

AVALUACIÓ DEL RISC AMBIENTAL DELS PRODUCTES FARMACÈUTICS EN L'ÀMBIT CATALÀ

Autora: M^adel Mar Ruiz i Arandes

Tutor: Xavier Domènech i Antúnez

Paraules clau: fàrmacs, Avaluació del Risc Ambiental, planta de tractament d'aigües residuals, medi aquàtic, PEC, PNEC

Resum: S'ha dut a terme una Avaluació del Risc Ambiental dels productes farmacèutics més consumits en l'àmbit català treballant sobre un model de planta de tractament d'aigües residuals determinat. La Concentració ambiental estimada (PEC) pel medi aquàtic s'ha calculat a partir de dades fisicoquímiques dels fàrmacs tenint en compte una sèrie d'hipòtesis i suposicions prèvies. La Concentració estimada de no-efecte (PNEC) s'ha estimat mitjançant dades d'ecotoxicitat extretes de l'ECOSAR. Es considera que hi ha afecció al medi quan la relació PEC/PNEC excedeix d'1; en aquest estudi s'ha obtingut que l'Ibuprofèn, el Diclofenac i l'Atorvastatina superen aquest valor suposant, per tant, un risc per al medi ambient. D'aquesta manera es mostra que l'eliminació dels fàrmacs durant el procés de la depuració de les aigües residuals no resulta totalment eficient.

Resumen: Se ha realizado una Evaluación del Riesgo Ambiental de los productos farmacéuticos más consumidos en el ámbito catalán trabajando sobre un modelo de planta de tratamiento de aguas residuales determinado. La Concentración ambiental prevista (PEC) para el medio acuático se ha calculado a partir de datos fisicoquímicos de los fármacos teniendo en cuenta una serie de hipótesis y suposiciones previas. La Concentración prevista de no efecto (PNEC) se ha calculado a partir de datos de ecotoxicidad extraídos del ECOSAR. Se considera que hay afectación al medio cuando la relación PEC/PNEC excede de 1; en este estudio se ha obtenido que el Ibuprofén, el Diclofenac y la Atorvastatina superan este valor suponiendo, por tanto, un riesgo para el medio ambiente. De esta manera se muestra que la eliminación de los fármacos durante el proceso de depuración de las aguas residuales no resulta totalmente eficiente.

Abstract: An Environmental Risk Assessment has been done on the most used pharmaceutical products in the Catalan population working with a certain plant model of wastewater treatment. The Predicted environmental concentration (PEC) for the aquatic environment is calculated using physiochemical data taken from the pharmaceutical product itself and by taking into account a number of hypothesis and previous suppositions. The Predicted non-effect concentration (PNEC) was estimated using ecotoxicity data taken from the ECOSAR. It's considered that there are environmental impact when the PEC/PNEC ratio exceeds 1; in this study was obtained that Ibuprofen, Diclofenac and Atorvastatin are above this value and are therefore an environmental risk. Therefore, it is apparent that the elimination of pharmaceutical products during the treatment of residual waters is not totally efficient.

Introducció

Recents estudis han demostrat que una gran part dels productes farmacèutics que es consumeixen no es metabolitzen totalment dins del cos sinó que són expulsats en la seva forma natural o en metabòlits. Posteriorment tant els fàrmacs com els seus metabòlits s'introdueixen en les aigües residuals i aquestes es tracten en una planta de tractament. La principal problemàtica des d'un punt de vista ambiental és que les plantes de tractament d'aigües residuals no són prou eficients, no estan dissenyades per tractar aquest tipus de substàncies. En general els fàrmacs no són íntegrament degradats i són descarregats en efluents conduint d'aquesta manera a la contaminació del medi aquàtic. La incorporació de fàrmacs i dels seus metabòlits en aquest medi està augmentant en els últims anys (Jones, i al., 2002). Per altra banda, el fàrmac també es pot incorporar en els fangs produïts per la depuradora, els quals poden ser usats posteriorment com a adobs en el món de l'agricultura, la qual cosa pot portar a la contaminació directa del sòl i, si es tracta d'un sòl porós i amb un alt grau de drenatge, es poden arribar a contaminar les aigües subterrànies. Per aquesta raó, actualment els productes farmacèutics són considerats una nova classe de contaminants ambientals emergents.

Els fàrmacs són creats amb la intenció de causar un efecte biològic al cos humà o animal. Sovint tenen el mateix tipus de comportament característic dels xenobiòtics nocius, la gran estabilitat de l'estructura química porta a una lenta biodegradació del compost, esdevenint substàncies relativament persistents amb la finalitat d'evitar ser inactivats abans del seu efecte terapèutic (Sanderson i al., 2004; Sanderson i al., 2003). Degut a la seva alta producció, consum i constant introducció al medi es consideren contaminants pseudopersistents.

La majoria dels productes farmacèutics introduïts al medi ambient ho fan al medi aquàtic, generalment a causa de la seva baixa volatilitat i solubilitat relativament alta. El fàrmac, però, també pot ser incorporat a altres compartiments. Així, es pot incorporar al medi terrestre principalment a partir de la utilització dels fangs de la depuradora com a fertilitzants en el sòl, contaminant el subsòl i les aigües subterrànies. Pel que fa al medi atmosfèric, la concentració de fàrmacs és molt baixa; atès que solen ser compostos molt poc volàtils, només alguns productes farmacèutics volàtils inhalables com principalment els anestèsics poden tenir una presència destacada en aquest compartiment. No hi ha massa informació sobre la bioacumulació potencial dels fàrmacs en la biota o en el menjar; sí però, que s'ha estudiat i comprovat l'acumulació del Diclofenac en voltors, i la presència de Fluoxetina, Sertralina i metabòlits tant d'un compost com de l'altre en els peixos (Fent i al., 2006).

Aquesta problemàtica dóna peu a que actualment es duguin a terme estudis sobre el risc que pot ocasionar la presència tant dels fàrmacs com els seus metabòlits al medi ambient. Aquests estudis es basen principalment en una primera quantificació dels seus nivells en els diferents sistemes ambientals i posteriorment una anàlisi de toxicitat. Alguns d'aquests estudis i documents han sigut utilitzats com a precedents en aquest projecte. És el cas de la Directriu sobre l'avaluació del risc ambiental dels medicaments d'ús humà, creada i impulsada per l'Agència Europea de Medicaments (EMA); el projecte europeu KNAPPE i altres estudis sobre l'Avaluació de Riscos Ambientals elaborats a Anglaterra (Jones i al., 2002), Dinamarca (Stuer-Lauridsen i al., 2000) i Austràlia (Khan i Ongerth, 2004).

Objectius

El principal objectiu d'aquest projecte és dur a terme una Avaluació del Risc Ambiental (ARA) dels productes farmacèutics més consumits en l'àmbit català. Per això, és necessari obtenir les dades de consum de fàrmacs a Catalunya, crear una base de dades de propietats fisicoquímiques dels fàrmacs seleccionats, realitzar una anàlisi d'exposició, una anàlisi de toxicitat i la conseqüent caracterització del risc.

Metodologia

L'ARA és el mètode utilitzat per determinar la probabilitat de que succeeixin efectes adversos sobre el medi com a conseqüència de l'exposició a un o més agents físics, químics o biològics. Es basa principalment en dos elements: l'avaluació dels efectes i l'avaluació de l'exposició (Figura 1). Aquests, tenint en compte una sèrie de suposicions prèvies, proporcionaran la informació necessària per dur a terme el quocient del risc calculat entre la Concentració ambiental estimada (PEC) i la Concentració estimada de no-efecte (PNEC).

Concentració ambiental estimada (PEC)

En primer lloc s'han obtingut les dades de consum per habitant i dia de cada fàrmac. Posteriorment, assumint que la quantitat d'aigües residuals generades per habitant i dia és d'uns 200 litres (EMEA, 2006) s'ha calculat la concentració d'entrada a la planta de tractament d'aigües residuals per cada un dels fàrmacs. A continuació tenint en compte tant els paràmetres fisicoquímics de cada fàrmac com els paràmetres de la planta de tractament s'ha obtingut la concentració del fàrmac al tanc de decantació primària (C1), al tanc d'aeració (C2), al tanc de decantació secundària (C3) i finalment al medi receptor dels fàrmacs. Es considera un factor de dilució de 10 (EMEA, 2006).

$$PEC = C3/10$$

Si el valor del PEC obtingut en l'aigua superficial és major a $0,01\mu\text{g/L}$ s'ha de procedir a una ARA més acurada estimant el PNEC i caracteritzant el risc (EMEA, 2006; Maltby, 2006; Stuer-Lauridsen i al., 2000).

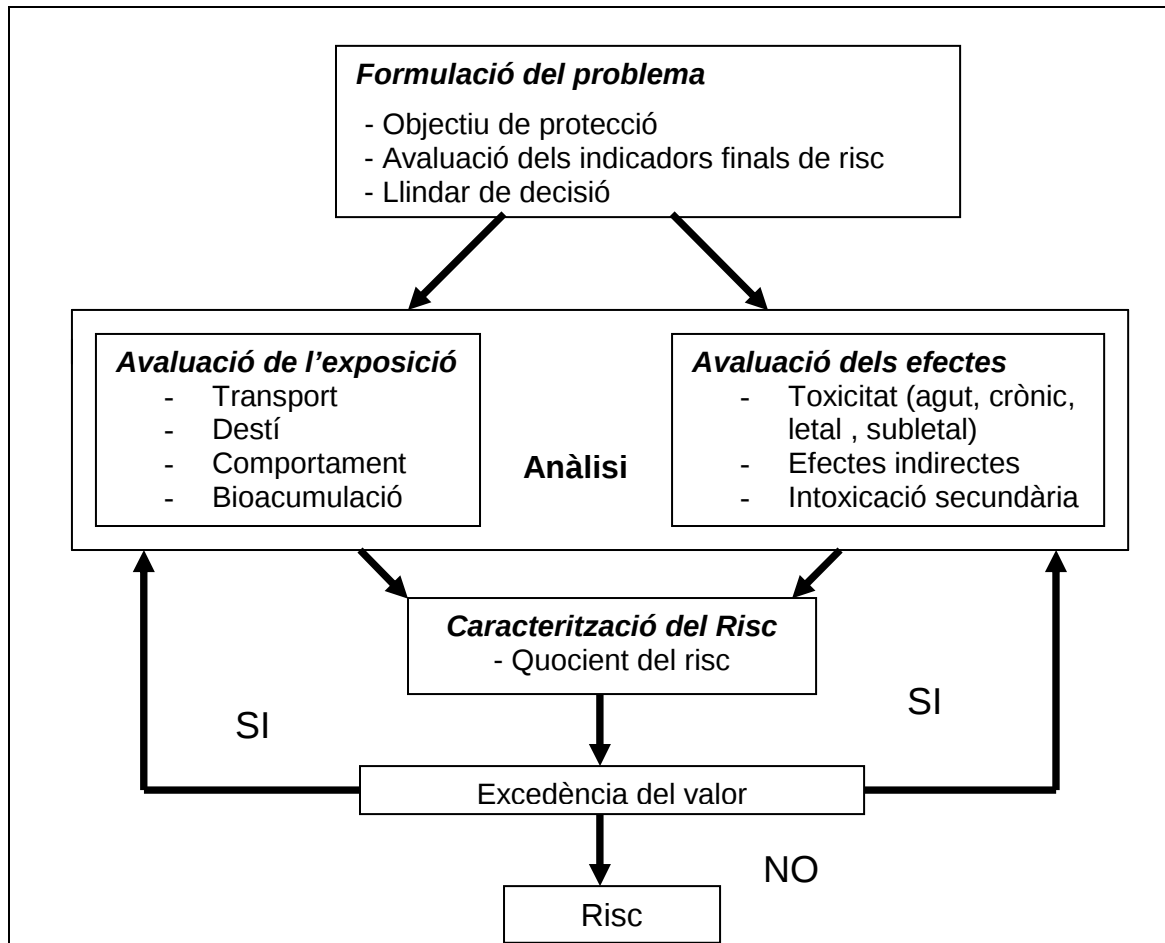


Figura 1. Procés d'Avaluació de Risc Ambiental. Font: Elaboració pròpia a partir de Maltby, 2006

Concentració estimada de no-efecte (PNEC)

En l'anàlisi dels efectes en una ARA s'avalua la toxicitat que causa el contaminant en el medi ambient. Això s'ha determinat utilitzant un test de toxicitat sobre les espècies més sensibles al contaminant. D'acord amb el document d'EMEA, els indicadors finals de risc que s'han de considerar són el peix, la *Daphnia magna* i l'alga verda, determinant els efectes aguts del fàrmac sobre aquests indicadors i calculant el PNEC per a l'espècie més sensible. Aquest últim paràmetre s'ha obtingut a partir dels valors de LC50 i EC50 (Letal Dose i Effective Concentration). S'ha considerat un factor de seguretat de 10.000 (Salvito i al., 2002).

$$PNEC = LC50 \text{ (o EC50)} / 10.000$$

Si la relació PEC/PNEC és menor que 1 es pot dir que no hi ha risc, en canvi si és igual o major que 1 indica que hi ha un risc inacceptable i que s'haurà de tornar a avaluar la fase analítica.

Obtenció de les Dades d'entrada

Les dades de consum dels fàrmacs en l'àmbit català s'han extret del projecte europeu KNAPPE i de l'article Carballa i al., 2008; aquestes han conduït a la selecció dels fàrmacs més consumits en aquest àmbit. Les dades de les propietats fisicoquímiques dels fàrmacs s'han obtingut per l'aplicació d'un seguit de programes inclosos en l'EPIsuite 3.20 (EpiSuite, 2007) i de la base de dades experimentals inclosa; mentre que les dades toxicològiques, utilitzades alhora de dur a terme l'anàlisi dels efectes, s'han obtingut a partir d'un dels subprogrames de l'EPIsuite, l'ECOSAR. A més, s'han tingut en compte dades de disseny de la planta de tractament (com ara el Temps de Retenció Hidràulica (TRH), el Temps de Retenció de Sòlids (TRS), el pH dels tancs i els sòlids en suspensió entre d'altres) i de l'aigua residual d'entrada (Clark i al., 1995).

Cal tenir present que el model de planta de tractament d'aigües residuals utilitzat és una combinació del tractament primari i del secundari, en el qual els processos més destacats que hi tenen lloc són l'adsorció i la biodegradació.

Resultats i discussió

En la Taula 1 es mostren els resultats, en percentatges, de l'eliminació dels fàrmacs en la planta de tractament d'aigües residuals. El percentatge de fàrmac que ha quedat sense eliminar després de tot el procés de tractament arriba en alguns casos a valors superiors al 80%, com és el cas de la Claritromicina amb un 86% o la Roxitromicina amb un 81%. Dels 37 fàrmacs analitzats, 17 redueixen la seva concentració per adsorció, mentre els 20 restants ho fan per biodegradació. Pel que fa a la volatilització el percentatge és insignificant en tots els fàrmacs, per tant queda constància de que els dos processos més importants en l'eliminació dels fàrmacs són l'adsorció i la biodegradació.

Taula 1. Distribució dels fàrmacs al seu pas per la depuradora

Fàrmac	%fàrmacs presents en l'efluent	%adsorció	%biodegradació	%volatilització
Ibuprofèn	51,78	1,83	46,39	8,13E-10
Paracetamol	38,19	14,23	47,58	9,48E-14
Naproxèn	46,65	0,13	53,22	2,13E-14
Diclofenac	73,63	0,49	25,88	4,35E-16
Iopromida	64,97	3,70	31,34	3,52E-30
Carbamazepina	0,98	90,92	8,09	2,29E-13
Ranitidina	0,02	98,50	1,48	1,70E-19
Eritromicina	86,54	4,85	8,61	1,19E-30
Diltiazem	10,30	71,83	17,86	2,61E-20
Claritromicina	86,54	4,85	8,61	2,46E-31
Valsartan	10,77	60,46	28,77	6,22E-24
Fluoxetina	2,03E-04	99,48	0,52	4,30E-15
Bezafibrat	61,26	0,21	38,53	5,30E-21
Trimetoprim	20,67	59,97	19,36	4,21E-17
Clopidogrel	19,14	65,77	15,10	1,74E-13
Ciprofloxacina	75,41	1,65	22,94	4,30E-22
Sertralina	0,16	97,83	2,01	8,30E-14
Omeprazol	0,98	92,83	6,19	8,10E-23
Metoprolol	59,94	0,04	40,01	1,01E-18
Atorvastatina	38,70	13,53	47,77	1,46E-28
Celecoxib	4,88E-04	99,59	0,41	4,98E-20
Gabapentina	48,76	0,01	51,24	1,76E-16
Citalopram	0,03	99,09	0,88	9,22E-16
Paroxetina	65,54	0,29	34,17	3,05E-19
Nimodipina	2,03	86,50	11,47	4,64E-16
Venlafaxina	78,85	4,08	17,07	3,22E-16
Pravastatina	29,84	0,06	70,11	3,13E-21
Captopril	35,58	2,14E-03	64,42	1,34E-19
Diazepam	0,14	95,86	4,00	5,55E-14
Simvastatina	0,18	93,80	6,02	5,53E-15
Sotalol	59,37	0,05	40,58	4,44E-20
Pantoprazole	0,11	98,48	1,41	5,59E-25
Amlodipina	60,22	3,62	36,17	2,39E-20
Piroxicam	33,19	31,86	34,95	1,49E-22
Roxitromicina	81,82	11,38	6,80	5,35E-34
Ketoprofèn	53,02	0,25	46,74	1,49E-17
Oxazepam	16,79	57,32	25,89	1,55E-14

Font: Elaboració pròpia

Per tal de comprovar la solidesa del model desenvolupat s'ha dut a terme un anàlisi de sensibilitat. S'han considerat tres paràmetres de funcionament i disseny de la planta de tractament: el pH, el TRH i el TRS.

Taula 2. Resultats del PEC original de l'anàlisi d'exposició, i del PEC en l'anàlisi de sensibilitat de pH i de TRH i TRS.

Fàrmac	PEC original (µg/L)	PEC (µg/L), pH8	PEC (µg/L), TRH 26h, TRS 18d
Ibuprofèn	4,89	5,02	1,84
Paracetamol	1,88	1,88	0,69
Naproxèn	0,68	0,69	0,23
Diclofenac	0,82	0,82	0,43
Iopromida	0,44	0,44	0,21
Carbamazepina	6,73E-03	6,73E-03	1,10E-02
Ranitidina	1,49E-04	1,49E-04	1,14E-03
Eritromicina	0,24	0,24	0,19
Diltiazem	1,92E-02	1,46E-03	1,38E-02
Claritromicina	0,16	0,16	0,12
Valsartan	1,87E-02	7,12E-02	9,84E-03
Fluoxetina	2,92E-07	2,92E-07	4,15E-06
Bezafibrat	8,39E-02	8,41E-02	3,55E-02
Trimetoprim	2,62E-02	1,27E-02	1,68E-02
Clopidogrel	2,39E-02	7,66E-02	1,76E-02
Ciprofloxacina	9,40E-02	0,10	5,23E-02
Sertralina	1,50E-04	1,84E-06	6,94E-04
Omeprazol	8,42E-04	8,22E-04	1,61E-03
Metoprolol	4,76E-02	4,74E-02	1,97E-02
Atorvastatina	2,70E-02	3,32E-02	9,83E-03
Celecoxib	3,21E-07	3,21E-07	4,49E-06
Gabapentina	3,07E-02	3,07E-02	1,08E-02
Citalopram	1,50E-05	1,50E-05	1,25E-04
Paroxetina	3,59E-02	3,47E-02	1,63E-02
Nimodipina	9,17E-04	9,17E-04	1,07E-03
Venlafaxina	2,92E-02	2,06E-02	1,84E-02
Pravastatina	9,81E-03	9,82E-03	2,71E-03
Captopril	1,17E-02	1,17E-02	3,46E-03
Diazepam	4,40E-05	4,40E-05	1,56E-04
Simvastatina	5,79E-05	5,79E-05	1,54E-04
Sotalol	1,46E-02	1,45E-02	6,00E-03
Pantoprazole	2,70E-05	2,70E-05	1,53E-04
Amlodipina	1,07E-02	7,43E-03	4,70E-03
Piroxicam	5,00E-03	5,00E-03	2,22E-03
Roxitromicina	1,12E-02	1,12E-02	9,20E-03
Ketoprofèn	3,63E-03	3,64E-03	1,36E-03
Oxazepam	1,84E-04	1,84E-04	1,01E-04

Font: Elaboració pròpia

Els resultats de l'anàlisi de sensibilitat del PEC (Taula 2) referents al canvi de pH de 7 a 8 indiquen que la variació del pH de la planta de tractament no és un paràmetre rellevant alhora de calcular les concentracions dels fàrmacs en cada tanc del procés de depuració. En canvi l'anàlisi de sensibilitat del TRH i del TRS, s'ha dut a terme passant de 4,5 hores tant pel TRH com pel TRS, a 26

hores pel TRH i 18 dies pel TRS en el tanc d'aeració, i s'observa que els valors del PEC resultant són molt menors que en els altres casos. Aquesta variació es deu sobretot a l'augment del temps de retenció hidràulica que condueix a un increment del temps de permanència de la fase aquosa proporcionant més temps a la biodegradació.

Finalment, d'acord amb els resultats recollits en la taula 3, s'observa com dels 37 fàrmacs analitzats només 3 presenten un risc pel medi ambient; l'Ibuprofèn (11,61), el Diclofenac (1,93) i l'Atorvastatina (2,50), els dos primers del grup d'antiinflamatoris i analgèsics i l'últim del grup de reguladors de lípids en sang. D'acord amb els resultats obtinguts es pot considerar que el grup dels antiinflamatoris i analgèsics és el grup terapèutic amb més risc d'ocasionar un impacte sobre el medi ambient. Es pot veure també com els fàrmacs més consumits, no tots però, solen tenir també un risc més alt.

Per als fàrmacs amb relació PEC/PNEC >1 cal refinar l'avaluació tenint en compte el metabolisme, per aquesta raó s'ha tornat a calcular el PEC assumint els percentatges d'Ibuprofèn, de Diclofenac i d'Atorvastatina sense metabolitzar. Mentre el Diclofenac i l'Atorvastatina deixen de presentar un risc per al medi ambient (Taula 4), l'Ibuprofèn

Taula 3. Resultats del PNEC i de la Caracterització del risc.

Fàrmac	PNEC (µg/L)	PEC _{màx} /PNEC
Ibuprofèn	0,43	11,61
Paracetamol	4,15	0,45
Naproxèn	1,51	0,46
Diclofenac	0,42	1,93
Iopromida	5,51E+03	7,99E-05
Carbamazepina	0,64	1,57E-02
Ranitidina	6,37	1,79E-04
Eritromicina	0,50	0,48
Diltiazem	0,19	9,88E-02
Claritromicina	0,22	0,73
Valsartan	0,64	0,11
Fluoxetina	0,02	2,33E-04
Bezafibrat	0,35	0,23
Trimetoprim	0,26	0,11
Clopidogrel	0,38	0,21
Ciprofloxacina	93,82	1,07E-03
Sertralina	0,01	9,25E-02
Omeprazol	0,11	1,51E-02
Metoprolol	0,82	6,07E-02
Atorvastatina	0,01	2,50
Celecoxib	0,14	3,31E-05
Gabapentina	190,63	1,57E-04
Citalopram	0,06	1,97E-03
Paroxetina	0,05	0,74
Nimodipina	0,12	9,15E-03
Venlafaxina	0,10	0,29
Pravastatina	1,37	7,15E-03
Captopril	0,11	8,80E-02
Diazepam	0,23	6,91E-04
Simvastatina	0,01	1,39E-02
Sotalol	4,15	3,51E-03
Pantoprazole	3,64	4,20E-05
Amlodipina	0,38	2,83E-02
Piroxicam	0,14	3,70E-02
Roxitromicina	0,41	2,72E-02
Ketoprofèn	1,97	1,84E-03
Oxazepam	0,38	4,86E-04

Font: Elaboració pròpia

segueix suposant un risc potencial per al medi.

Taula 4. Relació PEC/PNEC pels compostos que suposen un risc pel medi.

Fàrmac	PEC (µg/L)	PEC/PNEC
Ibuprofèn	0,73	1,70
Diclofenac	0,05	0,12
Atorvastatina	5,41E-04	0,05

Font: Elaboració pròpia

Conclusions

- Segons els resultats obtinguts en l'anàlisi de l'exposició, es dedueix que els fàrmacs avaluats no s'eliminen totalment.
- En general, els fàrmacs més resistents a l'eliminació són els que pertanyen als grups dels antibiòtics i dels antiinflamatoris i analgèsics.
- D'acord amb l'anàlisi de toxicitat i caracterització del risc dels 37 fàrmacs analitzats, suposant que són excretats íntegrament sense ser metabolitzats, només 3 suposen un risc per al medi ambient: l'Ibuprofèn, el Diclofenac i l'Atorvastatina. D'aquests, però, si es té en compte el seu metabolisme, només l'Ibuprofèn continua suposant un alt risc per al medi.
- Segons les dades disponibles, l'Ibuprofèn, és el fàrmac més consumit a Catalunya, essent el seu elevat consum la causa del seu risc.
- l'augment del temps de retenció hidràulica, condueix a un increment de l'eficiència d'eliminació, mentre que un augment del temps de retenció de sòlids, disminueix el grau d'adsorció del fàrmac en els fangs. La variació moderada del pH no altera el percentatge d'eliminació del fàrmac.

Bibliografia

- Carballa, M., Omil, F., Lema, J.M., (2008). "Comparison of predicted and measured concentrations of selected pharmaceuticals, fragrances and hormones in Spanish sewage". *Chemosphere* 72, 1118-1123

- Clark, B., Henry, G.L.H., Mackay, D., (1995). "Fugacity Analysis and Model of Organic Chemical Fate in a Sewage Treatment Plant". *Environ. Sci. Technology*, 29 (6), 1488-1494
- EMEA (2006). "Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use". EMEA/CHMP/SWP/4447/00
- Fent, K., Weston, A.A., Caminada, D., (2006). "Ecotoxicology of human pharmaceuticals". *Aquatic Toxicology* 76, 122-159
- Jones, O.A.H., Voulvoulis, N., and Lester, J.N. (2002). "Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals". *Water Research*. 36, 5013 – 5022
- Jones, O. A. H., Voulvoulis, N. and Lester, J.N. (2005). "Human Pharmaceuticals in Wastewater Treatment Processes", Critical Reviews in *Environmental Science and Technology*, 35: 4, 401 – 427
- Khan, S.J., and Ongerth, J.E. (2004). "Modelling of pharmaceutical residues in Australian sewage by quantities of use and fugacity calculations". *Chemosphere* 54, 355 - 367
- Maltby, L. (2006). "Environmental Risk Assessment". Issues in *Environmental Science and Technology*, 22, 84-101
- Salvito, D.T., Senna, R.J., Federle, T.W., (2002). "A framework for prioritizing fragrances materials for aquatic risk assessment". *Environ. Toxicol. Chem.* 21, 1301-1308
- Sanderson, H., Johnson, D. J., Reitsma, T., Brain, R. A., Wilson, C. J., and Solomon, K. R. (2004). "Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters". *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 39, 158–183
- Sanderson, H., Johnson, D., Wilson, C., Brain, R., Solomon, K.R., (2003). "Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals acute toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening". *Toxicol. Lett.* 144, 383-395.
- Stuer-Lauridsen, F., Birkved, M., Hansen, L.P., Holten Lützhøft, H.-C., and Halling-Sørensen, B. (2000). "Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use". *Chemosphere* 40, 783-793
- Episuite, 2007: <http://epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuite.htm>