

# *L'inquinamento ambientale da farmaci: la regolamentazione e gli interventi*

## *(parte II)*

**Ettore Zuccato** Dipartimento  
**Sara Castiglioni** Ambiente e Salute,  
**Roberto Fanelli** IRFMN Milano  
**Renzo Bagnati** zuccato@marionegri.it

### ABSTRACT

#### Environmental contamination by pharmaceuticals: the rules and the interventions

*Pharmaceuticals in the environment are becoming a subject of global concern, with potential environmental consequences. Regulatory guidelines for the environmental risk assessment of new pharmaceuticals prior to registration have been proposed by the EMEA and are presently being discussed, and other independent proposals have been provided by the «green pharmacy». The sewage system has an important role in mitigating environmental contamination by pharmaceuticals, but sewage treatment plants are not able to efficiently abate a substantial part of the pharmaceuticals. However, drug abatement efficiency in municipal treatment works could be improved by using specific tertiary treatment facilities like ozonation and membrane filtration. In the meantime, educating patients and doctors on the proper disposal and use of medications could reduce the burden of environmental contamination by pharmaceuticals, thus decreasing their environmental hazard potential.*

► **Key words.** *Drug | environment | waste water | surface water | sewage treatment plant | ecotoxicology | analysis.*

### RIASSUNTO

L'inquinamento da farmaci è elemento di preoccupazione per le potenziali conseguenze ambientali che può produrre. L'EMA ha recentemente proposto alcune linee-guida regolatorie, che sono attualmente in discussione, per valutare il rischio ambientale dei nuovi farmaci prima della registrazione, mentre altre proposte indipendenti arrivano dalla cosiddetta «green pharmacy». I depuratori urbani rappresentano un punto importante per controllare l'inquinamento ambientale da farmaci ma gli impianti di trattamento attuali non sono ancora in grado di rimuovere i farmaci in maniera efficace. L'efficienza della depurazione potrebbe comunque essere migliorata, in particolare utilizzando trattamenti terziari delle acque di scarico come l'ozonazione e la filtrazione a membrana. Nel frattempo l'educazione e l'informazione di medici e pazienti, per uno smaltimento appropriato e per un uso proprio e consapevole dei farmaci, possono contribuire a ridurre il carico di sostanze attive che si riversano nell'ambiente, mitigandone quindi i potenziali rischi.

► **Parole chiave.** Farmaci | ambiente | acque di scarico | acque di superficie | depuratori | ecotossicologia | analisi.

**LE REGOLAMENTAZIONI. L'EMEA E L'ERA DEI NUOVI FARMACI**

In Europa, gli aspetti di tipo ambientale dei farmaci sono stati affrontati per la prima volta nel 1993, dalla normativa 93/39/EEC. Tale normativa introduceva la necessità di segnalare ogni possibile rischio ambientale potenzialmente correlato all'utilizzo dei prodotti medicinali.

Successivamente, l'Agenzia europea per la valutazione dei farmaci, l'EMEA, introduceva il principio della valutazione del rischio ambientale per tutti i nuovi farmaci prima di provvedere alla registrazione e nel 1994 venivano pubblicate le linee-guida per la valutazione del rischio ambientale dei farmaci per uso umano consistenti in, o contenenti, organismi geneticamente modificati (OGM). Era intanto iniziata anche la discussione relativa ai farmaci non-OGM, che inizialmente conglobava sia i farmaci per uso umano sia quelli per uso veterinario. I due tipi di farmaci venivano poi separati nel procedere della discussione e nel 1997 venivano pubblicate le prime linee-guida per la valutazione del rischio ambientale dei farmaci per uso veterinario. Il primo draft delle linee-guida di valutazione del rischio ambientale dei farmaci per uso umano veniva più tardivamente edito nel 2001<sup>1</sup>. La discussione di questo documento ha preso molti anni e molte sono state le revisioni del documento originale. Le linee-guida previste dal draft 2001 sono state successivamente riviste nel 2003 e successivamente nel 2005<sup>2</sup>. Questo ultimo draft 2005 è attualmente in discussione, con una finalizzazione a fini applicativi prevista per il 2007.

Secondo le linee-guida, «le domande di autorizzazione alla messa in commercio dei prodotti farmaceutici per uso umano devono essere accompagnate dalla valutazione del rischio ambientale (ERA)». Viene quindi stabilito un obbligo alla valutazione del rischio ambientale per i nuovi prodotti medicinali per cui si richiede autorizzazione alla commercializzazione all'interno dell'Unione Europea.

Le linee-guida prevedono una struttura a più livelli (*Tier*) che permette complessivamente di prendere una decisione basata sui dati disponibili, cosiddetta «step-wise», sul rischio ambientale correlato al farmaco in esame. Ciascun livello permette di stabilire se per il farmaco in oggetto può essere escluso un rischio ambientale, nel qual caso l'indagine può essere interrotta, oppure se tale rischio non può essere escluso, prevedendo allora il passaggio al *Tier* successivo. Il procedimento viene condotto dall'*Applicant*, che ha il dovere e la responsabilità di giustificare le proprie conclusioni.

Se i risultati dell'indagine non possono escludere la possibilità di un rischio per l'ambiente correlato alla sostanza in esame (sostanza attiva e/o metaboliti), la procedura richiede l'adozione di una serie di misure di precauzione e sicurezza, mirate a mitigare, nei limiti del possibile, l'esposizione dell'ambiente al nuovo farmaco. In particolare sono richieste etichettature speciali, con l'indicazione dei potenziali rischi ambientali posti dal prodotto medicinale che dovranno essere descritti in etichetta, e che vanno riportati nel «Summary of Product Characteristics» e nel foglietto illustrativo del prodotto medicinale, con l'indicazione delle precauzioni particolari a cui attenersi per lo stoccaggio e la somministrazione ai pazienti, con lo scopo di favorire lo smaltimento proprio e di minimizzare lo

*A partire dal 1993 si cominciano ad affrontare, in Europa, gli aspetti legati all'inquinamento da farmaci.*

*Le linee-guida prevedono una serie di misure volte a limitare il rischio d'inquinamento ambientale da farmaci.*

smaltimento improprio del farmaco nell'ambiente, informando il paziente e il personale sanitario sui potenziali rischi ambientali correlati.

Le linee-guida raccomandano che il foglietto illustrativo o la confezione dei farmaci, tutti i farmaci ma in particolar modo quelli per cui non si può escludere un potenziale rischio ambientale, riportino la seguente frase: «per proteggere l'ambiente e ridurre l'inquinamento ambientale, i prodotti non utilizzati o scaduti non devono essere smaltiti con i normali rifiuti o nella rete fognaria, ma devono essere restituiti in farmacia».

Le linee-guida dell'EMA regoleranno, quando entreranno in vigore, il rischio ambientale relativamente ai nuovi farmaci per uso umano. In nessun caso un farmaco riconosciuto pericoloso per l'ambiente sarà eliminato. Verranno solo attivate procedure indirette per mitigare il rischio ambientale, che non sarà mai quindi eliminato completamente.

Inoltre, per ora nulla è previsto per quanto riguarda i farmaci già in commercio all'entrata in vigore del regolamento, soprattutto in materia di inquinamento dei corpi idrici.

*I bugiardini e le confezioni dei farmaci (almeno quelli a maggiore rischio) ricordano di non disperdere i medicinali scaduti, ma di consegnarli in farmacia.*

## I POSSIBILI INTERVENTI

### ► 1. La *green pharmacy* e l'esempio svedese

La consapevolezza dei rischi correlati all'immissione nell'ambiente di migliaia di differenti sostanze chimiche, tra cui i farmaci, ha stimolato la nascita di «movimenti» di ecologismo scientifico denominati *green chemistry* e *green pharmacy*. La *green pharmacy* è il tentativo condotto da alcuni ricercatori di coagulare un «movimento» per cercare di stimolare la nascita di una farmaceutica più ecocompatibile, una farmaceutica che assieme a tutte le altre caratteristiche di un farmaco tenga anche conto dei risvolti ambientali di ciò che produce<sup>3</sup>.

Sembrerebbe un'iniziativa destinata a rimanere solo teorica se recentemente dalla Svezia non fossero arrivati i primi prodotti concreti di questa iniziativa. Lo *Stockholm County Council and Apoteket* e lo *Swedish Chemicals Inspectorate* hanno messo a punto un modello per la classificazione dei farmaci in base alle loro caratteristiche ecotossicologiche.

Ne è derivato un libretto<sup>4</sup> in cui tutti i principali farmaci utilizzati in Svezia sono stati classificati in base alla loro azione e, secondariamente, in base ai rischi ambientali correlati al loro utilizzo. La pubblicazione è poi stata distribuita a tutti i medici prescrittori svedesi, con il suggerimento di tener conto, per farmaci di pari attività e costo, anche delle caratteristiche ambientali dei farmaci, e di prescrivere ai propri pazienti quello più ecocompatibile. Il significato di questa iniziativa pilota, oltre a quello di sensibilizzare i medici prescrittori sui rischi ambientali dei farmaci, è ovviamente anche quello di «allertare» l'industria farmaceutica, perché nella formulazione dei futuri prodotti inizi a mostrare interesse anche verso queste tematiche.

*C'è chi lavora, nell'ambito della ricerca, per una farmaceutica più ecocompatibile.*

### ► 2. Depuratori più efficienti

Una parte importante dei farmaci per uso umano viene utilizzata dai cittadini di centri urbani dotati di impianti di depurazione delle acque reflue. Gran parte dei depuratori non è però in grado di incidere in maniera so-

## ARGOMENTO

stanziale sul carico di inquinanti. Molti farmaci sono rimossi solo in maniera incompleta, alcuni farmaci, i più persistenti, non lo sono per nulla<sup>5,6</sup>. Le acque depurate sono quindi ancora ricche di farmaci e si riversano nelle acque superficiali di canali, fiumi e laghi portando con sé questo carico di inquinanti (figura 1)<sup>7</sup>.

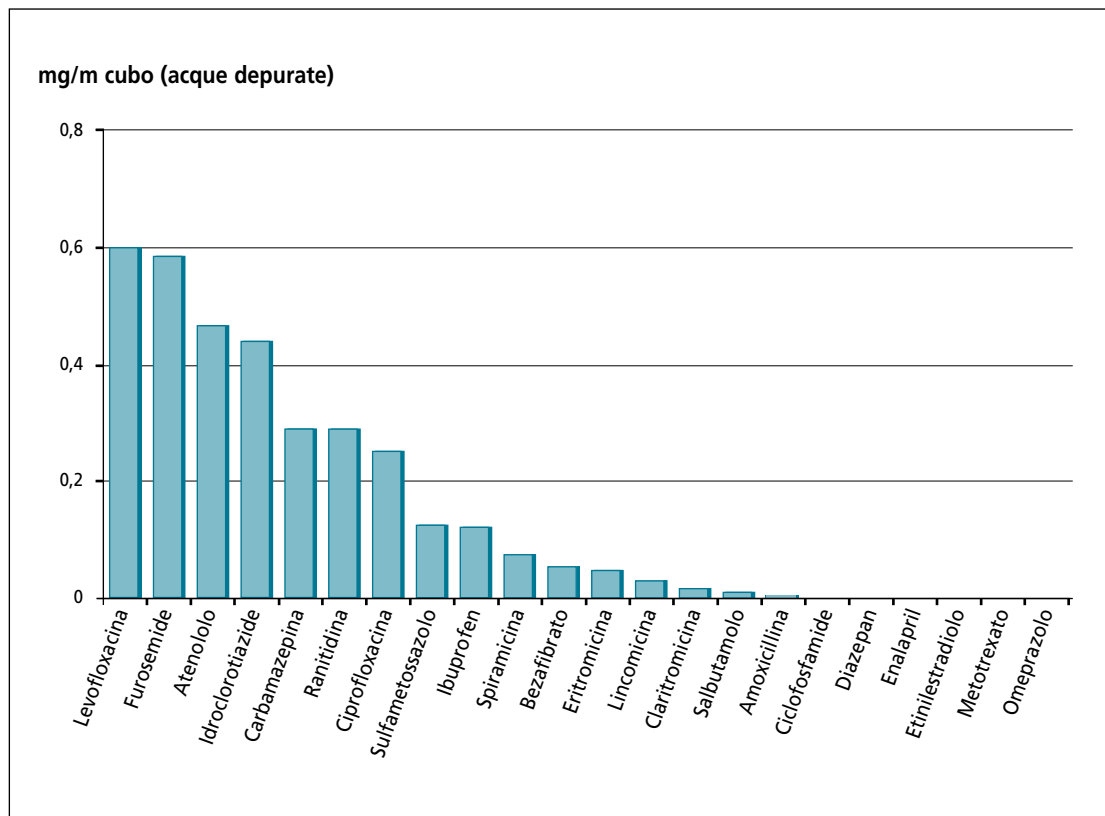
È quindi chiaro che una maggiore efficienza degli impianti di trattamento delle acque reflue sarebbe teoricamente in grado di risolvere il problema alla radice, o perlomeno di attenuarlo, rimuovendo gran parte di farmaci che deriva dai centri urbani dotati di depuratori.

Un depuratore «classico» è un impianto dotato di due sistemi di depurazione, primario e secondario, che sono rispettivamente di tipo meccanico e biologico. La possibile risoluzione del problema è l'associazione di un sistema di depurazione «terziario» specificatamente diretto alla rimozione o alla degradazione di inquinanti recalcitranti come i farmaci.

In alcuni impianti pilota si stanno provando, con ottimi risultati, processi innovativi di tipo chimico, come ad esempio l'ozonazione, o di tipo fisico, come le membrane microfiltranti<sup>8</sup>. Alcune amministrazioni particolarmente lungimiranti stanno già provvedendo a dotarsi di questi sistemi

*Bisogna – ovviamente – migliorare anche gli impianti di trattamento delle acque reflue...*

**Figura 1.** Farmaci presenti nelle acque depurate di alcuni impianti di depurazione in Italia e che si riversano nell'ambiente (media di 9 depuratori, concentrazioni espresse in mg/m<sup>3</sup>)<sup>7</sup>.

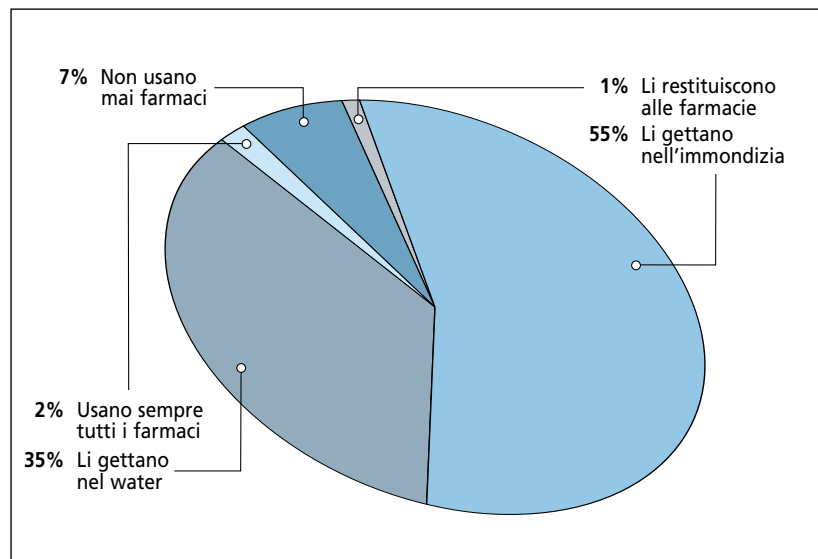


innovativi di trattamento terziario delle acque reflue, ma i costi dell'impresa sono notevoli ed è chiaro che iniziative del genere potranno diffondersi in maniera significativa solo quando la politica ne riconoscerà l'importanza e ne supporterà i costi.

Alla base dell'inquinamento ambientale da farmaci è comunque possibile riconoscere anche un problema di educazione: molto potrebbe fare la corretta educazione dei consumatori all'acquisto, all'uso e allo smaltimento appropriato dei farmaci, soprattutto di quelli scaduti, che andrebbero sempre consegnati in farmacia per essere smaltiti in maniera appropriata. In una recente indagine USA su un campione di 500 consumatori intervistati, è risultato che ben pochi sono coloro che smaltiscono i farmaci scaduti o inutilizzati in modo appropriato, restituendoli alle farmacie. La maggior parte preferisce invece sbarazzarsene gettandoli nella spazzatura o nelle fognature, contribuendo in questo modo all'inquinamento ambientale<sup>9</sup> (figura 2). Molto potrebbe fare anche la promozione dell'informazione, di medici e pazienti, per un uso appropriato e consapevole dei farmaci: la consapevolezza dei rischi ambientali può rappresentare un ulteriore motivo per evitare l'abuso di medicinali superflui o inutili. **R&P**

*Che sia da farmaci o non, l'inquinamento ambientale è anche questione di corretta educazione e informazione.*

**Figura 2.** Indagine USA: cosa fanno i consumatori dei farmaci scaduti (n=500)<sup>9</sup>.



## BIBLIOGRAFIA

1. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA CPMP. 2001. Discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organism (non-GMO) containing medicinal products for human use. CPMP/SWP/4447/00 draft.
2. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA CHMP. 2005. Guideline on the environmental risk assessments of medicinal products for human use. CHMP/SWP/4447/00 draft.
3. Daughton CG. Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while promoting human health. I. Rationale for and avenues toward a green pharmacy. Environ Health Perspect 2003; 11: 757-74.

## ARGOMENTO

- Stockolm County Council. Environmentally classified pharmaceuticals, 2006.
- Castiglioni S, Bagnati R, Fanelli R, Pomati F, Calamari D, Zuccato E. Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environ Sci Technol* 2006; 40: 357-63.
- Golet EM, Alder AC, Hartmann A, Ternes TA, Giger W. Trace determination of fluoroquinolone antibacterial agents in urban wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal Chem* 2001; 73: 3632-8.
- Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R. Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment. *J Hazard Mater* 2005; 122: 205-9.
- Huber M, Canonica S, Park G, von Gunten U. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes. *Environ Sci Technol* 2002; 37: 1016-24.
- Kuspi DA and Krenzelok EP. What happens to expired medication? A survey of community medication disposal. *Vet Human Toxicol* 1996; 38: 48-9.

