

Anna ZAJĄC¹, Izabela KRUSZELNICKA¹,
Dobrochna GINTER-KRAMARCZYK¹, Joanna ZEMBRZUSKA²

¹Institut Inżynierii Środowiska
Politechnika Poznańska

²Institut Chemii i Elektrochemii Technicznej
Politechnika Poznańska

REGULACJE PRAWNE NORMUJĄCE WARTOŚCI DOPUSZCZALNYCH STĘŻEŃ ORAZ SPOSOBY USUWANIA I UNIESZKODLIWIANIA SUBSTANCJI FARMACEUTYCZNYCH WPROWADZANYCH DO OCZYSZCZALNI ŚCIEKÓW

LAWS AND REGULATIONS NORMALIZING THE CONCENTRATION
VALUES AS WELL AS METHODS IMPROVING REMOVAL AND
DISPOSAL OF PHARMACEUTICALS SUBSTANCES INTRODUCING
INTO THE SEWAGE SYSTEM PLANT

The purpose of this article is to present the most frequently bought groups of medicines consumed by consumers. Moreover the places in the aquatic and terrestrial environment as well as the negative impact of these substances on the functioning of fauna and flora. What is more, the article will be presented a world organizations concerned with the control of the pharmaceutical industry. In the further parts will be discussed polish, european and world directives and regulations in matters of medicines, how their manufacturing, advertising, consumption and the presence in the natural environment interests. In the last part of the article will be considered not yet known and applied methods of disposal of pharmaceuticals from the influent to the treatment plants.

1. Wprowadzenie

Zdrowie i dobre samopoczucie to aspekty życia, które dla każdego człowieka stanowią wartość nadrzędną. Nieustanny postęp w przemyśle technologicznym i gospodarczym prowadzi do zmian zarówno w środowisku naturalnym jak i niesie wiele negatywnych konsekwencji dla ludzi. Szybkie tempo życia i towarzyszące mu presja, nieustanny stres, rosnące zmartwienia dnia codziennego utrzymujące się w dłuższym okresie czasu, wpływają negatywnie na nasze zdrowie, samopoczucie zarówno psychiczne i fizyczne. Pogorszenie tych wymiarów naszego życia zmusiło środowisko medyczne oraz przemysł farmaceutyczny do poszukiwania skutecznych rozwiązań, mających na celu przywrócenie dobrego stanu

zdrowia rosnącej liczby pacjentów. Obecnie, na półkach sklepów farmaceutycznych i obiektów pozaaptecznych, można odnaleźć szerokie spektrum substancji lekowych, pozwalające skutecznie usuwać różnego rodzaju dolegliwości i stany chorobowe, które w dzisiejszych czasach rosną w przerażającym tempie. Zażywanie leków w celach wyłącznie terapeutycznych wymknęło się jednak spod kontroli. Obecnie wzrasta popularność grup leków dostępnych bez recepty, które każdy konsument może kupić w nieograniczonej ilości. Łatwość nabywania tego rodzaju substancji chemicznych oraz ich niekontrolowana sprzedaż i konsumpcja pociąga za sobą kolejne niewyjaśnione pytanie dotyczące miejsc występowania farmaceutyków w środowisku naturalnym ich wpływu na wody naturalne oraz obszary lądowe. W obliczu tak szybko dokonujących się zmian w dziedzinie farmacji, niezbędne staje się opracowanie aktów prawnych, normujących zasady produkcji, konsumpcji oraz ograniczeń związanych z ich występowaniem w przyrodzie. Ze względu na szeroki wachlarz grup lekowych oraz złożoność budowy farmaceutyków, istotną kwestię stanowi również skuteczne usuwanie tych substancji ze ścieków, przed dotarciem do odbiorników, które stanowią główne źródło wody pitnej.

2. Przerazające dane

Według danych opublikowanych przez KMPG oraz PMR, przemysł farmaceutyczny jest obecnie jednym z najszybciej rozwijających się gałęzi przemysłowych w skali światowej i wydaje się być odporny na niekorzystne zmiany związane z globalnym kryzysem finansowym [1, 2]. Szacuje się, że roczny przyrost produkcyjny wynosi około 6-7%. W 2008 r. zyski przemysłu farmaceutycznego osiągnęły 770 mld dolarów, gdzie 37% udziałów należy do Stanów Zjednoczonych, 32% do Europy oraz 10% do Japonii [1]. Badania przeprowadzone wśród największych koncernów farmaceutycznych na terenie Polski wskazały, że rynek leków osiągnął w naszym państwie wartość 24,1 mld zł, co oznacza, że w przeciągu roku nastąpił wzrost przychodów o 11,5%. Prognozy na 2011 r. zwiastują wzrost produkcji o 4% do 30,9 mld zł, natomiast wartość rynku farmaceutycznego w 2012 roku sięgnie 31,7 mld zł, a w kolejnym - wzrośnie do 32,9 mld zł, tj. odpowiednio o 3% i 4% [1-3]. Rynek farmaceutyczny zapowiada najbardziej obiecujące prognozy rozwoju. Biorąc pod uwagę kryterium wielkości sprzedaży leków, Polska plasuje się na szóstym miejscu w Unii Europejskiej, natomiast pod względem dynamiki rozwoju w latach 2007 – 2008 znalazła się na drugim miejscu w rankingu krajów członkowskich. Spośród najczęściej kupowanych grup lekowych wyróżnia się leki przeciwbólowe dostępne bez recepty, które stanowią około 34% ogólnego rynku farmaceutycznego [1].

3. Przegląd substancji farmaceutycznych wykrytych w środowisku

Szacuje się, że w skali globalnej znanych jest około 200 000 rodzajów farmaceutyków [4]. Średnio jednak, na rynku poszczególnych krajów dostępnych jest od 5 000 do 10 000 różnych preparatów [4]. Według danych opublikowanych przez GUS w 2009 r. wynika, że konsumpcja leków w przeciągu 5 lat wzrosła o ponad 20%. Najczęściej przyjmowane leki to środki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i antybiotyki.

Ilość farmaceutyków akumulujących się w środowisku naturalnym stanowi coraz poważniejszy problem. Dotychczas zanalizowano około 500 różnych rodzajów substancji lekowych występujących głównie w wodzie powierzchniowej, wykazując ich szkodliwy wpływ na zwierzęta i mikroorganizmy [5]. Najczęściej występujące grupy lekowe to:

- Leki przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, przeciwwymiotne - najczęściej kupowanych należą ibuprofen, paracetamol, naproksen, diklofenak, karbamazepina oraz kwas salicylowy [6, 7]
- Leki przeciwnowotworowe - obecnie na rynku znanych jest około 90 gatunków leków tego typu i ciągle wzrasta [8]
- Leki z grupy beta-blokerów – do ich głównych zadań należą: obniżanie ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenie zapotrzebowania serca na tlen oraz poprawę wydolności wieńcowej poprzez zwolnienie częstości serca [9]
- Leki działające na mikroorganizmy chorobotwórcze do tej grupy zalicza się środki dezynfekujące i odkażające, sulfonamidy, antybiotyki, leki przeciwgruźlicze i przeciwprądowe, leki przeciwwirusowe, leki przeciwgrzybiczne, leki przeciwpiętownikowe i przeciwrobacze. Wiele z nich znajduje zastosowanie podczas wykonywania zabiegów chirurgicznych w celu odkażenia skóry, dezynfekcji rąk a także narzędzi [10]
- Leki hormonalne - substancje te mają na celu regulację czynności narządów wewnętrznych przez pobudzanie bądź hamowanie odpowiednich procesów biochemicznych. Najpopularniejsze hormony to estrogeny (np. 17β- estradiol, 17α-estradiol, estriol) i gestageny (np. etynodiol) [11-13].

4. Prawodawstwo dotyczące farmaceutyków:

Prawodawstwo polskie

W Polsce obowiązuje tekst jednolity Ustawy o *Prawie farmaceutycznym* z dnia 6 września 2001 r. z naniesionymi poprawkami w roku 2002 r., 2007 oraz 2011 roku. Do głównych zagadnień poruszanych w ustawie należą zasady i etapy wdrażania do obrotu substancji lekowych, wymagania dotyczące jakości i czystości produkowanych leków oraz bezpieczeństwa ich zażywania. Ponadto ustawa określa zasady reklamowania produktów leczniczych. Ostatnie rozdziały Ustawy omawiają rolę Inspekcji Farmaceutycznej, sposób przeprowadzania kontroli oraz tworzenia dokumentacji związanej z przeprowadzoną kontrolą. Podpisanie przez Sejm niniejszej ustawy było pierwszym krokiem Polskiego rządu w dążeniu do dostosowania prawa krajowego z dyrektywami Unii Europejskiej w sprawach związanych z rynkiem farmaceutycznym [14]. Późniejsze zmiany wprowadzone do ustawy z dnia 6 września 2001 r. były konsekwencją zmieniających się przepisów w prawie europejskim dotyczące dyrektywy 2004/27/WE. Dotykały one zagadnień związanych z zawodem lekarza, wyrobami medycznymi oraz sposobami rejestracji produktów leczniczych, reklamowaniem sklepów farmaceutycznych, aptek internetowych, oraz sprzedaży wysyłkowej leków [15].

Rozporządzenia ministerialne:

10 listopada 2011 roku zostało wydane Rozporządzenie Ministra Środowiska w sprawie wykazu substancji priorytetowych w dziedzinie polityki wodnej. Żadna jednak z wymienionych substancji nie należy do farmaceutyków.

W tym samym roku Ministerstwo Zdrowia wydało Rozporządzenie w sprawie szczególnych warunków i trybu wydawania pozwoleń oraz dokumentów niezbędnych do przywozu, wywozu, wewnątrzwspólnotowego nabycia lub wewnątrzwspólnotowej dostawy środków odurzających, substancji psychotropowych lub prekursorów kategorii I. W 2012 r. natomiast weszło w życie Rozporządzenie w sprawie wydawania oraz cofania zezwoleń na wytwarzanie, przetwarzanie, przerabianie lub stosowanie środków odurzających lub substancji psychotropowych.

Oba akty w swojej treści nie zawierają informacji na temat szkodliwości, toksyczności tych leków bądź jakichkolwiek wzmianek na temat negatywnego oddziaływania na środowisko przyrodnicze.

Niekiedy zupełnie nieświadomie jesteśmy narażeni na oddziaływanie mass mediów i ich licznych przekazów reklamowych dotyczących szerokiej gamy ogólnodostępnych leków bez recepty. Pozostające w naszej wyobraźni spoty marketingowe prowadzą w konsekwencji do podejmowania samodzielnych prób uśmierzenia bólu, które w naszej ocenie nie wymagają konsultacji lekarskiej. Niestety, brak rzetelnych informacji na temat przyjmowanego leku bądź niekiedy błędne informacje podawane w reklamach zachęcających do zakupu panaceum, powodują skutki odwrotne do zamierzonych. Może dojść do pogorszenia lub nasilenia bólu, otruc, a w skrajnych przypadkach nawet do śmierci. W związku z nasilającym się problemem 21 listopada 2008 roku weszło w życie Rozporządzenie Ministra Zdrowia dotyczące sposobu promocji produktów farmaceutycznych, a także poprawiona dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/53/WE z 18 czerwca 2009 roku, dotycząca zmian pozwoleń obrotu lekami. Dzięki tym aktom prawnym koncerny farmaceutyczne są zobowiązane do udostępniania chorym dokładnych i czytelnych charakterystyk leków, zatwierdzonych wcześniej przez upoważniony do tego celu organ. Ustawa europejska wprowadziła całkowity zakaz reklam produktów farmaceutycznych wydawanych na receptę drogą radiową i medialną. Konsekwencje zaostrzonej ustawy europejskiej są widoczne również w Polsce. Bowiem od 1 stycznia 2012 r. obowiązuje zakaz jakiegokolwiek formy promowania punktów aptecznych [16, 17].

W Polsce brak jakichkolwiek aktów prawnych, które w sposób jednoznaczny określałyby dopuszczalne, bezpieczne przedziały stężeń poszczególnych rodzajów leków odprowadzanych z oczyszczalni ścieków. Badania prowadzone w środowisku przyrodniczym wskazują, że przekroczenie pewnych wartości skutkuje niepożądanymi efektami u ludzi, zwierząt bądź innych organizmów żywych występujących w wodzie i glebie. Nie zostały także sformułowane żadne umowne wartości farmaceutyków jakie mogą zostać wprowadzone do oczyszczalni. Umowy z koncernami farmaceutycznymi, określające warunki przyjmowania ścieków lekowych oparte są na Rozporządzeniu Ministra Budownictwa z dnia 14 lipca 2006 r. w sprawie sposobu realizacji obowiązków dostawców ścieków przemysłowych oraz warunków wprowadzania ścieków do urządzeń kanalizacyjnych. Rozporządzenie to posiada dwa załączniki, w których wyszczególnione są dopuszczalne dawki różnych substancji szkodliwych, odprowadzanych do oczyszczalni, w zależności od wielkości aglomeracji. Żadna pozycja jednak nie uwzględnia leków czy ich pochodnych. Oznacza to, że każdy zakład przemysłowy (w tym farmaceutyczny) może odprowadzać dowolną ilość i rodzaj leków bezpośrednio do sieci kanalizacyjnej. Budowane oczyszczalnie ścieków przy zakładach farmaceutycznych mają na celu jedynie korektę pH, uśrednianie i odtuszczanie ścieków wprowadzanych następnie do kanalizacji.

Odpady powstające w zorganizowanych placówkach, do których należą m.in.: szpitale czy apteki, powinny zostać zutyliczowane, o co musi zadbać wytwórca produktów. Obowiązek zagospodarowania odpadów farmaceutycznych, generowanych przez gospodarstwa domowe nałożony jest na gminę. W praktyce władze lokalne nie traktują kwestii odpadów medycznych i farmaceutycznych jako wartości nadrzędnej. Jednak wejście Polski do Unii Europejskiej nakłada na Gminy obowiązek dostosowania się do dyrektyw Wspólnoty do 2015 r. [18].

Świadomość zagrożeń i konsekwencji jakie niosą odpady farmaceutyczne powoduje, że rośnie zainteresowanie związane z ich segregacją. Jako przykład można wskazać akcję zbierania leków w aptekach, gdzie umieszcza się specjalne pojemniki, do których klienci mogą wrzucać niezużyte bądź przeterminowane leki. Następnie są one przejmowane przez wyspecjalizowane firmy i utylizowane zgodnie z regulacjami prawnymi. Do działań wspomagających zbiórkę odpadów przyłączyły się także popularne czasopisma. „Gazeta Wyborcza” zorganizowała akcję „Zużyte leki przynieś do apteki”. „Dziennik” natomiast wydawał publikacje informujące o zagrożeniach płynących z wyrzucania odpadów farmaceutycznych do kosza z odpadami codziennego użytku. Ponadto zorganizował liczne punkty zaopatrzone w specjalne pojemniki na zużyte leki [18].

W wielu polskich miastach, prowadzone akcje gospodarki odpadami farmaceutycznymi dowiodły, że istnieje zainteresowanie tym problemem wśród mieszkańców, a skuteczność działań rośnie wraz z intensywnością ich rozpowszechniania. Nagłośnie nie czynności związanych ze zbiórką odpadów lekowych, wspomaganych przez kampanie reklamowe i edukacyjne mogłyby przynieść dodatkowe pozytywne rezultaty. Inicjatywę tę często podejmują farmaceuci oraz lokalne izby aptekarskie, zwracając się do gmin z prośbą o pozwolenie przeprowadzenia takich akcji. Dodatkowo istnieje koncepcja zwiększenia ilości pojemników na odpady, których obecność i dostępność zmotywuje społeczność do przeglądu domowych apteczek i selekcji zużytych leków [18]. Każde, nawet z pozoru niewielkie przedsięwzięcie podjęte w ramach zbiórki odpadów farmaceutycznych jest bardzo pomocne w walce z szybko rosnącym zanieczyszczeniem leków w środowisku wodnym i lądowym.

Prawodawstwo europejskie:

Pierwszymi zapisami Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawach dotyczących medycyny i farmacji była dyrektywa 2001/20/WE z dnia 4 kwietnia 2001 r. dotycząca *zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich odnoszących się do wdrożenia zasad Dobrej Praktyki Klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania przez człowieka*. Jeszcze tego samego roku dnia 6 listopada wydano kolejne dwie dyrektywy: 2001/82/WE *w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych* oraz dyrektywę 2001/83/WE *w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi*. Po ponad dwuletniej przerwie Parlament Europejski i Rada uchwaliły kolejne przepisy prawne. Postulaty zawarte w 2001/83/WE zostały rozszerzone o trzy dyrektywy z dnia 31 marca 2004 r. są to dyrektywa 2004/24/WE, dyrektywa 2004/27/WE oraz dyrektywa 2004/28/WE.

Dynamiczny rozwój przemysłu farmaceutycznego skoncentrował uwagę prawodawców na kwestiach związanych z jakością, skutecznością oraz bezpieczeństwem stosowania produktów lekowych. W dniu 29 kwietnia 2004 r. zostały ujawnione przez Parlament Europejski i Radę kolejne rozporządzenia: nr 854/2004 ustanowiły przepisy kontroli w odniesieniu do produktów pochodzenia zwierzęcego przeznaczonych do spożycia przez ludzi, nr 882/2004 *w sprawie kontroli urzędowych przeprowadzonych w celu sprawdzenia*

nia zgodności z prawem paszowym i żywnościowym oraz regulami dotyczącymi zdrowia zwierząt i dobrostanu zwierząt. Rok później zaowocował kolejną dyrektywą nr 183/2005 z dnia 12 stycznia 2005 r. ustanawiającą wymagania dotyczące higieny pasz, nadzór nad obrotem, jakością i stosowaniem leków weterynaryjnych, gdzie Inspekcja Weterynaryjna została obowiązana do zwiększania liczby kontroli w hurtowniach farmaceutycznych produktów weterynaryjnych oraz zakładach leczniczych dla zwierząt.

W pierwszym miesiącu 2012 roku Komisja Europejska poruszyła temat nowo oznaczonych przez środowiska badawcze zanieczyszczeń chemicznych w wodach państw członkowskich, które wskazują potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia. Rada zaproponowała więc rozszerzenie listy substancji zanieczyszczających o kolejnych 15 produktów chemicznych, mających podlegać monitoringowi i kontroli w wodach powierzchniowych w krajach unijnych. Należą do nich chemikalia przemysłowe, substancje zawarte w środkach biobójczych, ochrony roślin, a także, po raz pierwszy farmaceutycznych. Wśród nich za najbardziej szkodliwe dla zdrowia zwierząt wodnych wymienia się 17 alfa-etynyloestradiol (EE2), 17 beta-estradiol (E2) oraz przedstawiciel leków przeciwbólowych- diklofenak [19].

Niemiecki Federalny Urząd Środowiska (UBA) rozpoczął badania na temat oceny toksykologicznej substancji uciążliwych w wodzie do spożycia, dla których nie istnieją żadne regulacje prawne. W grupie leków przeciwbólowych zostały wyszczególnione ibuprofen i diklofenak. Niemiecki Urząd Ochrony Środowiska wprowadził koncepcję pojęć: „Zdrowotnej Wartości Orientacyjnej (GOW_x)” oraz „Wytycznej zdrowotnej (LW)” [20].

LW - bezpieczna dla zdrowia wartość docelowa, odniesiona do całego życia, z punktu widzenia higieny wody do spożycia powinna być niższa od wartości GOW_x danej substancji.

GOW_x to szacunkowa, przypuszczalna wartość analizowanej substancji, której przekroczenie powoduje zmiany w materiale genetycznym (o działaniu genotoksycznym).

W zależności od posiadanych danych wyróżnia się następujące grupy zdrowotnej wartości orientacyjnej:

- GOW₁ = 0,1 µg/l wartość tę przypisuje się substancjom nie posiadającym właściwości genotoksycznych bądź nie określono dla nich żadnych kryteriów oceny toksykologicznej
- GOW₂ = 0,01 µg/l do £ 0,1 µg/l przedział ten uwzględnia substancje, dla których stwierdzono silne lub słabe działanie genotoksyczne lub takie związki, dla których nie istnieją jeszcze możliwości oceny,
- GOW₃ = 0,3 µg/l obejmuje substancje, którym zgodnie z GOW₁ nie udowodniono właściwości genotoksycznych, powodujące jednak uszkodzenia komórek generatywnych,
- GOW₄ = 1 µg/l związkom zaliczanym do tej grupy nie udowodniono właściwości genotoksycznych bądź neurotoksycznych, jednak wyniki badań wskazały podprzewlekłą toksyczność doustną,
- GOW₅ = 3 µg/l badania tych substancji wskazują na przewlekłą toksyczność doustną, kryteria oceny dla tej substancji wskazują wartość nie mniejszą niż 3 µg/l.
- 0,1 µg/l do 3 µg/l przedział ten obejmuje substancje, których właściwości nie zostały całkowicie ujawnione na drodze eksperymentalnej, jednak dawki te pozwalają na formułowanie wiarygodnych hipotez

- wytyczna LW > 3 µg/l dla substancji potwierdzających przewlekłą toksyczność doustną, dzięki czemu istnieją dostateczne kryteria oceny dla tej substancji, a jej ocena nie prowadzi do uzyskania niższej wartości od 3 µg/l
- GOW_{max} = 10 µg/l obejmuje substancje, które ze względów higieny wody do spożycia posiadają zadowalające kryteria oceny, natomiast wartość LW przewyższa 10 µg/l.

Badania toksyczności leków prowadzi się głównie dla wybranego ksenobiotyku [20]. Zdarza się jednak, że zanieczyszczenia farmaceutyczne nie występują w środowisku samodzielnie. Zdecydowanie częściej pojawiają się w otoczeniu złożonych mieszanin – innych leków bądź zanieczyszczeń organicznych i nieorganicznych.

Prawodawstwo światowe:

Obecnie na świecie istnieje wiele organizacji, stowarzyszeń oraz firm zajmujących się zarówno ustanawianiem, weryfikowaniem i aktualizacją przepisów z zakresu przemysłu farmaceutycznego jak i szeroko rozumianą definicją ochrony zdrowia ludzkiego. Do najczęściej wymienianych należą:

WHO – *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

WHA – *World Health Assembly* – Światowe Zgromadzenie Zdrowia

FDA – *Food and Drug Administration* – Amerykańska Federalna Komisja Leków i Żywności

DEA – *Drug Enforcement Administration* – amerykańska rządowa agencja do wdrażania legalnego obrotu leków

ECHA – *European Chemical Agency* - Europejska Agencja Chemikaliów

EFPIA – *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* – Europejska Federacja Producentów Leków i ich Stowarzyszeń

EFSA – *European Food Safety Authority* - Europejski Urząd do spraw Bezpieczeństwa Żywności

EMA – *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

IMS Health – firma specjalizująca się w dostarczaniu informacji dla przemysłu farmaceutycznego i rynku ochrony zdrowia

W Stanach Zjednoczonych kwestie dotyczące produktów farmaceutycznych w środowisku są regulowane przez Amerykańską Federalną Komisję Leków i Żywności (FDA). Instytucja ta wymaga posiadania dokumentu oceny środowiskowej, na podstawie którego można prowadzić działalność gospodarczą umożliwiając produkcję i dystrybucję produktów spożywczych i farmaceutycznych. Ocena ta jest jednak mało restrykcyjna, bowiem jest egzekwowana jedynie w przypadku, gdy stężenie substancji farmaceutycznej wynosi powyżej 1 µg/l [22].

Europejska Agencja Leków EMEA wymaga również ocen środowiskowych dla weterynaryjnych produktów leczniczych. W celu zharmonizowania prawodawstwa, Organizacja Europejska, Stany Zjednoczone wraz z Japonią opracowały wspólną koncepcję dyrektywy: Ocena Oddziaływania na Środowisko (OOŚ) dla Produktów Leczniczych Weterynaryjnych (PLW) [22].

Dyrektywa OOŚ ma za zadanie pomóc projektantom oraz ich konsultantom w przygotowaniu lepszej jakości Raportów Oddziaływania na Środowisko dla planowanej inwestycji. Taka dokumentacja ułatwia organom opiniującym weryfikację i podjęcie decyzji o możliwości wdrożenia, realizacji danej koncepcji inwestycyjnej. Wytyczne dotyczące Produktów Leczniczych Weterynaryjnych podają dokładnie w jakich szczególnych przypadkach państwo członkowskie może zawetować uznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub pozytywnej oceny ze względu na potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi, zwierząt bądź dla naturalnego środowiska.

Jak mówi dyrektywa, konsument nie może być obciążony ryzykiem podczas spożycia produktów pochodzenia zwierzęcego. W tym celu dokonuje się oceny bezpieczeństwa pozostałości wszystkich farmakologicznie czynnych substancji zawartych w weterynaryjnych substancjach leczniczych przeznaczonych dla zwierząt hodowlanych. Kryterium oceny jest oszacowanie dopuszczalnej dziennej dawki pobrania (ADI, wyrażone w jednostkach μg lub mg/kg masy ciała), która następnie pozwala ustalić maksymalne poziomy pozostałości wynikające z zastosowania weterynaryjnego produktu leczniczego MRL (mg/kg lub w mg/kg wagi w stanie surowym) [23].

Zagrożenie zdrowia zwierząt w wyniku stosowania określonego weterynaryjnego produktu leczniczego może być spowodowane niewłaściwie określoną sugerowaną dawką leku, umieszczoną na etykiecie, nie posiadającą rzetelnej opinii specjalisty bądź naukowego uzasadnienia twierdzeń o jego skuteczności. Ponadto niezapewnienie odpowiednich warunków podczas produkcji i kontroli jakości także obniżają wartość, autentyczność i bezpieczeństwo stosowanego produktu.

Sprawozdanie oceny oddziaływania na środowisko powinno zawierać informacje o produkcie, zagrożeniu dla środowiska, zachowaniu się niepożądanych substancji w środowisku i ich skutki a także skuteczne środki zaradcze strategie przeciwdziałające potencjalnym zagrożeniom. W raporcie należy uwzględnić takie kwestie jak sposób stosowania leków, formę dawkowania produktu, wydalanie substancji czynnej oraz głównych metabolitów [23].

5. Sposoby i metody usuwania substancji farmaceutycznych ze ścieków

Największymi nośnikami leków są szpitale, koncerny farmaceutyczne oraz gospodarstwa domowe. Przetworzone formy leków, w postaci metabolitów są wydalane i w większości systemami kanalizacyjnymi trafiają na oczyszczalnie ścieków, które jak wykazują różnego rodzaju badania przeprowadzane przez naukowców z całego świata, nie radzą sobie w jednakowym stopniu z usuwaniem każdego rodzaju substancji lekowej [6, 21].

Konsumowane leki nie ulegają całkowitej przemianie w organizmach ludzi i zwierząt. Stąd ich metabolity są odprowadzane do sieci kanalizacyjnych, a następnie docelowo trafiają do oczyszczalni ścieków. Zarówno formy przetworzone leków jak ich struktury pierwotne nie ulegają całkowitej redukcji w procesach biologicznych [6, 24]. Powoduje to w konsekwencji odprowadzanie do odbiorników podczyszczonych ścieków z różnymi dawkami niezidentyfikowanych leków, które nie pozostają obojętne dla środowiska wodnego. Mikroorganizmy w swoich komórkach kumulują farmaceutyki, przez co dochodzi do nieodwracalnych zmian w ich funkcjonowaniu bądź nawet do utraty życia. Leki hormonalne (m.in. estrogeny) wpływają na układ rozrodczy samców doprowadzając do ich bezpłodności bądź do skrajnie przeciwnego zjawiska – wytwarzania ikry. Obecność tych substancji wpływa także na zahamowanie rozwoju zarodków, co oznacza jednocześnie zmniejszenie populacji danego gatunku. Odbiornikami ścieków są często wody powierzchniowe służące jako źródło wody pitnej dla ludzi. Obecność w wodzie resztek niebiodegradowalnych leków powoduje ponowne ich spożycie, co może działać na organizm jak mikroszczepionka. Oznacza to, że regularne dostarczanie danego typu leków może prowadzić do odporności na daną substancję [6, 13, 25].

Biologiczne metody oczyszczania ścieków najefektywniej usuwają niektóre leki przeciwbólowe (np. ibuprofen, aspiryna, ponad >90%). Większy problem stanowią natomiast grupy antybiotyków oraz leki hormonalne, które oprócz odpornej biodegradacji powodują wiele zmian w morfologii komórek oraz funkcjonowaniu mikroorganizmów żyjących w środowisku wodnym [26, 27, 28].

Naukowcy z całego świata (gł. Chin, Ameryki Północnej, Japonii, Hiszpanii) poszukują jak najskuteczniejszych metod w walce z narastającą falą spożycia leków wykorzystując mikroorganizmy osadu czynnego. W celu bliższego poznania ich funkcjonowania eksperymenty badawcze przeprowadza się w różnych warunkach m.in. temperatury, wieku osadu czynnego, w reaktorach napowietrzanych, częściowo bądź całkowicie pozbawionych tlenu, w dzień i w nocy [29]. Innymi metodami, coraz częściej testowanymi w walce z usuwaniem substancji lekowych są również fotodegradacja oraz elektrokoagulacja. Proces fotokatalitycznego utleniania przebiega przy udziale promieniowania UV lub światła słonecznego w obecności półprzewodników. Mechanizm procesu jest wolnorodnikowy, polega na generowaniu wysoce reaktywnych, a przy tym mało selektywnych rodników hydroksylowych (HO*), należących do jednych z najsilniejszych utleniaczy. Są one zdolne do rozkładu prawie wszystkich substancji organicznych, łącznie z bakteriami. W wyniku tego procesu powstają produkty przejściowe CO₂, H₂O oraz związki nieorganiczne. Jako katalizatory najczęściej wykorzystuje się tlenki metali, np. TiO₂, ZnO, SnO₂ oraz siarczki: ZnS, CdS [30]. Najpopularniejszym i najczęściej wykorzystywanym jest związek TiO₂ P25 składający się w 70% z anatazu i w 30% z rutyli. Posiada dużą aktywność, stabilność fotochemiczną. Jest odporny na zmiany pH środowiska, co pozwala na przeprowadzenie procesu w łagodnych warunkach ciśnienia i temperatury i obojętnością biologiczną [30]. Elektrokoagulacja zaś to metoda polegająca na wprowadzeniu do analizowanego roztworu (w tym przypadku wody lub ścieków) jonów metali, z których zbudowane są elektrody (głównie żelaza i glinu). Anoda, pod wpływem prądu elektrycznego ulega roztrawianiu, natomiast na katodzie wydziela się wodór, który wspomaga proces flotacji skoagulowanych cząstek [6].

Podczas gdy do procesu elektrokoagulacji używana jest anoda żelaza, Fe²⁺ jest rozpuszczane w ściekach zgodnie z reakcją: $Fe \rightarrow Fe^{2+} + 2e^-$, na katodzie następuje uwolnienie wodoru wg reakcji: $2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2(g)$ lub wody: $2H_2O + 2e^- \rightarrow 2OH^- + H_2(g)$. nierozpuszczalny wodorotlenek żelaza (II) strącony jest przy pH > 5,5. Wodorotlenek żelaza zachowany w równowadze z Fe²⁺ powoduje podwyższenie pH do 9,5. Mogą również tworzyć się monomery w postaci Fe(OH)⁺, Fe(OH)₂ i Fe(OH)₃⁻ przy wyższych wartościach pH. W obecności tlenu rozpuszczony Fe²⁺ jest utleniany do Fe(OH)₃, zgodnie z reakcją: $4 Fe^{2+} + 10 H_2O + O_{2(g)} \rightarrow 4 Fe(OH)_3(s) + 8H^+$. W przypadku gdy elektrokoagulacja przebiega z glinem, reakcja prowadzi do powstania rozpuszczalnego Al³⁺, który jest przetwarzany do rozpuszczalnego Al(OH)₂⁺ oraz Al(OH)₂⁺ w środowisku kwaśnym, nierozpuszczalny Al(OH)₃ przy pH 6-9 oraz rozpuszczalny Al(OH)₄⁻ w warunkach alkalicznych. Związki rozpuszczalne są przetwarzane w nierozpuszczalne kłaczkowate wodorotlenku glinu (III), które absorbują jony oraz rozkładalne składniki organiczne następnie formowane w większe cząstki, koaguluja przy neutralnym pH [31].

6. Czy nasze bezpieczeństwo jest zagrożone? Podsumowanie

Ustawa Oceny Oddziaływania na Środowisko wymaga od projektantów dokumentacji określających ryzyko środowiskowe jakie niesie za sobą realizacja nowych zakładów przemysłowych (w tym farmaceutycznych). Problem szkodliwości leków został jednak dostrzeżony po raz pierwszy w 2012 r. przez Komisję Europejską, co zaowocowało umieszczeniem wybranych farmaceutyków na liście zanieczyszczeń objętych monitoringiem i kontrolą w wodach powierzchniowych znajdujących się na terenach państw członkowskich.

Niepokojący, ciągle postępujący przyrost farmaceutyków, brak skutecznych metod usuwania szerokiego spektrum leków przedostających się do ekosystemów, powinien wymusić potrzebę dalszego opracowywania regulacji prawnych, zwracających uwagę na rosnący problem konsumpcji i produkcji leków. Ponadto powinny zostać określone krytyczne stężenia substancji lekowych, pozwalające zachować bezpieczne ich wartości, które nie będą dokonywały zmian w funkcjonowaniu całego środowiska przyrodniczego.

Bibliografia

- [1] KPMG i PMR: Polski rynek farmaceutyczny. Kondycja i perspektywy rozwoju do 2011 roku w opinii największych firm farmaceutycznych, 2008
- [2] <http://www.rynekaptek.pl/polityka-lekowa/gus-rosnie-konsumpcja-lekow-w-polsce,3760.html>
- [3] <http://www.bankier.pl/wiadomosc/PMR-Polski-rynek-farmaceutyczny-wzrosnie-o-4-do-30-9-mld-zl-w-2011-r-2318646.html>
- [4] Kot-Wasik A., Dębska J., Namieśnik J.: Rozdział 34. *Przemiany, stężenia i oznaczenia pozostałości środków farmaceutycznych w środowisku*, 722 - 744, Red. Namieśnik J., Chrzanowski W., Szpinek P. Wydawca: Centrum Doskonałości Analityki i Monitoringu Środowiskowego (CEEAM), Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska, 2003
- [5] Fick J., Lindberg R.H., Tysklind M., Larsson D.G.J.: Predicted critical environmental concentrations for 500 pharmaceuticals, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2010, 516-523
- [6] Felis E., Miksch K., Sikora J.: *Występowanie i możliwości usuwania farmaceutyków w Polsce*, materiały konferencyjne, 2005
- [7] Khetan S. K., Collins T. J.: Human pharmaceuticals in the Aquatic Environment: *A Challenge to Green Chemistry*, *Chem. Rev.* 2007, 107, 2319- 2364
- [8] Zounkova R., Kovalova L., Blaha L., Dott W.: Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytotoxic antineoplastic drugs and their metabolites, *Chemosphere*, 2010, 253- 260
- [9] <http://chorobawiencowa.mp.pl/leczenie/show.html?id=62378>

- [10] Marciocha D., Raszka A., Kalka J., Surmacz-Górska J.: *Leki w środowisku. Sulfametoksazol I Trimetoprim jako jedne z najczęściej wykrywanych chemioterapeutyków w środowisku wodnym*, Wydawnictwo Komitetu Inżynierii Środowiska PAN, Lublin, 2009, pp. 145-156
- [11] Hernando M.D., Gomez M.J., Aguera A., Fernandez-Alba A.R.: LC-MS analysis of basic pharmaceuticals (beta-blokery and anti-ulcer agent) in wastewater and surface water, *Trends in Analytical Chemistry*, 2007, 26, No.6
- [12] Jiang Liying, Yang Jun, Jianmeng Chen: Isolation and characteristics of 17 β -estradiol-degrading *Bacillus* spp. strains from activated sludge, *Biodegradation*, 2010
- [13] Yu Chang-Ping, Roh Hyungkeun, Chu Kung-Hui: 17 β -Estradiol-Degrading Bacteria isolated from Activated Sludge, *Environment Science Technology*, 2007, 486-492
- [14] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m481&ms=48&ml=pl&mi=87&mx=0&ma=13681>
- [15] http://www.unifarm.pl/index.php?option=com_content&task=view&id=451&Itemid=42
- [16] <http://www.eapteki.info/przyszlosc-aptek-internetowych-perspektywy-2012/>
- [17] <http://www.zdrowie.abc.com.pl/czytaj/-/artykul/calkowity-zakaz-reklamy-aptek-po-1-stycznia-2012-r>
- [18] <http://www.nazdrowie.pl/artykul/odpady-farmaceutyczne>
- [19] http://ec.europa.eu/polska/news/120131_woda_pl.htm
- [20] Dieter Hermann H., Niemiecki Urząd Ochrony Środowiska, 2003 (prezentacja PowerPoint)
- [21] Sosnowska K., Styszko-Grochowiak K., Gołaś J.: *Leki w środowisku – źródła, przemiany, zagrożenia*, Materiały Krakowskiej Konferencji Młodych Uczonych, Kraków, 2009
- [22] Santos Lucia H.M.L.M., Araujo A.N.m Fachini A., Pena A., Delerue-Matos C., Montenegro M.C.B.S.M. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment, *Journal of Hazardous Materials*, 2010 175, 45-95
- [23] Wytyczne dotyczące definicji potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia ludzi lub zwierząt lub dla środowiska naturalnego w kontekście art. 33 ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/82/WE - 2006/C 132/08, *Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej*, 2006
- [24] Yu Chang-Ping, Chu Kung – Hui, Occurrence of pharmaceutical and personal care products along the West Prong Little Pigeon River in east Tennessee, USA, *Chemosphere*, 2009, vol. 75, issue: 10, 1281-1286, [24]
- [25] Roh Hyungkeun, Subramanya Nethra, Zhao Fuman, Yu Chang-Ping, Sandt Justin, Chu Kung-Hui, Biodegradation potential of wastewater micropollutants by ammonia-oxidizing bacteria, *Chemosphere* 1087-1089, 2009
- [26] Yi Taewoo: Sorption and biodegradation of pharmaceutical compounds in biological wastewater treatment process, 2007

- [27] Heberer T.: Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data, *Toxicology Letters*, 2002, vol.131, issues 1-2, 5-17
- [28] Kraigher Barbara, Kosjek Tina, Heath Ester, Kompare Boris, Mandic-Mulec Ines: Influence of pharmaceutical residues on the structure of activated sludge bacterial communities in wastewater treatment bioreactors, *Water Research*, 2008, 4578-4588
- [29] Kujawa-Roeleveld K., Schuman E., Grotenhuis T., Kragić D., Mels A., Zeeman G.: *Biodegradability of human pharmaceutically active compounds (PhAC) in biological systems treating source separated wastewater streams*, Wageningen, , the Netherlands, 19-21 May, 2008, *Switch* , 2008
- [30] Adamek E., Jakubczyk J., Baran W., Makowski A., Lipska I., Ziemiańska J., Sobczak A.: Fotodegradacja wybranych leków przeciwwzapalnych w środowisku wodnym, *Proceeding of ECOpole*, 2011, vol.5, 1, 147-153. (MNiSW:6)
- [31] Sires I., Brilas E. Remediation of water pollution caused by pharmaceutical residues based on electrochemical separation and degradatuin technologies: A rewiew, *Environment International*, 2012, vol.40, 212-229