NORMA PARA LA CLASIFICACIÓN TOXICOLÓGICA Y ETIQUETADO DE PLAGUICIDAS DE USO DOMÉSTICO Y EN SALUD PÚBLICA.

NTON 02 003-98, Aprobada el 19 de Noviembre de 1998

Publicada en La Gaceta Nº 210, 223, 225, 227, 236 del 03, 22, 24, 26 de Noviembre y 10 de Diciembre de 1999.

La Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense 02 003-98 ha sido preparada por el Comité Técnico de preparación y presentación de Norma y en su estudio participaron las personas naturales siguientes:

COMITE TÉCNICO DE NORMAS

Helio C. Zamora	Ministerio del Ambiente y Recursos Naturales (MARENA)
Amparo Vallejos	Ministerio del Ambiente y Recursos Naturales (MARENA)
Verónica Acevedo	Ministerio de Salud (MINSA)
Inge María Beck	Cooperación Técnica Alemana (GTZ) Miembro de la Red de Plaguicidas de Nicaragua.
Ileana Mairena	
Patricia Vázquez	Centro de Investigaciones de Recursos Acuáticos (CIRA-UNAN, Managua)
Luz Marina Lozano	Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia. (CNDR /MINSA).
Dora F. González	Ministerio de Salud (MINSA).
Jesús Marín	Programa Manejo de Plaguicidas (PROMAP-MAG).
Sagrario Espinal	Ministerio de Salud (MINSA)
Zacarías Duarte	Universidad Nacional de Ingeniería (UNI/PIDMA) Coordinación de la Red de Plaguicidas de Nicaragua.
Kamilo Lara	Programa Manejo de Plaguicidas (PROMAP-MINSA).
	Fundación Nicaragüense para la Conservación y el Desarrollo (FUNCOD).

Esta Norma ha sido aprobada por la Comisión Nacional de Metrología , Normalización, Prueba y Calidad, en sesión efectuada el día 19 de noviembre de 1998.

CONSIDERANDO

Que la salud y la economía de la población se ve afectada por microorganismos patógenos transmitidos por vectores y plagas domésticas.

Que es primordial proteger la salud y la economía de los Nicaragüenses frente a dichos riesgos.

Que el uso de plaguicidas constituye una de las principales formas para combatir los vectores de enfermedades humanas y las plagas domésticas.

Que estos productos constituyen factores de riesgo para los seres humanos, flora, fauna y el ambiente.

Que es fundamental garantizar un nivel elevado de protección de la salud y el ambiente contra los efectos nocivos de estos productos.

Que deben haber normas que aseguren la correcta clasificación toxicológica de las sustancias o productos registrados que se manejen, distribuyan y utilicen en el país.

Que el interés de una clasificación toxicológica de las sustancias y preparados peligrosos es identificar

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

todas las propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y ecotoxicoloógicas de las mismas, cuyo uso o manipulación en condiciones normales constituya un riesgo.
Que una vez identificadas todas las propiedades de peligrosidad, debe etiquetarse la sustancia o el preparado indicando en que consiste el riesgo, con el fin de proteger al usuario, a la población en general y al ambiente.

Que la Ley No.274, Ley Básica para la Regulación y Control de Plaguicidas, Sustancias Tóxicas, Peligrosas y Otras Similares, publicada en "La Gaceta", Diario Oficial No. 30 del 13 de febrero de 1998 y el Decreto No.49-98 Reglamento de la Ley No.274, Ley Básica para la Regulación y Control de Plaguicidas, Sustancias Tóxicas, Peligrosas y Otras Similares, publicado en "La Gaceta", Diario Oficial No.142 del 30 de julio de 1998, facultan expresamente al Ministerio de Salud a emitir el respectivo Dictamen Técnico, sobre plaguicidas, sustancias tóxicas, peligrosas y otras similares desde el punto de vista sanitario, previo a su registro por el organismo regulador correspondiente.

SE ADOPTA LA PRESENTE NORMA

1. OBJETO

La presente norma tiene por objeto:

1.1 Establecer los principios generales de clasificación de los plaguicidas de uso doméstico y en salud pública.
1.2 Dar a conocer a todos los interesados la clasificación de los plaguicidas de uso doméstico y en salud pública.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

2.1 El ámbito de aplicación de la presente Norma son los plaguicidas para uso doméstico y en salud pública.
2.2 La presente Norma es de obligatorio cumplimiento para todas las personas naturales y jurídicas que se relacionen con el registro de plaguicidas para uso doméstico y en salud pública.

3. TERMINOLOGIA

3.1 Aditivo. Sustancia utilizada en mezcla con el producto o que se mezcla con él al ser aplicado y que contribuye a mejorar o facilitar su aplicación o eficacia; se consideran entre ellas la sustancia adhesiva, formadora de depósito, emulsionante, estabilizante, dispersante, penetrante, diluyente, sinérgica, humectante.

3.2 Ambiente. El Sistema de elementos bióticos, abióticos, socioeconómicos, culturales y estéticos que interactúan entre sí, con los individuos y con la comunidad en la que viven determinando su relación y sobre vivencia.

3.3 Autoridad Nacional Competente (ANC). Es el organismo de la administración pública encargado de hacer cumplir los preceptos contenidos en la presente Norma.

3.4 Concentración Letal media aguda por inhalación (CL50 por inhalación). Es la concentración de tóxico considerado como ingrediente activo o producto formulado en el aire, respirada durante un determinado período de tiempo, capaz de matar dentro del lapso de 14 días, la mitad de una población compuesta por lo menos de diez animales de laboratorio. Se expresa en miligramos por litro de aire. Se determina mediante una serie de pruebas controladas bajo criterios específicos y ampliamente aceptados, que incluyen la especificación de especie, sexo y edad de los animales utilizados en la experimentación.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

3.5 Dosis Letal media aguda (DL50). Es la dosis mínima necesaria para matar el 50% de una población de animales de laboratorio en condiciones controladas. Se expresa en miligramos de tóxico por kilogramos de peso animal con indicación de la especie, sexo y edad de los animales usados en la experimentación. Se aplica en dosis única por vías oral, dérmica, mucosas y parenteral.

3.6 Dosis Letal media aguda dérmica (DL50 aguda-dérmica). Es la cantidad de tóxico, expresada en miligramos de ingrediente activo o producto formulado por kilogramo de peso animal, que en contacto con la piel en determinado período de tiempo es capaz de matar, por absorción en un lapso de 14 días, la mitad de una población compuesta por lo menos por diez animales de laboratorio. Se determina mediante una serie de pruebas controladas bajo criterios específicos y ampliamente aceptados, que incluyen la especificación de especie, sexo y edad de los animales utilizados en la experimentación.

3.7 Dosis Letal media aguda oral (DL 50 aguda-oral). Es la cantidad de tóxico, expresada en miligramos de ingrediente activo o producto formulado por kilogramo de peso animal, administrada de una sola vez por la vía oral, capaz de matar dentro del lapso de 14 días, la mitad de una población compuesta por lo menos de diez animales de laboratorio. Se determina mediante una serie de pruebas controladas bajo criterios específicos y ampliamente aceptados, que incluyen la especificación de especie, sexo y edad de los animales utilizados en la experimentación.

3.8 Efectos sobre la fertilidad masculina o femenina: Efectos negativos sobre la libido, comportamiento sexual, cualquier aspecto de la espermatogénesis u ovogénesis, o sobre la actividad hormonal o la respuesta fisiológica que pueden interferir con la capacidad de fertilizar, el propio proceso de fertilización o el desarrollo del huevo fecundado hasta la fase de implantación, con inclusión de esta última.

3.9 Fabricación. Síntesis o producción de un ingrediente activo plaguicida o sustancia, puro o de grado técnico.

3.10 Fabricante. Una compañía u otra entidad pública o privada o cualquier persona jurídica dedicada al negocio o a la función (directamente, por medio de un agente o de una entidad por ella controlada o contratada) de fabricar un ingrediente activo puro o de grado técnico.

3.1.1 Formulado o preparado plaguicida. La combinación de varias sustancias, de las que al menos una sea un ingrediente activo.

3.12 Formulador. Una compañía u otra cantidad pública o privada o cualquier persona jurídica dedicada al negocio o a la función (directamente, por medio de un agente o de una entidad por ella controlada o contratada) de preparar su formulación o producto final.

3.13 Ingrediente activo. La parte biológicamente activa presente en una formulación. Sinónimo: sustancia activa.

3.14 Ingrediente activo grado técnico. Aquél que contiene los elementos químicos y sus compuestos naturales o manufacturados, incluidas las impurezas y compuestos relacionados que resultan inevitablemente del proceso de fabricación. Sinónimos: material grado técnico, material técnico, sustancia activa grado técnico.

3.15 Nombre genérico o común. El nombre asignado solamente al ingrediente activo de un plaguicida por la Organización Internacional de Normalización, o adoptado por las autoridades nacionales de normalización.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

3.16 Nombre comercial. El nombre con que el formulador identifica, registra y promociona el plaguicida y que, si está protegido por la legislación nacional, puede ser utilizado exclusivamente por el fabricante para distinguir su producto de otros plaguicidas que contengan el mismo ingrediente activo.

3.17 Plaguicida. Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir, o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera o alimentos para animales, o que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos. El termino incluye las sustancias destinadas a utilizarse como reguladoras del crecimiento de las plantas, defoliantes, desecantes, agentes para reducir la densidad de la fruta o agentes para evitar la caída prematura de la fruta, y las sustancias aplicadas a los cultivos antes o después de la cosecha para proteger el producto contra la deterioración durante el almacenamiento y transporte.

3.18 Plaguicidas para uso doméstico. Aquellos destinados para ser aplicados por personas no especialmente calificadas en viviendas y otros locales habitados.
3.19 Plaguicidas para uso en salud pública. Aquellos destinados a operaciones de desinfección, desinsectación, desratización y de control de vectores de enfermedades humanas en locales públicos o privados, establecimientos fijos o móviles, espacios abiertos públicos o privados y medios de transporte.

3.20 Toxicidad del desarrollo: Incluye cualquier efecto que interfiera con el desarrollo normal, tanto antes como después del nacimiento. Aquí se incluyen los efectos inducidos o manifestados en época prenatal así como los que se manifiestan tras el nacimiento. Se incluyen efectos embriotóxicos/ fetotóxicos como disminución del peso corporal, retraso del crecimiento y del desarrollo, toxicidad para los órganos, muerte, aborto, defectos estructurales (efectos teratogénicos), defectos funcionales, defectos peri postnatales, y problemas de desarrollo físico o mental tras el nacimiento hasta la fase de desarrollo de la pubertad normal, con inclusión de ésta.

4. CRITERIOS GENERALES DE CLASIFICACIÓN DE SUSTANCIAS Y PREPARADOS PELIGROSOS.

4.1 La presente Norma establece la clasificación toxicológica y etiquetado de las sustancias y preparados peligrosos de uso doméstico y en salud pública tanto para los ingredientes activos sin formular como para los formulados.

4.2 La evaluación de los peligros de una sustancia o preparado peligroso se basa principalmente en la determinación de:

Propiedades físico-químicas
Propiedades con efectos a la salud
Propiedades con efectos al ambiente.

5. CLASIFICACIÓN SEGÚN LAS PROPIEDADES FÍSICOSQUIMICAS.

5.1 La clasificación de las sustancias o preparados según sus propiedades fisicoquímicas se realizará en las categorías de explosivos, comburentes, extremadamente inflamables, fácilmente inflamables o inflamables de acuerdo a lo descrito en el anexo 1 de la presente Norma.

5.1.1 La determinación de las propiedades tanto explosivas como comburentes, extremadamente inflamables, fácilmente inflamables o inflamables de un preparado no será necesaria a condición que:

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

5.1.1.1 Ninguno de los componentes presente tales propiedades y que, sobre la base de la información solicitada al fabricante, sea poco probable que el preparado presente dichos riesgos.

5.1.1.2 En caso de modificación de un preparado de composición conocida, haya justificación científica para considerar que una reevaluación del peligro no dará lugar a una modificación de la clasificación.

6. CLASIFICACIÓN SEGÚN SUS PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

6.1 La clasificación se basa tanto en los efectos agudos como a largo plazo que producen las sustancias y preparados peligrosos a consecuencia de una sola exposición o de exposiciones repetidas o prolongadas.

6.2 Toxicidad aguda.

6.2.1 Cuando se haya determinado en animales la toxicidad aguda de la sustancias o preparados mediante un procedimiento que permita la valoración de la DL50 o CL50 , la clasificación se realizará en las categorías de extremadamente tóxicos, altamente tóxicos, moderadamente tóxicos, ligeramente tóxicos de acuerdo a los parámetros establecidos en el anexo 2 de la presente Norma.

6.2.2 Los plaguicidas que contengan una sustancia activa pueden clasificarse por cálculo, de acuerdo con el anexo 2 de la presente Norma, cuando se presenten las siguientes condiciones;

6.2.2.1 Al basarse en sus componentes, sea evidente, su clasificación en las categorías de extremadamente tóxicos, altamente tóxicos, moderadamente tóxicos y ligeramente tóxicos.

6.2.2.2 Se compruebe un gran parecido en la composición de un plaguicida con la de otro plaguicida ya clasificado, cuyos datos toxicológicos sean suficientemente conocidos. En tales casos deben existir razones fundamentadas que permitan suponer que la clasificación obtenida por cálculo no se aparta esencialmente de la que se hubiera obtenido realizando la prueba biológica.

6.2.3 Para la clasificación de los plaguicidas que contienen varias sustancias activas se admitirá el método de cálculo establecido en el anexo 2 de la presente Norma con las limitaciones previstas en el inciso 6.2.2

6.2.4 Si aparecieran hechos que hicieran dudar de la exactitud de la clasificación efectuada por los métodos de cálculo referidos en los incisos 6.2.2 y 6.2.3 de la presente Norma, la autoridad competente podrá solicitar que se realicen pruebas toxicológicas conforme lo establecido en el inciso 6.2.1 de la presente Norma.

6.2.5 Para la clasificación de los plaguicidas podrá tomarse en cuenta datos toxicológicos suplementarios cuando:

6.2.5.1 Los hechos justifiquen la hipótesis de que el uso normal de un plaguicida representa un peligro para la salud humana.

6.2.5.2 Se establezca que para un plaguicida concreto, la rata no es el animal más adecuado para la prueba y que otra especie es notoriamente más sensible o presenta reacciones más parecidas a las del hombre.

6.2.5.3 No sea conveniente considerar los valores de la DL 50 por vía oral o dérmica del plaguicida como base principal para la clasificación, en cuantos casos corresponda, en particular para los aerosoles y

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

otros preparados como los fumigantes, los presentados en polvo y los productos biológicos.

6.2.6 De acuerdo a las propiedades toxicológicas las sustancias también se clasificarán en irritantes, corrosivos y sensibilizantes de acuerdo a lo establecido en el anexo 2 de la presente Norma.

6.3 Efectos a largo plazo.

6.3.1 La clasificación de la sustancia se expresa, o bien mediante un símbolo y una o varias frases de riesgo, o bien por categorías (cat.1, cat.2 ó cat.3) a las que se añaden frases de riesgo cuando se trata de sustancias que muestren efectos carcinogénicos, mutagénicos o tóxicos para la reproducción. Por consiguiente es importante considerar, además del símbolo, todas las frases de riesgo concretas asignadas a cada sustancia considerada tal y como se describe en el anexo 3 de la presente Norma.

7. CLASIFICACIÓN SEGÚN SUS EFECTOS SOBRE EL AMBIENTE.

7.1 La clasificación de las sustancias y preparados peligrosos para el ambiente tiene como objetivo principal alertar sobre los riesgos que tales sustancias representan para los ecosistemas.

7.2 Los criterios evaluados se refieren principalmente a los ecosistemas acuáticos, sin embargo, hay que reconocer que determinadas sustancias pueden afectar, simultánea o alternativamente, a otros ecosistemas, cuyos componentes varían desde la microflora y micro fauna del suelo hasta los primates.

7.3 La clasificación y la asignación de frases de riesgo se realizará de acuerdo a lo establecido en el anexo 4 de la presente Norma.

8. ETIQUETADO Y ELECCIÓN DE LAS FRASES DE PRUDENCIA

8.1 Una vez clasificada la sustancia o preparado, la etiqueta correspondiente se determinará de acuerdo a lo establecido en los anexos 5, 6 y 7 de la presente Norma.

8.2 Elección final de las frases de riesgo y de precaución.

8.2.1 La elección final de las frases R y S se establece en primer lugar por la necesidad de proporcionar toda la información indispensable al usuario y conviene asimismo tener presente la claridad y el impacto de la etiqueta. Para mayor claridad, la información necesaria deberá expresarse en un número mínimo de frases.

8.2.2 Las frase tales como «no tóxico», «no nocivo», o cualquier otra frase análoga no podrán inscribirse en la etiqueta ni en el envase de las sustancias o preparados incluidos en el ámbito de la presente Norma y de la Norma para el Registro de Plaguicidas de uso Doméstico y en Salud Pública.

9. REFERENCIAS

a) Anexos I, II, III y IV de la Directiva 93/21/CEE de la Comisión, del 27 de abril de 1993, relativas a la clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, No. L 110 A del 4 de mayo de 1993.

b) Código Internacional de Conducta para la distribución y utilización de plaguicidas (versión enmendada), Organizació ;n de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma, 1990.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

c) Directiva del Consejo del 26 de junio de 1978. (78/631/CEE). Diario Oficial de las Comunidades Europeas, No. L206/13 del 29 de julio de 1978.

d) Glosario de términos en Salud Ambiental, Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Organización Panamericana de la Salud, 1995.

e) Glosario de términos sobre la seguridad de las sustancias químicas para ser usado en las publicaciones del PISSQ, Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Organización Panamericana de la Salud, 1990.

f) Ley No. 217 Ley general del Medio Ambiente y los Recursos Naturales, Gaceta No.105 del 6 de Junio de 1996.

g) Norma Centroamericana. Plaguicidas. Clasificación Toxicológica, ICAITI 44 046, septiembre de 1983.

h) Propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros relativas a la clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos. Comisión de las Comunidades Europeas, Bruselas, 18/07/1996 COM (96) 347 final 96/0200 (COD).

i) Real Decreto 162/1991, del 8 de febrero por el que se modifica la Reglamentación Técnico Sanitaria para la fabricación, Comercialización y Utilización de Plaguicidas. BOE No.40 del 15 de febrero de 1991.

j) Real Decreto 1078/1993, del 2 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre Clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos. BOE No. 216 del 9 de septiembre de 1993.

k) Real Decreto 363/1995, del 10 de marzo, por el que se aprueba el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas. BOE No.133 del 5 de junio de 1995.

10. DISPOSICIONES FINALES

Deróguese disposiciones de las leyes y decretos que se oponen a la presente 'norma.
La presente Norma entrará en vigencia, a partir de la fecha de su publicación en un diario nacional para su posterior edición en La Gaceta, Diario Oficial.

ANEXO 1

CLASIFICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS DE ACUERDO A SUS PROPIEDADES FÍSICOSQUIMICAS.

1. Para la clasificación de las sustancias de acuerdo a sus propiedades fisicoquímicas se tomarán como referencia los métodos de ensayo relativos a las propiedades explosivas, comburentes e inflamables, reconocidos por organismos internacionales como Comunidad Económica Europea (CEE) Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) y Agencia para la Protección del Medio Ambiente (EPA).

1.1 Si existe información fiable según la cual, en la práctica, las propiedades fisicoquímicas de las sustancias y preparados (excepto los peróxidos orgánicos) difieren de las que revelan los métodos de ensayo reconocidos por estos organismos internacionales, dichas sustancias y preparados se deberán clasificar en función del riesgo que podrían representar para las personas que los manipulen o para otras personas.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

2. Criterios de clasificación, elección de los símbolos e indicaciones de peligro y elección de frases de riesgo.

2.1 Sustancias y preparados explosivos:

Las sustancias y preparados se clasificarán como explosivos y se les asignará el símbolo «E» y la indicación de peligro <<explosivo». Es obligatorio incluir una frase de riesgo.
R2. Riesgo de explosión por choque, fricción, fuego u otras fuentes de ignición
Sustancias y preparados explosivos, excepto los establecidos a continuación.
R3 Alto riesgo de explosión por choque, fricción, fuego u otras fuentes de ignición
Sustancias y preparados especialmente sensibles, tales como las sales del ácido pícrico y el tetranitrato de pentaeritritol (Pentrita).

2.2 Sustancias y preparados comburentes:

Las sustancias y preparados se clasificarán como comburentes y se les asignará el símbolo «O» y la indicación de peligro «comburente».
Es obligatoria la inclusión de una frase de riesgo.
R7 Puede provocar incendios
Peróxidos orgánicos con propiedades inflamables incluso aunque no estén en contacto con otros materiales combustibles.
R8 Peligro de fuego en contacto con materias combustibles
Otras sustancias y preparados comburentes, incluidos los peróxidos inorgánicos, que puedan inflamarse o puedan aumentar el riesgo de inflamabilidad al mezclarse con materias combustibles.
R9 Peligro de explosión al mezclar con materias combustibles
Otras sustancias y preparados, incluidos los peróxidos inorgánicos, que se vuelvan explosivos al mezclarse con materias combustibles como, por ejemplo, ciertos cloratos.

2.3 Sustancias y preparados extremadamente inflamables:

Las sustancias y preparados se clasificarán como extremadamente inflamables y se les asignará el símbolo «F+, y la indicación de peligro, «extremadamente inflamable».
Se seleccionará la frase de riesgo según los criterios siguientes:
R12. Extremadamente inflamable
Sustancias y preparados líquidos cuyo punto de inflamación sea inferior a 0°C y su punto de ebullición (o en el intervalo de ebullición, la temperatura inicial de ebullición) sea inferior o igual a 35°C. Sustancias y preparados gaseosos que sean inflamables en contacto con el aire a temperatura y presión normales.

2.4 Sustancias y preparados fácilmente inflamables:

Las sustancias y preparados se clasificarán como fácilmente inflamables y se les asignará el símbolo «F» y la indicación de peligro «fácilmente inflamable».
Se les asignarán las frases de riesgo según los criterios siguientes:
R11. Fácilmente inflamable
Sustancias y preparados sólidos, susceptibles de inflamarse fá cilmente después de un breve contacto con una fuente de ignición y que continúan ardiendo o consumiéndose después de la eliminación de dicha fuente.
Sustancias y preparados líquidos cuyo punto de inflamación sea inferior a 21° C, pero que no sean extremadamente inflamables.
R15. En contacto con el agua libera gases extremadamente inflamables
Sustancias y preparados que, en contacto con el agua o el aire húmedo, desprenden gases

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

extremadamente inflamables en cantidades peligrosas a razón de 11/kg/h, como mínimo.
R17. Se Inflama espontáneamente en contacto con el aire
Sustancias y preparados susceptibles de calentarse y, finalmente, inflamarse en contacto con el aire a la temperatura ambiente, sin aporte de energía.

2.5 Sustancias y preparados inflamables:

Las sustancias y preparados se clasificarán como inflamables y la frase de riesgo se asignará según los criterios siguientes:
R10, Inflamable
Sustancias y preparados líquidos cuyo punto de inflamación sea igual o superior a 21° C, e inferior o igual a 55° C.
No obstante, en la práctica se ha demostrado que los preparados que tengan un punto de inflamación igual o superior a 21° C e inferior o igual a 55° C no tendrán que clasificarse como inflamables si el preparado no puede, en ningún caso, favorecer la combustión y si, además, no existe ningún riesgo para las personas que los manipulen ni para otras personas.

2.6 Otras propiedades fisicoquímicas:

Se asignarán frases complementarias de riesgo a las sustancias y preparados clasificados de conformidad con los puntos 2.1 a 2.5 anteriormente citados o de conformidad con los puntos que se citan a continuación, aplicando los criterios siguientes
R1. Explosivo
Sustancias y preparados explosivos comercializados en solución o en forma húmeda, por ejemplo, la nitrocelulosa que contenga más de 12,6% de nitrógeno.
R4. Forma compuestos metálicos explosivos muy sensibles
Sustancias y preparados que puedan originar derivados metálicos explosivos sensibles, por ejemplo, el ácido pícrico, el á cido estífnico.
R5. Peligro de explosión en caso de calentamiento
Sustancias y preparados inestables al calor, no clasificados como explosivos; por ejemplo, el ácido perclórico > 50%
R6. Peligro de explosión en contacto o sin contacto con el aire
Sustancias y preparados inestables a temperatura ambiente, por; ejemplo, el acetileno.
R7. Puede provocar incendio
Sustancias y preparados reactivos, por ejemplo, el flúor, el hidrosulfito de sodio.
R14. Reacciona violentamente con el agua
Sustancias y preparados que reaccionan violentamente con el agua, por ejemplo, el cloruro de acetilo, los metales alcalinos, el tetracloruro de titanio.
R16. Puede explotar en mezcla con sustancias comburentes
Sustancias y preparados que reaccionan de forma explosiva en presencia de agentes comburentes, por ejemplo, el fósforo rojo.
R18. Al usarlo, pueden formarse mezclas aire-vapor explosivas/inflamables
Sustancias y preparados no clasificados como inflamables pero que contienen compuestos volátiles inflamables en el aire.
R19. Puede formar peróxidos explosivos
Sustancias y preparados que puedan formar peróxidos explosivos durante su almacenamiento, por ejemplo el éter diétilico y el 1,4- dioxano.
R30. Puede inflamarse fácilmente al usarlo
Preparados no clasificados como inflamables pero que pueden convertirse en inflamables por pérdida de componentes volátiles no inflamables.
R44. Riesgo de explosión al calentarlo en ambiente confinado
Se aplica a las sustancias y preparados que no se han clasificado como explosivos según el punto 2.1, pero que en la práctica, pueden adquirir propiedades explosivas si se calientan en un recipiente cerrado.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

Así, por ejemplo, determinadas sustancias que se descompondrían de una forma explosiva si se calentaran en un recipiente de acero no reaccionarían de la misma forma que al calentarlas en recipientes menos rígidos.
Consúltese la sección 3.3 del anexo 2 para otras frases indicadoras de riesgo.

ANEXO 2

CLASIFICACIÓN SEGÚN PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

Publicada en La Gaceta No.225 del 24, Noviembre de 1999.

1. Clasificación en base a estudios experimentales.
1.1 Para clasificar los ingredientes activos y productos formulados, segú ;n su toxicidad aguda, se establecen las categorías de Extremadamente tóxicos, Altamente tóxicos, Moderadamente tóxicos y Ligeramente tóxicos (cuadro 1).

Cuadro N° 1.
Clasificación toxicológica inicial, según su toxicidad aguda.
Ver, Tabla en página No.5289 de La Gaceta No.225 del 24,Noviembre de 1999.

(1) En caso de corresponder a líquidos emulsificables o emulsiones concentradas, debe además considerarse en los cálculos de DL 50 o CL 50 la toxicidad del vehículo del ingrediente activo (ia).
1.2. La clasificación en las categorías establecidas se realizará atendiendo a su toxicidad aguda, expresada en DL 50 , por vía oral o dérmica para la rata y en CL 50 por vía respiratoria para la rata u otra especie cuya sensibilidad sea más cercana al ser humano.
1.2.1. DL50 por vía oral:
1.2.1.1. Los plaguicidas sólidos, excepto los cebos y los presenta" dos en forma de tabletas se clasifican como:
1.2.1.1.1. Extremadamente tóxicos: DL 50 inferior o igual a 5 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.1.1.2. Altamente tóxicos: DL 50 superior a 5 e inferior o igual a 50 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.1.1.3. Moderadamente tóxicos: DL 50 superior a 50 e inferior o igual a 500 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.1.1.4. Ligeramente tóxicos: DL50 superior a 500 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.1.2. Los plaguicidas líquidos, así como los cebos y los presentados en forma de tabletas, se clasifican como:
1.2.1.2.1. Extremadamente tóxicos: DL 50 inferior o igual a 25 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.1.2.2. Altamente tóxicos: DL 50 superior a 20 e inferior o igual a 200 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.1.2.3. Moderadamente tóxicos: DL 50 superior a 200 e inferior o igual a 2000 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.1.2.4. Ligeramente tóxicos: DL50 superior a 2000 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.2. En el caso de la CL 50 determinada por ensayo respiratorio en rata de una duración de cuatro horas, los plaguicidas gaseosos y los que se comercializan en forma de gas licuado, así como los fumigantes aerosoles, se clasifican como:
1.2.2.1. Extremadamente tóxicos: CL 50 inferior o igual a 0.5 mg por litro de aire.
1.2.2.2. Altamente tóxicos: CL 50 superior a 0.5 e inferior o igual a 2.mg por litro de aire.
1.2.2.3. Moderadamente tóxicos: CL 50 superior a 2 e inferior o igual a 20 mg por litro de aire.
1.2.2.4. Ligeramente tóxicos: CL 50 superior a 20 mg por litro de aire.
1.2.3. Para los plaguicidas que puedan ser absorbidos por la piel cuando el valor de la DL50 por vía dérmica sea tal que se incluyan en una categoría toxicológica más restrictiva de la que le correspondería al valor de la DL50 por vía oral o de la CL 50 por ensayo respiratorio, la clasificación se realizará de la siguiente forma, determinando los valores por vía dérmica para la rata y/o conejo.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

1.2.3.1. Los plaguicidas sólidos excepto los cebos y los presentados en forma de tableta se clasificarán como:
1.2.3.1.1 Extremadamente tóxicos: DL 50 inferior o igual a 10 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.3.1.2. Altamente tóxicos: DL 50 superior a 10 e inferior o igual a 100 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.3.1.3. Moderadamente tóxicos: DL 50 superior a 100 e inferior o igual a 1000 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.3.1.4. Ligeramente tóxicos: DL50 superior a 1000 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.3.2. Los plaguicidas líquidos así como los cebos y los presentados en forma de tabletas, se clasifican como:
1.2.3.2.1 Extremadamente tóxicos: DL 50 inferior o igual a 40 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.3.2.2. Altamente tóxicos: DL 50 superior a 40 e inferior o igual a 400 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.3.2.3. Moderadamente tóxicos: DL 50 superior a 400 e inferior o igual a 400 mg por kilogramo de peso corporal.
1.2.3.2.4. Ligeramente tóxicos: DL50 superior a 4000 mg por kilogramo de peso corporal.
1.3. Cuando para un mismo ingrediente activo, las dosis letales mencionadas correspondan a diferentes categorías, se clasificará bajo la categoría que indique mayor toxicidad.
2. Clasificación por cálculo.
2.1 Los plaguicidas formulados que contengan una sustancia activa se clasificarán por cálculo aplicando la fórmula siguiente:
Lx 100/C =A
donde:
L = DL 50 o CL 50 de la sustancia activa.
C = Concentración de la sustancia activa en porcentaje de peso.
A = Valor que determina la clasificación del plaguicida según su toxicidad aguda.
2.2. Los plaguicidas que contengan varias sustancias activas se clasificarán por cálculo aplicando la fórmula siguiente:
CA /tA + CB /tB + · .....+ C z/t z = 100 /T M
donde:
C = concentración en porcentaje peso / peso de los ingredientes A, B; ....Z.
t = valores de la DL 50 ° CL 50 de los ingredientes A; B; ...Z
T M = valor de la DL50 ° CL50 de la mezcla.

3. Criterios de clasificación, elección de los símbolos e indicaciones de peligro y elección de las frases de riesgo

3.1. Sustancias y preparados extremadamente tóxicos

3.1.1. Las sustancias y preparados clasificados como extremadamente tó xicos se les asignará el símbolo «T+» y la indicación de peligro, «muy tóxico», siguiendo los criterios como se especifica a continuación.

R28. Muy tóxico por ingestión
Toxicidad aguda:
DL50 por vía oral en rata: 20 mg/kg.

R27. Muy tóxico en contacto con la piel
Toxicidad aguda:
DL50 por penetración cutánea en rata o en conejo: 40 mg/kg.

R26. Muy tóxico por inhalación

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

Toxicidad aguda:
CL50 por inhalación en rata para aerosoles o partículas: 0.25:mg/1/4h
CL50 por inhalación en rata para gases y vapores: 0,5 mg/1/4 h.

3.2 Sustancias y preparados altamente tóxicos.1

3.2.1. Las sustancias y preparados clasificados como altamente tóxicos se les asignará el símbolo «T>> y la indicación de peligro, «tóxico», siguiendo los criterios siguientes:

R25. Tóxico por ingestión
Toxicidad aguda:
DL50 por vía oral en rata: DL 50 > 20 y 200 mg/kg.

R24. Tóxico en contacto con la piel
Toxicidad aguda:
DL50 por penetración cutánea en rata o en conejo: DL 50 > 10 y 400mg/kg.

R23. Tóxico por inhalación
Toxicidad aguda:
DL 50 por inhalación en ratas para aerosoles o partículas: CL 50 >0,25 y 1 mg/1/4h.
CL 50 por inhalación en rata para gases y vapores: CL 50 > 0,5 y 2 mg/1/4h.

R39. Peligro de efectos irreversibles muy graves
Pruebas convincentes que daños irreversibles diferentes a los descritos en el anexo 3 de la presente norma, pueden ser provocados por una exposición única y por una vía de administración adecuada.
Para indicar el riesgo de acuerdo a la vía de administración /exposición se asignará una de las siguientes combinaciones: R39/23, R39/24, R39/25, R39/23/25, R39/23/24/25.

R48. Riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada
Puede producir lesiones graves (trastornos funcionales o cambios morfológicos con importancia toxicológica) como consecuencia de una exposición repetida o prolongada, por una vía de administración adecuada.
Para indicar el riesgo de acuerdo a la vía de administración /exposición se les asignará una de las siguientes combinaciones: R48/23, R48/24, R48/25, R48/23/24, R48/23/25, R48/24/25, R48/23/24/25.

3.3 Sustancias y preparados moderadamente tóxicos

3.3.1. Las sustancias y preparados clasificados como moderadamente tóxicos se les asignará el símbolo «Xn» y la indicación de peligro, «nocivo», siguiendo los criterios como se especifica a continuación. Se asignarán las frases de riesgos según los criterios siguientes:

R22. Nocivo por ingestión
Toxicidad aguda:
DL 50 por vía oral en rata: DL50 50 y < 2000 mg/kg.

R21. Nocivo en contacto con la piel
Toxicidad aguda:
DL50 por penetración cutánea en rata o conejo: DL 50 > 100 y 4000 mg/kg.

R20. Nocivo por inhalación
Toxicidad aguda:

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

CL 50 por inhalación en rata para aerosoles o partículas: CL 50 > 1 y 5 mg/1/4h.
CL 50 por inhalación en rata, para gases y vapores: CL 50 > 2 y 20 mg/1/4h.

R40. Posibilidad de efectos irreversibles
Pruebas convincentes de que estos daños irreversibles, pueden ser provocados por una única exposición por una vía de administración adecuada, generalmente en la gama de dosis antes citada.
Para indicar el riesgo de acuerdo a la vía de administración / exposición se les asignará una de las siguientes combinaciones: R40/20, R40/21, R40/22, R40/20/21, R40/20/22, R40/21 /22,

R48. Riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada
Una exposición repetida o prolongada por una vía adecuada puede producir lesiones graves (trastornos funcionales o cambios morfológicos de importancia toxicológica).
Las sustancias y los preparados se clasificarán por lo menos como nocivas>> cuando estos efectos se observen con dosis del orden de:
- vía oral en rata: 50 mg/kg (peso corporal) /día.
- penetración cutánea en rata o conejo: 100 mg/kg (peso corporal) /día.
- inhalación en rata: O,25 mg/1/6 h /día.

Estos valores se pueden aplicar directamente cuando se hayan comprobado lesiones graves en el transcurso de un estudio de toxicidad subcrónica (90 días). Con los estudios de toxicidad aguda (28 días), las cifras deberán aumentarse en un factor de 3 aproximadamente. Si se puede disponer de un estudio de toxicidad crónica (dos años), los resultados se evaluarán caso por caso. Cuando se disponga de estudios de más de un período de tiempo, se tomarán en consideración por lo general los resultados de los estudios de mayor duración.
Para indicar el riesgo de acuerdo a la vía de administración / exposición se les asignará una de las siguientes combinaciones: R48/20, R48/21, R48/22, R48/20/21, R48/20/22, R48/21/22, R48/20/21/22.

3.3.2. Observaciones con respecto a la R48
El uso de esta frase de riesgo se refiere a la gama específica de efectos biológicos que se describen a continuación. Para aplicar la R48 es necesario considerar que los efectos graves para la salud incluyen:

- la muerte,
- trastornos funcionales graves o cambios morfológicos de importancia toxicológica.

Es especialmente importante que los cambios sean irreversibles. No sólo hay que tener en cuenta los cambios específicos profundos que afecten a un sólo órgano o sistema, sino también los cambios de menor importancia, pero generalizados, que afecten a diversos órganos, o los cambios profundos en el estado general de salud.

3.3.2.1. A la hora de evaluar la existencia de estos efectos, deben tenerse en cuenta las siguientes directrices:
Pruebas que indiquen que debe aplicarse la R48:

-Muerte provocada por la sustancia
-Cambios funcionales profundos en el sistema nervioso central o perifé rico, incluidos vista, oído y olfato, que se evaluarán por medio de exámenes clínicos u otros métodos adecuados (por ejemplo, electrofisiología).
- Cambios funcionales profundos en otros sistemas orgánicos (por ejemplo, el pulmón).
- Cualquier cambio constante en los parámetros de análisis de orina, hematología o bioquímica, clínica que indique una disfunción orgánica grave. Tienen especial importancia los trastornos hematológicos si de las pruebas se desprende que pueden reducir la producción medular de células sanguíneas.
-Daños orgánicos graves apreciados en el examen microscó pico de la autopsia.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

-Necrosis severa y generalizada, fibrosis o formación de granulomas en órganos vitales con capacidad regenerativa (por ejemplo, el hígado).
- Cambios morfológicos severos potencialmente reversibles pero que demuestren claramente la existencia de una disfunción orgánica (por ejemplo, acumulación grasa en el hígado, nefrosis tubular aguda del riñón, gastritis ulcerosa).

Evidencias de muerte celular apreciable en órganos vitales sin capacidad regenerativa (por ejemplo, fibrosis del miocardio o degeneració ;n retrógrada de un nervio) o en poblaciones de celular primordiales (por ejemplo, aplasia o hipoplasia de la médula ósea).

Los datos anteriores se obtendrán por lo general a partir de experimentos con animales. Cuando se analicen datos procedentes de la experiencia práctica habrá de prestarse especial atención a los niveles de exposición.
Pruebas que indiquen que no debe aplicarse la R48

La R48 está restringida a «efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada». No obstante, se pueden observar en seres humanos y animales una serie de efectos asociados a las sustancias que no justifican el uso de la R48, pero que tienen importancia cuando se intenta determinar el nivel en que una sustancia química no produce ningú n efecto. Entre los ejemplos de cambios demostrados que, por regla general, no justificarían la asignación de la R48 a una sustancia independientemente de su importancia estadística se pueden mencionar:

-Apreciación clínica de cambios en el aumento de peso corporal, o en el consumo de alimentos o agua, que puedan tener importancia toxicológica sin dar lugar por ello a «efectos graves».
-Ligeros cambios en los parámetros de análisis urinario, hematología o bioquímica clínica que sean dudosos o que presenten una importancia mínima desde el punto de vista toxicológico.
-Cambios en el peso de los órganos sin que haya pruebas de disfunción orgánica.
-Respuestas adaptativas (por ejemplo, migración de macrófagos a los pulmones, hipertrofia hepática e inducción enzimática, respuestas hiperplásicas a las sustancias irritantes). A una sustancia que tenga efectos locales en la piel al ser aplicada repetidamente se le atribuirá preferiblemente la R38: <irrita la piel>.
En los casos en que se haya demostrado que existe un mecanismo tóxico específico de especie (por ejemplo, por vías metabólicas especificas).

4. Clasificación de acuerdo a las propiedades corrosivas, irritantes y sensibilizantes.

4.1 Sustancias y preparados corrosivos

4.1.1. Se considera que una sustancia o un preparado son corrosivos si, al aplicarlos sobre la piel intacta y sana de un animal de experimentación, destruyen los tejidos en todo el espesor de la piel de por lo menos un animal, durante el ensayo de irritación cutánea.

4.1.2. La clasificación podrá basarse en los resultados de ensayos <<in vitro>> validados.

4.1.3. Las sustancias o preparados se clasificarán como « corrosivos>> y se les asignará el símbolo «C» y la indicación de peligro. <<corrosivo». Se les asignará ;n las frases de riesgo segw1 los criterios siguientes:

R35. Provoca quemaduras graves
Si, al aplicarlos sobre la piel intacta y sana de un animal, producen lesiones de los tejidos en todo el espesor de la piel después de un tiempo de exposición que no sobrepase los 3 minutos, o si dicho resultado fuera previsible.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

R34. Provoca quemaduras
Si, al aplicarlos sobre la piel intacta y sana de un animal, producen lesiones de los tejidos en todo el espesor de la piel después de un tiempo de exposición que no sobrepase las 4 horas, o si dicho resultado fuera previsible.
-en caso de hidroperóxidos orgánicos, excepto cuando se demuestre lo contrario.

4.2. Sustancias y preparados irritantes

4.2.1. Las sustancias y preparados se clasificarán como irritantes» ; y se les asignará el símbolo “Xi” y la indicación de peligro, irritante», según los criterios siguientes:

4.2.1.1. Inflamación de la piel.

4.2.1.1.1. Se asignarán las siguientes frases de riesgo conforme a los criterios:
R38. Irrita la piel
Sustancias y preparados que producen una inflamación importante de la piel, la cual persiste al menos 24 horas tras un período de exposición que no sobrepase las cuatro horas, cuando se realiza la determinación con el conejo según los métodos de ensayo de irritación cutánea reconocidos por organismos internacionales (CEE, OCDE, EPA).

4.2.1.1.2. La inflamación de la piel se considerará importante si:
- el valor medio de los resultados de la formación de eritemas y escaras o bien de edema (valor calculado teniendo en cuenta todos los animales de ensayo) es igual o superior a 2,
- o bien, en caso de que el ensayo se hubiera realizado en tres animales, cuando se haya observado en dos o más animales, la formación de eritemas y escaras o de edemas equivalentes a un valor medio igual o superior a 2, calculado por cada animal individualmente.
- en ambos casos, al calcular los respectivos valores medios deberán utilizarse todos los resultados de cada uno de los períodos de lectura (24, 48 y 72 horas) para cada efecto.

4.2.1.1.3. La inflamación de la piel también se considerarán importante cuando:

- persiste en un mínimo dedos animales, al final se tomará en cuenta efectos especiales como, por ejemplo, hiperplasia, descamación, decoloración, formación de fisuras o costras o alopecia.
- se trate de sustancias y preparados que producen una inflamación importante de la piel, comprobada en observaciones prácticas de seres humanos.
- peróxidos orgánicos, excepto cuando se demuestre lo contrario.

4.2.2. Irritación debida a las propiedades desengrasantes de la sustancia.

4.2.2.1. Cuando los resultados de las pruebas o la experiencia práctica revelen irritación según los criterios anteriores, se utilizarán frases R. Sin embargo, se utilizarán frases S cuando haya razones para suponer que las propiedades desengrasantes de la sustancia pueden causar irritación al hombre incluso aunque no se cumplan los criterios anteriores, o si se ha utilizado un ensayo inadecuado.

4.2.3. Lesiones oculares.

4.2.3.1. Se asignarán las siguientes frases de riesgo según los criterios indicados:

R36. Irrita los ojos
-Sustancias y preparados que, al aplicarse al ojo del animal, producen importantes lesiones oculares que

aparecen en el plazo de 72 horas tras la exposición y que persisten durante al menos 24 horas.
-Una lesión ocular se considerará importante si los valores medios de los resultados del ensayo de irritación ocular reconocidos por organismos internacionales (CEE, OCDE, EPA), son alguno de los siguientes:
- opacidad de la córnea: igual o superior a 2 pero inferior a 3;
- lesión del iris: igual o superior a 1 pero no superior a 1,5;
- enrojecimiento de la conjuntiva: igual o superior a 2,5;
- edema de la conjuntiva (quemosis): igual o superior a 2;
-ensayos con tres animales, si las lesiones de dos o más animales son equivalentes a alguno de estos valores, salvo para la lesión del iris, en cuyo caso el valor deberá ser igual o superior a 1 pero inferior a 2, y para el enrojecimiento de la conjuntiva, caso en que el valor deberá ser igual o superior a 2,5.

En ambos casos, al calcular los respectivos valores medios, deberán utilizarse todos los resultados de cada uno de los períodos de lectura (24, 48 y 72 horas) para cada efecto.

-Sustancias o preparados que puedan producir lesiones oculares importantes, comprobadas normalmente en la experiencia práctica con seres humanos.
-Peróxidos orgánicos, excepto cuando se demuestre lo contrario.

R41. Riesgo de lesiones oculares graves
Sustancias y preparados que, al aplicarse al ojo del animal, producen graves lesiones oculares que ocurren durante 72 horas después de la aplicación y el mal persiste por lo menos 24 horas de la aplicació ;n de la sustancia estudiada.

Las lesiones oculares se considerarán graves si la media de los resultados de los ensayes de irritación ocular establecidos y reconocidos por organismos internacionales (CEE, OCDE, EPA) tienen alguno de los siguientes valores:

-opacidad de la córnea: igual o superior a 3;
-lesión del iris: superior a 1,5.

También se considerarán graves las lesiones, si el ensayo se realiza con tres animales, cuando dichas lesiones sean equivalentes, en dos animales o más, a alguno de los valores siguientes:

-opacidad de la córnea: igual o superior a 3;
-lesión del iris: igual a 2.

En ambos casos, al calcular los respectivos valores medios, deberán utilizarse todos los resultados de cada uno de los períodos de lectura (24, 48 y 22 horas) para cada efecto.

Las lesiones oculares también se considerarán graves si persisten al final del período de observación. También se considerarán graves las lesiones oculares si la sustancia o preparado produce coloración irreversible de los ojos.

Sustancias y preparados que producen lesiones oculares graves, comprobadas normalmente en la experiencia práctica con seres humanos.

Cuando una sustancia o preparado esté clasificado como corrosivo y se le asigne la frase R34 o la R35, se considerará implícito el riesgo de lesión ocular grave y no se incluirá R41 en la etiqueta y se tratarán como si se les hubiera asignado R41.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

4.2.4. Irritación del sistema respiratorio.

4.2.4.1. Se asignará la siguiente frase de riesgo según los criterios indicados:
R37. Irrita las vías respiratorias

Sustancias y preparados que puedan producir una irritación grave del aparato respiratorio, basándose principalmente en observaciones en humanos.

4.3. Sustancias y preparados sensibilizantes

4.3.1. Sensibilización por inhalación

4.3.1.1. Las sustancias y preparados se clasificarán como « sensibilizantes>, y recibirán el símbolo «Xn», la indicación de peligro <<nocivo» y la frase de riesgo R42, según los criterios indicados a continuación:

R42. Posibilidad de sensibilización por inhalación
-Cuando existan pruebas de que dichas sustancias y preparados puedan provocar en el hombre una reacción de sensibilización por inhalació n con una frecuencia superior a la que sería de esperar en la población en general.
-Si la sustancia es un isocianato, salvo que se demuestre que la sustancia no produce sensibilización por inhalación.

4.3.2. Sensibilización por contacto cutáneo
Las sustancias y preparados se clasificarán como sensibilizantes y recibirán el símbolo «Xi, la indicación de peligro «irritante» y la frase de riesgo R43, según los criterios indicados a continuación:

R43. Posibilidad de sensibilización en contacto con la piel
Si la experiencia demuestra que las sustancias y preparados pueden provocar una reacción de sensibilización al contacto con la piel en un número significativo de personas, o si dan un resultado positivo las experimentaciones realizadas en animales.
En el caso de ensayo para la sensibilización de la piel establecidos y reconocidos por organismos internacionales (CEE, OCDE, EPA) o en el caso de otros métodos de ensayo auxiliares, se considerará positiva una respuesta que se produzca en al menos un 30% de los animales. En el caso de cualquier otro método de ensayo, se deberá considerar como positiva una respuesta como mínimo en el 15% de los animales.
Téngase en cuenta que, si se asignan el símbolo «Xn» y la indicación de peligro «nocivo», el símbolo « Xi» y la indicación de peligro <<irritante» serán optativos.

4.4. Otras propiedades toxicológicas.

R29. En contacto con agua libera gases tóxicos.
Sustancias y preparados que, en contacto con el agua o con el aire húmedo, liberan gases muy tóxicos, tóxicos en cantidades potencialmente peligrosas; por ejemplo, el fosfuro de aluminio, el penta sulfuro de fósforo.

R31. En contacto con ácidos libera gases tóxicos.
Sustancias y preparados que reaccionan con ácidos desprendiendo gases tóxicos en cantidades peligrosas, por ejemplo, el hipoclorito de sodio o los poli sulfuros de bario. En cuanto a las sustancias utilizadas por los consumidores en general, sería preferible utilizar la frase S50 [no mezclar con . . . (a especificar por el fabricante)].

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

R32. En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
Sustancias y preparados que reaccionan con ácidos desprendiendo gases muy tóxicos en cantidades peligrosas; por ejemplo, las sales del ácido cianhídrico o la azida sódica. En cuanto a las sustancias utilizadas por los consumidores en general, sería preferible utilizar la frase S50 no mezclar con ...(a especificar por el fabricante)].

R33. Peligro de efectos acumulativos.
Para las sustancias y preparados cuya acumulación en el cuerpo humano, aún siendo preocupante, no revista una importancia que justifique el uso de la frase R48.

R64. Puede perjudicar a los niños alimentados con leche materna.
Sustancias y preparados absorbidos por mujeres y que pueden interferir con la lactancia o que pueden estar presentes (incluidos sus metabolitos) en la leche materna en cantidades suficientes para afectar a la salud del niño lactante.

Nota N°1. Véase "Observaciones relativas a la clasificación de las sustancias tóxicas para la reproducción" (anexo 3). Continuará…

ANEXO 3
CLASIFICACION SEGUN LOS EFECTOS ESPECIFICOS SOBRE LA SALUD HUMANA

Publicada en La Gaceta No.227 del 26, Noviembre de 1999.

1. El presente anexo recoge el procedimiento de clasificación de las sustancias que puedan producir los efectos descritos a continuación.

1.1. Si un fabricante o su representante dispone de información según la cual una sustancia debe clasificarse y etiquetarse como carcinogénica, mutagénica o tóxica para la reproducción, etiquetará provisionalmente dicha sustancia con tales criterios.

1.2. El fabricante o su representante remitirá al Ministerio de Salud, en el plazo más breve posible, un documento que resuma toda la información referida a la sustancia. Dicho resumen debe contener una bibliografía con todas las referencias pertinentes y puede incluir, también cualquier información de interés, aunque no haya sido publicada.

1.3. Además, si el fabricante o su representante dispone de nuevos datos pertinentes para la clasificación o etiquetado de una sustancia como carcinogénica, mutagénica o tóxica para la reproducción, los presentará al Ministerio de Salud, en el plazo más breve posible.

2. Sustancias carcinogénicas

2.1. Primera categoría
Sustancias que se sabe, son carcinogénicas para el hombre. Se dispone de elementos suficientes para establecer la existencia de una relación de causa / efecto entre la exposición del hombre a tales sustancias y la aparición del cáncer.

2.2 Segunda categoría
Sustancias que pueden considerarse como carcinogénicas para el hombre. Se dispone de suficientes elementos para suponer que la exposición del hombre a tales sustancias puede producir cáncer.
Dicha presunción se fundamenta generalmente en:

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

-Estudios apropiados a largo plazo en animales,
-Otro tipo de información pertinente.

2.3. Tercera categoría
Sustancias cuyos posibles efectos carcinogénicos en el hombre son preocupantes, pero de las que no se dispone de información suficiente para realizar una evaluación satisfactoria. Hay algunas pruebas procedentes de análisis con animales, pero que resultan insuficientes para incluirlas en la segunda categoría

2.4 Se les asignarán las siguientes frases de riesgos específicos:

2.4.1. Primera y segunda categoría

TR45 Puede causar cáncer

2.4.2 Sustancias que presenten riesgo de carcinogénesis sólo al ser inhaladas, por ejemplo, en forma de polvo, vapor o humo (y otras vías de exposición, por ejemplo, ingestión o contacto con la piel no plantean riesgo de carcinogénesis) se empleará el siguiente símbolo y frase de riesgo especifico:

TR49. Puede causar cáncer por inhalación

2.4.3. Tercera categoría

TR40. Posibilidad de efectos irreversibles

2.5. Observaciones con respecto a la clasificación de las sustancias carcinogénicas

2.5.1. Las sustancias se clasifican dentro de la primera categoría a partir de datos epidemiológicos; la clasificación dentro de la segunda y tercera categoría se basa en experimentos con animales.

2.5.2. Para que la sustancia se clasifique en la segunda categoría, como a carcinogénica», será necesario obtener resultados positivos en dos especies animales, o pruebas positivas contundentes en una especie, junto con pruebas complementarias, tales como datos de genotoxicidad, estudios metabólicos o bioquímicos, inducción de tumores benignos, relación estructural con otras sustancias carcinogé nicas conocidas, o datos de estudios epidemiológicos que sugieran una relación.

2.5.3. La tercera categoría comprende dos subcategorías:

2.5.3.1. Sustancias sobre las que se ha investigado pero de las que no hay suficientes pruebas sobre la inducción de tumores para incluirlas en la segunda categoría, y no es probable que con más experimentos se pueda obtener la información necesaria para su clasificación.

2.5.3.2. Sustancias sobre las que no se ha investigado suficiente. Los datos disponibles son inadecuados, pero preocupantes en relación con el hombre. La clasificación es provisional y se requieren más experimentos antes de adoptar una decisión definitiva.

2.5.4. Para distinguir entre la segunda y tercera categoría, se aplicarán los criterios enumerados a continuación. Estos criterios, especialmente cuando están combinados, en la mayoría de los casos darían como resultado la clasificación en la tercera categoría, aun cuando se hayan inducido tumores en los animales:

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

2.5.4.1. Efectos carcinogénicos sólo con niveles de dosis muy elevados que excedan la «dosis máxima tolerada». Esta última se caracteriza por la aparición de efectos tóxicos que, si bien no reducen el período de vida, van acompañados de cambios físicos como, por ejemplo, un 10% de retraso en el aumento de peso.

2.5.4.2. Aparición de tumores", especialmente en niveles altos de dosis, únicamente en órganos concretos de determinadas especies que son proclive" a la formación espontánea de tumores.

2.5.43. Ausencia de genotexicidad en pruebas a corto plazo in vivo e in vitro.

2.5.4.4. Existencia de un mecanismo de actuación secundario que, por encina de un cierto nivel de dosis, implica un nuevo umbral práctico (por ejemplo, efectos hormonales en órganos o en mecanismos de regulación fisiológica, estimulación crónica de la proliferación celular).

2.5.4.5. Existencia de mecanismos específicos de especie para la formación de mores (por Ejemplo, a través de vías metabólicas especificas) que no atacan al hombre

2.5. 5. Para establecer la distinción entre la tercera categoría y los criterios de clasificación, se tendrán en cuenta aquellos que excluyan los posibles efectos en el hombre.

2.5.5.1. La sustancia no se clasificará en ninguna de las categorías en caso de que el mecanismo de formación experimental de tumores esté claramente identificado y existan pruebas contundentes de que el proceso no puede extrapolarse al hambre;

2.5.5.2. La sustancia podrá no clasificarse en ninguna de las categorías en caso de que los únicos datos disponibles sean tumores hepáticos en ciertas variedades sensibles de ratones, sin que haya otro tipo de evidencia suplementaria

2.5.5.3. Se prestará especial atención a los casos en que los únicos datos disponibles sean la aparición de neoplasias en zonas o especies a las que se conoce por una gran incidencia de formaciones espontáneas.

3. Sustancias mutagénicas

3.1 Primera categoría
Sustancias que, se sabe, son mutagénicas para el hombre.
Se dispone de pruebas suficientes para establecer una relación de causa / efecto entre la exposición del hombre a tales sustancias y la aparición de alteraciones genéticas hereditarias

3.2. Segunda categoría.
Sustancias que pueden considerarse como mutagénicas para el hombre
Se dispone de suficientes elementos de juicio para suponer que la exposición del hombre a tales sustancias puede producir ocasiones genéticas hereditarias. Dicha presunción se basa generalmente en:
-estudios apropiados en animales,
-otro tipo de información pertinente

3.3. Tercera categoría.
Sustancias cuyos posibles efectos mutagénicos en el hambre son preocupantes. Los resultados obtenidos en estudios de mutagénesis apropiados son insuficientes para clasificar dichas sustancias en la segunda categoría.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

3.4. Se les asignarán los siguientes símbolos y frases de riesgo:
3. 4.1. Primera y segunda categoría:
TR46. Puede causar alteraciones genéticas hereditarias.
3.4.2. Tercera categoría:
TR40 Posibilidad de efectos irreversibles

3.5. Observaciones con respecto a la clasificación de las sustancias mutagénicas.
Una mutación es un cambio permanente en la cantidad o la estructura del material genético de un organismo que produce un cambio de las características del fenotipo de dicho organismo. Las alteraciones pueden afectar a un sólo gen, a un conjunto de genes o a un cromosoma entero. En un solo gen, los efectos pueden producirse a consecuencia de los efectos sobre las bases simples de ADN (mutaciones puntuales) o de grandes cambios en el gen (incluso perdidas). Los efectos en cromosomas enteros pueden implicar cambios estructurales o numéricos. Si la mutación se produce en cé lulas germinales de organismos con reproducción sexual, puede transmitirse a la descendencia. Un mutágeno es un agente que provoca un aumento de mutaciones.

Cabe señalar que las sustancias se clasifican como mutágenas con respecto a las malformaciones genéticas heredadas. No obstante, se considera que, por regla general, los resultados que implican la clasificación de los productos químicos en la tercera categoría (« inducción de cambios con incidencia gené tica en células somáticas") constituyen una advertencia de la posible existencia de carcinogénesis.

En la actualidad se están elaborando métodos para llevar a cabo ensayos de mutagenicidad. En muchos de los nuevos ensayos se emplean protocolos y criterios de evaluación no normalizados. A la hora de evaluar los datos sobre mutagenicidad ha de tenerse en cuenta la calidad de los ensayos y el grado de validación del método de ensayo.

3.5.1. Primera categoría.
Para clasificar la sustancia en la primera categoría se necesitan pruebas positivas a partir de los estudios epidemiológicos de que se han producido mutaciones en el hombre. Hasta el momento no se conocen ejemplos de tales sustancias. Es evidente lo extremadamente difícil que resulta obtener datos fiables a partir de los estudios sobre la incidencia de las mutaciones en las poblaciones humanas, o sobre un posible aumento de su frecuencia.

3.5.2. Segunda categoría

3.5.2.1. Para clasificar la sustancia en la segunda categoría, se requieren resultados positivos que indiquen:
-efectos mutagénicos,o;
-Otro tipo de interacción celular que afecte a la mutagenicidad, obtenidos en células germinales de mamíferos «In Vivo >>, o
-efectos mutagénicos en células somáticas de mamíferos in vivo, junto con la demostración fehaciente de que la sustancia, o un metabolito relevante, alcanza las células germinales.

3.5.2.2 Con respecto a la clasificación en la segunda categoría, los métodos actuales más adecuados son:

3.5.2.2.1. Estudios de mutagenicidad en células germinales in vivo: ensayos de mutación local especifica;
-ensayos de traslocación hereditaria;
-ensayos de mutación letal dominante.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

Estudios que demuestran realmente si la descendencia ha resultado afectada o si existen malformaciones en el embrión en desarrollo.

3.5.2.2.2. Estudios in vivo que demuestren la interacción con los componentes de las células germinales. (por lo general, ADN):
Detección de anormalidades cromosómicas por ejemplo, análisis citogenéticas , incluida la aneuploidía, causada; por la segregación deficiente de cromosomas;
-ensayos de intercambio de cromátidas hermanas;
-ensayos de síntesis de ADN no programada;
-estudios de unión (covalente) del mutágeno al ADN de las células germinales;
-estudio de otras lesiones del ADN.

Estos estudios aportan pruebas de carácter más o menos indirecto. Los resultados positivos de estos ensayos por lo general se verán confirmados por los resultados positivos de otros ensayos de mutagenicidad en células somáticas in vivo, en mamíferos o en el hombre (véase la tercera categoría. con preferencia los métodos expuestos en 3.5.3.2.1).

3.5.2.2.3. Estudios in vivo que demuestren los efectos mutagénicos en las células somá ticas de los mamíferos (véase 3.5.3.2.1), en combinación con métodos tóxico cinéticos o de otro tipo que puedan demostrar que el compuesto, o un metabolito, alcanza las células germinales.

En los casos de 3.5.2.2.2 y 3.5.2.2.3 los resultados positivos de ensayos en los que interviene el huésped o la demostración de efectos inequívocos en los ensayos in Vitro pueden considerarse pruebas de apoyo.

3.5.3 Tercera categoría

3.5.3.1. Para clasificar la sustancia en la tercera categoría, se requieren resultados positivos en las células somáticas de mamíferos in vivo que indiquen la existencia de:
- efectos mutagénicos o
- otro tipo de interacción celular con incidencia en la mutagenicidad.

Especialmente, el último supuesto se verá confirmado por los resultados positivos de los estudios de mutagenicidad in vitro.

3.5.3.2. Para estudiar los efectos en las células somáticas in vivo o se consideran apropiados los siguientes métodos:

3.5.3.2.1. Estudios de mutagenicidad en células somáticas in vivo:
-ensayos de micro núcleos en médula ó sea o aná lisis de las metafases;
-análisis de los linfocitos periféricos en la metafase;
-ensayo de la mancha del pelo en ratón.

3.5.3.2.2. Estudios de interacción del ADN en las células somáticas in vivo:
-ensayos de intercambio de cromátidas hermanas en células somáticas;
-ensayos de síntesis de ADN no programada en células somá ticas;
-estudios de unión (covalente) del mutágeno al ADN de la cé ;lula somática;
-estudios de lesiones del ADN en células somáticas (por ejemplo, por elusión alcalina).

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

Por norma general, las sustancias que den resultados positivos solamente en uno o más estudios de mutagenicidad in vitro no se clasificarán. No obstante, se recomienda seguir investigando los efectos por medio de estudios in vitro, pero si no se dispone de datos correspondientes in vivo y muestra cierto parecido con carcinógenos o mutágenos conocidos se puede plantear su clasificación en la tercera categoría.

4. Sustancias tóxicas para la reproducción

4.1. Primera categoría

4.1.1. Sustancias de las que se sabe que perjudican la fertilidad de los seres humanos.
Se dispone de pruebas suficientes para establecer una relación entre la exposición de los seres humanos a la sustancia y los problemas de fertilidad.

4.1.2. Sustancias de las que se sabe producen toxicidad para el desarrollo de seres humanos.
Se dispone de pruebas suficientes para establecer una relación entre la exposición de los seres humanos a la sustancia y la aparición posterior de efectos tóxicos para el desarrollo de la descendencia.

4.2. Categoría 2

4.2.1. Sustancias que deben considerarse como perjudiciales para la fertilidad de los seres humanos.
Se dispone de elementos suficientes para suponer que la exposición de los seres humanos a la sustancia puede producir problemas para la fertilidad a partir de:
-pruebas claras de estudios con animales de problemas para la fertilidad en ausencia de efectos tóxicos o bien pruebas de problemas para la fertilidad que se presenta aproximadamente a los mismos niveles de dosis que otros efectos tóxicos pero no pueden considerarse como consecuencia inespecífica de los otros efectos tóxicos; otros datos pertinentes.

4.2.2. Sustancias que deben considerarse como tóxicos para el desarrollo de los seres humanos.

4.2.2.1. Si se dispone de elementos suficientes para suponer que la exposición de seres humanos a la sustancia puede producir toxicidad para el desarrollo generalmente a partir de:
- resultados claros en estudios con animales adecuados en que se hayan observado efectos en ausencia de signos de toxicidad marcada para la madre, o a los mismos niveles de dosis aproximadamente que otros efectos tóxicos, pero sin que se trate de una consecuencia secundaria inespecífica de los otros efectos tóxicos.
-otros datos pertinentes.

4.3. Categoría 3

4.3.1. Sustancias preocupantes para la fertilidad humana.
Esta preocupación se basa generalmente en:
- resultados en estudios con animales adecuados que proporcionan pruebas suficientes para suponer la presencia de problemas para la fertilidad en ausencia de efectos tóxicos, o bien pruebas de problemas para la fertilidad presentes a, aproximadamente, los mismos niveles de dosis que otros efectos tóxicos, pero sin que se trate de una consecuencia secundaria inespecífica de los otros efectos tóxicos, y sin que las pruebas sean suficientes para clasificar la sustancia en la categoría 2.
otros datos pertinentes.

4.3.2. Sustancias preocupantes para los seres humanos por sus posibles efectos tóxicos para el desarrollo.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

Esta preocupación se basa generalmente en:
-resultados de estudios con animales adecuados que proporcionan pruebas suficientes para suponer la presencia de toxicidad para el desarrollo en ausencia de signos de toxicidad marcada para la madre, o bien a, aproximadamente, los mismos niveles de dosis que otros efectos tóxicos, pero sin que trate de una consecuencia secundaria inespecífica de los otros efectos tóxicos, y sin que las pruebas sean suficientes para clasificar la sustancia en la categoría 2. otros datos pertinentes.

4.4. Se asignarán los siguientes símbolos y frases de riesgos específicos:

4.4.1. Categoría 1:

4.4.1.1. Sustancias que perjudican la fertilidad de los seres humanos:

R60. Puede perjudicar la fertilidad

4.4.1.2. Sustancias que producen toxidad para el desarrollo:

R61. Riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto.

4.4.2. Categoría 2:

4.4.2.1. Sustancias que deben considerarse como perjudiciales para la fertilidad de los seres humanos:

R60. Puede perjudicar la fertilidad

4.4 2.1. Sustancias que deben considerarse como tóxicos para el desarrollo de los seres humanos:

R61. Riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el foto.

4.4.3 Categoría 3:

4.4.3.1. Sustancias preocupantes para la fertilidad humana:

Xn;R62. Posible riesgo de perjudicar la fertilidad

4.4.3.1. Sustancias preocupantes para los seres humanos por sus posibles efectos tóxicos para el desarrollo:

Xn;R63. Posible riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto

4.5 Observaciones relativas a la clasificación de las sustancias tóxicas para la reproducción.

4 5.1. La toxicidad para la reproducción incluye el deterioro de la función o capacidad reproductora masculina y femenina, así como la inducción de efectos nocivos no hereditarios en la descendencia. Así pues, estos efectos pueden clasificarse en dos grandes grupos:
-Efectos sobre la fertilidad masculina o femenina.
-Toxicidad en el desarrollo.

4.5.1.1 Efectos sobre la fertilidad masculina o femenina, donde se incluyen los efectos negativos sobre la lívido, comportamiento sexual, cualquier aspecto de la espermatogénesis u ovogénesis, o sobre la

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

actividad hormonal O la respuesta fisiológica que pueden interferir con la capacidad de fertilizar, el propio proceso de fertilización o el desarrollo del huevo fecundado hasta la fase de implantación, con inclusión de esta última.

4.5.1.2. Toxicidad del desarrollo, en su sentido más amplio para incluir cualquier efecto que interfiera con el desarrollo normal, tanto antes como después del nacimiento. Aquí se incluyen los efectos inducidos o manifestados en época prenatal así como los que se manifiestan tras el nacimiento. Se incluyen efectos embriotóxicos/ fetotóxicos como disminución del peso corporal, retraso del crecimiento y del desarrollo, toxicidad para los órganos, muerte, aborto, defectos estructurales (efectos teratogénicos), defectos funcionales, defectos peri postnatales, y problemas de desarrollo físico o mental tras el nacimiento hasta la fase de desarrollo de la pubertad normal, con inclusión de ésta.

4. 5. 2. La clasificación de los productos químicos como tóxicos para la reproducción debe aplicarse a los productos químicos que tengan la propiedad intrínseca o específica de producir tales efectos tóxicos. Los productos químicos no deberán clasificarse como tóxicos para la reproducción cuando dichos efectos sean producidos exclusivamente como consecuencia secundaria inespecífica de otros efectos tóxicos. Los productos químicos más preocupantes en relación con los tóxicos para b reproducción son aquellos que a niveles de exposición no producen otros signos de toxicidad.

4.5.3. La inclusión de un compuesto en la Categoría 1 por sus efectos sobre la fertilidad y/o su toxicidad para el desarrollo se basa en datos epidemiológicos. La asignación a las Categorías 2 ó 3 se basa principalmente en datos obtenidos con animales. Los datos procedentes de estudios in vitro o con huevos de aves se consideran como <<pruebas complementarias» y sólo excepcionalmente podrían llevar a una clasificación en ausencia de datos in Vivo.

4.5.4. De forma similar a la mayoría de los demás tipos de efectos tóxicos, se supone que las sustancias tóxicas para la reproducción presentan un umbral por debajo del cual no se observan efectos negativos. Incluso aunque se hayan demostrado efectos claros en estudios con animales, la importancia para los seres humanos puede ser dudosa en función de las dosis administradas: por ejemplo, cuando se demuestran efectos sólo a dosis elevadas, o cuando existen marcadas diferencias toxico cinéticas, o cuando la vía de administración es inadecuada. Por estas o parecidas razones, puede justificarse la clasificación del producto en la Categoría 3 o incluso su no clasificación.

4.5.5. En los métodos de ensayo aceptados internacionalmente se especifica un ensayo límite en el caso de sustancias de baja toxicidad. Si con una dosis de, al menos, 1000 mg/kg. por vía oral no se observan efectos tóxicos para la reproducción, puede considerarse que no es necesario hacer estudios a otras dosis. Si se dispone de datos procedentes de estudios realizados con dosis superiores a la citada dosis límite, estos datos deberán evaluarse junto con otros datos pertinentes. En condiciones normales, se considera que los efectos observados sólo a dosis superiores a la dosis límite no implican necesariamente la clasificación del producto como tóxico para la reproducción.

4.5.6. Efectos sobre la fertilidad.

4.5.6.1. Para la clasificación de una sustancia en la Categoría 2 por perjudicar a la fertilidad, deberá disponerse en principio de elementos claros en una especie animal, con datos complementarios sobre el mecanismo o el lugar de acción, o de la relación química con otros agentes conocidos antifertilizantes u otros datos procedentes de seres humanos que lleven a la conclusión de que tales efectos aparecerían probablemente en los seres humanos. Cuando sólo se disponga de estudios realizados en una especie sin más datos complementarios pertinentes, podrá ser adecuada la clasificación en la Categoría 3.

4.5.6.2. Puesto que el perjuicio de la fertilidad puede producirse como fenómeno secundario inespecífico por toxicidad generalizada grave o en presencia de inanición grave, la clasificación en la Categoría 2 sólo

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

deberá hacerse si existen pruebas de algún grado de especificidad de la toxicidad para el sistema reproductor. Si se ha demostrado que el deterioro de la fertilidad en estudios con animales se debe a incapacidad para el acoplamiento, para clasificar el producto en la Categoría 2 será necesario en principio disponer de datos sobre el mecanismo de acción para interpretar si sería probable que se presentara en seres humanos algún efecto negativo, como una alteración del tipo de liberación hormonal.

4.5.7. Toxicidad en el Desarrollo.

4.5.7.1. Para la clasificación en la Categoría 2 deberá disponerse de pruebas claras que demuestren la presencia de efectos negativos durante el embarazo o tras el nacimiento, pueden ser consecuencia secundaria de la toxicidad materna, disminución de la ingesta de comida o de agua, tensiones de la madre, falta de cuidados maternos, deficiencias específicas de la dieta, deficientes condiciones de vida de los animales, infecciones intercurrentes, etc., es importante que los efectos observados aparezcan en estudios bien realizados y a dosis que no estén asociadas con toxicidad marcada para la madre. La vía de exposición también es importante. En particular, la inyección de producto irritante por vía intraperitoneal puede producir lesiones locales en el útero y su contenido; los resultados de estos estudios deberán interpretarse con precaución y, en principio no serán suficientes por sí mismos para provocar la clasificación del producto.

4.5.7.2. La clasificación en la Categoría 3 se basa en criterios similares a los aplicables a la Categoría 2 pero puede utilizarse cuando el diseño experimental presenta deficiencias que hacen que las conclusiones sean menos convincentes, o cuando no pueda excluirse la posibilidad de que los efectos puedan deberse a fenómenos inespecíficos, como la toxicidad generalizada.

4.5.7.3. En general, la clasificación en la Categoría 3 o la ausencia de clasificación se permitirá en casos específicos cuando los únicos efectos registrados sean pequeños cambios en la incidencia de defectos espontáneos, pequeños cambios en las proporciones de variantes comunes como los que se observan en exámenes esqueléticos o pequeñas diferencias en las evaluaciones del desarrollo postnatal.

4.5.8. Efectos durante la lactancia.

4.5.8.1. Las sustancias clasificadas como tóxicas para la reproducción y que también son preocupantes por sus efectos sobre la lactancia deberán etiquetarse además con R64(véanse los criterios en la sección 3.4. del anexo 2).

4.5.8.2. En relación con la clasificación, los efectos tóxicos sobre la descendencia que procedan exclusivamente de la exposición a través de la leche materna, o los efectos tóxicos derivados de la exposición directa de los niños no se considerarán < ;<tóxicos para la reproducción>>, salvo que tales efectos produzcan un deterioro en el desarrollo de la descendencia.

4.5.8.3. Las sustancias no clasificadas como tóxicas para la reproducción pero que sean preocupantes por su toxicidad cuando pasan al niño durante el período de lactancia deberán etiquetarse con R64(véanse los criterios en la sección 3.4 del anexo 2). Esta frase R también puede ser adecuada para sustancias que afecten a la cantidad o calidad de la leche.

R64. Se asignará en principio teniendo en cuenta:
-Estudios toxico cinéticos que indiquen la probabilidad de que la sustancia esté presente en niveles potencialmente tóxicos en la leche materna, y/o.
-Resultados de estudios con una o dos generaciones de animales que indiquen la presencia de efectos negativos sobre la descendencia debido al paso del producto a la leche, y/o.
-Datos obtenidos con seres humanos que indiquen un riesgo para los niños durante el período de lactancia.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278

4.5.8.4. Las sustancias que se acumulen en el organismo y que puedan pasar posteriormente a la leche durante la lactancia podrán etiquetarse con R33 Y R64.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/16278