

## ALGORITM DE CALCUL AL CONCENTRAȚIEI PREDICTIBILE FĂRĂ EFECT (PNEC) PENTRU EVALUAREA RISCULUI DE MEDIU AL PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

### ALGORITHM FOR THE CALCULUS OF NON EFFECTIVE PREDICTABLE CONCENTRATION (PNEC) FOR EVALUATION OF THE ENVIRONMENTAL RISK OF THE VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

Viviana Ciuca<sup>1</sup>, V. V. Safta<sup>2</sup>, Romeo T. Cristina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> NS Pasteur Institute SA, <sup>2</sup> Polytechnic University of Bucharest,

<sup>3</sup> Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

[viviana\\_c20@yahoo.com](mailto:viviana_c20@yahoo.com)

**Cuvinte cheie:** mediu, PNEC, algoritm

**Key words:** environment, PNEC, algorithm

#### Rezumat

Analiza riscului de mediu pentru produsele medicinale veterinare este o evaluare a posibilei lor evoluții, a modului de acțiune, a efectelor produse și este structurată în două faze, în conformitate cu ghidurile VICH GL6 (faza I) și GL38 (faza II). Evaluarea riscurilor de mediu, parte integrantă a autorizațiilor pentru produsele medicinale veterinare, interpretată conform ghidurilor VICH, asigură predictibilitatea și transparența rezultatelor obținute. Calea de distribuție și evoluția în mediu a substanței active din produsul medicinal veterinar sunt factori importanți pentru evaluarea efectului expunerii finale. Concentrația predictibilă fără efect (PNEC) este concentrația unei substanțe în orice mediu sub care efectele adverse nu se vor produce, cel mai probabil pe durata expunerii pe termen lung sau pe termen scurt. În evaluarea riscului pentru mediu, valorile PNEC vor fi comparate cu concentrația predictibilă de mediu (PEC) pentru a determina dacă riscul unei substanțe este acceptabil sau nu. Dacă  $PEC / PNEC < 1$ , riscul este acceptabil. PNEC-urile sunt de obicei calculate prin raportarea descriptorilor de doză toxicologică la un factor de evaluare. Punctele finale utilizate cel mai frecvent pentru determinarea PNEC-urilor sunt mortalitatea (concentrația medie letală, LC50), creșterea / dezvoltarea somatică (concentrația efectivă, ECx sau concentrația fără efecte observate, NOEC) și reproducerea (concentrația efectivă, ECx sau concentrația fără efecte observate, NOEC). Se determină PNEC-urile pentru factorii de mediu: apă, sediment și sol. În lucrare se prezintă un algoritm de calcul al concentrațiilor predictibile fără efect (PNEC) pentru factorii de mediu: sol, apă, sediment. Aceste calcule sunt necesare pentru evaluarea riscului de mediu pentru produselor medicinale veterinare. Pe baza acestui algoritm de calcul, a fost elaborat un software original, interactiv specializat, care să permită determinarea rapidă și convenabilă a concentrațiilor predictibile fără efect, PNEC, pentru factorii de mediu: sol, apă, sedimente pentru produsele medicinale veterinare. Softul este un instrument foarte util pentru specialiștii în evaluarea riscurilor de mediu.

#### Abstract

The environmental risk analysis for veterinary medicinal products is an assessment of their possible evolution, exposures and effects and is structured according to the VICH GL6 (Phase I) and GL38 (Phase II) guides. The environmental risk assessment, an integral part of the veterinary medicinal product authorizations, interpreted and harmonized under the VICH guidelines, ensures the predictability and transparency of the results obtained. The route of distribution and the evolution in the environment are important factors for the concentration of the final exposure. Predicted No-Effect Concentration (PNEC) is the concentration of a substance in any environment below which adverse effects will most likely not occur during long term or short term exposure. In environmental risk assessment, PNECs will be

compared to predicted environmental concentration (PEC) to determine if the risk of a substance is acceptable or not. If  $PEC/PNECs < 1$ , the risk is acceptable. The PNECs are usually calculated by dividing toxicological dose descriptors by an assessment factor. The endpoints most frequently used for deriving PNECs are mortality (LC50), growth (ECx or NOEC) and reproduction (ECx or NOEC). PNECs need to be derived for various environmental compartments (water, sediment, soil, air, etc.). The paper presents an algorithm for calculating predictable no-effect concentrations (PNEC) for environmental factors: soil, water, sediment required for environmental risk assessment of veterinary medicinal products. Based on this calculation algorithm, a specialized interactive software has been developed to allow rapid and convenient determination of predictable no-effect concentrations, PNEC, for environmental factors: soil, water, sediment for veterinary medicinal products. It is a very useful tool for environmental risk assessment specialists.

## Introducere

Evaluarea riscului este o evaluare a posibilei evoluții, a modului de acțiune și a efectelor produsului medicinal veterinar.

În ansamblu, evaluarea riscului este structurată în jurul abordării coeficientului de risc, așa cum este descris în ghidurile VICH GL6 (faza I) și GL38 (faza II).

*Coeficientul de risc (RQ)* este definit ca raportul dintre concentrația predictibilă din mediu a substanței active din produsul medicinal veterinar (PEC) și concentrația predictibilă fără efect a substanței active din produsul medicinal veterinar (PNEC).

Coeficientul de risc calculat indică probabilitatea apariției efectelor negative asupra mediului.

Evaluarea de fază II începe la nivelul A, pe baza unui set de date referitoare la caracteristicile substanței active, comportamentul și efectele acesteia, care permit caracterizarea riscului de mediu.

PNEC-urile sunt de obicei calculate prin raportarea descriptorilor de doză toxicologică la un factor de evaluare.

*Punctele finale* utilizate cel mai frecvent pentru determinarea PNEC-urilor sunt mortalitatea (concentrația medie letală, LC50), creșterea / dezvoltarea somatică (concentrația efectivă, ECx sau concentrația fără efecte

observate, NOEC) și reproducerea (concentrația efectivă, ECx sau concentrația fără efecte observate, NOEC).

*Factorii de evaluare (AF)* sunt utilizați în determinarea PNEC-urilor și exprimă diferențele interspecifice și intraspecifice dintre datele obținute în laborator și în mediul natural.



Factorii de evaluare aplicați pentru testele pe termen lung sunt mai mici, deoarece incertitudinea extrapolării datelor obținute în laborator la mediul natural este redusă.

Mai multe date privind mai multe specii din același factor de mediu pot de asemenea, reduce incertitudinile, micșorând astfel în continuare valoarea factorilor de evaluare.

De obicei, PNEC-urile sunt derivate numai pentru 4 compartimente (Tabelul 1):

- apă dulce,
- sol,
- microorganisme și
- sedimente.

În absența oricăror date ecotoxicologice pentru organismele solului sau pentru

organismele care traiesc în sedimente, PNEC-sol și PNEC<sub>sediment</sub> pot fi calculate din PNEC-apă utilizând metoda echilibrului partițiilor (EPM).

Acesta metoda, EPM nu este, de obicei, recomandată pentru substanțele care pot prezenta un potențial pericol pentru organismele din sol.

De exemplu:  $\log K_{ow} / K_{oc} > 5$  și  $LC_{50} / EC_{50}$  la  $< 1 \text{ mg / L}$  (pentru speciile acvatice) [2,3,4].

**Tabelul 1**

**PNEC-urile / Factorii de evaluare folosiți pentru calculul PNEC (extras din orientările ECHA privind evaluarea riscurilor) [2].**

Tip PNEC	Date disponibile	AFs
PNEC apa sau PNECsol	Cel puțin un L(E) C50 pe termen scurt de la fiecare dintre cele trei nivele trofice	1000
	Un EC10 sau NOEC pe termen lung de la un nivel trofic	100
	Două rezultate pe termen lung (EC10 sau NOEC) provenite de la specii reprezentând două nivele trofice	50
	Rezultate pe termen lung (EC10 sau NOEC) provenite de la cel puțin trei specii care reprezintă trei nivele trofice	10
	Metoda distribuției sensibilității la specie (SSD)	1-5
	Date din teren sau ecosisteme - model	dupa caz
PNEC Microorganisme	EC50 pe termen scurt de la inhibarea nămolului activ	100
	NOEC pe termen lung de la inhibarea nămolului activ sau teste de biodegradabilitate	10
	NOEC pe termen lung de la inhibarea bacteriilor de nitrificare	1
PNEC Sediment	Un test pe termen lung (NOEC sau EC10) pentru un organism viu din sediment	100
	Două teste pe termen lung (NOEC sau EC10) pentru două specii de organisme vii din sediment	50
	Trei teste pe termen lung (NOEC sau EC10) pentru trei specii de organisme vii din sediment	10

## 2. Algoritmul de calcul pentru concentrația predictibilă fără efect asupra mediului (PNEC)

În lucrare se prezintă un algoritm pentru calculul concentrațiilor predictibile fără efect (PNEC) pentru factorii de mediu: sol, apă, sedimente, necesar pentru evaluarea riscului de mediu al produselor medicinale veterinare. Pe baza acestui algoritm de calcul, a fost

elaborat un software original, interactiv, specializat, care să permită determinarea rapidă și convenabilă a concentrațiilor predictibile fără efect, PNEC, pentru factorii de mediu: sol, apă, sedimente, necesar în evaluarea efectului asupra mediului a produselor medicinale veterinare.

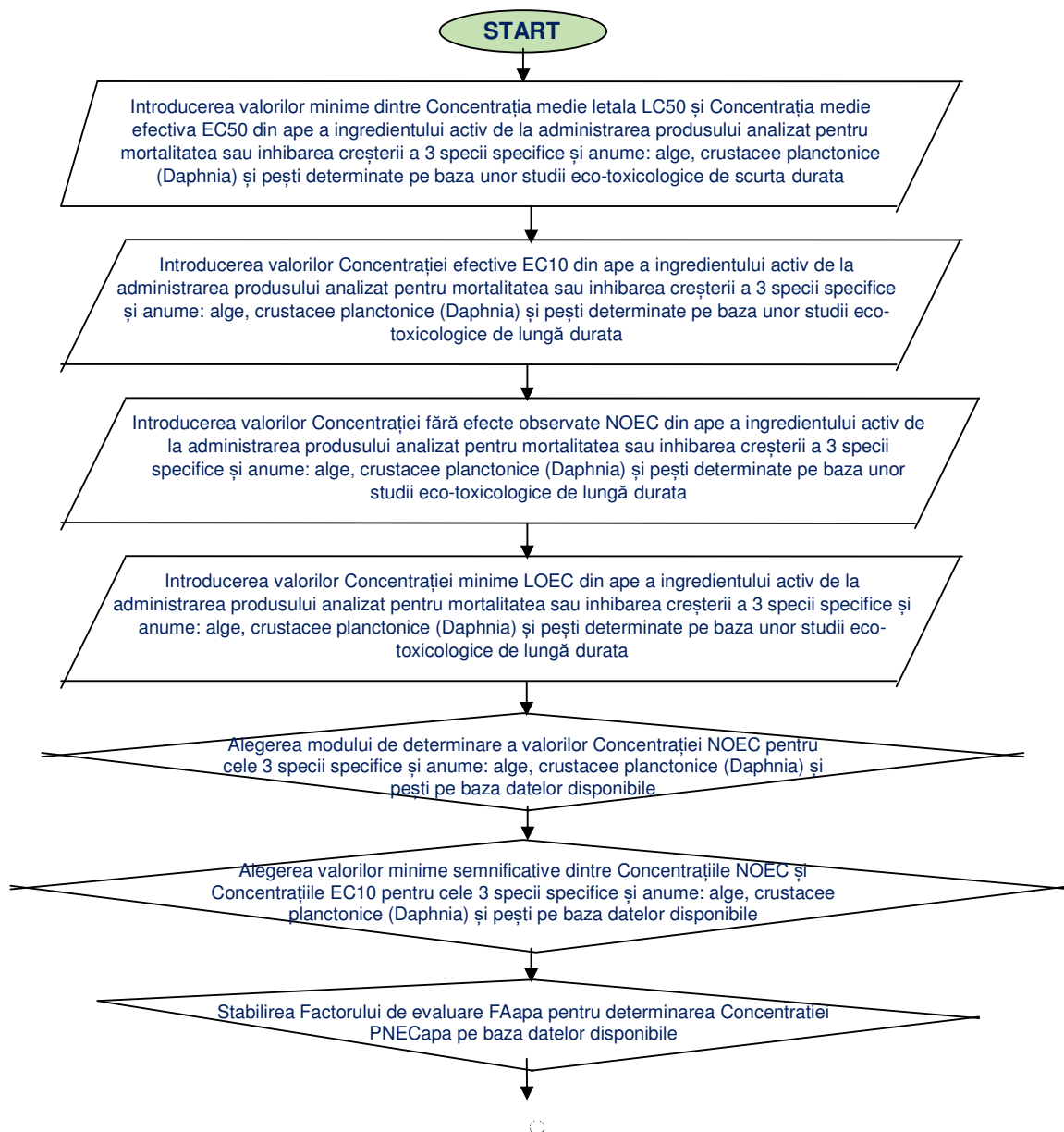
Este un instrument foarte util pentru specialiștii în evaluarea riscurilor de mediu

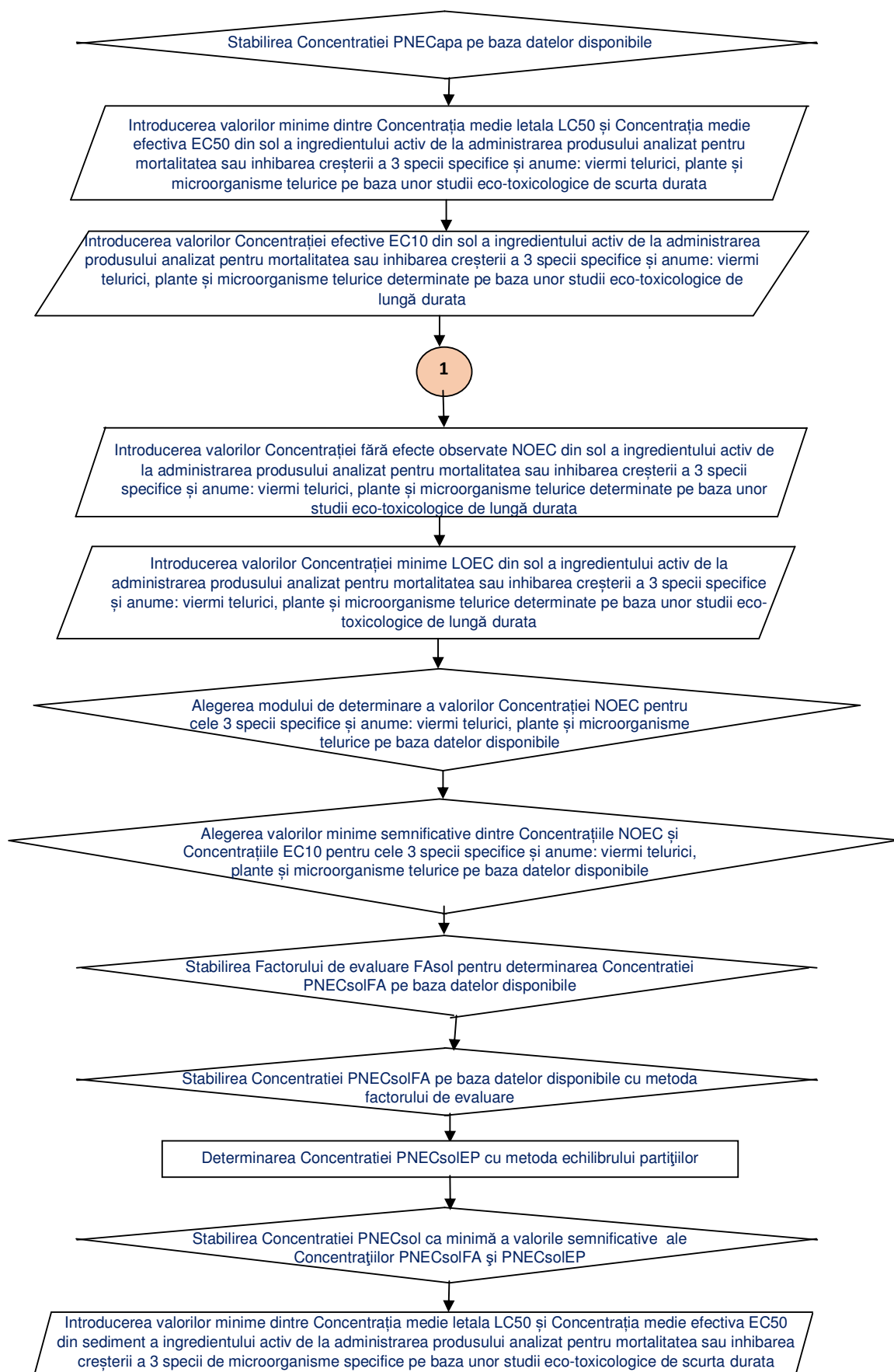
pentru toate produsele medicinale veterinare, conform ghidurilor VICH GL6 (Faza I) și GL38 (Faza II).

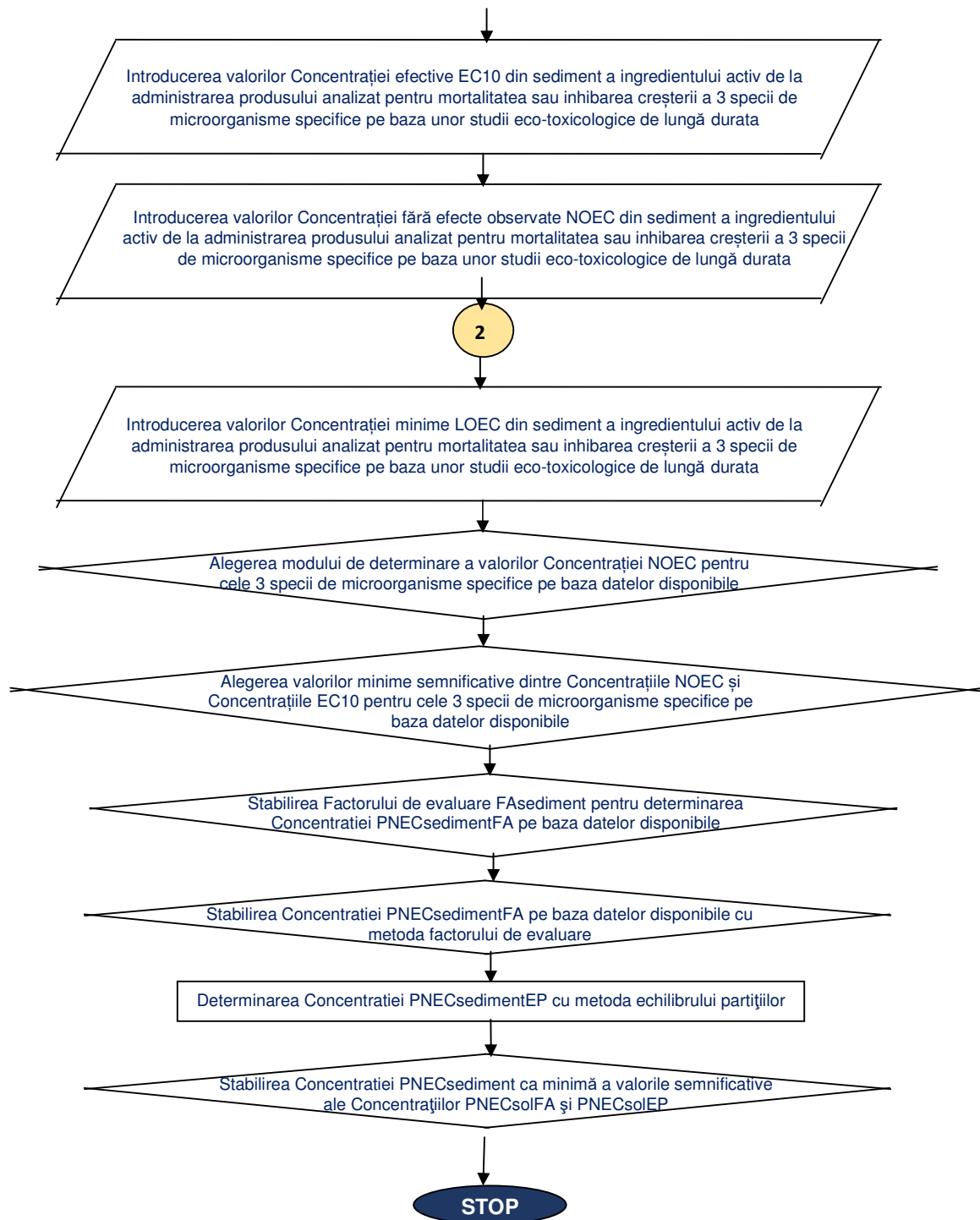


Evaluarea riscului pentru mediu este obligatorie pentru toate produsele noi în vederea obținerii autorizației de comercializare și vizează protecția mediului.

Evaluarea riscului pentru mediu, parte integrantă a autorizațiilor pentru produsele medicinale veterinare, interpretată conform ghidurilor VICH, prin intermediul softului creat, asigură predictibilitatea și transparența rezultatelor obținute.







**Figura 1.** Aspect din soft-ul pentru  $PNEC_{\text{apa}}$  [mg/dmc], concentrația predictibilă fără efect în apa a ingredientului activ la administrarea produsului analizat

$$\begin{aligned}
 \text{PNEC}_{\text{apa}} := & \frac{\min(\text{LEC50}_{\text{alge}}, \text{LEC50}_{\text{crustacee}}, \text{LEC50}_{\text{pesti}})}{\text{FA}_{\text{apa}}} \text{ if } (\text{LEC50}_{\text{alge}} \neq 0 \wedge \text{LEC50}_{\text{crustacee}} \neq 0 \wedge \text{LEC50}_{\text{pesti}} \neq 0) \wedge (\text{NOEC}_{\text{cal}} = 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{cr}} = 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{pe}} = 0) \\
 & \frac{\text{NOEC}_{\text{cal}}}{\text{FA}_{\text{apa}}} \text{ if } \text{NOEC}_{\text{cal}} \neq 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{cr}} = 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{pe}} = 0 \\
 & \frac{\text{NOEC}_{\text{cr}}}{\text{FA}_{\text{apa}}} \text{ if } \text{NOEC}_{\text{cal}} = 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{cr}} \neq 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{pe}} = 0 \\
 & \frac{\text{NOEC}_{\text{pe}}}{\text{FA}_{\text{apa}}} \text{ if } \text{NOEC}_{\text{cal}} = 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{cr}} = 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{pe}} \neq 0 \\
 & \frac{\min(\text{NOEC}_{\text{cal}}, \text{NOEC}_{\text{cr}})}{\text{FA}_{\text{apa}}} \text{ if } \text{NOEC}_{\text{cal}} \neq 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{cr}} \neq 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{pe}} = 0 \\
 & \frac{\min(\text{NOEC}_{\text{cal}}, \text{NOEC}_{\text{pe}})}{\text{FA}_{\text{apa}}} \text{ if } \text{NOEC}_{\text{cal}} \neq 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{cr}} = 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{pe}} \neq 0 \\
 & \frac{\min(\text{NOEC}_{\text{cr}}, \text{NOEC}_{\text{pe}})}{\text{FA}_{\text{apa}}} \text{ if } \text{NOEC}_{\text{cal}} = 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{cr}} \neq 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{pe}} \neq 0 \\
 & \frac{\min(\text{NOEC}_{\text{cal}}, \text{NOEC}_{\text{cr}}, \text{NOEC}_{\text{pe}})}{\text{FA}_{\text{apa}}} \text{ if } \text{NOEC}_{\text{cal}} \neq 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{cr}} \neq 0 \wedge \text{NOEC}_{\text{pe}} \neq 0 \\
 & 0 \text{ otherwise}
 \end{aligned}$$

PNEC<sub>apa</sub> = 0.1

### De reținut că:

- algoritmul permite luarea în considerare a tuturor speciilor și categoriilor de animale, crescute și exploatate în sistem intensiv sau pe pășuni care sunt tratate concomitent cu un anumit produs a.u.v.;
- algoritmul permite luarea în considerare a unui anumit produs medicinal veterinar și a caracteristicilor de tratament (dozele zilnice ale ingredientului activ, durata tratamentului);
- algoritmul necesită calcul matricial, deoarece un produs medicinal veterinar poate fi administrat concomitent la mai multe specii și categorii de animale, crescute și exploatate în sistem intensiv sau pe pășuni;
- pentru creșterea animalelor în mod intensiv și pe pășuni sunt luate în considerare speciile și categoriile de animale menționate în ghid.
- speciile și categoriile de animale sunt elementele matriciale (speciile de animale se găsesc pe rând și categoriile de animale

pe coloane) utilizate pentru a exprima calculul matricial în soft.

### Concluzii

Softul este un instrument foarte util pentru specialiști, în evaluarea riscurilor de mediu. Pe baza acestui algoritm de calcul, a fost dezvoltat un software original, specializat, interactiv care permite determinarea rapidă și convenabilă a concentrațiilor predictibile fără efect, PNEC, pentru factorii de mediu: sol, apă, sedimente, necesar în evaluarea efectului asupra mediului al produselor a.u.v.

### Bibliografie

1. **Guide EMEA /CVMP/ERA/418282/2005-Rev1.**
2. [https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/How to Calculate Predicted No-Effect Concentration \(PNEC\).html](https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/How to Calculate Predicted No-Effect Concentration (PNEC).html)
3. **ECHA** – Guidance on information requirements and chemical safety assessment - Chapter R10. Characterisation of dose [concentration] – response for environment.
4. **ECHA** – Guidance on information requirements and chemical safety assessment - Chapter R16. Environmental Exposure Estimation.