

mgr Aneta Sokół
Instytut Chemii,
Uniwersytet w Białymstoku,

PRZEMIANY FOTOCHEMICZNE WYBRANYCH ANTROPOGENICZNYCH ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH W WODACH POWIERZCHNIOWYCH

W ciągu ostatnich lat obserwuje się wzrost zainteresowania naukowców nową grupą zanieczyszczeń środowiska naturalnego tworzoną przez pozostałości środków farmaceutycznych. Konsumpcja leków w krajach rozwiniętych jest na wysokim poziomie i nadal rośnie. Każdego dnia niezliczone dawki leków są stosowane w leczeniu ludzi i zwierząt. Większość z nich jest wydalana z organizmu w postaci niezmienionej lub jako metabolity. Z gospodarstw domowych znaczne ilości pozostałości farmaceutyków i metabolitów ich biotransformacji odprowadzane są przez kanalizację do oczyszczalni ścieków. W wyniku niecałkowitego ich usunięcia w trakcie procesów biologicznego oczyszczania, część przedostaje się do ścieków oczyszczonych, wód powierzchniowych i przeznaczonych do spożycia. W środowisku wodnym leki ulegają przemianom w procesach abiotycznych (fotodegradacja, hydroliza, sorpcja, chemiczne reakcje utleniania i redukcji) i biotycznych pod wpływem mikroorganizmów. Głównym procesem abiotycznym prowadzącym do przemiany pozostałości substancji farmaceutycznych w wodach powierzchniowych jest fotodegradacja bezpośrednia lub pośrednia zachodząca w powierzchniowej warstwie wody. Jednak bardzo często powstające produkty wykazują wyższą aktywność biologiczną niż związki macierzyste. W artykule opisano reakcje fotochemiczne niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) zachodzące w środowisku wodnym. Spośród zanieczyszczeń z tej grupy omówiono fotochemię

³⁵ T. Poiger, H. R. Buser, M. D. Muller, *Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling*, „Environ. Toxicol. Chem.” 2001, nr 20, s. 256-263.

³⁶ A. Agüera, L. A. Perez Estrada, I. Ferrer, E. M. Thurman, S. Malato, A. R. Fernandez-Alba, *Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight*, „J. Mass. Spectrom.” 2005, nr 40, s. 908-915.

³⁹ J. V. Castell, M. J. Gomez-L, M. A. Miranda, I. M. Morera, *Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes*, „Photochem. Photobiol.” 1987, nr 46, s. 991-996.

⁴⁰ M. Isidori, M. Lavorgna, A. Nardelli, A. Parrella, L. Previtera, M. Rubino, *Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products*, „Sci. Total Environ.” 2005, nr 348, s. 93-101.

⁴¹ V. Matamoros, D. Aurélie Duhec, J. Albaigés, J. M. Bayona, *Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethinylestradiol in fresh and seawater*, „Water, Air, Soil Pollut.” 2009, nr 196, s. 161-168.

³¹ J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, *Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibric acid and ibuprofen*, „Aquat. Sci.” 2003, nr 65, s. 342-351.

⁴² F. Boscá, M. A. Miranda, L. Vaño, F. Vargas, *New photodegradation pathways for naproxen, a phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug*, „J. Photochem. Photobiol., A: Chem.” 1990, nr 54, s. 131-134.

⁴³ M. C. Jiménez, M. A. Miranda, R. Tormos, *Photochemistry of naproxen in the presence of β -cyclodextrin*, „J. Photochem. Photobiol. A Chem.” 1997, nr 104, s. 119-12.



diklofenaku (DKF), naprokse-*nu* (NPR), ketoprofenu (KET), ibuprofenu i kwasu mefenamowego (MFEN).

1. Wstęp

Najczęściej spotykanymi zanieczyszczeniami antropogenicznymi, występującymi w wodach naturalnych są głównie pestycydy, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, substancje powierzchniowo czynne, chlorowane związki organiczne, substancje ropopochodne, metale ciężkie, radionuklidy, związki azotu i substancje rozpuszczone oraz leki [1]. Coraz częściej mówi się o negatywnym wpływie związków farmaceutycznych (np.: niesteroidowych leków przeciwzapalnych, antybiotyków, leków hipolipemicznych, hormonów, leków przeciwpadaczkowych, beta-blokerów, leków uspokajających i antydepresyjnych) oraz produktów ich przemian na środowisko. Konsumpcja leków w Polsce należy do bardzo wysokich i z roku na rok wzrasta. W oparciu o dane z wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej sporządzonego na dzień 31 marca 2011 r przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w Polsce zarejestrowanych jest około 10125 różnych preparatów farmaceutycznych. Jak wynika z raportu firmy analitycznej IMS Health w 2011 roku wartość leków sprzedanych w aptekach została oszacowana na 22,3 mld złotych, co oznacza wzrost przychodów o 3,7 proc. w porównaniu z 2010 rokiem. Polska znajdowała się na szóstej pozycji w Unii Europejskiej pod względem wartości sprzedanych leków [2]. Wskaźnik tempa wzrostu pozwala przewidywać, iż rynek farmaceutyczny będzie się rozwijać w ciągu najbliższych lat. Wśród najczęściej kupowanych środków leczniczych znajdują się leki przeciwbólne dostępne bez recepty, które stanowią ok. 34% ogólnego rynku farmaceutycznego [3]. Szerokie zastosowanie leków, wydalanie z organizmu w postaci niezmienionej oraz niska wydajność ich usuwania przez oczyszczalnie ścieków przyczyniły się do wzrostu stężenia tych substancji w zbiornikach wodnych. Badania prowadzone na całym świecie potwierdziły obecność związków aktywnych biologicznie w wodach powierzchniowych, wodzie

³⁵ T. Poiger, H. R. Buser, M. D. Muller, *Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling*, „*Environ. Toxicol. Chem.*” 2001, nr 20, s. 256-263.

³⁶ A. Agüera, L. A. Perez Estrada, I. Ferrer, E. M. Thurman, S. Malato, A. R. Fernandez-Alba, *Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight*, „*J. Mass. Spectrom.*” 2005, nr 40, s. 908-915.

³⁹ J. V. Castell, M. J. Gomez-L, M. A. Miranda, I. M. Morera, *Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes*, „*Photochem. Photobiol.*” 1987, nr 46, s. 991-996.

⁴⁰ M. Isidori, M. Lavorgna, A. Nardelli, A. Parrella, L. Previtera, M. Rubino, *Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products*, „*Sci. Total Environ.*” 2005, nr 348, s. 93-101.

⁴¹ V. Matamoros, D. Aurélie Duhec, J. Albaigés, J. M. Bayona, *Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethinylestradiol in fresh and seawater*, „*Water, Air, Soil Pollut.*” 2009, nr 196, s. 161-168.

³¹ J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, *Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibric acid and ibuprofen*, „*Aquat. Sci.*” 2003, nr 65, s. 342-351.

⁴² F. Boscá, M. A. Miranda, L. Vaño, F. Vargas, *New photodegradation pathways for naproxen, a phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug*, „*J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*” 1990, nr 54, s. 131-134.

⁴³ M. C. Jiménez, M. A. Miranda, R. Tormos, *Photochemistry of naproxen in the presence of β -cyclodextrin*, „*J. Photochem. Photobiol. A Chem.*” 1997, nr 104, s. 119-12.



przeznaczonej do spożycia, ściekach surowych i oczyszczonych [4], [5], [6], [7], [8], [9]. Obecnie leki są postrzegane jako zanieczyszczenie środowiska naturalnego [10], a w niektórych krajach prowadzony jest monitoring obejmujący określenie poziomów ich stężeń w wodach powierzchniowych [11], [12].

Wśród najczęściej występujących w środowisku wodnym leków są: niesteroidowe leki przeciwzapalne (np.: ibuprofen, naproksen, paracetamol, diklofenak), antybiotyki (np.: tetracyklina, trimetoprim, klarytromycyna), leki hipolipemiczne (np.: bezafibrat, kwas kłofibrowy, symwastatyna), hormonalne (np.: 17 β -Estradiol, 17 α -etylenoestradiol), przeciwpadaczkowe (np.: karbamazepina), beta-adrenolityczne (np.: metaprolol, propranolol), uspakajające (np.: diazepam) i przecidepresyjne (np.: fluoksetyna) [13].

Zauważalny jest negatywny wpływ związków farmaceutycznych na ekosystemy wodne [9], [14], [15]. Zwykle leki występują w wodzie w niskich stężeniach. Jednak niekontrolowane, długotrwałe działanie ich małych dawek może mieć niekorzystny wpływ na organizmy żywe z różnych poziomów łańcucha pokarmowego i stanowić poważne zagrożeniem dla zdrowia ludzi. Niesteroidowe leki przeciwzapalne będące składnikami wielu preparatów sprzedawanych bez recepty stanowią grupę leków, których obecność wpływa negatywnie na organizmy żywe. Ibuprofen jest związkiem szkodliwym dla ryb z gatunku ryżówek japońskich. Stwierdzono, że po 6 tygodniach ekspozycji na ibuprofen o stężeniu od 1 do 100 $\mu\text{g/L}$ następował wzrost liczby jaj w ikrze, ale obniżała się częstotliwość jej składania [16]. Diklofenak powoduje cytologiczne zmiany w wątrobie, nerkach i oskrzelach u pstrągów po upływie 21 dni od kontaktu z substancją aktywną o stężeniu kilku $\mu\text{g/L}$ [17], [18]. Antybiotyki, stosowane na szeroką skalę w hodowli i lecznictwie, mogą powodować powstawanie oporności mikroorganizmów na te substancje. Niektóre jej typy, mogą być przekazywane innym gatunkom bakterii powodując zmniejszenie skuteczności działania nowych generacji antybiotyków [19]. Negatywne skutki na ekosystemy wodne wywołują również leki hormonalne. Wykazano, że etynyloestradiol (EE2), składnik tabletek antykoncepcyjnych

³⁵ T. Poiger, H. R. Buser, M. D. Muller, *Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling*, „*Environ. Toxicol. Chem.*” 2001, nr 20, s. 256-263.

³⁶ A. Agüera, L. A. Perez Estrada, I. Ferrer, E. M. Thurman, S. Malato, A. R. Fernandez-Alba, *Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight*, „*J. Mass. Spectrom.*” 2005, nr. 40, s. 908-915.

³⁹ J. V. Castell, M. J. Gomez-L, M. A. Miranda, I. M. Morera, *Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes*, „*Photochem. Photobiol.*” 1987, nr 46, s. 991-996.

⁴⁰ M. Isidori, M. Lavorgna, A. Nardelli, A. Parrella, L. Previtera, M. Rubino, *Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products*, „*Sci. Total Environ.*” 2005, nr 348, s. 93-101.

⁴¹ V. Matamoros, D. Aurélic Duhec, J. Albaigés, J. M. Bayona, *Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethinylestradiol in fresh and seawater*, „*Water, Air, Soil Pollut.*” 2009, nr 196, s. 161-168.

³¹ J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, *Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibric acid and ibuprofen*, „*Aquat. Sci.*” 2003, nr. 65, s. 342-351.

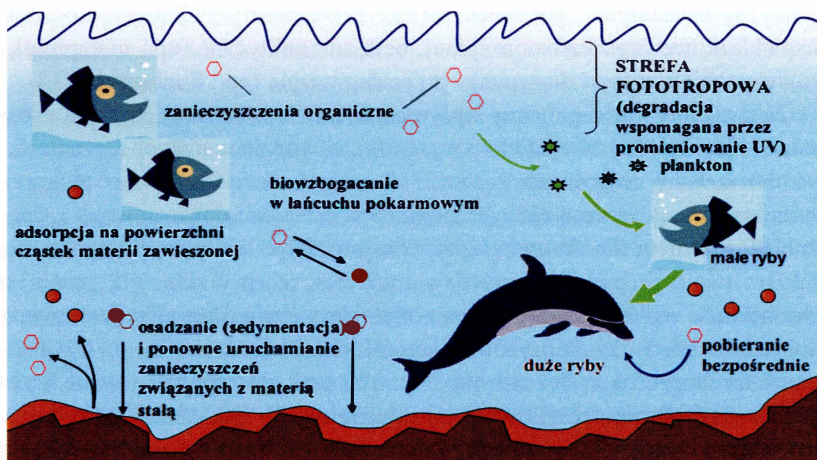
⁴² F. Bosca, M. A. Miranda, L. Vaño, F. Vargas, *New photodegradation pathways for naproxen, a phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug*, „*J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*” 1990, nr 54, s. 131-134.

⁴³ M. C. Jiménez, M. A. Miranda, R. Tormos, *Photochemistry of naproxen in the presence of b-cyclodextrin*, „*J. Photochem. Photobiol. A Chem.*” 1997, nr 104, s. 119-12.

wywołuje efekt estrogenny. Związek ten zaburza gospodarkę hormonalną samców ryb prowadząc do ich feminizacji [20].

Leki w wodach powierzchniowych ulegają przemianom w procesach abiotycznych (fotodegradacja, hydroliza, sorpcja, chemiczne reakcje utleniania i redukcji) i biotycznych pod wpływem mikroorganizmów (Rys. 1).

Rys. 1. Przekształcenia zanieczyszczeń organicznych w środowisku wodnym [21]



Obecność wielu różnych grup funkcyjnych w cząsteczkach związków farmaceutycznych zapewnia im trwałość oraz dużą skuteczność biologiczną w stosunku do drobnoustrojów. Biorąc pod uwagę obecny stan wiedzy na temat ich degradacji oraz odporność na biodegradację, procesy ich mikrobiologicznego rozkładu nie odgrywają znaczącej roli w środowisku wodnym [22], [23]. Istotnymi procesami, którym ulegają leki w zbiornikach wodnych są: fotodegradacja: bezpośrednia bądź pośrednia. Jednak

³⁵ T. Poiger, H. R. Buser, M. D. Müller, *Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling*, „*Environ. Toxicol. Chem.*” 2001, nr 20, s. 256-263.

³⁶ A. Agüera, L. A. Perez Estrada, I. Ferrer, E. M. Thurman, S. Malato, A. R. Fernandez-Alba, *Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight*, „*J. Mass. Spectrom.*” 2005, nr 40, s. 908-915.

³⁹ J. V. Castell, M. J. Gomez-L., M. A. Miranda, I. M. Morera, *Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes*, „*Photochem. Photobiol.*” 1987, nr 46, s. 991-996.

⁴⁰ M. Isidori, M. Lavorgna, A. Nardelli, A. Parrella, L. Previtiera, M. Rubino, *Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products*, „*Sci. Total Environ.*” 2005, nr 348, s. 93-101.

⁴¹ V. Matamoros, D. Aurélie Duhec, J. Albaigés, J. M. Bayona, *Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethinylestradiol in fresh and seawater*, „*Water, Air, Soil Pollut.*” 2009, nr 196, s. 161-168.

³¹ J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, *Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibric acid and ibuprofen*, „*Aquat. Sci.*” 2003, nr 65, s. 342-351.

⁴² F. Boscá, M. A. Miranda, L. Vaño, F. Vargas, *New photodegradation pathways for naproxen, a phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug*, „*J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*” 1990, nr 54, s. 131-134.

⁴³ M. C. Jiménez, M. A. Miranda, R. Tormos, *Photochemistry of naproxen in the presence of β -cyclodextrin*, „*J. Photochem. Photobiol. A Chem.*” 1997, nr 104, s. 119-12.

bardzo mało jest informacji na temat mechanizmów ich fotodegradacji, identyfikacji produktów przemian oraz wpływu na środowisko naturalne

2. Rodzaje reakcji fotochemicznych zachodzących w środowisku wodnym

Reakcją fotochemiczną nazywamy proces chemicznej dezaktywacji elektro- nowych stanów wzbudzonych uzyskanych poprzez absorpcję promieniowania elektro- magnetycznego [24], wywołowany przez promieniowanie obejmujące zakres długości fal od 290 do 800 nm, tj. ultrafiolet, światło widzialne oraz bliską podczerwień.

Procesy zachodzące pod wpływem światła w środowisku wodnym można podzielić na: reakcje fotochemiczne bezpośrednie oraz reakcje pośrednie.

Reakcje fotochemiczne bezpośrednie polegają na wzbudzeniu cząsteczki przez absorpcję fotonu, w wyniku czego ulega ona reakcji chemicznej.

Reakcje fotochemiczne bezpośrednie:



gdzie: **R** – reaktant,

$h\nu$ – kwant promieniowania,

P – fotoprodukt.

Efektem reakcji bezpośrednich może być przekształcenie związków organicznych w inne, zerwanie wiązań chemicznych oraz całkowity rozkład substancji organicznych. Potencjał fotodegradacji zależy w tym przypadku przede wszystkim od

³⁵ T. Poiger, H. R. Buser, M. D. Müller, *Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling*, „*Environ. Toxicol. Chem.*” 2001, nr 20, s. 256-263.

³⁶ A. Agüera, L. A. Perez Estrada, I. Ferrer, E. M. Thurman, S. Malato, A. R. Fernandez-Alba, *Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight*, „*J. Mass. Spectrom.*” 2005, nr 40, s. 908-915.

³⁹ J. V. Castell, M. J. Gomez-L., M. A. Miranda, I. M. Morera, *Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes*, „*Photochem. Photobiol.*” 1987, nr 46, s. 991-996.

⁴⁰ M. Isidori, M. Lavorgna, A. Nardelli, A. Parrella, L. Previtiera, M. Rubino, *Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products*, „*Sci. Total Environ.*” 2005, nr 348, s. 93-101.

⁴¹ V. Matamoros, D. Aurélie Duhec, J. Albaigés, J. M. Bayona, *Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethinylestradiol in fresh and seawater*, „*Water, Air, Soil Pollut.*” 2009, nr 196, s. 161-168.

³¹ J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, *Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibrac acid and ibuprofen*, „*Aquat. Sci.*” 2003, nr 65, s. 342-351.

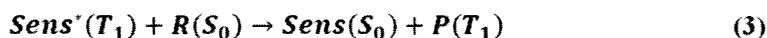
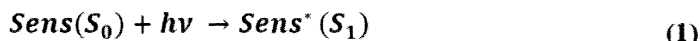
⁴² F. Boscá, M. A. Miranda, L. Vaño, F. Vargas, *New photodegradation pathways for naproxen, a phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug*, „*J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*” 1990, nr 54, s. 131-134.

⁴³ M. C. Jiménez, M. A. Miranda, R. Tormos, *Photochemistry of naproxen in the presence of β -cyclodextrin*, „*J. Photochem. Photobiol. A Chem.*” 1997, nr 104, s. 119-12.

stopnia pokrycia się widma absorpcyjnego UV-VIS związku z widmem emisyjnym wiązki światła słonecznego[9].

Reakcje fotochemiczne pośrednie wymagają obecności światła, ale ulegające im cząsteczki nie absorbują promieniowania UV-VIS. W fotochemii środowiska termin reakcja fotochemiczna pośrednia określa reakcje fotosensybilizowane i wtórne reakcje fotochemiczne. Reakcje sensybilizowane zachodzą, gdy w naświetlanej mieszaninie związków tylko jeden składnik absorbuje promieniowanie elektromagnetyczne, przechodzi w stan wzbudzony a następnie przekazuje tę energię drugiemu składnikowi, który ulega przemianie chemicznej w fotoprodukt P. Sensybilizatorem nazywamy związek, który absorbuje promieniowanie (Sens), a jego energia wzbudzenia zostaje przekazana do cząsteczek, które następnie ulegają reakcjom chemicznym [25]. Najbardziej typowy mechanizm fotosensybilizacji obejmuje przekazanie energii z elektronowo wzbudzonego donora (sensybilizatora) w stanie trypletowym do akceptora (substratu). Ogólnie przebieg tego procesu można przedstawić w kolejnych etapach:

Reakcje sensybilizowane:



W pierwszym etapie sensybilizator (Sens) absorbuje promieniowania o odpowiedniej energii, co zazwyczaj prowadzi do uzyskania singletowego stanu wzbudzonego. Następuje przejście międzysystemowe (ISC) przeprowadzające sensybilizator w dłużej żyjący stan trypletowy. Sensybilizator w stanie trypletowym może przekazać energię akceptorowi (substratowi, R), będącemu w stanie podstawowym tworząc sub-

³⁵ T. Poiger, H. R. Buser, M. D. Muller, *Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling*, „Environ. Toxicol. Chem.” 2001, nr 20, s. 256-263.

³⁶ A. Agüera, L. A. Perez Estrada, I. Ferrer, E. M. Thurman, S. Malato, A. R. Fernandez-Alba, *Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight*, „J. Mass. Spectrom.” 2005, nr. 40, s. 908-915.

³⁹ J. V. Castell, M. J. Gomez-L, M. A. Miranda, I. M. Morera, *Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes*, „Photochem. Photobiol.” 1987, nr 46, s. 991-996.

⁴⁰ M. Isidori, M. Lavorgna, A. Nardelli, A. Parrella, L. Previtera, M. Rubino, *Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products*, „Sci. Total Environ.” 2005, nr 348, s. 93-101.

⁴¹ V. Matamoros, D. Aurélie Duhec, J. Albaigés, J. M. Bayona, *Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethinylestradiol in fresh and seawater*, „Water, Air, Soil Pollut.” 2009, nr 196, s. 161-168.

³¹ J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, *Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibrac acid and ibuprofen*, „Aquat. Sci.” 2003, nr. 65, s. 342-351.

⁴² F. Boscá, M. A. Miranda, L. Vaño, F. Vargas, *New photodegradation pathways for naproxen, a phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug*, „J. Photochem. Photobiol., A: Chem.” 1990, nr 54, s. 131-134.

⁴³ M. C. Jiménez, M. A. Miranda, R. Tormos, *Photochemistry of naproxen in the presence of b-cyclodextrin*, „J. Photochem. Photobiol. A Chem.” 1997, nr 104, s. 119-12.



strat w stanie trypletowym. Ostatnim etapem jest przekształcenie substratu w odpowiedni produkt (P) [26]. Stosowanie sensybilizatorów pozwala na osiągnięcie wysokiej wydajności kwantowej reakcji fotochemicznych [27]. Procesy fotolizy pośredniej obejmują także reakcje wtórne, w których uczestniczą bardzo reaktywne cząsteczki, atomy lub rodniki utworzone w fotochemicznych procesach pierwotnych [28].

W zbiornikach wodnych zachodzi wiele reakcji fotochemicznych bezpośrednich i pośrednich, które powodują rozkład obecnych w nich związków organicznych.

2.1. Bezpośrednie i sensybilizowane reakcje fotochemiczne wybranych związków farmaceutycznych

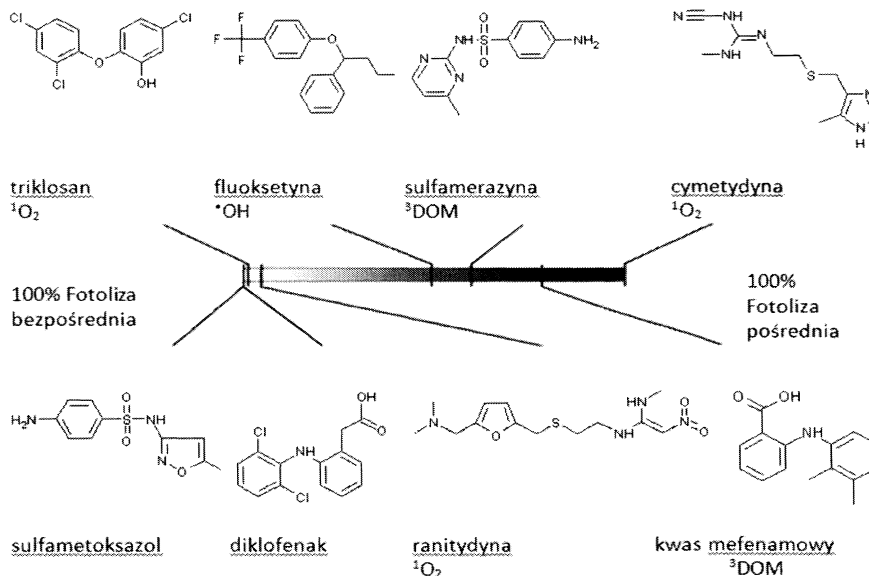
Bezpośrednim przemianom pod wpływem promieniowania słonecznego ulegają jedynie te leki, które zawierają w cząsteczkach sprzężone układy π elektronowe, absorbują w obszarze o długościach fal $\lambda > 290$ nm, a więc mogą być wzbudzone promieniowaniem słonecznym [29]. Wiele związków farmaceutycznych ma w cząsteczkach pierścienie aromatyczne, heteroatomy lub inne grupy funkcyjne, co oznacza że mogą być wzbudzone promieniowaniem słonecznym lub reagować z fotochemicznie generowanymi indywiduami obecnymi w wodach naturalnych. Aktywnymi mediatorami procesów pośrednich w zbiornikach wodnych są wzbudzone stany trypletowe organicznych chromoforów ($^3\text{DOM}^*$ - dissolved organic matter) i indywidua chemiczne takie jak: tlen singletowy ($^1\text{O}_2^*$), uwodnione elektrony ($e_{(aq)}^-$), ditlenek diwodoru (H_2O_2), rodniki hydroksylowe ($\bullet\text{OH}$), anionorodnik ($\text{O}_2^{\bullet-}$) i inne rodniki ($\bullet\text{OOR}$, $\bullet\text{R}$, $\text{CO}_3^{\bullet-}$) [30]. Większość związków farmaceutycznych ulega w wodach powierzchniowych reakcji fotodegradacji pośredniej. Na przykład ibuprofen nie absorbuje światła słonecznego, jego degradacja zachodzi podczas fotolizy pośredniej [31].

Na **Rys. 2** schematycznie przedstawiono udział procesów fotolizy pośredniej i pośredniej w fotodegradacji wybranych leków, często występujących w wodach powierzchniowych.

- ³⁵ T. Poiger, H. R. Buser, M. D. Muller, *Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling*, „Environ. Toxicol. Chem.” 2001, nr 20, s. 256-263.
- ³⁶ A. Agüera, L. A. Perez Estrada, I. Ferrer, E. M. Thurman, S. Malato, A. R. Fernandez-Alba, *Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight*, „J. Mass. Spectrom.” 2005, nr 40, s. 908-915.
- ³⁹ J. V. Castell, M. J. Gomez-L, M. A. Miranda, I. M. Morera, *Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes*, „Photochem. Photobiol.” 1987, nr 46, s. 991-996.
- ⁴⁰ M. Isidori, M. Lavorgna, A. Nardelli, A. Parrella, L. Previtera, M. Rubino, *Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products*, „Sci. Total Environ.” 2005, nr 348, s. 93-101.
- ⁴¹ V. Matamoros, D. Aurélie Duhec, J. Albaigés, J. M. Bayona, *Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethinylestradiol in fresh and seawater*, „Water, Air, Soil Pollut.” 2009, nr 196, s. 161-168.
- ³¹ J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, *Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibric acid and ibuprofen*, „Aquat. Sci.” 2003, nr 65, s. 342-351.
- ⁴² F. Boscá, M. A. Miranda, L. Vaño, F. Vargas, *New photodegradation pathways for naproxen, a phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug*, „J. Photochem. Photobiol., A: Chem.” 1990, nr 54, s. 131-134.
- ⁴³ M. C. Jiménez, M. A. Miranda, R. Tormos, *Photochemistry of naproxen in the presence of b-cyclodextrin*, „J. Photochem. Photobiol. A Chem.” 1997, nr 104, s. 119-12.



Rys. 2. Procesy fotolizy bezpośrednie i pośredniej wybranych związków farmaceutycznych. Reaktywne indywidua chemiczne, które najczęściej biorą udział w fotochemicznych procesach pośrednich tych związków [32]



Przebieg reakcji fotochemicznych zależy m.in. od rodzaju (struktury, budowy) cząsteczki wzbudzonej. Ranitydyna i cymetydyna należące do grupy leków hamujących wydzielanie kwasu solnego mają podobną strukturę chemiczną. Cząsteczki ranitydyny absorbują promieniowanie powyżej długości fali 290 nm i ulegają fotolizie bezpośredniej. Natomiast cymetydyna nie pochłania promieniowania powyżej długości

³⁵ T. Poiger, H. R. Buser, M. D. Müller, *Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling*, „Environ. Toxicol. Chem.” 2001, nr 20, s. 256-263.

³⁶ A. Agüera, L. A. Perez Estrada, I. Ferrer, E. M. Thurman, S. Malato, A. R. Fernandez-Alba, *Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight*, „J. Mass. Spectrom.” 2005, nr 40, s. 908-915.

³⁹ J. V. Castell, M. J. Gomez-L., M. A. Miranda, I. M. Morera, *Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes*, „Photochem. Photobiol.” 1987, nr 46, s. 991-996.

⁴⁰ M. Isidori, M. Lavorgna, A. Nardelli, A. Parrella, L. Previtera, M. Rubino, *Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products*, „Sci. Total Environ.” 2005, nr 348, s. 93-101.

⁴¹ V. Matamoros, D. Aurélie Duhec, J. Albaigés, J. M. Bayona, *Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethinylestradiol in fresh and seawater*, „Water, Air, Soil Pollut.” 2009, nr 196, s. 161-168.

³¹ J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, *Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibric acid and ibuprofen*, „Aquat. Sci.” 2003, nr 65, s. 342-351.

⁴² F. Boscá, M. A. Miranda, L. Vaño, F. Vargas, *New photodegradation pathways for naproxen, a phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug*, „J. Photochem. Photobiol., A: Chem.” 1990, nr 54, s. 131-134.

⁴³ M. C. Jiménez, M. A. Miranda, R. Tormos, *Photochemistry of naproxen in the presence of β -cyclodextrin*, „J. Photochem. Photobiol. A Chem.” 1997, nr 104, s. 119-12.

fali 290 nm, a jej przemiana zachodzi podczas fotolizy pośredniej (reakcja z tlenem singletowym) [32]. Oba związki, mimo że mają podobną budowę i należą do jednej klasy terapeutycznej, ulegają z inną szybkością procesom fotochemicznym. W celu ukazania kluczowych obszarów badań i perspektyw dotyczący poznania przemian fotochemicznych wybranych związków farmaceutycznych w środowisku wodnym w poniższym rozdziale przedstawiono aktualny stan wiedzy na ten temat. Omówiono bezpośrednie i pośrednie reakcje fotochemiczne grupy leków najczęściej występujących w środowisku wodnym takich jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwbólowe. Ich fototransformacja w środowisku prowadzi bardzo często do powstania trwałych półproduktów, które mogą być bardziej szkodliwe niż związek macierzysty. przemiany. Na przykład powstająca podczas reakcji fotodegradacji karbamazepiny akrydyna ma działanie toksyczne, rakotwórcze i mutagenne [33].

2.1.1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to powszechnie stosowana grupa leków o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym. Do grupy NLZP należą takie popularne leki jak aspiryna, diklofenak (DKF), naproksen (NPR), ketoprofen (KET), ibuprofen (IBF) i kwas mefenamowy (MFEN). Ze względu na dostępność bez recepty są one stosowane w dużych ilościach.

Spośród zanieczyszczeń z tej grupy omówiono fotochemię diklofenaku (DKF), naproksenu (NPR), ketoprofenu (KET), ibuprofenu i kwasu mefenamowego (MFEN).

Diklofenak jest pochodną kwasu amino fenylooctowego o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Ze względu na wolną grupę karboksylową wykazuje charakter słabo kwasowy. W produktach handlowych występuje często w postaci soli sodowej lub potasowej. Główną drogą przemian diklofenaku w środowisku jest bezpośrednia fotodegradacja [34], [31], [35]. Związek ten absorbuje promieniowanie nadfioletowe i pod jego wpływem ulega bezpośredniej reakcji chemicznej. Czas połowicznej przemiany diklofenaku w wyniku fotodegradacji bezpośred-

³⁵ T. Poiger, H. R. Buser, M. D. Muller, *Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling*, „Environ. Toxicol. Chem.” 2001, nr 20, s. 256-263.

³⁶ A. Agüera, L. A. Perez Estrada, I. Ferrer, E. M. Thurman, S. Malato, A. R. Fernandez-Alba, *Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight*, „J. Mass. Spectrom.” 2005, nr. 40, s. 908-915.

³⁹ J. V. Castell, M. J. Gomez-L, M. A. Miranda, I. M. Morera, *Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes*, „Photochem. Photobiol.” 1987, nr 46, s. 991-996.

⁴⁰ M. Isidori, M. Lavorgna, A. Nardelli, A. Parrella, L. Previtera, M. Rubino, *Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products*, „Sci. Total Environ.” 2005, nr 348, s. 93-101.

⁴¹ V. Matamoros, D. Aurélie Duhec, J. Albaigés, J. M. Bayona, *Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethinylestradiol in fresh and seawater*, „Water, Air, Soil Pollut.” 2009, nr 196, s. 161-168.

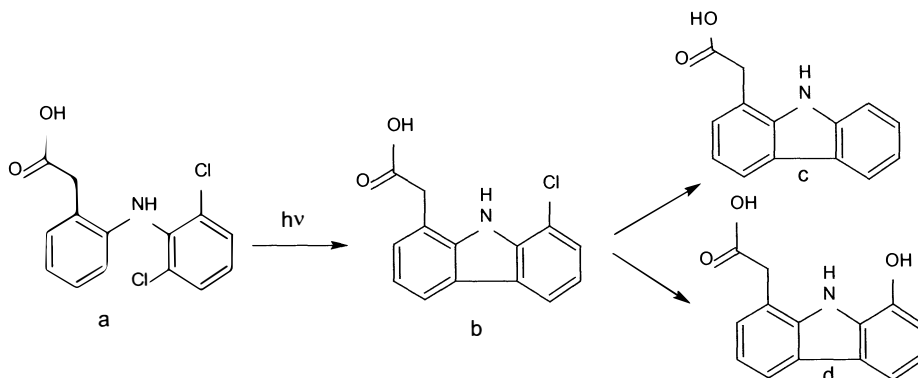
³¹ J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, *Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibric acid and ibuprofen*, „Aquat. Sci.” 2003, nr. 65, s. 342-351.

⁴² F. Boscá, M. A. Miranda, L. Vaño, F. Vargas, *New photodegradation pathways for naproxen, a phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug*, „J. Photochem. Photobiol., A: Chem.” 1990, nr 54, s. 131-134.

⁴³ M. C. Jiménez, M. A. Miranda, R. Tormos, *Photochemistry of naproxen in the presence of b-cyclodextrin*, „J. Photochem. Photobiol. A Chem.” 1997, nr 104, s. 119-12.

niej w próbkach wody z jeziora Greinfensee w Szwajcarii był krótszy niż jedna godzina [34]. Diklofenak ulega w środowisku różnym typom przemian fotochemicznych: fotocyklizacji dając produkt kwas 8-chlorokarbazol-1-iloctowy[36] (**Rys.3**), następnie substytucji grupy chlorkowej przez hydroksylową tworząc kwas 8-hydroksy-9,9a-dihydro-4aH-karbazol-1-iloctowy[35], [37]. Ten ostatni produkt jest bardzo reaktywny i może tworzyć dimery.

Rys. 3. Produkty bezpośredniej fotodegradacji diklofenaku: a) diklofenak, b) kwas 8-chlorokarbazol-1-iloctowy, c) kwas karbazol-1-iloctowy, d) kwas 8-hydroksy-9,9a-dihydro-4aH-karbazol-1-iloctowy [35], [36].



Podczas naświetlania promieniowaniem słonecznym w wodnym roztworze naproksenu (NPR) zachodzi reakcja dekarboksylacji prowadząca do powstania rodnika benzyłowego, który może reagować z atomem wodoru tworząc pochodne etylowe (**Rys. 4, droga a**). W reakcji z tlenem (**Rys. 4, droga b**) grupa karboksylowa ulega przemianie w alkoholową, a następnie ketonową [31], [38]. Zaproponowano wspólny

³⁵ T. Poiger, H. R. Buser, M. D. Müller, *Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling*, „Environ. Toxicol. Chem.” 2001, nr 20, s. 256-263.

³⁶ A. Agüera, L. A. Perez Estrada, I. Ferrer, E. M. Thurman, S. Malato, A. R. Fernandez-Alba, *Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight*, „J. Mass. Spectrom.” 2005, nr 40, s. 908-915.

³⁹ J. V. Castell, M. J. Gomez-L, M. A. Miranda, I. M. Morera, *Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes*, „Photochem. Photobiol.” 1987, nr 46, s. 991-996.

⁴⁰ M. Isidori, M. Lavorgna, A. Nardelli, A. Parrella, L. Previtera, M. Rubino, *Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products*, „Sci. Total Environ.” 2005, nr 348, s. 93-101.

⁴¹ V. Matamoros, D. Aurélie Duhec, J. Albaigés, J. M. Bayona, *Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethinylestradiol in fresh and seawater*, „Water, Air, Soil Pollut.” 2009, nr 196, s. 161-168.

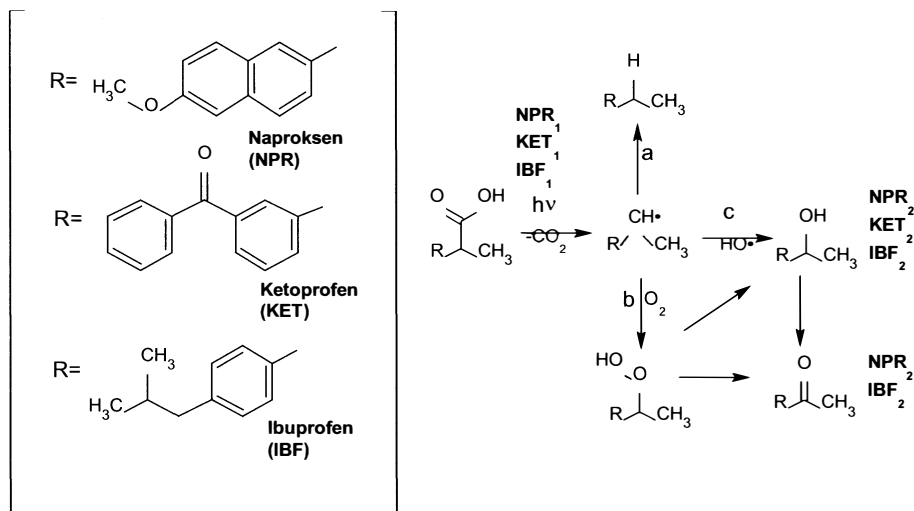
³¹ J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, *Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibric acid and ibuprofen*, „Aquat. Sci.” 2003, nr 65, s. 342-351.

⁴² F. Boscá, M. A. Miranda, L. Vaño, F. Vargas, *New photodegradation pathways for naproxen, a phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug*, „J. Photochem. Photobiol., A: Chem.” 1990, nr 54, s. 131-134.

⁴³ M. C. Jiménez, M. A. Miranda, R. Tormos, *Photochemistry of naproxen in the presence of β -cyclodextrin*, „J. Photochem. Photobiol. A Chem.” 1997, nr 104, s. 119-12.

schemat przemian fotochemicznych naproksenu, ketoprofenu i ibuprofenu (NLPZ) pochodnych kwasu α -arylopropionowego. Na Rys. 4 przedstawiono reakcje przemian fotochemicznych związków z tej grupy.

Rys. 4. Drogi fotodegradacji pochodnych kwasu α -arylopropionowego w środowisku wodnym [35], [36], [39], [40], [41].



Usuwanie naproksenu ze środowiska odbywa się głównie na drodze fotolizy bezpośredniej. Czas połowicznej przemiany związku w wodach naturalnych wynosi 42 min [31]. Podczas naświetlania wodnego roztworu naproksenu w warunkach beztlenowych powstaje 1-etylo-6-metoksynaftalen (NPR1) i 1-(6-metoksy-2-naftylo)etanol (NPR2). W obecności tlenu tworzy się 1-(6-metoksy-2-naftylo)etanol (NPR2), który

³⁵ T. Poiger, H. R. Buser, M. D. Muller, *Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling*, „Environ. Toxicol. Chem.” 2001, nr 20, s. 256-263.

³⁶ A. Agüera, L. A. Perez Estrada, I. Ferrer, E. M. Thurman, S. Malato, A. R. Fernandez-Alba, *Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight*, „J. Mass. Spectrom.” 2005, nr 40, s. 908-915.

³⁹ J. V. Castell, M. J. Gomez-L, M. A. Miranda, I. M. Morera, *Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes*, „Photochem. Photobiol.” 1987, nr 46, s. 991-996.

⁴⁰ M. Isidori, M. Lavorgna, A. Nardelli, A. Parrella, L. Previtera, M. Rubino, *Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products*, „Sci. Total Environ.” 2005, nr 348, s. 93-101.

⁴¹ V. Matamoros, D. Aurélie Duhec, J. Albaigés, J. M. Bayona, *Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethinylestradiol in fresh and seawater*, „Water, Air, Soil Pollut.” 2009, nr 196, s. 161-168.

³¹ J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, *Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibrac acid and ibuprofen*, „Aquat. Sci.” 2003, nr 65, s. 342-351.

⁴² F. Boscá, M. A. Miranda, L. Vaño, F. Vargas, *New photodegradation pathways for naproxen, a phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug*, „J. Photochem. Photobiol., A: Chem.” 1990, nr 54, s. 131-134.

⁴³ M. C. Jiménez, M. A. Miranda, R. Tormos, *Photochemistry of naproxen in the presence of β -cyclodextrin*, „J. Photochem. Photobiol. A Chem.” 1997, nr 104, s. 119-12.

następnie utlenia się do 2-acetylonaftalenu (NPR3) [42], [43]. Powstające produkty bezpośredniej fotodegradacji NPR wykazują większą toksyczność niż wyjściowy związek.

Bezpośrednie fotochemiczne przemiany ketoprofenu w środowisku wodnym również zachodzą z bardzo dużą wydajnością [41]. Anionowa forma ketoprofenu bardzo szybko ulega dekarboksylacji. Powstaje karboanion którego protonowanie prowadzi do otrzymania produktu 1-(3-etylofenylo)-1-fenylometanon (a) KET [44]. W obecności rodników hydroksylowych lub tlenu (droga b i c) powstaje fotoprodukt 1-[3-(1-hydroksymetylo)fenylo]-1-fenylometanon (KET2). Następnie w wyniku dealkilacji łańcuchów bocznych i rozszczepienia pierścieni aromatycznych powstają benzofenon i 1-fenylmetanon.

W przeciwieństwie do wcześniej omówionych NLPZ ibuprofen (IBF) ulega znacznie wolniej bezpośrednim przemianom fotochemicznym. Usuwanie IBF ze środowiska wodnego zachodzi na drodze fotodegradacji pośredniej w obecności rodników (innych niż hydroksylowe) [39], [45]. W pierwszym etapie reakcji chemicznej tworzy się produkt pośredni rodnik benzylowy, który może przyłączać atomy wodoru (a IBF1) lub ulegać innym procesom wtórnym np.: reakcji z tlenem (b IBF2) bądź rodnikiem hydroksylowym (c IBF3), a także tworzy dimer.

Ostatni związek kwas mefenamowy (MFEN) charakteryzuje się dużą stabilnością. Z tego względu nie jest całkowicie usuwany podczas oczyszczania ścieków. Pomimo, że ma budowę zbliżoną do diklofenaku ulega bardzo wolno bezpośredniej reakcji fotochemicznej. Wydajność kwantowa procesu jest niska i wynosi $(1,5 \pm 0,3) \cdot 10^{-4}$. Przeprowadzono badania fototrwałości MFEN w symulowanych warunkach środowiskowych stosując próbki wód z rzeki Missisipi jako rozpuszczalnik. Stwierdzono, że w tych roztworach MFEN ulega reakcjom fotosensybilizowanym. Najprawdopodobniej, w warunkach środowiskowych, usuwanie tego związku zachodzi w obecności DOM jako fotosensybilizatora w wyniku **szybkich pośrednich procesów fotochemicznych** [46].

³⁵ T. Poiger, H. R. Buser, M. D. Muller, *Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling*, „Environ. Toxicol. Chem.” 2001, nr 20, s. 256-263.

³⁶ A. Agüera, L. A. Perez Estrada, I. Ferrer, E. M. Thurman, S. Malato, A. R. Fernandez-Alba, *Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight*, „J. Mass. Spectrom.” 2005, nr. 40, s. 908-915.

³⁹ J. V. Castell, M. J. Gomez-L, M. A. Miranda, I. M. Morera, *Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes*, „Photochem. Photobiol.” 1987, nr 46, s. 991-996.

⁴⁰ M. Isidori, M. Lavorgna, A. Nardelli, A. Parrella, L. Previtera, M. Rubino, *Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products*, „Sci. Total Environ.” 2005, nr 348, s. 93-101.

⁴¹ V. Matamoros, D. Aurélie Duhec, J. Albaigés, J. M. Bayona, *Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethinylestradiol in fresh and seawater*, „Water, Air, Soil Pollut.” 2009, nr 196, s. 161-168.

³¹ J. L. Packer, J. J. Werner, D. E. Latch, K. McNeill, W. A. Arnold, *Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibric acid and ibuprofen*, „Aquat. Sci.” 2003, nr. 65, s. 342-351.

⁴² F. Boscá, M. A. Miranda, L. Vaño, F. Vargas, *New photodegradation pathways for naproxen, a phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug*, „J. Photochem. Photobiol., A: Chem.” 1990, nr 54, s. 131-134.

⁴³ M. C. Jiménez, M. A. Miranda, R. Tormos, *Photochemistry of naproxen in the presence of β -cyclodextrin*, „J. Photochem. Photobiol. A Chem.” 1997, nr 104, s. 119-12.

Obok procesów usuwania zanieczyszczeń organicznych takich jak biodegradacja i sorpcja, proces fotodegradacji może grać główną rolę w rozkładzie środków leczniczych obecnych w wodach powierzchniowych. Procesy fotolizy bezpośredniej lub pośredniej rozpoczynają łańcuch przemian prowadzących do stopniowego zaniku danego związku. Jednak powstające związki pośrednie, często wykazują większą aktywność niż wyjściowy związek.

Zakończenie i wnioski

W ostatnich latach zwrócono szczególną uwagę na problem emisji, transportu i przemian związków farmaceutycznych w środowisku. Ani przepisy polskie, ani europejskie nie określają dopuszczalnych stężeń leków dostarczanych do oczyszczalni ścieków. Konwencjonalne procesy oczyszczania nie są skuteczne podczas usuwania farmaceutyków. Głównym ich źródłem w środowisku są ścieki opuszczające oczyszczalnie [23]. Oczyszczone ścieki są odprowadzane do wód powierzchniowych. Z powodu rozcieńczenia, ilości leków są w nich zazwyczaj niższe niż w ściekach oczyszczonych. Oznaczanie związków farmaceutycznych o bardzo małych stężeniach w środowisku jest trudne i wymaga zaawansowanych technik analitycznych. Uwaga analityków skupia się na opracowaniu procedur analitycznych umożliwiających oznaczanie szerokiej gamy tych związków na niskich poziomach stężeń. Najczęściej stosowanymi metodami są GC-MS [47], [48] oraz LC-MS [49], [50], [51], [52]. Ponadto ważne jest poznanie kinetyki reakcji fotolitycznych bezpośrednich i pośrednich farmaceutyków w wodach powierzchniowych oraz czynników wpływających na ich trwałość. Uzyskane wyniki na temat występowania i trwałości leków w środowisku mogą przyczynić się do udoskonalenia technologii oczyszczania wód i ścieków oraz stanowić ważne informacje dla projektantów leków. Powinni oni stworzyć farmaceutyki skutecznie leczące choroby, lecz mniej szkodliwe dla środowiska.

Bibliografia

Wydawnictwa zwarte:

1. Arnold W. A., McNeil, K. Transformation of pharmaceuticals in the environment: Photolysis and other abiotic processes, [w:] M. Petrovic, D. Barcelo (red.), Analysis, Fate and Removal of Pharmaceuticals in the Water Cycle, Elsevier, Amsterdam 2007, s. 361-385
2. Barltrop J. A., J.D. Coyle, Fotochemia, podstawy, PWN, Warszawa 1987.

⁴⁴ G. Cosa, Photodegradation and photosensitization in pharmaceutical products: Assessing drug phototoxicity, „Pure Appl. Chem.” 2004, nr 76, s. 263-275.

³⁹ J. V. Castell, M. J. Gomez-L, M. A. Miranda, I. M. Morera, Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes, „Photochem. Photobiol.” 1987, nr 46, s. 991-996.

⁴⁵ C. Tixier, H. P. Singer, S. Oellers, S. R. Muller, Occurrence and fate of carbamazepine, clofibrac acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters, „Environ. Sci. Technol.” 2003, nr 37, s. 1061-1068.

⁴⁶ J. J. Werner, K. McNeill, W. A. Arnold, Environmental photodegradation of mefenamic acid, „Chemosphere” 2005, nr 58, s. 1339-1346.

3. Bursa S., *Chemia fizyczna*, PWN, Warszawa 1979.
4. Kot-Wasik A., Dąbrowska D., Namieśnik J., Degradacja związków organicznych w środowisku, Nowe horyzonty i wyzwania w analityce i monitoringu środowiskowym, [w]: J. Namieśnik J., W. Chrzanowski, P. Szpinek (red.), *Nowe horyzonty i wyzwania w analityce i monitoringu środowiskowym*, Centrum Doskonałości Analityki i Monitoringu Środowiskowego (CEEAM), Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska, Gdańsk 2003, s. 700-722.
5. Kowal, A. L. Świdrska-Bróż M., *Oczyszczanie wody. Podstawy teoretyczne i technologiczne, procesy i urządzenia*, Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 2009, s. 13.
6. Kümmerer K. (red.), *Pharmaceuticals in the environment - sources, fate, effects and risks*, Springer-Verlag, Berlin 2001, s. 3-12
7. Stasicka Z., *Procesy fotochemiczne w środowisku*, Wyd. UJ, Kraków 2001

Wydawnictwa ciągle:

1. Agüera A., Perez Estrada L. A., Ferrer I., Thurman E. M., S., Fernandez-Alba A. R., Application of time-of-flight mass spectrometry to the analysis of phototransformation products of diclofenac in water under natural sunlight, „*J. Mass. Spectrom.*” 2005, nr 40, s. 908-915.
2. Barcelo D., Petrovic M., Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the environment, „*Anal. Bioanal. Chem.*” 2007, nr 387, s. 1141-1142.
3. Boscá F., Miranda M. A., Vaño L., Vargas F., New photodegradation pathways for naproxen, a phototoxic nonsteroidal antiinflammatory drug, „*J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*” 1990, nr 54, s. 131-134.
4. Boreen A. L., Arnold W. A., McNeill K., Photodegradation of pharmaceuticals in the aquatic environment: A review, „*Aquatic Sciences.*” 2003, nr. 65, s. 320-341.
5. Buser H. R., Poiger T., Muller M. D., Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: Rapid photodegradation in a lake, „*Environ. Sci. Technol.*” 1998, nr 32, s. 3449-3456.
6. Castell J. V., Gomez-L M. J., Miranda M. A., Morera I. M., Photolytic degradation of ibuprofen. Toxicity of the isolated photoproducts on fibroblasts and erythrocytes, „*Photochem. Photobiol.*” 1987, nr 46, s. 991-996.
7. Chiron S., Minero C., Vione D., Photodegradation processes of the antiepileptic drug carbamazepine, relevant to estuarine waters, „*Environ. Sci. Technol.*” 2006, nr 40, s. 5977-83.
8. Cosa G., Photodegradation and photosensitization in pharmaceutical products: Assessing drug phototoxicity, „*Pure Appl. Chem.*” 2004, nr 76, s. 263-275.
9. Daughton Ch. G., Ternes T. A., Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? „*Environ. Health Perspect.*” 1999, nr 117, s. 907-938.
10. Dębska J., Kot-Wasik A., Namiesnik J., Fate and analysis of pharmaceutical residues in the aquatic environment, „*Critical Reviews in Analytical Chemistry*” 2004, nr 34, s. 51-67.
11. Doll T. E., Frimmel F. H., Fate of pharmaceuticals photodegradation by simulated solar UV-light, „*Chemosphere*” 2003, nr 52, s. 1757-1769.



12. Ellis J. B., Pharmaceutical and personal care product (PPCPs) in urban receiving waters, „*Environ. Pollut.*” 2006, nr 144, s. 184-189.
13. Encinas S., Bosca F., M. A. Miranda, Photochemistry of 2,6-D'ichlorodiphenylamine and 1-Chlorocarbazole, the photoactive chromophores of diclofenac, meclofenamic acid and their major photoproducts, „*Photochem. Photobiol.*” 1998, nr 68, s. 640-645.
14. Flippin J. L., Huggett D., Foran C. M., Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*, „*Aquat. Toxicol.*” 2007, nr 81, s. 73-78.
15. Gross M., Petrović M., and Barcelo D., Multi-residue analytical methods using LC-tandem MS for the determination of pharmaceuticals in environmental and wastewater samples: a review, „*Anal. Bioanal. Chem.*” 2006, nr 386, s. 941-952.
16. Gryglik D., Miller J.S., Wykorzystanie promieniowania widzialnego do degradacji 2-chlorofenolu w środowisku wodnym, „*Prace Instytutu Elektrotechniki*”, 2006 nr 228, s. 225-241.
17. Heberer T., Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data, „*Toxicol. Lett.*” 2002, nr 131, s. 5-17.
18. Hao C., Zhao X., Yang P., GC-MS and HPLC-MS analysis of bioactive pharmaceuticals and personal-care products in environmental matrices, „*Trends Anal. Chem.*” 2007, nr 26, s. 569-580.
19. Hao C. Y., Clement R., Yang P., Liquid chromatography-tandem mass spectrometry of bioactive pharmaceutical compounds in the aquatic environment - a decade's activities, „*Anal. Bioanal. Chem.*” 2007, nr 387, s. 1247-1257.
20. Hoeger B. Kollner B., Dietrich D. R., Hitzfeld B., Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immunoparameters in brown trout (*Salmo trutta f. fario*), „*Aquat. Toxicol.*” 2005, nr 75, s. 53-64.
21. Isidori M., Lavorgna M., Nardelli A., A Parrella., Previtera L., M. Rubino, Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products, „*Sci. Total Environ.*” 2005, nr 348, s. 93-101.
22. Imzilen B., Occurrence and antibiotic resistance of mesophilic aeromonas in three riverine freshwaters of Marrakech, „*Morocco, Sci. World J.*” 2001, nr 1, s. 796-807.
23. Jiménez M. C., Miranda M. A., Tormos R., Photochemistry of naproxen in the presence of β -cyclodextrin, „*J. Photochem. Photobiol. A Chem.*” 1997, nr 104, s. 119-12.
24. Jones O. A. H., N Voulvoulis., Lester J. N., Aquatic environment assesment of the top 25 English prescription pharmaceuticals, „*Water Res.*” 2002, nr 36, s. 5013-5022.
25. Kasprzyk-Hordern B., Dinsdale R. M., Guwy A. J., The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK, „*Water Res.*” 2008, nr 42, s. 3498-3518.
26. Khetan S. K., and Collins T.J., Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a challenge to green chemistry, „*Chem. Rev.*” 2007, nr 107, s. 2319-2364.
27. Kolpin D. W., Furlong E. T., Meyer, M. T. Thurman E. M., Zaugg S. D. Barber L. B., H Buxton. T., Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance, „*Environ Sci. Technol.*” 2002, nr 36, s. 1202-1211.



28. Matamoros V., Aurélie Duhec D., Albaigés J., Bayona J. M., Photodegradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethinylestradiol in fresh and seawater, „Water, Air, Soil Pollut.” 2009, nr 196, s. 161-168.
29. Packer J. L., Werner J. J., Latch D. E., Neill K. Mc, Arnold W. A., Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: naproxen, diclofenac, clofibric acid and ibuprofen, „Aquat. Sci.” 2003, nr. 65, s. 342-351.
30. Parrott J. L., Blun tB. R., Life-cycle exposure of fathead minnows (*Pimephales promelas*) to an ethinylestradiol concentration below 1 ng/L reduces egg fertilization success and demasculinizes males, „Environ. Toxicol.” 2005, nr 20, s. 131-141.
31. Pérez S., Barceló D., Applications of LC-MS to quantitation and evaluation of the environmental fate of chiral drugs and their metabolites, „TrAC, Trends Anal. Chem.” 2008, nr 27, s. 836-846.
32. Petrovic M., Barceló D., LC-MS for identifying photodegradation products of pharmaceuticals in the environment, „Trends Anal. Chem.” 2007, nr 26, s. 486-493.
33. Petrovic M., Hernando M. D., Díaz-Cruz M. S. and Barceló, Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review, „J. Chromatogr. A” 2006, nr 1067, s. 1-14.
34. Pietrogrande M. C., Basaglia G., GC-MS analytical methods for the determination of personal-care products in water matrices, „TrAC, Trends Anal. Chem.” 2007, nr 26, s. 1086-1094.
35. Poiger T., Buser H. R., Muller M. D., Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling, „Environ. Toxicol. Chem.” 2001, nr 20, s. 256-263.
36. Quintero B., Miranda M. A., Mechanisms of photosensitization induced by drugs: A general survey, „Ars Pharmaceutica” 2000, nr 41, s. 27-46.
37. Roberts P. H., Thomas K. V., The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment, „Sci. Total. Environ.” 2006, nr 356, s. 143-153.
38. Togola A., Budzinski H., Analytical development for analysis of pharmaceuticals in water samples by SPE and GC-MS, „Anal. Bioanal. Chem.” 2007, nr 388, s. 627-635.
39. Triebkorn R. Caspe H. r, Scheil V., Schwaiger J., Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibric acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*), „Anal. Bioanal. Chem.” 2007, nr 387, s. 1405-1416.
40. Tixier C., Singer H. P., Oellers S., Muller S. R., Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters, „Environ. Sci. Technol.” 2003, nr 37, s. 1061-1068.
41. Werner J. J., McNeill K., W. A. Arnold, Environmental photodegradation of mefenamic acid, „Chemosphere” 2005, nr 58, s. 1339-1346.
42. Zuccato E., Calamari D., M. Natangelo and R. Fanelli, Presence of therapeutic drugs in the environment, „Lancet” 2000, nr 355, s. 1789-1790.



Źródła elektroniczne:

1. http://www.pmrpublications.com/pdf/Rynek_farmaceutyczny_i_ochrony_zdrowia_w_Polsce_2011_promo.pdf [data dostępu: 13.02.2012]
2. http://www.pmrconsulting.com/pl/userfiles/file/news/polski_rynek_farmaceutyczny.pdf [data dostępu: 14.09.2012]
3. http://www.pg.gda.pl/chem/Katedry/Analityczna/images/stories/wyklady/ANALITYKA%20POZOSTLOSCI%20FARMACEUTYKOW%20W%20PROBKACH%20SRODOWISKOWYCH_Jacek%20Namiesnik.pdf [data dostępu: 10.09.2012]

* Praca „Przemiany fotochemiczne antropogenicznych związków organicznych w wodach powierzchniowych” zawiera wybrane fragmenty rozprawy doktorskiej Anety Sokół pt. „Badanie degradacji wybranych leków w roztworach modelowych i próbkach wód rzecznych”

Summary

Qualitative and quantitative results have shown that many classes of organic compounds used in everyday human activities reach the aqueous environment. A group of these compounds which requires special attention of researchers includes pharmaceuticals. Consumption of pharmaceuticals in developed countries has been estimated at very high level and it is still growing. Innumerable amounts of drugs are extensively used in human and veterinary medicine, as well as in agriculture and aquaculture. Pharmaceuticals are not completely metabolized in human bodies and then parent compounds as well as their metabolites are excreted. They then enter the municipal treatment systems where they can be diluted into surface waters. Pharmaceuticals undergo biotic and abiotic transformation in an aqueous environment. In particular, sunlight is the most important abiotic factor influencing their persistence in such environments. It is difficult to predict in what way sunlight may interact with dissolved organic compounds. Both quality and quantity of generated products depend on the composition of surface water. Very often, the formed by-products show higher biological activity than their parent compound. The aim of the present work is to describe the photochemical behaviour of pharmaceuticals, especially nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NLPZ).