

Utjecaj lijekova na okoliš

KUI – 15/2010
Prispjelo 7. svibnja 2010.
Prihvaćeno 18. lipnja 2010.

G. Čogelja Čajo,* V. Osrečki i S. Tomić

Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Potrošnja lijekova za ljudsku i veterinarsku primjenu u uzlaznoj je putanji, kao i njihovo otpuštanje u okoliš. Ostaci lijekova otkriveni su u različitim uzorcima iz okoliša u velikom broju zemalja, čemu je u velikoj mjeri pridonio i razvoj naprednijih i osjetljivijih kemijskih metoda analize koje omogućuju detekciju polarnih organskih tvari. Te metode omogućavaju detekciju i identifikaciju lijekova i njihovih metabolita u okolišu u vrlo malim koncentracijama. U postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet većina regulatornih agencija propisuje potrebu ocjene rizika koji lijek može imati za okoliš (*Environmental Risk Assessment*). Odobranje lijekova u Europskoj uniji propisano je Direktivom 2001/83/EC, na osnovi koje je Europska agencija za lijekove (*European Medicines Agency*) izdala smjernice koje opisuju postupak ocjene rizika lijeka za okoliš. U Republici Hrvatskoj je Zakonom o lijekovima (NN 71/07) i Pravilnikom o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (NN 113/08) definirana potreba ocjene rizika koji lijek može imati za okoliš.

Ključne riječi: *Lijekovi, okoliš, ocjena rizika koji lijek može imati za okoliš*

Uvod

Lijekovi, njihovi metaboliti i proizvodi transformacije sve se češće detektiraju u okolišu. Potrošnja lijekova za ljudsku i veterinarsku primjenu u uzlaznoj je putanji, kao i njihovo otpuštanje u okoliš. Ostaci lijekova su u malim koncentracijama detektirani u otpadnim vodama, površinskim vodama, podzemnim vodama, morima i u tlu u velikom broju zemalja. Prisutnost lijekova u okolišu prvi put su 1976. godine objavili Garrison i sur.,¹ koji su u Sjedinjenim Američkim Državama u otpadnim vodama nakon pročišćavanja detektirali klobifričnu kiselinu u koncentracijama od 0,8 do 2 $\mu\text{g L}^{-1}$. Godine 1985. utvrđena je prisutnost lijekova u riječnim vodama u Velikoj Britaniji,² a 1986. godine ibuprofen i naproksen detektirani su u otpadnim vodama u Kanadi.³ Prisutnost lijekova u okolišu sve je češće predmet znanstvenog interesa i istraživanja, što rezultira većim brojem izvješća o detekciji lijekova u raznim uzorcima iz okoliša.^{4,5,6} Tome je u velikoj mjeri pridonio i razvoj naprednijih i osjetljivijih kemijskih metoda analize, kao što su tekućinska kromatografija i spektrometrija masa.^{7,8} Te metode omogućuju detekciju polarnih organskih tvari u vrlo niskim koncentracijama. Među najrasprostranjenijim lijekovima u okolišu su diklofenak,⁹ klobifrična kiselina, acetaminofen, ibuprofen, acetilsalicilna kiselina, karbamazepin, atorvastatin, gemfibrozil, fluoksetin i 17 β -etinilestradiol.¹⁰

U novijim istraživanjima proučavaju se ostaci lijekova u okolišu, njihova toksičnost i biološko djelovanje na osnovne biološke funkcije, kao što je reprodukcija. Utjecaju lijekova

iz okoliša naročito su podložni vodeni organizmi, koji su tijekom cijelog života putem otpadnih voda izloženi njihovom djelovanju. Neki od značajnijih primjera negativnog djelovanja lijekova u okolišu na životinjski svijet su otkriće povezanosti neobično velike stope smrtnosti tri vrste ptica grabljivica u Indiji i Pakistanu s diklofenakom, analgetskim i antiinflamatornim lijekom u širokoj upotrebi,⁹ nepovoljni učinci etinilestradiola na ribe,¹¹ utjecaj antidepresiva, kao što je fluoksetin (Prozac®) na mriještenje školjaka.¹² Jedan od većih problema je i razvoj rezistencije bakterija u okolišu na antibiotike kojima su sve više izloženi.

Većina regulatornih agencija u postupku davanja odobrenja za stavljanje u promet novih lijekova propisuje potrebu ocjene rizika koji lijekovi mogu imati za okoliš (ERA, od engl. *Environmental Risk Assessment*). Odobranje novih lijekova za ljudsku primjenu u Europskoj uniji regulira Europska komisija na osnovu Direktive 2001/83/EC.¹³ Iz Direktive su proizašle smjernice Europske Agencije za lijekove (EMA – *European Medicines Agency*) koje opisuju postupak ocjene potencijalnog rizika lijekova za okoliš. U Sjedinjenim Američkim Državama regulatorna agencija *Food and Drug Administration* (FDA) svojom smjernicom *Guidance for Industry* definira zahtjeve koji moraju biti ispunjeni u postupku odobranja novih lijekova.

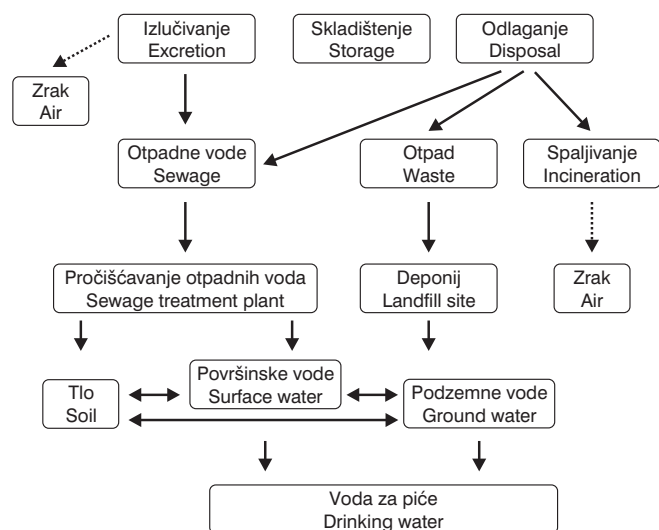
Izvori lijekova u okolišu

Mnogi lijekovi u ljudskom tijelu prolaze proces biotransformacije, što rezultira oslobađanjem znatnih količina različitih metabolita. Ti metaboliti mogu se dalje transformirati u postupku pročišćavanja otpadnih voda.¹⁴ Produkti razgradnje lijekova mogu imati sličnu ili čak veću toksičnost od izvorne tvari. Nakon primjene lijekovi dospijevaju u okoliš izlučivanjem, bilo u nepromijenjenom obliku ili u obliku metabolita. Također znatna količina lijekova u okolišu potječe od nepravilnog zbrinjavanja neupotrijebljenih lijeko-

* Autor za dopisivanje:
Dr. sc. Gordana Čogelja Čajo, dipl. ing. biologije
Agencija za lijekove i medicinske proizvode,
Ksaverska cesta 4, 10000 Zagreb
Tel: 01 4884 314
e-mail: gordana.cogelja@almp.hr

va. U najvećoj mjeri lijekovi nakon primjene i izlučivanja, kao i neupotrijebljeni lijekovi dospiju u okoliš putem komunalnih otpadnih voda (slika 1). Otpadne vode iz bolnica i tvornica lijekova sadržavaju značajne količine lijekova. Zbog nepotpunog izdvajanja sustavom pročišćavanja otpadnih voda ostaci mnogih toksičnih organskih tvari, uključujući lijekove i njihove produkte razgradnje kontaminiraju rijeke, jezera, a rjeđe i podzemne vode i vodu za piće.⁶

Iako je stabilnost lijekova niska, njihova rasprostranjenost u okolišu značajna je zbog toga što je brzina otpuštanja u okoliš veća od brzine transformacije i degradacije. Sulfonamidi, fluorokinoloni su najstabilniji, zatim makrolidi, tetraciklini, aminoglikozidi i β -laktamski antibiotici. U tlo i sedimente najbrže se apsorbiraju tetraciklini i fluorokinoloni, zatim makrolidi, sulfonamidi, aminoglikozidi i β -laktamski antibiotici.⁶



Slika 1 – Mogući putovi dospijevanja lijekova u okoliš¹⁵

Fig. 1 – Entry paths into the environment for medicinal products¹⁵

Ocjena rizika lijekova za okoliš – zakonodavstvo u Europskoj Uniji

Odobranje novih lijekova za ljudsku primjenu u Europskoj uniji regulirano je Direktivom 2001/83/EC.¹³ Dodaci ovoj direktivi su direktive 2003/63/EC, 2004/27/EC i 2004/24/EC. Utjecaj lijekova na okoliš prvi put se kratko spominje u direktivi iz 1993. godine (Direktiva 93/39/EEC). Kasnije direktive 2001/83/EC i 2004/27/EC daju više prostora ovoj temi i utjecaj lijekova na okoliš obrađuju u nekoliko članaka. Direktiva 2001/83/EC se odnosi na rizike za okoliš koji proizlaze iz primjene, skladištenja i odlaganja lijekova, a ne iz sinteze ili proizvodnje lijekova. Prema Direktivi 2001/83/EC zahtjev za odobrenje novih lijekova za ljudsku primjenu mora sadržavati ocjenu rizika koji lijek može imati za okoliš (*Environmental risk assessment*). Na direktivi se temelji smjernica EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Europske agencije za lijekove iz 2006. godine,¹⁵ koja stavlja naglasak na rizike za okoliš povezane s primjenom lijeka. Osim ove opće smjernice Odbor za lijekove za ljudsku

primjenu (CHMP, *Committee for the Medicinal Product for Human Use*) Europske agencije za lijekove 2007. godine usvojio je nacrt smjernice o ocjeni rizika koji za okoliš mogu imati lijekovi koji se upotrebljavaju u genskoj terapiji.¹⁶ Godine 1995. usvojena je smjernica o ocjeni rizika koji za okoliš mogu imati lijekovi za ljudsku primjenu koji sadržavaju genetski modificirane organizme (GMO),¹⁷ koja je u procesu revizije.

Prema općoj smjernici¹⁵ svaki zahtjev za odobrenje novog lijeka treba sadržavati ocjenu potencijalnog rizika lijeka za okoliš (ERA) i u slučaju potrebe nužno je poduzeti mjere za smanjenje negativnog utjecaja na okoliš. Vitamini, elektroliti, aminokiseline, peptidi, proteini, ugljikohidrati i lipidi su izuzeti jer je mala vjerojatnost negativnog utjecaja na okoliš. Također su zbog prirode njihovih sastojaka izuzeta cjepiva i biljni lijekovi. Za odobravanje radiofarmaceutika dodatni zahtjevi za praćenje emisije zračenja utvrđeni su direktivama Vijeća EU (96/29/Euratom i 97/43/Euratom). Prilikom obnove odobrenja nije potrebna ocjena rizika za okoliš. Za veće izmjene odobrenja (tipa II) koje podrazumijevaju povećanu količinu lijeka u okolišu, kao što su nova indikacija, dodatni način primjene ili novi farmaceutski oblik, bitna je ponovna ocjena rizika za okoliš iako je rizik za okoliš ocijenjen prilikom stavljanja lijeka u promet. Ocjena rizika za okoliš u obliku izvješća ERA-e (*Environmental Risk Assessment Report*) dostavlja se u modulu 1.6. dokumentacije o lijeku u obliku zajedničkog tehničkog dokumenta (CTD). U slučajevima kad nije potrebno priložiti izvješće dostavlja se odgovarajuće obrazloženje stručnjaka.

Ocjena rizika koji lijek može imati za okoliš (ERA) je proces koji se sastoji od dvije faze. U fazi I ispitivanja se temelje isključivo na djelatnoj tvari, neovisno o načinu primjene, farmaceutskom obliku, metabolizmu lijeka i njegovom izlučivanju. Ocjenjuje se izloženost okoliša lijeku, izračunava se predviđiva koncentracija lijeka u vodenom okolišu (PEC, od engl. *Predicted Environmental Concentration*). Ako je vrijednost PEC u površinskim vodama ispod $0,01 \mu\text{g L}^{-1}$ i nema drugih naznaka opasnosti za okoliš, pretpostavka je da lijek ne predstavlja rizik za okoliš nakon propisane primjene i nisu potrebna dodatna ispitivanja. Ako je vrijednost PEC u površinskim vodama jednaka ili iznad $0,01 \mu\text{g L}^{-1}$, onda je potrebna faza II, u kojoj se rade analize postojanosti lijeka u okolišu i njegovog utjecaja na okoliš. Neki lijekovi mogu imati utjecaj na reprodukciju kralježnjaka i nižih životinja i pri koncentracijama nižim od $0,01 \mu\text{g L}^{-1}$. U tom slučaju lijek mora proći fazu II ispitivanja utjecaja na okoliš. U fazi II ocjenjuju se sudbina lijeka u okolišu i njegovi učinci na okoliš. U ovoj fazi određuje se odnos PEC/PNEC (PNEC, od engl. *Predicted-no-effect-concentration*). Eksperimentalne studije trebaju slijediti protokole koje su propisale Europska komisija, OECD (*Organization for Economic Co-operation and Development*) ili ISO (*International Organization for Standardization*). Kod ocjene rizika za okoliš skupljaju se i obrađuju svi dostupni podaci o fizikalno-kemijskim osobinama, primarnoj i sekundarnoj farmakodinamici, toksikologiji, metabolizmu, izlučivanju, razgradnji i postojanosti djelatne tvari i/ili određenog metabolita.

Neovisno o rezultatima ispitivanja potencijalnog rizika ne postoje kriteriji kojima bi se uskratilo davanje odobrenja za

stavljanje lijeka u promet. Navedeno podrazumijeva da utvrđivanje visokog rizika za okoliš neće uskratiti stavljanje lijeka u promet, kao ni utjecati na smanjenu potrošnju lijeka. Svrha dobro provedene ocjene rizika na okoliš je utvrditi štetne utjecaje na okoliš, definirati mjere koje je potrebno poduzeti pri pohrani i zbrinjavanju lijeka, te podatke o lijeku upotpuniti s potrebnim podacima o zbrinjavanju neupotrijebljenog lijeka.

Kad se na osnovu provedenih ispitivanja ne može isključiti rizik za okoliš, smjernica propisuje mjere predostrožnosti i sigurnosne mjere koje treba poduzeti. Ove mjere navode se u dokumentima o lijeku namijenjenim zdravstvenim djelatnicima i pacijentima (Sažetak opisa svojstava lijeka, Uputa o lijeku i Označavanje).

Ocjena rizika lijekova za okoliš – zakonodavstvo u Republici Hrvatskoj

Potreba ocjene rizika za okoliš tijekom davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj regulirana je Zakonom o lijekovima¹⁸ i Pravilnikom o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.¹⁹ Definirano je da se u sklopu dokumentacije o lijeku koja se dostavlja uz zahtjev za davanjem odobrenja prilaže Izvješće o ocjeni rizika za okoliš. Također je propisano da u Sažetku opisa svojstava lijeka i na vanjskom pakovanju gotovog lijeka moraju biti navedene posebne mjere za uklanjanje neupotrijebljenog lijeka ili ostataka lijeka, a kada je potrebno, s uputom o prikladnom sustavu prikupljanja koji se primjenjuje.

Iako u Hrvatskoj ne postoje specifične smjernice za ocjenu rizika koji lijek može imati za okoliš, hrvatska Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) ocjenu dokumentacije provodi sukladno najnovijim znanstvenim saznanjima i smjernicama Europske agencije za lijekove (EMA).

Zaključak

Ocjena rizika koji lijek može imati za okoliš odnosi se isključivo na rizik pri primjeni lijeka, njegovom izlučivanju i uklanjanju neupotrijebljenog lijeka, a ne na mogući rizik onečišćenja okoliša tijekom proizvodnje lijeka. Sukladno hrvatskom zakonodavstvu, ocjena rizika koji lijek može imati za okoliš treba biti priložena u sklopu dokumentacije o lijeku u svrhu stavljanja lijeka u promet u Republici Hrvatskoj. Dodatna znanstvena saznanja sadržana u smjernicama Europske agencije za lijekove (EMA) definiraju potrebna ispitivanja kojima se ocjenjuje mogući rizik za okoliš. Potrebno je naglasiti da neovisno o rezultatima ispitivanja potencijalnog rizika ne postoje kriteriji kojima bi se uskratilo davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Svrha dobro provedene ocjene rizika za okoliš je utvrditi štetne utjecaje na okoliš, definirati mjere koje je potrebno poduzeti pri pohrani i zbrinjavanju lijeka, te podatke o lijeku upotpuniti potrebnim podacima o zbrinjavanju neupotrijebljenog lijeka.

Popis kratica

List of abbreviations

NN	– Narodne novine – Narodne novine – Official Gazette of the Republic of Croatia,
ERA	– Procjena rizika za okoliš – Environmental Risk Assessment
EMA	– Europska agencija za lijekove – European Medicines Agency
FDA	– Agencija za hranu i lijekove (SAD) – Food and Drug Administration
CHMP	– Povjerenstvo za medicinske proizvode namijenjene ljudskoj upotrebi – Committee for the Medicinal Product for Human Use
GMO	– Genetski modificirani organizmi – Genetically Modified Organisms
CTD	– Zajednički tehnički dokument – Common Technical Document
PEC	– Predvidiva ekološka koncentracija – Predicted Environmental Concentration
PNEC	– Predvidiva nedjelotvorna koncentracija – Predicted-No-Effect-Concentration
OECD	– Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj – Organization for Economic Co-operation and Development
ISO	– Međunarodna organizacija za standardizaciju – International Organization for Standardization
HALMED	– Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske – Agency for Medicinal Products and Medical Devices of the Republic of Croatia

Literatura:

References:

1. A. W. Garrison, J. D. Pope, F. R. Allen, GC/MS analysis of organic compounds in domestic wastewaters, u L. H. Keith (ur.), Identification and analysis of organic pollutants in water. Ann. Arbor Science Publishers Inc, Ann. Arbor, 1976, str. 517–556.
2. M. L. Richardson, J. M. Bowron, The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment, *J. Pharm. Pharmacol.* **37** (1985) 1–12.
3. I. H. Rogers, I. K. Birtwell, G. M. Kruzynski, Organic extractables in municipal wastewater of Vancouver, British Columbia, *Water Pollut. Res. J. Can.* **21** (1986) 187–204.
4. K. Fent, A. A. Weston, D. Caminada, Ecotoxicology of human pharmaceuticals, *Aquat. Toxicol.* **76** (2006) 122–159.
5. S. Mompelat, B. Le Bot, O. Thomas, Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water, *Environ. Int.* **35** (2009) 803–814.
6. A. Nikolaou, S. Meric, D. Fatta, Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments, *Anal. Bioanal. Chem.* **387** (2007) 1225–1234.
7. D. W. Kolpin, E. T. Furlong, M. T. Meyer, E. M. Thurman, S. D. Zaugg, L. B. Barber, H. T. Buxton, Pharmaceuticals, hormones and other organic wastewater contaminants in U.S. streams 1999–2000: a national reconnaissance, *Environ. Sci. Technol.* **36** (6) (2002) 1202–1211.

8. T. Ternes, M. Bonerz, T. Schmidt, Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater and rivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A* **938** (1/2) (2001) 175–185.
9. J. L. Oaks, M. Gilbert, M. Z. Virani, R. T. Watson, C. U. Meyer, B. A. Rideout, H. L. Shivaprasad, S. Ahmed, M. J. I. Chaudhry, M. Arshad, S. Mahmood, A. Ali, A. A. Khan, Diclofenac residues as a cause of population decline of White-backed Vultures in Pakistan, *Nature* **427** (2004) 630–633.
10. C. D. Metcalfe, X. S. Miao, B. G. Koenig, J. Struger, Distribution of acidic and neutral drugs in surface waters near sewage treatment plants in the lower Great Lakes, Canada, *Environ. Toxicol. Chem.* **22** (2003) 2881–2889.
11. G. W. Aherne, R. Briggs, The relevance of the presence of certain synthetic steroids in the aquatic environment, *J. Pharm. Pharmacol.* **41** (1989) 735–736.
12. S. Z. Rahman, R. A. Khan, *Environmental Pharmacology – A New Discipline* (Editorial), *Indian J. Pharmacol.* **34**(4) (2006) 1–2.
13. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
14. L. Lishman, S. A. Smyth, K. Sarafin, S. Kleywegt, J. Toito, T. Peart, B. Lee, M. Servos, M. Beland, P. Seto, Occurrence and reductions of pharmaceuticals and personal care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants in Ontario, Canada, *Sci. Total Environ.* **367** (2–3) (2006) 544–558.
15. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use, EMEA/CHMP/SWP/4447/00, 2006.
16. Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products, EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006 – draft
17. Environmental risk assessment for human medicinal products containing or consisting of GMOS, 3BR1a
18. Zakon o lijekovima (NN 71/07)
19. Pravilnik o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (NN 113/08)

SUMMARY

Pharmaceuticals and Their Impact on the Environment

G. Čogelja Čajo, V. Osrečki, and S. Tomić

Pharmaceuticals are a class of emerging environmental contaminants that are extensively and increasingly being used in human and veterinary medicine and are released continuously into the environment. A variety of pharmaceuticals have been detected in many environmental samples worldwide. The establishment of chemical analysis methods able to determine more polar compounds allow the determination and identification of trace quantities of drugs and their metabolites. Most regulatory agencies require that environmental risk assessment is performed as an integral part of their approval procedures for the marketing for medicinal products. Marketing approval for medicinal products in the European Union is regulated by the Directive 2001/83/EC. Based on the Directive, the European Medicines Agency (EMA) has published guidelines describing the procedure for the environmental risk assessment for medicinal products marketed in the EU. The requirements for the Environmental risk assessment (ERA) in Croatia are regulated by the *Medicinal Products Act* (Official Gazette No. 71/07) and the *Ordinance on the Procedure and Method for Granting Marketing Authorisations for Medicinal Products* (Official Gazette No. 113/08).

Agency for Medicinal Products and Medical Devices,
Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb, Croatia

Received: May 7, 2010
Accepted: June 18, 2010