

# Pojavljanje farmakološko aktivnih snovi v odpadnih vodah

Anita Klančar

Jurij Trontelj, Robert Roškar, Albin Kristl, Maja Zupančič Justin

Posvet kemijska varnost za vse: ZDRAVILA V ODPADKIH  
- NEVARNE KEMIKALE V OKOLJU, oktober 2015



# Pregled predstavitve

- Uvod
  - Vstop ZU v okolje
  - Problematika ZU v okolju
- Določanje prisotnosti ZU
- Ekotoksikologija
- Zaključek

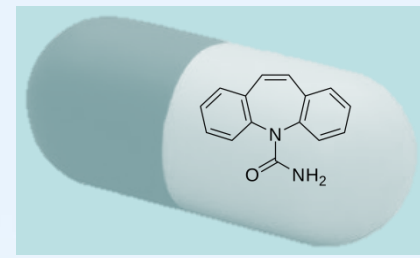


# Pojavljanje ZU v okolju

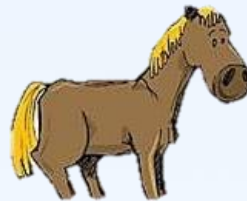
- **interes** raziskovanja prisotnosti, odstranjevanja in strupenosti takšnih analitov narasel
- napredna tehnologija omogoča opazovati **večje število** obravnavanih **analitov**, nižje meje zaznavnosti in meje določanja
- zanesljivo določimo zelo **nizke koncentracije** v nanogramskem območju



# Vstop ZU v okolje



- človek
- živali
- industrija

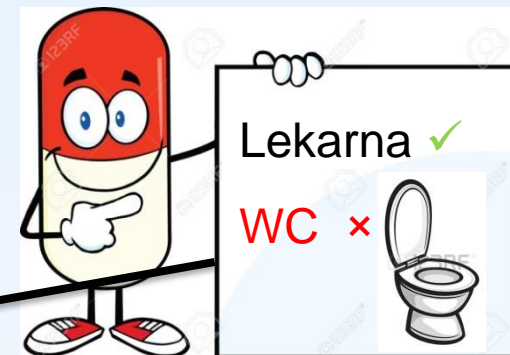




Industrija

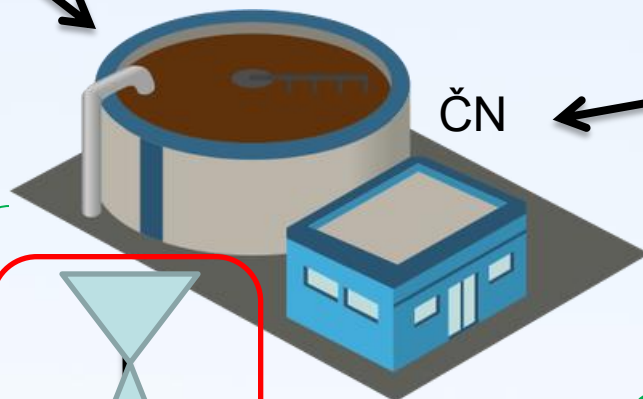


➔ Preostanek zdravil



ČN

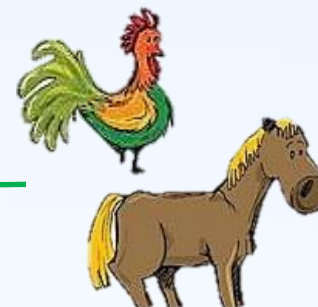
Uporaba aktivnega blata za gnojenje



Podzemne vode

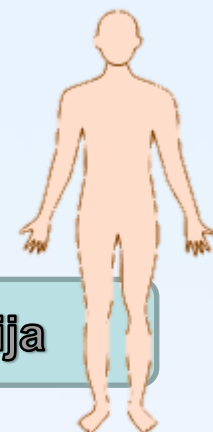
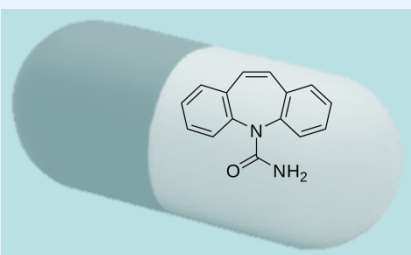
Površinske vode

Pitna voda



Uporaba ZU v veterini in vzreji živali





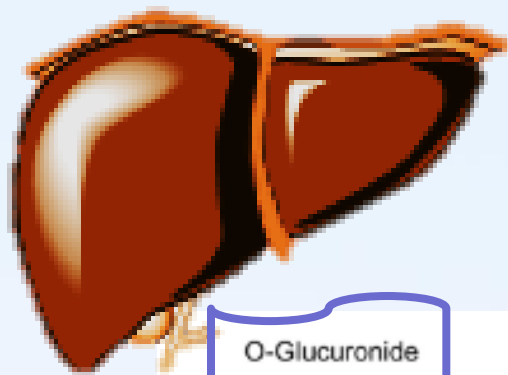
Distribucija

Sproščanje

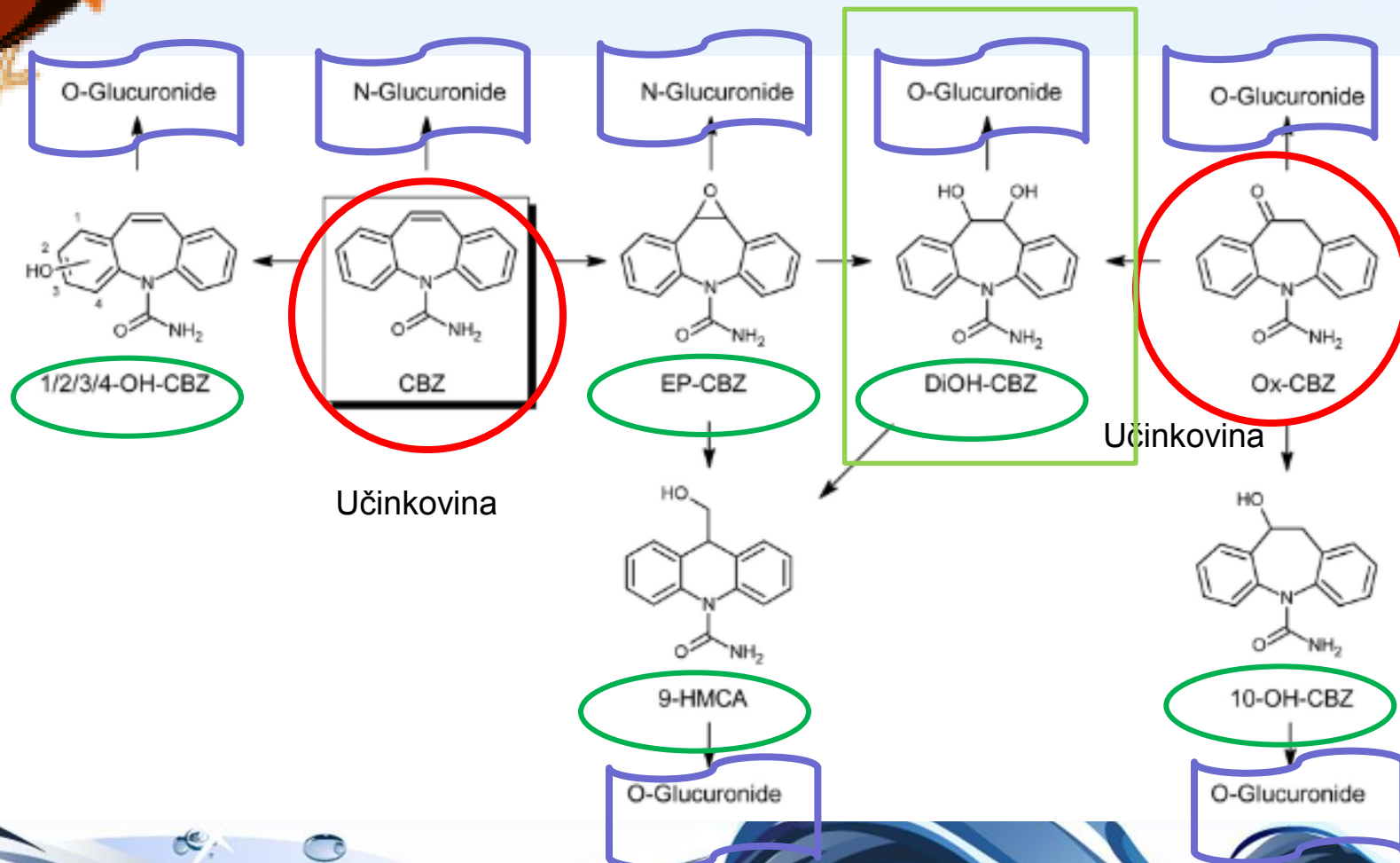
Absorpcija

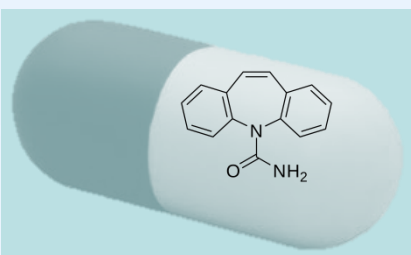
Metabolizem

Eliminacija



# Metabolizem





Distribucija

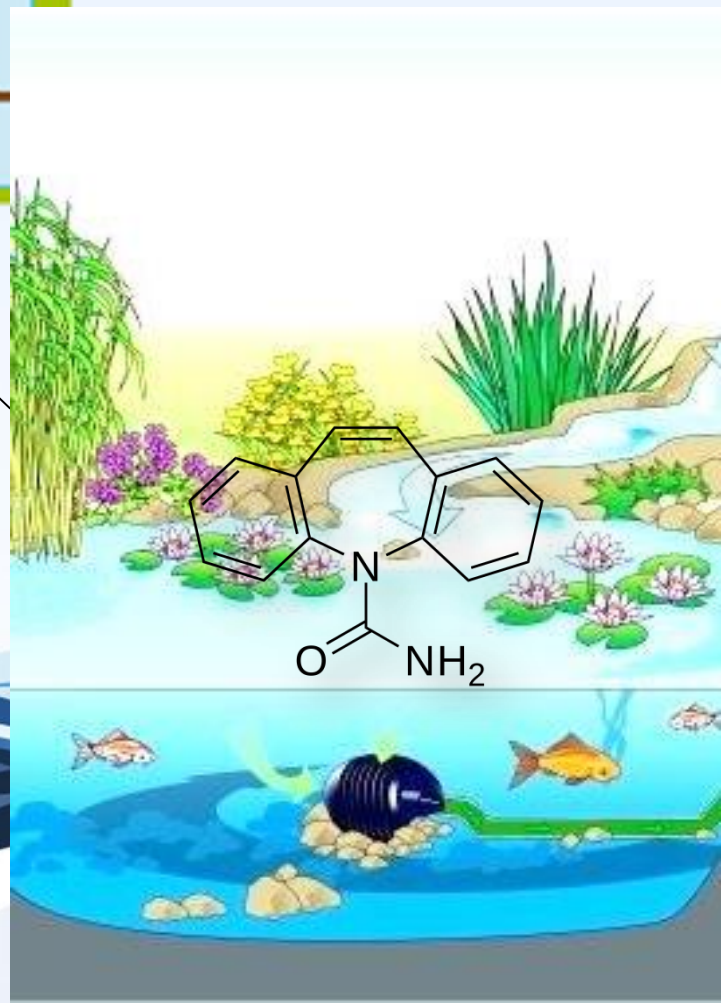
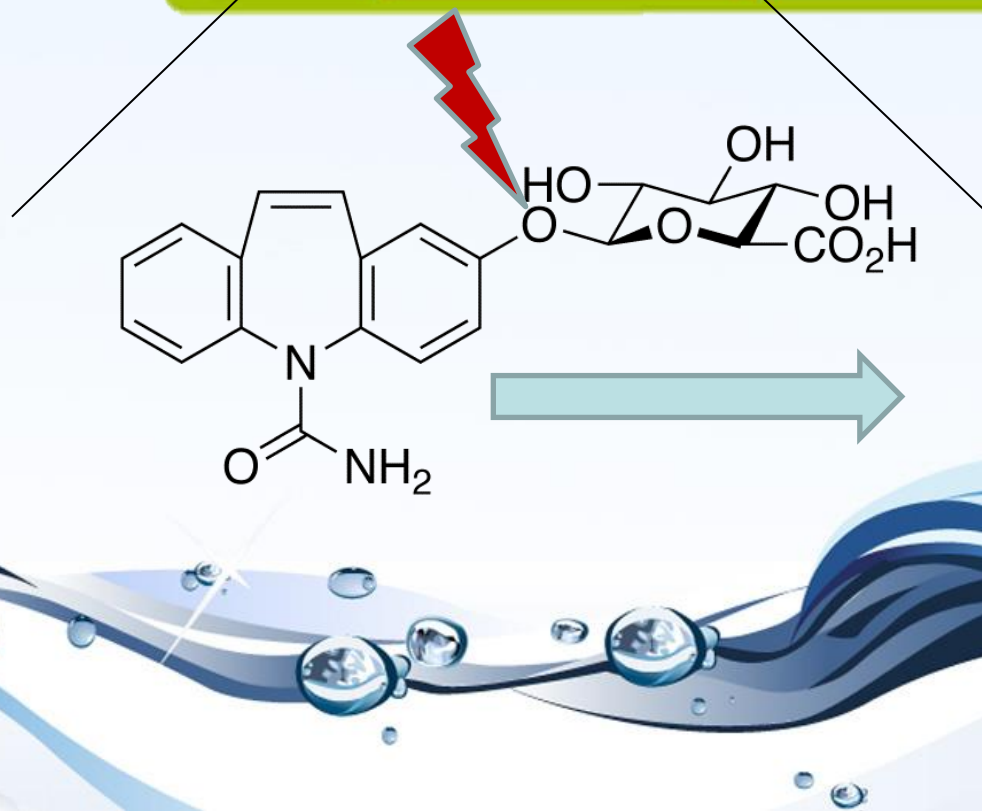
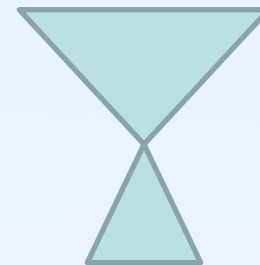
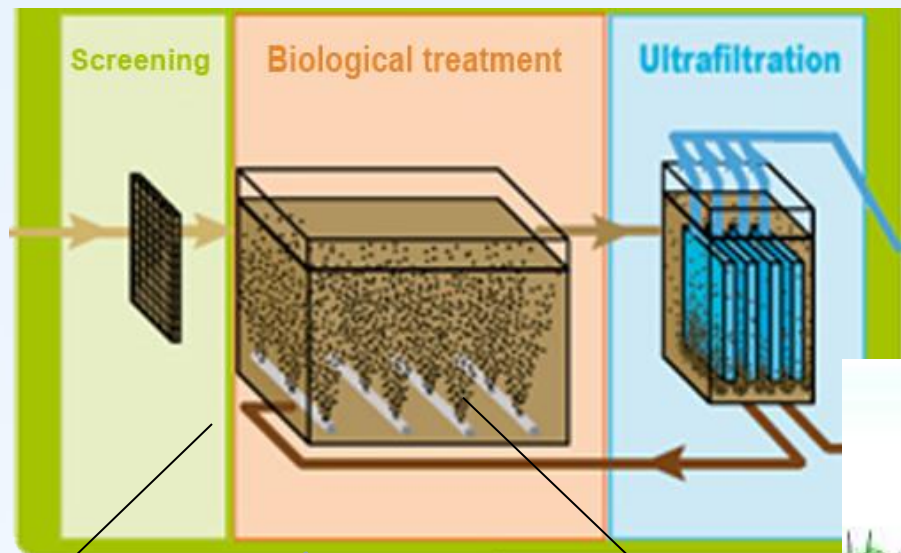
Metabolizam

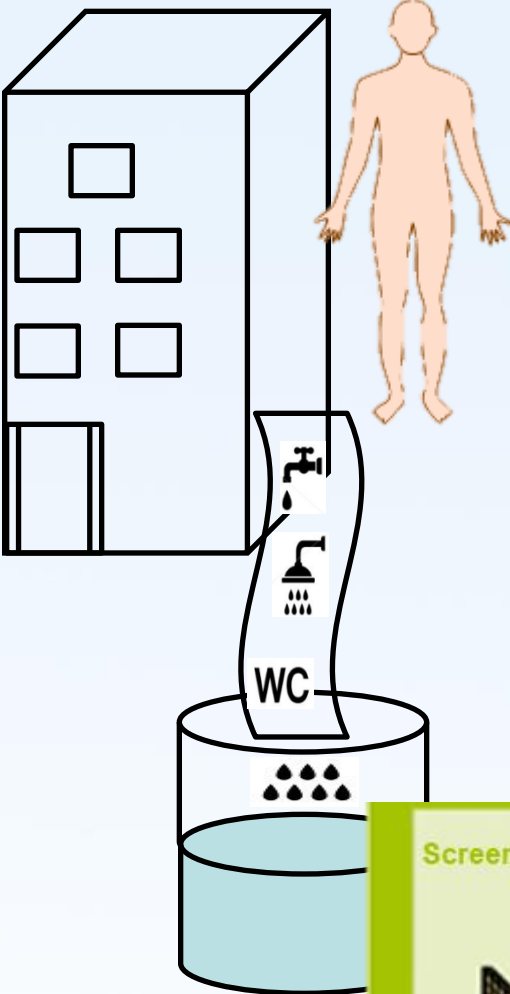
Sprošćanje

Absorpcija

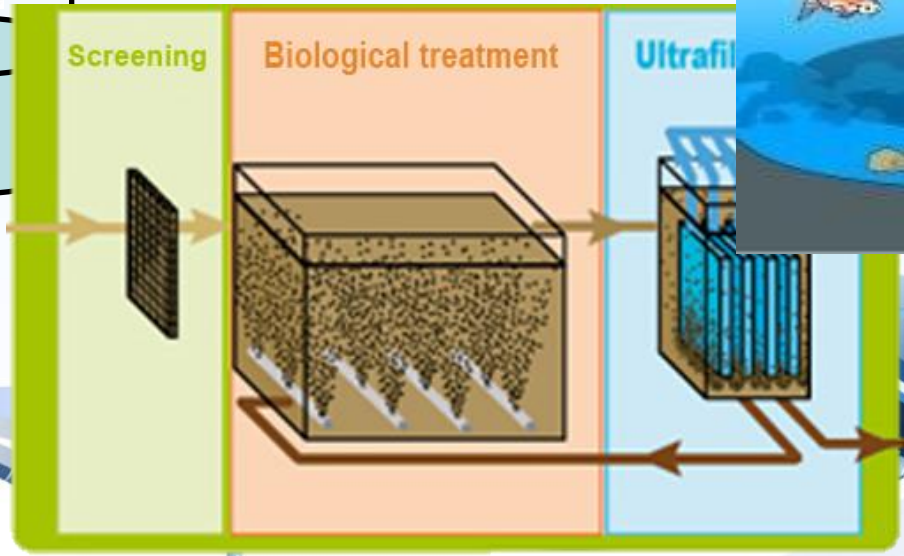
Eliminacija







čistilna naprava



odpadna voda

# Farmakološke skupine ZU v okolju

- Antibiotiki
  - Analgetiki
  - Antidepresivi
  - Antiepileptiki
  - Estrogeni
  - Beta blokerji
  - Antilipidemiki
  - Citostatiki
- 
- Prepovedane droge (THC, kokain)



# Določanje prisotnosti ZU v okolju

- pripraviti izbor najpogostejše določenih učinkovin, ki bi potencialno lahko predstavljale grožnjo okolju
- razviti občutljivo analitsko metodo za določanje analitov v odpadnih vodah
- določiti koncentracije posameznih analitov v vodnih vzorcih

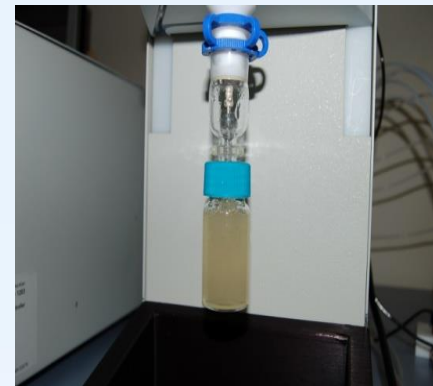




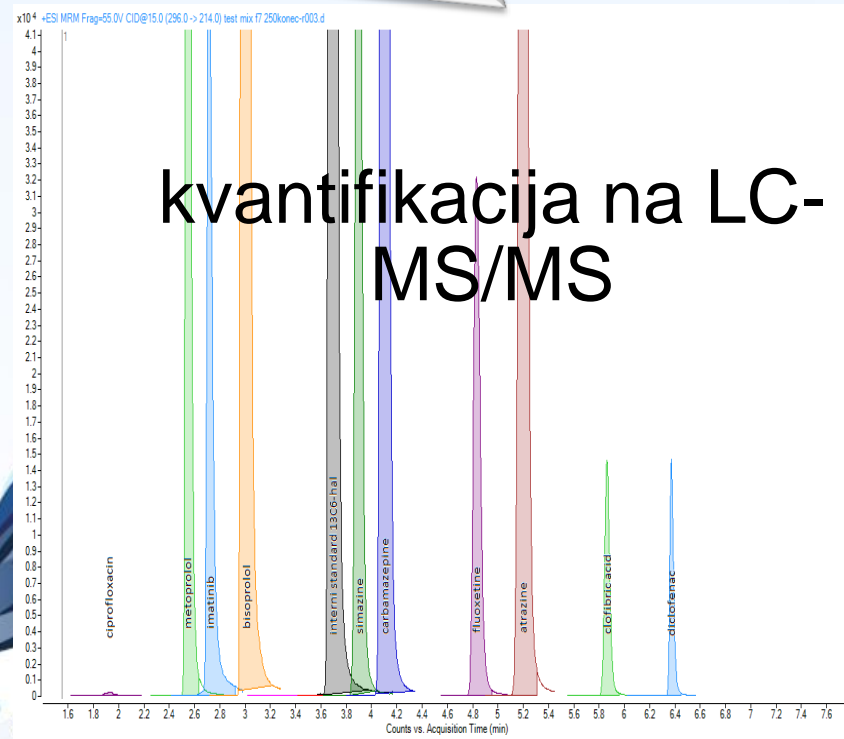
odvzem vzorca



elucija

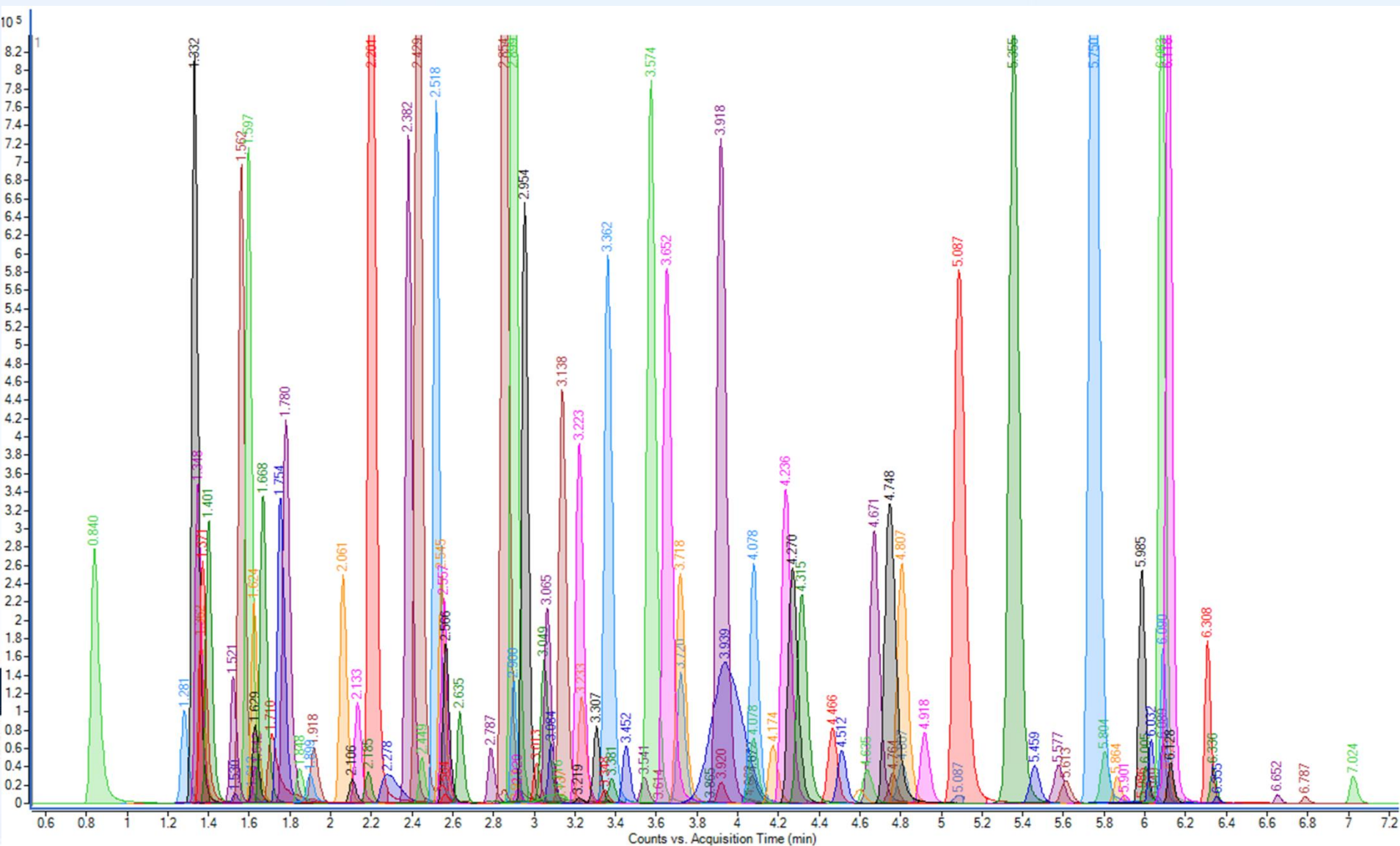


kvantifikacija na LC-  
MS/MS

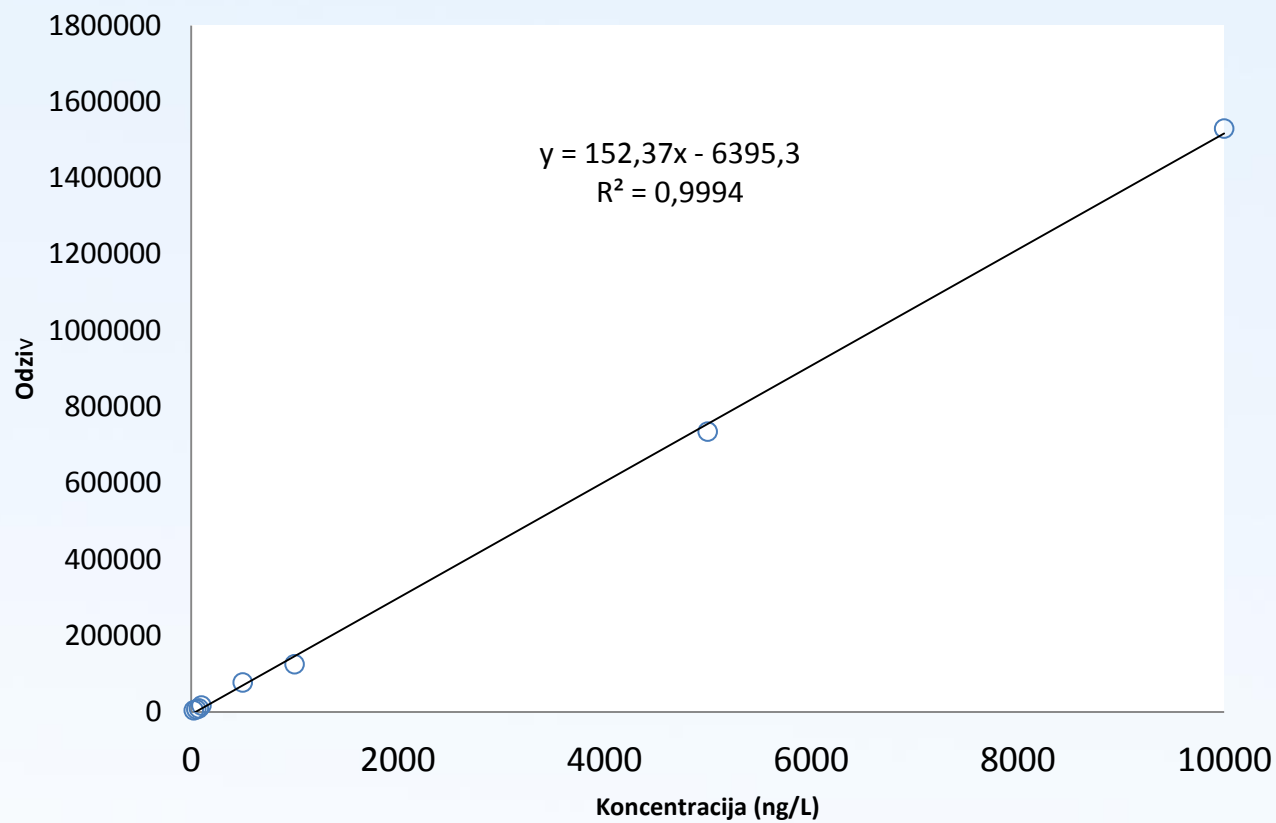


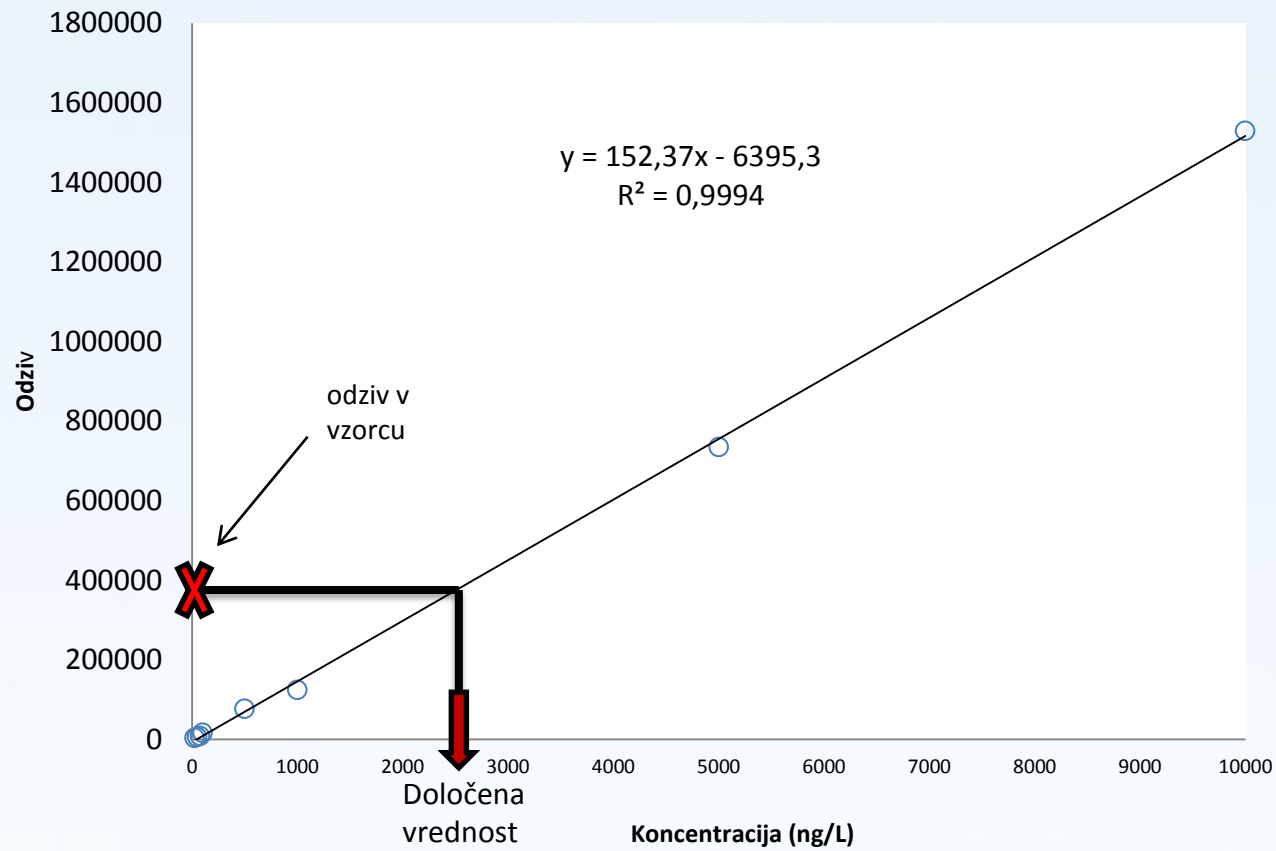


# Kvantifikacija na LC-MS/MS



[illegible]





# Ostale pogosto prisotne ZU v odpadnih vodah

<b>Analgetiki</b>	naproksen
	propifenazon
<b>Antibiotiki</b>	azitromicin
	ofloksacin
<b>Vpliv na centralni živčni sistem</b>	escitalopram
	venlafaksin
	lamotrigin
	karbamazepin
	kvetiapin
<b>Vpliv na srčno-žilni sistem</b>	irbesartan
	enalaprilat
	primidon
	rosuvastatin
	furosemid
	propranolol
	bisoprolol
	sumatriptan
<b>Antimigreniki</b>	pantoprazol
	ranitidin
<b>Vpli na izločanje želodčne kisline</b>	
<b>Antimikotiki</b>	ketokonazol



# Ekotoksikologija

- **Ekotoksikologija** je veda, ki preučuje toksične (škodljive) učinke kemijskih snovi na okolje. Toksične učinke opredeli na ravni organizmov in jih združi v populacije.
- Za širše razumevanje vpliva onesnažil na okolje je potrebna interdisciplinarnost, zato se vključuje tudi sorodne vede kot so **ekologija**, **kemija**, **farmacija** in **druge**.
- Toksikološke raziskave v grobem razdelimo na akutne in kronične.
  - testi strupenosti na vodnih organizmih
- **Strupenost (toksičnost)** je pomembna okolju nevarna lastnost kemijskih snovi, ki je odvisna od **koncentracije snovi** in **časa izpostavljenosti**.
- **Ekološka ocena tveganje** (*ang. ERA - Ecological risk assessment*) se primarno osredotoča na učinke, ki jih izzove kemikalija v okolju.



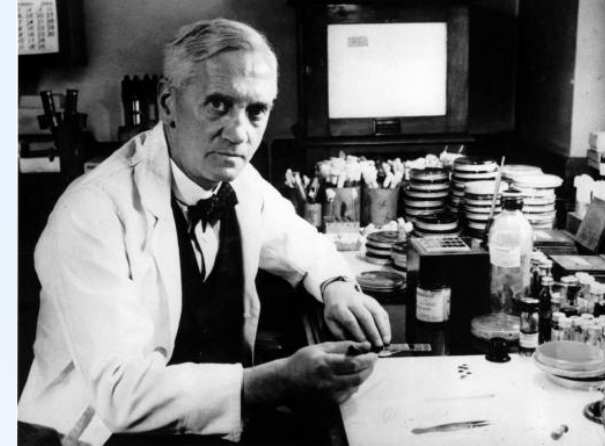
# Negativni vpliv ZU na ne-tarčne organizme

- Analiti v okolju se večinoma pojavljajo v nizkih koncentracija (v sledovih) → znanstveniki predpostavljajo **nizko stopnjo akutnega tveganja**.
- Veliko **večje tveganje se pojavi ob kronični izpostavljenosti**. Vodni in drugi organizmi so izpostavljeni nizkim koncentracijam učinkovin **skozi celoten življenjski cikel**, kar lahko vpliva predvsem na **reproduktivnost ter razvojne in druge nepravilnosti**.
- Pri oceni tveganja je potrebno upoštevati posamezne farmakološke lastnosti ZU. Substance, ki delujejo nespecifično na organizem, bodo v okolju predstavljale manjše tveganje v primerjavi s substancami, ki delujejo specifično in vplivajo na točno določene fiziološke procese.



# Antibiotiki

- So med **najpogostejše predpisovanimi učinkovinami** v humani in veterinarski medicini ter se pogosto uporabljajo kot promotorji rasti pri vzreji živali.
- Ob stalni izpostavljenosti nizkim koncentracijam antibiotikov lahko izpostavljeni organizmi **razvijejo rezistenco oziroma odpornost na njihovo delovanje, kar ogroža učinkovitost protimikrobnih učinkovin.**
- Dodatno:
  - Zavira rast zelenih alg (*Slenastrum capricornutum*)
  - Vpliv na preživetje in reprodukcijo (*V. Fisheri*, *D. magna*)



Alexander Fleming; penicilin 1928

Uporaba aktivnega  
blata za gnojenje

# Hormoni



- Zelo aktivne substance, ki delujejo že v zelo nizkih koncentracijah (1 ng/L).
- Najbolj pogosto so predpisovani estrogeni kot oralni kontraceptivi.
- Kronična izpostavljenost vodnih organizmov steroidom lahko izzove sintezo specifično ženskega hormona vitelogina tudi pri moškem spolu, kar posledično vpliva na motnje v reprodukciji, razvoj neznačilnih sekundarnih spolnih znakov in sintezo estrogenskih receptorjev.

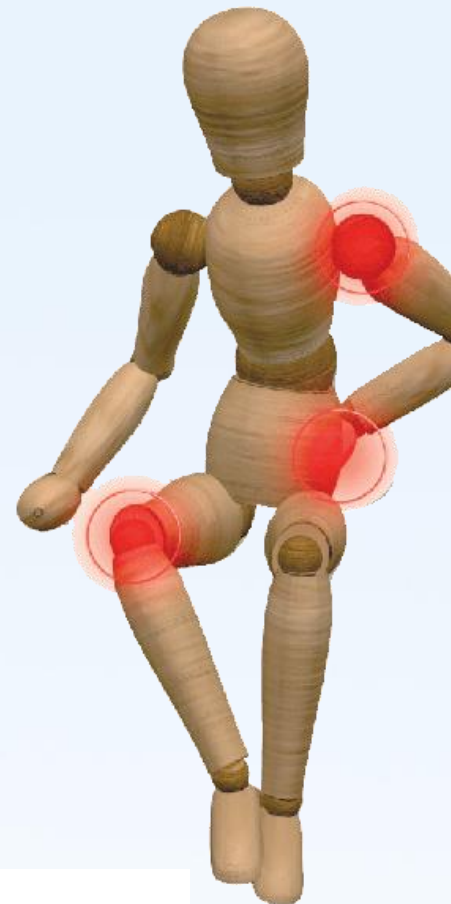
Splošno prisotnost estrogenov v okolju vpliva na razmerje med spoloma, zmanjšano sposobnost reprodukcije ter izginjanje moških osebkov.





# Analgetiki

- Pogosto predpisovane učinkovine, hkrati pa so tudi na OTC listi zdravil.
  - diklofenak, ibuprofen, paracetamol, acetil salicilna kislina
- Pri ribah (šarenka, potočna postrv) citološke spremembe v jetrih, ledvicah in škrgah po 28 dneh.



Dodatno: Pogin jastrebov v Indiji in Pakistanu (nekroza ledvic)

## 26 ZDRAVILO, KI IZTREBLJA JASTREBE

sobotna priloga  
13. decembra 2014

Znanstveniki so ugotovili, da je vzrok za pogin jastrebov v Indiji, Pakistanu in Bangladešu učinkovina diklofenak v veterinarskih zdravilih, ki so jo vsebovala trupla goveda, s katerimi so se hranili. Diklofenak, ki so ga Indija, Pakistan, Nepal in Bangladež prepovedali, sta lani odobrili Italija in Španija. Se iz napak nismo ničesar naučili?



# ZU, ki delujejo na CŽS



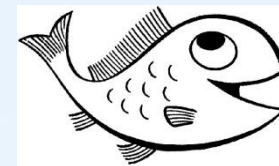
- antidepresivi, antiepileptiki
  - karbamazepin, venlaflaksin, fluoxetin, sertralin in njihovi metaboliti
- odstranjevanje v čistilnih napravah je zelo slabo (obstočnost)
- Vpliv na vedenjske navade rib, predvsem so manj odzivne na nevarnost in tako postanejo lažji plen plenivcem.
- Strukturne spremembe v jetrih, ledvicah in škrghah.
- Mešanica venlaflaksina, fluoksetina in karbamazepina je v ribah povzročila izražanje gena z avtizmom podobnimi lastnostmi.



razvoj rezistence na  
antibiotike



antidepresivi (fluoksetin)  
-bioakumulacija  
-vpliv na vedenje rib



**Toksični vplivi  
na okolje**

antiepileptiki  
-bioakumulacija  
-vpliv na vedenje rib

citostatiki – vpliv na DNK

beta blokerji – vpliv na beta  
receptorje pri ribah

estrogeni – hormonski motilci  
(sinteza vitelogina pri  
moškem spolu rib) –vpliv na  
reprodukcijo

pomanjkanje študij kronične toksičnosti  
(izpostavljenosti kompleksni mešanici učinkovin, ki  
lahko delujejo aditivno)

# Zaključek

- največ študij izvedenih na antiepileptikih, antidepresivih in antibiotikih
- koncentracije učinkovin in njihovih metabolitov so največkrat v nanogramskem območju (ng/L) z izjemami, ki lahko dosežejo tudi koncentracije v mikrogramske območju ( $\mu\text{g/L}$ )
- koncentracije izmerjene v odpadnih vodah so običano višje od koncentracije v površinskih in podtalnih vodah



# Hvala za pozornost!

This work was supported by the  
LIFE+ project:  
LIFE13 ENV/SI/466  
LIFE PharmDegrade.  
<http://lifepharmdegrade.arhel.si>

Kontakt:

[anita.klancar@ffa.uni-lj.si](mailto:anita.klancar@ffa.uni-lj.si)  
[robert.roskar@ffa.uni-lj.si](mailto:robert.roskar@ffa.uni-lj.si)  
[jurij.trontelj@ffa.uni-lj.si](mailto:jurij.trontelj@ffa.uni-lj.si)

