

ECOTOSSICOLOGIA

Un elemento di valutazione spesso trascurato: l'impatto ambientale dei farmaci

Paolo Tucci

Dipartimento di Scienze Biomediche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Foggia

I farmaci assunti dai pazienti vengono eliminati attraverso urine e feci e convogliati nel sistema fognario. Qui subiscono un trattamento, ma diversi studi hanno rilevato che questo può essere insufficiente. L'analisi d'acque di fogna trattate, ha evidenziato, in Germania, fino a 6,3 mg/l di carbamazepina (farmaco antiepilettico), fino a 15 mg/l di iopamidolo e fino a 11 mg/l di iopromide (due farmaci diagnostici). Un altro gruppo di ricerca ha studiato l'acido clofibrico (utilizzato nelle dislipidemie) e alcuni dei suoi principali metaboliti; si sono ritrovati livelli nell'ordine dei mg/l in acque di scolo negli USA. Una concentrazione di 0,01 mg/l di acido clofibrico è stata ritrovata in Gran Bretagna (River Lee), concentrazioni fino a 0,27 mg/l sono state ritrovate nell'acqua da bere in Germania (acquedotto di Berlino). Uno studio è stato condotto in Brasile (Rio de Janeiro) su acque di fogna (trattate e non) e su acque naturali: il Brasile è uno dei più grossi consumatori di farmaci (la maggior parte dei quali non soggetti a prescrizione medica) insieme a USA, Francia e Germania. I metodi analitici utilizzati avevano dei limiti di detenzione di 50-250 ng/l per l'acqua di fogna, 10-25 ng/l per le acque di superficie e 1-25 ng/l per le acque da bere. In acqua di fogna trattate sono stati ritrovati farmaci in concentrazioni comprese tra 0,1 e 1 mg/l; le conseguenze sono rappresentate dall'inquinamento delle acque dei fiumi con concentrazioni di farmaci fino a 0,5 mg/l (come per il diclofenac, un antiinfiammatorio non steroideo). Questi risultati evidenziano una situazione di potenziale pericolo legato al ritrovamento di farmaci e metaboliti nelle acque potabili nonostante i servizi di depurazione e trattamento delle acque. Nel 2008, sono stati utilizzati solo negli USA, 23 milioni di chili di antibiotici e il 70% è stato utilizzato per la produzione alimentare. Ovviamente agli antibiotici vanno

aggiunti gli altri tipi di farmaci. Ci si può chiedere quale possa essere l'impatto ambientale dei farmaci utilizzati in veterinaria che in alcuni casi possono essere escreti direttamente nel terreno senza subire un passaggio in sistemi di depurazione o che vengono riversati come tali direttamente nell'acqua come nel caso dell'acquacoltura.

I farmaci in veterinaria sono utilizzati per motivi terapeutici, per migliorare alcune caratteristiche dell'animale (come accade per quelli da reddito), come profilassi, ma anche a scopo auxinico.

In zootecnia, la somministrazione avviene normalmente attraverso alimenti medicati, che contengono un'alta quantità di farmaco e sono utilizzati per brevi periodi, o integrati che contengono una bassa concentrazione di farmaco e sono utilizzati per periodi di tempo più lunghi. Dal punto di vista ambientale si possono individuare due problematiche: la quantità di farmaco che non viene assunta dall'animale e che viene dispersa nell'ambiente con l'alimento, il farmaco che penetra nell'animale e viene disperso, come tale o come metabolita, attraverso le deiezioni.

In acquacoltura si è calcolato che fino all'80% del mangime miscelato nell'acqua non è assunto dai pesci e viene direttamente disperso nell'ambiente e per meglio comprenderne le conseguenze si può prendere ad esempio ciò che sta accadendo nelle isole Chiloè (Cile). Lo specchio di mare utilizzato per la salmonicoltura è fortemente inquinato da prodotti di varie origine tra cui antibiotici, pesticidi, fungicidi; questo inquinamento ha decimato le risorse naturali, mettendo in crisi diversi settori ittici, compresi gli stessi allevatori di salmone. Le conseguenze ultime sono: distruzione ambientale, impoverimento delle risorse ittiche e gli stessi salmoni muoiono per effetto di patogeni divenuti resistenti

alle diverse sostanze utilizzate per eliminarli. Il processo di bonifica si presenta lungo, complesso, costoso e forse impossibile per cui si cercano nuove acque colonizzabili, probabilmente per perseverare nell'errore.

Quando i farmaci vengono somministrati tramite l'acqua da bere una parte viene inevitabilmente dispersa nell'ambiente: quali sono le conseguenze ?

Per capirlo occorre considerare alcuni fattori: il veicolo di somministrazione e i relativi contenitori, le trasformazioni che il farmaco subisce all'interno dell'organismo animale, le condizioni di illuminazione, temperatura, pH dell'ambiente considerato. Se il veicolo di somministrazione è l'acqua bisogna tener conto che:

- l'acqua può contenere cloro (sempre presente nella rete idrica) che inattiva ad esempio i fluorochinoni;
- il contenitore può interagire con il farmaco; la clortetraciclina ad esempio s'inattiva a contatto con pareti metalliche;
- il calcio e il magnesio presenti nell'acqua possono ad esempio formare chelati con le tetracicline e questo riduce l'assorbimento gastrointestinale di entrambi e incrementa la

quantità di tetracicline immodificate escrete con le feci.

Quando il farmaco penetra nell'organismo animale, subisce diversi destini. Viene metabolizzato (o meglio biotrasformato) in metaboliti solitamente meno lipofili della molecola originale. L'obiettivo di tale fase è quello di rendere la molecola meno lipofila. Una molecola meno lipofila ha meno probabilità di distribuirsi all'interno dell'organismo perché fatica a sciogliersi nelle membrane biologiche e viene eliminata più facilmente. Occorre sempre considerare che la metabolizzazione non significa necessariamente inattivazione, ma i metaboliti potranno essere molecole più attive del farmaco originale, inattive, tossiche.

Verranno quindi eliminati dall'animale, attraverso le urine e le feci, il farmaco originale e i suoi metaboliti. Questi ultimi costituiranno un nuovo problema: infatti ora nell'ambiente, oltre ai residui del farmaco somministrato, ci saranno queste molecole dotate di una loro attività.

Per valutare l'impatto ambientale di tutte queste molecole (farmaci e metaboliti) occorre studiare "la resistenza alla degradazione" e "il tempo di permanenza del farmaco".





Mentre la resistenza alla degradazione indica il tempo necessario affinché una sostanza si degradi, la persistenza indica il tempo che la sostanza trascorre in un certo ambiente prima di essere eliminata (non importa come viene eliminata e dove va a finire) e anche per i farmaci veterinari, i due parametri sono ugualmente importanti. Infatti una forte resistenza alla degradazione indica che la sostanza rimarrà come tale nel compartimento ambientale per molto tempo; una lunga persistenza del farmaco indica che quel farmaco potrà agire per molto tempo in un determinato ambiente. Un antibiotico persistente impedirà la crescita di certi microorganismi per un lungo tempo e quindi inibirà anche la loro eventuale attività di biodegradazione.

La biodegradazione può essere metabolica, aerobica o anaerobica e quindi si possono avere diversi scenari. Una biodegradazione aerobica determina l'aggiunta di gruppi ossidrilici, una biodegradazione anaerobica determina una serie di reazioni riduttive. La resistenza alla degradazione può dipendere da fattori intrinseci alla molecola. Alcune strutture chimiche sono più resistenti alla degradazione (struttura aromatica, struttura aromatica con alogeni, doppi legame NN, gruppi alchilici polialogenati, atomi N-eteroatomici in strutture aromatiche, carboni quaternari) di altre (catene alifatiche, presenza di gruppi polari, gruppi amidici, gruppi esteri, legami insaturi alifatici). Inoltre devono considerarsi i fattori estrinseci fisici (calore, umidità), chimici (pH), biologici (microflora, biodisponibilità). Le solfoniluree ad esempio si degradano rapidamente a pH acido. L'antibiotico ceftiofur si biodegrada in condizioni aerobiche nel suolo con un tempo di emivita di 22,2 giorni a pH 5, di 49 giorni a pH 7, di 41,1 giorni a pH 9. La sua idrolisi in acqua ha tempi di semivita di 100,3 giorni a pH 5, 8 giorni a pH 7, 4,2 giorni a pH 9. In certi casi è importante anche la fotodegradazione, sebbene questa reazione avvenga soprattutto per sostanze disperse nell'aria. Le tetracicline vengono fotodegradate in 4-epitetraciclina, anidrotetraciclina e in 4-epianidrotetraciclina. La clortetraciclina e l'olaquinox (derivato chinossalinico come il carbadox e il ciadox, utilizzato in suinicoltura) presentano un comportamento simile.

Il farmaco in alcuni casi subisce una parziale degradazione con mantenimento dell'attività biologica e in altri casi rimane inalterato. Si può verificare anche la riconversione del metabolita inattivo nel composto di partenza. I metaboliti del cloramfenicolo coniugati con l'acido glucuronico e la sulfadimidina N-4-acetilata, in campioni di letame liquido vengono convertiti nei composti di partenza cloramfenicolo e sulfadimidina.

Occorre anche considerare che sostanze come gli ormoni steroidei, presentano una struttura poco degradabile e dall'enorme potenza per cui agiscono a concentrazioni molto basse. In letame di origine avicolo sono state trovate concentrazioni di 1 mM/g di questi ormoni (in particolare testosterone). Il farmaco e i suoi metaboliti infine, possono reagire con le molecole (ad esempio di inquinanti) presenti nell'ambiente dando origine a nuovi composti attivi.

I risultati analitici, ottenuti fino ad ora, potrebbero essere sottostimati perché spesso sono limitati alla molecola originale del farmaco e non considerano i metaboliti e i prodotti di degradazione. Se, ad esempio, somministro un farmaco X a un animale e cerco la molecola X nelle deiezioni ne troverei una quantità scarsissima. Potrei quindi erroneamente concludere che non esiste un problema ambientale legato a quella molecola; se, però, vado a ricercare anche i metaboliti di X la situazione cambia e ne troverò livelli non trascurabili nell'ambiente. La domanda successiva a cui devo rispondere è: i metaboliti possono rappresentare un problema per l'ambiente? Possono interagire con molecole presenti nell'ambiente per dare origine a nuove molecole? La risoluzione di questi problemi, dal punto di vista chimico-analitico, è al momento difficile perché complicata, lunga e costosa. Un aiuto può venire dai test ecotossicologici che seguendo le eventuali trasformazioni di alcune "sentinelle ambientali" (vermi, piante, animali, alghe), possono dare un'idea del rischio tossicologico. Il vantaggio di questi test è quello di non richiedere la definizione delle molecole implicate. Proprio su questi test è basata la linea guida (EU Note for Guidance EM/CVMP/055/96-Final) formulata a livello europeo. Questa guida lascia comunque aperti diversi interrogativi sulla capacità di raggiungere risultati attendibili. Un gruppo di studio ha simulato la dispersione di alcuni farmaci utilizzati negli allevamenti in Olanda, in condizioni normalmente presenti nella zootecnia olandese. In particolare ha previsto tre scenari: escrezioni da parte di bovini al pascolo (dopo trattamento con ivermectina), concimazione di terreno arabile e a prato, dispersione nell'acqua. Ha poi confrontato i risultati con le stime che era possibile prevedere applicando la Linea Guida Europea. Si è visto che c'è un fattore di differenza compreso tra 2 e 40.

Da quanto esposto e da quanto risulta dalla Linea Guida Europea, si evince che il problema dei farmaci veterinari nell'ambiente si può sostanzialmente dividere in due parti: una rappresentata dai farmaci utilizzati nell'acquacoltura che vengono riversati direttamente nell'acqua (ovviamente tale pratica permette il rilascio di notevoli quantità di farmaco nell'ambiente ed anche se queste acque sono sottoposte a sistemi di depurazione, come è stato osservato, questo spesso è insufficiente), l'altra è rappresentata dai farmaci somministrati all'animale di terra; gli studi effettuati si riferiscono soprattutto alle molecole immodificate e a qualche metabolita principale, che nella realtà rappresentano solo una piccola frazione delle molecole presenti nelle deiezioni. Nel futuro occorrerà raccogliere notizie su tutti i metaboliti e questo richiede metodi d'analisi complessi e sofisticati. Inoltre serviranno molti studi di tossicità cronica. Per capire quanto il problema potrà essere sviluppato nel futuro, si consideri che la UE (anche se in netto ritardo rispetto agli USA) ha lanciato, alcuni anni fa, il progetto ERAVMIS (*Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicines in Slurry*) che ha lo scopo specifico di approfondire lo studio dell'impatto ambientale dei farmaci veterinari.