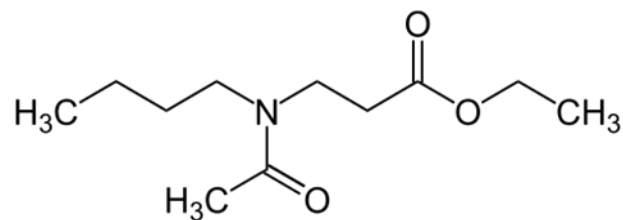


Aspectos de Segurança e Meio Ambiente Toxicologia e Biodegradabilidade

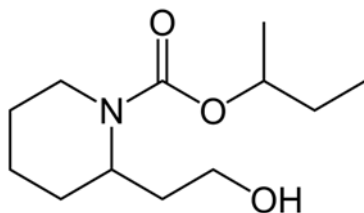
Silvana Kitadai Nakayama – Merck



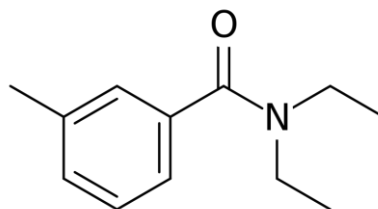
Repelentes de Insetos



IR3535®



Icaridin



DEET

Óleo de Citronela
Óleo de Neem
Óleo de Andiroba
e outros óleos naturais

Aspectos para selecionar um Repelente de Inseto



Parâmetros Toxicológicos



Toxicidade Aguda

INTOXICAÇÃO AGUDA: Decorre de um único contato (dose única- potência da droga) ou múltiplos contatos (efeitos cumulativos) com o agente tóxico, num período de tempo aproximado de 24 horas. Os efeitos surgem de imediato ou no decorrer de alguns dias, no máximo 2 semanas. Estuda a relação dose/resposta que conduz ao cálculo da DL50.

Classificação da Toxicidade Aguda

Classe	Toxicidade	Indicação
I	Altamente tóxico	Perigo - Veneno
II	Moderadamente tóxico	Perigo
III	Ligeiramente tóxico	Cuidado
IV	Praticamente não tóxico	Sem perigo

Classificação da Toxicidade Aguda

		Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
DL ₅₀ Oral	Sólido	≤ 5	> 5 ≤ 20	> 50 ≤ 500	> 500
	Líquido	≤ 20	> 20 ≤ 200	> 200 ≤ 2000	> 2000
DL ₅₀ Dérmica	Sólido	≤ 10	> 10 ≤ 100	> 100 ≤ 1000	> 1000
	Líquido	≤ 40	> 40 ≤ 400	> 400 ≤ 4000	> 4000
CL ₅₀ Inalatória		≤ 0,2	> 0,2 ≤ 2	> 2 ≤ 20	> 20
Irritação Ocular		Opacidade da córnea reversível ou não dentro de 7 dias ou irritação persistente nas mucosas oculares	Sem opacidade de córnea; irritação da mucosa ocular reversível em 7 dias.	Sem opacidade de córnea; irritação da mucosa ocular reversível em 72h.	Sem opacidade de córnea; irritação leve da mucosa ocular reversível em 24h.
Irritação Dérmica		Ulceração ou corrosão na pele	Irritação severa, Draize-Cools ? 5	Irritação moderada, Draize-Cools ? 3 < 5	Irritação leve, Draize-Cools < 3

Anexo III da
Portaria nº 03/92

Comparação

Toxicidade aguda Oral

IR3535	DEET	ICARIDIN	Óleo de Citronela
LD50 > 5000 mg/kg, rat	LD50 = 1892 mg/kg, rat	LD50 = 2236 mg/kg, rat	LD50 > 5000 mg/kg, rat
Praticamente não tóxico	Ligeiramente tóxico	Praticamente não tóxico	Praticamente não tóxico
SEM PERIGO	CUIDADO	SEM PERIGO	SEM PERIGO

Comparação

Toxicidade aguda por Inalação

IR3535	DEET	ICARIDIN	Óleo de Citronela
LC50 > 5.1 mg/l (EPA)	LC50 > 5.95 mg/l (EPA)	LC50 > 4.3 mg/l (EPA)	LC50 > 3.1 mg/l (EPA)
Praticamente não tóxico	Praticamente não tóxico	Ligeiramente tóxico	Ligeiramente tóxico
SEM PERIGO	SEM PERIGO	CUIDADO	CUIDADO

Comparação

Toxicidade aguda Dérmica

IR3535	DEET	ICARIDIN	Óleo de Citronela
LD50 > 10 000 mg/kg, rat	LD50 = 4280 mg/kg, rat	LD50 > 2000 mg/kg, rat	LD50 > 2000 mg/kg, rat
Praticamente não tóxico	Praticamente não tóxico	Ligeiramente tóxico	Ligeiramente tóxico
SEM PERIGO	SEM PERIGO	CUIDADO	CUIDADO

Toxicidade em Doses Repetidas

Os estudos de toxicidade de doses repetidas têm como objetivo, caracterizar o perfil toxicológico da substância pela administração repetida. A partir deles é possível a obtenção de informações sobre os efeitos tóxicos, identificação de órgãos alvos, efeitos nas funções fisiológicas, hematológicas, bioquímicas, anatomo e histopatológicas, além de informações sobre a indicação do NOEL e NOAEL.

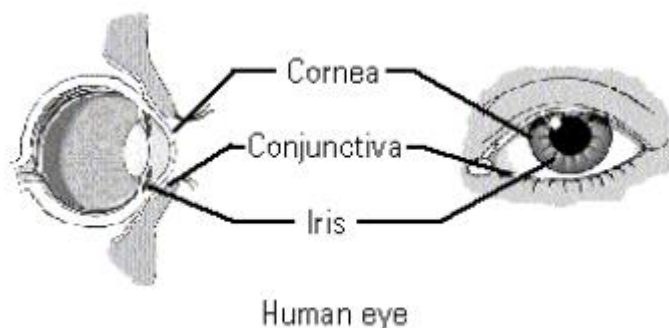


Comparação

Toxicidade em Doses Repetidas

IR3535	DEET
- Sem efeitos sistêmicos em ratos / cães até a dose mais elevada testada - Sem neurotoxicidade - Apenas pequenas observações em coelhos devido a efeitos locais (ver dedução AEL) - Não provoca irritação da pele após a aplicação dérmica - NOAEL mais baixo: 500 mg / kg de peso corporal / dia	- Neurotoxicidade em cães (por exemplo, os movimentos da cabeça anormais) - Nefropatia $\alpha_2\mu$-globulin em ratos machos (não relevante para os seres humanos) - Diminuição do peso corporal em ratos e cães - Irritação da pele após a aplicação dérmica - NOAEL mais baixo: 75 mg / kg de peso corporal / dia
	

Irritação nos olhos: Princípio

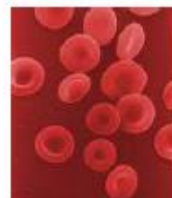


- Definição
 - Irritação Ocular: mudança nos olhos, totalmente reversível dentro de 21 dias.
 - Grave irritação ocular com dano tecidual ou uma degradação grave na visão, não é totalmente reversível dentro de 21 dias.

Irritação nos olhos: Sistemas de teste



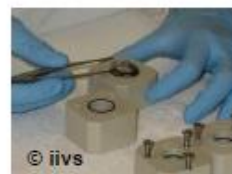
Rabbit
OECD 405



RBC Test



HET-CAM



BCOP



EpiOcular

Irritação nos olhos aguda: Teste in vivo

- OECD 405
- Sistema de teste: Coelho
- Número: 3 (velhos estudos: 6)
- Substância do teste: 0,1 ml ou 0,1 g
- Período de observação: 1, 24, 48, 72 h depois da aplicação até 21 dias
- Classificação: Córnea, Íris, Conjuntival (Vermelhidão), Quemose, Sistema de Classificação, Reversibilidade



Comparação

Irritação nos Olhos

IR3535	DEET	ICARIDIN	Óleo de Citronela
Levemente	Irritante para os olhos	Levemente	• Irritação apurada em 72 horas • Irritação apuradas em menos de 7 dias

Sensibilização Dérmica

Sensibilizante dérmico significa uma substância que induz uma resposta alérgica após contato com a pele. A definição de “sensibilizante dérmico” é equivalente à de “sensibilizante por contato”. Substâncias e misturas dessa classe de perigo são designadas para uma única categoria de perigo. Deve-se considerar classificar substâncias que causem urticária imunológica por contato como sensibilizantes por contato.



Comparação Sensibilização Dérmica (em humanos)

IR3535	DEET	ICARIDIN	Óleo de Citronela
Não observada	Não observada	Não observada	---

Toxicidade Fotoinduzida



O teste de fototoxicidade é definido como uma resposta tóxica clara depois da primeira exposição da célula com agentes químicos, e posterior exposição à irradiação. No que se refere à avaliação do risco alergênico e fotoalergênico ainda não existem testes in vitro, dispondo-se apenas de um teste, que embora não seja considerado como metodologia in vitro, contribui na redução do número de animais de laboratório.

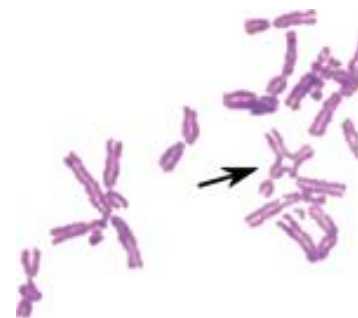


Toxicidade Fotoinduzida

IR3535

IR 3535		
Fototoxicidade	10% formulação em etanol, cobaia: Não fototóxico (GLP, 1986)	Não fototóxico
Fotoalergenicidade	10% formulação em etanol, cobaia: Não fotoalergênica (GLP, 1986)	Não fotoalergênica

Mutagenicidade

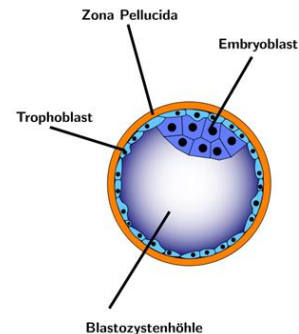


Mutagênico significa um agente que estimula uma ocorrência aumentada de mutações em populações de células e/ou organismos.

Comparação Mutagenicidade (Teste Ames, Ensaio de Micronucleose)

IR3535	DEET	ICARIDIN	Óleo de Citronela
Não Mutagênico	Não Mutagênico	Não Mutagênico	---

Toxicidade Reprodutiva



O objetivo dos estudos de toxicidade reprodutiva é revelar algum efeito de uma ou mais substâncias ativas na reprodução de mamíferos. Por este propósito, investigações e interpretações dos resultados devem ser relacionadas com outros dados farmacológicos e toxicológicos disponíveis, para determinar situações em que riscos potenciais para a reprodução humana são maiores, menores ou iguais àqueles relativos a outras manifestações toxicológicas.

Comparação Reprodutiva

IR3535	DEET	ICARIDIN	Óleo de Citronela
Não Teratogênico	Não Teratogênico	Não Teratogênico	---
Não há efeitos sobre a reprodução	Não há efeitos sobre a reprodução	Não há efeitos sobre a reprodução	---

Toxicidade Ecológica

Toxicidade aguda ao meio aquático significa a propriedade intrínseca de um material de causar danos a um organismo aquático em uma exposição de curto prazo. Substâncias e misturas dessa classe de perigo são designadas para uma de três categorias com base nos dados de toxicidade aguda: LC50 (peixes) ou EC50 (crustáceos) ou ErC50 (para algas e outras plantas aquáticas). Em alguns sistemas regulatórios, essas categorias de toxicidade podem ser subdivididas ou estendidas para os setores alvo do GHS.

Toxicidade crônica ao meio aquático significa a propriedade intrínseca de um material de causar efeitos adversos para organismos aquáticos durante exposições que são determinadas em relação ao ciclo de vida do organismo. Substâncias e misturas dessa classe de perigo são designadas para uma das quatro categorias com base nos dados de toxicidade aguda e dados de danos ambientais: LC50 (peixes) ou EC50 (crustáceos) ou ErC50 (para algas e outras plantas aquáticas e degradação/bioacumulação).



Toxicidade Ecológica

O GHS (Globally Harmonized System) tem três aguda e quatro categorias crônicas de toxicidade aquática:

- **Categorias 1-3** de toxicidade crônica são baseados na combinação dos critérios para as categorias 1-3 aguda de toxicidade com critérios de persistência no ambiente aquático.
- **Categoria 4** de toxicidade crônica baseia-se na persistência isolada e na ausência de dados toxicológicos.



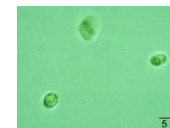
Toxicidade Ecológica

Categoria

Classificação	Parâmetros	AVISO
Categoria 1	96 h CL50 (peixe) ≤ 1 mg / L 48 horas EC50 (crustáceos) ≤ 1 mg / L 72/96 hr ErC50 (plantas aquáticas) ≤ 1 mg / L	Muito tóxico para os organismos aquáticos
Categoria 2	96 h CL50 (peixe) $1 \leq 10$ mg / L 48 horas EC50 (crustáceos) $1 \leq 10$ mg / L 72/96 hr ErC50 (plantas aquáticas) $> 1 \leq 10$ mg / L	Tóxico para os organismos aquáticos
Categoria 3	96 hr LC50 (peixes) $>10 \leq 100$ mg/L 48 hr EC50 (crustáceos) $>10 \leq 100$ mg/L 72/96 hr ErC50 (plantas aquáticas) $>10 \leq 100$ mg/L	Nocivo para a vida aquática



Toxicidade Ecológica



Comparação de dados de desempenho

IR3535	DEET	ICARIDIN	Óleo de Citronela
- Toxicidade aguda para os peixes LC50 > 100 mg / L - Daphnia Imobilização aguda- EC50 > 100 mg / L - Toxicidade Algas EC50 > 100 mg / L	- Toxicidade aguda para os peixes LC50 = 97 mg / L - Daphnia imobilização aguda EC50 = 75 mg / L - Toxicidade Algas CE50 = 41 mg / L	- Toxicidade aguda para os peixes LC50 > 100 mg / L - Daphnia imobilização aguda EC50 mg / L >10,0 mg/l < 100,0 mg/l - Toxicidade Algas CE50 = 50 mg / L	- Toxicidade nos peixes (truta arco-íris) LC50 = 17,3 mg / L - Daphnia Imobilização aguda EC50 = 26,4 mg / L
	Categoria 3 Nocivo para a vida aquática 	Categoria 3 Nocivo para a vida aquática 	Categoria 3 Nocivo para a vida aquática 

Biodegradabilidade



A biodegradabilidade é a característica de algumas substâncias químicas poderem ser usadas como substratos por microorganismos, que as empregam para produzir energia por respiração celular e criar outras substâncias como aminoácidos, novos tecidos e novos organismos.

Biodegradável é todo material que após o seu uso pode ser decomposto pelos microorganismos usuais no meio ambiente.

Comparação

Comportamento no Meio Ambiente

IR3535	DEET
• Teste em frasco fechado (OECD 301D): Biodegradação de 11% após 28 dias • Ensaio de simulação de tratamento de esgoto (OECD 303A): Biodegradação em 99% e mostrou completa mineralização	• Hidrólise de substância ativa e seus metabolitos (DT50) (pH estado e temperatura): 4,7,9 pH: DT50 $\geq$ 1 ano • Degradação Fotolítica/ fotooxidativa da substância ativa e metabolitos resultantes: DEET é fotoliticamente estável em água destilada estéril e não há produtos de degradação detectados
	

Muito obrigada pela atenção!

Silvana Kitadai Nakayama

E-mail:

silvana.nakayama@merckgroup.com