 000 mg/kg) nezaželeno in ga je treba upoštevati le, kadar obstaja velika verjetnost, da bi rezultati takšnega preskusa imeli neposreden pomen za zaščito zdravja ljudi ali živali ali za okolje.

1.5.3 Mejni preskus

Mejni preskus se uporablja predvsem v primerih, kadar ima izvajalec preskusa informacije, ki kažejo, da bo preskusni material verjetno netoksičen oziroma bo njegova toksičnost le nad regulatornimi mejnimi odmerki. Informacije o toksičnosti preskusnega materiala se lahko pridobijo na podlagi znanja o podobnih preskusnih spojinah ali podobnih preskusnih mešanicah ali produktih, ob upoštevanju vrste in odstotka sestavin, za katere je znano, da so toksikološko pomembne. V tistih primerih, kjer je le malo ali nič informacij o njegovi toksičnosti, ali kadar se pričakuje, da bo preskusni material toksičen, je treba opraviti glavni preskus.

Mejni preskus z eno velikostjo odmerka 2 000 mg/kg telesne teže se lahko opravi s šestimi živalmi (tri živali na en korak). Izjemoma se lahko opravi mejni preskus z eno velikostjo odmerka 5 000 mg/kg s tremi živalmi (glej Prilogo 2). Če nastane smrtnost, povezana s preskusno snovjo, bo morda potrebno izvesti nadaljnje preskušanje z naslednjo nižjo velikostjo.

1.6 OPAZOVANJA

Živali se opazujejo posamezno po odmerjanju najmanj enkrat v prvih 30 minutah, periodično v prvih 24 urah, s posebno pozornostjo v prvih 4 urah in nato 14 dni vsak dan, razen kadar jih je treba odstraniti iz študije in humano usmrtiti zaradi ogroženega zdravja ali ko so najdene poginule. Trajanja opazovanja ni treba strogo določiti. Opredeliti ga je treba na podlagi toksičnih reakcij, časa nastopa in trajanja okrevanja ter ga je zato mogoče podaljšati, kadar je to potrebno. Obdobja, ko se pojavijo znaki toksičnosti in ko izginejo, so pomembna, zlasti če obstaja težnja, da bodo toksični znaki zapoznani (12). Vsa opazovanja se sistematsko zabeležijo, za vsako žival se vodijo posamezne kartoteke.

Dodatna opazovanja bodo potrebna, če živali še vedno kažejo znake toksičnosti. Opazovanja morajo vključevati spremembe na koži in kožuhu, očeh in sluznicah, in tudi na dihalih, v obtoku, na avtonomnih in centralnih živčnih sistemih ter somatomotorični aktivnosti in vedenjskem vzorcu. Pozornost je treba posvetiti opazovanjem tremorjev, krčem, slinjenju, driski, otrplosti, spanju in komi. Treba je upoštevati principe in kriterije, povzete v Dokumentu s smernicami z napotki za humane končne točke (9). Živali, najdene v umirajočem stanju, in živali, ki kažejo hudo bolečino in trajne znake hudih okvar, je treba humano usmrtiti. Kadar živali usmrtimo zaradi humanih razlogov ali so najdene poginule, je treba čas smrti zabeležiti kar se da natančno.

1.6.1 Telesna teža

Posamezne teže živali je treba določiti tik pred dajanjem preskusne snovi in najmanj enkrat na teden po tem. Treba je izračunati in zabeležiti spremembe teže. Na koncu preskusa se preživele živali stehtajo in humano usmrtijo.

1.6.2 Patologija

Za vse preskusne živali (vključno s tistimi, ki poginejo med preskusom ali se odstranijo iz študije zaradi zaščite zdravja živali) je treba opraviti popolno obdukcijo. Vse natančne patološke spremembe je treba zabeležiti za vsako žival. Mikroskopski pregled organov, ki kažejo resne patološke znake, pri živalih, ki so preživele 24 ali več ur po začetnem odmerjanju se prav tako lahko upošteva, ker lahko da koristne informacije.

2. PODATKI

Zagotoviti je treba podatke za vsako posamezno žival. Nadalje je treba vse podatke prikazati v obliki preglednice, kjer je za vsako preskusno skupino prikazano število uporabljenih živali, število živali, ki kažejo znake toksičnosti, število živali, najdenih poginulih med preskusom ali usmrčenih iz humanih razlogov, čas smrti posameznih živali, opis in časovni potek toksičnih učinkov in reverzibilnosti ter ugotovitve obdukcije.

3. POROČANJE

3.1 Poročilo o preskusu

Poročilo o preskusu mora vsebovati naslednje informacije, kot je primerno:

Preskusna snov:

- fizikalno stanje, čistost in kjer je pomembno fizikalno-kemijske lastnosti (vključno z izomerizacijo),
- identifikacijski podatki, vključno s številko CAS.

Nosilec (če je primerno):

- utemeljitev izbire nosilca, če to ni voda.

Preskusne živali:

- uporabljena vrsta/sev,
- mikrobiološko stanje živali, kadar je znano,
- število, starost in spol živali (vključno, kjer je primerno, utemeljitev za uporabo samcev namesto samic),
- vir, pogoji vzdrževanja, vrsta hrane, itd.

Pogoji preskusa:

- podatki o formulaciji preskusne snovi, vključno s podatki o fizikalni obliki snovi, ki se daje,
- podatki o dajanju preskusne snovi, vključno z volumni odmerjanja in časom odmerjanja,
- podatki o kakovosti hrane in vode (vključno z vrsto prehranjevanja/vir, vir vode),
- utemeljitev za izbiro začetnega odmerka.

Rezultati:

- tabelarni prikaz odzivnih podatkov in velikost odmerka za vsako žival (npr. živali, ki kažejo znake toksičnosti, vključno s smrtnostjo; vrsto, resnost in trajanje učinkov),
- tabelarni prikaz telesne teže in sprememb telesne teže,
- teže posameznih živali na dan odmerjanja in v tedenskih intervalih po tem ter čas smrti ali usmrtnitve,
- datum in čas smrti, če nastopi pred načrtovano usmrtnitvijo,
- časovni potek nastopa znakov toksičnosti in ali so bili le-ti reverzibilni za vsako žival,
- ugotovitve obdukcije in histopatološke ugotovitve za vsako žival, če so na voljo.

Razprava in razlaga rezultatov.

Zaključki.

4. LITERATURA:

- (1) Roll R., Höfer-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 LC₅₀ 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). 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://webnet1.oecd.org/oecd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-documents-521-14-no-24-no-0,FF.html>].

-
- (11) Lipnick, P.L., Cotruvo, J.A., Hill, R.N., Bruce, R.D., Stitzel, K.A., Walker, A.P., Chu, 1., Goddart, 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, 223–131.
- (12) Chan P.K. and A.W. Hayes (1994). Chap. 16 Acute Toxicity and Eye Irritation. *Principles and Methods of Toxicology*. Third Edition, A.W. Hayes, Editor, Raven Press, Ltd. Nex York, USA.“

PRILOGA 1**POSTOPKI, PO KATERIH SE JE TREBA RAVNATI ZA VSAKEGA OD ZAČETNIH ODMERKOV***SPLOŠNE PRIPOMBE*

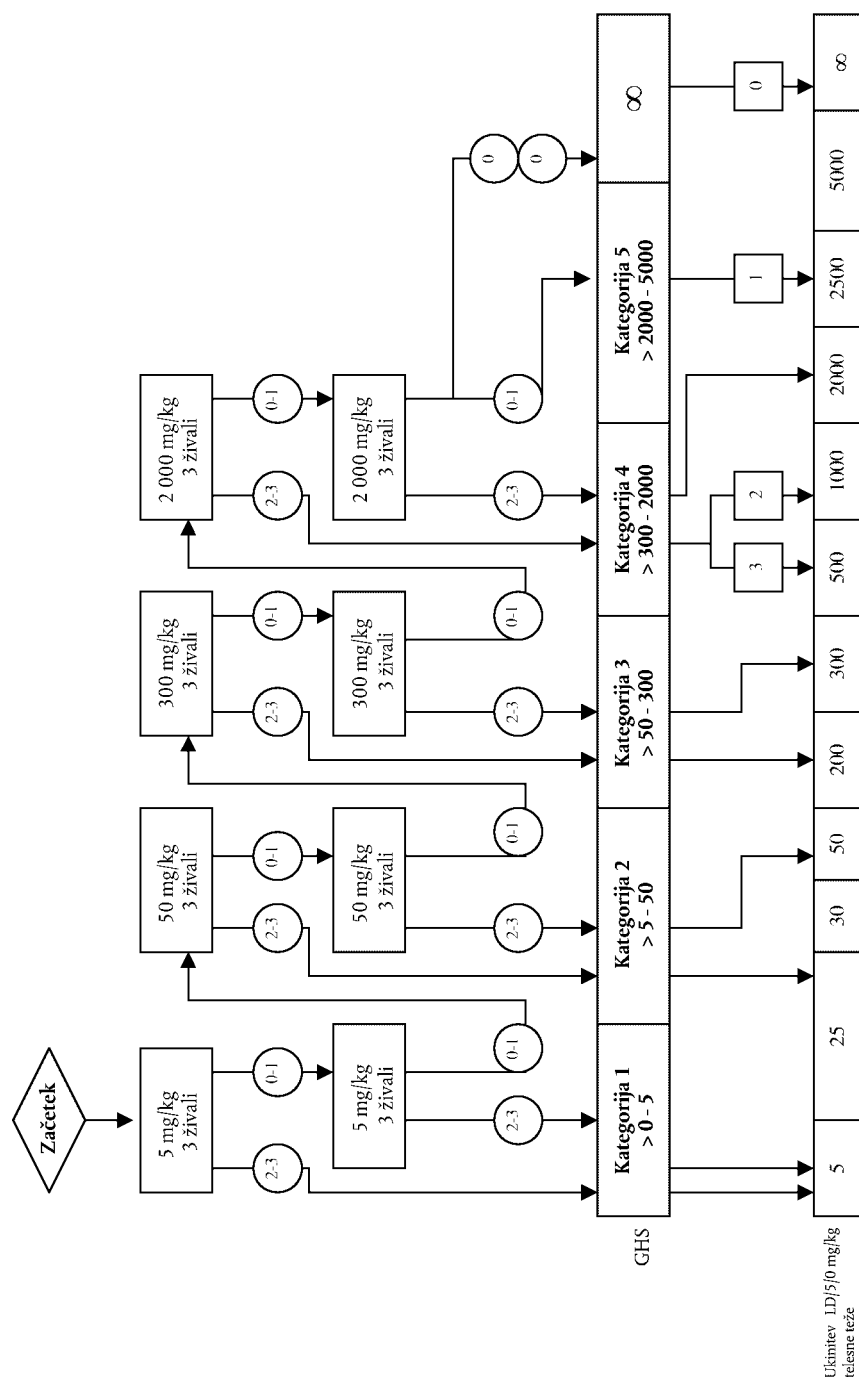
Za vsak začetni odmerek prikazujejo ustrezne sheme preskušanja, kakor jih vključuje ta priloga, po katerem se je treba ravnati.

- Priloga 1a: Začetni odmerek 5 mg/kg telesne teže
- Priloga 1b: Začetni odmerek 50 mg/kg telesne teže
- Priloga 1c: Začetni odmerek 300 mg/kg telesne teže
- Priloga 1d: Začetni odmerek 2 000 mg/kg telesne teže

Odvisno od števila humano usmrčenih živali ali poginulih živali sledi preskusni postopek navedenim puščicam.

PRILOGA 1A

POSTOPEK PRESKUSA Z ZAČETNIM ODMERKOM 5 mg/kg TELESNE TEŽE

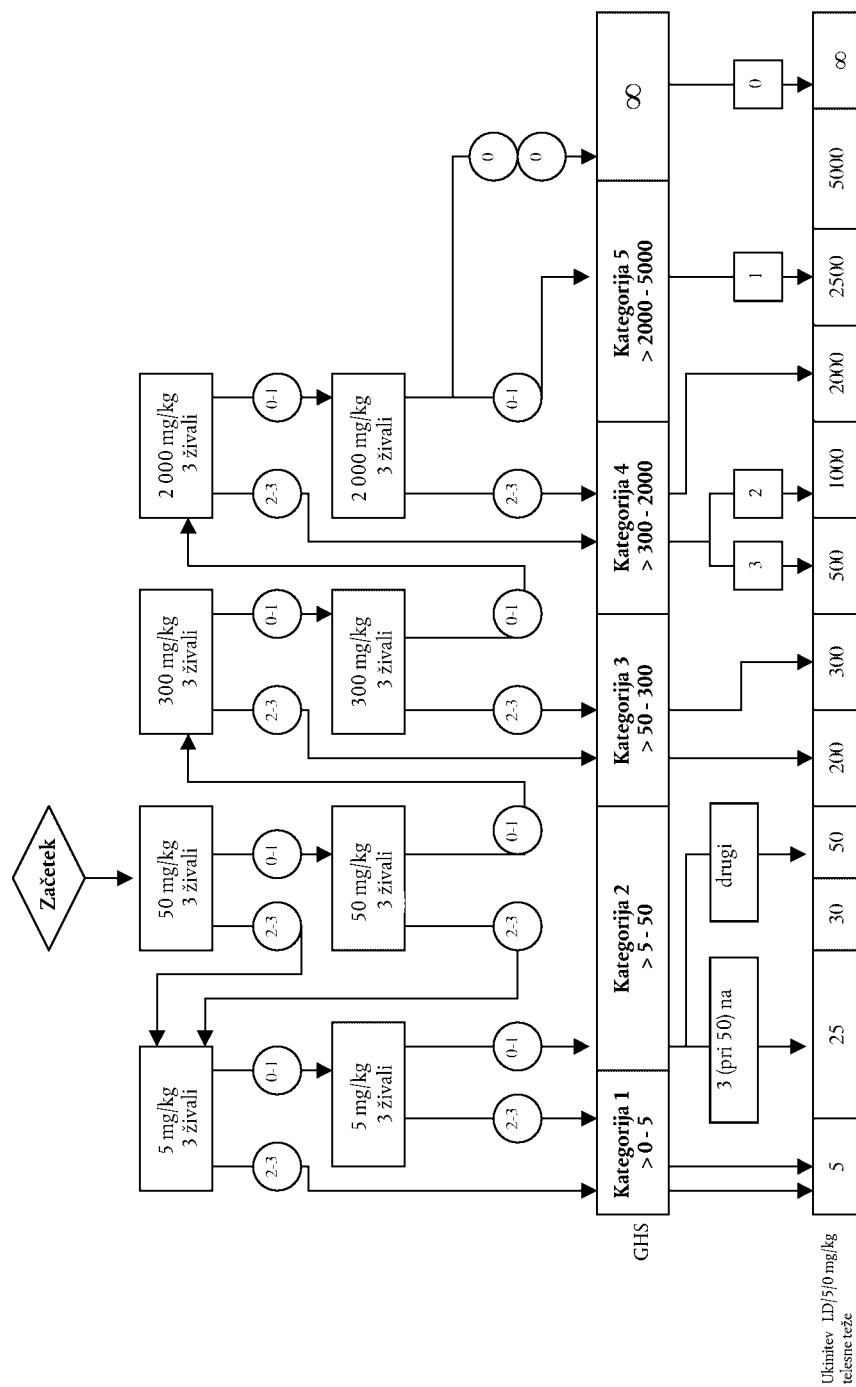


- za vsak korak se uporabijo 3 živali enakega spola (običajno samice)
- 0, 1, 2, 3: število umirajočih ali poginulih živali za vsak korak
- GHS: Sistem globalno usklajene razvrstitve (mg/kg telesne teže)

- ∞: nerazvrščeno
- preskušanje pri 5 000 mg/kg telesne teže: glej Prilogo 2

PRILOGA 1B

POSTOPEK PRESKUSA Z ZAČETNIM ODMERKOM 50 mg/kg TELESNE TEŽE

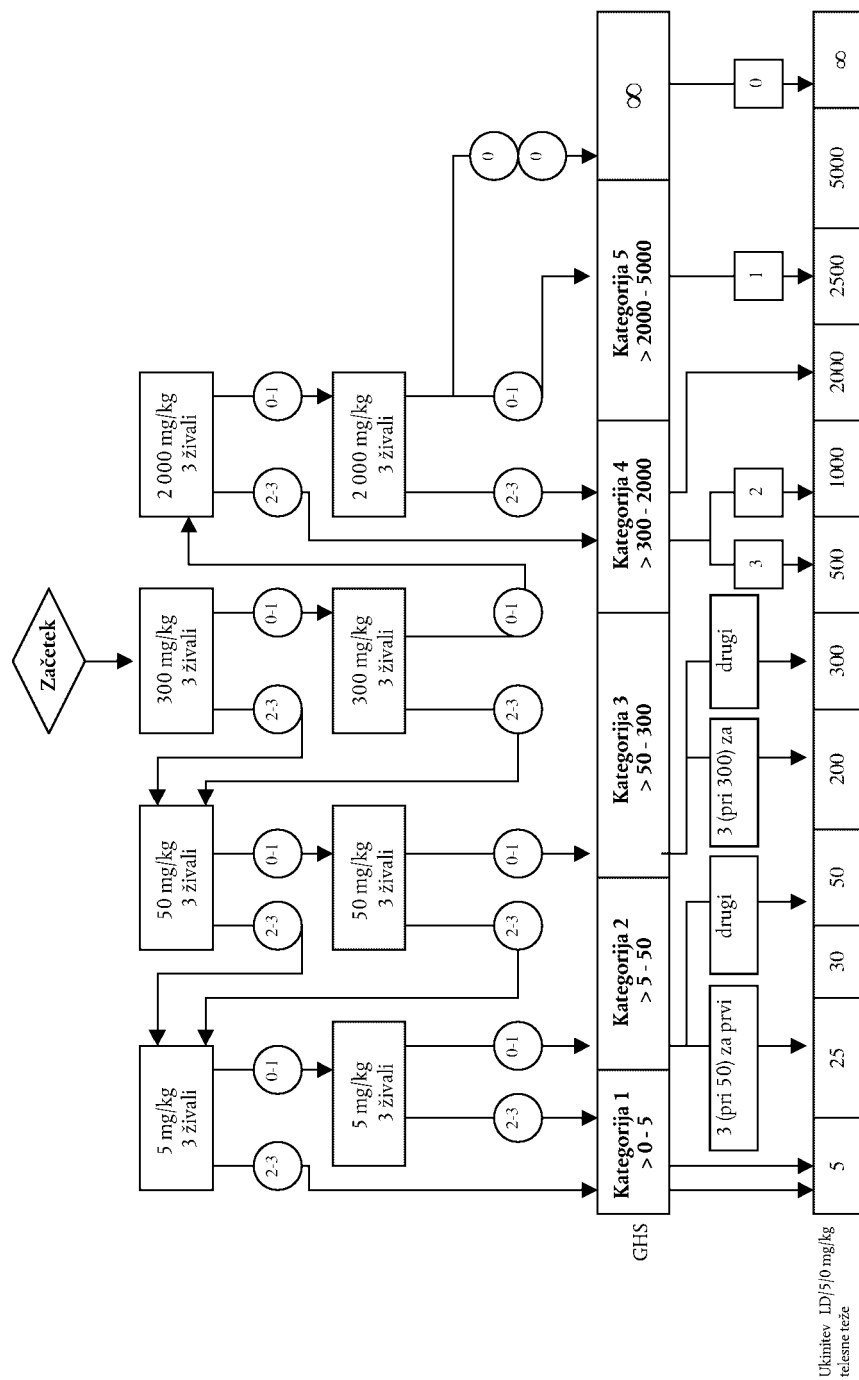


- za vsak korak se uporabi 3 živali enakega spola (običajno samice)
- 0, 1, 2, 3: število umirajočih ali poginulih živali za vsak korak
- GHS: Sistem globalno usklajene razvrstitve (mg/kg telesne teže)

- ∞ : nerazvrščeno
- preskušanje pri 5 000 mg/kg telesne teže: glej Prilogo 2

PRILOGA 1C

POSTOPEK PRESKUSA Z ZAČETNIM ODMERKOM 300 mg/kg TELESNE TEŽE

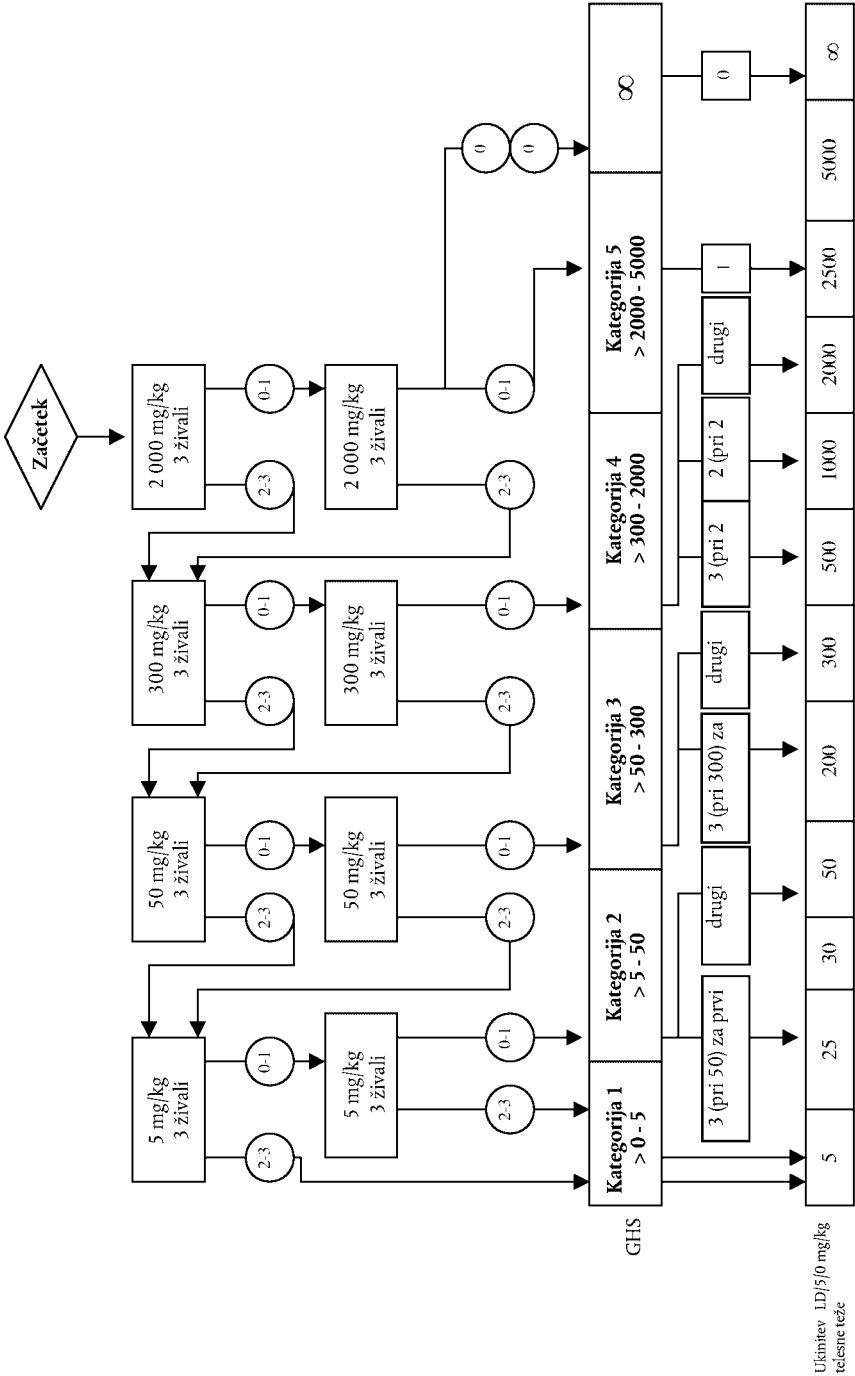


- 3 (pri 300) za prvi korak
- za vsak korak se uporabijo 3 živali enakega spola (običajno samice)
- 0, 1, 2, 3: število umirajočih ali poginulih živali za vsak korak

- GHS: Sistem globalno usklajene razvrstitve (mg/kg telesne teže)
- ∞: nerazvrščeno

PRILOGA 1D

POSTOPEK PRESKUSA Z ZAČETNIM ODMERKOM 2 000 mg/kg TELESNE TEŽE



- za vsak korak se uporabijo 3 živali enakega spola (običajno samice)
 - 0, 1, 2, 3: število umirajočih ali poginulih živali za vsak korak
 - GHS: Sistem globalno usklajene razvrstitve (mg/kg telesne teže)
- ∞: nerazvrščeno
 - preskušanje pri 5 000 mg/kg telesne teže: glej Prilogo 2

PRILOGA 2

KRITERIJI ZA RAZVRSTITEV PRESKUSNIH SNOVI S PRIČAKOVANIMI VREDNOSTMI LD₅₀, KI PRESEGAJO 2 000 mg/kg, NE DA BI BILO POTREBNO PRESKUŠANJE

Kriteriji za kategorijo nevarnih snovi 5 so namenjeni omogočanju identifikacije preskusnih snovi, katerih toksičnost je sorazmerno malo nevarna, vendar lahko v točno določenih okoliščinah predstavljajo nevarnost za ranljivo populacijo. Za te snovi se predvideva, da imajo oralni ali kožni LD₅₀ v območju 2 000–5 000 mg/kg ali enakovrednih odmerkov za druge poti vnosa. Preskusne snovi se lahko uvrstijo v kategorijo nevarnih snovi, opredeljeno kot: 2 000 mg/kg < LD₅₀ < 5 000 mg/kg (kategorija 5 v GHS) v naslednjih primerih:

- (a) če so uvrščene v to kategorijo po kateri koli od shem preskušanja iz prilog 1a–1d na podlagi pogostnosti smrti;
- (b) če so že na voljo dokazi, ki kažejo na to, da je LD₅₀ v razponu vrednosti kategorije 5; ali če druge študije na živalih ali toksičnih učinkih na ljudi kažejo zaskrbljenost zaradi njihove akutnosti;
- (c) z ekstrapolacijo, ocenitvijo ali meritvijo podatkov, če dodelitev višjemu razredu nevarnih snovi ni zajamčena, in
 - so na voljo zanesljive informacije, ki kažejo na toksične učinke pri ljudeh, ali
 - se opazi kakršna koli smrtnost pri preskušanju do vrednostmi kategorije 4 po oralni poti, ali
 - kadar strokovna presoja potrdi pomembne klinične znake toksičnosti pri preskušanju do vrednosti kategorije 4, z izjemo driske, piloerekcije ali nenormalnega videza, ali
 - kadar strokovna presoja potrdi zanesljive informacije, ki kažejo na možnost pomembnih akutnih učinkov iz drugih študij na živalih.

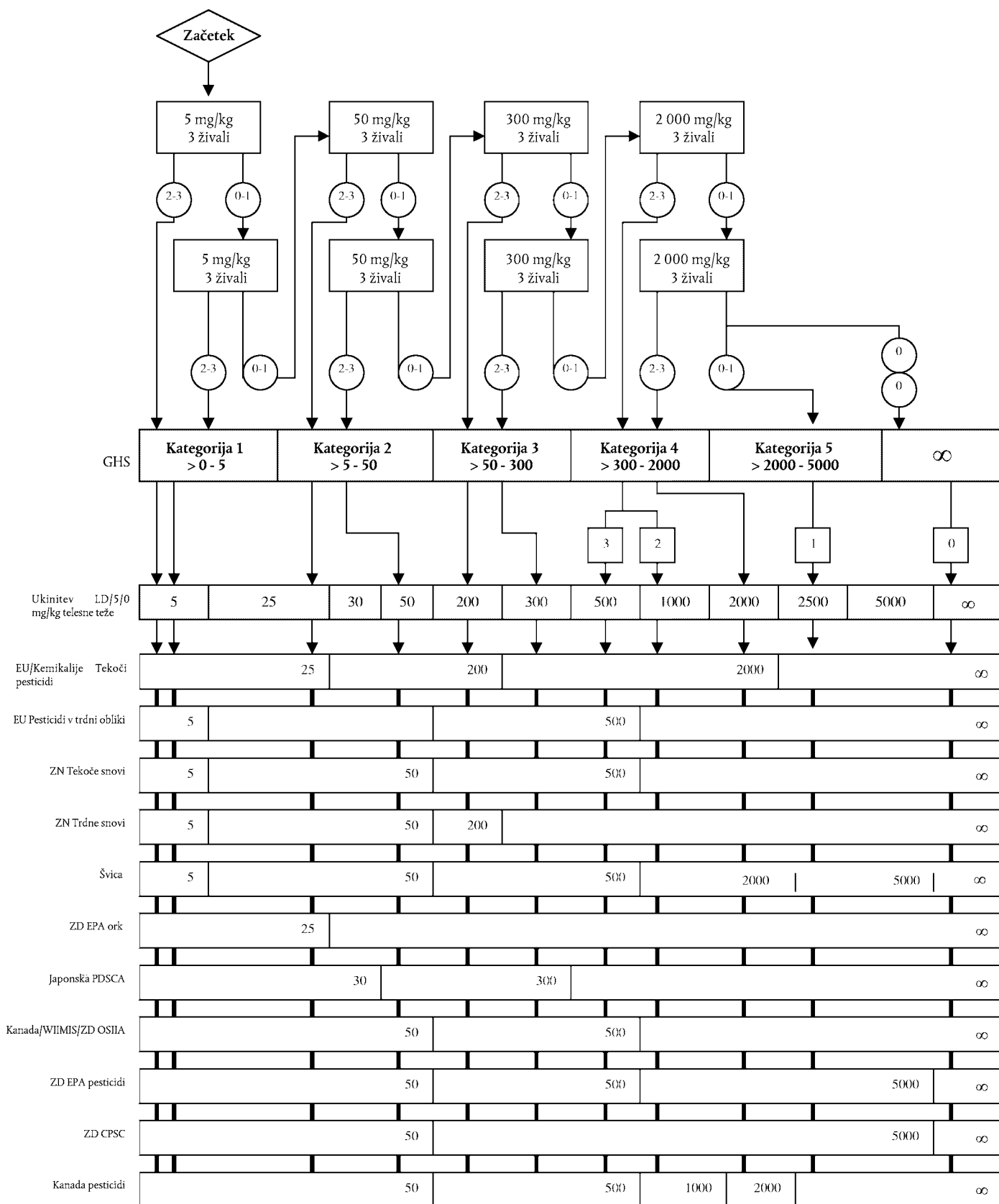
PRESKUŠANJE Z ODMERKI NAD 2 000 mg/kg

Zaradi potrebe po zaščiti zdravja živali je preskušanje živali v razponih kategorije 5 (2 000 mg/kg) nezaželeno in bi ga morali upoštevati le, kadar obstaja velika verjetnost, da bi rezultati takšnega preskušanja imeli neposreden pomen za zaščito ljudi ali zdravje živali (10). Nadaljnje preskušanje se ne sme opravljati z večjimi velikostmi odmerkov.

Kadar je potrebno preskušanje odmerka 5 000 mg/kg, je potreben le en korak (to pomeni tri živali). Če prve živali odmerjanja pogine, se odmerjanje nadaljuje pri 2 000 mg/kg v skladu s tabelami poteka iz Priloge 1. Če prva žival preživi, se preskušata nadaljnji dve živali. Če pogine le ena od treh živali, se za vrednost LD₅₀, da bo presegla 5 000 mg/kg. Če pogineta obe živali, se odmerjanje nadaljuje z 2 000 mg/kg.

PRILOGA 3

PRESKUSNA METODA B.1 bis – Napotki za razvrstitev v skladu s shemo EU za prehodno obdobje do popolne uveljavitve Globalno usklajenega sistema razvrstitve (GHS) (vzeto iz sklica (8))

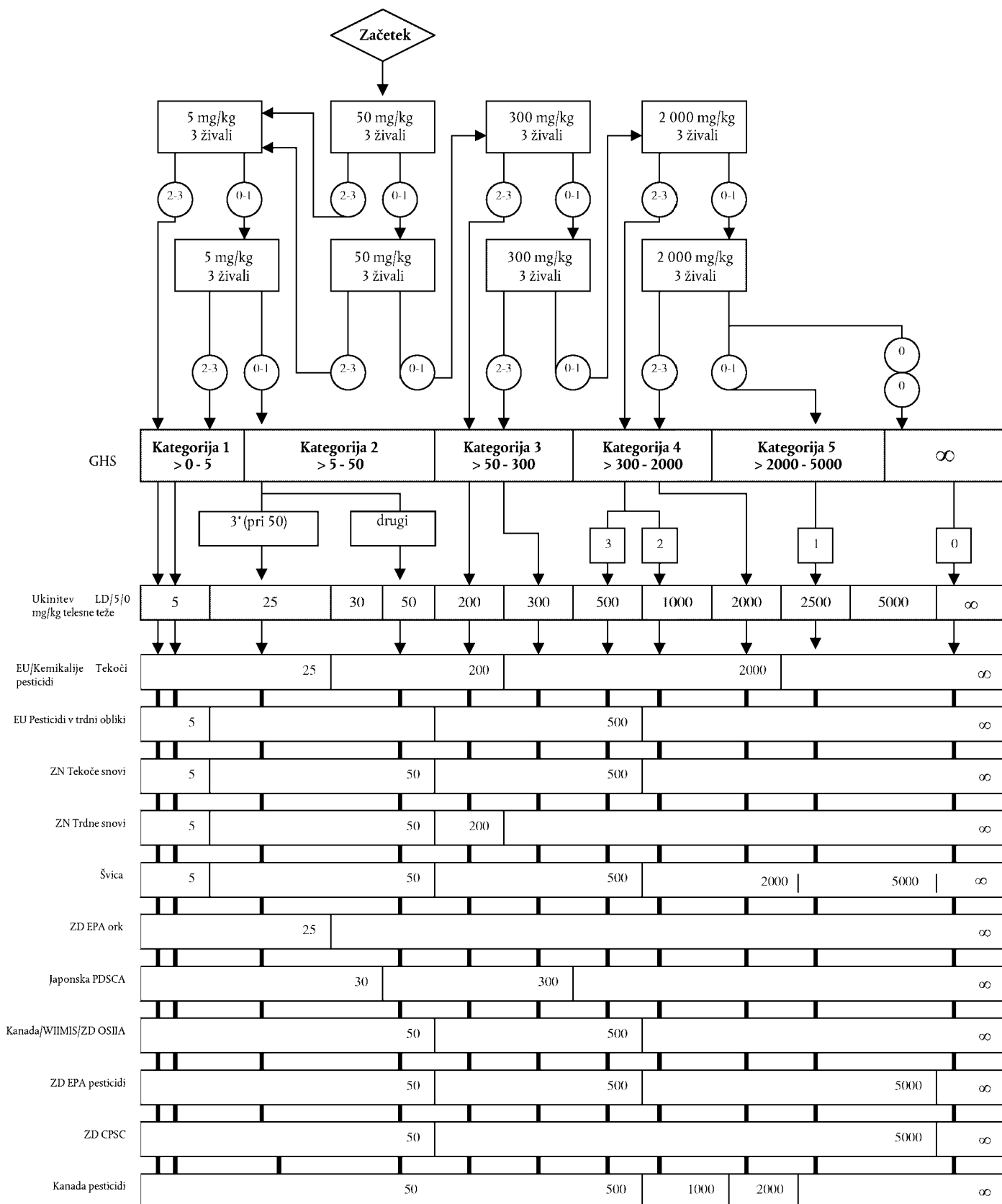


- za vsak korak se uporabijo 3 živali enakega spola (običajno samice)
- 0, 1, 2, 3: število umirajočih ali poginulih živali za vsak korak

- ∞ : nerazvrščeno
- GHS: Globalno usklajeni sistem razvrstitve (mg/kg telesne teže)

PRILOGA 3 (nadaljevanje 1)

PRESKUSNA METODA B.1 bis – Napotki za razvrstitev v skladu s shemo EU za prehodno obdobje do popolne uveljavitve Globalno usklajenega sistema razvrstitve (GHS) (vzeto iz sklica (8))

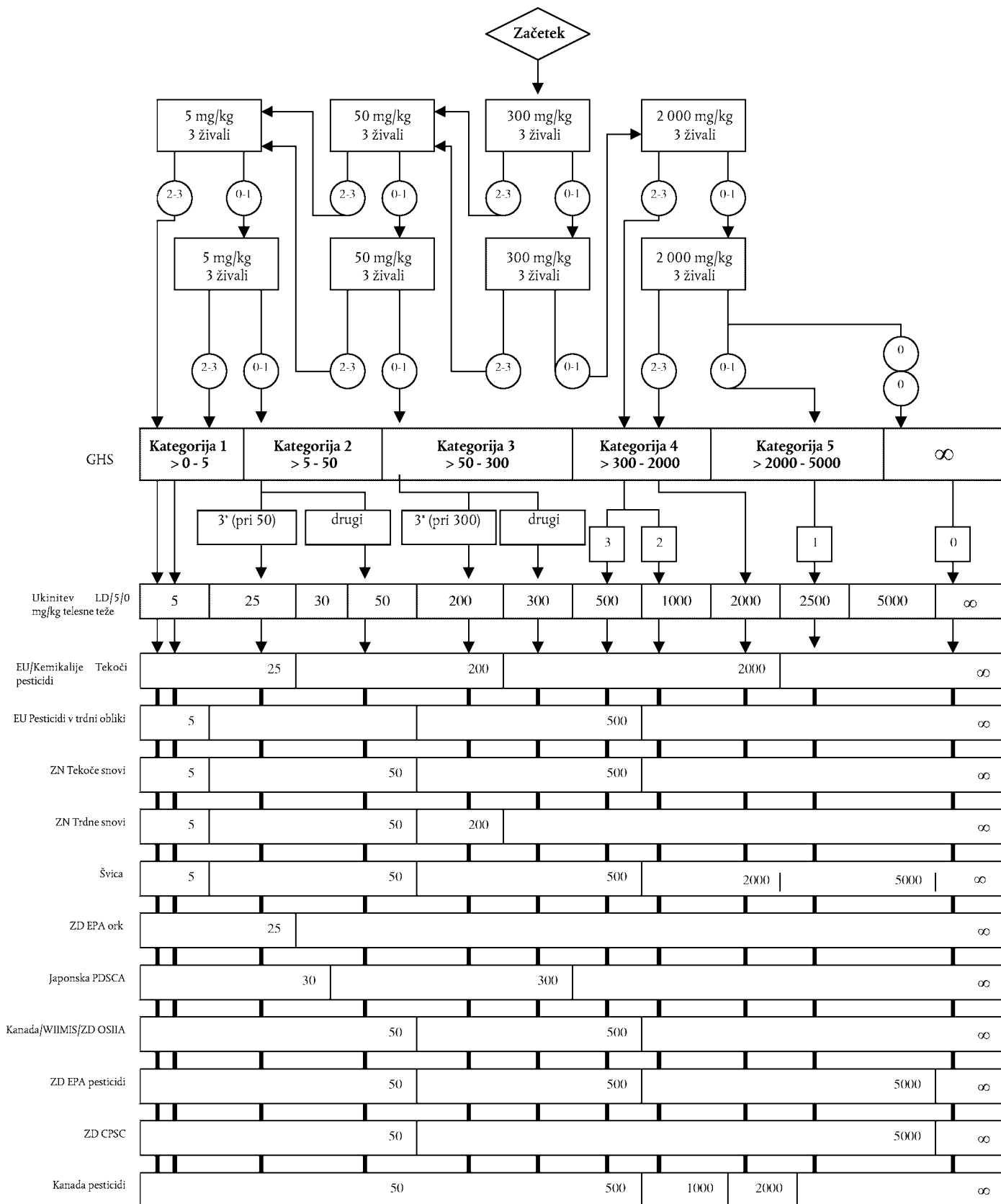


- za vsak korak se uporabijo 3 živali istega spola (običajno samice)
- 0, 1, 2, 3: število umirajočih ali poginulih živali za vsak korak

- ∞: nerazvrščeno
- *: za prvi korak
- GHS: Globalno usklajeni sistem razvrstitve (mg/kg telesne teže)

PRILOGA 3 (nadaljevanje 2)

PRESKUSNA METODA B.1 bis – Napotki za razvrstitev v skladu s shemo EU za prehodno obdobje do popolne uveljavitve Globalno usklajenega sistema razvrstitve (GHS) (vzeto iz sklica (8))

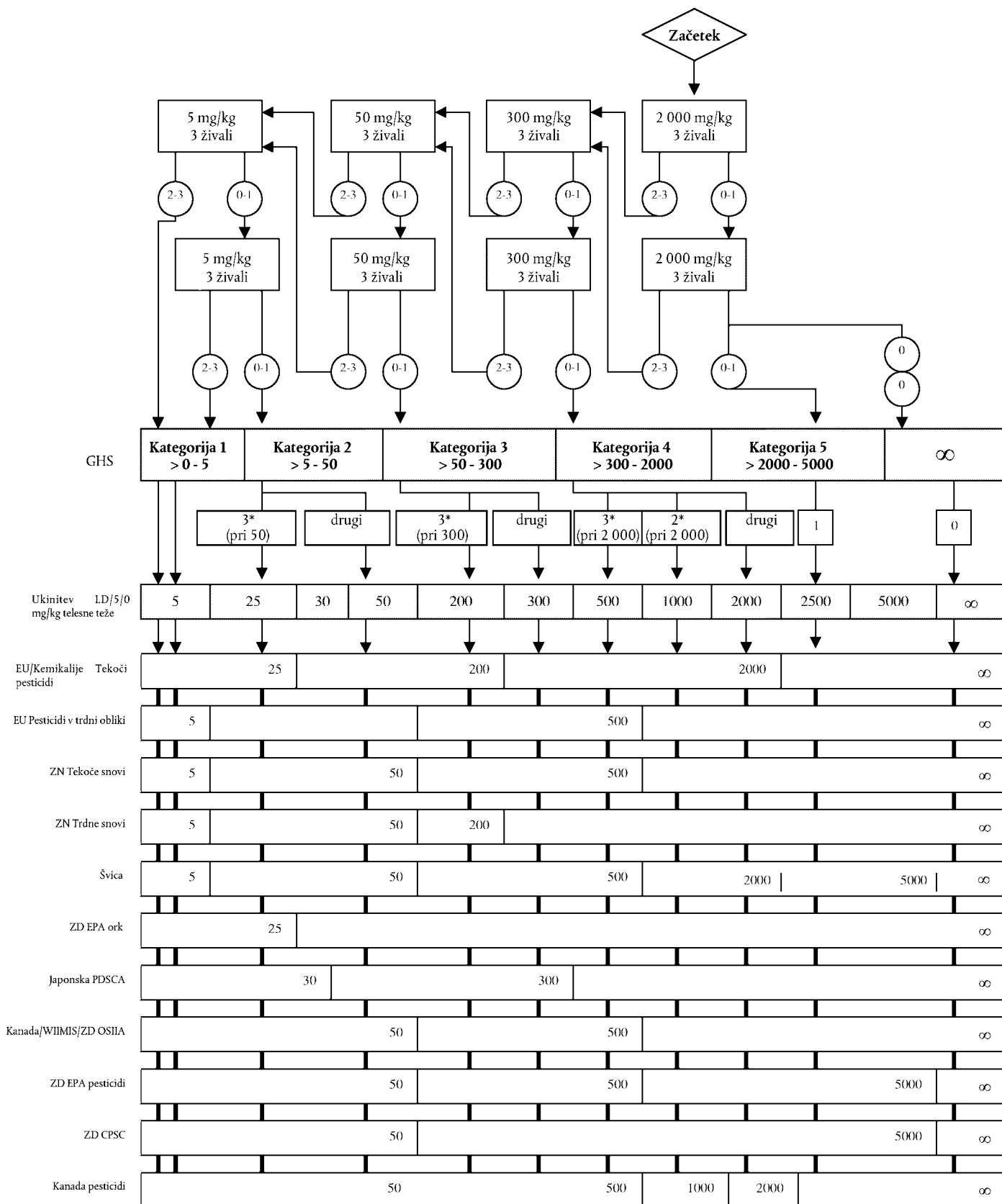


- za vsak korak se uporabijo 3 živali istega spola (običajno samice)
- 0, 1, 2, 3: število umirajočih ali poginulih živali za vsak korak

- ∞: nerazvrščeno
- *: za prvi korak
- GHS: Globalno usklajeni sistem razvrstitve (mg/kg telesne teže)

PRILOGA 3 (nadaljevanje 3)

PRESKUSNA METODA B.1 bis – Napotki za razvrstitev v skladu s shemo EU za prehodno obdobje do popolne uveljavitve Globalno usklajenega sistema razvrstitve (GHS) (vzeto iz sklica (8))



- za vsak korak se uporabijo 3 živali istega spola (običajno samice)
- 0, 1, 2, 3: število umirajočih ali poginulih živali za vsak korak

- ∞ : nerazvrščeno
- *: za prvi korak
- GHS: Globalno usklajeni sistem razvrstitve (mg/kg telesne teže)

PRILOGA 2D

B.4 AKUTNA TOKSIČNOST: DERMALNA DRAŽILNOST/JEDKOST

1. METODA

Ta metoda ustreza OECD TG 404 (2002).

1.1 UVOD

Pri pripravi te dopolnjene metode je veljala posebna pozornost možnim izboljšavam v zvezi s skrbjo za zdravje živali in vrednotenje vseh obstoječih informacij o preskusni snovi, da bi se izognili nepotrebnemu preskušanju na laboratorijskih živalih. Ta metoda vključuje priporočilo, da je treba pred začetkom opravljanja preskusa za dražilnost/jedkost snovi *in vivo* opraviti analizo tehtnosti dokazov na podlagi pomembnih obstoječih podatkov. Kadar ni na voljo dovolj podatkov, se lahko pridobijo z uporabo zaporednega preskušanja (1). Strategija preskušanja vključuje opravljanje validiranih in sprejetih *in vitro* preskusov in je podana kot priloga k tej metodi. Kjer je to ustrezno, je poleg tega priporočena zaporedna aplikacija treh preskusnih obližev na živali v začetnem preskusu *in vivo* namesto sočasne.

Za znanstveno zanesljivost in zdravje živali je koristno, da se preskušanje *in vivo* ne začne opravljanje, dokler se niso ocenili vsi razpoložljivi podatki, pomembni za možno dermalno dražilnost/jedkost snovi z analizo tehtnosti dokazov. Takšni podatki bodo vključevali dokaze obstoječih študij na ljudeh in/ali laboratorijskih živalih, dokaze o dražilnosti/jedkosti ene ali več strukturno sorodnih snovi ali mešanic takšnih snovi, podatke, ki bodo dokazovali močno kislost ali alkalnost snovi (2)(3), in rezultate iz validiranih in sprejetih *in vitro* ali *ex vivo* preskusov (4)(5)(5a). Ta analiza bi morala zmanjšati potrebo po *in vivo* preskušanju dermalne jedkosti/dražilnosti snovi, za katere obstaja že dovolj dokazov iz drugih študij glede navedenih dveh končnih točk.

Bolj upoštevana strategija zaporednega preskušanja, ki vključuje opravljanje validiranih in sprejetih *in vitro* ali *ex vivo* preskusov za jedkost/ dražilnost, je vključena kot priloga k tej metodi. To strategijo so razvili in soglasno priporočili udeleženci OECD delavnice (6) in se je sprejela kot priporočena strategija preskušanja v Globalno usklajenem sistemu za razvrstitev kemijskih snovi (GHS) (7). Priporočeno se je ravnati po tej strategiji preskušanja pred opravljanjem preskušanja *in vivo*. Za nove snovi je priporočen postopen način preskušanja za pridobivanje znanstveno zanesljivih podatkov o jedkosti/dražilnosti snovi. Za obstoječe snovi, za katere ni dovolj podatkov, je treba uporabiti to strategijo za zapolnitev vrzeli manjkajočih podatkov. Uporabo drugačne strategije preskušanja ali postopka ali odločitev, da se ne bo uporabil način preskušanja po korakih, je treba upravičiti.

Če določitev jedkosti ali dražilnosti ni mogoča na podlagi analize tehtnosti dokazov, skladne s strategijo zaporednega preskušanja, je treba upoštevati preskus *in vivo* (glej prilogo).

1.2 DEFINICIJE

Dermalna dražilnost: je nastanek reverzibilne poškodbe kože, ki sledi uporabi preskusne snovi, trajajoči do 4 ure.

Dermalna jedkost: je nastanek ireverzibilne poškodbe kože, in sicer vidne nekroze skozi epidermisa in v dermis, ki sledi uporabi preskusne snovi, trajajoči do 4 ure. Za jedke reakcije so značilni čiri, krvavitve, krvave kraste in na koncu štirinajstdnevni opazovanj sprememba barve zaradi pobledele kože, celi predeli plešavosti in brazgotine. Treba je upoštevati histopatologijo za vrednotenje sumljivih lezij.

1.3 PRINCIP PRESKUSNE METODE

Snov, ki jo je treba preskusiti, se nanese na kožo preskusne živali v enkratnem odmerku; netretirane površine kože preskusne živali služijo za kontrolo. Stopnja dražilosti/jedkosti se odčita in zabeleži v določenih intervalih in nadalje opiše, da se zagotovi celovito vrednotenje reverzibilnosti ali ireverzibilnosti opaženih učinkov.

Živali, ki kažejo trajne znake hudega trpljenja in/ali bolečine v kateri koli fazi preskusa je treba humano usmrtiti in snov skladno s tem oceniti. Kriterije za sprejem odločitve o humani usmrtitvi umirajočih in hudo trpečih živali je mogoče najti v sklicu (8).

1.4 OPIS PRESKUSNE METODE

1.4.1 Priprava za preskus *in vivo*

1.4.1.1 Priprava živalske vrste

Kunec beličnik je najbolj zaželena laboratorijska žival in uporabljajo se zdravi mladi odrasli kunci. Za uporabo drugih vrst je potrebna obrazložitev.

1.4.1.2 Priprava živali

Približno 24 ur pred preskusom je treba odstraniti kožuh s skrbnim striženjem na hrbtnem delu trupa živali. Paziti je treba, da se ne odrgne koža in uporabiti le živali z zdravo, nepoškodovano kožo.

Nekateri kunčji sevi imajo goste zaplate dlak, ki so bolj izrazite v nekaterih obdobjih med letom. Takšni predeli goste rasti dlak se ne smejo uporabiti kot preskusni predeli.

1.4.1.3 Pogoji bivanja in hranjenja

Živali morajo imeti vsaka svoj prostor. Temperatura prostora za preskuse z živalmi mora znašati za kunce 20 °C ($\pm$ 3 °C). Čeprav mora biti relativna vlažnost najmanj 30 % in po možnosti ne sme presegati 70 %, mora biti ciljna vlažnost, razen med čiščenjem prostora, 50 do 60 %. Osvetlitev mora biti umetna v zaporedju 12 ur svetlobe in 12 ur teme. Za hranjenje se lahko uporabijo običajne predpisane laboratorijske vrste hrane z neomejeno količino pitne vode.

1.4.2 Preskusni postopek

1.4.2.1 Aplikacija preskusne snovi

Preskusno snov je treba nanesti na del površine kože (približno 6 cm²) in pokriti z obližem iz gaze, ki se pritrdi z nedražilim trakom. Kadar neposredna aplikacija ni mogoče (npr. tekoče snovi ali nekatere kašnate zmesi), je treba preskusno snov najprej nanesti na obliž iz gaze, ki se nato uporabi na koži. Obliž mora biti v ohlapnem stiku s kožo, pritrjen z ustrezno napol zapiralno obvezo med trajanjem izpostavitve. Če se preskusna snov nanese na obliž, jo je treba pritrditi na kožo na takšen način, da je stik dober in snov enakomerno razporejena po koži. Treba je preprečiti živali dostop do obliža in zaužitje ali vdihavanje preskusne snovi.

Tekoče preskusne snovi se navadno uporabljajo nerazredčene. Kadar se preskušajo trdne snovi (ki se jih lahko zdrobi, če je to po presoji potrebno), je treba preskusno snov navlažiti z zelo majhno količino vode (ali, kadar je potrebno, z drugim ustreznim nosilcem), ki zadostuje za zagotavljanje dobrega stika s kožo. Kadar se uporabljajo drugi nosilci in ne voda, mora biti možen vpliv nosilca na dražilnost kože zaradi preskusne snovi minimalen, če sploh kateri.

Na koncu obdobja izpostavljenosti, ki traja običajno 4 ure, je treba odstraniti preostalo preskusno snov, kjer je to izvedljivo, z uporabo vode ali ustreznega topila, ne da bi se spremenil obstoječi odziv ali integriteta epidermisa.

1.4.2.2 Velikost odmerka

Odmerek 0,5 ml tekoče snovi ali 0,5 g trdne snovi ali kašnate zmesi se nanese na preskusni predel.

1.4.2.3 Začetni preskus (dermalni preskus dražilnosti/jedkosti in vivo z uporabo ene živali)

Močno je priporočeno, da se preskus *in vivo* na začetku izvede z uporabo ene živali, zlasti kadar se za snov domneva, da je potencialno jedka. To je v skladu s strategijo zaporednega preskušanja (glej Prilogo 1).

Kadar se za snov na podlagi analize tehtnosti dokazov presodi, da je jedka, ni potrebno nadaljnje preskušanje na živalih. Za večino snovi, za katere se domneva, da so jedke, nadaljnje preskušanje *in vivo* običajno ni potrebno. Kadar se kljub temu zdi potrebno zagotoviti dodatne podatke zaradi pomanjkljivih dokazov, se lahko izvede preskušanje na živalih z uporabo naslednjega pristopa: Na žival se zaporedoma nanesejo do trije preskusni obliži. Prvi obliž se odstrani po treh minutah. Če ni opazna nobena resna reakcija kože, se nanese drugi obliž in se odstrani po eni uri. Če kažejo opazovanja v tej fazi, da se na human način lahko dopusti podaljšanje izpostavljenosti na štiri ure, se nanese tretji obliž in se odstrani po štirih urah, odziv pa se razvrsti po stopnjah.

Če se opazi jedeč učinek po kateri koli izmed teh treh zaporednih izpostavitve, se preskus nemudoma zaključi. Če se jedeč učinek ne opazi po tem, ko se odstrani zadnji obliž, se žival opazuje 14 dni, razen kadar se jedkost razvije v zgodnejši časovni točki.

Kadar se ne pričakuje, da bo preskusna snov povzročila jedkost, a bi lahko bila dražilna, je treba nanesti le en obliž na eno žival za štiri ure.

1.4.2.4 Potrditveni preskus (dermalni preskus dražilnosti in vivo z dodatnimi živalmi)

Če se jedeč učinek ne opazi v začetnem preskusu, je treba dražilni ali negativni odziv potrditi z uporabo do dveh dodatnih živali, s po enim obližem za vsako, v obdobju izpostavitve štirih ur. Če se v začetnem preskusu opazi dražilen učinek, se potrditveni preskus lahko naredi na zaporeden način ali s sočasno izpostavitvijo dveh dodatnih živali. Izjemoma, ko se začetni preskus ne izvaja, se lahko dve ali tri živali tretira le z enim obližem, ki se odstrani po štirih urah. Kadar se uporabljata dve živali, ni potrebno nadaljnje preskušanje, če obe kažeta enak odziv. V nasprotnem primeru se preskusi tudi tretja žival. Možno je, da bo treba oceniti dvomljive odzive z uporabo dodatnih živali.

1.4.2.5 Obdobje opazovanja

Obdobje opazovanja mora trajati dovolj dolgo, da se lahko v celoti ovrednoti reverzibilnost opaženih učinkov. Preskus je treba zaključiti ob katerem koli času, kadar kaže žival trajajoče znake hude bolečine ali okvar. Za določitev reverzibilnosti učinkov je treba živali opazovati 14 dni po odstranitvi obližev. Če se opazi reverzibilnost pred potekom 14 dni, je treba v tistem času preskus zaključiti.

1.4.2.6 Klinična opazovanja in razvrstitev reakcij kože v stopnje

Vse živali je treba pregledati, ali imajo znake rdečine in edemov, ter odzive zabeležiti po 60 minutah in nato po 24, 48 in 72 urah po odstranitvi obliža. Za začetne preskuse na eni živali se pregleda tudi preskusni predel takoj za tem, ko se obliž odstrani. Dermalne reakcije se razvrstijo v stopnje in zabeležijo v skladu s stopnjami iz tabele spodaj. Če nastane poškodba kože, ki je ni mogoče opredeliti kot dražilnost ali jedkost po 72 urah, bodo morda potrebna opazovanja do štirinajstega dne za opredelitev reverzibilnosti učinkov. Poleg opazovanja dražilnosti je treba v celoti zapisati in zabeležiti vse lokalne toksične učinke, kakor npr. tanjšanje kože in vse sistemske nasprotno učinke (npr. učinke na klinične znake toksičnosti in telesno težo). Za razjasnitev dvomljivih odzivov je treba opraviti histopatološki pregled.

Razvrščanje kožnih odzivov je nujno subjektivno. Da bi pospešili usklajevanje pri razvrščanju kožnih odzivov in nudili pomoč preskuševalnim laboratorijem ter vsem sodelujočim pri oblikovanju in razlagi rezultatov opazovanj, mora biti osebje, ki izvaja ta opazovanja, ustrezno usposobljeno, da obvlada uporabljeni sistem določanja stopnje (glej tabelo spodaj). Pri tem bi lahko bil v pomoč ilustriran priručnik za določanje stopnje dermalne dražilnosti in drugih poškodb (9).

2. PODATKI

2.1 OBDELAVA REZULTATOV

Rezultati študije se morajo povzeti v obliki preglednice v končnem poročilu o preskusu in morajo zajemati vse postavke s seznama v oddelku 3.1.

2.2 VREDNOTENJE REZULTATOV

Rezultate dermalne dražilnosti je treba vrednotiti v povezavi z vrsto in resnostjo lezij ter njihovo reverzibilnostjo ali pomanjkanjem reverzibilnosti. Posamezni rezultati ne predstavljajo absolutnega standarda za dražilne lastnosti materiala, ker se vrednotijo tudi drugi učinki preskusnega materiala. Namesto tega je treba razumeti posamezne rezultate kot referenčne vrednosti, ki jih je treba ovrednotiti v zvezi z vsemi drugimi opazovanji iz študije.

Reverzibilnost dermalnih lezij je treba upoštevati pri oceni dražilnih odzivov. Kadar so odzivi, kakor npr. plešavost, hiperkeratoza, hiperplazija in luščenje vidni do konca 14-dnevnega obdobja opazovanja, se preskusna snov obravnava kot dražilna.

3. POROČANJE

3.1 POROČILO O PRESKUSU

Poročilo o preskusu mora vsebovati naslednje informacije, kot je primerno:

Obrazložitev za preskušanje *in vivo*: analiza tehtnosti dokazov iz prej obstoječih preskusnih podatkov, vključno z rezultati strategije zaporednega preskušanja:

- opis pomembnih podatkov, ki so na voljo pred preskušanjem,
- podatki, pridobljeni v vsaki fazi strategije preskušanja,
- opis opravljenih *in vitro* preskusov, vključno s podrobnimi podatki o postopkih, rezultati, dobljeni s preskusnimi/referenčnimi snovmi,
- analiza tehtnosti dokazov za opravljanje študije *in vivo*.

Preskusna snov:

- identifikacijski podatki (npr. številka CAS; vir, čistost, znane nečistoče, številka skupine),
- fizikalno stanje in fizikalno-kemijske lastnosti (npr.: pH hlapnost, topnost, stabilnost),
- če gre za mešanico, sestava in relativni odstotek sestavin.

Nosilec:

- identifikacija, koncentracija (kjer je ustrezno), uporabljeni volumen,
- obrazložitev upravičenosti izbire nosilca.

Preskusne živali:

- uporabljena vrsta/sev, obrazložitev uporabe živali, če to ni kunec beličnik,
- število živali istega spola,
- teže posameznih živali na začetku in na zaključku preskusa,
- starost na začetku študije,
- vir živali, pogoji bivanja, vrsta hranjenja, itd.

Pogoji preskusa:

- tehnika priprave predela za obliž,
- podrobni podatki o uporabljenih materialih za obliže in tehnika dela z obliži,
- podrobni podatki o pripravi preskusne snovi, aplikaciji in odstranitvi.

Rezultati:

- preglednica doseženih rezultatov odziva na dražilnost/jedkost za vsako žival na vseh izmerjenih časovnih točkah,
- opis vseh opaženih lezij,
- pripovedni opis vrste in stopnje opažene dražilnosti ali jedkosti in katere koli histopatološke ugotovitve,
- opis drugih nasprotnih, lokalnih (npr. tanjšanje kože) in sistemskih učinkov poleg dermalne dražilnosti in jedkosti.

Razprava o rezultatih.

4. **LITERATURA:**

- (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., Bortham, 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., Edsall, 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 Toxicology Test Methods. Held in Solna, Sweden, 22–24 January 1996 (<http://www.oecd1.org/ehs/test/background.htm>).
- (7) 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, November 1998, (<http://www.oecd1.org/ehs/Class/HICL6.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 N. 19 (<http://www.oecd1.org/ehs/test/monos.htm>).
- (9) EPA (1990). Atlas of Dermal Lesions, (20T-2004). United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances, Washington, DC, August 1990. [Available from OECD Secretariat upon request].

TABELA I: UVRŠČANJE KOŽNIH REAKCIJ V STOPNJE

Nastanek rdečine in krast

Rdečine ni	0
Neznatna rdečina (komajda opazna)	1
Zelo razločna rdečina	2
Rdečina od zmerne do resne	3
Resna rdečina (goveja rdečina) in nastanek krast ovirata razvrstitev rdečine	4

Največ možnih: 4

Tvorba kožnih oteklin

Kožnih oteklin ni	0
Neznatna kožna oteklina (komajda opazna)	1
Rahla oteklina (robovi predela dobro vidni, ker so izbočeni)	2
Zmerna kožna oteklina (izbočena približno 1 mm)	3
Resna kožna oteklina (izbočena več kakor 1 mm in razširjena izven predela izpostavitve)	4

Največ možnih: 4

Za razjasnitev dvomljivih odzivov se lahko opravi histopatološki pregled.

PRILOGA

Zaporedna strategija preskušanja za dermalno dražilnost in jedkost

SPLOŠNO

Za znanstveno zanesljivost in zdravje živali se je pomembno izogniti nepotrebnim uporabi živali in zmanjšati kakršna koli preskušanja, za katera je verjetno, da bodo povzročila resne odzive pri živalih. Vse informacije o snovi, ki so nanašajo na možnost njene kožne jedkosti/dražilnosti, je treba oceniti pred odločitvijo o preskušanju *in vivo*. Mogoče že obstaja dovolj dokazov za razvrstitev preskusne snovi glede na njen potencial dermalne jedkosti ali dražilnosti, ne da bi bilo treba opraviti preskušanja na laboratorijskih živalih. Analiza tehtnosti dokazov in strategija zaporednega preskušanja bosta zato zmanjšali potrebo po preskušanju *in vivo*, zlasti če je verjetno, da bo snov povzročila resne reakcije.

Priporočeno je, da se analiza tehtnosti dokazov uporabi za ovrednotenje obstoječih informacij v zvezi s kožno dražilnostjo in jedkostjo snovi za odločitev, ali je treba opraviti poleg dermalnih študij *in vivo* dodatne študije, ki bi pomagale ugotoviti lastnosti takšnega potenciala. Kadar so potrebne nadaljnje študije, je priporočena uporaba strategije zaporednega preskušanja za pridobitev ustreznih eksperimentalnih podatkov. Za snovi, ki nimajo anamneze preskušanja, je treba uporabiti strategijo preskušanja, da se pridobi potrebni niz podatkov za ovrednotenje njenega potenciala dermalne jedkosti/dražilnosti. Strategija preskušanja, ki je opisana v tej prilogi, se je razvila v OECD delavnici (1) in se je kasneje uveljavila in razširila v Usklajeni integrirani sistem razvrstitve snovi, nevarnih za zdravje ljudi, in okoljskih učinkov kemijskih snovi, kakor je potrdilo 28. Skupno zasedanje Odbora za kemikalije in Delovna skupina za kemikalije novembra 1998 (2).

Čeprav zaporedno preskušanje ni bistven del metode preskušanja B.4, odraža priporočeni pristop za določanje značilnosti kožne dražilnosti/jedkosti. Ta pristop predstavlja hkrati najboljši običajen postopek in etično merilo uspešnosti za preskušanje *in vivo* za kožno dražilnost/jedkost. Metoda preskušanja vsebuje smernice za opravljanje preskusa *in vivo* in povzema dejavnike, ki jih je treba upoštevati pred začetkom takšnega poskusa. Strategija opredeljuje pristop za vrednotenje obstoječih podatkov o lastnostih preskusne snovi glede kožne dražilnosti/jedkosti in stopenjski pristop za pridobivanje ustreznih podatkov o snoveh, za katere se dodatne študije potrebujejo ali za katere se študije niso opravile. Priporoča tudi opravljanje validiranih in sprejetih preskusov *in vitro* ali *ex vivo* za kožno jedkost/dražilnost v posebnih okoliščinah.

OPIS VREDNOTENJA IN STRATEGIJE PRESKUŠANJA

Pred začetkom preskusov kot dela strategije zaporednega preskušanja (skica) je treba ovrednotiti vse informacije, ki so na voljo, da bi se odločili, ali je kožno preskušanje *in vivo* potrebno. Čeprav se pomembne informacije lahko pridobijo iz ocene posameznih parametrov (npr. najvišji pH), je treba upoštevati obstoječe informacije v celoti. Vse pomembne podatke o učinkih zadevne snovi ali analognih snovi je treba oceniti pri sprejemanju odločitve na podlagi tehtnosti dokazov in navesti obrazložitev za to odločitev. Glavni poudarek mora biti na obstoječih podatkih o snovi glede ljudi in živali, sledi izid preskušanja *in vitro* ali *ex vivo*. *In vivo* študij jedkih snovi se je treba izogibati, kadar koli je to možno. Dejavniki, upoštevani v strategiji preskušanja, vključujejo:

Vrednotenje obstoječih podatkov za ljudi in živali (korak 1). Najprej je treba upoštevati obstoječe podatke o ljudeh, npr. klinične ali poklicne študije in poročila o primerih, in/ali preskusne podatke za živali (npr. iz ene same ali iz ponavljajočih se študij toksičnosti z dermalno izpostavitvijo), ker dajejo informacije, ki so neposredno povezane z učinki na kožo. Snovi z znano dražilnostjo ali jedkostjo in snovi, za katere je nedvomno dokazano, da niso jedke ali dražilne, ni treba preskusiti s študijami *in vivo*.

Analiza odnosov med strukturo in aktivnostjo (SAR) (korak 2). Treba je upoštevati rezultate preskušanj strukturno sorodnih snovi, če so na voljo. Kadar so na razpolago zadostni podatki o ljudeh in/ali živalih za strukturno sorodne snovi ali mešanice takšnih snovi, ki kažejo, kakšen je njihov potencial kožne jedkosti/dražilnosti, se lahko domneva, da bo preskusna snov, ki se vrednosti, povzročila enake odzive. V navedenih primerih preskusne snovi morda ne bo treba preskusiti. Negativni podatki študij strukturno sorodnih snovi ali mešanic takšnih snovi v skladu s strategijo zaporednega preskušanja niso zadosten dokaz o nejedkosti/nedražilnosti snovi. Treba je uporabiti validirane in sprejete SAR pristope za identifikacijo dermalne jedkosti kakor tudi potenciala dražilosti.

Fizikalno-kemijske lastnosti in kemijske reaktivnosti (korak 3). Snovi, ki kažejo najvišje stopnje pH, kakor npr. $\leq 2,0$ in $\geq 11,5$, imajo lahko močne lokalne učinke. Če je najvišja stopnja pH podlaga za identificiranje snovi kot jedke za kožo, tedaj se lahko upošteva tudi njena kisl/alkalna rezerva (ali blažilna sposobnost) (3) (4). Če blažilna sposobnost nakazuje, da snov morda ni jedka za kožo, tedaj je treba opraviti nadaljnje preskušanje za potrditev le-tega, najbolje z uporabo validiranega in sprejetega preskusa *in vitro* ali *ex vivo* (glej koraka 5 in 6).

Dermalna toksičnost (korak 4). Če se je kemikalija izkazala za zelo toksično po dermalni poti, je možno, da dermalna študija dražilnosti/jedkosti *in vivo* ne bo izvedljiva, ker bi lahko količina preskusne snovi, ki se jo običajno uporablja, lahko presegala zelo toksičen odmerek in bi sledil pogin ali hudo trpljenje živali. Poleg tega je mogoče, da tedaj, kadar so se že opravile študije dermalne toksičnosti z uporabo kuncov belčnikov do mejne velikosti odmerka 2 000 mg/kg telesne teže ali večje, in se ni opazila nikakršna dermalna dražilnost ali jedkost, dodatno preskušanje za kožno dražilnost/jedkost ne bo potrebno. Upoštevati je treba številne pomisleke, kadar se vrednoti akutna dermalna toksičnost v predhodno opravljenih študijah. Informacije o dermalnih lezijah so lahko nepopolne. Preskušanje in opazovanja so se morda opravila na vrsti živali, ki ni bila kunec, in vrste se lahko zelo razlikujejo glede občutljivosti odzivov. Tudi oblika preskusne snovi, aplicirana na živali, morda ni bila primerna za ocenitev kožne dražilnosti/jedkosti (npr. razredčitev snovi za preskušanje dermalne toksičnosti)(5). V tistih primerih, v katerih so se opravile skrbno načrtovane študije dermalne toksičnosti na kuncih, se negativne ugotovitve kljub temu lahko upoštevajo za zadosten dokaz, da snov ni jedka ali dražilna.

Rezultati in vitro ali ex vivo preskusov (koraka 5 in 6). Snovi, ki so pokazale jedke ali resne dražilne lastnosti v validiranem in sprejetem preskusu *in vitro* ali *ex vivo* (6) (7), načrtovanem za ocenitev teh posebnih učinkov, ni treba preskusiti na živalih. Lahko se domneva, da bodo takšne snovi povzročile podobne resne učinke *in vivo*.

Preskus in vivo na kuncih (koraka 7 in 8). Če se sprejme odločitev o opravljanju preskušanja *in vivo* na podlagi ocene tehtnosti dokazov, se mora začetni preskus začeti z uporabo ene živali. Če rezultati tega preskusa pokažejo, da je snov jedka za kožo, nadaljnega preskušanja ni treba opraviti. Če se v začetnem preskusu jedki učinek ni opazil, je treba potrditi dražilni ali negativni odziv z uporabo do dveh dodatnih živali s 4-urnim trajanjem izpostavljenosti. Če se v začetnem preskusu opazi dražilen učinek, se lahko potrditveni preskus izvede na zaporeden način, ali pa z izpostavitvijo obeh dodatnih živali istočasno.

LITERATURA

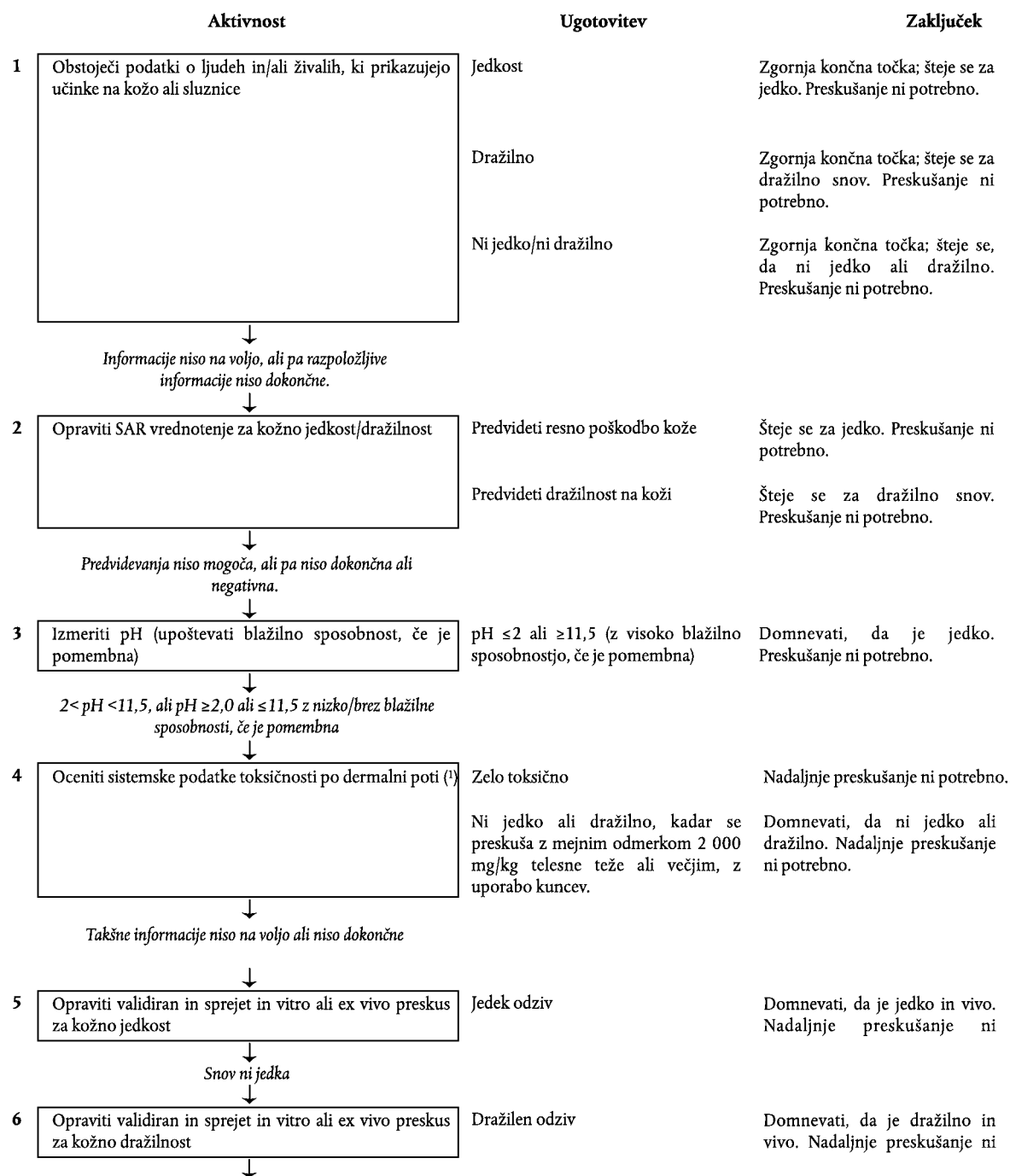
- (1) OECD (1996). Test Guidelines Programme: Final Report of the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Held on Solna, Sweden, 22–24 January 1996 (<http://www.oecd1.org/ehs/test/background.htm>).
- (2) OECD (1998). Harmonized 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, November 1998 (<http://www.oecd1.org/ehs/Class/HCL6.htm>).
- (3) Worth, A.P., Fentem, J.H., Balls, M., Bortham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Esdaile, 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 Substance, Without Testing on Animals. Toxicol. In Vitro, 2 (1), pp. 19–26.
- (5) Patil, S.M., Patric, 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., 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.

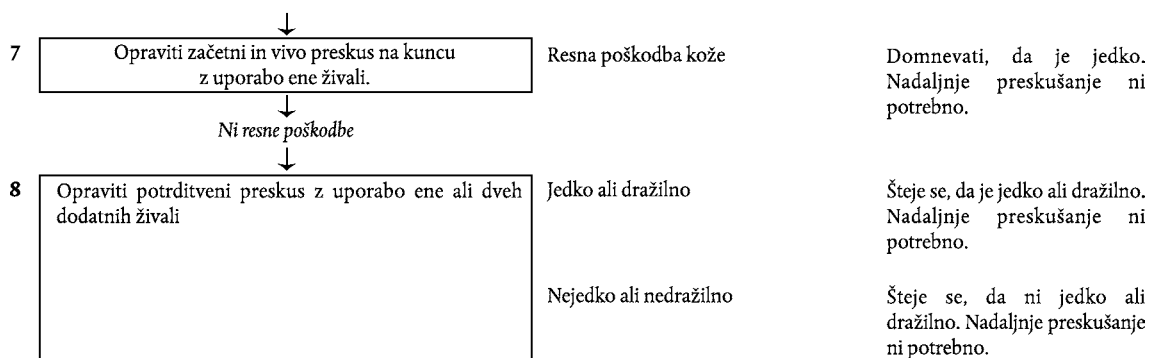
SKICA

STRATEGIJA PRESKUŠANJA IN VREDNOTENJA ZA DERMALNO DRAŽILNOST/JEDKOST



(1) upošteva se lahko pred korakoma 2 in 3.

Validirane in vitro ali ex vivo metode preskušanja za kožno dražilnost še niso na voljo ali pa snov ni dražilna.



PRILOGA 2E

B.5 AKUTNA TOKSIČNOST: OČESNA DRAŽILNOST/JEDKOST

1. METODA

Ta metoda ustreza OECD TG 405 (2002).

1.1 UVOD

Pri pripravi te dopolnjene metode je veljala posebna pozornost možnim izboljšavam z vrednotenjem vseh obstoječih informacij o preskusni snovi, da bi se izognili nepotrebnemu preskušanju na laboratorijskih živalih zaradi skrbi za zdravje živali. Ta metoda vključuje priporočilo, da je treba pred začetkom opravljanja opisanega preskusa *in vivo* za akutno očesno dražilnost/jedkost opraviti analizo tehtnosti dokazov (1) na podlagi ustreznih obstoječih podatkov. Kadar ni na voljo dovolj podatkov, je priporočeno, da se pridobijo z uporabo zaporednega preskušanja (2)(3). Strategija preskušanja vključuje opravljanje validiranih in sprejetih *in vitro* preskusov in je dana kot priloga k tej metodi preskušanja. Poleg tega je priporočena uporaba *in vivo* preskusa dermalne dražilnosti/jedkosti, da se predvidi očesna jedkost pred upoštevanjem očesnega preskusa *in vivo*.

Za znanstveno zanesljivost in zdravje živali je koristno, da se preskušanje *in vivo* ne začne opravljanje, dokler se niso ocenili vsi razpoložljivi podatki, pomembni za možno očesno dražilnost/jedkost snovi z analizo tehtnosti dokazov. Takšni podatki bodo vključevali dokaze iz obstoječih študij na ljudeh in/ali laboratorijskih živalih o dražilnosti/jedkosti ene ali več strukturno sorodnih snovi ali mešanic takšnih snovi, podatke, ki bodo dokazovali močno kislost ali alkalnost snovi (4)(5), in rezultate validiranih in sprejetih *in vitro* ali *ex vivo* preskusov za kožno jedkost in dražilnost (6)(6a). Mogoče je, da so se te študije opravile na podlagi analize tehtnosti dokazov ali pa iz nje sledile.

Za nekatere snovi lahko takšna analiza nakaže potrebo po *in vivo* študijah potenciala očesne jedkosti/dražilnosti snovi. V takšnih primerih bi bilo bolje pred upoštevanjem uporabe očesnega preskusa *in vivo* najprej opraviti *in vivo* študijo kožnih učinkov snovi in jih oceniti v skladu z metodo preskušanja B.4 (7). Uporaba analize tehtnostnih dokazov in strategija zaporednega preskušanja bi morali zmanjšati potrebo po *in vivo* preskušanju za očesno jedkost/dražilnost snovi, za katere obstaja že dovolj dokazov iz drugih študij. Če z uporabo strategije zaporednega preskušanja ni mogoče določiti potenciala očesne jedkosti ali dražilnosti niti po opravljeni *in vivo* študiji dermalne jedkosti in dražilnosti, se lahko opravi *in vivo* preskus očesne jedkosti/dražilnosti.

Bolj upoštevana strategija zaporednega preskušanja, ki vključuje opravljanje validiranih *in vitro* ali *ex vivo* preskusov za jedkost/dražilnost, je vključena v prilogi k tej metodi preskušanja. To strategijo so razvili in soglasno priporočili udeleženci OECD delavnice (8) in se je sprejela kot priporočena strategija preskušanja v Globalno usklajenem sistemu za razvrstitev kemijskih snovi (GHS) (9). Priporočeno se je ravnati po tej strategiji preskušanja pred opravljanjem preskušanja *in vivo*. Za nove snovi je priporočen postopen način preskušanja za pridobivanje znanstveno zanesljivih podatkov o jedkosti/dražilnosti snovi. Za obstoječe snovi, za katere ni dovolj podatkov o kožni in očesni jedkosti/dražilnosti, je treba uporabiti to strategijo za zapolnitev vrzeli manjkajočih podatkov. Uporabo drugačne strategije preskušanja ali postopka ali odločitev, da se ne bo uporabil način postopni preskušanja, je treba obrazložiti.

1.2 DEFINICIJE

Očesna dražilnost: je nastanek sprememb na očesu, ki sledijo aplikaciji preskusne snovi na sprednjo površino očesa in ki so v celoti reverzibilne v 21 dneh aplikacije.

Očesna jedkost: je nastanek poškodbe tkiva v očesu ali resnega fizičnega poslabšanja vida, ki sledi aplikaciji preskusne snovi na sprednjo površino očesa in ki ni v celoti reverzibilna v 21 dneh aplikacije.

1.3 PRINCIP PRESKUSNE METODE

Snov, ki jo je treba preskusiti, se nanese v enkratnem odmerku na eno od oči eksperimentalne živali; netretirano oko služi za kontrolo. Stopnja očesne dražilnosti/jedkosti se oceni s seštevanjem lezij na očesni veznici, roženici in šarenici, v točno določenih intervalih. Drugi učinki na oko in nasprotni sistemski učinki se prav tako opišejo, da se zagotovi celovito vrednotenje učinkov. Študija mora trajati dovolj dolgo, da se oceni reverzibilnost ali ireverzibilnost učinkov.

Živali, ki kažejo trajne znake hudega trpljenja in/ali bolečine v kateri koli fazi preskusa, je treba humano usmrtiti in snov skladno s tem oceniti. Kriterije za sprejem odločitve o humani usmrtitvi umirajočih in hudo trpečih živali je mogoče najti v sklicu (10).

1.4 OPIS PRESKUSNE METODE

1.4.1 Priprava za preskus *in vivo*

1.4.1.1 Izbira živalske vrste

Kunec beličnik je najbolj zaželena laboratorijska žival in uporabljajo se zdrave mlade odrasle živali. Za uporabo drugih sevov ali vrst je potrebna obrazložitev.

1.4.1.2 Priprava živali

Obe očesi vsake eksperimentalne živali, do nadaljnjega izbrane za preskušanje, je treba pregledati v 24 urah, preden se preskušanje začne. Živali, ki kažejo očesno dražilnost, očesne napake ali že prej nastalo poškodbo roženice, se ne smejo uporabiti.

1.4.1.3 Pogoji bivanja in hranjenja

Živali morajo imeti vsaka svoj prostor. Temperatura prostora za preskuse z živalmi mora znašati za kunce 20 °C ($\pm$ 3 °C). Čeprav mora biti relativna vlažnost najmanj 30 % in po možnosti ne sme presegati 70 %, mora biti ciljna vlažnost, razen med čiščenjem prostora, 50 do 60 %. Osvetlitev mora biti umetna v zaporedju 12 ur svetlobe in 12 ur teme. Za hranjenje se lahko uporabijo običajne predpisane laboratorijske vrste hrane z neomejeno količino pitne vode.

1.4.2 Preskusni postopek

1.4.2.1 Aplikacija preskusne snovi

Preskusno snov je treba dati v mešiček veznice enega očesa vsake živali, potem ko se nežno potegne spodnja veka stran od zrkla. Veka se nato nežno drži skupaj približno 1 sekundo, da se prepreči izguba materiala. Drugo oko, ki ostane netretirano, služi za kontrolo.

1.4.2.2 Izpiranje

Oči preskusnih živali se ne smejo umivati najmanj 24 ur po vkapanju preskusne snovi, z izjemo trdnih snovi (glej oddelek 1.4.2.3.2) in v primeru takojšnjih jedkih ali dražilnih učinkov. Po 24 urah se lahko uporabi izpiranje, če se meni, da je to ustrezno.

Uporaba satelitske skupine živali za raziskovanje vpliva izpiranja ni priporočena, razen če je znanstveno upravičena. Če je satelitska skupina potrebna, je treba uporabiti dva kunca. Pogoje izpiranja je treba skrbno dokumentirati, npr. čas izpiranja; sestavo in temperaturo raztopine za izpiranje; trajanje, volumen in hitrost aplikacije.

1.4.2.3 Velikost odmerka

1.4.2.3.1 Preskušanje tekočih snovi

Za preskušanje tekočih snovi se uporablja odmerek 0,1 ml. Razpršila pod pritiskom se ne smejo uporabljati za vkapanje snovi neposredno v oko. Tekoče razpršilo je treba iztisniti in zbrati v posodo pred vkapanjem 0,1 ml v oko.

1.4.2.3.2 Preskušanje trdnih snovi

Pri preskušanju trdnih snovi, kašnatih zmesi in zdrobljenih snovi, mora imeti uporabljena količina volumen 0,1 ml ali teža, ki ni večja kakor 100 mg. Preskusni material je treba zdrobiti v fin prah. Volumen trdnega materiala je treba izmeriti po rahlem zgoščevanju, npr. z rahlim potrkavanjem na merilno posodo. Če fiziološki mehanizmi niso odstranili iz očesa preskusne živali trdno preskusno snov na prvi časovni točki opazovanja eno uro po tretiranju, se lahko oko izplakne z raztopino vode in soli ali destilirano vodo.

1.4.2.3.3 Preskušanje razpršil

Priporočeno je, da se vsa utekočinjena razpršila in razpršila pod pritiskom zberejo v posodo pred vkapanjem v oko. Izjema so snovi v posodah za razpršila pod pritiskom, ki jih ni mogoče zbrati zaradi izhlapevanja. V takšnih primerih je treba držati oko odprto in nanesti preskusno snov v oko enostavnim z vbizgom, ki traja približno eno sekundo, z razdalje 10 cm neposredno pred očesom. Ta razdalja se lahko spreminja v odvisnosti od pritiska razpršila in njegove vsebine. Paziti je treba, da se oko ne poškoduje zaradi pritiska razpršila. V ustreznih primerih bo mogoče potrebno oceniti potencial za nastanek „mehanske“ poškodbe očesa zaradi moči razpršila.

Oceno odmerka iz razpršila je mogoče dobiti z naslednjim preskusom: snov se razprši na tehtalni papir skozi odprtino velikosti kunčjega očesa, ki je nameščena neposredno pred papir. Porast teže papirja se uporabi za približno določitev količine, razpršene v oko. Za hlapljive snovi je mogoče odmerek oceniti s tehtanjem v zbirni posodi pred in po odstranitvi preskusnega materiala.

1.4.2.4 Začetni preskus (In vivo preskus očesne dražljivosti/jedkosti z uporabo ene živali)

Kot je opredeljeno v strategiji zaporednega preskušanja (glej Prilogo 1), je zelo priporočeno, da se preskus *in vivo* na začetku izvede z uporabo ene živali.

Če rezultati tega preskusa kažejo, da je snov jedka ali resno dražilna za oči z uporabo opisanega postopka, se nadaljnje preskušanje za očesno dražljivost ne opravi.

1.4.2.5 Lokalni anestetiki

Lokalni anestetiki se uporabljajo v odvisnosti od primera. Če analiza tehtnosti dokazov kaže, da snov lahko povzroči bolečino, ali če začetno preskušanje pokaže, da bo nastala boleča reakcija, se lokalni anestetik lahko uporabi pred vkapanjem preskusne snovi. Vrsto, koncentracijo in odmerek lokalnega anestetika je treba skrbno izbrati, da se zagotovi, da razlike pri reagiranju na preskusno snov ne bodo posledica njegove uporabe. Na podoben način je treba anestezirati kontrolno oko.

1.4.2.6 Potrditveni preskus (In vivo preskus dražljivosti z dodatnimi živalmi)

Če se jedeček učinek ne opazi v začetnem preskusu, je treba dražilni ali negativni odziv potrditi z uporabo do dveh dodatnih živali. Če se v začetnem preskusu opazi resen dražilni učinek, ki kaže, da je možen močan (ireverzibilen) učinek pri potrditvenem preskušanju, je priporočeno, da se potrditveni preskus izvede na zaporeden način na eni živali namesto s sočasno izpostavitvijo dveh dodatnih živali. Če druga žival razkrije jedke ali resne dražilne učinke, se preskus ne nadaljuje. Mogoče bodo potrebne dodatne živali za potrditev šibkih ali zmernih dražilnih odzivov.

1.4.2.7 Obdobje opazovanja

Trajanje obdobja opazovanja mora biti dovolj dolgo, da se lahko v celoti ovrednoti obseg in reverzibilnost opaženih učinkov. Preskus je treba zaključiti ob katerem koli času, kadar kaže žival trajajoče znake hude bolečine ali trpljenja (9). Za določitev reverzibilnosti učinkov je običajno treba živali opazovati 21 dni po nanašanju preskusne snovi. Če se opazi reverzibilnost pred 21 dnem, je treba takrat preskus zaključiti.

1.4.2.7.1 Klinična opazovanja in uvrstitev očesnih reakcij v stopnje

Oči je treba pregledati po 1, 24, 48 in 72 urah po aplikaciji preskusne snovi. Živali se lahko preskušajo le toliko časa, kolikor je potrebno za pridobitev dokončnih informacij. Živali, ki trajno kažejo hude bolečine in trpljenje, je treba nemudoma humano usmrtiti in v skladu s tem oceniti snov. Usmrtiti je treba živali z naslednjimi očesnimi lezijami po vkapanju: perforacija roženice ali značilno gnojenje roženice vključno s stafilomom; kri v sprednjem delu očesa; stopnja 4 motnosti roženice, ki ne popusti 48 ur; odsotnost svetlobnega refleksa (odziv šarenice stopnje 2), ki traja 72 ur; gnojenje veznične vrečke; nekroza veznične membrane ali žmurke; ali odstopanje. To pa zaradi tega, ker te lezije na splošno niso reverzibilne.

Živali, pri katerih se ne razvijejo očesne lezije, se lahko usmrti ne prej kot 3 dni po instilaciji.

Živali z blagimi do zmernimi lezijami je treba opazovati dokler lezije ne izginejo ali 21 dni, ko se raziskava zaključi. Opazovanja se izvajajo po 7, 14 in 21 dneh, da se določi stanje lezij ter njihova reverzibilnost ali ireverzibilnost.

Pri vsaki preiskavi je treba zabeležiti stopnjo očesne reakcije (veznice, roženice in šarenice) (tabela 1). Navesti je treba tudi katere koli druge poškodbe očesa (npr. površinski keratitis/panus, obarvanost) ali neželene sistemske učinke.

Za lažji pregled reakcij se lahko uporablja binokularna lupa, ročni oftalmoskop, biomikroskop ali drug ustrezen pripomoček. Po evidentiranju rezultatov opazovanja po 24 urah se lahko pregled oči nadaljuje s pomočjo fluoresceina.

Določanje stopnje očesnih odzivov/reakcij je nujno subjektivno. Da bi pospešili usklajevanje pri določanju stopnje očesnih odzivov in nudili pomoč preskuševalnim laboratorijem ter vsem sodelujočim pri oblikovanju in razlagi rezultatov opazovanj, mora biti osebje, ki izvaja ta opazovanja, ustrezno usposobljeno, da obvlada uporabljeni sistem določanja stopnje.

2. PODATKI

2.2 VREDNOTENJE REZULTATOV

Rezultate očesne dražljivosti je treba oceniti v zvezi z vrsto in resnostjo lezij ter njihovo reverzibilnostjo ali pomanjkljivostjo reverzibilnosti. Posamezni rezultati ne predstavljajo absolutnega standarda za dražilne lastnosti materiala, ker se ocenjujejo tudi drugi učinki preskusnega materiala. Namesto tega je treba obravnavati posamezne rezultate kot referenčne vrednosti in so pomembni le, če jih potrjuje popoln opis in vrednotenje vseh opazovanj.

3. POROČANJE

3.1 POROČILO O PRESKUSU

Poročilo o preskusu mora vsebovati naslednje informacije:

Obrazložitev za preskušanje *ion vivo*: analiza tehtnosti dokazov prej obstoječih podatkov, vključno z rezultati strategije zaporednega preskušanja:

- opis pomembnih podatkov, ki so na voljo pred preskušanjem,
- podatki, pridobljeni v vsaki fazi strategije preskušanja,
- opis opravljenih *in vitro* preskusov, vključno s podrobnimi podatki o postopkih, rezultati, dobljenimi s preskusnimi/referenčnimi snovmi,
- opis dražilnih kožnih reakcij *in vivo* / opravljena korozijska raziskava vključno z dobljenimi rezultati,
- analiza tehtnosti dokazov za opravljanje študije *in vivo*.

Preskusna snov:

- identifikacijski podatki (npr. številka CAS; vir, čistost, znane nečistoče, številka skupine),
- fizikalno stanje in fizikalno-kemijske lastnosti (npr.: pH hlapnost, topnost, stabilnost),
- če gre za mešanico, sestava in relativni odstotek sestavin,
- če se uporabi lokalni anestetik, identifikacija, čistost, vrsta, odmerek in možen medsebojni vpliv s preskusno snovjo.

Nosilec:

- identifikacija, koncentracija (kjer je ustrezno), uporabljeni volumen,
- obrazložitev upravičenosti izbire nosilca.

Preskusne živali:

- uporabljena vrsta/sev, obrazložitev za uporabo živali, če to ni kunec belčnik,
- starost vsake živali na začetku študije,
- število živali istega spola v preskusni in kontrolni skupini (če je potrebno),
- teže posameznih živali na začetku in na zaključku preskusa,
- vir, pogoji bivanja, vrsta hrana, itd.

Rezultati:

- opis metode, uporabljene za merjenje rezultatov dražilnosti na vsaki časovni točki opazovanja (npr. poševna ročna svetilka, biomikroskop, fluorescinc),
- preglednica s podatki o dražilnem/jedkem odzivu za vsako žival na vsaki časovni točki opazovanja do odstranitve vsake živali iz preskusa,
- narativni opis stopnje in narave opisane dražilnosti ali korozije,
- pripovedni opis stopnje in vrste opaženih lezij v očesu (npr. vaskularizacije, tvorbe krp, zlepkov, madežev),
- opis neočesnih lokalnih in sistemskih nasprotnih učinkov in histopatoloških ugotovitev, če so.

Razprava o rezultatih.

3.2 RAZLAGA REZULTATOV

Sklepanje o veljavnosti rezultatov študij očesne dražilnosti na laboratorijskih živalih za ljudi je veljavno le v omejeni meri. V mnogih primerih je kunec belčnik bolj občutljiv na očesne dražilne snovi ali jedke snovi kakor ljudje.

Pri razlagi podatkov je treba paziti, da se izključi dražilnost, ki je posledica sekundarne infekcije.

4.

LITERATURA:

- (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 Silva, O., Cottin, M., Dami, N., Roguet, R., Catroux, P., Toufie, 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. T. 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.oecd1.org/ehs/test/background.htm>).
- (9) OECD (1998) Harmonized 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, November 1998 (<http://www.oecd1.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 Monograph Series on Testing and Assessment N. 19. (<http://www.oecd.org/ehs/test/monos.htm>).

TABELA I: RAZVRŠČANJE OČESNIH LEZIJ V STOPNJE

Roženica

Motnost: stopnja gostote (odčitati jo je treba na najbolj gostem gostejšem predelu) (*)

Ni gnojenja ali motnosti	0
Razpršene ali obširne površine motnosti (ki niso rahla motnost običajnega leska, delci šarenice jasno vidni)	1
Prosojna površina razločna brez težav; delci šarenice rahlo zatemnjeni	2
Spodnja površina: delci šarenice se ne razločijo; velikost zenice se komajda razloči	3
Motna roženica: šarenica se ne razloči zaradi motnosti	4

Največ možnih: 4

(*) Predel motnosti roženice je treba navesti.

Šarenica

Normalna	0
Opazno poglobljene gube, naval krvi, otekanje, zmerna hiperemija okoli roženice; ali injekcija; šarenica reagira na svetlobo (počasna reakcija se upošteva kot učinek)	1
Krvavitev, resno propadanje ali odsotnost reakcije na svetlobo	2

Največ možnih: 2

Očesne veznice

Rdečina (nanaša se na veznice vek in nabrekle veznice, z izjemo roženice in šarenice)

Normalna	0
Nekaj krvnih žil je hiperemičnih (injicirano)	1
Razpršena, škrlatna barva; posamezne žile niso zlahka razločne	2
Razširjena goveja rdečina	3

Največ možnih: 3

Kemoterapija

Otekanje (nanaša se na veke in/ali žmurke)

Normalno	0
Nekoliko otečeno nad normalnim	1
Očitno otečeno, z delnim zavijanjem vek navzven	2
Otečeno, z napol zaprtimi vekami	3
Otečeno, z več kakor napol zaprtimi vekami	4

Največ možnih: 4

PRILOGA

Zaporedna strategija preskušanja za očesno dražilnost in jedkost

SPLOŠNO

Za znanstveno zanesljivost in zdravje živali se je pomembno izogniti nepotrebnim uporabi živali in zmanjšati kakršna koli preskušanja, za katera je verjetno, da bodo povzročila resne odzive pri živalih. Vse informacije o snovi, ki so nanašajo na njeno možno jedkost/dražilnost, je treba oceniti pred odločitvijo o preskušanju *in vivo*. Mogoče že obstaja dovolj dokazov za razvrstitev preskusne snovi glede na njen potencial očesne jedkosti ali dražilnosti, ne da bi bilo treba opraviti preskušanja na laboratorijskih živalih. Analiza tehtnosti dokazov in strategija zaporednega preskušanja bosta zato zmanjšali potrebo po preskušanju *in vivo*, zlasti če je verjetno, da bo snov povzročila resne reakcije.

Priporočeno je, da se analiza tehtnosti dokazov uporabi za vrednotenje obstoječih informacij v zvezi z očesno dražilnostjo in jedkostjo snovi in za odločitev, ali je treba opraviti poleg očesnih študij *in vivo* dodatne študije, ki bi pomagale opredeliti takšen potencial. Kadar so potrebne nadaljnje študije, je priporočena uporaba strategije zaporednega preskušanja za pridobitev ustreznih eksperimentalnih podatkov. Za snovi, ki nimajo anamneze preskušanja, je treba uporabiti strategijo zaporednega preskušanja, da se pridobijo potrebni podatki za vrednotenje njihovega potenciala očesne jedkosti/dražilnosti. Strategija preskušanja, ki je opisana v tej prilogi, se je razvila v OECD delavnici (1). Kasneje se je uveljavila in razširila v Usklajeni integrirani sistem razvrstitve nevarnih snovi za zdravje ljudi, in okoljskih učinkov kemijskih snovi, kakor je potrdilo 28. Skupno zasedanje Odbora za kemikalije in Delovna skupina za kemikalije novembra 1998 (2).

Čeprav zaporedno preskušanje ni bistven del metode preskušanja B.4, prikazuje priporočeni pristop za določanje značilnosti očesne dražilnosti/jedkosti. Ta pristop predstavlja hkrati najboljši običajen postopek in etično merilo uspešnosti za preskušanje *in vivo* za kožno dražilnost/jedkost. Metoda preskušanja vsebuje smernice za opravljanje preskusa *in vivo* in povzema dejavnike, ki jih je treba upoštevati pred začetkom takšnega preskusa. Strategija zaporednega preskušanja opredeljuje pristop tehtnosti dokazov za vrednotenje obstoječih podatkov o lastnostih očesno dražilnih/jedkih snovi in stopenjski pristop za pridobivanje pomembnih podatkov o snoveh, za katere se dodatne študije potrebujejo ali za katere se študije niso opravile. Strategija vključuje opravljanje validiranih in sprejetih preskusov *in vitro* ali *ex vivo* in nato opravljanje študij kožne dražilnosti/jedkosti po metodi preskušanja B.4 v posebnih okoliščinah (3)(4).

OPIS STRATEGIJE POSTOPNEGA PRESKUŠANJA

Pred začetkom preskusov kot dela strategije zaporednega preskušanja (Skica) je treba ovrednotiti vse informacije, ki so na voljo, da bi se odločili, ali je očesno preskušanje *in vivo* potrebno. Čeprav se pomembne informacije lahko pridobijo iz ocene posameznih parametrov (npr. najvišjega pH), je treba upoštevati obstoječe informacije v celoti. Vse pomembne podatke o učinkih zadevne snovi ali analognih snovi je treba oceniti pri sprejemanju odločitve na podlagi tehtnosti dokazov in navesti obrazložitev za to odločitev. Glavni poudarek mora biti na obstoječih podatkih o snovi glede ljudi in živali, sledi izid preskušanja *in vitro* ali *ex vivo*. *In vivo* študij jedkih snovi se je treba izogibati, kadar koli je to možno. Dejavniki, upoštevani v strategiji preskušanja, vključujejo:

Vrednotenje obstoječih podatkov za ljudi in živali (korak 1). Najprej je treba upoštevati obstoječe podatke o ljudeh, npr. klinične ali poklicne študije in poročila o primerih, in/ali podatke preskusov na živalih, ker dajejo informacije, ki so neposredno povezane z učinki na oči. Snovi z znano jedkostjo ali resno dražilnostjo za oči, se ne smejo vkapati v oči živali, kakor tudi ne snovi, ki kažejo jedke ali dražilne učinke na koži; takšne snovi je treba prav tako obravnavati kot jedke in/ali dražilne za oči. Snovi, za katere je dovolj dokazov, da niso jedke in ne dražilne, iz predhodno opravljenih očesnih študij, prav tako ni treba preskusiti z očesnimi študijami *in vivo*.

Analiza odnosov med strukturo in aktivnostjo (SAR) (korak 2). Treba je upoštevati rezultate preskušanj strukturno sorodnih snovi, če so na voljo. Kadar so na razpolago zadostni podatki o ljudeh in/ali živalih za strukturno sorodne snovi ali mešanice takšnih snovi, ki kažejo, kakšen je njihov potencial očesne jedkosti/dražilnosti, se lahko domneva, da bo preskusna snov, ki se vrednoti, povzročila enake odzive. V navedenih primerih preskusne snovi morda ne bo treba preskusiti. Negativni podatki študij strukturno sorodnih snovi ali mešanic takšnih snovi v skladu s strategijo zaporednega preskušanja niso zadosten dokaz o nejedkosti/nedražilnosti snovi. Treba je uporabiti validirane in sprejete SAR pristope za identifikacijo dermalne jedkosti in potenciala dražilnosti za dermalne kakor tudi očesne učinke.

Fizikalno-kemijske lastnosti in kemijska reaktivnost (korak 3). Snovi, ki kažejo najvišje stopnje pH, kakor npr. $\leq 2,0$ in $\geq 11,5$, imajo lahko močne lokalne učinke. Če je najvišja stopnja pH podlaga za identificiranje snovi kot jedke ali dražilne za oči, tedaj se lahko upošteva tudi njena kisl/alkalna rezerva (ali blažilna sposobnost)(3)(4). Če blažilna sposobnost nakazuje, da snov morda ni jedka za kožo, tedaj je treba opraviti nadaljnje preskušanje za potrditev le-tega, najbolje z uporabo validiranega in sprejetega preskusa *in vitro* ali *ex vivo* (glej oddelek koraka 5 in 6).

Upoštevanje drugih obstoječih informacij (korak 4). V tej fazi je treba oceniti vse razpoložljive informacije o sistemski toksičnosti po dermalni poti. Upoštevati je treba tudi akutno dermalno toksičnost preskusne snovi. Če se je pokazalo, da je snov zelo toksična po dermalni poti, je morda ne bo treba preskusiti v očesu. Čeprav ni nujno, da sta akutna dermalna toksičnost in očesna dražilnost/jedkost medsebojno povezani, se lahko domneva, da bo sredstvo, ki je zelo toksično po dermalni poti, pokazalo tudi visoko toksičnost, ko se bo vkapalo v oko. Takšne podatke je treba upoštevati tudi med korakoma 2 in 3.

*Rezultatov *in vitro* ali *ex vivo* preskusov (koraka 5 in 6).* Snovi, ki so pokazale jedke ali resne dražilne lastnosti v validiranem in sprejetem preskusu *in vitro* ali *ex vivo* (6)(7), ki se je validiral in sprejel izrecno za ocenitev jedkosti/dražilnosti za oči in kožo, ni treba preskusiti na živalih. Lahko se domneva, da bodo takšne snovi povzročile podobne resne učinke *in vivo*. Če niso na voljo validirani in sprejeti preskusi *in vitro* *ex vivo*, se lahko preskočita koraka 5 in 6 in se nadaljuje neposredno s korakom 7.

*Ocena *in vivo* preskusa dermalne dražilnosti ali jedkosti snovi (korak 7).* Če ni dovolj dokazov za pripravo zaključne analize tehtnosti dokazov za potencial očesne dražilnosti/jedkosti snovi na podlagi podatkov iz zgoraj navedenih študij, je treba naprej oceniti potencial kožne dražilnosti/jedkosti *in vivo* z uporabo metode preskušanja B.4 (4) in spremljajoče priloge (9). Če se pokaže, da snov povzroča jedkost ali resno kožno dražilnost, jo je treba obravnavati kot jedko očesno dražilno snov, razen če informacije potrjujejo alternativnen zaključek. Tedaj preskusa *in vivo* ne bi bilo potrebno opraviti. Če snov ni jedka ali resno dražilna za kožo, je treba opraviti *in vivo* očesni preskus.

*Preskus *in vivo* na kuncih (koraka 8 in 9).* Očesno preskušanje *in vivo* je treba pričeti z začetnim preskusom z uporabo ene živali. Če rezultati tega preskusa pokažejo, da je snov resno dražilna ali jedka za oči, nadaljnega preskušanja ni treba opraviti. Če navedeni preskus ni odkril nobenih jedkih ali resno dražilnih učinkov, se opravi potrditveni preskus z dvema dodatnima živalma.

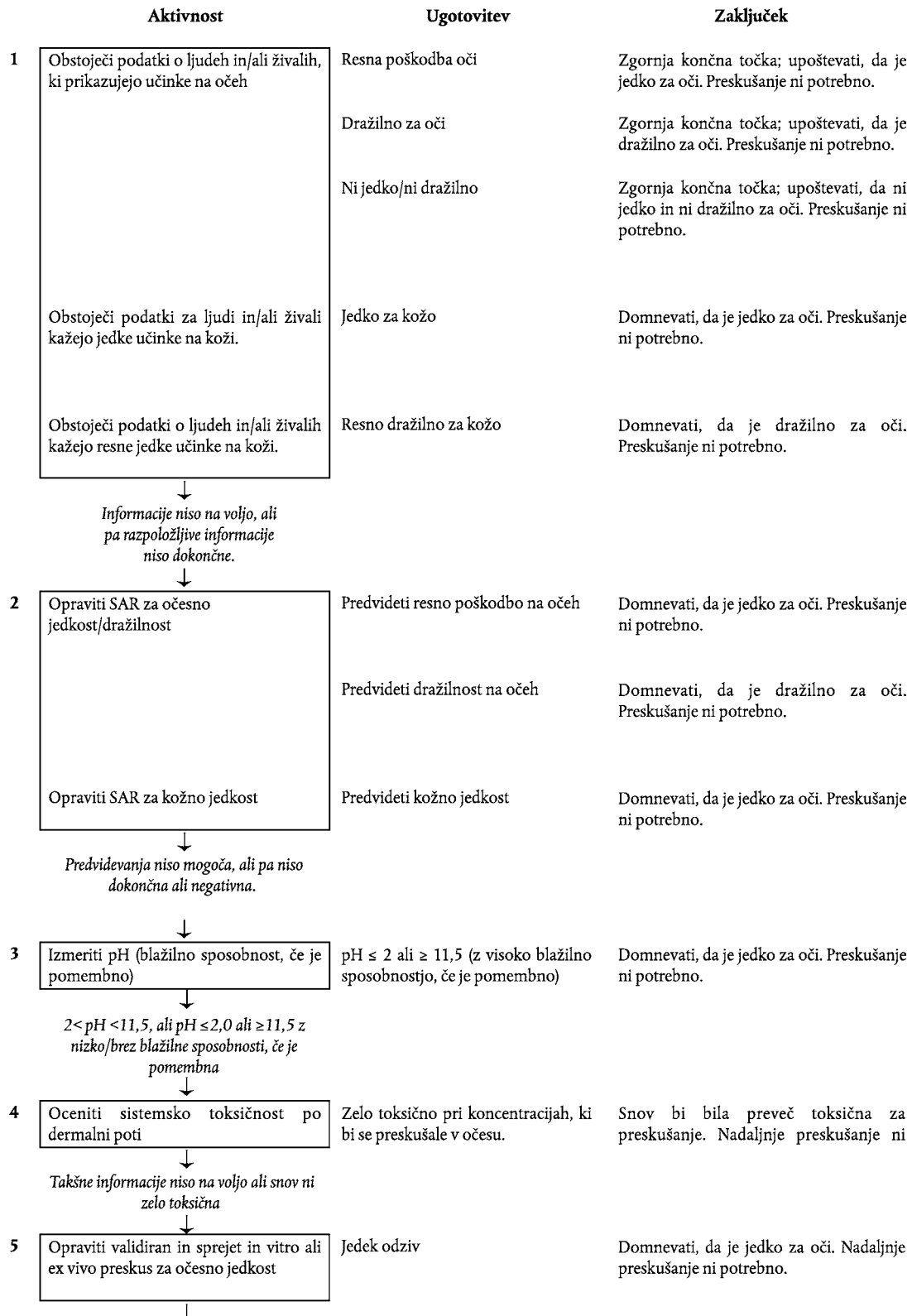
LITERATURA:

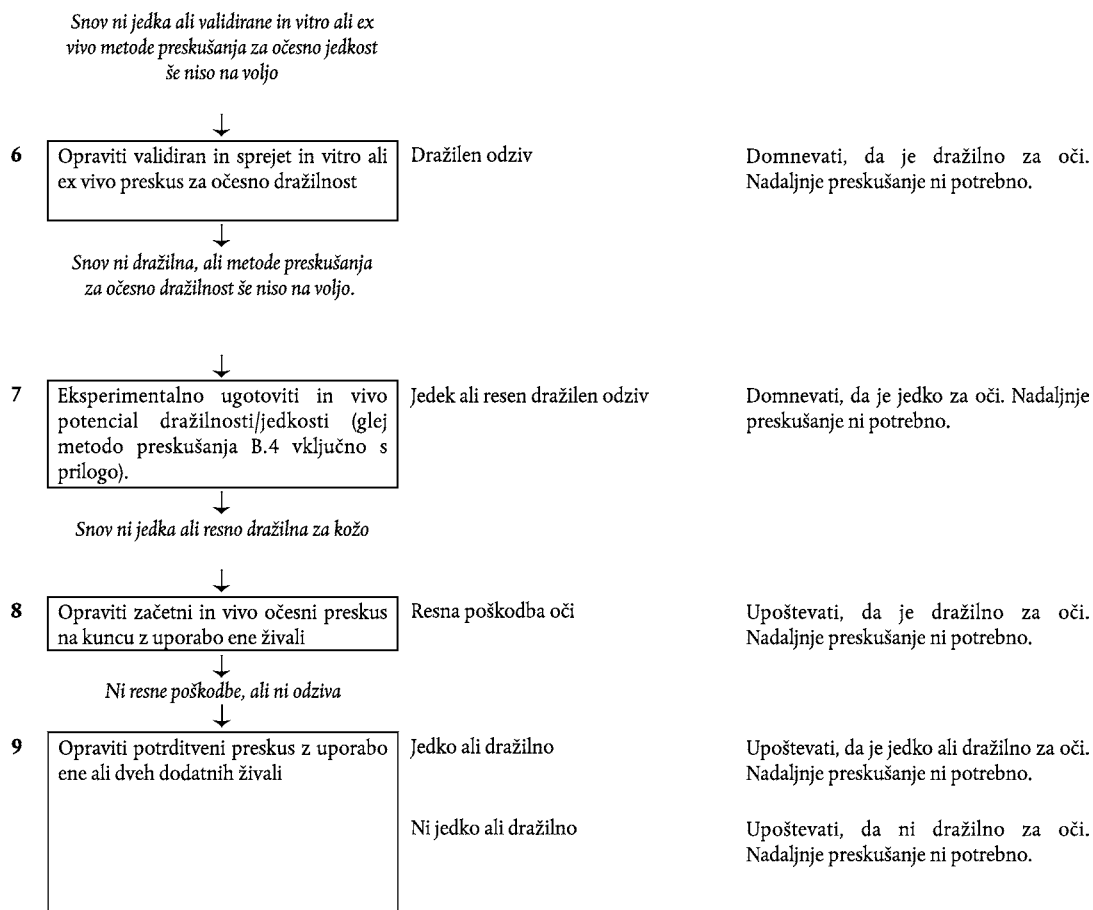
- (1) OECD (1996) OECD Test Guidelines Programme: Final Report of the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Held in Solna, Sweden, 22–24 January 1996 (<http://www.oecd1.org/ehs/test/background.htm>).
- (2) OECD (1998) Harmonized 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, November 1998 (<http://www.oecd1.org/ehs/Class/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., 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.
- (8) Testing Method B.40 Skin Corrosion.
- (9) Annex to Testing Method B.4: A Sequential Testing Strategy for Skin Irritation and Corrosion.

SKICA

STRATEGIJA PRESKUŠANJA IN VREDNOTENJA ZA OČESNO DRAŽILNOST/JEDKOST





PRILOGA 2F

B.31 ŠTUDIJA STRUPENOSTI ZA PREDROJSTVENI RAZVOJ

1. METODA

Ta metoda ustreza metodi OECD TG 414 (2001).

1.1 UVOD

Metoda za preskušanje strupenosti za razvoj je namenjena zagotavljanju splošnih informacij o učinkih predrojstvene izpostavljenosti breje preskusne živali in razvijajočih se organizmov v maternici; to lahko vključuje oceno vplivov matere, pa tudi smrti, strukturnih anomalij ali spremenjene rasti zarodka. Funkcionalne pomanjkljivosti, čeprav pomemben del razvoja, niso sestavni del te preskusne metode. Lahko se preizkusijo v posebni študiji ali kot dodatek k tej študiji z uporabo preskusne metode za razvojno nevrotoksičnost. Za informacije o preskušanju funkcionalnih pomanjkljivosti in drugih poporodnih učinkov preskusne metode se lahko na primeren način uporabi študija dvogeneracijske reproduktivne strupenosti ali študija razvojne nevrotoksičnosti.

Pri tej preskusni metodi je lahko v posameznih primerih potrebna posebna prilagoditev na podlagi posebnega poznavanja npr. fizikalno-kemijskih ali toksikoloških lastnosti preskusne snovi. Taka prilagoditev je sprejemljiva, kadar prepričljivi znanstveni podatki kažejo, da bo prilagoditev omogočila bolj informativen preskus. V takem primeru je treba znanstvene podatke natančno dokumentirati v poročilu o študiji.

1.2 OPREDELITVE POJMOV

Razvojna toksikologija: preučevanje škodljivih učinkov na razvoj organizma, ki so lahko posledica izpostavljenosti pred spočetjem, med razvojem pred rojstvom ali po rojstvu do spolne zrelosti. Glavne pojavne oblike strupenosti za razvoj vključujejo 1) smrt organizma, 2) strukturno anomalijo, 3) spremenjeno rast in 4) funkcionalno pomanjkljivost. Razvojno toksikologijo so v preteklosti pogosto imenovali teratologija.

Škodljivi učinek: vsako odstopanje od normalnega, povezano s tretiranjem, ki zmanjšuje sposobnost organizma za preživetje, razmnoževanje ali prilagoditev okolju. V razvojni toksikologiji v njenem najširšem pomenu vključuje vsak učinek, ki moti normalen razvoj zarodka pred rojstvom in po njem.

Spremenjena rast: sprememba mase ali velikosti organa ali telesa potomca.

Spremembe (nepravilnosti): strukturne spremembe v razvoju, ki vključujejo deformnosti in odstopanja (28).

Deformnost / večja anomalija: strukturna sprememba, ki naj bi bila za žival škodljiva (lahko tudi smrtna) in je navadno redka.

Odstopanje / manjša anomalija: strukturna sprememba, ki naj bi imela malo ali nič škodljivega učinka na žival; lahko je prehodna in lahko se razmeroma pogosto pojavlja v kontrolni populaciji.

Zarodek: vsota izpeljank oplojenega jajčeca v kateri koli stopnji razvoja od oploditve do rojstva, vključno z embrionalnimi membranami ter embriom ali fetusom.

Vgnezdtiv (nidacija): pritrditev blastociste v epitelno maternično sluznico, vključno s prediranjem skozi maternični epitelij in vsaditvijo v endometrij.

Embrio: zgodnja ali razvojna stopnja katerega koli organizma, zlasti razvojni produkt oplojenega jajčeca od takrat, ko se pojavi vzdolžna os, do takrat, ko nastanejo vse glavne strukture.

Embriotoksičnost: škodljivo za normalno strukturo, razvoj, rast in/ali sposobnost za preživetje embria.

Fetus: nerojeni potomec v postembrionalnem obdobju.

Fetalna toksičnost: škodljivo za normalno strukturo, razvoj, rast in/ali preživetje fetusa.

Splav: predčasna izločitev produktov spočetja iz maternice: embria ali fetusa, nezmožnega preživetja.

Resorpcija: zarodek, ki naknadno po vgnezditi v maternici odmre in se resorbira.

Zgodnja resorpcija: dokaz o vgnezditi brez prepoznavnega embria/fetusa.

Pozna resorpcija: mrtvi embrio ali fetus z zunanjimi degenerativnimi spremembami.

NOAEL: kratica za vrednost brez opaznih škodljivih učinkov (No Observed Adverse Effect Level) in je največji odmerek ali stopnja izpostavljenosti, pri kateri ne opazimo nobenega škodljivega učinka, povezanega s tretiranjem.

1.3 REFERENČNE SNOVI

Jih ni.

1.4 PRINCIP PRESKUSNE METODE

Navadno se preskusna snov daje brejim živalim najmanj od vgnezditev do enega dne pred dnevom predvidene usmrtitve, ki naj bo čim bliže normalnemu dnevu kotitve brez tveganja izgube podatkov, ki izhajajo iz predčasne kotitve. Preskusna metoda ni namenjena samo preučevanju obdobja organogeneze (npr. od 5 do 15 dne pri glodalci in od 6 do 18 dne pri kunco), temveč tudi učinkov pred vgnezditvijo, kadar je primerno, v vsem obdobju brejosti do dneva pred carskim rezom. Malo pred carskim rezom se samice usmrtilijo, preuči se maternična vsebina, fetusi pa se ocenijo glede na zunanje vidne nepravilnosti in spremembe mehkega tkiva in okostja.

1.5 OPIS PRESKUSNE METODE

1.5.1 Izbira vrste živali

Priporoča se, da se preskušanje izvaja na najustreznejših vrstah in da se uporabijo laboratorijske vrste in sevi, ki se navadno uporabljajo pri preskušanju strupenosti za predrojtveni razvoj. Priporočena glodalska vrsta je podgana in priporočena neglodalska vrsta je kunec. Če se uporabi druga vrsta, je treba to utemeljiti.

1.5.2 Nastanitvene in prehranjevalne razmere

Temperatura v prostoru s poskusnimi živalmi naj bo 22 °C ($\pm$ 3°) za glodalce in 18 °C ($\pm$ 3°) za kunce. Čeprav naj bi bila relativna vlažnost najmanj 30 % in je zaželeno, da ne presega 70 %, razen v času čiščenja prostora, je cilj 50–60 %. Osvetlitev naj bo umetna, zaporedje 12 ur svetlobe, 12 ur teme. Za hranjenje se lahko uporablja konvencionalna laboratorijska prehrana z neomejeno oskrbo s pitno vodo.

Parjenje naj se izvaja v kletkah, ki so primerne za ta namen. Čeprav je priporočljiva individualna namestitvev živali, ki se parijo, je sprejemljiva tudi skupinska namestitvev v manjšem številu.

1.5.3 Priprava živali

Uporabiti je treba zdrave živali, ki so se najmanj pet dni prilagajale na laboratorijske razmere in predhodno niso bile uporabljene za poskuse. Poznati je treba vrsto, sev, vir, spol, maso in/ali starost poskusnih živali. Živali v vseh preskusnih skupinah naj bodo čim enotnejše po masi in starosti. Za vsako velikost odmerka je treba uporabiti mlade odrasle samice, ki še niso kotile. Samice naj se parijo s samci iste vrste in seva, izogibati se je treba parjenju sorojencev. Pri glodalcih je dan brejosti 0 tisti dan, ko se opazi vaginalni čep in/ali seme; pri kuncih je dan 0 navadno dan koitusa ali umetne osemenitve, če se uporabi ta tehnika. Sparjene samice se na nepristranski način dodelijo v kontrolno in tretirano skupino. Kletke je treba razporediti tako, da so možni učinki zaradi pozicije kletk čim manjši. Vsaki živali se dodeli enotna identifikacijska številka. Sparjene samice se na nepristranski način dodelijo v kontrolno in tretirano skupino in če se samice parijo v serijah, se živali iz vsake serije enakomerno porazdelijo v skupini. Podobno se samice, ki jih osemeni isti samec, enakomerno porazdelijo v obe skupini.

1.6 POSTOPEK

1.6.1 Število in spol živali

Vsaka preskusna in kontrolna skupina naj vključuje zadostno število samic, tako da bo za obdukcijo približno 20 ženskih živali z vgnezditevijo. Skupine z manj kakor 16 živali z vgnezditevijo so lahko neustrezne. Ni nujno, da smrtnost mater ogrozi študijo, pod pogojem, da ni večja od približno 10 %.

1.6.2 Priprava odmerkov

Če se za olajšanje odmerjanja uporablja nosilec ali drug aditiv, je treba upoštevati naslednje lastnosti: učinke na absorpcijo, distribucijo, presnovo in retencijo ali ekskrecijo preskusne snovi; učinke na kemijske lastnosti preskusne snovi, ki lahko spremenijo njene toksične lastnosti; ter učinke na porabo hrane ali vode ali na prehranjenost živali. Nosilec ne sme biti toksičen za razvoj in ne sme učinkovati na reprodukcijo.

1.6.3 Odmerjanje

Normalno se preskusna snov daje vsak dan od vgnezditev (npr. od 5. dne po parjenju) do dneva pred predvidenim carskim rezom. Če predhodne študije, ki so na voljo, ne navajajo visoke možnosti za izgubo pred vgnezditvijo, se lahko tretiranje podaljša, tako da vključuje celotno obdobje brejosti, od parjenja do dneva pred predvideno usmrtnitvijo. Dobro je znano, da se lahko neprimerno ravnanje ali stres med nosečnostjo končata s predrojstveno izgubo. Da bi zavarovali predrojstveno izgubo pred dejavniki, ki niso povezani s tretiranjem, se je treba izogibati nepotrebnemu pretovarjanju brejih živali, pa tudi stresu zaradi zunanjih dejavnikov, na primer hrupa.

Uporabiti je treba najmanj tri velikosti odmerkov in hkratno kontrolo. Zdrave živali se na nepristranski način dodelijo v kontrolno in tretirano skupino. Velikost odmerkov se razporedi tako, da se toksični učinki stopnjujejo. Razen kadar to zaradi fizikalno-kemijske narave ali bioloških lastnosti preskusne snovi ni mogoče, je treba najvišjo vrednost odmerka izbrati tako, da povzroči nekaj toksičnosti za razvoj in/ali pri materi (klinični znaki ali zmanjšanje telesne mase), vendar ne smrt ali hudo trpljenje. Najmanj ena vmesna velikost odmerka mora povzročiti minimalno opazne toksične učinke. Najmanjša velikost odmerka ne sme povzročiti nobenega dokaza toksičnosti niti za razvoj niti pri materi. Padajoče zaporedje velikosti odmerkov je treba izbrati tako, da se pokažejo vse reakcije, ki so odvisne od odmerka, in vrednost brez opaznih škodljivih učinkov (NOAEL). Za padajoče zaporedje velikosti odmerkov so pogosto optimalni dvakratni do štirikratni intervali, pogosto pa je bolje dodati še dodatno četrto preskusno skupino, kakor uporabiti zelo velike intervale med odmerki (npr. več kakor faktor 10). Čeprav je cilj ugotoviti vrednost brez opaznih škodljivih učinkov pri materi, so lahko sprejemljive tudi študije, ki ne dokažejo take vrednosti (1).

Vrednosti odmerkov je treba izbirati ob upoštevanju vseh obstoječih podatkov o strupenosti, pa tudi dodatnih informacij o presnovi in toksikokinetiki preskusne snovi ali sorodnih materialov. Te informacije pomagajo tudi pri dokazovanju ustreznosti režima odmerjanja.

Uporabiti je treba hkratno kontrolno skupino. Ta skupina je kontrolna skupina, tretirana z nepravim nadomestkom ali kontrolna skupina, tretirana le z nosilcem, če je ta uporabljen pri dajanju preskusne snovi. Vsem skupinam se daje enaka količina bodisi preskusne snovi ali nosilca. Živali v kontrolni(h) skupini(ah) se obravnavajo na enak način kakor živali v preskusni skupini. Kontrolne skupine, tretirane z nosilcem, morajo prejeti količino nosilca, enako največji uporabljeni količini (kakor v najnižji tretirani skupini).

1.6.4 Mejni preskus

Če preskus pri eni velikosti odmerka najmanj 1 000 mg/kg telesne mase/dan z oralnim dajanjem, pri katerem se uporabijo postopki, opisani za to študijo, ne povzroči opazne toksičnosti pri nobeni breji živali ali njenih potomcih in če se glede na obstoječe podatke (npr. o strukturno in/ali presnovno sorodnih zmesih) ne pričakuje učinka, potem se šteje, da ni potrebna popolna študija z uporabo treh velikosti odmerkov. Pričakovana človekova izpostavljenost lahko narekuje potrebo, da se v mejnem preskusu uporabi večji oralni odmerek. Pri drugih vrstah dajanja, na primer pri vdihavanju ali dermalni aplikaciji, lahko fizikalno-kemijske lastnosti preskusne snovi pogosto določajo in omejujejo največjo dosegljivo raven izpostavljenosti (na primer dermalna aplikacija ne bi smela povzročati hude lokalne toksičnosti).

1.6.5 Dajanje odmerkov

Preskusna snov ali nosilec se navadno daje oralno z intubacijo. Če se uporabi drug način dajanja odmerkov, mora izvajalec preskusa zagotoviti utemeljitev in razlog za svojo izbiro, lahko pa so potrebne ustrezne spremembe (2)(3)(4). Preskusno snov je treba dati vsak dan približno ob istem času.

Odmerek za posamezno žival navadno temelji na zadnji posamični določitvi telesne mase. Vendar je potrebna previdnost pri prilagajanju odmerka v zadnjem trimestru brejosti. Pri izbiri odmerka je treba uporabiti obstoječe podatke, da bi preprečili čezmerno toksičnost pri materi. Če se pri tretiranih materah opazi čezmerna toksičnost, je treba te živali humano usmrtiti. Če več živali kaže znake čezmerne toksičnosti, je treba razmisliti o prekinitvi te skupine odmerka. Če se snov daje z gavažo, jo je treba dati živali po možnosti v enkratnem odmerku z uporabo želodčne sonde ali primerne intubacijske kanile. Maksimalna količina tekočine, ki jo je mogoče dati naenkrat, je odvisna od velikosti poskusne živali. Količina ne sme presegati 1 ml/100 g telesne mase, razen v primeru vodnih raztopin, kjer je dovoljeno uporabiti 2 ml/100 g telesne mase. Če se kot nosilec uporablja koruzno olje, količina ne sme presegati 0,4 ml/100 g telesne mase. Variabilnost preskusne količine je treba s prilagajanjem koncentracije obdržati na kar najnižji ravni, da se zagotovi konstantna količina pri vseh odmerkih.

1.6.6 Opazovanje mater

Klinična opazovanja je treba opraviti in dokumentirati najmanj enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času, pri čemer se upošteva vrhunec pričakovanih učinkov po odmerjanju. Stanje živali je treba dokumentirati, vključno s smrtnostjo, odmiranjem, pomembnimi vedenjskimi spremembami in vsemi znaki očitne toksičnosti.

1.6.7 Telesna masa in poraba hrane

Živali je treba stehitati na dan brejosti 0 ali najpozneje tretji dan brejosti, če je živali, ki so se parile, dostavil zunanji rejec, nato na prvi dan odmerjanja, najmanj vsake 3 dni v obdobju odmerjanja in na dan predvidene usmrtitve.

Porabo hrane je treba zabeležiti vsake tri dni, na isti dan kot se določa telesna masa.

1.6.8 Postmortalni pregled

Samice je treba usmrtiti en dan pred pričakovano kotitvijo. Samice, ki kažejo znake splava ali predčasne kotitve pred predvideno usmrtitvijo, je treba usmrtiti in opraviti temeljit makroskopski pregled.

Ob koncu študije ali ob smrti med študijo se makroskopsko pregledajo kakršne koli strukturne anomalije ali patološke spremembe pri materi. Ocenitev matere med carskim rezom in poznejše analize fetusa naj se izvajajo po možnosti brez poznavanja tretirane skupine, da je pristranskost čim manjša.

1.6.9 Pregled maternične vsebine

Takoj po koncu študije ali čim prej po smrti se maternice odstranijo in ugotovi status nosečnosti živali. Maternice, ki niso videti gravidne, se še dodatno pregledajo (npr. z barvanjem z amonijevim sulfidom pri glodalcih in barvanjem po Salewskem ali ustrezno alternativno metodo pri kuncih), da se potrdi nenoseči status (5).

Gravidne maternice z materničnim vratom je treba stehitati. Masa gravidnih maternic se ne sme pridobiti od živali, za katere je ugotovljeno, da so med študijo poginile.

Pri bregjih živalih se določi število rumenih teles.

Maternično vsebino je treba pregledati glede na število embrionalnih ali fetalnih smrti in fetusov, ki so sposobni preživeti. Opisati je treba stopnjo resorpcije, da bi ocenili relativni čas smrti zarodka (glej oddelek 1.2).

1.6.10 Pregled fetusov

Za vsak fetus je treba določiti spol in telesno maso.

Pri vsakem fetusu je treba pregledati zunanje spremembe (6).

Pregledajo se spremembe skeleta in mehkega tkiva pri fetusih (npr. odstopanja in deformnosti ali nepravilnosti) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24). Kategorizacija fetalnih sprememb je zaželena, vendar ne nujna. Kadar se opravi kategorizacija, je treba jasno navesti merila za določitev vsake kategorije. Posebno pozornost je treba posvetiti reproduktivnemu traktu, ki ga je treba pregledati, če ima znake spremenjenega razvoja.

Pri glodalcih je treba pripraviti približno polovico vsakega zaroda in pregledati skeletne spremembe. Druga polovica se pripravi in pregleda glede sprememb mehkega tkiva s sprejetimi ali ustreznimi metodami serijskega razreza ali s tehnikami natančne osnovne raztelesbe.

Pri neglodalcih, npr. kuncih, se pri vseh fetusih pregledajo spremembe mehkega tkiva in skeleta. Pri telesih teh fetusov se spremembe mehkega tkiva ocenijo z natančno raztelesbo, ki lahko vključuje postopke za dodatno oceno notranje strukture srca (25). Glave polovice fetusov, ki so pregledani na ta način, se odstranijo in obdelajo za oceno sprememb mehkega tkiva (tudi oči, možganov, nosnih prehodov in jezika) z uporabo standardnih metod serijskega razreza (26) ali enako občutljivih metod. Telesa teh fetusov in preostalih nedotaknjenih fetusov se obdelajo in pregledajo glede skeletnih sprememb z enakimi metodami, kakor so opisane za glodalce.

2. **PODATKI**

2.1 **OBDELAVA REZULTATOV**

Podatki se sporočajo posamično za matere in njihove potomce in se povzamejo v obliki tabele, ki prikazuje za vsako preskusno skupino in vsako generacijo število živali na začetku preskusa, število živali, najdenih mrtvih ali usmrčenih iz humanih razlogov med preskusom, čas katere koli smrti ali humane usmrčitve, število brejih samic, število živali, ki kažejo znake toksičnosti, opis znakov zaznane toksičnosti, vključno s časom začetka, trajanja in resnosti katerih koli toksičnih učinkov, vrsto embrionalnih/fetalnih opažanj o vseh ustreznih podatkih o zarodu.

Numerični rezultati se ocenijo z ustrežno statistično metodo z uporabo zaroda kot enote za podatkovno analizo. Uporabi se splošno sprejeta statistična metoda, statistične metode je treba določiti pri načrtovanju študije in jih utemeljiti. Sporočajo se tudi podatki o živalih, ki ne preživijo do predvidene usmrčitve. Ti podatki se lahko po potrebi vključijo v skupinske podatke. Ustreznost podatkov, dobljenih o teh živalih in vključitev ali izključitev iz katerih koli skupinskih podatkov, je treba utemeljiti ali presoditi na individualni podlagi.

2.2 **VREDNOTENJE REZULTATOV**

Ugotovitve študije strupenosti za predrojstveni razvoj je treba ovrednotiti glede na opažene učinke. Vrednotenje vsebuje naslednje informacije:

- rezultate preskusa pri materi in embriu/fetusu, vključno z ovrednotenjem razmerja ali njegove odsotnosti med izpostavljenostjo živali preskusni snovi in pojavom ter resnostjo vseh ugotovitev,
- merila, uporabljena za kategorizacijo zunanjih sprememb fetusa ter sprememb mehkega tkiva in skeleta, če je bila kategorizacija opravljena,
- kadar je primerno, pretekle kontrolne podatke za izboljšanje razlage rezultatov študije,
- številke, uporabljene pri izračunu vseh odstotkov ali kazalnikov,
- ustrezne statistične analize ugotovitev študije, če je to primerno, ki naj vključujejo dovolj informacij o metodi analize, tako da lahko neodvisni ocenjevalec/statistik ponovno ovrednoti in obnovi analizo.

Pri kateri koli študiji, ki dokaže odsotnost katerega koli toksičnega učinka, je treba razmisliti o nadaljnjih raziskavah za določitev absorpcije in biološke razpoložljivosti preskusne snovi.

2.3 **RAZLAGA REZULTATOV**

Študija strupenosti za predrojstveni razvoj zagotovi informacije o učinkih ponovne izpostavljenosti tej snovi med brejostjo na matere in razvoj njihovih potomcev v maternici. Rezultate študije je treba razlagati skupaj z ugotovitvami subkroničnih, reprodukcijskih, toksikokinetičnih in drugih študij. Ker je poudarek tako na splošni toksičnosti v smislu toksičnosti pri materi kot na ciljnih učinkih strupenosti za razvoj, rezultati študije do določene mere omogočajo razlikovanje med razvojnimi učinki, ki se pojavijo v odsotnosti splošne toksičnosti in učinki, ki so doseženi samo na stopnjah, ki so strupene tudi za mater (27).

3. **POROČANJE**

POROČILO O PRESKUSU

Poročilo o preskusu mora vsebovati naslednje posebne informacije:

Preskusna snov:

- fizikalno stanje in, kjer je to ustrezno, fizikalno-kemijske lastnosti,
- identifikacijo, vključno s številko po CAS, če je znana/določena,
- čistost.

Nosilec (po potrebi):

- utemeljitev izbire nosilca, če to ni voda.

Preskusne živali:

- uporabljeno vrsto in sev,
- število in starost živali,
- izvor, nastanitvene razmere, hrano ipd.,
- maso posameznih živali na začetku preskusa.

Preskusni pogoji:

- utemeljitev izbire velikosti odmerka,
- podatke o sestavi preskusne snovi/pripravi hrane, doseženi koncentraciji, stabilnosti in homogenosti pripravka,
- podatke o dajanju preskusne snovi,
- preračunavanje koncentracije preskusne snovi v hrani/pitni vodi (ppm) v dejanski odmerek (mg/kg telesne mase/dan), če je primerno,
- okoljske razmere,
- podatke o kakovosti hrane in vode.

Rezultati:

Podatki o toksičnem učinkovanju pri materi po odmerku, ki vključujejo, vendar niso omejeni na:

- število živali na začetku preskusa, število preživelih živalih, število bregov in število živali, ki splavijo ali kotijo predčasno,
- dan smrti med študijo ali če živali preživijo do konca,
- podatki o živalih, ki ne preživijo do predvidene usmrtnice, se sporočijo, vendar se ne vključijo v medskupinske statistične primerjave,
- dan opazovanja vsakega nenormalnega kliničnega znaka in poznejšega poteka,
- telesno maso, spremembo telesne mase in maso gravidne maternice, vključno, po izbiri, s spremembo telesne mase popravljeno za maso gravidne maternice,
- porabo hrane in porabo vode, če je izmerjena,
- ugotovitve obdukcije, vključno z maso maternice,
- treba je poročati o vrednostih brez opaznih škodljivih učinkov pri materi in o razvojnih učinkih.

Ciljni učinki za razvoj po odmerku na zarod z vsadki, ki vključujejo:

- število rumenih teles,
- število vgnezditev, število in odstotek živih in mrtvih fetusov in resorpcij,
- število in odstotek izgub pred vgnezditvijo in po njej.

Ciljni učinki za razvoj po odmerku na zarod z živimi fetusi, ki vključujejo:

- število in odstotek živih potomcev,
- razmerje spolov,
- fetalna telesna masa, če je mogoče po spolu in skupno,
- zunanje deformnosti in deformnosti mehkega tkiva in skeleta ter druge ustrezne spremembe,
- merila za kategorizacijo, če je primerno,
- skupno število in odstotek fetusov in zaroda z zunanjo spremembo, spremembo mehkega tkiva ali skeleta, pa tudi vrste in pojavnost posameznih nepravilnosti in druge ustrezne spremembe.

Razprava o rezultatih.

Zaključki.

4. LITERATURA

- (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 Deformnosti 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. V: *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 Anomalije in Common Laboratory Mammals (Version 1) *Teratology* 55; 249–292.

PRILOGA 2G

B.35 ŠTUDIJA DVOGENERACIJSKE REPRODUKTIVNE STRUPENOSTI**1. METODA**

Ta metoda ustreza metodi OECD TG 416 (2001).

1.1 UVOD

Ta metoda za preskušanje dvogeneracijske reprodukcije je namenjena zagotavljanju splošnih informacij o učinkih preskusne snovi na celovitost in zmogljivost moških in ženskih reproduktivnih sistemov, vključno s funkcijo spolnih žlez, ciklom estrusa, obnašanjem pri parjenju, spočetjem, brejostjo, kotitvijo, laktacijo in odstavljanjem, ter na rast in razvoj potomcev. Študija lahko zagotovi tudi informacije o učinkih preskusne snovi na neonatalno obolevnost, smrtnost in predhodne podatke o strupenosti za razvoj pred rojstvom in po njem ter služi kot vodnik za nadaljnje preskuse. Poleg preučevanja rasti in razvoja generacije F1 je ta preskusna metoda namenjena tudi ocenjevanju celovitosti in zmogljivosti moških in ženskih reproduktivnih sistemov ter rasti in razvoja generacije F2. Za nadaljnje informacije o strupenosti za razvoj in funkcionalnih pomanjkljivostih se lahko bodisi vključi dodatne študijske segmente v ta protokol s primerno uporabo metod za strupenost za razvoj in/ali razvojno nevrotoksičnost bodisi se te ciljne učinke preuči v posebnih študijah z uporabo ustreznih preskusnih metod.

1.2 PRINCIP PRESKUSNE METODE

Preskusna snov se daje v stopnjevanih odmerkih več skupinam samcev in samic. Samci generacije P morajo dobivati odmere med rastjo in še najmanj en celotni spermatogenetski cikel (približno 56 dni pri miši in 70 dni pri podgani), da bi se pokazali kakršni koli škodljivi učinki na spermatogenezo. Učinki na seme se določijo s številnimi parametri semena (npr. morfologijo in gibljivostjo semena) in s pripravo tkiva in podrobno histopatologijo. Če so na voljo podatki o spermatogenezi iz prejšnjih študij s ponavljajočimi odmerki z dovolj dolgim trajanjem, npr. iz 90-dnevne študije, ni nujno, da se v vrednotenje vključijo samci generacije P. Vsekakor pa je priporočljivo, da se shranijo vzorci ali digitalni posnetki semena generacije P, da se omogoči poznejše vrednotenje. Samice generacije P morajo dobivati odmere med rastjo in še nekaj celotnih ciklov estrusa, da bi odkrili kakršne koli škodljive učinke preskusne snovi na normalen cikel estrusa. Preskusna snov se daje staršem (P) med njihovim parjenjem, med posledično brejostjo in med odstavljanjem njihovih potomcev F1. Med odstavljanjem se nadaljuje z dajanjem snovi potomcem F1 med njihovo rastjo do odraslosti, parjenja in ustvarjenja generacije F2, dokler se ne odstavi generacija F2.

Na vseh živalih se izvajajo klinična opazovanja in patološki pregledi glede znakov strupenosti s posebnim poudarkom na učinku na celovitost in zmogljivost moških in ženskih reproduktivnih sistemov in na rast in razvoj potomcev.

1.3 OPIS PRESKUSNE METODE

1.3.1 Izbira vrste živali

Priporočena vrsta za preskušanje je podgana. Če se uporabijo druge vrste, je treba to utemeljiti in potrebne so ustrezne spremembe. Sevi z nizko plodnostjo ali dobro znano visoko pojavnostjo razvojnih napak se ne smejo uporabljati. Na začetku študije morajo biti razlike v masi posameznih živali čim manjše in ne smejo presegati $\pm 20\%$ povprečne mase za vsak spol.

1.3.2 Nastanitvene in prehranjevalne razmere

Temperatura v prostoru s poskusnimi živalmi naj bo $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 3^{\circ}\text{C}$). Čeprav naj bi bila relativna vlažnost najmanj 30% in je zaželeno, da ne presega 70% , razen v času čiščenja prostora, je cilj $50\text{--}60\%$. Osvetlitev naj bo umetna, zaporedje 12 ur svetlobe, 12 ur teme. Za hranjenje se lahko uporablja konvencionalna laboratorijska prehrana z neomejeno oskrbo s pitno vodo. Na izbiro prehrane lahko vpliva potreba po zagotovitvi ustrezne primesi preskusne snovi, kadar se daje po tej metodi.

Živali se lahko namestijo posamično ali dajo v kletke v manjših skupinah istega spola. Parjenje naj se izvaja v kletkah, ki so primerne za ta namen. Po dokazu o kopulaciji se sparjene samice posamično naselijo v kletke za kotitev ali kletke za matere. Sparjene podgane so lahko tudi v manjših skupinah in se ločijo en dan ali dva pred kotitvijo. Ko je kotitev blizu, se sparjenim živalim zagotovi ustrezen in določen material za izdelavo gnezda.

1.3.3 Priprava živali

Uporabiti je treba zdrave mlade živali, ki so se najmanj pet dni prilagajale na laboratorijske razmere in predhodno niso bile uporabljene za poskuse. Poznati je treba vrsto, sev, vir, spol, maso in/ali starost poskusnih živali. Znana morajo biti sorodstvena razmerja med živalmi, tako da se je mogoče izogniti parjenju med sorojenci. Živali se naključno dodelijo v kontrolno in tretirano skupino (priporočljiva je plastitev po telesni masi). Kletke je treba razporediti tako, da so možni učinki zaradi pozicije kletk čim manjši. Vsaki živali se dodeli enotna identifikacijska številka. Pri generaciji P je to treba narediti, preden se začne odmerjanje. Pri generaciji F1 se to naredi ob odstavljanju živali, izbranih za parjenje. Za vse izbrane živali F1 je treba voditi evidenco z navedbo o poreklu zaroda. Poleg tega je priporočljiva posamična identifikacija mladičev čim prej po rojstvu, če se načrtuje posamično tehtanje mladičev ali kakršne koli funkcionalne preskuse.

Starši (P) so na začetku odmerjanja stari približno 5 do 9 tednov. Živali v vseh preskusnih skupinah naj bodo čim enotnejše po masi in starosti.

1.4 POSTOPEK**1.4.1 Število in spol živali**

Vsaka preskusna in kontrolna skupina mora vsebovati zadostno število živali, da nastane po možnosti najmanj 20 brejih samic, ki kotijo ali so blizu kotitve. Pri snoveh, ki povzročajo nezaželene učinke, povezane s tretiranjem (npr. sterilnost, čezmerna toksičnost pri velikem odmerku), to ni mogoče. Cilj je dobiti dovolj brejih samic, da je zagotovljeno smiselno ovrednotenje potenciala snovi za vplivanje na plodnost, brejest in materinsko obnašanje ter sesanje, rast in razvoj potomcev F1 od spočetja do zrelosti in razvoj njihovih potomcev (F2) do odstavitve. Če zaželeno število brejih živali (to je 20) ni doseženo, študija s tem torej ni nujno ovržena in je potrebno vrednotenje vsakega primera posebej.

1.4.2 Priprava odmerkov

Priporoča se, da se preskusna snov daje oralno (s hrano, pitno vodo ali gavažo), razen če se šteje drug način dajanja (npr. dermalno ali z vdihavanjem) za primernejšega.

Po potrebi se preskusna snov raztopi ali suspendira v primernem nosilcu. Priporočljivo je, da se, kadar koli je mogoče, najprej razmisli o uporabi vodne raztopine/suspencije, potem o raztopini/emulziji v olju (npr. koruzno olje), šele nato o možni raztopini v drugih nosilcih. V primeru nosilcev, ki niso voda, je treba poznati toksične lastnosti takega nosilca. Določiti je treba stabilnost preskusne snovi v nosilcu.

1.4.3 Odmerjanje

Uporabijo se najmanj tri velikosti odmerkov in hkratna kontrola. Razen kadar zaradi fizikalno-kemijskih lastnosti ali bioloških učinkov preskusne snovi to ni mogoče, je treba najvišjo velikost odmerka izbrati z namenom, da se povzroči toksičnost, vendar ne smrt ali hudo trpljenje. V primeru nepričakovane smrtnosti, so študije s stopnjo smrtnosti, manjšo od približno 10 odstotkov pri starših (P), navadno še vedno sprejemljive. Padajoče zaporedje velikosti odmerkov je treba izbrati tako, da se pokažejo vse reakcije, ki so odvisne od odmerka, in vrednost brez opaznih škodljivih učinkov (NOAEL). Za padajoče zaporedje velikosti odmerkov so pogosto optimalni dvakratni do štirikratni intervali, pogosto pa je bolje dodati še dodatno četrto preskusno skupino, kakor uporabiti zelo velike intervale med odmerki (npr. več kot faktor 10). Pri študijah odmerjanja s hrano interval odmerka ne bi smel biti večji od trikratnega. Vrednosti odmerkov je treba izbirati ob upoštevanju vseh obstoječih podatkov o strupenosti, zlasti rezultate iz študij s ponavljajočimi odmerki. Upoštevajo se tudi vse razpoložljive informacije o presnovi in kinetiki preskusne zmesi ali sorodnih materialov. Te informacije poleg tega pomagajo tudi pri dokazovanju ustreznosti režima odmerjanja.

Kontrolna skupina je netretirana skupina ali kontrolna skupina, tretirana samo z nosilcem, če je ta uporabljen pri dajanju preskusne snovi. Razen pri tretiranju s preskusno snovjo, morajo biti živali v kontrolni skupini obravnavane enako kakor živali v preskusni skupini. Če je uporabljen nosilec, mora kontrolna skupina prejeti količino nosilca, enako največji uporabljeni količini. Če se preskusna snov daje s hrano in povzroča zmanjšan vnos ali izkoristek hrane, potem je morda potrebna uporaba po parih hranjene kontrolne skupine. Namesto hkratne po parih hranjene kontrolne skupine se lahko uporabijo podatki iz nadzorovanih študij, namenjenih ovrednotenju učinkov zmanjšane porabe hrane na reproduktivne parametre.

Upoštevati je treba naslednje lastnosti nosilca in drugih aditivov: učinke na absorpcijo, distribucijo, presnovo ali retencijo preskusne snovi; učinke na kemijske lastnosti preskusne snovi, ki lahko spremenijo njene toksične lastnosti; ter učinke na porabo hrane ali vode ali status prehranjenosti živali.

1.4.4 Mejni preskus

Če oralna študija pri eni velikosti odmerka najmanj 1 000 mg/kg telesne mase/dan ali enakovreden odstotek hrane ali pitne vode pri dajanju hrane ali pitne vode, pri kateri se uporabijo postopki, opisani za to študijo, ne povzroči opaznih toksičnih učinkov ne pri starših ne pri njihovih potomcih in se glede na podatke o strukturno in/ali presnovno sorodnih zmesih ne pričakuje učinka, potem se šteje, da ni potrebna popolna študija z uporabo več velikosti odmerkov. Mejni preskus se lahko uporabi za vse primere, razen kadar človekova izpostavljenost kaže na potrebo po uporabi večje velikosti odmerka. Pri drugih vrstah dajanja, na primer pri vdihavanju ali dermalni aplikaciji, lahko fizikalno-kemijske lastnosti preskusne snovi, na primer topnost, pogosto določajo in omejujejo največjo dosegljivo raven izpostavljenosti.

1.4.5 Dajanje odmerkov

Živali naj dobivajo preskusno snov 7 dni na teden. Zaželena je oralna pot dajanja (prehrana, pitna voda ali gavaža). Če se uporabi drug način dajanja, je treba to utemeljiti in lahko so potrebne ustrezne spremembe. V ustreznem preskusnem obdobju vse živali dobivajo odmerke po enaki metodi. Kadar se preskusna snov daje z gavažo, je treba to storiti z uporabo želodčne sonde. Količina tekočine, ki se da naenkrat, ne sme presegati 1 ml/100 g telesne mase (pri koruznem olju največ 0,4 ml/100 g telesne mase), razen v primeru vodnih raztopin, kjer se sme uporabiti 2 ml/100 g telesne mase. Razen pri dražečih ali jedkih snoveh, ki pri višjih koncentracijah navadno povzročajo močnejše učinke, je treba variabilnost preskusne količine s prilagajanjem koncentracije obdržati na kar najnižji ravni, zato da bi zagotovili konstantno količino pri vseh odmerkih. Pri študijah z gavažo mladiči navadno dobivajo preskusno snov samo posredno skozi mleko, dokler se zanje po odstavitvi ne začne neposredno dajanje odmerkov. Pri študijah s prehrano ali pitno vodo dobijo mladiči dodatno preskusno snov neposredno, ko začnejo v zadnjem tednu laktacijskega obdobja sami jesti.

Pri snoveh, ki se dajejo s hrano ali pitno vodo, je treba zagotoviti, da količine uporabljene preskusne snovi ne vplivajo na običajno raven vnosa hrane ali porabe vode. Kadar se preskusna snov daje s hrano, se lahko uporabi bodisi konstantna koncentracija v hrani (ppm) bodisi konstantna velikost odmerka glede na telesno maso živali; treba je navesti uporabljeni način. Če dajemo snov z gavažo, je treba odmerke dati vsak dan približno ob istem času in jih najmanj enkrat tedensko prilagoditi, da se vzdržuje konstantna velikost odmerka glede na telesno maso živali. Pri prilagajanju odmerka gavaže, ki temelji na masi, je treba upoštevati informacije o porazdelitvi posteljice.

1.4.6 Načrti za poskuse

Dnevno dajanje odmerkov starševskim (P) samcem in samicam se začne, ko so stari 5 do 9 tednov. Dnevno dajanje odmerkov samcem in samicam F1 se začne ob odstavitvi; treba pa je upoštevati, da se lahko v primeru dajanja preskusne snovi s hrano ali pitno vodo začne neposredna izpostavljenost mladičev F1 preskusni snovi že v laktacijskem obdobju. Pri obeh spolih (P in F1) se odmerjanje nadaljuje najmanj 10 tednov pred obdobjem parjenja. Odmerjanje se nadaljuje pri obeh spolih še 2 tedna v obdobju parjenja. Samce je treba humano usmrtiti in preučiti, ko niso več potrebni za ocenjevanje reproduktivnih učinkov. Pri starševskih (P) samicah se mora odmerjanje nadaljevati skozi ves čas brejosti in do odstavljanja potomcev F1. Upoštevati je treba spremembe načrta odmerjanja, ki temeljijo na razpoložljivih informacijah o preskusni snovi, vključno z obstoječimi podatki o toksičnosti, nastajanju presnove ali bioakumulaciji. Odmerek za vsako žival navadno temelji na zadnji posamični določitvi telesne mase. Vendar je potrebna previdnost pri prilagajanju odmerka v zadnjem trimestru brejosti.

Tretiranje samcev in samic P in F1 se nadaljuje do konca. Vse odrasle samce in samice P in F1 je treba humano usmrtiti, ko niso več potrebni za ocenjevanje reproduktivnih učinkov. Potomci F1, ki niso izbrani za parjenje, in vsi potomci F2 se humano usmrtijo po odstavitvi.

1.4.7 Postopek parjenja

1.4.7.1 Parjenje staršev (P)

Pri vsakem parjenju se vsaka samica da skupaj z enim samcem z enako velikostjo odmerka (parjenje 1: 1), dokler ne pride do kopulacije ali dokler ne mineta 2 tedna. Samice se vsak dan pregledajo glede navzočnosti semen ali vaginalnega čepa. Dan brejosti 0 je opredeljen kot dan, ko je najden vaginalni čep ali seme. V primeru, da parjenje ni uspešno, se lahko razmisli o ponovnem parjenju samic z dokazanimi samci iste skupine. Sparjeni pari morajo biti jasno navedeni v podatkih. Parjenju sorojencev se je treba izogibati.

1.4.7.2 Parjenje F1

Pri parjenju potomcev F1, je treba iz vsakega zaroda po odstavitvi izbrati najmanj enega samca in eno samico za parjenje z drugimi mladiči z enako velikostjo odmerka, vendar iz drugega zaroda, za ustvarjenje generacije F2. Izbira mladičev iz vsakega zaroda mora biti naključna, brez značilnih opaznih razlik v telesni masi ali videzu med vrstniki iz zaroda. V primeru, da so opažene te razlike, je treba izbrati najboljše predstavnike iz vsakega zaroda. Praktično je to najboljše storiti glede na telesno maso, lahko pa je primernejše na podlagi videza. Potomci F1 se ne bi smeli pariti, dokler ne dosežejo polne spolne zrelosti.

Pari brez potomcev se morajo ovrednotiti, da se določi pravi vzrok neplodnosti. To lahko vključuje postopke, kot so dodatne možnosti za parjenje z drugimi dokazanimi očeti ali materami, mikroskopski pregled reproduktivnih organov in pregled ciklov estrusa ali spermatogeneze.

1.4.7.3 *Drugo parjenje*

V nekaterih primerih, na primer pri spremembah velikosti zaroda, povezanih s tretiranjem, ali pri opaženem dvoumnem učinku pri prvem parjenju, je priporočljivo, da se odrasli P ali F1 ponovno pariyo, da bi ustvarili drugi zarod. Priporočeno je, da se ponovno pariyo samice ali samci, ki niso ustvarili zaroda z dokazanimi plemenskimi živalmi nasprotnega spola. Če se zdi, da je pri kateri koli generaciji potrebno ustvariti drugi zarod, je treba živali ponovno pariti približno en teden po odstavitvi zadnjega zaroda.

1.4.7.4 *Velikost zaroda*

Živalim se dovoli, da normalno skotijo in redijo svoje potomce do odstavitve. Standardizacija velikosti zaroda ni obvezna. Kadar se standardizacija opravi, se metoda podrobno opiše.

1.5 OPAZOVANJA

1.5.1 **Klinična opazovanja**

Splošno klinično opazovanje je treba opraviti vsak dan in v primeru dajanja odmerkov z gavažo je treba upoštevati vrhunec pričakovanih učinkov po odmerjanju. Zabeležiti je treba vedenjske spremembe, znake težke ali podaljšane kotitve in vse znake toksičnosti. Dodatni, podrobnejši pregled vsake živali se izvede najmanj enkrat tedensko in se lahko primerno opravi takrat, ko se žival tehta. Dvakrat dnevno, ob koncu tedna pa enkrat dnevno, je treba vse živali opazovati glede obolevnosti in smrtnosti.

1.5.2 **Telesna masa in poraba hrane/vode pri starših**

Starši (P in F1) se tehtajo prvi dan dajanja odmerkov in potem najmanj enkrat tedensko. Starševske samice (P in F1) se med brejestjo tehtajo najmanj na 0., 7., 14. in 20. ali 21. dan ter med laktacijo na iste dneve, kot je tehtanje zaroda, in na dan, ko so živali usmrčene. O teh opazovanjih je treba poročati posamično za vsako odraslo žival. Med obdobjem pred parjenjem in med brejestjo se poraba hrane meri najmanj tedensko. Poraba vode se meri najmanj tedensko, če se preskusna snov daje z vodo.

1.5.3 **Cikel estrusa**

Dolžina in normalnost cikla estrusa se pri samicah P in F1 ovrednotita z vaginalnim brisom pred parjenjem in po izbiri med parjenjem, dokler ni najden dokaz o parjenju. Med jemanjem vaginalnih/vratnih celic je treba paziti, da ne pride do poškodb sluznice in pozneje do nastanka psevdogavidnosti (1).

1.5.4 Parametri semena

Pri vseh samcih P in F1 se na koncu zabeleži teža moda in obmodka in po en organ od vsakega shrani za histopatološki pregled (glej oddelek 1.5.7, 1.5.8.1). Za podskupino najmanj desetih samcev iz vsake skupine samcev P in F1 je treba preostala moda in obmodke uporabiti za štetje semenčic, odpornih na homogenizacijo, ali zalog semena v repu obmodka. Pri tej isti podskupini samcev je treba zbrati seme iz repov obmodkov ali semenovodov za ovrednotenje gibljivosti in morfologije semena. Če se opazujejo učinki, povezani s tretiranjem, ali kadar je v drugih študijah dokaz za možne učinke na spermatogenezno, se ovrednotenje semena izvede pri vseh samcih v vsaki skupini odmerka; drugače se lahko štetje omeji na kontrolne samce in samce P in F1 z velikim odmerkom.

Prešteti je treba tudi celotno število semenčic iz moda, ki so odporne na homogenizacijo, in seme iz repa obmodka (2)(3). Na zaloge semena v repu se lahko sklepa po koncentraciji in količini semena v suspenziji, ki se uporabi za dokončanje kakovostnih vrednotenj, in števila semena, dobljenega z naknadnim mletjem in/ali homogeniziranjem preostalega tkiva repa obmodka. Štetje je treba izvesti na izbrani podskupini samcev iz vseh skupin odmerkov takoj po usmrtnitvi živali, razen če so narejeni video ali digitalni posnetki ali če se primerki zamrznejo in analizirajo pozneje. V teh primerih se lahko najprej analizirajo kontrole in skupina z velikim odmerkom. Če niso vidni nobeni učinki, povezani s tretiranjem (npr. učinki na število semenčic, gibljivost ali morfologijo), drugih skupin odmerkov ni treba analizirati. Kadar se učinki, povezani s tretiranjem, opazijo v skupini z velikim odmerkom, je treba ovrednotiti tudi skupine z manjšim odmerkom.

Gibljivost semena v obmodku (ali semenovodu) je treba ovrednotiti ali posneti na video takoj po usmrtnitvi. Seme je treba ohraniti s čim manjšimi poškodbami in razredčiti za analizo gibljivosti s sprejemljivimi metodami (4). Odstotek progresivno gibljivega semena je treba določiti bodisi subjektivno ali objektivno. Kadar se opravi analiza gibanja s pomočjo računalnika (5)(6)(7)(8)(9)(10), izpeljava progresivne gibljivosti temelji na uporabniško določenih pragovih za povprečno hitrost ali na linearnem indeksu. Če se v času obdukcije vzorci posnamejo na videotrak (11) ali se drugače zabeležijo slike, se lahko pozneje analizirajo le samci P in F1 iz kontrolne skupine in skupine z velikim odmerkom, razen če so opazni učinki, povezani s tretiranjem, v tem primeru je treba ovrednotiti tudi skupine z manjšim odmerkom. Če ni video ali digitalne slike, se morajo ob obdukciji analizirati vsi vzorci iz vseh tretiranih skupin.

Treba je opraviti morfološko ovrednotenje semena iz obmodka (ali semenovoda). Seme (najmanj 200 na vzorec) je treba preučiti kot fiksirane, mokre preparate (12) in ga razvrstiti bodisi v normalno ali nenormalno. Primeri morfoloških anomalij semena vključujejo spojitev, ločene glavice ter glavice in/ali repke nepravilnih oblik. Ovrednotenje je treba izvesti na izbrani podskupini samcev v vseh skupinah odmerkov bodisi takoj po usmrtnitvi živali ali pozneje na podlagi video ali digitalnih posnetkov. Tudi brisi se, potem ko so fiksirani, lahko preučujejo pozneje. V teh primerih se lahko najprej analizirajo kontrole in skupina z velikim odmerkom. Če niso vidni nobeni učinki (npr. učinki na morfologijo semena), drugih skupin odmerkov ni treba analizirati. Kadar se učinki, povezani s tretiranjem, opazijo v skupini z velikim odmerkom, je treba ovrednotiti tudi skupine z manjšim odmerkom.

Če so bili zgornji parametri za ovrednotenje semena že preučeni v študiji sistemske toksičnosti, ki je trajala vsaj 90 dni, jih ni treba ponoviti v dvogeneracijski študiji. Vsekakor pa je priporočljivo, da se shranijo vzorci ali digitalni posnetki semena generacije P, da se omogoči poznejše vrednotenje, če bi bilo potrebno.

1.5.5 **Potomci**

Vsak zarod je treba preučiti čim prej po skotitvi (laktacijski dan 0) in ugotoviti število in spol mladičev, mrtvorojenih, živorojenih, in navzočnost večjih nepravilnosti. Mladiče, ki so mrtvi na dan 0, je najbolje, če se ne macerirajo, preučiti glede možnih napak in vzroka smrti in konzervirati. Žive mladiče je treba prešteti in posamično stehtati ob skotitvi (laktacijski dan 0) ali na dan 1 in pozneje na dneve rednega tehtanja, npr. na 4., 7., 14. in 21. dan laktacije. Treba je evidentirati telesne ali vedenjske anomalije, ki se opazijo pri materah ali njihovih potomcih.

Telesni razvoj potomcev je treba zabeležiti v glavnem po prirastu telesne mase. Drugi telesni parametri (npr. očne in ušesne odprtine, izbijanje zob, rast las) lahko dajo dodatne informacije, a ti podatki se raje ovrednotijo v kontekstu podatkov o spolni zrelosti (npr. starost in telesna masa ob vaginalni odprtini ali ločitvi prepucija na glavi penisa) (13). Funkcionalne preiskave (npr. motorične dejavnosti, senzorne funkcije, refleksna ontogenija) potomcev F1 pred in/ali po odstavitvi, zlasti tiste, ki se nanašajo na spolno zrelost, so priporočljive, če take preiskave niso vključene v posebne študije. Starost vaginalne odprtine in ločitve prepucija je treba določiti pri odstavljenih mladičih F1, izbranih za parjenje. Zadnjično-genitalno razdaljo pri mladičih F2 je treba izmeriti na poporodni dan 0, če jo sprožijo spremembe v razmerju spolov pri F1 ali časovna uskladitev spolne zrelosti.

Funkcionalna opazovanja se lahko opustijo pri skupinah, ki sicer jasno kažejo znake škodljivih učinkov (npr. znatno zmanjšanje pridobivanja telesne mase itd.). Če se opravljajo funkcionalne preiskave, naj se ne delajo na mladičih, ki so izbrani za parjenje.

1.5.6 **Obdukcija**

Na koncu študije ali ob smrti med študijo se makroskopsko pregledajo vsi starši (P in F1), vsi mladiči z zunanjimi anomalijami ali kliničnimi znaki, pa tudi po en naključno izbran mladič vsakega spola in zaroda iz obeh generacij F1 in F2 glede kakršnih koli strukturnih anomalij ali patoloških sprememb. Posebno pozornost je treba posvetiti organom reproduktivnega sistema. Mladiče, ki so humano usmrčeni v razmerah poginjanja, in mrtve mladiče je treba, če se ne macerirajo, preučiti glede možnih napak in/ali vzroka smrti in konzervirati.

Maternice vseh samic, ki so prvič kotile, se pregledajo na način, ki ne škoduje histopatološkemu ovrednotenju, glede navzočnosti in števila vgnezditev.

1.5.7 Masa organov

Na koncu se določi telesna masa in masa naslednjih organov vseh staršev P in F1 (parni organi se stehtajo posamično):

- maternice, jajčnikov,
- mod, obmodkov (v celoti in repa),
- prostate,
- semenskih mešičkov s koagulacijskimi žlezami in njihovimi tekočinami ter prostato (kot ena enota),
- možganov, jeter, ledvic, vranice, hipofize, ščitnice in nadledvičnih žlez ter znanih ciljnih organov.

Končno telesno maso je treba določiti za mladiče F1 in F2, ki so izbrani za obdukcijo. Stehtajo se naslednji organi po enega naključno izbranega mladiča vsakega spola in zaroda (glej oddelek 1.5.6): možgani, vranica in priželjc.

Rezultate obdukcije in tehtanja organov je treba oceniti v smislu ugotovitev iz drugih študij s ponavljajočimi odmerki, kadar je to izvedljivo.

1.5.8 Histopatologija**1.5.8.1 Starši**

Naslednji organi in tkiva staršev (P in F1) ali njihovi reprezentativni vzorci se fiksirajo in shranijo v primernem mediju za histopatološki pregled:

- nožnica, maternica z vratom in jajčniki (shranjeni v ustreznem fiksativu),
- eno modo (konzervirano v Bouinovem ali primerljivem fiksativu), en obmodek, semenski mešički, prostata in koagulacijska žleza,
- predhodno določen(i) ciljni organ(i) vseh staršev P in F1, izbranih za parjenje.

Celotna histopatologija zgoraj naštetih konzerviranih organov in tkiv se izvede za vse živali z velikim odmerkom in za vse kontrolne živali P in F1, izbrane za parjenje. Pregled jajčnikov živali P ni obvezen. Organi, pri katerih je opaziti spremembe, povezane s tretiranjem, je treba pregledati tudi v skupinah z majhnim in srednjim odmerkom, da se lažje pojasni vrednost brez opaznih škodljivih učinkov. Poleg tega se histopatološko ovrednotijo reproduktivni organi živali z majhnim in srednjim odmerkom, za katere se domneva zmanjšana plodnost, npr. pri tistih, ki se niso mogli spariti, spočeti, zaploditi ali skotiti zdravih potomcev, ali pri katerih so prizadeti cikličnost estrusa ali število, gibljivost ali morfologija semen. Pregledajo se vse makroskopske lezije, na primer atrofija ali tumorji.

Treba je izvesti podroben histopatološki pregled mod (npr. z uporabo Bouinovega fiksativa, vstavljanja v parafin in prečnih prerezov debeline 4–5 µm), da bi ugotovili učinke, povezane s tretiranjem, kot so zastale semenčice, manjkajoče plasti ali vrste kličnih celic, celice velikanke z več jedri ali uhajanje spermatogenih celic v svetlino (14). Pregled nepoškodovanega obmodka mora vključevati glavo, telo in rep, ki se lahko opravi z ocenjevanjem podolžnega prereza. Obmodek je treba oceniti glede prenikanja belih krvničk, spremembe prevladujoče vrste celic, vrst okvarjenih celic in fagocitoze semen. Za preučitev moških reproduktivnih organov se lahko uporabita PAS in barvanje s hematoksilinom.

Postlaktacijski jajčnik bi moral vsebovati začetne in rastoče folikle, pa tudi veliko rumenih teles iz laktacije. Histopatološki pregled bi moral odkriti kakovostno izgubljanje populacije začetnih foliklov. Količinsko vrednotenje začetnih foliklov je treba izvesti za samice F1; število živali, izbira prereza jajčnika in velikost vzorca prereza morajo biti statistično ustrezni za uporabljeni postopek ocenjevanja. Pregled mora vključevati štetje števila začetnih foliklov, ki se lahko kombinirajo z majhnimi rastočimi folikli, za primerjavo tretiranih in kontrolnih jajčnikov (15) (16) (17) (18) (19).

1.5.8.2 *Odstavljeni mladiči*

Pretežno nenormalno tkivo in ciljni organi vseh mladičev z zunanjimi anomalijami ali kliničnimi znaki, pa tudi po en naključno izbran mladič vsakega spola in zaroda iz obeh generacij F1 in F2, ki niso bili izbrani za parjenje, se fiksirajo in shranijo v primernem mediju za histopatološki pregled. Izvede se celotni histopatološki opis značilnosti konzerviranih tkiv s posebnim poudarkom na organih reproduktivnega sistema.

2. **PODATKI**

2.1 **OBDELAVA REZULTATOV**

Podatki se sporočajo posamično in se povzamejo v obliki tabele, ki prikazuje za vsako preskusno skupino in vsako generacijo število živali na začetku preskusa, število živali, najdenih mrtvih ali usmrčenih iz humanih razlogov med preskusom, čas katere koli smrti ali humane usmrtitve, število plodnih živali, število brejih samic, število živali, ki kažejo znake toksičnosti, opis znakov zaznane toksičnosti, vključno s časom začetka, trajanja in resnosti katerih koli toksičnih učinkov, vrsto opažanj o starših in potomcih, vrstah histopatoloških sprememb in vseh ustreznih podatkov o zarodu.

Številčni rezultati se morajo oceniti z ustrezno splošno sprejeto statistično metodo; statistične metode je treba določiti pri načrtovanju študije in jih utemeljiti. Za analiziranje podatkov so lahko koristni statistični modeli odziva v odvisnosti od odmerka. Poročilo mora vključevati dovolj informacij o metodi analize in uporabljenem računalniškem programu, tako da lahko neodvisni ocenjevalec/statistik ponovno ovrednoti in obnovi analizo.

2.2 VREDNOTENJE REZULTATOV

Ugotovitve te študije dvogeneracijske reproduktivne strupenosti je treba ovrednotiti glede na opažene učinke, vključno z obdukcijo in mikroskopskimi ugotovitvami. Vrednotenje vključuje razmerje ali njegovo odsotnost med odmerkom preskusne snovi in navzočnostjo ali odsotnostjo pojava in resnosti anomalij, vključno z makroskopskimi lezijami, ugotovljenimi ciljnim organi, prizadeto plodnostjo, kliničnimi anomalijami, prizadeto zmogljivost reproduktivnosti in zaroda, spremembe telesne mase, učinke na smrtnost in druge strupene učinke. Pri vrednotenju rezultatov preskusa je treba upoštevati fizikalno-kemijske lastnosti preskusne snovi in toksikokinetične podatke, če so na voljo.

Pravilno izveden preskus reproduktivne strupenosti mora dati zadovoljivo oceno vrednosti brez učinka in razumevanje škodljivih učinkov na reprodukcijo, kotitev, laktacijo, poporodni razvoj vključno z rastjo in spolnim razvojem.

2.3 RAZLAGA REZULTATOV

Študija dvogeneracijske reproduktivne strupenosti zagotovi informacije o učinkih ponovne izpostavljenosti snovi v vseh fazah reproduktivnega cikla. Študija zagotovi zlasti informacije o reproduktivnih parametrih in o razvoju, rasti, dozorevanju in preživetju potomcev. Rezultate študije je treba razlagati skupaj z ugotovitvami subkronične študije, študije predrojstvenega razvoja, toksikokinetične ter drugih razpoložljivih študij. Rezultati te študije se lahko uporabijo pri ocenjevanju potrebe po nadaljnjem preskušanju kemikalije. Ekstrapolacija rezultatov študije na človeka je veljavna le do omejene stopnje. Rezultati so najuporabnejši za zagotovitev informacij o vrednostih brez učinka in dovoljeni človekovi izpostavljenosti (20) (21) (22) (23).

3. **POROČANJE**

POROČILO O PRESKUSU

Poročilo o preskusu mora vsebovati naslednje informacije:

Preskusna snov:

- fizikalno stanje in ustrezne fizikalno-kemijske lastnosti,
- identifikacijske podatke,
- čistost.

Nosilec (po potrebi):

- utemeljitev izbire nosilca, če to ni voda.

Preskusne živali:

- uporabljeno vrsto/sev,
- število, starost in spol živali,
- izvor, nastanitvene razmere, hrano, material za izdelavo gnezda itd.,
- maso posameznih živali na začetku preskusa.

Preskusni pogoji:

- utemeljitev izbire velikosti odmerka,
- podatke o sestavi preskusne snovi/pripravi hrane, doseženi koncentraciji,
- stabilnost in homogenost priprava,
- podatke o dajanju preskusne snovi,
- preračunavanje koncentracije preskusne snovi v hrani/pitni vodi (ppm) v dejanski odmerek (mg/kg telesne mase/dan), če je primerno,
- podatke o kakovosti hrane in vode.

Rezultati:

- porabo hrane in porabo vode, če je na voljo, izkoristek hrane (prirast telesne mase na gram porabljene hrane) in porabo preskusnega materiala za živali P in F1, razen za obdobje sobivanja in najmanj za zadnjo tretjino laktacije,
- podatke o absorpciji (če so na voljo),
- podatke o telesni masi za živali P in F1, ki so izbrane za parjenje,
- podatke o masi zaroda in mladičev,
- telesno maso ob usmrčitvi in podatke o absolutni in relativni telesni masi organov za starše;
- vrsto, resnost in trajanje kliničnih opažanj (ali so reverzibilna ali ne),
- čas smrti med študijo in, če živali preživijo, do konca,
- podatke o toksičnem učinkovanju glede na spol in odmerek, vključno z znaki parjenja, plodnostjo, brejestjo, skotitvijo, sposobnostjo za preživetje in laktacijo; poročilo mora navajati številke, uporabljene pri izračunu teh kazalnikov,
- toksične ali druge učinke na reprodukcijo, potomce, poporodno rast itd.,
- ugotovitve obdukcije,
- natančen opis vseh histopatoloških ugotovitev,
- število samic P in F1 z normalnim ciklom in dolžino cikla,
- skupno število semena v repu obmodka, odstotek progresivno gibljivega semena, odstotek morfološko normalnega semena in odstotek semena z vsako ugotovljeno anomalijo,
- čas za parjenje, vključno s številom dni pred parjenjem,
- dolžino brejosti,
- število vgnezditev, rumenih telesc, velikost zaroda,
- število živorojenih in izgub po vgnezditvi,
- število mladičev z večjimi vidnimi anomalijami, če je treba poročati o številu spačkov,
- podatke o telesnih znakih pri mladičih in drugih poporodnih razvojnih podatkih; ovrednotene telesne znake je treba utemeljiti,
- podatke o opazovanju funkcij pri mladičih in odraslih, kot je primerno,
- statistično obdelavo rezultatov, po potrebi.

Razprava o rezultatih.

Zaključki, tudi vrednosti brez opaznih škodljivih učinkov pri materah in potomcih.

4. LITERATURA

- (1) Sadleir, R.M.F.S. (1979). Cycles and Seasons, V: *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). Dnevno 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. V: *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. V: 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. V: 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. V: 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. V: 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. V: Principles and Methods of Toxicology, A.W. Hayes (ed.), Raven Press, New York.
- (22) Palmer, A.K. (1981). V: 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.

PRILOGA 2H

B.42 SENZIBILIZACIJA KOŽE: LOKALNA ANALIZA BEZGAVK**1. METODA**

Ta preskusna metoda ustreza metodi OECD TG 429 (2002).

1.1 UVOD

Lokalna analiza bezgavk (LLNA) je bila uspešno validirana in sprejeta, tako da je utemeljeno sprejeta kot nova metoda (1)(2)(3). To je druga metoda za ocenjevanje potencialne senzibilizacije kože s kemikalijami pri živalih. Metoda B.6 pa izkorišča preskuse na morskih prašičkih, predvsem maksimizacijski in Buehlerjev preskus na morskih prašičkih (4).

Lokalna analiza bezgavk je nadomestna metoda za ugotavljanje senzibilizacije kože s kemikalijami in za potrditev, da kemikalije nimajo pomembnega potenciala za povzročitev senzibilizacije kože. Ni nujno, da to pomeni, da je treba v vseh primerih namesto preskusa na morskih prašičkih uporabiti lokalno analizo bezgavk, temveč raje, da je ta analiza enako dobra in se lahko uporabi kot druga možnost, pri kateri navadno niso več potrebne dodatne potrditve pozitivnih in negativnih rezultatov.

Lokalna analiza bezgavk zagotavlja nekatere prednosti glede znanstvenega napredka in dobrega počutja živali. Preučuje indukcijsko fazo preobčutljivosti kože in zagotavlja količinske podatke, ki so primerni za oceno odziva na odmere. Objavljene so podrobnosti o validaciji lokalne analize bezgavk in pregled pripadajočega dela (5)(6)(7)(8). Poleg tega je treba omeniti, da so blagi/zmerni senzibilizatorji, ki se priporočajo kot ustrezne pozitivne kontrolne snovi za preskusne metode z morskimi prašički, primerni tudi za uporabo z lokalno analizo bezgavk (6)(8)(9).

Lokalna analiza bezgavk je metoda *in vivo* in posledično ne odpravlja uporabe živali pri ocenjevanju dejavnosti, ki povzročajo preobčutljivost ob stiku. Vendar ima možnost, da zmanjša število živali, potrebnih v ta namen. Še več, lokalna analiza bezgavk ponuja znatno izboljšanje načina, kako se živali uporabljajo za preskušanje senzibilizacije ob stiku. Lokalna analiza bezgavk temelji na upoštevanju imunoloških primerov, ki jih spodbudijo kemikalije med indukcijsko fazo senzibilizacije. V nasprotju s preskusi na morskih prašičkih lokalna analiza bezgavk ne zahteva, da se povzročijo izzvane reakcije kožne hipersenzibilizacije. Poleg tega lokalna analiza bezgavk ne zahteva, tako kakor maksimizacijski preskus na morskih prašičkih, da se uporabi pomožni preskus. S tem lokalna analiza bezgavk zmanjšuje trpljenje živali. Kljub prednostim lokalne analize bezgavk v primerjavi s tradicionalnimi preskusi na morskih prašičkih je treba upoštevati, da obstajajo nekatere omejitve, zaradi katerih je lahko nujna uporaba tradicionalnih preskusov na morskih prašičkih (npr. lažni negativni izidi z lokalno analizo bezgavk pri nekaterih kovinah, lažni pozitivni izidi pri nekaterih dražilnih snoveh za kožo)(10).

Glej tudi uvod, del B.

1.2 PRINCIP PRESKUSNE METODE

Osnovni princip na katerem temelji lokalna analiza bezgavk, je, da senzibilizatorji povzročijo primarno množenje limfocitov v bezgavki, ki drenira območje nanosa kemikalije. To množenje je premosorazmerno z uporabljenim odmerkom (in močjo alergena) in je preprosto sredstvo za doseganje cilja, količinske izmere senzibilizacije. Lokalna analiza bezgavk ocenjuje to množenje kot odnos med odmerkom in odzivom, pri katerem se množenje v preskusni skupini primerja z množenjem v kontrolnih skupinah, tretiranih z nosilcem. Določi se razmerje med množenjem v tretiranih skupinah z množenjem v kontrolnih skupinah z nosilcem, ki se imenuje stimulacijski indeks, in mora biti najmanj tri, preden se lahko preskusna snov nadalje vrednoti kot možni senzibilizator kože. Tukaj opisane metode temeljijo na uporabi radioaktivnih oznak za merjenje množenja celic. Seveda pa se lahko za ocenjevanje množenja uporabijo drugi ciljni učinki, pod pogojem da obstaja utemeljitev in ustrezna znanstvena podpora, vključno s celotno navedbo in opisom metodologije.

1.3 OPIS PRESKUSNE METODE

1.3.1 Priprave

1.3.1.1 Nastanitvene in prehranjevalne razmere

Živali je treba namestiti posamično. Temperatura v prostoru s poskusnimi živalmi naj bo 22 °C ($\pm$ 3 °C). Čeprav naj bi bila relativna vlažnost najmanj 30 % in je zaželeno, da ne presega 70 %, razen v času čiščenja prostora, je cilj 50–60 %. Osvetlitev naj bo umetna, zaporedje 12 ur svetlobe, 12 ur teme. Za hranjenje se lahko uporablja konvencionalna laboratorijska prehrana z neomejeno oskrbo s pitno vodo.

1.3.1.2 Priprava živali

Živali se naključno izberejo, označijo tako, da je omogočeno posamično prepoznavanje (vendar ne s kako obliko ušesnih oznak), in zadržijo v kletkah najmanj 5 dni pred začetkom dajanja odmerka, da se prilagodijo na laboratorijske razmere. Pred začetkom tretiranja se vse živali pregledajo, da se zagotovi, da nimajo opaznih kožnih lezij.

1.3.2 Preskusni pogoji

1.3.2.1 Poskusne živali

Izbrana vrsta za ta preskus je miš. Uporabijo se mlade odrasle mišje samice seva CBA/Ca ali CBA/J, ki še niso kotile in niso breje. Na začetku študije morajo biti živali stare 8–12 tednov, odstopanje mase živali pa mora biti čim manjše in ne sme presegati 20 % povprečne mase. Drugi sevi in samci se lahko uporabljajo, ko je dobljenih dovolj podatkov za prikaz, da ne obstajajo značilne razlike v odzivu pri lokalni analizi bezgavk glede na sev in/ali spol.

1.3.2.2 Preverjanje zanesljivosti

Za dokazovanje ustreznega izvajanja analize in usposobljenosti laboratorija za uspešno izvedbo analize se uporabljajo pozitivne kontrole. Pozitivna kontrola mora povzročiti pozitiven odziv lokalne analize bezgavk na raven izpostavljenosti, za katero se pričakuje, da bo dala večji stimulacijski indeks (SI) > 3 kakor negativna kontrolna skupina. Odmerek pozitivne kontrole je treba izbrati tako, da je indukcija jasna, vendar ne čezmerna. Priporočeni snovi sta heksil cimetov aldehyd (št. CAS 101-86-0, EINECS št. 202-983-3) in merkaptobenzotiazol (št. CAS 149-30-4, št. EINECS 205-736-8). V nekaterih okoliščinah se lahko ob ustrezni utemeljivosti uporabijo druge kontrolne snovi, ki izpolnjujejo zgornja merila. Navadno se v vsaki analizi zahteva pozitivna kontrolna skupina, lahko pa obstajajo okoliščine, ko imajo preskuševalni laboratoriji na voljo pretekle pozitivne kontrolne podatke, ki kažejo dosledno zadovoljivost odziva v šestmesečnem ali daljšem obdobju. V takih okoliščinah je primerno manj pogosto preskušanje s pozitivnimi kontrolami v presledkih, ki niso daljši od 6 mesecev. Čeprav je treba pozitivno kontrolno snov preskusiti v nosilcu, za katerega je znano, da povzroča dosleden odziv (npr. aceton: oljčno olje), lahko obstajajo nekatere zakonske okoliščine, ko je potrebno tudi preskušanje v nestandardnem nosilcu (klinično/ kemično ustrezne sestave). V takih okoliščinah je treba preskusiti morebitno medsebojno vplivanje pozitivne kontrole s tem nestandardnim nosilcem.

1.3.2.3 Število živali, velikost odmerkov in izbira nosilca.

Na skupino odmerka se uporabijo najmanj štiri živali z najmanj tremi koncentracijami preskusne snovi, poleg tega pa še negativna kontrolna skupina, tretirana zgolj z nosilcem za preskusno snov, in, če je primerno, še pozitivna kontrola. V primerih, ko je treba zbrati podatke o posamezni živali, se uporabi najmanj pet živali na skupino odmerka. Živali v kontrolnih skupinah je treba, razen če se ne tretirajo s preskusno snovjo, obravnavati in tretirati na enak način kakor živali v tretiranih skupinah.

Izbira odmerka in nosilca mora temeljiti na priporočilih iz sklica (1). Odmerki se izberejo izmed serij koncentracij 100 %, 50 %, 25 %, 10 %, 5 %, 2,5 %, 1 %, 0,5 % itd. Podatke o obstoječi akutni toksičnosti in draženju kože je treba, kadar so na voljo, upoštevati pri izbiri treh zaporednih koncentracij, tako da je pri največji koncentraciji izpostavljenost največja, hkrati pa ni sistemske toksičnosti in čezmernega draženja kože (2)(11).

Nosilec se izbere na podlagi maksimiranja preskusnih koncentracij in topnosti med pripravljanjem raztopine/suspenzije, ki je primerna za uporabo preskusne snovi. Priporočljivi nosilci po prednostnem vrstnem redu so aceton/olivno olje (4: 1 v/v), dimetilformamid, metil etil keton, propilen glikol in dimetil sulfoksid (2)(10), vendar se lahko uporabljajo tudi drugi, če je zagotovljena ustrezna znanstvena utemeljitev. V nekaterih okoliščinah je morda treba kot dodatno kontrolo uporabiti klinično ustrezno topilo ali trgovsko sestavo, v kateri se trži preskusna snov. Posebej je treba paziti, da se zagotovi, da so v nosilni sistem vključeni hidrofilni materiali, ki vlažijo kožo in se ne izsušijo takoj. Zato se je treba izogibati povsem vodenim nosilcem.

1.3.3 Preskusni postopek

1.3.3.1 Načrt za poskus

Načrt za poskus analize je naslednji:

- 1. dan

Posamično ugotovljena in zabeležena masa vsake živali. Odprta aplikacija 25 µl ustrezno razredčene preskusne snovi, samega nosilca ali pozitivne kontrole (kakor je primerno) v vsak uhelj.

- 2. in 3. dan

Ponovi se postopek aplikacije, ki je bila izvedena 1. dan.

- 4. in 5. dan

Brez tretiranja.

- 6. dan

Zabeleži se masa vsake živali. Vsem poskusnim in kontrolnim mišim se v repno žilo vbrizga 250 µl fosfatnega pufra s soljo (PBS), ki vsebuje 20 µCi (7.4e + 8 Bq) ³H-metil timidina. Lahko pa se vsem mišim v repno veno vbrizga 250 µL PBS, ki vsebuje 2 µCi (7.4e + 7 Bq) ¹²⁵I-jododeoksiuridina in 10⁻⁵ M fluorodeoksiuridina.

Pet ur pozneje so živali usmrčene. Ušesne bezgavke ob vsakem ušesu se izrežejo in shranijo v PBS za vsako poskusno skupino (zbirni pristop za tretirane skupine); lahko pa se izreže en par bezgavk iz vsake posamezne živali in shrani v PBS za vsako žival (pristop po posamezni živali). Podatki in diagrami o identifikaciji in razrezu bezgavk so v Prilogi I sklica 10.

1.3.3.2 Priprava celičnih suspenzij

Enotna celična suspenzija iz celic bezgavk bodisi zbirno iz tretiranih skupin bodisi bilateralno iz posameznih živali se pripravi z blago mehanično disagregacijo skozi 200 µm žično mrežo iz nerjavnega jekla. Celice iz bezgavk se dvakrat izperejo s presežkom fosfatnega pufru s soljo in 18 ur obarjajo s 5 % trikloroacetno kislino pri 4 °C (2). Peleti se bodisi ponovno suspendirajo v 1 ml trikloroacetne kisline in prenesejo v scintilacijske stekleničke, ki vsebujejo 10 ml scintilacijske tekočine, za štetje ^3H bodisi prenesejo neposredno v epruvete za gama štetje za ^{125}I .

1.3.3.3 Določitev množenja celic (vključena radioaktivnost)

Vključitev ^3H -metil timidina se izmeri z β -scintilacijskim štetjem razgradenj na minuto (DPM). Vključitev ^{125}I -jododeoksiuridina se izmeri s štetjem ^{125}I in se prav tako izrazi kot DPM. Odvisno od uporabljenega pristopa se vključitev izrazi kot DPM/tretirano skupino (zbirni pristop) ali DPM/žival (posamični pristop).

1.3.3.4 Opazovanja

1.3.3.4.1 Klinična opazovanja

Živali je treba enkrat dnevno natančno opazovati glede kliničnih znakov, lokalnega draženja na mestu nanosa ali sistemske toksičnosti. Vsa opazovanja se sistematično zabeležijo v posamezne evidence, ki se vodijo za vsako žival.

1.3.3.4.2 Telesna masa

Kakor je navedeno v oddelku 1.3.3.1, se telesna masa posameznih živali izmeri na začetku preskusa in ob predvideni usmrtnosti živali.

1.3.4 Izračun rezultatov

Rezultati so izraženi kot stimulacijski indeks (SI). Kadar se uporabi zbirni pristop, se SI dobi tako, da se deli zbirna radioaktivna vključitev za vsako tretirano skupino z vključitvijo v zbirno kontrolno skupino z nosilcem; kar da povprečni SI. Kadar se uporabi posamični pristop, se SI dobi tako, da se deli povprečno število razgradenj na minuto/žival v vsaki skupini preskusne snovi in v pozitivni kontrolni skupini s povprečnim številom razgradenj na minuto/žival za kontrolno skupino s topilom/nosilcem. Povprečni SI za kontrole, tretirane z nosilcem, je potem 1.

Uporaba posamičnega pristopa za izračun SI omogoča izvedbo statistične analize podatkov. Pri izbiri ustrezne metode statistične analize se mora raziskovalec zavedati možnih neenakosti varianc in drugih sorodnih problemov, zaradi katerih je lahko nujna pretvorba podatkov ali neparametrski statistični pristop. Ustrezen pristop k razlagi podatkov je vrednotenje vseh posameznih podatkov tretiranih kontrol in kontrol z nosilcem, iz njih pa izpeljava krivulje najustrežnejšega odziva na odmere ob upoštevanju intervala zaupanja (8)(12)(13). Vendar pa mora biti raziskovalec pozoren na morebitne „izstopajoče“ odzive pri posameznih živalih v skupini, zaradi katerih je lahko potrebna uporaba drugega merila odziva (npr. srednjega namesto povprečnega) ali izločitev izstopajočega.

Odločanje glede na pozitiven odziv vključuje stimulacijski indeks ≥ 3 skupaj z upoštevanjem odziva na odmerek in, kadar je primerno, statističnega pomena (3)(6)(8)(12)(14).

Če je treba razjasniti dobljene rezultate, je treba upoštevati različne lastnosti preskusne snovi, tudi strukturno podobnost z znanimi senzibilizatorji, če povzroča čezmerno draženje kože, in naravo opaženega odziva na odmerek. Ti in drugi razlogi so podrobno obdelani drugje (7).

2. PODATKI

Podatki se povzamejo v obliki tabele, ki prikazuje povprečno vrednost in posamezne vrednosti razgradenj na minuto in stimulacijske indekse za vsako skupino odmerka (vključno s kontrolnim nosilcem).

3. POROČANJE**3.1 POROČILO O PRESKUSU**

Poročilo o preskusu mora vsebovati naslednje informacije:

Preskusna snov:

- identifikacijske podatke (npr. številko po CAS, če je na voljo; vir; čistost; znane nečistoče, številko serije),
- fizikalno stanje in fizikalno-kemijske lastnosti (npr. hlapnost, stabilnost, topnost),
- če je mešanica, sestavo in relativne odstotke sestavin.

Nosilec:

- identifikacijske podatke [čistost; koncentracijo (kjer je primerno); uporabljeno količino]
- utemeljitev izbire nosilca.

Preskusne živali:

- sev uporabljenih miši,
- mikrobiološko stanje živali, če je znano,
- izvor živali, nastanitvene razmere, hrano ipd.,
- število, starost in spol živali.

Preskusni pogoji:

- podatke o pripravi in uporabi preskusne snovi,
- utemeljitev izbire odmerka, vključno z rezultati študij za ugotavljanje območja odmerka, če so izvedene; uporabljene koncentracije nosilca in preskusne snovi in skupna količina uporabljene snovi,
- podatke o kakovosti hrane in vode (tudi vrsto/vir hrane, vodni vir).

Preverjanje zanesljivosti:

- povzetek rezultatov zadnjega preverjanja zanesljivosti, vključno z informacijami o uporabljeni snovi, koncentraciji in nosilcu,
- tekoče in/ali pretekle pozitivne in negativne kontrolne podatke za preskuševalni laboratorij.

Rezultati:

- posamezne mase živali na začetku odmerjanja in ob predvideni usmrtnosti,
- tabelo povprečnih (zbirni pristop) in posameznih (posamični pristop) vrednosti razgradenj na minuto, pa tudi razpon vrednosti pri obeh pristopih in stimulacijske indekse za vsako skupino odmerka (vključno s kontrolnim nosilcem),
- statistično analizo, kjer je primerno,
- časovni potek začetka toksičnosti in njenih znakov, vključno z morebitnim draženjem kože na mestu dajanja za vsako žival.

Razprava o rezultatih:

- kratke pripombe o rezultatih, analizo odziva na odmerke in statistične analize, kjer je primerno, z zaključkom, ali naj se preskusna snov šteje za senzibilizator kože.

4. LITERATURA

- (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 sensibilizers 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 ŠTUDIJA NEVROTOKSIČNOSTI NA GLODALCIH**1. METODA**

Ta metoda ustreza metodi OECD TG 424 (1997).

Ta preskusna metoda je namenjena pridobivanju informacij, ki so potrebne za potrditev ali nadaljnjo opredelitev potencialne nevrotoksičnosti kemikalij na odraslih živalih. Lahko se jo kombinira z obstoječimi preskusnimi metodami za študije strupenosti s ponavljajočimi odmerki ali pa se jo izvaja kot posebno študijo. Priporočljivo je, da se v pomoč pri načrtovanju študij, ki temeljijo na tej preskusni metodi, uporabijo napotki OECD o strategijah in metodah preskušanja nevrotoksičnosti (1). To je še posebej pomembno, kadar se razmišlja o spremembah postopkov opazovanja in preskušanja, ki se priporočajo za rutinsko uporabo te metode. Napotki so bili pripravljeni za olajšanje izbire drugih preskusnih postopkov za uporabo v posebnih okoliščinah. Vrednotenje razvojne nevrotoksičnosti ni predmet te metode.

1.1 UVOD

Pri ocenjevanju in vrednotenju strupenih lastnosti kemikalij je pomembno, da se upošteva potencial za nevrotoksične učinke. Že preskusna metoda za sistemsko toksičnost s ponavljajočimi odmerki vključuje opazovanja, ki iščejo potencialno nevrotoksičnost. Ta preskusna metoda se lahko uporabi za načrtovanje študije za pridobitev nadaljnjih informacij ali potrditev informacij o nevrotoksičnih učinkih, ki jih pokažejo študije sistemske toksičnosti s ponavljajočimi odmerki. Vendar lahko upoštevanje potencialne nevrotoksičnosti nekaterih razredov kemikalij pokaže, da bi jih lahko primerneje ocenili z uporabo te metode brez predhodnih navedb o potencialni nevrotoksičnosti iz študij sistemske toksičnosti s ponavljajočimi odmerki. Taki razlogi vključujejo na primer:

- opazovanje nevroloških znakov ali nevropatoloških lezij v študijah toksičnosti, ki niso študije sistemske toksičnosti s ponavljajočimi odmerki, ali
- strukturno podobnost ali druge informacije o povezavah z znanimi nevrotoksikanti.

Poleg tega lahko obstajajo še drugi primeri, ko je primerna uporaba te preskusne metode; za nadaljnje podrobnosti glej (1).

Ta metoda je oblikovana tako, da se lahko prilagodi in v primeru posebnih potreb potrdi posebna histopatološka in vedenjska nevrotoksičnost kemikalij, pa tudi da se zagotovi označitev in količinska opredelitev nevrotoksičnih odzivov.

V preteklosti je bila nevrotoksičnost izenačena z nevropatijo, ki vključuje nevropatološke lezije ali nevrološke motnje, kot so božjast, paraliza ali tremor. Čeprav je nevropatija pomembna pojavnost oblika nevrotoksičnosti, je danes jasno, da obstajajo številni drugi znaki toksičnosti živčnega sistema (npr. izguba motorične koordinacije, senzorične pomanjkljivosti, učne in spominske motnje), ki se ne odražajo v nevropatiji ali drugih vrstah študij.

Ta preskusna metoda za nevrotoksičnost je namenjena odkrivanju glavnih nevrovedenjskih in nevropatoloških učinkov na odraslih glodalcih. Čeprav lahko vedenjski učinki tudi v odsotnosti morfoloških sprememb odražajo škodljiv vpliv na organizem, niso vse vedenjske spremembe značilne za živčni sistem. Zato je treba vse opažene spremembe ovrednotiti skupaj s soodvisnimi histopatološkimi, hematološkimi ali biokemičnimi podatki, pa tudi s podatki o drugih vrstah sistemske toksičnosti. Preskušanje, ki se v tej metodi zahteva za zagotavljanje označitve in količinske opredelitve nevrotoksičnih odzivov, vključuje posebne histopatološke in vedenjske postopke, ki se lahko nadalje podprejo z elektrofiziološkimi in/ali biokemičnimi raziskavami (1)(2)(3)(4).

Nevrotoksikanti lahko delujejo na številne cilje v živčnem sistemu in z različnimi mehanizmi. Ker ni ene same vrste preskusov, s katerimi bi se lahko temeljito ovrednotilo nevrotoksičen potencial vseh snovi, je lahko potrebno izkoristiti druge *in vivo* ali *in vitro* preskuse, značilne za vrsto opazovane ali pričakovane nevrotoksičnosti.

Ta preskusna metoda se lahko uporablja tudi skupaj z navodili v napotkih OECD o strategijah in metodah preskušanja nevrotoksičnosti (1) za načrtovanje študij, ki so namenjene nadaljnji označitvi ali povečanju občutljivosti količinske opredelitve odziva na odmerek po vrstnem redu ali boljši oceni vrednosti brez opaznih škodljivih učinkov ali utemeljitvi znanih ali domnevnih nevarnosti kemikalije. Na primer, študije se lahko namenijo ugotavljanju in vrednotenju nevrotoksičnega(ih) mehanizma(ov) ali dopolnitvi podatkov, ki so že na voljo iz uporabe osnovnih nevrovedenjskih in nevropatoloških postopkov opazovanja. Takim študijam ni treba ponoviti podatkov, ki bi jih dobili z uporabo standardnih postopkov, ki jih priporoča ta metoda, če so taki podatki že na voljo in ne štejejo za potrebne pri razlagi rezultatov študije.

Ta študija nevrotoksičnosti, če se uporablja samostojno ali v kombinaciji, zagotavlja informacije, s katerimi se lahko:

- ugotovi, ali je živčni sistem trajno ali reverzibilno prizadet zaradi preskušane kemikalije;
- prispeva k označitvi sprememb živčnega sistema, povezanih z izpostavljenostjo kemikaliji, in razumevanjem osnovnega mehanizma;
- določi odnose med odzivom na odmerek in časovnim odzivom, da bi ocenili vrednost brez opaznih škodljivih učinkov (ki se lahko uporablja za ugotavljanje varnostnih meril za kemikalijo).

Ta preskusna metoda uporablja oralno dajanje preskusne snovi. Drugi načini dajanja (npr. dermalno ali z vdihavanjem) so lahko primernejši in lahko zahtevajo spremembo priporočenih postopkov. Razlogi za izbiro načina dajanja so odvisni od profila človekove izpostavljenosti in razpoložljivih toksikoloških ali kinetičnih informacij.

1.2 OPREDELITVE POJMOV

Škodljivi učinek: je odstopanje od normalnega, povezano s tretiranjem, ki zmanjšuje sposobnost organizma za preživetje, razmnoževanje ali prilagoditev okolju.

Odmerek: je količina dane preskusne snovi. Odmerek je izražen kot masa (g, mg), kot masa preskusne snovi na enoto mase preskusne živali (npr. mg/kg) ali kot konstanta koncentracije v hrani (ppm).

Odmerjanje: je splošen izraz, ki vključuje odmerek ter pogostost in trajanje dajanja odmerka.

Nevrotoksičnost: je škodljiva sprememba strukture ali funkcije živčnega sistema, ki je posledica izpostavljenosti kemičnemu, biološkemu ali fizičnemu sredstvu.

Nevrotoksikant: je vsako kemično, biološko ali fizično sredstvo, ki ima potencial, da povzroča nevrotoksičnost.

NOAEL: je kratica za vrednost brez opaznih škodljivih učinkov (No Observed Adverse Effect Level) in je največji odmerek, pri katerem ne opazimo nobenega škodljivega učinka, povezanega s tretiranjem.

1.3 PRINCIP PRESKUSNE METODE

Preskusna kemikalija se daje oralno v vrsti odmerkov več skupinam laboratorijskih glodalcev. Navadno se zahtevajo ponavljajoči odmerki in režim odmerjanja je lahko 28 dni, subkroničen (90 dni) ali kroničen (1 leto ali dlje). Postopki, navedeni v tej preskusni metodi, se lahko uporabljajo tudi za študijo akutne nevrotoksičnosti. Živali se preskušajo, da bi omogočili odkrivanje ali označitev vedenjskih in/ali nevroloških anomalij. V vsakem obdobju opazovanja se ocenjuje vrsta vedenjskih oblik, ki jih lahko prizadenejo nevrotoksikanti. Na koncu preskusa se podskupina živali vsakega spola iz vsake skupine perfundira *in situ* in pripravijo ter preučijo se prerezi možganov, hrbtenjače in perifernih živcev.

Kadar se študija opravi kot samostojna študija za ugotavljanje nevrotoksičnosti ali za označitev nevrotoksičnih učinkov, se lahko živali iz vsake skupine, ki niso uporabljene za perfuzijo in naknadno histopatologijo (glej Tabelo 1), uporabijo za posebne nevrovedenjske, nevropatološke, nevrokemične ali elektrofiziološke postopke, ki lahko dopolnijo podatke, dobljene s standardnimi preiskavami, ki se zahtevajo po tej metodi (1). Ti dopolnilni postopki so lahko še posebno koristni, kadar empirična opazovanja ali pričakovani učinki kažejo posebno vrsto ali cilj nevrotoksičnosti kemikalije. Preostale živali pa se lahko uporabijo za vrednotenja, kakor so tista, ki se zahtevajo v preskusnih metodah za študije toksičnosti s ponavljajočimi odmerki na glodalcih.

Kadar se postopki te preskusne metode kombinirajo s postopki drugih preskusnih metod, je potrebno zadostno število živali, da se izpolnijo zahteve obeh študij glede opazovanja.

1.4 OPIS PRESKUSNE METODE

1.4.1 Izbira vrste živali

Priporočena glodalska vrsta je podgana, čeprav se lahko ob utemeljitvi uporabi druga glodalska vrsta. Uporabijo se laboratorijski sevi mladih odraslih živali, ki se splošno uporabljajo. Samice morajo biti nuliparne in ne smejo biti breje. Dajanje odmerkov se mora normalno začeti čimprej po odstavitvi, po možnosti najpozneje takrat, ko so živali stare šest tednov in v vsakem primeru preden so živali stare devet tednov. Kadar pa se ta študija kombinira z drugimi študijami, je morda treba to starost prilagoditi. Razlike v masi posameznih živali na začetku študije ne smejo presežati $\pm 20\%$ povprečne mase za vsak spol. Če se kratkotrajna študija s ponavljajočimi odmerki izvaja kot predhodna študija za dolgotrajno študijo, je treba v obeh študijah uporabiti živali istega seva in vira.

1.4.2 Nastanitvene in prehranjevalne razmere

Temperatura v prostoru s poskusnimi živalmi naj bo 22°C ($\pm 3^{\circ}\text{C}$). Čeprav naj bi bila relativna vlažnost najmanj 30% in je zaželeno, da ne presega 70% , razen v času čiščenja prostora, je cilj $50\text{--}60\%$. Osvetlitev naj bo umetna, zaporedje 12 ur svetlobe, 12 ur teme. Glasnega ponavljajočega hrupa naj bo čim manj. Za hranjenje se lahko uporablja konvencionalna laboratorijska prehrana z neomejeno oskrbo s pitno vodo. Na izbiro prehrane lahko vpliva potreba po zagotovitvi ustrezne primesi preskusne snovi, kadar se daje po tej metodi. Živali se lahko namestijo posamično ali dajo v kletke v manjših skupinah istega spola.

1.4.3 Priprava živali

Zdrave mlade živali se naključno dodelijo v tretirano in kontrolno skupino. Kletke je treba razporediti tako, da so možni učinki zaradi pozicije kletk čim manjši. Živali se na enoten način identificirajo in zadržijo v kletkah (5) dni pred začetkom študije, da se prilagodijo na laboratorijske razmere.

1.4.4 Način dajanja in priprava odmerkov

Ta preskusna metoda se posebej ukvarja z oralnim dajanjem preskusne snovi. Oralno dajanje je lahko z gavažo, hrano, pitno vodo ali kapsulami. Drugi načini dajanja (npr. dermalno ali z vdihavanjem) so lahko primernejši in lahko zahtevajo spremembo priporočenih postopkov. Razlogi za izbiro načina dajanja so odvisni od profila človekove izpostavljenosti in razpoložljivih toksikoloških ali kinetičnih informacij. Treba je navesti utemeljitev za izbiro načina dajanja, pa tudi posledične spremembe postopkov te preskusne metode.

Po potrebi se lahko preskusna snov raztopi ali suspendira v primernem nosilcu. Priporočljivo je, da se najprej razmisli o uporabi vodne raztopine/suspenzije, potem o raztopini/suspenziji v olju (npr. koruznem olju) in šele nato o možni raztopini/suspenziji v drugih nosilcih. Strupene lastnosti nosilca morajo biti znane. Poleg tega je treba upoštevati naslednje lastnosti nosilca: učinke nosilca na absorpcijo, distribucijo, presnovo ali retencijo preskusne snovi, ki lahko spremenijo njene toksične lastnosti; ter učinke na porabo hrane ali vode ali status prehranjenosti živali.

1.5 POSTOPKI**1.5.1 Število in spol živali**

Kadar se študija opravi kot posebna študija, je treba uporabiti najmanj 20 živali (10 samic in 10 samcev) v vsaki skupini odmerka in v kontrolni skupini za vrednotenje podrobnih kliničnih in funkcionalnih opazovanj. Najmanj pet samcev in pet samic, izbranih izmed teh 10 samcev in 10 samic, je treba perfundirati *in situ* in uporabiti za podrobno nevrohistopatologijo na koncu študije. V primerih, ko se glede nevrotoksičnih učinkov opazuje le omejeno število živali v dani skupini odmerka, je treba upoštevati vključitev teh živali med živali, izbrane za perfuzijo. Kadar se študija izvede v kombinaciji s študijo toksičnosti s ponavljajočimi odmerki, je treba uporabiti zadostno število živali, da so izpolnjeni cilji obeh študij. Najmanjše število živali na skupino za različne kombinacije študij je podano v Tabeli 1. Če se načrtujejo vmesne usmrtitve ali obnovitvene skupine za opazovanje reverzibilnosti, obstojnosti ali zapoznelega nastopa toksičnih učinkov po tretiranju ali če se razmišlja o dopolnilnih opazovanjih, je treba število živali povečati, da se zagotovi, da je na voljo število živali, ki je potrebno za opazovanje in histopatologijo.

1.5.2 Tretirane in kontrolne skupine

Na splošno se uporabijo najmanj tri skupine odmerkov in kontrolna skupina, a če se po oceni drugih podatkov ne pričakuje nobenih učinkov pri ponavljajočem odmerku 1 000 mg/kg telesne mase/dan, se lahko izvede mejni preskus. Če ni na voljo primernih podatkov, se lahko izvede študija za ugotavljanje območja odmerkov, da pomaga določiti odmerke, ki se naj uporabijo. Razen pri tretiranju s preskusno snovjo, morajo biti živali v kontrolni skupini obravnavane enako kakor živali v preskusni skupini. Če je pri dajanju preskusne snovi uporabljen nosilec, mora kontrolna skupina prejeti količino nosilca, enako največji uporabljeni količini.

1.5.3 Preverjanje zanesljivosti

Laboratorij, ki izvaja študijo, mora predložiti podatke, ki dokazujejo njegovo sposobnost za izvedbo študije in občutljivost uporabljenih postopkov. Ti podatki morajo zagotoviti dokaz o sposobnosti odkrivanja in po potrebi količinske opredelitve sprememb različnih ciljnih učinkov, ki se priporočajo za opazovanje, na primer avtonomnih znakov, senzoričnih reakcij, moči nožnega oprijema in motorične aktivnosti. Informacije o kemikalijah, ki povzročajo različne vrste nevrotoksičnih odzivov in bi se lahko uporabljale kot snovi pozitivne kontrole, so v sklicih od 2 do 9. Pretekli podatki se lahko uporabijo, če ostanejo bistveni vidiki poskusnih postopkov enaki. Priporoča se občasno posodabljanje preteklih podatkov. Kadar izvajalski laboratorij spremeni kak bistven element pri izvajanju preskusa ali postopkov, je treba razviti nove podatke, ki izkazujejo nadaljnjo občutljivost postopkov.

1.5.4 Izbira odmerkov

Velikosti odmerkov se izberejo ob upoštevanju vsake predhodno opažene toksičnosti in kinetičnih podatkov, ki so na voljo za preskusne zmesi ali sorodne materiale. Največjo velikost odmerka je treba izbrati s ciljem povzročitve nevrotoksičnih učinkov ali jasnih sistemskih toksičnih učinkov. Padajoče zaporedje velikosti odmerkov je treba potem izbrati tako, da se pokažejo vse reakcije, ki so odvisne od odmerka, in vrednost brez opaznih škodljivih učinkov (NOAEL) pri najnižji velikosti odmerka. Načeloma je treba velikosti odmerkov določiti tako, da se lahko primarni toksični učinki na živčni sistem ločijo od učinkov, ki so povezani s sistemsko toksičnostjo. Dvakratni do trikratni intervali so pogosto najprimernejši, večinoma pa je bolje dodati dodatno, četrto preskusno skupino, kakor uporabiti zelo velike intervale med odmerki (npr. več kakor faktor 10). Kadar obstaja primerna ocena človekove izpostavljenosti, je treba upoštevati tudi to.

1.5.5 Mejni preskus

Če študija pri eni velikosti odmerka najmanj 1 000 mg/kg telesne mase/dan, pri katerem so uporabljeni postopki, opisani za to študijo, ne da opaznih nevrotoksičnih učinkov, in če toksičnost ni pričakovana glede na podatke o strukturno sorodnih zmesih, potem popolna študija z uporabo treh velikosti odmerkov morda ne bo potrebna. Pričakovana človekova izpostavljenost lahko narekuje potrebo, da se v mejnem preskusu uporabi večji oralni odmerek. Pri drugih vrstah dajanja, na primer pri vdihavanju ali dermalni aplikaciji, lahko fizikalno-kemijske lastnosti preskusne snovi pogosto določajo največjo dosegljivo raven izpostavljenosti. Za izvedbo akutne oralne študije mora biti odmerek za mejni preskus najmanj 2 000 mg/kg.

1.5.6 Dajanje odmerkov

Živali dobivajo odmerek preskusne snovi dnevno, sedem dni v tednu, najmanj 28 dni; uporabo petdnevnega režima odmerjanja ali krajše obdobje izpostavljenosti je treba utemeljiti. Če se preskusna snov daje z gavažo, jo je treba dati v enkratnem odmerku z uporabo želodčne sonde ali primerne intubacijske kanile. Maksimalna količina tekočine, ki jo je mogoče dati naenkrat, je odvisna od velikosti poskusnih živali. Količina ne sme presegati 1 ml/100 g telesne mase. Vendar se lahko v primeru vodnih raztopin upošteva uporaba do 2 ml/100 g telesne mase. Razen pri dražjih ali jedkih snoveh, ki pri višjih koncentracijah navadno povzročajo močnejše učinke, je treba variabilnost preskusnega volumna s prilagajanjem koncentracije obdržati na kar najnižji ravni, zato da bi zagotovili konstantno količino pri vseh odmerkih.

Pri snoveh, ki se dajejo s hrano ali pitno vodo, je treba zagotoviti, da količine uporabljene preskusne snovi ne vplivajo na običajno raven vnosa hrane ali porabe vode. Kadar se preskusna snov daje s hrano, se lahko uporabi bodisi konstantna koncentracija v hrani (ppm) bodisi konstantna velikost odmerka glede na telesno maso živali; treba je navesti uporabljeni način. Če snov dajemo z gavažo, je treba odmerke dati vsak dan približno ob istem času in jih ustrezno prilagoditi, da se vzdržuje konstantna velikost odmerka glede na telesno maso živali. Če se študija s ponavljajočimi odmerki izvaja kot predhodna študija za dolgotrajno študijo, je treba v obeh študijah uporabiti podobno hrano. Pri akutnih študijah se lahko odmerek, če posamezni odmerek ni mogoč, daje v manjših delih v obdobju, ki ne presega 24 ur.

1.6 OPAZOVANJE**1.6.1 Pogostost opazovanj in preskusov**

Pri študijah s ponavljajočimi odmerki se obdobje opazovanja prekriva z obdobjem dajanja odmerka. Pri akutnih študijah je treba opazovati 14-dnevno obdobje po tretiranju. Pri živalih v satelitskih skupinah, ki ostanejo v obdobju po tretiranju neizpostavljene, opazovanja zajemajo tudi to obdobje.

Opazovanja se opravijo dovolj pogosto, da je čim večja možnost za odkritje vedenjskih in/ali nevroloških anomalij. Opazovanja je najbolje opraviti vsak dan ob istem času, pri čemer se upošteva vrhunec pričakovanih učinkov po odmerjanju. Pogostost kliničnih opazovanj in funkcionalnih preskusov je povzeta v Tabeli 2. Če kinetični ali drugi podatki, ki so dobljeni iz prejšnjih študij, kažejo na potrebo po uporabi drugih časov za opazovanja, preskuse ali obdobja po opazovanju, je treba sprejeti drugačen razpored, da bi dobili čim več informacij. Spremembe programa je treba utemeljiti.

1.6.1.1 Opazovanja splošnega zdravstvenega stanja in smrtnosti/obolevnosti

Vse živali je treba najmanj enkrat dnevno natančno opazovati glede zdravstvenega stanja, najmanj dvakrat dnevno pa tudi glede obolevnosti in smrtnosti.

1.6.1.2 Podrobna klinična opazovanja

Podrobna klinična opazovanja se na vseh živalih, ki so izbrane v ta namen (glej Tabelo 1), opravijo enkrat pred prvo izpostavljenostjo (zaradi primerjav na istem osebku) in potem v različnih presledkih, odvisno od trajanja študije (glej Tabelo 2). Podrobna klinična opazovanja satelitskih obnovitvenih skupin je treba opraviti na koncu obnovitvenega obdobja. Podrobna klinična opazovanja je treba opraviti zunaj domače kletke na standardnem mestu. Opažanja je treba skrbno dokumentirati s pomočjo meril in točkovanj za vsako meritev pri opazovanju. Laboratorij, ki opravlja preskus, mora jasno opredeliti merila ali lestvice. Prizadevati si je treba, da so odstopanja od pogojev preskušanja čim manjša (ne sistematično povezana s tretiranjem) in da opazovanja izvajajo usposobljeni opazovalci, ki ne poznajo dejanskega tretiranja.

Priporočljivo je, da se opazovanja izvajajo na strukturiran način, kjer se dobro opredeljena merila (vključno z opredelitvijo normalnega „območja“) uporabljajo sistematično za vsako žival v vsakem opazovalnem času. „Normalno območje“ mora biti ustrezno dokumentirano. Vse opažene znake je treba zabeležiti. Vedno kadar je to izvedljivo, se zabeleži tudi velikost opaženih znakov. Klinična opazovanja morajo obsegati tudi, vendar ne samo, spremembe na koži, kožuho, očeh, sluznicah, pojav sekrecije in ekskrecije ter delovanje avtonomnega živčevja (npr. lakrimacija, piloerekcija, velikost zenic, nenormalen vzorec dihanja in/ali dihanje skozi usta, vsi nenavadni znaki uriniranja in izločanja blata ali razbarvan urin).

Zapisi je treba tudi vse nenavadne odzive v zvezi s položajem telesa, stopnjo aktivnosti (npr. zmanjšanje ali povečanje raziskovanja standardnega mesta) in koordinacijo gibov. Zabeležiti je treba spremembe v hoji (npr. zibanje, ataksija), držo (npr. grbast hrbet) in reagiranje na ravnanje, nameščanje ali druge okoljske dražljaje, pa tudi navzočnost kloničnih ali toničnih gibov, krčev ali tremorja, stereotipe (npr. prekomernega čiščenja, nenavadnih gibov z glavo, ponavljajočega se krožnega premikanja) ali nenormalno vedenje (npr. grizenje ali čezmerno lizanje, samomaličenje, zadenjsko hojo, oddajanje zvokov) ali agresivnost.

1.6.1.3 Funkcionalni preskusi

Podobno kakor podrobna klinična opazovanja je treba tudi funkcionalne preskuse izvesti enkrat pred izpostavljenostjo in potem pogosto pri vseh živalih, izbranih v ta namen (glej Tabelo 1). Tudi pogostost funkcionalnega preskušanja je odvisna od trajanja študije (glej Tabelo 2). Poleg obdobja opazovanja iz Tabele 2 je treba tudi funkcionalna opazovanja o satelitskih obnovitvenih skupinah opraviti čim bližje končni usmrtitvi. Funkcionalni preskusi vključujejo senzorične reakcije na različne dražljaje [npr. akustične, vizualne in propioceptivne dražljaje (5)(6)(7)], oceno moči nožnega prijemca (8) in oceno motorične aktivnosti (9). Motorično aktivnost je treba izmeriti z avtomatiziranim sredstvom, ki lahko odkrije oboje, zmanjšanje in povečanje aktivnosti. Če se uporabi drug opredeljen sistem, mora biti količinski in z dokazano občutljivostjo in zanesljivostjo. Vsako sredstvo mora biti preskušeno, da je zagotovljena zanesljivost v času in skladnost med sredstvi. Nadaljnje podrobnosti glede možnih postopkov so podane v navedeni literaturi. Če ni podatkov (npr. o strukturni aktivnosti, epidemioloških podatkov, drugih toksikoloških študij) za navedbo potencialnih nevrotoksičnih učinkov, je treba razmisliti o vključitvi bolj specializiranih preskusov za podrobnejšo preučitev možnih učinkov senzorične in motorične funkcije ali učenja in spominjanja. Več informacij o bolj specializiranih preskusih in njihovi uporabi je navedenih v (1).

Izjemoma se lahko živali, ki kažejo znake toksičnosti v takem obsegu, da bi znatno vplivali na funkcionalni preskus, izpustijo pri tem preskusu. Izločitev živali iz funkcionalnega preskusa je treba utemeljiti.

1.6.2 Telesna masa in poraba hrane/vode

Pri študijah, ki trajajo do 90 dni, je treba vse živali stehtati najmanj enkrat na teden in meriti porabo hrane (porabo vode, kadar se preskusna snov daje v tem mediju) najmanj tedensko. Pri dolgotrajnih študijah je treba prvih 13 tednov vse živali stehtati najmanj enkrat na teden in potem najmanj enkrat na 4 tedne. Meritve porabe hrane (porabe vode, kadar se preskusna snov daje v tem mediju) je treba v prvih 13 tednih opravljati najmanj tedensko in potem v približno trimesečnih presledkih, razen če zdravstveno stanje ali spremembe telesne mase narekujejo drugače.

1.6.3 Oftalmologija

Pri študijah, ki trajajo dlje kakor 28 dni, je treba oftalmološko preiskavo z uporabo oftalmoskopa ali ustreznega enakovrednega instrumenta izvesti pred dajanjem preskusne snovi in na koncu študije, najbolje na vseh živalih, vendar vsaj v skupini živali z velikim odmerkom in v kontrolni skupini. Če se odkrijejo spremembe na očeh ali če klinični znaki narekujejo tako potrebo, je treba preiskati vse živali. Pri dolgotrajnih študijah je treba oftalmološko preiskavo izvesti tudi po 13 tednih. Oftalmoloških preiskav ni treba izvajati, če so ti podatki že na voljo iz drugih študij s podobnim trajanjem in podobno velikostjo odmerkov.

1.6.4 Hematologija in klinična biokemija

Kadar se študija nevrotoksičnosti izvaja v kombinaciji s študijo sistemske toksičnosti s ponavljajočimi odmerki, je treba opraviti hematološke preiskave in klinične biokemične določitve, kakor je določeno v metodi za študije sistemske toksičnosti. Zbiranje vzorcev je treba izvajati na tak način, da so potencialni učinki na nevrovedenje čim manjši.

1.6.5 Histopatologija

Nevropatološke preglede je treba načrtovati tako, da dopolnjujejo in razširijo opazovanja, opravljena med fazo študije *in vivo*. Tkiva najmanj 5 živali na spol in skupino (glej Tabelo 1 in naslednji odstavek) se fiksirajo *in situ* z uporabo splošno priznanih tehnik perfuzije in fiksacije (glej sklic 3, poglavje 5 in sklic 4, poglavje 50). Zabeleži se vse večje opazne spremembe. Kadar se študija opravlja kot samostojna študija presejanja nevrotoksičnosti ali za označitev nevrotoksičnih učinkov, se lahko preostale živali uporabijo za posebne nevrovedenjske (10) (11), nevropatološke (10) (11) (12) (13), nevrokemične (10) (11) (14) (15) ali elektrofiziološke (10) (11) (16) (17) postopke, ki lahko dopolnijo tukaj opisane postopke in preiskave ali povečajo število histopatološko preučevanih osebkov. Ti dopolnilni postopki so lahko še posebno koristni, kadar empirična opazovanja ali pričakovani učinki kažejo posebno vrsto ali cilj nevrotoksičnosti (2) (3). Preostale živali pa se lahko uporabijo tudi za rutinska patološka vrednotenja, opisana v metodi za študije s ponavljajočimi odmerki.

Vse vzorce tkiva, vstavljene v parafin, je treba barvati po splošnem postopku, na primer s hematoksilinom in eozinom (H&E), in izvesti mikroskopski pregled. Če se opazijo ali domnevajo znaki periferne nevropatije, je treba preiskati v plastiko vstavljene vzorce periferne živčnega tkiva. Klinični znaki lahko nakazujejo tudi dodatna mesta za preiskavo ali uporabo posebnih postopkov barvanja. Napotki o dodatnih mestih za preiskavo so v (3) (4). V pomoč pri dokazovanju posebnih vrst patoloških sprememb so lahko tudi ustrezne posebne barve (18).

Reprezentativne prereze osrednjega in periferne živčnega sistema je treba histološko pregledati (glej sklic 3, poglavje 5 in sklic 4, poglavje 50). Pregledana območja navadno vključujejo: velike možgane, osrednji del možganov (limbični sistem), skupaj s prerezom hipokampusa, medmožgane, male možgane, pons, medulo oblongato, oko z vidnim živcem in mrežnico, hrbtenjačo ob vratnem in ledvenem delu, spinalne ganglije, dorzalna in ventralna vlakna, proksimalni bedrni živec, proksimalni golenični živec (pri kolenu) in veje goleničnega živca v mečni mišici. Režine hrbtenjače in perifernih živcev vključujejo prečne ali diagonalne in vzdolžne prereze. Pozornost je treba posvetiti ožilju živčnega sistema. Pregledati je treba tudi vzorec skeletne mišice, zlasti mečne mišice. Posebno pozornost je treba posvetiti mestom s celično in vlaknasto strukturo in vzorcu v osrednjem in perifernem živčnem sistemu, za katere je znano, da jih nevrotoksikanti posebno prizadenejo.

Napotki o nevropatoloških spremembah, ki so tipična posledica izpostavljenosti toksičnim snovem, so v sklicih (3)(4). Priporoča se postopna preučitev vzorcev, pri kateri se s kontrolno skupino najprej primerjajo prerezi iz skupine z velikim odmerkom. Če se v vzorcih iz teh skupin ne opazi nobene nevropatološke spremembe, nadaljnja analiza ni potrebna. Če se v skupini z velikim odmerkom opazijo nevropatološke spremembe, je treba potem zaporedno preučiti in označiti vzorce iz vseh potencialno prizadetih tkiv iz skupin s srednjim in majhnim odmerkom.

Če se pri pregledu kakovosti najde kakršen koli dokaz o nevropatoloških spremembah, potem je treba drugi pregled opraviti na vseh območjih živčnega sistema, ki kaže te spremembe. Prereze iz vseh skupin odmerkov iz vsakega potencialno prizadetega območja je treba označiti in preučiti naključno, brez poznavanja oznake. Pogostost in resnost vsake lezije je treba zabeležiti. Ko so ocenjena vsa območja iz vseh skupin odmerkov, se lahko oznaka razčleni in opravi statistična analiza za ovrednotenje odnosov med odmerkom in odzivom. Opisati je treba primere različnih stopenj resnosti za vsako lezijo.

Nevropatološke ugotovitve je treba ovrednotiti v smislu vedenjskih opazovanj in meritev, pa tudi drugih podatkov iz prejšnjih in sočasnih študij sistemske toksičnosti preskusne snovi.

2. PODATKI**2.1 OBDELAVA REZULTATOV**

Predložiti je treba podatke za vsako posamezno žival. Nadalje je treba vse podatke prikazati v obliki tabele, iz katere so za vsako preskusno ali kontrolno skupino razvidni naslednji podatki: število živali na začetku preskusa in število živali, med preskusom najdenih mrtvih ali usmrčenih iz humanih razlogov, nato čas smrti oziroma humane usmrtitve, število živali, ki kažejo znake toksičnosti, opis opaženih znakov toksičnosti, vključno s časom, ko so toksični učinki prvič nastopili, njihovim trajanjem, vrsto in jakostjo, število živali s poškodbami, vključno z vrsto in resnostjo poškodb.

2.2 VREDNOTENJE IN RAZLAGA REZULTATOV

Ugotovitve študije je treba ovrednotiti glede na pojavnost, resnost in soodvisnost nevrovedenjskih in nevropatoloških učinkov (vključeni so nevrokemijski ali elektrofiziološki učinki, pa tudi dopolnilne preiskave) ter drugih opaženih škodljivih učinkov. Če je mogoče, je treba numerične podatke ovrednotiti s primerno splošno sprejeto statistično metodo. Statistične metode se izberejo med načrtovanjem študije.

3. POROČANJE**3.1 POROČILO O PRESKUSU**

Poročilo o preskusu mora vsebovati naslednje informacije:

Preskusna snov:

- fizikalno stanje (vključno z izomerizmom, čistostjo in fizikalno-kemijskimi lastnostmi),
- identifikacijske podatke,

Nosilec (po potrebi):

- utemeljitev izbire nosilca.

Preskusne živali:

- uporabljeno vrsto/sev,
- število, starost in spol živali,
- izvor, nastanitvene razmere, prilagoditev, hrano ipd.,
- maso posameznih živali na začetku preskusa.

Preskusni pogoji:

- podatke o sestavi preskusne snovi/pripravi hrane, doseženi koncentraciji, stabilnosti in homogenosti pripravka,
- specifikacijo uporabljenih odmerkov, vključno s podatki o nosilcu, količini in fizični obliki danega materiala,
- podatke o dajanju preskusne snovi,
- utemeljitev izbire velikosti odmerkov,
- utemeljitev načina in trajanja izpostavljenosti,
- preračunavanje koncentracije preskusne snovi v hrani/pitni vodi (ppm) v dejanski odmerek (mg/kg telesne mase/dan), če je primerno,
- podatke o kakovosti hrane in vode.

Opazovanje in preskusni postopki:

- podatke o dodelitvi živali iz vsake skupine v perfuzijske podskupine,
- podatke o sistemih točkovanja, vključno z merili in točkovalnimi lestvicami za vsako meritev v podrobnih kliničnih opazovanjih,
- podatke o funkcionalnih preskusih za sensorične reakcije na različne dražljaje (npr. akustične, vizualne in proprioceptivne); za ocenjevanje moči nožnega oprijema; za ocenjevanje motorične aktivnosti (vključno s podatki o avtomatiziranih sredstvih za odkrivanje aktivnosti); in drugih uporabljenih postopkih,
- podatke o oftalmoloških preiskavah in, če je primerno, hematoloških preiskavah in kliničnih biokemijskih preskusih z ustreznimi normalnimi vrednostmi,
- podatke za posebne nevrovedenjske, nevropatološke, nevrokemične ali elektrofiziološke postopke.

Rezultati:

- telesno maso/spremembe telesne mase, vključno s telesno maso ob usmrtnitvi,
- porabo hrane in porabo vode, kar je primerno,
- podatke o toksičnem učinkovanju glede na spol in velikost odmerka, vključno z znaki toksičnosti,
- vrsto, resnost in trajanje (čas začetka in poznejši potek) podrobnih kliničnih opazovanj (ali so reverzibilna ali ne),
- natančen opis vseh rezultatov funkcionalnega preskusa,
- ugotovitve obdukcije,
- podroben opis vseh nevrovedenjskih, nevropatoloških in nevrokemijskih ali elektrofizioloških ugotovitev, če so na voljo,
- podatke o absorpciji in presnovi, če so na voljo,
- statistično obdelavo rezultatov, po potrebi.

Razprava o rezultatih:

- informacije o odzivu na odmere,
- odnos katerih koli drugih toksičnih učinkov do zaključka o nevrotoksičnem potencialu preskusne kemikalije,
- vrednost brez opaznih škodljivih učinkov.

Zaključki:

- zaželeno je posebna izjava o celotni nevrotoksičnosti preskusne kemikalije.

4.

LITERATURA

- (1) OECD Guidance Document on Neurotoxicity Testing Strategies and Test Methods. OECD, Paris, V pripravi.
- (2) Test Guideline for a Developmental Neurotoxicity Study, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. V pripravi.
- (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 Nervomuscular 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. *Nevrobehav. 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. *Nevrotoxicol. Teratol.*, 13, 599–609.
- (10) Tilson, H.A., and Mitchell, C.L. eds. (1992). *Nevrotoxicology Target Organ Toxicology Series*. Raven Press, New York.
- (11) Chang, L.W., ed. (1995). *Principles of Nevrotoxicology*. 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. *Eurotoxicol. 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 Nevrotypic 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 Nevrotoxicology. V: Nervous System Toxicology. Mitchell, C.L. ed. Raven Press, New York, pp 299–335.
- (17) Johnson, B.L. (1980). Electrophysiological Methods in neurotoxicity Testing. V: Experimental and Clinical Nevrotoxicology. 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 Praticice of Histological Techniques. Chapter 17, Nevropathological Techniques. Lowe, James and Cox, Gordon eds. Churchill Livingstone.

Tabela 1

Najmanjše število živali, ki so potrebne na skupino, kadar se študija nevrotoksičnosti izvaja posebej ali v kombinaciji s študijami

	ŠTUDIJA NEVROTOKSIČNOSTI, IZVEDENA KOT:			
	Posebna študija	Kombinirana študija z 28-dnevno študijo	Kombinirana študija z 90-dnevno študijo	Kombinirana študija s študijo kronične toksičnosti
Skupno število živali na skupino	10 samcev in 10 samic	10 samcev in 10 samic	15 samcev in 15 samic	25 samcev in 25 samic
Število živali, izbranih za funkcionalno preskušanje, vključno s podrobnimi kliničnimi opazovanji	10 samcev in 10 samic	10 samcev in 10 samic	10 samcev in 10 samic	10 samcev in 10 samic
Število živali, izbranih za perfuzijo <i>in situ</i> in nevrohistopatologijo	5 samcev in 5 samic	5 samcev in 5 samic	5 samcev in 5 samic	5 samcev in 5 samic
Število živali, izbranih za opazovanja toksičnosti s ponavljajočimi odmerki/subkronično/kronično, hematologijo, klinično biokemijo, histopatologijo itd., kakor je navedeno v zadevnih <i>Smernicah</i>		5 samcev in 5 samic	10 samcev (+) in 10 samic (+)	20 samcev (+) in 20 samic (+)
Po potrebi dopolnilna opazovanja	5 samcev in 5 samic			

(+) Vključuje pet živali, izbranih za funkcionalno preskušanje in podrobna klinična opazovanja kot del študije nevrotoksičnosti.

Tabela 2

Pogostost kliničnih opazovanj in funkcionalnih preskusov

Vrsta opazovanja		Trajanje študije			
		Akutno	28 dni	90 dni	Kronično
Pri vseh živalih	Splošno zdravstveno stanje	dnevno	dnevno	dnevno	dnevno
	Smrtnost/ obolevnost	dvakrat dnevno	dvakrat dnevno	dvakrat dnevno	dvakrat dnevno
	Podrobna klinična opazovanja	— pred prvo izpostavljenostjo — v 8 urah po odmerjanju v pričakovanem času vrhunca učinka — 7. in 14. dan po odmerjanju	— pred prvo izpostavljenostjo — potem enkrat tedensko	— pred prvo izpostavljenostjo — enkrat v prvem ali drugem tednu izpostavljenosti — potem mesečno	— pred prvo izpostavljenostjo — enkrat na koncu prvega meseca izpostavljenosti — potem vsake tri mesece
Pri živalih, izbranih za funkcionalna opazovanja	Funkcionalni preskusi	— pred prvo izpostavljenostjo — v 8 urah po odmerjanju v pričakovanem času vrhunca učinka — 7. in 14. dan po odmerjanju	— pred prvo izpostavljenostjo — v četrtem tednu tretiranja čim bližje koncu obdobja izpostavljenosti	— pred prvo izpostavljenostjo — enkrat v prvem ali drugem tednu izpostavljenosti — potem mesečno	— pred prvo izpostavljenostjo — enkrat na koncu prvega meseca izpostavljenosti — potem vsake tri mesece

PRILOGA 2I

C.21 TALNI MIKROORGANIZMI: PRESKUS TRANSFORMACIJE DUŠIKA**1. METODA**

Ta preskusna metoda ustreza metodi OECD TG 216 (2000).

1.1 UVOD

Ta preskusna metoda opisuje laboratorijsko metodo, namenjeno raziskovanju dolgoročnih učinkov kemikalij po enkratni izpostavljenosti na dejavnost talnih mikroorganizmov pri transformaciji dušika. Preskus načeloma temelji na priporočilih Evropske in sredozemske organizacije za varstvo rastlin (1). Vendar so bile upoštevane tudi druge smernice, na primer smernice Nemškega zveznega zavoda za biologijo (2), Ameriške agencije za varstvo okolja (3) SETAC (4) in Mednarodne organizacije za standardizacijo (5). Na delavnici OECD o izbiri tal/usedline, ki je bila leta 1995 v Belgiratu v Italiji (6), je bil dosežen dogovor o številu in vrstah tal za uporabo v tem preskusu. Priporočila za odvzemanje, obravnavanje in shranjevanje vzorcev tal temeljijo na napotkih ISO (7) in priporočilih delavnice iz Belgirata. Pri ocenjevanju in vrednotenju toksičnih lastnosti preskusnih snovi, je lahko potrebno določanje učinkov na mikrobno dejavnost v tleh, npr. kadar so potrebni podatki o potencialnih stranskih učinkih izdelkov za zaščito pridelka na talno mikrofloro ali kadar se pričakuje izpostavljenost mikroorganizmov kemikalijam, ki niso izdelki za zaščito pridelka. Preskus transformacije dušika se izvaja za določitev učinkov teh kemikalij na talno mikrofloro. Če se preskušajo agrokemikalije (npr. izdelki za zaščito pridelka, gnojila, gozdarske kemikalije), se izvedejo preskusi transformacije dušika in transformacije ogljika. Če se preskušajo kemikalije, ki niso agrokemikalije, zadošča preskus transformacije dušika. Če pa spadajo vrednosti preskusa transformacije dušika E_{50} za take kemikalije v izbor nitrifikacijskih inhibitorjev, ki so na voljo na tržišču (npr. nitrapirin), se lahko za pridobitev dodatnih informacij izvede preskus transformacije ogljika.

Tla so sestavljena iz živih in neživih sestavin, ki obstajajo v sestavljenih in heterogenih zmeseh. Mikroorganizmi imajo pomembno vlogo pri razgradnji in transformaciji organskih snovi v rodovitnih tleh in številne vrste prispevajo k različnim vidikom rodovitnosti tal. Vsaka dolgoročna motnja teh biokemičnih procesov lahko potencialno vpliva na kroženje hranilnih snovi, to pa lahko spremeni rodovitnost tal. Transformacija ogljika in dušika se pojavlja v vseh rodovitnih vrstah tal. Čeprav se mikrobne združbe, ki so odgovorne za te procese, razlikujejo od ene do druge vrste tal, so poti transformacije v bistvu enake.

Ta opisana preskusna metoda je namenjena odkrivanju dolgoročnih škodljivih učinkov snovi na proces transformacije dušika v aerobnih površinskih vrstah tal. Preskusna metoda omogoča tudi oceno učinkov snovi na transformacijo ogljika s talno mikrofloro. Nastajanje nitrata sledi razgradnji vezi med ogljikom in dušikom. Zato je, če so v tretiranih in kontrolnih tleh ugotovljene enake stopnje nastajanja nitrata, velika verjetnost, da so glavne poti razgradnje ogljika nedotaknjene in delujejo. Substrat, izbran za preskušanje (zdrob iz lucerne v prahu), ima ugodno razmerje ogljik-dušik (navadno med 12/1 in 16/1). Zato se pomanjkanje ogljika med preskusom zmanjša in če so mikrobne združbe zaradi kemikalije poškodovane, se lahko obnovijo v 100 dneh.

Preskusi, na katerih je bila razvita ta preskusna metoda, so bili prvenstveno namenjeni za snovi, pri katerih je mogoče predvideti količino, ki bo prišla v tla. Tak primer so izdelki za zaščito pridelka, pri katerih je stopnja uporabe na področju znana. Pri agrokemikalijah zadošča preskušanje dveh odmerkov, ki ustrežata pričakovani ali napovedani stopnji uporabe. Agrokemikalije se lahko preskušajo kot aktivne sestavine (a.i.) ali kot formulirani pripravki. Vendar preskus ni omejen na agrokemikalije. S spreminjanjem obojega, količine preskusne snovi, ki se uporabi v tleh, in načina vrednotenja podatkov, se lahko preskus uporabi tudi za kemikalije, pri katerih ni znana količina, ki naj bi prišla v tla. Tako se s kemikalijami, ki niso agrokemikalije, določijo učinki serije koncentracij pri transformaciji dušika. Podatki iz teh preskusov se uporabijo za pripravo krivulje odziva na odmere in izračun vrednosti EC_x , kjer je x opredeljen % učinka.

1.2 OPREDELITVE POJMOV

Transformacija dušika: je dokončna razgradnja organske snovi, ki vsebuje dušik, z mikroorganizmi preko procesa amonifikacije in nitrifikacije do anorganskega končnega produkta nitrata.

EC_x (efektivna koncentracija): je koncentracija preskusne snovi v tleh, ki daje x-odstotno inhibicijo transformacije dušika v nitrat.

EC₅₀ (srednja efektivna koncentracija): je koncentracija preskusne snovi v tleh, ki daje 50-odstotno (50 %) inhibicijo transformacije dušika v nitrat.

1.3 REFERENČNE SNOVI

Jih ni.

1.4 PRINCIP PRESKUSNE METODE

Presejana tla se dopolnijo z rastlinskim zdrobom v prahu in bodisi tretirajo s preskusno snovjo ali pustijo netretirana (kontrolna). Če se preskušajo agrokemikalije, se priporoča najmanj dve preskusni koncentraciji, izbereta pa se glede na največjo pričakovano koncentracijo na področju. Po 0, 7, 14 dnevih in 28 dnevih inkubacije se z ustreznim topilom ekstrahira vzorce tretiranih in kontrolnih tal in določi količina nitrata v ekstraktih. Stopnja nastajanja nitrata v tretiranih vzorcih se primerja s stopnjo v kontrolnih vzorcih in izračuna odstotek odklona tretiranih od kontrolnih. Vsi preskusi trajajo najmanj 28 dni. Če so 28. dan razlike med tretiranimi in netretiranimi tlemi enake ali večje od 25 %, se merjenje nadaljuje do največ 100 dni. Če se preskušajo kemikalije, ki niso agrokemikalije, se v vzorce tal doda serija koncentracij preskusne snovi in po 28 dnevih inkubacije se izmerijo količine nitrata, ki nastane v tretiranih in kontrolnih vzorcih. Z regresijskim modelom se analizirajo rezultati preskusov z več koncentracijami in izračunajo vrednosti EC_x (to je EC₅₀, EC₂₅ in/ali EC₁₀). Glej opredelitve pojmov.

1.5 VELJAVNOST PRESKUSA

Vrednotenje rezultatov preskusa z agrokemikalijami temelji na razmeroma majhnih razlikah (povprečna vrednost ± 25 %) med koncentracijami nitrata v kontrolnih in tretiranih vzorcih tal, tako da lahko velike razlike v kontrolah vodijo v napačne rezultate. Zato morajo biti razlike med ponovljenimi kontrolnimi vzorci manjše od ± 15 %.

1.6 OPIS PRESKUSNE METODE

1.6.1 Naprave

Za preskuse se uporabljajo posode iz kemijsko inertnega materiala. Imeti morajo ustrezno prostornino v skladu s postopkom, ki se uporablja za inkubacijo tal, se pravi za inkubacijo v razsutem stanju ali kot serija posameznih vzorcev tal (glej oddelek 1.7.1.2). Paziti je treba, da je med preskusom izguba vode čim manjša in da se omogoči izmenjava plinov (npr. posode za preskus so lahko pokrite s perforirano polietilensko folijo). Kadar se preskušajo hlapne snovi, je treba uporabiti zatesnjene, nepredušno zaprte posode. Te naj bodo take velikosti, da je približno ena četrtnina prostornine napolnjena z vzorcem tal.

Uporablja se standardna laboratorijska oprema, ki vključuje:

- napravo za stresanje: mehanski mešalnik ali enakovredno opremo,
- centrifugo (3 000 g) ali napravo za filtriranje (z uporabo filtrirnega papirja, ki ne vsebuje nitrata),
- instrument za analizo nitrata z ustrezno občutljivostjo in ponovljivostjo.

1.6.2 Izbira in število tal

Uporabljajo se samo ena tla. Priporočene lastnosti tal so:

- vsebnost peska: ne manj kakor 50 % in ne več kakor 75 %,
- pH: 5,5–7,5,
- vsebnost organskega ogljika: 0,5–1,5 %,
- mikrobno biomaso je treba izmeriti (8) (9) in njena vsebnost ogljika naj bo vsaj 1 % skupnega organskega ogljika tal.

V večini primerov predstavljajo tla s temi lastnostmi najslabše možno stanje, ker je adsorpcija preskusne kemikalije najmanjša in razpoložljivost za mikrofloro največja. Zato navadno niso potrebni preskusi z drugimi vrstami tal. Kljub temu je lahko v nekaterih primerih, npr. kadar je glavni del pričakovane uporabe preskusne snovi v posebnih tleh, na primer kislih gozdnih, ali pri elektrostatično nabitih kemikalijah, potrebna uporaba dodatnih tal.

1.6.3 Odvzemanje in shranjevanje vzorcev tal

1.6.3.1 Odvzemanje

Na voljo morajo biti podrobne informacije o preteklosti mesta vzorčenja, kjer se odvzemajo tla za preskus. Podrobnosti vključujejo točno lokacijo, pokritost z vegetacijo, datume uporabe izdelkov za zaščito pridelka, uporabo organskih in anorganskih gnojil, dodatke bioloških materialov ali naključno kontaminacijo. Mesto, izbrano za odvzemanje tal, naj omogoča dolgotrajno uporabo. Primerni so trajni pašniki, polja z letnimi posevki žit (razen koruze) ali gosto posejanim zelenim gnojilom. Izbrano mesto vzorčenja najmanj eno leto pred jemanjem vzorcev ne sme biti tretirano z izdelki za zaščito pridelka. Tudi organska gnojila se ne smejo uporabljati najmanj šest mesecev. Sprejemljiva je samo uporaba mineralnega gnojila, kadar je v skladu z zahtevami posevka, vzorcev tal pa se ne sme vzeti še najmanj tri mesece po uporabi gnojila. Uporabi tal, tretiranih z gnojili, ki imajo znane biocidne učinke (npr. kalcijev cianamid), se je treba izogibati.

Vzorčenju se je treba izogibati med dolgimi obdobji (daljšimi od 30 dni) suše ali poplave in takoj po njih. Pri zoranih tleh se vzorci jemljejo iz globine od 0 do 20 cm globine. Pri travščih (pašnikih) ali drugih tleh, ki dolgo niso preorana (najmanj eno sezono), je največja globina vzorčenja lahko malo več kakor 20 cm (npr. do 25 cm).

Vzorci tal je treba prenašati v posodah in v temperaturnih razmerah, ki zagotavljajo, da se prvotne lastnosti tal bistveno ne spremenijo.

1.6.3.2 Shranjevanje

Najbolje je uporabiti tla, na sveže odvzeta na terenu. Če se shranjevanju v laboratoriju ne da izogniti, se lahko vzorci tal shranjujejo največ tri mesece v temi pri 4 ± 2 °C. Med shranjevanjem tal morajo biti zagotovljeni aerobni pogoji. Če se tla odvzemajo na območjih, ki so zamrznjena najmanj tri mesece na leto, je treba razmisliti o shranitvi za šest mesecev pri -18 °C do -22 °C. Mikrobna biomasa shranjenih tal se izmeri pred vsakim poskusom in ogljika v biomasah mora biti najmanj 1 % skupne vsebnosti organskega ogljika v tleh (glej oddelek 1.6.2).

1.6.4 **Ravnanje s tlemi in priprava na preskus**

1.6.4.1 *Predhodna inkubacija*

Če so bila tla shranjena (glej oddelek 1.6.3.2), se priporoča predhodna inkubacija za čas od 2 do 28 dni. Temperatura in vsebnost vlage tal med predhodno inkubacijo naj bosta podobni kakor med preskusom (glej oddelek 1.6.4.2 in 1.7.1.3).

1.6.4.2 *Fizikalno-kemijske lastnosti*

Iz tal se ročno odstranijo večji objekti (npr. kamni, deli rastlin itd.), nato se vlažno presejejo brez odvečnega sušenja na velikost delcev, ki so manjši ali enaki 2 mm. Vsebnost vlage v vzorcu tal je treba prilagoditi z destilirano ali deionizirano vodo na vrednost med 40 % in 60 % največje zmogljivosti zadrževanja vode.

1.6.4.3 *Dopolnitev z organskim substratom*

Tla je treba dopolniti z ustreznim organskim substratom, npr. zdrobom iz travnato zelene lucerne v prahu (glavna sestavina: *Medicago sativa*) v razmerju C/N med 12/1 in 16/1. Priporočeno razmerje lucerna/tla je 5 g lucerne na kilogram tal (suha teža).

1.6.5 **Priprava preskusne snovi za aplikacijo na tla**

Preskusna snov se normalno uporablja z nosilec. Nosilec je lahko voda (za snovi, topne v vodi) ali inertna trdna snov, kot je droben kremenov pesek (velikost delcev: 0,1–0,5 mm). Tekočih nosilcev, ki niso voda (npr. organska topila, kot sta aceton, kloroform), se je treba izogibati, ker lahko škodijo mikroflori. Če se kot nosilec uporablja pesek, se lahko prelije s preskusno snovjo, raztopljeno ali suspendirano v ustreznem topilu. V takih primerih je treba topilo pred mešanjem s tlemi odstraniti z izhlapevanjem. Za optimalno razporeditev preskusne snovi v tleh, se priporoča razmerje 10 g peska na kilogram tal (suhe teže). Kontrolni vzorci se tretirajo z enakovredno količino vode in/ali samo s kremenovim peskom.

Pri preskušanju hlapnih kemikalij se je treba, kolikor je mogoče, izogniti izgubam in poskusiti zagotoviti homogeno porazdelitev v tleh (npr. preskusno snov je treba vbrizgati v tla na več mestih).

1.6.6 **Preskusne koncentracije**

Če se preskušajo agrokemikalije, je treba uporabiti najmanj dve koncentraciji. Nižja koncentracija mora odražati najmanj največjo količino, za katero se pričakuje, da bi jo tla dosegla v praktičnih razmerah, višja koncentracija pa naj bo mnogokratnik nižje. Koncentracije preskusne snovi, dodane v tla, se izračunajo ob predpostavki enotne vključitve v globino 5 cm in gostote tal v razsutem stanju 1,5. Za agrokemikalije, ki se aplicirajo neposredno na tla ali za kemikalije, pri katerih je mogoče napovedati količino, ki pride v tla, so priporočene preskusne koncentracije največje predvidene koncentracije v okolju (PKO) in petkratniki te koncentracije. Snovi, za katere se pričakuje, da bodo v eni sezoni večkrat aplicirane na tla, je treba preskusiti pri koncentracijah, dobljenih z množenjem PKO z največjim pričakovanim številom aplikacij. Vendar zgornja preskušena koncentracija ne sme presegati desetkratnika največje posamične stopnje aplikacije. Če se preskušajo kemikalije, ki niso agrokemikalije, se uporabi geometrična serija najmanj petih koncentracij. Preskušene koncentracije naj zajemajo razpon, ki je potreben za določitev vrednosti EC_x.

1.7 IZVEDBA PRESKUSA**1.7.1 Pogoji izpostavljenosti****1.7.1.1 Tretiranje in kontrola**

Če se preskušajo agrokemikalije, se tla razdelijo v tri dele enake teže. Dva dela se zmešata z nosilcem, ki vsebuje proizvod, tretji pa se zmeša z nosilcem brez proizvoda (kontrola). Priporočajo se najmanj tri ponovitve s tretiranimi in netretiranimi tlemi. Če se preskušajo kemikalije, ki niso agrokemikalije, se tla razdelijo v šest delov enake teže. Pet vzorcev se zmeša z nosilcem, ki vsebuje preskusno snov, in šesti vzorec se zmeša z nosilcem brez kemikalije. Priporočajo se po tri ponovitve za tretirane vzorce in kontrolo. Paziti je treba, da se zagotovi homogeno razporeditev preskusne snovi v tretiranih vzorcih tal. Med mešanjem se je treba izogibati stiskanju tal in nastajanju kep.

1.7.1.2 Inkubacija vzorcev tal

Inkubacija vzorcev tal se lahko izvede na dva načina: kot vzorci tretiranih in netretiranih tal v razsutem stanju ali kot serija posameznih podvzorcev vsakih tretiranih in netretiranih tal enake velikosti. Vendar pa se lahko, kadar se preskušajo hlapne snovi, preskus izvede samo s serijo posameznih podvzorcev tal. Kadar se tla inkubirajo v razsutem stanju, se pripravijo velike količine tretiranih in netretiranih tal, podvzorci za analizo pa se jemljejo po potrebi med preskusom. Količina, ki se na začetku pripravi za vsako tretiranje in kontrolo, je odvisna od velikosti podvzorcev, števila za analizo uporabljenih ponovitev in pričakovanega največjega števila ponovitev vzorčenja. Tla, inkubirana v razsutem stanju, je treba pred podvzorčenjem temeljito premešati. Kadar se tla inkubirajo kot serija posameznih vzorcev tal, se vsak vzorec tretiranih in netretiranih tal v razsutem stanju razdeli na zahtevano število podvzorcev in ti se uporabljajo po potrebi. Pri preskusih, kjer se lahko pričakuje več kakor dve vzorčnji, je treba pripraviti dovolj vzorcev, ob upoštevanju vseh ponovitev in vseh vzorčenj. Najmanj tri ponovitve vzorcev tal za preskus je treba inkubirati v aerobnih pogojih (glej oddelek 1.7.1.1). Pri vseh preskusih je treba uporabljati ustrezne posode z dovolj velikim volumnom nad vzorcem, da se prepreči razvoj anaerobnih pogojev. Vendar pa se lahko, kadar se preskušajo hlapne snovi, preskus izvede samo s serijo posameznih podvzorcev tal.

1.7.1.3 Preskusni pogoji in trajanje

Preskus se izvaja v temi pri sobni temperaturi 20 ± 2 °C. Vsebnost vlage v vzorcih tal se med preskusom vzdržuje med 40 % in 60 % največje zmogljivosti zadrževanja vode v tleh (glej oddelek 1.6.4.2) v razponu ± 5 %. Po potrebi se lahko doda destilirana, deionizirana voda.

Najkrajše trajanje preskusov je 28 dni. Če se preskušajo agrokemikalije, se primerjajo stopnje nastajanja nitrata v tretiranih in kontrolnih vzorcih. Če se te na 28. dan razlikujejo za več kakor 25 %, se preskus nadaljuje, dokler ni dosežena razlika, ki je enaka ali manjša od 25 % ali do največ 100 dni, kar je prej. Pri kemikalijah, ki niso agrokemikalije, se preskus prekine po 28 dneh. Na 28. dan se določijo količine nitrata v vzorcih tretiranih in kontrolnih tal in izračunajo vrednosti EC_x .

1.7.2 Vzorčenje in analiza tal**1.7.2.1 Načrt za vzorčenje tal**

Če se preskušajo agrokemikalije, se vzorci tal 0., 7., 14. in 28. dan analizirajo na nitrat. Če se zahteva podaljšan preskus, je treba nadaljnje meritve opraviti v 14-dnevnih presledkih po 28. dnevu.

Če se preskušajo kemikalije, ki niso agrokemikalije, se uporabi najmanj pet preskusnih koncentracij, vzorci tal pa se analizirajo na nitrat na začetku (dan 0) in na koncu obdobja izpostavljenosti (28 dni). Če se zdi potrebno, se lahko doda še vmesno merjenje, npr. 7. dan. Podatki, dobljeni na 28. dan, se uporabljajo za določitev vrednosti EC_x za kemikalijo. Po želji se lahko podatki o kontrolnih vzorcih iz dneva 0 uporabijo za poročanje o začetni količini nitrata v tleh.

1.7.2.2 Analiza vzorcev tal

Količina nitrata, ki nastane v vsaki tretirani in kontrolni ponovitvi, se določi ob vsakem vzorčenju. Nitrat se ekstrahira iz tal s stresanjem vzorcev z ustreznim ekstrakcijskim topilom, npr. z 0,1 M raztopino kalijevega klorida. Priporoča se razmerje 5 ml raztopine KCl na gram suhe teže tal. Da bi optimizirali ekstrakcijo, posode, v katerih so vzorci tal in ekstrakcijska raztopina, ne smejo biti več kakor do polovice polne. Mešanice se 60 minut stresajo s 150 obrati na minuto. Zmesi se centrifugirajo ali filtrirajo in tekoče faze se analizirajo na nitrat. Tekoči ekstrakti brez delcev se lahko pred analizo shranijo pri minus $20 \pm 5^\circ\text{C}$ za čas do šest mesecev.

2. PODATKI

2.1 OBDELAVA REZULTATOV

Če so preskusi izvedeni z agrokemikalijami, je treba zabeležiti količino nitrata, nastalega v vsaki ponovitvi vzorca tal, in podati povprečne vrednosti vseh ponovitev v tabelarični obliki. Stopnje transformacije dušika se ovrednotijo z ustreznimi in splošno sprejetimi statističnimi metodami (npr. F-preskus, 5 % raven pomembnosti). Količine nastalega nitrata so izražene v mg nitrata/kg suhe teže tal/dan. Stopnja nastajanja nitrata pri vsakem tretiranju se primerja s kontrolo in izračuna odstotek odstopanja od kontrole.

Če so preskusi izvedeni s kemikalijami, ki niso agrokemikalije, se določi količina nitrata, ki nastane v vsaki ponovitvi in pripravi krivulja odziva na odmerek za oceno vrednosti EC_x . Količine nitrata (to je mg nitrata/kg suhe teže tal), ugotovljene v tretiranih vzorcih po 28 dneh se primerjajo s količinami, ugotovljenimi v kontroli. Iz teh podatkov se izračuna % vrednosti inhibicije za vsak preskus koncentracije. Ti odstotki se potem glede na koncentracijo in statistične postopke uporabijo za izračun vrednosti EC_x . Intervali zaupanja ($p = 0,95$) za izračunane EC_x so določeni tudi z uporabo standardnih postopkov (10) (11) (12).

Preskusne snovi, ki vsebujejo velike količine dušika, lahko prispevajo h količinam nitrata, ki nastanejo med preskusom. Če se te snovi preskusijo pri visoki koncentraciji (npr. kemikalije, za katere se pričakuje, da bodo uporabljene v ponovljenih aplikacijah), je v preskus treba vključiti ustrezne kontrole (to je tla plus preskusno snov, vendar brez rastlinskega zdroba). Podatki iz teh kontrol se morajo upoštevati pri izračunih EC_x .

2.2 RAZLAGA REZULTATOV

Kadar se ocenjujejo rezultati iz preskusov z agrokemikalijami in je razlika med stopnjami nastalih nitratov med nižjim tretiranjem (to je največjo predvideno koncentracijo) in kontrolo pri katerem koli vzorčenju po 28. dnevu enaka ali manjša od 25 %, se lahko oceni, da proizvod nima dolgoročnega vpliva na transformacijo dušika v tleh. Kadar se vrednotijo rezultati iz preskusov s kemikalijami, ki niso agrokemikalije, se uporabijo vrednosti EC_{50} , EC_{25} in/ali EC_{10} .

3. POROČANJE

Poročilo o preskusu mora vsebovati naslednje informacije:

Popolna identifikacija uporabljenih tal, vključno z:

- geografsko oznako mesta (zemljepisno širino, zemljepisno dolžino),
- informacijami o preteklosti mesta preskusa (pokritost z vegetacijo, uporaba izdelkov za zaščito pridelkov, uporaba gnojil, naključna kontaminacija itd.),
- vrsto rabe (npr. kmetijsko zemljišče, gozd itd.),
- globino vzorčenja (cm),
- vsebnostjo peska/mulja/gline (% suhe teže),
- pH (v vodi),
- organsko vsebnostjo ogljika (% suhe teže),
- vsebnostjo dušika (% suhe teže),
- začetno koncentracijo nitrata (mg nitrata/kg suhe teže),
- kationsko izmenjalno kapaciteto (mmol/kg),
- mikrobnio biomaso glede na odstotke skupnega organskega ogljika,
- sklici na metode, uporabljene za določanje posameznih parametrov,
- vsemi informacijami v zvezi z odvzemanjem in shranjevanjem vzorcev tal,
- podrobnostmi o predhodni inkubaciji tal, če je bila.

Preskusna snov:

- fizikalno stanje in ustrezne fizikalno-kemijske lastnosti,
- kemijske identifikacijske podatke, kadar je ustrezno, vključno s strukturno formulo, čistostjo (odstotek aktivne sestavine v izdelkih za zaščito pridelka), vsebnostjo dušika.

Substrat:

- vir substrata,
- sestavo (zdrob iz lucerne, zdrob iz travnato zelene lucerne),
- vsebnost ogljika, dušika (% suhe teže),
- velikost presejanih delcev (mm).

Preskusni pogoji:

- podatke o dopolnitvi tal z organskim substratom,
- število koncentracij uporabljene preskusne kemikalije in, kadar je primerno, utemeljitev izbranih koncentracij,
- podatke o aplikaciji preskusne snovi na tla,
- inkubacijsko temperaturo,
- vsebnost vlage v tleh na začetku preskusa in med njim,
- uporabljeno metodo inkubacije tal (v razsutem stanju ali kot serija posameznih podvzorcev),
- število ponovitev,
- število vzorčenj,
- uporabljeno metodo za ekstrakcijo nitrata iz tal.

Rezultati:

- analitični postopek in opremo, uporabljeno za analizo nitrata,
- tabelarične podatke, vključno s posameznimi in srednjimi vrednostmi meritev nitrata,
- razliko med ponovitvami s tretiranimi in kontrolnimi vzorci,
- razlage popravkov izračunov, če je ustrezno,
- odstotek razlik v stopnjah nastajanja nitrata pri vsakem vzorčenju ali, če je primerno, vrednost EC_{50} s 95-odstotno mejo zaupanja, drugo EC_x (EC_{25} ali EC_{10}) z intervalom zaupanja in graf krivulje odziva na odmere,
- statistično obdelavo rezultatov,
- vse informacije in opažanja, koristne za razlago rezultatov preskusa.

4. **LITERATURA**

- (1) EPPO (1994). Decision-Making Scheme for the Environmental Risk Assessment of Plant Protection Chemicals. Poglavlje 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, Italy, 18–20 January 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 TALNI MIKROORGANIZMI: PRESKUS TRANSFORMACIJE OGLJIKA**1. METODA**

Ta metoda ustreza metodi OECD TG 217 (2000).

1.1 UVOD

Ta preskusna metoda opisuje laboratorijsko metodo, namenjeno raziskovanju potencialnih dolgoročnih učinkov enkratne izpostavljenosti izdelkov za zaščito pridelka in morebitnih drugih kemikalij na dejavnost talnih mikroorganizmov pri transformaciji ogljika. Preskus načeloma temelji na priporočilih Evropske in sredozemske organizacije za varstvo rastlin (1). Vendar so bile upoštevane tudi druge smernice, na primer smernice Nemškega zveznega zavoda za biologijo (2), Ameriške agencije za varstvo okolja (3) in SETAC (4). Na delavnici OECD o izbiri tal/usedline, ki je bila leta 1995 v Belgiratu v Italiji (5), je bil dosežen dogovor o številu in vrstah tal za uporabo v tem preskusu. Priporočila za odvzemanje, obravnavanje in shranjevanje vzorcev tal temeljijo na napotkih ISO (6) in priporočilih delavnice iz Belgirata.

Pri ocenjevanju in vrednotenju toksičnih lastnosti preskusnih snovi, je lahko potrebno določanje učinkov na mikrobo dejavnost v tleh, npr. kadar so potrebni podatki o potencialnih stranskih učinkih izdelkov za zaščito pridelka na talno mikrofloro ali kadar se pričakuje izpostavljenost mikroorganizmov kemikalijam, ki niso izdelki za zaščito pridelka. Preskus transformacije ogljika se izvaja za določitev učinkov teh kemikalij na talno mikrofloro. Če se preskušajo agrokemikalije (npr. izdelki za zaščito pridelka, gnojila, gozdarske kemikalije), se izvedejo preskusi transformacije ogljika in transformacije dušika. Če se preskušajo kemikalije, ki niso agrokemikalije, zadošča preskus transformacije dušika. Če pa spadajo vrednosti preskusa transformacije dušika E_{50} za take kemikalije v izbor nitrifikacijskih inhibitorjev, ki so na voljo na tržišču (npr. nitrapiirin), se lahko preskus transformacije ogljika izvede za pridobitev dodatnih informacij.

Tla so sestavljena iz živih in neživih sestavin, ki obstajajo v sestavljenih in heterogenih zmeseh. Mikroorganizmi imajo pomembno vlogo pri razgradnji in transformaciji organskih snovi v rodovitnih tleh in številne vrste prispevajo k različnim vidikom rodovitnosti tal. Vsaka dolgoročna motnja teh biokemičnih procesov lahko potencialno vpliva na kroženje hranilnih snovi, to pa lahko spremeni rodovitnost tal. Transformacija ogljika in dušika se pojavlja v vseh rodovitnih vrstah tal. Čeprav se mikrobne združbe, ki so odgovorne za te procese, razlikujejo od ene do druge vrste tal, so poti transformacije v bistvu enake.

Ta preskusna metoda je namenjena odkrivanju dolgoročnih škodljivih učinkov snovi na proces transformacije ogljika v aerobnih površinskih vrstah tal. Preskus je občutljiv na spremembe velikosti in dejavnosti mikrobnih združb, ki so odgovorne za transformacijo ogljika, ker so te združbe odvisne od poudarjene kemikalije in pomanjkanja ogljika. Uporabijo se peščena tla z malo organskih snovi. Ta tla se tretirajo s preskusno snovjo in inkubirajo v pogojih, ki omogočajo hitro mikrobiološko presnovo. V teh pogojih se viri razpoložljivega ogljika v tleh hitro praznijo. To povzroča pomanjkanje ogljika, ki ubija mikrobne celice in povzroča mrtvilo in/ali sporulacijo. Če teče preskus več kakor 28 dni, se lahko vsota teh reakcij izmeri v kontrolah (netretiranih tleh) kot progresivna izguba presnovno aktivne mikrobne biomase (7). Če je biomasa v tleh s poudarjenim ogljikom v teh pogojih preskusa prizadeta zaradi navzočnosti kemikalije, se morda ne vrne na enako raven kot kontrola. Zato motnje, ki jih povzroči preskusna snov kadar koli med preskusom, pogosto trajajo do konca preskusa.

Preskusi, na katerih je bila razvita ta preskusna metoda, so bili prvenstveno namenjeni za snovi, pri katerih je mogoče predvideti količino, ki bo prišla v tla. Tak primer so izdelki za zaščito pridelka, pri katerih je stopnja uporabe na področju znana. Pri agrokemikalijah zadošča preskušanje dveh odmerkov, ki ustrežata pričakovani ali napovedani stopnji uporabe. Agrokemikalije se lahko preskušajo kot aktivne sestavine (a.i.) ali kot formulirani pripravki. Vendar preskus ni omejen na kemikalije s predvidenimi koncentracijami v okolju. S spreminjanjem obojega, količine preskusne snovi, ki se uporabi v tleh, in načina vrednotenja podatkov, se lahko preskus uporabi tudi za kemikalije, pri katerih ni znana količina, ki naj bi prišla v tla. Tako se s kemikalijami, ki niso agrokemikalije, določijo učinki serije koncentracij pri transformaciji ogljika. Podatki iz teh preskusov se uporabijo za pripravo krivulje odziva na odmere in izračun vrednosti EC_x , kjer je x opredeljen % učinka.

1.2 OPREDELITVE POJMOV

Transformacija ogljika: je razgradnja organske snovi z mikroorganizmi, pri kateri nastane anorganski končni produkt ogljikov dioksid.

EC_x (efektivna koncentracija): je koncentracija preskusne snovi v tleh, ki daje x -odstotno inhibicijo transformacije ogljika v ogljikov dioksid.

EC_{50} (srednja efektivna koncentracija): je koncentracija preskusne snovi v tleh, ki daje 50-odstotno inhibicijo transformacije ogljika v ogljikov dioksid.

1.3 REFERENČNE SNOVI

Jih ni.

1.4 PRINCIP PRESKUSNE METODE

Presejana tla se bodisi tretirajo s preskusno snovjo ali pustijo netretirana (kontrolna). Če se preskušajo agrokemikalije, se priporoča najmanj dve preskusni koncentraciji, izbereta pa se glede na največjo pričakovano koncentracijo na področju. Po 0, 7, 14 dnevih in 28 dnevih inkubacije se tretirane in kontrolne vzorce tal pomeša z glukozo, stopnje respiracije, ki jo povzroči glukoza, pa se merijo 12 zaporednih ur. Stopnje respiracije so izražene kot sproščeni ogljikov dioksid (mg ogljikovega dioksida/kg suhih tal/uro) ali kot porabljeni kisik (mg kisika/kg tal/uro). Povprečna stopnja respiracije v vzorcih tretiranih tal se primerja s stopnjo v kontrolni in se izračuna odstotek odstopanja tretiranih tal od kontrolnih. Vsi preskusi trajajo najmanj 28 dni. Če so 28. dan razlike med tretiranimi in netretiranimi tlemi enake ali večje od 25 %, se merjenje v 14-dnevnih presledkih nadaljuje do največ 100 dni. Če se preskušajo kemikalije, ki niso agrokemikalije, se v vzorce tal doda serija koncentracij preskusne snovi in po 28 dnevih se izmerijo stopnje respiracije, ki jih povzroči glukoza (to je povprečna količina nastalega ogljikovega dioksida ali porabljenega kisika). Z regresijskim modelom se analizirajo rezultati preskusov s serijo koncentracij in izračunajo vrednosti EC_x (to je EC_{50} , EC_{25} in/ali EC_{10}). Glej opredelitve pojmov.

1.5 VELJAVNOST PRESKUSA

Vrednotenje rezultatov preskusa z agrokemikalijami temelji na razmeroma majhnih razlikah (povprečna vrednost ± 25 %) med sproščenim ogljikovim dioksidom in porabljenim kisikom v kontrolnih in tretiranih vzorcih tal, tako da lahko velike razlike v kontrolah vodijo v napačne rezultate. Zato morajo biti razlike med ponovljenimi kontrolnimi vzorci manjše od ± 15 %.

1.6 OPIS PRESKUSNE METODE**1.6.1 Naprave**

Za preskuse se uporabljajo posode iz kemijsko inertnega materiala. Imeti morajo ustrezno prostornino v skladu s postopkom, ki se uporablja za inkubacijo tal, se pravi za inkubacijo v razsutem stanju ali kot serija posameznih vzorcev tal (glej oddelek 1.7.1.2). Paziti je treba, da je med preskusom izguba vode čim manjša in da se omogoči izmenjava plinov (npr. posode za preskus so lahko pokrite s perforirano polietilensko folijo). Kadar se preskušajo hlapne snovi, je treba uporabiti zatesnjene, nepredušno zaprte posode. Te naj bodo take velikosti, da je približno ena četrtnina prostornine napolnjena z vzorcem tal.

Za določitev respiracije, ki jo povzroči glukoza, so potrebni inkubacijski sistemi in instrumenti za merjenje produkcije ogljikovega dioksida ali porabe kisika. Primeri takih sistemov in instrumentov so v literaturi (8) (9) (10) (11).

1.6.2 Izbira in število tal

Uporabljajo se samo ena tla. Priporočene lastnosti tal so:

- vsebnost peska: ne manj kakor 50 % in ne več kakor 75 %,
- pH: 5,5–7,5,
- vsebnost organskega ogljika: 0,5–1,5 %,
- mikrobno biomaso je treba izmeriti (12) (13) in njena vsebnost ogljika naj bo vsaj 1 % skupnega organskega ogljika tal.

V večini primerov predstavljajo tla s temi lastnostmi najslabše možno stanje, ker je adsorpcija preskusne kemikalije najmanjša in razpoložljivost za mikrofloro največja. Zato navadno niso potrebni preskusi z drugimi vrstami tal. Kljub temu je lahko v nekaterih primerih, npr. kadar je glavni del pričakovane uporabe preskusne snovi v posebnih tleh, na primer kislis gozdnih tleh, ali pri elektrostatično nabitih kemikalijah, treba nadomestiti dodatna tla.

1.6.3 Odvzemanje in shranjevanje vzorcev tal**1.6.3.1 Odvzemanje**

Na voljo morajo biti podrobne informacije o preteklosti mesta vzorčenja, kjer se odvzemajo tla za preskus. Podrobnosti vključujejo točno lokacijo, pokritost z vegetacijo, datume uporabe izdelkov za zaščito pridelka, uporabo organskih in anorganskih gnojil, dodatke bioloških materialov ali naključno kontaminacijo. Mesto, izbrano za odvzemanje tal, naj omogoča dolgotrajno uporabo. Primerni so trajni pašniki, polja z letnimi posevki žit (razen koruze) ali gosto posejanim zelenim gnojilom. Izbrano mesto vzorčenja ne sme biti tretirano z izdelki za zaščito pridelka najmanj eno leto pred jemanjem vzorcev. Tudi organska gnojila se ne smejo uporabljati najmanj šest mesecev. Sprejemljiva je samo uporaba mineralnega gnojila, kadar je v skladu z zahtevami posevka, vzorcev tal pa se ne sme vzeti še najmanj tri mesece po uporabi gnojila. Uporabi tal, tretiranih z gnojili, ki imajo znane biocidne učinke (npr. kalcijev cianamid), se je treba izogibati.

Vzorčenju se je treba izogibati med dolgimi obdobji (daljšimi od 30 dni) suše ali poplave in takoj po njih. Pri zoranih tleh se vzorci jemljejo iz globine od 0 do 20 cm globine. Pri travščih (pašnikih) ali drugih tleh, ki dolgo niso preorana (najmanj eno sezono), je največja globina vzorčenja lahko malo več kakor 20 cm (npr. do 25 cm). Vzorce tal je treba prenašati v posodah in v temperaturnih razmerah, ki zagotavljajo, da se prvotne lastnosti tal bistveno ne spremenijo.

1.6.3.2 Shranjevanje

Najbolje je uporabiti tla, na sveže odvzeta na terenu. Če se shranjevanju v laboratoriju ne da izogniti, se lahko vzorec tal shranjuje največ tri mesece v temi pri 4 ± 2 °C. Med shranjevanjem tal morajo biti zagotovljeni aerobni pogoji. Če se tla odvajajo na območjih, ki so zamrznjena najmanj tri mesece na leto, je treba razmisliti o shranitvi za šest mesecev pri -18 °C do -22 °C. Mikrobna biomasa shranjenih tal se izmeri pred vsakim poskusom in ogljika v biomasah mora biti najmanj 1 % skupne vsebnosti organskega ogljika v tleh (glej oddelek 1.6.2).

1.6.4 Ravnanje s tlemi in priprava na preskus

1.6.4.1 Predhodna inkubacija

Če so bila tla shranjena (glej oddelka 1.6.4.2 in 1.7.1.3), se priporoča predhodna inkubacija za čas od 2 do 28 dni. Temperatura in vsebnost vlage tal med predhodno inkubacijo naj bosta podobni kakor med preskusom (glej oddelka 1.6.4.2 and 1.7.1.3).

1.6.4.2 Fizikalno-kemijske lastnosti

Iz tal se ročno odstranijo večji objekti (npr. kamni, deli rastlin itd.), nato se vlažno presejejo brez odvečnega sušenja na velikost delcev, ki so manjši ali enaki 2 mm. Vsebnost vlage v vzorcu tal je treba prilagoditi z destilirano ali deionizirano vodo na vrednost med 40 % in 60 % največje zmogljivosti zadrževanja vode.

1.6.5 Priprava preskusne snovi za aplikacijo na tla

Preskusna snov se normalno uporablja z nosilcem. Nosilec je lahko voda (za snovi, topne v vodi) ali inertna trdna snov, kot je droben kremenov pesek (velikost delcev: 0,1–0,5 mm). Tekočih nosilcev, ki niso voda (npr. organska topila, kot sta aceton, kloroform), se je treba izogibati, ker lahko škodijo mikroflori. Če se kot nosilec uporablja pesek, se lahko prelije s preskusno snovjo, raztopljeno ali suspendirano v ustreznem topilu. V takih primerih je treba topilo pred mešanjem s tlemi odstraniti z izhlapevanjem. Za optimalno razporeditev preskusne snovi v tleh, se priporoča razmerje 10 g peska na kilogram tal (suhe teže). Kontrolni vzorci se tretirajo z enakovredno količino vode in/ali samo s kremenovim peskom.

Pri preskušanju hlapnih kemikalij se je treba izogibati izgubam in poskusiti zagotoviti homogeno porazdelitev v tleh (npr. preskusno snov je treba vbrizgati v tla na več mestih).

1.6.6 Preskusne koncentracije

Če se preskušajo izdelki za zaščito pridelka ali druge kemikalije s predvidenimi koncentracijami v okolju, je treba uporabiti najmanj dve koncentraciji. Nižja koncentracija mora odražati najmanj največjo količino, za katero se pričakuje, da bi jo tla dosegla v praktičnih razmerah, višja koncentracija pa naj bo mnogokratnik nižje. Koncentracije preskusne snovi, dodane v tla, se izračunajo ob predpostavki enotne vključitve v globino 5 cm in gostote tal v razsutem stanju 1,5. Za agrokemikalije, ki se aplicirajo neposredno na tla ali za kemikalije, pri katerih je mogoče napovedati količino, ki pride v tla, so priporočene najvišje preskusne koncentracije predvidenih koncentracij v okolju (PKO) in petkratniki te koncentracije. Snovi, za katere se pričakuje, da bodo v eni sezoni večkrat aplicirane na tla, je treba preskusiti pri koncentracijah, dobljenih z množenjem PKO z največjim pričakovanim številom aplikacij. Vendar zgornja preskušena koncentracija ne sme presegati desetkratnika največje posamične stopnje aplikacije.

Če se preskušajo kemikalije, ki niso agrokemikalije, se uporabi geometrična serija najmanj petih koncentracij. Preskušene koncentracije naj zajemajo razpon, ki je potreben za določitev vrednosti EC_{50} .

1.7 IZVEDBA PRESKUSA**1.7.1 Pogoji izpostavljenosti****1.7.1.1 Tretiranje in kontrola**

Če se preskušajo agrokemikalije, se tla razdelijo v tri dele enake teže. Dva dela se zmešata z nosilcem, ki vsebuje proizvod, tretji pa se zmeša z nosilcem brez proizvoda (kontrola). Priporočajo se najmanj tri ponovitve s tretiranimi in netretiranimi tlemi. Če se preskušajo kemikalije, ki niso agrokemikalije, se tla razdelijo v šest delov enake teže. Pet vzorcev se zmeša z nosilcem, ki vsebuje preskusno snov, in šesti vzorec se zmeša z nosilcem brez kemikalije. Priporočajo se po tri ponovitve za tretirane vzorce in kontrolo. Paziti je treba, da se zagotovi homogeno razporeditev preskusne snovi v tretiranih vzorcih tal. Med mešanjem se je treba izogibati stiskanju tal in nastajanju kep.

1.7.1.2 Inkubacija vzorcev tal

Inkubacija vzorcev tal se lahko izvede na dva načina: kot vzorci tretiranih in netretiranih tal v razsutem stanju ali kot serija posameznih podvzorcev vsakih tretiranih in netretiranih tal enake velikosti. Vendar pa se lahko, kadar se preskušajo hlapne snovi, preskus izvede samo s serijo posameznih podvzorcev tal. Kadar se tla inkubirajo v razsutem stanju, se pripravijo velike količine tretiranih in netretiranih tal, podvzorci za analizo pa se jemljejo po potrebi med preskusom. Količina, ki se na začetku pripravi za vsako tretiranje in kontrolo, je odvisna od velikosti podvzorcev, števila za analizo uporabljenih ponovitev in pričakovanega največjega števila ponovitev vzorčenja. Tla, inkubirana v razsutem stanju, je treba pred podvzorčenjem temeljito premešati. Kadar se tla inkubirajo kot serija posameznih vzorcev tal, se vsak vzorec tretiranih in netretiranih tal v razsutem stanju razdeli na zahtevano število podvzorcev in ti se izkoriščajo po potrebi. Pri preskusih, kjer se lahko pričakuje več kakor dve vzorčnji, je treba pripraviti dovolj vzorcev, ob upoštevanju vseh ponovitev in vseh vzorčenj. Najmanj tri ponovitve vzorcev tal za preskus je treba inkubirati v aerobnih pogojih (glej oddelek 1.7.1.1). Pri vseh preskusih je treba uporabljati ustrezne posode z dovolj velikim volumnom nad vzorcem, da se prepreči razvoj anaerobnih pogojev. Vendar pa se lahko, kadar se preskušajo hlapne snovi, preskus izvede samo s serijo posameznih podvzorcev tal.

1.7.1.3 Preskusni pogoji in trajanje

Preskus se izvaja v temi pri sobni temperaturi 20 ± 2 °C. Vsebnost vlage v vzorcih tal se med preskusom vzdržuje med 40 % in 60 % največje zmogljivosti zadrževanja vode v tleh (glej oddelek 1.6.4.2) v razponu ± 5 %. Po potrebi se lahko doda destilirana, deionizirana voda.

Najkrajše trajanje preskusov je 28 dni. Če se preskušajo agrokemikalije, se primerjajo količine sproščenega ogljikovega dioksida ali porabljenega kisika v tretiranih in kontrolnih vzorcih. Če se te na 28. dan razlikujejo za več kakor 25 %, se preskus nadaljuje, dokler ni dosežena razlika, ki je enaka ali manjša od 25 % ali do največ 100 dni, kar je prej. Če se preskušajo kemikalije, ki niso agrokemikalije, se preskus prekine po 28 dneh. Na 28. dan se določijo količine sproščenega ogljikovega dioksida ali porabljenega kisika v vzorcih tretiranih in kontrolnih tal in izračunajo vrednosti EC_x .

1.7.2 Vzorčenje in analiza tal**1.7.2.1 Načrt za vzorčenje tal**

Če se preskušajo agrokemikalije, se vzorci tal na 0., 7., 14. in 28. dan analizirajo glede stopnje respiracije, ki jo povzroča glukoza. Če je potreben podaljšan preskus, se nadaljnje meritve opravijo v 14-dnevnih presledkih po 28. dnevu.

Če se preskušajo kemikalije, ki niso agrokemikalije, se uporabi in analizira vsaj pet preskusnih koncentracij in vzorcev tal glede respiracije, ki jo povzroči glukoza, na začetku (dan 0) in na koncu obdobja izpostavljenosti (28 dni). Če se zdi potrebno, se lahko doda še vmesno merjenje, npr. 7. dan. Podatki, dobljeni na 28. dan, se uporabljajo za določitev vrednosti EC_x za kemikalijo. Po potrebi se lahko podatki o kontrolnih vzorcih iz dneva 0 uporabijo za oceno začetnih količin presnovno dejavne mikrobne biomase v tleh (12).

1.7.2.2 Merjenje stopenj respiracije, ki jo povzroči glukoza

Stopnja respiracije, ki jo povzroči glukoza v vsaki tretirani in kontrolni ponovitvi, se določi ob vsakem vzorčenju. Vzorci tal se pomešajo z zadostno količino glukoze, da izzove takojšnji največji odziv respiracije. Količina glukoze, ki je potrebna za sprožanje največjega respiratornega odziva iz danih tal, se lahko določi s predhodnim preskusom s serijo koncentracij glukoze (14). Vendar za peščena tla z 0,5–1,5 % organskega ogljika navadno zadošča 2 000 mg do 4 000 mg glukoze na kg suhe teže tal. Glukoza se lahko zmelje v prah s čistim kremenovim peskom (10 g peska/ kg suhe teže tal) in homogeno pomeša s tlemi.

Vzorci tal, dopolnjeni z glukozo, se inkubirajo v primerni napravi za merjenje stopenj respiracije, bodisi neprekinjeno, vsako uro ali vsaki dve uri (glej oddelek 1.6.1) pri 20 ± 2 °C. Sproščeni ogljikov dioksid ali porabljeni kisik se meri 12 zaporednih ur in meritve se morajo začeti čim prej, to je 1 ali 2 uri po dopolnitvi z glukozo. Izmeri se skupna količina sproščenega ogljikovega dioksida ali porabljenega kisika v 12 urah in določi srednja stopnja respiracije.

2. PODATKI

2.1 OBDELAVA REZULTATOV

Če se preskušajo agrokemikalije, je treba zabeležiti sproščeni ogljikov dioksid ali porabljeni kisik v vsakem ponovljenem vzorcu tal in v tabelarični obliki podati povprečne vrednosti vseh ponovitev. Rezultati se ovrednotijo z ustreznimi in splošno sprejetimi statističnimi metodami (npr. F-preskus, 5 % raven pomembnosti). Stopnje respiracije, ki jo povzroči glukoza, so izražene v mg ogljikovega dioksida/kg suhe teže tal/uro ali mg kisika/suho težo tal/uro. Povprečna stopnja nastajanja ogljikovega dioksida ali povprečna stopnja porabe kisika v vsakem tretiranem vzorcu se primerja s stopnjo porabe v kontroli in izračuna odstotek odstopanja od kontrole.

Če so preskusi izvedeni s kemikalijami, ki niso agrokemikalije, se določi količina sproščenega ogljikovega dioksida ali porabljenega kisika v vsaki ponovitvi in pripravi krivulja odziva na odmerek za oceno vrednosti EC_x . Stopnje respiracije, ki jih povzroči glukoza (to je mg ogljikovega dioksida/kg suhe teže tal/uro ali mg kisika/suho težo tal/uro), ugotovljene v tretiranih vzorcih po 28 dnevih, se primerjajo s tistimi, ki so ugotovljene v kontroli. Iz teh podatkov se izračuna % vrednosti inhibicije za vsak preskus koncentracije. Ti odstotki se glede na koncentracijo in statistične postopke uporabijo za izračun vrednosti EC_x . Intervali zaupanja ($p = 0,95$) za izračunane EC_x so določeni tudi z uporabo standardnih postopkov (15) (16) (17).

2.2 RAZLAGA REZULTATOV

Kadar se ocenjujejo rezultati iz preskusov z agrokemikalijami in je razlika med stopnjami respiracije med nižjim tretiranjem (to je največjo predvideno koncentracijo) in kontrolo pri katerem koli vzorčenju po 28. dnevu enaka ali manjša od 25 %, se lahko oceni, da proizvod nima dolgoročnega vpliva na transformacijo ogljika v tleh. Kadar se vrednotijo rezultati iz preskusov s kemikalijami, ki niso agrokemikalije, se uporabijo vrednosti EC_{50} , EC_{25} in/ali EC_{10} .

3. **POROČANJE**

3.1 **POROČILO O PRESKUSU**

Poročilo o preskusu mora vsebovati naslednje informacije:

Popolna identifikacija uporabljenih tal, vključno z:

- geografsko oznako mesta (zemljepisno širino, zemljepisno dolžino),
- informacijami o preteklosti mesta preskusa (pokritost z vegetacijo, uporaba izdelkov za zaščito pridelkov, uporaba gnojil, naključna kontaminacija itd.),
- vrsto rabe (npr. kmetijsko zemljišče, gozd itd.),
- globino vzorčenja (cm),
- vsebnostjo peska/mulja/gline (% suhe teže),
- pH (v vodi),
- organsko vsebnostjo ogljika (% suhe teže),
- vsebnostjo dušika (% suhe teže),
- kationsko izmenjalno kapaciteto (mmol/kg),
- začetno mikrobno biomaso glede na odstotke skupnega organskega ogljika,
- sklici na metode, uporabljene za določanje posameznih parametrov,
- vsemi informacijami v zvezi z odvzemanjem in shranjevanjem vzorcev tal,
- podrobnostmi o predhodni inkubaciji tal, če je bila.

Preskusna snov:

- fizikalno stanje in ustrezne fizikalno-kemijske lastnosti,
- kemijske identifikacijske podatke, kadar je ustrezno, vključno s strukturno formulo, čistostjo (odstotek aktivne sestavine v izdelkih za zaščito pridelka), vsebnostjo dušika.

Preskusni pogoji:

- podatke o dopolnitvi tal z organskim substratom,
- število koncentracij uporabljene preskusne kemikalije in, kadar je primerno, utemeljitev izbranih koncentracij,
- podatke o aplikaciji preskusne snovi na tla,
- inkubacijsko temperaturo,
- vsebnost vlage v tleh na začetku preskusa in med njim,
- uporabljeno metodo inkubacije tal (v razsutem stanju ali kot serija posameznih podvzorcev),
- število ponovitev,
- število vzorčenj.

Rezultati:

- metodo in opremo, uporabljeno za merjenje stopenj respiracije,
- tabelarične podatke, vključno s posameznimi in srednjimi vrednostmi količin ogljikovega dioksida ali kisika,
- razliko med ponovitvami s tretiranimi in kontrolnimi vzorci,
- razlage popravkov izračunov, če je ustrezno,
- odstotek razlik v stopnjah respiracije, povzročene z glukozo, pri vsakem vzorčenju ali, če je primerno, vrednost EC_{50} s 95 odstotno mejo zaupanja, drugo EC_x (EC_{25} ali EC_{10}) z intervalom zaupanja in graf krivulje odziva na odmere,
- statistično obdelavo rezultatov, po potrebi,
- vse informacije in opažanja, koristne za razlago rezultatov preskusa.

4. **LITERATURA**

- (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 No 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 AEROBNA IN ANAEROBNA TRANSFORMACIJA V TLEH

1. METODA

Ta preskusna metoda ustreza metodi OECD TG 307 (2002).

1.1 UVOD

Ta preskusna metoda temelji na obstoječih smernicah (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9). Metoda, opisana v tej preskusni metodi, je namenjena ovrednotenju aerobne in anaerobne transformacije kemikalij v tleh. Izvajajo se poskusi za določitev (i) stopnje transformacije preskusne snovi in (ii) narave in stopenj nastajanja in zmanjševanja produktov transformacije, ki so jim lahko izpostavljene rastline in talni organizmi. Take študije so potrebne za kemikalije, ki se nanašajo neposredno na tla ali za katere je verjetno, da bodo prišle v talno okolje. Rezultati teh laboratorijskih študij se lahko uporabijo tudi za razvoj protokolov vzorčenja in analiz za študije na sorodnih področjih.

Aerobne in anaerobne študije z eno vrsto tal navadno zadoščajo za ovrednotenje poti transformacije (8) (10) (11). Stopnje transformacije je treba določiti še v najmanj treh dodatnih vzorcih tal (8) (10).

Na delavnici OECD o izbiri tal/usedline, ki je bila leta 1995 v Belgiratu v Italiji (10), je bil dosežen dogovor predvsem o številu in vrstah tal za uporabo v tem preskusu. Vrste preskušanih tal morajo biti reprezentativne za okoljske razmere, kjer se bo pojavila uporaba ali sproščanje. Na primer kemikalije, ki se lahko sproščajo v subtropskih do tropskih podnebjih, se morajo preskušati na ferasolih ali nitosolih (sistem FAO). Na delavnici so bila dana tudi priporočila v zvezi z odvzemanjem, obravnavanjem in shranjevanjem vzorcev tal, ki temeljijo na napotkih ISO (15). Ta metoda obravnava tudi uporabo riževih (namakalnih, poplavljenih) tal.

1.2 OPREDELITVE POJMOV

Preskusna snov: katera koli snov, bodisi osnovna zmes ali ustrezni produkti transformacije.

Produkti transformacije: vse snovi, ki so posledica biotskih ali abiotskih transformacijskih reakcij preskusne snovi, vključno s CO_2 in produkti, ki so v vezanih ostankih.

Vezani ostanki: „vezani ostanki“ predstavljajo spojine v tleh, rastlinske ali živalske, ki vztrajajo v matrici v obliki osnovne snovi ali njenega(ih) metabolita(ov)/produktov transformacije po ekstrakciji. Ekstrakcijska metoda ne sme bistveno spremeniti samih spojin ali strukture matrice. Narava vezi se lahko delno pojasni z ekstrakcijskimi metodami, ki spreminjajo matrico, in z visoko razvitimi analitskimi tehnikami. Do sedaj so bile, na primer, na ta način odkrite kovalentne ionske in sorptivne vezi. Na splošno nastajanje vezanih ostankov znatno zmanjša biološko dostopnost in biološko razpoložljivost (12) [prikrojeno po IUPAC-u 1984 (13)].

Aerobna transformacija: reakcije, ki se pojavljajo v navzočnosti molekularnega kisika (14).

Anaerobna transformacija: reakcije, ki se pojavljajo v odsotnosti molekularnega kisika (14).

Tla: so mešanica mineralnih in organskih kemičnih sestavin, slednje vsebujejo spojine z visoko vsebnostjo ogljika in dušika in z veliko molsko maso, ki jih poživljajo majhni (večinoma mikro-) organizmi. Tla se lahko obdelujejo v dveh stanjih:

(a) v neoviranem, kakor so se razvila s časom, z značilnimi plastmi različnih vrst tal;

(b) oviranem, kakor jih navadno najdemo na ornih zemljiščih ali kakor se pojavljajo, kadar se vzorci jemljejo s kopanjem in se uporablja ta preskusna metoda (14).

Mineralizacija: je popolna razgradnja organske spojine v CO_2 in H_2O v aerobnih razmerah in CH_4 , CO_2 in H_2O v anaerobnih razmerah. V smislu te preskusne metode, kjer se uporablja spojina z oznako ^{14}C , mineralizacija pomeni obsežno razgradnjo, v kateri se označen ogljikov atom oksidira s sproščanjem ustrezne količine $^{14}\text{CO}_2$ (14).

Razpolovna doba: $t_{0,5}$ je čas, potreben za 50 %-no transformacijo preskusne snovi, kadar lahko transformacijo opišemo kot kinetiko prvega reda; razpolovna doba ni odvisna od koncentracije.

Čas razgradnje DT_{50} : je čas, v katerem se koncentracija preskusne snovi zmanjša za 50 %; je drugačen od razpolovne dobe $t_{0,5}$, ko transformacija ne sledi kinetiki prvega reda.

Čas razgradnje DT_{75} : je čas, v katerem se koncentracija preskusne snovi zmanjša za 75 %.

Čas razgradnje DT_{90} : je čas, v katerem se koncentracija preskusne snovi zmanjša za 90 %.

1.3 REFERENČNE SNOVI

Referenčne snovi se uporabljajo za opis in/ali določitev produktov transformacije s spektroskopsko in kromatografsko metodo.

1.4 UPORABNOST PRESKUSA

Metoda se uporablja za vse kemijske snovi (brez oznake ali z radioaktivno oznako), za katere je na voljo dovolj natančna in občutljiva analitska metoda. Uporablja se za rahlo hlapne, nehlapne, vodotopne ali v vodi netopne spojine. Preskus naj se ne uporablja za kemikalije v tleh, ki so lahko hlapne (npr. fumiganti, organska topila) in se tako ne morejo zadrževati v tleh za poskusne pogoje tega preskusa.

1.5 PODATKI O PRESKUSNI SNOVI

Za merjenje stopnje transformacije se lahko uporabi neoznačena ali označena preskusna snov. Označeni material je potreben za preučevanje poti transformacije in za vzpostavitev masne bilance. Priporoča se oznaka ^{14}C , vendar je lahko koristna tudi uporaba drugih izotopov, na primer ^{13}C , ^{15}N , ^3H , ^{32}P . Če je to mogoče, naj se oznaka namesti na najstabilnejši del(e) molekule ⁽¹⁾. Čistost preskusne snovi naj bo vsaj 95 %.

Pred izvajanjem preskusa o aerobni in anaerobni transformaciji v tleh, naj bodo na voljo naslednje informacije o preskusni snovi:

- (a) topnost v vodi (metoda A.6);
- (b) topnost v organskih topilih;
- (c) tlak pare (metoda A.4) in Henryjeva konstanta;
- (d) porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda (metoda A.8);
- (e) kemijska stabilnost v temi (hidroliza) (metoda C.7);
- (f) pK_a , če je molekula nagnjena k dodajanju ali odvzemanju protonov [Smernica OECD 112] (16).

Druge uporabne informacije lahko vključujejo podatke o toksičnosti preskusne snovi na talne mikroorganizme [metodi preskušanja C.21 in C.22] (16).

Na voljo morajo biti analitske metode (vključno z metodami ekstrakcije in očiščenja) za količinsko opredelitev in določitev preskusne snovi in njenih produktov transformacije.

⁽¹⁾ Na primer, če preskusna snov vsebuje en obroč, je potrebna oznaka tega obroča; če preskusna snov vsebuje dva ali več obročev, so lahko potrebne študije za ovrednotenje usode vsakega označenega obroča in pridobitev ustreznih informacij o oblikovanju produktov transformacije.

1.6 PRINCIP PRESKUSNE METODE

Vzorci tal se tretirajo s preskusno snovjo in inkubirajo v temi v bučkah biometričnega tipa ali v pretočnih sistemih v nadzorovanih laboratorijskih razmerah (pri stalni temperaturi in vlažnosti tal). Po ustreznih časovnih presledkih se vzorci tal ekstrahirajo in analizirajo se osnovna snov in produkti transformacije. Tudi hlapni produkti se zberejo za analizo z ustreznimi absorpcijskimi pripomočki. Z uporabo materiala z oznako ^{14}C se lahko izmerijo različne stopnje mineralizacije preskusne snovi z zajemanjem sproščenega $^{14}\text{CO}_2$ in ugotovi se masna bilanca, vključno z nastajanjem talnih vezanih ostankov.

1.7 MERILA KAKOVOSTI

1.7.1 Izkoristek

Ekstrakcija in analiza najmanj dvojnih vzorcev tal takoj po dodajanju preskusne snovi da prvi prikaz ponovljivosti analitske metode in izenačenosti postopka uporabe za preskusno snov. Izkoristki poznejših stopenj poskusov so podani z ustreznimi masnimi bilancami. Izkoristki so v razponu od 90 % do 110 % pri označenih kemikalijah (8) in od 70 % do 110 % pri neoznačenih kemikalijah (3).

1.7.2 Ponovljivost in občutljivost analitske metode

Ponovljivost analitske metode (brez začetne učinkovitosti ekstrakcije) za količinsko določitev preskusne snovi in proizvodov transformacije se lahko preveri z dvojno analizo istega ekstrakta tal, ki je inkubiran dovolj dolgo, da nastajajo proizvodi transformacije.

Meja detekcije analitske metode za preskusno snov in za proizvode transformacije mora biti najmanj 0,01 mg·kg⁻¹ tal (kot preskusne snovi) ali 1 % uporabljenega odmerka, kar je manj. Opredeliti je treba tudi mejo količinske opredelitve.

1.7.3 Točnost podatkov transformacije

Regresijska analiza koncentracij preskusne snovi v funkciji časa daje ustrezne informacije o zanesljivosti krivulje transformacije in omogoča izračun intervala zaupanja za razpolovne dobe (v primeru psevdokinetike prvega reda) ali vrednosti DT₅₀ in, če je primerno, vrednosti DT₇₅ in DT₉₀.

1.8 OPIS PRESKUSNE METODE

1.8.1 Oprema in kemijski reagenti

Inkubacijski sistemi so sestavljeni iz statičnih zaprtih sistemov ali ustreznih pretočnih sistemov (7) (17). Primera ustrezne pretočne naprave za inkubacijo tal in bučke biometričnega tipa sta prikazana na slikah 1 in 2. Obe vrsti inkubacijskih sistemov imata prednosti in omejitve (7) (17).

Potrebna je standardna laboratorijska oprema in zlasti naslednje:

- instrumenti za analizo, na primer oprema GLC, HPLC, TLC, vključno z ustreznimi sistemi detekcije za analiziranje radioaktivno označenih ali neoznačenih snovi ali inverzno metodo izotopskega redčenja,
- instrumenti za prepoznavanje (npr. MS, GC-MS, HPLC-MS, NMR itd.),
- tekočinski scintilacijski števec,
- oksidacijsko sredstvo za izgorevanje radioaktivnega materiala,
- centrifuga,
- naprave za ekstrakcijo (na primer centrifugirne epruvete za hladno ekstrakcijo in naprava Soxhlet za kontinuirano ekstrakcijo pod reflukso),

- instrumenti za koncentriranje raztopin in ekstraktov (npr. rotacijski evaporator),
- vodna kopel,
- mehanska naprava za mešanje (npr. stroj za gnetenje, rotacijski mešalnik).

Uporabljeni kemični reagenti vključujejo na primer:

- NaOH, analitsko čist, $2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ali drugo ustrezno bazo (npr. KOH, etanolamin),
- H_2SO_4 , analitsko čisto, $0,05 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$,
- etilen glikol, analitsko čist,
- trdne absorpcijske materiale, na primer natrijevo sol in poliuretanske čepe,
- organska topila, analitsko čista, na primer aceton, metanol itd.,
- scintilacijsko tekočino.

1.8.2 Aplikacija preskusne snovi

Za dodajanje in porazdelitev v tla se lahko preskusna snov raztopi v vodi (deionizirani ali destilirani) ali po potrebi v manjši količini acetona ali drugega organskega topila (6), v katerem je preskusna snov dovolj topna in stabilna. Vendar količina izbranega topila ne sme znatno vlivati na mikrobo dejavnost v tleh (glej oddelke 1.5 in 1.9.2–1.9.3.) Uporabi topil, ki zavirajo mikrobo dejavnost, na primer kloroformu, diklorometanu in drugim halogeniranim topilom, se je treba izogibati.

Preskusna snov se lahko doda tudi kot trdna, npr. pomešana v kremenov pesek (6) ali v majhen podvzorec preskusnih tal, ki je bil posušen na zraku in steriliziran. Če se preskusna snov doda z uporabo topila, je treba topilu omogočiti, da izhlapi, preden se v originalni nesterilni vzorec tal doda primešan podvzorec.

Pri splošnih kemikalijah, katerih glavna pot vstopa v tla je preko odpadnega blata/kmetijskega nanosa, je treba preskusno snov najprej dodati v blato, ki se potem uvede v vzorec tal (glej oddelka 1.9.2 in 1.9.3).

Ne priporoča se rutinska uporaba formuliranih pripravkov. Vendar je uporaba formuliranega materiala lahko ustrezna rešitev npr. pri slabo topnih preskusnih snoveh.

1.8.3 Tla

1.8.3.1 Izbira tal

Za določitev poti transformacije se lahko uporabijo reprezentativna tla; priporoča se peščena ilovica ali muljasta ilovica ali ilovica ali ilovnat pesek [v skladu s klasifikacijo FAO in USDA (18)] s pH 5,5–8,0, vsebnostjo organskega ogljika 0,5–2,5 % in mikrobo biomaso najmanj 1 % skupnega organskega ogljika (10).

Za preučevanje stopnje transformacije je treba uporabiti najmanj tri dodatne vzorce tal, ki predstavljajo izbor ustreznih tal. Tla se morajo razlikovati po vsebnosti organskega ogljika, pH, vsebnosti gline in mikrobo biomase (10).

Vse vrste tal je treba opredeliti vsaj glede teksture (% peska, % mulja, % gline) [v skladu s klasifikacijo FAO in USDA (18)], pH, kationske izmenjalne kapacitete, organskega ogljika, gostote v razsutem stanju, značilnosti zadrževanja vode ⁽¹⁾ in mikrobo biomase (le za aerobne študije). Dodatne informacije o lastnostih tal so lahko koristne pri razlagi rezultatov. Za določitev lastnosti tal se lahko uporabijo metode, priporočene v sklicih (19) (20) (21) (22) (23). Mikrobo biomaso je treba določiti z uporabo metode respiracije, ki jo povzroči substrat (25) (26), ali z alternativnimi metodami (20).

⁽¹⁾ Sposobnost tal glede zadrževanja vode se lahko izmeri kot poljska kapaciteta tal za vodo, kot zmogljivost zadrževanja vode ali kot pritisk črpanja vode (pF). Za razlago glej Prilogo 1. V poročilu o preskusu je treba navesti, ali sta bili sposobnost zadrževanja vode in gostota v razsutem stanju določeni v neoviranih vzorcih zemljišča ali v oviranih (predelanih) vzorcih.

1.8.3.2 Odvzemanje, obravnavanje in shranjevanje tal

Na voljo morajo biti podrobne informacije o preteklosti mesta vzorčenja, kjer se odvzemajo tla za preskus. Podrobnosti vključujejo točno lokacijo, pokritost z vegetacijo, uporabo kemikalij, uporabo organskih in anorganskih gnojil, dodatke bioloških materialov ali drugo kontaminacijo. Če so bila tla tretirana s preskusno snovjo ali analognimi strukturami, se ne uporabljajo v študijah transformacije (10) (15).

Tla je treba na sveže odvzeti na terenu (iz horizonta A ali zgornjega 20 cm sloja) z vsebnostjo vode, ki omogoča presejanje. Pri tleh, ki niso iz riževih polj, se je treba izogibati vzorčenju med ali takoj po dolгих obdobjih (> 30 dni) suše, zmrzali ali poplave (14). Vzorce je treba prepeljati na način, ki čim bolj zmanjša spremembe v vsebnosti vode v tleh in jih čim bolj zadrževati v temi, brez dostopa do zraka. V ta namen je na splošno primerna ohlapno zavezana polietilenska vreča.

Tla se obdelajo čimprej po vzorčenju. Vegetacijo, večje živalske vrste in kamne v tleh je treba odstraniti, preden se tla presušijo skozi 2 mm sito, ki odstrani manjše kamne, živalske vrste in rastlinske odpadke. Obsežnemu sušenju in drobljenju tal pred sejanjem se je treba izogibati (15).

Kadar je pozimi jemanje vzorcev na terenu težko (tla zamrznjena ali prekrita s plastmi snega), se smejo vzeti iz serije tal, shranjenih v topli gredi pod rastlinsko prevleko (npr. travo ali mešanico trave in detelje). Močno se priporočajo študije s tlemi, ki so na sveže odvzeta na terenu, če pa je treba odvzeta in obdelana tla pred začetkom študije shraniti, je potrebno skladiščenje v ustreznih razmerah in samo za omejen čas ($4 \pm 2^\circ\text{C}$ za največ tri mesece), da se ohrani mikrobna dejavnost ⁽¹⁾. Podrobna navodila o odvzemanju, obravnavanju in shranjevanju tal, ki se uporabljajo za biotransformacijske poskuse, so v (8) (10) (15) (26) (27).

Preden se obdelana tla uporabijo za ta preskus, jih je treba predhodno inkubirati, da se omogoči kaljenje in odstranitev semen in ponovna vzpostavitev ravnovesja mikrobne presnove po spremembi razmer med vzorčenjem ali shranjevanjem na inkubacijske razmere. Na splošno zadošča obdobje predhodne inkubacije od 2 do 28 dni, ki približa pogoje temperature in vlage dejanskemu preskusu (15). Skupen čas shranjevanja in predhodne inkubacije ne sme presegati treh mesecev.

1.9 IZVEDBA PRESKUSA

1.9.1 Preskusni pogoji

1.9.1.1 Preskusna temperatura

V celotnem obdobju preskusa morajo biti tla inkubirana v temi pri stalni temperaturi, ki je reprezentativna za podnebne razmere, kjer bo potekala uporaba ali sproščanje. Temperatura $20 \pm 2^\circ\text{C}$ se priporoča za vse preskusne snovi, ki lahko pridejo v tla v zmernih podnebjih. Temperaturo je treba spremljati.

Za kemikalije, ki se uporabljajo ali sproščajo v hladnejših podnebjih (npr. v severnih državah v jesenskih/zimskih obdobjih), je treba inkubirati dodatne vzorce tal, vendar pri nižji temperaturi (npr. $10 \pm 2^\circ\text{C}$).

⁽¹⁾ Rezultati novejših raziskav kažejo, da se lahko tudi tla iz zmernih pasov shranijo pri -20°C za več kakor tri mesece (28) (29) brez večjih izgub mikrobne dejavnosti.

1.9.1.2 Vsebnost vlage

Za preskuse transformacije v aerobnih razmerah je treba prilagoditi vsebnost vlage ⁽¹⁾ in jo vzdrževati pri pF med 2,0 in 2,5 (3). Vsebnost vlage v tleh je izražena kot masa vode na maso suhih tal in se mora redno nadzorovati (npr. v 2-tedenskih razmikih) s tehtanjem inkubacijskih bučk in izgubo vode nadomestiti z dodajanjem vode (najbolje s sterilno filtrirano vodo iz pipe). Paziti je treba, da se preprečijo ali čim bolj zmanjšajo izgube preskusne snovi in/ali produktov transformacije z izhlapevanjem in/ali fotorazgradnjo (če obstaja) med dodajanjem vlage.

Za preskuse transformacije v razmerah anaerobnih in riževih tal se tla prepojijo z vodo s poplavljanjem.

1.9.1.3 Aerobne inkubacijske razmere

V pretočnih sistemih se aerobne razmere ohranjajo s prekinjenim splakovanjem ali z neprekinjenim prezračevanjem z navlaženim zrakom. V biometričnih bučkah se izmenjava zraka ohranja z difuzijo.

1.9.1.4 Sterilne aerobne razmere

Da bi dobili informacije o ustreznosti abiotske transformacije preskusne snovi, se lahko vzorci tal sterilizirajo (glede sterilizacijskih metod glej sklica 16 in 29), tretirajo s sterilno preskusno snovjo (npr. dodatek raztopine skozi sterilni filter) in prezračijo z navlaženim sterilnim zrakom, kot je opisano v oddelku 1.9.1.3. Pri riževih tleh je treba tla in vodo sterilizirati in izvesti inkubacijo, kot je opisano v oddelku 1.9.1.6.

1.9.1.5 Anaerobne inkubacijske razmere

Za vzpostavitev in ohranjanje anaerobnih razmer se tla, ki so tretirana s preskusno snovjo in inkubirana v aerobnih razmerah za 30 dni ali eno razpolovno dobo ali DT_{50} (kar je krajše), potem namočijo z vodo (1–3 cm plast vode), inkubacijski sistem pa se spere z inertnim plinom (npr. dušikom ali argonom) ⁽²⁾. Preskusni sistem mora omogočati meritve, kot na primer pH, koncentracijo kisika in redoks potenciala, ter vključevati naprave za zajemanje hlapnih produktov. Biometrični tip sistema mora biti zaprt, da se izogne vstopu zraka z difuzijo.

1.9.1.6 Razmere inkubacije na riževih poljih

Za preučevanje transformacije na riževih tleh se tla poplavijo s približno 1–5 centimetrsko plastjo vode, preskusna snov pa se nanese na vodno fazo (9). Priporočena globina tal je najmanj 5 cm. Sistem se prezračuje z zrakom, kakor v aerobnih razmerah, spremljati in poročati pa je treba o pH, koncentraciji kisika in redoks potencialu vodne plasti. Pred začetkom študij transformacije je potrebno najmanj dvotedensko obdobje predhodne inkubacije (glej oddelek 1.8.3.2).

⁽¹⁾ Tla ne smejo biti ne premokra ne presuha, da se ohranja ustrezna prezračenost in prehrana talne mikroflore. Priporočena vsebnost vlage za optimalno mikrobno rast je od 40 do 60 % zmogljivosti zadrževanja vode in od 0,1 do 0,33 barov (6). Slednji razpon je enak razponu pF od 2,0 do 2,5. Tipične vsebnosti vlage različnih vrst tal so podane v Prilogi 2.

⁽²⁾ Aerobne razmere prevladujejo v površinskih tleh in celo v podpovršinskih tleh, kot je prikazano v raziskovalnem projektu, ki ga je sponzorirala EU [K. Takagi et al. (1992). Microbial diversity and activity in subsoils: Methods, field site, seasonal variation in subsoil temperatures and oxygen contents. Proc. Internat. Symp. Environm. Aspects Pesticides Microbiol., 270–277, 17.–21. avgust 1992, Sigtuna, Švedska]. Anaerobne razmere se lahko samo občasno pojavijo med poplavi tal po hudem deževju ali kadar so vzpostavljene namakalne razmere na riževih poljih.

1.9.1.7 *Trajanje preskusa*

Stopnja in pot študije normalno ne sme presegati 120 dni ⁽¹⁾ (3) (6) (8), ker se po tem pričakuje postopno upadanje mikrobne dejavnosti v tleh v umetnem laboratorijskem sistemu, izoliranem od naravnega dopolnjevanja. Kadar je treba opredeliti zmanjševanje preskusne snovi in nastajanje ali zmanjševanje glavnih produktov transformacije, se lahko študije nadaljujejo v daljših obdobjih (npr. 6 ali 12 mesecev) (8). Daljša inkubacijska obdobja je treba utemeljiti v poročilu o preskusu in priložiti meritve biomase na koncu teh obdobj in med njimi.

1.9.2 **Izvajanje preskusa**

V vsako inkubacijsko bučko (glej slike 1 in 2 v Prilogi 3) se vloži približno 50 do 200 g tal (na osnovi suhe teže) in tla, tretirana s preskusno snovjo po eni od metod, opisanih v oddelku 1.8.2. Če se za aplikacijo preskusne snovi uporabijo organska topila, jih je treba odstraniti iz tal z izhlapevanjem. Potem se tla temeljito premešajo z lopatico in/ali stresanjem bučk. Če se študija izvaja v razmerah riževega polja, je treba tla in vodo po aplikaciji preskusne snovi temeljito premešati. Majhne alikvote (npr. 1 g) tretiranih tal je treba analizirati glede preskusne snovi, da se preveri enotna porazdelitev. Za alternativne metode glej spodaj.

Stopnja tretiranja naj ustreza največji stopnji aplikacije izdelka za zaščito pridelka, priporočeni v navodilih za uporabo in enotni vključitvi v ustrezno globino polja (npr. 10 cm vrhnje plasti tal ⁽²⁾). Na primer za kemikalije, uporabljene na listju ali tleh brez vključitve, je ustrezna globina za izračun, koliko kemikalije bi bilo treba dodati v vsako bučko, 2,5 cm. Za kemikalije, vključene v tla, je ustrezna globina vključitve opredeljena v navodilih za uporabo. Za splošne kemikalije se stopnja uporabe oceni na podlagi najustreznejše poti vstopa, na primer, če je glavna pot vstopa v tla preko odpadnega blata, se kemikalija dozira v blato s koncentracijo, ki odraža pričakovano koncentracijo blata in mora količina blata, dodanega v tla, odražati normalno nalaganje blata na kmetijska tla. Če ta koncentracija ni dovolj visoka za ugotavljanje produktov transformacije, lahko pomagajo ločeni vzorci tal, ki vsebujejo višje stopnje, vendar se je treba izogibati pretiranim stopnjam, ki vplivajo na mikrobne funkcije tal (glej oddelek 1.5 in 1.8.2).

Namesto tega se večja serija (npr. 1 do 2 kg) tal lahko tretira s preskusno snovjo, pazljivo primešano v ustreznem mešalnem stroju in potem v manjših 50 do 200 gramskih delih prenešeno v inkubacijske bučke (na primer z uporabo razdeljenih vzorcev). Manjše alikvote (npr. 1 g) tretirane serije tal je treba analizirati glede preskusne snovi, da se preveri enotna porazdelitev. Tak postopek se priporoča, ker omogoča enotnejšo porazdelitev preskusne snovi v tla.

Tudi netretirani vzorci tal se inkubirajo v enakih razmerah (aerobnih) kot vzorci, tretirani s preskusno snovjo. Ti vzorci se uporabijo za meritve biomase na koncu študij in med njimi.

⁽¹⁾ Aerobne študije se lahko prekinejo precej pred 120 dnevi, pod pogojem, da je do takrat jasno dosežena pot transformacije in dokončna mineralizacija. Prekinitev preskusa je mogoča po 120 dneh ali ko je transformiranih najmanj 90 % preskusne snovi, vendar le, če je oblikovanih najmanj 5 % CO₂.

⁽²⁾ Izračun začetne koncentracije na področni osnovi z uporabo naslednje enačbe:

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

C_{tla} = začetna koncentracija v tleh [mg·kg⁻¹]

A = stopnja aplikacije [kg·ha⁻¹]; 1 = gostota plasti tal na polju [m]; d = gostota suhih tal v razsutem stanju [kg·m⁻³].
Praviloma daje stopnja uporabe 1 kg·ha⁻¹ v tleh koncentracijo približno 1 mg·kg⁻¹ v 10-centimetrski plasti (ob predpostavki gostote v razsutem stanju 1 g·cm⁻³).

Kadar se preskusna snov uporabi na tleh, raztopljenih z organskim topilom ali topili, se vzorci tal, tretirani z enako količino topil(a), inkubirajo v enakih razmerah (aerobnih) kakor vzorci, tretirani s preskusno snovjo. Ti vzorci se uporabljajo za začetne meritve biomase na koncu študij in med njimi za preverjanje učinkov topil(a) na mikrobno biomaso.

Bučke, ki vsebujejo tretirana tla, so bodisi priložene pretočnemu sistemu, opisanemu v sliki 1, ali zaprte z absorpcijsko kolono, prikazano v sliki 2 (glej Prilogo 3).

1.9.3 Vzorčenje in meritve

Dvojne inkubacijske bučke se odstranijo v ustreznih časovnih razmikih in vzorci tal se ekstrahirajo z ustreznimi topili različne polarosti in analizirajo glede preskusne snovi in/ali produktov transformacije. Dobro načrtovana študija vključuje dovolj bučk, tako da se pri vsakem vzorčenju žrtvujeta dve bučki. Tudi absorpcijske raztopine ali trdni absorpcijski materiali se odstranijo v različnih časovnih razmikih (v prvem mesecu v 7-dnevnih razmikih in po prvem mesecu 17-dnevnih razmikih) med in na koncu inkubacije vsakega vzorca tal in analizirajo glede hlapnih produktov. Poleg vzorca tal, vzete neposredno po uporabi (vzorec dneva 0), se vključi najmanj 5 dodatnih vzorčnih točk. Časovne razmike je treba izbrati na tak način, da je mogoče vzpostaviti vzorec zmanjševanja preskusne snovi in vzorce nastajanja in zmanjševanja produktov transformacije (npr. 0, 1, 3, 7 dni; 2, 3 tedne; 1, 2, 3 mesece itd.).

Pri uporabi preskusne snovi z oznako ^{14}C , se količinsko določi neizločljiva radioaktivnost z izgorevanjem in izračuna masna bilanca za vsak vzorčni interval.

V primeru anaerobne in riževe inkubacije se talna in vodna faza skupaj analizirata glede preskusne snovi in produktov transformacije ali ločeno s filtracijo ali centrifugiranjem pred ekstrakcijo in analizo.

1.9.4 Neobvezni preskusi

Aerobne, nesterilne študije pri dodatnih temperaturah in vlagi tal so lahko koristne pri oceni vpliva temperature in vlage tal na stopnje transformacije preskusne snovi in/ali produktov njene transformacije v tleh.

Nadaljnja opredelitev neizločljive radioaktivnosti se lahko poskuša recimo z uporabo izjemno kritične ekstrakcije tekočin.

2. PODATKI

2.1 OBDELAVA REZULTATOV

Količine preskusne snovi, produktov transformacije, hlapnih (samo v %) in neizločljivih snovi se podajo kot % uporabljenih začetnih koncentracij in, kadar je primerno, kot $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ tal (na podlagi suhe teže tal) za vsak interval vzorčenja. Masno bilanco je treba podati v odstotku uporabljene začetne koncentracije za vsak interval vzorčenja. Grafična predstavitev koncentracij preskusne snovi glede na čas omogoča oceno njene razpolovne dobe transformacije ali DT_{50} . Treba je prepoznati glavne produkte transformacije in zarisati tudi njihove koncentracije glede na čas, da se prikažejo stopnje njihovega nastajanja in zmanjševanja. Glavni produkt transformacije je vsak produkt, ki predstavlja $\geq 10\%$ uporabljenega odmerka v katerem koli času med študijo.

Zajeti hlapni produkti dajejo neko navedbo hlapnega potenciala preskusne snovi in njenih produktov transformacije iz tal.

Natančnejše določitve razpolovnih dob ali vrednosti DT_{50} in po potrebi DT_{75} in vrednosti DT_{90} je treba pridobiti z uporabo ustreznih izračunov kinetičnih modelov. Razpolovna doba in vrednosti DT_{50} se sporočajo skupaj z opisom uporabljenega modela, vrstnega reda kinetike in določitve koeficienta (r^2). Kinetika prvega reda ima prednost, razen če je $r^2 < 0,7$. Po potrebi se izračuni uporabijo tudi za glavne produkte transformacije. Primeri ustreznih modelov so opisani v sklicih od 31 do 35.

V primeru stopenjske študije, izvedene pri različnih temperaturah, so transformacijske stopnje opisane kot funkcija temperature v temperaturnem razponu pri poskusu z uporabo Arrheniusovega zakona v formuli:

$$k = A \cdot e^{-B/T} \quad \text{ali} \quad \ln k = \ln A - \frac{B}{T},$$

kjer sta $\ln A$ in B regresijski konstanti iz preseka in nagiba najboljše linije, nastale iz linearno padajoče $\ln k$ do $1/T$, kjer je k konstantna stopnja pri temperaturi T in je T temperatura v Kelvinu. Paziti je treba na omejeni razpon temperature, v katerem je Arrheniusov zakon veljaven v primeru, če transformacijo ureja mikrobna dejavnost.

2.2 VREDNOTENJE IN RAZLAGA REZULTATOV

Čeprav se študije izvajajo v umetnem laboratorijskem sistemu, rezultati omogočajo ocene stopnje transformacije preskusne snovi in tudi stopnje nastajanja in zmanjševanja produktov transformacije v terenskih razmerah (36) (37).

Študija poti transformacije preskusne snovi zagotavlja informacije o poteh, po katerih se uporabljena snov strukturno spremeni v tleh s kemičnimi in mikrobijskimi reakcijami.

3. POROČANJE

3.1 POROČILO O PRESKUSU

Poročilo o preskusu mora vključevati:

Preskusna snov:

- splošno ime, kemijsko ime, številko po CAS, strukturno formulo (z navedbo položaja oznak(e), kadar se uporabi radioaktivno označeni material) in ustrezne fizikalno-kemijske lastnosti (glej oddelek 1.5),
- čistost (nečistoče) preskusne snovi,
- radiokemijsko čistost označene kemikalije in specifično dejavnost (kjer je primerno).

Referenčne snovi:

- kemijsko ime in strukturo referenčnih snovi, uporabljenih za opredelitev in/ali določitev produktov transformacije.

Preskusna tla:

- podrobnosti o mestu odvzema,
- datum in postopek vzorčenja tal,
- lastnosti tal, kot so pH, vsebnost organskega ogljika, teksturo (% peska, % mulja, % gline), kationsko izmenjalno kapaciteto, gostoto v razsutem stanju, značilnost zadrževanja vode in mikrobno biomaso,
- dolžino shranjevanja tal in razmere shranjevanja (če se shranjuje).

Preskusni pogoji:

- datume izvajanja študij,
- količino uporabljene preskusne snovi,
- uporabljena topila in metodo aplikacije preskusne snovi,
- začetno težo tretiranih tal in vzorcev, odvzetih za analizo v vsakem časovnem obdobju,
- opis uporabljenega sistema inkubacije,
- stopnje pretoka zraka (le za pretočne sisteme),
- temperaturo poskusnega okolja,
- vsebnost vlage v tleh med inkubacijo,
- mikrobno biomaso na začetku, med potekom in na koncu aerobnih študij,
- pH, koncentracijo kisika in redoks potenciala na začetku, med potekom in na koncu študij anaerobnih in riževih tal,
- metodo(e) ekstrakcije,
- metode za količinsko opredelitev in določitev preskusne snovi in glavnih produktov transformacije v tleh in absorpcijskih materialih,
- število ponovitev in število kontrol.

Rezultati:

- rezultat določitve mikrobne dejavnosti,
- ponovljivost in občutljivost uporabljenih analitskih metod,
- stopnje izkoristka (vrednosti v % za veljavno študijo so podane v oddelku 1.7.1);
- tabele rezultatov, izraženih kot % apliciranega začetnega odmerka in, kadar je primerno, kot $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ tal (na osnovi suhe teže),
- masno bilanco med potekom in na koncu študij,
- opredelitev neizločljive (vezane) radioaktivnosti ali ostankov v tleh,
- količinsko opredelitev sproščenega CO_2 in drugih hlapnih spojin,
- prikaze koncentracij tal glede na čas za preskusno snov in, kadar je primerno, za glavne produkte transformacije,
- razpolovno dobo ali DT_{50} , DT_{75} in DT_{90} za preskusno snov in, kadar je primerno, za glavne produkte transformacije vključno z intervalom zaupanja,
- oceno stopnje abiotske razgradnje v sterilnih razmerah,
- oceno kinetike transformacije za preskusno snov in, kadar je primerno, za glavne produkte transformacije,
- predlagane poti transformacije, kadar je primerno,
- razpravo in razlago rezultatov,
- surove podatke (to je vzorčne kromatograme, vzorčne izračune stopenj transformacije in sredstev, uporabljenih za določitev produktov transformacije).

4. LITERATURA

- (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) Evropska Unija (EU) (1995). Direktiva Komisije 95/36/ES z dne 14. julija 1995 o spremembi Direktive Sveta 91/414/EGS o dajanju fitofarmaceutskih sredstev v promet. Priloga II, Del A in Priloga III, Del A: Vpliv in porazdelitev v okolju.
- (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) Priloga V k Dir. 67/548/EGS.
- (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) Mückenhausen, 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. Del 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 biotransformation 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., Sjö Dahl-Svensson K., Stenström 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 Festlegung 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 razgradnja 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 razgradnjaal behaviour of pesticide residues. II. Pflanzenschutz – Nachrichten Bayer 39, 188–204.
- (35) Timme, G., Frehse, H. (1980). Statistical interpretation and graphic representation of the razgradnjaal 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.

PRILOGA I

PRITISK VODE, POLJSKA KAPACITETA TAL ZA VODO (FC) IN ZMOGLJIVOST ZADRŽEVANJA VODE (WHC) ⁽¹⁾

Višina kolone [cm]	vodne		Pripombe
	pF ^(a)	bar ^(b)	
10 ⁷	7	10 ⁴	suha tla
1,6·10 ⁴	4,2	16	točka izsušenosti
10 ⁴	4	10	
10 ³	3	1	
6·10 ²	2,8	0,6	
3,3·10 ²	2,5	0,33 ^(c)	} razpon poljske kapacitete tal za vodo ^(d)
10 ²	2	0,1	
60	1,8	0,06	
33	1,5	0,033	
10	1	0,01	
1	0	0,001	} WHC (približek) tla nasičena z vodo

^(a) pF = logaritem cm vodne kolone.

^(b) 1 bar = 10⁵ Pa.

^(c) približno ustreza vsebnosti vode 10 % v pesku, 35 % v ilovici in 45 % v glini.

^(d) poljska kapaciteta tal za vodo ni stalna, ampak se spreminja z vrsto tal med pF 1,5 in 2,5.

Pritisk vode se meri v cm vodne kolone ali v barih. Zaradi velikega razpona vleka je pritisk izražen preprosto kot vrednost pF, ki je enaka logaritmu cm vodne kolone.

Poljska kapaciteta tal za vodo je opredeljena kot količina vode glede na maso, ki jo lahko naravna tla shranijo 2 dni po dolgem deževnem obdobju ali po zadostnem namakanju. Določi se v neoviranih tleh *in situ* na terenu. Merjenje se zato ne uporablja na oviranih laboratorijskih vzorcih tal. Vrednosti poljske kapacitete tal za vodo, določene v oviranih tleh lahko kažejo velika sistematična odstopanja.

Zmogljivost zadrževanja vode (WHC) je opredeljena v laboratoriju z neoviranimi in oviranimi tlemi z nasičenjem talne kolone z vodo s kapilarnim prenosom. Posebno uporabna je pri oviranih tleh in je lahko do 30 % večja kakor poljska kapaciteta tal za vodo (1). Eksperimentalno jo je tudi lažje določiti kakor zanesljive vrednosti poljske kapacitete.

⁽¹⁾ Mückenhausen, E. (1975). Die Bodenkunde und ihre geologischen, geomorphologischen, mineralogischen und petrologischen Grundlagen. DLG-Verlag, Frankfurt, Main.

PRILOGA 2

VSEBNOST VLAŽE V TLEH (g vode na 100 g suhih tal) V RAZLIČNIH VRSTAH TAL V RAZLIČNIH DRŽAVAH

Vrsta tal	Država	Vsebnost vlage v tleh pri		
		WHC ⁽¹⁾	pF = 1,8	pF = 2,5
Pesek	Nemčija	28,7	8,8	3,9
Ilovnati pesek	Nemčija	50,4	17,9	12,1
Ilovnati pesek	Švica	44,0	35,3	9,2
Muljasta ilovica	Švica	72,8	56,6	28,4
Glinasta ilovica	Brazilijska	69,7	38,4	27,3
Glinasta ilovica	Japonska	74,4	57,8	31,4
Peščena ilovica	Japonska	82,4	59,2	36,0
Muljasta ilovica	ZDA	47,2	33,2	18,8
Peščena ilovica	ZDA	40,4	25,2	13,3

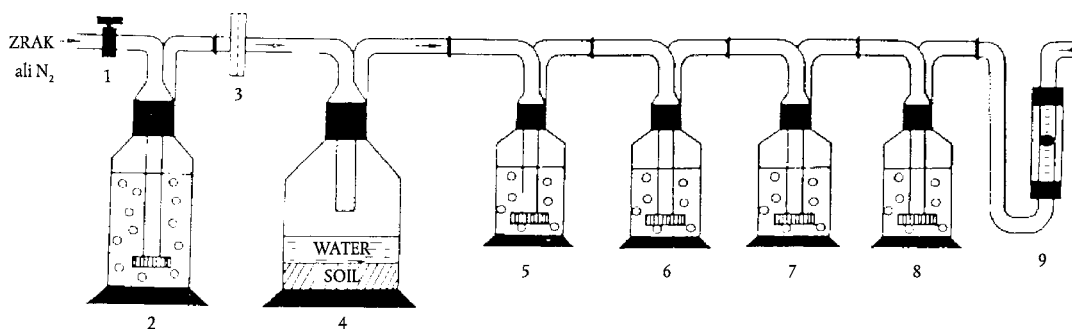
⁽¹⁾ Zmogljivost zadrževanja vode.

PRILOGA 3

Slika 1

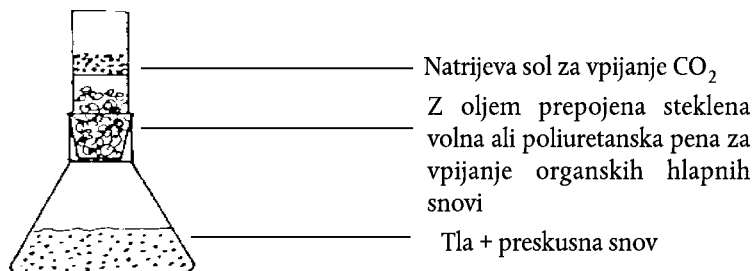
Primer pretočne naprave za preučevanje transformacije kemikalij v tleh (1)(2)

- | | | |
|--|--|--|
| 1: igelni ventil | 4: bučka za presnovo tal (prelita z vodo le pri anaerobnih in namakalnih razmerah) | 7, 8: lovilnik z natrijevim hidroksidom za CO ₂ in druge kisle hlapne snovi |
| 2: plinska jeklenka, ki vsebuje vodo | 5: lovilnik z etilen glikolom za organske hlapne spojine | |
| 3: ultramembrana (le za sterilne razmere), velikost por 0,2 µm | 6: lovilnik z žveplovo kislino za alkalne hlapne spojine | 9: merilnik pretoka |



Slika 2

Primer bučke biometričnega tipa za preučevanje transformacije kemikalij v tleh (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 AEROBNA IN ANAEROBNA TRANSFORMACIJA V SISTEMIH VODNIH USEDLIN**1. METODA**

Ta preskusna metoda ustreza metodi OECD TG 308 (2002).

1.1 UVOD

Kemikalije lahko vstopijo v plitve ali globoke površinske vode po poteh, kot so neposredni vnos, pronicanje pršenja, površinsko odtekanje, drenaža, odlaganje odpadkov, industrijske, domače ali kmetijske odplake in usedline iz zraka. Ta preskusna metoda opisuje laboratorijsko metodo za ocenjevanje aerobne in anaerobne transformacije organskih kemikalij v sistemih vodnih usedlin. Temelji na obstoječih smernicah (1) (2) (3) (4) (5) (6). Na delavnici OECD o izbiri tal/usedline, ki je bila leta 1995 v Belgiratu v Italiji (7), je bil dosežen dogovor predvsem o številu in vrstah tal za uporabo v tem preskusu. Dana so bila tudi priporočila v zvezi z odvzemanjem, obravnavanjem in shranjevanjem vzorcev usedlin, ki temeljijo na napotkih ISO (8). Take študije so potrebne za kemikalije, ki se vnašajo neposredno v vodo ali za katere je verjetno, da bodo prišle v vodno okolje po zgoraj opisanih poteh.

Razmere v naravnih sistemih vodnih usedlin so v zgornji vodni fazi pogosto aerobne. Površinska plast usedline je lahko bodisi aerobna ali anaerobna, globlje usedline pa so navadno anaerobne. Da bi zajeli vse te možnosti, so v tem dokumentu opisani tako aerobni kot anaerobni preskusi. Aerobni preskus simulira aerobno vodno kolono nad plastjo aerobne usedline, pod katero je anaerobno pobočje. Anaerobni preskus simulira povsem anaerobni sistem vode in usedline. Če okoliščine kažejo, da je treba znatno odstopati od teh priporočil, na primer z uporabo nedotaknjenih jeder usedlin ali usedlin, ki so bile morda izpostavljene preskusni snovi, so v ta namen na volji druge metode (9).

1.2 OPREDELITVE POJMOV

V vsakem primeru se uporabljajo standardne mednarodne enote (SI).

Preskusna snov: katera koli snov, bodisi osnovna ali ustrezni produkti transformacije.

Produkti transformacije: vse snovi, ki so posledica biotskih in abiotskih transformacijskih reakcij preskusne snovi, vključno s CO₂ in vezanimi ostanki.

Vezani ostanki: „vezani ostanki“ predstavljajo spojine v tleh, rastlinske ali živalske, ki vztrajajo v matrici v obliki osnovne snovi ali njenega metabolita ali njenih metabolitov/produktov po ekstrakciji. Ekstrakcijska metoda ne sme bistveno spremeniti samih spojin ali strukture matrice. Narava vezi se lahko delno pojasni z ekstrakcijskimi metodami, ki spreminjajo matrico, in z visoko razvitimi analitskimi tehnikami. Do sedaj so bile, na primer, na ta način odkrite kovalentne ionske in sorptivne vezi. Na splošno nastajanje vezanih ostankov znatno zmanjša biološko dostopnost in biološko razpoložljivost (10) [prikrojeno po IUPAC-u (11)].

Aerobna transformacija (oksidacija): reakcije, ki se pojavljajo v navzočnosti molekularnega kisika (12).

Anaerobna transformacija (redukcija): reakcije, ki se pojavljajo v odsotnosti molekularnega kisika (12).

Naravne vode: so površinske vode, dobljene iz ribnikov, rek, potokov itd.

Usedlina: je mešanica mineralnih in organskih kemičnih sestavin, slednje vsebujejo spojine z visoko vsebnostjo ogljika in dušika in z veliko molsko maso. Odlaga jo naravna voda in tvori povezavo z vodo.

Mineralizacija: je popolna razgradnja organske spojine v CO_2 , H_2O v aerobnih razmerah in CH_4 , CO_2 in H_2O v anaerobnih razmerah. V smislu te preskusne metode, kjer se uporablja spojina z radioaktivno oznako, mineralizacija pomeni obsežno razgradnjo molekule, v kateri se označeni ogljikov atom oksidira ali količinsko reducira s sproščanjem ustrezne količine $^{14}\text{CO}_2$ oziroma $^{14}\text{CH}_4$.

Razpolovna doba $t_{0,5}$ je čas, potreben za 50 %-no transformacijo preskusne snovi, kadar lahko transformacijo opišemo kot kinetiko prvega reda; razpolovna doba ni odvisna od začetne koncentracije.

Čas razgradnje DT_{50} je čas, v katerem se začetna koncentracija preskusne snovi zmanjša za 50 %.

Čas razgradnje DT_{75} je čas, v katerem se začetna koncentracija preskusne snovi zmanjša za 75 %.

Čas razgradnje DT_{90} je čas, v katerem se začetna koncentracija preskusne snovi zmanjša za 90 %.

1.3 REFERENČNE SNOVI

Referenčne snovi se uporabljajo za določitev in količinsko opredelitev produktov transformacije s spektroskopsko in kromatografsko metodo.

1.4 PODATKI O PRESKUSNI SNOVI

Za merjenje stopnje transformacije se lahko uporabi neoznačena ali izotopno označena preskusna snov, čeprav se priporoča označeni material. Označeni material je potreben za preučevanje poti transformacije in za vzpostavitev masne bilance. Priporoča se oznaka ^{14}C , vendar je lahko koristna tudi uporaba drugih izotopov, na primer ^{13}C , ^{15}N , ^3H , ^{32}P . Če je to mogoče, naj se oznaka namesti na najstabilnejši del(e) molekule ⁽¹⁾. Kemijska in/ali radiokemijska čistost preskusne snovi naj bo vsaj 95 %.

Pred izvajanjem preskusa morajo biti na voljo naslednje informacije o preskusni snovi:

- (a) topnost v vodi (metoda A.6);
- (b) topnost v organskih topilih;
- (c) tlak pare (metoda A.4) in Henryjeva konstanta;
- (d) porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda (metoda A.8);
- (e) adsorpcijski koeficient (K_d , K_f ali K_{oc} , kjer je primerno) (metoda C.18);
- (f) hidroliza (metoda C.7);
- (g) disociacijska konstanta (pK_a) [Smernica OECD 112] (13);
- (h) kemijska struktura preskusne snovi in po potrebi položaj oznak(e) izotopa.

Opomba: Poročati je treba o temperaturi, pri kateri so bile opravljene te meritve.

Druge uporabne informacije lahko vključujejo podatke o toksičnosti preskusne snovi za talne mikroorganizme, podatke o lahki in/ali inherentni biorazgradljivosti in podatke o aerobni in anaerobni transformaciji v tleh.

⁽¹⁾ Na primer, če snov vsebuje en obroč, je potrebna oznaka tega obroča; če preskusna snov vsebuje dva ali več obročev, so lahko potrebne študije za ovrednotenje usode vsakega označenega obroča in pridobitev ustreznih informacij o oblikovanju produktov transformacije.

Na voljo morajo biti analitske metode (vključno z metodami ekstrakcije in očiščenja) za določitev in količinsko opredelitev preskusne snovi in njenih produktov transformacije v vodi in usedlini (glej oddelek 1.7.2).

1.5 PRINCIP PRESKUSNE METODE

Metoda, opisana v tem preskusu, uporablja sistem aerobnih in anaerobnih vodnih usedlin (glej Prilogo 1), ki omogoča:

- (i) merjenje stopnje transformacije preskusne snovi v sistemu vode in usedline;
- (ii) merjenje stopnje transformacije preskusne snovi v usedlini;
- (iii) merjenje stopnje mineralizacije preskusne snovi in/ali njenih produktov transformacije (če se uporablja preskusna snov z oznako ^{14}C);
- (iv) določitev in količinsko opredelitev produktov transformacije v vodni fazi in fazi usedline, vključno z masno bilanco (če se uporablja označena preskusna snov);
- (v) merjenje porazdelitve preskusne snovi in njenih produktov transformacije med dve fazi v času inkubacije v temi (na primer, da bi se izognili cvetenju alg) pri stalni temperaturi. Razpolovne dobe in vrednosti DT_{50} , DT_{75} in DT_{90} se določijo, kadar so podatki zanesljivi, vendar se ne smejo ekstrapolirati še dolgo po koncu poskusnega obdobja (glej oddelek 1.2).

Tako za aerobne kot za anaerobne študije sta potrebni najmanj dve usedlini in z njimi povezana voda (7). Seveda pa lahko obstajajo primeri, ko je treba uporabiti več kakor dve vodni usedlini, na primer, pri kemikaliji, ki je lahko navzoča v sveži vodi in/ali morskem okolju.

1.6 UPORABNOST PRESKUSA

Metoda se navadno uporablja za kemične snovi (brez oznake ali z radioaktivno oznako), za katere je na voljo dovolj natančna in občutljiva analitska metoda. Uporablja se za rahlo hlapne, nehlapne, vodotopne ali v vodi slabo topne spojine. Preskus naj se ne uporablja za kemikalije v vodi, ki so lahko hlapne (npr. fumiganti, organska topila) in se tako ne morejo zadrževati v vodi in/ali usedlini za poskusne pogoje tega preskusa.

Metoda se je do zdaj uporabljala za študije transformacije kemikalij v sveži vodi in usedlinah, vendar bi se načeloma lahko uporabljala tudi za morske rokave in priobalne sisteme. Ni pa primerna za simuliranje razmer v tekoči vodi (npr. rekah) ali na odprtem morju.

1.7 MERILA KAKOVOSTI

1.7.1 Izkoristek

Ekstrakcija in analiza najmanj dvojnih vzorcev vode in usedline takoj po dodajanju preskusne snovi da prvi prikaz ponovljivosti analitske metode in izenačenosti postopka uporabe za preskusno snov. Izkoristki poznejših stopenj poskusov so podani z ustreznimi masnimi bilancami (kadar se uporabi označeni material). Izkoristki so v razponu od 90 % do 110 % pri označenih kemikalijah (6) in od 70 % do 110 % pri neoznačenih kemikalijah.

1.7.2 Ponovljivost in občutljivost analitske metode

Ponovljivost analitske metode (brez začetne učinkovitosti ekstrakcije) za količinsko določitev preskusne snovi in proizvodov transformacije se lahko preveri z dvojno analizo istega ekstrakta vode ali vzorcev usedline, ki so bili inkubirani dovolj dolgo, da nastajajo proizvodi transformacije.

Meja detekcije analitske metode za preskusno snov in za proizvode transformacije mora biti najmanj $0,01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ vode ali usedline (kot preskusne snovi) ali 1 % začetne količine, uporabljene v preskusnem sistemu, kar je manj. Oprerediti je treba tudi mejo količinske opredelitve.

1.7.3 Točnost podatkov transformacije

Regresijska analiza koncentracij preskusne snovi v funkciji časa daje ustrezne informacije o točnosti krivulje transformacije in omogoča izračun intervala zaupanja za razpolovne dobe (če se uporablja psevdo kinetika prvega reda) ali vrednosti DT_{50} in, če je primerno, vrednosti DT_{75} in DT_{90} .

1.8 OPIS PRESKUSNE METODE

1.8.1 Preskusni sistem in naprave

Študijo je treba opraviti v steklenih posodah (npr. steklenicah, epruvetah za centrifugiranje), razen če predhodne informacije (na primer porazdelitveni koeficient n-oktanol/voda, sorpcijski podatki itd.) kažejo, da se lahko preskusna snov lepi na steklo in je treba v tem primeru razmisliti o drugem materialu (na primer o teflonu). Če je znano, da se preskusna snov oprijema stekla, je ta problem mogoče odpraviti z eno ali več od naslednjih metod:

- določimo maso preskusne snovi in produktov transformacije, ki so se oprijeli stekla,
- zagotovimo, da se na koncu preskusa vsa steklena oprema izpere z raztopino,
- uporabimo formulirane produkte (glej tudi oddelek 1.9.2);
- uporabimo povečano količino pomožnega topila za dodajanje preskusne snovi v sistem; če se uporablja pomožno topilo, naj bo to pomožno topilo, ki ne raztaplja preskusne snovi.

Primeri tipičnih preskusnih naprav, to je plinske pretočne naprave in sistema biometričnega tipa, sta prikazana v prilogah 2 in 3 (14). Drugi uporabni inkubacijski sistemi so opisani v sklicu 15. Načrt poskusne naprave mora omogočati izmenjavo zraka ali dušika in zajemanje hlapnih produktov. Mere naprave morajo izpolnjevati zahteve preskusa (glej oddelek 1.9.1). Prezračevanje se lahko zagotovi bodisi z blagim vpihavanjem mehurčkov ali spuščanjem zraka ali dušika preko vodne površine. V slednjem primeru je priporočljivo rahlo mešanje vode od zgoraj zaradi boljše porazdelitve kisika ali dušika v vodi. Zrak brez $\text{CO}_{>2}$ se ne sme uporabljati, ker lahko povzroči povečanje pH vode. V obeh primerih je nezaželeno motenje usedline in se je treba temu čim bolj izogibati. Rahlo hlapne kemikalije je treba preskusiti v sistemu biometričnega tipa z blagim mešanjem vodne površine. Lahko se uporabljajo tudi zaprte posode z volumnom nad vzorcem bodisi z atmosferskim zrakom ali dušikom in notranjimi stekleničkami za zajemanje hlapnih produktov (16). Pri aerobnem preskusu je potrebna redna izmenjava plina v volumnu nad vzorcem, da se nadomesti kisik, ki ga porabi biomasa.

Primerni lovilniki za zbiranje hlapnih produktov transformacije med drugim zajemajo $1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ raztopine kalijevega hidroksida ali natrijevega hidroksida za ogljikov dioksid ⁽¹⁾ in etilen glikol, etanolamin ali 2 % parafin v ksilenu za organske spojine. Hlapne snovi, ki nastanejo v anaerobnih razmerah, kot na primer metan, se lahko zberejo recimo z molekulskimi siti. Take hlapne snovi se lahko sežgejo, na primer v $\text{CO}_{>2}$, tako da se plin spusti skozi kremenovo epruveto, napolnjeno s CuO, pri temperaturi 900°C in se nastali $\text{CO}_{>2}$ zajame v absorpcijsko posodo z alkalijskimi snovmi (17).

⁽¹⁾ Ker te alkalne absorpcijske raztopine vpijajo tudi ogljikov dioksid iz prezračevalnega zraka in tistega, ki nastaja pri respiraciji v aerobnih poskusih, jih je treba v rednih presledkih zamenjati, da bi se izognili njihovi zasičenosti in s tem izgubi njihove absorpcijske sposobnosti.

Potrebni so laboratorijski instrumenti za kemijsko analizo preskusne snovi in produktov transformacije (npr. plinsko tekočinsko kromatografijo (GLC), tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (HPLC), tankoplastno kromatografijo (TLC), masno spektroskopijo (MS), plinsko kromatografijo-masno spektroskopijo (GC-MS), tekočinsko kromatografijo-masno spektroskopijo (LC-MS), jedrsko magnetno resonanco (NMR) itd.), vključno s sistemi detekcije radioaktivno označenih ali neoznačenih kemikalij, kot je primerno. Kadar se uporablja radioaktivno označeni material, sta potrebna tudi tekočinski scintilacijski števec in oksidacijsko sredstvo za izgorevanje (za sežig vzorcev usedline pred analizo radioaktivnosti).

Po potrebi se zahteva še druga standardna laboratorijska oprema za fizikalno-kemijske in biološke določitve (glej oddelek tabele 1, oddelek 1.8.2.2), steklena posoda, kemikalije in reagenti.

1.8.2 Izbira in število vodnih usedlin

Mesta vzorčenja je treba izbrati v skladu z namenom preskusa v dani situaciji. Pri izbiranju mesta vzorčenja je treba upoštevati preteklost morebitnih kmetijskih, industrijskih ali domačih vnosov v zajetje in vode v zgornjem toku. Usedline se ne smejo uporabiti, če so bile v predhodnih 4 letih kontaminirane s preskusno snovjo ali analognimi strukturami.

1.8.2.1 Izbira usedine

Za aerobne študije se navadno uporabita dve usedlini (7). Izbrani usedlini se morata razlikovati glede vsebnosti organskega ogljika in teksture. Ena usedlina naj ima visoko vsebnost organskega ogljika (2,5–7,5 %) in fino teksturo, druga usedlina naj ima nizko vsebnost organskega ogljika (0,5–2,5 %) in grobo teksturo. Razlika med vsebnostjo organskega ogljika naj bo normalno vsaj 2 %. „Fina tekstura“ je opredeljena kot vsebnost [gline + mulja] ⁽¹⁾ > 50 % in „groba tekstura“ je opredeljena kot vsebnost [gline + mulja] < 50 %. Razlika v vsebnosti [gline + mulja] obeh usedlin naj bo normalno vsaj 20 %. V primerih, ko lahko pride kemikalija tudi v morsko vodo, naj bo vsaj en sistem vode in usedline morskega izvora.

Pri povsem anaerobnih študijah, je treba vzorce za dve usedlini (vključno z njunimi povezanimi vodami) vzeti iz anaerobnih con teles površinskih vod (7). Z obema fazama, fazo usedline in vodno fazo, je treba ravnati previdno in ju prenesti brez navzočnosti kisika.

Pri izbiri usedlin so lahko pomembni še drugi parametri in jih je treba upoštevati za vsak primer posebej. Na primer razpon pH usedlin bi bil pomemben za preskušanje kemikalij, pri katerih je transformacija in/ali sorpcija lahko odvisna od pH. Odvisnost sorpcije od pH se lahko odraža v pK_a preskusne snovi.

1.8.2.2 Opis značilnosti vzorcev vode in usedline

Ključni parametri, ki se morajo izmeriti in je treba o njih poročati (s sklicevanjem na uporabljeno metodo) tako za vodo kot usedlino, in stopnja preskusa, pri kateri je treba te parametre določiti, so povzeti v tukajšnji tabeli. Metode za določanje teh parametrov so v vednost podane v sklicih (18) (19) (20) (21).

Poleg tega utegne biti glede na posamezen primer potrebno izmeriti in poročati o drugih parametrih (npr. za svežo vodo: o delcih, alkalnosti, trdoti, prevodnosti, NO_3/PO_4 (razmerje in posamezne vrednosti); za usedline: o kationski izmenjalni kapaciteti, zmogljivosti zadrževanja vode, karbonatu, skupnem dušiku in fosforju in za morske sisteme: o slanosti). Analiza nitrata, sulfata, biološko razpoložljivega železa in drugih možnih sprejemnikov elektronov v usedlinah in vodah je lahko koristna tudi pri ocenjevanju redoks pogojev, zlasti v zvezi z anaerobno transformacijo.

⁽¹⁾ [Glina + mulj] je mineralna frakcija usedline z velikostjo delcev < 50 μm .

Meritve parametrov za opredelitev vzorcev vode in usedline (7) (22) (23)

Parameter	Stopnja preskusnega postopka					
	Terensko vzorčenje	Poznejše ravnanje	Začetek prilagoditve	Začetek preskusa	Med preskusom	Konec preskusa
<i>Voda</i>						
Izvor/vir	×					
Temperatura	×					
PH	×		×	×	×	×
Skupni organski ogljik			×	×		×
Koncentracija O ₂ (*)	×		×	×	×	×
Redoks potencial (*)			×	×	×	×
<i>Usedlina</i>						
Izvor/vir	×					
Globina plasti	×					
PH		×	×	×	×	×
Porazdelitev velikosti delcev		×				
Skupni organski ogljik		×	×	×		×
Mikrobna biomasa (**)		×		×		×
Redoks potencial (*)	Opazovanje (barva/vonj)		×	×	×	×

(*) Rezultati novejših raziskav kažejo, da meritve koncentracij kisika v vodi in redoks potencialov nimajo niti mehanistične niti napovedovalne vrednosti glede rasti in razvoja mikrobnih populacij na površini teh vod (24) (25). Boljša orodja za razlago in vrednotenje stopenj in poti aerobne biotransformacije so lahko določitev potrebe po biokemijskem kisiku (BOD pri terenskem vzorčenju, na začetku in na koncu preskusa) in koncentracij mikro/makro hranilnih snovi Ca, Mg in Mn (na začetku in na koncu preskusa) v vodi in meritve skupnega N in skupnega P v usedlinah (pri terenskem vzorčenju in na koncu preskusa).

(**) Metoda stopnje mikrobne respiracije (26), metoda zaplinjanja (27) ali meritve s štetjem (npr. bakterij, aktinomicet, gliv in skupnih kolonij) pri aerobnih študijah; stopnja metanogeneze pri anaerobnih študijah.

1.8.3 Odvzemanje, obravnavanje in shranjevanje

1.8.3.1 Odvzemanje

Pri vzorčenju usedlin je treba upoštevati osnutek smernice ISO o vzorčenju usedlin z dna (8). Vzorce usedlin je treba jemati s celotnih 5 do 10 cm zgornje plasti usedline. Z usedlino povezano vodo je treba odvzeti z istega mesta ali lokacije in v istem času kakor usedlino. Pri anaerobnih študijah je treba usedline in z njimi povezano vodo vzorčiti in prevažati brez navzočnosti kisika (28) (glej oddelek 1.8.2.1). Nekaj pripomočkov za vzorčenje je opisanih v literaturi (8) (23).

1.8.3.2 *Ravnanje*

Usedlina se loči od vode s filtriranjem in se mokro preseje skozi 2 mm sito z uporabo odvečne vode z lokacije, ki se nato zavrže. Nato se znane količine usedlin in vode zmešajo v želenem razmerju (glej oddelek 1.9.1) v inkubacijskih bučkah in pripravijo za prilagoditveno obdobje (glej oddelek 1.8.4). Pri anaerobnih študijah je treba vse stopnje ravnanja opraviti brez navzočnosti kisika (29) (30) (31) (32) (33).

1.8.3.3 *Shranjevanje*

Močno se priporoča uporaba sveže odvzetih vzorcev usedlin in vode, če pa je nujno shranjevanje, je treba usedlino in vodo presejati, kakor je opisano zgoraj, in shraniti skupaj, namočeno v vodi (6–10 cm plast vode) v temi pri $4 \pm 2^\circ\text{C}$ ⁽¹⁾ za največ 4 tedne (7) (8) (23). Vzorce, ki se uporabijo za aerobne študije, je treba shraniti s prostim dostopom do zraka (npr. v odprtih posodah), tiste za anaerobne študije pa brez navzočnosti kisika. Med prevozom in shranjevanjem ne sme priti do zamrznitve usedlin in vode in izsuševanja usedline.

1.8.4 **Priprava vzorcev usedline/vode za preskus**

Obdobje prilagoditve naj poteka pred dodajanjem preskusne snovi, vsak vzorec usedline/vode se položi v inkubacijsko posodo za uporabo pri glavnem preskusu, prilagoditev pa naj se izvaja v povsem enakih razmerah kakor preskusna inkubacija (glej oddelek 1.9.1). Prilagoditveno obdobje je čas, potreben, da se doseže razumna stabilnost sistema, kot jo odražajo pH, koncentracija kisika v vodi, redoks potencial usedline in vode in makroskopska ločitev faz. Obdobje prilagoditve naj normalno traja od enega tedna do dveh tednov in ne sme presegati štirih tednov. Poročati je treba o rezultatih določitev, ki se izvedejo v tem obdobju.

1.9 IZVEDBA PRESKUSA

1.9.1 **Preskusni pogoji**

Preskus je treba izvesti v inkubacijski napravi (glej oddelek 1.8.1) z vodno usedlino v volumenskem razmerju med 3: 1 in 4: 1 in plastjo usedline 2,5 cm ($\pm 0,5$ cm) (4). Priporočena najmanjša količina na inkubacijsko posodo je 50 g usedline (na osnovi suhe teže).

Preskus je treba opraviti v temi pri stalni temperaturi v razponu od 10 do 30 °C. Primerna je temperatura (20 ± 2) °C. Po potrebi se lahko v posameznih primerih, odvisno od informacij, ki se zahtevajo od preskusa, razmisli o dodatni nižji temperaturi (npr. 10 °C). Inkubacijsko temperaturo je treba spremljati in o njej poročati.

⁽¹⁾ Novejše študije so pokazale, da lahko shranjevanje pri 4 °C vodi v zmanjšanje vsebnosti organskega ogljika v usedlini, kar lahko povzroči tudi zmanjšanje mikrobne dejavnosti (34).

1.9.2 Ravnanje s preskusno snovjo in njena uporaba

Uporabi se ena preskusna koncentracija kemikalije ⁽¹⁾. Pri kemikalijah za zaščito pridelka, ki se vnašajo neposredno v vodna telesa, se največji odmerek na nalepki jemlje kot največja stopnja aplikacije, računano na osnovi površinskega območja vode v preskusni posodi. V vseh drugih primerih naj se uporabijo koncentracije, ki temeljijo na napovedih iz emisij v okolje. Treba je paziti, da se zagotovi vnos zadostne koncentracije preskusne snovi za opredelitev poti transformacije ter nastajanje in zmanjševanje produktov transformacije. V primerih, ko so koncentracije preskusne snovi blizu mejam detekcije na začetku študije in/ali kadar glavni produkti transformacije niso zlahka zaznavni ob navzočnosti 10 % stopnje aplikacije preskusne snovi, je morda treba uporabiti večje odmerke (npr. 10-krat). A če se uporabijo višje preskusne koncentracije, ne smejo imeti opaznega škodljivega učinka na mikrobo dejavnost sistema vode in usedline. Da bi dosegli stalno koncentracijo preskusne snovi v posodah različnih velikosti, je morda primerno razmisliti o prilagoditvi količine uporabljenega materiala na podlagi globine vodne kolone v posodi glede na globino vode na terenu (za katero se predvideva, da je 100 cm, vendar se lahko uporabijo druge globine). Glej Prilogo 4 za primer izračuna.

V idealnem primeru se preskusna snov uporabi kot vodna raztopina v vodni fazi preskusnega sistema. Če se temu ne da izogniti, je dovoljena uporaba manjših količin topil, ki se mešajo z vodo (npr. aceton, etanol), za nanos in porazdelitev preskusne snovi, vendar ne sme presegati 1 % v/v in ne sme imeti škodljivih učinkov na mikrobo dejavnost preskusnega sistema. Pri izdelavi vodne raztopine preskusne snovi je potrebna pazljivost, za zagotavljanje popolne homogenosti je morda primerna uporaba generatorskih kolon in predhodno mešanje. Po dodajanju vodne raztopine v preskusni sistem se priporoča nežno mešanje vodne faze, tako da se čim manj moti usedlina.

Ne priporoča se rutinska uporaba formuliranih pripravkov, ker lahko formulirane sestavine škodujejo porazdelitvi preskusne snovi in/ali produktov transformacije med vodno fazo in fazo usedline. Vendar je lahko uporaba formuliranega materiala ustrezna rešitev pri slabo topnih preskusnih snoveh.

Število inkubacijskih posod je odvisno od števila vzorčenj (glej oddelek 1.9.3). Treba je vključiti zadostno število preskusnih sistemov, tako da se lahko pri vsakem vzorčenju žrtvujeta dva sistema. Če se pri vsaki vodni usedlini uporabijo kontrolne enote, se ne smejo tretirati s preskusno snovjo. Kontrolne enote se lahko uporabljajo za določanje mikrobne biomase usedline in skupnega organskega ogljika v vodi in usedlini na koncu študije. Dve kontrolni enoti (to je po ena kontrolna enota iz vsake vodne usedline) se lahko uporabi za spremljanje potrebnih parametrov v usedlini in vodi med prilagoditvenim obdobjem (glej tabelo v oddelku 1.8.2.2). Dve dodatni kontrolni enoti je treba vključiti v primeru, če se preskusna snov nanese s pomočjo topila, da se izmeri škodljive učinke na mikrobo dejavnost preskusnega sistema.

1.9.3 Trajanje preskusa in vzorčenje

Trajanje poskusa normalno ne presega 100 dni (6) in naj se nadaljuje, dokler se ne vzpostavijo pot razgradnje in vzorec razporeditve vode/usedline ali dokler se 90 % preskusne snovi ne porabi s transformacijo in/ali izhlapevanjem. Število vzorčenj naj bo vsaj šest (vključno z ničelnim), z neobvezno predhodno študijo (glej oddelek 1.9.4), ki se uporabi za vzpostavitev ustreznega režima vzorčenja in trajanja preskusa, razen če je iz prejšnjih študij na voljo dovolj podatkov o preskusni snovi. Za hidrofozne preskusne snovi so lahko v začetnem obdobju študije potrebne dodatne točke vzorčenja zaradi določitve stopnje razporeditve med vodno fazo in fazo usedline.

⁽¹⁾ Preskus z drugo koncentracijo je lahko koristen pri kemikalijah, ki pridejo v površinske vode po drugih vstopnih poteh in povzročijo znatno drugačne koncentracije, če se lahko manjša koncentracija dovolj natančno analizira.

Po ustreznem številu vzorčenj se vse inkubacijske posode (v ponovitvah) odstranijo za analizo. Usedlina in nad njo ležeča voda se analizirata posebej ⁽¹⁾. Površinska voda se previdno odstrani s čim manjšim motenjem usedline. Pri ekstrakciji in opredelitvi preskusne snovi in produktov transformacije je treba upoštevati ustrezne analitske postopke. Paziti je treba, da se odstrani material, ki se je morda adsorbiral na inkubacijsko posodo ali na povezovalne cevi, ki se uporabljajo za zajemanje hlapnih snovi.

1.9.4 Neobvezni predhodni preskus

Če se trajanje in režim vzorčenja ne moreta oceniti po drugih ustreznih študijah preskusne snovi, je lahko primeren neobvezni predhodni preskus, ki ga je treba izvesti z uporabo enakih preskusnih razmer, kakor so predlagane za dejansko študijo. O ustreznih poskusnih razmerah in rezultatih predhodnega preskusa, če se izvede, je treba na kratko poročati.

1.9.5 Meritve in analiza

Koncentracijo preskusne snovi in produktov transformacije je treba pri vsaki ponovitvi vzorčenja izmeriti in o njej poročati (o koncentraciji in o uporabljenem odstotku). Na splošno je treba ugotoviti produkte transformacije, ki se pri katerem koli vzorčenju zaznajo pri $\geq 10\%$ uporabljene radioaktivnosti v skupnem sistemu voda-usedlina, razen če ni upravičeno utemeljeno drugače. Tudi produkte transformacije, pri katerih se koncentracije med študijo nenehno povečujejo, je treba upoštevati pri ugotavljanju, tudi če njihove koncentracije ne presegajo zgornjih omejitev, ker lahko označujejo obstojnost. Slednje je treba upoštevati glede na vsak primer posebej in v poročilu podati utemeljitev.

O rezultatih iz sistemov zajemanja plinov/hlapnih snovi (CO_2 in drugih, to je hlapnih organskih spojin) je treba poročati za vsako ponovitev vzorčenja. Poročati je treba o stopnjah mineralizacije. O neizločljivih (vezanih) ostankih v usedlini je treba poročati za vsako točko vzorčenja.

2. PODATKI

2.1 OBDELAVA REZULTATOV

Skupno masno bilanco ali izkoristek (glej oddelek 1.7.1) dodane radioaktivnosti je treba izračunati za vsako ponovitev vzorčenja. O rezultatih se poroča v obliki odstotka dodane radioaktivnosti. O porazdelitvi radioaktivnosti med vodo in usedlino se poroča v obliki koncentracij in odstotkov za vsako ponovitev vzorčenja.

Razpolovna doba, DT_{50} in po potrebi DT_{75} in DT_{90} preskusne snovi se izračunajo skupaj z njihovim intervalom zaupanja (glej oddelek 1.7.3). Informacije o stopnji razpršitve preskusne snovi v vodi in usedlini se lahko dobijo z uporabo ustreznih ocenjevalnih orodij. Te so lahko vse od uporabe psevdo kinetike prvega reda, empiričnih tehnik prilagajanja krivulje, pri katerih se uporabljajo grafične ali številčne rešitve do bolj zapletenega ocenjevanja, na primer z uporabo eno- ali večpreklatnih modelov. Nadaljnji podatki so na voljo v ustrezni objavljeni literaturi (35) (36) (37).

⁽¹⁾ V primerih, ko se lahko zlahka pojavi hitra ponovna oksidacija produktov anaerobne transformacije, je treba med vzorčenjem in analizo vzdrževati anaerobne razmere.

Vsi pristopi imajo svoje prednosti in slabosti in se znatno razlikujejo po sestavljenosti. Predpostavka kinetike prvega reda je lahko prevelika poenostavitev procesov razgradnje in porazdelitve, a kadar je mogoče, daje pojem (stopnjo konstante ali razpolovno dobo), ki je lahko razumljiv in ima vrednost pri simulacijskem modeliranju in izračunavanju predvidenih okoljskih koncentracij. Empirčni pristopi ali linearne transformacije se lahko bolje ujemajo s krivuljami podatkov in zato omogočajo boljše ocene razpolovnih dob, vrednosti DT_{50} in po potrebi DT_{75} in DT_{90} . Uporaba izpeljanih konstant pa je omejena. Modeli s prekatih lahko dajo številne uporabne konstante vrednosti pri ocenjevanju tveganja, ki opisujejo stopnjo razgradnje v različnih prekatih in porazdelitev kemikalije. Uporabljajo se lahko tudi za ocenjevanje stopnje konstant pri oblikovanju in razgradnji glavnih produktov transformacije. V vseh primerih mora biti izbrana metoda utemeljena in mora izvajalec poskusa grafično in/ali statistično prikazati, zakaj je izbira dobra.

3. POROČANJE

3.1 POROČILO O PRESKUSU

Poročilo mora vsebovati naslednje informacije:

Preskusna snov:

- splošno ime, kemijsko ime, številko po CAS, strukturno formulo (z navedbo položaja oznak(e), kadar se uporabi radioaktivno označeni material) in ustrezne fizikalno-kemijske lastnosti,
- čistost (nečistoče) preskusne snovi,
- radiokemijsko čistost označene kemikalije in molarno dejavnost (kjer je primerno).

Referenčne snovi:

- kemijsko ime in strukturo referenčnih snovi, uporabljenih za opredelitev in/ali določitev produktov transformacije.

Preskusne usedline in vode:

- lokacijo in opis mest(a) vzorčenja vodnih usedlin, vključno, če je mogoče, s preteklo kontaminacijo;
- vse informacije v zvezi z odvzemanjem, shranjevanjem (če se izvaja) in prilagoditvijo sistemov vode in usedlin;
- značilnosti vzorcev vode in usedlin, ki so našteje v tabeli v oddelku 1.8.2.2.

Preskusni pogoji:

- uporabljeni preskusni sistem (npr. pretočni, biometrični, način prezračevanja, metodo mešanja, količino vode, maso usedline, gostoto obeh plasti, vode in usedline, mere preskusnih posod itd.),
- uporabo preskusne snovi v preskusnem sistemu: uporabljeno preskusno koncentracijo, število ponovitev in način uporabe kontrol preskusne snovi (npr. morebitno uporabo topila) itd.,
- inkubacijsko temperaturo,
- število vzorčenj,
- metode ekstrakcije in učinkovitost, pa tudi analitske metode in meje detekcije,
- metode opredelitve/določitve produktov transformacije,

— odstopanja od preskusnega protokola ali preskusnih razmer med študijo.

Rezultati:

- vrednosti surovih podatkov reprezentativnih analiz (vsi surovi podatki se morajo shraniti v GLP arhivu),
- ponovljivost in občutljivost uporabljenih analitskih metod,
- stopnje izkoristka (vrednosti v % za veljavno študijo so podane v oddelku 1.7.1),
- tabele rezultatov, izražene v % uporabljenega odmerka in $\text{v} \cdot \text{kg}^{-1}$ v vodi, usedlini in skupnem sistemu (samo %) za preskusno snov in, če je primerno, za produkte transformacije in neizločljivo radioaktivnost,
- masno bilanco med potekom in na koncu študij,
- grafično predstavitev transformacije v vodi in frakcijah usedlin ter v skupnem sistemu (vključno z mineralizacijo),
- stopnje mineralizacije,
- razpolovno dobo, vrednosti DT_{50} in po potrebi DT_{75} in DT_{90} za preskusno snov in, kadar je primerno, za glavne produkte transformacije, vključno z intervalom zaupanja v vodi, usedlini in skupnem sistemu,
- oceno kinetike transformacije za preskusno snov in, kadar je primerno, za glavne produkte transformacije,
- predlagane poti transformacije, kadar je primerno,
- razpravo o rezultatih.

4. LITERATURA

- (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. Nemčija
- (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). Nizozemska
- (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. Združeno kraljestvo.
- (4) Agriculture Canada: Environmental chemistry and fate. (1987). Guidelines for registration of pesticides in Canada. Aquatic (Laboratory) – Anaerobic and aerobic. Kanada. 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 biorazgradnja 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 ¹⁴C-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 preskusi 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: Fumigationextraction 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 ¹⁴C-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 1 349–1 354.

PRILOGA I

NAPOTKI ZA AEROBNE IN ANAEROBNE PRESKUSNE SISTEME

Aerobni preskusni sistem

Aerobni preskusni sistem, opisan v tej preskusni metodi, je sestavljen iz aerobne vodne plasti (tipične koncentracije kisika so v razponu od 7 do 10 mg·l⁻¹) in plasti usedline, aerobne na površini in anaerobne pod površino (tipični povprečni redoks potenciali (Eh) v anaerobni coni usedline so v razponu od -80 do -190 mV). V vsaki inkubacijski enoti se vlažen zrak spusti preko površine vode, da se ohrani dovolj kisika v volumnu nad vzorcem.

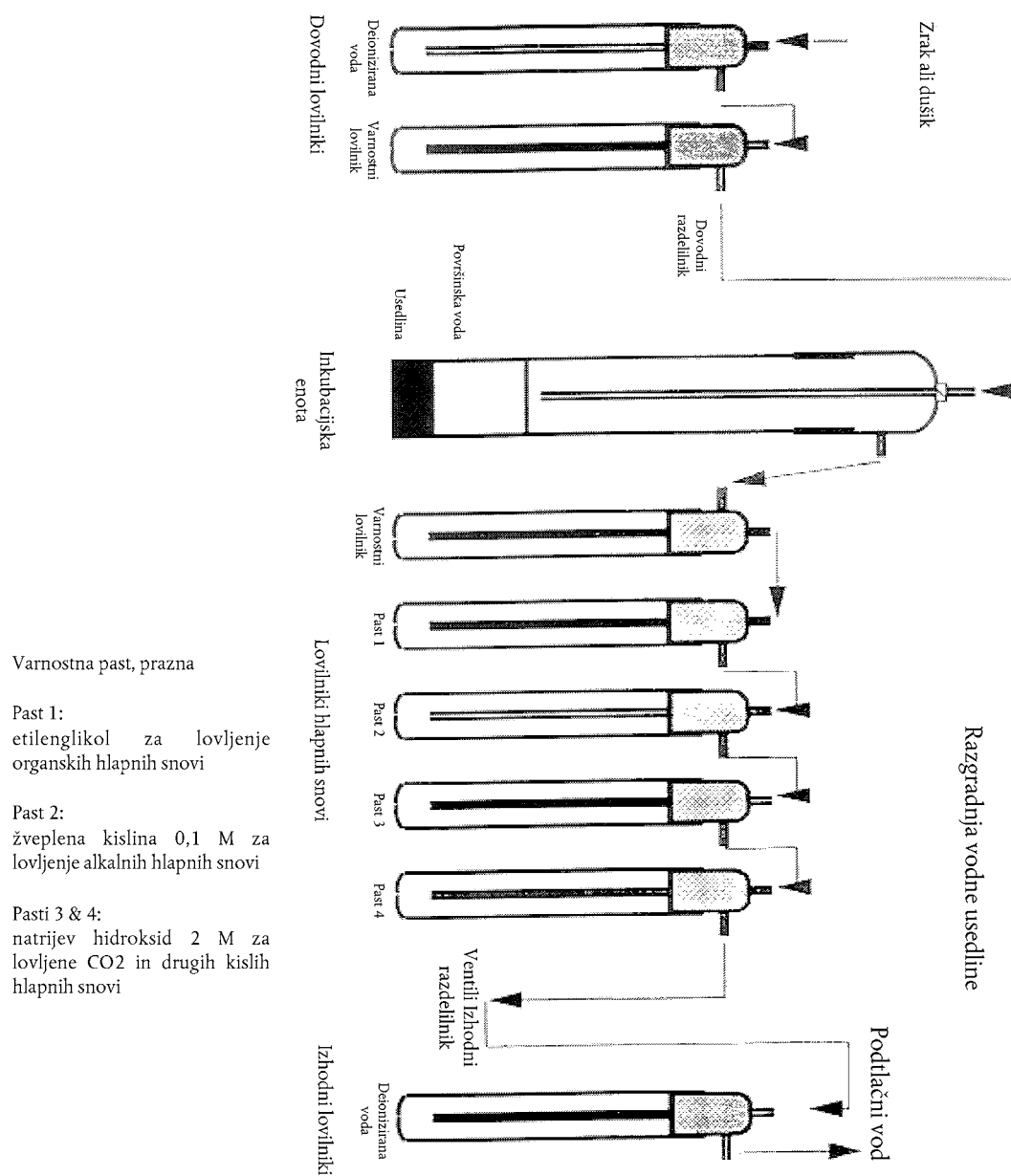
Anaerobni preskusni sistem

Pri anaerobnem preskusnem sistemu je preskusni postopek v bistvu enak kakor je opisan za aerobni sistem, le da se preko površine vode v vsaki inkubacijski enoti spusti dušik za ohranjanje dušika v volumnu nad vzorcem. Usedlina in voda se štejeta za anaerobna, dokler je redoks potencial (Eh) nižji od -100 mV.

Pri anaerobnem preskusu ocenjevanje mineralizacije vključuje meritve vsebovanega ogljikovega dioksida in metana.

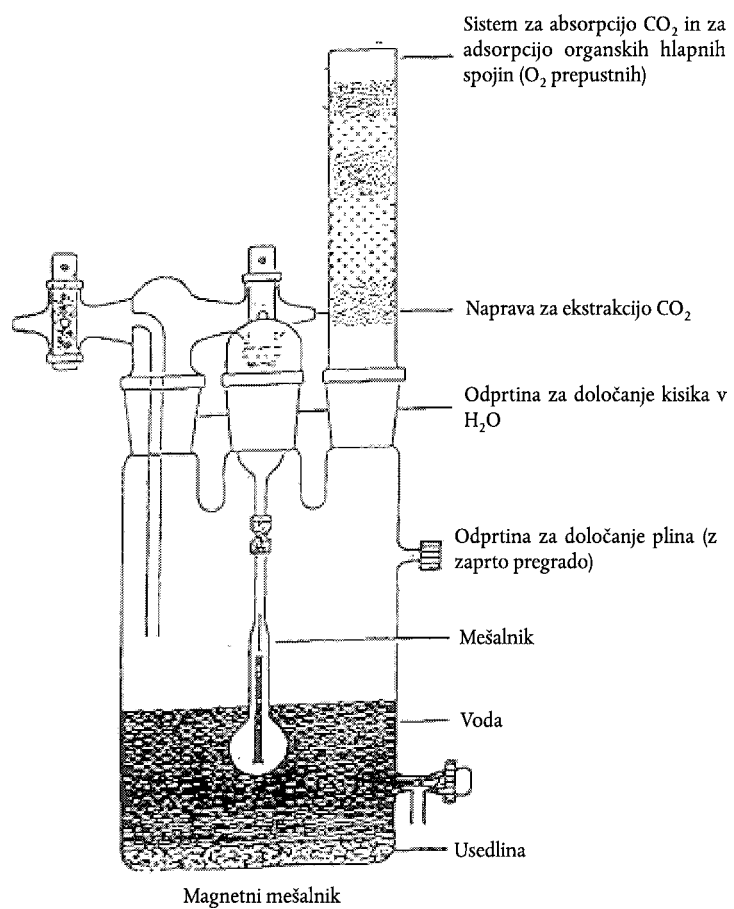
PRILOGA 2

PRIMER PLINSKE PRETOČNE NAPRAVE



PRILOGA 3

PRIMER BIOMETRIČNE NAPRAVE



PRILOGA 4

PRIMER IZRAČUNA ZA UPORABO ODMERKA V PRESKUSNIH POSODAH

Notranji premer cilindra:	= 8 cm
Globina vodne kolone brez usedline:	= 12 cm
Površina: $3,142 \times 4^2$	= 50,3 cm ²
Stopnja aplikacije: 500 g preskusne snovi/ha ustreza 5 µg/cm ²	
Skupno µg: $5 \times 50,3$	= 251,5 µg
Prilagojena količina glede na globino 100 cm: $12 \times 251,5 \div 100$	= 30,18 µg
Volumen vodne kolone: $50,3 \times 12$	= 603 ml
Koncentracija v vodi: $30,18 \div 603$	= 0,050 µg/ml ali 50 µg/l