



The occurrence of non-steroidal anti-inflammatory drugs in wastewater and water environment and methods of their removal – selected issues

Piotr REZKA¹, Wojciech BALCERZAK²

¹ Instytut Zaopatrzenia w Wodę i Ochrony Środowiska, Wydział Inżynierii Środowiska, Politechnika Krakowska, ul. Warszawska 24, 31-155 Kraków, rezkapiotr@gmail.com

² Instytut Zaopatrzenia w Wodę i Ochrony Środowiska, Wydział Inżynierii Środowiska, Politechnika Krakowska, ul. Warszawska 24, 31-155 Kraków, wb@vistula.pk.edu.pl

Abstract

The paper presents issues related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment on the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Due to their easy access, compared to the drugs that can be bought only with a prescription, there is a risk of using them too hasty or even abuse them, which can lead to their occurrence in aquatic environment at elevated concentrations. This paper describes occurrence of certain NSAIDs in aquatic environment and selected methods for their removal in drinking water and wastewater treatment. Inefficient water and domestic waste treatment can result in exposure of drinking water recipients and organisms living in the treated wastewater receivers to these substances. In the case of drinking water, in longer term, this could result in increased resistance of the organism to the drug, and hence, the need for higher doses in order to achieve the desired effect.

Keywords: pharmaceuticals, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, wastewater, natural waters

Streszczenie

Występowanie wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych w ściekach i środowisku wodnym oraz metody ich usuwania

Artykuł przedstawia zagadnienia dotyczące obecności w środowisku zanieczyszczeń farmaceutycznych na przykładzie grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ze względu na ich ułatwiony dostęp dla konsumenta w stosunku do leków wydawanych na podstawie recept, istnieje ryzyko zbyt pochopnego ich stosowania, a nawet nadużywania, co w konsekwencji powoduje możliwość ich występowania w środowisku wodnym w podwyższonych stężeniach. W pracy opisano występowanie niektórych NLPZ w środowisku wodnym oraz przykładowe metody ich usuwania w procesach uzdatniania wody i oczyszczania ścieków. Nieefektywne uzdatnienie wody i oczyszczenie ścieków bytowych oznacza narażenie odbiorców wody pitnej oraz organizmów żyjących w odbiornikach ścieków oczyszczonych na oddziaływanie tych substancji. W przypadku wody pitnej, w dalszej perspektywie może to skutkować zwiększoną odpornością organizmu na dane leki, a co za tym idzie, na konieczność stosowania wyższych dawek w celu uzyskania pożądanego efektu.

Słowa kluczowe: farmaceutyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ, ścieki, wody naturalne.

1. Wstęp

W ciągu ostatnich kilku lat poświęcono dużo uwagi zagadnieniu obecności środków farmakologicznie czynnych w wodach naturalnych, powierzchniowych i gruntowych, a także w wodzie przeznaczonej do spożycia. Problem ten nie jest jednak niczym nowym. Przed laty obecność farmaceutyków w środowisku nie była jednym z głównych zainteresowań badaczy. Pogląd ten zmieniło w latach 70. wykrycie kwasu klofibrowego w ściekach oczyszczonych uwalnianych do wód powierzchniowych w USA [1]. Kwas klofibrowy jest produktem

metabolizowania w organizmie między innymi klofibratu i etofibratu, będących lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi (tzw. regulatory tłuszczu).

Do 2007 roku w wielu regionach świata zidentyfikowano ponad 90 farmaceutyków, które występują w morzach, jeziorach, rzekach, wodach podziemnych oraz w osadach dennych i glebach [2]. Rozwój przemysłu farmaceutycznego i medycyny sprzyja powstawaniu nowych preparatów mających na celu diagnozowanie, profilaktykę i leczenie szeregu dolegliwości.

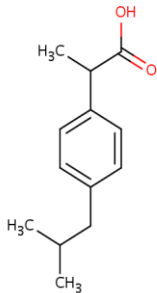
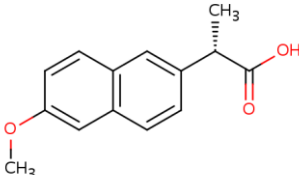
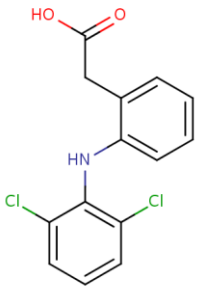
W procesie usuwania farmaceutyków z organizmu dochodzić może do ich biotransformacji w wątrobie. Przechodząc w formy hydrofilowe, substancje te mogą zostać wydalone główną drogą usuwania leków z organizmu, czyli przez nerki. Niektóre związki, w tym nieulegające wchłanianiu z przewodu pokarmowego i łatwo rozpuszczalne elektrolity, mogą być usuwane z organizmu w formie pierwotnej [3].

Biorąc pod uwagę tempo przyrostu ludności na świecie, można się spodziewać stopniowego wzrostu zapotrzebowania oraz zużycia farmaceutyków, co z kolei może prowadzić do zwiększenia obecności tych związków w środowisku wodnym. Jednakże, w większości przypadków, spożycie leków jest ograniczone ze względu na konieczność posiadania na nie recepty i sprzedaż jedynie w aptekach. Natomiast niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) można kupić w kioskach, sklepach osiedlowych czy marketach. Nieograniczony dostęp do NLPZ stwarza ryzyko zbyt pochopnego ich stosowania, a także nadużywania. Wzrost spożycia leków przeciwzapalnych, jak również innych farmaceutyków, bezpośrednio wiąże się ze wzrostem ładunku tych substancji w doprowadzanych do oczyszczalni ściekach. Nieefektywne, lub nawet częściowo efektywne, oczyszczanie ścieków stwarza zagrożenie zrzutu szeregu substancji farmakologicznie czynnych do wód powierzchniowych, co w konsekwencji może doprowadzić do skażenia środowiska i negatywnie wpływać na organizmy żywe. Celem niniejszej pracy jest opis występowania grupy wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych w środowisku wodnym oraz skuteczności wybranych metod ich usuwania w procesach oczyszczania ścieków i uzdatniania wody. Do grupy tej należą ibuprofen, diklofenak i naproksen, jako jedne z najczęściej kupowanych i stosowanych leków przeciwzapalnych i przeciwbólowych [4,5].

2. Charakterystyka omawianych związków

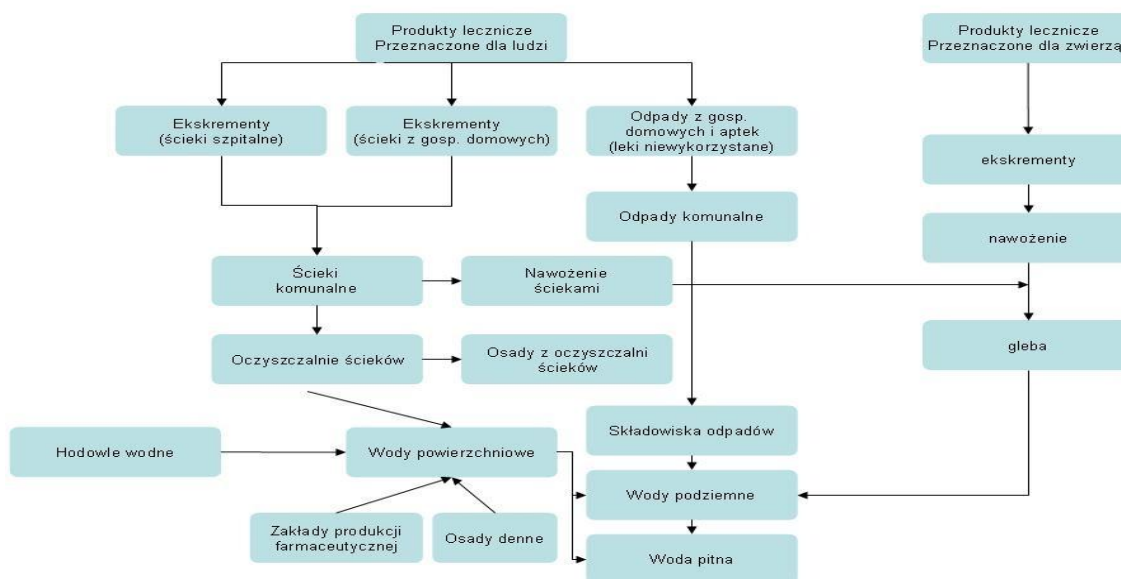
W poniższej tabeli (2.1) przedstawione zostały istotne informacje dotyczące grupy omawianych leków przeciwzapalnych.

Tabela 2.1 Charakterystyka wybranych NLPZ [6,7,8]

	Ibuprofen	Naproksen	Diklofenak
Wzór sumaryczny	$C_{13}H_{18}O_2$	$C_{14}H_{14}O_3$	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$
Wzór strukturalny			
Numer CAS	15687-27-1	22204-53-1	15307-86-5
Okres półtrwania	2 – 4 godzin	15 godzin	2 godziny
Toksyczność	LD ₅₀ = 1255 mg/kg [doustnie, mysz]	LD ₅₀ = 248/360 mg/kg [doustnie, szczur/mysz]	LD ₅₀ = 390 mg/kg [doustnie, mysz]
Możliwe metabolity	Glukuronid ibuprofenu 2-hydroksyibuprofen 3-hydroksyibuprofen 1-hydroksyibuprofen	O-desmetylonaproksen O-glukuronid naproksenu	4'-hydroksydiklofenak acylowy glukuronid diklofenaku 3'-hydroksydiklofenak 5-hydroksydiklofenak

3. NLPZ w ściekach i środowisku wodnym

Farmaceutyki, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne, obecne w środowisku wodnym mogą pochodzić z różnych źródeł, co ukazuje rys. 3.1.



Rys. 3.1. Źródła przenikania farmaceutyków do środowiska wodnego według Świetlika i Nawrockiego [3].

Od lat znane są przypadki wykrycia obecności NLPZ w ściekach odprowadzanych z oczyszczalni i w wodach naturalnych. Badania wykonane w oczyszczalni ścieków Källby w Lund (Szwecja) [9] wykazały w próbkach ścieków surowych i oczyszczonych obecność między innymi ibuprofenu w stężeniach wynoszących odpowiednio 3.59 $\mu\text{g/l}$ i 0.15 $\mu\text{g/l}$, naproksenu 3.65 $\mu\text{g/l}$ i 0.25 $\mu\text{g/l}$ oraz diklofenaku 0.16 $\mu\text{g/l}$ i 0.12 $\mu\text{g/l}$.

W 2010 roku opublikowane zostały badania m.in. nad występowaniem farmaceutyków w ściekach miejskich i ściekach z szpitalnej oczyszczalni w mieście Ioannina w Grecji [10]. Wyniki oznaczeń zawartości ibuprofenu, naproksenu i diklofenaku w ściekach z tych oczyszczalni zostały przedstawione w tabeli 3.1.

Tabela 3.1. Stężenia wybranych NLPZ ($\mu\text{g/l}$) w ściekach miejskich i szpitalnych miasta Ionnina, Grecja [10]

Farmaceutyk	Ścieki miejskie		Ścieki szpitalne	
	Surowe	Oczyszczone	Surowe	Oczyszczone
Ibuprofen (IBU)	2.8 – 25.4	0.5 – 2.6	7.0 – 8.9	0.5 – 0.9
Naprosken (NAP)	< 2.0	< 0.7	< 21.8	< 10.0
Diklofenak (DIC)	< 3.9	< 2.6	< 6.3	< 6.5

W najnowszych pracach [11, 12] dokonano przeglądu literatury odnoszącej się m.in. do wyników badań stężeń IBU, NAP i DIC w ściekach oczyszczonych odprowadzanych do środowiska. Dla ibuprofenu, w próbkach pobieranych na terenie między innymi Chin, Grecji, Szwecji, Wielkiej Brytanii i USA, zaobserwowano stężenia dochodzące do 55 $\mu\text{g/l}$; dla naproksenu (próbki z Grecji, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii) 5.09 $\mu\text{g/l}$; dla diklofenaku (próbki z Grecji, Szwecji, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii) 0.69 $\mu\text{g/l}$ (4.2 $\mu\text{g/l}$ w Nowym Meksyku).

Wynika z tego, iż mimo wysokiej efektywności usuwania, jak w przypadku ibuprofenu i naproksenu (odpowiednio 96% i 93% [9]), do wód powierzchniowych będących odbiornikami ścieków oczyszczonych przedostają się pewne ilości tych farmaceutyków. Potwierdzają to wyniki badań dotyczące obecności i zawartości NLPZ w wodach naturalnych.

W pracy Luo i wsp. [12] przedstawiono również przegląd wyników badań zawartości rozpatrywanych leków przeciwwzapalnych w wodach powierzchniowych. Najwyższe, zaobserwowane stężenia ibuprofenu, naproksenu i diklofenaku wynosiły w Chinach 1417 ng/l dla IBU i 328 ng/l dla NAP (brak DIC); we Francji 8 ng/l dla IBU, 6.4 ng/l dla NAP, 35 ng/l dla DIC; w Grecji 67 ng/l dla IBU, 322 ng/l dla NAP, 1043 ng/l dla DIC; w Wielkiej Brytanii 100 ng/l dla IBU, 149 ng/l dla NAP, 261 ng/l dla DIC. Jednakże, obecność NLPZ została stwierdzona nie tylko w wodach powierzchniowych będących odbiornikami ścieków oczyszczonych, ale także w wodach pobieranych do uzdatniania i produkcji wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi.

Badania nad występowaniem mikrozanieczyszczeń w źródłach wody miasta Mexico City wykazały w nich obecność NLPZ [13]. W wodach powierzchniowych ibuprofen występował w zakresie stężeń 15-45 ng/l, naproksen w zakresie 52-186 ng/l a diklofenak 28-32 ng/l.

Niestety, nie zawsze udaje się całkowicie usunąć obecne w wodzie farmaceutyki z grupy NLPZ. W takiej sytuacji, do odbiorcy wody pitnej trafia woda zawierająca substancje farmakologicznie czynne. Znane są przypadki wykrycia leków przeciwwzapalnych w wodzie pitnej, między innymi przedstawione w pracy [14] wyniki badań wykazujące stężenie diklofenaku w wodzie pitnej na terenie Niemiec w zakresie 6-35 ng/l oraz ibuprofenu w wodzie pitnej na terenie Finlandii (8.5 ng/l), a także USA (1350 ng/l).

Obecność NLPZ w wodzie pitnej może w dalszej perspektywie skutkować zwiększoną odpornością organizmu na dane leki, a co za tym idzie, na konieczność stosowania wyższych dawek w celu uzyskania pożądanego efektu [15]. W takiej sytuacji najlepszym rozwiązaniem wydaje się być ograniczanie emisji tych związków do środowiska naturalnego.

4. Usuwanie NLPZ w procesach oczyszczania ścieków i uzdatniania wody

W sytuacji, gdy głównym źródłem leków przeciwwzapalnych byłyby ścieki szpitalne, zastosowanie podczyszczania na poziomie szpitali mogłoby wpłynąć na obniżenie stężeń NLPZ dopływających do oczyszczalni ścieków. Niestety, nieograniczony dostęp do farmaceutyków z tej grupy powoduje, że jednym z głównych źródeł NLPZ w ściekach surowych w oczyszczalniach są ścieki bytowe. Dlatego istotne jest zastosowanie efektywnych metod oczyszczania ścieków.

Badania opublikowane w pracy Larsonn'a i wsp. [16] przedstawiają skuteczność usuwania szeregu farmaceutyków w wyniku oczyszczania przed zastosowaniem osadu czynnego (tzw. primary treatment), po osadzie czynnym (Conventional Active Sludge – CAS treatment), po doczyszczaniu (tzw. tertiary treatment). Efektywność usuwania IBU, NAP i DIC w pierwszym z etapów wynosiła odpowiednio 25-53%, 17-55% i 9-21%. Natomiast zastosowanie osadu czynnego pozwoliło na usunięcie tych farmaceutyków w 99% dla IBU, 94-99% dla NAP i 92-98% dla DIC. Wyniki przedstawione w pracy Tadkaew i wsp. [17] wykazują usunięcie rozpatrywanych farmaceutyków na poziomie: ok. 97% dla IBU, ok. 41% dla NAP oraz ok. 20% dla DIC przy zastosowaniu bioreaktora membranowego.

Także procesy uzdatniania wody powinny charakteryzować się wysokim stopniem usuwania farmaceutyków, lecz nie zawsze ma to miejsce. W pracy Attia i wsp. [18] porównano skuteczność usuwania rozpatrywanych NLPZ w dwóch stacjach uzdatniania wody. Pierwsza wykorzystywała biofiltrację, filtrację na węglu aktywnym i ozonowanie, natomiast druga filtrację piaskową, koagulację, flokulację i sedymentację. Do porównania, przedstawiono także proponowaną metodę wykorzystującą adsorpcję na zeolitach pokrytych nanocząstkami o właściwościach magnetycznych. Wyższą efektywność usuwania NLPZ z wody uzyskało wykorzystując zeolity, natomiast niewiele niższą skuteczność wykazało ozonowanie.

Jak wykazały badania przeprowadzone w Hiszpanii [19], na skuteczność usuwania farmaceutyków w procesach uzdatniania wody mogą mieć wpływ także warunki klimatyczne. Badania przeprowadzone zostały w zakładzie o wydajności ok. 30 tys. m³/d zaopatrującym 100 tys. ludzi. W zakładzie tym proces uzdatniania składał się z następujących etapów: koagulacji z użyciem polichlorku glinu, wstępnego utleniania KMnO₄, sedymentacji, filtracji na filtrach antracytowo – piaskowych, dezynfekcji z użyciem NaClO w obecności amoniaku, 24 – godzinnym magazynowaniu w zbiornikach o pojemności 5000 m³ oraz końcowej dezynfekcji z użyciem m.in. NaClO. Na podstawie analiz próbek pobieranych w różnych okresach (lipiec 2011r, październik 2011r oraz styczeń 2012r) wykazano, iż efektywność usuwania farmaceutyków, także NLPZ, jest niższa w okresie zimowym. W próbkach wody uzdatnionej, pobranych w lipcu, nie wykazano obecności rozpatrywanych farmaceutyków powyżej poziomu oznaczalności. W próbkach pobranych w październiku wykazano obecność

ibuprofenu, natomiast w próbkach ze stycznia 2012r wykryto ibuprofen i karbamazepinę, jeden z leków przeciwdrgawkowych. Na uwagę zasługuje jednak fakt, iż z początkowej, maksymalnej, zawartości ibuprofenu wynoszącej 357 ng/l, po oczyszczeniu pozostało 0,6 ng/l, co stanowi zaledwie ok. 0,17% początkowego stężenia.

Na świecie badano również zastosowanie innych technik i metod w celu usprawnienia eliminacji leków przeciwzapalnych z wody. Badania nad degradacją naproksenu z użyciem ultradźwięków w obecności nanorurek węglowych [20] lub w obecności sproszkowanego węgla aktywnego [21], połączenie bioreaktorów membranowych z nanofiltracją czy odwróconą osmozą [22] to jedynie niektóre z kierunków badań, które potencjalnie mogą stać się odpowiedzią na rosnące ilości niesteroidowych leków przeciwzapalnych w środowisku wodnym.

5. Wnioski

Skala produkcji farmaceutyków, w tym niesteroidowych leków przeciwzapalnych, staje się coraz poważniejszym problemem środowiskowym. Nieefektywne usuwanie farmaceutyków w procesach oczyszczania ścieków prowadzi do zanieczyszczenia wód powierzchniowych, stanowiących podstawowe źródło wody przeznaczonej do zaopatrywania ludzi w wodę do spożycia. Wskazaniem wydaje się pilne wprowadzenie rozporządzeń na szczeblu międzynarodowym (Unii Europejskiej) oraz krajowym, wyznaczających dozwolone i bezpieczne maksymalne stężenia opisywanych substancji w środowisku i wodzie przeznaczonej do spożycia.

Literatura

1. Hignite, C., Azamoff, D.L., Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: Chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent, *Life Sciences* 20 (1977), 337–342
2. Buntner, D., Żabczyński, S., Miksch, K., Usuwanie farmaceutyków ze ścieków, *Chemik* 60 (2007), 120-124
3. Świetlik, J., Nawrocki, J. (2006) Farmaceutyki w środowisku wodnym – występowanie, znaczenie i usuwanie, *Zaopatrzenie w wodę, jakość i ochrona wód*, Tom I, XIX Krajowa Konferencja, VII Międzynarodowa Konferencja, Poznań, Zakopane 2006
4. Zając, A., Kruszelnicka, I., Ginter-Kramarczyk, D., Zembrzuska, J., Problematyka obecności farmaceutyków w ściekach, *Wodociągi – Kanalizacja* 5 (2012)
5. Reguła, J., Wocial, T., Kraszewska, E., Butruk, E., Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w Polsce – badanie ankietowe u 38 tysięcy chorych, *Gastroenterologia Kliniczna* (2011, t.3 nr 2), 72-78
6. Karta leku – ibuprofen, <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01050>
7. Karta leku – naproksen, <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00788>
8. Karta leku – diklofenak, <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00586>
9. Bendz, D., Paxeus, N.A., Ginn, T.R., Loge, F.J., Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Hoje River in Sweden, *Journal of Hazardous Materials* 122 (2005), 195-204
10. Kosma, C.I., Lambropoulou, D.A., Albanis, T.A., Occurrence and removal of PPCPs in municipal and hospital wastewaters in Greece, *Journal of Hazardous Materials* 179 (2010), 804-817
11. Li, W.C., Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil, *Environmental Pollution* 187 (2014), 193-201
12. Luo, Y., Guo, W., Ngo, H.H., Nghiem, L.D., Hai, F.I., Zhang, J., Liang, S., Wang, X., A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment, *Science of the Total Environment* 473-474 (2014), 619-641
13. Felix-Canedo, T.E., Duran-Alvarez, J.C., Jimenez-Cisneros, B., The occurrence and distribution of a group of organic micropollutants in Mexico City's water sources, *Science of Total Environment* 454-455 (2013), 109-118

14. Mompelat, S., Le Bot, B., Thomas, O., Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water, *Environment International* 35 (2009), 803-814
 15. Zając, A., Kruszelnicka, I., Ginter-Kramarczyk, D., Zembruska, J., Regulacje prawne normujące wartości dopuszczalnych stężeń oraz sposoby usuwania i unieszkodliwiania substancji farmaceutycznychwprowadzanych do oczyszczalni ścieków, *Zaopatrzenie w wodę, jakość i ochrona wód*, Tom I, Poznań 2012, 165-176
 16. Larsson, E., al.-Hamimi, S., Jonsson, J.A., Behaviour of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and eight of their metabolites during wastewater treatment studied by hollow fibre liquid phase microextraction and liquid chromatography mass spectrometry, *Science of the Total Environment* 485-486 (2014), 300-308
 17. Tadkaew, N., Hai, F.I., McDonald, J.A., Khan, S.J., Nghiem, L.D., Removal of trace organics by MBR treatment: The role of molecular properties, *Water Research* 45 (2011), 2439-2451
 18. Attia, T.M.S., Hu, X.L., Qiang, Y.D., Synthesized magnetic nanoparticles coated zeolite for the adsorption of pharmaceutical compounds from aqueous solution using batch and column studies, *Chemosphere* 93 (2013), 2076-2085
 19. Azzouz, A., Ballesteros, E., Influence of seasonal climate differences on the pharmaceutical, hormone and personal care product removal efficiency of a drinking water treatment plant, *Chemosphere* 93 (2013), 2046-2054
 20. Im, J.-K., Heo, J., Boateng, L.K., Her, N., Flora, J.R.V., Yoon, J., Zoh, K.-D., Yoon, Y., Ultrasonic degradation of acetaminophen and naproxen in the presence of single-walled carbon nanotubes, *Journal of Hazardous Materials* 254-255 (2013), 284-292
 21. Im, J.-K., Boateng, L.K., Flora, J.R.V., Her, N., Zoh, K.-D., Son, A., Yoon, Y., Enhanced ultrasonic degradation of acetaminophen and naproxen in the presence of powdered activated carbon and biochar adsorbents, *Separation and Purification Technology* 123 (2014), 96-105
 22. Nguyen, L.N., Hai, F.I., Kang, J., Price, W.E., Nghiem, L.D., Removal of emerging trace organic contaminants by MBR-based hybrid treatment processes, *International Biodeterioration & Biodegradation* 85 (2013), 474-482
-