

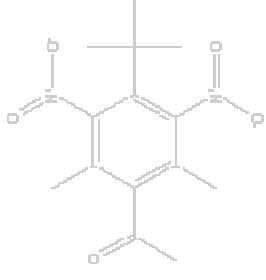
Farmaceutika a látky z
kosmetických produktů jako
polutanty ve vodních
ekosystémech

PPCP = pharmaceuticals and
personal care products

PPCP

- Tisíce různých chemických látek.
- Mnoho z nich má vysokou biologickou aktivitu
- Dvě skupiny farmak, kterým byla věnována největší pozornost jsou antibiotika (možný vývoj rezistence u patogenů) a steroidní hormony (překryv s ED).
- Pro množství ostatních skupin farmak se ví velmi málo o jejich potenciálu negativního působení
- neexistují limity pro PPCPs ve vodním prostředí
- regulované polutanty představují jen velmi malou frakci z velkého množství chemických stresorů, kterým jsou vodní organismy běžně a kontinuálně vystaveny

Co jsou PPCPs jako environmentální polutanty?



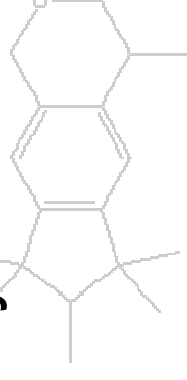
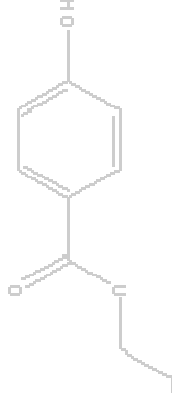
humánní a veterinární léčiva

diagnostické látky (e.g., kontrastní látky pro vyšetření)

bioaktivní potravinové doplňky

chemikálie z přípravků osobní spotřeby jako voňavky (e.g., musky) a látky do opalovacích krémů (e.g., 4-methylbenzylidene camphor; octocrylene);

plnidla, “inertní” ingredience používané ve výrobě PPCPs (e.g., parabeny).



Studium účinků PPCP v životním prostředí

PPCP patří mezi významné sloučeniny znečišťující některé složky životního prostředí.

Dostávají se zejména do vodního ekosystému.

PPCP mohou stejně jako ostatní chemické látky představovat riziko pro životní prostředí.

Léky jsou látky:

- biologicky aktivní
- často velmi hydrofilní
- často nesnadno rozložitelné

↑
látky environmentálně zajímavé,
potenciálně nebezpečné

Účinky léčiv ve vodních ekosystémech

Je známo velmi málo o účincích léčiv ve vodním prostředí

Farmaka jsou designována tak, aby měla určitou biologickou aktivitu

Účinky farmak a jejich metabolitů jsou v podstatě stejné jako účinky dalších xenobiotik v prostředí např:

- účinky proti bakteriím, houbám, vyšším organismům
- inhibice enzymů
- vliv na signální dráhy endogenních látek
- porušení funkce membrán a redoxního potenciálu
- endokrinní disrupce
- teratogenní, karcinogenní a embryotoxické účinky
- nespecifické účinky – nepolární narkóza
- další

Nejvíce sledované skupiny léčiv

Humánní - analgetika a protizánětlivé látky, antibiotika, orální kontraceptiva, cytostatika, antiepileptika, betablokátory, hypolipidemika, RTG-kontrastní média, hormony a různé sloučeniny a metabolity

Veterinární - antibiotika, antiectoparazitika, desinficencia

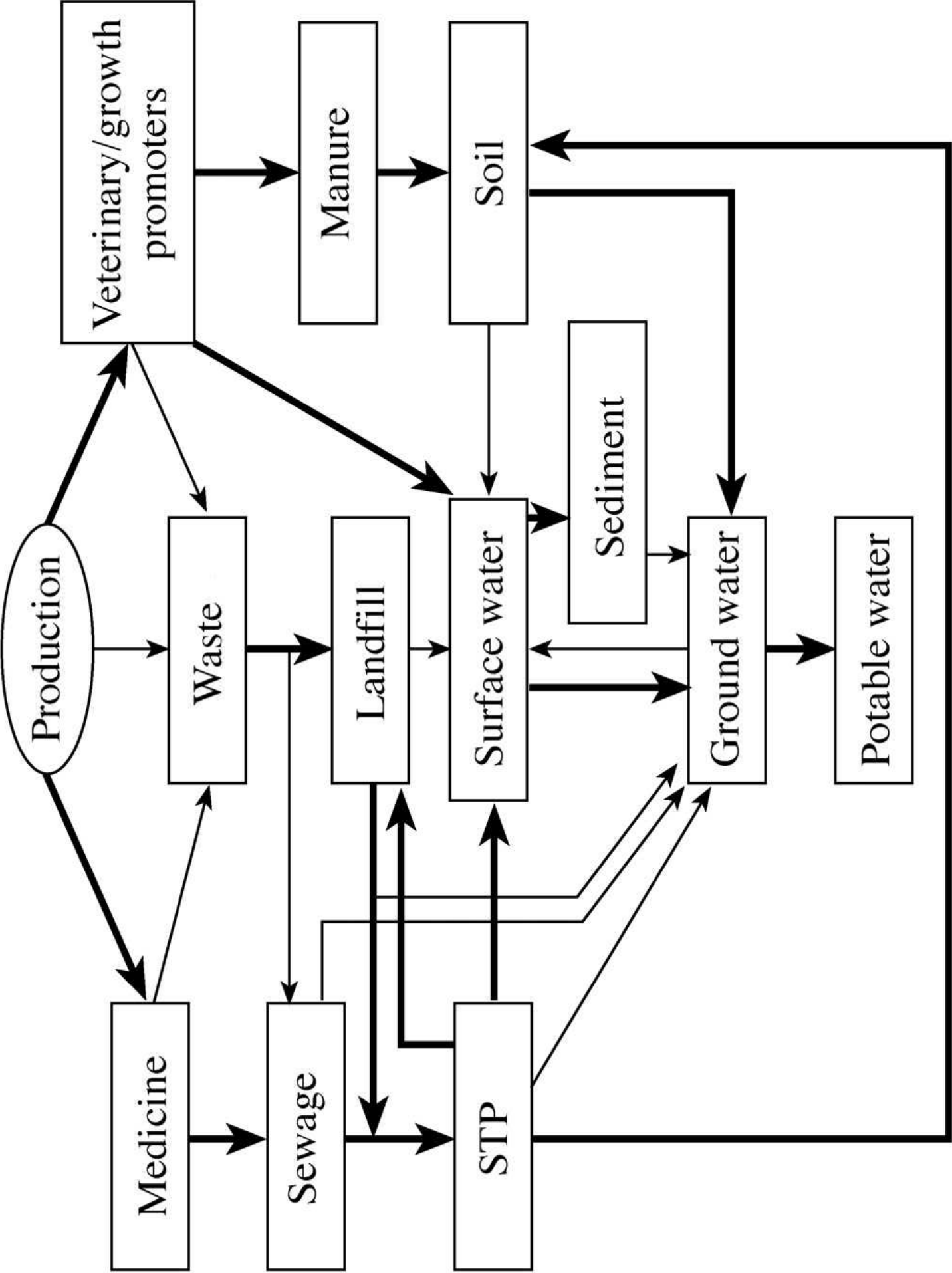
Osud LČ v prostředí

Vstup do prostředí

- emise z výroby, přepravy, skladování – minimální
- nesprávná likvidace - bezprostřední odstranění nadbytečných léků z domácností
- exkrece po aplikaci léčiv u lidí a zvířat - vylučování močí a výkaly

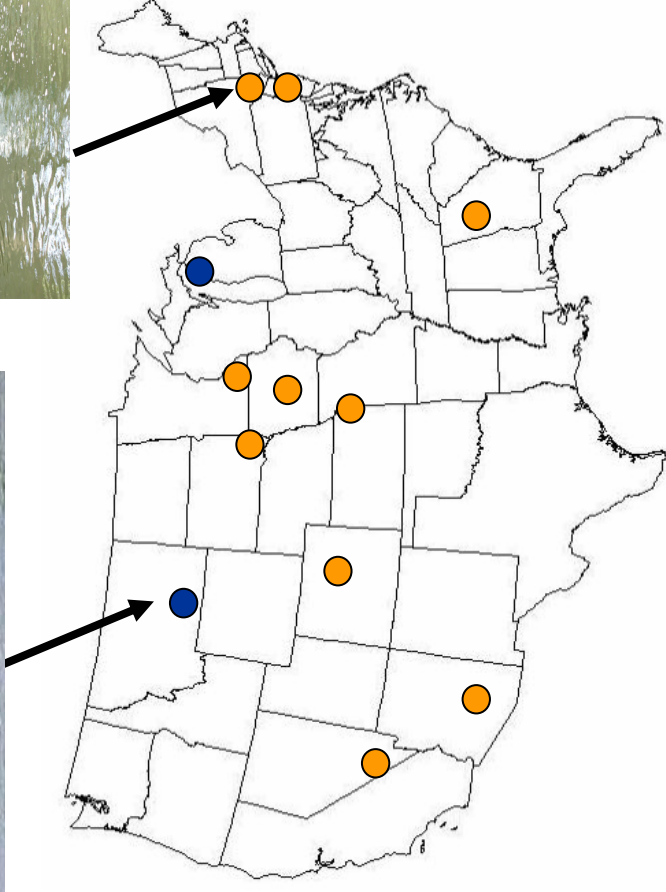
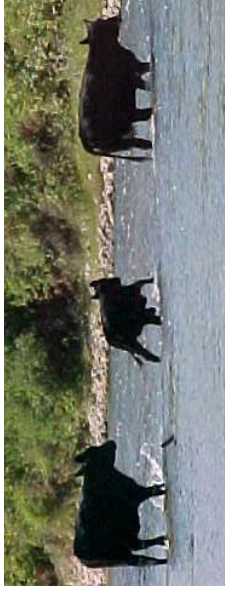
Výskyt v prostředí

- povrchové i spodní vody, odpadní vody, skládky, půdy, sedimenty



Průzkum PPCPs ve vodách – USA 2002

- Rozsáhlá studie zaměřená na ČOV
- Sledovány vzorky:
 - Řeka nad ČOV
 - Výpust' ČOV
 - 2 vzorky z řeky pod ČOV
- Dvě pozadové lokality



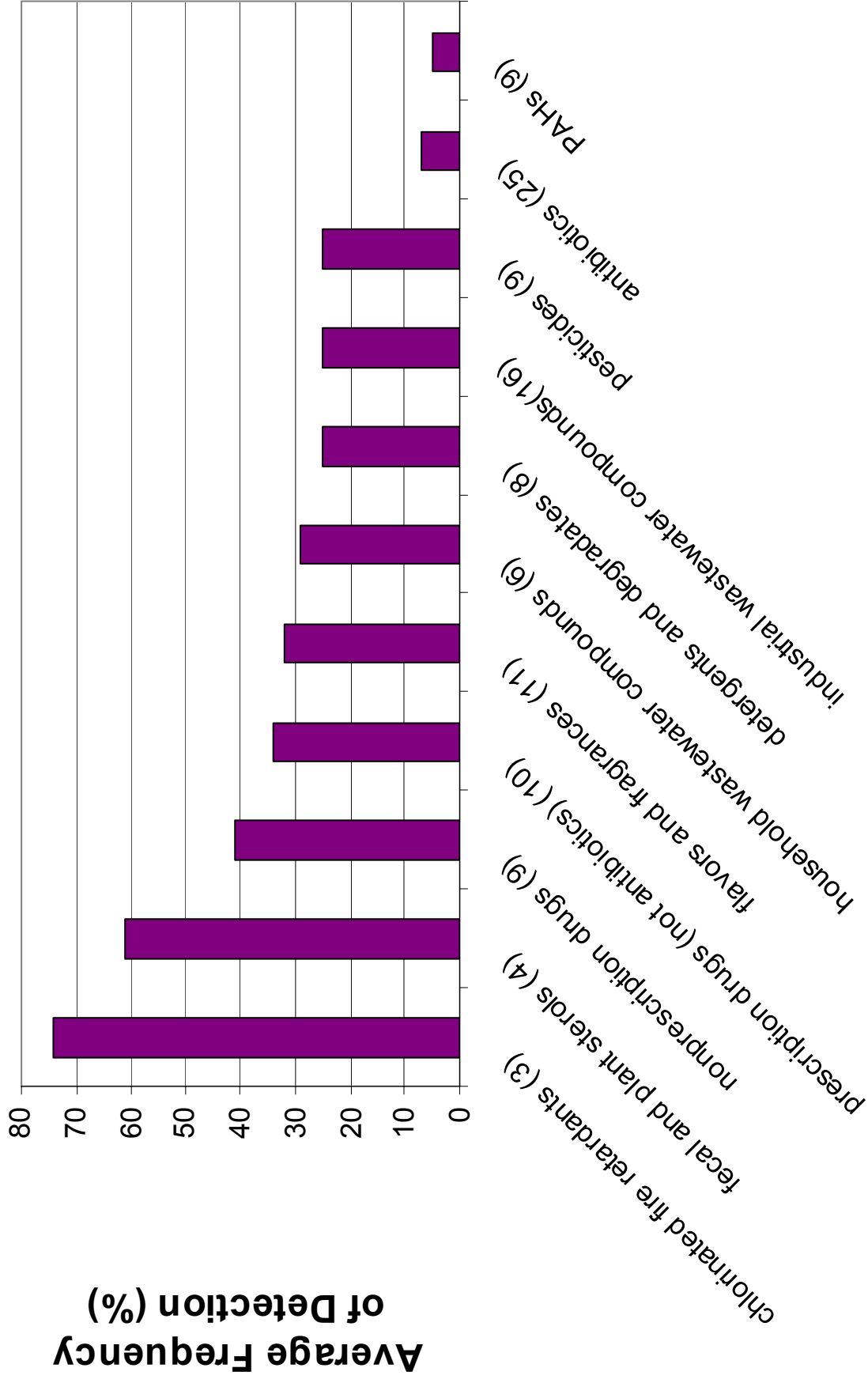
78 ze 110 látek nalezeno alespoň v jednom vzorku
6 látek nalezeno alespoň v 75 % vzorků. Reference bez polutantů
Medián počtu detekovaných látek ve vzorcích: Nad ČOV 10; výpust' ČOV 35; 1.pod výpustí 32; 2.pod výpustí 24.

35 Nejčastěji detekovaných látek

Steroidy Farmaka Detergenty Látky z voňavek

cotinine	sitosterol	4-nonylphenol monoethoxylate	5-methyl-1H- benzotriazole
cholesterol	sulfamethoxazole	triclosan	phenol
carbamazepine	caffeine	coprostanol	triphenylphosphate
tonalide (AHTN)	ethanol,2-butoxy- phosphate	trimethoprim	1,7-dimethylxanthine
tri(dichlorisopropyl) phosphate	N,N-diethyltoluamide (DEET)	dehydronifedipine	pentachlorophenol
tri(2-chloroethyl) phosphate	tributylphosphate	galaxolide (HHCB)	4-octylphenol diethoxylate
3,4-dichlorophenyl isocyanate	benzophenone	diphenhydramine	bisphenol-A
codeine	diltiazem	acetaminophen	1,4-dichlorobenzene
ethyl citrate	4-nonylphenol diethoxylate	diazinon	

Frekvence detekce skupin látek klasifikovaných podle použití



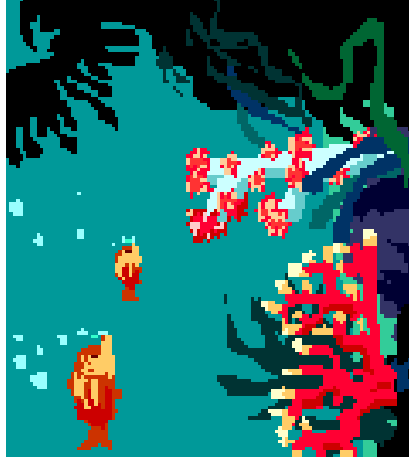
Závěry studie

- Farmaka a další chemikálie z OV projdou přes ČOV, míra jejich odstranění závisí na čistírenské technologii
- Nedostatečné čištění zvyšuje přítomnost látek v prostředí
- Koncentrace nad ČOV jsou většinou nízké – tzn. tyto látky nejsou běžně rozšířené
- Koncentrace pod ČOV klesají se vzdáleností – ale s různou rychlostí pro různé látky

PPCPs v odpadních vodách:

Globální rozšíření s určitými lokálními odlišnostmi

- Všechny odpadní vody z větších sídel obsahují PPCPs.
- Jednotlivé geografické oblasti se liší typy, kvantitou, a relativním zastoupením individuálních PPCPs.



Vodní organismy — exponovány kontinuálně po celý život

Expozice ve vodním prostředí – jakákoli chemikálie, která se dostane do vodního prostředí z odpadních vod či splachů může vést k dlouhodobé trvajícím multigenerační expozici akvatických organismů



Problematika “Persistence”:

Látky, které kontinuálně vstupují do vodního prostředí se v podstatě stávají

“persistentními” polutanty i pokud jsou jejich poločasy života relativně krátké — jejich zásoba je kontinuálně doplňována. Tyto látky jsou označovány jako

pseudo-persistentní.

Fig. 1: EC50s vybraných farmak v biotestu s *D. magna*, *D.*

subspicatus a *Lemna minor*

Test substance	EC ₅₀ (mg l ⁻¹)	
	<i>Daphnia</i>	<i>Desmodesmus Lemna</i>
Clofibric acid	72	115
Carbamazepine	> 100	74
Ibuprofen-Na	108	315
Diclofenac-Na	68	72
Naproxen-Na	174	> 320
Captopril	> 100	168
Metformin	64	> 320
Propranolol	7.5	5.8
Metoprolol	> 100	7.3
		> 320

Fig. 2: Inhibice bioluminiscence šesti léky proti zánětů v testech ToxAlert 100® a Microtox®

Compound	ToxAlert 100®		Microtox®	
	EC ₅₀ (µg/ml)	TUs	EC ₅₀ (µg/ml)	TUs
Salicylic acid	43.1	2.3	-	-
Ketoprofen	15.6	6.4	19.3	5.2
Naproxen	21.2	4.7	35.6	2.8
Diclofenac-Na	13.5	7.4	13.7	7.3
Ibuprofen	12.1	8.2	19.1	5.2
Gemfibrozil	18.8	5.3	31.5	3.2

Expozice mnoha xenobiotikům ve stopových množstvích pod známou hladinou účinku (NOEC)

Potenciální ekotoxikologická významnost

- (1) Potenciální aditivní účinky řady látek působících stejným mechanismem. Kombinací koncentrací individuálních látek je překročena hladina pro účinek.
- (2) Možné interakce působení, zejména synergismus, kde kombinovaný účinek překračuje sumu účinků individuálních látek
- (3) Hormese – účinky pod domnělou NOEC.
Paradoxní křivky dávka-odpověď tvaru “U”

