

WPLYW WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNYCH NA METODY INAKTYWACJI I USUWANIA LEKÓW CYTOSTATYCZNYCH Z WÓD I ŚCIEKÓW

Joanna Popowicz, Piotr Koszelnik

Politechnika Rzeszowska

Streszczenie. W publikacji przedstawiono główne aspekty obecności wybranych grup farmaceutyków w środowisku ze szczególnym uwzględnieniem leków cytostatycznych (przeciwnowotworowych). Zwrócono uwagę na prawdopodobne zagrożenie ekologiczne, źródła, obecność jakościową i ilościową oraz behawioralność cytostatyków. Na podstawie danych literaturowych przeprowadzono analizę wpływu parametrów fizykochemicznych cytostatyków na metody ich degradacji wraz z przeglądem zalecanych technologii unieszkodliwiania i usuwania. Wysokie usunięcie stwierdza się w wyniku fotoutleniania, natomiast najwyższą efektywność umożliwiają reakcje elektrolityczne i chemiczne. Jednak uzyskanie całkowitej eliminacji oraz unieczynnienia wymuszają stosowanie metod hybrydowych.

Słowa kluczowe: farmaceutyki, cytostatyki, toksyczność, właściwości, inaktywacja, usuwanie

WSTĘP

Substancje farmaceutyczne wraz z produktami do pielęgnacji ciała (z ang. *Pharmaceuticals and Personal Care Products* – PPCPs) stanowią nowe zanieczyszczenia antropogeniczne, które piśmiennictwo anglojęzyczne wymienia wśród tzw. *emerging contaminants*, czyli wschodzących, nowopowstających zanieczyszczeń. Przepisy nie wymagają ich monitorowania lub publicznej sprawozdawczości w kontekście obecności w systemach zaopatrzenia w wodę i odprowadzania ścieków. Brak odpowiednich aktów prawnych nie oznacza jednak pozytywnych bądź neutralnych skutków dla środowiska

Adres do korespondencji – Corresponding Authors: mgr inż. Joanna Popowicz, Wydział Budownictwa Inżynierii Środowiska i Architektury, dr hab. inż. Piotr Koszelnik, Katedra Inżynierii i Chemii Środowiska, Wydział Budownictwa Inżynierii Środowiska i Architektury, Politechnika Rzeszowska, ul. Powstańców Warszawy 12, 35-959 Rzeszów, e-mail: joanpopowicz@gmail.com, pkoszel@prz.edu.pl.

[Bell i in. 2011]. Z powodu ciągłego i ekspansywnego przenikania do obiegu wody farmaceutyki mogą zmieniać jej jakość, zarówno pod względem chemicznym, jak i ekologicznym. Ponadto ulegają biotransformacji w organizmach ludzkich i zwierzęcych oraz innym przemianom w trakcie oczyszczania ścieków lub samorzutnie zachodzących procesów, uwalniając często produkty bardziej toksyczne niż związki macierzyste [Gómez i in. 2012]. Farmaceutyki cechują się wyraźnym potencjałem ekotoksykologicznym i coraz częściej stają się przedmiotem oceny ryzyka środowiskowego [Zounková 2010].

Leki to bioaktywne organiczne związki chemiczne zaprojektowane w celu indukowania konkretnych zmian w organizmach żywych [Zounková 2010]. Obejmują wiele grup syntetycznych lub naturalnych ksenobiotyków. Wśród powszechnie oznaczanych w próbkach środowiskowych wyróżnia się m.in.: przeciwbólowe/przeciwzapalne, β -blokery, antydepresanty, przeciwdrobnoustrojowe, hormonalne, cytostatyczne [Sosnowska i in. 2009, Zounková 2010]. W przypadku antybiotyków, środków przeciwrzybcyjnych i antynowotworowych zamierzone efekty mają charakter destrukcyjny w stosunku do czynnika chorobotwórczego. Niska masa cząsteczkowa warunkuje hydrofilowy charakter, który w połączeniu z podatnością na konwersję metaboliczną potęguje mobilność w roztworach wodnych. Pozostałości leków oddziałują na wszystkie elementy systemów środowiskowych, ponieważ przemieszczają się na różnych poziomach troficznych [Zounková 2010].

Pierwsze informacje w piśmiennictwie dotyczące szkodliwych konsekwencji obecności leków w środowisku pojawiły się w Ameryce Północnej, a następnie w Europie. Od 1990 roku stwierdza się wyraźną tendencję wzrostu publikacji poświęconych tej problematyce. Jednak różnorodność leków i złożoność tematyki nie pozwalają na dokładne opisanie występowania, losu i behawioralności wszystkich mikrozanieczyszczeń farmaceutycznych. Klasą leków często pomijaną w tych analizach, lecz bardzo ważną ze względu na właściwości cytotoksyczne, genotoksyczne, mutagenne, embriotoksyczne i/lub teratogenne, są leki przeciwnowotworowe (cytostatyki). Wynika to niewątpliwie z niskiej koncentracji środowiskowej (od nanogramów na litr do mikrogramów na litr: $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$ – $\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$, i poniżej $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$), gdyż dopiero unowocześnienie aparatury analitycznej pomogło częściowo zrealizować badania, które umożliwiły poznanie tych środków oraz poszukiwanie metod ich inaktywacji i usuwania [Heath i Kosjek 2011, Negreira i in. 2013].

Celem pracy jest teoretyczna analiza problemów środowiskowych, jakie mogą stwarzać związki cytostatyczne wraz ze wskazaniem możliwych metod ich usuwania z wód.

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA LEKÓW CYTOSTATYCZNYCH I SKUTKI EKOLOGICZNE

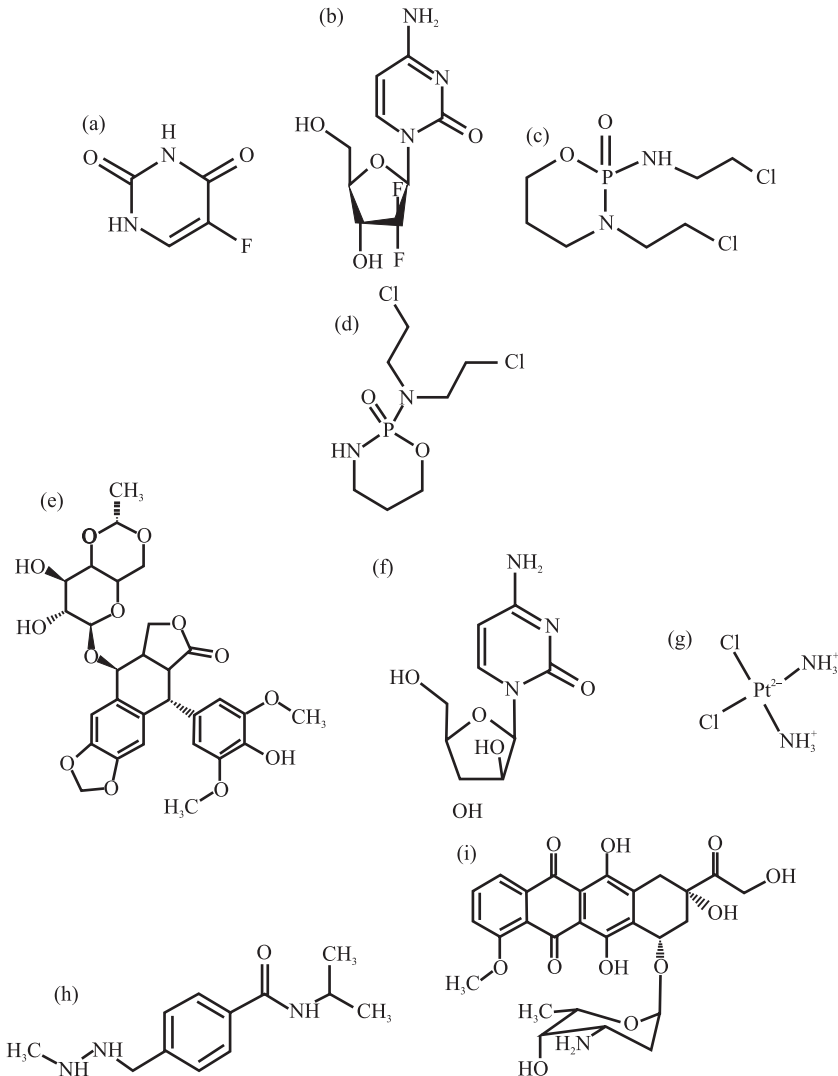
Leki cytostatyczne (inaczej przeciwnowotworowe, cytotoksyczne lub cytostatyki) stosuje się u pacjentów onkologicznych w chemioterapii w celu zwalczania raka, czyli niekontrolowanego namnażania się komórek własnych organizmu w formy patologiczne. System Klasyfikacji Anatomiczno-Terapeutycznej według struktury chemicznej

i właściwości leczniczych przyporządkowuje cytostatyki do grupy L: Leków przeciwnowotworowych i immunomodulacyjnych. Farmakoterapia, obok praktyk chirurgicznych i promieniowania, to jedna z trzech głównych metod przyjętych w leczeniu nowotworów [Kovařová 2009]. Związki te działają w sposób nieselektywny bezpośrednio na komórki nowotworowe oraz inne szybko rozwijające się, powodując zniszczenie zdrowych tkanek, a w konsekwencji efekty niepożądane. Niektóre z nich, np. cyklofosfamid, etopozyd, Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem klasyfikuje jako czynniki rakotwórcze u ludzi [Negreira i in. 2013, Usawanuwat i in. 2014]. Wśród chemioterapeutyków wyróżnia się następujące kategorie [Heath i Kosjek 2011, Xie 2012, Negreira i in. 2013]:

- klasyczne środki alkilujące (azotowe pochodne gazu musztardowego): cyklofosfamid (CP), ifosfamid (IF), chlorambucyl, melfalan;
- inne cytostatyki alkilujące-związki platyny: cisplatyna, karboplatyna;
- pozostałe substancje alkilujące (nitrozomoczniki, metylohydrazyny i tetrazyny): karmustyna, lomustyna, prokarbazyna, temozolomid;
- antymetabolity pirymidyny: 5-fluorouracyl (5-FU), cytarabina, gemcytabina;
- antymetabolity kwasu foliowego i puryn: metotreksat (MET), azatiopryna;
- substancje naturalne (alkaloidy): winblastyna, winkrystyna, paklitaksel;
- inhibitory topoizomera: etopozyd, irynotekan;
- antybiotyki cytotoksyczne (antracykliny): doksorubicyna, epirubicyna;
- leki hormonalne, m.in.: tamoksifen, flutamid, letrozol;
- inne farmaceutyki przeciwnowotworowe: bleomycyna, mitomycyna.

Najczęściej stosowanym cytostatykiem jest 5-fluorouracyl. W dalszej kolejności aplikuje się gemcytabinę, IF, CP. Na ryc. 1 przedstawiono strukturę chemiczną wybranych leków przeciwnowotworowych uszeregowaną według kolejności ilościowego podawania pacjentom [Heath i Kosjek 2011, Kosjek i Heath 2011]. Cytostatyki posiadają wiele cech predysponujących do badań w dziedzinie nauk środowiskowych. W porównaniu z innymi lekami odznaczają się niskim zużyciem w ciągu roku, ale traktowane są jako bardzo ważne w odniesieniu do potencjalnych skutków ekotoksykologicznych [Zounková 2010]. Ich czynność farmakologiczna, w zależności od typu, opiera się na ingerencji w materiale genetycznym, hamowaniu syntezy kwasów deoksyrybonukleinowych (DNA), przerwaniu replikacji lub indukowaniu apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki). Powoduje to brak możliwości określenia wartości progowej dla najniższego stężenia wywołującego dany efekt. Przypuszcza się, że praktycznie wszystkie organizmy eukariotyczne są wrażliwe na ich wpływ, włączając teratogenność, już przy niskich poziomach $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$ ($10^{-9} \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$) [Kosjek i Heath 2011]. Realne zmiany w kwasach deoksyrybonukleinowych obserwowano przede wszystkim u bakterii na biofilmach z biologicznej obróbki ścieków, drobnoustrojów w środowisku wodnym, glebie, osadach rzecznych. Nieliczne doświadczenia wykazały genotoksyczność ścieków szpitalnych również po wstępnej utylizacji. W testach laboratoryjnych uzyskano mutacje indukowane m.in. przez 5-FU (jego struktura jest podobna do głównego składnika DNA – uracylu), bleomycynę, daunorubicynę, cisplatynę, etopozyd. Potwierdzono również korelację modyfikacji genetycznych gamet z obniżeniem reprodukcji populacji [Heijnsbergen i Schmitt 2008, Zounková 2010, Tanumihardja 2013], a w badaniach z biomarkerami wykryto zmiany histopatologiczne wątroby, nerek i komórek krwi [Filipič 2013].

Destrukcyjną DNA u organizmów, które nie stanowią zamierzonego przedmiotu leczenia, wywołują poważne następstwa w ekosystemach. Ponadto cytostatyki podawane w hormonalnej chemioterapii mogą zakłócać funkcjonowanie układu endokrynologicznego i rozrodczego. Inhibicję rozmnażania jednego z gatunków słodkowodnych wrotek (*B. calyciflorus*) odnotowano przy dawce $1 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ flutamidu [Xie 2012]. Natomiast w trzech jeziorach w południowo-wschodniej części stanu Massachusetts odkryto u ryb



Ryc. 1. Wzory strukturalne cytostatyków: (a) 5-FU, (b) gemcytabiny, (c) IF, (d) CP, (e) etopozydu, (f) cytarabiny, (g) cisplatyny, (h) prokarbazyny, (i) dokсорubicyny [Heath i Kosjek 2011]

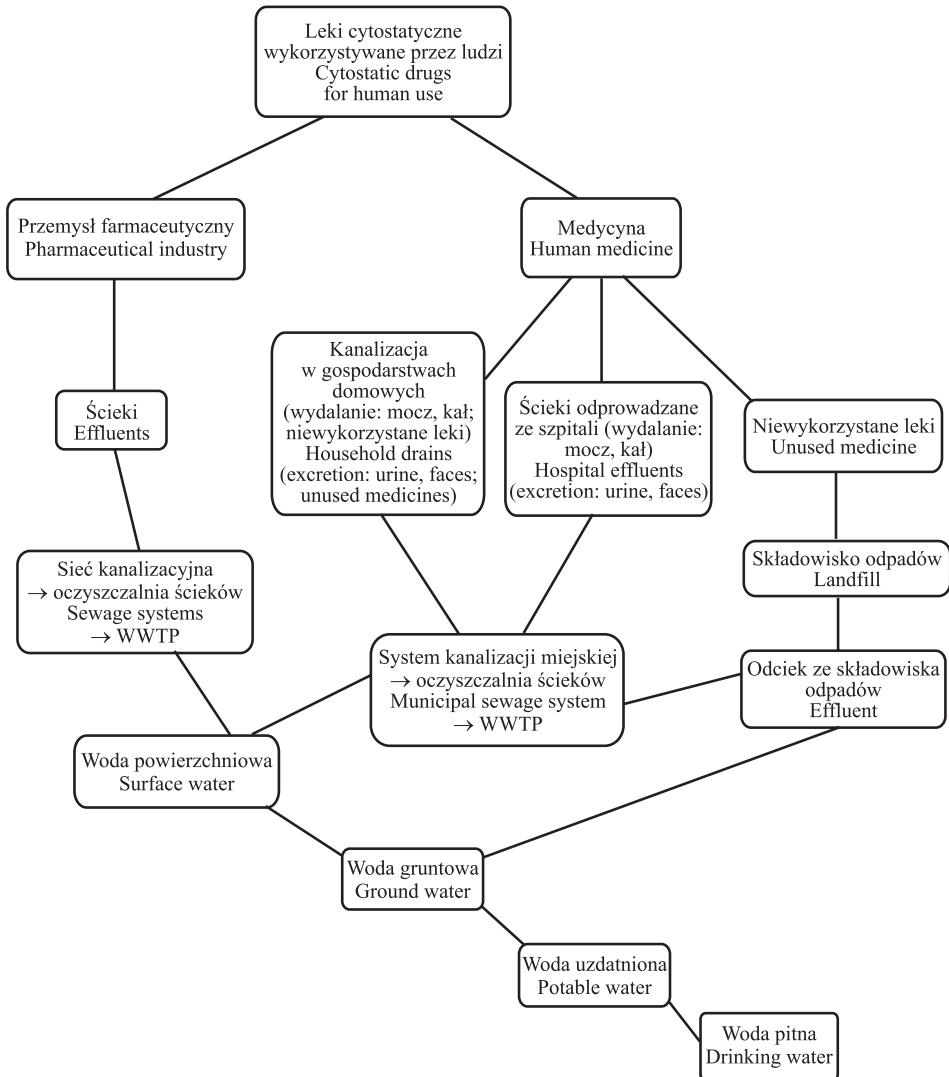
Fig. 1. The structural formulas of cytostatics: (a) 5-FU, (b) gemcitabine, (c) IF, (d) CP, (e) etoposide, (f) cytarabine, (g) cisplatin, (h) procarbazine (i) doxorubicin [Heath and Kosjek 2011]

wzmożoną zachorowalność na nowotwory. Problem dotyczy sumików karłowatych, a tendencję tłumaczy się działaniem cyklofosfamidu, ponieważ w zbiornikach zaznacza się ciągle narażenie na genotoksyczne mikrozanieczyszczenia [Mullowney i O'Keefe 2012]. Jednak dokładna ocena ryzyka ekologicznego wymaga prowadzenia długoterminowych badań na toksyczność przewleklą [Heijnsbergen i Schmitt 2008].

ŹRÓDŁA, WYSTĘPOWANIE I MIGRACJA CYTOSTATYKÓW W ŚRODOWISKU

Zachorowalność na choroby nowotworowe stale wzrasta, a wraz z nią rośnie zastosowanie chemioterapeutyków, które jednocześnie intensywniej uwalniają się do środowiska. Przykładowo od 2004 do 2008 roku jednokrotny wzrost zużycia kapecytabiny wywołał zwiększenie przewidywanego stężenia środowiskowego w zakresie 1,8 do 3,5 ng · l⁻¹ [Xie 2012]. W Europie w trakcie hospitalizacji i leczenia ambulatoryjnego łącznie stosuje się 50 różnych substancji aktywnych antynowotworowo [Kosjek i Heath 2011]. Całkowita ilość mikrozanieczyszczeń cytostatycznych pochodzi ze ścieków komunalnych i szpitalnych (źródła pośrednie) na skutek ich wydalania w formie macierzystej i zmetabolizowanej bądź nieprawidłowego postępowania z pozostałościami, a także obejmuje straty w trakcie produkcji, stosowania przemysłowego oraz unieszkodliwiania (źródła pośrednie) [Draft Screening Assessment 2014]. Istotny aspekt to ich biotransformacja w organizmach chorych, która decyduje o aktywności cytostatyków, trafiających do otoczenia. Między innymi potwierdzono czynność farmakologiczną produktu przemian cyklofosfamidu [Zounková 2010]. W ściekach ze szpitali wykryto doksorubicynol i 2',2'-difluoro-deoxyurydynę, będące metabolitami odpowiednio doksorubicyny oraz gemcytabiny (tab. 1) [Kosjek i Heath 2011]. Związki te odznaczają się większą rozpuszczalnością i równocześnie intensywniejszą mobilnością w roztworach wodnych [Zounková 2010]. Na ryc. 2 zilustrowano drogi przedostawania się leków przeciwnowotworowych ze źródeł pośrednich i bezpośrednich do różnych komponentów środowiskowych.

Farmaceutyki najbardziej odporne na konwencjonalne oczyszczanie transportowane są do poszczególnych systemów. Cytostatyki identyfikuje się najczęściej w ściekach szpitalnych, ale ich obecność zarejestrowano również w wodach odpadowych dopływających do oczyszczalni, ściekach oczyszczonych, osadach ściekowych, a także w wodzie powierzchniowej i pitnej. Zmierzone dawki w ściekach zakładów opieki zdrowotnej zmieniają się w zależności od ilości pacjentów, ich wieku, cech fizjologicznych oraz zużycia wody, czy sposobu aplikacji leku. Dla środków tych określa się spodziewaną emisję do środowiska na podstawie rocznej konsumpcji preparatu i wody oraz założonego wydalania. W tab.1 zawarto wybiórcze stężenia cytostatyków w różnych matrycach środowiskowych wraz z dostępną oszacowaną emisją (dla jednego szpitala), przyjmując 25% eliminacji przez mocz [Kovařová 2009, Kosjek i Heath 2011].



Ryc. 2. Źródła i obieg chemioterapeutyków w środowisku [Heath i Kosjek 2011]

Fig. 2. Sources and circulation of chemotherapeutic agents in the environment [Heath and Kosjek 2011]

Tabela 1. Stężenia środowiskowe i oszacowana emisja wybranych cytostatyków [na podstawie: Kovaľová 2009, Kosjek i Heath 2011, Xie 2012, Draft Screening Assessment 2014]
 Table 1. Environmental concentrations and estimated emission of selected cytostatics [based on: Kovaľová 2009, Kosjek and Heath 2011, Xie 2012, Draft Screening Assessment 2014]

Chemioterapeutyk Chemotherapy drug	Matryca Matrix	Stężenie Concentration	Emisja Emission $\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$
CP	Ścieki szpitalne Hospital sewage	$19 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$ – $4,5 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$	2,52
	Ścieki surowe Raw sewage	< 6 – $143 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	
	Ścieki oczyszczone Treated sewage	6 – $17 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	
	Osad ściekowy Sewage sludge	$< 20 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$	
	Wody powierzchniowe Surface water	$2,2$ – $10,1 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	
IF	Ścieki szpitalne Hospital sewage	< 6 – $1914 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	6,22
	Ścieki surowe Raw sewage	< 6 – $29 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	
	Ścieki oczyszczone Treated sewage	< 6 – $43 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	
	Osad ściekowy Sewage sludge	$< 20 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$	
	Wody powierzchniowe Surface water	$\sim 0,08$ – $0,14 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	
Gemcytabina Gemcitabine	Ścieki szpitalne Hospital sewage	$< 0,9$ – $38 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	1,60
2',2'- difluorodeoxyurydyna 2',2'- difluorodeoxyuridine	Ścieki szpitalne Hospital sewage	< 9 – $840 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	–
5-FU	Ścieki szpitalne Hospital sewage	$0,9 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$ – $122 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$	3,79
	Ścieki surowe Raw sewage	$< 15 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	
Winkrystyna Vincristine	Ścieki szpitalne Hospital sewage	$< 20 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	–
Etopozyd Etoposide	Ścieki szpitalne Hospital sewage	6 – $380 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	1,26
	Ścieki surowe Raw sewage	$15 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	
	Ścieki oczyszczone Treated sewage	$3,4 \text{ ng} \cdot \text{l}^{-1}$	

Tabela 1. cd.
Table 1. cont.

Chemioterapeutyk Chemotherapy drug	Matryca Matrix	Stężenie Concentration	Emisja Emission $\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$
Dokсорubicyna Doxorubicin		< 0,26–1,36 $\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$	–
Dokсорubicynol	Ścieki szpitalne Hospital sewage	< 10 $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$	–
Cisplatyna Cisplatin		38–176 $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$	0,42
Metotreksat Methotrexate		1 $\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$	9,29
	Woda rzeczna River water	< 6,2 $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$	
	Ścieki surowe Raw sewage	11–19 $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$	
Bleomycyna Bleomycin	Woda rzeczna River water	< 5–17 $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$	–
	Woda pitna Potable water	5–13 $\text{ng} \cdot \text{l}^{-1}$	

WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE I BEHAWIORALNOŚĆ ŚRODOWISKOWA

Czynniki, które decydują ostatecznie o losie i dystrybucji do poszczególnych elementów środowiska, można w pewnym stopniu przewidzieć na podstawie ich budowy chemicznej (ryc. 1) oraz właściwości fizykochemicznych, w tym stałej dysocjacji (pK_a), wskaźnika biokoncentracji (BCF), współczynnika podziału n-oktanol/woda (K_{OW}), współczynnika podziału węgla organicznego (K_{OC}), szybkości uwalniania rodników hydroksylowych OH^* w warunkach atmosferycznych, rozpuszczalności, wskaźnika Henry'ego (K_H) i ciśnienia pary [Bergmann i Hembrock-Heger 2007, Kosjek i Heath 2011].

Dysocjacja

K_a to stała równowagi, opisująca dysocjację związku przy danym pH. Przy średnim pH środowiska równym 7, zgodnie z wartościami podanymi w tab. 2, jedynie chlorambucyl, melfalan i metotreksat prawdopodobnie zdysocjują, wpływając ostatecznie na przeznaczenie ekologiczne przez zwiększenie mobilności wodnej. MET o pK_a równym 4,70 rozpadnie się do grup karboksylowych i aminowych, a etopozyd ($pK_a = 9,80$) pozostanie w formie niezmienionej. Jednak pH wód naturalnych zmienia się i przyjmuje też inne wielkości w przedziale 5–9, kształtując proces dysocjacji i migrację ksenobiotyków [Kosjek i Heath 2011].

Tabela 2. Właściwości fizykochemiczne cytostatyków [na podstawie: Kosjek i Heath 2011, Xie 2012]

Table 2. Physical and chemical properties of cytostatics [based on: Kosjek and Heath 2011, Xie 2012]

Cytostatyk Cytostatics	pK_a	BCF	K_{OW}	K_{OC}	OH^*	Rozpuszczalność Solubility, $mg \cdot l^{-1}$	K_{IP} , $atm \cdot m^3 \cdot mol^{-1}$	Ciśnienie pary Vapor pressure, $mm Hg$
Karmustyna Carmustine	–	–	1,53	–	0,363	4000	$4,76 \cdot 10^{-11}$	$3,69 \cdot 10^{-5}$
Chlorambucyl Chlorambucil	5,75	–	1,70	–	19,0	$1,24 \cdot 10^4$	$2,71 \cdot 10^{-10}$	$9,30 \cdot 10^{-7}$
CP	–	3	0,63	52	7,03	$4,00 \cdot 10^4$	$1,40 \cdot 10^{-11}$	$4,45 \cdot 10^{-5}$
Melfalan Melphalan	–	–	–0,52	–	22,5	45,70	$4,20 \cdot 10^{-13}$	$3,00 \cdot 10^{-10}$
IF	–	3	0,86	70	4,28	3780	$1,36 \cdot 10^{-11}$	$2,98 \cdot 10^{-5}$
Cytarabina Cytarabine	4,22	–	–2,46; –2,09	–	12,3	$20,0 \cdot 10^4$	$1,57 \cdot 10^{-19}$	–
Gemcytabina Gemcitabine	3,6	–	–1,22	–	–	$5,14 \cdot 10^4$	$1,70 \cdot 10^{-17}$	–
5-FU	8,0 13	3,6	–1,0 –0,34	8	0,583	$1,11 \cdot 10^4$	$1,66 \cdot 10^{-10}$	$2,68 \cdot 10^{-6}$
CAP	8,8	1,3	–	4,5	–	$2,60 \cdot 10^4$	–	–
MET	4,70	3,2	–1,85	1	31,7	$0,26 \cdot 10^4$	$1,54 \cdot 10^{-31}$	$2,09 \cdot 10^{-19}$
Winblastyna Vinblastine	5,4 7,4	140	3,70	2400	64,4	0,0446	$1,03 \cdot 10^{-27}$	$1,43 \cdot 10^{-27}$
Winkrystyna Vincristine	5	–	2,82	–	67,3	–	–	–
Etopozyd Etoposide	9,8	3	0,60	51	30,5	58,7	$1,75 \cdot 10^{-30}$	$5,35 \cdot 10^{-23}$
Doksorubicyna Doxorubicin	–	–	1,27	–	14,5	92,80	$2,23 \cdot 10^{-23}$	$8,99 \cdot 10^{-25}$
Epirubicyna Epirubicin	–	–	1,85	–	14,5	93	$2,20 \cdot 10^{-23}$	$2,50 \cdot 10^{-23}$
Daunorubicyna Daunorubicin	–	–	1,83	–	14,20	39,20	$1,43 \cdot 10^{-25}$	$3,46 \cdot 10^{-22}$
Cisplatyna Cisplatin	–	–	–2,19	–	–	–	–	–

Sorpcja

Sorpcja to podstawowy proces, który determinuje cykl farmaceutyków w środowisku wodnym. Mechanizm sorpcji oraz jej wielkość wynikają ze struktury chemicznej substancji. W celu wyznaczenia sorpcji oraz zdolności powinowactwa danego związku do materii organicznej należy posługiwać się dwoma wskaźnikami: K_{OW} i K_{OC} , pochodzącymi odpowiednio od składowych współczynników: rozdziału n-oktanol/woda (D_{OW}) oraz podziału substancja stała/woda (K_d). Wartość sorpcji wiąże się z zawartością węgla organicznego w matrycy docelowej, więc wysoki K_{OC} oznacza silną tendencję przenikania (np. do gleby) i świadczy o ryzyku wymywania do wód gruntowych [Bergmann i Hembrock-Heger 2007, Kosjek i Heath 2011]. D_{OW} potwierdza wzajemną korelację między konwersją organiczną a lipidowo-tłuszczową, czyli powinowactwo do cząstek stałych (typu gleba, osady, szlam ściekowy, biomasa) i rozpowszechniania wśród komponentów środowiskowych. Przyjmuje się, że wartości $D_{OW} < 1$ wskazują na brak bioakumulacji lub absorbowania się na materii organicznej. Z kolei $D_{OW} > 3$ potwierdzają duży potencjał odkładania w tkankach organizmów żywych bądź sorbowania. Zakładając, że $\log D_{OW}$ jest w przybliżeniu równy $\log K_{OW}$ (dla związków niezdisocjowanych) wnioskuje się, że większość cytostatyków (szczególnie antymetabolicznych i alkilujących) (tab. 1) cechują silne własności polarne z wartościami $-\log K_{OW} < 1$, które sugerują rozprowadzanie w fazie wodnej. Występuje małe prawdopodobieństwo wyeliminowania polarnych cytostatyków poprzez sorpcję szlaczem, więc jeżeli nie ulegną biodegradacji, w formie niezmienionej przedostaną się przez oczyszczalnię ścieków do odbiorników (zbiorników przyjmujących). CP, IF, 5-FU oraz kapecytarabina (CAP) przechodzą do szlamu w nieznacznym stopniu [Heath i Kosjek 2011].

Pomimo adsorbowania niepolarnych zanieczyszczeń do stałych cząstek ścieków na zasadzie oddziaływań hydrofobowych, nie należy pomijać interakcji jonowych, szczególnie w kationach organicznych (m.in. amin aromatycznych w łańcuchach MET, melfalanu, chlorambucylu), ponieważ silnie wiążą się z próchnicą oraz materią organiczną w wysoce reaktywne aromatyczne grupy aminowe. Zależność ta przyczynia się do słabszej penetracji niż wynikałoby to z właściwości fizykochemicznych [Kosjek i Heath 2011].

W przeciwieństwie do większości chemioterapeutyków, które są względnie intensywnie mobilne w glebie w związku z niskimi wskaźnikami $\log K_{OW}$ i $\log K_{OC}$, winblastyna wyróżnia się najwyższymi wartościami $\log K_{OW}$ (3,70) oraz $\log K_{OC} = 2400$. Oczekuje się więc jej słabej skłonności do migracji. Poza tym przypadkiem alkaloidy barwinka, antracykliny i ich analogowy mitoksantron zachowują się inaczej niż pozostałe cytostatyki. Łatwo adsorbują się na molekułach szkła, stali, tworzyw sztucznych, a także szlamu i osadu. Przypuszcza się, że oczyszczanie biologiczne oraz emisja do wód powierzchniowych nie usunie ich. Eliminacja powinna nastąpić wraz z osadem ściekowym. Badania z osadem czynnym udowadniają, że 5-fluorouracyl ulega degradacji z udziałem drobnoustrojów, a antracykliny jedynie adsorpcji, więc nie następuje ich rozkład, lecz tylko przemieszczenie do innej fazy [Kosjek i Heath 2011].

Rozkład biologiczny

Biodegradacja polega na przekształceniu substancji do nowych związków w wyniku reakcji biochemicznych, czynności metabolicznych i/lub enzymatycznych mikroorganizmów, np. bakterii, które transformują konfiguracje chemiczne, przedo-

stające się do środowiska [Heath i Kosjek 2011]. Dostępne badania jednoznacznie wskazują, że cytostatyki cechują się niską biodegradowalnością i wysoką stabilnością, które prowadzą do długotrwałego utrzymywania się w środowisku. Nieznaczny rozkład uzyskano doświadczalnie za pomocą testów: Zahn-WELLENSA i zamkniętej butelki. W eksperymencie z alkaloidami barwinka w ciągu 28 dni ubyło jedynie 30% związku. Natomiast podczas biodegradacji metotreksatu wykazano powstawanie toksycznego i trwałego produktu 7-OH-metotreksatu. Cisplatyna, cyklofosfamid oraz ifosfamid nie ulegają rozkładowi, a cytarabina i gemcytabina tylko częściowo, zagrażając środowisku przez uwolnienie szkodliwych substancji [Zouneková 2010]. Obserwacje CP dowodzą, że nie rozpada się podczas symulowanego oczyszczania ścieków, modyfikowanych prób Zahn-Wellensa i EMPA, a także w rzeczywistych warunkach w konwencjonalnych systemach [Kosjek i Heath 2011]. W literaturze pojawiają się sprzeczne wyniki odnośnie degradacji 5-FU. Testy zamkniętej butelki i Zahn-Wellensa potwierdzają oporność na proces [Heath i Kosjek 2011]. Inne źródła podają zakres biodegradowalności w różnych wielkościach [Zouneková 2010]. Oporność antymetabolitu prawdopodobnie wynika z braku w jego cząsteczce łatwo biodegradowalnych reszt cukrowych, dlatego cytarabina, która stanowi połączenie pirymidyny z arabinozą (monosacharyd), może wykazywać większą wrażliwość na działanie drobnoustrojów. Również usunięcie kapecytabiny (CAP), proleku fluorouracylu, kształtuje się efektywniej ze względu na występowanie fragmentu sacharydowego. Natomiast dla gemcytabiny nie należy spodziewać się wyraźnych efektów, ponieważ posiada fluorowaną grupę cukrową (ryc. 1), wymagającą znacznego potencjału utleniania do rozerwania struktury [Kosjek i Heath 2011].

Stopień podatności na biologiczne metody należy zatem rozpatrywać także w kontekście budowy związku. Niektóre z cech strukturalnych etopozylu (ryc. 1), czyli duża liczba pierścieni i rozgałęzień, potwierdzają jego długi okres półtrwania w wodzie (> 182 dni), mimo innych elementów, wskazujących na mniejszą oporność (estry, cykliczne formy benzenowe z podstawionymi łatwo biodegradowalnymi związkami o $K_{OW} < 2,18$, atomy C, O, N i H) [Draft Screening Assessment 2014]. Rezultaty eksperymentów uwydatniają również ważny wniosek dotyczący związku między stereochemią ksenobiotyku a biodegradacją leków cytostatycznych, która może być katalizowana przez enzymy stereospecyficzne. Substancja o aktywności antynowotworowej β -D- glikozylizofosforamid musztardowy o ścisłym powinowactwie do oxazofosforanów (soli) CP i IF jest biodegradowalna [Kosjek i Heath 2011].

Stabilność fotolityczna

Fotoliza to proces, który polega na rozszczepieniu lub rozkładzie związku chemicznego przy udziale energii światła bądź fotonów [Heath i Kosjek 2011]. Cząstki zdolne do pochłaniania promieniowania (wyrażanego w nanometrach) o spektrum od 200 do 800 nm cechuje obecność wiązania podwójnego sigma-pi (funkcjonalność pi-elektronowa) i heteroatomów, które nie wiążą par elektronowych. Grupy pochłaniające światło nazywa się chromoforami, są to np.: C = C, C = O, N = O oraz C-X (gdzie X = I, Br). Atom tlenu, który nie wiąże elektronów w alkoholach i estrach, uniemożliwia absorpcję powyżej 160 nm. Metotreksat, winblastyna i etopozyl (tab. 3) mogą pochłaniać dostateczną porcję promieniowania, zmieniając istotnie budowę molekularną [Kosjek

i Heath 2011]. Związki te uczestniczą w fotolizie bezpośredniej lub pośredniej. W trakcie pierwszej dochodzi do ich rozkładu w wyniku niewymuszonej dyfuzji fotonów światła, a w fotolizie pośredniej wskutek pobudzenia cząstek docelowych za pomocą mediatorów (fotokatalizatorów) [Khetan i Collins 2007]. Jedną z właściwości fizykochemicznych substancji organicznych jest potencjał wspomnianej fotolizy pośredniej, wyrażany atmosferyczną szybkością wytwarzania rodników OH^* . Parametr ten opisuje szybkość reakcji molekuł z rodnikową grupą hydroksylową OH^* . Zgodnie z danymi zawartymi w tab. 2, wartości stałych atmosferycznych dla winblastyny oraz winkrystyny wynoszą odpowiednio $64,40 \cdot 10^{-11} \text{ cm}^3 / \text{cząsteczkę} \cdot \text{s}$ i $67,30 \cdot 10^{-11} \text{ cm}^3 / \text{cząsteczkę} \cdot \text{s}$, stałe te są w przybliżeniu około 200 razy wyższe niż dla karmustyny ($0,363 \cdot 10^{-11} \text{ cm}^3 / \text{cząsteczkę} \cdot \text{s}$). Winblastyna i winkrystyna oraz pozostałe cytostatyki o wysokim potencjale będą bardziej czułe na procesy utleniania, niż leki o małej szybkości generowania rodników [Kosjek i Heath 2011].

Według danych literaturowych, MET pochłania promieniowanie ultrafioletowe (UV) przy długościach fali większych niż 290 nm, więc wykazuje podatność na fotolityczny rozpad. Brak jednak informacji o szybkości tego procesu. Z kolei flurouracyl nie zaabsorbuj tego spektrum świetlnego i nie ulegnie bezpośredniemu działaniu światła słonecznego. Jego rozkład nastąpi w reakcji utleniania ozonem dzięki uwrażliwieniu na wpływ promieniowania (fotosensybilizacja) za pośrednictwem katalizatorów (fotoliza pośrednia) [Heath i Kosjek 2011].

Oxazofosforany nie posiadają chromoforów, dlatego obserwuje się minimalną absorpcję światła słonecznego w troposferze i nie stwierdza się zainicjowania degradacji CP oraz IF. Cyklofosamid w temperaturze 30°C hydrolizuje z odszczepieniem atomów chloru. Świadczy to o powolnym, ale też niezauważalnym rozkładzie w ciemności, czyli np. w wodach jeziora. Większą skuteczność uzyskano przez napromieniowanie próbek wody jeziornej, w których wzbudzone formy OH^* i w efekcie czego doszło do pośredniej fotochemicznej degradacji. Rodnikami są tu główne fotoutleniacze pochodnych soli oxazofosforanowych (CP i IF). Mimo to nie decydują one o zachowaniu w wodach powierzchniowych, ponieważ muszą zostać wygenerowane [Kosjek i Heath 2011].

Rozpuszczalność

Dane zawarte w tab. 2 dotyczące rozpuszczalności osiągają znacznie wyższe wartości niż rzeczywiste stężenia cytostatyków w próbkach środowiskowych (tab. 1), więc parametr ten nie limituje ich obecności w matrycach wodnych [Bergmann i Hembrock-Heger 2007, Heath i Kosjek 2011].

Lotność

Niskie współczynniki Henry'ego (K_H) i ciśnienia pary (tab. 2) uniemożliwiają wyeliminowanie pozostałości leków przeciwnowotworowych w trakcie procesów, opierających się na zjawisku parowania [Heath i Kosjek 2011].

Analiza powyższych właściwości fizykochemicznych związków leczniczych pozwala stwierdzić, na jakie procesy nie są podatne poszczególne ksenobiotyki (tab. 3) [Kosjek i Heath 2011].

Tabela 3. Trwałość chemioterapeutyków („+” – podatność, „-” – oporność) [Kosjek i Heath 2011, Draft Screening Assessment 2014]

Table 3. Persistence of chemotherapeutic agents (“+” – susceptibility, “-” – resistance) [Kosjek i Heath 2011, Draft Screening Assessment 2014]

Cytostatyk Cytostatics	Biodegradowalność Biodegradability	Sorpcja do osadu Sorption to sludge	Fotoliza bezpośrednia Direct photolysis	Fotoliza pośrednia przez OH* Indirect photolysis
CP	-	-	-	+
IF	-	-	-	+
Cytarabina Cytarabine	+	brak danych no data	brak danych no data	brak danych no data
Gemcytabina Gemcitabine	+	brak danych no data	brak danych no data	brak danych no data
5-FU	+	-	-	+
CAP	+	-	brak danych no data	brak danych no data
MET	+	brak danych no data	+	brak danych no data
Winblastyna Vinblastine	-	+	+	+
Winkrystyna Vincristine	-	+	brak danych no data	brak danych no data
Etopozyd Etoposide	-	-	+	+
Doksorubicyna Doxorubicin	-	+	brak danych no data	brak danych no data
Epirubicyna Epirubicin	-	+	brak danych no data	brak danych no data
Daunorubicyna Daunorubicin	-	+	brak danych no data	brak danych no data
Mitoksantron Mitoxantrone	brak danych no data	+	brak danych no data	brak danych no data
Cisplatyna Cisplatin	-	brak danych no data	brak danych no data	brak danych no data

Inaktywacja i usuwanie

Wśród danych zestawionych w tab. 2 dominują substancje trwałe o dużej mobilności w środowisku wodnym, które wraz ze ściekami oczyszczonymi dotrą do wód powierzchniowych [Kosjek i Heath 2011]. Parametry fizyczne i chemiczne determinują stabilność farmaceutyków w środowisku oraz zachowanie w trakcie samorzut-

nie zachodzących procesów degradacji (tab. 3). Odpowiednia interpretacja własności umożliwia zatem wykluczenie określonych mechanizmów i opracowanie skutecznych w eliminacji mikroskładników. Poszczególne czynniki (np. stała równowagi dysocjacji) wpływają też na optymalizację warunków procesów, ponieważ podwyższenie pH może doprowadzić do wydajniejszej reakcji. Wody odpadowe z cytostatykami niosą ładunek mutagenności i genotoksyczności, więc istotną kwestią staje się również ich dezaktywacja, czyli pozabawienie lub zmniejszenie aktywnego działania substancji czynnej [Xie 2012].

Utrzymywanie się wielu leków cytotoksycznych w formie czynnej w zawiesinie drobnoustrojów potwierdza ich wysoką aktywność w wodzie rzecznej. Istnieje więc niewielkie prawdopodobieństwo znacznego usunięcia cytostatyków w miejskich oczyszczalniach ścieków. Komplikacje to: hydrofilowy charakter, niska sorpcja do szlamu, obecność w cząsteczkach atomów halogenowych, utrudniających biodegradację, toksyczność wobec mikroorganizmów. Odkrycie wysokiej oporności na biochemiczny rozkład, wynikającej głównie z budowy chemicznej, ułatwia realizację nowych sposobów zmniejszania szkodliwego wpływu leków (już w fazie produkcji) w wyniku drobnych zmian strukturalnych określonego substratu do innego o podobnym efekcie terapeutycznym (np. modyfikacja CP i IF do β -D-glukozylizofosforamidu) [Kosjek i Heath 2011].

Przy cytostatykach nie sprawdzą się przede wszystkim jednostkowe procesy fizyczne, np. parowanie [Kosjek i Heath 2011], a równoczesna minimalna bądź niekorzystna biodegradowalność wymusza poszukiwanie alternatywnych metod usuwania, m.in.: fotokatalityczny rozkład, degradacja chemiczna, sorpcja na cząstkach stałych, powstających w trakcie obróbki osadów [Tanumihardja 2013]. Wykaz proponowanych technologii usuwania i unieczynnienia leków przeciwnowotworowych zawarto w tab. 4.

Stabilność fotolityczna bezpośrednia i pośrednia oraz szybkość generowania rodników hydroksylovych pozwalają na traktowanie zaawansowanych procesów utleniających (ang. *Advanced Oxidation Processes* – AOP's) jako efektywniejszego wariantu w eliminacji cytostatyków, szczególnie na etapie unieszkodliwiania ścieków szpitalnych [Kosjek i Heath 2011]. Technologie te opierają się na utleniającym i mineralizującym potencjale form OH^* , które uwalniają się w obecności promieniowania UV lub utleniaczy: nadtlenku wodoru (H_2O_2), ozonu, tlenku tytanu (IV), powstających w wyniku reakcji Fentona ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$), a także innych skojarzonych technik: $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$, $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}/\text{UV}$ [Esplugas i in. 2007]. Bezpośredniemu i pośredniemu rozkładowi pod wpływem promieniowania ulegają cytostatyki o dużych szybkościach uwalniania OH^* , czyli metotreksat oraz etopozyd (tab. 2). Z kolei dawki CP i IF zmniejszają się wyłącznie w trakcie fotochemicznych reakcji katalizowanych rodnikami. 5-FU i cytarabina zostają zdegradowane przez fotolizę również w obecności OH^* , których uwalnianie jest przyspieszane odpowiednimi reagentami do wymaganej szybkości. Dla 5-FU skuteczny okazuje się ozon, a dla cytarabiny (w przeciwieństwie do widma UV i gamma) $-\text{H}_2\text{O}_2$ oraz $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Alkaloidy barwinka wykazują podatność na fotolizę w środowisku naturalnym (tab. 2 i 3), którą wspomaga się wydajniejszym mechanizmem AOP's. Do jednoczesnego usunięcia leku i mutagenności doprowadza także proces Fentona, degradujący azatioprynę w 99% [Xie 2012].

Tabela 4. Przegląd zalecanych metod inaktywacji i usuwania chemioterapeutyków [na podstawie: Xie 2012, Tanumihardja 2013]

Table 4. Overview of the recommended methods of inactivation and removal of chemotherapeutic agents [based on: Xie 2012, Tanumihardja 2013]

Grupa chemioterapeutyczna A group of chemotherapeutic	Substancje cytostatyczne Cytostatic substances	Metoda usuwania/dezaktywacji Method of removal/inactivation
Środki alkilujące (pochodne iperytu gazowego) Classical alkylating agents (Nitrogen mustards)	CP, IF	degradacja chemiczna: stop Ni-Al w KOH, NaOCl, odwrócona osmoza chemical degradation: stoplight Ni-Al in KOH, NaOCl, reverse osmosis membrane
	Chlorambucil Chlorambucil	degradacja chemiczna: stop Ni-Al w KOH, chemical degradation: stoplight Ni-Al in KOH
	Melfalan Melphalan	degradacja chemiczna: stop Ni-Al w KOH, NaOCl chemical degradation: stoplight Ni-Al in KOH, NaOCl
Alkilujące związki platyny Alkylating agents platinum compounds	Cisplatyna Cisplatin Karboplatyna Carboplatin	dietyldikarbaminian sodu, elektroliza, bioreaktor membranowy, fizyczne technologie membranowe sodium diethyldithiocarbamate, electrolysis, membrane bioreactor, membrane filtration, physical membrane techniques
Pozostałe związki alkilujące Other alkylating agents	Karmustyna Carmustine Lomustyna Lomustine	HBr w kwasie octowym HBr in acetic acid
	Prokarbazyna Procarbazine Dakarbazyna Dacarbazine	Ni-Al w KOH Ni-Al in KOH
	Temozolomid Temozolomide	NaOH, H ₂ O ₂
Antymetabolity (pirymidyny) Antimetabolites (pyrimidines)	Cytarabina Cytarabine	radioliza oksydacyjna (H ₂ O ₂ ; K ₂ S ₂ O ₈) oxidative radiolysis (H ₂ O ₂ ; K ₂ S ₂ O ₈)
Antymetabolity (kwasu foliowego i puryn) Antimetabolites (Folate acid and purines)	MET	KMnO ₄ , NaOCl, O ₃ , elektroliza KMnO ₄ , NaOCl, O ₃ , electrolysis
	Azatiopryna Azathioprine	NaOCl, reakcja Fentona NaOCl, Fenton's reaction

Tabela 4. cd.
Table 4. cont.

Grupa chemioterapeutyczna A group of chemotherapeutic	Substancje cytostatyczne Cytostatic substances	Metoda usuwania/dezaktywacji Method of removal/inactivation
Inhibitory topoizomeraz Topoisomerase inhibitors	Etopozyd Etoposide	KMnO ₄ , NaOCl
	Irynotekan Irinotecan	elektroliza electrolysis
Substancje naturalne (alkaloidy barwinka i taksany) Natural products (Vinca alkaloids and taxanes)	Winblastyna Vinblastine Winkrystyna Vincristine Paklitaksel Paclitaxel	elektroliza, fotoliza bezpośrednia i pośrednia electrolysis, direct and indirect photolysis
Antybiotyki cytotoksyczne Cytotoxic antibiotics	Dokсорubicyna Doxorubicin	5,25% NaOCl, bioreaktor membranowy, elektroliza 5,25% NaOCl, membrane bioreactor, electrolysis
	Epirubicyna Epirubicin	5,25% NaOCl, bioreaktor membranowy
	Daunorubicyna Daunorubicin	5,25% NaOCl, membrane bioreactor
Inne Other	Mytomycyna Mitomycin	elektroliza, KMnO ₄ , NaOCl electrolysis, KMnO ₄ , NaOCl

Wysoki stopień usunięcia chemioterapeutyków alkilujących uzyskano, traktując je roztworami HCl lub NaOCl w obróbce wstępnej, a następnie stopem Ni-Al w KOH. Chemiczna degradacja (KMnO₄ i/lub 5,25% NaOCl) przynosi również pozytywne rezultaty w stosunku do MET, etopozylu, CP, IF, melfalanu, antracyklin, mitomycyny, azatiopryny [Xie 2012]. Działanie NaOCl (źródło wolnego chloru) powoduje stosunkowo szybki rozkład cytostatyków, ale nie poznano dokładnego przebiegu reakcji oraz charakteru półproduktów i produktów halogenowania. Proces ten w schemacie technologicznym uzdatniania wody mógłby usuwać farmaceutyki, jednak problemem wydają się uboczne związki dezynfekcji (i potencjalna toksyczność), ponieważ chlor zamiast utleniać substraty doprowadza do ich chlorowania [Tanumihardja 2013]. Uniwersalność degradacji chemicznej wynika prawdopodobnie z oksydacji mikrozanieczyszczeń katalizatorami hydroksylowymi, które mineralizują większość substancji organicznych [Esplugas i in. 2007, Xie 2012].

Niezależnie od wielu właściwości ksenobiotyków, zmiany w ich budowie chemicznej, prowadzące do rozkładu, indukuje się przy zastosowaniu elektrolizy, która dodatkowo dezaktywuje czynność leków przeciwnowotworowych. W trakcie 4-godzinnej

elektrolizy, na dwóch platynowych elektrodach przy napięciu prądu 100 mA, otrzymano zupełną eliminację integralności strukturalnej i cytotoksyczności alkaloidów barwinka oraz paklitakselu. Przy tym samym napięciu, ale po upływie 6 godzin usunięto całkowicie, wraz z działaniem mutagennym i cytostatycznym, mitomycynę oraz epirubicynę, przy której zniwelowano też efekt antybakteryjny. Najmniej czasu (2 godziny) zajęła degradacja i unieczynnienie w 99% metotreksatu [Xie 2012].

Powszechnie stosowanym procesem oczyszczania wody jest adsorpcja na węglu aktywnym, sprawdzająca się w stosunku do niepolarnych składników. Przewiduje się, że polarne cytostatyki o niskich współczynnikach K_{OW} (tab. 2) słabo zaadsorbują się z fazy wodnej. Adaptując technologię do ścieków surowych, uzyskano 50% eliminacji 5-FU i cytarabiny, a niepolarnych mikrozanieczyszczeń (17 α – etynylloestradiolu i bisfenolu A) w 100%. Jednak przy adsorpcji należy ponadto uwzględnić dokładny rodzaj adsorbentu, adsorbentu, adsorbentu, parametry chemiczne i oddziaływania [Koval'ová 2009]. Z kolei sorpcja alkaloidów barwinka, antracyklin i mitoksantronu na pływających elementach ścieków powoduje jedynie przejście do matrycy stałej, czyli osadów, które trzeba zutylizować, zapobiegając tym samym konwersji ksenobiotyków w środowisku [Heath i Kosjek 2011]. Antymetabolit azatiopryna adsorbuje się do szlamu ściekowego oraz osadów, migrując w ten sposób w niezmienionej postaci do innej matrycy (z fazy ciekłej do stałej) [Xie 2012].

Pomimo dominującej niskiej biodegradowalności i niepolarności cytostatyków, większą wydajność osiąga się w bioreaktorach membranowych (ang. *Membrane Bioreactors* – MBR), w których łączy się biologiczne oczyszczanie ścieków (typowy reaktor mieszalnikowy) drobnoustrojami bardziej odpornymi, i niskiego wzrostu z selektywnym rozdziałem membranowym (np. nanofiltrację – NF lub odwróconą osmozę – RO) [Delgado i in. 2011]. Kombinacje MBR – RO i MBR – NF usunęły cyklofosfamid odpowiednio w 90% i 60% [Wang i in. 2009]. Jednak zaobserwowano negatywne zjawisko retencji toksyczności w wyniku zatrzymania w cząsteczkach materii humusowej [Delgado i in. 2011] oraz zmiany w biomacie osadu czynnego, szczególnie intensyfikację endogenego oddychania [Delgado i in. 2010]. Technologie te w przypadku cisplatyny i karboplatyny spowodowały eliminację substancji czynnej w zakresie 51–63%, genotoksyczności 62–77% [Xie 2012]. Oczyszczanie ścieków za pomocą MBR może zapewnić odpowiedni proces obniżenia stężenia chemioterapeutyków, ale do całkowitej eliminacji toksyczności konieczny jest trzeci stopień [Delgado i in. 2011].

PODSUMOWANIE

Leki przeciwnowotworowe tworzą oddzielną grupę PPCPs, których nie należy ignorować ze względu na aktywność cytotoksyczną, genotoksyczną, mutagenną oraz teratogenną. Literatura potwierdza ich szkodliwy wpływ na florę i faunę wodną, a wysoka trwałość oraz polarność decydują o niskiej wydajności usuwania w miejskich oczyszczalniach ścieków i przenikaniu do hydrosfery [Zounková 2010, Tanumihardja 2013]. Najwyższe stężenia identyfikuje się w wodach odpadowych ze szpitali, ale cytostatyki występują także w komunalnych ściekach surowych, oczyszczonych, wodach powierzchniowych oraz w źródłach wody pitnej [Heath i Kosjek 2011]. Tendencja ta wymusza poszukiwanie

i wdrażanie technologii skutecznie eliminujących chemioterapeutyki, które cechują się zróżnicowanymi właściwościami fizykochemicznymi [Xie 2012]. Parametry decydują o zachowaniu farmaceutyków w środowisku oraz informują o prawdopodobnej podatności na określone mechanizmy unieczynnienia i rozkładu. Przykładowo brak inicjacji bezpośredniej fotolizy świadczy o konieczności generowania rodników wysokoefektywnymi procesami utleniania, a dzięki przekształcaniu konfiguracji chemicznej uzyskuje się produkty mniej odporne na biodegradację [Heath i Kosjek 2011]. Najbardziej uniwersalnymi technologiami są degradacja katalizowana reagentami oraz rozkład elektrolityczny [Xie 2012]. Jednak niska biodegradowalność i wysoka oporność skłaniają do opracowywania metod hybrydowych, ponieważ całkowita eliminacja stężenia związku docelowego i toksycznego działania wymagają bardziej zaawansowanych technik [Delgado i in. 2011].

PIŚMIENNICTWO

- Bell, K.Y., Wells, M.J.M., Traexler, K.A., Pellegrin, M.-L., Morse, A., Bandy, J. (2011). Emerging Pollutants. *Water Environm. Res.*, 83(10), 1906.
- Bergmann, A., Hembrock-Heger, A. (2007). Eintrag von Arzneimitteln und deren Verhalten und Verbleib in der Umwelt, LANUV NRW Recklinghausen.
- Delgado, L.F., Faucet-Marquis, V., Pfohl-Leszkwicz, A., Dorandeu, C., Marion, B., Schetrite, S., Albasi, C. (2011). Cytotoxicity micropollutant removal in a crossflow membrane bioreactor. *Bioresource Technol.*, 102(6), 4395-4396, 4400.
- Delgado, L.F., Faucet-Marquis, V., Schetrite, S., Pfohl-Leszkwicz, A., Paranthoen, S., Albasi, C. (2010). Effect of cytostatic drugs on the sludge and on the mixed liquor characteristics of a cross-flow membrane bioreactor: Consequence on the process. *J. Membrane Sci.*, 347(1–2), 165,172.
- Draft Screening Assessment (2014). Etoposide. *Environment Canada Health Canada*, 13,16, 22.
- Esplugas, S., Bila, M.D., Krause, L.G.T., Dezotti, M. (2007). Ozonation and advanced oxidation technologies to remove endocrine disrupting chemicals (EDCs) and pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in water effluents. *J. Hazardous Mater.*, 149(3), 635–636.
- Filipič, M. (2013). Fate and effects of cytostatic pharmaceuticals in the environment and identification of biomarkers for an improved risk assessment on environmental exposure. Summary of the presentation at Science-Policy Event on Pharmaceuticals in the Environment. *Mat. Konf. Bruksela 21 XI 2013*. NIB Bruksela, 1.
- Gómez, M.J., Herrera, S., Solé, D., García-Calvo, E., Fernández-Alba, A.R. (2012). Spatio-temporal evaluation of organic contaminants and their transformation products along a river basin affected by urban, agricultural and industrial pollution. *Sci. Total Environment*, 420(3), 134–135.
- Heath, E., Kosjek, T. (2011). The presentation of cytostatic pharmaceuticals in the environment: occurrence, fate and determination. HYPERLINK "<http://projects.eionet.europa.eu>" [www.projects.eionet.europa.eu](http://projects.eionet.europa.eu) (07.09.2014).
- Heijnsbergen, E., Schmitt, H. (2008). Risks of Cytostatics in the Aquatic Environment-A Dutch Case Study. *The Dutch J. Water Manag. H₂O*, 18, 1, 3.
- Khetan, K.S., Collins, T.J. (2007). Human Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Challenge to Green Chemistry. *Chemical Rev.*, 107(6), 2350.
- Kosjek, T., Heath, E. (2011). Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment. *Trends in Analyt. Chemistry*, 30(7), 1065-1067, 1072, 1077–1078.

- Kovařová, L. (2009). Cytostatics in the aquatic environment: analysis, occurrence, and possibilities for removal. *Aqua Base*, 12, 61, 70–71.
- Mullowney, J., O'Keefe, T.L. (2012). Presentation to Interstate Water Pollution Control Commission. *Mat. Konf. Newport 15 VIII 2012, Pharma-Cycle, Inc. Newport*, 9.
- Negreira, N., Alda, M.L., Barceló, D. (2013). On-Line Solid Phase Extraction-Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of 17 cytostatics and metabolites in waste, surface and ground water samples. *J. Chromatogr.*, 1280(1), 65.
- Sosnowska, K., Styczko-Grochowiak, K., Gołaś, J. (2009). Leki w środowisku – źródła, przemiany, zagrożenia. *Mat. Konf. IV Krakowska Konferencja Młodych Uczonych. Kraków 17–19 września*, 396, 398.
- Tanumihardja, J. (2013). Examination of the degradation of the antineoplastic drug 5-Fluorouracil by chlorine at varying treatment conditions. A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science in Engineering, University of Washington, 1–2, 51–52.
- Usawanuwat, J., Boontanon, N., Boontanon, S.K. (2014). Analysis of three anticancer drugs (5-fluorouracil, cyclophosphamide and hydroxyurea) in water samples by HPLC-MS/Ms. *Int'l J. Advances in Agricultural & Environmental Engineering*, 1(1), 72.
- Wang, L., Albasi, C., Faucet-Marquis, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Dorandeu, C., Marion, B., Causserand, C. (2009). Cyclophosphamide removal from water by nanofiltration and reverse osmosis membrane. *Water Research*, 43(17), 4116.
- Xie, H. (2012). Occurrence, Ecotoxicology, and Treatment of Anticancer Agents as Water Contaminants. *Environm. Analyt. Toxicol.*, 2(S:2), 1–8.
- Zounková, R. (2010). Effects and Risks of Pharmaceuticals in the Environment. Dissertation Thesis in Environmental Chemistry, Masaryk University, 7, 21–22,30, 35–37.

THE INFLUENCE OF THE PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES ON THE METHODS OF INACTIVATION AND REMOVAL OF CYTOSTATIC DRUGS FROM WATER AND WASTEWATER

Abstract. The paper presents the main aspects of the presence of pharmaceuticals in the environment with particular attention to cytostatic drugs (anticancer drugs). The attention has been drawn to the likely ecological threat, source and presence of qualitative and quantitative, and the behavior of cytostatics as well. An attempt was made to assess the ways of their degradation depending on the physicochemical parameters with an overview of the recommended treatment and disposal technologies. High removal states as a result of photooxidation, while the highest efficiency enable electrolytic and chemical reactions. However, to obtaining complete elimination and inactivation enforce the use of hybrid methods.

Key words: pharmaceuticals, cytostatics, toxicity, properties, inactivation, removal

Zaakceptowano do druku – Accepted for print: 8.09.2015

Do cytowań – For citation: Popowicz, J., Koszelnik, P. (2015). Wpływ właściwości fizykochemicznych na metody inaktywacji i usuwania leków cytostatycznych z wód i ścieków. *Acta Sci. Pol., Formatio Circumiectus*, 14(3), 107–125.