

СВОДКА ОТЗЫВОВ

на первую редакцию проекта межгосударственного стандарта

«Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека.

Испытания по оценке раздражающего действия на слизистые оболочки глаз»

(шифр темы: 1.5.339-2.053.19)

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
В целом по тексту проекта стандарта	АППИК БХ	Включить к обязательному применению действующие межгосударственные стандарты (см. пункт «предложения»). Применение этих стандартов поможет исключить, а не только снизить потребность в исследованиях на подопытных животных. В частности, ГОСТ 32423-2013 принят в 2013 году, но по факту его не применяют даже самые крупные лаборатории и испытательные центры при Роспотребнадзоре, сразу переводя всю оценку раздражающего действия в виде испытаний на животных. Изложить в редакции: Добавить пункт «Нормативные ссылки» и указать в нем ссылки на действующее законодательство: - ГОСТ 32423-2013 «Межгосударственный стандарт. Классификация опасности смесевой химической продукции по воздействию на организм» (пункт 7.3. Классификация опасности смесевой химической продукции, вызывающей серьезные повреждения/раздражения глаз) - Методические рекомендации МР 1.2. 0025-11 "Оценка раздражающего действия методом ультразвуковой доплерографии на сосудах хориоаллантоисной оболочки куриного эмбриона ex vivo" (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 28 июня 2011 г.) - ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» - Международные требования к клиническим испытаниям (ICH	Отклонено. В предлагаемый раздел «Нормативные ссылки» в соответствии с требованиями ГОСТ 1.5 (подраздел 3.8) мог быть включен только ГОСТ 32423, но он предусматривает только классификацию опасности смесевой химической продукции, а не процедуру проведения испытаний. Включение других перечисленных документов не предусмотрено ГОСТ 1.5.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
		GCP) - Регламент (ЕС) № 1223/2009 Европейского парламента и Совета - Рекомендации ООН ST/SG/AC.10/30/Rev.4 "Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) [Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки опасности химической продукции по воздействию на организм (разделы 4-7, главы 1.3, 3.1-3.10, приложения 2,8] - Руководящий документ ОЭСР, позволяющий выбрать наиболее подходящий метод in vitro. - Альтернативные методы IN VITRO указанные в МР 1.1.0120-18 «Экспресс-метод токсиколого-гигиенической оценки парфюмерно-косметической продукции с помощью люминесцентного бактериального теста (с применением измерительного прибора-люминометра типа БИОТОКС-10"; и МР 29ФЦ/4746 «Оценка токсичности товаров бытовой химии. Экспресс-метод оценки токсичности моющих средств с использованием в качестве тест-объекта спермы крупного рогатого скота».	
В целом по тексту проекта стандарта	ФГУП «ГосНИИОХТ»	В целом изложение требует серьезного редактирования и не только в правилах правописания, но последовательности и целостности изложения. Необходимо с осторожностью вводить новые понятия или использовать имеющиеся. Например: - п. 6.1 «испытаний офтальмологической безопасности»; - п. А 2.1 приложения А «экстремального значения рН»; - схема А.2.1 «апикальная конечная точка» - это специальный термин?	Принято. Уточнена редакция проекта стандарта. «Апикальная конечная точка» не является специальным термином и широко используется в медицине. В данном случае апикальная точка – это точка, находящаяся на поверхности объекта, в данном случае, на поверхности слизистой оболочки глаза.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
В целом по тексту проекта стандарта	Госстандарт Республики Беларусь	Титульный лист оформить в соответствии с требованиями ГОСТ 1.3-2014 (п. 7.3), указав обозначение международного стандарта, по отношению к которому модифицирован разрабатываемый проект межгосударственного стандарта. Необходимо расширить перечень препаратов, применяемых в качестве системных анальгетиков для сбалансированного упреждающего применения обезболивающих средств	Отклонено. Оформление титульного листа проекта стандарта соответствует требованиям ГОСТ 1.3, поскольку проект межгосударственного стандарта разработан на основе международного документа, не являющегося международным стандартом. По расширению списков препаратов конкретные предложения отсутствуют.
Предисловие	Госстандарт Республики Беларусь	Для указания сведений о применяемом в проекте межгосударственного стандарта международном стандарте использовать формулировку, приведенную в приложении В (см. В.12 и В.13) ГОСТ 1.3-2014	Принято.
Содержание	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Приведена неверная нумерация разделов. Раздела 8 в тексте документа нет, есть раздел 7 с соответствующим названием раздела.	Принято. Уточнена нумерация разделов и пунктов.
Введение	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Порядок нумерации источников не соблюдается. Сразу после ссылка на источник 1 идет ссылка на источник 21. Более правильно ссылаться на НД принятые ЕАСС и действующие на территории СНГ. А то получается, что стандарт ссылается на документы, не прошедшие полной процедуры принятия в соответствии с требованиями ГОСТ 1.2-2015 (см. предисловия к проектам настоящих стандартов). Причем ссылки и уточнения носят объективно основной предмет утверждения. Без них неверно принимать документ в целом. Или требуется дополнить настоящие проекты выдержками из документов, на которые сделаны ссылки, с тем, чтобы утверждать	Принято частично. Нумерация источников приведена в соответствии с оригиналом документа. Приведение перевода (даже наименования) всех использованных литературных источников, приведенных в библиографии не требуется, в соответствии с п. 6.12 ГОСТ 1.3–2014.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
		документы в полном объеме. Это правильное. В тексте документа отсутствуют также источники 2 и 3 приведенные в разделе Библиография. Но в тоже время в разделе Библиография отсутствуют ссылки на источники 33 и 34 приведенные в Приложении А.	
Введение, 4.1 и раздел 6 (в т.ч. 6.1.2)	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Во втором абзаце есть очень важное замечание, касающееся использования анальгетиков, причем сначала их использование представлено как рекомендованное, а затем как должное (обязательное при проведении исследования). Цитата «Местные анестезирующие препараты, системные анальгетики и гуманные конечные точки должны регулярно использоваться во время испытаний <i>in vivo</i> острого раздражения и разъедания слизистой оболочки глаз». Принятие данного положения в отношении обязательного использования системных анальгетиков (в т.ч. п.4.1) будет существенно ограничивать возможность проведения подобных исследований значительной части исследовательских лабораторий. Мало того, гуманность процедуры в данном случае препятствует изучению более полной «картины» токсического воздействия и этапов последующего восстановления (см. п.6.1.2), несмотря на ограничения по кругу исследуемых веществ (предварительные исследования <i>in vitro</i> , исследования при нанесении на кожу <i>in vivo</i> , расчетные методы и т.п.). В тоже время исходя из содержания ГОСТ 32419 и ГОСТ 32423 классифицируется опасность химической продукции, вызывающей <u>серьезные повреждения/раздражения</u> глаз. Как моделировать возникновение такой опасности, исключительно с «премедикацией» системными анальгетиками? Это сознательное ограничение возможности проведения испытаний раздражающего/разъедающего действия на глаз?	Отклонено. Используемые анальгетики приведены в соответствии с OECD Test № 405:2017.
Раздел 2	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Содержит иностранные заимствованные сокращения без приведения пояснений в разделе, только ссылками на документы	Принято частично. Приведены сокращения с их

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
		OECD. В отношении классификации раздражающего/разъедающего действия следует сослаться на соответствующие действующие межгосударственные ГОСТ на территории стран СНГ. В разделе приведены термины, которые в тексте в отдельных случаях обозначены иначе, лучше привести в соответствии. Например, п.2.7 «взвешенная оценка доказательств» и «анализ весомых доказательств» п.3.1, возникают сомнения это одно понятие (определение) или разные.	пояснением. Сокращения терминов приведены в соответствии с ГОСТ 1.3–2014, пункты 7.3, 6.2–6.6.
Раздел 2	Госстандарт Республики Беларусь	п. 2.1 заменить слово «кислых» словом «кислотных» (либо «препаратов на основе кислот»)	Принято.
2.1 и 7.1	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Исходя из названия проекта ГОСТ, речь идет о химической продукции в целом. В других стандартах были внесены соответствующие ограничения действия стандартов на продукцию. Например, в отношении <u>готовых</u> лекарственных средств, <u>готовых</u> препаратов ветеринарного назначения, <u>готовой</u> парфюмерно-косметической продукции. В каком значении необходимо понимать словосочетание «кислые препараты», «щелочные препараты», приведенные в тексте настоящего проекта. Лучше или дать определение в разделе 2 настоящего проекта, или использовать всегда термин «вещества» или «смесь веществ» (в п.7.1 упоминается о термине «исследуемый материал»). Ограничение действия стандарта, при их наличии, необходимо привести в разделе 1. Некорректная ссылка на автора и год (Young et al. 1988)., без указания источника в стандарте. Лучше в ГОСТ не использовать в качестве ссылок научную или учебную литературу.	Принято. Уточнена редакция проекта стандарта. Приведен номер документа в библиографии.
2.2-2.4, 6.8.2	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Приведены различные классификации по раздражающему/разъедающему действию, при этом используются термины классы, категории, нет единства, унификации, именно того что должно определяться стандартом в данном случае	Принято к сведению.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
		настоящим ГОСТ. Отсутствуют также классификации в соответствии с действующими НД (подробнее см. ниже замечания по п.6.8.2). Это принципиально важный большой вопрос для обсуждения.	
2.6	ФГУП «ГосНИИОХТ»	В примечании лучше вместо словосочетания «однозначная классификация» использовать «однозначную интерпретацию или оценку полученных результатов», можно так же соотнести со следующим п.2.7 настоящего проекта «взвешенная оценка доказательства» и очень хорошее дополнение в скобках процесс.	Принято к сведению.
3.3	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Лучше непосредственно сослаться на Схему А.2.1 приложения А. Так понятнее для исследователя о используемой стратегии.	Принято
3.3	АППИК БХ	Пункт не конкретизирует наименования предпочтительных методов. Пункт 3.3 на стр.3 разделить и изложить в следующей редакции: 1. Предпочтительные методы исследований при классифицировании средства как вызывающего разъедающее/раздражающее действия на слизистые оболочки глаз следует руководствоваться данными: - п.7.3 (подпунктами 7.3.1-7.4) ГОСТа 32423-2013 «Межгосударственный стандарт. Классификация опасности смесевой химической продукции по воздействию на организм», или МР 1.2. 0025-11 и добровольными клиническим испытаниями; - «Принцип ex vivo» (ХЕТ-КАМ тест, применяемый для исследования и оценки раздражающего действия веществ на сосудах ХАО куриного эмбриона методом ультразвуковой доплерографии); - «Принцип in vitro -проведение альтернативных методов исследований. 2. «Принцип исследования in vivo» (в случае невозможности сделать оценку предпочтительными методами исследований, или	Отклонено. Конкретизация предпочтительных методов не является основной задачей проекта стандарта, который рассматривает многоуровневый подход к проведению испытаний с использованием процедуры оценки наличия полной информации об исследуемом веществе на каждом уровне.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
		она не является достаточной, или отрицательной)	
4.2 и 6.1.2	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Изложение п. требует редакции, все же это не информационный справочник, а стандарт действий. Описание в виде «Критерии для принятия решения о гуманном умерщвлении животных в состоянии агонии и испытывающих страдания являются предметом руководства [8]», требует редакции. Руководство ни как отдельный документ, ни как приложение к другому НД не утверждены и не прошли процедуру стандартизации и регистрации в соответствии с требованиями ЕАСС национальных органов по стандартизации СНГ. Сходная редакция текста требуется так же в п.6.1.2.	Принято к сведению. Приведение перевода (даже наименования) всех использованных литературных источников, приведенных в библиографии не требуется, в соответствии с п. 6.12 ГОСТ 1.3–2014.
Раздел 5	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Не соблюден порядок нумерации п. раздела после п.5.2 идет п.3.2. Название раздела не совсем точно отражает его содержание. Подготовка к испытанию не ограничивается только подготовкой опытных животных.	Принято. Нумерация уточнена.
5.1 и 7.2.4	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Как расценивать фразу «используют здоровых <u>молодых взрослых</u> животных»? Необходимо привести точные рекомендации (указания) по возрасту (половозрелости), полу и массе тела, хотя бы в отношении кроликов (важно и обсуждение вопроса по использованию других видов животных, конкретно для этого вида исследований). В п.7.2.4 содержится требование приведения в отчете сведений о возрасте, поле (причем из формулировки предполагается использование животных обоих полов), массы.	Принято частично: включено «половозрелые»; в 5.1 дана рекомендация по использованию других линий животных.
5.2	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Поскольку по результатам оценивается и состояние век, и общее состояние животных, это так же должно быть отражено в данном п. Необходимо уточнить формулировку «дефекты зрения».	Отклонено. Предметом рассмотрения воздействия является слизистая оболочка глаз. Оценка состояния животных приведена в 6.7-6.8
п.3.2 раздела 5	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Необходимо сослаться на НД или привести точные значения допустимых и оптимальных значений интенсивности света в	Принято частично. Уточнена редакция.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
		помещениях содержания животных (действительно внутри помещений на стеллажах разных уровней животные получают различную нагрузку), в данном случае это один из самых важных факторов получения достоверных результатов исследования. Поэтому так важна конкретика в изложении. Цитата из проекта «Следует избегать чрезмерной интенсивности света». Изложение необходимо скорректировать «относительная влажность» чего? «обычные лабораторные рационы» о чем?	
Раздел 6	ФГУП «ГосНИИОХТ»	В разделе 2 уже приведены сокращения TSA и SC, хотя лучше в русскоязычном тексте ГОСТ и сокращения использовать русскоязычные, все же это не общепринятые сокращения. В данном разделе не требуется повторение обозначения сокращений. Использование конкретной фармацевтической продукции на территории СНГ, в том изложении, что приводится в разделе может ограничивать возможность исполнения ГОСТ. Конкретные анальгетики проходят регистрацию, иногда есть существенные ограничения в обращении данных препаратов. Исследователю необходимо предоставить наиболее широкий выбор с учетом изменений и роста предложений на рынке лекарственных средств. Частично об это сказано во втором предложении п.6.1 об альтернативных процедурах, но требуются более конкретные пояснения, уточнения.	Принято частично. Сокращения терминов приведены в соответствии с ГОСТ 1.3–2014, пункты 7.3, 6.2–6.6. Конкретные альтернативные процедуры в OECD Test № 405:2017 отсутствуют и для их включения требуется проведения долгосрочных исследований, что не является предметом настоящего стандарта.
Раздел 6	Госстандарт Республики Беларусь	п. 6.2 уточнить. Применять стандартизированные единицы величин (для выражения секунд используют единицу «с» (единица СИ), а не «сек») (см. п. 4.14.1 ГОСТ 1.5-2001). Слово «одной» записать цифрой (см. п. 4.15.1 ГОСТ 1.5-2001). Аналогично для п.п. 6.7, 6.8.2 (вместо «дней» использовать «сут»)	Принято. Единицы измерений приведены в соответствие с ГОСТ 1.5.
6.1	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Лучше в тексте указать конкретные ссылки (по номерам п. или ссылки на источники раздела Библиографии) на нижеприведенные процедуры, потому как далее идет речь об	Принято к сведению.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
		альтернативных процедурах. Фраза кажется незаконченной.	
6.1.5	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Хотя и в кавычках, но вводится новый термин «спасательная анальгезия», очень спорный, не однозначный, отсутствующий в разделе 2.	Принято.
6.2	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Название п. не соответствует его содержанию. В п. нет сведений о <u>применении</u> тестируемых веществ.	Принято к сведению.
6.3	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Название не корректно термин ирригация используется во многих областях знаний и деятельности человека (и не всегда обозначает только орошение, а в данном случае промывание). В ГОСТ требуется приведение определения в разделе 2 или пояснения (уточнения) в названии раздела.	Принято.
6.3.1 и 6.4.2	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Содержание п. не совсем соотносится с содержанием п.6.4.2. В одном случае обязательно промывание при исследовании твердых веществ, в другом «можно промыть».	Принято.
6.3.2	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Ранее в документе ничего не сказано о сопутствующей группе животных. В качестве контроля предлагалось сравнение с другим глазом животного, не подвергавшегося воздействию тестируемого вещества, только местных анальгетиков в отд. случаях. Содержится слишком мало информации о «сопутствующей» группе. Причины ее появления, порядок, этапность включения и выведения из эксперимента, учета данных и т.п. Ничего не прописано. Рекомендуемые (установленные) процедуры промывания так же не расписаны, нет соответствующих ссылок. Цитата «Должны быть тщательно задокументированы условия промывания: например время, состав и температура раствора, продолжительность, объем и скорость промывания».	Принято частично. Уточнена редакция пункта.
6.4 и 6.4.1	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Название п. ошибочно по сути проводимого исследования. Данное испытание не имеет прямого отношения к испытанию (изучению) дозы тестируемых веществ. Используется фиксированное количество (объем) тестируемых веществ.	Принято. Уточнена редакция.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
6.4.2	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Вызывает сомнение правильность изложения «объем 0,1 мл или массу не более 100 мг». То есть или фиксированный объем, или масса не более 100 мг, но тогда, например и 0,005 мг так же можно вносить, с другой стороны часть объектов исследования не пройдут по объему в данном случае. Как в дальнейшем сравнивать полученные результаты. Равноценны ли результаты, полученные при внесении 5 мг и 50 мг тестируемого вещества (ранее в МУ упоминалось именно это количество, теперь 100 мг). И в данном случае интенсивность раздражающего/разъедающего действия не всегда будет иметь прямую корреляцию. <u>Нельзя оставить в ГОСТ такое изложение</u> «Объем твердого материала измеряют после его осторожного уплотнения, например, постукиванием в измерительном контейнере».	Принято. Уточнена редакция.
6.8.2, 4.1 и 7.1	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Не прописана процедура проведения «оценки вероятности «механического» повреждения глаз от силы спрея».	Принято к сведению.
6.4.3.1	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Нет четкости в изложении п. Упоминаются степени, классы ранее по тексту проекта баллы при оценке раздражающего/разъедающего действия на глаз. Классификация, приведенная в Таблице 1 «Классификация поражения глаз» противоречит классификациям подраздела 6.3 «Классификация опасности химической продукции, вызывающей серьезные повреждения/раздражение глаз» ГОСТ 32149 и подраздела 7.3 Классификация опасности смесевой химической продукции, вызывающей серьезные повреждения/раздражение глаз ГОСТ 32423. В данных действующих НД приведена совершенно другая классификация, нет классов 3 и 4. Необходимо привести в соответствии с действующими НД.	Принято к сведению. Данные, приведенные в ГОСТ 32149, основаны на результатах, полученных при проведении испытаний такого вида.

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
		Возникает вопрос о целесообразности приведения классификации химической продукции в ГОСТ. Возможно, есть смысл сослаться на соответствующий ГОСТ (см. выше), где рассматриваются все этапы и критерии классификации, а не только в отношении одного показателя. Оценка и классификация не равнозначные понятия, есть смысл разделить их и в НД. Логически более правильно информация изложена в п.7.1 настоящего проекта. То есть требуется редакция содержания таблицы в отношении используемых понятий и терминов.	
7.2.1 и 7.2.6	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Хорошо бы дополнить первое предложение п. следующим «но может не ограничиваться только нижеперечисленными сведениями» (особенно учитывая содержание п.7.2.6, а так же использование системных анальгетиков и местных анестетиков).	Принято к сведению. В предлагаемом дополнении отсутствует конкретное предложение.
7.2.2	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Считаем необходимым исключить из текста ГОСТ последнее перечисление п. «использованная доза». А в п. 6.4.2 прописать конкретную постоянную для всех исследуемых веществ (твердых, мазе и воскоподобных веществ и т.п.) массу (количество).	Отклонено. Эти данные необходимы для оформления результатов исследования.
7.2.3	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Не понятно назначение и содержание п. Об использовании растворителя в исследовании ранее речь в тексте проекта не шла. Пункт необходимо исключить из текста ГОСТ.	Отклонено. Растворитель используют для растворения исследуемого вещества или для промывания глаза.
7.2.4	ФГУП «ГосНИИОХТ»	О каких контрольных группах идет речь и почему в п. 6.3.2 это возможно «сопутствующие» группы? Почему масса отдельных животных? Какие тогда из них отдельные? Возможно, имеется ввиду индивидуальные массы или средние по группе.	Принято.
7.3.2	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Очень важно последнее замечание п. Но требуются ссылки на НД, определяющие эту дифференциацию.	Принято к сведению. Отсутствуют конкретные предложения

Структурный элемент стандарта	Наименование предприятия (организации)	Предложение, замечания	Заключение разработчика
Приложение А	Госстандарт Республики Беларусь	п. А.1.2 уточнить редакцию четвертого предложения	Принято
Приложение ДА	Госстандарт Республики Беларусь	Уточнить обозначение ссылочного международного стандарта в шапке таблицы Д.А.1 (окончание таблицы) (вместо OECD Test № 416:2001 привести OECD Test № 405:2017)	Принято
Библиография	ФГУП «ГосНИИОХТ»	Раздел содержит источники 2 и 3 ссылок, на которые нет в тексте документа, а также в Приложении А приведены ссылки на источники 33 и 34 отсутствующие в данном разделе. Раздел содержит в качестве источников учебную и научную литературу (источники 2-6, 9, 26-28). Возможно, не совсем корректно ее включение в качестве ссылок в НД. Лучше ссылаться на соответствующие НД стран СНГ.	Принято частично: в раздел «Библиография» добавлены источники [33] и [34]; раздел «Библиография» в случае разработки стандарта на основе международного документа, не являющегося стандартом, допускает использование научной/учебной литературы.

Начальник отдела химической промышленности,
биотехнологии и медицины
Департамента стандартизации материалов и технологий
ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»

С.А. Константинова

С.А. Константинова

Заместитель начальника отдела химической промышленности,
биотехнологии и медицины

С.Н. Галимова

С.Н. Галимова