



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE CIÈNCIES

Secció de Ciències Ambientals

**AVALUACIÓ DEL RISC AMBIENTAL DE
PRODUCTES FARMACÈUTICS EN L'ÀMBIT
CATALÀ**

Memòria del Projecte de Fi de Carrera de Ciències Ambientals

presentada per :

na M^adel Mar Ruiz i Arandes

i dirigida per en Xavier Domènech i Antúnez

Bellaterra, a 4 de febrer de 2009

Imprès a doble cara en paper 100% reciclat i lliure de clor

Agraïments

En primer lloc agrair molt especialment al Xavier Domènech, tutor d'aquest projecte, per guiar-me i ajudar-me durant tot el procés d'elaboració d'aquest estudi.

A més, m'agradaria agrair les aportacions de la Meritxell Gros, membre del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), per la seva orientació i ajuda alhora de realitzar certs càlculs, així com a la Susana Garcia, enginyera química de depuradores DEISA, per facilitar-me les dades dels paràmetres de la planta de tractament i oferir-se per qualsevol ajuda necessària.

Per acabar, també m'agradaria donar les gràcies al suport obtingut pels companys de la UAB, els amics i la família, que s'han preocupat i han ofert el seu ajut incondicional en tot moment.

ÍNDIX DEL PROJECTE

1.	INTRODUCCIÓ _____	9
1.1.	Problemàtica ambiental dels fàrmacs	11
1.2.	Característiques i classificació dels productes farmacèutics	12
1.3.	Comportament dels fàrmacs al cos humà, fonts d'incorporació al medi, i el seu destí	16
1.3.1.	Comportament del fàrmac al cos humà	16
1.3.2.	Fonts d'incorporació al medi	17
1.3.3.	Destí del fàrmac i efectes sobre el m. ambient	18
2.	ANTECEDENTS _____	23
2.1.	La Directriu sobre l'avaluació del risc ambiental dels medicaments d'ús humà	25
2.2.	El projecte europeu KNNAPE	26
2.3.	Estudis d'Avaluació del Risc Ambiental de productes farmacèutics a diferents països	27
3.	OBJECTIUS _____	29
4.	METODOLOGIA _____	33
4.1.	Avaluació del Risc Ambiental (ARA)	35
4.1.1.	Procés d'avaluació del risc	36

4.1.1.1.	Formulació del problema	38
4.1.1.1.1.	Objectiu de protecció	38
4.1.1.1.2.	Avaluació dels indicadors finals del risc	38
4.1.1.2.	Fase analítica	39
4.1.1.2.1.	Avaluació de l'exposició	40
4.1.1.2.2.	Avaluació dels efectes	42
4.1.1.3.	Caracterització del risc	43
4.2.	Hipòtesis	43
4.3.	El Model de planta de tractament d'aigües residuals	44
4.3.1.	Comportament del fàrmac en la planta de Tractament	48
4.4.	Dades d'entrada per a l'ARA	50
4.4.1.	Dades de consum dels fàrmacs	51
4.4.2.	Dades de les aigües residuals	52
4.4.3.	Dades fisicoquímiques i toxicològiques dels fàrmacs	52
4.4.4.	Dades de la planta de tractament	56
5.	RESULTATS I DISCUSSIÓ _____	59
5.1.	Anàlisi de l'exposició	61
5.2.	Anàlisi de sensibilitat	66
5.3.	Anàlisi de toxicitat i caracterització del risc	70
6.	PROPOSTES DE MILLORA _____	75

7. CONCLUSIONS _____	79
8. PRESSUPOST _____	83
9. PROGRAMACIÓ TEMPORAL _____	87
10. GLOSSARI D'ACRÒNIMS I SÍMBOLS _____	91
11. BIBLIOGRAFIA _____	95
12. ANNEXOS _____	103
Annex 1. Dades de consum de productes farmacèutics	105
Annex 2. Dades fisicoquímiques dels fàrmacs	107
Annex 3. Valors d'EC50 dels fàrmacs	119

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1. Esquema del metabolisme dels fàrmacs en el cos humà	16
Figura 2. L'ibuprofèn i els seus metabòlits	17
Figura 3. Esquema del efectes dels fàrmacs sobre el medi ambient	20
Figura 4. Esquema de la metodologia emprada pel desenvolupament del Projecte	35
Figura 5. Procés d'Avaluació de Risc Ambiental	37
Figura 6. Esquema detallat de la fase d'anàlisi	40
Figura 7. Concentracions del model de planta de tractament	41
Figura 8. Model de planta de tractament d'aigües residuals utilitzat	46
Figura 9. Balanç de massa dins el reactor biològic	49

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1. Dades dels paràmetres dels diferents tancs d'una planta de tractament d'aigües residuals típica	57
Taula 2. Concentracions resultants en g/L dels fàrmacs en la planta de tractament	62
Taula 3. Distribució dels fàrmacs al seu pas per la planta de tractament	64
Taula 4. Resultats del PEC	65
Taula 5. Resultats del PEC tenint en compte pH 8	68
Taula 6. Resultats del PEC tenint en compte TRH (26h) i TRS (18d)	68
Taula 7. Comparació entre els intervals de dades PEC i l'interval de dades MEC	69
Taula 8. Resultats PNEC i de la caracterització del risc	71
Taula 9. Classificació segons el grau de risc ambiental	73
Taula 10. Relació PEC/PNEC pels compostos que suposen un risc pel medi	74
Taula 11. Pressupost del projecte	85
Taula 12. Programació temporal del projecte	89
Taula 13. Dades de consum dels productes farmacèutics	105
Taula 14. Dades fisicoquímiques fàrmacs	107
Taula 15. Més dades fisicoquímiques fàrmacs	117
Taula 16. Valors d'EC50 dels fàrmacs	119

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Problemàtica ambiental dels fàrmacs

Des de sempre els productes farmacèutics han esdevingut unes substàncies químiques estudiades i creades per prevenir i guarir tot tipus de malalties tant pels humans com pels animals. Cada cop més, s'han anat introduint en la vida quotidiana de la societat fins acabar esdevenint essencials per augmentar la qualitat de vida. Malgrat tot, estudis recents mostren que no tot és tan senzill; s'ha demostrat que una gran part dels productes farmacèutics que es consumeixen no es metabolitzen totalment sinó que són expulsats del cos en la seva forma natural o en metabòlits. Posteriorment tant els fàrmacs com els seus metabòlits s'introdueixen a les aigües residuals i aquestes es tracten en una planta de tractament. La principal problemàtica, des d'una visió ambiental, és que les plantes de tractament d'aigües residuals no són prou eficients, no estan dissenyades per tractar aquest tipus de substàncies; en alguns casos el percentatge de compost que s'elimina durant aquest procés pot arribar a ser inferior al 10% del volum que conté l'aigua. En general els fàrmacs no són íntegrament degradats i són descarregats en efluent conduït d'aquesta manera a la contaminació de sistemes ambientals. La concentració de fàrmacs més alta, però, es presenta en l'aigua de sortida de la depuradora. Després aquesta concentració es va diluint. 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 que s'han estès en quantitat traça als sistemes ambientals. A això, s'ha d'afegir que la majoria dels fàrmacs han sigut dissenyats per ser relativament persistents de manera que poden romandre al medi ambient per un significant període de temps.

En la majoria de països el problema de la contaminació pels fàrmacs es veu incrementada per l'augment del seu consum. Espanya per exemple es troba en

el lloc 29 per població a nivell mundial, i en canvi és el setè en consum de fàrmacs. Espanya, junt amb la Xina esdevé el país en el qual l'augment del consum va creixent cada vegada més (*com.verb.Petrovic*).

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.

1.2. Característiques i classificació dels productes farmacèutics

En un sentit estricte s'entén per fàrmac qualsevol substància biològicament activa capaç de modificar el metabolisme de les cèl·lules sobre les quals fa efecte. El concepte de fàrmac és molt ampli; inclou drogues, hormones, verins, etc. Una substància biològicament activa perquè sigui considerada fàrmac ha d'ésser administrada exògenament al cos. En aquest projecte es tractaran únicament fàrmacs d'ús terapèutic, amb utilitat clínica, d'aquesta manera no s'estudiaran ni verins ni drogues ni altres substàncies que no tinguin aquest fi; Per altra banda, només es tractaran fàrmacs d'ús humà; no es contemplaran els fàrmacs d'ús veterinari.

Els productes farmacèutics són considerats contaminants emergents. Aquests són compostos dels quals es coneix relativament poc de la seva presència i impactes, raó per la qual no han sigut regulats i la disponibilitat de mètodes d'anàlisi i control són limitats. Una altra peculiaritat dels emergents és que degut a la seva alta producció, consum i introducció al medi, no tenen perquè ser persistents per ocasionar efectes negatius (Petrovic i al., 2003).

És habitual copsar la paraula fàrmac com a sinònim de medicament; terapèuticament parlant no és tracta del mateix, sinó que el fàrmac és el principi actiu d'un medicament. És per això que en aquest estudi no es parlarà de medicaments, sinó que es tractarà estrictament de fàrmacs, que són els principis actius que arriben a la depuradora.

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). Així, compostos alifàtics insaturats són generalment més accessibles a la biodegradació en les plantes de tractament que no pas els anàlegs saturats o compostos aromàtics amb complicades estructures d'anells aromàtics o grups halògens o sulfats. El fàrmac Iopromida, per exemple, ni es degrada ni s'absorbeix significativament durant el procés de depuració i conseqüentment resta en la fase aquosa (Jones et al., 2005). Per altra banda, cal mencionar que la gran majoria dels fàrmacs són considerats altament solubles en aigua.

Actualment els fàrmacs són objecte de molts estudis, no tant per la seva toxicitat, ja que aquestes solen ser baixes, sinó per la seva contínua introducció i exposició al medi, raó per la qual es consideren compostos pseudopersistents. Més endavant es veurà com un compost pot ser poc tòxic però si la seva exposició al medi és alta, pot arribar a comportar un risc ambiental important.

L'alt consum mundial de fàrmacs junt amb la poca eliminació d'aquests per part de les plantes de tractament manifesta que els fàrmacs tenen prou potencial per esdevenir ubiqües en el medi ambient; allà on hi hagi éssers vius es poden trobar aquests compostos.

Hi ha diversos tipus de fàrmacs, classificats tots ells en grups terapèutics, és a dir, per la seva funció. En el aquest projecte els fàrmacs analitzats presenten la següent classificació:

- Analgèsics i antiinflamatoris

Tant les analgèsics com els antiinflamatoris són molt utilitzats en el tractament de diferents quadres patològics en els quals el símptoma dominant és el dolor. Dins del grup dels analgèsics consten fàrmacs com el Diclofenac, el Celecoxib i el Ketoprofèn. Dins del grup dels antiinflamatoris consten l'Ibuprofèn, el Piroxicam, el Paracetamol i el Naproxèn.

- Antibiòtics

Els antibiòtics es troben entre els medicaments prescrits amb major freqüència en la medicina moderna. Els antibiòtics són utilitzats per tractar una àmplia varietat d'infeccions, sempre i quan aquestes infeccions siguin bacterianes. Aquest grup és d'especial preocupació ja que una introducció al medi d'antibiòtics pot comportar la resistència de patògens. Fàrmacs com la Eritromicina, la Claritromicina, el Trimetoprim, la Ciprofloxacina i el Roxitromicina són els fàrmacs d'aquest grup generalment més consumits.

- Betabloquejants

Els betabloquejants són utilitzats per tractar la hipertensió, la insuficiència cardíaca congestiva, l'arritmia (tota irregularitat en el ritme natural del cor), i l'angina de pit. S'administren a vegades a pacients que han patit un atac cardíac per prevenir altres atacs. Els betabloquejants bloquegen els efectes de l'adrenalina en els receptors beta de l'organisme, això retarda els impulsos nerviosos que passen pel cor i consegüentment el cor no ha de forçar tant ja que necessita menys sang i oxigen. Dins d'aquest grup de fàrmacs es destaquen el Diltiazem, el Metoprolol, i el Sotalol.

- Reguladors de lípids en sang

Els reguladors de lípids, ja siguin fibrates o estatines, s'utilitzen per reduir la concentració de colesterol i de triglicèrids en el plasma sanguini. Mentre les estatines actuen catalitzant la síntesi del colesterol, les fibrates actuen controlant i reduint els triglicèrids. En aquest grup es troben fàrmacs com el Bezafibrat, la Pravastatina, l'Atorvastatina, i la Simvastatina.

- Antidepressius i antiepilèptics

Dins del grup de compostos neuroactius prenen lloc els antidepressius i els antiepilèptics. Ambdós actuen sobre el sistema central nerviós. Mentre els compostos antiepilèptics actuen disminuint l'activitat neuronal mitjançant bloquejos, els antidepressius actuen agilitant l'aportació de neurotransmissors al cervell. En aquest grup es troben fàrmacs com la Gabapentina i la Carbamazepina com a antiepilèptics i la Fluoxetina, el Citalopram, la Paroxetina, la Venlafaxina i la Sertralina com a antidepressius.

- Antihipertensors

Es tracta de fàrmacs creats amb una gran diversitat de funcions: com a bloquejants dels canals de calci, inhibidors de l'activitat simpàtica, vasodilatadors arterials, etc. Dins d'aquest grup es troben fàrmacs com el Valsartan, el Captopril i l'Amlodipina.

- Altres

En menor consum trobem fàrmacs els quals s'inclouen en altres grups terapèutics. (1) els antiulcerosos, com l' Omeprazol, inhibidor de la secreció àcida gàstrica, o el Pantoprazol, antisecretor gàstric i antiulcerós; (2) els antihistamínics, els quals eviten l'acció de la histamina, i combaten entre d'altres les al·lèrgies (la Ranitidina); (3) anticoagulants, que són substàncies que impedeixen la coagulació de la sang (el Clopidogrel, antiagregant plaquetari); (4) substàncies de contrast de raigs X, que corresponen a substàncies que s'utilitzen per millorar el contrast de les estructures o fluids dins del cos en les imatges mèdiques (la Iopromida); (5) potenciadors cognitius, els quals potencien la memòria i la capacitat cognitiva (la Nimodipina); (6) tranquil·lizants, utilitzats per tractar l'ansietat i l'insomni (el Diazepam i l'Oxazepam).

Cal esmentar que la majoria dels productes farmacèutics són barreges, en els quals només un dels seus isòmers òptics és responsable dels efectes fisiològics i terapèutic. L'altre és el responsable en molts casos de molts dels efectes secundaris. Recentment la indústria farmacèutica ha tendit a produir només l'isòmer òptic pur per dur a terme els efectes terapèutics. D'aquesta manera no només es redueixen els efectes secundaris sinó que per alguns medicaments el total de la dosi es pot veure reduïda en almenys un 50%. Aquest fet podria ajudar a reduir la càrrega sobre les plantes de tractament d'aigües residuals (Daughton i Ternes, 1999)

1.3. Comportament dels fàrmacs al cos humà, fonts d'incorporació al medi, i el seu destí

Un producte farmacèutic passa per diferents formes i etapes en el transcurs de la seva existència. En aquest apartat s'explica quin és el comportament del fàrmac dins del cos humà, quines són les principals fonts d'incorporació al medi i quin és el seu destí ambiental.

1.3.1. El comportament dels fàrmacs al cos humà

Un cop el fàrmac és consumit i introduït al cos humà, pateix una sèrie de transformacions (Figura 1). Es poden distingir dues fases en les vies de biotransformació del fàrmac al metabolisme humà. En primer lloc es dona la fase I, la qual inclou, a través de processos d'oxidació, reducció o d'hidròlisi, l'addició de grups funcionals com $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, o $-COOH$. La fase II consisteix en la conjugació dels grups reactius ja estiguin presents en la molècula original o hagin aparegut de la transformació de la fase I. Sovint es troba que molts fàrmacs són conjugats amb àcid glucurònid o sulfats de manera que les molècules esdevenen més polars i per tant més excretables. D'aquesta conjugació en resultaran els metabòlits, en molts casos més bioactius que no pas la substància original (Figura 1). El fet de que els metabòlits resultin més polars, facilitarà la seva dilució en l'aigua, la filtració als ronyons i la posterior eliminació del cos.

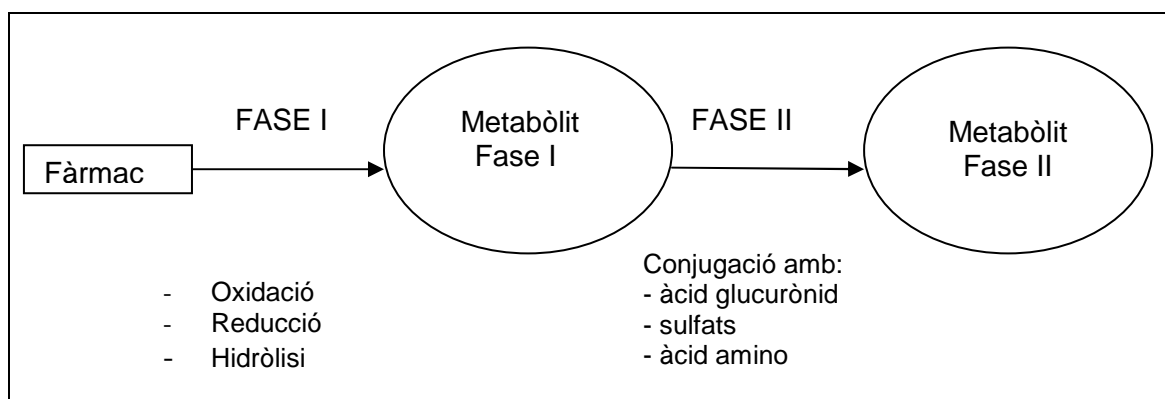


Figura 1. Esquema del metabolisme dels fàrmacs en el cos humà.
 Font: Elaboració pròpia a partir de Daughton i Ternes, 1999

D'aquesta manera l'ibuprofèn, per exemple, és en primer lloc hidrolitzat i després conjugat. Aproximadament un 15% de l'ibuprofèn és excretat sense canvis o en la seva forma de glucurònid (Figura 2).

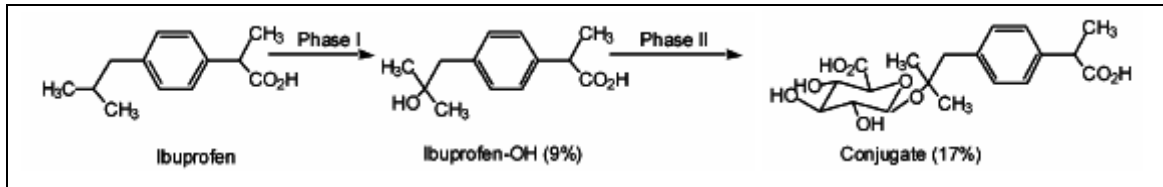


Figura 2. L'ibuprofèn i els seus metabòlits, conjugats amb àcid glucurònic per millorar la seva polaritat en l'excreció. Font: Kethan i al., 2007

La gran majoria dels fàrmacs són excretats en forma de metabòlits. Tanmateix, durant el procés de tractament de les aigües residuals, sobretot al tanc d'aeració, es produeix una hidròlisi en la qual els metabòlits són partits i es biotransformen en les molècules originals. Conseqüentment, la concentració d'aquestes es veu incrementada en el medi (Khetan i Collins, 2007; Khan i Ongerth., 2004; Daughton i Ternes, 1999).

1.3.2. Fonts d'incorporació al medi

Un cop el fàrmac ha estat eliminat del cos humà com a metabòlit o compost original en forma d'orina o d'excrements, s'introduirà al medi ambient a través dels efluents d'aigües residuals. Tot i que en aquest projecte només es tindran en compte la incorporació de fàrmacs degut al consum humà en ús domèstic, existeixen altres maneres de ser incorporats al medi.

- *Via aigües residuals domèstiques.* En aquest cas els fàrmacs es poden introduir al clavegueram directament tirant el fàrmac o indirectament a través d'excrement fecal o d'orina.
- *Via efluents d'hospitals.* Els hospitals esdevenen una font important de fàrmacs. Hi ha un alt grau de consum i es realitza de manera força constant.

- *Via lixiviació d'abocadors.* Els fàrmacs poden ser introduïts als abocadors o a les escombraries ja sigui directament per vies domèstiques o industrials o bé indirectament a través dels fangs de la depuradora
- *Via aplicació directa en piscicultura.* L'aportació directa de fàrmacs d'ús animal en els tancs de cultiu suposa la introducció immediata del fàrmac al medi.
- *Via escorrentia d'adobs (fangs contaminats).* La utilització directa de fangs contaminats per fàrmacs, extrets de la planta de tractament, com a adobs fertilitzants en camps de cultiu suposa un contacte imminent amb el medi.

1.3.3. Destí del fàrmac i efectes sobre el medi ambient

Tot i l'existència de nombrosos articles sobre els fàrmacs i els seus efectes sobre el medi ambient, avui en dia la informació sobre el destí i el comportament dels fàrmacs i dels seus metabòlits en el medi aquàtic encara és relativament escassa.

Malgrat aquesta insuficiència, es coneix que la baixa volatilitat dels productes farmacèutics indica que la distribució al medi ambient es durà a terme principalment a través del medi aquàtic, tot i que també es pot dispersar via la cadena alimentària (Fent i al., 2006). Un cop els fàrmacs són incorporats al medi poden emprendre diferents destins, ja sigui dipositar-se al sòl, restar en el medi aquàtic, bioacumular-se en la biota, etc. Els possibles destins i afectacions al medi (Figura 3) depenen de les vies d'incorporació al medi d'acord amb les fonts esmentades anteriorment.

- *Via aigües residuals domèstiques i d'hospitals.* Les aigües residuals, on es troben els fàrmacs, a través del sistema del clavegueram arriben a les plantes de tractament d'aigües residuals i allà són tractades. Aquests fàrmacs poden, o bé no degradar-se totalment i passar a les aigües

superficials, ser adsorbits pels fangs activats, aquests ser utilitzats com a adobs i contaminar el sòl, o bé poden volatilitzar-se i afectar a l'atmosfera.

- *Via lixiviació d'abocadors.* Un cop als abocadors, els fàrmacs poden ser lixiviats i contaminar el subsòl i l'aigua subterrània. Per altra banda també es poden transferir a aigües superficials a través de l'escorrentia superficial.
- *Via aplicació directa en piscicultura.* Es produeix una contaminació immediata de fàrmacs sobre l'aigua del tanc de cultiu. Per altra banda una aportació constant de fàrmacs pot arribar a causar una contaminació i intoxicació sobre la biota del tanc. Els peixos poden patir diversos canvis fisiològics i, indirectament, el consum d'aquests pot afectar també l'ésser humà.
- *Via escorrentia d'adobs aplicats al sòl.* Els adobs procedents dels fangs activats de la planta de tractament d'aigües residuals i utilitzats com a fertilitzants en camps de cultiu poden conduir a una lixiviació dels fàrmacs al sòl resultant-ne la contaminació d'aquest i junt amb la contaminació dels aqüífers.

A més, cal tenir en compte un altre possible risc com és la presència de fàrmacs en l'aigua potable. La contaminació de les aigües superficials i subterrànies suposen una font important d'incorporació dels fàrmacs en l'aigua potable (Khetan i Collins, 2007). Així, per exemple, antiepilèptics i ansiolítics han sigut detectats en les aixetes de la població del sud de Califòrnia i Nova Jersey; a Philadelphia s'han trobat 56 substàncies farmacèutiques en les aigües de consum (FoxNews, 2008); a Alemanya s'han identificat concentracions d'àcid clofíbric de fins a 165 i 270 ng/L en l'aigua de l'aixeta així com la presència puntual de Diclofenac, Bezafibrat, Fenazona i Carbamazepina (Daughton i Ternes, 1999); i a Anglaterra s'ha identificat la presència de Prozac, un antidepressiu (Khetan i Collins, 2007); Un estudi recentment

publicat sobre la detecció de microcontaminants en l'aigua potable a diferents plantes de potabilització d'arreu dels Estats Units, indica que s'han detectat 34 contaminants, d'entre els quals destaquen fàrmacs com ara, la Carbamazepina, el Gemfibrozil, o el Trimethoprim (Benotti M.J., et al., 2009). Els fàrmacs identificats es troben en nivells molt baixos i no són capaços d'induir efectes aguts en l'ésser humà. El risc pot esdevenir en efectes crònics, per exposicions a concentracions baixes durant un llarg període de temps.

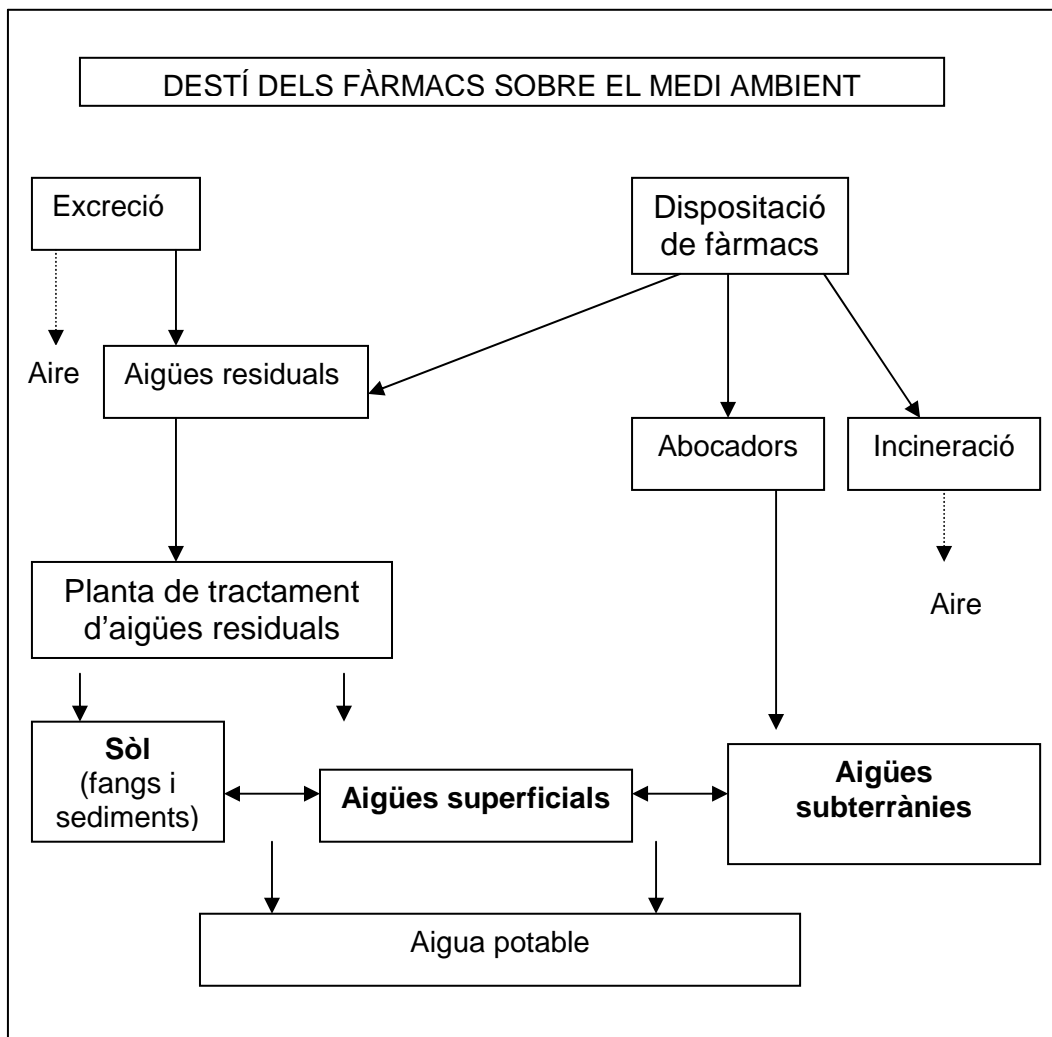


Figura 3. Esquema del efectes dels fàrmacs sobre el medi ambient. Font: Elaboració pròpia a partir d' EMEA, 2006

Quan es detecten productes farmacèutics al medi ambient, les seves concentracions es solen trobar a nivells de ng/L o µg/L (Daughton i Ternes, 1999). Malgrat que aquestes concentracions no suposin un risc greu de manera aïllada cal reconèixer que el conjunt de concentracions de fàrmacs que comparteixin un mecanisme d'acció comú podria conduir a un risc substancial.

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. Les exposicions al medi aquàtic són motiu d'especial preocupació ja que els organismes aquàtics estan subjectes a una continua exposició d'aigües contaminades procedents de la planta de tractament. Com s'ha mencionat anteriorment (punt 1.2), fins i tot fàrmacs amb un baix temps de vida mitja poden assumir la qualificació de contaminants molt persistents degut a la contínua introducció en el medi ambient.

D'altra banda, el fàrmac pot incorporar-se al medi terrestre, principalment a partir de la utilització dels fangs de la depuradora com a fertilitzants en el sòl. 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).

2. ANTECEDENTS

2. ANTECEDENTS

Les primeres evidències de la presència de fàrmacs al medi aquàtic es van produir als anys 70 a Estats Units amb la identificació d'àcid clofíbric (metabòlit d'alguns fàrmacs reguladors de lípids) en les aigües residuals. Posteriorment es van detectar en rius del Regne Unit al 1981 i l'ibuprofèn i el Naproxèn van ser identificats en aigües residuals a Canadà (Fent i al., 2006). Tot i així no ha sigut fins a finals dels anys 90, i sobretot en la dècada present, que el problema ambiental dels fàrmacs ha pres més força, despertant l'interès de molts científics així com de la societat en general. En els darrers anys el coneixement de la incidència dels fàrmacs sobre el medi ambient s'ha vist incrementat sobretot degut a les noves tècniques analítiques de determinació de components polars en quantitats traça. Recentment, des de l'administració es controla la producció i comercialització dels productes farmacèutics; els nous fàrmacs han de passar una Avaluació de Risc Ambiental (ARA) abans de ser comercialitzats.

En aquest projecte es pretén realitzar una ARA dels productes farmacèutics de major consum o de major impacte al medi ambient en l'àmbit català. Per tal de realitzar aquesta tasca s'han pres com a precedents diversos estudis i documents especialitzats en la matèria:

- La Directriu sobre l'avaluació del risc ambiental dels medicaments d'ús humà, creada i impulsada per l'Agència Europea de Medicaments (EMA), concretament pel CHMP
- El projecte europeu 'Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters' (KNAPPE)
- Estudis d'Avaluació de Risc Ambiental de productes farmacèutics a diferents països

2.1. La Directriu sobre l'avaluació del risc ambiental dels medicaments d'ús humà

L'Agència Europea de Medicaments (EMA) és un organisme descentralitzat de la Unió Europea amb seu a Londres. La seva principal responsabilitat és la protecció i promoció de la salut pública i animal, a través de l'avaluació i supervisió de medicaments d'ús humà i veterinari. L'EMA és responsable de l'avaluació científica de les sol·licituds d'autorització europea de comercialització de medicaments. L'EMA comprèn diversos organismes per dur a terme els seus projectes. El Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) n'és un d'ells, i és el responsable de preparar els dictàmens de l'Agència sobre totes les qüestions relatives als medicaments d'ús humà. Les avaluacions realitzades per aquest Comitè es basen estrictament en criteris científics i determinen si els productes en qüestió compleixen la qualitat, seguretat i eficàcia necessàries en conformitat amb la Directiva europea 2001/83/CE. Aquests processos asseguren que els medicaments disposin d'una relació benefici-risc positiva, a favor dels consumidors, un cop arribin al mercat. Juga un paper important en la farmacovigilància europea.

La Directriu sobre l'avaluació del risc ambiental dels medicaments d'ús humà estableix i descriu l'ARA per part dels medicaments. Precisa l'abast i el fonament jurídic per l'avaluació i s'esbossen consideracions i límits recomanats per les diferents etapes d'aquest procés. Malgrat tot, es tracta d'una directriu que, sota les bases de la Directiva europea 2001/83/CE, determina si els productes farmacèutics poden ocasionar impactes en el medi o no per regular-ne la seva comercialització, però en cap cas se'n regula la seva concentració. Aquesta guia ha estat utilitzada alhora d'estipular la logística de l'avaluació dels riscos ambientals dels fàrmacs en aquest projecte.

2.2. El projecte europeu 'Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters' (KNAPPE)

KNAPPE és un projecte europeu conduït per una sèrie de grups de recerca experts en la matèria, en el qual es proposa dur a terme una revisió de l'estat dels coneixements en qüestió i impulsar una especial atenció en reunir els

resultats obtinguts tant en projectes anteriors com en projectes actuals, referents a aquest tema a nivell de la Unió Europea. El seu objectiu recau en l'avaluació dels resultats i la interconnexió de dades i coneixements per tal d'establir, posteriorment, una llista dels fàrmacs més rellevants a nivell d'exposició al medi aquàtic. Aquesta llista serà utilitzada per desenvolupar un sistema de priorització referent al grau de risc ambiental de cada fàrmac.

Aquest projecte europeu té com a objectiu identificar les accions prioritàries que s'han d'adoptar, en el marc d'un desenvolupament més sostenible, per tal de reduir la presència, els impactes i els riscos dels productes farmacèutics en el medi aquàtic; i això inclou la determinació de la incidència, la detecció, el destí, el comportament i els tractaments d'eliminació entre d'altres.

En l'estudi present es tracten els temes d'avaluació i de fàrmacs de manera anàloga al projecte europeu. El KNAPPE principalment ha sigut utilitzat com a precedent en el camp de la recollida de dades de consum, les quals han sigut utilitzades de manera general en aquest estudi, així com la recopilació de les dades de nivells de fàrmacs al medi ambient i els nivells d'eliminació en les plantes de tractament.

2.3. Estudis d'Avaluació del Risc Ambiental de productes farmacèutics a diferents països

La contaminació de fàrmacs al medi aquàtic no és un fet aïllat; molts països s'han vist immersos en aquest problema i és per això que molts han començat a realitzar els estudis pertinents. S'han realitzat estudis de riscos ambientals dels fàrmacs a diferents països com Anglaterra (Jones i al., 2002) i Dinamarca (Stuer-Lauridsen i al., 2000). Els primers han dut a terme una avaluació pels 25 fàrmacs més consumits i els segons una avaluació pels 20 més consumits;

Un estudi semblant també s'ha realitzat a Austràlia (Khan i Ongerth, 2004) els quals han fet una avaluació sobre els 50 fàrmacs més consumits. Aquests, junt amb els altres dos documents (punts 2.1 i 2.2) s'han pres com a referents alhora de realitzar una ARA a nivell de Catalunya.

3. OBJECTIUS

3. OBJECTIUS

Objectius generals

- Dur a terme una Avaluació del Risc Ambiental dels productes farmacèutics més consumits en l'àmbit català

Objectius específics

- Obtenir dades de consum de fàrmacs
- Crear una base de dades de propietats fisicoquímiques i toxicològiques dels fàrmacs
- Realitzar una anàlisi d'exposició a partir de l'avaluació del destí dels fàrmacs en el medi ambient
- Realitzar una anàlisi de la toxicitat i la conseqüent caracterització del risc dels fàrmacs sobre el medi ambient

4. METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

En aquest apartat s'explicarà la metodologia emprada alhora de realitzar l'estudi (Figura 4). Aquesta es centra, principalment, en l'ARA, mètode que s'ha utilitzat per tal de determinar si un fàrmac pot arribar a ser o no un risc pel medi ambient. Per altra banda s'exposen també les hipòtesis formulades, relatives a les vies d'entrada dels fàrmacs al medi ambient, els processos que intervenen en el destí dels fàrmacs, el model de planta de tractament emprat en l'estudi, i la qualitat de les dades fisicoquímiques i toxicològiques utilitzades per a l'anàlisi de l'exposició i de la toxicitat dels diferents fàrmacs.

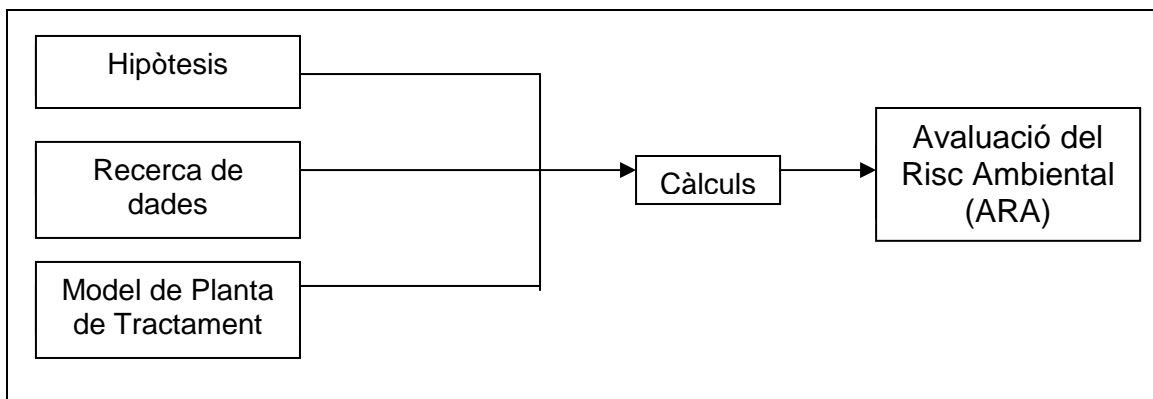


Figura 4. Esquema de la metodologia emprada pel desenvolupament del projecte.
Font: Elaboració pròpia

4.1. Avaluació del Risc Ambiental

Conforme amb l'article 8(3) de la Directiva 2001/83/EC, en la seva versió modificada, abans de la comercialització d'un producte farmacèutic, ha de ser presentada l'avaluació dels possibles riscos ambientals provocats pel fàrmac, els seus impactes ambientals han d'ésser avaluats i s'ha de considerar disposicions específiques per limitar aquest impacte. En qualsevol cas, aquest últim no hauria de constituir un criteri de denegació alhora d'adoptar una autorització de comercialització.

Actualment doncs, l'ARA és necessària per totes les noves sol·licituds d'autorització de comercialització per un producte mèdic. Per dur a terme aquesta avaluació s'ha d'establir un mètode comú, i és la Directriu sobre

l'avaluació del risc ambiental dels medicaments d'ús humà, creada pel CHMP de l'EMA, la referència per excel·lència per realitzar aquesta tasca.

L'ARA és el procés d'estimació de probabilitats que es durà a terme d'un esdeveniment en concret sota un conjunt de circumstàncies determinades (Maltby, 2006); és a dir, un mètode 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. Per tant, l'ARA suposa una anàlisi de la informació sobre el destí ambiental i el comportament dels productes químics al medi; dit d'una altra manera, una avaluació de l'exposició del producte en qüestió integrat a una avaluació dels seus efectes. Per a qualsevol procés d'ARA és fonamental distingir entre un perill i un risc. Així, per un compost químic el perill és la capacitat d'aquest a danyar els organismes, mentre que el risc és la probabilitat que es produeixi aquest dany sota un conjunt de circumstàncies determinades. D'aquesta manera un producte pot ser extremadament perillós però, si no hi ha exposició pot no presentar un risc pel medi ambient.

Les ARA es poden utilitzar tant per predir les probabilitats de futurs efectes adversos d'un producte químic al medi (model prospectiu) i per tant ajudar a regular les substàncies químiques (quines es poden utilitzar, quines mesures cal prendre, etc.), com per avaluar les probabilitats dels efectes causats per exposicions anteriors (model retrospectiu). En molts casos però, ambdós enfocaments s'inclouen en una única avaluació de riscos. Aquest estudi s'ha dut a terme des d'un enfocament prospectiu; a partir de les dades de consum per habitant i any s'han avaluat els possibles riscos que poden ocasionar diversos fàrmacs sobre el medi.

4.1.1. Procés d'avaluació del risc

Dur a terme una ARA no és una tasca fàcil, s'han de tenir en compte diversos factors i paràmetres. El procés d'ARA es basa principalment en dos elements: la caracterització dels efectes i la caracterització de l'exposició. Aquests

proporcionaran la informació necessària per dur a terme les tres fases de l'avaluació del risc que es planteja quan un producte químic s'introdueix al medi (Figura 5): la formulació del problema, l'anàlisi i la caracterització del risc.

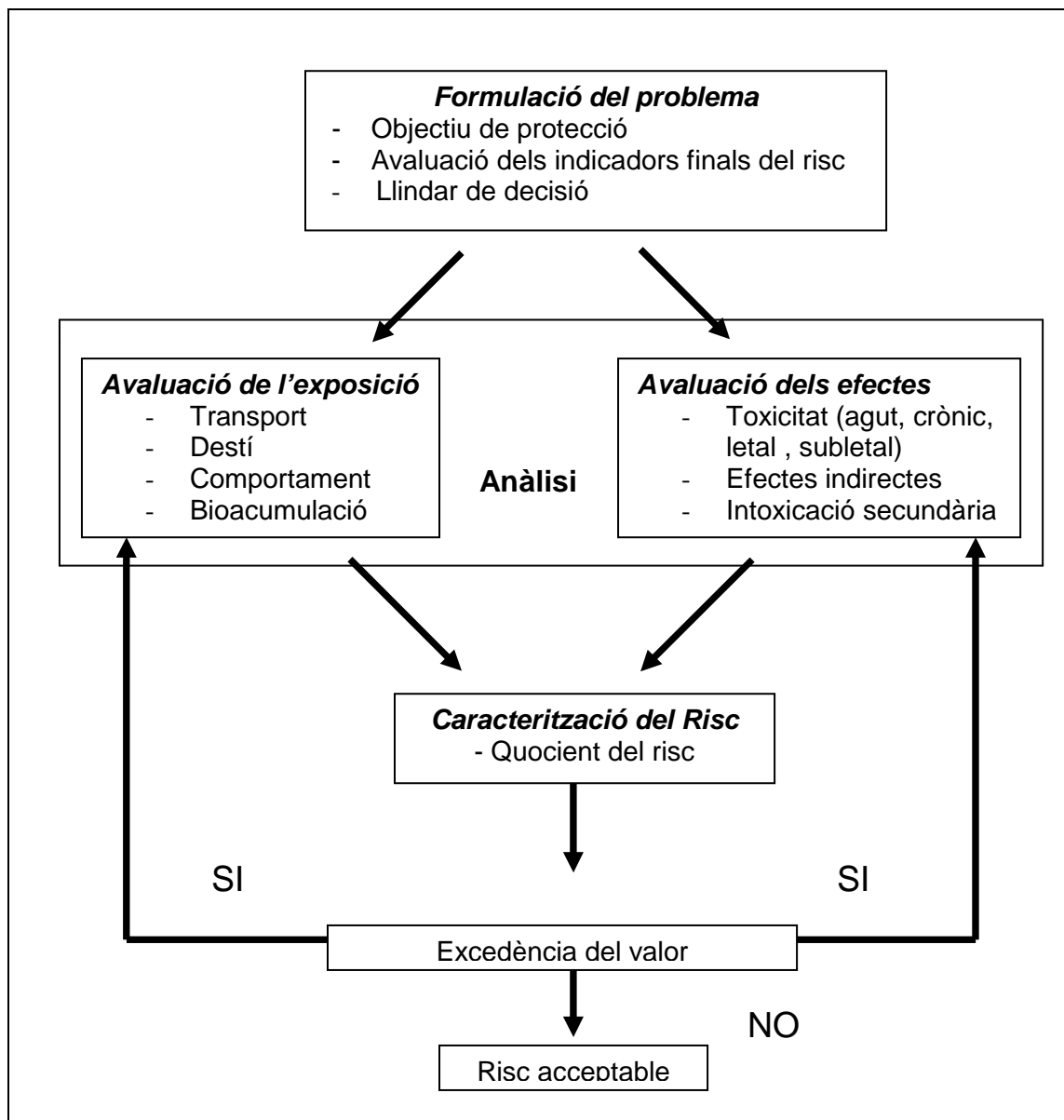


Figura 5. Procés d'Avaluació de Risc Ambiental. Font: Elaboració pròpia a partir de Maltby, 2006

El procés s'inicia amb la formulació d'un problema, fase en la qual s'identifica el perill i es planteja l'estudi. El segueix la fase analítica en el qual s'avaluaran els efectes i l'exposició de la substància química en qüestió; i per últim tant la informació de l'exposició com dels efectes s'integren per caracteritzar el risc.

L'avaluació del risc es pot dur a terme per a diferents compartiments del medi (aquàtic, terrestre, atmosfèric), tot i així sempre es pren un enfocament esglaonat per fases.

4.1.1.1. Formulació del problema

La formulació del problema és un procés en el qual es determina si existeix algun perill en concret i, si n'hi ha, cal avaluar si els efectes derivats mereixen o no continuar la investigació. Aquesta etapa proporciona la base per a tota l'ARA. En aquest punt cal definir els objectius de protecció així com l'avaluació dels indicadors finals de risc (*endpoints*).

4.1.1.1.1. Objectiu de protecció

La primera qüestió, i la més fonamental, que s'ha d'abordar és 'quins són els objectius de protecció', o dit d'una altra manera, què s'està tractant de protegir. Per a l'avaluació de riscos humans l'objectiu és la protecció de cada ésser humà. No obstant, si ens centrem en riscos ambientals es pot parlar de la supervivència d'espècies en perill d'extinció, de la productivitat d'una comunitat, la diversitat biològica d'una regió o sense anar més lluny el manteniment d'una bona qualitat de l'aigua dels rius.

En aquest estudi es considera el medi ambient com a objectiu de protecció i concretament la protecció del medi aquàtic: la qualitat de l'aigua de rius i indirectament de les espècies que hi viuen, ja que la hidrosfera és el principal compartiment receptor del fàrmac.

4.1.1.1.2. Avaluació dels indicadors finals de risc

Un cop s'ha establert la formulació del problema, la següent tasca a determinar és l'avaluació més apropiada dels indicadors finals de risc.

Tal com s'ha explicat anteriorment (punt 1.3.2), el fàrmac un cop excretat del cos humà s'introdueix a la hidrosfera i a través d'un sistema de col·lectors arriba a la planta de tractament. Per tal de dur a terme l'ARA és important tenir

en compte quines espècies seran més sensibles als efectes dels contaminants per tal de fer-ne l'anàlisi de toxicitat corresponent. Aquestes espècies són els anomenats indicadors finals de risc.

Es proposen tres criteris a tenir en compte alhora de seleccionar aquestes espècies: la rellevància ecològica, la susceptibilitat als contaminants, i l'objectiu de protecció (Maltby, 2006). Tant la rellevància ecològica com la susceptibilitat, són considerats criteris essencials perquè l'avaluació del risc esdevingui científicament defensable.

Seguint el model establert en la Directriu sobre l'avaluació del risc ambiental dels medicaments per a éssers humans (EMA, 2006) , el peix, la *Daphnia magna* i l'alga verda són els indicadors finals de risc proposats per a determinar la toxicitat aguda i estimar la concentració estimada de no-efecte (PNEC) dels fàrmacs analitzats en el present estudi.

4.1.1.2. Fase analítica

Durant la fase d'anàlisi les dades fisicoquímiques dels fàrmacs són avaluades per determinar tant la seva exposició, la qual inclou la determinació del flux d'entrada del contaminant, el seu transport, destí i comportament al medi ambient, així com els seus efectes al medi mitjançant tests d'ecotoxicitat. El resultat d'aquest anàlisi serà l'obtenció de la Concentració ambiental estimada (PEC, Predicted Environmental Concentration) i la Concentració estimada de no-efecte (PNEC, Predicted No-Effect Concentration), el quocient de les quals conduirà a la caracterització del risc (Figura 6).

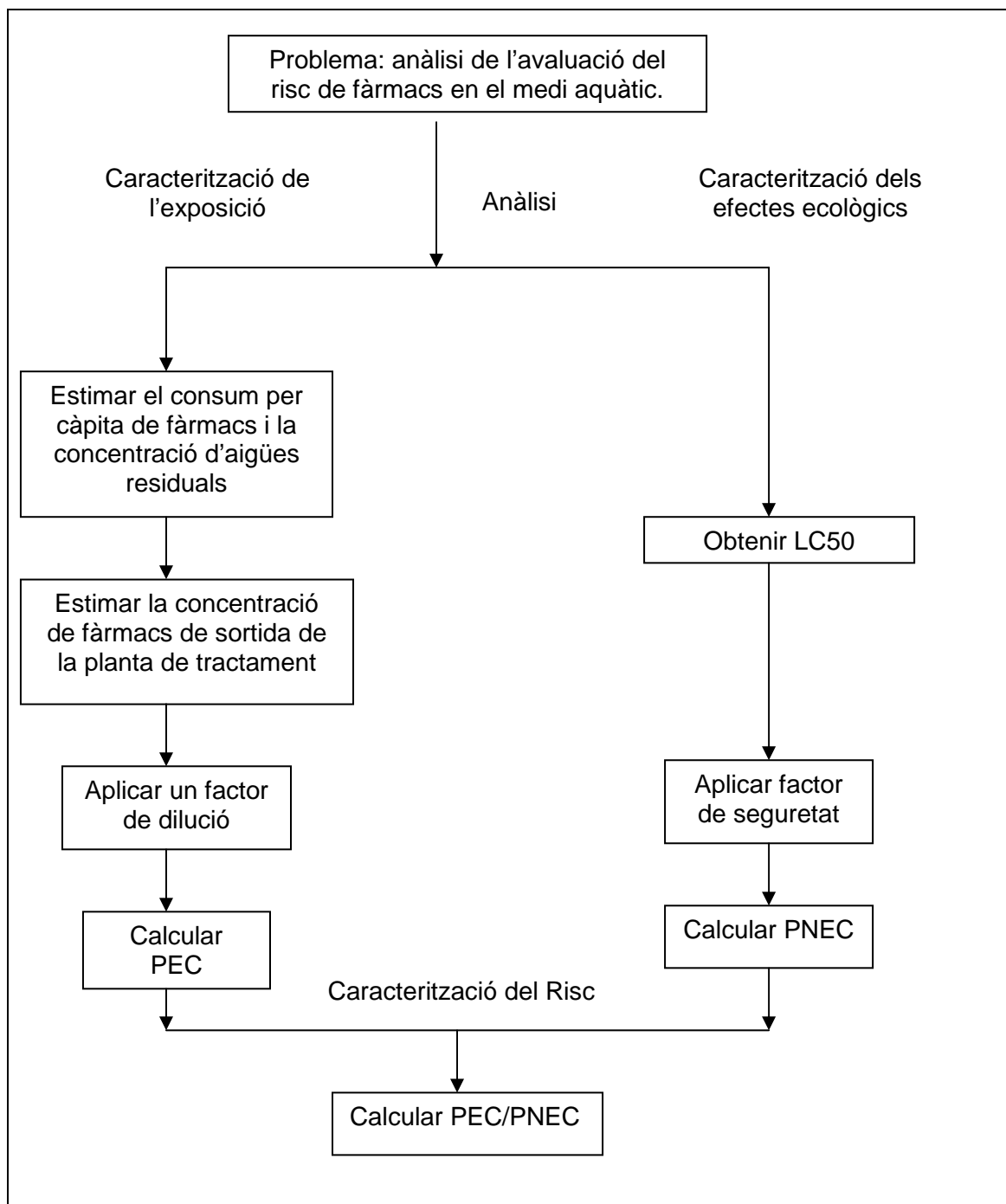


Figura 6. Esquema detallat de la fase d'anàlisi. Font: Elaboració pròpia a partir de Salvito i al., 2002

4.1.1.2.1. Avaluació de l'exposició

S'entén per avaluació de l'exposició la determinació de la distribució del contaminant en els diferents compartiments ambientals. Per tal de dur a terme aquesta avaluació és necessari conèixer les propietats fisicoquímiques del contaminant, a partir de les quals es podrà estimar el seu comportament

ambiental, el destí sobre el medi i la seva concentració en els diferents compartiments (PEC), la qual permetrà avaluar les rutes d'exposició dels diferents fàrmacs. En aquest estudi, degut a que la majoria dels fàrmacs es troben en medi aquàtic, es considera que el PEC és la concentració del contaminant en la hidrosfera.

En el present estudi per tal de realitzar els càlculs del PEC de cada fàrmac analitzats s'han seguit una sèrie de passos:

En primer lloc es van obtenir les dades de consum per habitant i dia de cada fàrmac (Annex 1). Això es va dur a terme mitjançant dades extretes del projecte europeu KNNAPE (punt 2.2) i de l'article de Carballa i al. (2008).

Un cop obtingudes, assumint que la quantitat d'aigües residuals generades per habitant i dia és d'uns 200 litres (EMEA, 2006) es va calcular 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 (punt 4.4.3 i 4.4.4 respectivament) es va obtenir la concentració del fàrmac en cada un dels diferents tancs de la depuradora: al tanc de decantació primària, al tanc d'aeració (reactor biològic), al tanc de decantació secundària i finalment al medi receptor dels fàrmacs (Figura 7).

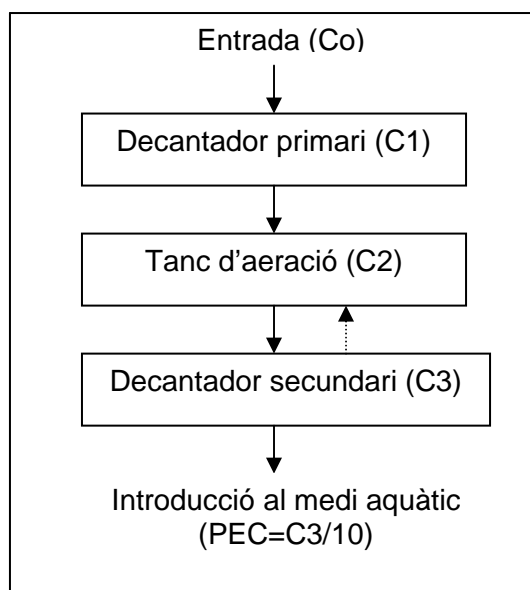


Figura 7. Concentracions del model de planta de tractament. Font: Elaboració pròpia

Per obtenir la concentració ambiental estimada (PEC), s'assumeix un factor de dilució de 10 (EMEA, 2006).

$$PEC = C3/10$$

Segons es considera en el document d'EMEA en referència a l'ARA d'un fàrmac, si el valor del PEC obtingut en l'aigua superficial és menor de 0,01 µg/L s'assumeix que aquest no representa un risc pel medi ambient. En canvi, si excedeix d'aquest valor 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).

Tant els resultats de les concentracions en els diferents tancs, així com els valors de PEC obtinguts s'exposen més endavant en l'apartat de resultats i discussió (punt 5.1).

4.1.1.2.2. Avaluació dels efectes

En l'anàlisi dels efectes en una ARA s'avalua la toxicitat que causa el contaminant en el medi ambient. Això es determinarà 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 la Concentració estimada de no-efecte (PNEC) per a l'espècie més sensible.

Aquest últim paràmetre s'obté a partir dels valors LC50 i EC50 (Letal Dose i Effective Concentration), els quals corresponen als valors de la dosi o concentració de compost que originen un efecte letal o tòxic a un 50% de la població exposada. Per arribar a calcular el PNEC, així com per considerar altres factors com poden ser possibles efectes crònics, efectes a altres espècies, efectes sinèrgics amb altres contaminants o l'extrapolació de dades obtingudes a partir de relacions quantitatives estructura-activitat (RQEA), és a dir, per a tenir en compte possibles errors o biaixos, cal considerar factors de seguretat. Es considerarà un factor de seguretat de 10.000 (Salvito i al., 2002).

S'entén, doncs, per factor de seguretat l'expressió numèrica la qual indica el grau d'incertesa en l'extrapolació de les dades de les proves toxicològiques realitzades en un nombre limitat d'espècies. Atès que en aquest estudi s'han obtingut les dades toxicològiques a partir de RQEA (punt 4.4.3), s'ha considerat que,

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

4.1.1.3. Caracterització del risc

Finalment l'última fase en el procés de determinació del risc d'una substància química és estimar el risc potencial d'aquesta en el medi aquàtic calculant la relació PEC/PNEC; com s'ha mencionat anteriorment, atès a que el destí ambiental dels fàrmacs analitzats és bàsicament el compartiment aquàtic, tant la concentració ambiental predita com la de no efecte corresponen a la hidrosfera. 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 per tant, seguint el model representat en la figura 5, s'haurà de tornar a avaluar la fase analítica.

4.2. Hipòtesis

Alhora de realitzar l'ARA s'han establert una sèrie d'hipòtesis i suposicions referents tant a l'estimació del consum com a les vies d'accés del fàrmac a la planta de tractament, al disseny d'aquesta o el comportament del fàrmac en la planta.

Les hipòtesis són les següents:

- Tot el fàrmac consumit és introduït íntegrament a les aigües residuals.
- El metabolisme de les persones consumidores de fàrmacs no es té en compte.

- Tots els fàrmacs analitzats consten d'un registre de fabricació, no es presenta la possibilitat de que siguin falsos (punt 4.4.1).
- La quantitat d'aigües residuals produïda per habitant i dia és de 200 litres.
- El sistema de clavegueram és la única via d'entrada de fàrmacs en la planta de tractament.
- Atès que un 91,74% de la població catalana adquireix un sistema de depuració suficient (ACA, 2008), es considera que tota l'aigua residual és tractada en la planta de tractament d'aigües residuals.
- La planta de tractament correspon a un tanc de sedimentació, seguit d'un sistema biològic de fangs activats i un clarificador. Aquest és el sistema de tractament d'aigües residuals més emprat per les plantes de tractament a Catalunya (ACA, 2008).
- No hi ha biodegradació dels fàrmacs adsorbits en els fangs activats de la planta de tractament.
- Els fangs de la planta de tractament s'acaben dipositant en un abocador i no s'utilitzen per a cap altre fi.

4.3. El Model de planta de tractament d'aigües residuals

Molts productes químics orgànics utilitzats a nivell industrial, comercial i domèstic són descarregats als sistemes de clavegueram i són posteriorment tractats en les plantes de tractament d'aigües residuals. Els processos de depuració s'apliquen per dur a terme l'eliminació de la càrrega contaminant de les aigües residuals. L'activitat humana és la principal responsable de la contaminació dels recursos hídrics, és per això que per reduir-ne l'impacte fins

a un límit assimilable per l'entorn i conduir al reequilibri natural són necessaris aquests processos.

Estudis recents mostren la presència d'una àmplia varietat de fàrmacs i productes cosmètics als efluent de les plantes de tractament d'aigües residuals així com en aigües superficials amb unes concentracions de fins a diversos $\mu\text{g/L}$ (Ternes i al., 1999; Carballa i al., 2004) . Per altra banda també s'ha demostrat clarament com l'eliminació de productes farmacèutics i cosmètics en depuradores municipals és incompleta, amb un rang d'eficiència de 0 al 99% (Ternes, 1998) i de 60% a 90% en el cas de components polars (Fent i al., 2006).

Un dels principals factors que influeixen en l'eficiència d'eliminació de contaminants en l'aigua és la seva capacitat per interactuar amb les partícules sòlides. Això facilita la seva eliminació tant pels processos fisicoquímics, com és l'adsorció, com pels biològics, com és el cas de la biodegradació.

Els diferents tractaments associats als processos de depuració es classifiquen en pretractament, tractament primari, tractament secundari i tractament terciari. Tot i així, com s'ha esmentat abans, a la pràctica una depuradora normal consisteix en la combinació d'un tractament primari i un tractament secundari, essent aquest l'esquema escollit en aquest projecte. En la Figura 8 es mostra l'esquema de la planta de tractament que s'ha utilitzat pel projecte, amb les operacions que hi tenen lloc i els processos fisicoquímics que pot patir el fàrmac.

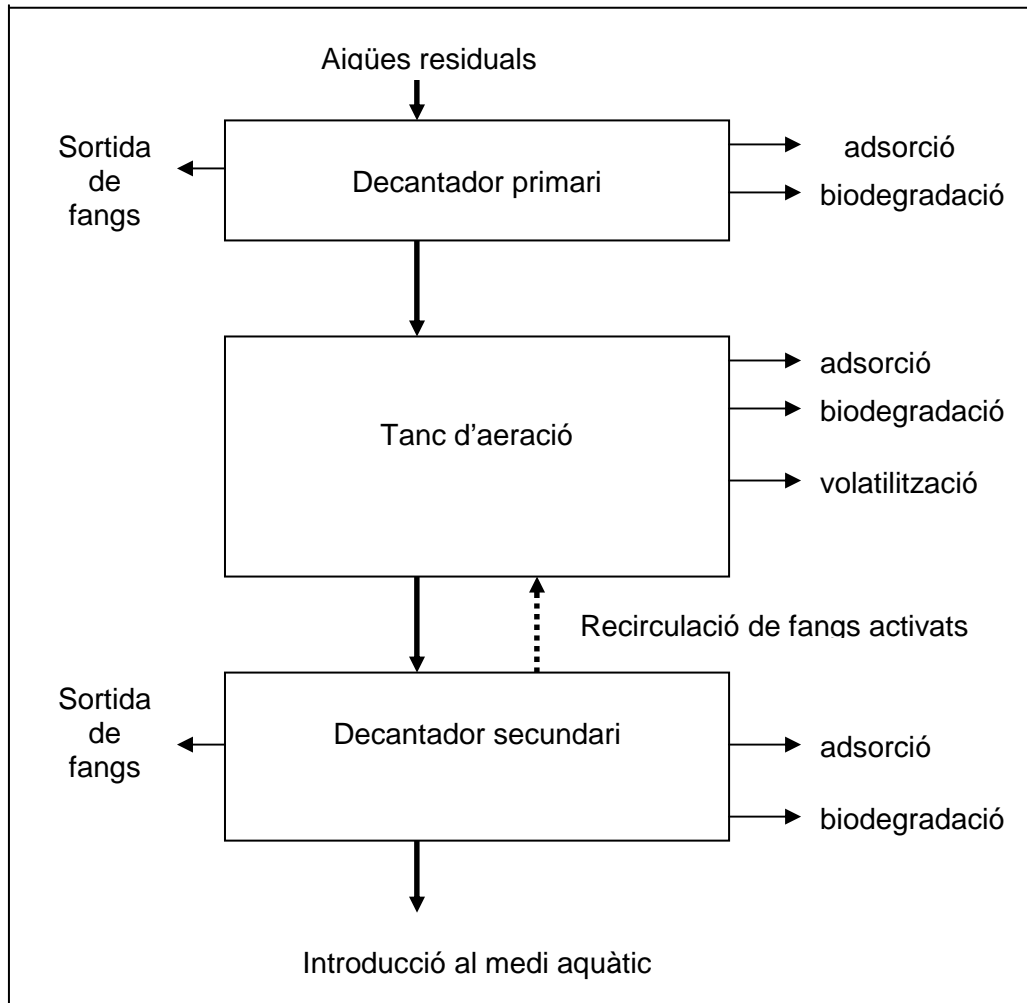


Figura 8. Model de planta de tractament d'aigües residuals utilitzat. Font: Elaboració pròpia

Tractament primari

El tractament primari consisteix en un tanc de sedimentació en el qual es produeix l'eliminació de la matèria en suspensió. Sempre que un líquid que contingui sòlids en suspensió es trobi en estat de relatiu repòs, els sòlids de pes específic superior al líquid tendeixen a dipositar-se, i els de menor pes específic a ascendir. Aquests principis són els utilitzats en els tancs de decantació per al tractament d'aigües residuals. Quan els tancs de decantació primària s'utilitzen com a pas previ de tractaments biològics, la seva funció és la reducció de la càrrega i de la DBO de l'efluent cap al tractament secundari. Del decantador primari en resultaran fangs, degut a l'absorció de sòlids en suspensió de l'influent, i aigua, la qual si la DBO encara és alt passarà al tractament secundari.

En aquest tractament es pot arribar a eliminar entre el 0 i el 44% dels sòlids i entre el 20-35% de la DBO_5 d'entrada (Grady i al., 1999). L'eliminació de sòlids més eficient es dona en el tractament secundari, on el rang d'eficiència és del 51 al 99% d'eliminació. Degut a l'existència de microorganismes en les aigües residuals, pot existir un cert grau de biodegradació dels fàrmacs.

Tractament secundari

El tractament secundari, també anomenat tractament biològic, esdevé, com indica el seu nom, un procés biològic en el qual s'elimina la matèria orgànica biodegradable de l'aigua residual que no s'ha pogut eliminar en el tractament primari. Els fangs primaris s'han extret prèviament amb una bomba mecànica i s'introdueixen al tractament biològic. Es posa en contacte la població mixta de microorganismes amb l'aigua residual fent que la biomassa consumeixi la matèria orgànica de l'aigua en presència d'oxigen. Existeix un evident potencial per a la degradació biològica de substàncies farmacèutiques la qual condueix a la reducció dels compostos originals o dels seus metabòlics durant el tractament d'aigües residuals. En general la descomposició biològica dels contaminants, entre ells els productes farmacèutics, augmenta amb l'increment del temps de retenció hidràulica (veure punt 5.2) i amb l'edat dels fangs en el tractament de fangs activats. La biodegradació també pot succeir durant el transport pel clavegueram cap a la planta de tractament, tot i així, la majoria probablement es degraden en el tractament secundari, quan el compost està exposat a grans concentracions de microorganismes.

Aquest tractament es dona al tanc d'aeració, o reactor biològic, on es troba la biomassa, i al decantador secundari. Els tancs d'aeració consisteixen en grans dipòsits oberts amb un sistema d'aportació d'oxigen constant i un sistema per mantenir els sòlids suspesos. Normalment en els reactors biològics s'utilitza un mateix sistema per dur a terme l'aeració i l'agitació simultània. En aquest procés els microorganismes (bacteris, protozous, metazous, etc.) consumeixen contaminants orgànics solubles biodegradables i uneixen les fraccions solubles en partícules de flocs. El resultat serà la formació d'agregats d'una mida no molt petita perquè puguin passar al clarificador (decantador secundari). A més,

degut a que al reactor biològic hi té lloc una forta aeració cal considerar la possibilitat de que el fàrmac es volatilitzï.

En el decantador secundari (o clarificador) s'hi realitzen dues funcions: la clarificació, eliminar sòlids en suspensió produint un efluent clar, i l'espessiment, concentració de sòlids sedimentats per tal de tornar-los al reactor biològic. En aquest tanc per tant es decantaran els floculs procedents del tanc d'aeració resultant-ne un efluent net que serà introduït a l'ecosistema i un cabal de fangs concentrats, els quals seran activats i recirculats cap al reactor biològic. Per altra banda en aquest tanc també hi pot tenir lloc la biodegradació del fàrmac.

4.3.1. Comportament del fàrmac en la planta de tractament

Alhora d'estudiar el comportament del fàrmac en el seu procés dins la planta de tractament s'ha considerat un estat estacionari; és a dir, tot el flux d'entrada dels fàrmacs en la planta serà el mateix que el flux de sortida d'aquesta, de manera que no hi tindrà lloc la seva acumulació.

$$dC/dt=0$$

i per tant,

$$Q_w \cdot C_0 \text{ (mols/s)} = Q_s \cdot C_s \text{ (mols/s)}$$

On Q_w representa el cabal d'entrada d'aigua a la planta de tractament (m^3/h); C_0 la concentració d'entrada del fàrmac (g/L); Q_s representa el cabal de sortida d'aigua (m^3/h) i C_s la concentració de sortida de fàrmacs (g/L).

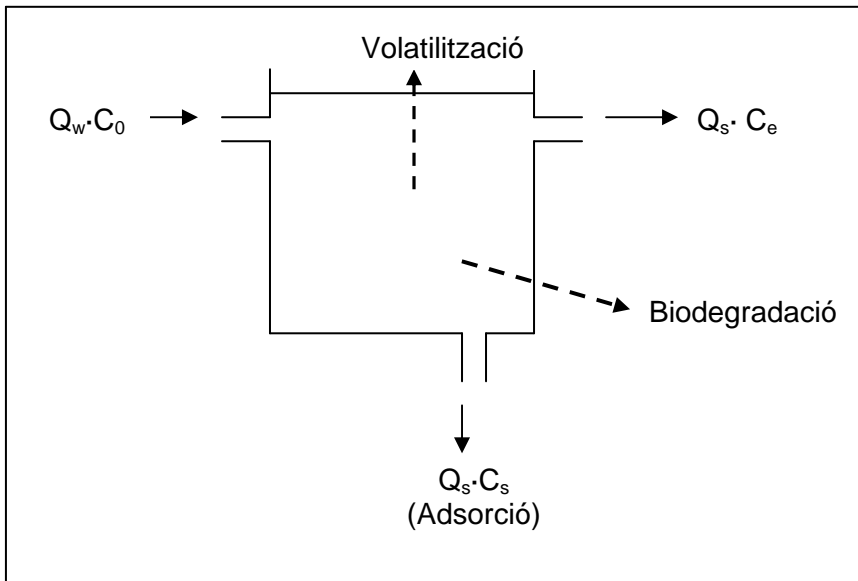


Figura 9. Balanç de massa dins el reactor biològic. Font: Elaboració pròpia

Seguint el model representat en la figura 8 i 9, i considerant els processos de biodegradació, adsorció i volatilització com a processos de sortida del fàrmac, la condició d'estat estacionari condueix a una expressió tal com:

$$0 = Q_w \cdot C_0 - Q_w \cdot C_e - \underset{\substack{\uparrow \\ \text{biodegradació}}}{V_r \cdot K_b \cdot C_e} - \underset{\substack{\nwarrow \\ \text{Adsorció}}}{Q_s \cdot C_s} - \underset{\substack{\uparrow \\ \text{Volatilització}}}{A_r \cdot K_v \cdot C_e}$$

$$\text{on, } C_s = K_d \cdot \text{SS} \cdot C_e$$

i C_e representa la concentració del fàrmac en l'efluent (g/L); V_r és el volum del reactor (m^3); K_b és la constant de biodegradació; A_r és l'àrea del reactor (m^2); K_v és el coeficient de transferència de vaporització (m/h); K_d és la constant de distribució i SS són els sòlids en suspensió (Kg/L).

Els paràmetres utilitzats són definits o bé en les dades fisicoquímiques dels fàrmacs o bé en les dades de la planta de tractament (punts 4.4.3 i 4.4.4 respectivament).

Aquesta equació condueix a una equació general la qual s'ha utilitzat per calcular les diferents concentracions en els diferents tancs:

$$C_e = \frac{C_o}{1 + \frac{TRH}{TRS} \cdot Kd \cdot SS + TRH \cdot Kb + TRH \cdot \frac{Ar}{Vr} \cdot K_v}$$

Així doncs, sabent que

$$C_o = \frac{g}{hab \cdot any} \cdot \frac{1any}{365d} \cdot \frac{1hab \cdot dia}{200L} = \frac{g}{L}$$

S'obtenen finalment les equacions individuals per calcular les concentracions en cada un dels tancs:

$$C_1 = \frac{C_o}{1 + \frac{TRH_1}{TRS_1} \cdot Kd \cdot SS_1 + TRH_1 \cdot Kb_1}$$

$$C_2 = \frac{C_1}{1 + \frac{TRH_2}{TRS_2} \cdot Kd \cdot SS_2 + TRH_2 \cdot Kb_2 + TRH_2 \cdot \frac{Ar}{Vr} \cdot K_v}$$

$$C_3 = \frac{C_2}{1 + \frac{TRH_3}{TRS_3} \cdot Kd \cdot SS_3 + TRH_3 \cdot Kb_3}$$

4.4. Dades d'entrada per a l'ARA

Aquest projecte consta d'una àmplia font d'informació en la recerca de dades. Per tal de dur a terme l'ARA dels fàrmacs cal obtenir quatre conjunts de dades: 1) dades de consum de fàrmacs, 2) dades de les aigües residuals, 3) dades de les propietats fisicoquímiques i toxicològiques dels fàrmacs 4) dades relatives a la planta de tractament.

4.4.1. Dades de consum dels fàrmacs

Les dades de consum són essencials per saber quina és la concentració d'entrada de fàrmacs a la planta de tractament. Aquestes s'han extret principalment del projecte europeu '*Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters*' i de l'article de Carballa i al., (2008).

Aquesta va ser una tasca complicada ja que resulta molt difícil trobar dades de consum de fàrmacs tant a nivell de l'Estat espanyol com a nivell de Catalunya, per manca d'informació. S'han considerat els fàrmacs de major consum i s'ha assumit que la ratio de consum per càpita en l'àmbit català és el mateix que en la de l'Estat espanyol.

Les dades de consum del projecte europeu es basen principalment en dades publicades per Alemanya, França i Anglaterra. En canvi no es disposen de dades de consum actuals suficients ni d'Espanya ni de Polònia, és a dir que no hi consta el consum de tots els fàrmacs, només d'una minoria. Partint d'aquesta base, per calcular el consum de fàrmacs a l'Estat espanyol s'han considerat les dades disponibles de consums a l'Estat espanyol del projecte europeu en grams per persona i any (promig de dades del 1999 fins el 2006), les quals s'han completat amb dades extretes de l'article de Carballa i al. (2008). Aquestes corresponen a dades de consum total a Espanya al 2003, amb la qual cosa els consums per càpita s'han estimat tenint en compte la població total de l'Estat. Les dades de consum es recullen a l'Annex 1.

En aquest apartat cal esmentar que no tots els fàrmacs del mercat són fiables i legítims. Un estudi de l'Aliança Europea per l'Accés de Medicaments Segurs del 2008 revela que un de cada 10 fàrmacs és fals i que més del 95% de les farmàcies virtuals investigades opera de forma il·legal. Es tracta de medicaments que es compren majoritàriament per internet i que s'envien per correu, la qual cosa dificulta la seva incautació. Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS) la falsificació pot consistir en alterar la composició o fins i tot no contenir cap principi actiu. Aquesta informació resulta destacable alhora d'obtenir les dades de consum ja que poden portar a un error en el càlcul.

4.4.2. Dades de les aigües residuals

Com s'ha mencionat anteriorment, tot el fàrmac consumit és introduït íntegrament a les aigües residuals. Aquestes contenen una alta quantitat de sòlids en suspensió. En aquest projecte es consideren els sòlids en suspensió d'entrada (SS_1) com a dades pertinents a les aigües residuals. En canvi els sòlids en suspensió en els tancs d'aeració i al decantador secundari (SS_2 i SS_3 respectivament) es consideren dades de la planta de tractament a l'esdevenir partícules, ja no procedents directament de l'aigua d'entrada sinó obtingudes també com a resultat de la biodegradació i l'adsorció d'aquests tancs.

$$SS_1 = 4,5 \cdot 10^{-4} \text{ Kg/L}$$

Sòlids en suspensió com la fracció de sòlids volàtils (FV) i la fracció de carboni orgànic (FC) són utilitzats per calcular la constant de distribució (K_d), veure punt 4.4.3. D'acord amb l'article de Salvito i al., 2002, els valors de FV i de FC són 0,8 i 0,5 respectivament.

4.4.3. Dades fisicoquímiques i toxicològiques dels fàrmacs

Degut a l'escassetat de dades i al desconeixement del risc associat als productes farmacèutics sobre el medi ambient, el Comitè científic de la comissió europea sobre toxicitat, ecotoxicitat i medi ambient (CSTEE) reconeix que és necessari desenvolupar un procés de prioritització tant dels fàrmacs com del seu risc sobre el medi ambient (EU, 2001a). Per tal de contrarestar aquesta manca d'informació de les propietats dels fàrmacs i facilitar l'establiment de processos de prioritització, s'utilitzen les Relacions Quantitatives Estructura-Activitat (RQEA). Aquestes esdevenen els models utilitzats per predir les propietats dels fàrmacs i dels productes químics en general a partir de la seva estructura molecular. Així doncs, per tal de poder dur a terme una anàlisi de toxicitat i d'exposició i per caracteritzar del risc, abans s'hauran d'obtenir les dades fisicoquímiques dels fàrmacs estudiats. Aquestes dades s'han obtingut per l'aplicació d'un seguit de programes inclosos en l'EPISuite 3.20 (Estimations

Programs Interface for Windows) (Episuite, 2007) i de la base de dades experimentals inclosa. L'Episuite és un programa informàtic impulsat per l'USEPA (U.S. Environmental Protection Agency) i que està constituït per un seguit de subprogrames els quals determinen tant les propietats fisicoquímiques com les toxicològiques, prenent com a base diferents RQEAs. Els subprogrames són els següents:

- *kowWin*: aquest programa estima el logaritme de la constant octanol-aigua (K_{oa}) dels productes químics.
- *AopWin*: aquest programa estima el temps de vida mitja en l'atmosfera de productes químics en fase gasosa a partir de reaccions d'oxidació.
- *HenryWin*: aquest programa estima la constant de Henry (K_H , constant de repartiment aire/aigua).
- *MPBPVP*: aquest programa estima el punt de fusió, punt d'ebullició i la pressió de vapor de productes químics orgànics.
- *BioWin*: aquest programa estima la probabilitat de biodegradació; calcula la probabilitat de que un producte químic orgànic es degradi ràpidament o lentament sota condicions aeròbies.
- *PcKco*: aquest programa estima la capacitat d'una substància química de ser adsorbida pel sòl o els sediments. Determina la constant d'adsorció (K_{co} , constant de repartiment fase orgànica/fase aquosa).
- *WsKow*: aquest programa estima la constant octanol-aigua d'un compost químic.
- *Hydro*: aquest programa determina el temps de vida mitja d'hidròlisi del compost químic.

- *DermWin*: aquest programa estima el coeficient de permeabilitat cutània; indica les possibilitats de que un producte químic s'absorbeixi a través de la pell.
- *ECOSAR*: aquest programa estima els valors de LC50 o EC50 per a diferents organismes vius exposats a un compost químic.
- *BcfWin*: aquest programa calcula el factor de bioconcentració (BCF) basant-se en l'estructura química i la constant octanol-aigua.

El programa EPIsuite ha estat desenvolupat per a estimar les propietats fisicoquímiques i toxicològiques de compostos químics industrials en general i s'ha utilitzat amb èxit per a l'avaluació ambiental de fàrmacs i fragàncies (Salvito i al., 2002).

D'aquesta manera, un cop determinades les dades de consum i haver seleccionat els fàrmacs més consumits; introduint el número CAS o el nom de la substància química en el programa escollit s'obtenen les dades fisicoquímiques corresponents (Annex 2). Aquestes dades són les utilitzades per calcular les concentracions dels fàrmacs en els diferents tancs de la planta de tractament i estimar posteriorment el PEC (anàlisi de l'exposició).

Un dels paràmetres calculats a partir de l'EPIsuite és la constant de distribució (K_d). Mitjançant el programa Pck_{CO} s'ha determinat la constant d'adsorció K_{CO} i s'ha aplicat la fórmula següent (Salvito i al., 2002):

$$K_d = K_{CO} \cdot FV \cdot FC$$

On, FV és la fracció de sòlids volàtils (0,8) i FC és la fracció de carboni orgànic (0,5). S'ha de tenir en compte, però, que no tots els fàrmacs són neutres. Pels compostos àcids o bàsics s'haurà d'aplicar una fórmula prèvia (Scherrer, R.A, 1977)

Per compostos àcids: $K_{CO}' = K_{CO} / 1 + 10^{(pH - pKa)}$

Per compostos bàsics: $K_{co}' = K_{co} / 1 + 10^{(pka-pH)}$

El pH en els dos casos es considera 7, pH neutre. Cal saber que l'Episuite sol subestimar el valor de la constant d'adsorció, de manera que els resultats d'aquest projecte es poden veure afectats amb un augment d'aquest valor.

A més, a partir de l'Episuite, concretament mitjançant el programa BioWin, s'ha calculat un altre paràmetre, la constant de biodegradació (K_b).

Prenent el valor de biodegradació primària del BioWin per cada un dels compostos i utilitzant una equació tal com,

$$y = 0,6804x + 0,529$$

on, la x és el valor biowin i la y és el temps de vida mitja del compost al tanc d'aeració; s'ha arribat a calcular el temps de vida mitja de cada compost. Un cop fet això s'ha proseguit a calcular la constant de biodegradació d'acord amb la fórmula següent:

$$K_b = \text{Ln}2 / t_{1/2}$$

La constant de biodegradació però, no és igual per a tots els tancs de la planta de tractament. Mentre que pel tanc d'aeració i el decantador secundari la constant sí que es conserva ($K_{b,2} = K_{b,3}$), d'acord amb l'article de l'USEPA, 2000; i de Mackay i al., 1998, es considera que la constant de biodegradació en el decantador primari és quatre vegades major.

$$K_{b,1} = K_{b,2} / 4$$

Per altra banda cal posar especial atenció a l'ECOSAR. Aquest, com s'ha comentat anteriorment, és utilitzat per determinar la toxicitat de productes químics en el medi aquàtic, és a dir, per calcular el PNEC (anàlisi dels efectes). Des del 1981, l'USEPA ha estat utilitzant RQEA's per predir la toxicitat en el medi aquàtic de nous productes químics industrials en absència de dades experimentals. La mesura dels efectes en l'ECOSAR es basa en dades aportades per part de la indústria de l'OECD o de l'USEPA, i estan íntegrament d'acord amb la directriu d'aquesta darrera sobre les proves de toxicitat sobre

algues (normalment la inhibició del creixement de *Selenastrum capricornutum*; la letalitat i la reproducció de la *Daphnia magna* i del peix (*Pimephales promelas*) (Sanderson i al., 2004; Sanderson i al., 2003). La toxicitat aguda de substàncies químiques per als peixos (tant d'aigua salada com dolça), puces d'aigua (Daphnids) i les algues verdes, esdevé el focus de desenvolupament d'aquest model ECOSAR. D'aquesta manera en el present estudi, i d'acord amb el document de l'EMEA sobre l'ARA dels fàrmacs (EMEA, 2006), s'obtenen els valors de l'EC50 o LC50 per peixos, daphnids i per les algues verdes; es considera el valor més baix d'aquests tres, adquirint una posició més conservadora, i es divideix per un factor de seguretat per tal d'obtenir el PNEC. Cal assenyalar que no tots els fàrmacs es troben en la base de dades de l'Episuite; és el cas dels fàrmacs Valsartan, Pantaprazole i Clopidogrel, amb la qual cosa s'ha optat per obtenir els valors de l'EC50 a partir de les següents RQEAs (Russom i al., 2003; EC, 1996),

$$\text{Log EC50 (mol/L)} = -0,56 \log K_{oa} - 2,79$$

$$\text{Log EC50 (mol/L)} = -0,95 \log K_{oa} - 1,32$$

La primera equació s'aplica a substàncies polars, com ara el Valsartan o el Pantaprazol, mentre que la segona s'aplica a substàncies apolars, com és el cas del Clopidogrel.

4.4.4. Dades de la planta de tractament

Per fer els càlculs corresponents és necessari també l'obtenció de dades de la pròpia planta de tractament d'aigües residuals. Un cop definit el model de planta (punt 4.3) s'han considerat diversos paràmetres de disseny de la planta: l'àrea i la fondària dels tancs, els temps de retenció hidràulica (TRH), els temps de retenció de sòlids o dels fangs (TRS), el pH dels tancs i els sòlids en suspensió del tanc d'aeració i del decantador secundari (SS₂ i SS₃ respectivament).

És important tenir clars els conceptes de TRH i de TRS ja que són dos dels paràmetres més importants en el procés de tractament de les aigües residuals. El Temps de Retenció Hidràulica (TRH) és el temps en que resideix l'aigua des de que entra al reactor biològic fins que surt com a efluent del mateix; mentre que el Temps de Retenció de Sòlids (TRS) és el temps durant el qual el fang es troba a l'interior del reactor biològic.

Es considera un cabal d'entrada a la planta de 1000 m³/h. La Taula 1 mostra les dades de disseny de la planta de tractament d'aigües residuals que s'han pres de Clark i al., 1995.

Taula 1. Dades dels paràmetres dels diferents tancs d'una planta de tractament d'aigües residuals típica.

	Àrea (m ²)	Fondària (m)	Volum (m ³)	TRH (h)	TRS (h)	SS (kg/L)
Tanc primari	266,7	3,8	1013,4	1	25	-
Tanc d'aeració	800	10	8000	4,5	4,5	2,5 · 10 ⁻³
Tanc secundari	723,3	3,8	2748,54	1,54	0,34	2,5 · 10 ⁻³

Font: Elaboració pròpia

Pel que fa al valor de pH de l'aigua residual s'ha considerat un valor de 7 pels tres tancs ja que és el valor estàndard d'una depuradora urbana.

Per altra banda per tal de dur a terme l'anàlisi de sensibilitat s'han consultat dades de l'empresa de depuradores DEISA¹. L'objectiu d'aquest anàlisi és prendre els paràmetres més importants i variar-los per tal d'observar la sensibilitat dels contaminants davant aquests canvis. En aquest estudi s'ha considerat que la millor manera per a realitzar aquesta tasca és variant els paràmetres de la planta de tractament tal com el TRH, el TRS i el pH.

El valor de pH és el mateix en els tres tancs, en un sistema aerobi aquest no varia i el rang acceptable segons depuradores DEISA és d'entre 6,5 i 8. S'utilitzarà el valor de pH 8 per fer l'anàlisi de sensibilitat i determinar si els

¹ Depuradores DEISA: enginyeria catalana especialitzada en el tractament i depuració d'aigua per a l'indústria. (<http://www.deisa.es/>)

fàrmacs en qüestió esdevenen sensibles a un augment de pH. Pel que fa al TRH i al TRS, partint dels 1000m³ de cabal d'entrada i dels valors habituals de DBO i DQO (300 mg/L i 600mg/L) del tanc, els valors obtinguts del TRH i del TRS del reactor biològic per depuradores DEISA són de 26 hores i 18 dies respectivament.

5. RESULTATS I DISCUSSIÓ

5. RESULTATS I DISCUSSIÓ

5.1. Anàlisi de l'exposició

Com s'ha explicat anteriorment (punt 4.1.1.2.1) un cop coneguda la concentració d'entrada a la planta de tractament d'aigües residuals de cada un dels fàrmacs es calculen les concentracions pertinents al decantador primari (C1), al tanc d'aeració (C2) i al clarificador o decantador secundari (C3) de la planta model d'acord amb el model desenvolupat anteriorment i considerant un règim estacionari (punt 4.3.1) . A la Taula 2 es mostren els valors obtinguts de C1, C2 i C3, juntament amb la concentració d'entrada (C_0), per cada un dels fàrmacs analitzats. En aquest punt doncs, a partir d'aquestes dades i tenint en compte els diferents processos químics i biològics que es produeixen en cada tanc (Figura 8) s'obtenen els percentatges de fàrmac que es reparteixen pels diferents destins (Taula 3):

- fàrmac adsorbit
- fàrmac biodegradat
- fàrmac volatilitzat
- fàrmacs present en l'efluent de sortida de la planta (no eliminat)

Com s'ha esmentat en l'apartat 4.3, durant el tractament d'aigües residuals l'aigua contaminada va passant pels diferents tancs en els quals hi tenen lloc diferents fenòmens tal com l'adsorció, la biodegradació i la volatilització del fàrmac, de manera que el resultat final sigui una aigua amb una quantitat de contaminant que pot esdevenir més reduïda. En la taula 2 es mostra com varia la concentració del fàrmac a mesura que va avançant per la planta de tractament (influent – decantador primari – tanc d'aeració – clarificador).

Taula 2. Concentracions resultants en g/L dels fàrmacs en la planta de tractament.

Fàrmac	Concentració d'entrada (g/L)	Concentració decantador primari (g/L)	Concentració tanc d'aeració (g/L)	Concentració decantador secundari (g/L)
Ibuprofèn	9,45E-05	9,18E-05	5,93E-05	4,89E-05
Paracetamol	4,92E-05	4,76E-05	2,81E-05	1,88E-05
Naproxèn	1,47E-05	1,41E-05	8,43E-06	6,84E-06
Diclofenac	1,11E-05	1,10E-05	8,87E-06	8,17E-06
Iopromida	6,85E-06	6,73E-06	5,12E-06	4,45E-06
Carbamazepina	6,85E-06	6,54E-06	1,26E-06	6,73E-08
Ranitidina	6,63E-06	5,48E-06	1,89E-07	1,49E-09
Eritromicina	2,78E-06	2,77E-06	2,57E-06	2,41E-06
Diltiazem	1,86E-06	1,82E-06	8,75E-07	1,92E-07
Claritromicina	1,81E-06	1,80E-06	1,67E-06	1,56E-06
Valsartan	1,74E-06	1,68E-06	7,69E-07	1,87E-07
Fluoxetina	1,44E-06	5,74E-07	2,75E-09	2,92E-12
Bezafibrat	1,37E-06	1,34E-06	9,56E-07	8,39E-07
Trimetoprim	1,27E-06	1,24E-06	7,50E-07	2,62E-07
Clopidogrel	1,25E-06	1,23E-06	7,40E-07	2,39E-07
Ciprofloxacina	1,25E-06	1,23E-06	1,02E-06	9,40E-07
Sertralina	9,18E-07	8,47E-07	7,28E-08	1,50E-09
Omeprazol	8,63E-07	8,28E-07	1,59E-07	8,42E-09
Metoprolol	7,95E-07	7,76E-07	5,45E-07	4,76E-07
Atorvastatina	6,99E-07	6,75E-07	4,00E-07	2,70E-07
Celecoxib	6,58E-07	3,18E-07	2,14E-09	3,21E-12
Gabapentina	6,30E-07	6,09E-07	3,74E-07	3,07E-07
Citalopram	5,48E-07	4,61E-07	1,74E-08	1,50E-10
Paroxetina	5,48E-07	4,94E-07	3,59E-08	6,24E-10
Nimodipina	4,52E-07	4,35E-07	1,13E-07	9,17E-09
Venlafaxina	3,70E-07	3,63E-07	1,39E-07	1,81E-08
Pravastatina	3,29E-07	3,08E-07	1,39E-07	9,81E-08
Captopril	3,29E-07	3,12E-07	1,57E-07	1,17E-07
Diazepam	3,15E-07	2,87E-07	2,29E-08	4,40E-10
Simvastatina	3,15E-07	2,88E-07	2,60E-08	5,79E-10
Sotalol	2,47E-07	2,41E-07	1,68E-07	1,46E-07
Pantoprazole	2,47E-07	2,24E-07	1,60E-08	2,70E-10
Amlodipina	1,78E-07	1,70E-07	3,62E-08	2,23E-09
Piroxicam	1,51E-07	1,47E-07	9,18E-08	5,00E-08
Roxitromicina	1,37E-07	1,37E-07	1,27E-07	1,12E-07
Ketoprofèn	6,85E-08	6,65E-08	4,32E-08	3,63E-08
Oxazepam	1,10E-08	1,07E-08	5,78E-09	1,84E-09

Font: Elaboració pròpia

Com es pot observar, la concentració del fàrmac tendeix a la seva reducció a mesura que va avançant en el procés, és a dir, que de la concentració d'entrada a la de sortida hi ha una reducció important. En general cal recalcar que la decaiguda de la concentració més rellevant es dona al clarificador o

decantador secundari. Després de patir una biodegradació en el tanc d'aeració, el fàrmac supervivent passa al decantador secundari, on s'acaba d'adsorbir i biodegradar. Tanmateix no tot el fàrmac queda eliminat; la concentració del decantador secundari mostra la quantitat de fàrmac que és introduït al medi, aparentment com a aigua neta. Tot i tractar-se de quantitats traça, la seva combinació i la seva contínua aportació al medi poden arribar a produir impactes nocius tant pel medi com pels éssers vius.

Per veure més clar el destí del fàrmac en la planta de tractament, cal mirar aquests resultats en forma de percentatge (taula 3). 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% aproximadament. Cal destacar que els fàrmacs més resistents a l'eliminació són els antibiòtics i els antiinflamatoris i analgèsics. Entre els analgèsics, però, cal ressaltar el cas del Celecoxib, per al qual es preveu una adsorció quasi total en els fangs produïts en la planta. De la mateixa manera es pot comprovar que els fàrmacs amb un valor de la constant de distribució (K_d) més baix tendeixen a romandre i persistir més temps en la fase aquosa; és el cas dels fàrmacs amb un percentatge més alt de no-eliminació (Ibuprofèn, Paracetamol, Naproxèn, Diclofenac, Iopromida, Eritromicina, Claritromicina, Bezafibrat, Ciprofloxacina, Metoprolol, Gabapentina, Pravastatina, Captopril, Sotalol, Roxitromicina i el Ketoprofèn). Dels 37 fàrmacs analitzats, 17 redueixen la seva concentració per adsorció, mentre els 20 restants ho fan per biodegradació; la biodegradació més significant es dona al seu pas pel tanc d'aeració. 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 són l'adsorció i la biodegradació.

Taula 3. Distribució dels fàrmacs al seu pas per la planta de tractament.

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
Omeprozol	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

En la Taula 4 es recullen els valors estimats de la concentració ambiental (PEC) dels diferents fàrmacs; en tot moment tenint en compte que d'acord amb el document d'EMEA s'aplica un factor de dilució de 10 (EMEA, 2006). Segons aquest mateix document, i tenint en compte el primer nivell de l'ARA, es considera una situació de risc ambiental en el cas que la concentració d'un

Taula 4. Resultats del PEC

Fàrmac	PEC ($\mu\text{g/L}$)
Ibuprofèn	4,89
Paracetamol	1,88
Naproxèn	0,68
Diclofenac	0,82
Iopromida	0,44
Carbamazepina	6,73E-03
Ranitidina	1,49E-04
Eritromicina	0,24
Diltiazem	1,92E-02
Claritromicina	0,16
Valsartan	1,87E-02
Fluoxetina	2,92E-07
Bezafibrat	8,39E-02
Trimetoprim	2,62E-02
Clopidogrel	2,39E-02
Ciprofloxacina	9,40E-02
Sertralina	1,50E-04
Omeprozol	8,42E-04
Metoprolol	4,76E-02
Atorvastatina	2,70E-02
Celecoxib	3,21E-07
Gabapentina	3,07E-02
Citalopram	1,50E-05
Paroxetina	3,59E-02
Nimodipina	9,17E-04
Venlafaxina	2,92E-02
Pravastatina	9,81E-03
Captopril	1,17E-02
Diazepam	4,40E-05
Simvastatina	5,79E-05
Sotalol	1,46E-02
Pantoprazole	2,70E-05
Amlodipina	1,07E-02
Piroxicam	5,00E-03
Roxitromicina	1,12E-02
Ketoprofèn	3,63E-03
Oxazepam	1,84E-04

Font: Elaboració pròpia

fàrmac present en la hidrosfera superi el valor de 0,01 $\mu\text{g/L}$. Si és així, s'haurà de passar a un segon nivell de l'ARA, en el qual cal realitzar un anàlisi dels efectes. D'aquesta manera es pot veure que fàrmacs com l'Ibuprofèn, el Paracetamol, el Naproxèn, el Diclofenac, la Iopromida, l'Eritromicina, el Diltiazem, la Claritromicina, el Valsartan, el Bezafibrat, el Trimetoprim, el Clopidogrel, la Ciprofloxacina, el Metoprolol, l'Atorvastatina, la Gabapentina, la Paroxetina, la Venlafaxina, el Captopril, el Sotalol, l'Amlodipina i la Roxitromicina tenen valors de PEC superiors a 0,01 $\mu\text{g/L}$ i per tant hauran de passar a la segona fase d'anàlisi, el càlcul del PNEC. Es considera que la resta de fàrmacs no suposaran cap risc pel medi.

Cal assenyalar que conforme la hipòtesi presa en el present projecte, en la qual s'assumeix que tots els fàrmacs adsorbits en els fangs són dipositats en abocadors controlats, no hi ha situació de risc. Ara bé, en el cas que aquests fangs s'apliquessin com a fertilitzants, s'hauria de procedir a una avaluació de riscos, en la qual s'hauria de realitzar una anàlisi d'exposició del fàrmac en el sòl, quantificant el seu repartiment en la fase sòlida del sòl, en els porus, i la seva lixiviació cap als aqüífers subterranis.

Es pot observar que els fàrmacs que han de passar a la segona fase d'anàlisi presenten com a mínim alguna de les següents característiques: elevat consum per càpita, baixa taxa d'eliminació en la planta de tractament, o baixa adsorció en els fangs.

5.2. Anàlisi de sensibilitat

Per tal de comprovar la solidesa del model desenvolupat s'ha dut a terme un anàlisi de sensibilitat. Aquesta anàlisi es dur a terme variant els valors dels paràmetres que puguin afectar de forma important els resultats. S'han considerat tres paràmetres de funcionament i disseny de la planta de tractament: el pH, el qual determina en gran mesura el repartiment del fàrmac en les diferents fases del sistema per als compostos àcids o bàsics, i el TRH i el TRS en el tanc d'aeració, que influeixen sobre la quantitat de fàrmac biodegradat; els seus valors poden variar força d'una planta a una altra. S'han considerat les dades proporcionades per depuradores DEISA (punt 4.4.4) i s'ha determinat el PEC en cada un dels casos.

S'han elaborat dues llistes: una amb els valor del PEC amb la variació del pH (Taula 5) i l'altre amb els valors del PEC amb la variació del TRH i del TRS (Taula 6).

Els resultats de l'anàlisi de sensibilitat del PEC referents al canvi de pH de 7 a 8 (Taula 5) mostren que els valors obtinguts no varien gaire respecte als valors de PEC originals. En molts casos els valors són els mateixos, i en el cas que canviïn, ho fan amb una diferència molt poc rellevant, de l'orde de $\mu\text{g/L}$. Això indica 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 pel que fa a l'anàlisi de sensibilitat del TRH i del TRS (Taula 6), els resultats són notablement diferents. El temps de retenció de sòlids, i sobretot el temps de retenció hidràulic, són dos dels paràmetres més importants en tot el sistema de tractament d'aigües residuals. Com s'ha explicat anteriorment, l'anàlisi 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. Es pot observar que els valors del PEC resultant són molt menors que en els altres casos: així per exemple, per a l'ibuprofèn es preveu un valor de PEC de $4,89 \mu\text{g/L}$ en el

disseny original, el qual es veu incrementat a 5,02 µg/L al considerar un pH de 8, disminuint notablement en canviar el temps de retenció, 1,84 µg/L. Atenent al model desenvolupat en l'apartat 4.3.1, aquesta variació del PEC 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.

En canvi, l'adsorció dels fàrmacs en els fangs depèn de la relació TRH/TRS, la qual en l'anàlisi de sensibilitat és molt menor que la mateixa relació en el disseny de la planta original, en conseqüència, es preveu un augment de la concentració del fàrmac per aquells compostos amb valors elevats de la constant d'adsorció. Per al disseny de la planta original es preveu una adsorció majoritària en els fangs. Tot i així, les concentracions per aquest fàrmacs més hidrofòbics, continuen sent molt baixos i inferior als 0,01 µg/L.

D'aquesta manera es pot confirmar que el punt clau en l'eliminació dels fàrmacs de les aigües residuals es troba en el disseny de la planta de tractament, concretament en el temps de retenció hidràulica.

Taula 5. Resultats del PEC tenint en compte compte pH 8

Fàrmac	PEC (µg/L)
Ibuprofèn	5,02
Paracetamol	1,88
Naproxèn	0,69
Diclofenac	0,82
Iopromida	0,44
Carbamazepina	6,73E-03
Ranitidina	1,49E-04
Eritromicina	0,24
Diltiazem	1,46E-03
Claritromicina	0,16
Valsartan	7,12E-02
Fluoxetina	2,92E-07
Bezafibrat	8,41E-02
Trimetoprim	1,27E-02
Clopidogrel	7,66E-02
Ciprofloxacina	0,10
Sertralina	1,84E-06
Omeprozol	8,22E-04
Metoprolol	4,74E-02
Atorvastatina	3,32E-02
Celecoxib	3,21E-07
Gabapentina	3,07E-02
Citalopram	1,50E-05
Paroxetina	3,47E-02
Nimodipina	9,17E-04
Venlafaxina	2,06E-02
Pravastatina	9,82E-03
Captopril	1,17E-02
Diazepam	4,40E-05
Simvastatina	5,79E-05
Sotalol	1,45E-02
Pantoprazole	2,70E-05
Amlodipina	7,43E-03
Piroxicam	5,00E-03
Roxitromicina	1,12E-02
Ketoprofèn	3,64E-03
Oxazepam	1,84E-04

Font: Elaboració pròpia

Taula 6. Resultats del PEC tenint en el TRH (26h) i el TRS (18d).

Fàrmac	PEC (µg/L)
Ibuprofèn	1,84
Paracetamol	0,69
Naproxèn	0,23
Diclofenac	0,43
Iopromida	0,21
Carbamazepina	1,10E-02
Ranitidina	1,14E-03
Eritromicina	0,19
Diltiazem	1,38E-02
Claritromicina	0,12
Valsartan	9,84E-03
Fluoxetina	4,15E-06
Bezafibrat	3,55E-02
Trimetoprim	1,68E-02
Clopidogrel	1,76E-02
Ciprofloxacina	5,23E-02
Sertralina	6,94E-04
Omeprozol	1,61E-03
Metoprolol	1,97E-02
Atorvastatina	9,83E-03
Celecoxib	4,49E-06
Gabapentina	1,08E-02
Citalopram	1,25E-04
Paroxetina	1,63E-02
Nimodipina	1,07E-03
Venlafaxina	1,84E-02
Pravastatina	2,71E-03
Captopril	3,46E-03
Diazepam	1,56E-04
Simvastatina	1,54E-04
Sotalol	6,00E-03
Pantoprazole	1,53E-04
Amlodipina	4,70E-03
Piroxicam	2,22E-03
Roxitromicina	9,20E-03
Ketoprofèn	1,36E-03
Oxazepam	1,01E-04

Font: Elaboració pròpia

Finalment, considerant els tres valors de PEC obtinguts per a cada fàrmac (Taules 4, 5 i 6) s'ha obtingut un rang de PEC per al model aplicat i s'ha comparat amb valors de concentracions ambientals mesurades (MEC) referents a diferents països tant de la Comunitat Europea com de la resta del

món i que es troben recollides en el projecte europeu KNAPPE (punt 2.2). Els resultats es mostren a la Taula 7.

Taula 7. Comparació entre els intervals de dades PEC i l'interval de dades MEC.

Fàrmac	PEC (µg/L)	Dades MEC (µg/L)
Ibuprofèn	1,84 - 5,02	0,01-0,5 (6,4)
Paracetamol	0,69 - 1,88	0,001-0,1 (3,6)
Naproxèn	0,23 - 0,69	0,008-0,022 (4,5)
Diclofenac	0,43 - 0,82	0,003-0,06 (1,8)
Iopromida	0,21 - 0,44	0,004-0,134 (4)
Carbamazepina	6,73E-03 - 0,01	0,009-0,227 (2,5)
Ranitidina	1,49E-04 - 1,14E-03	0,001-0,01 (0,14)
Eritromicina	0,19 - 0,24	0,003-0,2 (1,7)
Diltiazem	1,46E-03 - 1,92E-02	0,001 (5) p.d
Claritromicina	0,12 - 0,16	0,002-0,008 (0,95)
Valsartan	0,01 - 0,07	0,012 (0,13) p.d
Fluoxetina	2,92E-07 - 4,15E-06	0-0,02 (0,034)
Bezafibrat	0,04 - 0,08	0,003-0,082 (3,1)
Trimetoprim	0,01 - 0,03	0,001-0,07 (0,8)
Clopidogrel	0,02 - 0,08	n.d
Ciprofloxacina	0,05 - 0,10	0-0,024 (0,36)
Sertralina	1,84E-06 - 6,94E-04	n.d
Omeprazol	8,22E-04 - 1,61E-03	0 (0) p.d
Metoprolol	0,02 - 0,05	0,002-0,131 (2,2)
Atorvastatina	0,01 - 0,03	0 (0,001) p.d
Celecoxib	3,21E-07 - 4,49E-06	n.d
Gabapentina	0,01 - 0,03	0,046 (0,098) p.d
Citalopram	1,50E-05 - 1,25E-04	n.d
Paroxetina	1,63E-02 - 3,59E-02	0 (0) p.d
Nimodipina	9,17E-04 - 1,07E-03	n.d
Venlafaxina	1,84E-02 - 2,92E-02	n.d
Pravastatina	2,71E-03 - 9,82E-03	0 (0) p.d
Captopril	3,46E-03 - 0,01	n.d
Diazepam	4,40E-05 - 1,56E-04	0-0,029 (0,034)
Simvastatina	5,79E-05 - 1,54E-04	0-0,001 (0,001)
Sotalol	6,00E-03 - 1,46E-02	0,04-0,063 (0,95)
Pantoprazole	2,70E-05 - 1,53E-04	n.d
Amlodipina	4,70E-03 - 1,07E-02	n.d
Piroxicam	2,22E-03 - 5,00E-03	0 (0) p.d
Roxitromicina	9,20E-03 - 1,12E-02	0-0,04 (0,56)
Ketoprofèn	1,36E-03 - 3,64E-03	0-0,021 (0,144)
Oxazepam	1,01E-04 - 1,84E-04	0,038-0,09 (0,8)

Font: Elaboració pròpia

n.d = no hi ha dades

p.d = hi ha poques dades

() = valors màxims mesurats

Duent a terme una anàlisi de les dades recollides en aquesta taula, s'observa que en la majoria de casos els valors de rang del PEC obtinguts es troben dins, o són semblants als rangs de dades MEC experimentals. Cal assenyalar, però, que per als fàrmacs més consumits com són l'ibuprofèn, el Paracetamol, el Naproxèn, el Diclofenac i la Iopromida, s'obtenen rangs del PEC superiors als rangs de MEC però sempre per sota dels valors màxims de MEC estimats. Amb això es demostra la fiabilitat del model emprat en aquest projecte.

5.3. Anàlisi de toxicitat i caracterització del risc

A partir dels valors d'EC50 dels diferents fàrmacs (punt 4.1.2.2.2. i Annex 3), s'han obtingut les dades de PNEC per als diferents fàrmacs, amb l'aplicació prèvia d'un factor de seguretat de 10.000 (Salvito i al., 2002). En la Taula 8 es mostren els valors obtinguts de PNEC així com la relació PEC/PNEC, prenent com a valor del PEC el valor més alt del rang de PEC. D'aquest quocient en resulta la caracterització del risc i és a partir d'aquest quan s'avalua si el fàrmac en qüestió representa un risc pel medi o no. Un fàrmac esdevindrà un risc pel medi ambient si el quocient de risc d'aquest és major que 1, és a dir, si la relació PEC/PNEC és major a 1.

D'acord amb els resultats recollits en la taula 8, 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 corresponen al grup d'antiinflamatoris i analgèsics mentre que l'últim correspon al grup de reguladors de lípids en sang.

Taula 8. Resultats PNEC i de la caracterització del risc

Fàrmac	PNEC ($\mu\text{g/L}$)	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

D'acord amb el model proposat per Hernando i al., 2006, de classificació del grau de risc segons el valor de la relació PEC/PNEC:

- 0,01 – 0,1 risc baix
- 0,1 – 1 risc mitjà
- >1 – risc alt

S'han classificat els productes farmacèutics analitzats en funció del grup terapèutic i del grau de risc sobre el medi (Taula 9).

Aquesta classificació mostra com el grup dels antiinflamatoris i analgèsics es pot considerar 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.

Taula 9. Classificació segons el grau de risc ambiental.

Grup terapèutic	Fàrmac	RQ en aigua superf.
Antiinflamatori i analgèsics	Ibuprofèn	Alt
	Paracetamol	Mitjà
	Naproxèn	Mitjà
	Diclofenac	Alt
	Celecoxib	Baix
	Piroxicam	Baix
	Ketoprofèn	Baix
Antibiòtics	Eritromicina	mitjà
	Claritromicina	mitjà
	Trimetoprim	mitjà
	Ciprofloxacina	baix
	Roxitromicina	baix
Betabloquejants	Diltiazem	baix
	Metoprolol	baix
	Sotalol	baix
Regulador de lípids en sang	Bezafibrat	mitjà
	Atorvastatina	alt
	Pravastatina	baix
	Simvastatina	baix
Antidepressius i antiepilèptics	Fluoxetina	baix
	Citalopram	baix
	Paroxetina	mitjà
	Venlafaxina	mitjà
	Sertralina	baix
	Gabapentina	baix
	Carbamazepina	baix
antihipertensors	Valsartan	mitjà
	Captopril	baix
	Amlodipina	baix
Substàncies de contrast	Iopromida	baix
Antihistamínic	Ranitidina	baix
Antiulcerós	Omeprazol	mitjà
	Pantoprazol	baix
Potenciador cognitiu	Nimodipina	baix
Tranquil·litzant	Diazepam	baix
	Oxazepam	baix

Font: Elaboració pròpia

Tal com s'ha explicat en la introducció, la gran majoria dels fàrmacs no s'excreten del cos únicament en la seva forma natural, sinó que molts són metabolitzats i s'excreten en forma de metabòlits. Per als fàrmacs amb relació PEC/PNEC >1 (Taula 8 i 9), cal refinar l'avaluació tenint en compte el metabolisme. Per això, cal calcular de nou el PEC assumint els següents percentatges:

- El 15% de l'Ibuprofèn no es metabolitza (Base de dades RxList)
- El 6% del Diclofenac no es metabolitza (Y. Zhang i altres, 2008)
- Menys d'un 2% de l'Atorvastatina no es metabolitza (Base de dades RxList)

Taula 10. Relació PEC/PNEC pels compostos que suposen un risc per al medi.

Fàrmac	PEC ($\mu\text{g/L}$)	PEC/PNEC
Ibuprofèn	0,73	1,70
Diclofenac	0,05	0,12
Atorvastatina	5,41E-04	0,05

Font: Elaboració pròpia

Els resultats mostren que mentre el Diclofenac i l'Atorvastatina deixen de presentar un risc per al medi ambient, l'Ibuprofèn es manté en la mateixa línia indicant que tot i tenir en compte el seu metabolisme, es tracta d'un fàrmac el qual suposa un risc potencial per al medi ambient. S'hauria de pensar llavors, en dur a terme certes mesures per a disminuir el seu consum i disminuir-ne els efectes sobre el medi.

6. PROPOSTES DE MILLORA

6. PROPOSTES DE MILLORA

Aquest projecte s'ha elaborat tenint en compte una sèrie d'hipòtesis prèvies, a partir de les quals s'ha decidit aplicar una anàlisi determinada i això ha conduït als resultats obtinguts. Ara bé, l'avaluació del risc dels fàrmacs més consumits realitzada en el present projecte és, de fet, una primera aproximació a l'estudi. Per una avaluació més refinada s'haurien de reformar les línies d'actuació aplicades. A continuació es proposen una sèrie de consideracions que caldria tenir en compte per a un posterior estudi en qüestió:

- *Considerar el destí i comportament dels fàrmacs en el medi ambient.*

Alhora d'estudiar els efectes dels fàrmacs sobre el medi, caldria entendre aquest com un sistema integrat on no només es veu alterada la hidrosfera sinó que també es poden contaminar el sòl, l'atmosfera i la biosfera. Per altra banda caldria tenir en compte els efectes crònics dels fàrmacs sobre el medi com per exemple la presència dels fàrmacs en l'aigua potable i no centrar-se només en els efectes a curt termini.

- *Considerar el metabolisme.*

Per un ARA més acurada seria necessari l'estudi del fàrmac tenint en compte la producció de metabòlits dins del cos i tenir present que més endavant molts d'aquests tornen a donar el compost original durant el procés de depuració en la planta de tractament.

- *Considerar els productes farmacèutics veterinaris.*

Caldria contemplar que no només els productes farmacèutics d'ús humà causen efectes sobre el medi ambient, sinó que també ho fan els productes d'ús veterinari.

- *Considerar altres vies d'emissió dels fàrmacs.*

Tenir en compte altres vies d'emissió de fàrmacs al medi com ara la disposició no controlada de fàrmacs en desús o caducats o la venda il·legal per mitjans no convencionals com internet.

- *Considerar les propietats fisicoquímiques i toxicològiques experimentals.*

Els resultats d'aquest projecte s'han obtingut a partir d'unes dades extretes únicament de diferents bases de dades. Per tal de fer un anàlisi més exacte caldria elaborar un treball de camp per treballar amb unes dades experimentals més fiables.

- *Considerar la biodegradació dels fàrmacs adsorbits.*

Caldria millorar el model de planta de tractament utilitzat i contemplar la biodegradació dels fàrmacs adsorbits en els fangs de la planta.

- *Considerar els fàrmacs de baix consum.*

S'hauria de tenir en compte altres fàrmacs que tot i ser de baix consum ocasionen un alt impacte sobre el medi, com el cas dels estrògens, els quals produeixen greus efectes sobre els peixos.

A més, en el cas que els fangs de la planta de tractament s'utilitzessin com a fertilitzants, seria necessària la seva avaluació de riscos per a tots els compartiments del medi físic.

7. CONCLUSIONS

7.CONCLUSIONS

La contaminació del medi causada per la introducció dels fàrmacs en els diferents sistemes ambientals és un fenomen cada vegada més estès. Tot i que aquests fàrmacs es presentin en quantitats traça, la seva continua aportació al medi condueix a considerar-los una nova classe de contaminants emergents els quals poden suposar un important risc ambiental. A continuació es mostren les conclusions més destacades del projecte, referides al risc ambiental dels fàrmacs més consumits en l'àmbit de Catalunya. :

- L'Avaluació del Risc Ambiental és el mètode adequat per determinar la probabilitat de que succeeixin efectes adversos sobre el medi degut a l'emissió de fàrmacs al medi.
- El fàrmac una vegada consumit i excretat, s'incorpora a les aigües residuals, les quals són tractades en plantes de tractament. S'ha considerat una planta de tractament convencional, que incorpora tractament fisicoquímic i biològic i 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 risc d'aquest principi actiu i no la seva persistència, atès que la seva molècula és força biodegradable.
- El valor de la concentració a la sortida de la planta és força dependent dels temps de retenció hidràulica i de sòlids. Així, l'augment del temps de retenció hidràulica, condueix a un increment del temps de biodegradació amb la qual cosa l'eficiència d'eliminació també és major, 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, tot i que una majoria de fàrmacs són compostos àcids o bàsics, no altera significativament el percentatge d'eliminació del fàrmac.
- L'avaluació del risc dels fàrmacs més consumits realitzada en el present projecte és, de fet, una primera aproximació a l'estudi. Una avaluació més refinada, hauria de considerar altres vies d'emissió de fàrmacs al medi, com ara la disposició no controlada de fàrmacs en desús o caducats o la venda il·legal per mitjans no convencionals. També cal tenir en compte el consum dels fàrmacs que també s'usen com a productes veterinaris, amb vies d'accés al medi ambient diferents als fàrmacs destinats a la població. Finalment, cal tenir en compte l'escenari en el que els fangs puguin ser destinats a la seva aplicació al sòl com material fertilitzant, especialment en el cas de fàrmacs per als que el seu principal destí sigui l'adsorció en els sòlids residuals.

8. PRESSUPOST

8. PRESSUPOST

Taula 11. Pressupost del projecte

CONCEPTE	QUANTITAT	PREU/UNITAT	PREU TOTAL
COSTOS DIRECTES: RECURSOS HUMANS			
Cost d'investigació i redacció		12 €/hora	
Recerca bibliogràfica	65 hores		780 €
Realització de càlculs	30 hores		360 €
Redacció memòria	200 hores		2400 €
Reunions	15 hores		180 €
Transport			
Tren	2 targetes T-10 1 zona	7,70 €/targeta	15,40 €
SUBTOTAL REC. HUMANS			3.735,40 €
RECURSOS MATERIALS			
Material d'oficina			
Impressions	131 pàgines	0,04 €/pàgina	5,24 €
Fotocòpies	393 pàgines	0,04 €/pàgina	15,72 €
CDs	4 unitats	0,35€/unitat	1,40 €
Enquadernacions	4 unitats	1,25€/unitat	5,00 €
SUBTOTAL REC. MATERIALS			27,36 €
SUBTOTAL COSTOS DIRECTES			3.762,76 €
COSTOS INDIRECTES (internet i altres. 20% dels costos directes)			752,55 €
BASE			4.515,31 €
IVA (+16%)			722,44 €
TOTAL (IVA inclòs)			5.237,75 €

Font: Elaboració pròpia

9. PROGRAMACIÓ TEMPORAL

9. PROGRAMACIÓ TEMPORAL

Taula 12. Programació temporal del projecte

ACTIVITATS REALITZADES	Setembre				Octubre					Novembre				Desembre					Gener				
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	1	2	3	4	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Elecció del projecte		■	■																				
Recerca i lectura bibliogràfica					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■								
Recerca de dades					■	■	■																
Realització dels càlculs										■	■	■	■	■	■			■		■			
Realització de la memòria														■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Reunions amb el tutor			■		■			■	■	■		■	■	■	■						■	■	

Font: Elaboració pròpia

10. GLOSSARI D'ACRÒNIMS I SÍMBOLS

10. GLOSSARI D'ACRÒNIMS I SÍMBOLS

- A_r : Àrea del reactor biològic
- AF: Factor de seguretat
- ARA: Avaluació del Risc Ambiental
- BCF: Factor de Bioconcentració
- C1: Concentració al decantador primari
- C2: Concentració al tanc d'aeració o reactor biològic
- C3: Concentració al decantador secundari o clarificador
- C_e : Concentració del fàrmac en l'efluent
- C_o : Concentració d'entrada del fàrmac
- C_s : Concentració de sortida del fàrmac
- CHMP: Comitè de Medicaments d'Ús Humà
- COOH: Grup àcid
- CSTEE: Comitè científic de la Comissió Europea sobre toxicitat, ecotoxicitat i medi ambient
- DBO: Demanda Biològica d'Oxigen
- DBO_5 : Demanda Biològica d'Oxigen en 5 dies
- DQO: Demanda Química d'Oxigen
- EC50: Concentració efectiva que causa un efecte tòxic a un 50% de la població exposada
- EMEA: Agència Europea de Medicaments
- FC: Fracció de carboni orgànic
- FV: Fracció de sòlids volàtils
- KNAPPE: Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters
- K_b : Constant de biodegradació
- K_{co} : Constant d'adsorció
- K_d : Constant de distribució
- K_H : Constant de Henry
- K_{oa} : Constant octanol-aigua
- K_v : Coeficient de transferència

- LC50: Dosi letal que causa la mortalitat a un 50% de la població exposada
- MEC: Concentració ambiental mesurada
- NH₂: Grup amino
- OECD: Organization for Economic Co-operation and Development
- OH: Radical hidroxil
- OMS: Organització Mundial de la Salut
- PEC: Concentració ambiental estimada
- P.M: Pes molecular
- PNEC: Concentració estimada de no-efecte
- P_v: Pressió de vapor
- Q_w: Cabal d'entrada d'aigua
- Q_s: Cabal de sortida d'aigua
- QSAR: Quantitative Structure Activity Relationship
- RQ: Quocient de relació
- S: Solubilitat
- SH: Bisulfur
- SS: Sòlids en suspensió
- TRH: Temps de Retenció Hidràulica
- TRS: Temps de Retenció dels Sòlids
- t_{1/2}: Temps de vida mitja
- USEPA: U.S Environmental Protection Agency
- V_r: Volum del reactor

11. BIBLIOGRAFIA

11. BIBLIOGRAFIA

- Agència Catalana de l'Aigua (2008). "L'aigua a Catalunya, diagnosi i propostes d'actuació". Departament Medi Ambient i Habitatge
- Benotti M.J., et al., (2009). "Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds in U.S. Drinking Water". *Env. Sci. Technol.*, DOI:10.1021/es801845a
- 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
- Carballa, M., Omil, F., Lema, J.M., Llompарт, M., García-Jares, C., Rodríguez, I., Gómez, M., Ternes, T., (2004). "Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant". *Water Research*. 38, 2918–2926.
- 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
- Daughton, C.G., Ternes, T.A., (1999). "Special report. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change". *Environ. Health Pers.* 107, 907- 938.
- EMEA (2006). "Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use". EMEA/CHMP/SWP/4447/00
- European Commission. 1996. "Technical guidance document in support of commission directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and commission regulation (EC) No. 1488/94 on risk assessment for existing substances". EC catalogue numbers CR-48-96-001, 002, 003, 004-EN-C Office of Official Publications of the European Communities, Brussels, Belgium.

-
- EU, 2001a. CSTE. "Discussion paper on environmental risk assessment of medical products for human use (non-GMO containing)". CPMPpaperRAssessHumPharm12062001/D (01). Brussels, Belgium.
 - Fent, K., Weston, A.A., Caminada, D., (2006). "Ecotoxicology of human pharmaceuticals". *Aquatic Toxicology* 76, 122-159
 - Grady, J., Daigger, G., Lim, H. (1999). *Biological wastewater treatment: Principles and Practice*. New York: Marcel Dekker
 - Hernando, M.D., Mezcuca, M., Fernández-Alba, A.R., Barceló, D. (2006). "Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments". *Talanta* 69, 334-342
 - 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
 - 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
 - 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
 - Khetan, S.K., and Collins, T.J. (2007). "Human Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Challenge to Green Chemistry", *Chem. Rev*, 107 , 2319 – 2364
 - Mackay, D., Webster, E., and Wania, F. (1998). "Evaluating environmental persistence". *Environ. Toxicol. Chem.* 17: 2148-2158

-
- Maltby, L. (2006). "Environmental Risk Assessment". Issues in *Environmental Science and Technology*, 22, 84-101

 - Petrovic, M., Gonzalez, S., and Barcelo, D. (2003). "Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water", *Trends Anal. Chem.* 22, 685 - 696

 - Russom, C.L.; Breton, R.L.; Walker, J.D.; Bradbury, S.P. (2003). "An overview of the use of quantitative structure-activity relationships for ranking and prioritizing large chemical inventories for environmental risk assessments". *Environ.Toxicol. Chem.*, 22, 1810-1821.

 - 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., Wilson., 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.

 - 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

 - Scherrer, R.A; Howard,S.M; (1977). "Use of distribution coefficients in quantitative structure-activity relations". *J. Med. Chem.*, 1977, 20 (1), pp 53–58

 - 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

- Ternes, T.A., (1998). "Occurrence of drugs in german sewage treatment plants and rivers". *Water Research*, vol 32, n°11, 3245-3260
- USEPA (2000). "Interim Guidance for Using Ready and Inherent Biodegradability Tests to Derive Input Data for Multimedia Models and Wastewater Treatment Plants (WWT) Models".
- Yoshida, F., and Topliss, J.G. (2000). "QSAR Model for Drug Human Oral Bioavailability". *J. Med. Chem.* 43, 2575-2585.
- Zhang, Y., Geisen, S., Gal, C., (2008). "Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies". *Chemosphere* 73, 1151-1161

Webgrafia:

- EMEA: <http://www.emea.eu.int>
- KNAPPE: <http://www.knappe-eu.org>
- RxList (Internet Drug Index): www.rxlist.com
- Toxnet: <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC): www.csic.es
- EpiSuite, 2007. EpiSuite 3.20:
<http://epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuite.htm>
- Agència Catalana de l'Aigua: <http://aca-web.gencat.cat/aca>
- Depuradores DEISA: <http://www.deisa.es/>

- FoxNews (2008). Study Finds Traces of Drugs in Drinking Water in 24 Major U.S. Regions:
<http://www.foxnews.com/story/0,2933,336286,00.html>

12. ANNEXOS

ANNEX 1. DADES DE CONSUM DE PRODUCTES FARMACÈUTICS

Taula 13. Dades de consum dels productes farmacèutics

Nom del fàrmac	Tipus fàrmac	Consum (g/hab·any)
Ibuprofèn	antiinflamatori	6,900*
Paracetamol	antiinflamatori	3,595
Naproxèn	antiinflamatori	1,070*
Diclofenac	analgèsic	0,810*
Iopromida	substància de contrast	0,500*
Carbamazepina	antiepilèptic	0,500*
Ranitidina	antihistamínic	0,484
Eritromicina	antibiòtic	0,203*
Diltiazem	betabloquejant	0,136
Claritromicina	antibiòtic	0,132
Valsartan	antihipertensor	0,127
Fluoxetina	antidepressiu	0,105*
Bezafibrat	regulador de lípids en sang	0,100
Trimetoprim	antibiòtic	0,093*
Clopidogrel	anticoagulant	0,091
Ciprofloxacina	antibiòtic	0,091
Sertralina	antidepressiu	0,067
Omeprozol	antiulcerós	0,063
Metoprolol	betabloquejant	0,058*
Atorvastatina	regulador de lípids en sang	0,051
Celecoxib	analgèsic	0,048
Gabapentina	antiepilèptics	0,046
Citalopram	antidepressiu	0,040*
Paroxetina	antidepressiu	0,040
Nimodipina	potenciador cognitiu	0,033
Venlafaxina	antidepressiu	0,027
Pravastatina	regulador de lípids en sang	0,024
Captopril	antihipertensor	0,024
Diazepam	tranquil·litzant	0,023*
Simvastatina	regulador de lípids en sang	0,023
Sotalol	betabloquejant	0,018
Pantoprazole	antiulcerós	0,018
Amlodipina	antihipertensor	0,013
Piroxicam	analgèsic	0,011
Roxitromicina	antibiòtic	0,010*
Ketoprofèn	analgèsic	0,005
Oxazepam	tranquil·litzant	0,001*

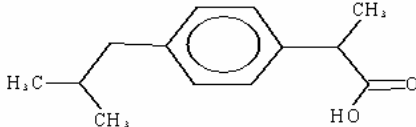
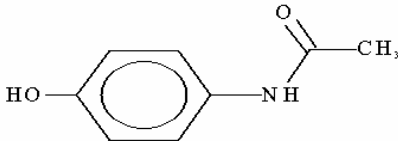
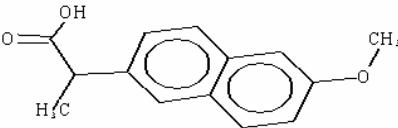
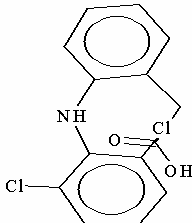
Font: Elaboració pròpia

(*). Dades calculades a partir de l'article de Carballa et al., 2008

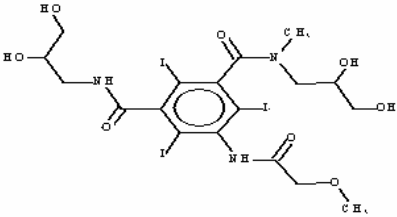
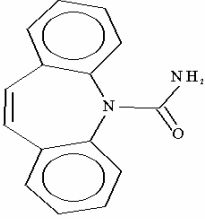
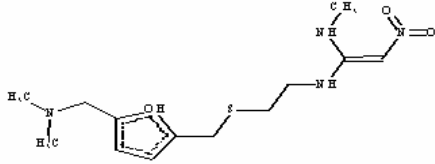
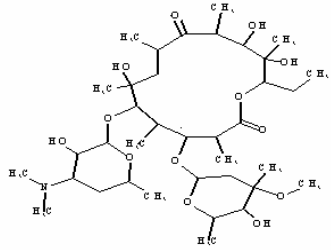
ANNEX 2.

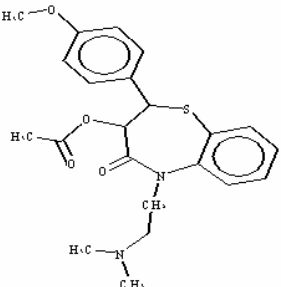
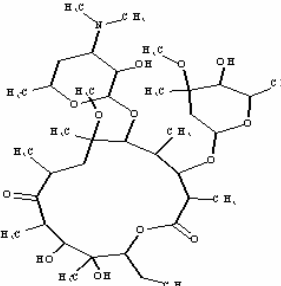
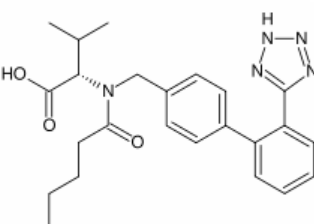
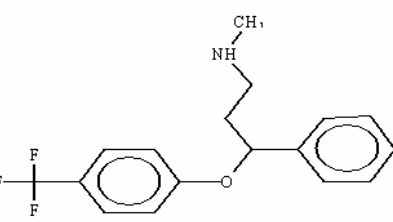
DADES FISICOQUÍMIQUES DELS FÀRMACS

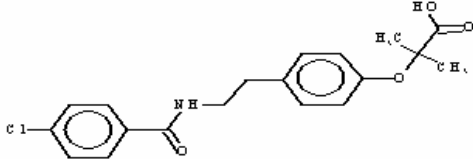
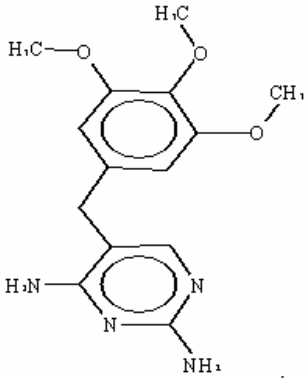
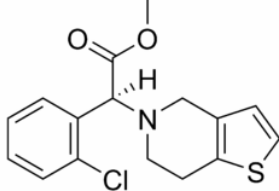
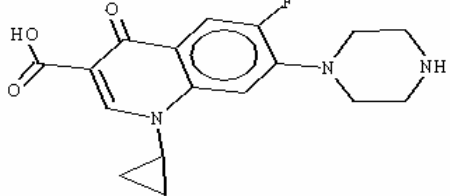
Taula 14. Dades fisicoquímiques dels productes farmacèutics analitzats.

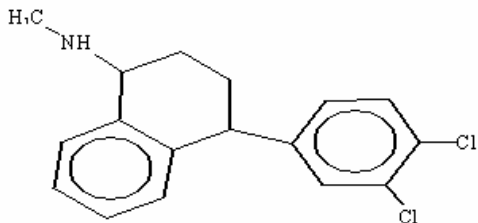
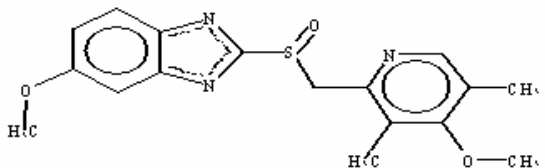
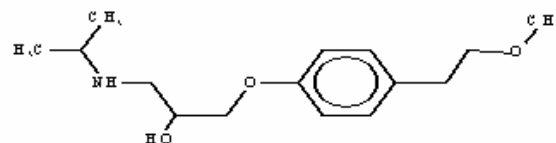
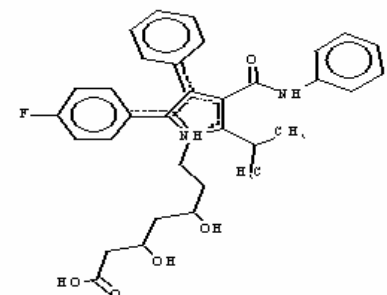
Fàrmac	CAS	P.M (g/mol)	Estructura	S (mg/L)	Pv (mmHg)
Ibuprofèn	15687-27-1	206,29		21,00	$4,74 \cdot 10^{-5}$
Paracetamol	103-90-2	151,17		14.000,00	$6,29 \cdot 10^{-5}$
Naproxèn	22204-53-1	230,27		15,90	$1,27 \cdot 10^{-6}$ *
Diclofenac	15307-86-5	296,15		2,37	$6,14 \cdot 10^{-8}$ *

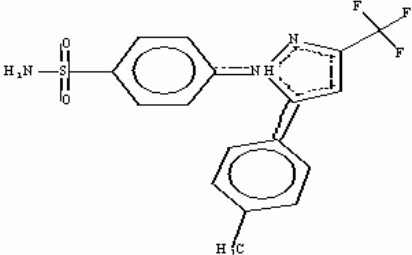
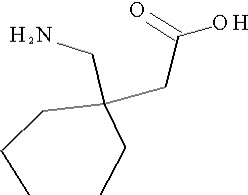
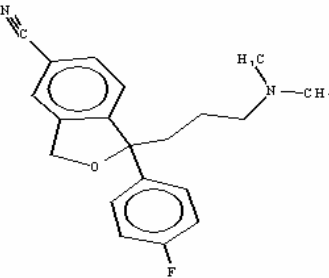
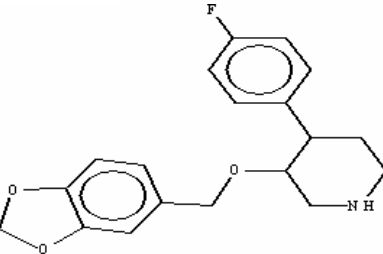
12. Annexos

Iopromida	73334-07-3	791,12		23,75*	$1,59 \cdot 10^{-28}$ *
Carbamazepina	298-46-4	236,28		17,66*	$8,80 \cdot 10^{-8}$ *
Ranitidina	66357-35-5	314,41		24.660,00*	$1,40 \cdot 10^{-6}$ *
Eritromicina	114-07-8	733,95		0,52*	$2,12 \cdot 10^{-25}$ *

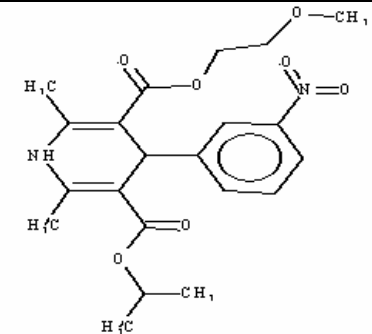
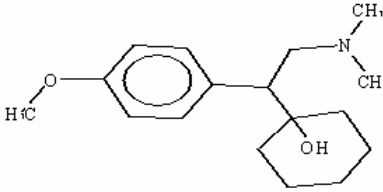
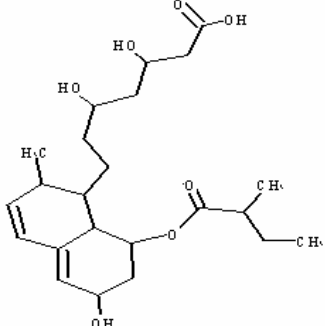
Diltiazem	42399-41-7	414,53		465,00	$2,98 \cdot 10^{-11}*$
Claritromicina	81103-11-9	747,97		0,34*	$2,32 \cdot 10^{-25}*$
Valsartan	137862-53-4	435,5		1,40*	$8,18 \cdot 10^{-16}*$
Fluoxetina	54910-89-3	309,33		38,85*	$2,52 \cdot 10^{-5}*$

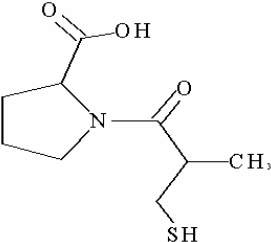
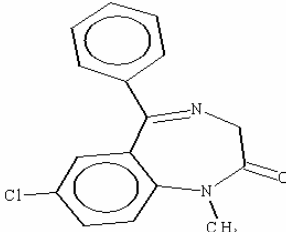
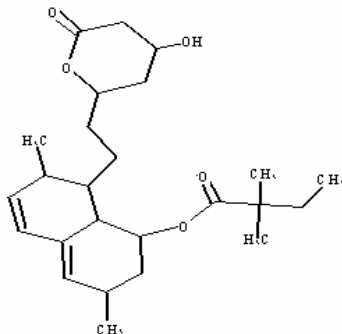
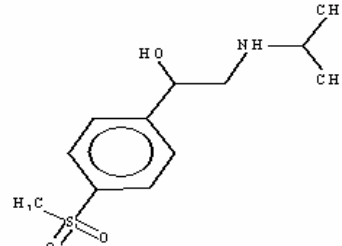
Bezafibrat	41859-67-0	361,83		1,22*	$6,12 \cdot 10^{-11}$ *
Trimetoprim	738-70-5	290,32		400,00	$7,52 \cdot 10^{-9}$ *
Clopidogrel	113665-84-2	321,83		51,00*	$2,90 \cdot 10^{-7}$ *
Ciprofloxacin	85721-33-1	331,35		30.000,00 (20)	$2,85 \cdot 10^{-13}$ *

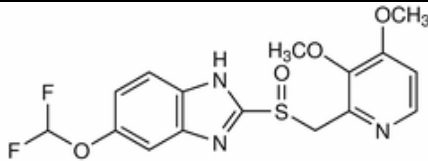
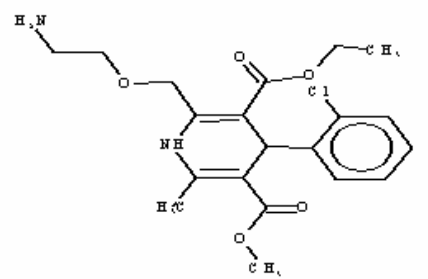
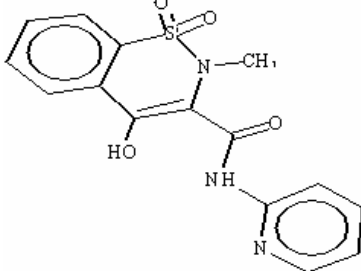
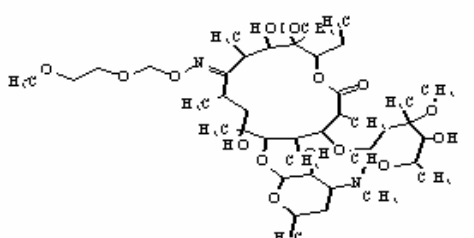
Sertralina	79617-96-2	306,24		3,52*	$1,17 \cdot 10^{-6}$ *
Omeprazol	73590-58-6	345,42		82,28*	$1,16 \cdot 10^{-11}$ *
Metoprolol	37350-58-6	267,36		4.777,00*	$2,88 \cdot 10^{-7}$ *
Atorvastatina	134523-00-5	558,64		0,001*	$6,95 \cdot 10^{-25}$ *

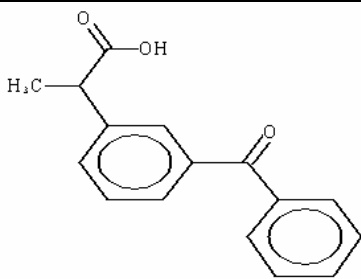
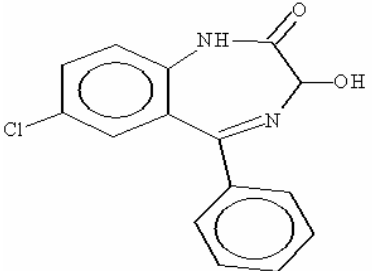
Celecoxib	169590-42-5	381,38		4,31*	$1,19 \cdot 10^{-9} *$
Gabapentina	60142-96-3	171,24		4.491,00	$2,94 \cdot 10^{-10} *$
Citalopram	59729-33-8	324,4		31,09*	$1,13 \cdot 10^{-7} *$
Paroxetina	61869-08-7	329,37		35,27*	$4,79 \cdot 10^{-8} *$

12. Annexos

Nimodipina	66085-59-4	418,45		24,25*	$5,10 \cdot 10^{-10}$ *
Venlafaxina	93413-69-5	277,41		266,70*	$2,46 \cdot 10^{-7}$ *
Pravastatina	81093-37-0	424,54		12,06*	$6,04 \cdot 10^{-16}$ *

Captopril	62571-86-2	217,28		160.000,00	$7,25 \cdot 10^{-6}*$
Diazepam	439-14-5	284,74		50,00	$1,02 \cdot 10^{-7}*$
Simvastatina	79902-63-9	418,56		0,77*	$4,23 \cdot 10^{-12}*$
Sotalol	959-24-0	257,35		136.800,00*	$5,79 \cdot 10^{-9}*$

Pantoprazol	102625-70-7	383,37		48,00*	$1,25 \cdot 10^{-12}$ *
Amlodipina	88150-42-9	408,89		75,32*	$1,19 \cdot 10^{-9}$ *
Piroxicam	36322-90-4	331,35		23 (22)	$1,75 \cdot 10^{-14}$ *
Roxitromicina	80214-83-1	837,07		0,02*	$1,04 \cdot 10^{-29}$ *

Ketoprofèn	22071-15-4	254,29		51 (22)	$1,46 \cdot 10^{-6*}$
Oxazepam	604-75-1	286,72		20 (22)	$4,16 \cdot 10^{-12*}$

Font: Elaboració pròpia

(*) Valor estimat; la resta són dades experimentals.

(22) Valor a una temperatura de 22 °C; es considera que la resta es troben a temperatura ambient, 25°C

Taula 15. Altres paràmetres fisicoquímics dels fàrmacs estudiats.

Fàrmac	K_H (*) (atm·m ³ /mol)	Log Kco (*)	Log Koa	Valor biowin	T _{1/2} (h)	Kb ₂ =Kb ₃ (h ⁻¹)	Kb ₁ (h ⁻¹)	Pk	Classificació ²
Ibuprofèn	1,52·10 ⁻⁷	2,60	3,97	3,80	5,53	0,120	0,030	5,2	a
Paracetamol	6,42·10 ⁻¹³	1,79	0,46	3,87	4,85	0,140	0,035	9,5	a
Naproxèn	3,39·10 ⁻¹⁰	2,54	3,18	3,91	4,57	0,150	0,038	4,15	a
Diclofenac	4,73·10 ⁻¹²	2,92	4,51	3,30	13,09	0,052	0,013	4,15	a
Iopromida	1,00·10 ⁻²⁸	1,00	-2,05	3,45	10,09	0,068	0,017	9,9	n
Carbamazepina	1,08·10 ⁻¹⁰	3,59	2,45	3,51	9,14	0,075	0,019	13,9	n
Ranitidina	3,42·10 ⁻¹⁵	4,44	0,27	3,19	15,70	0,044	0,011	8,2	b
Eritromicina	5,42·10 ⁻²⁹	1,00	3,06	2,59	44,57	0,015	0,004	8,8	n
Diltiazem	8,61·10 ⁻¹⁷	3,98	2,70	3,47	9,69	0,071	0,018	8,06	b
Claritromicina	1,73·10 ⁻²⁹	1,00	3,16	2,56	46,93	0,015	0,004	8,99	n
Valsartan	3,08·10 ⁻¹⁸	6,00	3,65*	3,79	5,66	0,120	0,030	3,81	a
Fluoxetina	8,90·10 ⁻⁸	5,32	4,05	3,25	14,17	0,048	0,012	10,2	n
Bezafibrat	2,12·10 ⁻¹⁵	3,17	4,25*	3,61	7,70	0,089	0,022	3,61	a
Trimetoprim	2,39·10 ⁻¹⁴	2,96	0,91	3,37	11,48	0,060	0,015	7,12	b
Clopidogrel	2,20·10 ⁻⁹	4,36	3,80*	3,24	14,52	0,047	0,012	5,3	a
Ciprofloxacina	5,09·10 ⁻¹⁹	1,55	0,28	3,21	15,14	0,045	0,011	6,09	a
Sertralina	5,10·10 ⁻⁸	5,53	5,29*	3,05	20,07	0,034	0,009	8,5	b
Omeprazol	3,04·10 ⁻¹⁹	3,60	2,23	3,35	12,02	0,057	0,014	5,2	b
Metoprolol	1,40·10 ⁻¹³	1,79	1,99	3,63	7,35	0,094	0,024	9,68	b
Atorvastatina	2,41·10 ⁻²³	4,31	6,36*	3,85	5,09	0,140	0,035	4,46	a
Celecoxib	7,75·10 ⁻¹³	5,17	3,47*	2,95	23,66	0,030	0,008	-	-
Gabapentina	1,81·10 ⁻¹⁰	1,77	-1,10	3,88	4,84	0,140	0,035	3,68	a
Citalopram	2,69·10 ⁻¹¹	4,40	3,74*	2,88	27,06	0,025	0,006	-	-

² Classificació dels fàrmacs en: (a).àcid ; (b).bàsic; (n) neutre. Extreta de F.Yoshida, 2000

Paroxetina	$1,78 \cdot 10^{-12}$	4,10	3,95*	3,51	9,17	0,075	0,019	11,2	b
Nimodipina	$2,00 \cdot 10^{-15}$	3,39	3,05	3,56	8,37	0,082	0,021	-	n
Venlafaxina	$2,04 \cdot 10^{-11}$	3,17	3,28*	3,01	21,33	0,032	0,008	9,2	b
Pravastatina	$2,01 \cdot 10^{-15}$	2,03	3,10*	4,24	2,60	0,270	0,068	-	-
Captopril	$3,89 \cdot 10^{-13}$	1,31	0,34	4,13	3,15	0,220	0,055	3,7	a
Diazepam	$3,64 \cdot 10^{-9}$	4,05	2,82	3,48	9,55	0,072	0,018	3,4	n
Simvastatina	$2,81 \cdot 10^{-10}$	3,98	4,68	3,68	6,81	0,100	0,025	-	n
Sotalol	$2,66 \cdot 10^{-14}$	2,01	0,24	3,65	7,15	0,096	0,024	9,8	b
Pantoprazol	$5,84 \cdot 10^{-20}$	4,11	2,20*	2,91	25,64	0,027	0,007	3,92	n
Amlodipina	$2,91 \cdot 10^{-17}$	3,52	3,00	3,56	8,36	0,083	0,021	9,5	b
Piroxicam	$2,90 \cdot 10^{-19}$	2,18	3,06	3,69	6,72	0,100	0,025	-	-
Roxitromicina	$4,97 \cdot 10^{-31}$	1,39	2,75*	2,44	57,30	0,012	0,003	8,8	n
Ketoprofèn	$2,12 \cdot 10^{-11}$	2,46	3,12	3,78	5,71	0,120	0,030	4,45	a
Oxazepam	$5,53 \cdot 10^{-10}$	2,65	2,24	3,61	7,68	0,090	0,023	1,55	n

Font: Elaboració pròpia

(*) Valors estimats

ANNEX 3. VALORS D'EC50 DELS FÀRMACS

Taula 16. Valors d'EC50 dels fàrmacs

Fàrmac	Valor EC50	Indicador final del risc
Ibuprofèn	4,32	Daphnia
Paracetamol	41,49	Daphnia
Naproxèn	15,14	Daphnia
Diclofenac	4,24	Daphnia
Iopromida	5,50E-04	Daphnia
Carbamazepina	6,36	Daphnia
Ranitidina	63,69	Daphnia
Eritromicina	4,98	Alga verda
Diltiazem	1,94	Alga verda
Claritromicina	2,20	Alga verda
Valsartan	6,38	Daphnia
Fluoxetina	0,18	Daphnia
Bezafibrat	3,54	Daphnia
Trimetoprim	2,63	Alga verda
Clopidogrel	3,78	Daphnia
Ciprofloxacina	9,38E-02	Alga verda
Sertralina	0,07	Daphnia
Omeprozol	1,07	Daphnia
Metoprolol	8,24	Daphnia
Atorvastatina	0,12	Peix
Celecoxib	1,36	Daphnia
Gabapentina	1,90E-03	Alga verda
Citalopram	0,63	Daphnia
Paroxetina	0,49	Daphnia
Nimodipina	1,17	Alga verda
Venlafaxina	1,00	Daphnia
Pravastatina	13,74	Alga verda
Captopril	1,14	Daphnia
Diazepam	2,26	Daphnia
Simvastatina	0,11	Alga verda
Sotalol	41,55	Daphnia
Pantoprazole	36,44	Daphnia
Amlodipina	3,78	Alga verda
Piroxicam	1,35	Peix
Roxitromicina	4,12	Alga verda
Ketoprofèn	19,74	Daphnia
Oxazepam	3,79	Daphnia

Font: Elaboració pròpia

