

Un primo contributo alla problematica dei farmaci come contaminanti delle acque

Paola BOTTONI e Rosanna FIDENTE

Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - I farmaci e i loro metaboliti possono raggiungere i corpi idrici attraverso scarichi civili, industriali, zootecnici, impianti di acquacoltura e reflui di depuratori. La categoria dei farmaci comprende centinaia di molecole aventi proprietà chimico-fisiche eterogenee, comportamento ambientale prevalentemente ignoto ma proprietà biologiche spesso rilevanti. Ad oggi, i farmaci risultano presenti nelle acque a livelli di $\text{ng-}\mu\text{g l}^{-1}$ ed alcuni sono ritenuti contaminanti ubiquitari. Tuttavia, la loro diffusione ed il loro impatto sulla salute degli organismi acquatici e dell'uomo non sono stati adeguatamente studiati. Alcuni dati dimostrano che la loro presenza nelle acque può causare effetti dannosi agli organismi (alterazioni metaboliche e morfologiche, induzione di antibiotico-resistenza in batteri patogeni presenti nelle acque). Gli studi di valutazione del rischio sono in fase di sviluppo.

Parole chiave: farmaci, metaboliti, contaminazione idrica, acque potabili.

Summary (*A pilot study for the assessment of pharmaceuticals as water contaminants*). - Pharmaceuticals and their metabolites can reach water bodies through sewage systems, industrial discharges, effluents from sewage treatment facilities, aquaculture and livestock farming. Pharmaceuticals include a huge number of substances which are very different as regards their chemical and physical properties and environmental behaviour, although they many have a potent biochemical activity. At present, pharmaceuticals can reach levels of $\text{ng-}\mu\text{g l}^{-1}$ and some are considered ubiquitous. Nevertheless, their presence in the aquatic environment and their impact on aquatic biota and on human health have not yet been adequately studied. There is some experimental evidence that pharmaceuticals may cause harmful effects such as morphological and metabolic alterations on aquatic species and induction of antibiotic-resistance in aquatic pathogenic bacteria. Risk assessment studies are in progress.

Key words: pharmaceuticals, metabolites, water contamination, surface water, drinking water.

Introduzione

La rilevanza dei farmaci ad uso umano e veterinario e dei loro prodotti di trasformazione biologicamente attivi come microinquinanti ambientali ha ricevuto in questi anni una crescente attenzione a causa del consolidarsi delle conoscenze sul loro impatto sui corpi idrici [1].

I farmaci sono molecole progettate per determinare un effetto terapeutico utile nell'organismo, sono in genere attivi a bassissime concentrazioni, possono attraversare le membrane biologiche e sono relativamente persistenti nell'organismo così da evitare di essere inattivati prima di avere esplicato il proprio effetto terapeutico. Questi composti sono escreti attraverso le feci e le urine in forma di miscele di metaboliti e prodotti spesso immo modificati.

Le principali fonti di contaminazione da farmaci sono rappresentate dagli scarichi domestici, urbani, ospedalieri ed industriali e dagli effluenti di impianti di

depurazione, di impianti di acquacoltura e di allevamenti zootecnici intensivi. Inoltre, le pratiche di riutilizzo in agricoltura dei liquami solidi e liquidi, derivanti dagli allevamenti e dei fanghi di depurazione al fine di recuperare composti azotati utili per la fertilizzazione dei suoli, possono contribuire alla diffusione dei farmaci nell'ambiente terrestre e, in determinate condizioni, alla loro immissione nei corpi idrici. Attualmente la presenza di antibiotici, steroidi, regolatori dei lipidi ematici, estrogeni, analgesici, anti-infiammatori, antisettici, anti-ipertensivi, anti-epilettici, antineoplastici ed altro ancora nei corpi idrici superficiali è ampiamente documentata. Sono inoltre segnalate presenze in acque sotterranee ed in acque marino-costiere.

La categoria di farmaci su cui è maggiormente focalizzata l'attenzione della comunità scientifica è quella degli antibiotici presenti nell'ambiente acquatico e negli alimenti, in relazione alla possibilità di indurre la formazione di batteri antibiotico-resistenti

Tabella 1. - Percentuali teoriche di concentrazione e rimozione di farmaci in alcuni stadi del trattamento in un impianto di depurazione convenzionale

Composti	Effluente in entrata	Fango primario	Fango di scarico	Volatilizzazione totale	Biodegradazione totale	Effluente in uscita	Rimozione totale
Acido mefenamico	100	50,40	30,07	0,00	0,70	18,84	81,00
Allopurinolo	100	0,25	1,25	0,00	0,09	98,15	1,85
Amoxicillina	100	0,27	1,52	0,00	0,09	98,12	1,88
Aspirina	100	0,29	1,53	0,00	0,09	98,09	1,91
Atenololo	100	0,25	1,51	0,00	0,09	98,15	1,85
Carbamazina	100	0,92	1,95	0,00	0,10	94,04	2,96
Cimetidina	100	0,26	1,51	0,00	0,09	98,14	1,86
Diclofenac sodio	100	0,26	1,51	0,00	0,09	98,13	1,87
Diltiazem idrocloruro	100	1,42	2,28	0,00	0,11	96,19	3,81
Eritromicina	100	2,87	3,23	0,00	0,13	93,77	6,23
Fenossimetilpenicillina	100	0,54	1,70	0,00	0,10	97,66	2,34
Gliclazide	100	0,56	1,71	0,00	0,10	97,63	2,37
Ibuprofen	100	16,48	11,92	0,00	0,31	71,28	28,72
Mebevarina idrocloruro	100	12,73	9,58	0,00	0,26	77,43	22,57
Mesalazina	100	0,27	1,52	0,00	0,09	98,12	1,88
Metmorfinidolo idrocloruro	100	0,25	1,50	0,00	0,09	98,15	1,85
Naprossene	100	3,66	3,75	0,00	0,14	92,45	7,55
Ossitettraciclina	100	0,25	1,51	0,00	0,09	98,15	1,85
Paracetamolo	100	0,26	1,51	0,00	0,09	98,14	1,80
Quintina solfato	100	54,5	31,64	0,00	0,74	13,12	86,88
Sodio valproato	100	0,25	1,50	0,08	0,09	97,99	2,01
Solfato ferroso	100	0,25	1,51	0,00	0,09	98,15	1,85
Sulfasalazina	100	12,51	9,44	0,00	0,26	77,80	22,20

e ai rischi sanitari che ne possono derivare [2-4]. Un altro aspetto di rilievo riguarda i farmaci steroidei, a causa delle alterazioni metaboliche e strutturali che sono state osservate negli organismi acquatici [5, 6]. Di indiscutibile interesse, a causa delle conseguenze sul patrimonio idrico, è il possibile effetto inibitore dei farmaci nei confronti dei microrganismi degradatori negli impianti di depurazione [7].

L'uomo può essere esposto ai farmaci presenti nell'ambiente acquatico attraverso il consumo potabile dell'acqua stessa e/o degli organismi acquatici. Gli studi di valutazione del rischio per le specie acquatiche e per l'uomo sono in fase di sviluppo. Tuttavia, è stato osservato che il rischio di esposizione ai farmaci è superiore per le specie acquatiche piuttosto che per l'uomo e si ritiene che alcuni composti, ad esempio ibuprofen, acido acetilsalicilico, paracetamolo, amoxicillina, ossitettraciclina e acido mefenamico, siano presenti nelle acque a livelli di rischio non trascurabile per gli organismi acquatici [8-10].

Fonti di contaminazione

La principale fonte di immissione dei farmaci nell'ambiente acquatico è costituita dal loro smaltimento diretto attraverso liquami domestici ed

ospedalieri, a seguito del loro vasto impiego per la cura delle malattie umane. Infatti, la maggior parte dei farmaci somministrati è solo parzialmente trasformata e/o trattenuta all'interno dell'organismo ed è escreta per via urinaria in forma di metaboliti, in molti casi attivi, di composti immodificati e quindi ancora attivi, o di composti coniugati con molecole polari [11].

L'altra notevole fonte di immissione, analoga nel significato ma più delocalizzata in aree specifiche del territorio, è rappresentata dallo smaltimento dei liquami derivanti da allevamenti intensivi e da effluenti di impianti di acquacoltura di tipo intensivo, presso i quali l'impiego di farmaci veterinari è pratica comune ed indispensabile.

Nei casi in cui gli scarichi fognari siano convogliati in impianti di depurazione, è stato dimostrato, attraverso molti studi, che gli effluenti in uscita da tali impianti possono contenere ancora quantità notevoli di farmaci e metaboliti in quanto i sistemi convenzionali di degradazione mostrano spesso una bassa efficienza di rimozione dovuta alla inibizione o all'alterazione dell'efficienza dei microrganismi degradatori oppure al loro mancato adattamento ai farmaci presenti negli affluenti in entrata degli impianti. Un esempio di tale fenomeno è riportato in Tab. 1 nella quale sono presentati alcuni casi di tassi di rimozione teorica in un impianto di depurazione di tipo tradizionale definiti

attraverso un modello di calcolo [10]. Gli autori hanno potuto stimare, per ognuno dei composti presenti negli affluenti e negli effluenti, la quantità totale rimossa attraverso l'impianto che include processi standard di biodegradazione, adsorbimento e *stripping* nell'aria. Questo studio ha messo in evidenza che, per la maggior parte dei farmaci, esiste la probabilità che non vengano degradati in un impianto di depurazione e quindi possano essere scaricati nei fiumi.

Altre fonti di contaminazione possono essere considerate di tipo indiretto, come, appunto, le acque di scarico trattate negli impianti di depurazione e riammesse all'uso, ad esempio per l'irrigazione, i fanghi di depurazione utilizzati in agricoltura per il recupero dei nutrienti inorganici, i reflui degli allevamenti sparsi sul terreno, i residui di fabbricazione di industrie farmaceutiche, i reflui di centri ospedalieri ed i farmaci scaduti smaltiti in discarica.

In questi ultimi casi si profila la possibilità di impatto anche sull'ambiente terrestre e sull'ambiente ipogeo, ma gli studi in questo campo non sono numerosi. Tra questi, degni di nota sono i lavori effettuati per valutare la tossicità di alcuni farmaci ad uso veterinario su specie vegetali [12].

Una particolare attenzione meritano i reflui di centri ospedalieri, a cui, ad esempio, l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha dedicato una monografia [7]. Le acque di scarico provenienti dagli ospedali, a differenza di quelle domestiche, contengono vari componenti potenzialmente pericolosi e precisamente:

1) patogeni microbiologici: patogeni enterici facilmente trasmessi attraverso l'acqua. Essi includono batteri, virus ed elminti;

2) prodotti chimici pericolosi: prodotti chimici utilizzati per le operazioni di pulizia e di disinfezione (ad esempio formaldeide);

3) prodotti farmaceutici: normalmente scaricati dalle farmacie ospedaliere e dai diversi reparti. Le quantità maggiori riguardano gli antibiotici e i farmaci genotossici. I rifiuti genotossici includono anche farmaci citotossici e antineoplastici, impiegati nella chemioterapia dei tumori e come immunosoppressori (trapianti d'organo e malattie di origine immunologica).

I farmaci citotossici possono essere classificati come:

- agenti alchilanti: causano alchilazione dei nucleotidi del DNA e portano a *cross-linking*;

- antimetaboliti: inibiscono la biosintesi di acidi nucleici nelle cellule;

- inibitori mitotici: prevengono la replicazione cellulare;

4) isotopi radioattivi: provengono soprattutto dai reparti oncologici (in seguito a diagnosi, terapia, *diagnostic imaging*), ricerca.

Per quanto concerne lo smaltimento, tutti i materiali residui dalle operazioni di manipolazione dei chemioterapici antitumorali (mezzi protettivi individuali e monouso, telini assorbenti monouso, bacinelle, garze,

cotone, fiale, flaconi, siringhe, deflussori, raccordi) devono essere considerati come rifiuti speciali ospedalieri e sottoposti ad inattivazione chimica ed incenerimento. Un problema rilevante si pone nel caso delle urine dei pazienti trattati, le quali, in generale, contengono alte concentrazioni di principi attivi e non subiscono alcun trattamento di inattivazione.

Principali farmaci impiegati in Italia e in altri paesi

La metodologia classica che consente una prima valutazione delle pressioni sull'ambiente di una determinata tipologia di contaminazione è quella di definirne le emissioni.

L'acquisizione dei dati di uso, di produzione, di vendita di singoli composti o di categorie di composti permette di effettuare una prima identificazione delle molecole o dei gruppi più rappresentativi al fine di indirizzare eventuali ricerche o indagini nei compartimenti ambientali potenzialmente o effettivamente interessati dalla contaminazione.

Nel caso dei farmaci tale aspetto è particolarmente importante, poiché le molecole, di cui è consentito l'impiego nei vari Paesi, ammontano a diverse migliaia. Tuttavia, per questi composti, non vi sono dati diretti di produzione o di vendita, né sono disponibili dati sui consumi. Per quanto riguarda l'Italia, ma anche altri Paesi, l'ottenimento di tali informazioni è basato sulla valutazione dalle prescrizioni mediche dispensate a scopo terapeutico e nell'estrapolazione dei quantitativi dei singoli principi attivi venduti o utilizzati o somministrati con varie metodologie di calcolo.

Su questo argomento si riportano alcuni dati del Ministero della Salute [13] relativi ai primi 30 composti di maggior spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per i primi 9 mesi dell'anno 2001. Ciascun principio attivo riportato in Tab. 2 superava la soglia di spesa di 51 milioni di euro. Ad esempio, la spesa per il solo omeprazolo superava i 289 milioni di euro, mentre la spesa complessiva dei 30 composti (circa 3 283 000 000 euro) costituiva circa il 36% della spesa totale nazionale a carico del SSN in quell'arco di tempo (circa 9 109 000 000 euro).

In relazione, invece, al primo semestre 2001 risultava che le maggiori spese a carico del SSN riguardavano i seguenti gruppi terapeutici, in ordine decrescente di spesa:

- sistema cardiovascolare;
- antimicrobici per uso sistemico;
- apparato gastrointestinale e metabolismo;
- sistema respiratorio;
- sistema nervoso;
- sistema muscolo scheletrico;
- sangue e organi emopoietici;
- sistema genito-urinario e ormoni sessuali.

Tabella 2. - Primi 30 farmaci a maggior spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale nel primo semestre del 2001 [13]

Principio Attivo (*)	Gruppo terapeutico (ATC)	Sottogruppo
Omeprazolo	Apparato gastrointestinale e metabolismo	Antiulcera
Amlodipina	Sistema cardiovascolare	Antiarritmico
Enalapril	Sistema cardiovascolare	ACE inibitore
Simvastatina	Sistema cardiovascolare	Ipolipemizzante
Epoetina Alfa	Sangue e organi emopoietici	Antianemico
Claritromicina	Antimicrobici per uso sistemico	Antibiotico
Nitroglicerina	Sistema cardiovascolare	Vasodilatatore
Amoxicillina + acido clavulanico	Antimicrobici per uso sistemico	Antibiotico
Atorvastatina calcio	Sistema cardiovascolare	Ipolipemizzante
Doxazosin	Sistema cardiovascolare	Ipolipemizzante
Ranitidina	Apparato gastrointestinale e metabolismo	Antiulcera
Celecoxib	Sistema muscolo scheletrico	Antinfiammatorio
Cefitroxone	Antimicrobici per uso sistemico	Antibiotico
Idroclorotiazide + Enalapril	Sistema cardiovascolare	Diuretico/antipertensivo
Fluticasone	Sistema respiratorio	Antiasmatico
Nimesulide	Sistema muscolo scheletrico	Antinfiammatorio
Paroxetina	Sistema nervoso	Antidepressivo
Somatropina	Preparati ormonali esclusi ormoni sessuali	Ormoni ipofisari
Ciclosporina	Antineoplastici e immunomodulatori	Immunosoppressore
Tamsulosin	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	Ipertrofia prostatica
Finasteride	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	Ipertrofia prostatica
Beclometasone	Sistema respiratorio	Antiasmatico
Rofecoxib	Sistema muscolo scheletrico	Antinfiammatorio
Pravastatina	Sistema cardiovascolare	Ipolipemizzante
Nifedipina	Sistema cardiovascolare	Antisteno-cardico
Azitromicina	Antimicrobici per uso sistemico	Antibiotico
Cefonicid	Antimicrobici per uso sistemico	Antibiotico
Lansoprazolo	Apparato gastrointestinale e metabolismo	Antiulcera
Ciprofloxacina	Antimicrobici per uso sistemico	Antibiotico

(*) In ordine decrescente di spesa.

Le fonti ministeriali confermano quanto in precedenza accennato in merito alla tendenza di crescita delle spese farmaceutiche. L'incremento dei volumi di vendita dei farmaci interessa tutti i Paesi industrializzati. Nel 2000, la crescita è stata mediamente del 9% per i Paesi europei e, tra questi, l'Italia si poneva con l'incremento maggiore di circa il 14% rispetto, ad esempio, al Regno Unito (5%). Negli Stati Uniti, tale aumento era di circa il 19% [13].

In Tab. 3 si riportano, per un confronto, gli elenchi relativi a 25 farmaci maggiormente utilizzati nel Regno Unito nel 1998 [10] e ai primi 30 composti maggiormente prescritti negli Stati Uniti nel 2003 [14].

Questi esempi dimostrano che le tipologie dei farmaci e le corrispondenti categorie di appartenenza sono abbastanza confrontabili, almeno per i Paesi occidentali. I dati suggeriscono immediatamente quale possa essere la portata dell'impatto dei composti ad azione ormonale ed antibiotica nell'ambiente acquatico e queste sono infatti le categorie principali sulle quali si sono incentrate le ricerche in campo ambientale ed

ecotossicologico, nonché le potenzialità di esposizione e di rischio sia per le specie acquatiche che per l'uomo.

Tornando al problema dell'individuazione dei composti più rilevanti per il possibile impatto sull'ambiente, occorre considerare, così come è affermato da vari Autori, che i dati sui consumi sono importanti, ma potrebbero non essere sufficienti. Infatti, molti composti, di minor uso ma di elevata tossicità, come ad esempio i composti antitumorali che potrebbero esercitare attività citotossiche, mutagene e genotossiche anche in ambienti diversi e quindi in organismi diversi dai loro *target* terapeutici, potrebbero essere di estrema rilevanza in aree prossime ai punti di immissione o in corpi idrici di dimensioni ridotte, nei quali il fattore di diluizione potrebbe avere un peso minore nell'abbattimento del carico inquinante.

A questo proposito si riportano alcuni nominativi di farmaci ad azione antitumorale che sono stati classificati dalla International Agency for Research on Cancer (IARC) sulla base del loro potenziale cancerogeno [15]:

Tabella 3. - Principi attivi maggiormente utilizzati nel Regno Unito e negli Stati Uniti in ordine decrescente [10, 14]

UK (2000)	USA (2003)
Paracetamolo	Azitromicina
Metformina cloridrato	Amoxicillina
Ibuprofen	Furosemide
Amoxicillina	Idroclorotiazide
Sodio valproato	Amlodipina
Sulfasalazina	Lisinopril
Mesalazina	Alprazolam
Carbamazepina	Sertralina
Solfato ferroso	Albuterolo
Ranitidina cloridrato	Metoprololo
Cimetidina	Simvastatina
Naproxen	Estrogeni coniugati
Atenololo	Lansoprazolo
Oxitettraciclina	Ceritizina
Eritromicina	Ibuprofen
Diclofenac	Levotiroxina
Flucloxacillina	Propozifene N/Apap
Fenoximetilpenicillina	Triamterene/Hctz
Allopurinolo	Celecoxib
Diltiazem cloridrato	Zolpidem
Gliclazide	Fexofenadina
Aspirina	Cefalexina
Quinina solfato	Esomeprazolo
Mebeverina cloridrato	Alendronato
Acido mefenamico	Rofecoxib
	Montelukast
	Norgestimate/Etinilestradiolo
	Prednisone
	Metoprololo

- gruppo 1A (cancerogeni per l'uomo): butanediolo dimetansulfonato (busulfan, myleran), ciclofosfamide, clorambucil, 1-(2-cloroetil)-3-(4-metilcicloesil)-1-nitrosurea, melfalan, MOPP (miscela di mustargen, oncovin, procarbazine, prednisone) e altre combinazioni di agenti alchilanti, 2-naftilamina, tamoxifen; TIOTEPA (trietilen tiofosforamide);

- gruppo 2A (probabili cancerogeni per l'uomo): adriamicina, azacitidina, cisplatino (CDDP), carmustina (BCNU), clorozotocina, etoposide, lomustina (CCNU), mostarda azotata, procarbazine; teniposide;

- gruppo 2B (possibili cancerogeni per l'uomo): amsacrina, aziridina, bleomicina, dacarbazina, daunomicina, mitomicina C, mitoxantrone, streptozotocina, zidovudina;

- gruppo 3 (non classificati come cancerogeni per l'uomo): aciclovir, 6-mercaptopurina, metotressato, prednimustina, prednisone, vinblastina solfato, vincristina solfato.

Si accenna infine alle principali categorie di composti utilizzati in campo veterinario. Nel nostro Paese, per quanto riguarda gli allevamenti bovini, si

ricorre principalmente all'impiego di farmaci ad attività antibatterica che vengono somministrati attraverso il mangime o l'acqua. Tra questi si riportano [16]:

- cefalosporine (I-IV generazione), amminopenicilline potenziate e penicillina gruppo G per la cura della mastite;

- aminosidi di III generazione (gentamicina, apramicina) e i fluorochinolonici per la cura delle enteriti neonatali e durante lo svezzamento;

- fluorochinolonici, macrolidi e fenicoli per la cura delle infezioni respiratorie.

Anche nel caso degli allevamenti di acquacoltura, gli antibiotici sono tra i composti maggiormente utilizzati per fare fronte alle patologie più comuni nelle specie ittiche. Tra i composti più utilizzati in Italia si riportano [17]:

- amoxicillina, flumequina, oxitetraciclina, sulfamerazina e thiamfenicolo.

In altri Paesi, come l'Olanda ed il Regno Unito, tra i farmaci veterinari maggiormente utilizzati vanno ricordati [18]:

- antimicrobici: amoxicillina, diidrostreptomina, enrofloxacin, lincomicina, oxitetraciclina, sulfadiazina, tilosina;

- antiparassitari: ivermectina, pyrantel, triclabendazolo;

- coccidiostatici - antiprotozoari: amprolium, clopidol, dimetridazolo, narasin, nicarbazil;

- antimicotici: clorexidina, griseofulvina, miconazolo;

- ormoni: altrenogest, estradiolo benzoato, etinilestradiolo, metiltestosterone, melatonina, progesterone;

- stimolatori della crescita: flavofosfolipolo, monensin, salinomicina;

- anestetici: alotano, isoflurano, procaina, lidocaina/ lignocaina;

- tranquillanti: fenobarbitone.

Nello stesso studio è stata effettuata una selezione di alcuni farmaci veterinari che possono ritenersi potenziali contaminanti dell'ambiente sulla base di una metodologia che consiste nella raccolta e nella valutazione di informazioni sulle quantità utilizzate/vendute, sul metabolismo animale, sulle modalità di immissione nell'ambiente [18]. I composti messi in evidenza a caratteri maiuscoli sono stati effettivamente ricercati e ritrovati nei corpi idrici: amitraz, amoxicillina, amprolium, antisettici, baquilloprim, cepalexim, CLORTETRACICLINA, acido clavulanico, clindamicina, clopidol, CIPERMETRINA, ciromazina, decoquinato, deltametrina, DIAZINON, diidrostreptomina, dimeticone, EMAMECTINA BENZOATO, enrofloxacin, fenbendazolo, flavomicina, flavofosfolipolo, florfenicolo, flumetrina, fosmet, prodotti immunologici, IVERMECTINA, lasalocid, levamisolo, lidocaina, LINCOMICINA, maduramicina, monensin, morantel, neomicina, nicarbazil, nitroxinil, ACIDO OXOLINICO, OXITETRACICLINA, piperonil butossido, poloxalene, procaina benzilpenicillina,

procaina penicillina, robenidina idrocloruro, salinomicina, SARAFLOXACINA, sulfadiazina, TETRACICLINA, tiamulina, tilmicosina, toltrazuril, triclabendazolo, TRIMETOPRIM, TILOSINA [18].

Proprietà chimico-fisiche

Sono disponibili pochi dati sul destino ambientale dei farmaci e sulle proprietà chemiodinamiche e chimico-fisiche dei farmaci. In particolare, si reperiscono dati di solubilità, di pKa e, con più difficoltà, dati su K_{ow} (costante di ripartizione ottanolo-acqua), K_d (costante di ripartizione suolo-acqua), K_{oc} (costante di ripartizione tra la percentuale di carbonio organico del suolo e l'acqua) e di DT50 (emivita di degradazione) nel suolo e nell'acqua. Nell'insieme, questi parametri possono fornire indicazioni sul comportamento ambientale dei farmaci e alcuni di essi sono presi in considerazione dai metodi di calcolo delle concentrazioni teoriche prevedibili per le acque superficiali e sotterranee, per il suolo e sedimenti (PEC), oppure permettono di applicare indici di screening per valutarne il potenziale di percolazione nelle acque sotterranee o modelli matematici di distribuzione più complessi, così come è consuetudine fare per varie categorie di contaminanti come i prodotti fitosanitari.

Ciò che appare evidente è l'estrema eterogeneità delle tipologie chimiche dei farmaci, fatto che si riflette in una estrema eterogeneità delle rispettive proprietà chimico-fisiche. Molti farmaci sono idrosolubili e non volatili, altri sono molto polari e scarsamente adsorbibili, altri, al contrario, sono lipofili con una certa tendenza al bioaccumulo o ad adsorbire sui sedimenti. Altri ancora, a seguito dei processi metabolici, possono produrre metaboliti coniugati con molecole polari solubili, che, in certe condizioni riscontrabili negli impianti di trattamento, possono essere idrolizzati biologicamente ritrasformandosi nella molecola attiva.

Alcuni farmaci sono noti per la loro persistenza nell'ambiente acquatico, nel suolo e nei sedimenti e/o per la loro resistenza alla degradazione biologica negli impianti di depurazione, come, ad esempio, acido oxolinico, ciclofosfamida, flumequina, ivermectina, ossitettraciclina e acido clofibrato. Questi ed altri composti hanno mostrato, in varie matrici e condizioni sperimentali, emivite di degradazione anche superiori ai 100 giorni e fino a diversi anni [1, 19-21]. In merito alla persistenza, si evidenzia che molti farmaci, essendo progettati per essere somministrati per via orale, non sono sensibili ai processi di degradazione per idrolisi chimica o mediata da enzimi, che in ambiente acquatico e nel suolo rappresentano alcune delle principali vie di degradazione degli xenobiotici, come ad esempio i fitofarmaci. Secondo alcuni Autori, ciò implica

che, almeno nel comparto acquatico, i processi di fotodegradazione tenderebbero a prevalere. Da ciò sono emersi studi inerenti a questa tipologia di trasformazione mirati alla definizione dei parametri di contorno che possono influenzare ed incrementare tale processo, in particolare negli impianti di depurazione [22].

Nella Tab. 4 si riporta una sintesi di parametri chimico-fisici e parametri indicatori di mobilità quali K_d , K_{oc} , DT50, che sono stati tratti da numerosi lavori e banche di dati [8, 10, 22-26]. Come si può osservare, i dati inerenti alla degradazione nel suolo sono estremamente carenti. In alcuni casi, in mancanza di studi specifici, è stato fatto ricorso ad algoritmi che, ponendo in correlazione le varie costanti di ripartizione tra di loro, incluso il fattore di bioconcentrazione (BCF), consentono di ricavare i valori non noti. Con questi sistemi sono stati calcolati parametri per alcuni composti che sono inseriti nella Tab. 4 [10].

Presenze nell'ambiente acquatico

Su questa tematica sono disponibili numerosi dati di letteratura anche se riguardano indagini in genere estese a pochi farmaci e su scala spaziale limitata.

Ciò è legato a molti fattori, tra cui la difficoltà ad individuare i composti più significativi su cui indagare, la complessità che è insita nella messa a punto di metodi analitici per molecole così differenti tra di loro e che spesso richiedono procedure elaborate e la difficoltà a reperire standard analitici certificati. Tra l'altro, dato che i livelli di farmaci comunemente riscontrabili sono compresi tra i ng/l e i µg/l, diviene necessaria l'acquisizione di strumentazione molto sofisticata. Va sottolineato che, nonostante l'evidenza ventennale sulla presenza di tali composti, non è stata avvertita la necessità di avviare approfondite campagne di monitoraggio, se non recentemente.

Le prime conoscenze di episodi di contaminazione di risorse idriche dovute ai farmaci risalgono agli anni '80, sulla base di indagini condotte essenzialmente nei Paesi del Nord Europa come la Germania. In seguito le ricerche si sono estese in altri Paesi europei ed anche negli Stati Uniti e in Canada. Diverse indagini sono state condotte anche in Italia su acque fluviali [27, 28]. Ad oggi, la presenza di antibiotici, steroidi, regolatori dei lipidi ematici, estrogeni, analgesici, anti-infiammatori, antisettici, anti-ipertensivi, antiepilettici, antineoplastici ed altro ancora è ampiamente documentata in fiumi, laghi, acque sotterranee, acque potabili, acque marino-costiere, effluenti urbani e di impianti di depurazione [11, 19, 22, 24, 29-33].

Con riferimento alle concentrazioni riscontrate, si riportano alcuni esempi (dati arrotondati). In acque potabili di origine superficiale sono state rilevate concentrazioni massime di 27-70 ng/l per regolatori della lipidemia (acido

Tabella 4. - Proprietà chimico-fisiche e chemiodinamiche di alcuni farmaci

Composto	Solubilità in acqua ^(a)	pKa ^(b)	K _{oc}	log K _{ow} (l x kg ⁻¹)	K _d	DT50 (giorni) acqua suolo
Acido clofibrato	insolubile			2,57 ^(c)		> 63 ^(c) ; 100 ^(d)
Acido mefenamico	0,0041 gr/100 ml a 25 °C e pH 7,1	4,2 ^(g)	461,0	5,12	18917	
Allopurinolo	0,48 mg/ml a 25 °C	9,3	19,4	-0,55	0,04	
Amoxicillina	4,0 mg/ml		865,0	0,87	1,06	
Aspirina	4600 mg/l a 25 °C	3,5	10,0	1,19	2,22	
Atenololo	leggermente solubile	9,2	148,0	0,16	0,21	
Carbamazepina	insolubile			2,45 ^(c)		63 ^(c) ; 100 ^(d)
Benzimidazolo	leggermente solubile	5,48 ^(a)	110 ^(g)	1,32 ^(g) ; 6,2 ^(e)		15 ^(e)
Carbamazina	insolubile	13,9	3,87e+03	2,25	25,5	
Cimetidina	1,14% a 37 °C	6,8 ^(g)	690,0	0,40 ^(g)	0,36	8 ^(c)
Diclofenac	> 9 mg/ml acqua deionizzata a 25 °C	4,2	833,0	0,70-4,51	0,72	5,0 ^(d)
Diltiazem idrocloruro	solubile	7,7	9,5e+03	2,70	72	
Eritromicina	2 mg/ml	8,9	10,0	3,06	165	
Fenossimetilpenicillina	5,88 mg/l ^(f)		177,0	2,09 ^(f)	17,6	
Gliclazide			1,27e+04	2,12	19	
Ibuprofen	25 mg/l a 25 °C ^(g)	4,91 ^(g)	394,0	3,97; 4,13-4,9 ^(c)	454	20 ^(g) ; 32 ^(c)
Mebevarina idrocloruro			6,66e+05	3,82	948	
Mesalazina			10,0	0,98	1,37	
Metformin idrocloruro	solubile	12,4 ^(g)	110 ^(g)	-1,43 ^(g)	0,0003	
Naprossene	insolubile	4,15 ^(g)	349,0	3,18; 3,24 ^(c)	217	14 ^(c)
Ossitetraclina	leggermente solubile ^(g)	3,3	97,2	-0,90	0,02	
Ofloxacina						10,6 ^(d)
Paracetamolo (acetaminofen)	leggermente solubile ^(g)	9,4	61,7	0,46	0,41	
Propranololo	solubile	9,45		-0,45 (pH 2) ^(g)		16,8 ^(d)
Chinina solfato	1 gr/810 ml	5,07 ^(g)	1,85e+08	5,40	36045	
Ranitidina idrocloruro	solubile	3,5				
Sodio valproato	leggermente solubile l'acido		24,1	-0,85	0,02	
Solfato ferroso	156,5 g/l a 20 °C		14,6	-0,37	0,06	
Sulfasalazina	insolubile		1,84e+03	3,81	926	

(a) [23]; (b) [10]; (c) [24]; (d) [22]; (e) [25]; (f) [8]; (g) [26]; dove non indicato i parametri sono stati calcolati [10],

clofibrato, bezafibrato) [34]; 400 ng/l per il fenazone (analgesici) e 900 ng/l per un suo metabolita (AMDOPH) [11]; 79-86 ng/l per prodotti di contrasto RX (iopamidolo, diatrizoato) [34] e concentrazioni fino a 24 ng/l per ansiolitici (diazepam) [27].

In acque superficiali, i livelli o gli intervalli di concentrazione più rilevanti si riferiscono a furosemide (fino a 88 ng/l) [30], ibuprofen (fino a 92 ng/l) [27], bezafibrato (134-203 ng/l) [27], atenololo (170-242 ng/l) [27], mentre, per gli antibiotici lincomicina, eritromicina e spiramicina, si riportano rispettivamente livelli fino a 14, 17 e 68 ng/l [27]. Per i sedimenti, si riportano alcuni livelli tra i più cospicui: 130 ng/kg per bezafibrato e lincomicina e 220, 410, 630, 2900 ng/kg, rispettivamente per ibuprofen, ranitidina, eritromicina e spiramicina [27].

Infine, in una indagine condotta negli Stati Uniti in 139 corsi d'acqua situati a valle di centri urbani o prossimi a siti di allevamento di bestiame, sono stati

ricercati oltre 90 contaminanti organici, tra cui 21 antibiotici umani e veterinari, 19 farmaci di prescrizione e non e 14 tra steroidi ed ormoni [35]. Le frequenze di presenza per 20 farmaci e loro metaboliti sono risultate > 10% e in particolare > 50% per colesterolo, triclosan, coprostanolo e caffeina. Oltre 30 farmaci risultarono presenti a concentrazioni massime di $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$ ed alcuni mostrarono livelli massimi di $\geq 1 \mu\text{g/l}$, come codeina ed ibuprofen (1 $\mu\text{g/l}$), eritromicina-H₂O (1,7 $\mu\text{g/l}$), sulfametossazolo (1,9 $\mu\text{g/l}$), 1,7-dimetilxantina (3,1 $\mu\text{g/l}$), stigmastanolo (4 $\mu\text{g/l}$), caffeina (6 $\mu\text{g/l}$), acetaminofen (10 $\mu\text{g/l}$), colesterolo (fino a 60 $\mu\text{g/l}$) e coprostanolo (fino a 150 $\mu\text{g/l}$). Durante le indagini sono state osservate presenze simultanee di differenti contaminanti in uno stesso campione. In particolare, anche in riferimento agli effetti, è stata osservata una concentrazione massima totale di 53,7 $\mu\text{g/l}$ di composti ormonalmente attivi, tra cui molti farmaci [35].

Per quanto riguarda i fenomeni di contaminazione delle acque sotterranee, gli studi nel merito sono relativamente scarsi, ma vi sono prove di presenza, in particolare, di farmaci e metaboliti che hanno struttura polare. In uno studio condotto in Germania, sono stati ritrovati numerosi farmaci in acque sotterranee probabilmente contaminate da acque di scarico [32]. In questo studio sono stati analizzati oltre 105 campioni provenienti da pozzi e ricercati 60 farmaci. I composti ritrovati sono stati 39 a concentrazioni comprese tra i 10 ed i 100 ng/l. Per 6 composti, nell'ordine iopamidolo, sulfametossazolo, sotalolo, diclofenac, carbamazepina ed acido amidotrizoico, sono stati determinati livelli massimi compresi tra 300 e 1100 ng/l.

Il quadro che emerge da questa rapida sintesi dei dati disponibili è quello di una contaminazione diffusa del patrimonio idrico che interessa gran parte dei Paesi industrializzati, con alcune molecole che possono considerarsi ubiquitarie, come acido acetilsalicilico, caffeina, nicotina, antibiotici fluorochinolonici, carbamazepina e acido clofibrato, e con la quasi costante co-presenza di diversi farmaci in singoli campioni. Tra l'altro, è interessante accennare al fatto che la presenza dei farmaci nelle acque superficiali non mostra fluttuazioni stagionali, come nel caso dei prodotti fitosanitari. Essa sembra invece mostrare un andamento costante a causa delle continue immissioni, configurando, specie per gli organismi acquatici, un problema di esposizione multipla e a lungo termine a bassi livelli dei singoli composti [31].

Effetti sugli organismi ambientali e valutazione del rischio

Per quanto riguarda gli effetti ecotossicologici dei farmaci su organismi non-bersaglio, molti studi sono stati diretti agli antibiotici relativamente alla possibilità di formazione di microrganismi patogeni antibiotico-resistenti, esogeni e naturali, ai possibili rischi che ne possono derivare per l'uomo e alle problematiche legate agli impianti di depurazione dovute alla inibizione o scomparsa dei microrganismi degradatori. Altri studi sono stati rivolti a farmaci steroidei e ad ormoni sessuali, a causa delle alterazioni metaboliche e strutturali osservate in organismi acquatici.

La difficoltà di valutare gli effetti di altre tipologie di farmaci su organismi diversi, ad esempio, dall'uomo, anche molto lontani filogeneticamente, risiede nel fatto che i bersagli metabolici, enzimatici, clinici e comportamentali non sono facilmente individuabili.

Del resto, anche i saggi ecotossicologici presentano alcune difficoltà sia pratiche che teoriche dato che le concentrazioni dei singoli farmaci nell'ambiente acquatico sono molto lontane dalle dosi farmacologiche di effetto e quindi non sembrerebbero tali da configurare effetti acuti.

Inoltre, i saggi standardizzati su crostacei, alghe ecc. potrebbero non essere sufficientemente sensibili per evidenziare effetti di molecole progettate e calibrate nelle quantità e nella struttura in modo da non risultare "xenobiotiche". In questo senso si stanno sviluppando saggi alternativi su organismi e su gruppi di organismi possibilmente più sensibili. Infine, occorre rilevare che gli studi sono in genere rivolti alla valutazione di singole sostanze, mentre i dati di monitoraggio riguardanti i corpi idrici superficiali spingono verso la valutazione degli effetti di miscele di farmaci.

I dati disponibili di tossicità acuta si riferiscono a poche decine di molecole e ancora più limitati sono i dati di tossicità cronica. È stato osservato che i valori di EC50 e di LC50 per diverse specie acquatiche, relativi ad alcuni farmaci ad uso umano, potevano variare di sei ordini di grandezza. Tra questi farmaci, almeno dieci rientravano nelle categorie dei composti molto tossici o estremamente tossici (*endpoints* di ecotossicità acuta rispettivamente di 0,1-1 mg/l e < 0,1 mg/l): alendronato, amitriptilina, carvedilolo, etinilestradiolo, fluticasone, fluoxetina, fluvoxamina, midazolam, paclitaxel, thioridazina [36].

Gli studi di valutazione del rischio per le specie acquatiche sono in fase di sviluppo. In genere queste valutazioni si basano sul calcolo del quoziente di rischio definito come rapporto, per le singole sostanze, tra le concentrazioni in acqua previste o misurate (PEC, MEC) e le concentrazioni di non-effetto (PNEC), queste ultime tratte dai dati di tossicità a medio e lungo termine per gli organismi acquatici. Tali valutazioni fanno in parte riferimento ai principi generali definiti dalla Commissione Europea per l'effettuazione della valutazione del rischio per l'ambiente e per l'uomo (*Technical guidance documents*) a seguito di esposizione alle sostanze chimiche nuove ed esistenti ed ai biocidi. Su questi stessi principi generali si basano le linee guida per la valutazione del rischio ambientale dei farmaci ad uso umano che sono in corso di definizione da parte della European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) nell'ambito delle procedure di autorizzazione al commercio [37].

Nonostante l'esiguità dei dati ecotossicologici, in alcuni studi è stato possibile stabilire che composti come ibuprofen, acido acetilsalicilico, acido mefenamico, aminotriptilina, amoxicillina, destropropossifene, fluoxetina, ossitetraciclina, paracetamolo/acetaminofen, propanololo e thioridazina sono presenti nelle acque superficiali a livelli di rischio non trascurabile per gli organismi acquatici [8-10; 36]. Per quanto riguarda il rischio di esposizione indiretta dell'uomo ai farmaci attraverso il consumo di acqua potabile, va menzionato uno studio effettuato su 64 prodotti farmaceutici [34]. Il metodo applicato era basato sulle concentrazioni dei farmaci rilevate nell'acqua (livelli massimi oppure, in caso di presenze

in tracce, livelli uguali ai limiti di quantificazione, LOQ). Queste concentrazioni, una volta trasformate in dosi di assunzione giornaliera, venivano confrontate con le rispettive dosi terapeutiche minime giornaliere. Dieci composti (clofibrato, ibuprofen, diclofenac, acido fenofibrato, bezafibrato, fenazone, carbamazepina, iopamidolo, iopromide e diatrizoato) mostravano concentrazioni > LOQ (1 ÷ 50 ng/l), comprese tra 3 e 86 ng/l. Tra le dosi di assunzione giornaliera, comprese tra ≤ 1 e 172 ng/giorno e le dosi terapeutiche giornaliere, comprese tra 0,010 e 20 000 mg/giorno, vi era un margine di almeno tre ordini di grandezza per tutti i composti esaminati e, per il 90% di essi, risultava essere di 150 000. In base a questi dati di monitoraggio ed alla metodologia applicata, il rischio di esposizione per l'uomo attraverso il consumo di acqua potabile risultava trascurabile anche estendendo la valutazione ad una esposizione a lungo termine (70 anni). Tuttavia è necessario considerare che questa tipologia non è applicabile a molecole con attività genotossica o comunque cancerogena, per le quali può non essere definibile un valore soglia. Inoltre, le concentrazioni rilevate nelle acque a livello sub-terapeutico potrebbero produrre effetti non prevedibili e non ancora studiati, soprattutto se prolungate nel tempo [34].

Conclusioni

Il problema posto dalla presenza dei farmaci nell'ambiente acquatico appare estremamente consistente dato che i risultati di diverse indagini condotte nei corpi idrici superficiali e sotterranei di molti Paesi in questi ultimi anni e alcuni dati emersi da studi ecotossicologici sulle specie non bersaglio mettono in evidenza questi composti come nuovi contaminanti ambientali potenzialmente in grado di alterare gli equilibri degli ecosistemi acquatici. Infatti, l'elevato e crescente consumo nei Paesi industrializzati sia dei farmaci destinati all'uomo che dei prodotti ad uso veterinario negli allevamenti a terra e in acquacoltura non può che comportare l'incremento delle emissioni e quindi della presenza di tali composti nelle acque, tenendo presenti i limiti delle tecnologie in uso nei comuni impianti di depurazione rispetto all'eliminazione di tali composti e loro metaboliti. Del resto, le principali normative di carattere ambientale e quelle riguardanti la protezione e la produzione di acque destinate all'uso umano, attualmente in vigore in Europa, non prevedono parametri o raccomandazioni che richiamino l'attenzione delle autorità sanitarie sui farmaci come contaminanti, essendo il loro ruolo imprescindibilmente ed univocamente collegato alla protezione, al benessere e allo sviluppo della popolazione umana. Pertanto, a fronte della consapevolezza dei rischi potenziali dovuti alla presenza di farmaci nelle

acque, molto resta da fare per ampliare le conoscenze su questa tipologia di contaminazione, in particolare nei campi del monitoraggio e del comportamento ambientale, degli studi ecotossicologici e di procedure e tecnologie idonee a limitare la loro immissione nell'ambiente acquatico.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 3 ottobre 2005.

BIBLIOGRAFIA

- Halling-Sorensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Lutzhoft HC, Jorgensen SE. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - a review. *Chemosphere* 1998;36(2):357-93.
- Austin B. Antibiotic pollution from fish farms: effects on aquatic microflora. *Microbiol Sci* 1985;2(4):113-7.
- Miranda CD, Castillo G. Resistance to antibiotic and heavy metals of motile aeromonads from Chilean freshwater. *Sci Tot Environ* 1998;224(1-3):167-76.
- Boon PI, Cattanaach M. Antibiotic resistance of native and faecal bacteria isolated from rivers, reservoirs and sewage treatment facilities in Victoria, south-eastern Australia. *Lett Appl Microbiol* 1999;28(3):164-8.
- Routledge EJ, Sheahan D, Desbrow C, Brighty GC, Waldock M, Sumpter JP. Identification of estrogenic chemicals in STW effluent 2. *In vivo* responses in trout and roach. *Environ Sci Technol* 1998;32:1559-65.
- Larsson DGJ, Adolfsson-Erici M, Parkkonen J, Pettersson M, Berg AH, Olsson PE, Fölin L. Ethinyloestradiol - an undesired fish contraceptive? *Aquatic Toxicol* 1999;45:91-7.
- Prüss A, Giroult E, Rushbrook P (Ed.). *Safe management of wastes from health-care activities*. Geneva: World Health Organization; 1999.
- Christensen FM. Pharmaceuticals in the environment: a human risk? *Regul Toxicol Pharmacol* 1998;28:212-21.
- Stuer-Lauridsen F, Birkved M, Hansen LP, Lutzhoft HCH, Halling-Sorensen B. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. *Chemosphere* 2000;40(7):783-93.
- Jones OA, Voulvoulis N, Lester JN. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Res* 2002;36(20):5013-22.
- Reddersen K, Heberer T, Dünbier U. Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground- and drinking water. *Chemosphere* 2002;49(6):539-44.
- Migliore L, Cozzolino S, Fiori M. Phytotoxicity to and uptake of enrofloxacin in crop plants. *Chemosphere* 2003;52:1233-44.
- Ministero della Salute. *Sintesi ed aggiornamento del rapporto: L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale gennaio-settembre 2001*. Roma: Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza; 2001.

14. The Internet Drug Index. Dati ottenuti tramite consultazione del sito: www.rxlist.com/. Ultima consultazione: marzo 2005.
15. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC; IARC monographs Databases on Carcinogenic Risk to Humans. *Complete list of agents, mixtures and exposures evaluated and their classification*. IARC web-site: www.iarc.fr/ENG/Databases. Ultima consultazione: marzo 2005.
16. Busani L, Graziani C, Franco A, Di Egidio A, Grifoni E, Formato G, Sala M, Binkin N, Battisti A. Gli antibiotici nell'ambiente bovino: risultati di una indagine tra i veterinari del settore. *Not Ist Super Sanità* 2003;16(18).
17. Lalumera GM, Calamari D, Galli P, Castiglioni S, Crosa S, Fanelli R. Preliminary investigation on the environmental occurrence and effects of antibiotics used in aquaculture in Italy. *Chemosphere* 2004;54:661-8.
18. Boxall ABA, Kolpin DW, Halling-Sorensen B, Tolls J. Are veterinary medicines causing environmental risks? *Environ Sci Technol* 2003;37(15):286A-294A.
19. Steger-Hartmann T, Kummerer K, Hartmann A. Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water. *Ecotoxicol Environ Saf* 1997;36:174-79.
20. Steger-Hartmann T, Lange R, Schweinfurth H. Environmental risk assessment for the widely used iodinate X-Ray contrast agent isopromide (Ultravist). *Ecotoxicol Environ Saf* 1999;42(3):274-71.
21. Winkler M, Lawrence JR, Neu TR. Selective degradation of ibuprofen and clofibrac acid in two model river biofilm systems. *Water Res* 2001;35(13):3197-205.
22. Andreozzi R, Raffaele M, Nicklas P. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere* 2003;50(10):1319-30.
23. Budavari S, O'Neil M, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF (Ed.). *The Merck Index, an encyclopaedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 12th Edition. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck & Company, Inc; 1996.
24. Tixier C, Singer HP, Oellers S, Muller SR. Occurrence and fate of carbamazepine, clofibrac acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen and naproxen in surface waters. *Environ Sci Technol* 2003;37(6):1061-8.
25. Koschorreck J, Koch C, Rönnefahrt I. Environmental risk assessment of veterinary medicinal products in the EU-a regulatory perspective. *Toxicol Lett* 2002;131:117-124.
26. TOXNET Toxicology Data Network - *Hazardous Substances Data Bank (HSDB)*. United States National Library of Medicine web-site: <http://toxnet.nlm.nih.gov/>. Ultima consultazione: marzo 2005.
27. Zuccato E, Calamari D, Natangelo M, Fanelli R. 2000. Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet* 355:1789-90.
28. Calamari D, Zuccato D, Castiglioni S, Bagnati R, Fanelli R. Strategic Survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in Northern Italy. *Environ Sci Technol* 2003;37: 241-8.
29. Buser HR and Muller MD. Occurrence of the pharmaceutical drug clofibrac acid and herbicide mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea. *Environ Sci Technol* 1998;32:188-92.
30. Stumpf M, Ternes TA, Wilken RD, Rodrigues SV, Baumann W. Polar drugs residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro. *Sci Tot Environ* 1999;225(1):135-41.
31. Daughton CG, Ternes TA. Pharmaceutical and personal care products in the environment: agents or subtle change? *Environ Health Persp* 1999;107(6):907-48.
32. Sacher F, Lange FT, Brauch H-J, Blankernhorn I. Pharmaceuticals in groundwater. Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Wurttemberg, Germany. *J Chromatog A* 2001;938:199-210.
33. Atkinsons S, Atkinsons MJ, Tarrant AM. Estrogens from sewage in coastal marine environments. *Environ Health Perspect Supplements* 2003;111(4):531-5.
34. Webb S, Ternes T, Gibert M, Olenjniczac K. Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicol Lett* 2003;142(3):157-67.
35. Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT. Pharmaceuticals, hormones, and other wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environ Sci Technol* 2002;36(6):1202-11.
36. CSTE (Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment). *Opinion on draft CPMP discussion paper on environmental risk assessment of medicinal products of human use [Non-genetically modified organism (non-GMO) containing]*. Expressed at the 24th CSTE plenary meeting, Brussels 12 June 2001.
37. EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) – CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*. EMEA web-site: www.emea.eu.int. Ultima consultazione: luglio 2005.