

VISOKA ŠOLA ZA VARSTVO OKOLJA

DIPLOMSKO DELO

**UPORABA FARMACEVTSKIH IZDELKOV IN
POTENCIALNA OBREMENITEV ČISTILNE NAPRAVE V
SPODNJI SAVINJSKI DOLINI**

DAVID HOLOBAR

VELENJE, 2015

VISOKA ŠOLA ZA VARSTVO OKOLJA

DIPLOMSKO DELO

**UPORABA FARMACEVTSKIH IZDELKOV IN
POTENCIALNA OBREMENITEV ČISTILNE NAPRAVE V
SPODNJI SAVINJSKI DOLINI**

DAVID HOLOBAR
Varstvo okolja in ekotehnologije

Mentor:izr. prof. dr. Bojan Sedmak
Somentorica: Mojca Bernik, univ. dipl. biolog

VELENJE, 2015

Priloga 2: Sklep o diplomskem delu



Številka: 726-46/2012-2

Datum in kraj: 21. 3. 2013, Velenje

Na podlagi Diplomskega reda

izdajam

SKLEP O DIPLOMSKEM DELU

Študent-ka VŠVO

David Holobar

lahko izdela diplomsko delo pri predmetu: Ekotoksikologija

Mentor-ica: izr. prof. dr. Bojan Sedmak

Somentor-ica: Mojca Bernik

Naslov diplomskega dela v slovenskem jeziku: Uporaba farmacevtskih izdelkov in potencialna obremenitev čistilne naprave v Spodnji Savinjskih dolini

Naslov diplomskega dela v angleškem jeziku: Use of pharmaceutical drugs and potential burdening of water treatment plant in Spodnja Savinjska dolina

Diplomsko delo je potrebno izdelati skladno z Navodili za izdelavo diplomskega dela.

Pravni pouk: Zoper ta sklep je možna pritožba na Senat v roku 3 delovnih dni.



Dekanica
doc. dr. Natalija Špeh



Izjava o avtorstvu

Podpisani/a David Holobar, z vpisno številko 34090018,

študent/ka (dodiplomskega) podiplomskega (obkrožite) študijskega programa Varstvo okolja in ekotehnologije,

sem avtor/ica diplomskega dela z naslovom

Uporaba farmacevtskih izdelkov in potencialna obremenitev čistilne naprave v Spodnji Savinjski dolini,

ki sem ga izdelal/a pod mentorstvom izr. prof. dr. Bojana Sedmaka in

somentorstvom Mojce Bernik.

S svojim podpisom zagotavljam, da:

- je predloženo delo moje avtorsko delo, torej rezultat mojega lastnega raziskovalnega dela;
- da oddano delo ni bilo predloženo za pridobitev drugih strokovnih nazivov v Sloveniji ali tujini;
- da so dela in mnenja drugih avtorjev, ki jih uporabljam v predloženem delu, navedena oz. citirana v skladu z navodili VŠVO;
- da so vsa dela in mnenja drugih avtorjev navedena v seznamu virov, ki je sestavni element predloženega dela in je zapisan v skladu z navodili VŠVO;
- se zavedam, da je plagiatstvo kaznivo dejanje;
- se zavedam posledic, ki jih dokazano plagiatstvo lahko predstavlja za predloženo delo in moj status na VŠVO;
- je diplomsko delo jezikovno korektno in da je delo lektoriral/a Tatjana Caf;
- da dovoljujem objavo diplomskega dela v elektronski obliki na spletni strani VŠVO;
- da sta tiskana in elektronska verzija oddanega dela identični.

V Velenju, dne 29. 7. 2015


podpis avtorja/ice

IZVLEČEK

Široka uporaba farmacevtskih izdelkov v svetu, ki presega 100.000 ton letno, ima za posledico prehajanje aktivnih učinkovin v okolje, in sicer površinske in podtalne vode, prst, tla in organizme. Njihova koncentracija v okolju je sicer relativno nizka, vendar je kljub nizki koncentraciji zaradi njihove biološke aktivnosti možen toksičen vpliv na okolje.

V naši študiji smo ugotovili, da nekatere aktivne učinkovine predstavljajo potencialno tveganje za okolje.

Ključne besede: farmacevtski izdelek, aktivna učinkovina, toksičnost, ekotoksičnost, dopustna koncentracija snovi, predvidena koncentracija snovi v okolju, ocena tveganja, ekosistem, koncentracija.

ABSTRACT

Broad use of pharmaceuticals that is currently estimated to surpass 100 000 tons per year, inevitably results in pharmaceuticals entering the environment, namely soil, groundwater, surface water and organisms.

The concentration of pharmaceuticals in the environment is relatively low, however it may exert toxic effects on biota. In our study the potential concentrations of pharmaceuticals using model calculations were estimated. The results showed, the theoretical concentrations of pharmaceuticals entering the environment pose low risk to the environment.

Key words: Pharmaceuticals, Active Pharmaceutical Ingredient, toxicity, ecotoxicity, Predicted non effective concentration, Predicted environmental concentration, Risk Assessment, Ecosystem, Concentration.

KAZALO VSEBINE

1. UVOD	7
1.1. Farmacevtski izdelek	7
1.2. Aktivna farmacevtska učinkovina	7
1.3. Viri emisij učinkovin v okolje	8
1.3.1. Razvoj	8
1.3.2. Proizvodnja.....	9
1.3.3. Transport in skladiščenje	9
1.3.4. Bolniki.....	9
1.3.5. Ravnanje z odpadki	10
1.4. Predvidena koncentracija v okolju (PEC)	11
1.5. Dopustna koncentracija v okolju (PNEC)	12
1.6. Ocena tveganja za vodno okolje	13
1.7. Tveganje in usoda učinkovin v vodnem okolju	14
1.8. Možni vplivi na človeka	15
1.9. Biorazgradnja	16
1.10. Zmesi učinkovin v okolju	16
1.11. Pomembnost izdelave ocena tveganja	18
1.12. Izbrani vodotok za testiranje: reka Savinja	18
1.13. Čistilna naprava in obdelava odpadnih voda	19
2. HIPOTEZE.....	20
3. METODE DELO	21
4. ZAKONODAJA	24
4.1. Dobra proizvodna praksa (GMP)	24
4.2. Uredba ES o registraciji, evaluaciji, avtorizaciji in omejevanju kemikalij (REACH)	24
4.3. Direktiva o industrijskih emisijah (IED)	24
4.4. Spremljanje in nadzor na področju kmetijstva in kmetovanja v okviru direktive o blatu iz čistilnih naprav	25
4.5. Vodna direktiva.....	25
4.6. Odstranjevanje farmacevtskih preparatov v skladu z Uredbo o odpadkih	26
4.7. Zakonodaja s področja živil.....	26
4.8. Zakonodaja s področja varovanja tal	26
5. REZULTATI.....	27

6.	DISKUSIJA	50
6.1.	Monitoring aktivnih učinkovin v okolju	51
6.2.	Razvijanje in usklajevanje izvajanja shem za zbiranje odpadnih zdravil.....	51
6.3.	Učinkovitejše ločevanje odpadkov in ravnanje z odpadnimi zdravili	51
6.4.	Ozaveščanje laične in strokovne javnosti.....	52
6.5.	Izmenjavanje znanja	54
6.6.	Vzpostavitev omrežja.....	54
6.7.	Vključevanje ekonomskih inštrumentov	55
6.8.	Nadaljnje raziskave.....	55
6.9.	Razvoj koncepta zelene farmacije in prilagajanje embalaže	56
7.	ZAKLJUČEK IN SKLEPI.....	57
8.	POVZETEK	58
9.	LITERATURA	59

KAZALO SHEM

Shema 1: Vstopne poti farmacevtskih učinkovin v okolje.	8
Shema 2: Viri in poti emisij aktivnih učinkovin v okolje.	11
Shema 3: Poti izpostavljenosti človeka aktivnim učinkovinam iz okolja.	15
Shema 4: Potek izdelave ocene tveganja za okolje.	22
Shema 5: Zeleni pristopi v življenjskih ciklih aktivne učinkovine.	56

KAZALO TABEL

Tabela 1: Kriteriji za zanesljivost vrednosti PNEC (ECHA, 2008).....	21
Tabela 2: Podatki o učinkovitosti čiščenja čistilne naprave Kasaze.....	23
Tabela 3: Izračun količnika ocene tveganja (PEC/PNEC).	28

1. UVOD

Obsežna uporaba kemikalij v industriji, storitveni dejavnosti, kmetijstvu in gospodinjstvu ima večji ali manjši vpliv na okolje. Poleg kemikalij smo razvili tudi številna zdravila, ki so prišla pod drobnogled stroke in kasneje ozaveščene javnosti glede učinkov na okolje relativno pozno.

Farmacevtske učinkovine v vodnem okolju ogrožajo ravnovesje v vodnih ekosistemih predvsem zaradi treh glavnih lastnosti:

- a) biološke aktivnosti;
- b) mobilnosti, ki je posledica dobre topnosti. Velika topnost je značilna predvsem za metabolite učinkovin, ki jih uporabniki (živali in ljudje) izločajo z urinom;
- c) številne niso enostavno biološko razgradljive.

Problematika učinkovin v vodi je v Sloveniji relativno malo raziskana. Redno se opravljajo meritve kemijsko-fizikalnega stanja, biološkega stanja in onesnaženja s posebnimi onesnaževali v pitni, površinski in podzemnih vodah. Prisotnost učinkovin v vodi se na državnem nivoju ne spremlja. Evropska zdravstvena agencija (v nadaljevanju EMA – European Medicines Agency) je v smernicah ponudila koncept ugotavljanja, ali so koncentracije učinkovin v vodnih telesih presežene. Ta koncept smo uporabili tudi v naši študiji, ki je med redkimi tovrstnimi študijami v Sloveniji. Namen našega dela je bil postaviti enostaven model za ugotavljanje, ali vnos posamezne učinkovine v kateri koli vodotok presega samočistilno sposobnost ekosistema. Model po smernicah EMA se razlikuje predvsem v zahtevah za določitev dopustne koncentracije snovi v okolju, kar daje izdelanim ocenam tveganja tudi največjo reprezentativnost. V evropskem pravnem prostoru je izšla Vodna direktiva (Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council establishing a framework for the Community action in the field of water policy; krajše EU Water Framework Directive), ki med drugim predpisuje tudi spremljanje nekaterih učinkovin v vodah. Direktiva še v celoti ni bila prenesena v slovenski pravni prostor.

1.1. Farmacevtski izdelek

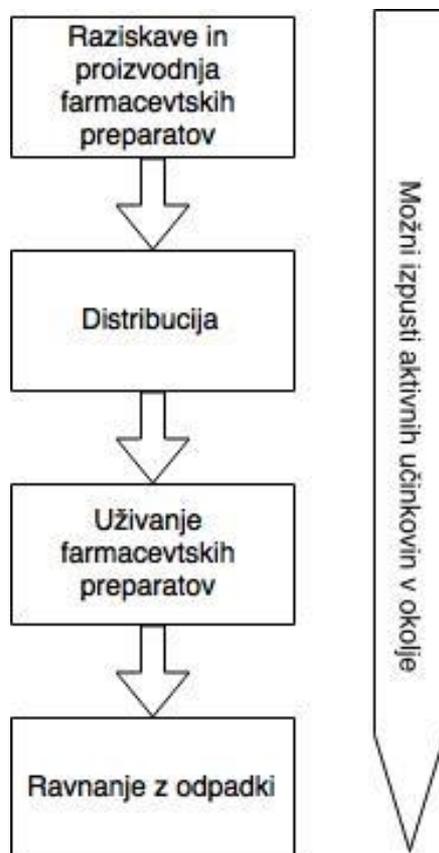
Je izdelek v primerni obliki (tableta, kapsula, injekcija, sirup, viala, prašek, ampula, mazilo ipd.), ki se v določenem odmerku in določenih časovnih intervalih uporablja za zdravljenje, preprečevanje ali prepoznavanje bolezni. Lahko ga sestavljajo ena ali več aktivnih farmacevtskih učinkovin in več pomožnih substanc, ki omogočajo izdelavo in pravilno delovanje zdravila (http://www.who.int/topics/pharmaceutical_products/en/, 8. 12. 2014).

1.2. Aktivna farmacevtska učinkovina

Sestavni del farmacevtskega preparata/izdelka je aktivna farmacevtska učinkovina (v nadaljevanju API – Active Pharmaceutical Ingredient). Je spojina ali zmes spojin, ki ima na naše telo že v majhnih količinah znanstveno dokazan zdravilni učinek in zdravilno uporabnost. Je kemijsko aktivna substanca in osrednji/glavni del preparata. Lahko jo uporabljamo samostojno, običajno pa kot del zdravila. Koncentracija v preparatu z isto učinkovino istih/različnih proizvajalcev je lahko različna (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/DefinitionAPI-QAS11-426Rev1-08082011.pdf, 8. 12. 2014).

1.3. Viri emisij učinkovin v okolje

Vstopne poti farmacevtskih izdelkov oz. aktivnih farmacevtskih učinkovin v okolje so različne (glej shemo 1). Vsi prepoznani viri lahko v primeru nepazljivega ravnanja predstavljajo konstanten vnos učinkovin v okolje.



Shema 1: Vstopne poti farmacevtskih učinkovin v okolje.

Točkovni vnos učinkovin v okolje – farmacevtska industrija

Farmacevtska industrija je razdeljena na dva glavna dela: razvoj in pridobivanje učinkovin ter proizvodnjo preparatov. Zaradi različnih procesov v vsakem delu so tudi izgube in obseg le-teh različni.

1.3.1. Razvoj

Pri razvoju proizvodnega postopka je največja in najbolj optimalna možnost zmanjševanje izpustov učinkovin v okolje, kar se skoraj vedno izkaže tudi za najbolj ekonomsko učinkovito, saj je izkoristek proizvodnega postopka posledično večji (Mudgal in sod., 2013).

1.3.2. Proizvodnja

Proizvodnja farmacevtskih preparatov je sestavljena iz več faz:

- a) proizvodnja učinkovin poteka s kemijsko reakcijo (sintezo) ali z biosintezo (fermentacija, proizvodnja v bioreaktorjih), ki ji sledijo izolacija učinkovine, njeno čiščenje in pakiranje v embalažne enote;
- b) proizvodnja (formulacija) zdravil poteka tako, da učinkovine in druge pomožne surovine ustrezno obdelamo (zmeljemo, zmešamo) v primerno končno obliko zdravila, npr. v tablete, kapsule, vialo, injekcijske raztopine, mazila ali svečke.

Po končanih fazah izdelave zdravil se običajno zahteva pranje tehnološke opreme, ki ima za posledico emisijo učinkovin v okolje. Emisije v okolje je možno zmanjšati/odstraniti, če na koncu tehnološkega postopka vključimo obdelavo odpadne vode, kot so npr. obdelava z ozonom, UV-žarki, biorazgradnja, hidroliza in spreminjanje pH odpadne vode (Mudgal in sod., 2013).

1.3.3. Transport in skladiščenje

V redkih primerih lahko transport in skladiščenje učinkovin ali končnih oblik zdravil v izrednih okoliščinah ali ob dogodkih, kot so npr. požar, poplave in razne druge nesreče, povzročita emisijo aktivnih učinkovin v okolje (Mudgal in sod., 2013).

1.3.4. Bolniki

Farmacevtski preparati so razdeljeni v naslednje najpogostejše terapevtske skupine glede na vrsto obolenja: zdravila za bolezen kardiovaskularnega sistema, antiinfektivna zdravila, onkološka zdravila, zdravila za zdravljenje bolezni gastrointestinalnega trakta in zdravila za samozdravljenje. Glede na najbolj razširjena obolenja lahko sklepamo, na katere aktivne učinkovine bomo najpogosteje naleteli v okolju. Vsaka zaužita učinkovina, ki vstopi v človeško telo kot del farmacevtskega preparata (zdravila), gre skozi naslednje stopnje (Mudgal in sod., 2013):

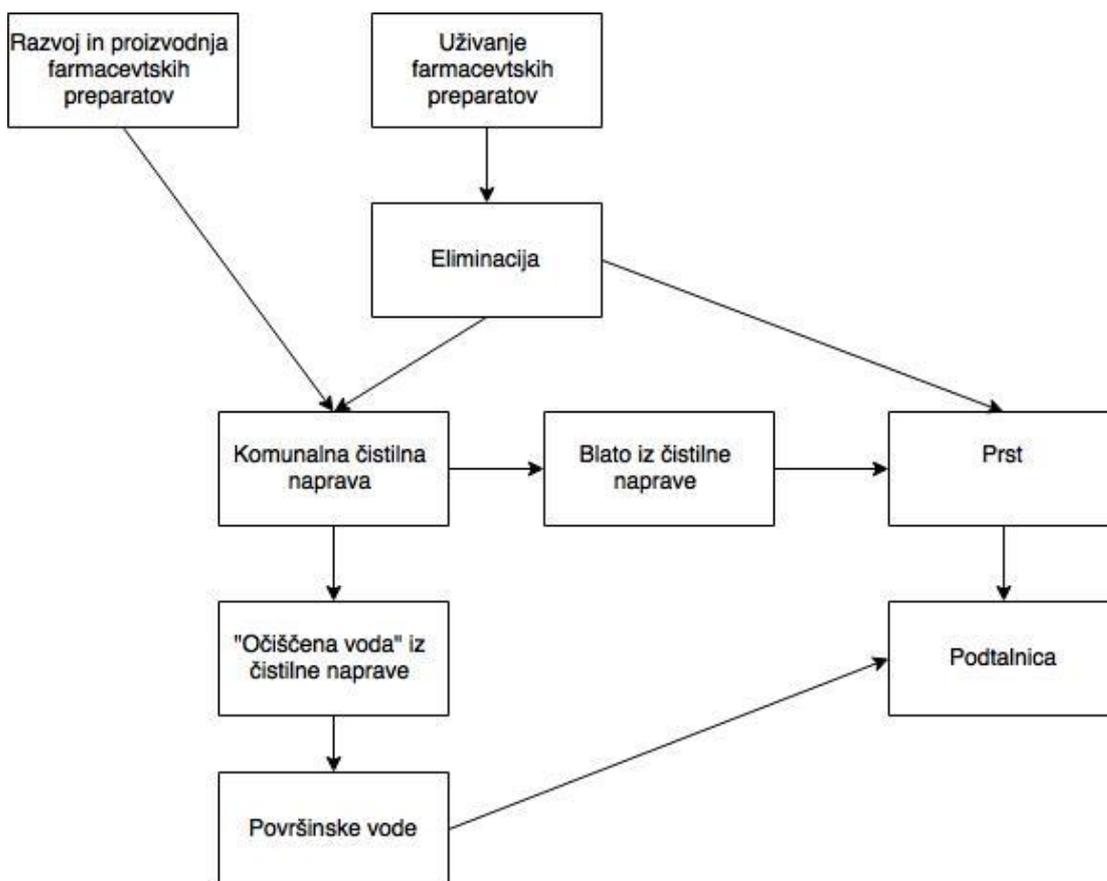
- a) sproščanje: gre za pomembno lastnost zdravila, ki opisuje hitrost in način sprostitve učinkovine iz farmacevtske oblike. V primeru, ko se učinkovina iz preparata, ki ga zaužijemo, ne sprosti ali se sprosti na napačnem mestu, zdravilni učinek ne more nastopiti, saj zdravilo sploh ne pride v tkivo, kjer bi moralo učinkovati;
- b) absorpcija: pomeni prehajanje snovi v tkiva ali skozi njih. Pri peroralno zaužitem zdravilu se mora sproščena učinkovina najprej absorbirati skozi steno prebavil v krvni obtok in od tam v ciljna tkiva. Absorpcija je lahko otežena zaradi bioloških barier (na primer krvno-možganska pregrada). Nanjo lahko vplivamo z ustrezno lipofilnostjo spojine. Absorpcija odloča o biološki razpoložljivosti zdravila;
- c) distribucija: običajno pride učinkovina do mesta delovanja preko krvnega obtoka. Iz krvi se porazdeli v tkiva in organe. Količina, ki opredeljuje porazdeljevanje snovi med hidrofilnim (kri) in lipofilnim okoljem (celične membrane), se imenuje porazdelitveni koeficient. Porazdelitveni koeficient mora biti takšen, da učinkovina dovolj dobro prehaja skozi celične membrane, hkrati pa se dobro porazdeljuje tudi v hidrofilni vsebini celice, kjer se običajno nahajajo tarčna mesta;
- d) metabolizem: zdravila so podvržena fizičnim in kemičnim procesom presnove v hipu, ko pridejo v telo. Najpomembnejši organ, kjer potekajo presnovni procesi, so jetra. Na ta način telo pretvori molekule v obliko, ki jo lažje izloči. Zato so presnovki v primerjavi z učinkovino navadno bolj vodotopni. Z metabolizmom se običajno izniči ali spremeni aktivnost učinkovine. Včasih se spojina šele s presnovo pretvori v aktivno obliko; tedaj govorimo o predzdravilih;

- e) eliminacija: v telo vnesene spojine in njihovi presnovki se običajno izločijo skozi ledvice s sečem, če pa se v prebavilih niso absorbirale, z blatom, nekaj tudi s potom. Pri farmacevtskih preparatih, ki so namenjeni vdihovanju, se jih nekaj sprosti v okolje preko dihalnih poti. Pomembno je poznati čas zadrževanja učinkovine v telesu in način njenega izločanja. ADME je princip, ki razlaga, kaj se zgodi z aktivno učinkovino po zaužitju v naslednjih stopnjah: sproščanje (liberation), absorpcija (absorption), porazdelitev (distribution), metabolizem (metabolism) in izločanje (excretion). Po eliminaciji učinkovine neizogibno prehajajo v komunalne odpadne vode, iz teh pa v površinske vode. Nekatere se v telesu spremenijo tako, da postanejo bolj topne in/ali bolj toksične (metabolni produkti) kot oblika, v kateri so vstopile. Ekotoksikološke lastnosti metaboliziranih učinkovin so lahko bistveno spremenjene. Njihov učinek na vodni ekosistem je lahko celo večji kot pri učinkovini, ki je v telo vstopila. Metabolni produkti niso predmet naše študije in tudi smernice EMA ne obravnavajo učinkov metaboliziranih učinkovin ali učinka kombinacij različnih učinkovin na vodne ekosisteme.

1.3.5. Ravnanje z odpadki

Naslednji nezanimljiv način vstopa učinkovin v okolje je ob koncu življenjske dobe zdravila. To je takrat, ko preteče rok uporabe zdravila ali pa ga uporabnik ne želi ali ne sme več uporabljati. Tako zdravilo postane odpadki, ki ga je treba odstraniti. V Sloveniji je način ravnanja z odpadnimi zdravili zakonsko urejen. Uporabniki lahko odpadna zdravila brezplačno oddajo v lekarnah, v zbirnih centrih odpadkov kot nevarni odpadki ali ob zbiranju nevarnih odpadkov enkrat do dvakrat letno v njihovem kraju. Zdravila, zbrana na tak način, se odstranijo s sežigom. Sežig odpadnih zdravil je optimalen iz dveh vidikov: a) preprečena je zloraba zdravil; b) preprečene so emisije učinkovin v okolje (predvsem v vode).

V letu 2011 je za potrebe magistrskega dela Maja Gabor izvedla anketo na temo ravnanja z odpadnimi zdravili na področju Podravske regije, v kateri je sodelovalo 400 krajanov. Ugotovila je, da kljub vsem danim možnostim ravnanja z odpadnimi zdravili uporabniki še vedno zdravila, ki jih več ne potrebujejo, odložijo med mešane komunalne odpadke (53 % anketiranih) ali pa jih odstranijo iz embalaže in splaknejo v WC-školjko (2 % anketiranih).



Shema 2: Viri in poti emisij aktivnih učinkovin v okolje.

Shema 2 prikazuje vire in poti emisij učinkovin v okolje, ki jih na koncu lahko najdemo tudi v pitni vodi. Emisije učinkovin v okolje so predvsem točkovni viri: komunalne odplake, proizvodni obrati farmacevtskih učinkovin in deponije odpadkov. Viri kontinuiranega sproščanja učinkovin v okolje so predvsem bolnišnice, domovi za ostarele, veterinarske postaje ipd.

Glavni delež emisij učinkovin v okolje prispevajo uporabniki zdravil – bolniki, na katere smo se tudi osredotočili v diplomskem delu. Učinkovine, ki niso biološko razgradljive in se kopičijo v različnih oblikah okolja (v sedimentu, prsti, vodi, organizmih), lahko predstavljajo večje tveganje za okolje.

1.4. Predvidena koncentracija v okolju (PEC)

Koncentracijo učinkovine v vodi predstavimo kot vrednosti (Whitacre, 2013):

1. predvidene koncentracije v okolju (v nadaljevanju PEC – predicted environmental concentration). PEC v okolju je pričakovana koncentracija učinkovine v okolju, pri čemer se upoštevajo distribucija, degradacij in odstranjevanje snovi iz okolja bodisi naravno bodisi umetno;
2. izmerjene koncentracije učinkovine v okolju (v nadaljevanju MEC – Measured environmental concentration). Vir snovi lahko izhaja iz naravnega okolja, neposredne kontaminacije, kot metabolni produkt ali kombinacija različnih virov.

1.5. Dopustna koncentracija v okolju (PNEC)

Vpliv učinkovin in njihovih metabolnih produktov ni samo na vodne ekosisteme, ampak posredno tudi na kopenske. Učinkovine v okolju so tujek in povzročajo onesnaženje. V večini primerov so to kompleksne spojine, ki s svojim farmakološkim delovanjem vplivajo na celotni ekosistem. Učinki na organizme so slabo poznani. V večini primerov gre za toksične, genotoksične in reprotoksične učinke.

Dopustna koncentracija v vodi (v nadaljevanju PNEC – predicted non effective concentration) je vrednost, ki je količnik koncentracije toksikološkega vpliva na organizme in varnostnega faktorja. Koncentracija izhaja iz raziskav toksikoloških vplivov (LD_{50} – ustreza odmerku testirane snovi, ki povzroči 50-odstotno smrtnost v določenem časovnem intervalu, EC – koncentracija snovi, ki v določenem času povzroči specifične odgovore pri določenem deležu populacije, IC – koncentracija snovi, ki v določenem času povzroči določen delež specifičnih odgovorov organizmov, npr. zmanjšanje rasti alg, LOEC – najnižja koncentracija snovi, ki v določenem času povzroči statistično značilne spremembe merjenega odziva v organizmu v primerjavi s kontrolnim vzorcem) snovi na organizme iz različnih trofičnih nivojev. Varnostni faktor pri izračunu predstavlja stopnjo negotovosti pri prenosu eksperimentalnih podatkov na število vrst in osebkov ene vrste v naravne sisteme. Z intenzivnostjo, trajanjem raziskav in povečanjem obsega raziskovanj se zmanjšujeta eksperimentalna negotovost oz. varnostni faktor.

Določitev dopustne koncentracije snovi v okolju poteka na dva načina:

1. Eksperimentalno delo

Določitev vrednosti PNEC je predpisala EMA (2006), ki so po vsebini podobne Evropskemu tehničnemu usmeritvenemu dokumentu o oceni tveganja (v nadaljevanju TGD – Technical Guidance Document on Risk Assessment, 2003). Za razliko od TGD zahteva EMA navedbo kronične vrednosti za NOEC – najvišja koncentracija snovi brez opaznega učinka. NOEC je koncentracija snovi brez opaznega učinka na organizme in je najvišja testirana koncentracija, pri kateri se ne opazi statistično pomemben učinek v izpostavljeni populaciji v primerjavi z ustrezno kontrolno skupino.

V izračun PNEC so vključene vrednosti NOEC za tri različne trofične nivoje. Pri tem izračunu se uporabi najnižja vrednost NOEC in upošteva varnostni faktor 10.

V sladkovodnem okolju razlikujemo naslednje trofične nivoje: primarni producenti (alge), sekundarni potrošniki – herbivori (nevretenčarji) in terciarni potrošniki – plenilci (ribe) (Berkner in Apel, 2006).

V literaturi zasledimo tudi različne drugačne izračune vrednosti PNEC, ki se razlikujejo glede na število uporabljenih ekotoksikoloških podatkov, ki so na razpolago. Ni potrebno, da v izračunu vedno upoštevamo zgolj vrednost NOEC, je pa v takem primeru treba v izračunu upoštevati drug varnostni faktor. Če imamo znane:

- 3 kronične ekotoksikološke vrednosti za tri trofične nivoje s testi NOEC, se uporabi varnostni faktor 10;
- 1–2 kronični ekotoksikološki vrednosti, se uporabi varnostni faktor za en trofični nivo s testom NEOC 100;
- 3 akutne ekotoksikološke vrednosti za tri trofične nivoje s testi EC (koncentracija snovi, ki v določenem času povzroči specifične odgovore pri določenem deležu populacije), se uporabi varnostni faktor 1000.

V raziskovanju smo prednostno uporabili vrednosti PNEC, ki so izračunane po smernicah EMA.

2. Teoretično modeliranje ekotoksičnosti učinkovin z uporabo računalniških aplikacij

ECOSAR je del računalniških aplikacij QSAR za modeliranje toksičnosti. Toksičnost določa na podlagi strukture spojin z znanimi podatki toksičnosti v primerjavi z iskano spojino. Program je prosto dostopen na medmrežju in je izredno uporaben za predvidevanje ekotoksikoloških podatkov industrijskih kemikalij, manj pa učinkovin, ker so rezultati toksičnosti pridobljeni s pomočjo ECOSAR v primerjavi z eksperimentalnimi tudi za desetkrat večji/manjši. Struktura industrijskih kemikalij je v večini primerov enostavnejša kot struktura učinkovin. Poleg tega ECOSAR omogoča modeliranje zgolj akutnih ekotoksikoloških vrednosti in ne kroničnih, ki jih potrebujemo za izračun vrednosti PNEC.

Pri primerjavi rezultatov ekotoksičnosti farmacevtskih učinkovin na podlagi računalniškega modeliranja in eksperimentalnega dela se lahko pojavijo večja odstopanja, kjer se podatki razlikujejo tudi za več velikostnih razredov. Prav tako ECOSAR ne prepozna »posebnosti«, npr. velika hidrofobnost nekaterih farmacevtskih učinkovin je v raziskavah pokazala povečano toksičnost na alge, saj program ni namenjen za velike molekule in molekule z molekulsko maso nad 1000. ECOSAR se je med uporabo izkazal kot uporabno orodje pri napovedovanju ekotoksičnosti industrijskih kemikalij (Benoit, 2010).

1.6. Ocena tveganja za vodno okolje

EMA v svojih smernicah določa, da je treba upoštevati količnik PEC/PNEC. Če je razmerje PEC/PNEC večje od 1, je treba preučiti druge pomembne okoliščine, kot so (Berkner in Apel, 2006):

- zmožnost bioakumulacije učinkovine;
- posebna časovna odvisnost toksičnosti od časa v ekotoksikoloških poskusih;
- pomembni rezultati toksikoloških raziskav, npr. razvrstitev v skupino mutagenih, strupenih ali zelo strupenih kemikalij ali med škodljive snovi s stavki o nevarnosti (H350 – lahko povzroči raka, H351 – sum povzročitve raka, H372 – škoduje organom pri dolgotrajni ali ponavljajoči se izpostavljenosti, H373 – lahko škoduje organom pri dolgotrajno ali ponavljajoči se izpostavljenosti);
- strukturne lastnosti.

Podobne zahteve so predpisane v Pravilniku o načinu ocenjevanja obstoječih snovi (Ur. l. RS, št. 74/2002). Pravilnik med obstoječe snovi večinoma uvršča vse kemikalije in fitofarmacevtske proizvode, ne pa tudi farmacevtske učinkovine. Nadalje določa, da se ocena tveganja pripravi za vsak segment okolja, torej zrak, vodo in zemljo. Po pravilniku se ocena okoljskega tveganja zaključi in dodatni ukrepi niso potrebni, če je razmerje PEC/PNEC < 1. V nasprotnem primeru je treba preučiti druge pomembne okoliščine, identične okoliščinam, ki jih navaja EMA (glej poglavje 1.6.).

Na podlagi ovrednotenja teh okoliščin se ocenita resnost tveganja in potreba po uvedbi ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Pravilnik določa tudi, da se, če ni mogoče določiti razmerja PEC/PNEC, opredelitev tveganja in predlog sklepa ocene izdelata opisno kot ocena verjetnosti nastanka neželenih učinkov v okolju ob pričakovanih pogojih in načinih uporabe, pri čemer se upoštevajo tudi možni vplivi in dejavniki na podlagi njenih poznanih nevarnih lastnosti.

Ocena tveganja za okolje se lahko ločeno izdelata za več delov okolja. Na koncu ocenjevalec prouči vse ocene tveganja, jih oceni in primerja ter nato izdelata celovito

oceno o vplivu snovi na okolje (Pravilnik o načinu ocenjevanja obstoječih snovi. Ur. l. RS, št. 74/2002).

1.7. Tveganje in usoda učinkovin v vodnem okolju

Tako aktivne učinkovine kot tudi druge kemikalije antropogenega izvora so v vedno večjem obsegu prisotne v okolju. Gre za relativno nizke koncentracije omenjenih snovi v okolju (Schwarzenbach in sod., 2007). Učinkovine, njihovi metaboliti in pretvorjene učinkovine (glikoziliranje, aciliranje ipd.), ki niso tehnološko izločeni iz odpadnih voda, imajo prosto pot v vodne ekosisteme, sčasoma pa se pojavijo tudi v pitni vodi. Prve učinkovine, ki so bile raziskane glede učinkov, ki so jih imele na vodni ekosistem, so bili hormoni v 70. letih prejšnjega stoletja. Sledile so raziskave hormonskih motilcev. Danes v nekaterih državah s kromatografskimi metodami, sklopljenimi z masno spektrometrijo, sistematično ugotavljajo prisotnost različnih učinkovin v vodnem okolju. Koncentracije učinkovine v površinskih vodah se gibljejo med ng/L in µg/L (Sacher in sod., 2001). Najmanj je znanega o pojavljanju, usodi in aktivnosti njihovih metabolitov. Učinkovina ima v vodnem okolju več možnosti, in sicer lahko pride do sorpcije, biorazgradnje, razgradnje s pomočjo svetlobe ali hidrolize. Mehanizmi metabolizma in prenos učinkovin v okolje vodijo do izpostavljenosti živih organizmov in predstavljajo potencialno nevarnost za celoten ekosistem. Raziskanost toksičnih učinkov učinkovin na ekosistem v primerjavi s fitofarmaceutskimi sredstvi je izrazito manjša. Vse bolj jasno postaja, da nekatera zdravila v določenih scenarijih izpostavljenosti, predvsem zdravila proti parazitom, antimikotiki (proti plesnim oz. glivam), antibiotiki, hormoni in motilci hormonov, npr. hormon estradiol (uporaba v hormonski kontracepciji), vplivajo s svojo prisotnostjo v vodnem okolju na spolne motnje pri ribah.

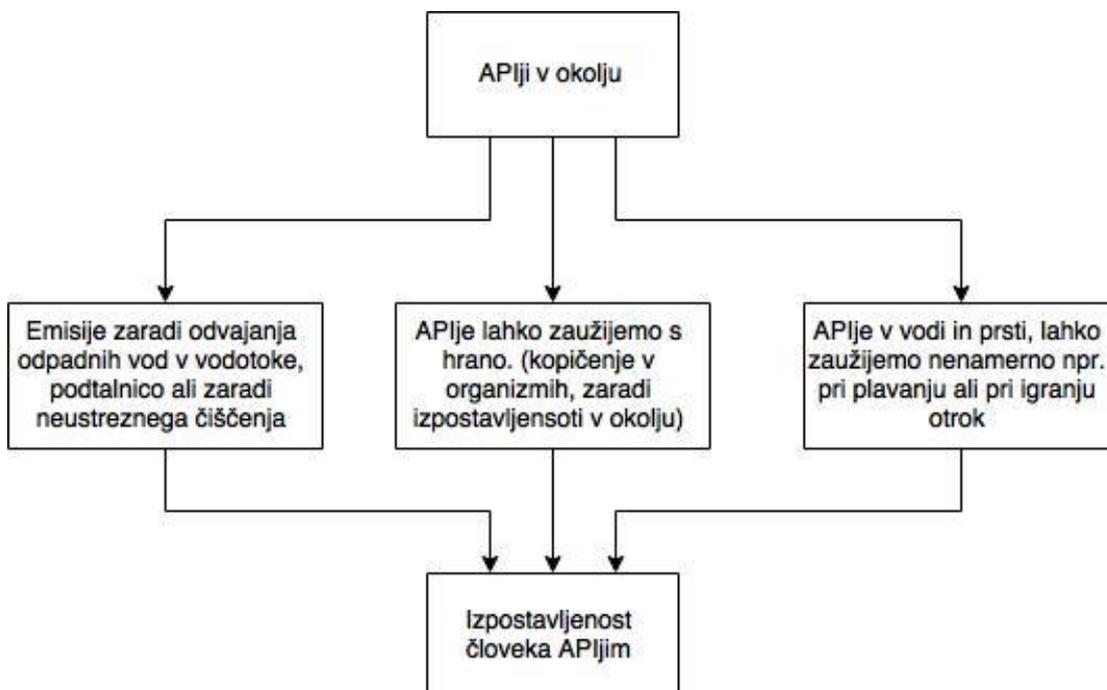
Primeri ekotoksikoloških učinkov zdravil na ekosistem so:

- kontracepcijska zdravila (*etinilestradiol*) imajo za posledico slabše razmnoževanje izpostavljenih populacij rib;
- antibiotiki vplivajo predvsem na bakterije in alge. Vpliv benzodiazepinskih antibiotikov se kaže npr. na evropskem ostrizu;
- upad populacije zajedavcev na indijski podcelini zaradi zastrupitve z diklofenakom (analgetiki in antirevmatiki) je dober primer, kako lahko nepričakovane poti izpostavljenosti, kot je prehranjevanje s trupli, povzročijo hude ekotoksikološke učinke.

Za vrsto drugih farmacevtskih izdelkov so lahko okoljska tveganja precej zanemarljiva zaradi nizke obstojnosti v okolju in nizke toksičnosti spojin. V nekaterih primerih lahko podatki iz študij toksičnosti za človeka pomagajo pri določitvi možnih toksičnih učinkov na druge vretenčarje, vendar so ekotoksikološki učinki delovanja spojin specifični. Zato so možne posledice za ekosistem različne. Zaradi tega ni vedno mogoče ekstrapolirati toksičnosti za človeka na toksikološke učinke na okolje (Schwarzenbach in sod., 2007).

1.8. Možni vplivi na človeka

Pri ljudeh so možni sekundarni vplivi učinkovin v vodnem okolju (pitna voda) še manj raziskani/jasni, kot so za ostali ekosistem. Čeprav do zdaj ni bilo jasnih dokazov o akutnih učinkih na zdravje ljudi, obstajajo pomisleki predvsem v zvezi z določeno vrsto spojin. Antibiotiki, zdravila proti parazitom, antimikotiki in zdravila za zdravljenje raka so farmacevtske skupine učinkovin, ki so posebej namenjene za uničevanje ciljnih organizmov ali ciljne skupine celic in so najpomembnejše farmacevtske spojine, ki vplivajo na zdravje ljudi preko izpostavljenosti v okolju. Kronična izpostavljenost ljudi na učinkovine se odraža s pitno vodo in z ostanki učinkovin v poljščinah, morskih sadežih, mlečnih izdelkih ter mesu, še posebej če gre za učinkovine z visokim potencialom bioakumulacije (glej shemo 3). Pravnih omejitev glede mejne vrednosti učinkovin, ki se nahajajo v prehrani, (še) ni (Mudgal in sod., 2013).



Shema 3: Poti izpostavljenosti človeka aktivnim učinkovinom iz okolja.

1.9. Biorazgradnja

Snovi, ki prehajajo v okolje, lahko različno reagirajo, zaradi česar se delno ali popolno pretvorijo in/ali razgradijo. Potencial kemikalij za potek biotransformacije je pomemben vidik ocenjevanja njihove usode v okolju in tveganja, ki ga predstavljajo. Več biotskih procesov lahko vodi do odstranitve snovi iz odplak, vod in prsti. Organske spojine lahko mikroorganizmi uporabljajo kot hrano in gradnike za rast in razvoj. Popolna biorazgradnja ne poteka vedno do konca. Tako nastanejo intermedii, ki so običajno bolj stabilni od matične spojine. Pogosto se ti intermedii razlikujejo od matične snovi tudi po strupenosti in potencialu za akumuliranje. Glavni organizmi za biorazgradnjo so bakterije in glive. Glive so posebej pomembne v tleh, nimajo pa pomembnega vpliva za biorazgradnjo v vodnem okolju. V čistilnih napravah so za razgradnjo primarno odgovorne bakterije. Boljše učinke biorazgradnje dajejo predprilagojene bakterije.

Treba je predpostaviti, da je mikrobna razgradnja v površinskih vodah bistveno počasnejša od razgradnje v kanalizacijskem sistemu zaradi prisotnosti manjšega števila bakterij (Kümmerer, 2008).

1.10. Zmesi učinkovin v okolju

Zdravila oz. učinkovine se v okolju ne pojavljajo kot izolirane, čiste snovi, ampak kot širok spekter različnih spojin, uporabljenih istočasno tako v humani kot v veterinarski medicini na danem območju. Učinkovine so tako prisotne kot večkomponentna zmes v ekosistemu. Poleg tega nekatere učinkovine v ekosistemu reagirajo in tako spremenijo svoje fizikalno-kemijske lastnosti. Zato je treba učinkovine v okolju šteti kot večkomponentne kemijske zmesi, torej osnovno obliko učinkovine in učinkovino kot metabolni produkt.

Glede na širok spekter uporabe učinkovin in njihove prisotnosti v naravnem okolju ni presenetljivo, da so se zainteresirane skupine s strani vlade, industrije in akademskega sveta v ZDA in v Evropi odločile, da 5 učinkovin uvrstijo med onesnaževalce površinskih in podzemnih voda, ki potrebujejo dodaten nadzor. Gre predvsem za snovi z visoko biološko akumulacijo.

O'Brien in Dietrich (2004) sta na vprašanje glede upravljanja emisij učinkovin v okolju odgovorila, da je najpreprosteje in najbolj ekonomično posodobiti obstoječe čistilne naprave, da se prepreči vstop učinkovin v okolje.

Učinkovine iz humane medicine se v okolju nahajajo v obliki večkomponentne zmesi različnih učinkovin. Že zmes dveh učinkovin povzroči drugačen toksičen učinek na ekosistem, kar je pomembno pri izdelavi ocene tveganja. Velja naslednje (Kortenkamp, 2009):

- ekotoksičnost zmesi je v večini primerov bolj toksična od ekotoksičnosti posamezne sestavine zmesi;
- zmes lahko bistveno vpliva na ekotoksičnost tudi, če so vse sestavine zmesi prisotne zgolj v nizkih koncentracijah in kot take same (ločeno) ne povzročijo toksičnih učinkov.

Backhaus in sodelavci (2011) so dokazali na primeru, da se toksični učinki zmesi učinkovin povečajo za 50 oz. 15 % v primeru inhibicije. V enem primeru je bilo prisotnih 10 kinolonskih antibiotikov, v drugem pa 14 različnih aktivnih učinkovin. V obeh primerih so bile koncentracije nižje od tistih, pri katerih ima posamezna aktivna učinkovina toksičen vpliv.

Pomemben toksičen učinek zmesi učinkovin so opazili tudi v študiji, ki jo je Fent s sodelavci (2006) opravil z nizko koncentracijo posameznih učinkovin (EC). Zmes je bila

sestavljena iz učinkovin cimetidina, fenofibrata, furosemida in phenazona. Mešanica fluoksetina in klofibrinske kisline (metabolni produkt klofibrata) je uničila več kot 50 % populacije vodnih bolh pri izpostavljenosti 6 dni, čeprav so bile učinkovine prisotne v koncentraciji, ki posamično ne bi povzročile pomembnega toksičnega učinka.

Trenutno znanje jasno kaže, da je toksičnost mešanic učinkovin s podobnim načinom delovanja na organizmih mogoče napovedati s povečevanjem koncentracije učinkovine (v nadaljevanju CA – Concentration Addition) (Kortenkamp, 2009). Primere lahko najdemo za mešanice 10 kinolonskih antibiotikov, mešanice protivnetnih zdravil, kot so npr. diklofenak, ibuprofen, naproksen in acetilsalicilna kislina v študiji z vodnimi bolhami in algami, ter tudi za zmesi β -blokatorjev, propranolol, atenolol in metoprolol.

Primerjalno je bilo izvedenih in dokumentiranih v znanstveni literaturi malo študij z mešanicami učinkovin. Rezultati mešanice 14 učinkovin so pokazali, da nastopajo po konceptu IA (Independent Action), ki dobro napove eksperimentalno toksičnost, medtem ko je koncept CA podcenil toksičnost takšne zmesi. Koncept CA temelji na mešanicah snovi s podobnim delovanjem, katerih koncentracija se sešteje in zmanjša relativna toksičnost. Koncept IA temelji na mešanicah snovi, katerih delovanje ni podobno, učinek pa se določi na podlagi vsote učinkov snovi.

Študija strupenosti za alge s 5 različnimi učinkovinami (propranolol, sulfametoksazol, etinilestradiol, diklofenak, ibuprofen) in herbicidom Diuron je pokazala toksičnost zmesi, ki jo je IA napovedala v spodnjem testiranem koncentracijskem območju, CA pa jo je predvidela v zgornjem koncentracijskem območju. Slednje je mogoče pojasniti z dejstvom, da so bile štiri učinkovine (sulfametoksazol, etinilestradiol, diklofenak in ibuprofen) v osnovi toksične za alge in imajo zato podoben način delovanja.

Vendar pa imajo učinkovine številne možne načine delovanja v različnih organizmih in je zdajšnje pomanjkanje razumevanja toksikološke kinetike ter tudi toksikološke dinamike in interakcije med večino učinkovinami na organizme kritično. Uporaba obeh konceptov (CA in IA) za določitev napovedi ocene tveganja ni primerna. Verjetno bi bili bolj produktivni pri določitvi ocene tveganja, če bi uporabili samo koncept CA. Uporaba tega koncepta je upravičena samo v primeru, če se uporablja za zmesi, ki si med seboj niso podobne v delovanju. Dokazano je, da lahko pride do velikih razlik med konceptoma IA in CA le, če mešanica vsebuje veliko število različnih učinkovin z različnim delovanjem.

V razpoložljivih študijah je razvidno, da napovedi, ocenjene po konceptu IA in CA, kažejo le manjše razlike pri napovedi vrednosti EC v smislu koncentracije in odziva. Pri konceptu CA so večinoma ocenjene napovedi toksičnega učinka nekoliko višje. To govori v prid stališču, da bi koncept CA uporabljali pri izdelavi prve ocene stopnje tveganja učinkovine za ekosistem, kar je tudi v skladu s priporočili Svetovne zdravstvene organizacije (Mudgal in sod., 2013).

Razmerje med napovedanimi in opazovanimi koncentracijami CA (npr. vrednosti EC) je običajno petkrat nižje. To pomeni, da bi CA lahko uporabljali kot orodje za predvidevanje nevarnosti in oceno tveganja farmacevtskih zmesi z uporabo varnostnega faktorja.

Treba je poudariti, da problem skupnih učinkov večkomponentnih kemičnih zmesi v okolju ni omejen samo na zdravila. Tipične zmesi v okolju vsebujejo tudi množico kemikalij iz drugih virov, npr. industrijske kemikalije, pesticidi, biocidi ipd. Vprašanje glede učinkov učinkovin in drugih kemikalij je treba analizirati s širšega vidika (Kortenkamp, 2009; SCHER, 2011). Svet za okolje EU je 22. decembra 2010 objavil svoje ugotovitve v zvezi z vprašanjem glede vplivov mešanic raznih kemikalij na okolje

s posebnim poudarkom na endokrinih motilcih. V tem dokumentu se Svet za okolje EU zavzema za več raziskav na tem področju in tudi za več razprav o zakonodajnih vidikih glede mešanice različnih kemikalij v okolju. Svet zanima tudi, kako obravnavati omenjeno problematiko v prihodnji zakonodaji z uporabo previdnostnega principa.

Glede na kompleksnost izpostavljenosti ekosistema učinkovinam ni presenetljivo, da je nedavna raziskava ugotovila, da je vprašanje o pomembnosti učinkovin v okolju v primerjavi z drugimi kemikalijami relativno pomembno, kar je odprlo še dodatna vprašanja glede učinkovin v okolju (Boxall, 2012).

1.11. Pomembnost izdelave ocena tveganja

Pri določitvi tveganja za okolje je izdelava ocene tveganja logičen prvi pristop, in sicer tako pri planiranju proizvodnje v farmacevtskih podjetjih kot tudi pri končnih uporabnikih v bolnišnicah in drugih zdravstvenih ustanovah. Farmacevtska podjetja morajo za avtorizacijo novih zdravil na trgu od 1. decembra 2006 pripraviti oceno okoljskih tveganj (v nadaljevanju ERA – Environmental Risk Assessment) v skladu z navodilom EMA. Za »stara zdravila«, ki so bila na trgu pred navedenim datumom, je treba oceniti, ali obstaja možnost, da bi lahko predstavljala tveganje za okolje (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CVMP/people_listing_000037.jsp&mid=WC0b01ac0580028e2b, 1. 7. 2015).

1.12. Izbrani vodotok za testiranje: reka Savinja

Reka Savinja je glede na pretok največja reka Savinjskih Alp. Prvi izvir Savinje je nad slapom Rinka, drugi pa je izvir Črne, ki s pritokom Jezera tvori Savinjo. Savinja je s 102 km rečnega toka šesta najdaljša slovenska reka in druga najdaljša reka, ki teče izključno po slovenskem ozemlju. Pri Zidanem Mostu se izlije v Savo. Spada v vodno območje Save in je del podonavskega povodja. Vode, ki napajajo njeno povirje, pritekajo iz Kamniško-Savinjskih Alp, Karavank, JZ obronkov Pohorja in severnega dela Posavskega hribovja. Savinja, katere porečje obsega 1858 km², ima izrazit hudourniški značaj. Zanj so značilna velika nihanja v pretokih, razmerje med sušnim pretokom in visokimi vodami pa je lahko celo več kot 100-kratno (http://www.porecije-savinje.si/Reka_Savinja/O_Savinji/, 18. 7. 2015).

Pretok vodotoka ima pri vplivu učinkovin na ekosistem pomemben vplivni delež, saj večji kot je vodotok, večjo količino učinkovin lahko »sprejme« brez negativnih učinkov na ekosistem.

1.13. Čistilna naprava in obdelava odpadnih voda

Centralna čistilna naprava Kasaze je bila zgrajena leta 1987 z nazivno zmogljivostjo 18.750 PE (PE – populacijska enota, 1 PE = 1 oseba). Nahaja se neposredno ob reki Savinji v Kasazah. Gre za mehansko biološko čistilno napravo, ki je namenjena čiščenju odpadnih voda celotne Spodnje Savinjske doline. Čistilna naprava je bila skladno s projektom *Celostno urejanje odvajanja in čiščenja komunalnih odpadnih voda in varovanje vodnih virov na povodju Savinje – Projekt Žalec* v letih od 2009 do 2013 uspešno dograjena do nazivne zmogljivosti 60.000 PE. Na napravi se čistijo odpadne vode iz občin Braslovče, Polzela, Prebold in Žalec ter greznične gošče in blato iz malih komunalnih čistilnih naprav iz občin Braslovče, Polzela, Prebold, Tabor, Vransko in Žalec. Očiščene odpadne vode se odvajajo v reko Savinjo (<http://www.jkp-zalec.si/storitve/centralna-cistilna-naprava-kasaze/77>, 18. 7. 2015).

Namen diplomskega dela je bil ugotoviti, ali uporabniki farmacevtskih preparatov v Spodnji Savinjski dolini vplivajo na vnos snovi, ki predstavljajo tveganje za okolje oz. vodotok Savinja. Na podlagi izračuna količine farmacevtskih preparatov, ki so jih v lekarnah na tem območju izdali v letu 2012, smo za 106 najpogosteje uporabljenih farmacevtskih preparatov preračunali predvideno koncentracijo učinkovine v okolju (PEC), iz razmerja PEC/PNEC pa ocenili, ali se v Savinji pojavlja tveganje za žive organizme vodnega ekosistema Savinje. Vzporedno smo želeli vzpostaviti enostaven sistem ugotavljanja, ali vnos posamezne učinkovine v kateri koli vodotok presega samočistilno sposobnost ekosistema.

2. HIPOTEZE

Predpostavljamo, da so vrednosti emisij farmacevtskih učinkovin, ki so posledica zaužitja oz. zdravljenja pacientov v Spodnji Savinjski dolini, pod vrednostmi, ki bi vplivale na vodni ekosistem v reki Savinji. Predpostavljamo, da bo razmerje PEC/PNEC < 1 .

Pri izračunu razmerja nam je težavo predstavljalo združevanje 100 najbolj prodajanih farmacevtskih preparatov iz lekarn Spodnje Savinjske doline in združevanje učinkovin, saj iste učinkovine nastopajo v več farmacevtskih preparatih.

3. METODE DE LA

Pri izdelavi teoretičnega dela diplomskega dela smo uporabili predvsem prosto dostopno literaturo: knjige, članke, različne internetne vire in evropsko ter slovensko zakonodajo varstva okolja, predvsem s področja ekotoksičnosti farmacevtskih učinkovin, fitofarmaceutvskih učinkovin in obstoječih snovi ter drugih kemikalij.

Pri empiričnem delu diplomskega dela smo pridobili podatke iz Nacionalnega inštituta za javno zdravje o 100 najbolj prodajanih farmacevtskih preparatih v letu 2012 v lekarnah Spodnje Savinjske doline. Podatki o prodaji so na voljo za vsako lekarno posebej, zato smo sešteli mase vsake posamezne prodane učinkovine in tako dobili podatke za celotno Spodnjo Savinjsko dolino. V študiji smo zajeli 100 najbolj prodajanih farmacevtskih izdelkov, ki so vsebovali 106 aktivnih učinkovin. V naslednjem koraku smo za vsako zdravilo poiskali vrsto učinkovine, ki jo prodano zdravilo vsebuje. Količino učinkovin smo pomnožili s številom izdanih embalažnih enot oz. številom izdanih oblik farmacevtskih izdelkov (tablete, kapsule, praški, vrečke, viala, ampule ipd.), izdanih v Spodnji Savinjski dolini, in sešteli količino celotne učinkovine.

Podatke o ekotoksičnosti farmacevtskih učinkovin smo poiskali v spletni bazi Fass.se in drugih literaturnih virih. Kot vodilo pri vrednotenju PNEC smo sledili smernicam EMA, vendar smo v posameznih primerih upoštevali tudi vrednosti PNEC, ki so preračunane po drugačnem postopku brez uporabe/poznavanja treh vrednosti NOEC za tri različne trofične nivoje. Za sledenje vrednostim PNEC po smernicah EMA smo se odločili zaradi večje reprezentativnosti podatkov.

Tabela 1: Kriteriji za zanesljivost vrednosti PNEC (ECHA, 2008)

Ocena zanesljivosti vrednosti PNEC	Kriteriji za doseganje ocene zanesljivosti	
	Osnova za določitev vrednosti PNEC	Razpoložljivost podatkov
Zelo zanesljiva	Dolgodobni test	3 taksonomske skupine (alge, daphnidi, ribe)
		2 taksonomski skupini (daphnidi, ribe)
Srednje zanesljiva	Dolgodobni test	1 taksonomska skupina (daphnidi ali ribe)
	Kratkodobni test	3 taksonomske skupine (alge, daphnidi, ribe)
Malo zanesljiva	Kratkodobni test	2 taksonomski skupini (poljubni)
		1 taksonomska skupina (poljubna)
Nezanesljiva	Dolgodobni test	Podatki ne zadovoljujejo kriterijev in niso primerni za določitev vrednosti PNEC
	Kratkodobni test	

Pri izračunu vrednosti PEC smo upoštevali, da se 100 % zaužite učinkovine z zdravili sprošča preko komunalnih odpadnih voda v vodotok. V primeru presejanja razmerja $PEC/PNEC > 1$ smo pri izračunu vrednosti PEC dodatno upoštevali tudi vpliv metabolizma na emisijo učinkovin v okolje.

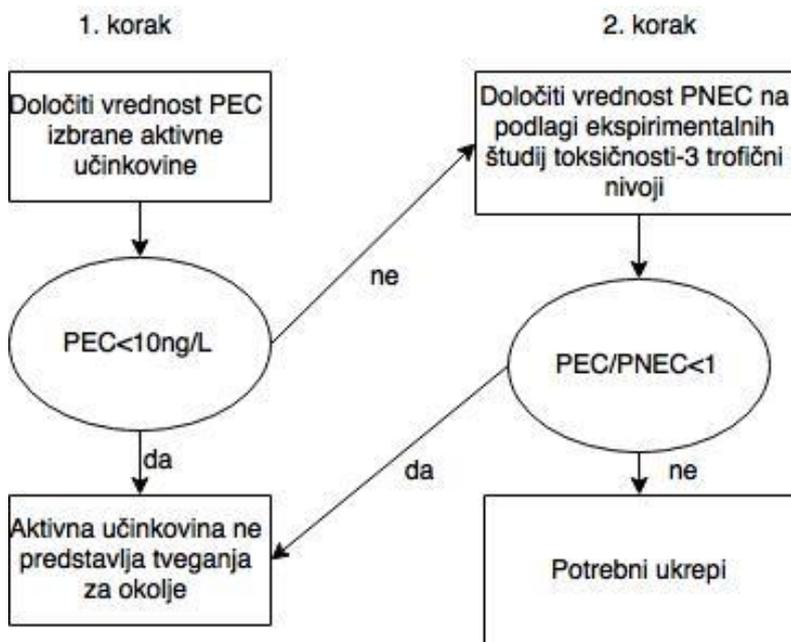
Podatke o letnih pretokih vodotokov, ki smo jih uporabili pri preračunu vrednosti PEC, smo pridobili s strani Agencije Republike Slovenije za okolje (v nadaljevanju ARSO).

Uporabili smo srednji nizek desetletni povprečni pretok reke Savinje v obdobju 2003–2012 na merilnem mestu Medlog (X: 121035, Y: 5157370), ki znaša 5,5 m³/s (http://www.arso.gov.si/vode/podatki/arhiv/hidroloski_arhiv.html, 12. 1. 2015).

Na osnovi dobljenih vrednosti PNEC in PEC za izbrane farmacevtske učinkovine smo ocenili tveganje z izračunom razmerja PEC/PNEC. Izračune razmerja PEC/PNEC smo izvedli s programsko opremo Microsoft Office z orodjem Microsoft Excel.

Za izračun razmerja PEC/PNEC smo vnesli naslednje podatke: ekotoksikološke podatke, vrednost PNEC, količino aktivne farmacevtske učinkovine, ki se sprošča v okolje v enem letu, in srednji nizek desetletni (2003–2012) povprečni pretok vodotoka. V primeru rezultata PEC/PNEC > 1 smo vnesli tudi vrednost biorazgradljivosti aktivne farmacevtske učinkovine.

Izdelava ocene tveganja je potekala po korakih (glej shemo 4). V primeru višje koncentracije od 10 ng/L je treba izvesti 2. korak in določiti vrednost PNEC, če ta ni javno objavljena. Pri izdelavi ocene tveganja smo uporabili samo vrednosti PNEC, ki so javno dostopne.



Legenda:

PEC	Predvidena koncentracija snovi v okolju
PNEC	Dopustna koncentracija snovi v okolju

Shema 4: Potek izdelave ocene tveganja za okolje.

Če je razmerje PEC/PNEC < 1, za aktivno farmacevtsko učinkovino niso potrebni dodatni podatki in raziskave. Ocena je zaključena.

Če je razmerje PEC/PNEC > 1, je treba oceniti zmožnost bioakumulacije, časovno odvisnost toksičnosti in strukturne lastnosti ter na podlagi tega podati oceno tveganja za okolje in sprejeti možne ukrepe za zmanjšanje vpliva na okolje. Ker za farmacevtske učinkovine zakonodaja na tem področju ni predpisana, sklepamo, da bo v prihodnje

veljala podobna zakonodaja kot za obstoječe snovi in fitofarmacevtska sredstva (Pravilnik o načinu ocenjevanja obstoječih snovi, Ur. l. RS, št. 74/2002).

Za izračun potencialne obremenitve čistilne naprave in posledično vodotoka zaradi uporabe farmacevtskih preparatov smo potrebovali tudi podatke o čistilni napravi in vodotoku (v tabeli 2), na katerega je priključen izpust iz čistilne naprave.

Tabela 2: Podatki o učinkovitosti čiščenja čistilne naprave Kasaze

Povprečni vtok odpadnih vod na ČN	12.288 m ³ /dan
Zadrževalni čas v ČN	24–30 h
Učinek čiščenja BPK5	94 %
Učinek čiščenja KPK	90 %

(Semprimožnik, 2014)

4. ZAKONODAJA

4.1. Dobra proizvodna praksa (GMP)

Zakonodaja, povezana z dokumenti dobre proizvodne prakse (v nadaljevanju GMP – good manufacturing practices), ne upošteva tveganja, ki bi ga lahko imela zdravila oz. aktivne učinkovine na ekosistem v fazi proizvodnje. Nekatere države članice EU, zlasti Švedska, se zavzemajo za spremembo predpisov GMP v tej smeri, da vključijo emisije aktivnih učinkovin v okolje, ki izhajajo iz proizvodnje zdravil in učinkovin (<http://www.fda.gov/food/guidanceregulation/cgmp/>, 12. 6. 2015).

4.2. Uredba ES o registraciji, evaluaciji, avtorizaciji in omejevanju kemikalij (REACH)

Aktivne farmacevtske učinkovine so izvzete iz zahtev Uredba ES o registraciji, evaluaciji, avtorizaciji in omejevanju kemikalij (v nadaljevanju REACH) v izogib podvajanju. Izjema so intermediati (predhodne spojine aktivne učinkovine), ki pa niso izvzeti iz določb uredbe REACH in za katere veljajo omejitve za proizvodnjo, dajanje v promet ter uporabo. Obstajajo izjeme za aktivne učinkovine, ki imajo lastnosti rakotvornih in mutagenih snovi ter snovi, ki povzročajo zmanjšanje plodnosti, glede uporabe in dajanja na trg, vendar bi lahko omejitve za nekatere aktivne učinkovine uporabljali tudi pri samem proizvodnem procesu. Vrzal je predvsem v dejstvu, da zakonodaja EU ne pokrije celotnega življenjskega kroga aktivne učinkovine oz. zdravil, zlasti ne za del proizvodnje (<http://echa.europa.eu/web/guest/regulations/reach/legislation>, 12. 6. 2015).

4.3. Direktiva o industrijskih emisijah (IED)

Direktiva o industrijskih emisijah (v nadaljevanju IED) zajema proizvodnjo farmacevtskih učinkovin in tudi proizvodnjo polizdelkov. Sama direktiva IED ne sme biti edino pravno orodje za ureditev emisij učinkovin iz farmacevtskih podjetij, saj običajno ne velja za mala in srednje velika podjetja. Direktiva IED (še) ne vključuje učinkovin v seznam onesnaževal zraka in vode, torej ne določa mejne vrednosti emisij in tudi ne zahteva njihovega spremljanja v okolju. Za farmacevtsko industrijo dokument BREF (Best Available Techniques Reference document) ne obstaja. Tudi najboljše razpoložljive tehnike (v nadaljevanju BAT – Best Available Techniques) in referenčni dokumenti (BREF) drugih sorodnih področij ne priporočajo specifičnih ukrepov glede emisij učinkovin v okolje (The Industrial Emissions Directive, *EU*, 75/2010). Če bi zdravila vključili v seznam prednostnih snovi, ki je bil izdelan v okviru vodne direktive ES, bi morali emisije učinkovin spremljati in izvajati monitoring. Tako bi bilo mogoče pridobiti podatke o emisiji učinkovin iz Registra onesnaževal in prenosov onesnaževal (v nadaljevanju E-PRTR) ter jim določiti mejne vrednosti (Mudgal in sod., 2013)

4.4. Spremljanje in nadzor na področju kmetijstva in kmetovanja v okviru direktive o blatu iz čistilnih naprav

Direktiva ES o blatu iz čistilnih naprav, ki se uporablja v kmetijstvu, se osredotoča predvsem na mejne vrednosti za težke kovine in se ne nanaša na ostanke zdravil. Direktiva ne določa obveznosti ugotavljanja in spremljanja ostankov zdravil, prisotnih v blatu iz čistilnih naprav (Direktiva ES, št. 278/1986). V nekaterih članicah EU lokalna zakonodaja omejuje uporabo blata v kmetijstvu tudi zaradi možne prisotnosti ostankov zdravil oz. učinkovin (Mudgal in sod., 2013).

4.5. Vodna direktiva

Vodna direktiva se ne osredotoča posebej na zdravila oz. nič bolj kot na katero koli drugo skupino snovi. Komisija je predlagala vključitev treh učinkovin (E2, EE2 in diklofenak) v seznam prednostnih snovi, torej snovi, ki izvirajo iz človekove dejavnosti in jih spremljajo države članice EU. Države članice EU bodo dolžne najmanj enkrat letno spremljati snovi s seznama na podlagi omejenega števila reprezentativnih merilnih postaj. Direktiva o morski strategiji bi bila lahko pomembna, saj se nanaša tudi na seznam prednostnih snovi iz Vodne direktive v kontekstu pritiskov in vplivov (ki vključujejo kontaminacije z nevarnimi snovmi) na morskih območjih. Slednje je treba upoštevati zlasti za oceno stanja morskih voda in zaradi določitve dobrega okoljskega stanja morske regije ali morske podregije. Okoljski standardi kakovosti, določeni v skladu z Direktivo o vodah, bi se zato uporabljali v obalnem območju, ki ga pokriva Direktiva o morski strategiji (Mudgal in sod., 2013). Države članice EU lahko prepoznajo učinkovine kot posebna onesnaževala v skladu z določbami Direktive o vodah (priloga VIII), ki lahko nato privedejo do uporabe standardov kakovosti in ukrepov glede na površinske in/ali podzemne vode, vendar večina držav članic EU tega ni storila. Učinkovine, ki vstopajo v vode oz. okolje, prihajajo iz razpršenih in točkovnih virov. Direktiva o vodah in njene sorodne direktive vključujejo določbe v zvezi z obema vrstama onesnaževanja, vendar so točkovni viri na splošno lažje prepoznani. Direktiva o pitni vodi ES ne vključuje standardov kakovosti za ostanke zdravil in prisotnost učinkovin. Svetovna zdravstvena organizacija do sedaj ni izdala priporočil glede vzpostavitve priporočenih vrednosti oz. mejnih vrednosti za učinkovine v pitni vodi. Direktiva o naravnih mineralnih in izvirskih vodah določa mejne koncentracijske vrednosti za snovi, ki so v vodi prisotne naravno, in ne za tiste snovi, ki so posledica onesnaženja. Farmacevtska proizvodnja in izvajalci zdravstvene dejavnosti (npr. bolnišnice) niso zavezanci po Direktivi ES o čiščenju komunalnih odpadnih voda. Direktiva prav tako ne zajema določb glede spremljanja in nadzora ostankov učinkovin v okviru čiščenja komunalnih vod. Zakonodaja v EU zavezancem neposredno ne nalaga, da morajo odpadne vode iz bolnišnic pred odvajanjem prečistiti oz. primerno obdelati. Tudi za lokalno zakonodajo v državah članicah EU ni nujno, da obravnava ostanke učinkovin v komunalni odpadni vodi ali predobdelavo bolnišničnih odpadnih vod. Nekatere članice (Velika Britanija) imajo uvedene pogoje in omejitve glede odvajanja odpadnih vod iz zdravstvenih ustanov (Direktiva ES, št. 60/2000).

4.6. Odstranjevanje farmacevtskih preparatov v skladu z Uredbo o odpadkih

Klasifikacijski seznam odpadkov omenja odpadke iz farmacevtske proizvodnje in tudi odpadna zdravila. Slednja so razvrščena med nevarne odpadke le v primeru, ko gre za citotoksična in citostatična zdravila (Ur. l. RS, št. 37/2015).

Države članice imajo možnost, da tudi druga odpadna zdravila klasificirajo kot nevarni odpadek, a v večini primerov tega niso storile (Mudgal in sod., 2013).

4.7. Zakonodaja s področja živil

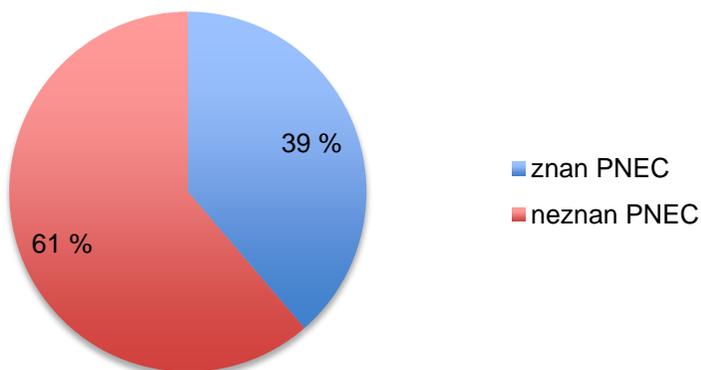
Zakonodaja s področja živil v EU zahteva spremljanje učinkovin, uporabljenih v veterinarski medicini, v živilih živalskega izvora, vendar se ne vključuje učinkovin, uporabljenih v humani medicini. Zato evropska zakonodaja glede živil ne obravnava področja posrednega prenosa ostankov učinkovin, uporabljenih v humani medicini, ki so lahko prisotni v okolju in se tako prenesejo na živila. Za učinkovine, ki se uporabljajo tako v humani kot tudi v veterinarski medicini za zdravljenje živali, ki so namenjene za proizvodnjo hrane, ostanki učinkovin v hrani pravzaprav niso večji kot najnižje mejne vrednosti ostanka učinkovin iz veterinarske medicine (Mudgal in sod., 2013).

4.8. Zakonodaja s področja varovanja tal

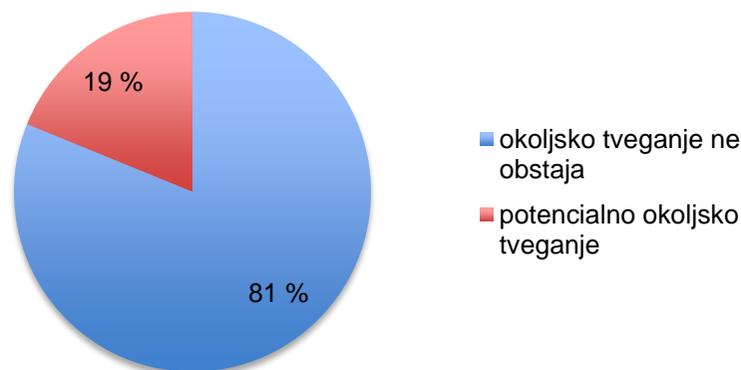
Evropska zakonodaja na področju varovanja tal še ni sprejeta, je pa bila predstavljena leta 2006. Osnutki zakonodaje ne vključujejo področja možnosti onesnaženosti tal z učinkovinami, čeprav bi bila takšna vrsta onesnaženosti povezana z vprašanjem o varnosti živil (privzem in kopičenje v organizmih). Tudi lokalna zakonodaja v državah EU na področju varovanja tal v večini primerov ne vključuje možnosti onesnaženja tal z učinkovinami (Mudgal in sod., 2013).

5. REZULTATI

Najbolj prodajana oz. največkrat izdana zdravila v lekarnah Spodnje Savinjske doline so zdravila z naslednjimi učinkovinami: paracetamol, metforminijev klorid, kalcijev karbonat, amoksisilin in acetilsalicilna kislina. V izboru zajetih zdravil so najbolj toksične naslednje učinkovine: terbinafin, naproksen, memetazon furoat, klotrimazol in ibuprofen. Za večino izbranih farmacevtskih učinkovin smo na podlagi izračuna ugotovili, da okoljsko tveganje ne obstaja (glej tabelo 3). Nobena učinkovina z znano vrednostjo PNEC ne presega razmerja PEC/PNEC > 1. Za 19 % učinkovin iz nabora 106 preiskovanih aktivnih učinkovin bi morali za popolno izključitev tveganja za okolje pridobiti manjkajoče eksperimentalne ekotoksikološke podatke, s katerimi bi bilo možno določiti zanesljive vrednosti PNEC. Ker za omenjenih 20 farmacevtskih učinkovin ekotoksikološki podatki v javno dostopni literaturi niso na razpolago, letna koncentracija v vodotoku (PEC) pa presega 0,01µg/L, smo jih označili kot potencialno tvegane učinkovine.



Graf 1: Delež aktivnih učinkovin z znano vrednostjo PNEC.



Graf 2: Delež aktivnih učinkovin glede na okoljsko tveganje.

Tabela 3: Izračun količnika ocene tveganja (PEC/PNEC).

Zdravilo/učinkovina		acenokumarol	acetilsalicilna kislina	alendronska kislina	alopurinol	alprazolam
	enote					
PNEC	µg/L	no data	20	5,5	no data	no data
izguba	kg	0,00656				
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		0,037821134	527,9565057	1,685346617	36,84101287	0,295030787
PEC/PNEC		#VALUE!	0,026397825	0,000306427	#VALUE!	#VALUE!
uporabljena masa	kg	0,00656	91,573	0,29232	6,39	0,0511725
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	0,00656	91,573	0,29232	6,39	0,0511725
zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m ³ /dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,001462614	20,41706799	0,065175514	1,424711045	0,011409394
vnos v okolje - letno	kg	0,00656	91,573	0,29232	6,39	0,0511725
pretok reke - srednji mali (m ³ /s)	m ³ /s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m ³ /dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	3,78211E-05	0,527956506	0,001685347	0,036841013	0,000295031

Zdravilo/učinkovina		amoksicilin	argininijev prtindo	azitromicin	betahistinijev diklo	bisoprolol
	enote					
PNEC	µg/L	no data	no data	no data	no data	35,6

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		447,1224805	0,410785942	4,557561921	0,546561505	11,34216019
PEC/PNEC		#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	0,0003186

uporabljena masa	kg	77,5525	0,07125	0,7905	0,0948	1,967275
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	77,5525	0,07125	0,7905	0,0948	1,967275

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m3/dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	17,29106468	0,015885863	0,176249465	0,021136558	0,438622601

vnos v okolje - letno	kg	77,5525	0,07125	0,7905	0,0948	1,967275
pretok reke - srednji mali (m3/s)	m3/s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m3/dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,447122481	0,000410786	0,004557562	0,000546562	0,01134216

Zdravilo/učinkovina		brezvodni natrijev	bromazepam	cetirizinijev diklorid	ciprofloksacin	deksametazon, ne
	enote					
PNEC	µg/L	no data	no data	no data	1,2	no data

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		0,175383977	2,847395185	2,782390111	3,315114616	0,04952493
PEC/PNEC		#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	0,002762596	#VALUE!

uporabljena masa	kg	0,03042	0,493875	0,4826	0,575	0,00859
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	0,03042	0,493875	0,4826	0,575	0,00859

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m ³ /dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,006782427	0,110114111	0,107600243	0,128201698	0,001915222

vnos v okolje - letno	kg	0,03042	0,493875	0,4826	0,575	0,00859
pretok reke - srednji mali (m ³ /s)	m ³ /s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m ³ /dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,000175384	0,002847395	0,00278239	0,003315115	4,95249E-05

Zdravilo/učinkovina		desloratadin	dezogestrel	diazepam	diclofenac	dipiridamo
	enote					
PNEC	µg/L	36	5,9	no data	32	no data

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		0,690120382	9,66169E-05	1,046423135	127,9317144	5,396430054
PEC/PNEC		1,917E-05	1,63757E-08	#VALUE!	0,003997866	#VALUE!

uporabljena masa	kg	0,1197	0,000016758	0,1815	22,1895	0,936
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	0,1197	0,000016758	0,1815	22,1895	0,936

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m3/dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,026688249	3,73635E-06	0,040467145	4,947359268	0,208690068

vnos v okolje - letno	kg	0,1197	0,000016758	0,1815	22,1895	0,936
pretok reke - srednji mali (m3/s)	m3/s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m3/dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,00069012	9,66169E-08	0,001046423	0,127931714	0,00539643

Zdravilo/učinkovina		doksazosin	domperidon	drospirenon	dutasterid	enalaprilijev maleat
	enote					
PNEC	µg/L	no data	no data	no data	no data	no data

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		0,596374706	0,266362253	1,985367372	0,069876851	7,731423827
PEC/PNEC		#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!

uporabljena masa	kg	0,10344	0,0462	0,344358	0,01212	1,341
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	0,10344	0,0462	0,344358	0,01212	1,341

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m3/dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,023062928	0,010300728	0,076777879	0,002702269	0,298988656

vnos v okolje - letno	kg	0,10344	0,0462	0,344358	0,01212	1,341
pretok reke - srednji mali (m3/s)	m3/s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m3/dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,000596375	0,000266362	0,001985367	6,98769E-05	0,007731424

Zdravilo/učinkovina		escitalopram	esomeprazol	etinilestradiol	etorikoksib	fenoksimetilpenicil
	enote					
PNEC	µg/L	2,68	100	no data	75	no data

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		9,685900097	5,146441585	0,019052165	1,859692819	191,0527013
PEC/PNEC		0,003614142	5,14644E-05	#VALUE!	2,47959E-05	#VALUE!

uporabljena masa	kg	1,68	0,89264	0,00330456	0,32256	33,13770893
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	1,68	0,89264	0,00330456	0,32256	33,13770893

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m3/dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,374571918	0,199022546	0,000736783	0,071917808	7,388366182

vnos v okolje - letno	kg	1,68	0,89264	0,00330456	0,32256	33,13770893
pretok reke - srednji mali (m3/s)	m3/s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m3/dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,0096859	0,005146442	1,90522E-05	0,001859693	0,191052701

Zdravilo/učinkovina		fenoterolijev brom	finasterid	fluvastatin	furosemid	gentamicin
	enote					
PNEC	µg/L	no data	5	19	142	no data

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		0,166678198	1,954937503	25,49328905	37,81283151	0,007177944
PEC/PNEC		#VALUE!	0,000390988	0,001341752	0,000266288	#VALUE!

uporabljena masa	kg	0,02891	0,33908	4,42176	6,55856	0,001245
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	0,02891	0,33908	4,42176	6,55856	0,001245

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m3/dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,006445758	0,075601099	0,985873288	1,462293094	0,000277585

vnos v okolje - letno	kg	0,02891	0,33908	4,42176	6,55856	0,001245
pretok reke - srednji mali (m3/s)	m3/s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m3/dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,000166678	0,001954938	0,025493289	0,037812832	7,17794E-06

Zdravilo/učinkovina		gestoden	glibenklamid	gliceriltrinitrat	gliklazid	glikvidon
	enote					
PNEC	µg/L	no data	57	400	no data	no data

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		0,021811436	0,274145565	5,023753517	22,08385222	2,04441677
PEC/PNEC		#VALUE!	4,80957E-06	1,25594E-05	#VALUE!	#VALUE!

uporabljena masa	kg	0,00378315	0,04755	0,87136	3,8304	0,3546
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	0,00378315	0,04755	0,87136	3,8304	0,3546

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m ³ /dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,000843489	0,010601723	0,194277968	0,854023973	0,07906143

vnos v okolje - letno	kg	0,00378315	0,04755	0,87136	3,8304	0,3546
pretok reke - srednji mali (m ³ /s)	m ³ /s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m ³ /dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	2,18114E-05	0,000274146	0,005023754	0,022083852	0,002044417

Zdravilo/učinkovina		haloperidol	hidroklortiazid	ibuprofen	indapamid	insulin aspart
	enote					
PNEC	µg/L	no data	100	1	no data	no data

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		0,03943545	5,979601956	8,302200083	2,729910405	0,068274065
PEC/PNEC		#VALUE!	5,9796E-05	0,0083022	#VALUE!	#VALUE!

uporabljena masa	kg	0,00684	1,03715	1,44	0,4734975	0,011842
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	0,00684	1,03715	1,44	0,4734975	0,011842

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m ³ /dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,001525043	0,231242419	0,321061644	0,105570754	0,002640286

vnos v okolje - letno	kg	0,00684	1,03715	1,44	0,4734975	0,011842
pretok reke - srednji mali (m ³ /s)	m ³ /s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m ³ /dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	3,94355E-05	0,005979602	0,0083022	0,00272991	6,82741E-05

Zdravilo/učinkovina		ipratropijev bromid	izosorbidmononitrit	kalcijev karbonat	kalijev losartanat	karbamazepin
	enote					
PNEC	µg/L	no data	no data	no data	1000	2,6

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		0,667635257	300,0899405	16,78082192	95,99418846	13,36048845
PEC/PNEC		#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	9,59942E-05	0,005138649

uporabljena masa	kg	0,1158	52,05	2,9106	16,65	2,31735
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	0,1158	52,05	2,9106	16,65	2,31735

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m3/dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,025818707	11,60504067	0,648945848	3,712275257	0,516675139

vnos v okolje - letno	kg	0,1158	52,05	2,9106	16,65	2,31735
pretok reke - srednji mali (m3/s)	m3/s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m3/dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,000667635	0,300089941	0,016780822	0,095994188	0,013360488

Zdravilo/učinkovina		karvedilol	ketoprofen	klavulanska kislina	klotrimazol	kvetiapin
	enote					
PNEC	µg/L	no data	no data	no data	1	10

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		10,31317744	25,07956275	10,1840321	7,640791476	3,97315622
PEC/PNEC		#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	0,007640791	0,000397316

uporabljena masa	kg	1,7888	4,35	1,7664	1,32528	0,689136
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	1,7888	4,35	1,7664	1,32528	0,689136

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m ³ /dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,398829909	0,969873716	0,393835616	0,295483733	0,153649401

vnos v okolje - letno	kg	1,7888	4,35	1,7664	1,32528	0,689136
pretok reke - srednji mali (m ³ /s)	m ³ /s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m ³ /dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,010313177	0,025079563	0,010184032	0,007640791	0,003973156

Zdravilo/učinkovina		lacidipin	lamotrigin	lansoprazol	loratadin	lorazepam
	enote					
PNEC	µg/L	no data	150	no data	no data	no data

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		6,399612564	0,210668327	1,816106268	0,268091878	2,234675522
PEC/PNEC		#VALUE!	1,40446E-06	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!

uporabljena masa	kg	1,11	0,03654	0,315	0,0465	0,3876
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	1,11	0,03654	0,315	0,0465	0,3876

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m ³ /dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,247485017	0,008146939	0,070232235	0,010367616	0,086419092

vnos v okolje - letno	kg	1,11	0,03654	0,315	0,0465	0,3876
pretok reke - srednji mali (m ³ /s)	m ³ /s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m ³ /dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,006399613	0,000210668	0,001816106	0,000268092	0,002234676

Zdravilo/učinkovina		meloksikam	metforminijev klor	metoprololijev tart	mometazonfuroat	montelukast
	enote					
PNEC	µg/L	no data	1200	7,3	0,014	1,9

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		1379,548914	54,27563304	0,029576588	0,140445551	276,5828952
PEC/PNEC		#VALUE!	4,52297E-05	4,05159E-06	0,010031825	0,145569945

uporabljena masa	kg	239,28	9,414	0,00513	0,02436	47,97275
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	239,28	9,414	0,00513	0,02436	47,97275

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m3/dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	53,34974315	2,098940497	0,001143782	0,005431293	10,69597915

vnos v okolje - letno	kg	239,28	9,414	0,00513	0,02436	47,97275
pretok reke - srednji mali (m3/s)	m3/s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m3/dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	1,379548914	0,054275633	2,95766E-05	0,000140446	0,276582895

Zdravilo/učinkovina		naproksen	natrijev dalteparin	natrijev fozonopril	natrijev levotiroksi	natrijev metamizol
	enote					
PNEC	µg/L	0,64	no data	no data	497	no data

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		0,34684747	4,694432914	0,116720862	158,8084037	129,5489138
PEC/PNEC		0,000541949	#VALUE!	#VALUE!	0,000319534	#VALUE!

uporabljena masa	kg	0,06016	0,81424	0,020245	27,545	22,47
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	0,06016	0,81424	0,020245	27,545	22,47

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m ³ /dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,013413242	0,181542523	0,004513815	6,141418736	5,009899401

vnos v okolje - letno	kg	0,06016	0,81424	0,020245	27,545	22,47
pretok reke - srednji mali (m ³ /s)	m ³ /s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m ³ /dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,000346847	0,004694433	0,000116721	0,158808404	0,129548914

Zdravilo/učinkovina		natrijev valproat	natrijev varfarinat	nebovolol	nifedipin	omeprazol
	enote					
PNEC	µg/L	160	no data	no data	no data	100

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		4,836031548	1,355218855	173,3372538	12,90577003	16,16738158
PEC/PNEC		3,02252E-05	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	0,000161674

uporabljena masa	kg	0,8388	0,23506	30,065	2,23848	2,8042
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	0,8388	0,23506	30,065	2,23848	2,8042

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m3/dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,187018408	0,052408854	6,703276612	0,499090325	0,625222959

vnos v okolje - letno	kg	0,8388	0,23506	30,065	2,23848	2,8042
pretok reke - srednji mali (m3/s)	m3/s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m3/dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,004836032	0,001355219	0,173337254	0,01290577	0,016167382

Zdravilo/učinkovina		pantoprazol	paracetamol	paroksetin	perindopril	ramipril
	enote					
PNEC	µg/L	25,75	9,2	no data	no data	100

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		45,80139292	1344,313569	1,857617269	11,36917116	297,149578
PEC/PNEC		0,001778695	0,14612104	#VALUE!	#VALUE!	0,002971496

uporabljena masa	kg	7,94416	233,1685	0,3222	1,97196	51,54
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	7,94416	233,1685	0,3222	1,97196	51,54

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m3/dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	1,771225742	51,98712632	0,071837543	0,439667166	11,49133134

vnos v okolje - letno	kg	7,94416	233,1685	0,3222	1,97196	51,54
pretok reke - srednji mali (m3/s)	m3/s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m3/dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,045801393	1,344313569	0,001857617	0,011369171	0,297149578

Zdravilo/učinkovina		ranitidin	retinilpalmitat, hol	rivastigmin	rosuvastatin	salbutamol
	enote					
PNEC	µg/L	no data	no data	50	1,8	no data

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		1,53763664	37,79230663	1,084474886	6,200590379	0,252409944
PEC/PNEC		#VALUE!	#VALUE!	2,16895E-05	0,003444772	#VALUE!

uporabljena masa	kg	0,2667	6,555	0,1881	1,07548	0,04378
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	0,2667	6,555	0,1881	1,07548	0,04378

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m3/dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,059463292	1,461499358	0,041938677	0,239788456	0,009761166

vnos v okolje - letno	kg	0,2667	6,555	0,1881	1,07548	0,04378
pretok reke - srednji mali (m3/s)	m3/s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m3/dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,001537637	0,037792307	0,001084475	0,00620059	0,00025241

Zdravilo/učinkovina		sečnina	sertralin	spironolakton	sulfametoksazol	tamsulozinijev klo
	enote					
PNEC	µg/L	no data	no data	no data	no data	no data

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		8,371385084	20,27581754	7,996632997	92,52340759	0,105783866
PEC/PNEC		#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!

uporabljena masa	kg	1,452	3,5168	1,387	16,048	0,018348
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	1,452	3,5168	1,387	16,048	0,018348

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m3/dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,323737158	0,784103881	0,309244792	3,578053653	0,00409086

vnos v okolje - letno	kg	1,452	3,5168	1,387	16,048	0,018348
pretok reke - srednji mali (m3/s)	m3/s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m3/dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,008371385	0,020275818	0,007996633	0,092523408	0,000105784

Zdravilo/učinkovina		telmisartan	terbinafin	terc-butilaminijev	tiklopidinijev klorid	tiotropij
	enote					
PNEC	µg/L	100	0,053	no data	no data	no data

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		7,787463678	0,099453438	3,073889581	9,080531341	0,000280199
PEC/PNEC		7,78746E-05	0,00187648	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!

uporabljena masa	kg	1,35072	0,01725	0,53316	1,575	0,0000486
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	1,35072	0,01725	0,53316	1,575	0,0000486

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m3/dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,301155822	0,003846051	0,118873074	0,351161173	1,08358E-05

vnos v okolje - letno	kg	1,35072	0,01725	0,53316	1,575	0,0000486
pretok reke - srednji mali (m3/s)	m3/s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m3/dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,007787464	9,94534E-05	0,00307389	0,009080531	2,80199E-07

Zdravilo/učinkovina		tobramicin	tomsulozinijev klo	torasemid	tramadolijev klorid	trandolapril
	enote					
PNEC	µg/L	5,1	no data	no data	no data	no data

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		0,199200913	0,140653106	3,508832618	55,71554587	0,263456483
PEC/PNEC		3,9059E-05	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!	#VALUE!

uporabljena masa	kg	0,034551	0,024396	0,6086	9,66375	0,045696
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	0,034551	0,024396	0,6086	9,66375	0,045696

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m ³ /dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,007703473	0,005439319	0,135693136	2,154624625	0,010188356

vnos v okolje - letno	kg	0,034551	0,024396	0,6086	9,66375	0,045696
pretok reke - srednji mali (m ³ /s)	m ³ /s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m ³ /dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,000199201	0,000140653	0,003508833	0,055715546	0,000263456

Zdravilo/učinkovina		trimetoprim	trospijev klorid	valsartan	verapamilijev klorid	zolpidem
	enote					
PNEC	µg/L	no data	no data	560	54,01	2,2

izguba	kg					
izguba v vode	%					
PEC (pod 10 ng/L)		18,50468152	0,198906877	21,30898021	46,16853466	8,084267331
PEC/PNEC		#VALUE!	#VALUE!	3,80518E-05	0,000854815	0,003674667

uporabljena masa	kg	3,2096	0,0345	3,696	8,00784	1,4022
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%	100%	100%	100%	100%
vnos na ČN letno	kg	3,2096	0,0345	3,696	8,00784	1,4022

zadrževalni čas	dni	1	1	1	1	1
odstotek čiščenja	%	0%	0%	0%	0%	0%
iztok iz ČN	m ³ /dan	12288	12288	12288	12288	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,715610731	0,007692102	0,824058219	1,785423801	0,312633776

vnos v okolje - letno	kg	3,2096	0,0345	3,696	8,00784	1,4022
pretok reke - srednji mali (m ³ /s)	m ³ /s	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
pretok reke	m ³ /dan	475200	475200	475200	475200	475200
faktor redčitve		39	39	39	39	39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,018504682	0,000198907	0,02130898	0,046168535	0,008084267

Zdravilo/učinkovina		železov III proteins
	enote	
PNEC	µg/L	no data

izguba	kg	
izguba v vode	%	
PEC (pod 10 ng/L)		10,23015544
PEC/PNEC		#VALUE!

uporabljena masa	kg	1,7744
metabolizem - iznos iz telesa	%	100%
vnos na ČN letno	kg	1,7744

(www.fass.se, 12. 1. 2015)

Legenda:

 Učinkovine predstavljajo potencialno okoljsko tveganje

zadrževalni čas	dni	1
odstotek čiščenja	%	0%
iztok iz ČN	m ³ /dan	12288
povprečna koncentracija na iztoku ČN	µg/L	0,395619292

vnos v okolje - letno	kg	1,7744
pretok reke - srednji mali (m ³ /s)	m ³ /s	5,5
pretok reke	m ³ /dan	475200
faktor redčitve		39
povprečna koncentracija v reki = PEC	µg/L	0,010230155

6. DISKUSIJA

Študija o uporabi farmacevtskih izdelkov in potencialna obremenitev čistilne naprave v Spodnji Savinjski dolini je pokazala, da nobena učinkovina ne presega količnika PEC/PNEC > 1. Potencialno tveganje za okolje predstavlja 20 učinkovin, zajetih v študiji, ki presežejo letno koncentracijo v vodotoku 10 ng/L. Ker podatkov o ekotoksikoloških študijah za te učinkovine nimamo, ocene tveganja ne moremo izdelati podrobneje.

Ugotovljeni rezultati so potrdili hipotezo, da 86 aktivnih učinkovin v količinah, ki jih bolniki/uporabniki Žalca, Prebolda, Braslovč in Polzele zaužijejo in izločijo preko komunalnih odpadnih vod v javno kanalizacijo, od tu pa se preko čistilne naprave Kasaze razlijejo v površinske vode, ne predstavlja okoljskega tveganja v raziskovanem področju reke Savinje. Potencialno okoljsko tveganje prestavlja 20 učinkovin, za katere nimamo na voljo ekotoksikoloških podatkov.

V študiji smo prvič preračunali obremenjevanje reke Savinje z aktivnimi učinkovinami v njenem osrednjem delu. Spremljanje vnosa učinkovin v vodno okolje je ključno za spoznavanje procesov in prepoznavanje učinkov obremenjevanja vodnega ekosistema ter ukrepanje, preden se poruši naravno ravnovesje. Pri razumevanju rezultatov študije je treba upoštevati, da so rezultati reprezentativni le za manjše področje ob reki Savinji. V našo študijo je bilo vključeno zgolj območje Spodnje Savinjske doline, ki zajema naslednje občine: Žalec, Prebold, Braslovče in Polzelo. Na celotnem območju vodotoka je prispevek aktivnih učinkovin v vodotok s strani uporabnikov zdravil mnogo večji, kot je bil zajet v naši študiji, saj nismo zajeli učinkovin, ki so sproščene v vodotok v zgornjem in spodnjem toku od našega izbranega območja.

Pri določitvi skupne količine učinkovin, sproščenih v okolje, je bilo treba združevati farmacevtske preparate z istimi učinkovinami, saj so na trgu poleg preparatov originatorjev tudi generečni preparati, ki so po sestavi in učinku podobni originatorskim. Prav tako lahko v nekaterih preparatih nastopa več različnih učinkovin naenkrat, ki jih je treba upoštevati pri izračunu.

Rezultati izdelane ocene tveganja za okolje so pokazali, da lahko učinkovine na omenjenem območju razdelimo v dve skupini, in sicer na:

- učinkovine, ki ne predstavljajo tveganja za okolje;
- učinkovine, ki predstavljajo potencialno tveganje za okolje.

Pri tem smo upoštevali naslednje kriterije (Berkner in Apel, 2006):

- tveganje za okolje ne obstaja: razmerje PEC/PNEC < 1 ali PEC < 10 ng/L;
- obstaja potencialno tveganje za okolje: PEC > 10 ng/L, podatki o vrednosti PNEC niso na voljo;
- obstaja tveganje za okolje: PEC/PNEC > 1.

Na podlagi izdelane ocene tveganja za okolje smo od 106 učinkovin iz študije v skupino, kjer ni prepoznanega tveganja za okolje na izbranem področju, umestili 86 učinkovin, torej 81 %. V skupino, kjer je zaznano potencialno tveganje za okolje in za katere nismo imeli na voljo ekotoksikoloških podatkov ter je vrednost PEC v vodotoku presegla 10 ng/L, smo umestili 20 učinkovin oz. 19 %. V skupino z dejansko prepoznanim tveganjem za okolje nismo umestili nobene učinkovine, saj bi za konkretno oceno okoljskega tveganja morali pridobiti manjkajoče eksperimentalne ekotoksikološke podatke in določiti vrednosti PNEC. Prav tako v študijo nismo zajeli

učinkov mešanic učinkovin (koktejlrov), ki v naravi dejansko nastopajo v različnih koncentracijah in mešanicah.

V izogib tveganju za okolje smo pripravili nekaj relativno enostavnih in izvedljivih ukrepov.

6.1. Monitoring aktivnih učinkovin v okolju

Akreditirani laboratoriji za izvajanje okoljskih meritev bi morali sodelovati v večji meri pri razvoju in izboljšanju standardnih metod, vzorčenja in odkrivanja določitve koncentracije zdravil oz. učinkovin v vodi, tleh, blatu, sedimentu in ne nazadnje tudi v živih organizmih. Takšne pobude, sicer v manjši meri, se izvajajo v nekaterih državah članicah EU in bi jih lahko kot primer dobre prakse prenesli izven svojih meja. Povečano povpraševanje po analitskih storitvah določitve koncentracije zdravil oz. učinkovin v okolju v okviru nacionalnih projektov bi pripomoglo k hitrejšemu razvoju metod določitve učinkovin v odpadnih vodah. Povečano povpraševanje po določitvah ekotoksikoloških lastnosti aktivnih učinkovin bi pripomoglo k večji konkurenčnosti akreditiranih laboratorijev in s tem znižanju cen analitskih storitev ter posledično boljši dostopnosti/reprezentativnosti rezultatov študij.

Rezultati raziskovanj v EU, povezani z vsebnostjo učinkovin v površinskih vodah, se zaradi pritiskov in povečane ozaveščenosti javnosti vse pogosteje javno objavljajo. Tako nekatere članice EU na letnem nivoju pripravljajo poročilo o vsebnosti učinkovin v pitni vodi za javnost.

6.2. Razvijanje in usklajevanje izvajanja shem za zbiranje odpadnih zdravil

Sheme za ravnanje z odpadnimi in/ali neuporabljenimi zdravili so eden od najpreprostejših načinov, kako zmanjšati vnos učinkovin v okolje. Ključni akterji pri zbiranju in nadaljnjem ravnanju z odpadnimi zdravili so podjetja za ravnanje s komunalnimi odpadki s koncesijo, lekarne, farmacevtske družbe in veletrgovci z zdravili. Nekatere države članice EU so veletrgovcem oz. farmacevtskim družbam naložile plačilo pavšalov za stroške ravnanja z odpadnimi zdravili. V Sloveniji so stroški ravnanja z odpadnimi zdravili na plečih proizvajalca zdravil in premo sorazmerni tržnemu deležu na slovenskem trgu. Tudi boljša komunikacija v lekarnah pri izdajanju zdravil glede ravnanja z odpadnimi in neuporabljenimi zdravili pripomore k dvigu ozaveščenosti uporabnikov zdravil in posledično bolj odgovornemu ravnanju.

6.3. Učinkovitejše ločevanje odpadkov in ravnanje z odpadnimi zdravili

Najboljša strategija ravnanja z odpadnimi zdravili je ločevanje odpadkov pri viru nastanka in njihovo nadzorovano zbiranje ter odstranjevanje s sežigom s ciljem preprečitve sproščanja aktivnih učinkovin in drugih nevarnih snovi v okolje preko odlagališč odpadkov in/ali kanalizacijskega sistema. Sistematično ločevanje odpadnih zdravil od ostalih odpadkov in ustrezno razvrščanje je treba zagotoviti v bolnišnicah, farmacevtskih proizvodnih obratih, lekarnah in pri individualnih uporabnikih zdravil. Isto velja tudi za zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje živali. Drugo kategorijo onesnaževal predstavljajo komunalne odplake, ki vsebujejo učinkovine. V zvezi s tem obstaja okoljska in ekonomska polemika glede obravnave bolnišničnih odplak, saj imajo bolnišnice glede na prebivalstvo nizek prispevek učinkovin in zdravil v okolje, kar pomeni drago čiščenje odpadnih vod za bolnišnične ustanove. Veliko bolj smiselna bi bila zajemanje kritičnega dela komunalnih odplak in

njihova nadaljnja primerna obdelava. Z enakim ukrepom bi lahko zajezili tudi emisije aktivnih učinkovin s strani uporabnikov farmacevtskih preparatov, predvsem za aktivne učinkovine z bolj toksičnimi lastnostmi.

Centralizirano čiščenje vseh odplak na čistilnih napravah, kjer bi bila potrebna ustrežna nadgraditev, z ekonomskega vidika verjetno ni opravičljivo, saj je količina vod na čistilni napravi prevelika, koncentracija aktivnih učinkovin pa prenizka. Takšna ureditev bi sicer v večini primerov očistila odpadne vode iz gospodinjestev, onesnažene z aktivnimi učinkovinami, in verjetno še del iz farmacevtske industrije.

Ključna strategija čiščenja odpadnih vod, onesnaženih z zdravili, je čiščenje s pomočjo UV-svetlobe, aktivnega oglja in oksidacije z ozonom. Redno vzdrževanje kanalizacijskih sistemov in preverjanje njihove tesnosti zmanjšata možnosti onesnaženja prsti z aktivnimi učinkovinami.

Možne rešitve/tehnike čiščenja so:

- Fizikalne metode
Med obetavnimi fizikalnimi metodami so različne vrste filtrov (pesek, membrane, mikro in ultra filtri), ki se lahko uporabljajo za odstranjevanje učinkovin. Membrane z zelo majhnimi porami, kot se uporabljajo za reverzno osmozo, nanofiltracije in ultrafiltracije, se lahko uporabljajo za neposredno odstranitev nekaterih učinkovin. Več vrst filtrov (aktivno oglje, minerali, polimeri ipd.) ima sposobnost odstranjevanja učinkovin oz. adsorpcije.
- Kemijske metode
Med pomembnimi kemijskimi metodami so napredni oksidacijski procesi s pomočjo vodikovega peroksida in ozona ter kombinacijo UV-svetlobe in selektivnimi reagenti, kot sta klorov in manganov oksid. S pomočjo oksidacije učinkovin v večini primerov razpadejo do te mere, da postanejo lažje biorazgradljivi. Selektivni reagenti v večini primerov nastopajo kot pospeševalci oksidacije. Oksidacija odstrani več kot 80 % učinkovine, kar ima za posledico opazno zmanjšanje ekotoksičnosti, in je ekonomsko sprejemljiva ter relativno enostavna za upravljanje.
- Biološke metode
Uspešnost konvencionalne biološke obdelave odpadnih vod na čistilnih napravah je odvisna od narave učinkovine, predvsem njene biorazgradljivosti in ekotoksikoloških lastnosti.

6.4. Ozaveščanje laične in strokovne javnosti

Pobuda ozaveščanja se pričakuje s strani podjetij za ravnanje z odpadki, državnih organov, farmacevtskih družb, zdravstvenih delavcev, lekarn in ne nazadnje vsakega posameznika, še zlasti bolnika oz. uporabnika zdravil. Pomembno pri uspešnem ozaveščanju vseh strani je, da se uporabijo različni komunikacijski kanali, saj le tako dosežemo vse skupine. Ozaveščena javnost, še zlasti pa zdravstveni delavci, so ključnega pomena za vpeljavo sprememb na bolje na področju ravnanja z zdravili (od odgovornejšega predpisovanja zdravil in uporabe do okolju prijaznega odstranjevanja odpadnih zdravil).

V ta namen bi bilo treba pri šolanju medicinskega kadra upoštevati še nekaj okoljskih vidikov. Nekatero državo članice so v ta namen organizirale tečaje oz. izobraževanja za farmacevte in zdravstvene delavce, ki so na takšen način pridobili nekaj dodatnega znanja o morebitnih vplivih zdravil oz. učinkovin na ekosistem.

Okoljske informacije o zdravilih se lahko objavijo tudi v širši javnosti, npr. na spletu s podatki o toksičnosti zdravil za organizme. Takšno objavljanje podatkov bi bilo najprimernejše na nivoju EU. S tem bi spodbudili uporabo manj toksičnih zdravil, saj bi bili podatki dostopni tako bolnikom kot tudi zdravstvenemu osebju, ki predpisuje zdravila. Švedska je spodbudila raziskave ekotoksičnosti zdravil v sodelovanju s farmacevtskimi proizvajalci. V projekt so vključena najbolj prodajana zdravila, ki so razdeljena po oceni tveganja za vodno okolje ($PEC/PNEC < 0,1$ – nepomembno; $0,1 < PEC/PNEC < 1$ – nizka; $1 < PEC/PNEC < 10$ – zmerna, $PEC/PNEC > 10$ – visoka). Informacije o toksičnosti zdravil so javno dostopne na spletni strani <http://www.fass.se/LIF/startpage?userType=2>, kjer so razdeljene za različne nivoje uporabnikov: bolniki, zdravniki in strokovni delavci (www.fass.se).

Označevanje embalaže zdravil o pomenu pravilnega ravnanja z neuporabljenimi zdravili bi verjetno spodbudilo javnost k doslednejšemu ločevanju odpadkov, ki bi bilo podprto tudi preko informacijskih kanalov (televizijski oglasi, radio, internet) s podporo državnih in neodvisnih institucij.

6.5. Izmenjavanje znanja

V EU je potreba po ureditvi boljših mehanizmov za izmenjavo in zbiranje informacij ter izdelavo poročil, da bi izboljšali preglednost, primerljivost, prodajne podatke zdravil in podatke o njihovi usodi. Ti podatki so predvsem toksikološke in ekotoksikološke študije. Zlasti za te bi bila potrebna dodatna spodbuda. Javna dostopnost teh informacij bi omogočila tudi lažje izvajanje ukrepov. Za najbolj toksične in ekotoksične učinkovine bi lahko zagotovili njihovo spremljanje v Evropskem registru onesnaževal (v nadaljevanju ERP). Razvoj takšne podatkovne baze na ravni EU, ki bi jo dopolnjevale raziskovalne ustanove in farmacevtska proizvodnja, bi koristil k določitvi potencialnega tveganja zdravil za okolje in okreplil sedanje razpršene baze podatkov ter znanja. Takšen ukrep bi omogočil učinkovitejši pregled nad ekotoksikološkim poznavanjem številnih snovi in bi verjetno olajšal razvoj ter proizvodnjo okolju prijaznejših farmacevtskih učinkovin. Švedsko farmacevtsko podjetje ima primer takšne dobre prakse, saj za vsa njihova zdravila, ki jih proizvajajo, razkrije ocene tveganja za okolje na svoji spletni strani in tudi preko švedske baze Fass.se. Kljub temu ti podatki ne ustrezajo izračunom po kriterijih EMA. Farmacevtska podjetja oceno tveganja za okolje po navadi izračunajo na podlagi akutne toksičnosti in ne kronične, kot to predpisuje EMA. Vendar je treba kakršno koli objavo glede ekotoksikoloških študij zdravil in ocen tveganj za okolje spodbujati.

Tudi podatki o količini neuporabljenih zdravil, zbranih v okviru shem za ravnanje z odpadnimi snovmi v lekarnah, pri trgovcih na debelo, veterinarjih in zbirnih centrih za nevarne snovi, v večini primerov niso na voljo. Dejanska zbrana količina odpadnih zdravil preko teh shem bi pripomogla k izdelavi bolj podrobne ocene tveganja za okolje.

6.6. Vzpostavitev omrežja

Trajnostno upravljanje morebitnih tveganj zaradi prisotnosti učinkovin v okolju zahteva izboljšano komunikacijo med:

- zasebnim sektorjem;
- javnimi organi;
- okoljskim in zdravstvenim sektorjem;
- ocenjevalci tveganja.

Če želimo ugotoviti, kako se lahko prepreči oz. zmanjša vpliv učinkovin na okolje v njihovem celotnem življenjskem ciklu, potem je nujno potrebno nadgraditi sodelovanje med vsemi zainteresiranimi stranmi. Zaposlovanje osebja z ekotoksikološkim znanjem in delovanjem na tem področju v farmacevtskih podjetjih in agencijah za promet z zdravili bi pripomoglo k vključevanju okoljskih vidikov ter ocenjevanju tveganj za okolje pri proizvodnji in prometu z zdravilom. Sodelovanje izdelovalcev ocen tveganj za okolje in akademskega sveta bi lahko pripomoglo k premagovanju morebitnih težav pri izdelavi ocen tveganja ali njihovem izboljšanju.

6.7. Vključevanje ekonomskih inštrumentov

Ekonomski instrumenti lahko zagotovijo učinkovitejšo spodbudo med proizvodnjo in porabo zdravil z boljšim okoljskim profilom. Vsaka implementacija ukrepov, ki so namenjeni spodbujanju proizvodnje zdravil z boljšim okoljskim profilom, povzroča dodatne stroške ali omejitve za okoljsko tvegane proizvode, kar lahko privede do zmanjšanja inovacij glede na trenutne tehnične in gospodarske izzive za razvoj novih molekul. Bolj smiselno bi bilo omogočiti tržno prednost za zdravila z nižjo toksičnostjo in ekotoksičnostjo pri izvedbi javnih naročil oz. registraciji. Z veliko mero pazljivosti je treba upoštevati tiste terapevtske skupine, kjer okolju prijaznejša zdravila niso na voljo. Izvajanje takšnega programa bi bilo zelo kompleksno in bi zahtevalo odlično znanje o zdravilih glede zamenljivosti/nadomeščanja ter tudi s področja okoljskih vplivov. Druga možnost je, da se okolju prijaznejšim zdravilom podaljša veljavnost patentov v primerjavi z zdravili, ki so manj prijazna do okolja. Ta možnost je sicer vprašljiva predvsem z etičnega vidika, saj bi na trg občutno kasneje prišli generični izdelki, ki so v primerjavi z originatorji veliko cenejši.

6.8. Nadaljnje raziskave

Dodatne raziskave lahko pomagajo premostiti težave pri razumevanju vplivov aktivnih učinkovin na okolje. Raziskave naj bi vsebovale naslednje sklope/cilje:

- razumevanje vseh vstopnih poti v okolje;
- razumevanje in poznavanje vpliva in obnašanja aktivnih učinkovin v okolju, vključno z njihovimi metaboliti, ter poznavanje kontaminacije blata v čistilnih napravah in kopičenja zdravil v organizmih ter prehranjevalni verigi (meso, mleko, ribe, zelenjava ipd.);
- ocenjevanje ekotoksikoloških vplivov aktivnih učinkovin;
- ocenjevanje ekotoksikoloških vplivov mešanic (koktejl) zdravil;
- ocenjevanje tveganja rezistence okolja na antibiotike.

Ustrezne raziskovalne dejavnosti vključujejo:

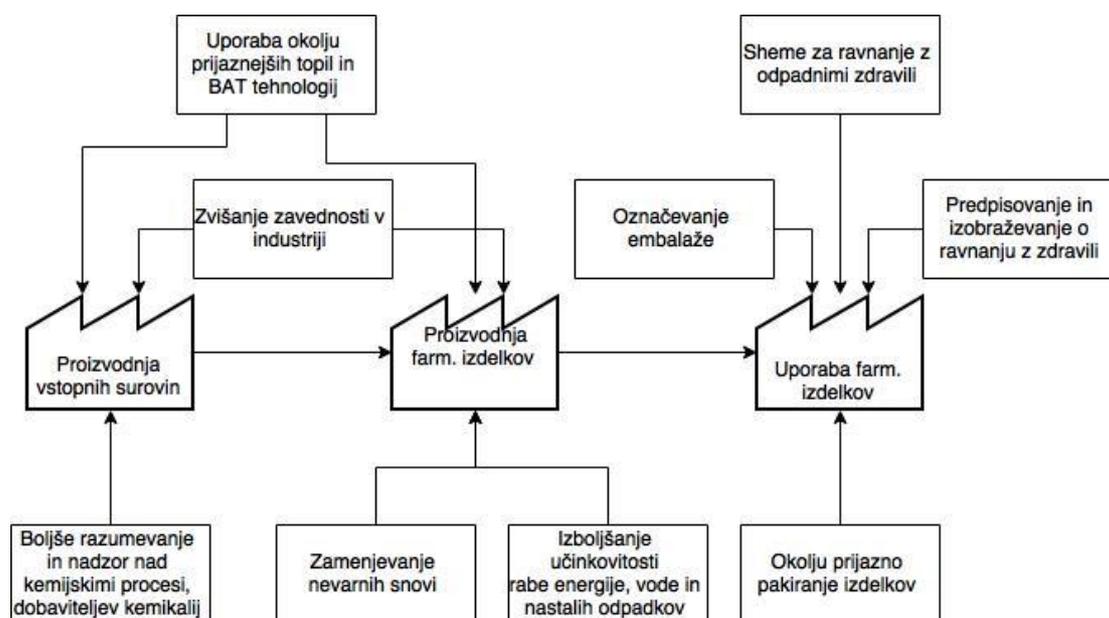
- nadaljnjo raziskavo usode zdravil v čistilnih napravah in tudi blata ter gnojevke, zlasti za določevanje razkroja, pretvorb in izločanja/razgradnje zdravil;
- nadaljnji razvoj in modeliranje prenosa zdravil/učinkovin v ekosistem na pilotnih lokacijah, kjer je možnost takšnega onesnaženja največja;
- povečanje znanja o ekotoksikoloških učinkih učinkovin, vključno s protimikrobno odpornostjo metabolnih produktov in tudi z vplivom na ljudi preko prehranjevalne verige in pitne vode;
- nadaljnje raziskave, kako bi bilo mogoče določiti in oceniti učinke koktejl) zdravil in kateri koktejl) bi bili prednostni za obravnavo;
- raziskovanje morebitnih tveganj, povezanih z zdravili v prihodnosti, v kombinaciji z znanjem o podnebnih spremembah in pandemijah;
- organiziranje skupnih raziskav EU glede ostankov učinkovin v okolju.

6.9. Razvoj koncepta zelene farmacije in prilagajanje embalaže

Pristop k zmanjševanju bioakumulacije in vplivov učinkovin na okolje bi lahko temeljil na spodbujanju oz. nadomeščanju učinkovin s tistimi, ki imajo kot molekula bolj prijazen profil za okolje, oz. s tistimi, ki so lažje razgradljivi v klasičnih čistilnih napravah z biološko-mehanskim delovanjem, ter razvoju učinkovin, ki so v okolju neobstoje oz. biološko razgradljive. Verjetno je razvoj okolju prijaznejših učinkovin tehnično gledano velik izziv za gospodarstvo, saj bi imelo za posledico še dodatna vlaganja v raziskave novih učinkovin. Vendar ima lahko že rahla sprememba v kemijski strukturi učinkovine, ki se je izkazala za učinkovito v medicini, za posledico boljšo biorazgradljivost. Razvoj takšnega koncepta zelene farmacije pomeni naložbo na dolgi rok.

Dobra praksa za farmacevtska podjetja bi bila, da tista, ki imajo to področje bolj razvito, ostalim predstavijo svoje dobre prakse na temo zmanjšanje emisij učinkovin v okolje iz proizvodnje.

V farmacevtski industriji se nekatera podjetja že osredotočajo tudi na razvoj okolju prijaznejših tehnologij in procesov za proizvodnjo učinkovin ter zdravil (glej shemo 5). Upoštevalo se tudi priporočila o opuščanju določenih surovin v proizvodnem procesu in vključevanju nadomestnih, okolju prijaznejših surovin, skladno s smernicami dobre proizvodne prakse. Pri samih odpadnih zdravilih je za njihovo ravnanje najučinkoviteje prenesti obveznosti za odstranjevanje na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Za zmanjšanje količin odpadnih zdravil bi bilo mogoče smiselno preveriti tudi možnost, ali je zdravilom možno podaljšati rok uporabe v primeru, da so bila skladiščena pod zahtevanimi pogoji. Shema 5 povzema »zelene« pristope in možnosti, ki bi se lahko uporabile za zmanjšanje vpliva na okolje v vseh fazah življenjskega cikla učinkovine.



Shema 5: Zeleni pristopi v življenjskih ciklih aktivne učinkovine.

7. ZAKLJUČEK IN SKLEPI

Obsežna uporaba farmacevtskih preparatov za zdravljenje in preprečevanje različnih obolenj povečuje možnost, da ti zaidejo v naravno okolje, zaradi česar so organizmi iz okolja izpostavljeni različnim učinkovinam v različnih koncentracijah v različnih mešanica in njihovim metabolnim produktom. Učinkovine lahko v okolju, že v nizkih koncentracijah, delujejo negativno na organizme in tudi zdrave ljudi.

Organizmi v okolju pridejo v stik z učinkovinami na različne načine preko odpadnih vod iz farmacevtske industrije, kot posledica napačnega ravnanja z odpadnimi zdravili in preko izločkov bolnikov. Večina izpustov odpadnih vod gre preko komunalnih čistilnih naprav, kar pa ne pomeni, da se učinkovine v tem primeru razgradijo, saj jih je večina slabo biorazgradljiva. Tako v okolje preidejo učinkovine in njihovi metabolni produkti. Učinkovine zaidejo predvsem v površinske vode (potoke, reke, jezera, morje) in tudi podtalnico. Raziskave so pokazale, da imajo nekatere učinkovine (npr. hormoni) velik vpliv že pri nizkih koncentracijah na rast in razvoj organizmov (Mudgal in sod., 2013).

Z raziskavo smo želeli preveriti, ali uporaba zdravil pri bolnikih in posledično izločanje aktivnih učinkovin v okolje pomenita določeno tveganje za okolje. S pomočjo javno dostopne literature smo za določene aktivne učinkovine pridobili ekotoksikološke podatke. Podatke o količini zaužitih farmacevtskih preparatov na izbranem območju smo pridobili od nacionalnega organa, ki spremlja izdajo farmacevtskih preparatov po lekarnah.

S podatki o izpustih iz farmacevtskih družb in podatki o prispevku učinkovin v okolje s strani bolnikov smo želeli dokazati, da imajo farmacevtska podjetja pri uveljavljenem doslednem in sistematičnem okoljsko odgovornem ravnanju z odpadnimi vodami in odpadki manjšinski prispevek pri sproščanju učinkovin v okolje.

Bolniki z uživanjem farmacevtskih preparatov ne predstavljajo resnega tveganja za okolje. Pri izdelavi ocene tveganja za okolje smo uporabili 100 največkrat izdanih farmacevtskih preparatov v izbranem območju v izbranem času. Obstaja možnost, da med 106 obravnavanimi učinkovinami nismo zajeli aktivne učinkovine z izredno toksičnimi lastnostmi, ki predstavlja resno tveganje za okolje. Zato je prva hipoteza delno potrjena.

Zaradi čedalje večje porabe farmacevtskih preparatov v svetu je nujno, da se vzpostavi zakonodaja, ki bo predpisala sledenje aktivnim učinkovinam do končnega uničenja in izdelavo ocene tveganj za vsako posamezno učinkovino. Ocenjujemo, da je ravnanje z odpadnimi zdravili v Sloveniji dobro urejeno, saj imamo kot fizične osebe več različnih možnosti za oddajo tovrstnih odpadkov. Prav tako je zakonodaja za gospodarske subjekte stroga in tako ni možno odlaganje odpadnih zdravil na odlagališčih, ampak je edina možnost ravnanja/odstranjevanja sežig, s katerim preprečimo emisijo učinkovin v okolje.

Nadaljnje raziskave na temo učinkovin v okolju bodo pomembno prispevale k zagotavljanju čistega in zdravega okolja.

8. POVZETEK

Farmacevtski preparati so večinoma proizvodi kemijske industrije, ki so namenjeni postavljanju diagnoze, zdravljenju, negi in preventivi pred boleznimi. V EU je registriranih čez 3.000 aktivnih farmacevtskih učinkovin, v svetu še nekoliko več, njihova letna poraba skupaj pa presega 100.000 ton.

Aktivne učinkovine vstopajo skozi njihov celotni življenjski krog v okolje. Odkrite so bile že v vseh delih okolja: površinskih in podtalnih vodah, prsti, zraku in tudi organizmih. Njihova koncentracijska prisotnost v okolju je v povprečju med nekaj ng/L do nekaj μ /L. Zato se kmalu postavi vprašanje, v kakšni meri in kako lahko aktivne učinkovine vplivajo na okolje.

Diplomsko delo obravnava najpogosteje izdane farmacevtske preparate v Spodnji Savinjski dolini in njihov vpliv na okolje.

Rezultati analize so pokazali, da tveganja za okolje pri izbranih aktivnih učinkovinah ni. Potencialno okoljsko tveganje obstaja pri učinkovinah s predvideno letno koncentracijo nad 10 ng/L. Ekotoksikoloških podatkov za te učinkovine ni na voljo. Potencialno tveganje predstavljajo tudi mešanice učinkovin v okolju, saj te v okolju niso prisotne kot posamezne. Študij o ekotoksikološkem delovanju mešanic v različnih deležih in koncentracijah ni na voljo.

SUMMARY

Over 3000 active pharmaceuticals are currently registered in EU, their yearly consumption surpasses 100 000 tons. Inevitably in this life cycle of consumption, the pharmaceuticals end up in the environment, namely in ground water, surface waters, soil and organisms. Average published concentration range from ng/L to μ /L. Thus the effects of pharmaceuticals on the environment is being considered widely, in scientific as well as public arena.

The aim of this work was to screen the pharmaceuticals that are heavily prescribed (the biggest mass of pharmaceuticals) in the area of Spodnja Savinjska dolina and assess the risks to the environment.

The results of the analysis have shown that there is no risk for the environment when the selected active ingredients are being used. Although there is a chance of an environmental risk when the average annual concentration of the substances in use exceeds 10ng/L and when there are no ecotoxicological data for those substances. Mixtures of the above mentioned active ingredients also present a potential risk since they are not present in the environment individually. There are no available studies about the ecotoxicological activity of the mixtures in different proportions and concentrations.

9. LITERATURA

- Aktivna farmacevtska učinkovina. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/DefinitionAPI-QAS11-426Rev1-08082011.pdf (8. 12. 2014).
- Backhaus, T., Porsbring, T., Arrhenius, A., Brosche, S., Johansson, P., Blanck, H. (2011) Single-substance and mixture toxicity of five pharmaceuticals and personal care products to marine periphyton communities. *Environmental toxicology and chemistry*. Göteborg , 30:2030-2040, 14 str.
- Benoit, R. (2010). *Pharmaceuticals in the environment; Current knowledge and need assessment to reduce presence and impact*. London, IWA Publishing, 198 str.
- Berkner, S., Apel, P. (2006). *Environmental Risk Assessment of Nanomedicines*, Germany, Umweltbundesamt, 27 str.
- Boxall ,A., Rudd, M., Brooks, B.,, Caldwell, D., Choi, K., Hickmann, S., Innes, E., Ostapyk, K., Staveley, J., Verslycke, T., Ankley, G., Beazley, K., Belanger, S., Berninger, J., Carriquiriborde, P., Coors, A., DeLeo, P., Dyer, S., Ericson, J., Gagné, F., Giesy, J., Gouin, T., Hallstrom, L., Karlsson, M., Larsson, D., Lazorchak, J., Mastrocco, F., McLaughlin, A., McMaster, M., Meyerhoff, R., Moore, R., Parrott, J., Snape, J., Murray, R., Servos, M., Sibley, P., Straub, J., Szabo, N., Topp, E., Tetreault, G., Trudeau, V. (2012) Pharmaceuticals and Personal care products in the environment: What are the big questions? *Environmental Health Perspective*. Rockville Pike, 120, 1229 str.
- Čistilna naprava Kasaze. <http://www.jkp-zalec.si/storitve/centralna-cistilna-naprava-kasaze/77> (18. 7. 2015).
- Direktiva (ES) št. 278/1986. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=URISERV:I28088> (14. 7. 2015).
- Direktiva (ES) št. 60/2000. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=URISERV:I28002b> (14. 7. 2015).
- Direktiva (ES) št. 75/2010. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32010L0075> (14. 7. 2015).
- Dobra proizvodna praksa. <http://www.fda.gov/food/guidanceregulation/cgmp/> (12. 6. 2015).
- Farmacevtski izdelek. http://www.who.int/topics/pharmaceutical_products/en/ (8. 12. 2014).
- Environmental Risk Assessment Working Party, 2015, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CVMP/people_listing_000037.jsp&mid=WC0b01ac0580028e2b. (1. 7. 2015).
- Fent, K., Escher, C., Caminada D. (2006). Estrogenic activity of pharmaceuticals and pharmaceutical mixtures in a yeast reporter gene system. *Reproductive Toxicology*, Muttentz, 22, 185 str.

- Gabor, M. (2011). *Ovrednotenje učinkov uredbe o ravnanju z odpadnimi zdravili v Podravski regiji*. Kranj, Univerza v Mariboru, 122 str.
- Kortenkamp, A., Backhaus T., Faust, M. (2009). *State of the Art Report on Mixture Toxicity*. London, University of London, 391 str.
- Kümmerer K. (2008). *Pharmaceuticals in the environment: Sources, fate, effects and risks*. Berlin, Springer, 521 str.
- Mudgal, S., De Toni, A., Lockwood, S., Sales, K., Backhaus, T., Sorensen, B. (2013). *Study on the environment risks of medicinal products*. Copenhagen, BIO Intelligent Service, 308 str.
- O'Brien, E., Dietrich, D. (2004). *Hindsight rather than foresight: reality versus the EU draft guideline on pharmaceuticals in the environment*. Konstanz, Trends Biotechnol, 330 str.
- Ozaveščanje javnosti. www.fass.se (15. 12. 2014).
- Pravilnik o načinu ocenjevanja obstoječih snovi, Ur. l. RS, št. 74/2002. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?sop=2002-01-3496> (14. 7. 2015).
- Pretok reke Savinje. http://www.arso.gov.si/vode/podatki/arhiv/hidroloski_arhiv.html (12. 1. 2015).
- Reka Savinja. <http://www.jkp-zalec.si/storitve/centralna-cistilna-naprava-kasaze/77> (18. 7. 2015).
- Schwarzenbach, R., Escher, B., Fenner, K., Hofstetter, T., Johnson, A. (2007). The challenge of micropollutants in aquatic systems. *Science*. Berlin, Science, 7 str.
- Semprimožnik C. (2014). *Učinkovitost čiščenja na čistilni napravi Kasaze*. Kasaze
- Uredba (ES) št. 1907/2006. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1907-20140822> (8. 12. 2014).
- Uredba (EU) št. 75/2010. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0075> (8. 12. 2014)
- Uredba o odpadkih, Ur. l. RS, št. 37/2015. <https://www.uradni-list.si/1/content?id=121864> (14. 7. 2015).
- Vrednosti PNEC. www.fass.se (12. 1. 2015)
- Whitacre, M. D. (2013). *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. New York, Springer, 189 str.

ZAHVALA

Zahvaljujem se izr. prof. dr. Bojanu Sedmaku in Mojci Bernik, odgovorni osebi za okolje v Lek d. d., da sta me potrpežljivo in prijazno vodila med izdelavo diplomskega dela, za pomoč pri iskanju literature in vmesno usmerjanje pri nastajanju diplomskega dela. Hvala tudi dr. Katarini Rajapakse, odgovorni osebi za biološko varnost v Lek d. d., da me je navdušila nad izdelavo ocen tveganja za okolje glede prisotnosti aktivnih učinkovin.

Zahvaljujem se tudi komisiji za hiter pregled diplomskega dela.

Največja zahvala gre moji družini, prijateljem in sodelavcem, ki so me ves čas podpirali in spodbujali ter mi dajali nasvete.