

**POSOUZENÍ ZATÍŽENÍ ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ PRO PŘÍPRAVEK
"DOXYLÉK" Mix 100 premix ad us. vet. dle pokynů
EMA/CMVP/ERA/418282/2005, CMVP/VICH/592/98 a
CMVP/VICH/790/03**

Autor: ...xy....

Zadavatel: ..xy...

Datum: 28.10.2009

Shrnutí

Byla provedena analýza environmetálních rizik dle pokynů EMA/CMVP/ERA/418282/2005, CMVP/VICH/592/98 a CMVP/VICH/790/03. Jako vstupní data byly využity informace publikované v odborné vědecké literatuře a celosvětových chemických a toxikologických databázích. V rámci této studie byly vypočteny předpokládané koncentrace účinné látky přípravku "DOXYLÉK" Mix 100 premix ad us. vet. v půdním a vodním prostředí (PEC), rizikové kvocienty (RQ) pro jednotlivé kategorie zvířat a trofické úrovně půdy a vodního prostředí. U většiny sledovaných trofických úrovní byl pro doxycyclin $RQ < 1$ (řasy, dafnie, mikroorganismy, žížaly). Ve studiích s rostlinami byla pozorována malá toxicita a nebyly vůbec dosaženy hodnoty EC50 ani v nejvyšších testovaných koncentracích. Odvození PNEC hodnoty proto vycházelo z NOEC parametrů (No Observed Effect Concentration). Ačkoliv byly při tomto konzervativním přístupu překročeny hodnoty $RQ > 1$, lze konstatovat nízké riziko vzhledem k velmi malé toxicitě doxycyclinu v experimentálních studiích.

Obsah:

SHRnutí	1
DEFINICE CÍLŮ ANALÝZY	3
METODIKA	3
IDENTIFIKACE PŘÍPRAVKU	4
HODNOCENÍ ZATÍŽENÍ ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ	4
A) FYZIKÁLNĚ – CHEMICKÉ VLASTNOSTI POTŘEBNÉ PRO VÝPOČTY	4
B) SUMARIZACE DOSTUPNÝCH INFORMACÍ O EKOTOXICITĚ DOXYCYCLINU	4
<i>Akvatické prostředí</i>	5
<i>Terestrické prostředí</i>	5
VÝPOČET PEC_{SOIL}	6
ZÁVĚRY Z VÝPOČTU PEC_{SOIL}	7
VÝPOČET $PEC_{GROUNDWATER}$ A $PEC_{SURFACEWATER}$	8
ZÁVĚRY Z VÝPOČTU $PEC_{SURFACEWATER}$	9
VÝPOČET RIZIKOVÝCH KVOCIENTŮ (RQ) PRO NECÍLOVÉ ORGANISMY PŮDNÍHO A VODNÍHO PROSTŘEDÍ	10
ZÁVĚRY Z VÝPOČTŮ RQ	11
OSUD DOXYCYCLINU VE VODNÍM A PŮDNÍM PROSTŘEDÍ	11
ZÁVĚRY	11
LITERATURA	12
SEZNAM WEBOVÝCH ODKAZŮ	13
PŘÍLOHY	14

Definice cílů analýzy

Dle legislativy EMEA/CVMP/ERA/418282/2005, CVMP/VICH/592/98 a CVMP/VICH/790/03 je hodnocen dopad přípravku "DOXYLÉK" Mix 100 premix ad us. vet. na životní prostředí pro aktivní látku v přípravku - v našem případě doxycyclinu.

- vypracování literárního přehledu o ekotoxikologických účincích aktivní látky (doxycyclinu) obsažené v přípravku "DOXYLÉK" Mix 100 premix ad us. vet.
- kalkulace parametrů potřebných pro zhodnocení zatížení životního prostředí:
 - a) předpokládaná koncentrace účinné látky v životním prostředí pro půdu podzemní a povrchovou vodu u každé kategorie zvířat - Predicted Environmental Concentration- PEC_{soil} , $PEC_{groundwater}$, $PEC_{surfacewater}$
 - b) předpokládaná koncentrace látky v životním prostředí, která nezpůsobuje žádný efekt na sledovaných trofických úrovních v půdě a vodě - Predicted No Effect Concentration - PNEC
 - c) rizikový kvocient pro jednotlivé trofické úrovně v půdě i vodě a každou kategorii zvířat - risk quotient - RQ
- posouzení vlivu a zatížení aktivní látky (doxycyclinu) na životní prostředí

Metodika

V rámci této zprávy byly potřebné informace o fyzikálně-chemických vlastnostech účinné látky vyhledávány v mezinárodních chemických a toxikologických databázích (konkrétní odkazy jsou uvedeny v literatuře):

TOXNET – Toxicology Data Network

HSDB - Hazardous Substances Data Bank

ASTDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry

NTP – National Toxicology Program

NIOSH - ICSC database (International Chemical Safety Cards)

Scorecard - The Pollution Information Site

PubMed - National Center for Biotechnology Information & U.S. National Library of Medicine

PubChem - National Center for Biotechnology Information

DrugBank database - knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets

Veškeré ekotoxikologické informace o účincích doxycyclinu na necílové organismy a také o jeho osudu v prostředí byly vyhledávány a čerpány z celosvětových databází vědeckých článků:

Web of Science

Science Direct

SCOPUS

Identifikace přípravku

"DOXYLÉK" Mix 100 premix ad us. vet.

Přípravek obsahuje v 1000 g:

Doxycyclini (ut hyclas) 100,0 g
Ethylcellulosum, Zinci stearas, Acidum stearicum, Monodiglycerida, Butylhydroxytoluenum, Alcohol stearylicus, Paraffinum liquidum, Maydis farina

Cílové druhy zvířat:

Prase

Podávané množství a způsob podání

Přípravek "DOXYLÉK" Mix 100 premix ad us. vet. se podává dobře zamíchan v krmivu tak, aby denní příjem přípravku v krmné dávce obsahoval 10 mg/kg ž.hm. prasat. Doporučuje se dávka 2000 – 3000 g na 1000 kg konečného krmiva, kdy je nutno zohlednit množství denního příjmu krmiva a živé hmotnosti zvířat.

Léčba se opakuje po dobu pěti dnů.

Hodnocení zatížení životního prostředí

A) Fyzikálně – chemické vlastnosti potřebné pro výpočty

Vlastnosti	doxycyclin	Zdroj
CAS číslo	564-25-0	DrugBank
Molekulová hmotnost (g/mol)	444,45	DrugBank
Rozpustnost ve vodě (mg/l)	630	DrugBank
Koc (dm ³ /kg) ¹	27,792	(Park and Choi, 2008)
Tenze par (Pa) ¹	1,207 ⁻²⁰	(Park and Choi, 2008)

B) Sumarizace dostupných informací o ekotoxicitě doxycyclinu

Pro hodnocení zatížení vodního prostředí dle pokynů EMEA/CVMP/ERA/418282/2005, CVMP/VICH/592/98 a CVMP/VICH/790/03 je potřebné znát hodnotu EC₅₀ (koncentrace, která způsobuje 50% účinek na testovaných organismech) u určených organismů. V následujících tabulkách jsou uvedeny hodnoty pro požadované skupiny organismů, které byly čerpány z vědeckých publikací. Většina dostupných studií popisuje koncentrace, na kterých účinek nepozorovali (NOEC- No Observed Effect Concentration), což předpokládá, že samotná EC₅₀ nebyla v současné literatuře dosud dokumentována a bude pro testovaný organismus vyšší než je NOEC.

¹ Nenalezena hodnota pro doxycyclin, v tabulce uvedeny hodnoty pro oxytetracyclin, i pro výpočty PEC_{groundwater} použity hodnoty pro oxytetracyclin (strukturálně velice podobný doxycyclinu - jedna OH skupina substituována navíc oproti doxycyclinu)

Akvatické prostředí

Studie provedené **na řasách** (eukaryotní organismus)

Parametr	Koncentrace	Doba expozice	Testovaný organismus	Zdroj
EC ₅₀	15,2 mg/l	48hodin	<i>Chlorella vulgaris</i>	(Fernandez et al., 2004)
EC ₅₀	1,30 μM ²	35 dní	Zelené řasy	(Wilson et al., 2004)

Studie provedené **na sinicích** (prokaryotní organismus)

Parametr	Koncentrace	Doba expozice	Testovaný organismus	Zdroj
EC ₅₀	0,95 μM ²	7dní	Sinice-fytoplankton	(Wilson et al., 2004)
EC ₅₀	1,93 μM ²	35 dní	Sinice-fytoplankton	(Wilson et al., 2004)

Studie provedené **na korýších**

Parametr	Koncentrace	Doba expozice	Testovaný organismus	Zdroj
EC ₅₀	156 mg/l	48h	<i>Daphnia magna</i>	(Fernandez et al., 2004)
EC ₅₀	0,28 μM ²	7 dní	<i>Cladocera-perloočky</i>	(Wilson et al., 2004)
EC ₅₀	0,18 μM ²	35 dní	<i>Cladocera-perloočky</i>	(Wilson et al., 2004)

Studie provedené **na vodních rostlinách**

Parametr	Koncentrace	Doba expozice	Testovaný organismus	Zdroj
NOEC růstu	300 μg/l	7dní	<i>Lemna gibba</i>	(Brain et al., 2004)
EC50-délka kořene	0,42 μmol/l ³	35dní	<i>Myriophyllum sibiricum</i>	(Brain et al., 2005)
EC50 - množství sušiny	0,12 μmol/l ³	35dní	<i>Myriophyllum sibiricum</i>	(Brain et al., 2005)

Studie provedené **na rybách**

Parametr	Koncentrace	Doba expozice	Testovaný organismus	Zdroj
NOEC	50 mg/l	96h	<i>Danio rerio</i>	(Fernandez et al., 2004)

Studie provedené **na ostatních vodních organismech**

Parametr	Koncentrace	Doba expozice	Testovaný organismus	Zdroj
EC ₅₀	2.69 μM ²	7 dní	<i>Rotifera-vířníci</i>	(Wilson et al., 2004)
EC ₅₀	0,52 μM ²	35 dní	<i>Rotifera-vířníci</i>	(Wilson et al., 2004)

Terestrické prostředí

Studie provedené **na půdních mikroorganismech**

Parametr	Koncentrace	Doba expozice	Testovaný organismus	Zdroj
IC50	45 mg/l	21 dní	Mikroorganismy-fosfatázová aktivita	(Fernandez et al., 2004)
NOEC	3772 mg/l	21 dní	Mikroorganismy-dehydrogenázová aktivita	(Fernandez et al., 2004)

² Vliv směsi 4 tetracyclinových antibiotik (oxytetracyclin, chlortetracyclin, tetracyclin a doxycyclin) na složení a četnost jednotlivých druhů, expozice v mikrokosmech.

³ Vliv směsi 4 tetracyclinových antibiotik (oxytetracyclin, chlortetracyclin, tetracyclin a doxycyclin), na délku kořene, množství sušiny u vodních rostlin (macrofyt) *Lemna gibba* a *Myriophyllum sibiricum*

Studie provedené na rostlinách

Parametr	Koncentrace	Doba expozice	Testovaný organismus	Zdroj
NOEC	>1000 µg/l	14, 21, 28dní	<i>Daucus carota</i>	(Hillis et al., 2008)
NOEC	>3772 mg/l	21dní	<i>Triticum aestivum</i>	(Fernandez et al., 2004)
NOEC	>3772 mg/l	21dní	<i>Vicia sativa</i>	(Fernandez et al., 2004)

Studie provedené na žížalách

Parametr	Koncentrace	Doba expozice	Testovaný organismus	Zdroj
NOEC	>1000 µg/l	21dní	<i>Eisenia foetida</i>	(Fernandez et al., 2004)

Studie provedené na ostatních terestrických organismech

Parametr	Koncentrace	Doba expozice	Testovaný organismus	Zdroj
EC50 - délka hyf	45 µg/l ⁴	28dní	<i>Glomus intraradices</i>	(Hillis et al., 2008)
IC50- inhibice sporulace	275 µg/l ⁴	14dní	<i>Glomus intraradices</i>	(Hillis et al., 2008)

Výpočet PEC_{soil}

Hodnota PEC_{soil} (Predicted Environmental Concentration pro půdu) je vypočítána dle následující rovnice (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005 s.11/65, vzorec č.1):

$$PEC_{soil-initial} (\mu g/kg) = \left(\frac{DxAdxBWxPx170xFh}{1500x10000x0,05xNyxH} \right) x1000$$

Vysvětlující pojmy jsou zachovány v původním jazyce (angličtině) pro vyloučení možných chyb v překladu.

Symbol	Popis	Odpovídající hodnota
D	Daily dose of active ingredient (mg/kg b.w.)	Doxycyclin 10 mg/kg
Ad	Numer of days of treatment	5 days
BW	Animal body weight (kg)	weaner pig(12,5) fattening pig (65) sow with liter (240)
P	Animal turnover rate per place per year (place ⁻¹ . y ⁻¹)	weaner pig(6,9) fattening pig (3) sow with liter (1)
170	EU Nitrogen spreading limit (kg N/ha)	
Fh	Fraction of herd treatment	1
1500	Bulk density of dry soil (kg/m ³)	
10000	Area of 1 hectare (m ² /ha)	
0,05	Depth of penetration into soil (m)	
Ny	Nitrogen produced in one year per place(kg .N/place/year)	weaner pig (2,25) fattening pig (7,5) sow with liter (26)
H	Housing factor either 1 for animals housed throughout the year or 0,5 for animals housed for only 6 months	weaner pig (1) fattening pig (1) sow with liter (1)
1000	Conversion factor (1000 µg/mg)	

⁴ Studie zaměřená na vliv doxycyclinu na mykorrhizu- sledované parametry byly délka hyf a sporulace houby *Glomus intraradices*

Konkrétní hodnoty PEC_{soil} dle typu chovaného zvířete:

Typ zvířete	PEC_{soil} výpočet	Hodnota ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Selata (weaner pig)	$\left(\frac{10 \times 5 \times 12,5 \times 6,9 \times 170 \times 1}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 2,25 \times 1} \right) \times 1000$	434,44
Prasata na výkrm (fattening pig)	$\left(\frac{10 \times 5 \times 65 \times 3 \times 170 \times 1}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 7,5 \times 1} \right) \times 1000$	294,67
Prasnice (sow with liter)	$\left(\frac{10 \times 5 \times 240 \times 1 \times 170 \times 1}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times 26 \times 1} \right) \times 1000$	104,62

Závěry z výpočtu PEC_{soil}

Předpokládané koncentrace přípravku "Doxylék" Mix 100 premix ad us. vet. v půdě je větší než $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ pro aktivní složku - doxycyclin - u všech typů zvířat. Z těchto důvodů se předpokládá vstup této látky i do vodního prostředí a je tudíž potřeba vypočítat předpokládané koncentrace doxycyclinu (PEC) ve vodách u každé kategorie zvířat.

V případě dávkování přípravku u kategorie prasnic - výpočet PEC_{soil} překročil velmi mírně ($104,62 \mu\text{g}/\text{kg}$) normou stanovenou hranici $100 \mu\text{g}/\text{kg}$, tudíž nepředpokládáme výrazný vstup do vodního prostředí.

Výpočet $PEC_{\text{groundwater}}$ a $PEC_{\text{surfacewater}}$

Hodnota $PEC_{\text{groundwater}}$ (predicted environmental concentration pro vodu) je vypočítána dle následující rovnice (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005 s.37/65, vzorec č.31-35):

$$PEC_{\text{groundwater}} (\mu\text{g/l}) = PEC_{\text{porewater}}$$

$$PEC_{\text{groundwater}} (\mu\text{g/l}) = \frac{PEC_{\text{soil}} \times RHO_{\text{soil}}}{K_{\text{soil} - \text{water}} \times 1000}$$

$$K_{\text{soil} - \text{water}} = (Fair_{\text{soil}} \times K_{\text{air} - \text{water}}) + Fwater_{\text{soil}} + \left(Fsolid_{\text{soil}} \times \frac{Kp_{\text{soil}}}{1000} \times RHO_{\text{solid}} \right)$$

$$K_{\text{air} - \text{water}} = \frac{VP \times MW}{SOL \times R \times TEMP}$$

$$Kp_{\text{soil}} = Foc_{\text{soil}} \times Koc$$

Vysvětlující pojmy jsou zachovány v původním jazyce (angličtině) pro vyloučení možných chyb v překladu.

Symbol	Popis	Odpovídající hodnota
$PEC_{\text{groundwater}}$	Predicted environmental concentration in groundwater ($\mu\text{g/l}$)	
RHO_{soil}	Bulk density of fresh soil (kg/m^3)	1700
RHO_{solid}	Density of soil solids (kg/m^3)	2500
$Fair_{\text{soil}}$	Fraction air in soil (m^3/m^3)	0,2
$Fwater_{\text{soil}}$	Fraction water in soil (m^3/m^3)	0,2
$Fsolid_{\text{soil}}$	Fraction solids in soil (m^3/m^3)	0,6
Foc_{soil}	Weight fraction organic carbon in soil (kg/kg)	0,02
TEMP	Temperature at air-water interface (K)	285
R	Gas constant ($\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol} \cdot \text{K}$)	8,314
VP	Vapour pressure (Pa)	
MW	Molecular mass (g/mol)	
SOL	Water solubility (mg/l)	
$K_{\text{soil} - \text{water}}$	Partition coefficient solids and water in soil (v/v, m^3/m^3)	
Kp_{soil}	Partition coefficient solids and water in soil (v/w, l/kg)	
$K_{\text{air} - \text{water}}$	Partition coefficient air and water in soil (m^3/m^3)	
Koc	Water-organic carbon distribution coefficient (l.kg)	
PEC_{soil}	$PEC_{\text{soil-initial}}$ calculated based on a mixing depth of 20cm in soil (i.e. $PEC_{\text{soil-initial}}/4$) ($\mu\text{g/kg}$)	weaner pig (108,6) fattening pig (73,67) sow with liter (26,155)

$$K_{\text{soil-water}} = (F_{\text{air soil}} \times K_{\text{air-water}}) + F_{\text{water soil}} + \left(F_{\text{solid soil}} \times \frac{K_{p\text{soil}}}{1000} \times RHO_{\text{solid}} \right) =$$

$$(0,2 \times 3,59^{-24}) + 0,2 + \left(0,6 \times \frac{0,556}{1000} \times 2500 \right) = \mathbf{1,034}$$

$$K_{\text{air-water}} = \frac{VP \times MW}{SOL \times R \times TEMP} = \frac{1,207 \times 10^{-20} \times 444,45}{630 \times 8,314 \times 285} = \mathbf{3,59^{-24}}$$

$$K_{p\text{soil}} = F_{OC\text{soil}} \times K_{OC} = 0,02 \times 27,792 = \mathbf{0,556}$$

Pro výpočet rizikového kvocientu se používá hodnota PEC pro povrchové vody. Tento parametr se vypočítá z PEC pro podzemní vody ($PEC_{\text{porewater}} = PEC_{\text{groundwater}}$) dle vzorce č.36 (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005 s.38/65)

$$PEC_{\text{surfacewater}} = PEC_{\text{porewater}} / 3$$

Konkrétní hodnoty $PEC_{\text{groundwater}}$ a $PEC_{\text{surfacewater}}$ dle typu chovaného zvířete:

Typ zvířete	$PEC_{\text{groundwater}} (\mu\text{g/l}) = \frac{PEC_{\text{soil}} \times RHO_{\text{soil}}}{K_{\text{soil-water}} \times 1000}$	Hodnota $PEC_{\text{surfacewater}} (\mu\text{g/l})$
Selata (weaner pig)	$\left(\frac{108,6 \times 1700}{1,034 \times 1000} \right) = 178,55$	59,52
Prasata na výkrm (fattening pig)	$\left(\frac{73,67 \times 1700}{1,034 \times 1000} \right) = 121,12$	40,37
Prasnice (sow with liter)	$\left(\frac{26,155 \times 1700}{1,034 \times 1000} \right) = 43,00$	14,33

Závěry z výpočtu $PEC_{\text{surfacewater}}$

Vypočítané hodnoty předpokládaných koncentrací v povrchových vodách ($PEC_{\text{surfacewater}}$) překračují hodnotu 1 $\mu\text{g/l}$, která je považována za bezpečnou a životní prostředí nezatěžující (CVMP/VICH/592/98 - Fáze I - otázka č. 11). Z tohoto důvodu je nutno doložit ekotoxikologické informace o účincích této aktivní látky (doxycyclinu) na požadované trofické úrovni (CVMP/VICH/790/03) a stanovit riziko zátěže (RQ) pro životní prostředí.

Výpočet rizikových kvocientů (RQ) pro necílové organismy půdního a vodního prostředí

Veškeré výpočty uvedené v tabulce jsou provedeny dle pokynů norem EMEA/CVMP/ERA/418282/2005 a CVMP/VICH/790/03.

$RQ = PEC/PNEC$ (pro půdu se vychází z $PEC_{soil-initial}$, pro vodní prostředí se používá $PEC_{surfacewater}$)

$PNEC = EC_{50}/AF$ (AF - je hodnotící faktor pro danou trofickou úroveň, viz tab. 3 a 4 str. 14/39 CVMP/VICH/790/03)

Přehled necílových organismů, k nim odpovídajících hodnot AF, PNEC a vypočítaných RQ (rizikových kvocientů)

Trofická úroveň	Organismus	EC ₅₀ /NOEC	AF	PNEC μg/l	RQ		
					weaner (selata)	fattening pig (krmná prasata)	sow (prasnice)
řasy	<i>Chlorella vulgaris</i>	15,2 mg/l ⁵	100	152	0,3916	0,2656	0,0943
korýši	<i>Daphnia magna</i>	156 mg/l ⁵	1000	156	0,3815	0,2588	0,0919
ryby	<i>Danio rerio</i>	(>50 mg/l ⁵)	1000	50	(1,1904)	(0,8074)	(0,2866)
rostliny	<i>Daucus carota</i>	(>1000 μg/l ⁶)	100	10	(5,9520)	(4,0370)	(1,4330)
rostliny	<i>Triticum aestivum</i>	(>3772 mg/l ⁵)	100	37720	(0,0016)	(0,0011)	(0,0004)
rostliny	<i>Vicia sativa</i>	(>3772 mg/l ⁵)	100	37720	(0,0016)	(0,0011)	(0,0004)
mikroorganismy	<i>microorganismy-phosphatase activity</i>	45 mg/l ⁵	*	45000	0,0013	0,0009	0,0003
žížala	<i>Eisenia foetida</i>	(>1000 mg/l ⁵)	10	100000	(0,0006)	(0,0004)	(0,0001)

* norma neuvádí přesné číslo hodnotícího faktoru (AF) - za PNEC považována nejnižší měřená koncentrace způsobující negativní ovlivnění organismu v dané studii

** hodnoty v závorkách () udávají nejvyšší testované koncentrace v jednotlivých studiích, které však nevykázaly žádné významné efekty (tj. hodnoty NOEC) - nebylo dosaženo EC₅₀ a do výpočtů RQ (rovněž uvedeny v závorkách) byly dosazovány právě hodnoty NOEC.

⁵ Fernandez, C., Alonso, C., Babin, M.M., Pro, J., Carbonell, G., and Tarazona, J.V. (2004) Ecotoxicological assessment of doxycycline in aged pig manure using multispecies soil systems. *Science of the Total Environment* **323**: 63-69.

⁶ Hillis, D.G., Antunes, P., Sibley, P.K., Klironomos, J.N., and Solomon, K.R. (2008) Structural responses of *Daucus carota* root-organ cultures and the arbuscular mycorrhizal fungus, *Glomus intraradices*, to 12 pharmaceuticals. *Chemosphere* **73**: 344-352.

Závěry z výpočtů RQ

Z výpočtů rizikových kvocientů vyplývá, že aktivní látka - doxycyclin - v přípravku "Doxylék" Mix 100 premix ad us. vet. není rizikem pro akvatické organismy, v případě testu s rybami byl $RQ > 1$, nicméně v testu nebylo dosaženo EC_{50} , ale koncentrace nezpůsobující žádný účinek – NOEC, můžeme tedy předpokládat, že účinek vyvolávající koncentrace bude vyšší. Proto vypočtený RQ pro *Danio rerio* je pouze orientační.

U terestrických trofických úrovní rizikový kvocient nepřekročil hodnotu > 1 v případě mikrobiálních aktivit ani půdních bezobratlých (žížala) ve všech posuzovaných kategoriích zvířat, pouze v případě rostliny *Daucus carota* byl $RQ > 1$, a to protože EC_{50} nebylo v testu vůbec dosaženo - nejvyšší testovaná koncentrace byla 1000 $\mu\text{g/l}$, která žádný efekt nezpůsobila. Ve studii s dalšími druhy rostlin *Triticum aestivum* a *Vicia sativa* také nebylo dosaženo 50% účinku doxycyclinu, ale zde byly rostliny exponovány ještě vyšším koncentracím kolem 3000 mg/l . Na základě těchto dvou studií, můžeme oprávněně předpokládat, že hodnoty RQ budou i pro rostliny (producenty) nižší než 1 (a to i v případě *Daucus carota*).

Osud doxycyclinu ve vodním a půdním prostředí

Vstup do půdního prostředí a přímá expozice terestrických organismů doxycyclinu může nastat v případě, že je mrva použita k zemědělským účelům. V průběhu průchodu této aktivní látky trávicím traktem ošetřovaného zvířete dojde k metabolizaci asi 5-10% dávky doxycyclinu, kdežto zbývajících 90-95% je a vylučováno močí a výkaly v nezměněné podobě ven. Deštěm a splachy z půd dochází k transportu doxycyclinu do vody a tím dochází k nepřímé expozici vodních organismů, potvrzeno studii, ve kterých byl doxycyclin detekován v povrchových vodách (Hirsch et al., 1999; Kemper, 2008).

Informace o přeměně a degračních procesech doxycyclinu v půdě a vodním prostředí jsou omezené. Ve studii zabývající se vlivem doxycyclinu obsaženého v prasečí mrvě popsali rozmístění a koncentrace doxycyclinu v půdní vrstvě. Nejvyšší koncentrace byla dokumentována v horní části, pokud byl doxycyclin aplikován v mrvě, oproti tomu po aplikaci vodného roztoku došlo k homogennímu rozptýlení doxycyclinu v celé vrstvě půdy (Fernandez et al., 2004). Dokonce osud látek v půdě byl ovlivněn po aplikaci mrvy obsahující doxycyclin (Van den Brink et al., 2005). Silná sorpce na částice byla prokázána u doxycyclinu i tetracyklinu a také biologická degradace hraje velkou roli v degračních procesech (Wu et al., 2009). Poločas rozpadu doxycyclinu ve vodním prostředí se pohybuje kolem 1 dne (Sanderson et al., 2005).

Závěry

Na základě literárních údajů a následně vypočítaných rizikových kvocientů je **doxycyclin** bezpečný pro sledované trofické úrovně u všech kategorií zvířat.

Literatura

Brain, R.A., Johnson, D.J., Richards, S.M., Sanderson, H., Sibley, P.K., and Solomon, K.R. (2004) Effects of 25 pharmaceutical compounds to Lemna gibba using a seven-day static-renewal test. *Environmental Toxicology and Chemistry* 23: 371-382.

Brain, R.A., Wilson, C.J., Johnson, D.J., Sanderson, H., Bestari, K., Hanson, M.L. et al. (2005) Effects of a mixture of tetracyclines to Lemna gibba and Myriophyllum sibiricum evaluated in aquatic microcosms. *Environmental Pollution* 138: 425-442.

Fernandez, C., Alonso, C., Babin, M.M., Pro, J., Carbonell, G., and Tarazona, J.V. (2004) Ecotoxicological assessment of doxycycline in aged pig manure using multispecies soil systems. *Science of the Total Environment* 323: 63-69.

Hillis, D.G., Antunes, P., Sibley, P.K., Klironomos, J.N., and Solomon, K.R. (2008) Structural responses of Daucus carota root-organ cultures and the arbuscular mycorrhizal fungus, Glomus intraradices, to 12 pharmaceuticals. *Chemosphere* 73: 344-352.

Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K., and Kratz, K.-L. (1999) Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *The Science of The Total Environment* 225: 109-118.

Kemper, N. (2008) Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators* 8: 1-13.

Park, S., and Choi, K. (2008) Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems. *Ecotoxicology* 17: 526-538.

Sanderson, H., Ingerslev, F., Brain, R.A., Halling-Sorensen, B., Bestari, J.K., Wilson, C.J. et al. (2005) Dissipation of oxytetracycline, chlortetracycline, tetracycline and doxycycline using HPLC-UV and LC/MS/MS under aquatic semi-field microcosm conditions. *Chemosphere* 60: 619-629.

Van den Brink, P., J., Tarazona, J., V., Solomon, K., R., Knacker, T., and et al. (2005) THE USE OF TERRESTRIAL AND AQUATIC MICROCOSMS AND MESOCOSMS FOR THE ECOLOGICAL RISK ASSESSMENT OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24: 820.

Wilson, C.J., Brain, R.A., Sanderson, H., Johnson, D.J., Bestari, K.T., Sibley, P.K., and Solomon, K.R. (2004) Structural and functional responses of plankton to a mixture of four tetracyclines in aquatic microcosms. *Environmental Science & Technology* 38: 6430-6439.

Wu, C.X., Spongberg, A.L., and Witter, J.D. (2009) Sorption and biodegradation of selected antibiotics in biosolids. *Journal of Environmental Science and Health Part a-Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering* 44: 454-461.

Seznam webových odkazů

TOXNET – Toxicology Data Network

<http://toxnet.nlm.nih.gov/>

Database ITER - TERA - Toxicology Excellence for Risk Assessment

<http://www.tera.org/>

HSDB - Hazardous Substances Data Bank

<http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/hsdbfs.html>

ASTDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry

<http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaq.html>

NTP – National Toxicology Program

http://ntp-server.niehs.nih.gov/cgi/iH_In_dexes/ALL_SRCH/iH_ALL_SRCH_Frames.html

NIOSH - ICSC database (International Chemical Safety Cards)

<http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html>

Scorecard - The Pollution Information Site

<http://www.scorecard.org/chemical-profiles/>

PubMed - National Center for Biotechnology Information & U.S. National Library of Medicine

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

PubChem - National Center for Biotechnology Information

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

DrugBank database - knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets

<http://www.drugbank.ca/>

Web of Science

http://apps.isiknowledge.com/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=N1p@F3IkFkmLMID8Dd7&preferencesSaved=&highlighted_tab=WOS

Science Direkt

http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MiamiSearchURL&_method=requestForm&_btn=Y&_acct=C000045159&_version=1&_urlVersion=1&_userid=835458&md5=30466f9f9f05b7513547402feffc6178

SCOPUS

<http://www.info.scopus.com/>

PŘÍLOHY