



# ANALIZA EKOTOKSYKOLOGICZNA WYBRANYCH LEKÓW DZIAŁAJĄCYCH NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY



Przemysław Arkadiusz Kowalski

Promotor: Prof. dr hab. Grzegorz Nałęcz-Jawecki

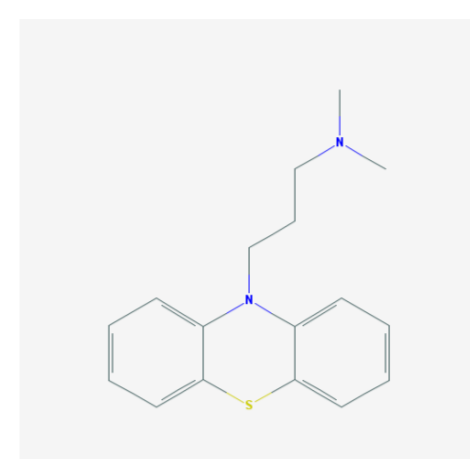
Zakład Badania Środowiska, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

## Wprowadzenie

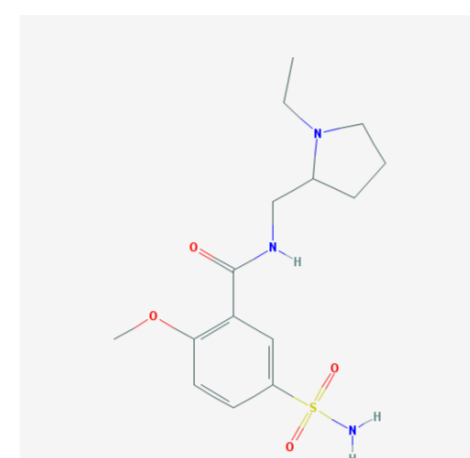
Wzrastające użycie leków na świecie nie pozostaje obojętne dla środowiska. Poziom zanieczyszczenia wód powierzchniowych jest monitorowany tylko w przypadku najpopularniejszych substancji leczniczych. Niewiele wiadomo o losach i wpływie substancji działających na układ nerwowy na środowisko. Substancje te i ich metabolity przedostają się do środowiska wieloma drogami, a każdy człowiek jest potencjalnym producentem ścieków bogatych w leki i ich metabolity. Nie istnieją obecnie powszechnie stosowane metody oczyszczania ukierunkowane na tego typu cząsteczki. Te, których nie udaje się usunąć konwencjonalnymi metodami zostają uwolnione do środowiska. Stąd konieczność rozwoju badań ekotoksykologicznych i oszacowania wpływu leków na ekosystemy.

Wybrane leki (promazyna, aripiprazol, kwetiapina, sulpiryd oraz memantyna) zostały zbadane przy pomocy standardowych testów ekotoksykologicznych wykorzystując organizmy ze wszystkich poziomów troficznych: producenci- *Lemna minor*, konsumenci- *Thamnocephalus platyurus* oraz *Spirostomum ambiguum*, reducenty- *Allivibrio fischeri*.

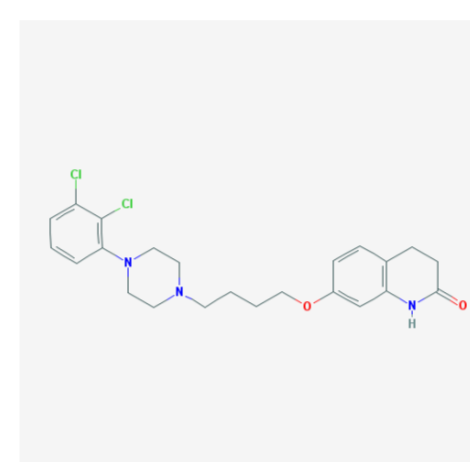
## Badane leki



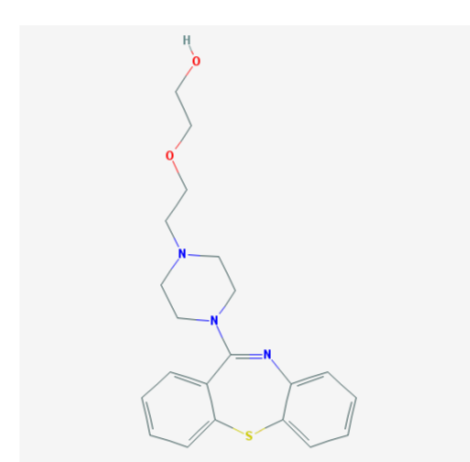
Promazyna



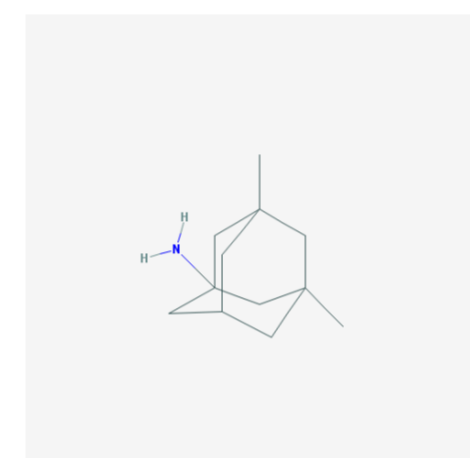
Sulpiryd



Aripiprazol



Kwetiapina



Memantyna

## Bioindykatory



*Thamnocephalus platyurus*

**Thamnotoxkit F**  
Badanie toksyczności ostrej, badanie efektów przeżyciowych i letalnych



*Spirostomum ambiguum*

**Spirotox**  
Badanie toksyczności ostrej, badanie efektów przeżyciowych i letalnych



*Allivibrio fischeri*

**Microtox**  
Badanie toksyczności ostrej



*Lemna minor*

**ISO 20079:2005(E)**  
Badanie toksyczności chronicznej

Badany zakres stężeń: 0,625- 20ppm

## Cel badań

Ocena toksyczności roztworów wodnych leków działających na ośrodkowy układ nerwowy: promazyny, aripiprazolu, kwetiapiny, sulpirydu oraz memantyny

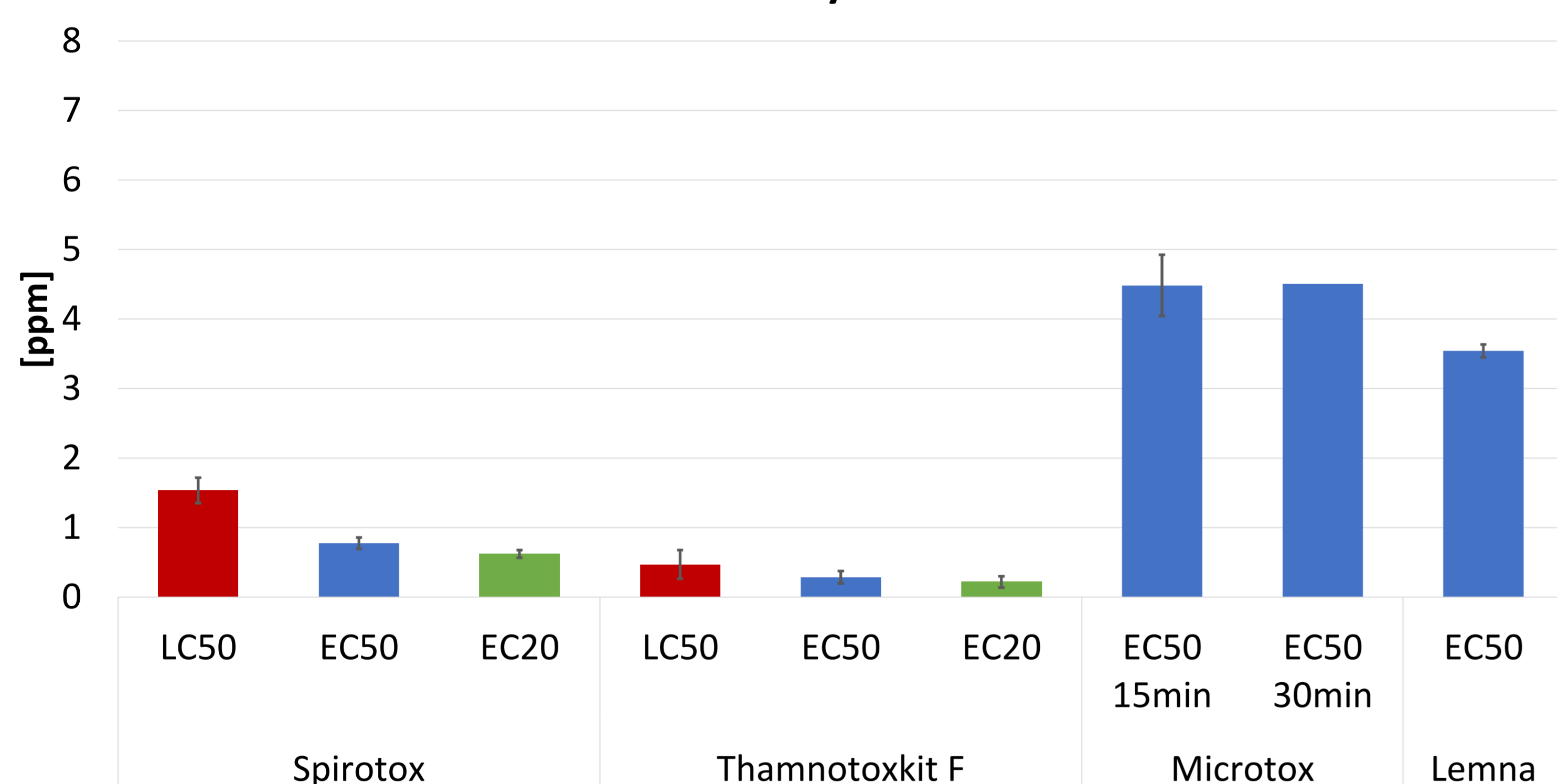
Analiza współdziałania mieszanin stworzonych z najbardziej toksycznych z badanych wcześniej leków z użyciem testu Microtox.

## Wyniki

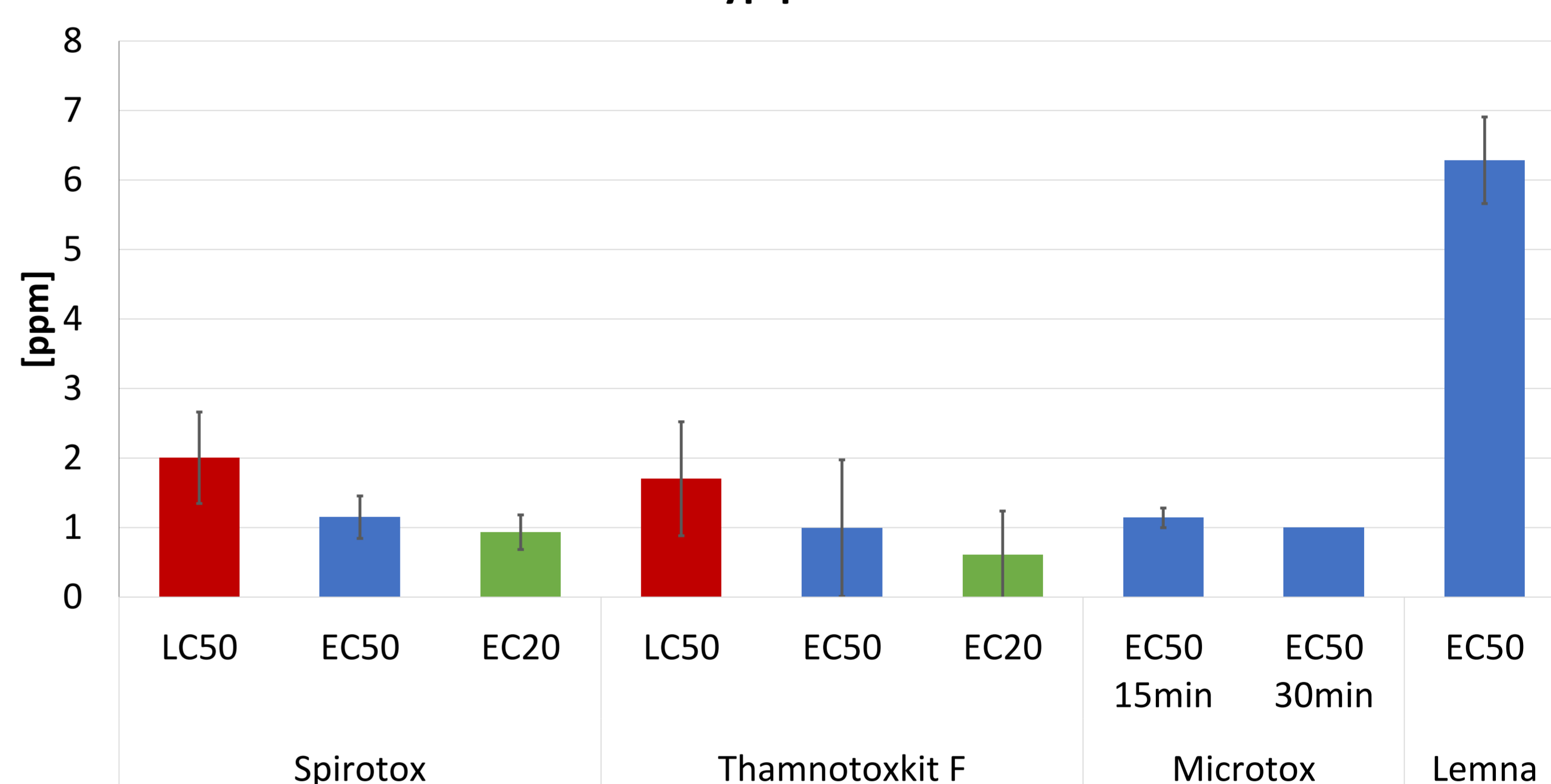
Dane stanowią średnie wartości parametrów ekotoksykologicznych z kilku powtórzeń testu wraz z odchyleniem standardowym. Im mniejsza wartość parametru EC20, EC50 lub LC50 tym bardziej toksyczny jest dany związek.

Promazyna oraz aripiprazol były toksyczne dla wszystkich badanych bioindykatorów.

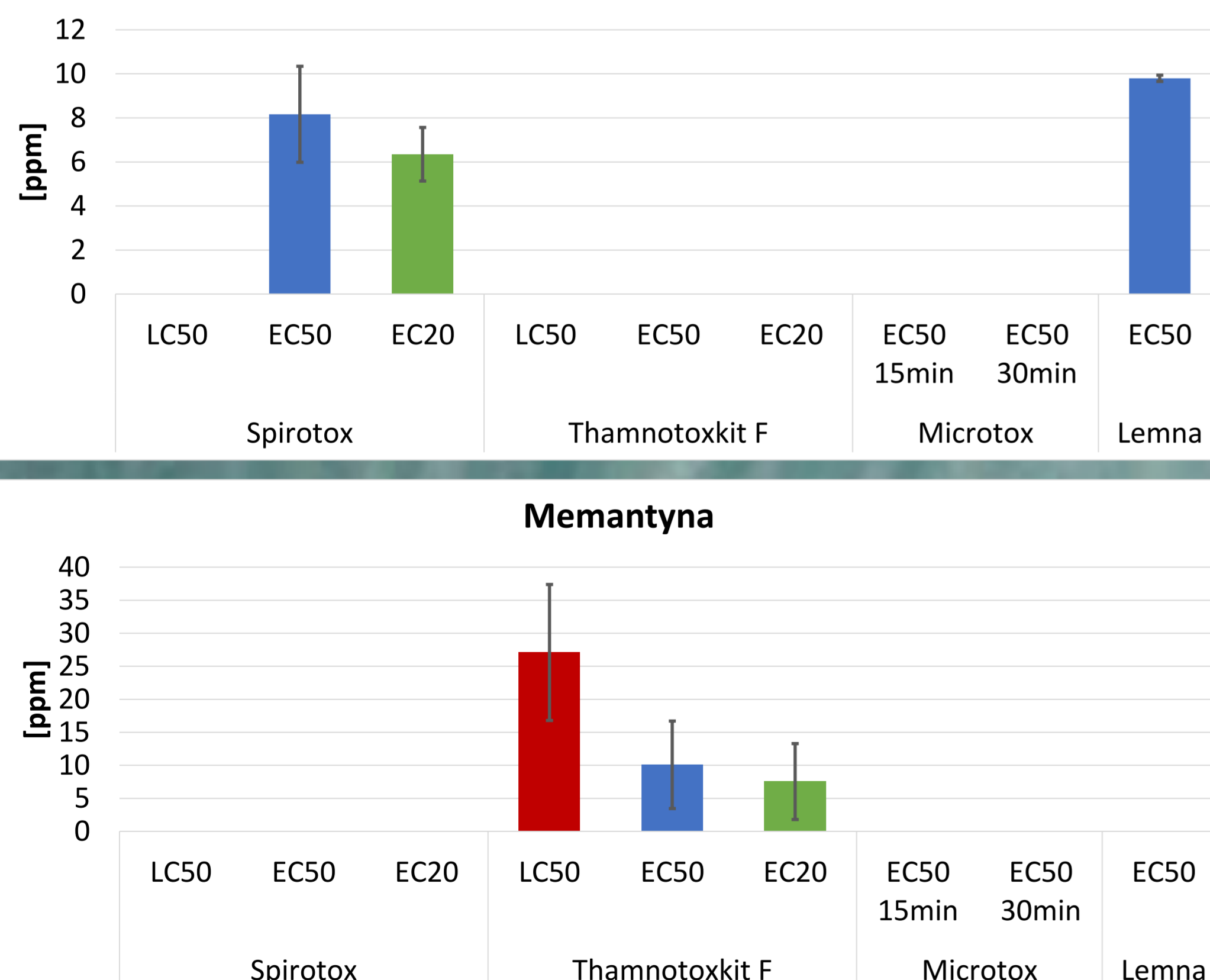
## Promazyna



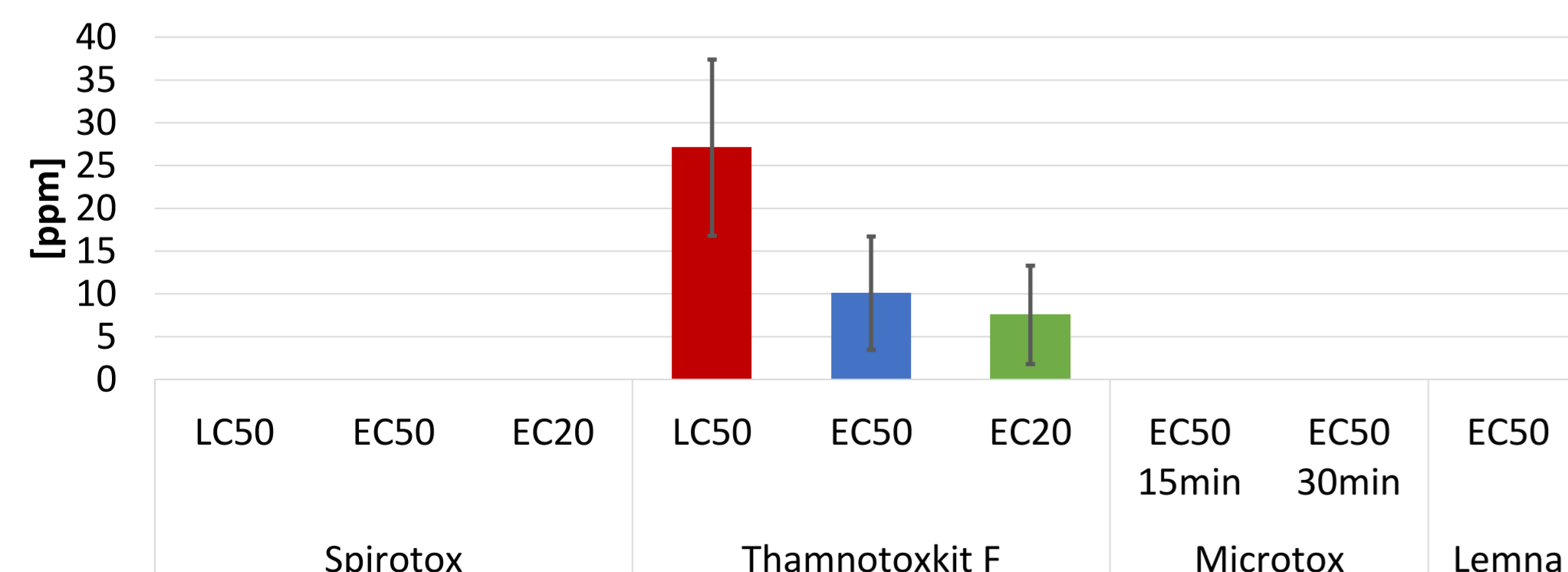
## Aripiprazol



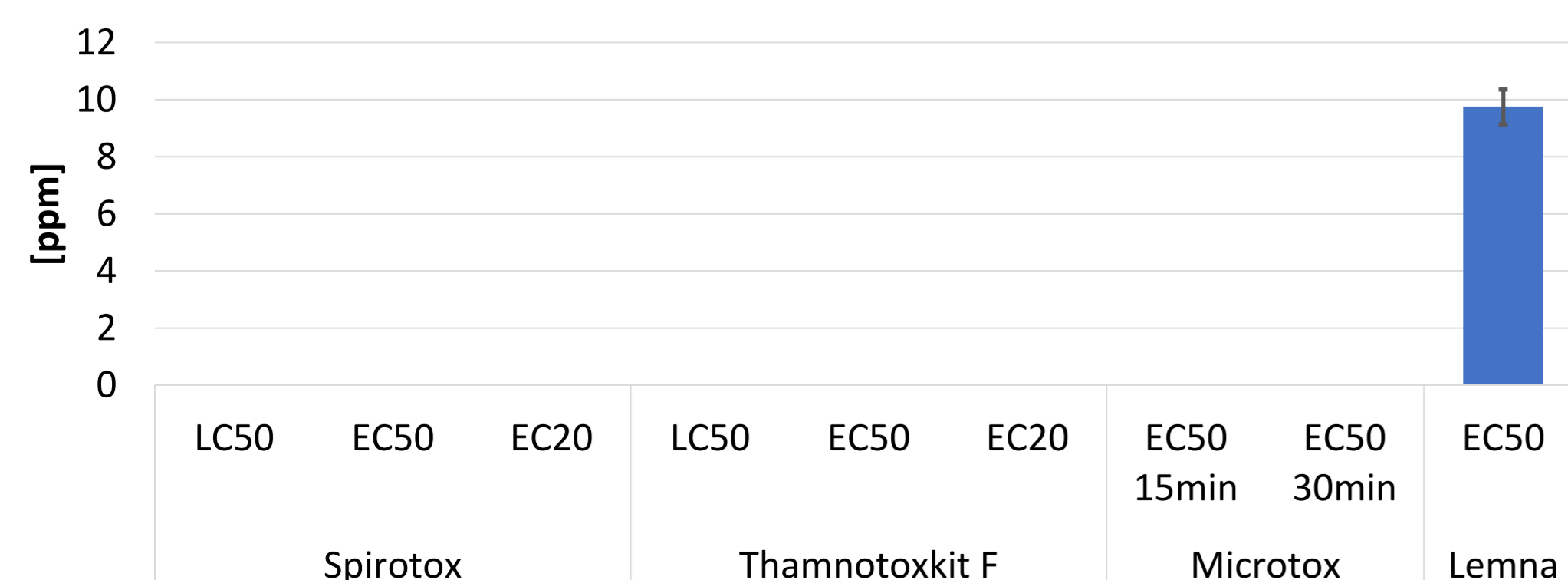
## Kwetiapina



## Memantyna

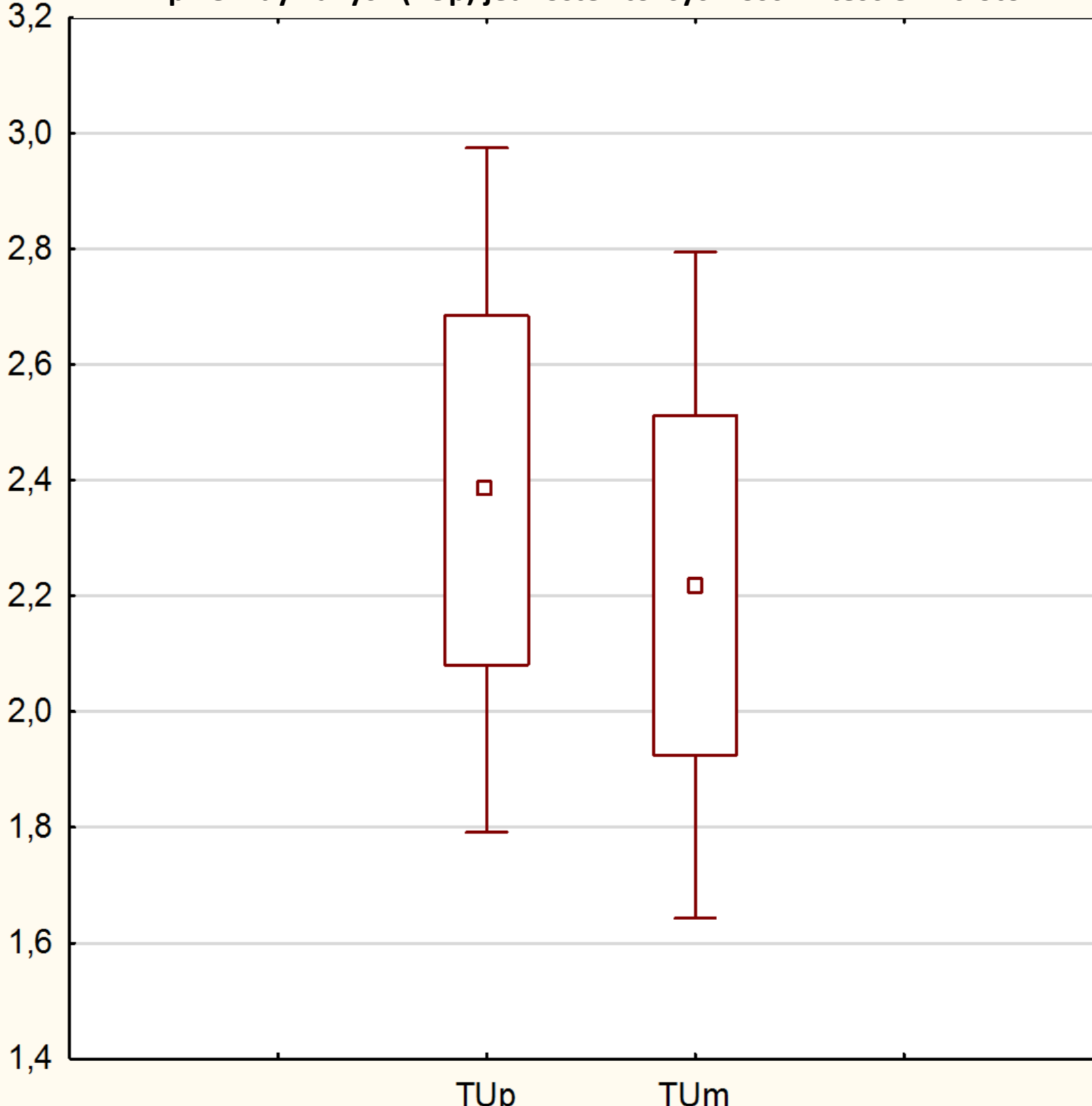


## Sulpiryd



Kwetiapina, memantyna oraz sulpiryd były toksyczne tylko dla niektórych bioindykatorów i nie były przedmiotem dalszych badań.

Porównanie średnich z wyników dla mierzonych (TU<sub>m</sub>) oraz przewidywanych (TU<sub>p</sub>) jednostek toksyczności w teście Microtox



## Analiza współdziałania mieszaniny promazyny i aripiprazolu na *Allivibrio fischeri* w teście Microtox

Po wykonaniu analizy toksyczności pojedynczych substancji przy użyciu testu Microtox obliczono mierzone jednostki toksyczności (TU<sub>m</sub>). Następnie obliczono przewidywane jednostki toksyczności (TU<sub>p</sub>) dla przygotowanych prostych mieszanin obydwu substancji.

Pozwoliło to porównać zakładany efekt testowy jaki sumarycznie wywarłyby pojedyncze składniki mieszaniny z faktycznym zmierzonym.

Średnie wyniki z badań wszystkich mieszanin zostały porównane przy pomocy testu t-studenta.

Wyniki widocznej analizy statystycznej wskazują, że toksyczność aripiprazolu i promazyny wobec bakterii *A. fischeri* sumuje się tj. wyjściowe działanie mieszanin jest sumą działań poszczególnych jej składników niezależnie od stosunku stężeń i wartości sumy jednostek toksyczności (TU<sub>Ar</sub> + TU<sub>P</sub>).

## Podsumowanie

Jest to pierwsze opracowanie badań ekotoksykologicznych użytych leków na wymienionych organizmach testowych. Aripiprazol i promazyna okazały się toksyczne dla wszystkich bioindykatorów.

Badania mieszaniny aripiprazolu i promazyny na *A. fischeri* w teście Microtox wskazują na addytywne działanie tych związków na bioindykatory.

Należy przeprowadzić testy oceny toksyczności chronicznej badanych leków, aby szerzej ocenić ich rzeczywisty wpływ na środowisko, gdyż analizowane stężenia leków były 1000 razy wyższe niż ich raportowane w piśmiennictwie stężenia środowiskowe.

## Bibliografia:

- Nałęcz-Jawecki G., Bonisławska A., Demkowicz-Dobrzański K., Sawicki J., Ekotoksykologia- Testy oceny toksyczności i genotoksyczności, Oficyna wydawnicza WUM, Warszawa, 2010, 21- 39; 59-64.
- ISO, 2005. Water quality- Determination of the toxic effect of water constituents and waste water on duckweed (*Lemna minor*)- Duckweed growth inhibition test, Norma ISO 20079:2005(E).
- Boroń M., Pawlas K., Farmaceutyki w środowisku wodnym – przegląd literatury. Problemy Higieny i Epidemiologii, 2015 96:357-363.
- Ågerstrand M., Berg C., Björleinius B., Breitholtz M., Brunström B., Fick J., Gunnarsson L., Larsson J. D. G., Sumpter J. P., Tysklind M., Rudén C., Improving environmental risk assessment of human pharmaceuticals. Environmental Science and Technology, 2015, 49(9):5336-5345.
- Yuan S., Jiang X., Xia X., Zhang H., Zheng S., Detection, occurrence and fate of 22 psychiatric pharmaceuticals in psychiatric hospital and municipal wastewater treatment plants in Beijing, China. Chemosphere, 2012, 90(10):2520-2525.