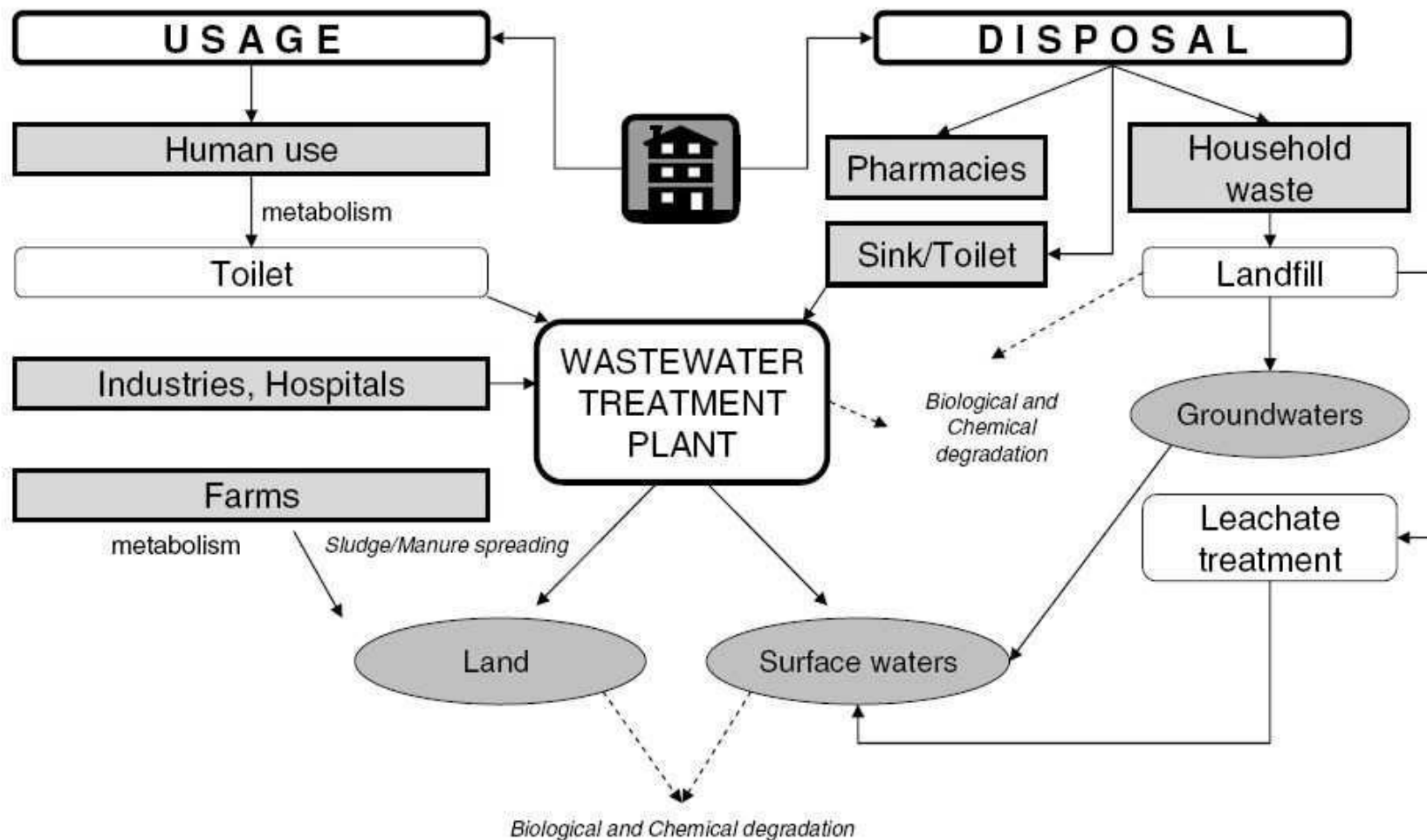


# Fototoksyczność leków dla organizmów wodnych – zbędny czy istotny element badań nad lekami w środowisku?

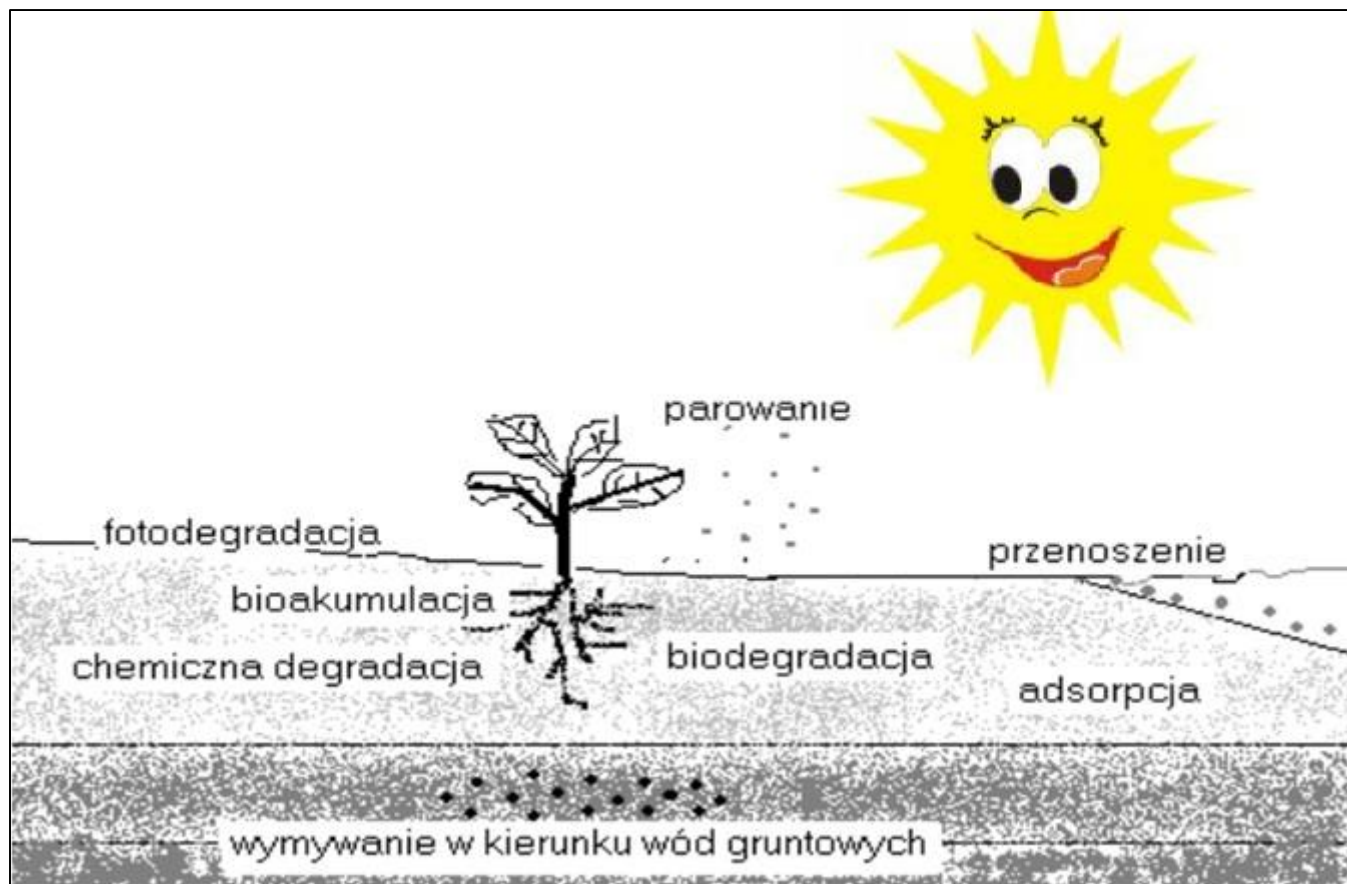
Wawryniuk M., Drobniowska A., Nałęcz-Jawecki G.

Zakład Badania Środowiska  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

# Leki a środowisko



# Losy leków w środowisku



Procesy abiotyczne i biotyczne w środowisku

# Trwałość leków w środowisku wodnym zależy od:

- obecności materii organicznej
- stężenia jonów nieorganicznych takich jak:  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$
- natężenia promieniowania słonecznego
- Budowy chemicznej: potencjalnie światłoczułe leki, zawierają ugrupowania tj. pierścienie aromatyczne, heteroatomy czy sprzężone układy nienasycone

# Fotodegradacja



## Bezpośrednia\*

absorpcja światła przez związek chemiczny i bezpośrednie przekształcenie się do produktów lub w przypadku niestabilnych stanów wzbudzonych rozkład

## Pośrednia\*\*

wzbudzenie związków współwystępujących w środowisku np. kwasów humusowych, które prowadzi do wytworzenia silnie reaktywnych wolnych rodników



- przekształcenie związków organicznych w inne związki
- całkowita degradacja substancji organicznych

\* **USEPA**, Fate, transport and transformation test guidelines - OPPTS 835.2210, Direct photolysis rate in water by sunlight.

\*\* **USEPA**, Fate, transport and transformation test guidelines - OPPTS 835.5270, Indirect photolysis screening test.

# Fotodegradacja



## Bezpośrednia\*

absorpcja światła przez związek chemiczny i bezpośrednie przekształcenie się do produktów lub w przypadku niestabilnych stanów wzbudzonych rozkład

## Pośrednia\*\*

wzbudzenie związków współwystępujących w środowisku np. kwasów humusowych, które prowadzi do wytworzenia silnie reaktywnych wolnych rodników



- przekształcenie związków organicznych w inne związki
- całkowita degradacja substancji organicznych



**Czy powinniśmy wykonywać analizę toksyczności fotoproduktów jako uzupełnienie fizykochemicznych badań fotodegradacji leków?**

\* **USEPA**, Fate, transport and transformation test guidelines - OPPTS 835.2210, Direct photolysis rate in water by sunlight.

\*\* **USEPA**, Fate, transport and transformation test guidelines - OPPTS 835.5270, Indirect photolysis screening test.

# Międzynarodowe normy

**Międzynarodowa Rada ds. Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi** (ICH, ang. *International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*)

Wytyczna: STABILITY TESTING: - Q1B Guideline (1996r.)

- Regulacje odnośnie badania fotostabilności nowych substancji i produktów leczniczych; Ocena światłoczułości substancji i jej ścieżki fotodegradacji
- Wytyczna jest przestarzała, nie definiuje warunków ekspozycji na światło badanych związków; powinna zostać zmieniona

## Europejska Agencja Leków

(EMA, ang. *European Medicines Agency*)

Wytyczna: Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (EMEA/CHMP/SWP/4447/00) (2006r.)

- Zagrożenia środowiskowe związane ze stosowaniem nowych leków, nie wynikające z syntezy, wytwarzania, przechowywania, czy usuwania produktów leczniczych
- Wytyczna nie uwzględnia możliwych dróg przedostawania się leków do środowiska oraz kwestii toksyczności mieszanin leków i produktów transformacji środowiskowych



## Europejska Agencja Leków

(EMA, ang. *European Medicines Agency*)

Wytyczna: Guidance on photosafety evaluation of pharmaceuticals, Step 3  
(EMA/CHMP/ICH/752211/2012) (2012r.)

- Regulacje odnośnie badania fototoksyczności, fotoalergii, fotogenotoksyczności i fotorakotwórczości w testach *in vitro* na komórkach ssaczych.
- Ocena konsekwencji fotoreaktywności leków dla ludzi

## Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju

(OECD, ang. *Organisation for Economic Co-operation and Development*)

Wytyczna: Test No. 316: Phototransformation of chemicals in water – Direct Photolysis. OECD Guidelines for the testing of chemicals, Section 3, Environmental fate and behaviour (2008r.)

## Amerykańska Agencja Ochrony Środowiska

(EPA, ang. *Environmental Protection Agency*)

Wytyczne:

Fate, transport and transformation test guidelines – OPPTS 835.2210, Direct photolysis rate in water by sunlight (EPA712-C-98-060) (1998r.)

Fate, transport and transformation test guidelines – OPPTS 835.5270, Indirect photolysis screening test (EPA712-C-98-099) (1998r.)

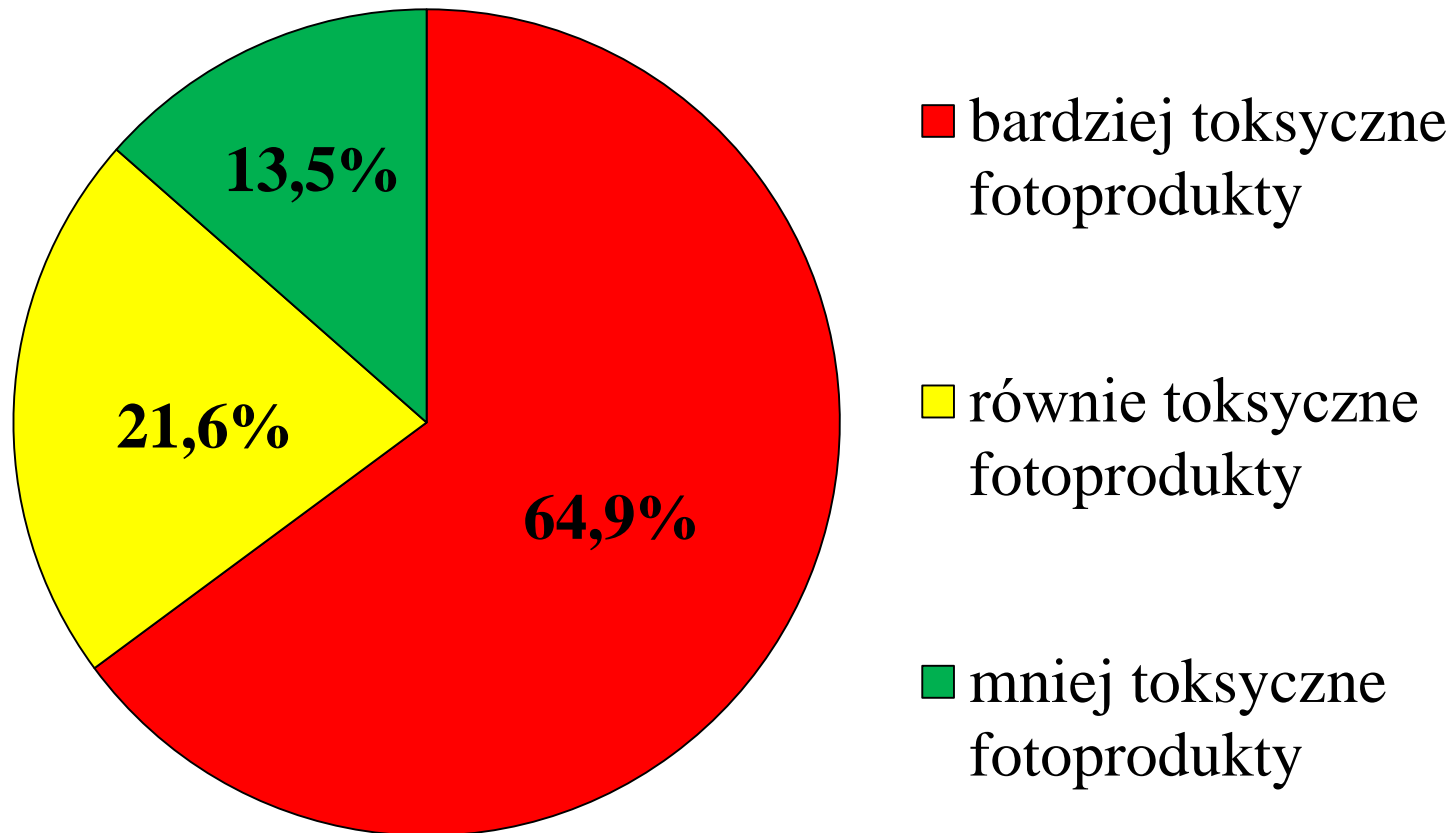
- Określenie drogi fotolizy, kinetyki fototransformacji ,  $t_{1/2}$  i powstających produktów
- Brak oceny toksyczności fotoproduktów

# Kryteria wyboru literatury:



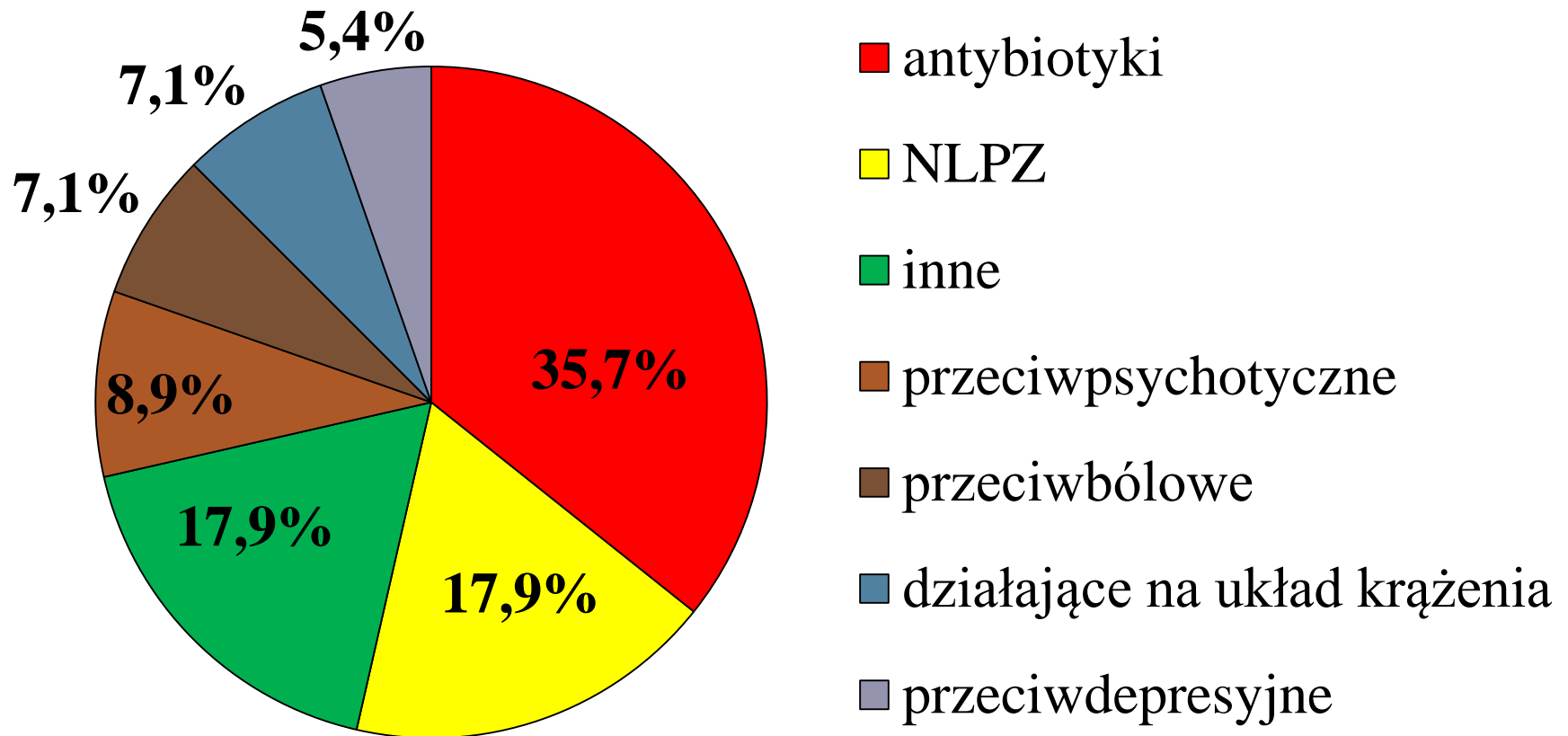
# Fototoksyczność

Doniesienia naukowe ostatnich 10 lat



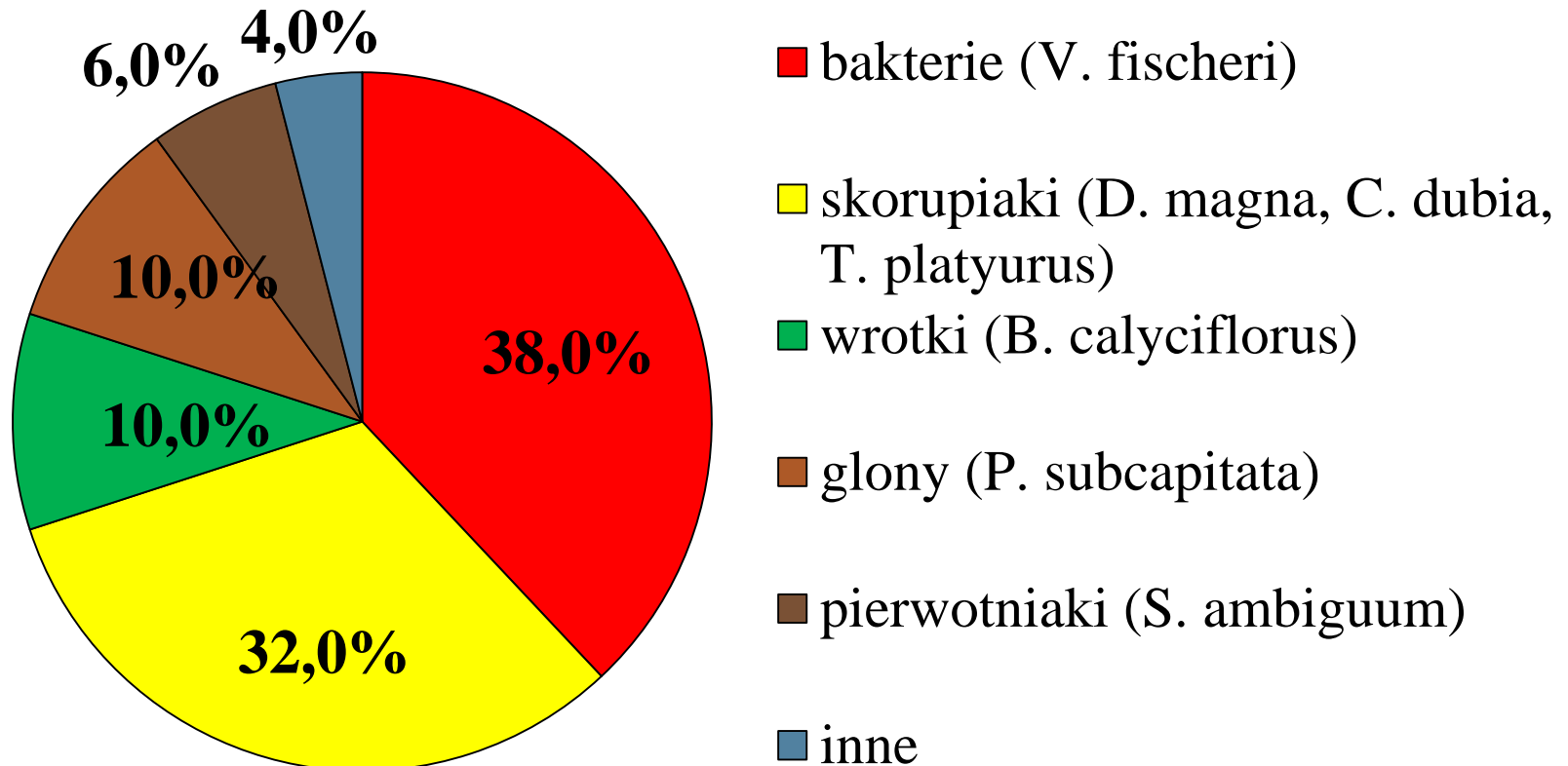
# Fototoksyczność

## LEKI



# Fototoksyczność

## ORGANIZMY TESTOWE



## Wang i wsp. 2014

### Leki: mieszanina 27 substancji:

ketoprofen, ciprofloksacyna, tetracyklina, norfloksacyna, diklofenak, cefazolina, metronidazol, naproksen, ofloksacyna, sulfametoksazol, cymetydyna, kwas kłofibrowy, kodeina, cefradyna, propranolol, 5-fluorouracil, cefotaksym, cefuroksym, linkomycyna, ibuprofen, ketamina, metoprolol, atenolol, erytromycyna, trimethoprim, gemfibrozil, pentoksyfillina

### Organizm testowy: *Vibrio fischeri*

### Wyniki:

- fototoksyczność mieszaniny leków była większa, niż suma toksyczności pojedynczych związków poddanych naświetlaniu;
- zjawisko to wynikało z powstawania wielu różnych produktów fototransformacji, których toksyczność się sumowała, fotoprodukty nie zostały zidentyfikowane

Wang X-H, Lin AY-Ch (2014) Is the phototransformation of pharmaceuticals a natural purification process that decreases ecological and human health risks? Environ Pollut 186:203-215

## Isidori i wsp. 2007

Leki: Bezafibrat, Fenofibrat i Gemfibrozil

Organizmy testowe:

Toksyczność ostra: *V. fischeri*, *B. calyciflorus*, *T. platyurus*, *D. magna*, *C. dubia*

Toksyczność chroniczna: *P. subcapitata*, *B. calyciflorus*, *C. dubia*

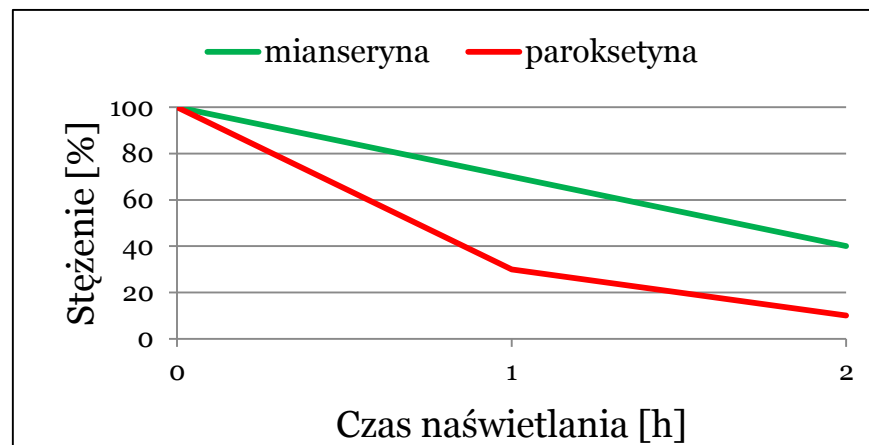
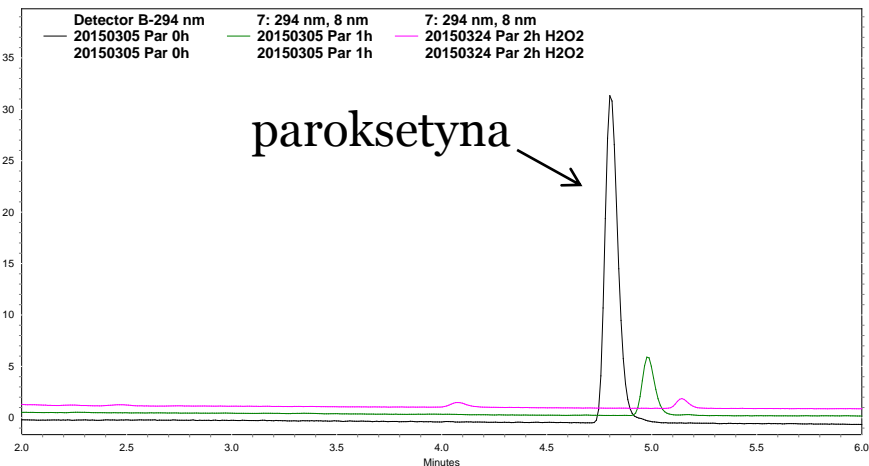
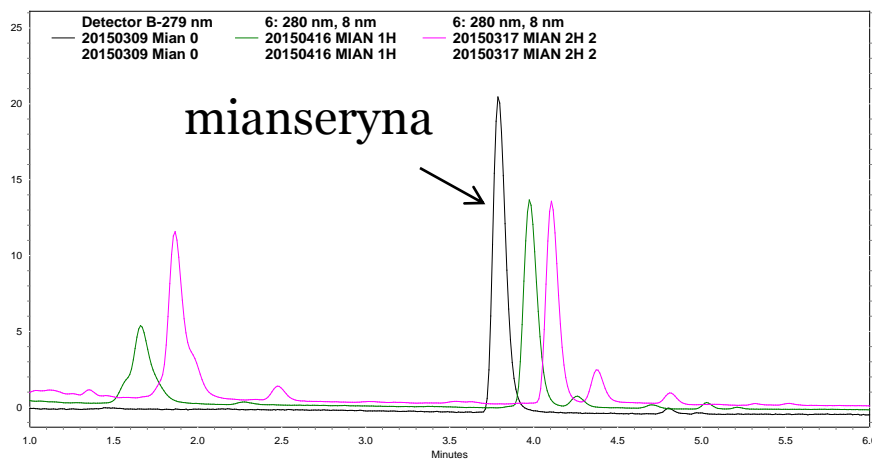
Wyniki:

- leki nie były toksyczne dla badanych organizmów przed naświetlaniem
- w wyniku naświetlania zidentyfikowano główne fotoprodukty
- fotoprodukty fenofibratu (fenol i kwas fenofibrowy) – toksyczność ostra dla wszystkich organizmów,
- fotoprodukty bezafibratu (eter i fenol) - podwyższona toksyczność chroniczna dla skorupiaków i wrotek
- fotoprodukty gemfibrozilu - podwyższona toksyczność chroniczna dla glonów

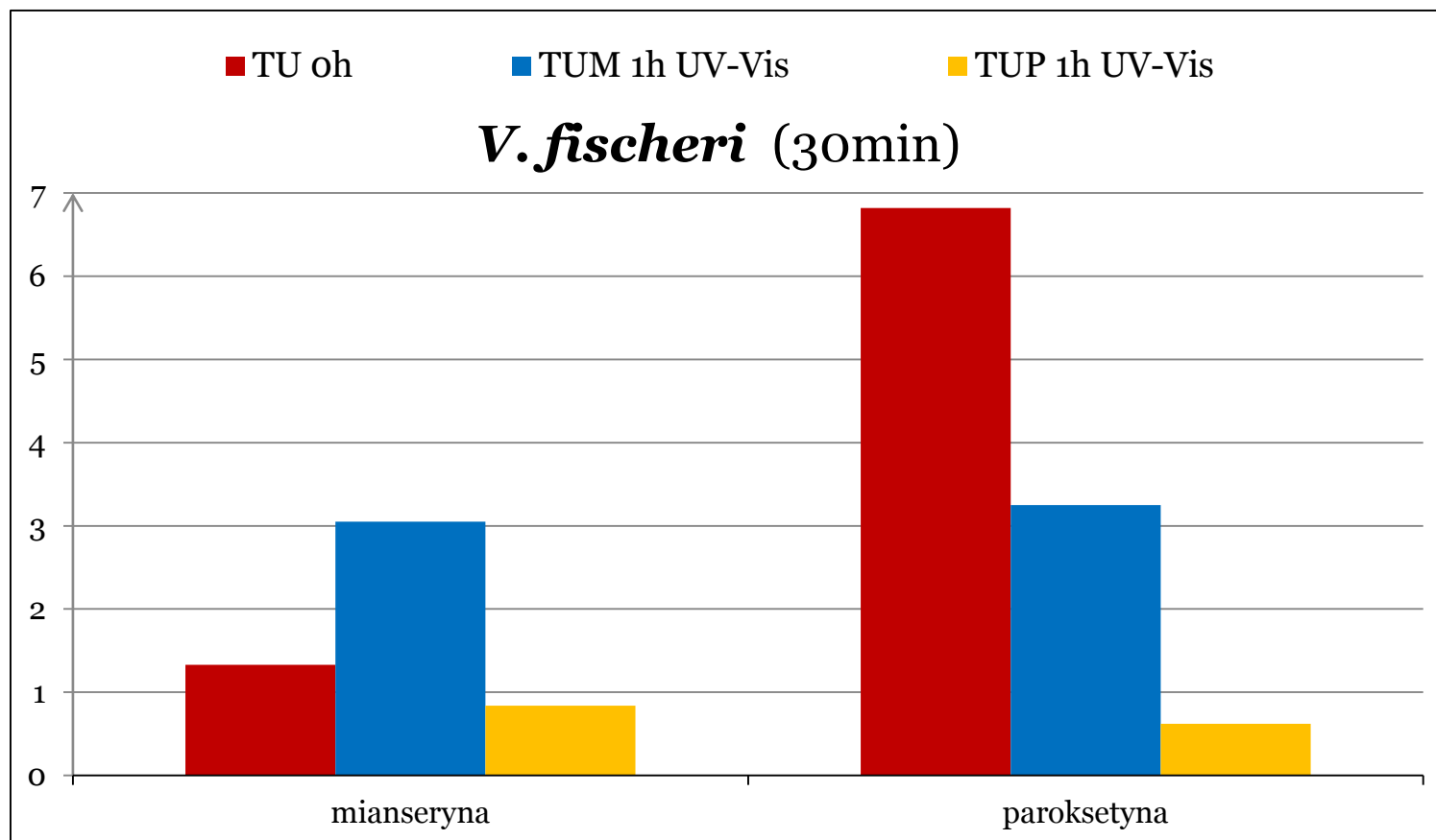
Isidori M, Nardelli A, Pascarella L, Rubino M, Parrella A (2007) Toxic and genotoxic impact of fibrates and their photoproducts on non-target organisms. *Environ Int* 33:635-641



# Mianseryna, Paroksetyna – fotorozkład w aparacie Suntest CPS+

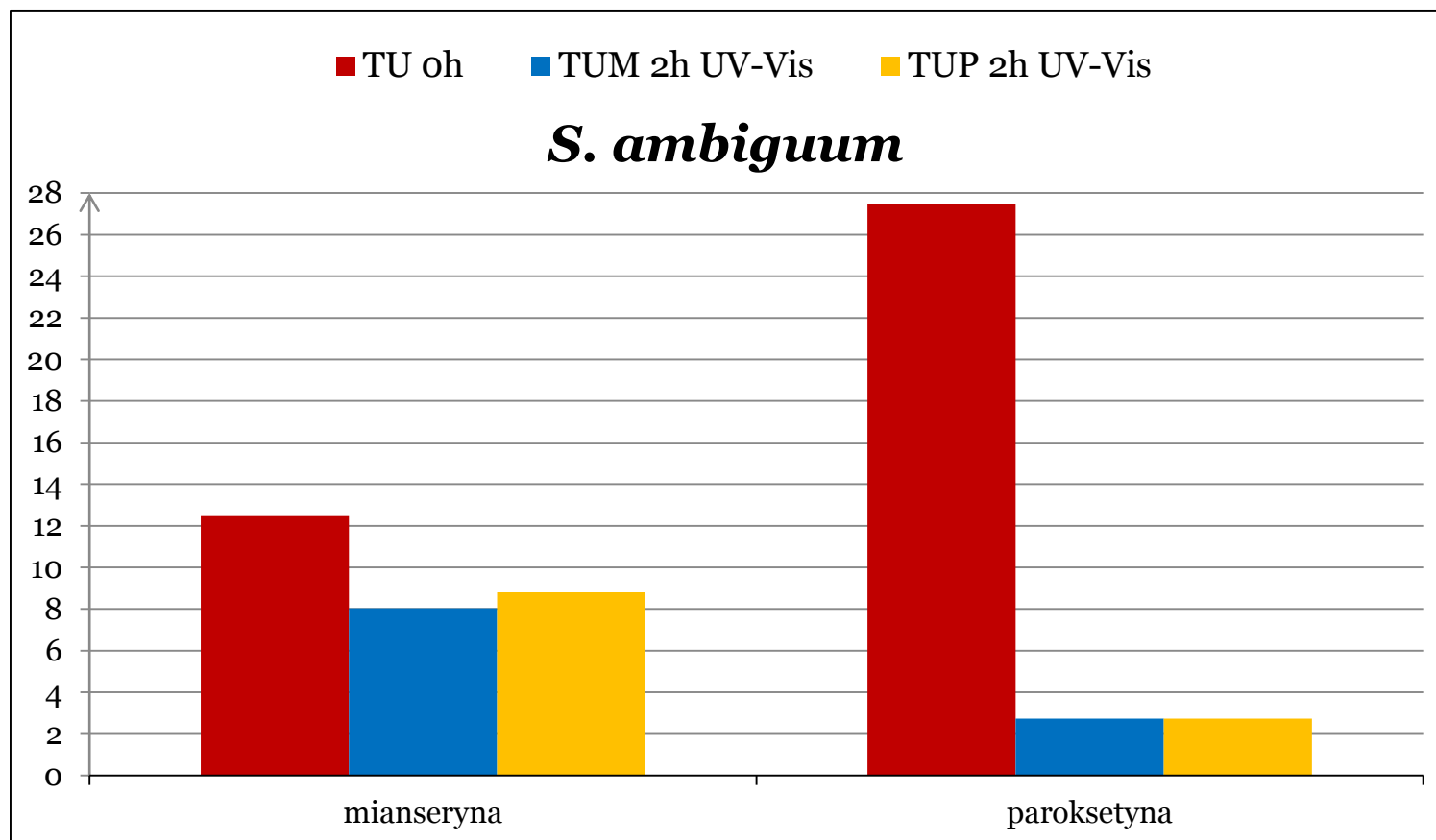


# Mianseryna, Paroksetyna – toksyczność dla bakterii



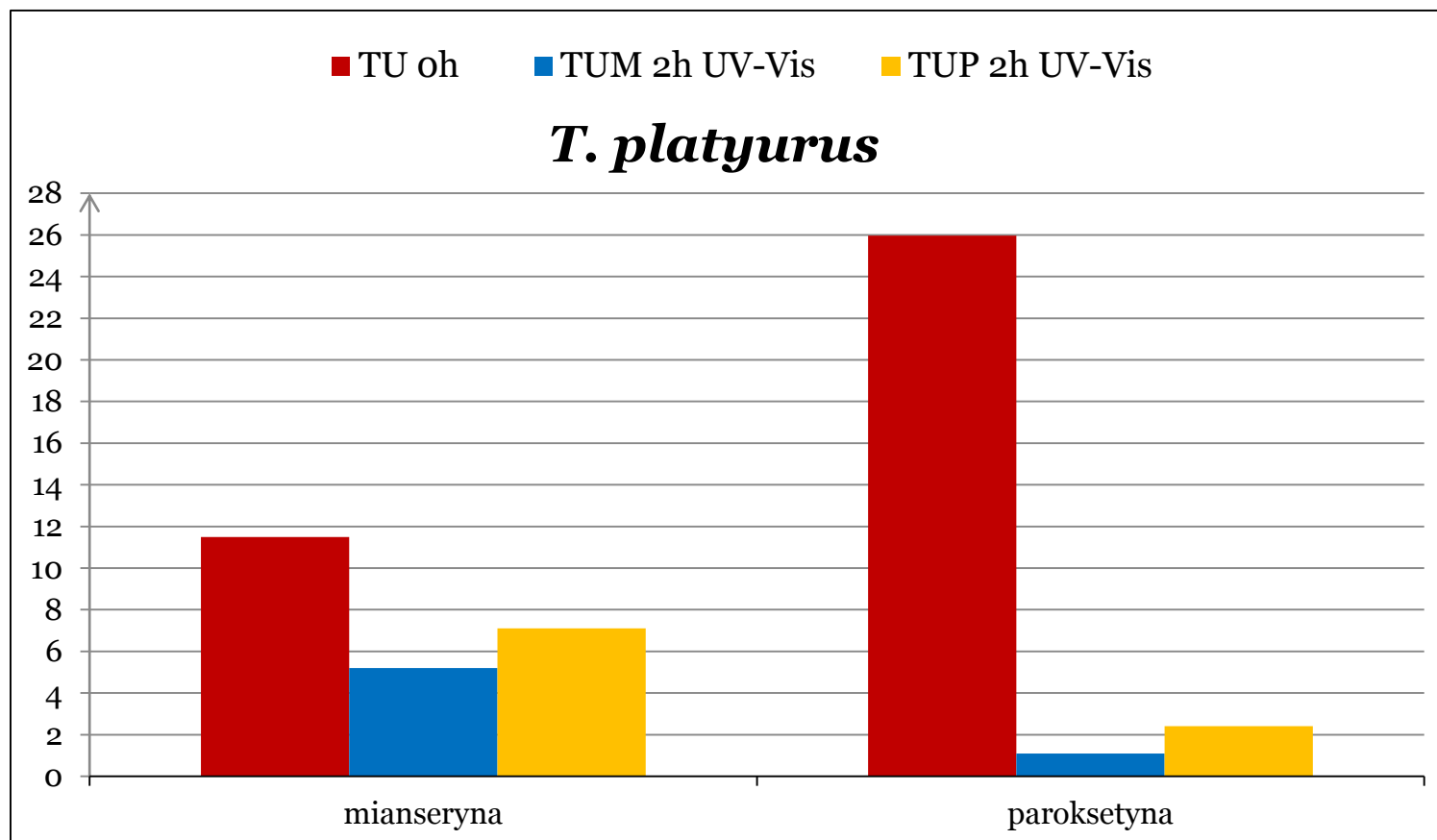
# Mianseryna, Paroksetyna

– toksyczność dla pierwotniaków

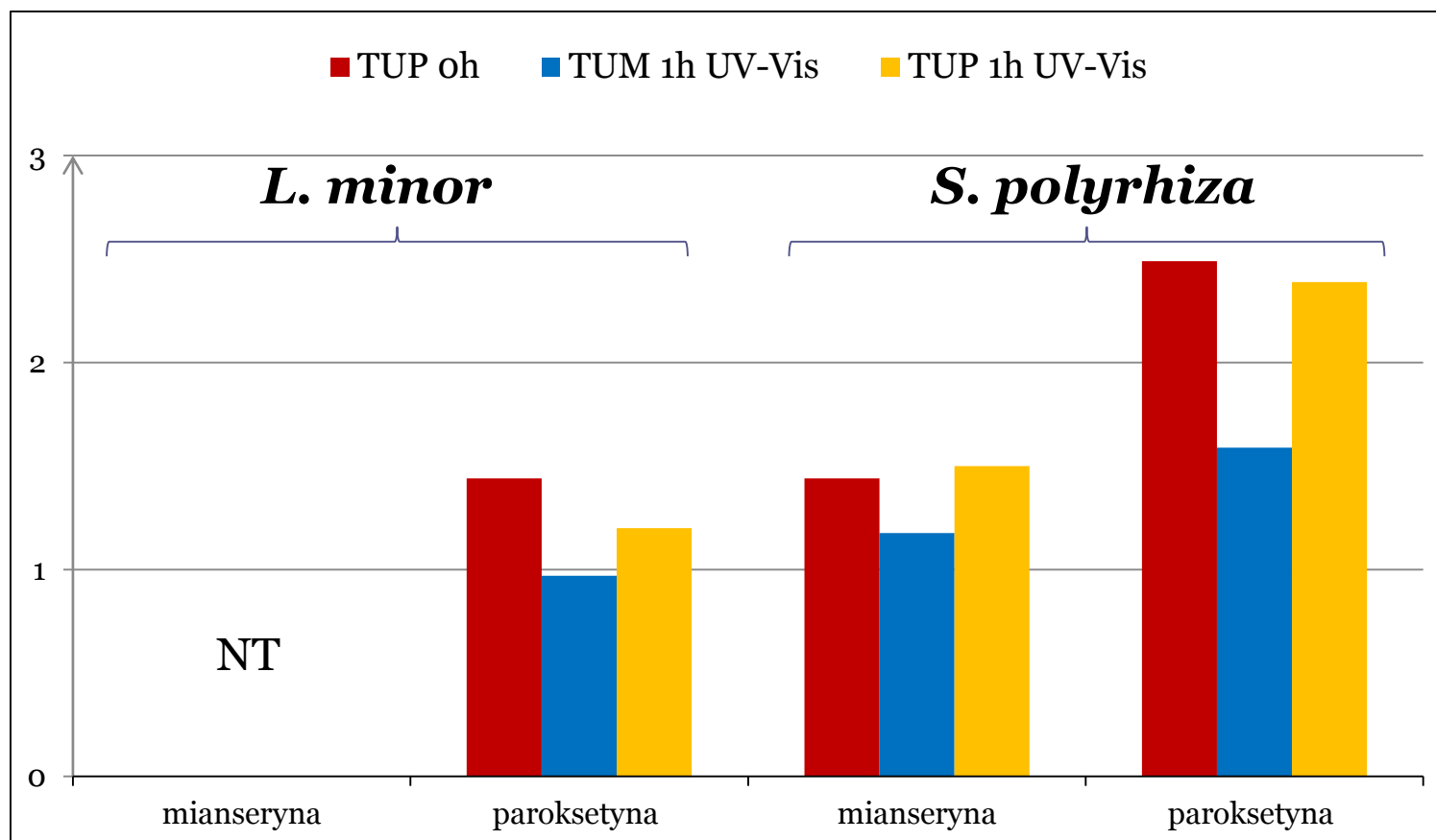


# Mianseryna, Paroksetyna

– toksyczność dla skorupiaków



# Mianseryna, Paroksetyna – toksyczność dla roślin



# Podsumowanie

- Zarówno liczba wytycznych, jak i same badania fotodegradacji i identyfikacji fotoproduktów znacznie przewyższają te dotyczące skutków ekotoksykologicznych leków i ich produktów po fototransformacji
- W większości analizowanych przypadków fotoprodukty powstające w wyniku naświetlania leków były bardziej toksyczne niż związki macierzyste

- W dalszych badaniach należy zwrócić szczególną uwagę na wykonywanie kompleksowych ocen fototoksyczności, ze szczególnym uwzględnieniem wykorzystania baterii biotestów i testów toksyczności chronicznej
- Do lepszego zrozumienia fototoksyczności potrzebujemy także więcej danych odnośnie mechanizmów toksyczności na poziomie komórkowym i molekularnym
- Idealnym podsumowaniem omawianego zagadnienia byłoby zbadanie i dokładna analiza przewlekłej ekspozycji całych modelowych ekosystemów na mieszaniny niskich stężeń leków i ich fotoproduktów

# **Fototoksyczność leków dla organizmów wodnych – zbędny czy istotny element badań nad lekami w środowisku?**

**Dziękuję za uwagę**