
REGULATORNI IZAZOVI STRATEGIJE ODRŽIVOSTI ZA KEMIČALIJE - SLUČAJ KOMPLEKSNIH SMJESA I NANOMATERIJALA

Ivana VINKOVIĆ VRČEK

Znanstveni savjetnik na INSTITUTU ZA MEDICINSKA
ISTRAŽIVANJA I MEDICINU RADA, ZAGREB

Naslovni izv. prof. dr. sc. na MEDICINSKOM FAKULTETU
SVEUČILIŠTA U RIJECI



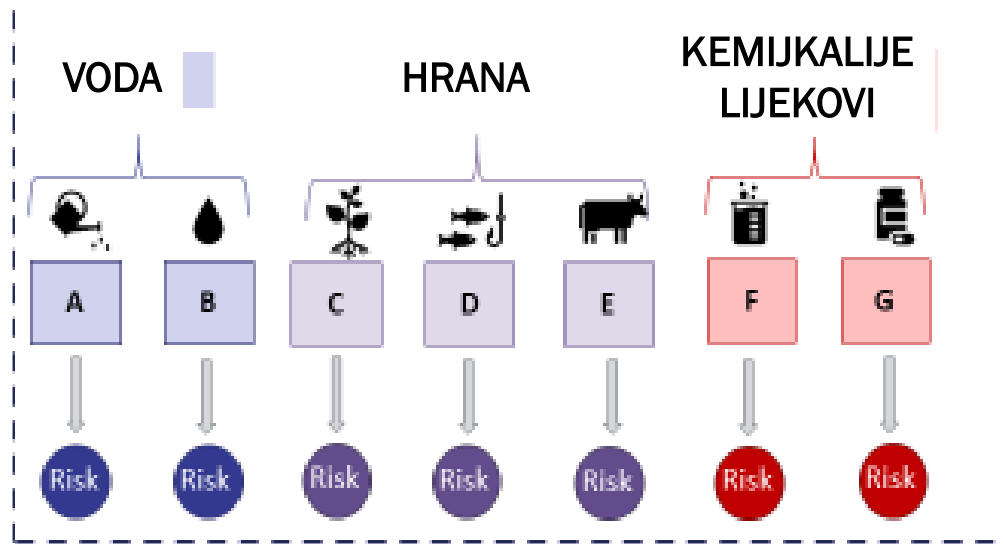
KEMIJSKE SMJESE – PROCJENA RIZIKA

Zašto su kemijske smjese problem?

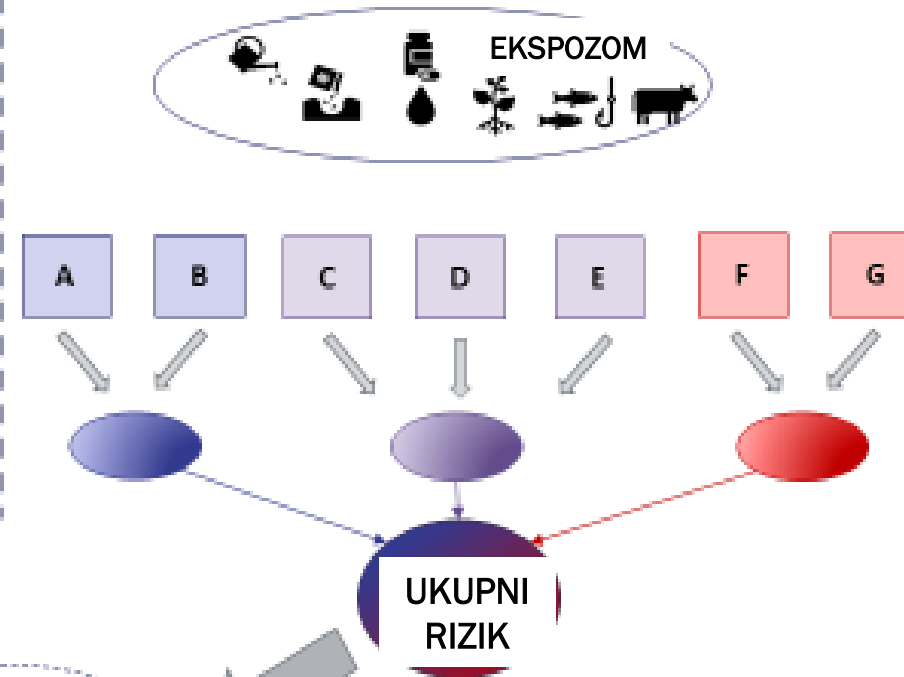
- Izloženost stotinama kemikalija tijekom života iz više izvora
- Trenutačne procjene sigurnosti prvenstveno usredotočene na pojedinačne tvari.
- Kombinirana izloženost kemikalijama ('smjesama') može dovesti do štetnih učinaka, čak i ako su pojedinačne tvari u smjesi ispod svojih pojedinačnih sigurnosnih razina.
- Ožujak 2022. CHEM Trust izvješće "Kemijski kokteli – zanemarena prijetnja toksičnih smjesa i kako je riješiti"
- Okoliš – zagađen stotinama različitih tvari, uključujući pesticide, plastifikatore, usporivače plamena i lijekove.
- Trenutni propisi o kemikalijama sustavno podcjenjuju zdravstvene i ekološke rizike povezane s kombiniranom izloženošću

KEMIJSKE SMJESE – PROCJENA RIZIKA

Trenutni pristup: individualni kemijski rizik



Izazov: mjerenje i reguliranje rizika ukupne kemijske izloženosti



Granične toksične vrijednosti temeljene na procjeni rizika pojedine kemikalije

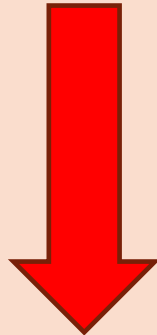


POTREBA: postaviti granične toksične vrijednosti koje se temelje na učinku smjesa i povezane su sa štetnim zdravstvenim ishodom

KEMIJSKE SMJESE – DIZAJN ISTRAŽIVANJA ZA PROCJENU RIZIKA

Kemikalije i doze temeljene
na njihovom učinku
(Mode-of-Action – MoA)

TOP.DOWN
pristup:
modelna
smjesa s
modelnim
spojevima



Testiranje hipoteze
matematičkog modela
učinka

$$X = (p_1/x_1 + p_2/x_2 + \dots)^{-1}$$

Istraživanja koja se temelje
na realnim uvjetima
izloženosti

BOTTOM-UP
pristup:
sastav smjese
u skladu s
realnom
situacijom



Biomonitoring ljudske
izloženosti



KEMIJSKE SMJESE – METODE ZA PROCJENU RIZIKA

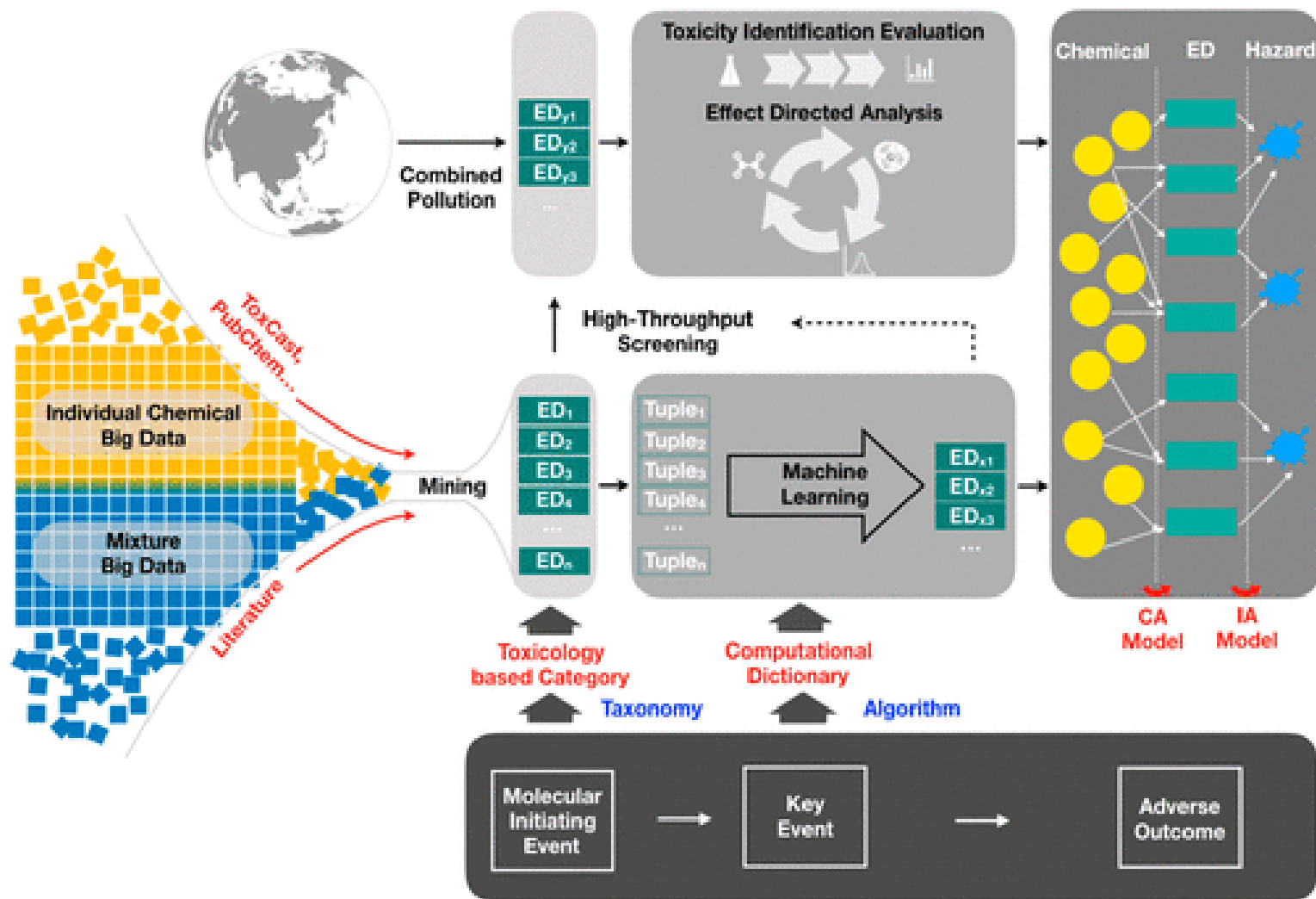
Dodavanje koncentracije (Concentration Addition - CA) - temelji se na pretpostavci da kemikalije u smjesi imaju isti način djelovanja, ali mogu imati različite razine učinka; može se predvidjeti zbrajanjem koncentracije izloženosti kemikalijama nakon prilagođavanja njihovog učinka; pretpostavlja da su učinci linearno povezani s izloženošću

Nezavisno djelovanje (Independent Action - IA) - pretpostavlja da svaka kemikalija djeluje neovisno o bilo kojoj drugoj putem različitih načina djelovanja; toksičnost smjese računa se temeljem toksičnosti uočene kada je ispitivani organizam pojedinačno izložen komponentama; ista biološka krajnja točka treba se koristiti za sve komponente, a informacije o odgovoru na punu dozu potrebne su za svaku komponentu smjese.

Kombinirani modeli - koristi i CA i IA; u početku se CA koristi za procjenu toksičnosti smjese komponentata za koje se smatra da imaju isti način djelovanja, prije nego što se toksičnost smjese sastojaka s različitim načinima djelovanja procijeni pomoću IA.

Proučavanje interakcija koje dovode do većih (sinergističkih) ili manjih (antagonističkih) učinaka; Zajedničko izvješće Europskog znanstvenog odbora (EU, 2012.) zaključuje da je malo vjerojatno da će doći do takvih interakcija mješavina ili će biti toksikološki beznačajne pri niskim razinama izloženosti, ali se mogu pojaviti pri srednjim ili visokim razinama doze.

KEMIJSKE SMJESE – DIZAJN ISTRAŽIVANJA ZA PROCJENU RIZIKA



Retrospektivna procjena rizika kemijskih smjesa prema toksikološkoj taksonomiji vođenoj ključnim događajima (Key Event – KE): razvijena iz putova nepovoljnih ishoda (Adverse Outcome Pathway – AOP) i obrade velikih podataka.

ED, pokretač događaja.
CA, dodavanje koncentracije.
IA, samostalno djelovanje.

KEMIJSKE SMJESE – REGULATORNI OKVIR

- Rasprave o štetnosti kemijskih smjesa za ljude i divlje životinje počele prije više od deset godina:
 - 2009. Europsko vijeće objavilo zaključke o „Kombinacijskim učincima kemikalija”, pozivajući Komisiju da dodatno procijeni tu temu
 - 2009. izvješće 'Stanje tehnike toksičnosti mješavina' preporučilo izradu smjernica za ocjenu kemijskih smjesa
 - 2013., Sedmi akcijski plan za okoliš utvrdio obveze za EU da razvije i provede pristupe za rješavanje kombiniranih učinaka kemikalija
 - do 2020. – one nisu ispunjene
- Regulatorni dokumenti:
 - Chemicals Strategy for Sustainability Towards a Toxic-Free Environment (COM(2020) 667 final) i pripadajući prilozi
 - European Union Strategic Approach to Pharmaceuticals in the Environment, COM(2019) 128 final i pripadajući prilozi
 - COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT FITNESS CHECK on endocrine disruptors, SWD(2020) 251 final
 - S. K. Bopp, A. Kienzler, S. van der Linden, L. Lamon, A. Paini, N. Parissis, A.-N. Richarz, J. Triebe, A. Worth (2016); Review of case studies on the human and environmental risk assessment of chemical mixtures; EUR 27968 EN; doi:10.2788/272583
 - Deloitte Sustainability: Background document for public consultation on pharmaceuticals in the environment, In partnership with Milieu Ltd, Ineris and Pr. Klaus Kümmerer, September 2017
- Ambicija Europske komisije:
 - procijeniti kako najbolje uvesti u REACH (a) faktor(e) procjene smjese (MAF) za procjenu kemijske sigurnosti tvari;
 - uvesti ili ojačati odredbe za uzimanje u obzir kombiniranih učinaka u drugim relevantnim zakonima, kao što su zakoni o vodi, prehrambenim aditivima, igračkama, materijalima koji dolaze u dodir s hranom, deterdžentima i kozmetici;
 - poboljšati procjene kemijskih smjesa koje se koriste u proizvodnji duhanskih i srodnih proizvoda korištenjem, gdje je to moguće, postojećih agencija EU-a.

KEMIJSKE SMJESE – REGULATORNI OKVIR

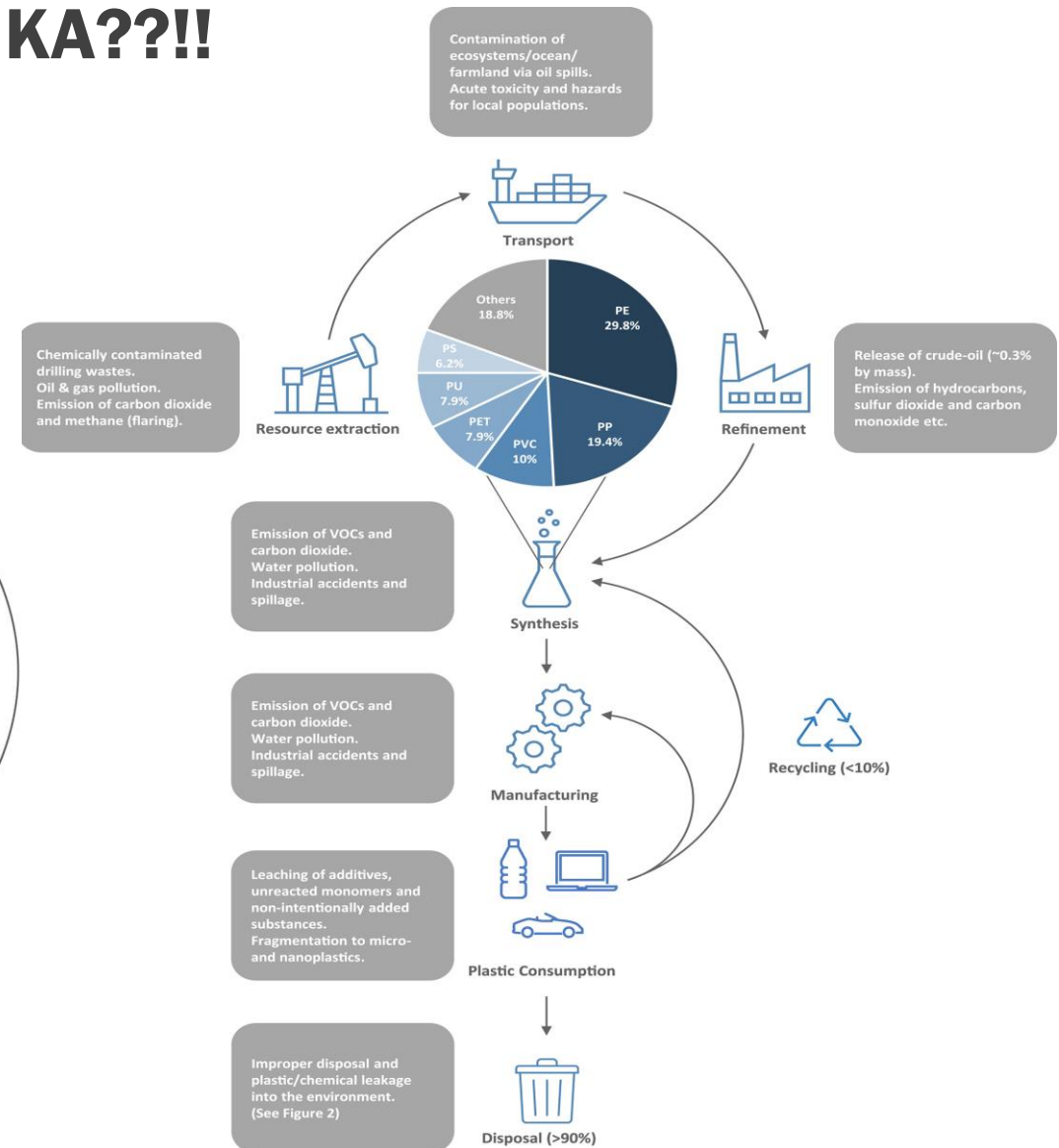
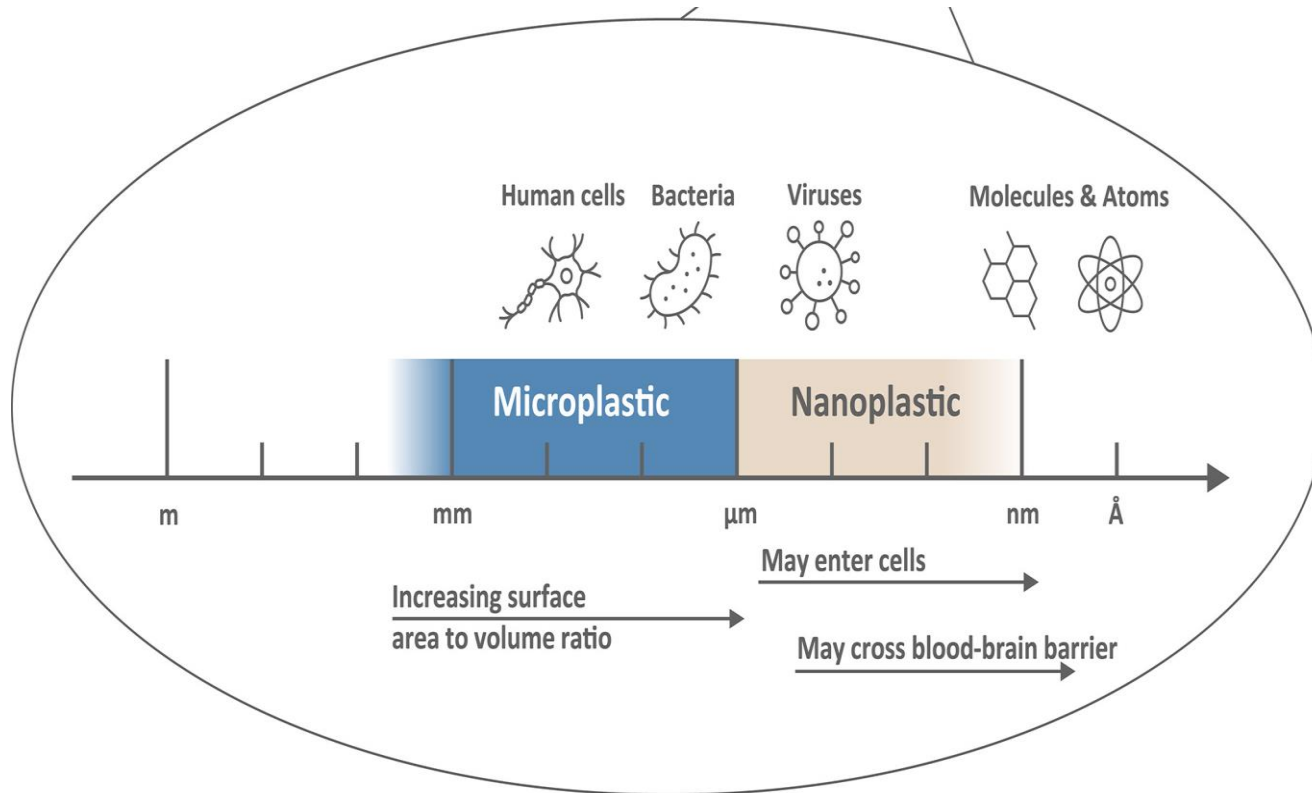
Description of the reviewed legislation		Mixture assessment for human health required?	Guidance document for cumulative risk assessment available?
A) European Union			
Industrial chemical related regulations			
REACH	Regulation (EC) 1907/2006	No ¹ mixture assessment, but consideration of cumulative exposure in ECHA (2012) ²	No
CLP	Regulation (EC) 1272/2008	Yes, defined classification criteria for mixtures.	ECHA (2017)
Pesticide related regulations			
Plant protection products and data requirements	Regulation (EC) 1107/2009 Regulation (EU) 283/2013 Regulation (EU) 284/2013	Yes, for the constituents of the product. No consideration for mixture assessment from different sources.	No
Biocidal products	Regulation (EU) 528/2012	Yes, for the individual components of the product and if the biocidal product is intended to be authorized for use with other biocidal products.	ECHA (2015)
MRL's	Regulation (EC) 396/2005	Yes, for pesticide residues from pesticide uses and other sources.	No
Dietary exposure related regulations			
Food law	Regulation (EC) 178/2002	Yes, cumulative toxic effects for food shall be considered.	No
Food additives	Regulation (EC) 1333/2008	No	No
Additives for use in animal nutrition	Regulation (EC) 1831/2003	No	No
Feed additives	Regulation (EC) 429/2008	No	No
B) United States			
Pesticides	Food Quality Protection Act (FQPA), 1996	Yes	US EPA (2002a, 2016a)
Food additives; New animal drugs; Color additives	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FFDCA 2018)	No	No
Environmental Pollutants	No legal mandate	Yes	US EPA (2000, 2003b)
C) Canada			
Pesticides	Pest Control Products Act (PCPA 2018)	Yes	[Harmonisation with US EPA]
Environmental Pollutants	Canadian Environmental Protection Act (CEPA 1999)	Yes	Health Canada (2010a, 2010b)

KEMIJSKE SMJESE – IZAZOVI PROCJENE RIZIKA

- nepostojanje harmonizacije i sinkronizacije različitih regulatornih sektora (kemijska industrija, farmaceutska industrija, poljoprivreda, veterina, industrija materijala...)
- nedostatak realnih podataka o izloženosti ljudi (razine izloženosti, vrsta izloženosti, učinci smjesa)
- nedostatak znanja o MoA, strategiji grupiranja, interakcijama kemijskih smjesa
- nedostatak pouzdanih modela procjene rizika
- nedostatak pouzdanih i osjetljivih analitičkih tehnika (npr. nanoplatika)
- nedostatak visokoprotočnih metoda za procjenu bioloških učinaka

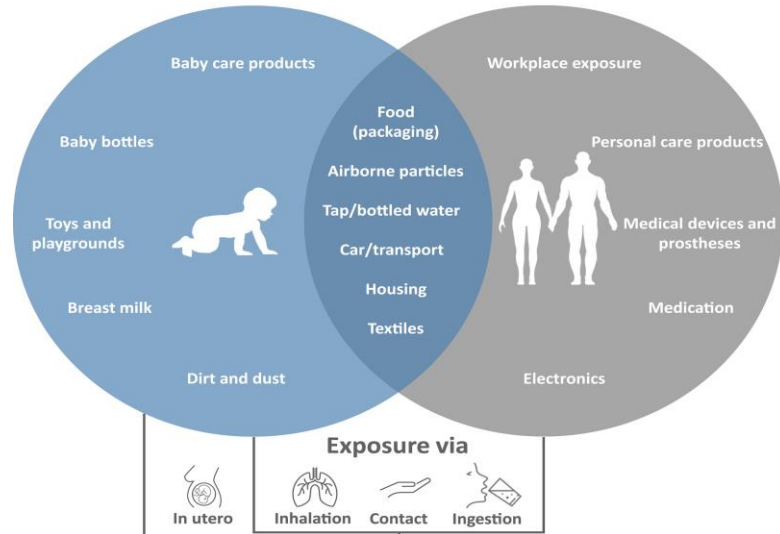
KOMPLEKSNE SMJESE – NANOPLASTIKA??!

- Štetnost ljudske izloženosti uslijed proizvodnje, korištenja i odlaganja plastike: „BUY-NOW-PAY-LATER”

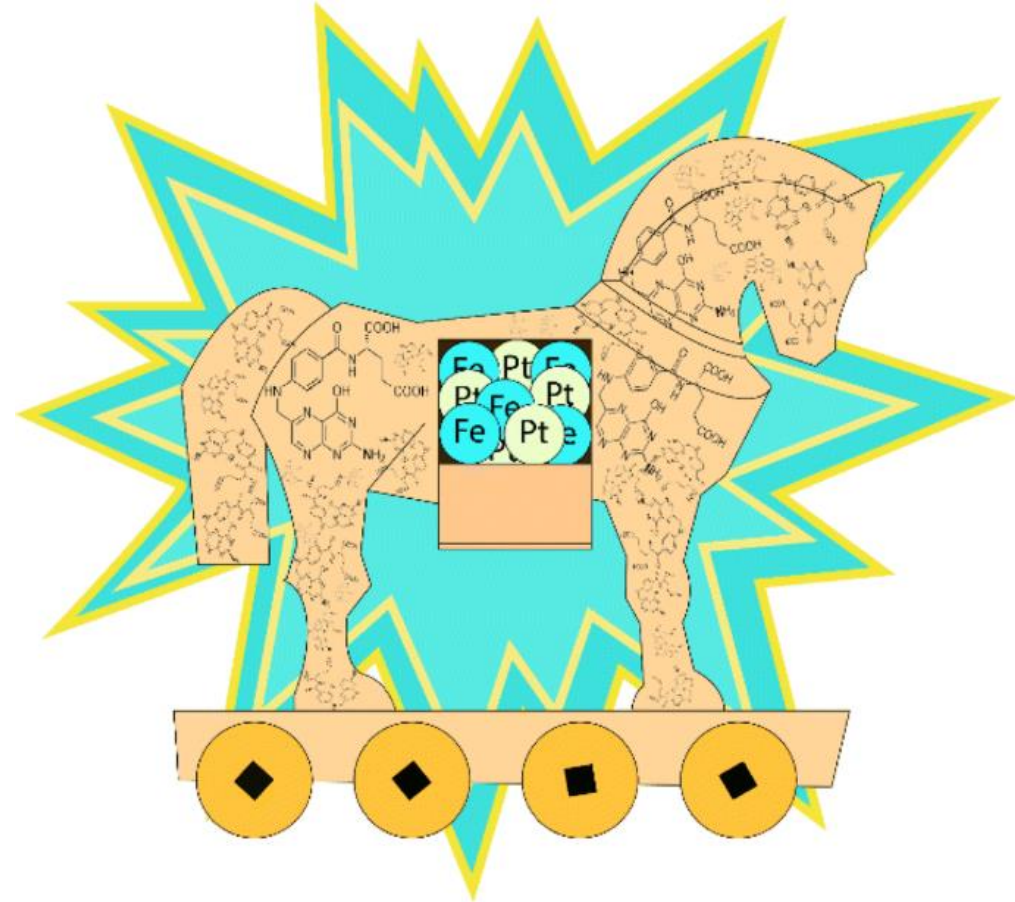
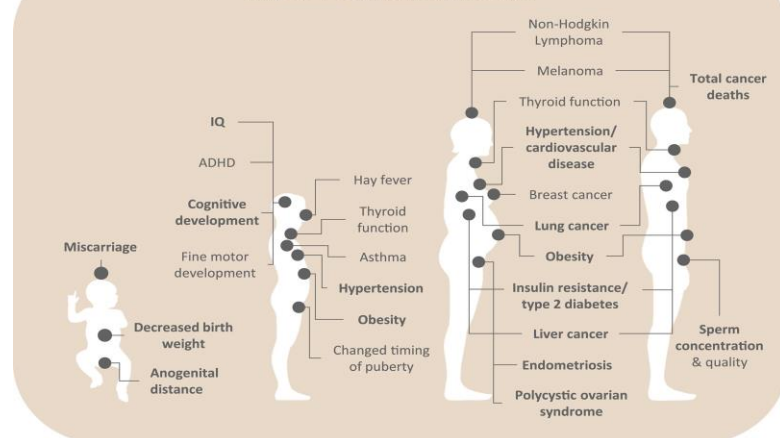


KOMPLEKSNE SMJESE – NANOPLASTIKA??!!

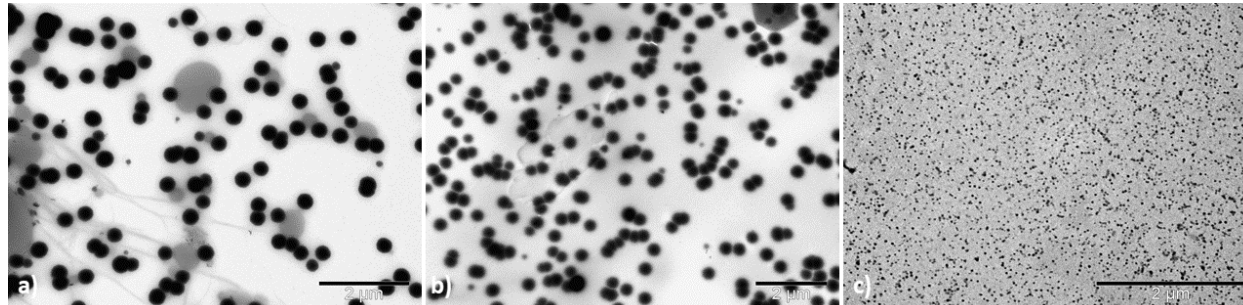
Daily contact with plastic products



Impacts on human health

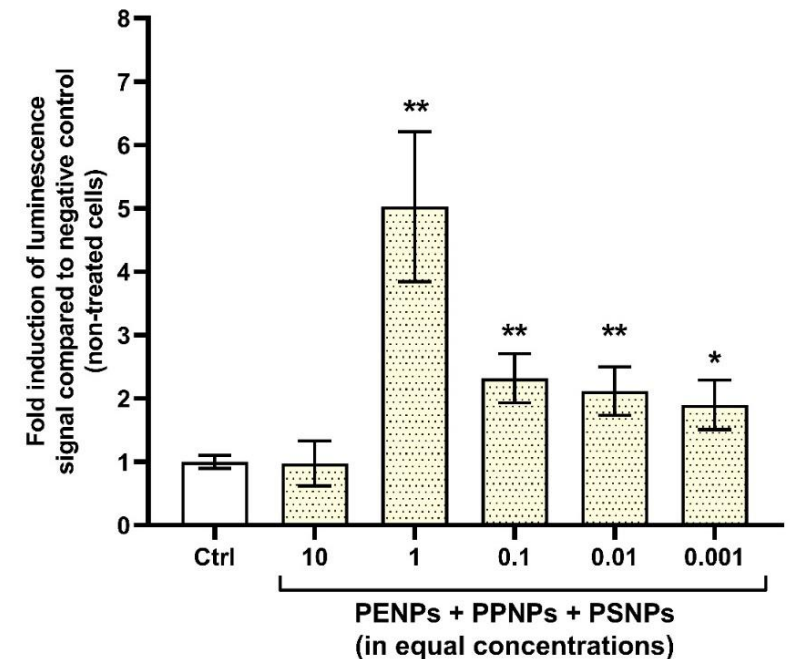
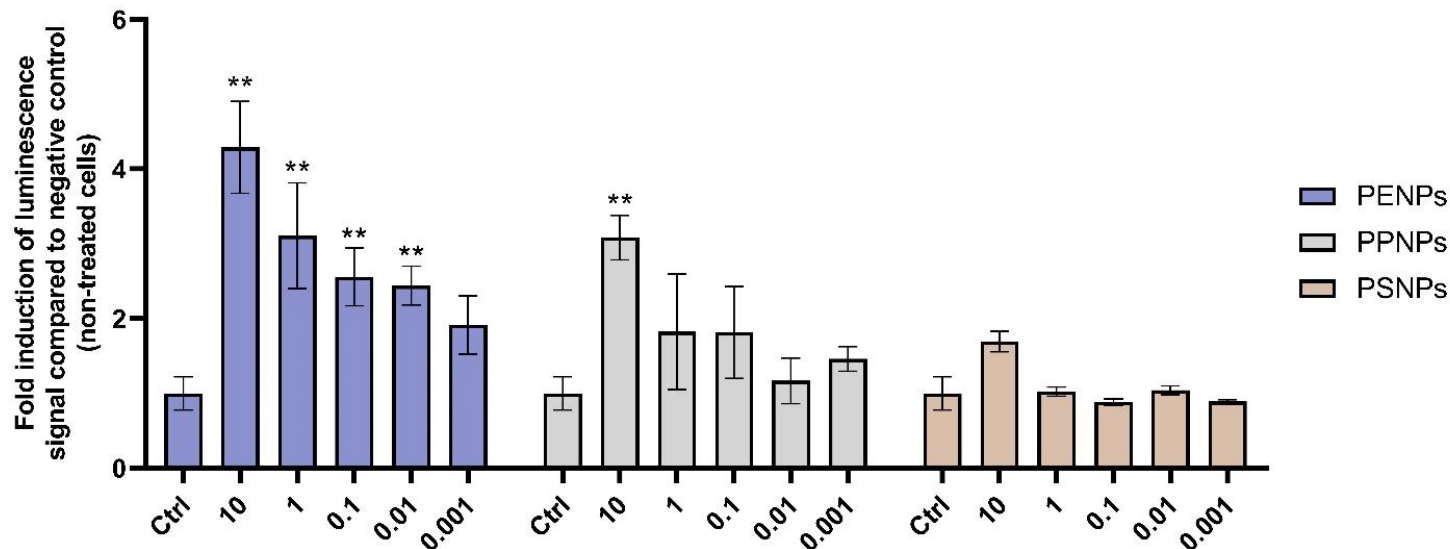


KOMPLEKSNE SMJESE – SLUČAJ KOMBINIRANE IZLOŽENOSTI NANOPLASTICI

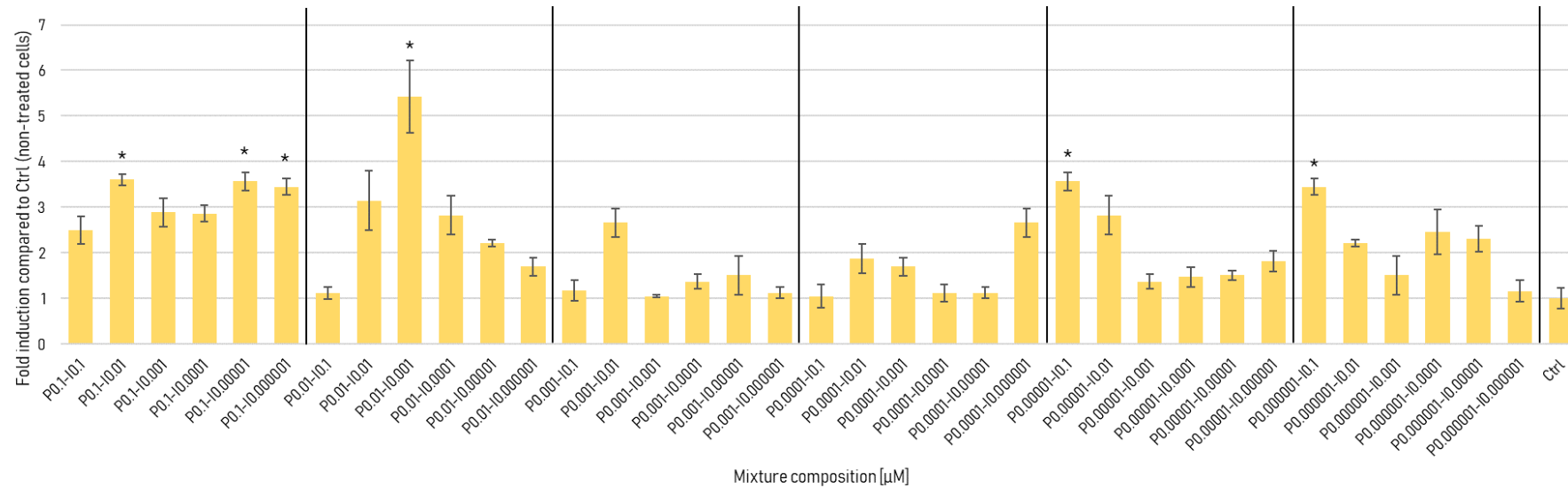


polystyrene, polypropylene and polyethylene nanoparticles (PSNPs, PPNPs and PENPs)

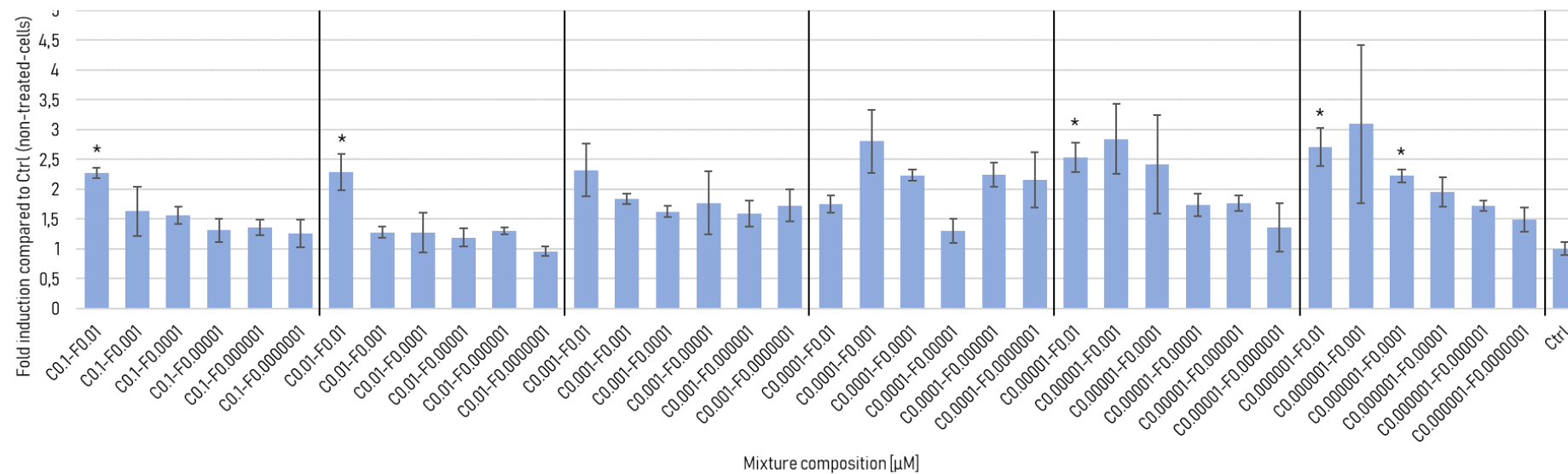
Aktivnost ER izazvana pojedinačnim nanočesticama analizirana pomoću Luciferase assay-a. Rezultati prikazani kao višestruka indukcija luminiscentnog signala u usporedbi s negativnom kontrolom.



KOMPLEKSNE SMJESE – SLUČAJ KOMBINIRANE IZLOŽENOSTI LIJEKOVIMA



ibuprofen i
paracetamol



karbamazepin i
fluoksetin

HVALA NA PAŽNJI!

Ivana VINKOVIĆ VRČEK

ivinkovic@imi.hr

