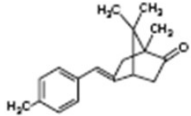
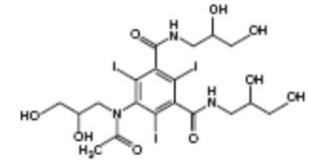


**Farmaceutika a látky
z kosmetických produktů
jako polutanty ve vodních
ekosystémech**

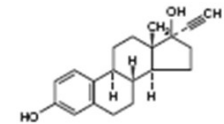
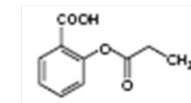
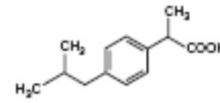
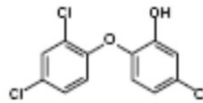
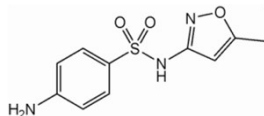
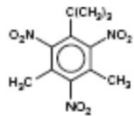
**PPCPs – Pharmaceuticals and
Personal Care Products**



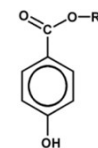
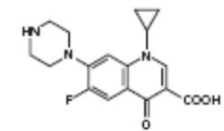
Co jsou PPCPs?



- ↳ látky používané pro osobní zdraví nebo kosmetické účely a látky používané v zemědělství pro zlepšení růstu a zdraví hospodářských zvířat
- ↳ tisíce různých chemických látek
- ↳ mnoho z nich má vysokou biologickou aktivitu
- ↳ 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



- humánní a veterinární léčiva
- diagnostické látky (např. kontrastní látky pro vyšetření)
- potravinové doplňky (např. vitamíny)
- chemikálie z přípravků osobní spotřeby jako voňavky (např. musky)
- látky do opalovacích krémů (např. 4-methylbenzyliden kafr, oktokrylen)
- "inertní" ingredience používané ve výrobě PPCPs (např. parabeny)



Hlavní skupiny PPCPs a jejich použití

Compound group/class	Compound
Pharmaceuticals	
Veterinary & human antibiotics	Trimethoprim, erythromycine, lincomycin, sulfamethaxole, chloramphenicol, amoxycillin
Analgesics & anti-inflammatory drugs	Ibuprofen, diclofenac, fenoprofen, acetaminophen, naproxen, acetylsalicylic acid, fluoxetine, ketoprofen, indometacine, paracetamol
Psychiatric drugs	Diazepam, carbamazepine, primidone, salbutamol
Lipid regulators	Clofibric acid, bezafibrate, fenofibric acid, etofibrate, gemfibrozil
β -Blockers	Metoprolol, propranolol, timolol, sotalol, atenolol
X-ray contrasts	Iopromide, iopamidol, diatrizoate
Steroids & hormones	Estradiol, estrone, estriol, diethylstilbestrol (DES)
Personal care products	
Fragrances	Nitro, polycyclic and macrocyclic musks; phthalates
Sun-screen agents	Benzophenone, methylbenzylidene camphor
Insect repellents	<i>N,N</i> -diethyltoluamide
Antiseptics	Triclosan, chlorophene



PPCPs - farmaka

- humánní farmaka – diagnostika, ošetření (léčba/zmírnění), prevence onemocnění, změna struktury/funkce lidského těla
- veterinární farmaka – ochrana zdraví zvířat, léčba, ovlivnění reprodukčních procesů a produkce (např. růstové doplňky)
- biologicky aktivní
- často velmi hydrofilní
- často nesnadno rozložitelné
 - ➔ látky environmentálně zajímavé, potenciálně nebezpečné
- často opticky aktivní (optické izomery: terapeutický účinek vs. nežádoucí efekty)



Charakteristika léčiv

- v ČR v roce 2007 registrováno 51 232 variant léků a léčebných přípravků (asi 1200 aktivních látek)
- pomocí analytických technik umíme spolehlivě detekovat a kvantifikovat okolo 200 látek
- v UK v roce 2000 registrováno více než 3 000 aktivních látek
- kromě aktivních látek léky obsahují i pomocné látky, plniva, pigmenty, vosky, tmelící látky
- kromě léčiv se ve zdravotnictví používají např. i diagnostické látky, dezinfekce
- biodegradabilita (fotodegradabilita, oxidace vzdušným O₂,) silně závisí na typu látky
- ??? interakce látek v toxických koktejlech
- ??? dlouhodobé toxické účinky nízkých koncentrací

Roční spotřeba některých skupin předepisovaných léčiv v různých zemích

Compounds	Germany 1999 ^a	Germany 2000 ^a	Germany 2001 ^a	Austria 1997 ^b	Denmark 1997 ^c	Australia 1998 ^d	England 2000 ^e	Italy 2001 ^f	Switzerland 2004 ^g
Analgesics, antipyretics and anti-inflammatory									
Acetylsalicylic acid	902.27 (1)	862.60 (1)	836.26 (1)	78.45 (1)	0.21 (7)	20.4 (9)			43.80 (3)
Salicylic acid	89.70 (12)	76.98 (17)	71.67 (17)	9.57 (11)					5.30 (6)
Paracetamol	654.42 (2)	641.86 (2)	621.65 (2)	35.08 (2)	0.24 (6)	295.9 (1)	390.9 (1)		95.20 (1)
Naproxen				4.63 (16)		22.8 (7)	35.07 (12)		1.70 (12)
Ibuprofen	259.85 (5)	300.09 (5)	344.89 (5)	6.7 (13)	0.03 (19)	14.2 (13)	162.2 (3)	1.9 (15)	25.00 (4)
Diclofenac	81.79 (16)	82.20 (14)	85.80 (14)	6.14 (15)			26.12 (16)		4.50 (7)
β-Blocker									
Atenolol							28.98 (13)	22.07 (4)	3.20 (9)
Metoprolol	67.66 (18)	79.15 (16)	92.97 (11)	2.44 (20)					3.20 (10)
Antilipidemic									
Gemfibrozil						20 (10)			0.399 (18)
Bezafibrate				4.47 (17)				7.60 (8)	0.757 (15)
Neuroactive									
Carbamazepine	86.92 (13)	87.71 (13)	87.60 (12)	6.33 (14)		9.97 (18)	40.35 (8)		4.40 (8)
Diazepam					0.21 (8)				0.051 (21)
Antiacidic									
Ranitidine	85.41 (15)	89.29 (12)	85.81 (13)			33.7 (5)	36.32 (10)	26.67 (3)	1.60 (13)
Cimetidine							35.65 (11)		0.063 (20)
Diuretics									
Furosemide					3.74 (1)			6.40 (19)	1.00 (14)
Sympatomimetika									
Terbutalin					0.46 (3)				0.0099 (23)
Salbutamol					0.17 (9)				0.035 (22)
Various									
Metformin	368.01 (4)	433.46 (4)	516.91 (3)	26.38 (3)		90.9 (2)	205.8 (2)		51.40 (2)
Estradiol					0.12 (13)				
Iopromide	64.93 (19)	63.26 (19)	64.06 (19)						6.90 (5)

For every country a top 20 sold-list is taken into account. Data in bracket represent the position in the ranking list within a country. Data are in t/year.

Tabulka I
Léčiva s největším objemem distribuce v počtu balení
v roce 2007

	Léčivá látka	Balení [mil]
1.	paracetamol	15,38
2.	elektrolyty parenterální	10,94
3.	ibuprofen	10,49
4.	kyselina acetylsalicylová (antikoagulancia, antitrombotika)	5,47
5.	paracetamol, kombinace mimo psycholeptik	4,69
6.	kyselina acetylsalicylová (analgetika, antipyretika)	4,08
7.	ambroxol	3,66
8.	xylometazolin	3,58
9.	atorvastatin	3,54
10.	metoprolol	3,54

10 preparátů s největším distribučním objemem v ČR
Ročně v ČR prodáno přes 73 t paracetamolu nebo 140 t ibuprofenu

Spotřeba některých farmak a jejich vylučování

Německo	Pharmacokinetical excretion rate in %*		Estimated prescription amounts in 1995 in tons per year†
	Unchanged drug	Glucuronides‡	
Bezafibrate§	50	22	30
Clofibric acid (clofibrate, etofibrate, etophyllinclofibrate)	6	> 90	16
Fenofibric acid (fenofibrate)	+	+ + +	15
Gemfibrozil¶	-	50	6
Diclofenac	15	< 1	75
Ibuprofen	1-8	14	105
Indometacine	10-20	80	6
Metoprolol	3-10	-	50
Propranolol	< 1	+	3
Carbamazepine**	1-2	+	80

+ : small percentage, + + + : major percentage.



		World	US	UK	Denmark
Consumption of pharmaceuticals	E ₂		1700 ^a		0.7 ^b
	EE ₂	528 ^c	88 ^a	29 ^d	1.9 ^b
Endogenous excretion of E ₂		54504 kg	2575 kg	531 kg	45 kg



PPCPs – přípravky denní spotřeby

- většinou nemají žádnou biochemickou aktivitu (kromě potravinových doplňků)
- na rozdíl od farmak mohou být uvolňovány do ovzduší (např. mošusové látky)
- většina látek používána jako aktivní složky nebo konzervační látky v kosmetice, toaletních potřebách nebo vůních
- mohou sloužit jako prevence onemocnění (např. látky v opalovacích krémech)

PCPs vyrobené v Německu (1993)

Product category	Tons produced
Bath additives	162,300
Shampoos, hair tonic	103,900
Skin care products	75,500
Hair sprays, setting lotions, hair dyes	71,000
Oral hygiene products	69,300
Soaps	62,600
Sun screens	7,900
Perfumes, aftershaves	6,600
Total	559,100



Zdroje PPCPs v prostředí

- ↪ emise z výroby, přepravy, skladování (minimální)
- ↪ lidská aktivita (koupání, holení, plavání aj.)
- ↪ exkrece po aplikaci léčiv u lidí a zvířat (vylučování močí a výkaly)
- ↪ používání veterinárních léčiv
(především antibiotika a steroidy)
- ↪ zemědělství
- ↪ rezidua z nemocnic
- ↪ nezákonné drogy
- ↪ zvýšené užívání se stárnutím populace
- ↪ problém – nadužívání léčiv
- ↪ nesprávná likvidace léčiv (bezprostřední odstranění nadbytečných léků z domácností)



„Ty červené jsou na nemoc, ty modré potlačují vedlejší účinky těch červených a ty zelené potlačují vedlejší účinky těch modrých“

Osud v ŽP

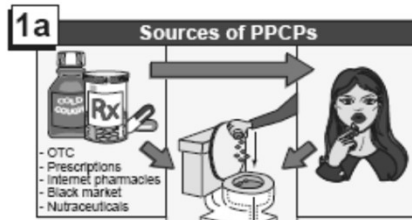
PPCPs na základě odolnosti v životním prostředí :

- látky lehce odbouratelné (např. kyselina acetylsalicylová)
- látky stálé a hydrofilní (bezafibrát)
- látky stálé a lipofilní (ofloxacin)

Nejnebezpečnější z hlediska ochrany prostředí jsou látky z poslední skupiny - může dojít k začlenění do potravních řetězců

příslušnost látek do skupin - dle souhrnu jejich fyzikálně-chemických vlastností, nejvíce pak rozpustnost, Kow, pK a KH (Henryho konstanta).

chemické, biochemické, fotochemické a termické reakce látky – vznik meziproductů a metabolitů vedoucích k sekundárnímu znečištění

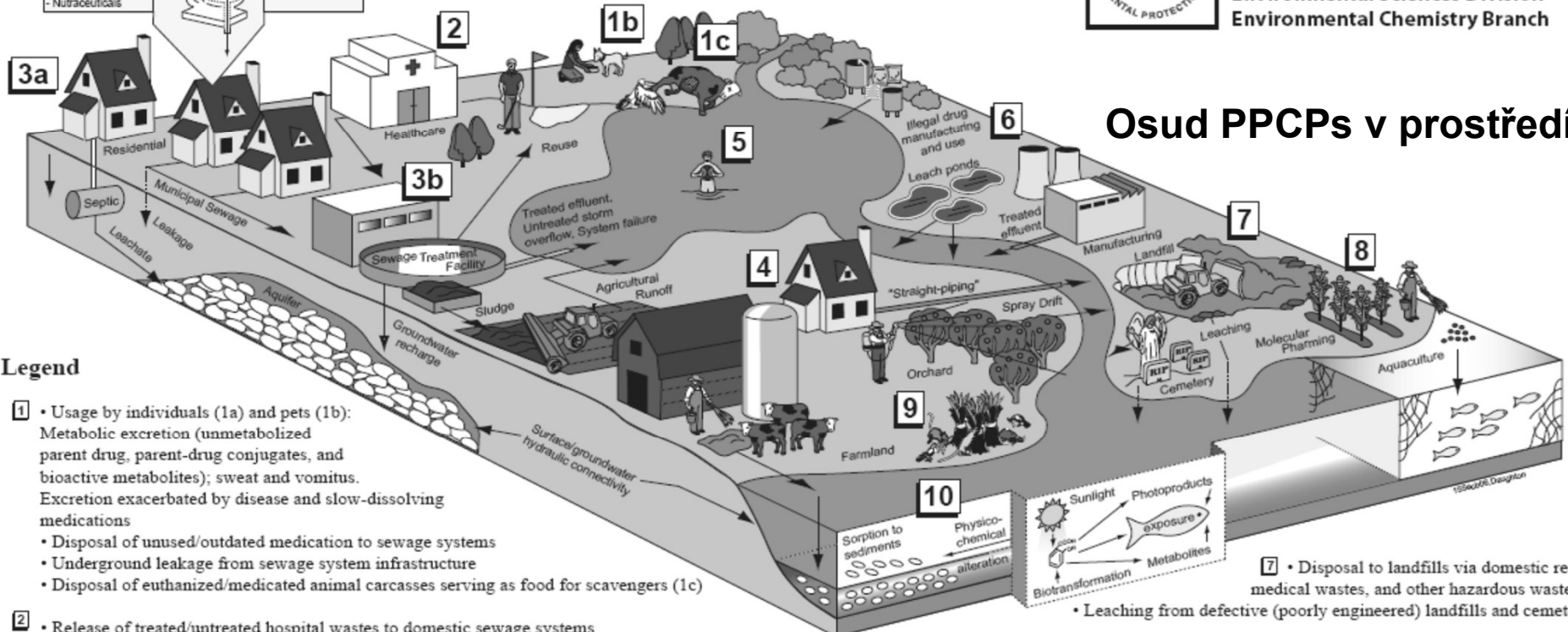


Origins and Fate of PPCPs[†] in the Environment

[†]Pharmaceuticals and Personal Care Products



U.S. Environmental Protection Agency
Office of Research and Development
National Exposure Research Laboratory
Environmental Sciences Division
Environmental Chemistry Branch



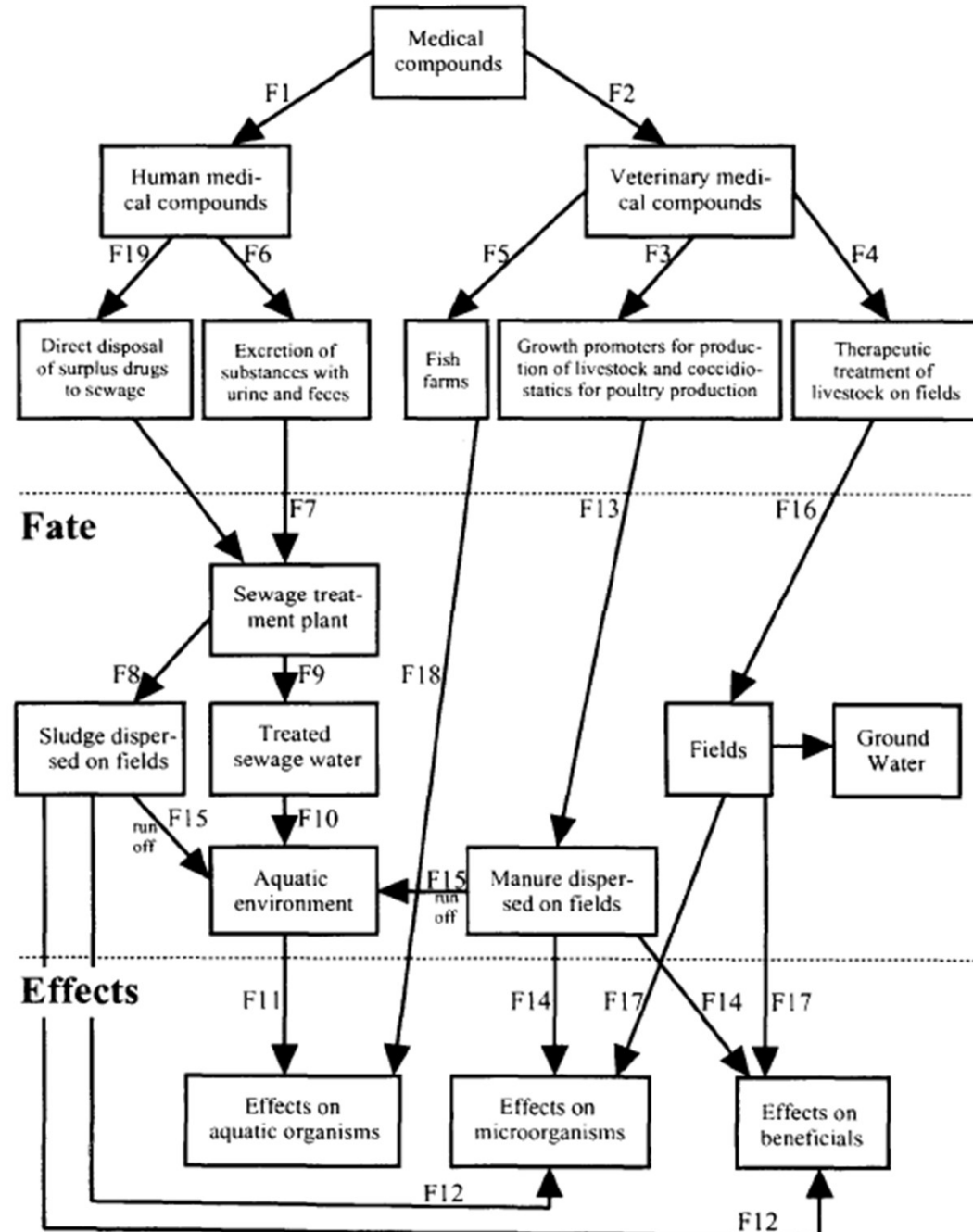
Osud PPCPs v prostředí

Legend

- Usage by individuals (1a) and pets (1b): Metabolic excretion (unmetabolized parent drug, parent-drug conjugates, and bioactive metabolites); sweat and vomitus. Excretion exacerbated by disease and slow-dissolving medications
- Disposal of unused/outdated medication to sewage systems
- Underground leakage from sewage system infrastructure
- Disposal of euthanized/medicated animal carcasses serving as food for scavengers (1c)
- Release of treated/untreated hospital wastes to domestic sewage systems (weighted toward acutely toxic drugs and diagnostic agents, as opposed to long-term medications); also disposal by pharmacies, physicians, humanitarian drug surplus
- Release to private septic/leach fields (3a)
- Treated effluent from domestic sewage treatment plants discharged to surface waters, re-injected into aquifers (recharge), recycled/reused (irrigation or domestic uses) (3b)
- Overflow of untreated sewage from storm events and system failures directly to surface waters (3b)
- Transfer of sewage solids ("biosolids") to land (e.g., soil amendment/fertilization)
- "Straight-piping" from homes (untreated sewage discharged directly to surface waters)
- Release from agriculture: spray drift from tree crops (e.g., antibiotics)
- Dung from medicated domestic animals (e.g., feed) - CAFOs (confined animal feeding operations)
- Direct release to open waters via washing/bathing/swimming
- Discharge of regulated/controlled industrial manufacturing waste streams
- Disposal/release from clandestine drug labs and illicit drug usage
- Disposal to landfills via domestic refuse, medical wastes, and other hazardous wastes
- Leaching from defective (poorly engineered) landfills and cemeteries
- Release to open waters from aquaculture (medicated feed and resulting excreta)
- Future potential for release from molecular pharming (production of therapeutics in crops)
- Release of drugs that serve double duty as pest control agents: examples: 4-aminopyridine, experimental multiple sclerosis drug → used as avicide; warfarin, anticoagulant → rat poison; azacholesterol, antilipidemics → avian/rodent reproductive inhibitors; certain antibiotics → used for orchard pathogens; acetaminophen, analgesic → brown tree snake control; caffeine, stimulant → coqui frog control
- Ultimate environmental transport/fate:
 - most PPCPs eventually transported from terrestrial domain to aqueous domain
 - phototransformation (both direct and indirect reactions via UV light)
 - physicochemical alteration, degradation, and ultimate mineralization
 - volatilization (mainly certain anesthetics, fragrances)
 - some uptake by plants
 - respirable particulates containing sorbed drugs (e.g., medicated-feed dusts)

Expoziční cesty veterinárních a humánních farmak v prostředí

Exposure



Výskyt PPCPs v prostředí

- ↳ PPCPs označovány jako „emerging pollutants“
- ↳ patří mezi významné sloučeniny znečišťující některé složky životního prostředí
- ↳ dostávají se zejména do vodního ekosystému
- ↳ detekovány v povrchových i spodních vodách, odpadních vodách, na skládkách, v půdách a sedimentech

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, desinficiencia

Rozšíření v ŽP

- aktivní substance (léky/metabolity) nalezeny ve všech složkách prostředí (1ng/kg - 1mg/kg)
- výskyt v daném místě přímo úměrný spotřebě

Povrchové vody

- nejvíce kontaminovaná složka ŽP
- dolní toky a delty - velké aglomerace, velké množství ČOV, velký průtok vody

Podzemní vody

- původ nalezených látek - lokální zdroje znečištění (skládky, ČOV, kanalizace apod.)

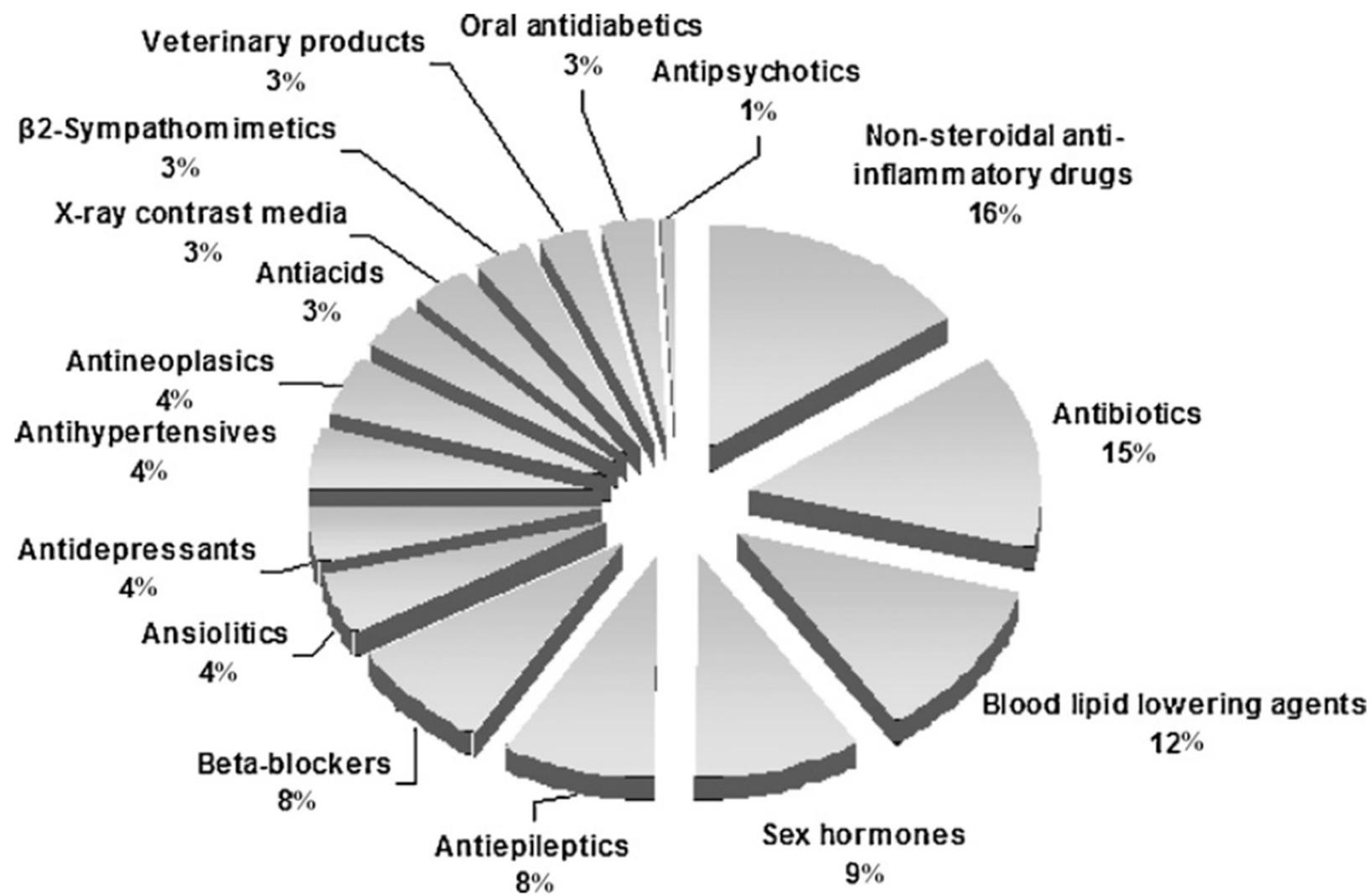
Půdy a sedimenty

- aplikace stabilizovaných čistírenských kalů
- sorpce na částice půdy - degradace
- průsaky do spodních vod

Situace v ČR

- minimum informací
- horní toky řek

Relativní zastoupení látek detegovaných v ŽP (183 článků z let 1996-2009)



Skupiny PPCPs detekované v povrchových vodách, odpadních vodách a čistírnách odpadních vod

Use	Name
Frequently Detected PPCP in Surface Waters and Wastewater Household and industrial chemical	benzophenone carbaryl 2,6-dimethylnapthalene isophorone 5-methyl-1H-benzotriazole tributylphosphate
Stimulant	caffeine
Prescription drug	carbamazepine
Non-prescription drug	cotinine
Plant and animal steroid and OWC	cholesterol
Nonionic detergent metabolite	4-nonylphenol
Veterinary and human antibiotic	sulfamethoxazole
Insect repellent	N-N-diethyltoluamide (DEET)
Antimicrobial disinfectant	triclosan
Fire retardant	tri(2-chloroethyl) phosphate
Frequently Detected PPCP in STP Analgesics/non-steroidal antiinflammatories (NSAIDS)	acetaminophen (analgesic) diclofenac ibuprofen ketoprofen naproxen
Antimicrobials	sulfonamide, fluoroquinolones
Antiepileptics	carbamazepine
Antihypertensives (betablockers, beta-adrenergic receptor inhibitors)	bisoprolol metoprolol
Antieoplastics	cyclophosphamide ifosfamide
Antiseptics	triclosan
Contraceptives	estradiol 17 ethinyl estradiol
2-sympathomimetics (bronchodilators)	albuterol
Lipid regulators (anti-lipidemics; cholesterol-reducing agents and their bioactive metabolites)	clofibrate (active metabolite: clofibric acid) gemfibrozil
Musks (synthetic)	nitromusks polycyclic musks avobenzene
X-ray contrast agents	octyl methoxycinnamate diatrizoate

Výskyt farmak a pohlavních hormonů v environmentálních vzorcích

Matrix (Location)	Compounds	Concentration (ng/L or ng/g)
Drinking water		
(Germany)	Phenazone drugs	<5–900
(Germany)	Natural and synthetic estrogens	<0.1–2.1
(Germany)	Clofibric acid	<5–170
(U.K.)	Synthetic estrogens/progestogens	<1–10
Groundwater		
(Germany)	60 pharmaceuticals	1.8–1100
(Germany)	18 antibiotics	<20–470
(Germany)	13 pharmaceuticals	n.d.–7300
River water		
(Germany)	18 antibiotics	<20–6000
(Germany)	32 drugs	<10–4100
(Germany)	Natural and synthetic estrogens	<0.1–5.1
(U.K.)	Natural and synthetic estrogens	<0.2–17
(U.K.)	Synthetic estrogens/progestogens	2–17
(Spain)	Estrogens and progestogens	0.2–71.1
(USA)	Antibiotics	14–100
(USA)	Prescription drugs	7–260
(USA)	Nonprescription drugs	9–80
(USA)	Steroids and hormones	5–2000
(Canada)	Steroids	2–67
Marine/estuarine water		
(North Sea)	Neutral/acidic pharmaceuticals	<0.002–18.6
Solid samples		
River sediment (Germany)	Natural and synthetic estrogens	<0.2–1.5
River sediment (Spain)	Estrogens and progestogens	0.05–22.8
Marine sediment (Washington, USA)	Antibacterial drugs	<0.2–1.7 µg/g
Fertilized soil (Germany)	Antibiotics (TCs and tylosin)	0.1–4 µg/g
Activated and digested sludge (Germany)	Natural and synthetic estrogens	<2–49
Activated sludge (Israel)	Estrogen	19–64
Biota		
Rainbow trout bile (Sweden)	Natural and synthetic estrogens	<0.1–2.5 µg/g
Red rock crab meat (Washington, USA)	Antibacterial drugs	<0.1–3.8 µg/g
Mussel (Canada)	Coprostanol	32252

PPCPs v pitné vodě

TABLE 2. Occurrence and Concentrations of PPCPs in Raw Drinking Water

analyte	MDL μg/L	occurrences	mean detected μg/L	range μg/L	total mean μg/L	literature values μg/L
dimethyl phthalate	0.039	5/13	0.386	0.098–0.784	0.148	
diethyl phthalate	0.49	2/13	1.20	0.899–1.49	0.184	0.16–0.3
dibutyl phthalate	1.35	4/13	5.00	1.44–8.34	1.54	0.12–8.8
butyl benzyl phthalate	0.033	2/13	0.622	0.053–1.19	0.096	2.95
DEHP	1.76	2/13	4.31	2.67–5.94	0.66	7
hydrocinnamic acid	4.95	3/13	10.12	4.99–20.3	2.33	
benzophenone	0.26	3/13	0.511	0.36–0.79	0.12	0.13
octyl methoxy cinnamate	0.28	2/13	3.09	0.56–5.61	0.47	
clofibrate	0.055	2/13	0.58	0.26–0.90	0.09	
clofibric acid	0.13	1/13	0.63		0.05	.005–0.17
ibuprofen	0.28	1/13	5.85		0.45	0.07–0.2
ibuprofen methyl ester	0.11	1/13	9.22		0.71	
triclosan	0.125	1/13	0.734		0.056	0.14
surfynol	0.096	4/13	0.515	0.326–0.818	0.158	
BHA	0.07	2/13	3.50	3.49–3.52	0.54	0.1
DEET	0.082	1/13	0.131		0.010	0.003–0.268

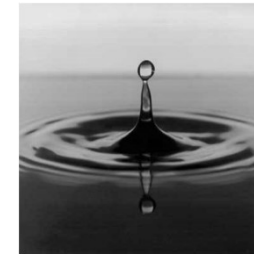


TABLE 3. Occurrence and Concentrations of PPCPs in Finished Drinking Water

analyte	occ.	mean μg/L	range μg/L	total mean μg/L
dimethyl phthalate	1/15	0.54		0.04
diethyl phthalate	1/15	2.47		0.16
dibutyl phthalate	1/15	2.73		0.18
butyl benzyl phthalate	5/15	0.552	0.056–0.911	0.184
DEHP	2/15	2.56	2.43–2.68	0.34
hydrocinnamic acid	3/15	10.0	4.97–20.1	2.0
benzophenone	1/15	0.26		0.02
octyl methoxy cinnamate	1/15	0.45		0.03
clofibrate		ND*		
clofibric acid		ND		
ibuprofen	2/15	0.93	0.51–1.35	0.12
ibuprofen methyl ester	1/15	4.95		0.33
triclosan	1/15	0.734		0.049
surfynol	4/15	0.161	0.12–0.24	0.043
BHA	1/15	3.45		0.23
DEET		ND		

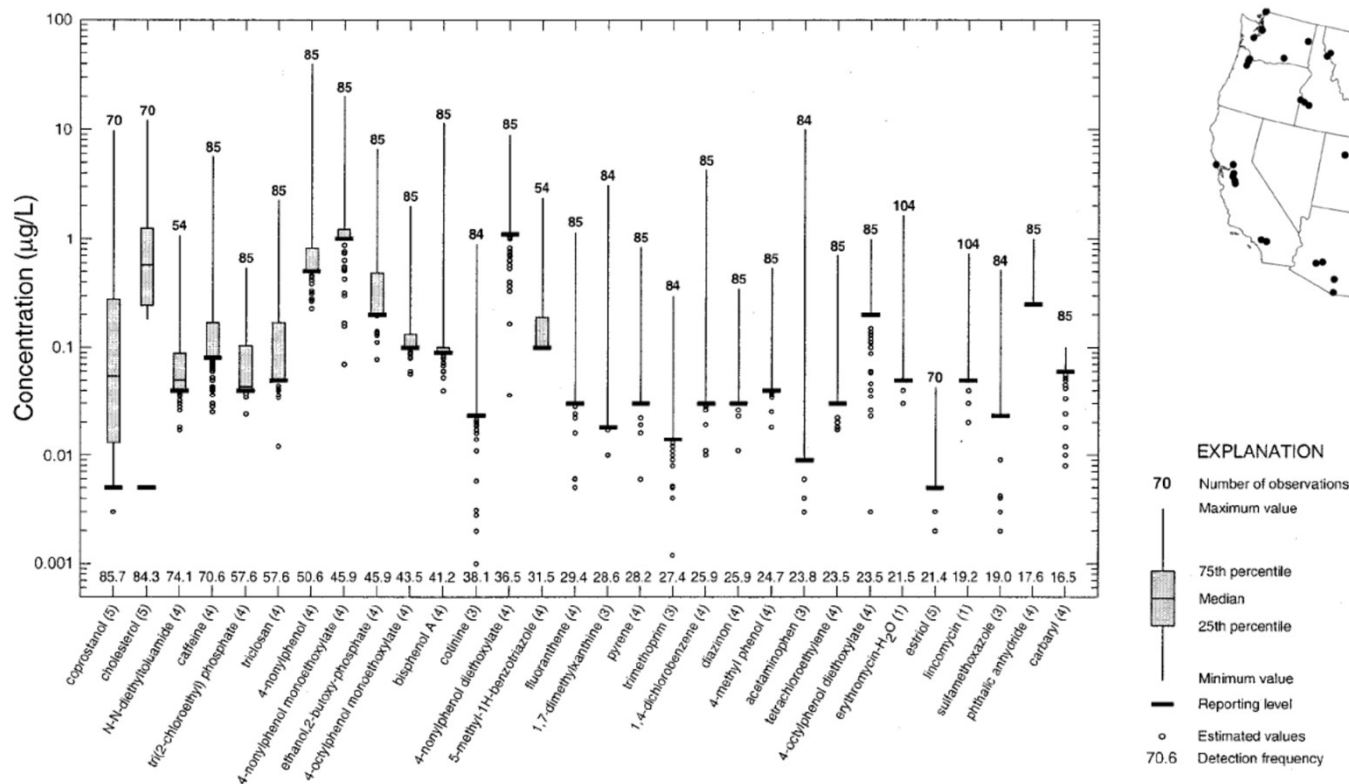
* ND = not detected.

- jiná studie - v pitné vodě detekován diklofenak, kyselina klofibrová, propyfenazon



PPCPs v povrchových vodách

- 139 lokalit ve 30 státech USA (urbanizace, chov hospodářských zvířat)
- detekováno 82 z 95 stanovovaných kontaminantů (farmaka, hormony a další látky znečišťující vodní prostředí)
- nejčastěji detekované látky: koprostanol (fekální steroid), cholesterol (rostlinný a živočišný steroid), N,N-diethyltoluamid (repelent proti hmyzu), kofein (stimulant), triclosan (antimikrobiální dezinfekční prostředek), tri(2-chlorethyl)fosfát (retardanty hoření), 4-nonylfenol (metabolit detergentu)

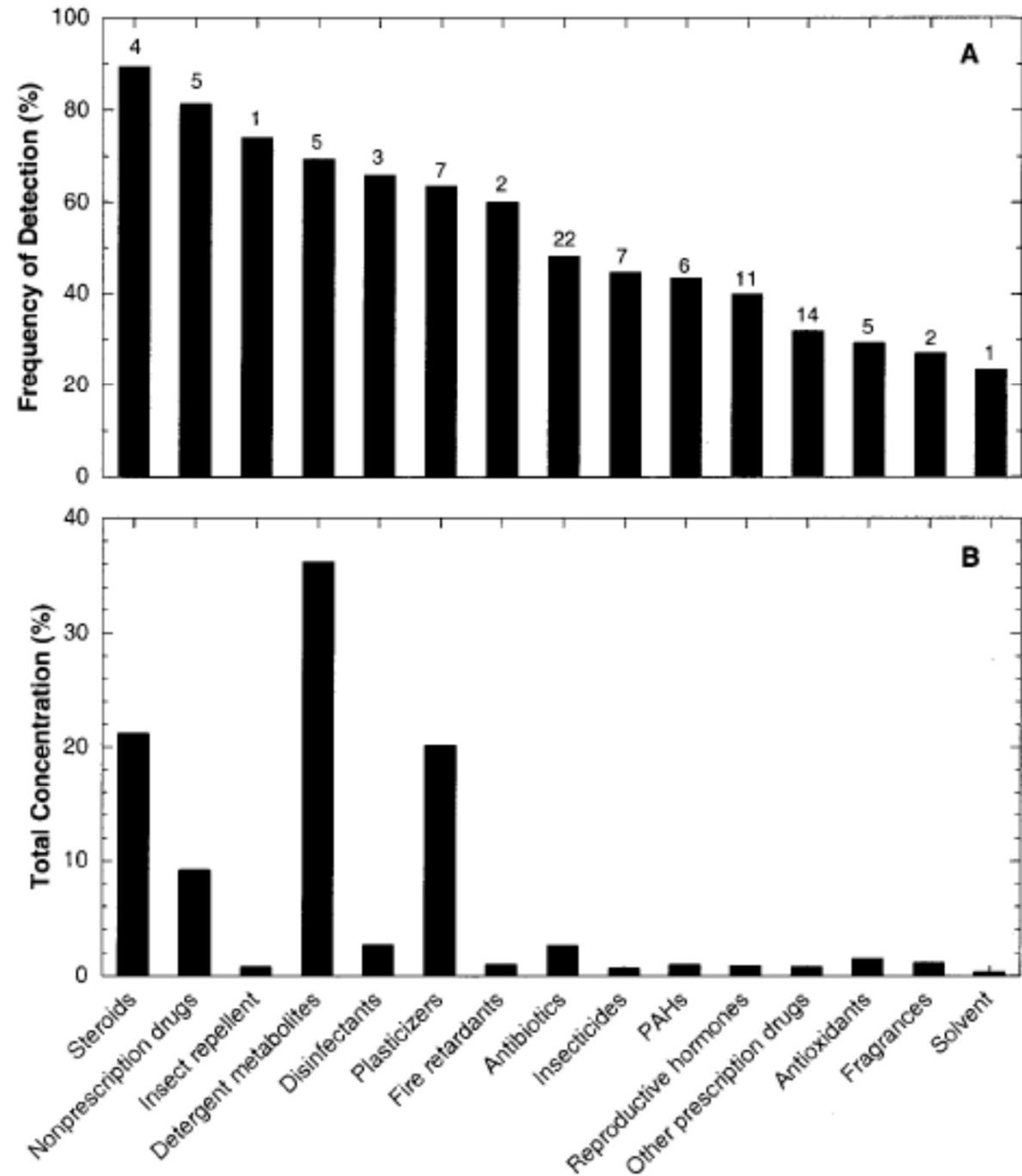


Naměřené koncentrace 30 nejčastěji detekovaných kontaminantů.

PPCPs v povrchových vodách

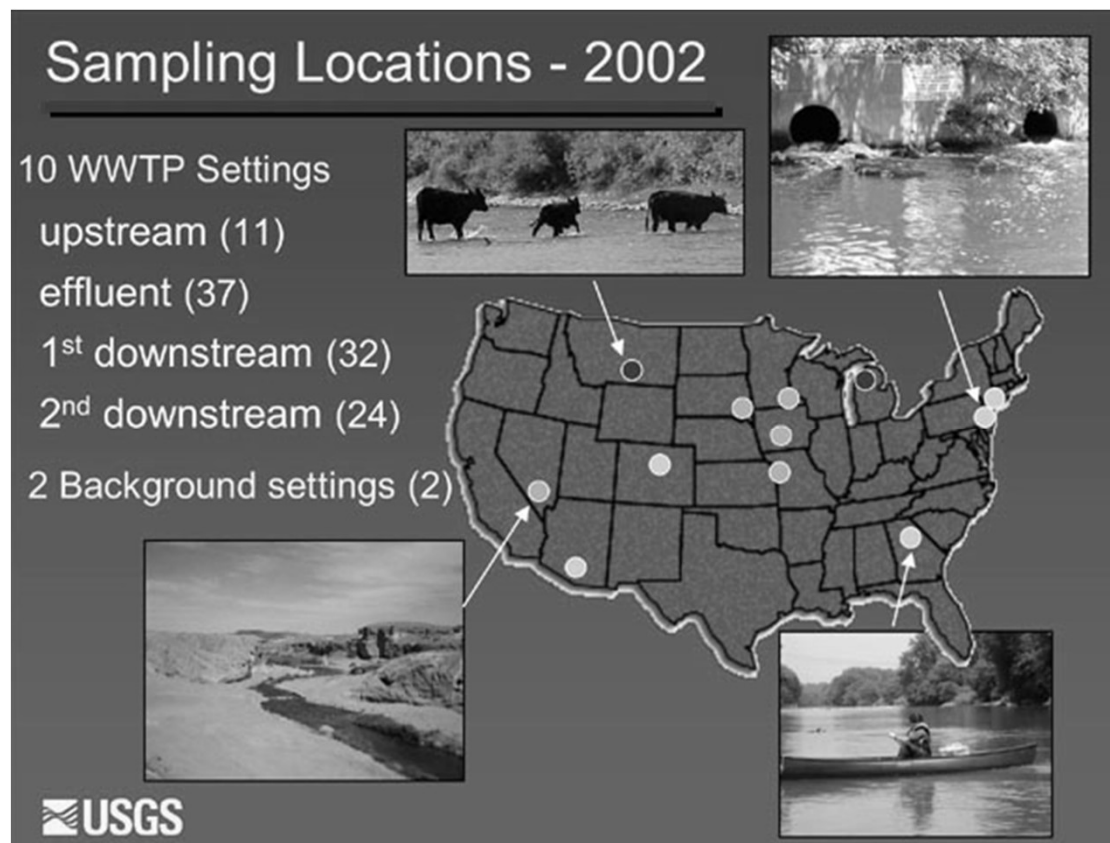
Frekvence detekce
kontaminantů rozdělených
dle použití (A)

a jejich procentuální podíl
na celkové naměřené
koncentraci (B).



PPCPs v povrchových a odpadních vodách

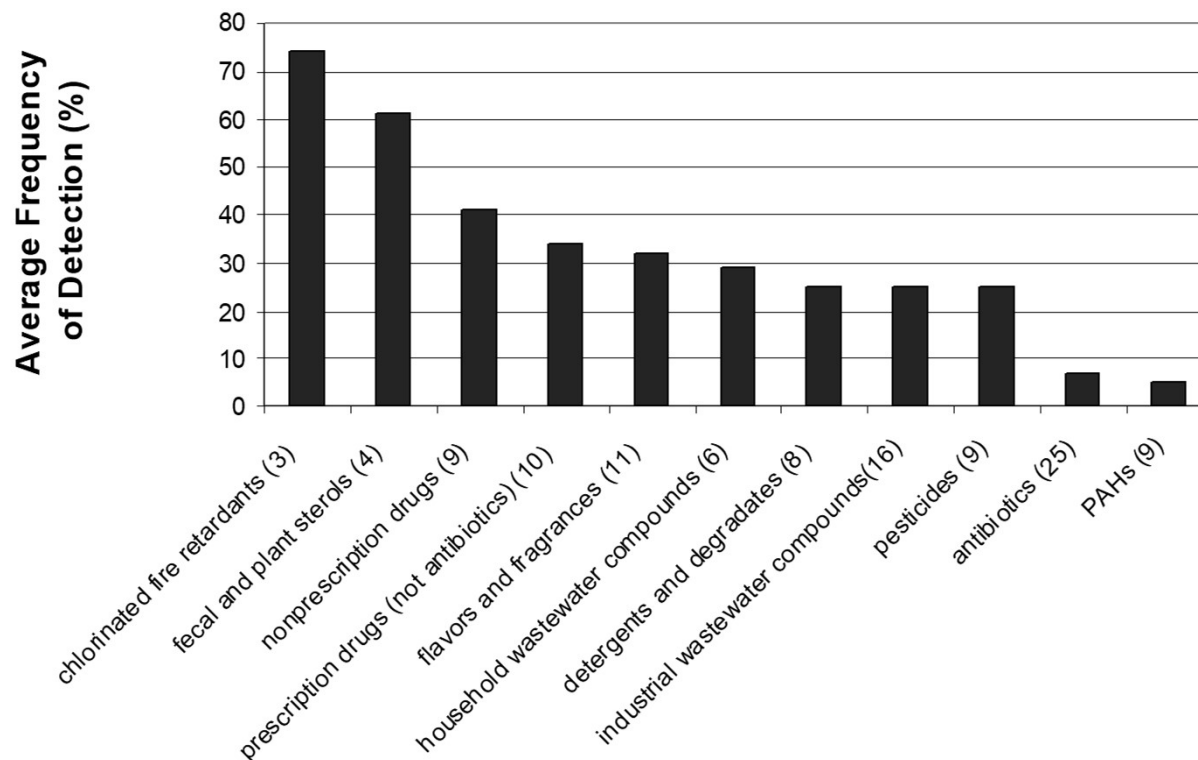
- rozsáhlá studie zaměřená na ČOV (v USA)
- 78 ze 110 stanovovaných látek nalezeno alespoň v jednom vzorku
- počet detekovaných látek ve vzorku: 2 (referenční lokalita) – 50 (výpusť ČOV)
- př. detekovaných látek: dezinfekční prostředky (triclosan), antibiotika (sulfamethoxazol), mošusové látky (tonalid), antihistaminika (difenhydramin), antiepileptika (karbamazepin)



PPCPs v povrchových a odpadních vodách

Závěry studie:

- farmaka a další chemikálie z odpadních vod 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



Frekvence detekce skupin látek klasifikovaných podle použití

ČOV a povrchové vody

- komunální ČOV mají velmi nízkou účinnost při odstraňování některých léčivých látek a jejich metabolitů (nízké koncentrace)

Procesy

- Fotodegradace - hlavní mechanismus degradace léčiv ve vodním tělese
 - *přímá fotolýza* - absorpční spektrum molekuly, intenzita záření, zákal
 - *radikálový rozpad* - vliv hydroxylového ($\cdot\text{OH}$), alkylperoxidového $\cdot\text{RO}_2$ radikálu a atomárního kyslíku
- **Sorpce**
 - absorpce dovnitř aktivovaného kalu - interakce hydrofobních skupin (alifatických a aromatických) s biomembránou buněk
 - adsorpce na povrch aktivovaného kalu - pozitivně nabitá centra xenobiotik se záporně nabitým povrchem biomasy
- **Biodegradace**
 - metabolická přeměna léčiv mikroorganismy v aktivovaném kalu

ČOV - moderní procesy

- **Chemická oxidace**
 - vznik $\cdot\text{OH}$ radikálu z H_2O_2 vlivem UV záření
 - ozonizace vody
- **Membránové procesy**
 - nanofiltrace a reverzní osmóza - xenoestrogeny
 - separace léčiv z moči pacientů
- **Aktivní uhlí**
 - adsorpce a spálení - karbamazepin
- **Fytoremediace**
 - kořenové čistírny odpadních vod



Tabulka II

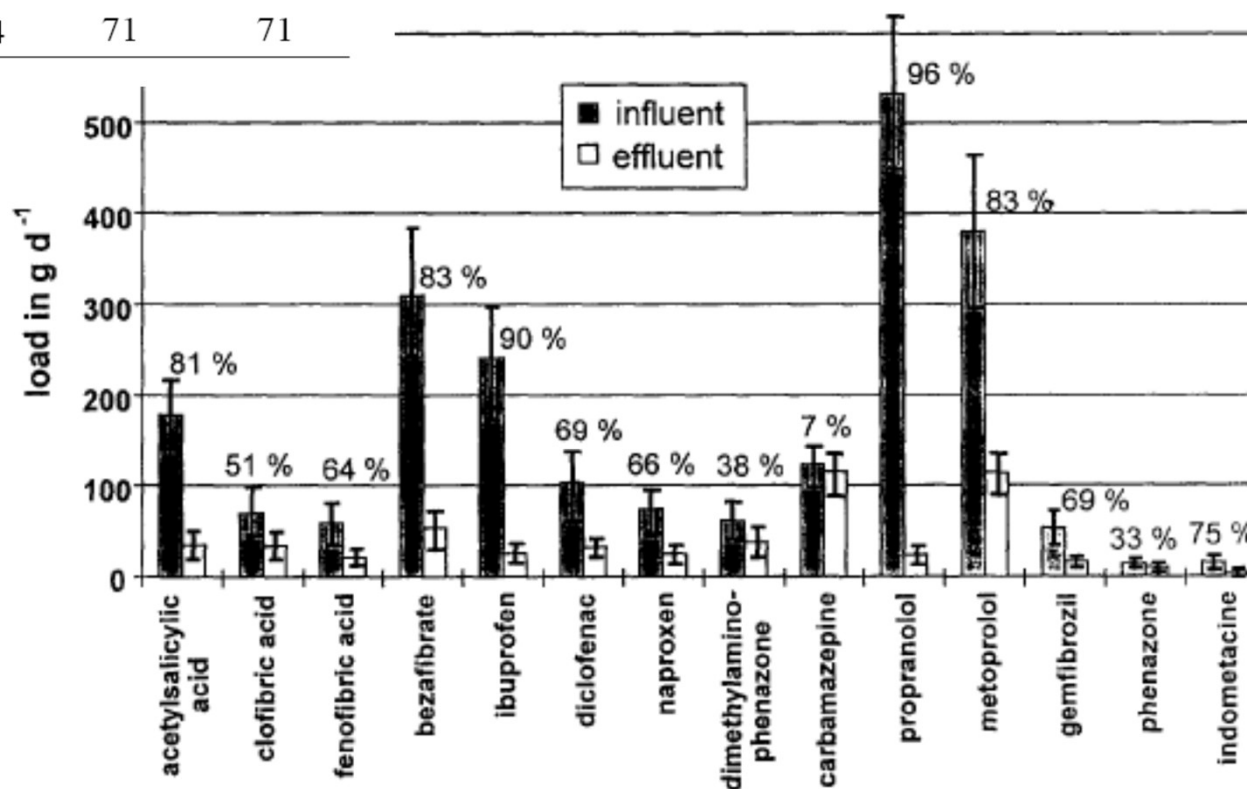
Účinnost odstranění vybraných farmak na modelové ČOV v závislosti na ročním období

Aktivní látka	Míra odstranění [%]			
	zima		léto	
	medián	rozpětí	medián	rozpětí
Amoxicillin	75	49–100	100	100
Bezafibrát	15	0–66	87	0–98
Ciprofloxacin	60	45–78	63	53–69
Ibuprofen	38	25–72	93	0–100
Hydrochlorothiazid	24	0–77	44	0–51
Ranitidin	39	0–76	84	72–89
Sulfamethoxazol	17	0–84	71	71

Kotzya et al.
Chemické Listy
103, 540-547 (2009)

Účinnost odstraňování různých farmak v ČOV

ČOV v Německu
(poblíž Frankfurtu nad Mohanem)



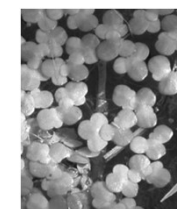
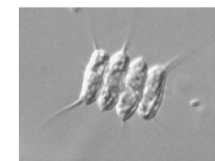
Účinky PPCPs v životním prostředí

- PPCPs mohou stejně jako ostatní chemické látky představovat riziko pro životní prostředí
- působení farmak prostřednictvím buněčných receptorů již při nízkých koncentracích → nepříznivé účinky při interakci s necílovými receptory
- v ekotoxikologii stanovovány především akutní efekty PPCPs
- výskyt PPCPs v prostředí v nízkých koncentracích → mírné efekty → akumulace mírných efektů → výrazné efekty
- dvě skupiny farmak, kterým byla věnována největší pozornost, jsou antibiotika (možný vývoj rezistence) a steroidní hormony (překryv s ED)
- pro množství ostatních skupin farmak a PCPs se ví velmi málo o jejich potenciálu negativního působení

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</i>	<i>Lemna</i>
Clofibrinic acid	72	115	12.5
Carbamazepine	> 100	74	25.5
Ibuprofen–Na	108	315	22
Diclofenac–Na	68	72	7.5
Naproxen–Na	174	> 320	24.2
Captopril	> 100	168	25
Metformin	64	> 320	110
Propranolol	7.5	5.8	114
Metoprolol	> 100	7.3	> 320



Inhibice bioluminiscence šesti léky proti zánětům 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

Účinky léčiv ve vodních ekosystémech

Farmaka jsou designována tak, aby měla určitou biologickou aktivitu.

Je známo velmi málo o účincích léčiv ve vodním prostředí.

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
- ovlivnění chování
- nespecifické účinky – nepolární narkóza
- další



Účinky některých PPCPs

↪ antibiotika

- kontaminace vod používaných na pití, zavlažování, rekreační účely
- potenciál vyvolat bakteriální rezistenci na ATB
- negativní vliv na důležité bakterie v ekosystému

↪ steroidní farmaka – endokrinní disrupce (viz. přednáška ED)

↪ blokátory vápníkových kanálů (kardiovaskulární léčiva) – inhibice aktivity spermií u některých vodních organismů

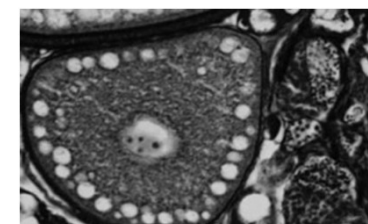
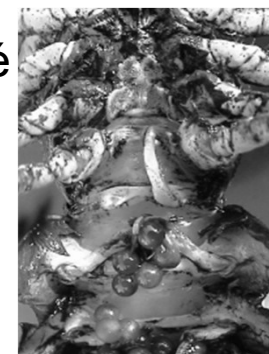
↪ β -blokátory (kardiovaskulární léčiva) – inhibice růstu řas, mušlí, schopnost akumulace

↪ mošusové látky - bioakumulace a perzistence, některé velmi toxické

↪ genotoxická léčiva (použití především v nemocnicích)

↪ paracetamol (analgetikum a antipyretikum)

- chronické účinky na vodní organismy už v koncentracích, nalézaných v povrchových vodách
- vyvolává oxidativní stres



Látky snižující obsah krevních tuků

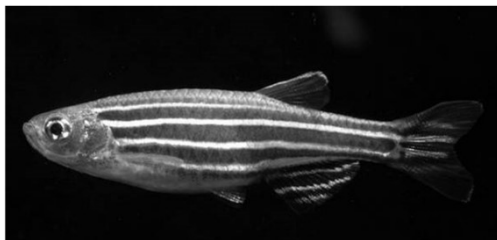
- snížení koncentrace cholesterolu a triglyceridů v krvi

Statiny

- inhibice enzymu HMG-CoA - zpětnovazebná kontrola syntézy cholesterolu
- nedostatek informací o ekotoxicitě; pouze aktivní látky simvastatin a atorvastatin
- 96h test na krevetě (*Palaemonetes pugio*) - simvastatin - LC_{50} (larva) = $1,18 \text{ mg.L}^{-1}$ a $LC_{50} > 10 \text{ mg.L}^{-1}$, na buchance (*Nitocra spinipes*) - 96h $LC_{50} = 0.81 \text{ mg.L}^{-1}$
- koncentrace statinů v neupr. čistírenském kalu 4-117 ng.L^{-1} , v povrchové vodě 1 ng. L^{-1}

Fibráty

- aktivace specifického transkripčního faktoru ze skupiny nukleárních receptorů - PPARs (peroxisome proliferator activated receptors)
- zastavení embryonálního vývoje necílových organismů zastavením dělení buněk (v μM koncentracích pozorováno u ryb (*Danio rerio*) a obojživelníků)
- *Danio rerio* - expozice klofibrátu $0,5 - 1 \text{ mg.L}^{-1}$ v larválním stadiu - změny morfologických charakteristik, letargie
- karas zlatý (*Carasius auratus*) - 14 denní expozice gemfibrizilu $1,5 \mu\text{g. L}^{-1}$ - více než 50% pokles hladiny testosteronu
- vysoká perzistence metabolitů (kyselina klofibrová) v ŽP - tato látka detekována i v pitných vodách a v Severním ledovém oceánu



Nesteroidní protizánětlivé léky

- slabé kyseliny reversibilně či ireversibilně inhibující cyklooxygenázy COX-1 a COX-2 - vliv na syntézu prostaglandinů - signalizační molekuly v zánětlivých procesech
- u ptáků mají prostaglandiny vliv na tvorbu vaječné skořápky

Diklofenak

- nejnebezpečnější analgetikum ve vodním prostředí, koncentrace v povrchových vodách v jednotkách $\mu\text{g/l}$, nízká účinnost odstraňování, bioakumulace ve tkáních, účinky u ryb už od koncentrace $1 \mu\text{g/l}$, poškození funkce žaber a ledvin, vliv na krevtvorbu
- akutní toxicita pro vodní organismy při $100 \mu\text{g.L}^{-1}$
- chronická toxicita - pstruh duhový (*Oncorhynchus mykiss*), 28 dní, $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ - cytologické změny na játrech, ledvinách a žábrách, při $5 \mu\text{g.L}^{-1}$ - léze na ledvinách a skřelích, vysoká bioakumulace v játrech
- $25 \mu\text{g.L}^{-1}$ - znatelná redukce růstu fytoplanktonu

Ibuprofen

- zvětšená játra a zvýšená produkce vajíček u ryb (Medaka japonská - *Oryzias latipes*), vitelogeneze - ovlivnění životaschopnosti a produkce VTG u ryb, reprodukce při chronickém působení u ryb
- test na *Daphnia magna* - redukce populací kolem koncentrací $80 \mu\text{g.L}^{-1}$
- okřehek (*Lemna minor*) - 7 dní, $1 - 1\,000 \mu\text{g.L}^{-1}$, inhibice růstu

Cytostatika

- nízká spotřeba (Německo 200 – 400 kg/ rok) vs. vysoké zdravotní riziko
- karcinogeny, mutageny a teratogeny
- nízká biodegradabilita, vysoké biologické poločasy
 - (ifosfamid, voda, methanogenní podmínky – 120 dní)
- baktericidní účinky (synergismus s antibiotiky)
 - vliv na samočistící schopnost vodních toků
 - snížení účinnosti ČOV
- vysoké koncentrace v moči pacientů

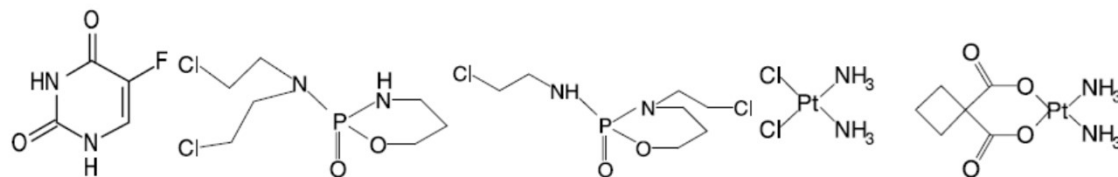
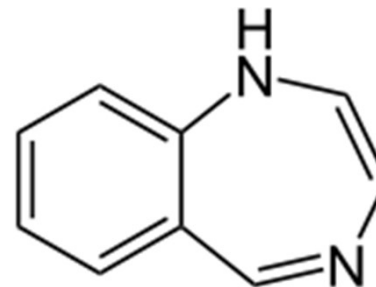
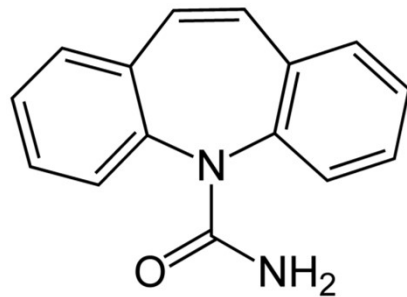


Fig. 1. Formula of some widely used cytotoxics: 5-fluorouracil, cyclophosphamid, ifosfamid, cis-platinum and carboplatinum (from left to right).

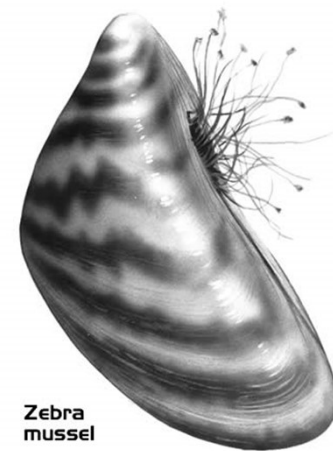
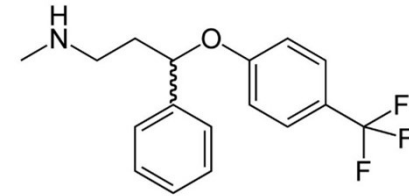
Antiepileptika

- látky ovlivňující CNS - snížení neuronální aktivity
 - blokáda napětově řízených iontových kanálů pro Na - karbamazepin
 - zvýšení inhibičního účinku GABA - benzodiazepiny
 - neurodegenerace způsobená apoptózou při vývoji mozku
- karbamazepin
 - karcinogen pro myši, u savců neprokázána mutagenní aktivita
 - LC_{50} (*Danio rerio*) = $43 \mu\text{g.L}^{-1}$, EC_{50} (*Daphnia magna*) = $92 \mu\text{g.L}^{-1}$
 - snížená aktivita blešivce potočního (*Gammarus pulex*) při 1 - 10 ng.L^{-1}
 - závažné poškození jater, ledvin a žaber u kapra - $20 \mu\text{g.L}^{-1}$
 - vysoké koncentrace v sedimentech



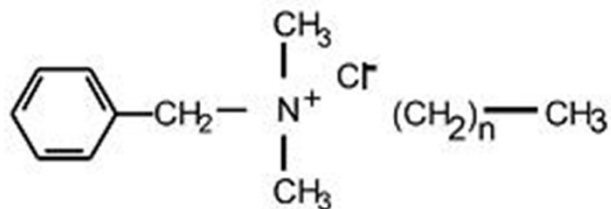
Antidepressiva

- inhibice zpětného vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbiny
- vliv na reprodukční schopnosti a chování korýšů
- antidepressivum Fluoxetin
 - toxický pro fytoplankton
 - nalezen v tělech ryb v Texasu (0,1 mg/kg)
 - v koncentracích $5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ během 4 týdnů ovlivnil hladinu estradiolu a způsobil vývojové abnormality u Medaky Japonské
- antidepressivum Fluvoxamin
 - v koncentraci $0,32 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ vyvolává tření a předčasné dozrávání oocytů u škeble *Dreissena polymorpha*

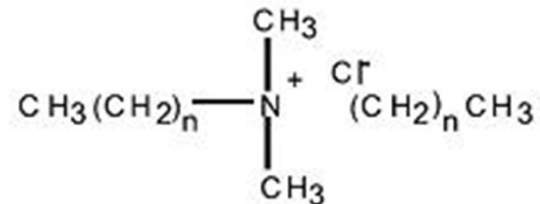


Dezinfekční prostředky

- kvartérní amonné soli – kationaktivní baktericidy
 - působí inhibičně na růst gram pozitivních a gram-negativních bakterií, na plísně, kvasinky a i některé prvoky
 - řadí se mezi nejběžnější konzervační a dezinfekční prostředky
 - spotřeba 777 t Belgie, 21 450 t Francie, 28 892 t UK (1997)
 - úroveň v nemocničních odpadních vodách - jednotky mg/l
 - úroveň na výtoku z komunálních ČOV – setiny až desetiny mg/l
 - poškození vodních mikroorganismů v nízkých koncentracích
 - benzalkonium chlorid IC_{50} (aktivovaný kal) = 10 mg/l
 - inhibiční efekt na denitrifikační bakterie už při 1 – 2 mg/l
 - vznik rezistentních kmenů



BACl (n = 11, 13)



DDMAC (n=16)

Fig. 3. Formula of two important quaternary ammonia compounds (QAC) used as disinfectants.

Expozice vodních organismů

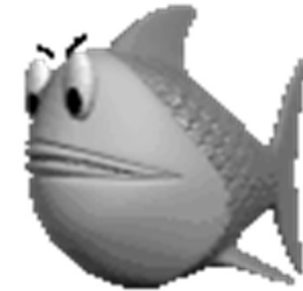
↳ expozice ve vodním prostředí – jakákoli chemikálie, která se dostane do vodního prostředí z odpadních vod nebo splachů, může vést k dlouhodobé trvající multigenerační expozici akvatických organismů



↳ 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
→ **pseudo-persistentní látky**

<https://www.youtube.com/watch?v=0wBWaVyzr2Q> (18 min)

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



Potenciální ekotoxikologická významnost

- Potenciální aditivní účinky řady látek působících stejným mechanismem. Kombinací koncentrací individuálních látek je překročena hladina pro účinek.
- Možné interakce působení, zejména synergismus, kde kombinovaný účinek překračuje sumu účinků individuálních látek.
- Hormese – účinky pod domnělou NOEC.
 - Paradoxní křivky dávka-odpověď tvaru „U“.
 - protektivní účinek podprahových koncentrací způsobený aktivací obranných mechanismů
- **toxickou látkou indukovaná ztráta tolerance**
- **nedostatek znalostí o toxických účincích ultra-stopových koncentrací**
- **nedostatek znalostí o účincích léků na necílové receptory (organismy) – biochemické mechanismy studovány zejména pro terapeutický účinek**
- **rozdílná citlivost organismů**

Hodnocení nebezpečnosti

směrnice EPMA (European Medicines Agency) z roku 2006

- fáze I - odhad PEC (predicted environmental concentration) v povrchové vodě
 - údaje o zastoupení látky na trhu, maximální terapeutická dávka na osobu, množství odpadní vody na osobu, ředící faktor apod.
 - pokud $PEC < 10 \text{ ng.L}^{-1}$ látka považována za málo rizikovou
 - pokud K_{ow} (rozdělovací koeficient oktanol - voda) $> 4,5$ - screening na PBTs
 - hranice 10 ng.L^{-1} neplatí pro vysoce specifické a vysoce účinné látky !!!!!
- fáze II - pokud $PEC > 10 \text{ ng.L}^{-1}$
 - test biodegradability - sorpce na aktivovaném kalu, určení K_{ow} , transformační test v systému voda - sediment
 - ovlivnění aktivovaného kalu - inhibiční respirační test
 - test na *Daphnia magna* a řasový test - určení PNEC (predicted no-effect concentration)
 - pokud $PEC/PNEC < 1$ - látka málo riziková, pokud $PEC/PNEC > 1$ - látka považována za rizikovou

Hodnocení nebezpečnosti

Látky s prokázaným toxickým účinkem v koncentracích pod 10 ng.L⁻¹

Compound	Effect	LOEC	Organism
Effects below 10 ng/L			
Estradiol	Feminisation	4 ng/L	<i>Pimephales promelas</i>
17- α -Ethinylestradiol EE2 (estrogen)	Complete feminisation	4 ng/L	<i>Rutilus rutilus</i>
		10 ng/L	<i>Marisa cornuarietis</i>
	Fecundity, fertility	10 ng/L	<i>Oryzias latipes</i>
	Feminisation	5 ng/L	Tilapia
		4 ng/L	<i>Rutilus rutilus</i>
Vitellogenin induction	2 ng/L		<i>Danio rerio</i>
		EC ₅₀ :3.7 ng/L	<i>Salmo trutta</i>
		1 ng/L	<i>Pimephales promelas</i>
	Increase in egg production	1 ng/L	<i>Potamopyrgus antipodarums</i>
Equilenin (estrogen)	Vitellogenin induction	4.2 ng/L	<i>Oncorhynchus mykiss</i>
17-Beta-dihydroequilenin (estrogen)	Vitellogenin induction	0.6 ng/L	<i>Oncorhynchus mykiss</i>
Trenbolone acetate (androgen)	Sex reversal, all male fish	9.7 ng/L	<i>Danio rerio</i>
Levonorgestrel (gestagen, progestin)	Reproductive success	0.8 ng/L	<i>Pimephales promelas</i>

Hodnocení nebezpečnosti

Látky s prokázaným toxickým účinkem v koncentracích nad 10 ng.L⁻¹

Compound	Effect	LOEC	Organism
Effects at 10–100 ng/L 17-Methyltestosterone (androgen)	Sex reversal	100 ng/L	<i>Pimephales promelas</i>
	Sex-reversal, but temperature dependent	10 ng/L	<i>Carassius carassius</i>
	Imposex	100 ng/L	<i>Marisa cornuarietis</i>
	Spermatogenesis	100 ng/L	<i>Marisa cornuarietis</i>
Clotrimazole (fungicide)	Inhibition of algal 14 α -demethylases	17 ng/L	Mixed algal population
Effects at concentrations > 100 ng/L Flutamide (antiandrogen)	Effects on spermatogenesis	10 μ g/L	<i>Poecilia reticulata</i>
	Courtship behaviour, nest building	100 μ g/L	<i>Gasterosteus aculeatus</i>
Sertraline (selective serotonin reuptake inhibitor)	Reproduction	9 μ g/L	<i>Ceriodaphnia dubia</i>
Fluoxetine (selective serotonin reuptake inhibitor)	Alteration of fecundity	56 μ g/L	<i>Ceriodaphnia dubia</i>
	Stimulation of reproduction	36 μ g/L	<i>Ceriodaphnia dubia</i>
	Developmental abnormalities	0.1–5 μ g/L	<i>Oryzias latipes</i>
	Increased female estradiol level	0.1 μ g/L	<i>Oryzias latipes</i>
	Longer half life than predicted from mammalian data	0.64 μ g/L	<i>Oryzias latipes</i>

Hodnocení nebezpečnosti

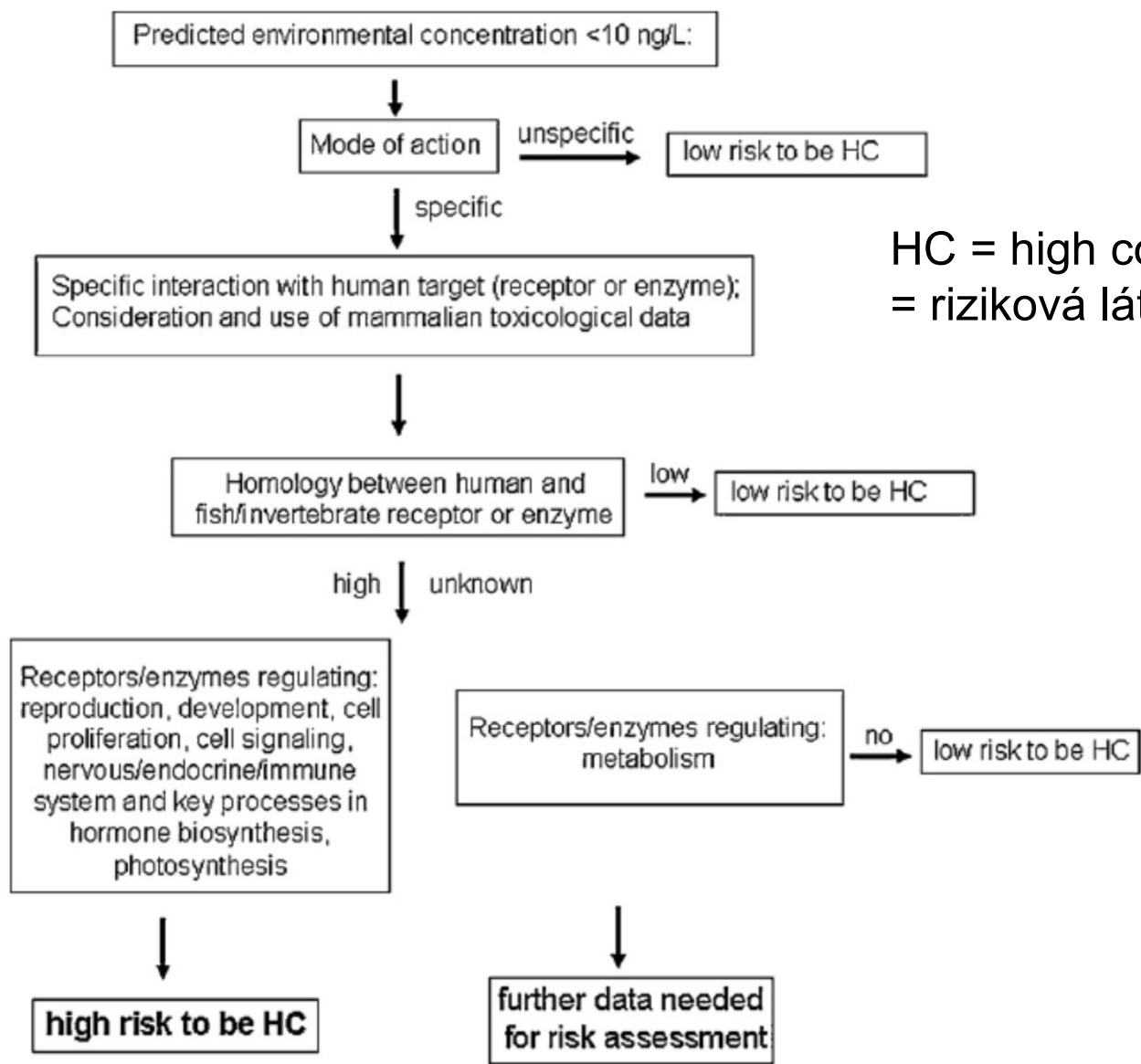
Látky s prokázaným toxickým účinkem v koncentracích nad 100 ng.L⁻¹

Compound	Effect	LOEC	Organism
Fadrazole (aromatase inhibitor)	Reduction in fecundity	2 µg/L	<i>Pimephales promelas</i>
Carbamazepine (anti-epileptic)	Reproduction	25 µg/L	<i>Ceriodaphnia dubia</i>
Clofibrlic acid (anti-hyperlipoproteinemic)	Reproduction	10 µg/L	<i>Daphnia magna</i>
Diazepam (anxiolytic)	Regeneration	10 µg/L	<i>Hydra vulgaris</i>
Amlodipine (Ca-channel blocker)	Regeneration	10 µg/L	<i>Hydra vulgaris</i>
Digoxin (digitalis medicine)	Regeneration	10 µg/L	<i>Hydra vulgaris</i>
Propranolol (β-blocker)	Reproduction	0.5 µg/L	<i>Oryzias latipes</i>
	Elevated estradiol/testosterone levels in males	1 µg/L	<i>Oryzias latipes</i>
Levofloxacin (antibacterial agent)	Growth inhibition	EC (10): 13 µg/L	Plant (duckweed)
Lomefloxacin (antibacterial agent)	Growth inhibition	EC (10): 8 µg/L	Plant (duckweed)
Ofloxacin (antibacterial agent)	Growth inhibition	5 µg/L	Cyanobacteria
Sulfamethoxazole (antibacterial agent)	Growth inhibition	5, 9 µg/L	Cyanobacteria
		EC (10): 11 µg/L	Plant (duckweed)
Triclosan (antibacterial agent)	Altered development	0.15 µg/L	<i>Xenopus laevis</i>

Hodnocení nebezpečnosti

Odhad vysoce rizikových látek (účinnost pod 10 ng.L⁻¹) na základě MOA (mode of action) konceptu

- krok I - určení mechanismu účinku
 - z dokumentace o registraci léčiva - povinné toxikologické testy
 - látky s málo specifickým mechanismem obvykle málo nebezpečné
 - nutná znalost konkrétního receptoru
- krok II - určení stupně podobnosti mezi lidským receptorem a příslušným receptorem v cílovém organismu
 - látky interagující s receptory s vysokým stupněm homologie a vysokou účinností nebezpečné
 - důležitá je zejména homologie vazebného místa
- krok III - určení významu receptorem regulovaného biochemického procesu
 - dělení a proliferace buňky
 - řízení vývoje organismu, hormonální činnosti, rozmnožování, ovlivnění imunity a nervové činnosti
 - u rostlin vliv na fotosyntézu



HC = high concern
= riziková látka

Látky s vysokým rizikem působit v koncentracích pod 10 ng.L⁻¹

Compound	Mode of action concept
Ethinylestradiol (EE2)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mode of action: specific binding to estrogen receptor 2. Homology^a: 48–93% > high 3. Receptor function: reproduction > regulates important pathways for fertility and reproduction
Equilenin	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mode of action: specific binding to estrogen receptor 2. Homology: 48–93% > high 3. Receptor function: reproduction > regulates important pathways for fertility and reproduction
Levonorgestrel	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mode of action: specific binding to estrogen and progesterone receptors 2. Homology: 48–93% > high 3. Receptor function: reproduction > regulates important pathways for fertility and reproduction
Tamoxifen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mode of action: specific binding to estrogen receptor 2. Homology: 48–93% > high 3. Receptor function: reproduction > regulates important signalling pathways for fertility and reproduction
Trenbolone	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mode of action: specific binding to androgen receptor 2. Homology: 61–88% > high 3. Receptor function: reproduction > regulates important signalling pathways for fertility and reproduction

Látky s nízkým rizikem působit v koncentracích pod 10 ng.L⁻¹

Propranolol	<ol style="list-style-type: none">1. Mode of action: specific binding to adrenoreceptor2. Homology: 50–73% > high3. Receptor function: effects on heart rate, cardiac output, blood pressure, muscle relaxation > regulated pathways minor important
Fluoxetine	<ol style="list-style-type: none">1. Mode of action: selective inhibitors of serotonin reuptake2. Homology: 73–77% > high3. Receptor function: effects at CNS, effects on behaviour > regulation of important pathways
Paracetamol	<ol style="list-style-type: none">1. Mode of action: specific inhibition of Cox-enzymes2. Homology: 69–76% > high3. Receptor function: effects on muscles, neurons, platelets and cell growth > pathways of minor importance
Diclofenac	<ol style="list-style-type: none">1. Mode of action: specific inhibition of Cox-enzymes2. Homology: 69–76% > high3. Receptor function: effects on muscles, neurons, platelets and cell growth > pathways of minor importance
Diazepam	<ol style="list-style-type: none">1. Mode of action: specific binding to GABA receptors2. Homology: 71–90% > high3. Receptor function: effects on neuronal activity, sedative properties, muscle relaxant, anticonvulsant > functions may be of importance