

# ทำนายความเป็นพิษของสารเคมีโดยวิธีทางการคำนวณ

สุภา หารหนองบัว, พรทิพย์ บุญศรี และ วราภรณ์ จังจนสมบัติ  
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ จตุจักร กทม. 10900  
โทร 02-5625555 ต่อ 2140 e-mail fscisph@ku.ac.th

## ความสำคัญของการศึกษาความเป็นพิษของสารเคมี

สังคมยุคใหม่ในโลกปัจจุบันต้องเกี่ยวข้องกับสารเคมีตลอดเวลา เพราะสารเคมีเป็นองค์ประกอบพื้นฐานของสินค้าทุกประเภท และอุตสาหกรรมด้านเคมีก็เป็นส่วนสำคัญต่อการพัฒนาเศรษฐกิจของยุโรป แต่เมื่อมองในแง่ของกระบวนการผลิตสารเคมี พบว่ายังมีสิ่งที่ต้องคำนึงถึงมากมายทั้งเรื่องผลร้ายต่อสุขภาพมนุษย์และสิ่งแวดล้อม เราอาจพิจารณาจากจำนวนผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็ง หอบหืด มะเร็ง และโรคต่างๆ เพิ่มขึ้น ซึ่งมีข้อสงสัยว่าเป็นผลมาจากสารเคมีที่เราใช้กันอยู่ทุกวัน เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเพียงพอหรือบ่งชี้ถึงพิษภัยหรือรายละเอียดของสารนั้นๆ และผู้ผลิตยังละเลยการบ่งชี้ความอันตรายของสารเคมีของสารที่ใช้ในกระบวนการผลิต จึงจำเป็นต้องมีข้อมูลความปลอดภัยของสารเคมี หรือ สร้างความตระหนักในการใช้สารเคมี อันที่จริงแล้วเรารู้ข้อมูลต่าง ๆ ของสารเคมีที่ใช้น้อยมาก (จากข้อมูลที่มีในฐานข้อมูลโครงสร้างของสารเคมีทั่วโลกมีอยู่ประมาณสองล้านโครงสร้าง) คือประมาณ 99% ที่ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะบอกเกี่ยวกับผลกระทบ ประโยชน์ และการปฏิบัติตัวเพื่อให้เกิดความปลอดภัย ในภาคการผลิตซึ่งต้องใช้สารเคมีอยู่ จึงอาจขาดข้อมูลความเป็นพิษของสารเคมีในผลิตภัณฑ์ที่ใช้ แม้ว่าจะใช้เพียงปริมาณน้อย ๆ ก็ตาม ด้วยเหตุนี้ สหภาพยุโรป (EU) จึงได้มีการเสนอกฎหมายควบคุมการใช้สารเคมีใน ซึ่งก็คือ REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of CHemicals) เพื่อควบคุมการผลิตและการใช้สารเคมีโดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาคการผลิต ซึ่งในระยะแรกก็จะมีผลบังคับใช้เฉพาะใน EU ระเบียบ REACH นี้จะช่วยลดปริมาณการใช้สารที่ทดลองและค่าใช้จ่ายที่จะต้องเสียไปในการทำวิจัยพื้นฐาน

## ที่มาของระเบียบ REACH

เมื่อวันที่ 29 ตุลาคม พ.ศ. 2546 ได้มีการเสนอร่างระเบียบ REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of CHemicals) ต่อสหภาพยุโรป (EU) เพื่อที่จะจัดระบบการควบคุมการผลิตและการใช้สารเคมีใหม่และที่มีอยู่แล้ว และป้องกันอันตรายที่จะเกิดต่อร่างกายและสิ่งแวดล้อมเนื่องมาจากสารเคมี โดยวัตถุประสงค์หลักของ REACH ก็คือ การกำหนดให้ผู้ประกอบการเป็นผู้จัดหาข้อมูลการประเมินความเสี่ยงของสารเคมีแทนภาครัฐ ซึ่งจะช่วยให้การ

รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับสารเคมีเร็วขึ้น และเพียงพอสำหรับการจัดการสารเคมีในสหภาพยุโรปได้อย่างเหมาะสมและมีประสิทธิภาพ โดยที่มาของคำว่า REACH คือ

การจดทะเบียน (Registration): เป็นหน้าที่ของผู้ผลิตและผู้นำเข้าสารเคมีเพื่อจำหน่ายใน EU ปริมาณตั้งแต่ 1 ตัน/ปี/ราย จะต้องจดทะเบียนสารเคมียื่นข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติและความเป็นพิษของสารเคมีให้พิจารณา

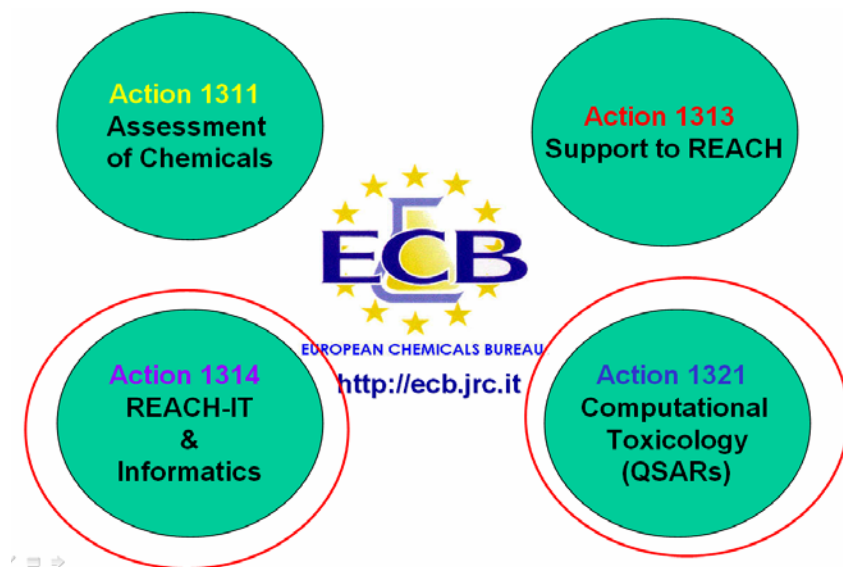
การประเมิน (Evaluation): กำหนดให้มีการตรวจประเมินเอกสาร (registration dossiers) ให้มีความถูกต้องและสมบูรณ์มากขึ้น โดยอาจมีการเสนอข้อมูลเพิ่มเติมได้หากจำเป็น โดยที่ประชุมจะพิจารณาข้อเสนอทั้งหมดที่ใช้ในการทดสอบเพื่อจำกัดปริมาณที่ใช้ในสัตว์ทดลองให้น้อยที่สุด โดย REACH สนับสนุนให้ใช้ข้อมูลร่วมกันจากผลการทดสอบในสัตว์ทดลองเป็นเกณฑ์ (data sharing) เพื่อลดค่าใช้จ่ายเวลาและสัตว์ทดลองจำนวนมาก และกำหนดให้ใช้ระเบียบวิธีอื่นที่สัมพันธ์กันได้

การอนุญาต (Authorisation): กำหนดให้มีการขออนุญาตก่อนการผลิตหรือนำเข้าสารที่ต้องระมัดระวังในการใช้และการสัมผัสเป็นอย่างมาก เช่น สารที่ก่อให้เกิดมะเร็ง การกลายพันธุ์ หรือปัญหาต่างๆ และ สารเคมีที่เกิดการสะสมในร่างกายและสิ่งแวดล้อม เป็นต้น ผู้ขออนุญาตต้องพิสูจน์ว่าสามารถผลิตหรือใช้สารนั้นตามวิธีและเงื่อนไขที่กำหนด เพื่อวัตถุประสงค์เฉพาะได้อย่างปลอดภัย

โดย ECB (European Chemical Bureau) ซึ่งเป็นหน่วยงานหนึ่งของ Joint Research Centre (JRC1) มีหน้าที่รับผิดชอบในการพัฒนาระเบียบวิธีการทดสอบทางวิทยาศาสตร์ เตรียมเครื่องมือและให้คำแนะนำทางด้านเทคนิคในการจัดตั้งองค์กรด้านต่างๆที่จำเป็น สำหรับการดำเนินการบังคับใช้ระเบียบ REACH โดย ECB ได้จัดเตรียม scientific และ technical เพื่อเป็นเครื่องมือสนับสนุนร่างกฎหมายของ EU ในการใช้สารเคมีอย่างปลอดภัย โดยหน้าที่หลักของ ECB พอสรุปได้ดังนี้

1. Assessment of Chemicals ทำการประเมินความเป็นพิษของสารใหม่และสารที่มีอยู่เดิม โดยทดสอบผลที่มีต่อร่างกายมนุษย์และสิ่งแวดล้อม โดยทำการ testing method จากนั้น classification and labelling สารเคมีที่ได้ สุดท้ายทำการแลกเปลี่ยนและเผยแพร่ข้อมูลด้านความเป็นพิษของสารต่อ EU
2. Support to REACH
3. REACH-IT & Informatics เป็นโครงการพัฒนาระบบเทคโนโลยีสารสนเทศเพื่อสนับสนุนการจัดการสารเคมีด้วยระเบียบ REACH ซึ่งใช้เก็บรวบรวมและประมวลข้อมูลสารเคมีต่างๆที่เกิดจากการดำเนินงานภายใต้ระเบียบ REACH ทำให้องค์กรเป็นศูนย์กลางการรับจดทะเบียน (Central Agency, CA)

4. Computational Toxicology (หรือ QSARs) เป็นการใช้ออฟฟเวอร์ประเมินความเป็นพิษและอันตรายโดยอาศัยโครงสร้างของสาร



ภาพที่ 1 แสดงแนวทางหลักของ ECB

#### แนวคิดเบื้องต้นในการจำแนกความเป็นพิษของสารเคมี (Basic Concepts)

Quantitative Structure-Activity Relationships (QSARs) เป็นการสร้างโมเดลทางทฤษฎีเพื่อใช้ในการทำนายคุณสมบัติทางกายภาพ ชีวภาพ และคุณสมบัติที่เกี่ยวกับสิ่งแวดล้อมของโมเลกุล บางครั้งเรียกว่า *in silico* หรือ Computational Toxicity ซึ่งเป็นโมเดลทางคณิตศาสตร์ เป็นการคำนวณเพื่อหาความสัมพันธ์ทางโครงสร้างทางเคมีของสารที่มีต่อคุณสมบัติทางกายภาพและชีวภาพ โดยใช้ข้อมูลจาก QSAR ร่วมกับข้อมูลจากการทดสอบชนิดอื่น เพื่อลดปริมาณการใช้สัตว์ทดลอง แต่ไม่ได้หมายความว่า QSAR จะถูกต้องเสมอไป ต้องใช้ข้อมูลจากระเบียบวิธีอื่นๆ หรือจากการทดลอง ถ้ามีมาประกอบกัน

ข้อกำหนดของ QSAR ภายใต้ระเบียบ REACH

1. ผลของ QSAR จะถูกยอมรับก็ต่อเมื่อ
  - โมเดลได้ถูก validate
  - ได้พิสูจน์โมเดลอย่างเหมาะสมและมีข้อเท็จจริงในการนำไปใช้ที่ยอมรับได้ เรียกว่า “fit for purpose” concept
2. ข้อมูล QSARs อาจช่วยสนับสนุนการจัดกลุ่มของสารเคมีออกเป็นประเภทและช่วยลดปริมาณสัตว์ที่ใช้ทดลอง
3. การทดสอบสารเคมีในสัตว์ทดลองก็จะถูกใช้เป็นมาตรการขั้นสุดท้าย

Van der Jagt และคณะ (2004) ได้สำรวจข้อมูลการใช้สัตว์ทดลองเปรียบเทียบกับการศึกษาทางทฤษฎีคือ QSAR หรือ read across พบว่าการนำเอาระเบียบวิธีการโมเดลโดยใช้

ทฤษฎีจะมีประสิทธิภาพในการช่วยรักษาชีวิตสัตว์ได้ถึง 1.3-1.9 ล้านตัว ในแง่ของจำนวนเงินที่ใช้ในการศึกษาก็เช่นกัน พบว่าจะช่วยเซพค่าใช้จ่ายที่จะต้องใช้จ่ายไปถึง 800-1130 ล้านดอลลาร์ (Pedersen และคณะ 2003) ดังนั้นระเบียบ REACH จึงได้ทำการเผยแพร่ข้อมูลและความสำคัญของวิธีการศึกษาแก่ผู้ประกอบการทั่วไป ให้ได้ตระหนักถึงประโยชน์ของการศึกษา

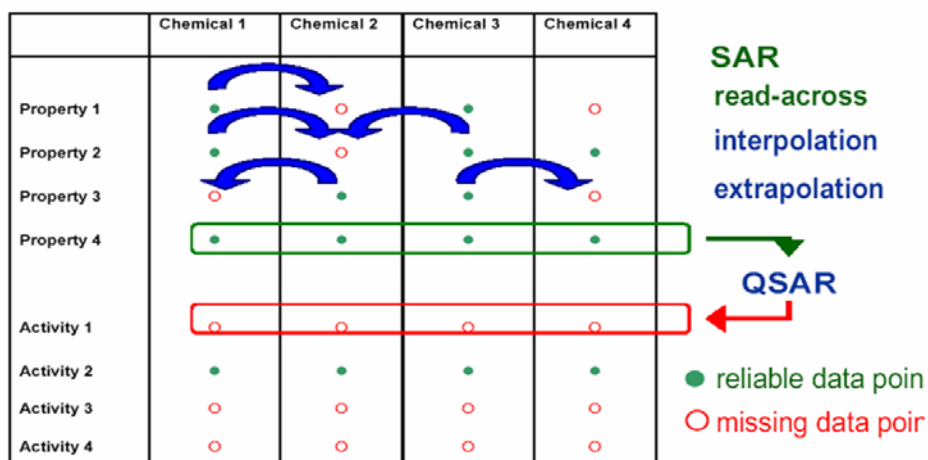
**Read-across (analogue) approach** เราสามารถใช้ข้อมูล endpoint ของสารเคมีตัวหนึ่ง เพื่อการทำนายที่ endpoint ของสารเคมีอื่นๆ ได้ ซึ่งใช้หลักการพิจารณาถึงความคล้ายคลึงกันในบางสมบัติ เป็นการศึกษาย่อยที่สุดและเป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพที่สุดที่จะช่วยลดปริมาณการใช้สัตว์ทดลอง ภายใต้ระเบียบ REACH

คณะกรรมการได้พิจารณาเครื่องมือที่ทำให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับสมบัติทางกายภาพของสารเคมี หลักการคือมันจะรวมเอาข้อมูลทางการทดลองและทำการจัดกลุ่มสารเคมีที่เกี่ยวข้องที่อยู่ใน family เดียวกัน เป็นกลุ่มๆ เพื่อใช้ทำนายสมบัติบางอย่างของสมาชิกอื่นๆ ในกรณีที่ว่าสารนั้นไม่มีข้อมูลเพียงพอ

**Chemical category** เป็นกลุ่มของสารเคมี ซึ่งมีคุณสมบัติทางกายภาพและความเป็นพิษที่คล้ายคลึงกันหรือมีโครงสร้างที่ใกล้เคียง ซึ่งความคล้ายคลึงทางโครงสร้างนี้อาจนำมาใช้ในการทำนายพารามิเตอร์อื่นๆได้ โดยการรวมกลุ่มของสารเข้าด้วยกันเป็น family ก็จะสามารถแชร์ข้อมูลของโครงสร้างที่คล้ายคลึงกันหรือคุณสมบัติทางเคมีต่างๆ นอกจากนั้นยังสามารถแชร์ข้อมูลทางด้านสิ่งแวดล้อมและคุณสมบัติความเป็นพิษด้วย

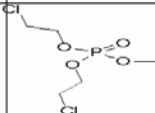
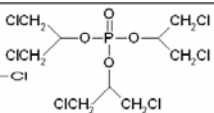
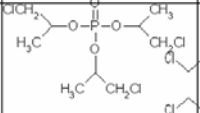
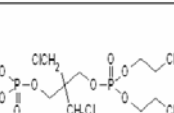
โดยหลักการนี้ ได้ถูกออกแบบบนพื้นฐานการพิจารณาทางวิทยาศาสตร์ ที่ประกอบด้วย SAR, QSAR และ read-across (เมื่อค่า endpoint หรือการจำแนกสำหรับสารเคมีที่ใช้ตัวหนึ่งก็จะถูกใช้เป็นค่าประมาณที่ดีค่าหนึ่งในสารอื่นที่สัมพันธ์กัน)

**The chemical category concept and supporting role of (Q)SARs**



ภาพที่ 2 แสดงแนวคิดในการใช้ QSAR และ read across

## Comparison phys-chem. Properties

Substance	TCEP	TCPP	TDCP	V6
Structural formula:				
Molecular formula:	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>4</sub> P	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>4</sub> P	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>6</sub> O <sub>4</sub> P	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>6</sub> O <sub>8</sub> P <sub>2</sub>
Molecular weight:	285.49	327.57	430.91	583
Melting point	<-70°C	<-20°C	<-20°C	FP < -50.5°C
Boiling point	320°C (decomp.)	Ca. 288°C (decomp.)	>200°C	252°C (decomp)
Vapor Pressure	1.14 x 10 <sup>-3</sup> Pa at 20°C	1.4 x 10 <sup>-3</sup> Pa	5.6 x 10 <sup>-6</sup> Pa at 25°C	2.75 x 10 <sup>-6</sup> Pa at 25°C
Water Solubility	7820 mg/l at 20°C	1080 mg/l	18.1 mg/l	232 mg/l
log Kow	1.78	2.68	3.69	2.83

ภาพที่ 3 แสดงสมบัติทาง physico-chemical properties ของสาร

## Read across for Carcinogenicity

Substance	TCEP	TCPP	TDCP	V6
Study:	2 y carc. Study in rat and mice	No study	rat, 2-y-carcinogenicity study	No study
Results:	Kidney tumours in two species and both sexes;		Renal cortical tumours, testicular interstitial cell tumours, hepatocellular adenomas and adrenal cortical adenomas	
Classification:	carc. Cat. 3 R40 agreed at TC C&L	Carc. Cat. 3 R40 proposed	Carc. Cat. 3 R40 agreed	

### Conclusion:

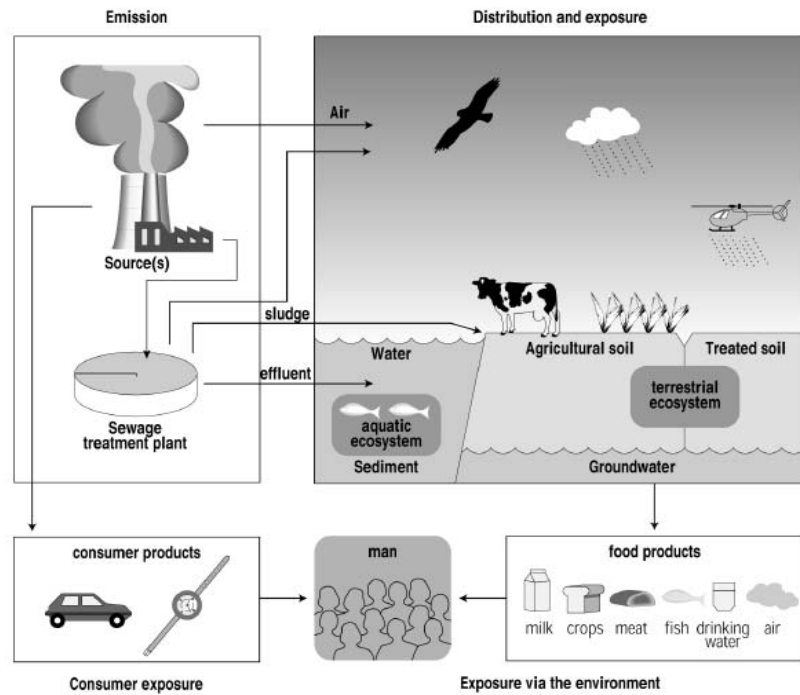
Read across to TCPP from TCEP and TDCP proposed. There are similarities in hydrolysis and one common metabolite. The NOAEL is taken from the study with TDCP. No read across for V6 as it is an alkyl bridged bis-phosphate ester which makes it probably a bulkier and less bioavailable molecule. (There were proposals from MS to consider V6 as two molecules of TCEP and to take over the same classification).

ภาพที่ 4 การใช้ประโยชน์ของ Read across เพื่อช่วยทำนายสมบัติทางโครงสร้างของสารรวมทั้งการทำนาย Classification ของสารในการเป็นสารก่อมะเร็ง

### ผลกระทบของระเบียบ REACH ต่อประเทศไทย

เนื่องจากการค้าขายในโลกปัจจุบันเป็นแบบการค้าเสรี ดังนั้นจึงเป็นสิ่งสำคัญที่เราจะต้องติดตามข้อมูลและปรับปรุงคุณภาพของสินค้าของตนให้เทียบเท่าหรือสอดคล้องกับกฎระเบียบ

ข้อบังคับเสมอ เพื่อให้สามารถขายสินค้าได้ เพราะการที่สหภาพยุโรปกำลังจะประกาศใช้ระเบียบ REACH แทนกฎหมายควบคุมสารเคมีที่มีอยู่เดิม ย่อมส่งผลกระทบต่อสินค้าไทยที่จะส่งออกไปยังตลาดยุโรป จึงจำเป็นสำหรับภาครัฐและเอกชนที่จะต้องเตรียมรับมือผลกระทบที่จะตามมาจากการประกาศใช้เป็นกฎหมาย



ดังนั้น ประเทศไทยจึงควรที่จะต้องเตรียมความรู้เพื่อการใช้สารเคมีที่ถูกต้อง และเข้าใจผลของการใช้สารเคมี แม้กระทั่งการนำเอนาโนเทคโนโลยีซึ่งใช้สารที่มีขนาดเล็ก ในปริมาณน้อย ๆ ก็อาจมีผลต่อชีวิตและสิ่งแวดล้อมได้ ปัจจุบันนักวิจัยจึงได้เริ่มต้นความสนใจใน Computational Nanotoxicity กันแล้ว