

# ANTITUMORALI NELLE ACQUE C'È UN RISCHIO AMBIENTALE?

L'USO DI FARMACI ANTITUMORALI È IN COSTANTE CRESCITA E CIÒ HA COMPORTATO UN AUMENTO DELLA SOGLIA DI ATTENZIONE VERSO LE CONSEGUENZE DELLA LORO PRESENZA NELL'AMBIENTE E IN PARTICOLARE NELLE ACQUE. NUMEROSI GLI STUDI CHE INDICANO LA NECESSITÀ DI TECNICHE DI DEPURAZIONE AVANZATE PER LA RIMOZIONE DEI MICROINQUINANTI.

La presenza di residui di farmaci nell'ambiente è un problema emergente ed estremamente complesso. I farmaci rappresentano una nuova classe di inquinanti ubiquitari, che contaminano l'ambiente attraverso fonti diffuse. Essi sono escreti attraverso le feci e le urine in forma di metaboliti e prodotti immo­dificati, pertanto – oltre alle sorgenti di contaminazione comuni agli altri inquinanti ambientali – la fonte principale di contaminazione per i farmaci è il paziente stesso. Una classe di farmaci piuttosto trascurata, ma rilevante dal punto di vista tossicologico è quella degli antitumorali, costituita da molecole con caratteristiche citotossiche, genotossiche e teratogene. Una possibile ragione è che si trovano a livello ambientale a dosi piuttosto basse (ng/l), che solo di recente, grazie allo sviluppo di tecnologie analitiche sofisticate, è stato possibile rilevare [1]. La *European Medicines Agency* (Ema) ha stabilito che una PEC (*Predicted Environmental Concentration*) di 10 ng/l per un singolo farmaco è un valore che rende necessario approfondire la stima del rischio ambientale per quel farmaco [2]. Gli antitumorali sono impiegati per il trattamento di pazienti oncologici e il loro meccanismo d'azione generale è quello di bloccare la proliferazione incontrollata, caratteristica dei tumori, grazie alla loro capacità di danneggiare il Dna o inibirne la sintesi. Essi agiscono indiscriminatamente su tutte le cellule proliferanti e, data la loro capacità di interagire con il Dna, non è sempre possibile definire un valore soglia. Alcuni antitumorali sono stati classificati dalla *International Agency for Research on Cancer* (Iarc) come "cancerogeni per l'uomo". Inoltre, è ipotizzabile che, sulla base del loro meccanismo d'azione, praticamente tutti gli organismi eucarioti siano vulnerabili e l'effetto teratogeno ne rappresenti l'aspetto che desta maggiore preoccupazione a livelli di concentrazione di ng/l [3].

## La diffusione ambientale degli antitumorali e dei metaboliti

Allo stato attuale, il consumo di antitumorali è basso rispetto a quello di altre classi farmaceutiche. Globalmente, il farmaco più ampiamente somministrato è il 5-fluorouracile (5-FU), seguito da gemcitabina, ifosfamide (IF), ciclofosfamide (CP) e metotrexato (MET) [1]. La maggior parte di questi sono somministrati per via endovenosa e in ospedale. Altre modalità di somministrazione includono quelle intramuscolare, intraossea, intralesionale, topica o orale. Circa il 75% dei pazienti oncologici sono pazienti esterni, che ricevono il trattamento presso i reparti di oncologia e tornano a casa dopo la somministrazione del farmaco. Essi eliminano parte dell'antitumorale in ospedale, visto che il trattamento richiede fino a un paio d'ore e la farmacocinetica di alcuni antitumorali è relativamente veloce, e parte a casa. La tendenza attuale è verso un aumento della somministrazione orale a casa [3, 4]. Gli ospedali europei in genere utilizzano 50 diversi principi attivi per il trattamento dei pazienti oncologici [3] e possono rappresentare sorgenti puntiformi di ingresso dell'antitumorale nell'ambiente. Di conseguenza, gli antitumorali possono ritrovarsi in impianti di depurazione

ospedalieri o, nel caso di trattamenti esterni o per smaltimento improprio o accidentale, in impianti di acque reflue urbane [5]. In aggiunta al farmaco, è anche importante considerare i suoi metaboliti, che sono spesso i composti attivi. Questi possono contribuire alla biotossicità e alla genotossicità dei liquami ospedalieri [5]. Le concentrazioni misurate in acque reflue variano con il numero di pazienti trattati e con il consumo di acqua dell'ospedale. Una stima approssimativa calcolata sulla base del consumo annuale di farmaci e di acqua e su un tasso medio di escrezione del 20% per IF e CP prevede concentrazioni da 1 a 10 µg/l per un ospedale di dimensioni medio-grandi [6]. Questo non include metaboliti umani o prodotti di trasformazione ambientale che possono contribuire alla tossicità globale delle acque reflue. I parametri che determinano il destino e la distribuzione ambientale degli antitumorali possono essere almeno in parte predetti sulla base della struttura chimica e delle proprietà chimico-fisiche. Tra questi rientrano:

- la costante di dissociazione (pKa)
- il fattore di bioconcentrazione (BCF)
- il coefficiente di ripartizione n-ottanolo-acqua (Kow)
- il coefficiente di ripartizione nel carbonio organico (Koc)



FOTO: ARCH. ARRA EMILIA-ROMAGNA

- il tasso di degradazione atmosferica
- la solubilità
- il coefficiente di Henry (Kh)
- la pressione di vapore.

Sulla base di questi parametri, si evince che la maggior parte degli antitumorali non tende a dissociarsi a un pH ambientale di 7, è altamente polare e solubile e tende a distribuirsi nella fase acquosa [1, 7]. Ciò significa che la maggior parte di questi farmaci non può essere eliminata attraverso l'adsorbimento su fanghi delle acque reflue. Poiché la maggior parte non sono biodegradabili a causa della presenza di atomi di alogeni e della loro tossicità per i batteri [3], tenderanno a passare inalterati attraverso l'impianto di trattamento delle acque reflue direttamente nelle acque superficiali [1]. Inoltre, la maggior parte degli antitumorali non assorbe una quantità di luce solare tale da permetterne la fotolisi. In ultimo, sulla base dei bassi valori Kh, la frazione di antitumorali che può essere rimossa per volatilizzazione è trascurabile [8].

## La diffusione di antitumorale 5-fluorouracile è nell'ambiente

L'entità del problema dell'impatto ambientale degli antitumorali può essere descritta da alcuni esempi. Il 5-FU è la molecola presente in quantità più rilevanti negli effluenti ospedalieri, con una concentrazione media teorica nelle acque reflue pari a 2.03 µg/l [9]. Il 5-FU viene di norma somministrato per via endovenosa ed è anche un metabolita della capecitabina (CAP), un antitumorale che può essere somministrato oralmente perché ha una tossicità gastrointestinale molto più contenuta di 5-FU [10]. Ciò comporta un più alto consumo di CAP. In Gran Bretagna, è stato riportato un consumo di circa 1 ton/anno di 5-FU e di 1.7 ton/anno di CAP, per un totale di 2.7 ton/anno. Considerando una popolazione di circa 59 milioni di persone in Gran Bretagna nel 2003, i valori sopra riportati possono essere convertiti in un consumo di 5-FU pari a 125 µg/giorno/persona. Per il 5-FU la quota di escrezione del farmaco non metabolizzato varia tra il 10 e il 50%. La concentrazione prevista nelle acque effluenti – usando la più bassa quota di escrezione, assumendo che non vi siano perdite durante il trattamento delle acque reflue, utilizzando il calcolo della PEC proposto dall'Ema, che presume una diluizione pari a 200 l/persona nell'impianto di depurazione, usando un ulteriore fattore di diluizione di 10 volte nei fiumi – è pari a 6.2 ng/l [3], quindi appena al di sotto del PEC di 10 ng/l

stabilito da Ema. Da sottolineare che il PEC proposto da Ema è riferito a un singolo farmaco e non specificatamente agli antitumorali, di cui peraltro è spesso previsto un uso in associazione. Inoltre, nello studio non è stata considerata l'applicazione cutanea del 5-FU dove la perdita del farmaco in seguito al lavaggio può essere maggiore. Il valore di 6.2 ng/l potrebbe quindi essere sottostimato. Di indubbio interesse è l'evidenza che per due farmaci antitumorali di ampio impiego come CP e IF non sono state rilevate differenze tra le concentrazioni a monte e a valle di due impianti svizzeri di trattamento delle acque reflue [8].

## Occorrono tecniche avanzate di depurazione delle acque

Ne deriva la necessità di tecniche di depurazione alternative per ridurre le concentrazioni dei microinquinanti nelle acque reflue. Lo sviluppo e l'applicazione di processi di depurazione avanzati per la rimozione di microinquinanti è un tema discusso intensamente. Processi di trattamento quali l'adsorbimento su carbone attivo o l'ozonizzazione potrebbero presto diventare comuni nel trattamento delle acque reflue, in particolare se è richiesta la rimozione di microinquinanti. La Svizzera, per esempio, è il primo paese che ha emanato un nuovo regolamento che impone per il futuro la rimozione dell'80% dei microinquinanti per i maggiori impianti di trattamento acque reflue. Alcuni impianti di depurazione svizzeri sono già in fase di aggiornamento per ottenere questi requisiti [11]. A tal proposito, in un recente studio è descritto il confronto tra l'efficacia di un processo singolo (*ozonolisi*) e un processo combinato (*sonolisi/ozonolisi*) a pH 7 (pH delle acque reflue ospedaliere) per la degradazione di doxorubicina (DOX) e MET, non biodegradabili e ampiamente usati come antitumorali [12]. In un altro studio, è riportato il confronto tra la percentuale di adsorbimento di due antitumorali altamente polari, citarabina (CIT) e 5-FU, su carbone attivo in polvere (PAC) rispetto a microinquinanti meno polari per i quali, normalmente, l'adsorbimento su PAC risulta la migliore tecnologia disponibile di rimozione [11]. Per quanto riguarda il primo confronto, i dati dimostrano che l'efficienza di rimozione è pH-dipendente e la combinazione dei due processi è più efficiente rispetto alla sola ozonolisi per la degradazione della DOX a tutti i valori di pH, mentre il MET può facilmente essere degradato dalla sola ozonolisi o dalla

combinazione sonolisi/ozonolisi a qualsiasi pH; ciò consentirebbe la possibilità di effettuare tale trattamento al pH normale dei reflui ospedalieri [12].

In merito al secondo, le quantità di PAC sufficienti per rimuovere più del 90% dei composti apolari erano in grado di rimuovere non più del 50% dei composti polari 5-FU e CIT. Pertanto, pur risultando la *migliore tecnologia disponibile* per la rimozione dei microinquinanti apolari, non risulta altrettanto efficace per gli antitumorali.

Nel loro insieme, questi dati evidenziano che il trattamento delle acque reflue contenenti antitumorali rimane un problema ancora aperto.

La richiesta di farmaci antitumorali sia esistenti che nuovi è in costante crescita e ciò ha comportato un aumento della soglia di attenzione verso le conseguenze della loro presenza ambientale. Ciò è dovuto anche al fatto che la comprensione della loro chemiodinamica è ancora carente e rappresenta un aspetto essenziale per predire la presenza e il destino ambientale degli antitumorali, inclusi i loro metaboliti umani e i prodotti di trasformazione ambientali.

A riprova di questo crescente interesse, sono stati finanziati due progetti nell'ambito del settimo programma quadro europeo, *CytoThreat* e *Pharmas* [1], rivolti proprio alla necessità di esplorare in maniera più accurata e precisa la tossicità e l'impatto ambientale dei residui di farmaci antitumorali.

**Davide Manucra**

Arpa Emilia-Romagna

## BIBLIOGRAFIA

1. Trends Anal Chem 2011; 30: 1065-87
2. Ema 2006. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00
3. J Hydrol 2008; 348: 167-75
4. Chemosphere 2007; 66: 30-37
5. J Anal Chem 1998; 361: 185-91
6. J Chromatogr A 1996; 726: 179-84
7. Curr Drug Discovery 2004; 29-32
8. Environ Sci Technol 2006; 40: 7242-50
9. Environ Toxicol Chem 1998; 17: 377-82
10. Int J Environ Anal Chem 2006; 86: 473-85
11. Environ Sci Pollut Res 2013; 20: 3607-15
12. J Environ Sci Health A 2012; 47: 1543-50