



Internet-Dokument

Datum : 01 Februar 2017
Für ergänzende Auskünfte: Abteilung Chemikalien

Kurzer Leitfaden

für die Anwendung von In-vitro-Testmethoden zur Einstufung von Produkten/Gemischen auf- grund ihrer Ätzwirkung auf die Haut (H314)

Herausgeber:

Sektion REACH und Risikomanagement der Abteilung Chemikalien des BAG

Reproduktion mit Quellenangaben gestattet.

Hinweis: <https://www.admin.ch/gov/de/start/rechtliches.html>

Ätzwirkung auf die Haut

Produkte (Gemische) mit hautätzenden Bestandteilen und/oder einem extremen pH-Wert (≤ 2 oder ≥ 11.5) bergen die Gefahr einer Ätzwirkung auf die Haut. Der gegenwärtig geltende allgemeine Konzentrationsgrenzwert für die Einstufung der hautätzenden Wirkung, der für die Anwendung der Berechnungsmethode bei Produkten und Gemischen festgelegt wurde (EU CLP¹/UN GHS²), ist niedriger als im früheren Recht (EU DPD³). Diese Änderung hat insbesondere Auswirkungen auf Produkte, deren Anteil hautätzender Bestandteile im Bereich von 5% bis 10% liegt. Bei einer Anwendung der Berechnungsmethode werden deshalb mehr Produkte als hautätzend der Kategorie 1 (H314) eingestuft.

In der Schweiz hat die Einstufung als hautätzend der Kategorie 1 nachgeschaltete Folgen, wie der Ausschluss von der Selbstbedienung (Art. 63 ChemV). Produkte mit hautätzender Wirkung der Kategorie 1 werden der Gruppe 2 gemäss Anhang 5 (1.2) ChemV zugeordnet, und wer ein Produkt der Gruppe 2 gewerblich an private Verwenderinnen abgibt, muss diese bei der Abgabe ausdrücklich über die erforderlichen Schutzmassnahmen und die vorschriftsgemässe Entsorgung informieren (Art. 65 ChemV).

Das vorliegende Dokument ist ein **Leitfaden für Hersteller und Formulierer von Produkten (Gemischen)** und bietet eine praktische Schritt-für-Schritt-Anleitung zur Einstufung der oben erwähnten Gemische, bei denen die Gefahr einer Ätzwirkung auf die Haut besteht. Der Leitfaden beruht auf dem überarbeiteten Kapitel 3.2 des UN GHS² und der entsprechenden 8. Anpassung der CLP-Verordnung⁴ an den technischen Fortschritt sowie auf den aktuellen internationalen Empfehlungen zur Anwendung eines Integrierten Prüfungs- und Bewertungsansatzes (Integrated Approach for Testing and Assessment, IATA) für hautätzende und hautreizende Wirkungen⁵. Der empfohlene Ansatz besteht aus drei Hauptschritten und hat zum Ziel, die bestehenden Daten bestmöglich und ressourceneffizient einzusetzen und die aktuell verfügbaren *In-vitro*-Testmethoden zu berücksichtigen. Es werden insbesondere Beispiele gezeigt für Gemische, die einen extremen pH-Wert aufweisen oder die 5% bis 10% ätzende Bestandteile enthalten, aber keinen extremen pH-Wert besitzen.

¹ EU CLP: Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Amtsblatt der Europäischen Union L353, 1-1355, 2008.

² UN GHS: United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (2015). Sixth revised edition. Part 3: Health Hazards – Chapter 3.2 Skin corrosion/irritation. New York, USA, and Geneva, Switzerland: United Nations. S.125-136. Verfügbar unter: http://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev06/English/ST-SG-AC10-30-Rev6e.pdf.

³ EU DPD: Richtlinie 1999/45/EG für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Zubereitungen. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 200, 1-68, 1999

⁴ Verordnung (EU) 2016/918. Verfügbar unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32016R0918&from=EN>.

⁵ OECD (2014). Guidance document No. 203: Integrated Approach to Testing and Assessment for Skin Irritation/Corrosion. Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris. Verfügbar unter: <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/seriesontestingandassessmenttestingforhumanhealth.htm>

Schritt 1: Erfassen bestehender Informationen, physikalisch-chemischer Daten und von Ergebnissen aus prüfungsfreien Methoden

- Bestehende und verfügbare Informationen zu den Wirkungen des Produkts (Gemisches) auf die Haut bei Mensch und Tier sowie entsprechende *In-vitro*-Daten sammeln.
- Daten zu den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Produkts, wie pH-Wert und saure/alkalische Reserve, erfassen, messen oder bewerten.
- Prüfungsfreie Methoden wie die Übertragungsgrundsätze nutzen, die auf der Auswertung bestehender und verfügbarer Informationen zu ähnlichen Gemischen beruhen, etwa von betriebsinternen Daten oder Informationen aus Datenbanken wie DetNet⁶.

Übertragungsgrundsatz

Der Vergleich der Eigenschaften und der Zusammensetzung des Produkts mit anderen, aufgrund von Testergebnissen bereits als nicht-ätzend eingestuftem Produkten kann zu einem schlüssigen Ergebnis für die Einstufung des zu beurteilenden Produkts führen. Dieses Ergebnis muss im Rahmen von Überprüfungen der zuständigen Behörden nachvollziehbar begründet werden können.

Wenn aufgrund der einzelnen verfügbaren Datenquellen keine schlüssige Entscheidung gefällt werden kann, sollte eine Bewertung aller verfügbaren Informationen im Rahmen einer Ermittlung der Beweiskraft, wie sie in Schritt 2 beschrieben ist, erfolgen.

Schritt 2: Ermitteln der Beweiskraft (weight of evidence) der gesammelten und relevanten Daten

- Wenn nach Schritt 1 keine Entscheidung zur Einstufung und Kennzeichnung gefällt werden kann, sollte eine Ermittlung der Beweiskraft aller verfügbaren Informationen erfolgen, bevor zusätzliche Tests durchgeführt werden. Die Ermittlung der Beweiskraft muss einzelfallweise durch Experten (expert judgement) vorgenommen werden, wie allgemein empfohlen^{2, 5, 7, 8}. Dies gilt insbesondere dann, wenn zu einigen Parametern widersprüchliche Informationen vorliegen.
- Die Gewichtung aller verfügbaren Informationen muss in transparenter Weise erfolgen und es ist zu berücksichtigen, ob die einzelnen Informationen qualitativ ausreichend, konsistent, adäquat und relevant sind, und ob sie wichtige Parameter und Beobachtungspunkte abdecken und mit den anderen Informationen übereinstimmen.
- Wenn eine ausreichende Konsistenz zwischen den 'qualifizierten' Datenelementen festgestellt wird und wenn der relevante Endpunkt oder die Informationsanforderungen ausreichend abgedeckt sind, kann nach Ermittlung der Beweiskraft eine Einstufung und Kennzeichnung festgelegt werden und es kann in diesem Fall auf weitere Tests verzichtet werden.
- Wenn hingegen nur unzureichende Informationen resultieren, nachdem 'nicht-qualifizierte' Daten ausgeschieden wurden und/oder wenn die Informationen inkonsistent oder widersprüchlich sind, kann die Ermittlung der Beweiskraft zur Schlussfolgerung führen, dass weitere Tests erforderlich sind.

⁶ <http://www.det-net.eu>.

⁷ ECHA (2015). Guidance on the Application of the CLP criteria. Guidance to regulation EC N. 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Version 4.1. Chapter 3.2. Skin corrosion/irritation. Verfügbar unter: https://echa.europa.eu/documents/10162/13562/clp_en.pdf

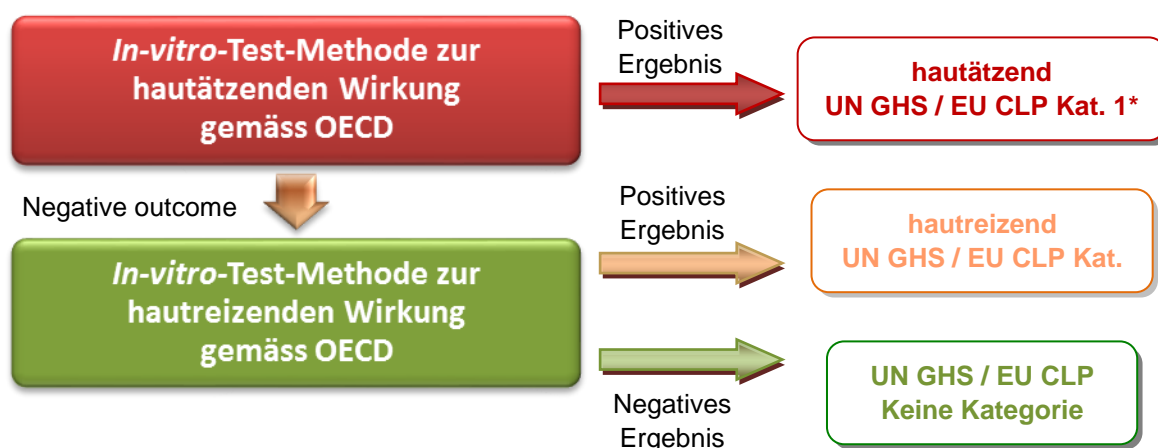
⁸ Wegleitung Swiss CLP, Kapitel 4.4.3. Verfügbar unter: <https://www.anmeldestelle.admin.ch/chem/de/home/themen/recht-wegleitungen/wegleitungen-interpretationshilfen.html>

Produkte (Gemische) mit einem extremen pH-Wert (≤ 2 oder ≥ 11.5)

Ohne weitere Informationen werden diese Produkte als hautätzend der Kategorie 1 eingestuft. Gemische, die zwar einen extremen pH-Wert aufweisen, aber eine tiefe Pufferkapazität besitzen, sind jedoch möglicherweise nicht ätzend⁹. Die Beziehung wird wie folgt quantitativ ausgedrückt: Wenn $\text{pH} + 1/12$ alkalische Reserve ≥ 14.5 oder $\text{pH} - 1/12$ saure Reserve ≤ -0.5 , muss das Gemisch als ätzend eingestuft werden. Wenn die Abschätzung der alkalischen/sauren Reserve nahelegt, dass das Produkt nicht ätzend ist, sollte dieser Befund durch negative Prüfergebnisse bestätigt werden, die auf einer in Schritt 3 beschriebenen *In-vitro*-Testmethode gemäss OECD beruhen.

Schritt 3: Durchführen zusätzlicher Tests auf der Grundlage von *In-vitro*-Methoden

- Wenn die Ermittlung der Beweiskraft in Bezug auf die hautätzenden Eigenschaften des Produktes (Gemisches) kein schlüssiges Ergebnis liefert, müssen weitere Tests wie nachfolgend beschrieben durchgeführt werden. Eine Tabelle im Anhang zeigt die verschiedenen *In-vitro*-Testmethoden gemäss OECD, ihren Anwendungsbereich und ihre Grenzen.



* Gemäss 8. Anpassung der CLP-Verordnung⁴ an den technischen Fortschritt können Stoffe oder Gemische als hautätzend der Kategorie 1 eingestuft werden, wenn die Daten für eine Einstufung in eine Subkategorie nicht ausreichen. Für die Zuordnung von Chemikalien zur Gruppe 2 gemäss Anhang 5 (1.2) ChemV¹⁰ ist keine Subkategorie für die Ätzwirkung auf die Haut erforderlich.

⁹ Young J.R., How M.J., Walker A.P., Worth W.M.H. (1988), Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. *Toxicology In Vitro* 2S, 19-26.

¹⁰ SR. 813.11. Verfügbar unter: <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20141117/index.html>.

Gemische mit einem extremen pH-Wert (≤ 2 oder ≥ 11.5) und einer alkalischen/sauren Reserve, die darauf hindeutet, dass das Gemisch nicht ätzend ist

Aufgrund des aktuellen Wissensstands und der Erfahrungen, die bis heute im Rahmen des Vollzugs gewonnen wurden, wird bei Produkten mit einem extremen pH-Wert empfohlen, einen *In-vitro*-Test gemäss OECD TG 431 oder OECD TG 435 durchzuführen. Die definitive Wahl wird von der Art des Produktes (z.B. Bleichmittel oder Waschmittel) sowie von der Kompatibilität des Produkts mit dem Anwendungsbereich und den Grenzen der jeweiligen *In-vitro*-Testmethode (wie in der Tabelle im Anhang beschrieben) abhängen.

➤ **Produkte mit extremem pH-Wert fallen nicht in Gruppe 2 von Anhang 5 (1.2) ChemV:**

- wenn ihre saure/alkalische Reserve darauf hinweist, dass sie nicht-ätzend sind, und
- wenn das Ergebnis einer *In-vitro*-Testmethode gemäss OECD zur Prüfung der hautätzenden Wirkung negativ ausfällt.

Gemische mit ätzenden Bestandteilen in einem Konzentrationsbereich von 5% bis 10%, aber ohne extremen pH-Wert ($2 < \text{pH} < 11.5$)

Bei Gemischen mit hautätzenden Bestandteilen in einem Konzentrationsbereich von 5% bis 10% aber ohne extremen pH-Wert führt die Berechnungsmethode^{1,2} zu einer eher konservativen Einstufung als hautätzend der Kategorie 1 (H314). Ohne schlüssiges Ergebnis aus der Ermittlung der Beweiskraft, resp. aus der Anwendung von Übertragungsgrundsätzen für ähnliche Gemische (siehe Schritt 1 und Schritt 2), wird deshalb für diese Art von Gemischen empfohlen, zusätzliche Tests auf der Grundlage von *In-vitro*-Methoden gemäss OECD durchzuführen. Die Wahl der *In-vitro*-Testmethode wird dabei von der Art des Gemisches (z.B. Bleichmittel oder Waschmittel) sowie von der Kompatibilität des Produkts mit dem Anwendungsbereich und den Grenzen der jeweiligen *In-vitro*-Testmethode (wie in der Tabelle im Anhang beschrieben) abhängen.

➤ **Produkte ohne extremen pH-Wert mit ätzenden Bestandteilen in einem Konzentrationsbereich von 5% bis 10% fallen nicht in Gruppe 2 von Anhang 5 (1.2) ChemV, wenn:**

- das Ergebnis einer *In-vitro*-Testmethode nach OECD-zur Prüfung der hautätzenden Wirkung negativ ausfällt.

Anhang: *In-vitro*-Testmethoden nach OECD und ihre Anwendungen

<i>In-vitro</i> -Hautätzung			
	TER-Test (OECD TG 430)	Test mit rekonstruierter menschlicher Epidermis (RhE) (OECD TG 431)	Membran-Barriere-Test (OECD TG 435)
Regulatorische Einstufung	UN GHS / EU CLP Kat. 1 vs nicht-ätzende Chemikalien	UN GHS / EU CLP Kat. 1 vs nicht-ätzende Chemikalien UN GHS / EU CLP Subkat. 1A und eine Kombination der Subkat. 1B und 1C	UN GHS / EU CLP Kat. 1 vs nicht-ätzende Chemikalien UN GHS / EU CLP Subkat. 1A, Subkat. 1B und Subkat. 1C
Akzeptierte im Handel erhältliche Methoden	-	- EPISKIN™ Standard Model (SM) - EpiDerm™ Skin Corrosion Test (SCT) - SkinEthic™ RHE - epiCS® (früherer Name: EST-1000)	- Corrositex®
Regulatorische Anwendung	Stoffe und Gemische (als Ausweitung der Anwendbarkeit auf Stoffe)	Stoffe und Gemische (als Ausweitung der Anwendbarkeit auf Stoffe)	Stoffe und Gemische
Grenzen	- keine Unterscheidung zwischen den drei GHS-Subkategorien (1A, 1B und 1C) möglich - nicht für die Gewinnung von Informationen zur Hautreizung vorgesehen - nicht bei Gasen und Aerosolen anwendbar - Gilt in gewissen Ländern ev. als Tierversuch	- ermöglicht keine Unterscheidung zwischen den Subkategorien hautätzender Wirkung 1B und 1C - nicht für die Gewinnung von Informationen zur Hautreizung vorgesehen - nicht bei Gasen und Aerosolen anwendbar - Bei Prüfsubstanzen, die unspezifische Wirkungen auf MTT $\geq 50\%$ haben, ist bei den Ergebnissen Vorsicht angebracht, wenn die OD für die Messung der Lebensfähigkeit der Zellen verwendet wird. Dies kann durch den Einsatz von HPLC/UPLC umgangen werden. Bei Fettsäureamin-Derivaten besteht die Gefahr einer Unterbewertung ¹¹	- nicht für die Gewinnung von Informationen zur Hautreizung vorgesehen - nicht bei Gasen und Aerosolen anwendbar - Prüfsubstanzen, die keine nachweisbaren Veränderungen beim Nachweissystem verursachen, können nicht getestet werden (z.B. Prüfsubstanzen in wässriger Lösung mit einem pH-Wert im Bereich von 4.5-8.5 sind oft ungeeignet ¹²) - In der EU nur gültig für Säuren, Basen und entsprechende Derivate
Rolle in der OECD IATA	Im Falle eines negativen Ergebnisses, muss ein <i>In-vitro</i> -Hautreizungstest durchgeführt werden. Falls ausserdem eine Einstufung der Ätzwirkung in eine Subkategorie erforderlich ist, müssen andere <i>In-vitro</i> -Tests vorgenommen werden.	Im Falle eines negativen Ergebnisses, muss ein <i>In-vitro</i> -Hautreizungstest durchgeführt werden. Falls ausserdem eine Unterscheidung zwischen Subkat. 1B und Subkat. 1C erforderlich ist, muss die OECD TG 435 berücksichtigt werden, oder es ist dazu das nicht-OECD-Prognosemodell EpiSkin™ im Rahmen einer Ermittlung der Beweiskraft zu erwägen.	Im Falle eines negativen Ergebnisses, muss ein <i>In-vitro</i> -Hautreizungstest durchgeführt werden.

¹¹ Houthoff E, Rugen P, Hart D (2015) Predictability of in vitro dermal assays when evaluating fatty amine derivatives. *Toxicology in Vitro* 29, 1263-1267.

¹² NIH (1999). *Corrositex®: an in vitro test method for assessing dermal corrosivity potential of chemicals*. NIH Publication No. 99-4495. Research Triangle Park, NC, USA: NIEHS.

Anhang: *In-vitro*-Testmethoden nach OECD und ihre Anwendungen

	<i>In-vitro</i>-Hautreizung
	Test mit rekonstruierter menschlicher Epidermis (OECD TG 439)
Regulatorische Einstufung	UN GHS / EU CLP Kat. 2 falls negative Ergebnisse zur Ätzwirkung und UN GHS / EU CLP keine Kategorie
Akzeptierte im Handel erhältliche Methoden	<ul style="list-style-type: none"> - EPISKIN™ Skin Irritation Test (SIT) - EpiDerm™ SIT - SkinEthic™ SIT^{42bis} - LabCyte EPI-MODEL24 SIT
Regulatorische Anwendung	Stoffe und Gemische (als Ausweitung der Anwendbarkeit auf Stoffe)
Grenzen	<ul style="list-style-type: none"> - nicht vorgesehen für die Unterscheidung der optionalen GHS-Kategorie 3 für milde reizende Stoffe, ätzende Stoffe, Gase und Aerosole - Bei Prüfsubstanzen, die unspezifische Wirkungen auf MTT \geq 50% haben, ist bei den Ergebnissen Vorsicht angebracht, wenn die OD für die Messung der Lebensfähigkeit der Zellen verwendet wird. Dies kann durch den Einsatz von HPLC/UPLC umgangen werden.
Rolle in der OECD IATA	Bei positivem Ergebnis muss ein <i>In-vitro</i> -Hautätzungstest durchgeführt werden.