



Научная статья

СПЕЦИФИЧЕСКИЙ КОНЦЕНТРАЦИОННЫЙ ПРЕДЕЛ – ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ СМЕСЕЙ ПО ОПАСНЫМ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА СВОЙСТВАМ. ЧАСТЬ 1. ХАРАКТЕРИСТИКА, ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ, НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ В ЕАЭС

Д.С. Валуев

Производственный комплекс «Аврора», Казахстан, Z10X5D6, г. Астана, ул. Маскеу, 40, оф. 401

Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС) дает возможность классифицировать смеси по опасным свойствам расчетным методом с использованием пороговых значений / предельных концентраций (ПЗ/ПК). Однако принятые в СГС ПЗ/ПК опасных компонентов не позволяют учесть их индивидуальный токсикологический профиль, что может приводить как к занижению, так и к завышению опасности всей смеси. Для преодоления указанных недостатков СГС и более точной классификации смесей в Европейском союзе (ЕС) наряду с ПЗ/ПК используются специфические концентрационные пределы (СКП). В статье приведены характеристика и область применения СКП в соответствии с видами опасности для здоровья человека, включенными в СГС, возможность установления числовых значений СКП выше ПЗ/ПК, приоритет при их совместном использовании и математический критерий, лежащий в основе применения СКП. Рассмотрены примеры классификации модельных смесей на основе СКП их компонентов по виду опасности разъедание / раздражение кожи в условиях применимости аддитивного подхода. Полученные результаты сопоставлены с классификацией, проведенной на основании ПЗ/ПК без учета СКП. С позиции производителя смесей и регулятора обсуждены преимущества и сложности внедрения СКП в целях защиты граждан от неблагоприятного воздействия химического фактора при сохранении объемов выпуска химической продукции. Автором дана оценка возможности внедрения СКП для токсикологической оценки смесей с учетом утвержденного технического регламента Евразийского экономического союза «О безопасности химической продукции» (ТР ЕАЭС 041/2017) и вступивших в действие стандартов.

Ключевые слова: специфический концентрационный предел, пороговое значение, предельная концентрация, смесь, химическая продукция, классификация, Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС), техническое регулирование.

Согласованная на глобальном уровне система классификации и маркировки химической продукции (СГС)¹ является основой регулирования обращения химической продукции (ХП) во многих странах [1, 2]. Одно из преимуществ применения СГС состоит в том, что она предоставляет расчетный метод классификации смесей по опасным свойствам². Однако предлагаемый СГС метод не позволяет учесть индивидуальный токсикологический профиль всех компонентов, что может приводить как к занижению, так и к завышению опасности смесей, классифицированных с ее помощью [3–5].

Характерным примером последствий первого может служить эпидемия аллергического контактного дерматита, имевшая место в ЕС в 2010–2018 гг. в связи с широким использованием консерванта 2-метил-2Н-изотиазол-3-она (CAS 220-239-6) в товарах бытовой химии, лакокрасочной и другой ХП [6–8], а также в парфюмерно-косметической продукции в связи с отказом потребителей от использования товаров, содержащих парабены [9].

Поскольку массовая доля 2-метил-2Н-изотиазол-3-она в ХП была ниже 0,1 %, т.е. ниже пороговых значений / предельных концентраций (ПЗ/ПК),

© Валуев Д.С., 2025

Валуев Дмитрий Сергеевич – ведущий технолог (e-mail: valuevdm@gmail.com, 50059@avh.kz; тел.: 8 (727) 313-11-88 (доб. 110); ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8031-8565>).

¹ Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС). Десятое пересмотренное издание [Электронный ресурс]. – Нью-Йорк и Женева: Организация Объединенных Наций, 2023. – URL: <https://unece.org/sites/default/files/2023-12/GHS%20Rev10r.pdf> (дата обращения: 09.02.2025).

² ГОСТ 32423-2013. Классификация опасности смесевой химической продукции по воздействию на организм: Межгосударственный стандарт [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200108173> (дата обращения: 09.02.2025).

установленных для кожных сенсibilизаторов класса 1, соответствующая ХП не классифицировалась с применением расчетного метода как обладающая данным видом опасности, хотя в реальности часто вызывала аллергические реакции [10].

Так как изотиазолиноны проявляют сенсibilизирующее действие в концентрациях заметно ниже ПЗ/ПК [11], развитие описанной выше эпидемии потребовало ужесточения их применения на законодательном уровне. В частности, для 2-метил-2Н-изотиазол-3-она был установлен специфический концентрационный предел (СКП), равный 0,0015 %³, т.е. в 66 раз меньший, чем ПЗ/ПК; его применение в несмываемой парфюмерно-косметической продукции было запрещено⁴, а допустимая массовая доля в смываемой парфюмерно-косметической продукции была снижена с 0,01 % до СКП⁵. Предпринятые меры позволили снизить частоту проявлений аллергического контактного дерматита к 2-метил-2Н-изотиазол-3-ону [12].

Примером завышения опасности является классификация смесей, содержащих кислоты и основания, с использованием ПЗ/ПК, равных 1 % для класса опасности 1 по показателям «разъедание / раздражение кожи», «серьезное повреждение / раздражение глаз» в ситуации, когда аддитивный подход не применяется. Фактически же многие сильные кислоты и основания проявляют коррозионное по отношению к коже и глазам действие при существенно более высоких концентрациях, даже несмотря на экстремальные значения pH [3, 13, 14].

Цель исследования – представить расчетный способ классификации смесей по опасным для здоровья человека свойствам, основанный на использовании СКП и принятый в ЕС, оценить его преимущества, сложности и возможности внедрения в ЕАЭС. Методы определения СКП будут описаны в отдельной статье.

Характеристика и область применения СКП. Согласно определению⁶, СКП – это предельная концентрация, при которой или выше которой

присутствие вещества в смеси позволяет классифицировать ее как опасную.

Следует отметить, что СКП последовательно применяются лишь в ЕС, в то время как, к примеру, в США и Канаде такая практика распространена в гораздо меньшей степени, хотя нормативно-правовые акты этих стран и допускают использование для классификации ХП концентрационных пределов, отличных от ПЗ/ПК⁷.

Законодательство ЕС⁶ содержит следующие условия применения СКП:

- СКП устанавливает изготовитель, импортер или потребитель (пользователь) ХП;
- СКП применимы как в отношении физической опасности, так и опасности для здоровья человека;
- в силу наличия для многих видов опасности нескольких классов СКП могут быть как односторонними ($C \geq 5,5 \%$), так и двусторонними ($0,5 \% > C \geq 2 \%$) по аналогии с ПЗ/ПК, установленными в СГС;
- для жидких и твердых смесей СКП, как и ПЗ/ПК, устанавливаются в массовых долях, для газообразных – в объемных;
- СКП имеет приоритет над ПЗ/ПК при проведении классификации смеси;
- СКП может быть как ниже ПЗ/ПК, так и выше ПЗ/ПК [15].

Специально отмечается, что СКП может быть установлен выше ПЗ/ПК в исключительных случаях: лишь при наличии надежных и убедительных доказательств того, что опасность компонента в смеси не проявляется при концентрациях меньших, чем СКП.

Поскольку определение СКП требует дополнительных усилий по токсикологической оценке, они известны для небольшого круга веществ⁶. Автор полагает, что по мере дальнейшего накопления информации об опасных свойствах химических соединений случаи обоснованного установления СКП выше ПЗ/ПК перестанут быть исключительной редкостью.

³ Commission Regulation (EU) 2018/1480 of 4 October 2018 amending, for the purposes of its adaptation to technical and scientific progress, Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council on classification, labelling and packaging of substances and mixtures and correcting Commission Regulation (EU) 2017/776 [Электронный ресурс] // OJEU. – 2018. – Ser L. – Vol. 61, № L251. – P. 1–12. – URL: <http://data.europa.eu/eli/reg/2018/1480/oj> (дата обращения: 09.02.2025).

⁴ Commission Regulation (EU) 2016/1198 of 22 July 2016 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products [Электронный ресурс] // OJEU. – 2016. – Ser L. – Vol. 59, № L198. – P. 10–12. – URL: <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/1198/oj> (дата обращения: 09.02.2025).

⁵ Commission Regulation (EU) 2017/1224 of 6 July 2017 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products [Электронный ресурс] // OJEU. – 2017. – Ser L. – Vol. 60, № L174. – P. 16–18. – URL: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/1224/oj> (дата обращения: 09.02.2025).

⁶ Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 [Электронный ресурс] // Publications Office of the European Union. – URL: http://publications.europa.eu/resource/cellar/c6b6a31d-8359-11ee-99ba-01aa75ed71a1.0004.02/DOC_2 (дата обращения: 09.02.2025).

⁷ Sullivan K. Can the European Union's specific concentration limits for skin sensitization be used in the United States and Canada? [Электронный ресурс] // SCHC Spring Meeting. – 2019. – URL: <https://www.knoell.com/en/news/eus-specific-concentration-limits-for-skin-sensitization-use-in-the-us-and-canada> (дата обращения: 09.02.2025).

Таблица 1

Исходные данные для классификации смеси 1

Компонент смеси	Массовая доля, %	СКП, %	
		для класса 1	для класса 2
А	3	$C \geq 7$	$1 \leq C < 7$
Б	5	$C \geq 10$	$3 \leq C < 10$
Вода	92	-	-

Таблица 2

Исходные данные для классификации смеси 2

Компонент смеси	Массовая доля, %	СКП, %	
		для класса 1	для класса 2
В	2	$C \geq 1$	$0,5 \leq C < 1$
Г	1,5	$C \geq 2$	$1 \leq C < 2$
Вода	96,5	-	-

Таблица 3

Исходные данные для классификации смеси 3

Компонент смеси	Массовая доля, %	СКП, %	
		для класса 1	для класса 2
Д	4	$C \geq 8$	$2 \leq C < 8$
Е	3	Не установлен	Не установлен
Вода	93	-	-

СКП приведены в гармонизированной классификации веществ ЕС⁶, возможность их использования зависит от вида и класса опасности⁸.

Для классификации смесей по острой токсичности и опасности при аспирации СКП не применяются. В отношении разъедания / раздражения кожи, серьезного повреждения / раздражения глаз, кожной и респираторной сенсибилизации, мутагенности для зародышевых клеток, канцерогенности и репродуктивной токсичности СКП могут быть установлены как выше, так и ниже ПЗ/ПК для всех классов опасности. Для специфической токсичности на органы мишени (как при однократном, так и при многократном воздействии) возможность применения СКП зависит от класса опасности. Для класса опасности 1 допускается установление СКП лишь ниже ПЗ/ПК, для класса опасности 2 СКП не используются, для класса опасности 3 (токсичность при многократном воздействии) СКП могут быть установлены на уровне как выше, так и ниже ПЗ/ПК.

При наличии в смеси ингредиентов с одним видом и классом опасности, для n из которых установлены СКП, а для m из которых установлены только ПЗ/ПК, классификация смеси при применимости аддитивного подхода осуществляется путем определения суммы⁸:

$$\sum_{i=1}^m \frac{C_i}{\text{ПЗ} / \text{ПК}_i} + \sum_{j=1}^n \frac{C_j}{\text{СКП}_j},$$

где C_i (C_j) – массовая (объемная) доля компонента i (j) в смеси, %.

Если значение суммы (см. формулу) равно единице или превышает единицу, то всей смеси присваивается класс опасности, соответствующий классу опасности ингредиентов. В противном случае проводится аналогичный расчет для более низкого класса опасности.

Примеры использования СКП для классификации смесей. Рассмотрим примеры классификации модельных смесей 1–3 по виду опасности «разъедание / раздражение кожи» с использованием СКП в рамках аддитивного подхода. Актуальность примеров обусловлена значимостью данного вида опасности [16] и большой долей аддитивных взаимодействий между токсикантами, которые ею обладают [17].

Состав смесей и СКП их компонентов приведены в табл. 1–3. Для сокращения числа примеров принято, что компоненты смесей, вещества А–Е, имеют класс опасности 1. ПЗ/ПК для таких компонентов в соответствии с СГС составляют: для класса 1 – $C \geq 5$ %, для класса 2 – $1 \% \leq C < 5$ %.

Классификация смеси 1 с использованием СКП требует определения следующих сумм:

– для класса опасности 1: $3/7 + 5/10 = 0,43 + 0,50 = 0,93 < 1$;

– для класса опасности 2: $3/1 + 5/3 = 3,00 + 1,67 = 4,67 \geq 1$.

Таким образом, учет СКП позволяет присвоить смеси 1 класс опасности 2. При этом сумма массовых долей компонентов класса опасности 1 составляет $3 \% + 5 \% = 8 \%$, что превышает установленные в СГС ПЗ/ПК для этого класса опасности, равные 5 %. Следовательно, если руководствоваться лишь ПЗ/ПК, смеси 1 следовало бы присвоить класс опасности 1.

Для смеси 2 определение суммы (см. формулу) с использованием СКП для класса опасности 1 дает: $2/1 + 1,5/2 = 2,00 + 0,75 = 2,75 \geq 1$, что приводит к необходимости присвоить ей класс опасности 1.

При этом сумма массовых долей компонентов класса опасности 1 составляет $2 \% + 1,5 \% = 3,5 \%$, что меньше ПЗ/ПК для класса опасности 1, равных 5 %, но больше ПЗ/ПК для класса опасности 2, равных 1 %. Следовательно, если руководствоваться лишь ПЗ/ПК, смеси 2 следовало бы присвоить класс опасности 2.

Представленные выше примеры демонстрируют ситуации, когда неучет СКП приводит к завышению опасности смеси (смесь 1) и к ее занижению (смесь 2).

Пример смеси 3 иллюстрирует ситуацию использования СКП в случае, если они установлены не для всех компонентов.

Поскольку в смеси 3 для компонента Е СКП не установлены, в расчет суммы (см. формулу) включают его ПЗ/ПК. Для класса опасности 1 получают:

⁸ Guidance on the Application of the CLP Criteria. Part 1: General Principles for Classification and Labelling. Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. [Электронный ресурс] // European Chemicals Agency. – 2024. – Version 5.0. – 55 p. – URL: https://echa.europa.eu/documents/10162/2324906/clp_part1_en.pdf/bc58ea9e-2e72-732e-2d34-5d34180ec33f (дата обращения: 09.02.2025).

$4/8 + 3/5 = 0,50 + 0,60 = 1,10 \geq 1$. Таким образом, смеси 3 может быть присвоен класс опасности 1.

Преимущества и сложности использования СКП. По мнению автора, применение СКП для классификации смесей должно представлять интерес как с точки зрения изготовителя ХП, так и с точки зрения регулятора.

Если СКП выше, чем ПЗ/ПК, то можно рассчитывать на безопасное увеличение концентрации компонента в смеси и, соответственно, на увеличение объема выпуска этого компонента и смеси, что позитивно скажется на экономическом состоянии изготовителей ХП.

Установление СКП ниже ПЗ/ПК позволяет ограничить от опасного действия смеси большее количество потребителей, сократить число отравлений и потенциальных судебных исков, связанных с причинением вреда конечным потребителям смеси, а также репутационные издержки изготовителя и регулятора, допустивших обращение смеси на рынке.

К сложностям внедрения СКП можно отнести необходимость определения их численных значений и разработки для этого соответствующих методов. Определение СКП увеличивает издержки изготовителей ХП, однако, во-первых, они могут быть компенсированы расширением сферы применения такой ХП и увеличением объема ее выпуска. Во-вторых, издержки могут быть распределены, например, между изготовителями компонентов и смесей в рамках совместной нотификации вещества или регистрации смеси.

Использование СКП наряду с ПЗ/ПК несколько усложнит процедуру классификации смесей, что потребует дополнительного обучения сотрудников, которые ее проводят, однако классификация может быть автоматизирована с помощью программного обеспечения; существуют и простейшие онлайн-калькуляторы⁹.

Несомненная значимость применения СКП в целях регулирования описана выше. Кроме того, СКП позволяют более точно классифицировать смеси расчетным методом, что способствует снижению издержек изготовителя ХП, поскольку отпадает необходимость их дополнительного тестирования методами *in vivo*. В то же время сокращение числа животных, используемых для тестирования, широко приветствуется, что связано не только с гуманистическими побуждениями [18], но и с трудностями планирования современных токсикологических экспериментов. Последние предполагают тщательный

контроль и учет большого числа факторов, которые могут внести случайные и систематические погрешности [19], вероятно, объясняющие отличия в токсиметрических показателях, публикуемых различными исследовательскими группами.

Однако количественная оценка пользы СКП в отношении более точной классификации по объективным причинам затруднена, поскольку предполагает доступ к базе данных большого количества смесей, оценка которых произведена двумя описанными выше методами. При этом расчетная классификация в такой базе должна быть представлена двумя значениями, одно из которых получено с использованием СКП, а второе – без такового. Принимая во внимание, что СКП установлены не для всех веществ, а также то, что по причине защиты коммерчески значимой информации точный состав смесей, как правило, неизвестен, широкая валидация концепции СКП до сих пор не проведена.

Весьма косвенной оценкой пользы СКП может служить работа [20], в которой сравнивались результаты классификации средств защиты растений, полученные расчетным методом и путем испытаний на животных. Отмечено удовлетворительное совпадение классов опасности по показателям «разъедание / раздражение кожи» (доля ложноотрицательных результатов, т.е. недооценка опасности, – 22 %), «серьезное повреждение / раздражение глаз» (доля ложноположительных результатов – 6 %) и неудовлетворительное совпадение по кожной сенсibilизации (доля ложноотрицательных результатов – 34 %). Последнее можно связать с тем, что в ЕС приняты высокие ПЗ/ПК в отношении классов 1, 1В по кожной сенсibilизации, 1 % (масс.). При этом следует отметить, что схожая доля ложноотрицательных результатов была получена и с использованием методов *in vitro*. К сожалению, в этой работе не приводится информация о том, насколько часто при проведении классификации расчетным методом использовались СКП, что не позволяет в полной мере использовать ее и подобные исследования [3–5] для оценки пользы концепции СКП при классификации широкого спектра ХП.

Нормативно-правовые аспекты внедрения СКП в ЕАЭС. В настоящее время стандарты, применяемые в ЕАЭС для классификации ХП¹⁰, не предусматривают использование СКП, поэтому внедрение СКП потребует внесения в эти стандарты изменений или разработки новых стандартов.

⁹ Khrolenko M. Online mixture classification calculator [Электронный ресурс]. – URL: <https://mixclass.net> (дата обращения: 09.02.2025).

¹⁰ ГОСТ 32423-2013. Классификация опасности смесевой химической продукции по воздействию на организм: Межгосударственный стандарт [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200108173> (дата обращения: 09.02.2025); ТР ЕАЭС 041/2017. О безопасности химической продукции: технический регламент Евразийского экономического союза / Принят Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 марта 2017 г. № 19 [Электронный ресурс] // Информационно-правовая система нормативных правовых актов Республики Казахстан. – URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H17EV000019> (дата обращения: 10.02.2025).

Следует также отметить, что в ЕС, где СКП широко используются для классификации смесей, система классов опасности ХП и ПЗ/ПК, которые для нее приняты¹¹, отличается от системы, принятой в ЕАЭС [21]. Такие отличия делают автоматический перенос элементов регулирования ХП в ЕС на основе СКП в регулирование ХП в ЕАЭС невозможным.

Несмотря на отсутствие в имеющихся стандартах и ТР ЕАЭС 041/2017¹⁰ указаний на возможность использования СКП, автор полагает, что существующая нормативно-правовая база позволяет внедрить их в регулирование ХП.

Во-первых, ТР ЕАЭС 041/2017 основан на СГС, которая предусматривает, что опасные свойства компонента в смеси могут проявляться как ниже, так и выше его ПЗ/ПК¹².

Во-вторых, отдельные СКП планируются к введению в действие в ЕАЭС путем принятия Перечня химических веществ, оказывающих канцерогенное, мутагенное действие, воздействующих на репродуктивную функцию, обладающих хронической токсичностью для водной среды в качестве приложения Порядка формирования и ведения реестра химических веществ и смесей Евразийского экономического союза¹³. Например, для бенз(а)пирена такой перечень устанавливает СКП (канцерогенность, класс опасности 1А), равный 0,005 %, что в 20 раз ниже его ПЗ/ПК.

В-третьих, после вступления в действие ТР ЕАЭС 041/2017 для токсикологической оценки ХП с целью разработки паспорта безопасности и последующей государственной регистрации можно будет использовать информацию о химических веществах, уже накопленную человечеством и содержащуюся в тех или иных базах данных. С учетом того, что про-

ектом Порядка формирования и ведения реестра химических веществ и смесей Евразийского экономического союза¹³ предусмотрено использование баз данных ЕС, содержащих информацию о СКП, легализация приведенных в них численных значений СКП фактически одобрена.

В случае внедрения СКП потребуется и пересмотр приложения № 4 ТР ЕАЭС 041/2017. Поскольку СКП распространяются на такие виды опасности, как мутагенность, канцерогенность и репродуктивная токсичность, более жесткий контроль смесей, содержащих канцерогены, мутагены и репротоксиканты, будет определяться не их ПЗ/ПК, перечисленными в этом приложении, а их СКП.

Выводы:

1. Использование ПЗ/ПК для классификации смесей может приводить как к занижению, так и к завышению их опасности.

2. СКП позволяют более точно классифицировать смеси с использованием расчетного метода и тем самым оптимизировать их использование как с точки зрения защиты потребителя от их неблагоприятного воздействия, так и с точки зрения увеличения объемов выпуска ХП.

3. Внедрение СКП для классификации смесей потребует модификации права ЕАЭС, пересмотра существующих стандартов и (или) разработки новых стандартов, которые могут алгоритмизировать использование расчетного метода токсикологической оценки смесей с учетом суммы (см. формулу).

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ta G.C. GHS Implementation to strengthen global chemical hazard communication: will we ever get there? // ACS Chem. Health Saf. – 2021. – Vol. 28, № 3. – P. 153–158. DOI: 10.1021/acs.chas.0c00114
2. Мирошник А.А., Филаткин П.В., Дружинина Н.А. Роль технического регламента Евразийского экономического союза «О безопасности химической продукции» в развитии системы государственного регулирования обращения химических веществ и смесей Российской Федерации // Вестник евразийской науки. – 2021. – Т. 13, № 6. – С. 49ECVN621. DOI: 10.15862/49ECVN621
3. Suitability of the isolated chicken eye test for classification of extreme pH detergents and cleaning products / E. Cazzelle, C. Eskes, M. Hermann, P. Jones, P. McNamee, M. Prinsen, H. Taylor, M.V.W. Wijnands // Toxicol. in Vitro. – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 609–616. DOI: 10.1016/j.tiv.2014.12.020

¹¹ Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 [Электронный ресурс] // Publications Office of the European Union. – URL: http://publications.europa.eu/resource/cellar/c6b6a31d-8359-11ee-99ba-01aa75ed71a1.0004.02/DOC_2 (дата обращения: 09.02.2025).

¹² Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС). Десятое пересмотренное издание [Электронный ресурс]. – Нью-Йорк и Женева: Организация Объединенных Наций, 2023. – URL: <https://unece.org/sites/default/files/2023-12/GHS%20Rev10r.pdf> (дата обращения: 09.02.2025).

¹³ Об утверждении порядка формирования и ведения реестра химических веществ и смесей Евразийского экономического союза и порядка нотификации новых химических веществ: проект решения Совета ЕЭК [Электронный ресурс] // Евразийский экономический союз (ЕАЭС). – 2018. – URL: <https://regulation.eaeunion.org/orv/2479/> (дата обращения: 09.02.2025).

4. A retrospective analysis of in vivo eye irritation, skin irritation and skin sensitization studies with agrochemical formulations: setting the scene for development of alternative strategies / M. Corvaro, S. Gehen, K. Andrews, R. Chatfield, F. Macleod, J. Mehta // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2017. – Vol. 89. – P. 131–147. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.06.014
5. Retrospective evaluation of the eye irritation potential of agrochemical formulations / N. Choksi, A. Latorre, S. Catalano, A. Grivel, J. Baldassari, J. Pires, M. Corvaro, M. Silva [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2024. – Vol. 146. – P. 105543. DOI: 10.1016/j.yrtph.2023.105543
6. Lundov M.D., Opstrup M.S., Johansen J.D. Methylisothiazolinone contact allergy – growing epidemic // Contact Dermatitis. – 2013. – Vol. 69, № 5. – P. 271–275. DOI: 10.1111/cod.12149
7. Madsen J.T., Andersen K.E. Further evidence of the methylisothiazolinone epidemic // Contact Dermatitis. – 2014. – Vol. 70, № 4. – P. 246–247. DOI: 10.1111/cod.12217
8. Methylisothiazolinone: second ‘epidemic’ of isothiazolinone sensitization / A. Gameiro, I. Coutinho, L. Ramos, M. Gonçalo // Contact Dermatitis. – 2014. – Vol. 70, № 4. – P. 242–243. DOI: 10.1111/cod.12200
9. Parabens / A.F. Fransway, P.J. Fransway, D.V. Belsito, E.M. Warshaw, D. Sasseville, J.F. Fowler Jr., J.G. DeKoven, M.D. Pratt [et al.] // Dermatitis. – 2019. – Vol. 30, № 1. – P. 3–31. DOI: 10.1097/DER.0000000000000429
10. Survey and exposure assessment of methylisothiazolinone in consumer products. Survey of chemical substances in consumer products No. 134, 2015 [Электронный ресурс] // Danish Ministry of the Environment. – Copenhagen: The Danish Environmental Protection Agency, 2015. – URL: <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/03/978-87-93283-88-6.pdf> (дата обращения: 09.02.2025).
11. Lidén C., White I.R. Increasing non-cosmetic exposure and sensitization to isothiazolinones require action for prevention: review // Contact Dermatitis. – 2024. – Vol. 90, № 5. – P. 445–457. DOI: 10.1111/cod.14523
12. Evolution of methylisothiazolinone sensitization: a Belgian multicentric study from 2014 to 2019 / A. Herman, O. Aerts, M.-C. Jacobs, C. Scheers, L. Gilissen, A. Goossens, M. Baeck // Contact Dermatitis. – 2021. – Vol. 85, № 6. – P. 634–649. DOI: 10.1111/cod.13956
13. Валуев Д.С. Водородный показатель и остаточная кислотность (щелочность) в токсикологической оценке химической продукции: проблемы и решения // Химическая безопасность. – 2024. – Т. 8, № 2. – С. 220–234. DOI: 10.25514/CHS.2024.2.27008
14. Classification and labeling of industrial products with extreme pH by making use of in vitro methods for the assessment of skin and eye irritation and corrosion in a weight of evidence approach / J. Scheel, A. Heppenheimer, E. Lehringer, J. Kreutz, A. Poth, H. Ammann, K. Reisinger, N. Banduhn // Toxicol. In Vitro. – 2011. – Vol. 25, № 7. – P. 1435–1447. DOI: 10.1016/j.tiv.2011.04.017
15. A comparison of mandatory and voluntary approaches to the implementation of globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS) in the management of hazardous chemicals / G.C. Ta, M.B. Mokhtar, P.J. Peterson, N.B. Yahaya // Ind. Health. – 2011. – Vol. 49, № 6. – P. 765–773. DOI: 10.2486/indhealth.ms1258
16. A simplified index to quantify the irritation/corrosion potential of chemicals – Part I: Skin / C. Charmeau-Genevois, S. Sarang, M. Perea, C. Eadsforth, T. Austin, P. Thomas // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2021. – Vol. 123. – P. 104922. DOI: 10.1016/j.yrtph.2021.104922
17. Kartono F., Maibach H.I. Irritants in combination with a synergistic or additive effect on the skin response: an overview of tandem irritation studies // Contact Dermatitis. – 2006. – Vol. 54, № 6. – P. 303–312. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2006.00792.x
18. Stokes W.S. Animals and the 3Rs in toxicology research and testing: The way forward // Hum. Exp. Toxicol. – 2015. – Vol. 34, № 12. – P. 1297–1303. DOI: 10.1177/0960327115598410
19. Экспериментальные исследования на животных в эпоху трансляционной медицины. Какими им быть? / И.В. Александров, Е.И. Егорова, Е.Ю. Васина, В.К. Новиков, П.Г. Матыко, М.М. Галагудза // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 2. – С. 52–70. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-52-70
20. A comparative assessment of the CLP calculation method and in vivo testing for the classification of plant protection products / D. Kurth, K. Wend, S. Adler-Flindt, S. Martin // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2019. – Vol. 101. – P. 79–90. DOI: 10.1016/j.yrtph.2018.11.012
21. Особенности и различия системы классификации опасности и маркировки химической продукции в паспортах безопасности для различных стран / А.И. Шинкевич, Е.Н. Виноградова, В.В. Золотин, А.Ф. Савина, Т.С. Любинская, А.Д. Лебедев // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 97–105. DOI: 10.37313/1990-5378-2022-24-4-97-105

Валуев Д.С. Специфический концентрационный предел – инструмент для классификации смесей по опасным для здоровья человека свойствам. Часть 1. Характеристика, область применения, нормативно-правовые аспекты внедрения в ЕАЭС // Анализ риска здоровью. – 2025. – № 1. – С. 16–23. DOI: 10.21668/health.risk/2025.1.02



Research article

SPECIFIC CONCENTRATION LIMIT AS A TOOL FOR CLASSIFYING MIXTURES BY HUMAN HEALTH HAZARDS. PART 1. CHARACTERISTICS, SCOPE, REGULATORY ASPECTS OF IMPLEMENTATION IN THE EAEU

D.S. Valuyeu

Avrora Production Complex LLP, 401-40 Maskeu St., Astana, Z10X5D6, Kazakhstan

The Globally Harmonized System of Hazard Classification and Labeling of Chemicals (GHS) makes it possible to classify mixtures by hazardous properties using the calculation method and cut-off values/concentration limits (CV/CL). However, the CV/CL of hazardous components adopted in the GHS do not take into account their individual toxicological profile, which can lead to either underestimation or overestimation of the hazard posed by the entire mixture. To overcome these shortcomings of the GHS and to classify mixtures more accurately, specific concentration limits (SCL) are used along with CV/CL in the European Union (EU). The article presents: the characteristics and scope of SCL in accordance with the types of human health hazards included in the GHS, the possibility of setting numerical values of SCL higher than CV/CL, priority in their joint use and the mathematical criterion underlying the application of SCL. Example classification of model mixtures corrosive/irritative to skin based on SCL of their components is considered in a situation when the additive approach is applicable. The obtained results are compared with the classification based on the CV/CL without considering the SCL. Advantages and difficulties of SCL implementation in order to protect citizens from adverse effects of chemical factors while maintaining required production volumes in the chemical industry are discussed from the perspective of a mixture manufacturer and a regulatory authority. The author evaluated the possibility of SCL implementation for toxicological assessment of mixtures, considering the approved technical regulations of the EAEU «On the safety of chemical products» (TR EAEU 041/2017) and the standards that have come into force.

Keywords: specific concentration limit, cut-off value, mixture, chemicals, classification, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), technical regulation.

References

1. Ta G.C. GHS Implementation to strengthen global chemical hazard communication: will we ever get there? *ACS Chem. Health Saf.*, 2021, vol. 28, no. 3, pp. 153–158. DOI: 10.1021/acs.chas.0c00114
2. Miroshnik A.A., Filatkin P.V., Druzhinina N.A. The role of the technical regulation of the Eurasian Economic Union “On the safety of chemical products” in development of the system of state national regulation of chemicals and mixtures circulation in the Russian Federation. *The Eurasian Scientific Journal*, 2021, vol. 13, no. 6, pp. 49ECVN621. DOI: 10.15862/49ECVN621 (in Russian).
3. Cazzelle E., Eskes C., Hermann M., Jones P., McNamee P., Prinsen M., Taylor H., Wijnands M.V.W. Suitability of the isolated chicken eye test for classification of extreme pH detergents and cleaning products. *Toxicol. in Vitro*, 2015, vol. 29, no. 3, pp. 609–616. DOI: 10.1016/j.tiv.2014.12.020
4. Corvaro M., Gehen S., Andrews K., Chatfield R., Macleod F., Mehta J. A retrospective analysis of in vivo eye irritation, skin irritation and skin sensitization studies with agrochemical formulations: setting the scene for development of alternative strategies. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2017, vol. 89, pp. 131–147. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.06.014
5. Choksi N., Latorre A., Catalano S., Grivel A., Baldassari J., Pires J., Corvaro M., Silva M. [et al.]. Retrospective evaluation of the eye irritation potential of agrochemical formulations. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2024, vol. 146, pp. 105543. DOI: 10.1016/j.yrtph.2023.105543
6. Lundov M.D., Opstrup M.S., Johansen J.D. Methylisothiazolinone contact allergy – growing epidemic. *Contact Dermatitis*, 2013, vol. 69, no. 5, pp. 271–275. DOI: 10.1111/cod.12149
7. Madsen J.T., Andersen K.E. Further evidence of the methylisothiazolinone epidemic. *Contact Dermatitis*, 2014, vol. 70, no. 4, pp. 246–247. DOI: 10.1111/cod.12217
8. Gameiro A., Coutinho I., Ramos L., Gonçalo M. Methylisothiazolinone: second ‘epidemic’ of isothiazolinone sensitization. *Contact Dermatitis*, 2014, vol. 70, no. 4, pp. 242–243. DOI: 10.1111/cod.12200

© Valuyeu D.S., 2025

Dzmitry S. Valuyeu – Senior Development Chemist (e-mail: 50059@avh.kz, valuevdm@gmail.com; tel.: +7 (727) 313-11-88 (ext. 110); ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8031-8565>).

9. Fransway A.F., Fransway P.J., Belsito D.V., Warshaw E.M., Sasseville D., Fowler J.F. Jr., DeKoven J.G., Pratt M.D. [et al.]. Parabens. *Dermatitis*, 2019, vol. 30, no. 1, pp. 3–31. DOI: 10.1097/DER.0000000000000429
10. Survey and exposure assessment of methylisothiazolinone in consumer products. Survey of chemical substances in consumer products No. 134, 2015. *Danish Ministry of the Environment*. Copenhagen, The Danish Environmental Protection Agency Publ., 2015. Available at: <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/03/978-87-93283-88-6.pdf> (February 09, 2025).
11. Lidén C., White I.R. Increasing non-cosmetic exposure and sensitization to isothiazolinones require action for prevention: review. *Contact Dermatitis*, 2024, vol. 90, no. 5, pp. 445–457. DOI: 10.1111/cod.14523
12. Herman A., Aerts O., Jacobs M.-C., Scheers C., Gilissen L., Goossens A., Baeck M. Evolution of methylisothiazolinone sensitization: a Belgian multicentric study from 2014 to 2019. *Contact Dermatitis*, 2021, vol. 85, no. 6, pp. 634–649. DOI: 10.1111/cod.13956
13. Valuyeu D.S. pH and Reserve Acidity (Alkalinity) in the Toxicological Evaluation of Chemicals: Problems and Solutions. *Chemical Safety Science*, 2024, vol. 8, no. 2, pp. 220–234. DOI: 10.25514/CHS.2024.2.27008 (in Russian).
14. Scheel J., Heppenheimer A., Lehringer E., Kreutz J., Poth A., Ammann H., Reisinger K., Banduhn N. Classification and labeling of industrial products with extreme pH by making use of in vitro methods for the assessment of skin and eye irritation and corrosion in a weight of evidence approach. *Toxicol. in Vitro*, 2011, vol. 25, no. 7, pp. 1435–1447. DOI: 10.1016/j.tiv.2011.04.017
15. Ta G.C., Mokhtar M.B., Peterson P.J., Yahaya N.B. A comparison of mandatory and voluntary approaches to the implementation of globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS) in the management of hazardous chemicals. *Ind. Health*, 2011, vol. 49, no. 6, pp. 765–773. DOI: 10.2486/indhealth.ms1258
16. Charmeau-Genevois C., Sarang S., Perea M., Eadsforth C., Austin T., Thomas P. A simplified index to quantify the irritation/corrosion potential of chemicals – Part I: Skin. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2021, vol. 123, pp. 104922. DOI: 10.1016/j.yrtph.2021.104922
17. Kartono F., Maibach H.I. Irritants in combination with a synergistic or additive effect on the skin response: an overview of tandem irritation studies. *Contact Dermatitis*, 2006, vol. 54, no. 6, pp. 303–312. DOI: 10.1111/j.0105-1873.2006.00792.x
18. Stokes W.S. Animals and the 3Rs in toxicology research and testing: The way forward. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2015, vol. 34, no. 12, pp. 1297–1303. DOI: 10.1177/0960327115598410
19. Aleksandrov I.V., Egorova E.I., Vasina E.Yu., Novikov V.K., Matyko P.G., Galagudza M.M. Animal experiments in the era of translational medicine. What would they be? *Translational Medicine*, 2017, vol. 4, no. 2, pp. 52–70. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-52-70 (in Russian).
20. Kurth D., Wend K., Adler-Flindt S., Martin S. A comparative assessment of the CLP calculation method and in vivo testing for the classification of plant protection products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2019, vol. 101, pp. 79–90. DOI: 10.1016/j.yrtph.2018.11.012
21. Shinkevich A.I., Vinogradova E.N., Zologin V.V., Savina A.F., Lubinskaya T.S., Lebedev A.D. Features and differences of the system of hazard classification and labeling of chemical products in safety data sheet for various countries. *Izvestiya Samar-skogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*, 2022, vol. 24, no. 4, pp. 97–105. DOI: 10.37313/1990-5378-2022-24-4-97-105 (in Russian).

Valuyeu D.S. Specific concentration limit as a tool for classifying mixtures by human health hazards. Part 1. Characteristics, scope, regulatory aspects of implementation in the EAEU. *Health Risk Analysis*, 2025, no. 1, pp. 16–23. DOI: 10.21668/health.risk/2025.1.02.eng

Получена: 11.02.2025

Одобрена: 04.03.2025

Принята к публикации: 20.03.2025