



**CLINICAL, PRECLINICAL, REGULATORY STUDIES
AND RISK ASSESSMENT
AN INTRODUCTION**



Η ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ

Είναι "η μελέτη των αρνητικών (δυσμενών) επιπτώσεων που προκαλούν οι τοξικοί παράγοντες στους ανθρώπους, τα ζώα και το περιβάλλον".

Γιατί να γνωρίζουμε??

Παρεμβάσεις στην παραγωγή, κυκλοφορία, διάθεση και ~~αποκομιδή των~~ επικίνδυνων παραγόντων με την εφαρμογή σχετικών KANONΩΝ / KANONΙΣΜΩΝ

ΚΑΝΟΝΕΣ / ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΙ

Η Κανονιστική (ρυθμιστική) επιστήμη (Regulatory science) αναφέρεται στις επιστημονικές και τεχνικές αρχές πάνω στις οποίες βασίζονται οι κανονισμοί που ρυθμίζουν την λειτουργία της βιομηχανίας - ιδιαίτερα εκείνοι που αφορούν την υγεία ή την ασφάλεια.

Οι ρυθμιστικοί φορείς στις ΗΠΑ περιλαμβάνουν για παράδειγμα τον **FDA** για τα τρόφιμα και ιατρικά προϊόντα, την **EPA** (Environmental Protection Agency) για το περιβάλλον, και τον **OSHA** (Occupational Safety and Health Administration) για την ασφάλεια στην εργασία

Για την Ευρώπη αυτοί οι ρυθμιστικοί οργανισμοί είναι European Chemicals Agency (**ECHA**), European Food Safety Authority (**EFSA**), European Medicines Agency (**EMA**) και **EU-OSHA**.

Η «Κανονιστική Επιστήμη» αντιπαραβάλλεται με το κανονιστικό δίκαιο, το οποίο αναφέρεται στις διοικητικές ή νομικές πτυχές των κανονισμών. Η πρώτη περίπτωση επικεντρώνεται στις επιστημονικές βάσεις και ανησυχίες κατά την ανάπτυξη των κανονισμών, σε αντίθεση με την δεύτερη περίπτωση που ασχολείται με τη δημοσίευση, την εφαρμογή, τη συμμόρφωση, ή την εκτέλεσή τους.

REGULATORY TOXICOLOGY / ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ

Ρυθμιστική ή Κανονιστική τοξικολογία

Με βάση τα δεδομένα που έχουν συγκεντρωθεί από την περιγραφική και μηχανιστική τοξικολογία προσδιορίζεται το κατά πόσον ένας παράγοντας έχει επαρκώς χαμηλή επικινδυνότητα ώστε να διατεθεί στην αγορά.

Επίσης καθορίζουν τα ασφαλή όρια για την ποσότητα κάθε ουσίας που επιτρέπεται με ανιχνευθεί σε τρόφιμα, σε φάρμακα, στον αέρα, στο επαγγελματικό περιβάλλον, και στο πόσιμο νερό.

Μηχανιστική τοξικολογία

Η μηχανιστική τοξικολογία μελετά το πώς προκαλούν οι τοξικές ουσίες τις επιπτώσεις τους, δηλαδή τους κυτταρικούς, βιοχημικούς και μοριακούς μηχανισμούς τοξικότητας.

Η περιγραφική τοξικολογία

Ασχολείται με τις δοκιμασίες τοξικότητας, δηλαδή με τις δοκιμές σε κύτταρα ή σε πειραματόζωα που θα δώσουν τις απαραίτητες πληροφορίες για να στηριχθούμε κατά την αξιολόγηση της εκτίμησης κινδύνου για τις χημικές ουσίες.

REGULATORY TOXICOLOGY / ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ

Η ρυθμιστική επιστημονική κοινότητα της τοξικολογίας αποτελείται από τρεις κατηγορίες ρυθμιστικών επιστημόνων:

Εκείνων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των κανονισμών και την αδειοδότηση της κυκλοφορίας των χημικών με βάση τους κανονισμούς. Συνήθως αυτή η ομάδα εργάζεται για ρυθμιστικούς οργανισμούς

Εκείνων που πρέπει να συμμορφωθούν με τους κανονισμούς. Συνήθως αυτή η ομάδα αποτελείται από επιστήμονες υπαλλήλους ή εργολάβους για την εφαρμογή των κανονισμών. Πολλές βιομηχανίες απασχολούν τοξικολόγους για να βοηθήσουν στην αξιολόγηση της ασφάλειας των προϊόντων τους.

Για φάρμακα, πρόσθετα τροφίμων, καλλυντικά, γεωργικές χημικές ουσίες και άλλες κατηγορίες χημικών ουσιών, οι νόμοι του Κράτους απαιτούν από τον κατασκευαστή να παρέχει επαρκή έλεγχο του προϊόντος προτού κυκλοφορήσει στο εμπόριο μέσω Δοκιμών για να προσδιοριστεί εάν μια χημική ουσία έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Των επιστημόνων που εκτελούν το τμήμα της έρευνας και ανάπτυξης σε τομείς σχετικούς με τους κανονισμούς

ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΒΑΣΙΚΕΣ ΈΝΝΟΙΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



"Try to find something that works like aspirin but costs much more."

Γενικά η διαδικασία της ανακάλυψης και ανάπτυξης των φαρμάκων διακρίνεται σε τρία στάδια:

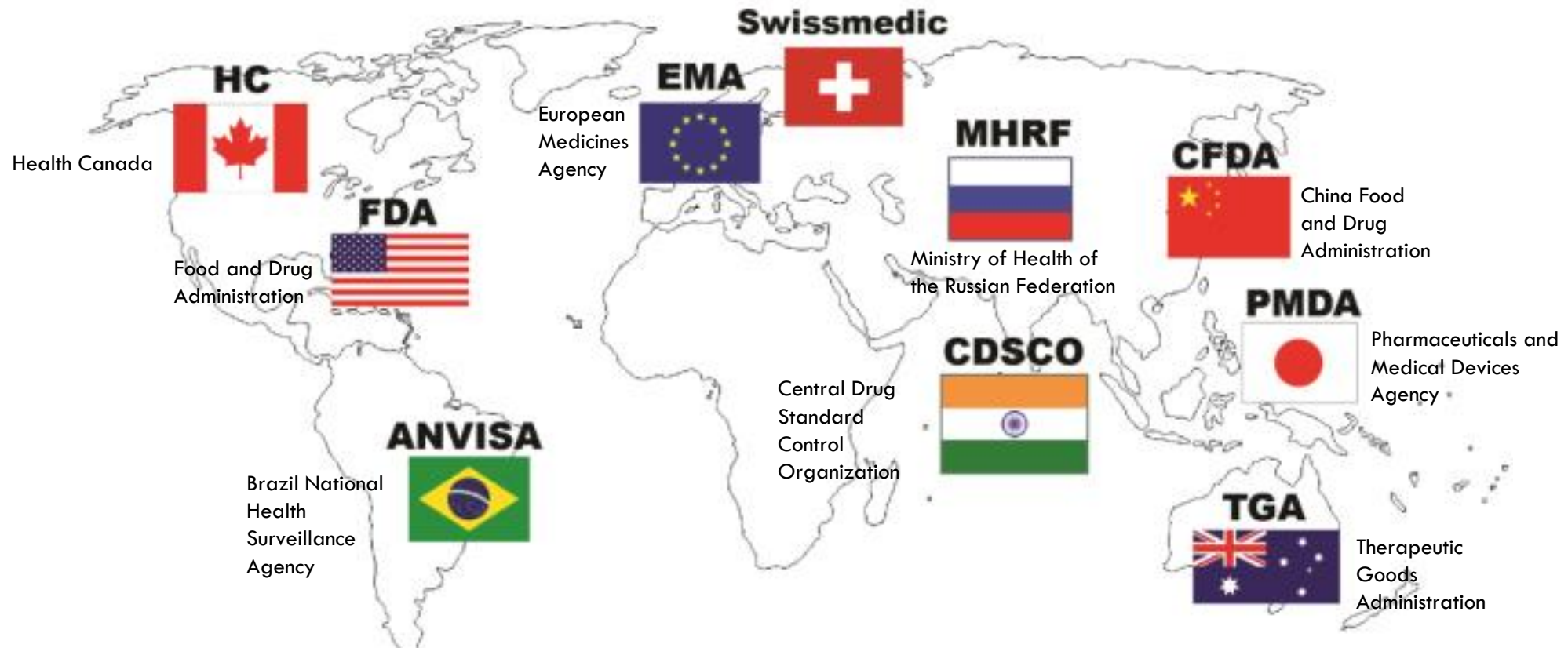
- Ανακάλυψη (Drug Discovery),
- Προ κλινική Ανάπτυξη (Pro ή Non Clinical Development),
- Κλινική Ανάπτυξη (Clinical Development) (Φάσεις Phase I, II, III)

(Tokens 2005).

Η διαδικασία έρευνας και ανάπτυξης φαρμάκων



ΕΘΝΙΚΟΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ



ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ (REGULATORY AUTHORITIES) ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (NON CLINICAL SAFETY ASSESSMENT OF DRUGS)

Η ανάπτυξη νέων φαρμάκων σε όλο τον κόσμο υπόκειται σε αυστηρούς κανονισμούς και ιδιαίτερα για τις ΗΠΑ, την Ευρώπη και την Ιαπωνία βασίζεται στις κατευθύνσεις που δόθηκαν από το **ICH (International Council for Harmonisation) (Διεθνές συμβούλιο για την εναρμόνιση των τεχνικών απαιτήσεων της καταχώρισης των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση)**

Το ICH ξεκίνησε το 1990 και είναι μια συλλογική προσπάθεια για την ενοποίηση και την ευθυγράμμιση των ρυθμιστικών κανονιστικών αρχών για τα φάρμακα και των φαρμακευτικών βιομηχανιών της Ευρώπης, της Ιαπωνίας και των ΗΠΑ.

Το ICH δίνει τις κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά στις βέλτιστες πρακτικές οι οποίες οδηγούν σε μια πιο σωστή χρήση των ανθρώπινων, ζωικών και υλικών πόρων και αίρει τα εμπόδια για την παγκόσμια ανάπτυξη φαρμάκων, διατηρώντας παράλληλα ύψιστη ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα για τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας.

Οι Ρυθμιστικοί Οργανισμοί για τα φάρμακα είναι

- Για την Ευρώπη ο EMA (European Medicines Agency)
- Για τις ΗΠΑ ο FDA (Food and Drug Administration)
- Για την Ελλάδα ο ΕΟΦ (Ελληνικός Οργανισμός Φαρμάκων)

Κάθε φορά πριν την πρώτη κλινική μελέτη άνθρωπο (FIH) για ένα νέο φάρμακο, όλα τα αποτελέσματα από τις προηγούμενες μελέτες περιλαμβάνονται σε ένα τεχνικό έγγραφο που για

- το US FDA (US Food and Drug Administration) ονομάζεται IND (investigational new drug)
- την EMA (European Medicines Agency) ονομάζεται IMPD (investigative medicinal product dossier)

ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗ ΧΗΜΙΚΩΝ

ΒΑΣΙΚΕΣ ΈΝΝΟΙΕΣ ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗΣ ΧΗΜΙΚΩΝ

Δουλειά των τοξικολόγων είναι να εκτιμήσουν την επικινδυνότητα ενός παράγοντα

Όλα τα χημικά πρέπει να έχουν επαρκώς χαμηλή επικινδυνότητα ώστε να διατεθούν στην αγορά.

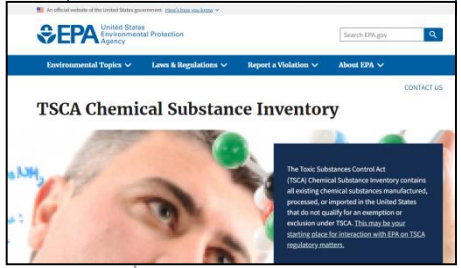
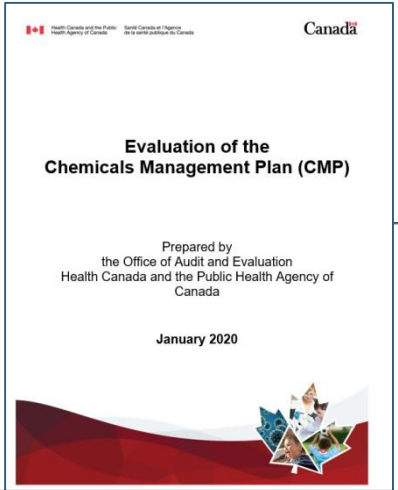
Στα ίδια πλαίσια θα πρέπει να καθοριστούν τα ασφαλή όρια για την ποσότητα κάθε ουσίας που επιτρέπεται με ανιχνευθεί σε τρόφιμα, σε φάρμακα, στον αέρα, στο επαγγελματικό περιβάλλον, και στο πόσιμο νερό.

Πώς εκτιμούμε την επικινδυνότητα ενός παράγοντα??

Η εκτίμηση του κινδύνου αποτελεί μια διαδικασία της Τοξικολογικής ανάλυσης που αποτελείται από συγκεκριμένη μεθοδολογία και λέγεται στα Αγγλικά Risk Assessment

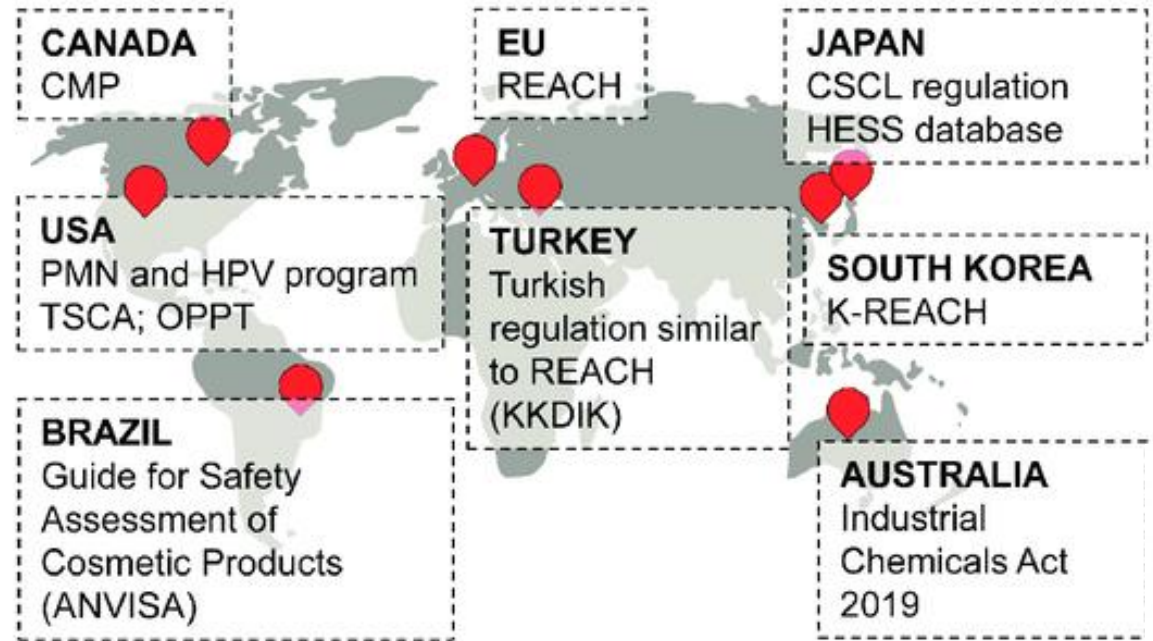
Η εκτίμηση κινδύνου είναι μια ποσοτική εκτίμηση της πιθανότητας επιβλαβών επιπτώσεων ενός παράγοντα υπό δεδομένες συνθήκες έκθεσης. Απαιτεί ενσωμάτωση τόσο ποιοτικών όσο και ποσοτικών επιστημονικών πληροφοριών.

ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΧΗΜΙΚΩΝ ΑΝΑ ΤΟΝ ΚΟΣΜΟ



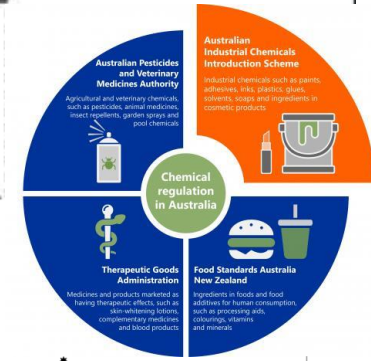
Toxic Substances Control Act (TSCA)

The most recent cases are Chile and Colombia, which have already enacted the law on comprehensive management of chemical substances in 2021.



National Health Surveillance Agency or ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) is the Brazilian regulatory agency that is responsible for the approval and supervision of food, cosmetics, tobacco, pharmaceuticals, health services, and medical devices, among others.

Chemical Substances Control Law (CSCL)



Australian Government Department of Health

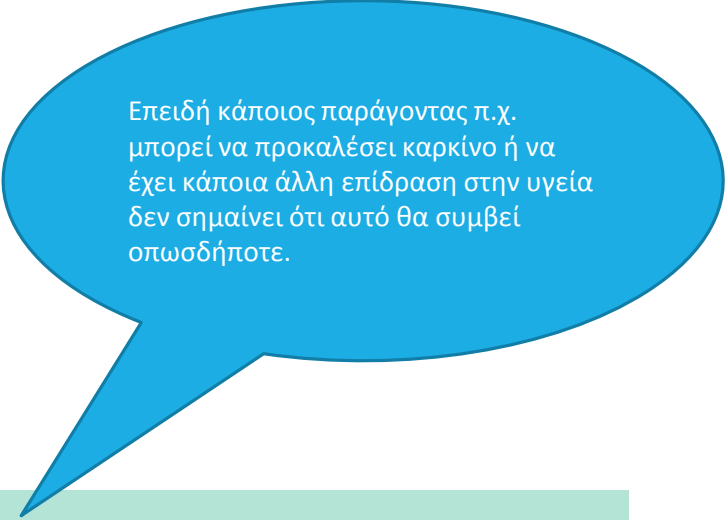
Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme

ΒΑΣΙΚΕΣ ΈΝΝΟΙΕΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (RISK ASSESSMENT)

Η εκτίμηση κινδύνου είναι μια μεθοδολογική προσέγγιση που χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην κατανόηση των επιπτώσεων ενός παράγοντα στην ανθρώπινη υγεία, στο περιβάλλον ή στα ζώα.

Ο εγγενής κίνδυνος που φέρει ένας παράγοντας (hazard) είναι οι πιθανότητες που έχει αυτός ο παράγοντας από μόνος του να προκαλέσει βλάβη.

Αυτός ο κίνδυνος είναι διαφορετικός από το πραγματικό ρίσκο δηλ την πιθανότητα να συμβεί η βλάβη (risk).



Επειδή κάποιος παράγοντας π.χ. μπορεί να προκαλέσει καρκίνο ή να έχει κάποια άλλη επίδραση στην υγεία δεν σημαίνει ότι αυτό θα συμβεί οπωσδήποτε.

ΞΑΝΑΛΕΜΕ: Πρέπει οπωσδήποτε να κατανοήσουμε την διαφορά μεταξύ των όρων «Εγγενής Κίνδυνος / Hazard» και «Ρίσκο / Risk»

Ο πρώτος όρος περιγράφει τη δυνατότητα πρόκλησης βλάβης ενώ ο δεύτερος περιγράφει την πιθανότητα πρόκλησης βλάβης υπό καθορισμένες συνθήκες.

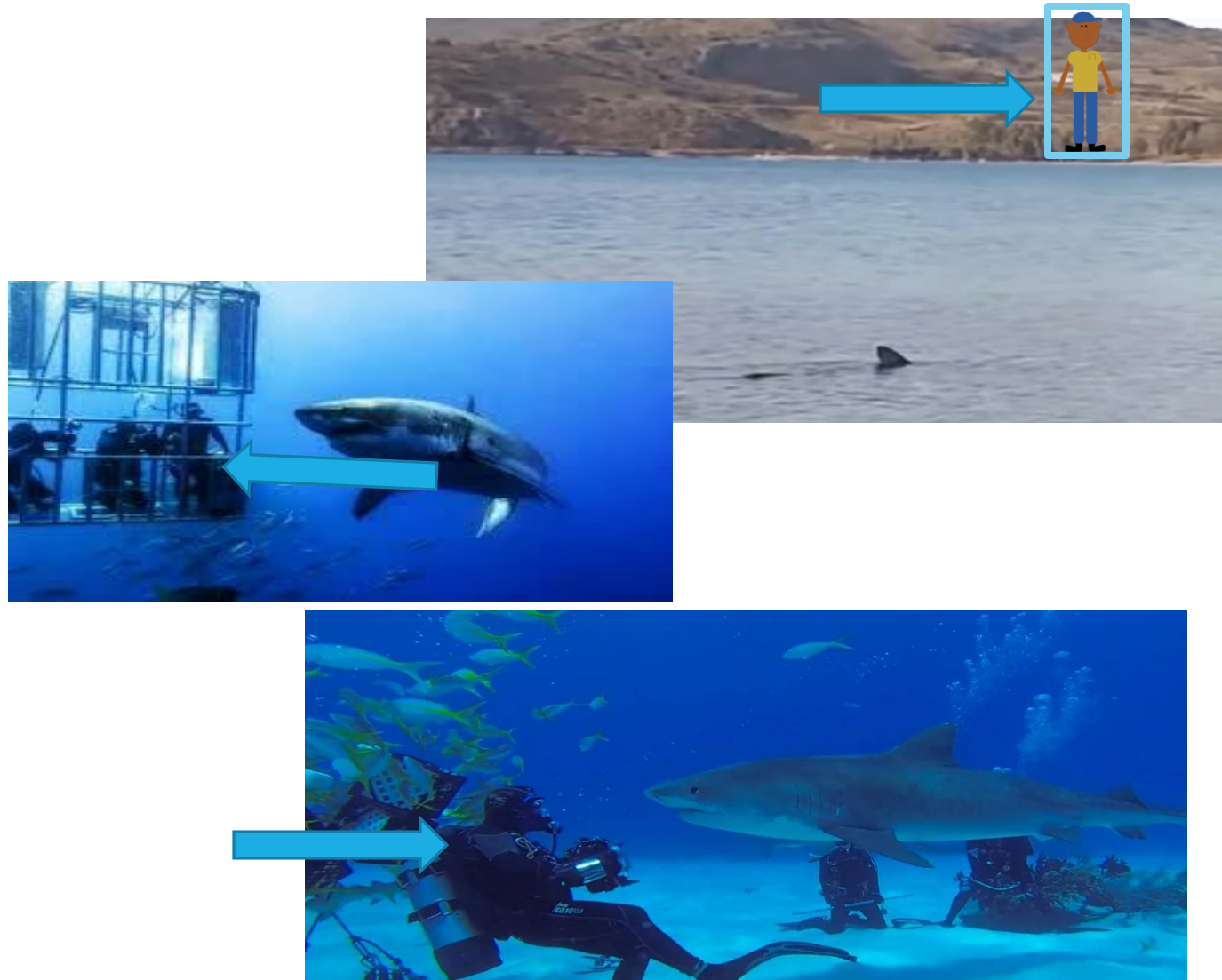
Hazard

Εγγενής κίνδυνος (Hazard): Περιγράφει πόσο απειλητικός είναι ένας παράγοντας (ποια η δυνατότητα που έχει να μας βλάψει)



Risk

Ρίσκο (Risk): Είναι η πιθανότητα αυτός ο απειλητικός παράγοντας να μας βλάψει (ποια η πιθανότητα να εκδηλωθεί)



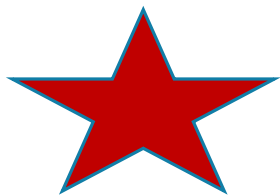
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (RISK ASSESSMENT)

Οι Παράγοντες που θα καθορίσουν τον κίνδυνο για την υγεία από έναν τοξικό παράγοντα είναι δύο

Η εγγενής τοξικότητα αυτού / Hazard (ποια είναι τα επικίνδυνα χαρακτηριστικά ενός παράγοντα??)

Η πιθανή έκθεσή μας σε αυτόν / Exposure (σε ποιες περιπτώσεις και με ποιους τρόπους μπορεί να έρθουμε σε επαφή με τον παράγοντα αυτόν???)

RISK = HAZARD X EXPOSURE
ΚΙΝΔΥΝΟΣ = ΕΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ X ΕΚΘΕΣΗ



ΣΗΜΕΙΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ

Όταν θα τελειώσουμε την εκτίμηση του κινδύνου (risk assessment) θα ξέρουμε με πρακτική βεβαιότητα ότι η χρήση μιας ουσίας υπό καθορισμένο όριο ποσότητας και τρόπου χρήσης δεν θα προκαλέσει βλάβη στην υγεία ή στο περιβάλλον.

Η εκτίμηση κινδύνου δεν αφορά μόνον τις χημικές ουσίες, αλλά εφαρμόζεται σε όλων των ειδών τους επικίνδυνους παράγοντες για παράδειγμα ακόμη και στους φυσικούς κινδύνους, όπως ο χειρισμός ενός αιχμηρού αντικειμένου ή ορισμένων μορφών ακτινοβολίας

Όπως είπαμε η εκτίμηση κινδύνου αφορά όλες τις χημικές ουσίες για να καθορίσει την ασφάλειά τους.

Παράδειγμα: Το νερό είναι χημικό (H₂O). Μια εκτίμηση κινδύνου για το νερό μπορεί να ζητήσει από παρακάτω: Πόσα ποτήρια νερό είναι ασφαλές να πίνουμε την ημέρα, κάθε μέρα για μια ζωή; 6? 16? 24; Και εξαρτάται αυτό από το γενικό επίπεδο της υγείας σας, πόση άθληση κάνετε και άλλους παράγοντες; (Βλέπε δηλητηρίαση από νερό).

Η εκτίμηση του κινδύνου πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν όλους αυτούς τους διαφορετικούς παράγοντες καθώς επίσης να υπολογίσει το πώς διαφορετικά άτομα μπορεί να εμφανίσουν διαφορετική αντίδραση απλώς λόγω της γενετικής τους βάσης ή του τρόπου ζωής τους.

Η αξιολόγηση των κινδύνων για το περιβάλλον αναφέρεται συνήθως ως εκτίμηση του οικολογικού κινδύνου.

Η εστίασή μας εδώ θα αφορά στις εκτιμήσεις κινδύνου για την ανθρώπινη υγεία

ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ;

Τέσσερα βήματα χρησιμοποιούνται στην ανάλυση κινδύνου και φαίνονται στο Σχ. 1.30. Αυτά τα βήματα περιλαμβάνουν:

1. Προσδιορισμό εγγενούς κινδύνου (ποιες επιπτώσεις έχει το χημικό στην υγεία του ανθρώπου ή το περιβάλλον;)
2. Αξιολόγηση απόκρισης στη δόση/χαρακτηρισμός εγγενούς κινδύνου (σε ποια επίπεδα παρατηρούνται αυτές οι επιβλαβείς επιπτώσεις; Υπάρχει όριο; ποιο είναι αυτό;)
3. Εκτίμηση έκθεσης (πόσα άτομα εκτίθενται; Πόση είναι η έκθεση;)
4. Χαρακτηρισμός κινδύνου
(ποιος είναι ο τελικός κίνδυνος; με βάση τις πληροφορίες τόσο για την έκθεση όσο και για τη δόση-απόκριση σε διαφορετικές κάθε φορά χρήσεις ή περιπτώσεις έκθεσης, ευαίσθητοι πληθυσμοί κλπ)

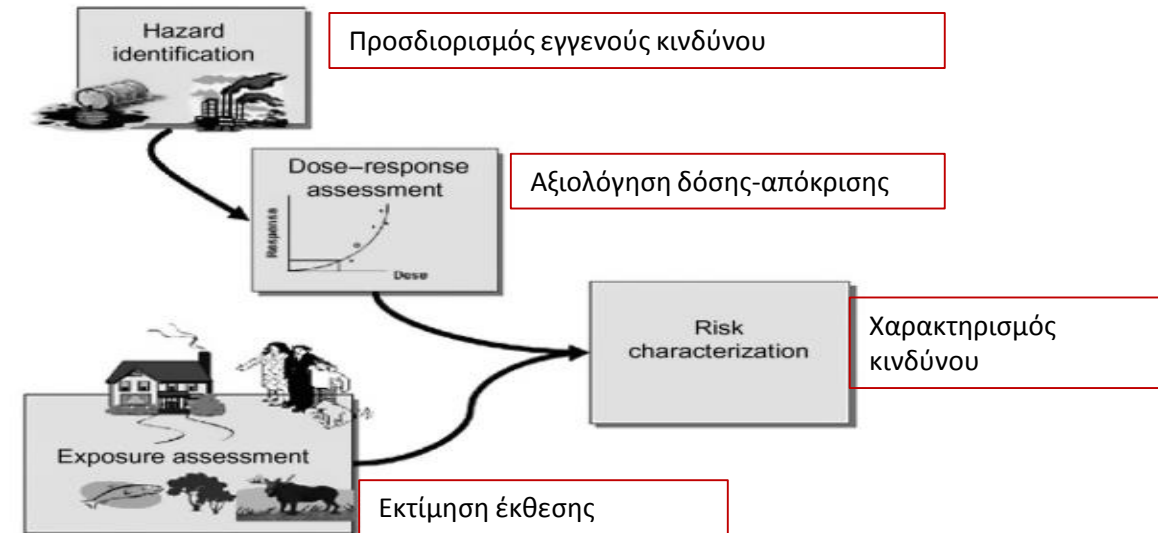


FIGURE 1.30

The four major elements of risk assessment. The information developed in the risk assessment process is utilized in risk management, whereby decisions are made based on the need for and degree of the steps that should be taken to control exposures of chemicals of concern.

NRC, 2007. Models in Environmental Regulatory Decision Making. The National Academies Press, Washington, DC. Available from: <<http://www.nap.edu/read/11972/chapter/4>>

ΒΉΜΑ 1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΌΣ ΕΓΓΕΝΌΥΣ ΚΙΝΔΎΝΟΥ HAZARD

Το αρχικό βήμα προσδιορίζει εάν η χημική ουσία παρουσιάζει κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία ανεξαρτήτως δόσης ή έκθεσης (εγγενής κίνδυνος HAZARD). Αυτό είναι ένα ποιοτικό βήμα, το οποίο περιλαμβάνει μια εμπειριστατωμένη αξιολόγηση των τρεχουσών επιστημονικών στοιχείων. Εάν μια χημική ουσία αναγνωριστεί ως δυνητικός κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία ή το περιβάλλον, προχωράμε στο βήμα 2

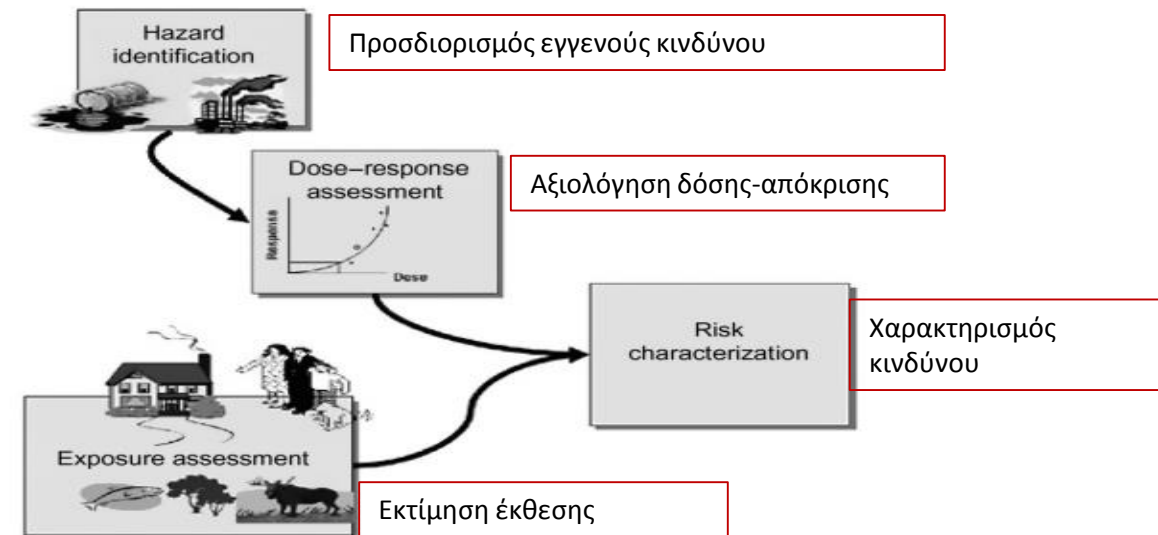


FIGURE 1.30

The four major elements of risk assessment. The information developed in the risk assessment process is utilized in risk management, whereby decisions are made based on the need for and degree of the steps that should be taken to control exposures of chemicals of concern.

NRC, 2007. Models in Environmental Regulatory Decision Making. The National Academies Press, Washington, DC. Available from: <<http://www.nap.edu/read/11972/chapter/4>>

Article 14: Chemical safety **report** and duty to apply and recommend **risk** reduction measures

1. Without prejudice to Article 4 of Directive 98/24/EC, a chemical safety assessment shall be performed and a chemical safety **report** completed for all substances subject to **registration** in accordance with this Chapter in quantities of 10 tonnes or more **per year per registrant**.

The chemical safety **report** shall document the chemical safety assessment which shall be conducted in accordance with paragraphs 2 to 7 and with Annex I for either each **substance** on its own or in a **M3 mixture** ◀ or in an **article** or a group of substances.

▼ M3

2. A chemical safety assessment in accordance with paragraph 1 need not be performed for a **substance** which is present in a **mixture** if the concentration of the **substance** in the **mixture** is less than:

- (a) the **cut-off value** referred to in Article 11, paragraph 3 of Regulation (EC) No 1272/2008;
- (b) 0,1 % weight by weight (w/w), if the **substance** meets the criteria in Annex XIII to this Regulation.

▼ C1

3. A chemical safety assessment of a **substance** shall include the following steps:

- (a) **human health hazard assessment**;
- (b) **physicochemical hazard assessment**;
- (c) **environmental hazard assessment**;
- (d) **persistent, bioaccumulative and toxic (PBT) and very persistent and very bioaccumulative (vPvB) assessment**.

LANGUAGES

CS DE **EN**

REGULATIONS

REACH CLP

Home

Table of Contents

Preamble

TITLE I / GENERAL ISSUES ▼

TITLE II / REGISTRATION OF SUBSTANCES ▲

CHAPTER 1 / General... ▲

Article 5 / No data, no market

Article 6 / General...

Article 7 / Registration and...

Article 8 / Only...

Article 9 / Exemption from...

Article 10 / Information to...

Article 11 / Joint...

Article 12 / Information to...

Article 13 / General...

Article 14 / Chemical safety...

CHAPTER 2 / Substances... ▼

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΕΝ ΔΥΝΑΜΕΙ ΚΙΝΔΥΝΩΝ (HAZARDS)

Θα πρέπει να ελεγχθεί αν ο παράγοντας που μελετούμε εμπίπτει σε κάποια από τις ακόλουθες κατηγορίες

Οι κατηγορίες κινδύνων σύμφωνα με τον Κανονισμό αριθ. 1272/2008 για την ταξινόμηση, την επισήμανση και τη συσκευασία των ουσιών και των μειγμάτων (κανονισμός CLP ή απλώς «CLP»), ο οποίος τέθηκε σε ισχύ στις 20 Ιανουαρίου 2009 στις χώρες της ΕΕ και πλέον ισχύει και για τις χώρες του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) (δηλ. εφαρμόζεται στις χώρες της ΕΕ και στη Νορβηγία, την Ισλανδία και το Λιχτενστάιν) είναι οι ακόλουθες

Κίνδυνοι από φυσικοχημικές

ιδιότητες

Εκρηκτικές
Εύφλεκτα
Αερολύματα
Οξειδωτικά
Αυτοθερμαινόμενα
Αυτοθερμαινόμενα πυροφορικά
Πυροφορικά
Αυτοθερμαινόμενα ουσίες και μίγματα
Οξειδωτικά υγρά
Οξειδωτικά στερεά
Οργανικά υπεροξειδία
Διαβρωτικά μετάλλων

1^η κατηγορία: ουσίες με επικίνδυνες φυσικοχημικές ιδιότητες

2^η κατηγορία: ουσίες επικίνδυνες για την υγεία

3^η κατηγορία: ουσίες επικίνδυνες για το περιβάλλον

4^η κατηγορία: ουσίες που δύσκολα αποσυντίθενται (persistent) και έχουν βιοσυσσωρευτική (Bioaccumulative) και τοξική (toxic) δράση (PBT) ή που αποσυντίθενται πολύ δύσκολα και έχουν πολύ βιοσυσσωρευτική (vPvB) δράση

REACH

Part B: Hazard Assessment

Appendix 1 Hazard classes in Annex I to Regulation (EC) No 1272/2008

Hazard classes	
2	Physical Hazards
3.1	Acute toxicity
3.2	Skin corrosion/irritation
3.3	Serious eye damage/eye irritation
3.4	Respiratory or skin sensitisation
3.5	Germ cell mutagenicity
3.6	Carcinogenicity
3.7	Reproductive toxicity: adverse effects on sexual function and fertility or on development
3.8	Specific target organ toxicity – single exposure (other than narcotic effects)
3.9	Specific target organ toxicity – repeated exposure
3.10	Aspiration Hazards
4.1	Hazardous to the aquatic environment
5.1	Hazardous to the ozone layer

From the above described hazard assessments per human health endpoint, it can be concluded whether the substance fulfils the criteria for any of the hazard classes or categories listed in Article 14(4) of the REACH Regulation, as amended from 1 December 2010 by Article 58(1) of the CLP Regulation, namely:

- hazard classes 2.1 to 2.4, 2.6 and 2.7, 2.8 types A and B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 categories 1 and 2, 2.14 categories 1 and 2, 2.15 types A to F.
- hazard classes 3.1 to 3.6, 3.7 adverse effects on sexual function and fertility or on development, 3.8 effects other than narcotic effects, 3.9 and 3.10.
- hazard class 4.1:
- hazard class 5.1

or have PBT, vPvB properties.

These classes and categories will henceforth be described as “Article 14(4) hazard classes or categories”

HAZARD IDENTIFICATION (DEPENDING ON TONNAGE LEVEL)

Annex VII ≥ 1 tonnes/year	Annex VIII ≥ 10 t/y tonnes/year	Annex IX ≥ 100 t/y tonnes/year	Annex X ≥ 1000 tonnes/year
<ul style="list-style-type: none">• Physicochemical properties• Skin irritation (in vitro)• Eye irritation/corrosion (in vitro)• Skin Sensitization• Acute oral toxicity• In vitro mutagenicity• Short term toxicity in invertebrates• Acute ecotoxicity (daphnia/algae)• Biodegradation	<ul style="list-style-type: none">• Annex VII plus• Skin and eye irritation in vivo (if needed)• Acute oral toxicity (other routes)• In vitro mutagenicity (in mammal cells)• In vivo mutagenicity (if needed)• 28-days repeated dose toxicity• Developmental toxicity (screening)• Acute ecotoxicity (fish)• Microbial respiratory inhibition• Hydrolysis• Biodegradation• Absorption/desorption	<ul style="list-style-type: none">• Annex VII, VIII plus• 90-days repeated dose toxicity• Developmental toxicity• Reproductive toxicity• Long term aquatic toxicity• Further biodegradation studies• Bioaccumulation• Further absorption/desorption• Terrestrial organism toxicity	<ul style="list-style-type: none">• Annex VII, VIII, IX plus• Chronic toxicity/carcinogenicity• Further Developmental toxicity in second species• Further ecotoxicological data• Further biodegradation studies

Από πού προέρχονται οι πληροφορίες για τις εκτιμήσεις κινδύνου;

Βασιζόμαστε σε

Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα (in vivo)

In vitro μελέτες σε κύτταρα (in vitro)

Χημικές δοκιμασίες που γίνονται στο Εργαστήριο (in chemico)

Εργαλεία μοντελοποίησης σε υπολογιστές (in silico)

Σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να μην υπάρχουν σαφείς πληροφορίες για τους ανθρώπους που παρουσιάζουν τις βλαβερές συνέπειες που σχετίζονται με την έκθεση σε μια χημική ουσία. Αυτό συμβαίνει γιατί είναι ανήθικο να εκθέτουμε σκόπιμα ανθρώπους σε χημικά προκειμένου να προσδιορίσουμε τις επιβλαβείς επιπτώσεις που μπορεί να παρατηρηθούν.

Επιπλέον, σε περιπτώσεις που υπάρχουν δεδομένα έκθεσης σε ανθρώπινα όντα, όπως π.χ. ακούσια έκθεση σε μια χημική ουσία του περιβάλλοντος, τα επίπεδα της έκθεσης που βιώνουν είναι συχνά άγνωστα ή χαμηλά, ή ακόμη σε επίπεδα όπου οι επιβλαβείς επιπτώσεις μπορεί να είναι δύσκολο να μετρηθούν

Για να κατανοήσουμε πληρέστερα ποιες βλαβερές συνέπειες μπορεί να έχει μια χημική ουσία και το επίπεδο της έκθεσης στο οποίο εμφανίζονται αυτές οι επιβλαβείς επιδράσεις, χρησιμοποιούμε ζωικά μοντέλα, και οι πληροφορίες που παίρνουμε μεταφράζονται για τους ανθρώπους.

Σε άλλες περιπτώσεις, όπου δεν υπάρχουν δεδομένα από ανθρώπους ή ζώα, χρησιμοποιούμε άλλες πειραματικά παραγόμενες πληροφορίες στο εργαστήριο. Και σε αυτές τις περιπτώσεις, τα αποτελέσματα των πειραματικών εργασιών γίνεται προσπάθεια να μεταφραστούν στους ανθρώπους.

Σήμερα, εργαλεία μοντελοποίησης χρησιμοποιούνται συχνά για την αξιολόγηση των χημικών ουσιών, μειώνοντας έτσι τον αριθμό των πειραμάτων σε ζώα.

ΒΉΜΑ 2. ΑΞΙΟΛΌΓΗΣΗ ΑΠΌΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΔΌΣΗ

Το δεύτερο βήμα της ανάλυσης κινδύνου είναι η αξιολόγηση της απόκρισης στη δόση, η οποία είναι ένα ποσοτικό βήμα. Αυτό το βήμα μετρά το μέγεθος της απόκρισης σε διαφορετικές δόσεις.

Εάν υπάρχουν, αξιολογούνται επίσης μελέτες σε ανθρώπους που δείχνουν τη δραστικότητα του παράγοντα ή την ικανότητά του να προκαλεί αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου.

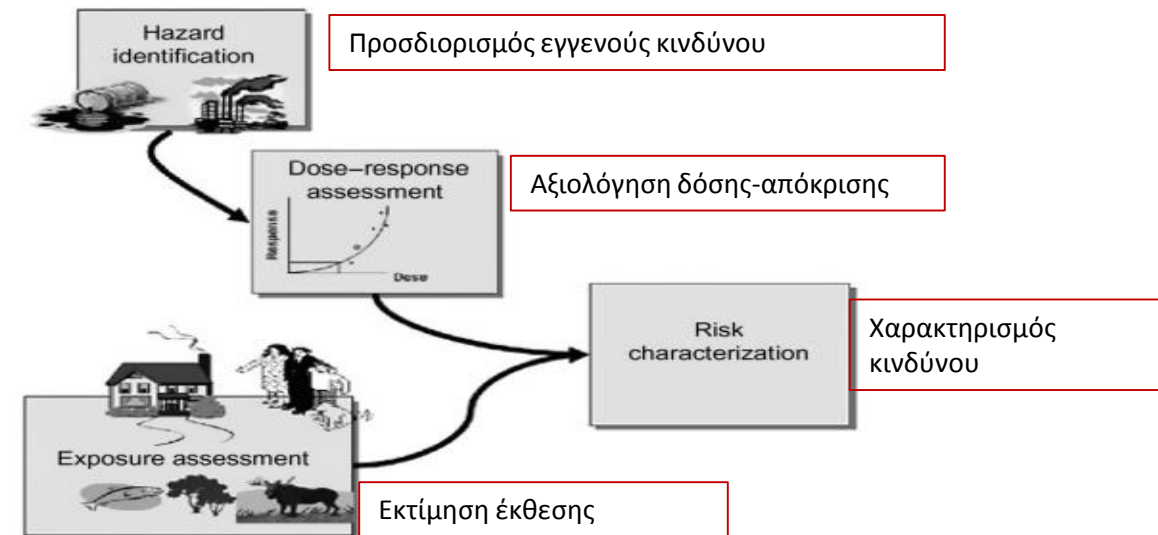


FIGURE 1.30

The four major elements of risk assessment. The information developed in the risk assessment process is utilized in risk management, whereby decisions are made based on the need for and degree of the steps that should be taken to control exposures of chemicals of concern.

NRC, 2007. Models in Environmental Regulatory Decision Making. The National Academies Press, Washington, DC. Available from: <<http://www.nap.edu/read/11972/chapter/4>>

ΔΏΣΗ (ΒΑΣΙΚΈΣ ΈΝΝΟΙΕΣ)

Εξ ορισμού δόση είναι η ποσότητα μιας ουσίας που χορηγείται κάθε φορά.

Για να μιλήσουμε για τοξικότητα όμως χρειάζεται να αναφέρουμε και άλλες παραμέτρους όπως

ο αριθμός των δόσεων,

η συχνότητα χορήγησης

και η συνολική χρονική περίοδος της χορήγησης.

Μερικά παραδείγματα:

500 mg ασπιρίνης ως εφάπαξ δόση

500 mg πενικιλίνης κάθε 8 ώρες για 10 ημέρες

ΜΟΝΑΔΕΣ ΜΈΤΡΗΣΗΣ

Μονάδες	Σχέση με gr	
Kg	1000	10^3
gr	1	1
mg	0.001	10^{-3}
μg	0.000,001	10^{-6}
ng	0.000,000,001	10^{-9}

Οι μονάδες περιβαλλοντικής έκθεσης εκφράζονται ως η ποσότητα ενός ξενοβιοτικού σε μια μονάδα μέσου

mg / l (mg / l) για υγρά

mg / gram (mg / g) για στερεά

mg / κυβικό μέτρο (mg / m³) για αέρια. Μικρότερες μονάδες χρησιμοποιούνται όπως απαιτείται, π.χ. μg / ml.

Άλλες μονάδες δόσης που χρησιμοποιούνται συνήθως για ουσίες στα μέσα είναι

μέρη ανά εκατομμύριο (ppm),

μέρη ανά δισεκατομμύριο (ppb) και

μέρη ανά τρισεκατομμύριο (ppt).

ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΣΧΕΤΙΚΆ ΜΕ ΤΗΝ ΔΏΣΗ

Η συνολική δόση προκαλεί μεγαλύτερη τοξικότητα αν χορηγηθεί μονομιάς ενώ όταν σπάσει σε μικρότερες δόσεις μειώνει την περίπτωση τοξικότητας. Ο λόγος είναι ότι το σώμα μπορεί συχνά να επιδιορθώσει την επίδραση κάθε υποτοξικής δόσης εάν περάσει αρκετός χρόνος πριν από τη λήψη της επόμενης δόσης. Για παράδειγμα, 30 mg στρυχνίνης που καταπίνονται μονομιάς θα μπορούσαν να είναι θανατηφόρα για έναν ενήλικα, ενώ 3 mg στρυχνίνης που καταπίνονται κάθε μέρα για δέκα ημέρες δεν θα ήταν θανατηφόρα

Ένα καλύτερο μέσο για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας είναι η ποσότητα μιας ουσίας που χορηγείται με βάση το σωματικό βάρος. Μια συνηθισμένη μέτρηση της δόσης είναι mg /kg που αντιστοιχεί σε mg ουσίας ανά kg σωματικού βάρους.

Μια άλλη σημαντική πτυχή είναι η χρονική διάρκεια κατά την οποία χορηγείται η δόση. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για χορήγηση ουσιών για αρκετές ημέρες ή για χρόνια. Η συνήθως χρησιμοποιούμενη μονάδα χρόνου είναι μία ημέρα και έτσι, η συνήθης μονάδα δοσολογίας είναι mg / kg / ημέρα.

Η δόση που χορηγήθηκε δεν είναι η ίδια με αυτή που απορροφήθηκε

Οι έννοιες της Εξωτερικής (External) και Εσωτερικής (Internal) Δόσης
Η εξωτερική δόση είναι η αρχική ουσία στις ανάλογες μονάδες μέτρησης (πχ mg/Kg)

Η εσωτερική δόση είναι αυτή που έχει το τοξικολογικό αποτέλεσμα και αφορά

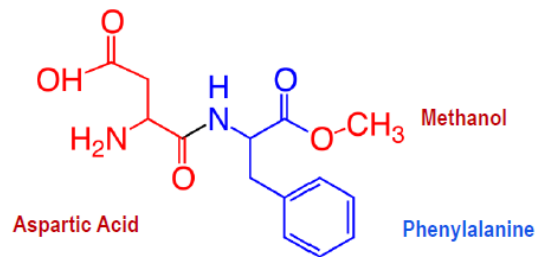
1. στο αρχικό μόριο
2. στους μεταβολίτες αυτού
3. στα ενεργά μόρια που έχουν προκύψει κατά την αποδόμηση της ουσίας

Εννοείται ότι η συγκέντρωση της ουσίας, των μεταβολιτών ή της αποδόμησης αυτής που θα φτάσει στο όργανο ή ιστό και θα προκαλέσει την τοξική βλάβη σχετίζεται με την εξωτερική δόση

Ωστόσο, το τοξικό αποτέλεσμα (ποιο θα είναι αυτό και πόσο έντονο θα είναι) σχετίζεται με την εσωτερική δόση

Risk Assessment of Aspartame

Aspartame is a white odorless, crystalline powder having a sweet taste.

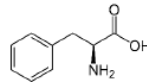


Molecular Formula: $C_{14}H_{18}N_2O_5$

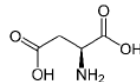
Molecular Weight: 294.31 g/mol

Aspartame and its breakdown products

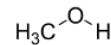
Phenylalanine



Aspartic acid

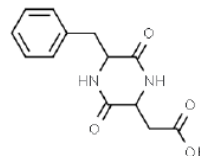


Methanol



Degradation Product of Aspartame

DKP (diketo-piperazine)
5-benzyl-3,6-dioxo-2-piperazine acetic acid



The rate of degradation in aqueous solutions depends on the pH and the temperature. Aspartame is most stable between pH 4-5, with a half-life of over 250 days at 25°C. The pathway of breakdown of aspartame in solution also depends upon the pH of the solution. At neutral and alkaline pH, aspartame can cyclize to DKP

ΒΗΜΑ 3. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΈΚΘΕΣΗΣ

Το επόμενο βήμα είναι η εκτίμηση της έκθεσης. Αυτό το βήμα επιδιώκει να εκτιμήσει το επίπεδο έκθεσης των ανθρώπων. Μια τέτοια εκτίμηση περιλαμβάνει την ποσότητα μιας ουσίας στο μέσον που θα έρθει σε επαφή με τον άνθρωπο, το εύρος της έκθεσης, τη διάρκεια της έκθεσης και τον τρόπο έκθεσης, μεταξύ άλλων εκτιμήσεων.

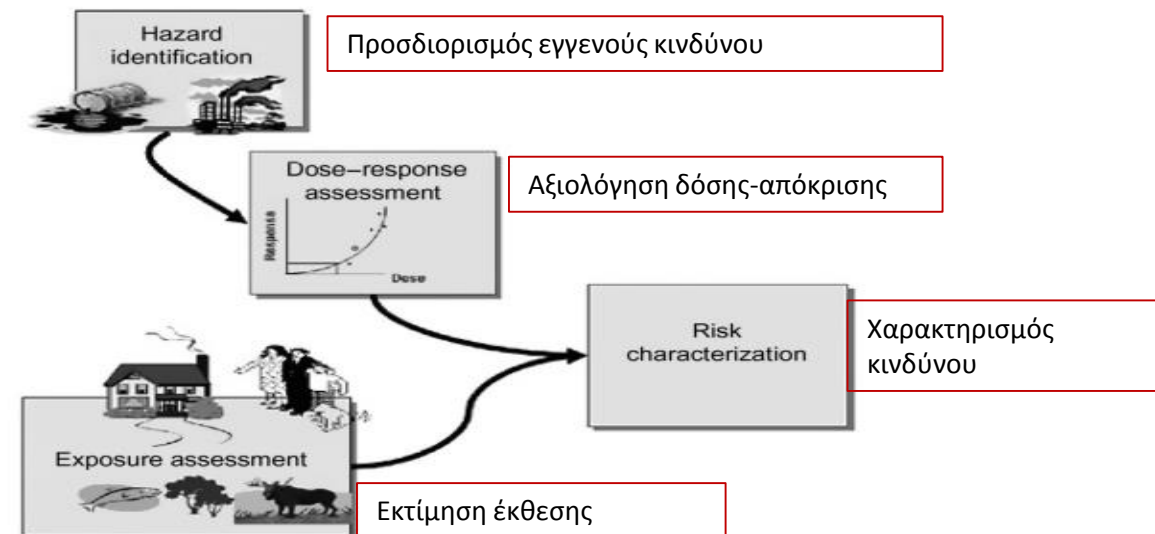


FIGURE 1.30

The four major elements of risk assessment. The information developed in the risk assessment process is utilized in risk management, whereby decisions are made based on the need for and degree of the steps that should be taken to control exposures of chemicals of concern.

NRC, 2007. Models in Environmental Regulatory Decision Making. The National Academies Press, Washington, DC. Available from: <<http://www.nap.edu/read/11972/chapter/4>>

ΤΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΗΣ ΈΚΘΕΣΗΣ

★ Οδός της έκθεσης

Χρόνος που διήρκησε η έκθεση

Πόσο συχνά παρατηρείται έκθεση

★ Τα χαρακτηριστικά του ατόμου που εκτίθεται

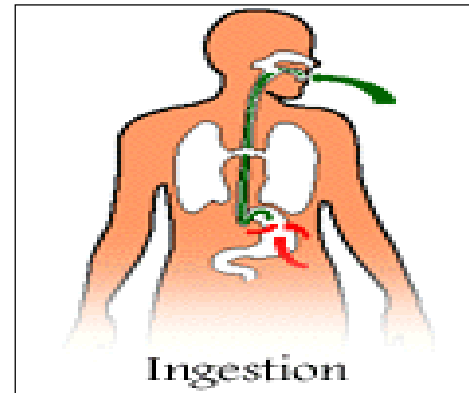
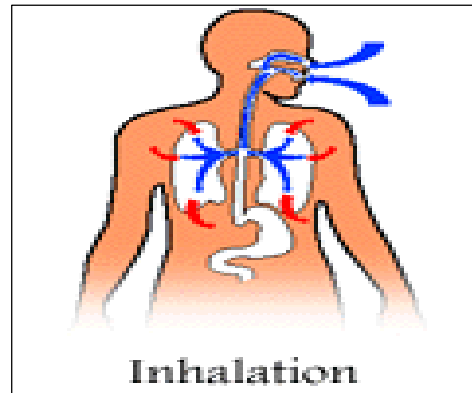
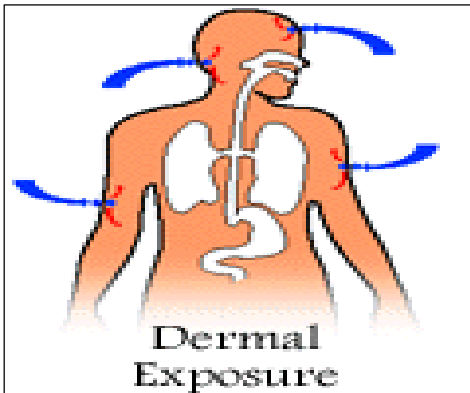
Πηγές έκθεσης σε χημικά

- Περιβαλλοντική έκθεση συμπεριλαμβανομένου σπιτιού και σχολείου
- Στον εργασιακό χώρο
- Θεραπευτική
- Διαιτητική
- Ατύχημα
- Αυτοκτονία



ΟΔΟΣ ΤΗΣ ΈΚΘΕΣΗΣ

Οδοί έκθεσης
στοματική,
εισπνοή,
δερματική,
παρεντερική (ενδομυική, υποδόρια, ενδοφλέβια)



ΟΔΟΣ ΤΗΣ ΈΚΘΕΣΗΣ - ΕΙΣΠΝΟΗ

Όταν εισπνέεται μια τοξίνη, προκαλεί άμεση βλάβη στους αεραγωγούς και τους πνεύμονες. Επίσης, οι τοξίνες μπορούν να απορροφηθούν από τους πνεύμονες και μέσω της κυκλοφορίας του αίματος να φτάσουν σε όλα τα όργανα του σώματος.

Η εισπνοή είναι ένας από τους ευκολότερους και ταχύτερους τρόπους για να εισέλθουν οι τοξίνες στο σώμα.

Παραδείγματα εισπνεόμενων τοξινών

Ο καπνός του τσιγάρου. Υπάρχουν πάνω από 100 τοξίνες στον καπνό του τσιγάρου, συμπεριλαμβανομένης της φορμαλδεΐδης, του αρσενικού και του υδροκυανίου. Το κάπνισμα είναι επίσης ένα παράδειγμα χρόνιας τοξικής έκθεσης.

Μια άλλη εισπνεόμενη τοξίνη που προκαλεί οξεία τοξική έκθεση είναι ο καπνός από τις πυρκαγιές. Υπάρχουν πολλές τοξίνες σε αυτό το είδος καπνού, συμπεριλαμβανομένου του μονοξειδίου του άνθρακα και του κυανίου. Οι πυροσβέστες ή οι άνθρωποι που παγιδεύτηκαν σε πυρκαγιές μπορεί να πάθουν δηλητηρίαση από κυάνιο ή μονοξείδιο του άνθρακα.

Τα δηλητηριώδη αέρια χρησιμοποιήθηκαν συχνά κατά τον Α' Παγκόσμιο Πόλεμο ως χημικά όπλα. Αυτή η εικόνα δείχνει Βρετανούς στρατιώτες που έχασαν τη ζωή τους αφού εισέπνευσαν μια τοξίνη, πιθανότατα φωσγένιο, σε επίθεση γερμανικού αερίου.



World War I: the face of a soldier suffering from the effects of phosgene gas poisoning.

Pastel by A.K. Maxwell, ca. 1915.

<https://wellcomecollection.org/works/hwjdy8n5/items>



Το φωσγένιο είναι η χημική ένωση με τον τύπο COCl_2 . Το αέριο αυτό είναι άχρωμο και χρησιμοποιήθηκε ως όπλο κατά τον Α' Παγκόσμιο Πόλεμο. Είναι υπεύθυνο για τους περισσότερους θανάτους που σχετίζονται με δηλητηριώδη αέρια κατά τη διάρκεια του πολέμου.

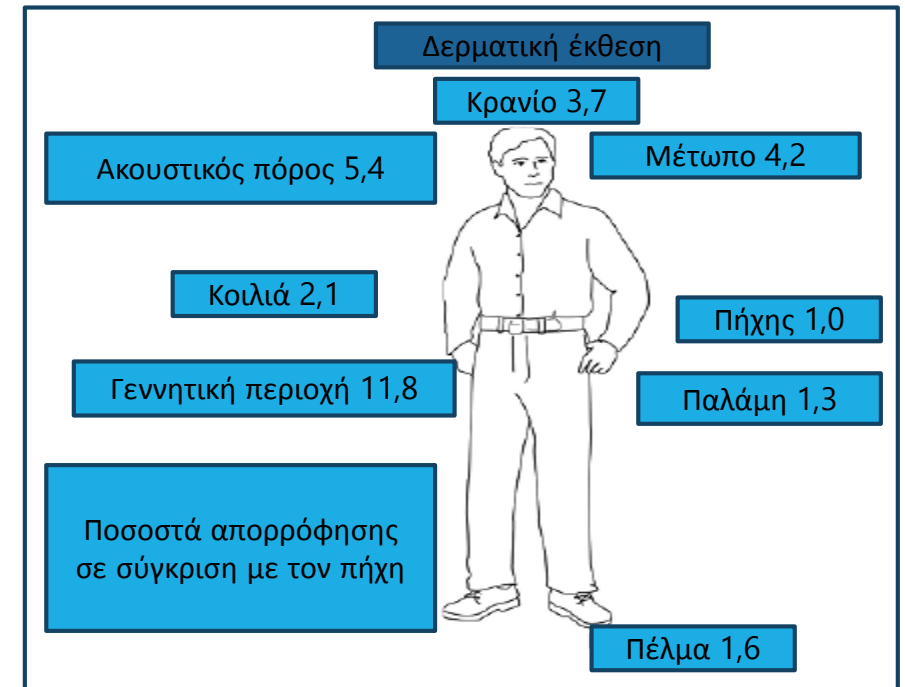
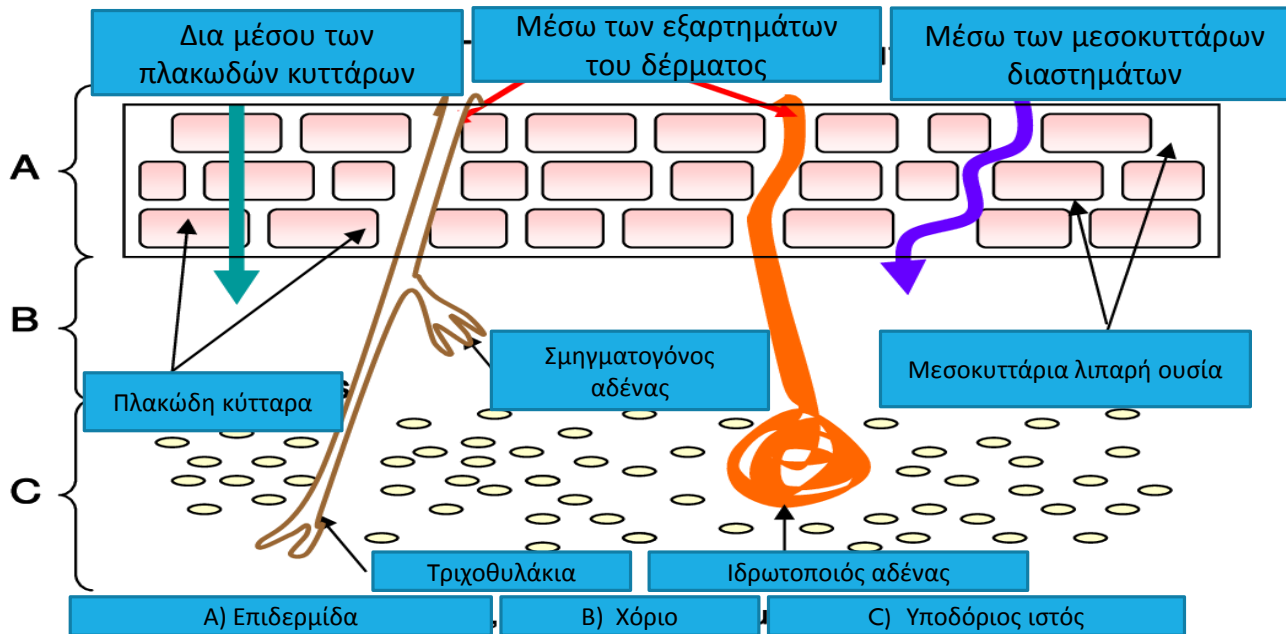
ΟΔΟΣ ΤΗΣ ΈΚΘΕΣΗΣ - ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ

Εάν μια τοξίνη εισέλθει στα μάτια ή στο δέρμα ενός ατόμου, μπορεί να απορροφηθεί και να φτάσει σε όλα τα όργανα του σώματος μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Αυτό ονομάζεται απορρόφηση (absorption). Η απορρόφηση μέσω του δέρματος είναι η πιο κοινή οδός τοξικής έκθεσης. Το δέρμα είναι σε θέση να εμποδίσει ορισμένες τοξίνες να εισέλθουν στο σώμα. Ωστόσο, εάν ένα άτομο έχει ένα κόψιμο ή πληγή στο δέρμα του, οποιαδήποτε τοξίνη θα μπορεί να εισέλθει στο σώμα μέσω αυτής της πληγής.

Παραδείγματα συστηματικών τοξινών μέσω απορρόφησης από το δέρμα.

Στο Βενζινάδικο. Εάν κατά λάθος χυθεί βενζίνη σε έναν εργαζόμενο σε βενζινάδικο, το δέρμα του θα απορροφήσει γρήγορα τη βενζίνη στην κυκλοφορία του αίματος

Στο χωράφι. Τα εντομοκτόνα κατά τον ψεκάσμο απορροφώνται από το δέρμα και διαχέονται μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας σε όλο το σώμα. Η απορρόφηση γίνεται με διαφορετικό τρόπο ανάλογα με την θέση στο δέρμα



ΟΔΟΣ ΤΗΣ ΈΚΘΕΣΗΣ - ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΉ

Η παρεντερική οδός έκθεσης σημαίνει ότι η τοξίνη εισέρχεται στο σώμα διασχίζοντας το δέρμα (ενέσεις) και εκτός του γαστρεντερικού συστήματος. Οι τοξίνες που εισέρχονται παρεντερικά έχουν τα πιο γρήγορα αποτελέσματα, επειδή η τοξίνη εισάγεται απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος.

Παραδείγματα εγχυόμενων τοξινών

Μερικά φίδια, σκορπιοί και αράχνες φέρουν δηλητήριο. Εάν δαγκώσουν ή τσιμπήσουν ένα άτομο, εγχέουν αυτή την τοξίνη στο σώμα του ατόμου.

Παρεμπιπτόντως – μικρή ιστορία για τα βιολογικά δηλητήρια

Το θανατηφόρο δηλητήριο από φίδια, βατράχους, σκορπιούς και έντομα θα μπορούσε να οδηγήσει σε νέες θεραπείες για καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνο και διαβήτη, χάρη σε μια νέα βιβλιοθήκη τοξινών, η οποία μπορεί να βοηθήσει για να βρεθούν νέα φάρμακα.

Υπάρχουν φάρμακα ευρείας κυκλοφορίας που προέρχονται από δηλητήρια Παραδείγματα:

Carotriil: Καπτοπρίλη Με βάση την τεπρωτίδη, που προέρχεται από τη βραζιλιάνικη οχιά με κεφάλι σαν αιχμή βέλους, αυτός ο χαλαρωτικός παράγοντας αιμοφόρων αγγείων χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία της υπέρτασης.

Tirofiban: Εγκρίθηκε για πρώτη φορά το 1998, αυτό το αντιπηκτικό σχεδιάστηκε για να μιμείται μια σύντομη αλληλουχία που βρέθηκε στο δηλητήριο της αφρικανικής οχιάς. Χορηγείται σε ασθενείς που αναρρώνουν από καρδιακά επεισόδια ή υποφέρουν από στηθάγχη.

Ziconotide: Χημικά πανομοιότυπο με ένα πεπτίδιο που βρίσκεται στο δηλητήριο του σαλιγκαριού cone, αυτό το παυσίπονο (εμπορική ονομασία Prialt) μπορεί να εγχυθεί στο νωτιαίο υγρό για να σταματήσει τα σήματα πόνου να φτάσουν στον εγκέφαλο.



HORIZON
The EU Research & Innovation Magazine

Home Views Topics Videos About

HEALTH

From deadly toxins to life-saving drugs – how scientists are harnessing the power of venom

06 July 2015

by Holly Cave

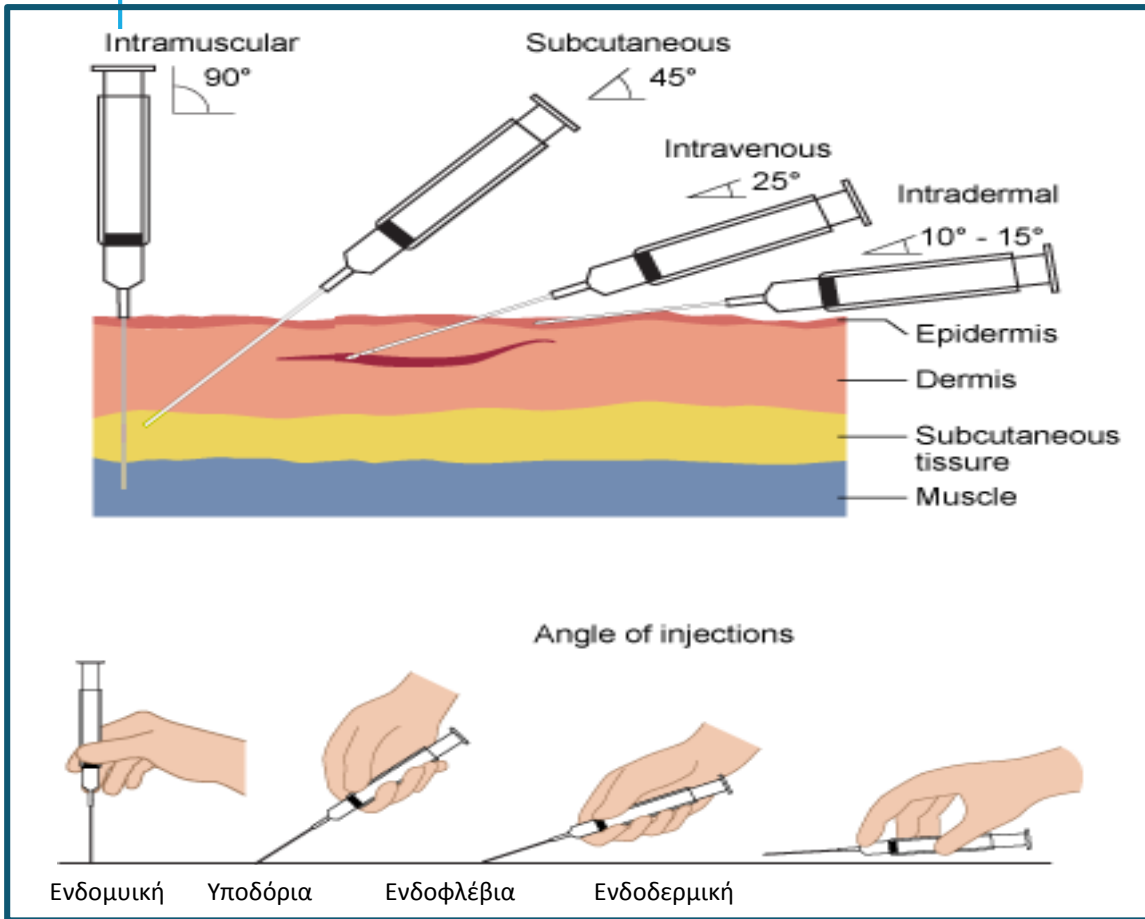
Republish



When a venomous animal bites or stings, the toxins work by binding to particular molecules in the body. Image credit: Shutterstock/defpicture

Deadly venom from snakes, frogs, scorpions and insects could lead to novel treatments for cardiovascular disease, cancer, and diabetes, thanks to a new toxin library, which can be screened to find leads for new drugs.

ΟΔΟΣ ΤΗΣ ΈΚΘΕΣΗΣ - ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΉ



Πλεονεκτήματα της παρεντερικής οδού χορήγησης του φαρμάκου

- ✓ Η βιοδιαθεσιμότητα είναι ταχύτερη και πιο προβλέψιμη.
- ✓ Δεν προκαλείται γαστρικός ερεθισμός και έμετος.
- ✓ Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αναισθητο, μη συνεργάσιμο και ασθενή με εμέτους
- ✓ Δεν επηρεάζεται από άλλα τρόφιμα ή πεπτικά ένζυμα.
- ✓ Δεν περνάει από το ήπαρ (παρακάμπτεται ο ηπατικός μεταβολισμός)
- ✓ Είναι απαραίτητο μερικές φορές λόγω της χημικής δομής του φαρμάκου.

ΟΔΟΣ ΤΗΣ ΈΚΘΕΣΗΣ - ΣΤΟΜΑΤΙΚΉ

Στοματική έκθεση σημαίνει ότι έγινε κατάποση της ουσίας/τοξίνης.

Ορισμένες χημικές ουσίες δεν απορροφώνται και ως εκ τούτου δεν μπορούν να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος από το γαστρεντερικό σωλήνα. Ωστόσο, άλλες απορροφώνται μέσω των κυττάρων που επενδύουν τον εντερικό σωλήνα και φτάνουν στην κυκλοφορία του αίματος, **αφού περάσουν πρώτα από το ήπαρ.**

Παραδείγματα καταπομένων τοξινών

Η κατάποση τοξινών είναι πολύ συχνή στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου πολλοί άνθρωποι δεν έχουν ασφαλές πόσιμο νερό. Υπάρχουν πολλές διαφορετικές τοξίνες που μπορεί να υπάρχουν στο νερό.

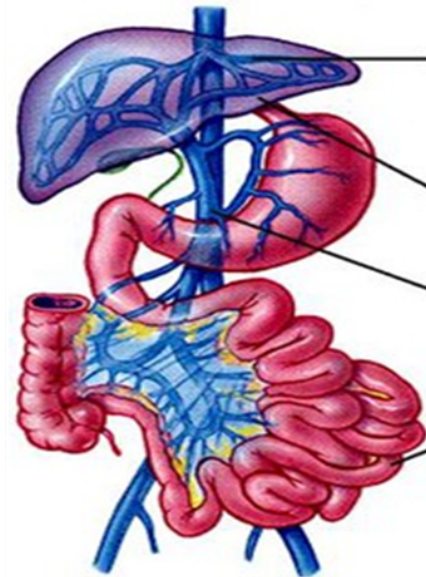
Μπορεί να είναι χημικές ουσίες, όπως ο μόλυβδος.

Μπορεί επίσης να είναι βιολογικές τοξίνες, όπως τα βακτήρια που προκαλούν τη χολέρα.

Οι άνθρωποι καταπίνουν αυτές τις τοξίνες πίνοντας το μολυσμένο νερό ή τρώγοντας τρόφιμα που παρασκευάζονται με το μολυσμένο νερό.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, περίπου 502.000 άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο εξαιτίας των τοξινών στο νερό και των ασθενειών που αυτές προκαλούν.

Ήπαρ / Πυλαία κυκλοφορία



1. Το λεπτό έντερο και λιγότερο το παχύ έντερο και το στομάχι απορροφούν τα προϊόντα της πέψης
2. Τα θρεπτικά υλικά περνούν μέσω του αίματος της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ
3. Εντός του ήπατος γίνεται ο μεταβολισμός και η αποτοξίνωση των ουσιών
4. Τα προϊόντα του μεταβολισμού του ήπατος εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος και φθάνουν σε όλα τα μέρη του σώματος



ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΤΟΜΟΥ ΠΟΥ ΕΚΤΙΘΕΤΑΙ - ΑΤΟΜΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ

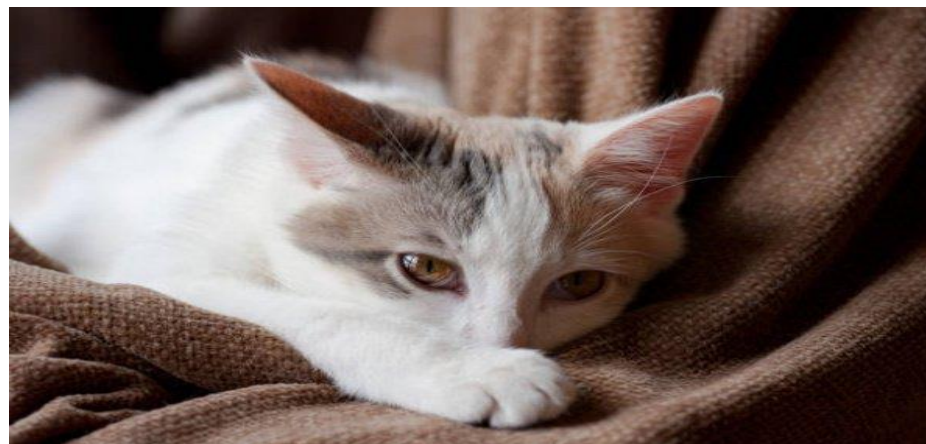
Διαφορές στην απόκριση από είδος σε είδος (*interspecies*) και από άτομο σε άτομο ίδιου είδους (*intraspecies*)

Άτομο: Τα διαφορετικά είδη ζώων (σκύλος ≠ άνθρωπος) αλλά και μεταξύ των ατόμων του ίδιου είδους (ηλικιωμένοι ≠ παιδιά, γυναίκες ≠ άνδρες) υπάρχει διαφορετική ανοχή στους τοξικούς παράγοντες

Διαφορές μεταξύ των ειδών

Αντίθετα με τους ανθρώπους οι γάτες δεν είναι σε θέση να μεταβολίσουν την παρακεταμόλη ή κεταμινοφαίνη. Σημάδια τοξικότητας από την παρακεταμόλη μπορεί να αναπτυχθούν εντός 1-4 ωρών από την κατάποση. Η παρακεταμόλη προκαλεί ένα σύνδρομο που λέγεται μεθεμοσφαιριναιμία που προκαλεί μείωση της ικανότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων να μεταφέρουν οξυγόνο. Μπορεί επίσης να προκληθεί βλάβη στο ήπαρ. Τα συμπτώματα συνίστανται σε αδυναμία, γρήγορη αναπνοή, υψηλό καρδιακό ρυθμό, λαχάνιασμα, κοιλιακό άλγος, έμετο. Η γλώσσα και τα ούλα γίνονται καφέ και αυτό, μαζί με την βλάβη στο ήπαρ, προκαλούν συχνά τον θάνατο

Η παρακεταμόλη είναι εξαιρετικά επικίνδυνη για τις γάτες και ποτέ δεν πρέπει να χορηγείται για την ανακούφιση του πόνου στα ζώα αυτά



Διαφορές μεταξύ των ατόμων ίδιου είδους

Τι είναι η ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση; Περιστασιακά έχει παρατηρηθεί τοξικότητα η οποία εμφανίζεται σε ένα άτομο ή σε λίγα άτομα αλλά όχι στον γενικό πληθυσμό. Ασθενείς με ανεπάρκεια G6PD, αναπτύσσουν αιμόλυση μετά την κατάποση ορισμένων φαρμάκων ή τροφών. Τα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν αυτόν τον τύπο αντίδρασης περιλαμβάνουν τρογλιταζόνη, βαλπροϊκό, αμιδοαρόνη, κετοκοναζόλη, δι σουλφιράμη και ισονιαζίδη. Παρομοίως η αλλεργικού τύπου αντίδραση σε κάποιο φάρμακο ή ουσία μπορεί να εξηγήσει την ιδιοσυγκρασιακή τοξικότητα σε ορισμένους ανθρώπους.

Βήμα 4. Χαρακτηρισμός κινδύνου

Το τελευταίο βήμα είναι ο χαρακτηρισμός κινδύνου. Αυτό το βήμα χρησιμοποιεί όλες τις πληροφορίες που συγκεντρώθηκαν προηγουμένως στα πρώτα τρία βήματα και δημιουργεί μια εικόνα κινδύνου που περιγράφει την πιθανότητα, τη σοβαρότητα και τις συνέπειές της.

Η περιγραφή των αβεβαιοτήτων και της μεταβλητότητας των εκτιμήσεων αποτελεί σημαντικό μέρος του χαρακτηρισμού κινδύνου και ουσιαστικό συστατικό της εκτίμησης κινδύνου. Οι αβεβαιότητες οφείλονται συνήθως είτε σε ερωτήσεις σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα είτε σε ερωτήσεις σχετικά με την καταλληλότητα των συμπερασμάτων που γίνονται ελλείψει επαρκών δεδομένων.

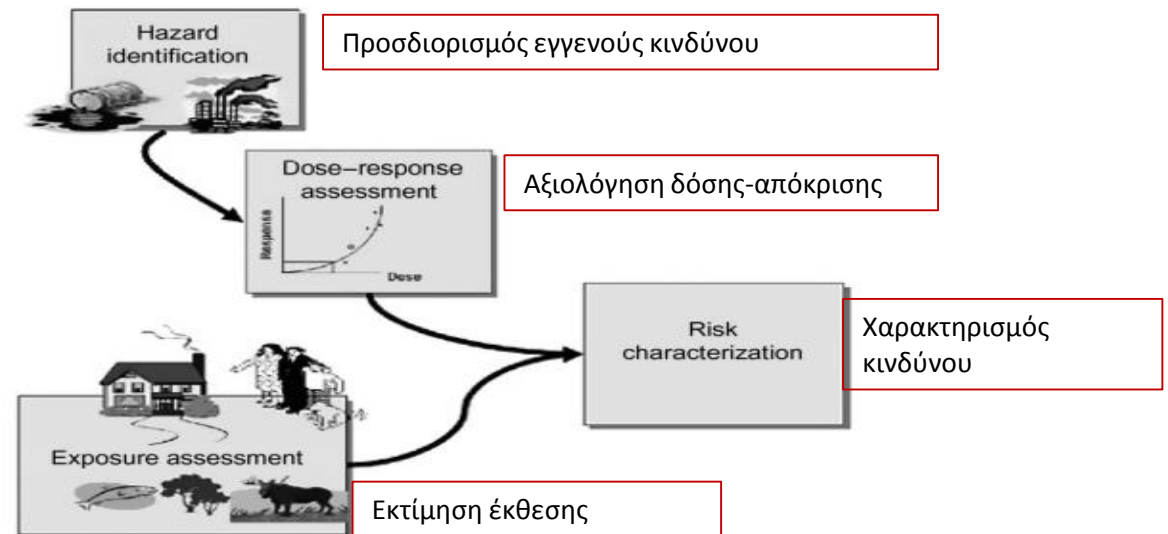


FIGURE 1.30

The four major elements of risk assessment. The information developed in the risk assessment process is utilized in risk management, whereby decisions are made based on the need for and degree of the steps that should be taken to control exposures of chemicals of concern.

NRC, 2007. Models in Environmental Regulatory Decision Making. The National Academies Press, Washington, DC. Available from: <<http://www.nap.edu/read/11972/chapter/4>>

Όταν θα τελειώσουμε την ε
καθορισμένο όριο ποσότητ

ΜΕΤΑ??????

κή βεβαιότητα ότι η χρήση μιας ουσίας υπό

ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η σύγχρονη Τοξικολογία καλείται να κάνει μία ολοκληρωμένη ανάλυση του κινδύνου σχετικά με τους παράγοντες με τους οποίους ερχόμαστε σε επαφή.

Μία ολοκληρωμένη ανάλυση κινδύνου (risk analysis) έχει τρία επιμέρους σκέλη

1. Το πρώτο σκέλος είναι η εκτίμηση του κινδύνου (risk assessment) δηλαδή δοθεί η απάντηση στην ερώτηση «πόσο επικίνδυνος (σε ποιο όριο και με ποιο μέγεθος χρήσης και σε ποιους πληθυσμούς) είναι αυτός ο παράγοντας?»
2. Το δεύτερο σκέλος είναι η διαχείριση του κινδύνου (risk management) δηλαδή να δοθεί απάντηση στην ερώτηση «με ποιους τρόπους μπορώ να μειώσω τον κίνδυνο από αυτόν τον παράγοντα?»
3. Το τρίτο σκέλος είναι η επικοινωνία του κινδύνου (risk communication) δηλαδή να δοθεί απάντηση στην ερώτηση «με ποιούς τρόπους μπορώ να ενημερώσω τους άλλους για τον κίνδυνο που διατρέχουν από αυτόν τον παράγοντα?»

ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Εκτίμηση κινδύνου

1. Προσδιορισμός εγγενούς κινδύνου
2. Αξιολόγηση ανταπόκρισης στην δόση
3. Εκτίμηση έκθεσης
4. Χαρακτηρισμός κινδύνου

Διαχείριση κινδύνου

1. Εκτίμηση
2. Σενάρια παρέμβασης κατά την διαχείριση κινδύνου
3. Εφαρμογή των αποφάσεων παρέμβασης
4. Παρακολούθηση και καταγραφή των αποτελεσμάτων παρέμβασης

Επικοινωνία κινδύνου

Διαδραστική ανταλλαγή πληροφοριών σχετικά με τον κίνδυνο μεταξύ των αξιολογητών κινδύνου, των διαχειριστών κινδύνου και των ενδιαφερομένων πλευρών



Αμίαντος- Asbestos σε ΕΛΕΝΙΤ

Parameters	WHO
PH	6.5-8.5
Cond., $\mu\text{S}/\text{cm}$	-
Colour	-
TDS, mg/L	1000
PO_4^{3-} , mg/L	0.3
SO_4^{2-} , mg/L	400
Cl^- , mg/L	250
NO_3^- , mg/L	45
Ca, mg/L	200
Mg, mg/L	150
Na, mg/L	200
K, mg/L	-
Al, mg/L	-
B, mg/L	0.3
Fe, mg/L	0.3
Mn, mg/L	0.05
Cu, mg/L	1
Zn, mg/L	5
As, mg/L	0.01
Cd, mg/L	0.005
$\text{Cr}_{(\text{total})}$, mg/L	0.05
Hg, mg/L	0.001
Ni, mg/L	-
Pb, mg/L	0.05
Se, mg/L	0.02

WHO 1993; US.EPA

The last country on Earth using leaded gasoline just finished its supply



**Δηλώσεις
Επικινδυνότητας**



**Το κάπνισμα προ
στένωση και από
των αρτηριών**

**Το κάπνισμα
προκαλεί έμφραγμα**

KΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ / γιατρό.
ΜΗΝ προκαλέσετε εμετό.

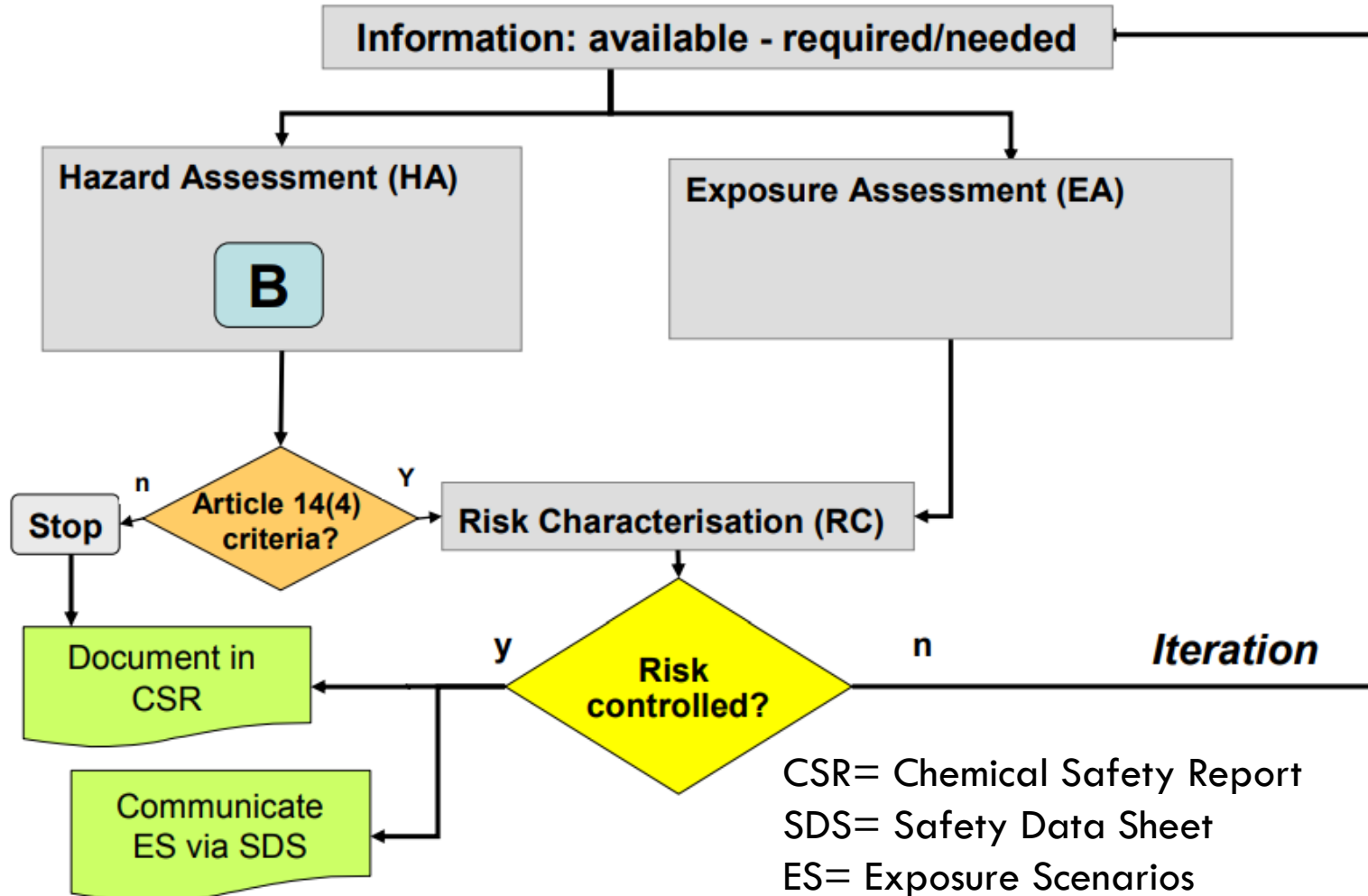
Αντίδοτο: Δεν υπάρχει. Ακολουθήστε
συμπτωματική θεραπεία. Τηλ. Κέντρου
Δηλητηριάσεων: 210 7793777.

Χρησιμοποιείτε μόνο σύμφωνα με τις
δηγίες. Να μην χρησιμοποιείται σε
προσβεβλημένο γόο. Μη ακεπάζετε τη συσκευά

Κο
εμ
ενώ π
Οδηγ

REACH

The standard information requirements for registration and evaluation of a substance are listed in column 1 of Annex VII for substances registered in quantities ≥ 1 t/y
Annex VIII for ≥ 10 t/y,
Annex IX for ≥ 100 t/y and
Annex X for ≥ 1000 t/y
Every time a new tonnage band is reached, the requirements of the corresponding Annex have to be fulfilled



CSR= Chemical Safety Report
SDS= Safety Data Sheet
ES= Exposure Scenarios
Iteration= Επανάληψη

Η ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΒΟΗΘΑ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΕΣ ΚΑΙ ΙΣΟΡΡΟΠΗΜΕΝΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

RISKS vs. BENEFITS

Σχέση οφέλους / κινδύνου. Αυτό σημαίνει ότι ακόμη και ένας τοξικός παράγοντας μπορεί να δικαιολογήσει τη χρήση εάν τα οφέλη του για σημαντικό αριθμό ανθρώπων είναι πολύ μεγαλύτερα από τους κινδύνους.

Η μελέτη βρήκε τα υψηλότερα επίπεδα υπολειμμάτων γεωργικών φαρμάκων σε ροδάκινα, μήλα, αχλάδια



ΚΑΙ Σπανάκι.



Η περίπτωση των εμβολίων έναντι του COVID 19



Η ωφέλεια στην προστασία του κοινού από το εμβόλιο ενάντια στον COVID-19 είναι πολύ μεγαλύτερη από την οποιαδήποτε ανεπιθύμητη δράση ή πιθανό κίνδυνο από τον εμβολιασμό

Η έννοια του αποδεκτού κινδύνου:

Από τα τέλη της δεκαετίας του '70 και του '80. τον περασμένο αιώνα στις βιομηχανικές χώρες στο πλαίσιο των μελετών που σχετίζονται με την ασφάλεια, ξεκίνησε η σταδιακή εγκατάλειψη της θεωρίας της πλήρους ασφάλειας

Στο πλαίσιο αυτής της νέας θεωρίας, αναγνωρίζεται η αδυναμία εξασφάλισης απόλυτης ασφάλειας.

Η προσέγγιση αναγνωρίζει το αναπόφευκτο των ατυχημάτων, αλλά περιλαμβάνει την ελαχιστοποίηση που βασίζεται σε ενδελεχή ανάλυση των απειλών κατά το σχεδιασμό των συστημάτων, καθώς και τη χρηματοδότηση κατά προτεραιότητα των μέτρων ασφαλείας, η αυστηρή συμμόρφωση με τη νομοθεσία, τους κανονισμούς και τους κανόνες.



Η έννοια του αποδεκτού κινδύνου:

Ο αποδεκτός κίνδυνος είναι το όριο που καθορίζεται λαμβάνοντας υπόψη τις πολιτικές, οικονομικές, κοινωνικές και τεχνικές πτυχές.

Είναι ένας συμβιβασμός μεταξύ του απαιτούμενου βαθμού ασφάλειας και των δυνατοτήτων επίτευξής του.

Κάθε κοινωνία έχει περιορισμένους πόρους. Αν επενδύσετε ένα αδικαιολόγητα μεγάλο ποσό κεφαλαίων σε δραστηριότητες που αποσκοπούν στη μείωση της τεχνικής απειλής, η χρηματοδότηση των κοινωνικών, οικονομικών και άλλων τομέων θα μειωθεί.

Με άλλα λόγια, με την αύξηση του κόστους ασφάλειας, η απειλή θα μειωθεί. Ωστόσο, ταυτόχρονα, θα αυξηθεί ο κοινωνικός και οικονομικός κίνδυνος. Η καμπύλη αθροιστικής απειλής θα έχει ένα ελάχιστο με κάποια αναλογία μεταξύ των επενδύσεων στον κοινωνικό και τον τεχνικό τομέα. Ο καθορισμός ενός αποδεκτού κινδύνου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν λαμβάνονται αποφάσεις που αφορούν σε ολόκληρη την κοινωνία.