

T-2

Métodos *in silico* y enfoques *Safe and Sustainable by Design* para alternativas biocidas más seguras y sostenibles

Arantxa Ballesteros Rianza

Responsable de la Unidad de Seguridad de Procesos y Productos, (Centro Tecnológico ITENE)

Los biocidas constituyen un conjunto diverso de sustancias químicas utilizadas con el propósito de “destruir, disuadir, neutralizar, impedir la acción o ejercer un control sobre cualquier organismo nocivo, mediante medios distintos a la acción física o mecánica”¹. Estos biocidas se componen de una sustancia activa (o mezcla de ellas) que es la que otorga el efecto.

Durante su aplicación, los productos biocidas pueden ser arrastrados a lugares no deseados, como a los suelos y aguas superficiales, representando una amenaza para el ecosistema terrestre y acuático. Por ejemplo, en la fase de vida útil, cuando se liberan a los diferentes compartimentos medioambientales (suelo, aguas superficiales, aguas subterráneas y aire, dependiendo del uso del biocida), las sustancias activas experimentan una serie de reacciones de degradación que generan metabolitos, productos de transformación o reacción, cuyos efectos tóxicos en ocasiones difieren significativamente de los compuestos de origen, pudiendo ser aún más nocivos. Así pues, al entrar en las diferentes matrices ambientales, debido a su uso y aplicación a través de fuentes tanto puntuales como no puntuales, los biocidas pueden representar una amenaza para organismos no deseados, con importancia ecológica y comercial, generando impactos a largo plazo en los ecosistemas y la salud humana^{2,3}.

Además, existe otra problemática crucial relacionada con los biocidas que se asocia, generalmente, a un uso poco controlado, que es la aparición de tolerancia y resistencia de ciertas bacterias a antibióticos y biocidas, consecuencia de cambios espontáneos en su ADN o por transferencia genética con otra bacteria. Esto ocurre cuando bacterias con genes resistentes a antibióticos sobreviven, mientras que el resto mueren, lo que puede derivar en la supervivencia selectiva de las cepas resistentes⁴.

Considerando el impacto generado por las sustancias activas empleadas en productos biocidas, así como el de los metabolitos, productos de degradación y transformación liberados al ambiente en las etapas de vida de aplicación y uso, se requieren nuevas herramientas que permitan identificar y sustituir biocidas de relevancia ecotoxicológica desde una perspectiva de análisis de ciclo de vida. El uso sostenible de los biocidas es, por tanto,

crucial, y se debe comprender a fondo las consecuencias a corto y largo plazo sobre los ecosistemas.

Pero aparte de las preocupaciones medioambientales, la aprobación de sustancias activas también se encuentra en el punto de mira debido a los peligros asociados con la salud humana. Las sustancias activas deben someterse a un proceso exhaustivo de evaluación, existiendo varios criterios de exclusión para su aprobación: efectos relacionados con la carcinogenicidad, mutagenicidad, toxicidad reproductiva, alteración endocrina, así como la persistencia y potencial de bioacumulación. El objetivo de esta exigencia regulatoria persigue proteger al máximo la seguridad tanto ambiental como humana y garantizar que las sustancias potencialmente peligrosas se supriman progresivamente y se sustituyan por alternativas más seguras y sostenibles.

Por otro lado, la existencia de plazos extremadamente largos e impredecibles para obtener autorizaciones y aprobaciones se ha identificado como un desincentivo significativo en el ámbito de las sustancias activas y de los biocidas en general. Los retrasos en el programa de revisión de sustancias activas, junto con cambios en pautas y objetivos regulatorios, prolongan y encarecen los procesos. La velocidad con la que evolucionan las oportunidades de mercado supera la duración necesaria para completar los procedimientos de aprobación y autorización. Este escenario dificulta especialmente el lanzamiento de productos innovadores, que pueden quedar inmovilizados en el mercado durante años mientras se cumplen todos los requisitos legales para su comercialización. A ello, además, se suma la problemática asociada a los elevados costes de los procesos de autorización.

Dentro del Reglamento de productos biocidas, BPR, se establece el uso de métodos alternativos que no emplean animales (-NTM-, *Non Testing Methods*), que se ha posicionado en los últimos años como una de las alternativas más prometedoras para identificar, entre otros, los llamados metabolitos de relevancia ecotoxicológica, facilitando al mismo tiempo el registro de sustancias biocidas en el marco de la BPR y la reducción de los ensayos con animales. Este tipo de métodos, también conocidos como métodos *in silico*, representan

un enfoque alternativo, rápido y fiable a los métodos *in vivo* e *in vitro*. Incluyen, entre otros, “*Read-across*” (herramientas automatizadas para rellenar lagunas de datos o para la búsqueda de análogos), modelos de relaciones (cuantitativas) estructura-actividad ((Q) SAR) (por ejemplo, basados en estadísticas) y “sistemas expertos” (construidos a partir del conocimiento de expertos, incluida la información sobre el modo de acción). La idea principal que subyace a estos enfoques es el llamado “principio de similitud”: compuestos estructuralmente similares deberían tener actividades biológicas similares. Basándose en este principio, las propiedades y efectos de una sustancia química diana pueden estimarse por comparación con moléculas similares con datos experimentales conocidos.

Bajo esta premisa, en 2016, la Comisión Europea aprobó el proyecto LIFE-COMBASE⁵ con el objetivo de fomentar el uso sostenible de biocidas mediante el análisis de los riesgos generales para el medio ambiente y la salud humana, promoviendo la evaluación del peligro químico mediante métodos alternativos, incluyendo enfoques *in silico*. La introducción de enfoques innovadores, como el “*Read-across*” y relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR), facilita la gestión eficiente del riesgo, eliminando la necesidad de pruebas innecesarias en animales y reduciendo el tiempo requerido^{6,7}. Los modelos desarrollados permitieron promover el uso sostenible de sustancias activas biocidas, mediante la predicción de los efectos ecotoxicológicos de sus potenciales metabolitos según la matriz ambiental, permitiendo además de esta forma la sustitución de sustancias activas de riesgo desde el diseño. A nivel nacional también se ha investigado sobre la aplicación de métodos *in silico* relacionados con el control de plagas y patógenos, con el objetivo de identificar sustancias de origen natural y predecir su actividad antibacteriana para poder ser posteriormente incorporadas en fórmulas de pienso animal para reducir la cantidad de antibióticos necesaria a emplear, trabajo realizado en el marco de diferentes proyectos: IVACE FEDER OVITECH (IMIDICA/2019/21), CDTI Agrovet (IDI-20190019), e IVACE FEDER Dualfeed (IMIDICA/2020/7).

Otra aplicación de los métodos *in silico* se ha investigado para su implementación en el sector de las pinturas, buscando la identificación de sustancias activas de origen natural de interés para el control de enfermedades nosocomiales e infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS). Ejemplos de ellos son CDTI Paintfection (IDI-20210529) y AVI PAINT4IRAS (INNCAD/2022/47).

Adicionalmente a las acciones consideradas dentro del marco regulatorio aplicable a los productos biocidas, el Reglamento (UE) n° 528/2012 (BPR), la Comisión Europea también ha establecido consideraciones específicas en el contexto de la “Estrategia de Productos Químicos para la Sostenibilidad”⁸, de entre los cuales

uno de sus principales objetivos es fomentar que la industria encuentre nuevas soluciones sostenibles para los productos químicos. En este sentido, se establece la evaluación de la capacidad del Reglamento de Biocidas (BPR) para respaldar de manera efectiva la innovación en el sector, lo que permitiría abordar los nuevos desafíos que enfrenta la industria de biocidas y lograr los objetivos de sostenibilidad establecidos por la Unión Europea. En este contexto, los enfoques de seguridad y sostenibilidad desde el diseño (Safe- and Sustainable-by-Design)⁹ constituyen una metodología clave cuya implementación, como se establece no solo en la CSS sino también en el Pacto Verde Europeo, permite la identificación y desarrollo de productos con actividad biocida más seguros y sostenibles.

En este marco más amplio, se está trabajando a nivel europeo en la investigación de diferentes materiales (materiales avanzados, materiales biobasados, etc.), aunando las ventajas que tanto las metodologías *in silico* como los enfoques de diseño seguro (SSbD) ofrecen como herramienta en el proceso de innovación y desarrollo de soluciones antibacterianas enfocadas a sectores como cosmética o *packaging* (SUNSHINE H2020, GA No 952924; SUSAN HE, GA No 101057988; o BIO-SUSHY, HE GA No 101091464).

REFERENCIAS

1. EU, 2012. Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 Concerning the Making Available on the Market and use of Biocidal Products. ISSN 1977 677p. 2985.
2. Coors A, Vollmar P, Heim J, Sacher F, Kehrler A. 2018. Environmental risk assessment of biocidal products: identification of relevant components and reliability of a component-based mixture assessment. *Environ. Sci. Eur.* 2018; 30(1):1–15.
3. Flemming H-C, Murthy PS, Venkatesan R, Cooksey K. Marine and Industrial Biofouling. 2009. vol. 333. Springer.
4. SCENHIR, Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides. Section 3.3, Production, use and fate of biocides, p.19.
5. COMBASE, 2016. COMBASE. <https://webgate.ec.europa.eu/life/publicWebsite/project/LIFE15-ENV-ES-000416/computational-tool-for-the-assessment-and-substitution-of-biocidal-active-substances-of-ecotoxicological-concern>.
6. Liu R, Madore M, Glover KP, Feasel MG, Wallqvist A. Assessing deep and shallow learning methods for quantitative prediction of acute chemical toxicity. *Toxicol. Sci.* 2018; 164 (2): 512–26.
7. Miller TH, Gallidabino MD, Macrae JI, Hogstrand C, Bury NR, Barron LP, Snape JR, Owen SF. Machine learning for environmental toxicology: a call for integration and innovation. *Environ. Sci. Technol.* 2018; 52 (22), 12953-5.
8. EC (2020b) European Commission—chemicals strategy for sustainability: towards a toxic-free environment. COM(2020b) 667 final. <http://ec.europa.eu>.
9. EU (2022) Commission Recommendation (EU) 2022/2510 of 8 December 2022 establishing a European assessment framework for “safe and sustainable by design” chemicals and materials. <http://data.europa.eu/eli/reco/2022/2510/oj>.