

RESIDUI e METABOLITI di FARMACI e COSMETICI nelle ACQUE



Giornate di formazione
Assessorato all'Ecologia
Regione Puglia



Prof. Carlo Franchini

Ord. di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Presidente SCI – Sez. Puglia
Dip. di Farmacia-Scienze del Farmaco
Università Aldo Moro – Bari, Italy



Bari, 30 Gennaio 2015



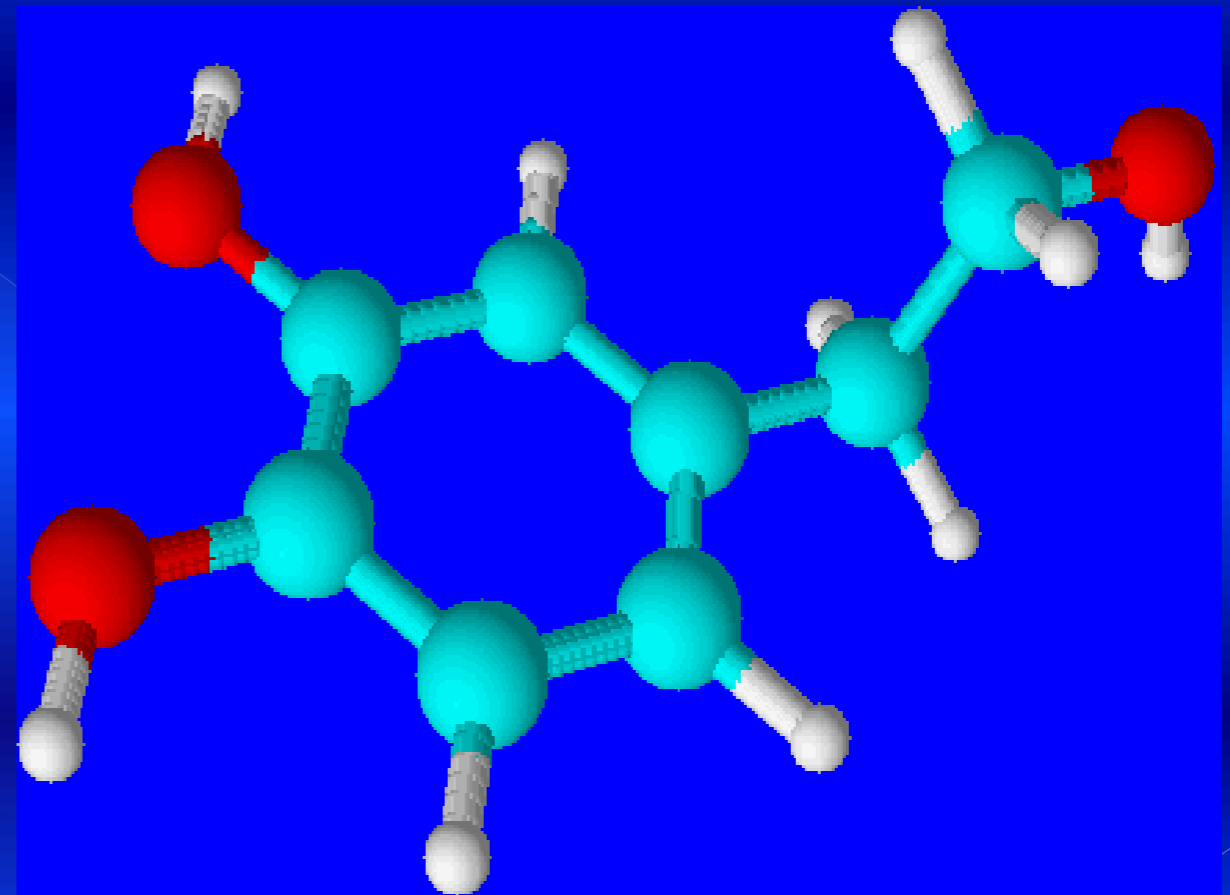
Prof. Carlo FRANCHINI

**Filomena Corbo
Giovanni Lentini**

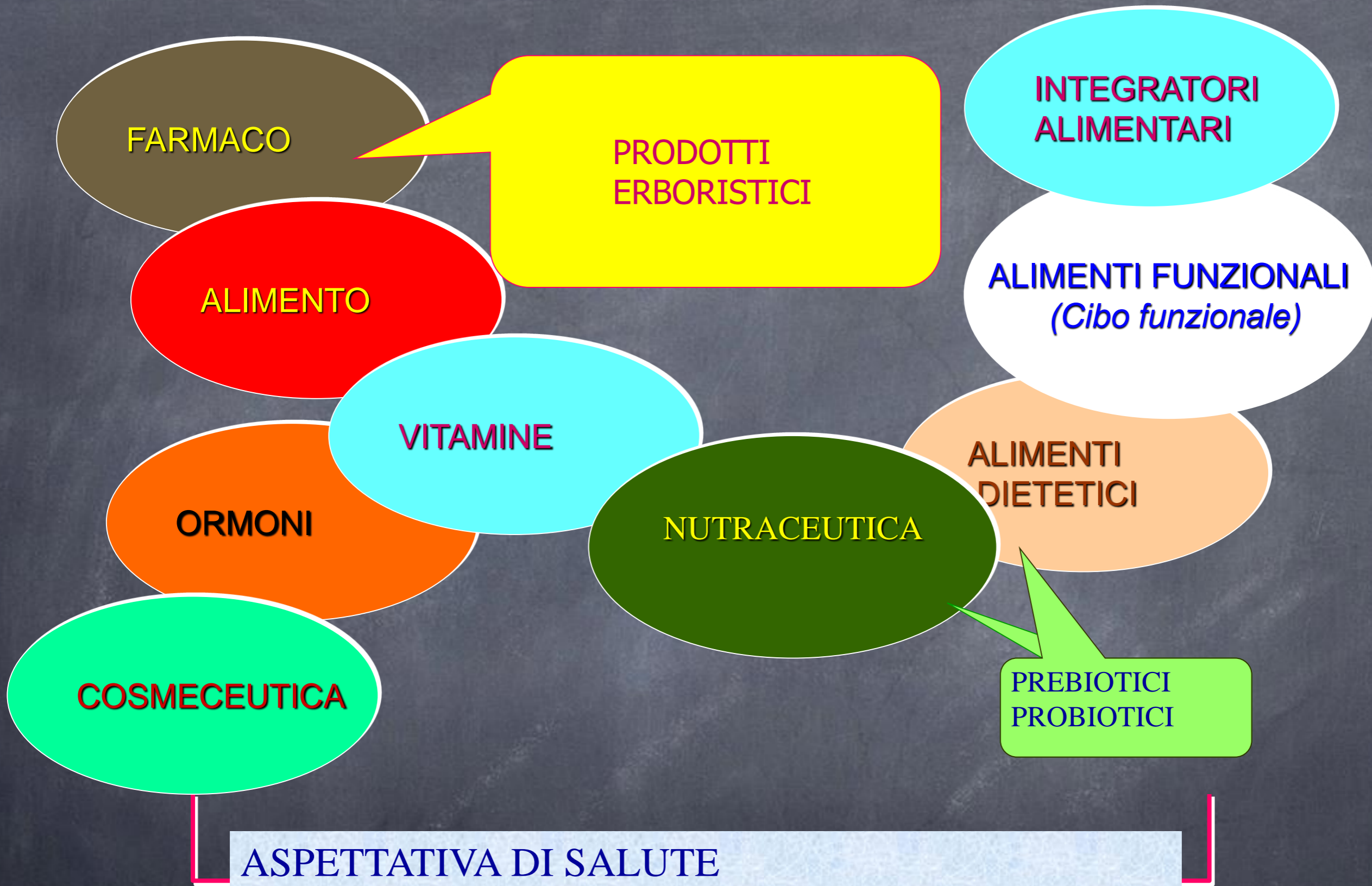
**Alessia Carocci
Alessia Catalano
Maria Maddalena Cavalluzzi**

PhD students:

**Elisabetta Casalino
Ivana Defrenza
Angelo Lovece
Annalisa Mercurio
Ilaria Passeri
Maddalena Toma**



Prof. Emilio Jirillo, and co-workers



composti eterogenei, ma in **equilibrio metastabile** tra loro
(aspetti funzionali, economico, sociali e normativi)

GLOSSARIO

ALIMENTO

“Sostanza costruttiva, materiale grezzo o ottenuto attraverso una lavorazione, che il corpo può digerire, assimilare, assorbire, metabolizzare, e utilizzare per ottenere energia e per sintetizzare cellule e tessuti (attività energetica e plastica)”

NUTRIENTI

Principi alimentari contenuti negli alimenti

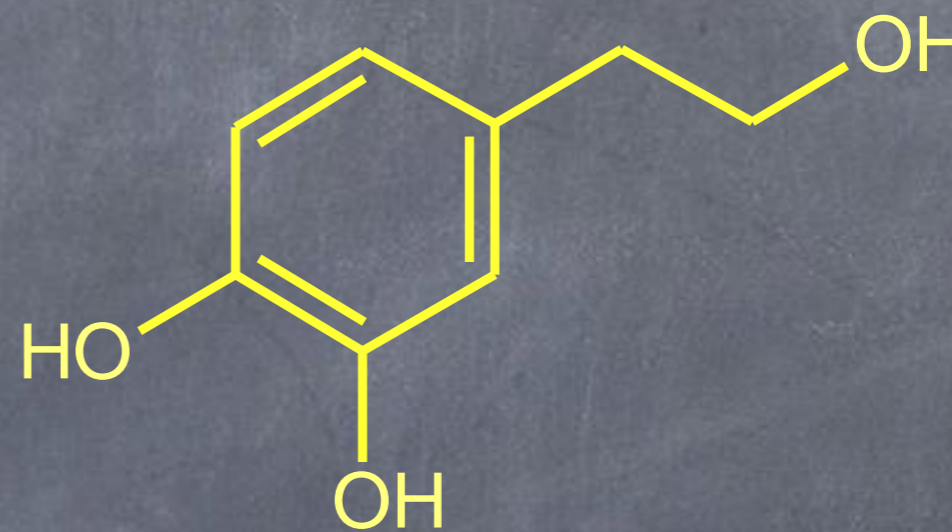
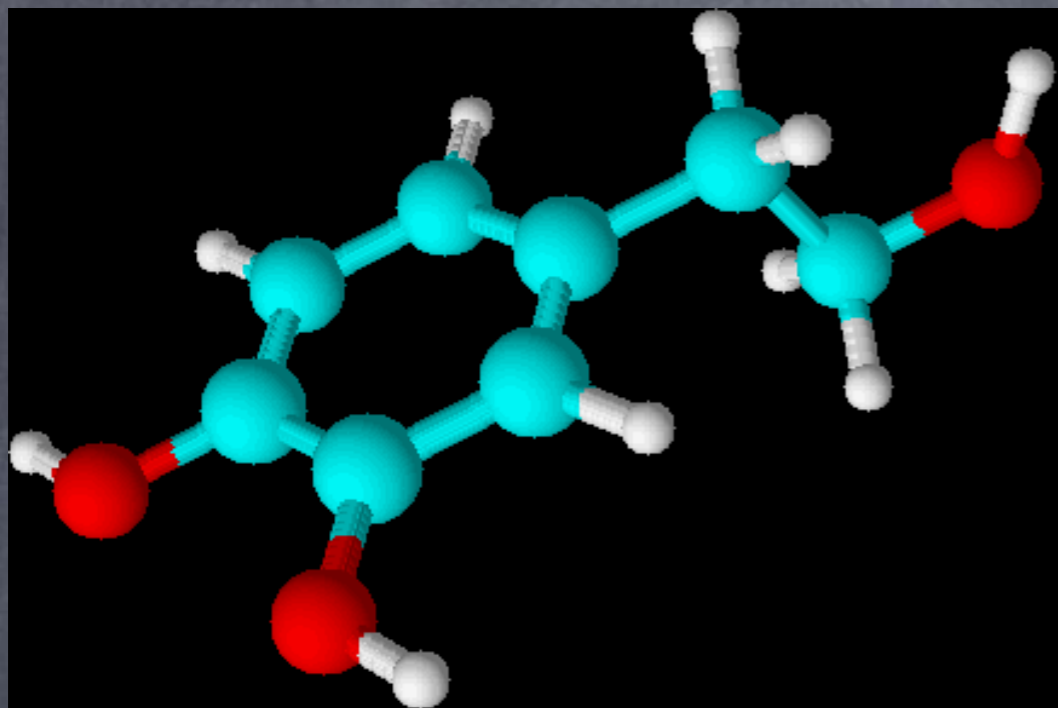
carboidrati

grassi

proteine

fibra e Na

HYDROXYTYROSOLO - (Idrossi-tirosolo)



2-(3,4-dihydroxy-phenyl)-etanolo

polifenolo presente nell'olio di oliva
e nelle foglie *"attività metabolica (DOPA) e CVD"*

ORAC=40.000

British J. of Nutrition. 2010.

Effects of hydroxytyrosol enriched sunflower oil consumption on CVD risk factors.



Different preparation of "RED YEAST RICE"

ZHITAI : by fermentation of various *Monascus purpureus*

CHOLESTIN : by fermentation of selected *Monascus purpureus*

XUEZHUKANG : alcoholic extract of



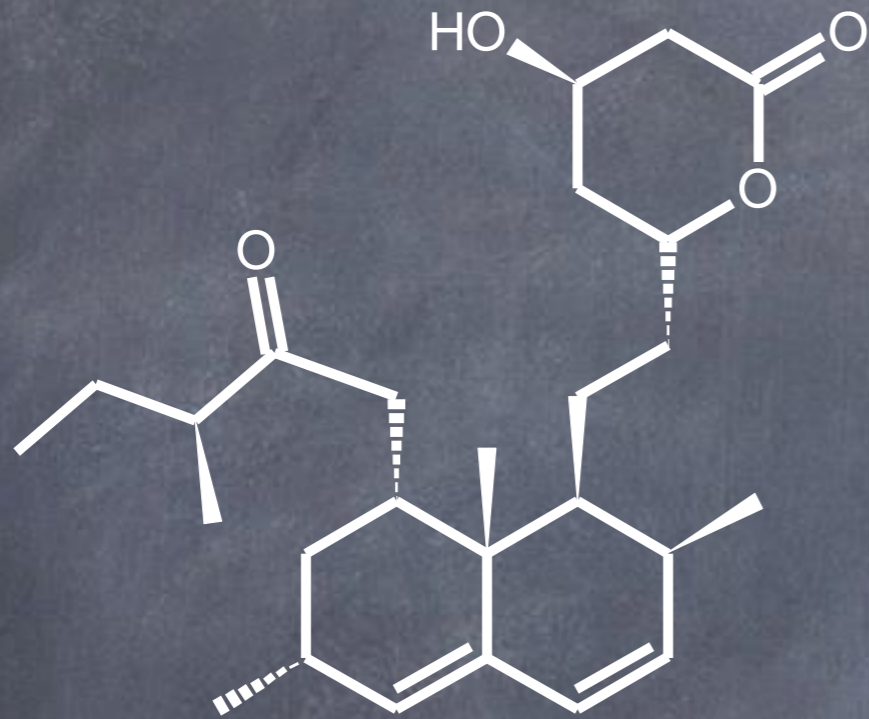
Composition of CHOLESTIN



- starch 73%
- Protein 5,8%
- Umidity 3-6%
- Unsaturated fatty acidic 1,5%
- **MONACOLINE 0,4%**
- ash 3%
- pigments
- sterols
- trace of Ca, Fe, Mg, Cu



LOVASTATINE



TAVOCOR cps 10 mg.....

Statins are active molecules that inhibit cholesterol synthesis through the hydroxy-methyl Co-A reductase, and then synthesis of mevalonic acid.....

DEFINIZIONE DI FARMACO

E' da intendersi medicinale:

a) ogni sostanza o associazione di sostanze **presentata come avente** proprietà curative o profilattiche delle malattie umane.

b) ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

a) medicinale per presentazione

b) medicinale per funzione



Farmaci, droghe e cosmetici nel Po: ogni anno 2,5 tonnellate nel fiume. Ma gli esperti rassicurano: nessun pericolo per l'acqua potabile



L'80 % di Farmaci, droghe e cosmetici nell'ambiente deriva dalle urine di pazienti trattati

Ogni giorno 60 milioni di litri di urina finiscono nei fiumi, portando con se farmaci e droghe che possono arrivare nei cibi e

L'80% dei farmaci trovati nell'ambiente vi giunge con le urine dei pazienti trattati



SOS PIPI

Ogni giorno 60 milioni di litri di urina finiscono nei fiumi, portando con sé farmaci e droghe. Che possono arrivare nei cibi e...

Il 20% dell'acqua potabile di Torino viene dal Po, ma viene dal Grande Fiume anche l'acqua di Ravenna, del Polesine, di Rovigo e di Ferrara. L'acqua che disseta Firenze viene invece dall'Arno, dal Vomano quella di Teramo, dal Calastro l'acqua di Potenza, dal Chienti quella di Macerata, dall'Oreto l'acqua di Palermo, dal Rio Manu quella di Sassari e così via. Dagli anni Ottanta infatti si potabilizzano le acque di superficie, ed ora ci si accorge che sono acque drogate.

Le prime segnalazioni risalgono agli anni Ottanta: Thomas Heberer e Hans-Jürgen Stan, chi-

mici del Politecnico di Berlino, stavano cercando le prove dell'inquinamento del mecoprop, un erbicida, in acque di lago e di fiume quando si imbararono in una molecola di acido clofibrato.

● **Anti-colesterolo**

Questo è un metabolita (cioè un prodotto intermedio delle reazioni chimiche del metabolismo) del clofibrato, un farmaco anti-colesterolo. Dopo poco, laboratori europei e nordamericani segnalavano che l'acido clofibrato era ovunque.

A partire dagli anni Novanta vi furono i primi studi siste-

Le plastiche

Aumentano le prove che il Bpa, sostanza contenuta nel policarbonato, è dannoso soprattutto per i bimbi. Ed è dappertutto.

L'ultima accusa sostiene che è responsabile di malattie cardiovascolari e diabete-2, quello degli adulti. L'imputato è il bisfenolo A (Bpa), sostanza chimica contenuta nel policarbonato di bisfenolo A, caratterizzato dalla sigla PC e usato per le sue caratteristiche particolari di trasparenza, resistenza termica e meccanica.

Se ne producono oltre 2 milioni di tonnellate l'anno, ed è usato per biberon, stoviglie, contenitori per alimenti e nella produzione di rivestimenti epossidici per materiali metallici, per lattine e grandi contenitori.

Cuore. Sono anni che su di lui si concentrano i sospetti. David Melzer, responsabile dell'US national health and nutrition examination

survey, dopo aver analizzato i dati raccolti per due anni su 1.455 americani adulti, ha scritto sulla rivista scientifica *Jama*: il rischio di malattia cardiaca e diabete-2 triplica per chi ha nelle urine le concentrazioni più elevate di Bpa. Acqua, inscatolati, bibite, frutta e verdura fresca, carni, formaggi, olio di semi: ormai tutto arriva sulle nostre tavole avvolto nella plastica. «È talmente diffusa, ovunque, che non si riesce a eliminarla dalla propria vita» dice Frederick vom Saal, biologo dell'University of Missouri, uno dei primi ricercatori a puntare il dito contro il Bpa.

Tracce. Esposto al calore, agli alimenti acidi come la salsa di pomodoro, o allo stress, il policarbonato rilascia piccoli quantitativi di Bpa

pericolose

che si comportano come interferenti endocrini, cioè come ormoni. L'esposizione al Bpa in gravidanza ha causato cancro e malattie della riproduzione negli animali di laboratorio. E oggi il 92% dei bimbi americani di 6 anni ha in corpo tracce di Bpa.

Ambiente. Inoltre, la ricerca ha dimostrato che questa sostanza dalle lavastoviglie e dall'acqua di lavatura dei piatti passa nelle acque nere e poi nell'ambiente, e poiché si degrada assai lentamente, si accumula.

Ma come si fa a riconoscerla? Sul fondo dei contenitori, dove c'è il simbolo triangolare del riciclaggio, i prodotti conte-

nenti Bpa hanno un 7 accompagnato dalla sigla PC. Se volete evitare l'esposizione a Bpa usate un altro tipo di plastica oppure il vetro.

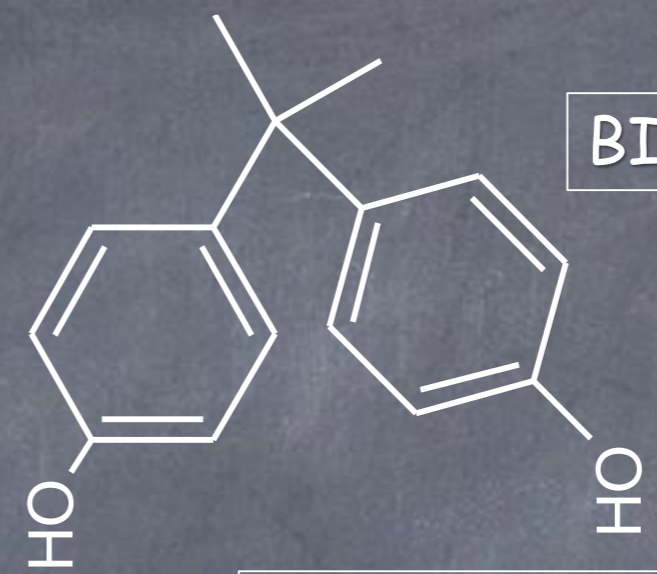
Nel 2007 l'Efsa, autorità europea per la sicurezza alimentare, ha indicato il limite di 0,05 milligrammi per kg di peso corporeo come assunzione giornaliera tollerabile, precisando che di solito questi limiti non verrebbero superati. Ma l'ente governativo canadese, per tutelare i bimbi di età inferiore a 18 mesi, consiglia di non aggiungere acqua o bevande calde nei biberon, ma di aspettare che si intiepidiscano. E di non riscaldare nel microonde i cibi in contenitori di policarbonato.

Per saperne di più

www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/bisphenol-a_e.html Il sito del governo canadese e i consigli per ridurre il rischio di contaminazione con bisfenolo A.

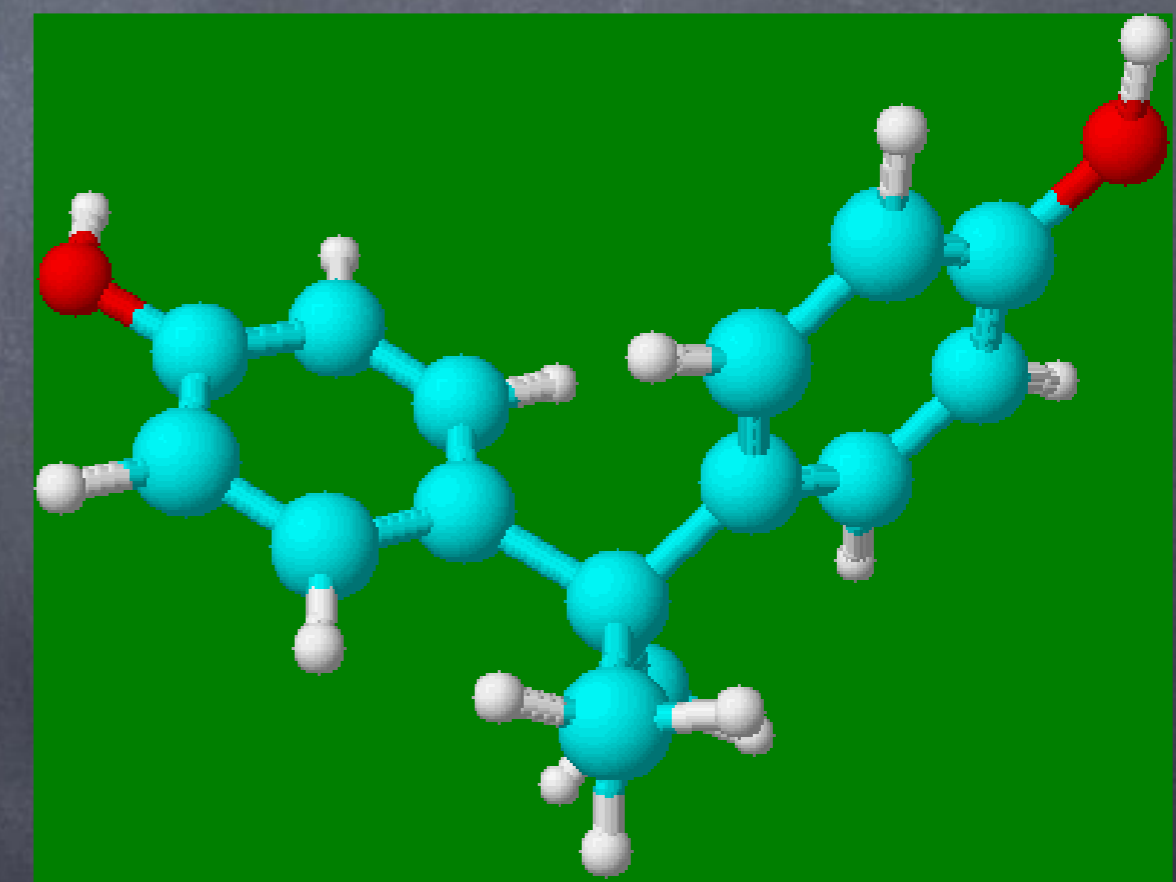


Le 3 plastiche insalubri: Bpa (biberon e lattina), ftalati (giocattolo) e Pcb (ritardanti di fiamma dei cavi).



BISFENOLO A, BPA

2,2-bis(4-OH- fenil)-propano



2.000.000 DI TON./ANNO

Già dal 2009 e

Dai depuratori stime attendibili sui consumi di droghe

Dal 2005 le stime più attendibili del consumo di droghe in una comunità vengono dall'analisi delle acque nere dei depuratori. La strategia del Mario Negri di Milano è stata adottata anche dalla Dea (Drug enforcement administration) americana. Basta cercare nelle acque dei depu-

ratori i metaboliti delle varie droghe escreti con le urine: anfetamine, cocaina, Thc (marijuana), ecstasy, morfina ed eroina. Eroina. Dalle concentrazioni misurate si risale al consumo nella popolazione con stime più attendibili. Gli ultimi dati rivelano che il consumo di marijuana

è calato del 20%; in calo anche l'eroina. Ecstasy. In crescita sono invece le anfetamine: ecstasy e metanfetamina. Milano si conferma inoltre capitale della cocaina con 40 dosi al giorno per 1.000 abitanti adulti. Si consuma 1 kg di coca al giorno, e 1,5 kg nei giorni festivi.



Depuratori alla cocaina

Sopra: acqua sporca e depurata. A sinistra: agenti antidroga della Dea Usa. Il depuratore milanese di San Rocco.

Ecstasy

Eroine

Depuratore milanese di San Rocco

DEFINIZIONI

Green chemistry

Scadenza di farmaci

Farmaci, derivati e Metaboliti

Prodotti per la cosmetica e l'igiene

REACH

Chemicals in the water environment

CHIMICA ED ECOSISTEMA

REACH

Registration

Evaluation

Authorisation and restriction of

Chemicals

Approcci in vitro ed in silico per prevedere la tossicità di sostanze chimiche che permettano di ridurre test su animali e perfezionare ed integrare test in vivo

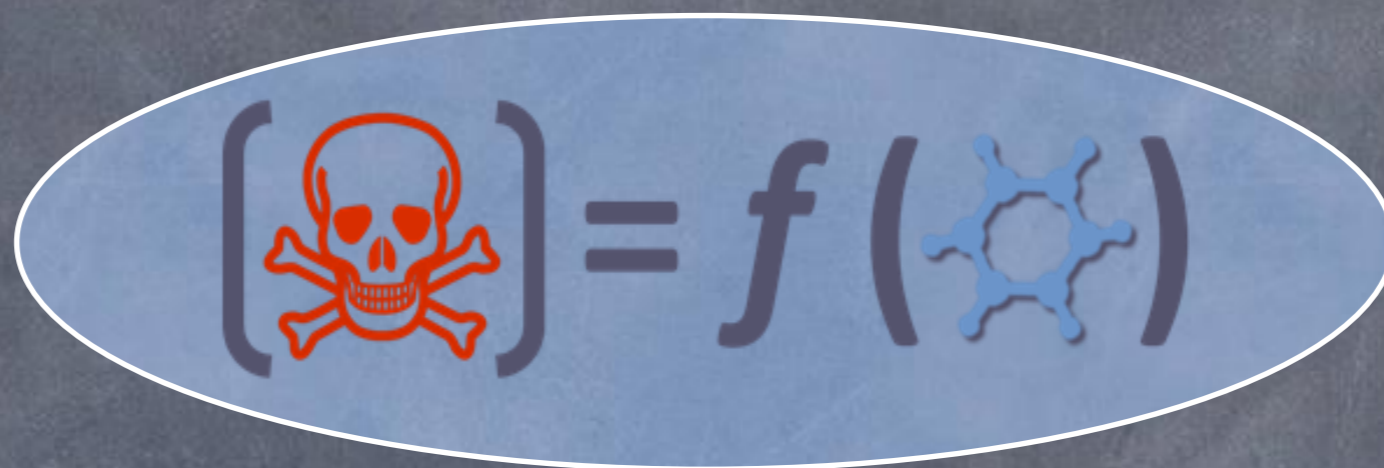
10 ton.

1 ton.

2018

CHIMICA ED ECOSISTEMA

QSAR



I modelli QSAR stabiliscono una relazione quantitativa fra le proprietà chimico-fisiche, steriche ed elettroniche e la sua attività in campo biologico.

Obiettivo della ricerca:

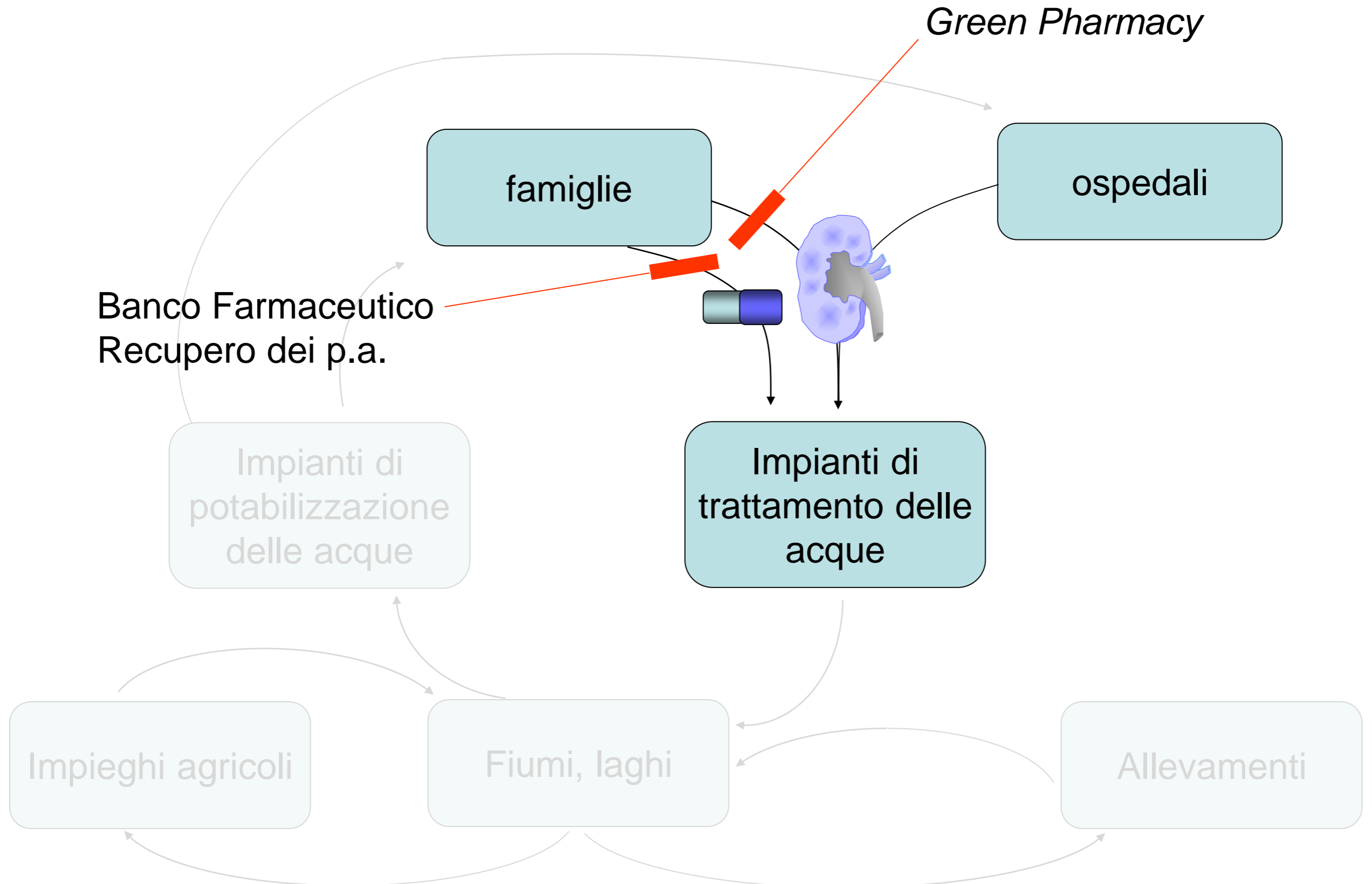
Farmaci e
metaboliti

Fitofarmaci

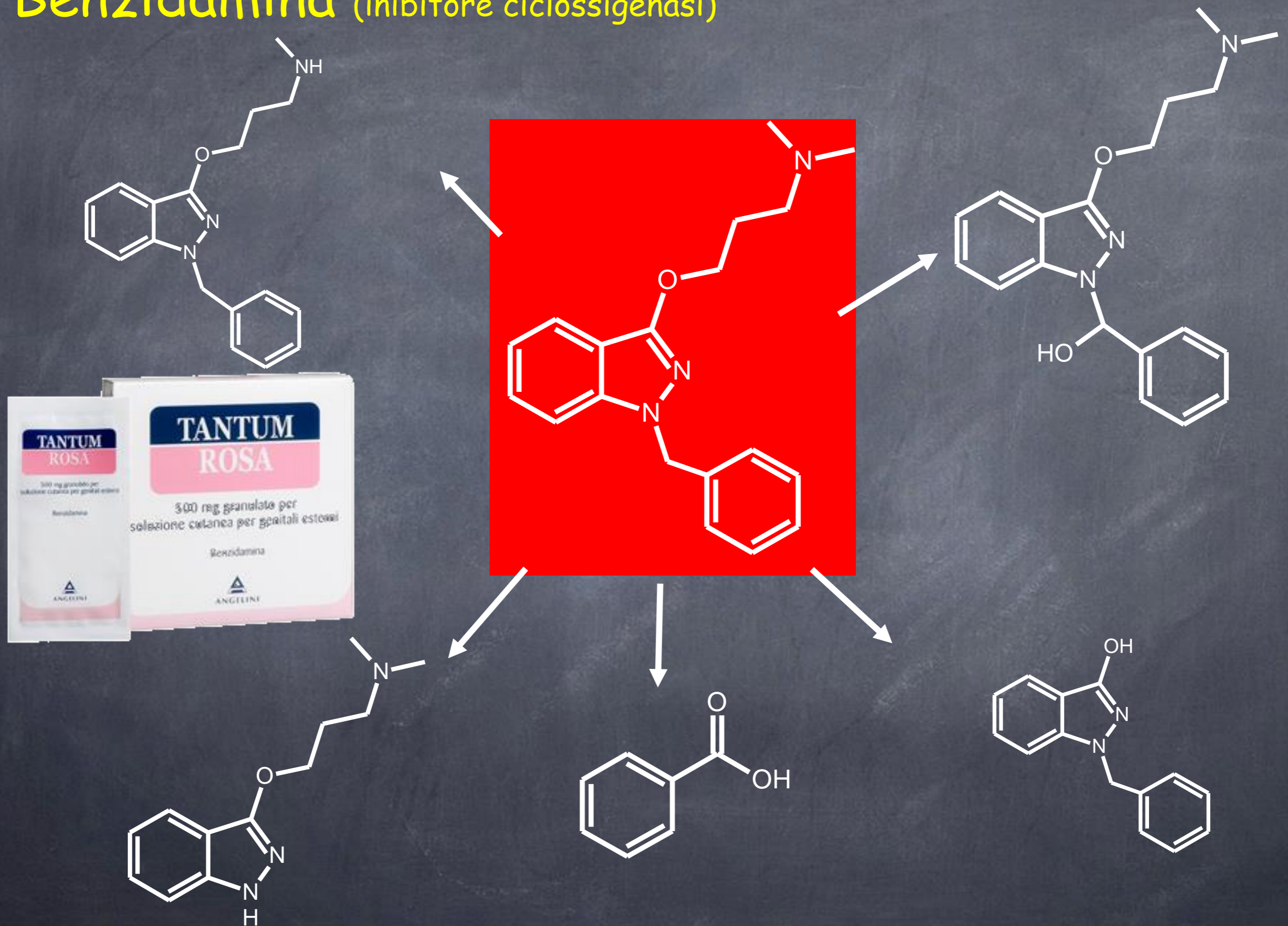
Ecotossicità

Cosmetici

FANS: inquinamento



Benzidamina (inibitore ciclossigenasi)



Lavoro sperimentale

Predizione endpoint metaboliti:

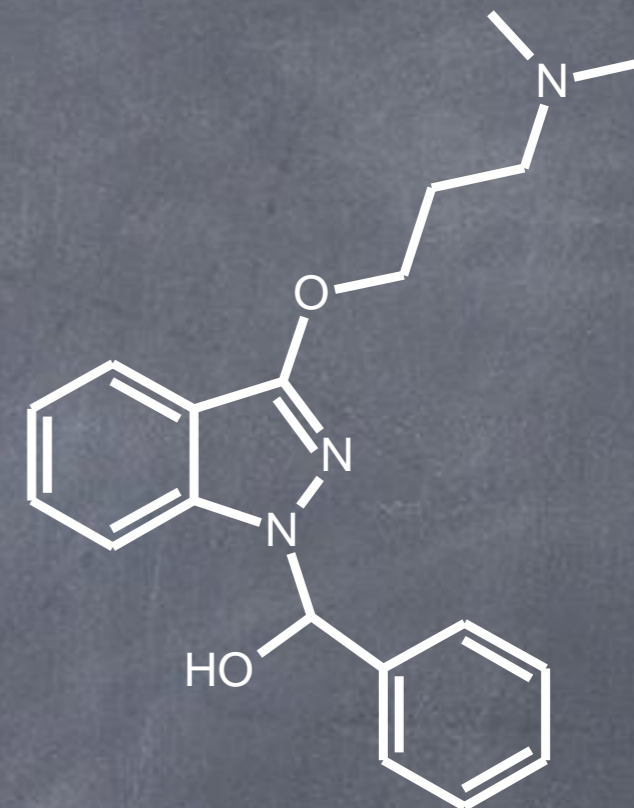
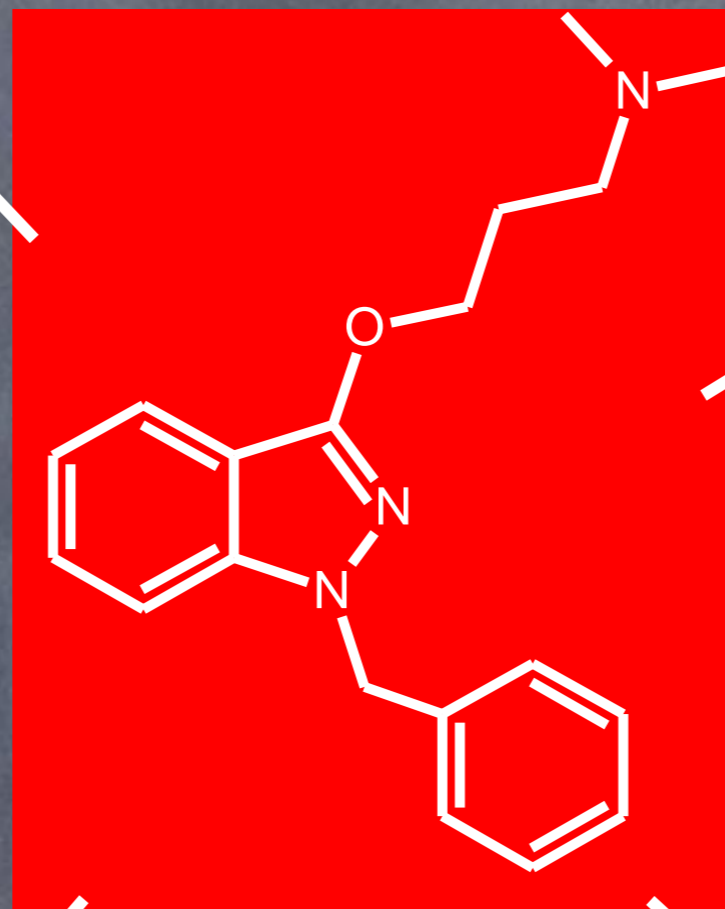
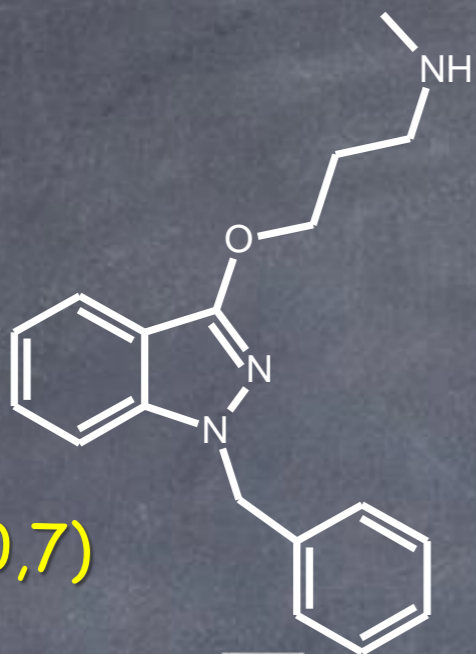
- BCF (o Bioconcentration Factor)
- Biodegradabilità
- Daphnia magna LC50 48
- Fathead minnow LC50 96
- Zebra fish

Benzidamina (inibitore ciclossigenasi)

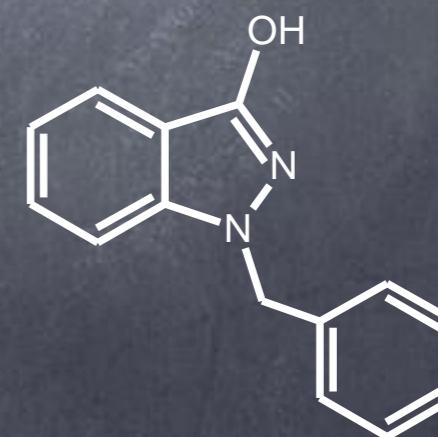
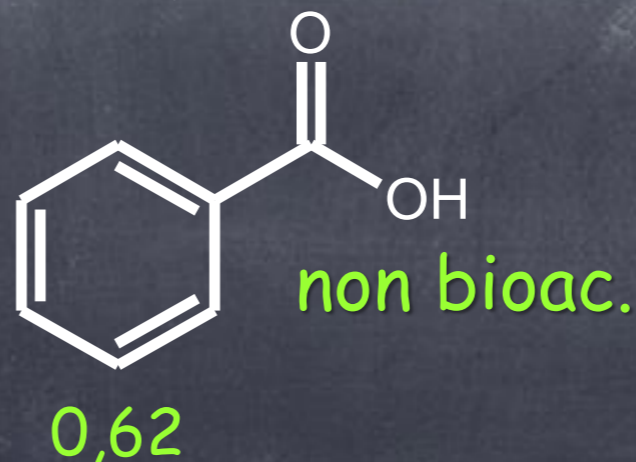
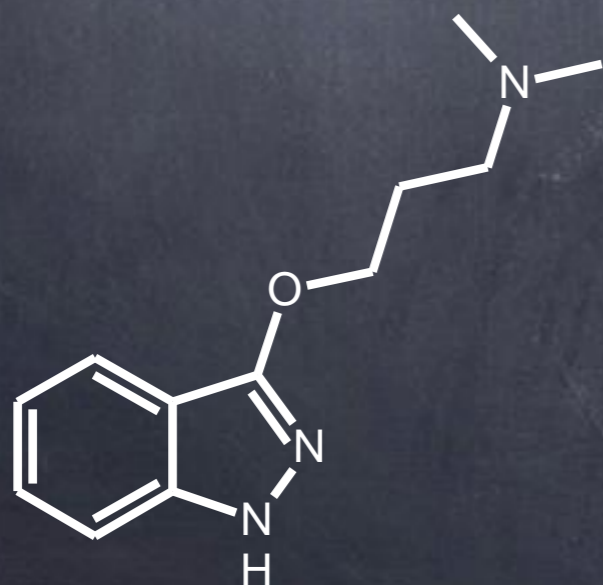
QSAR



2,3-2,5 (0,7)



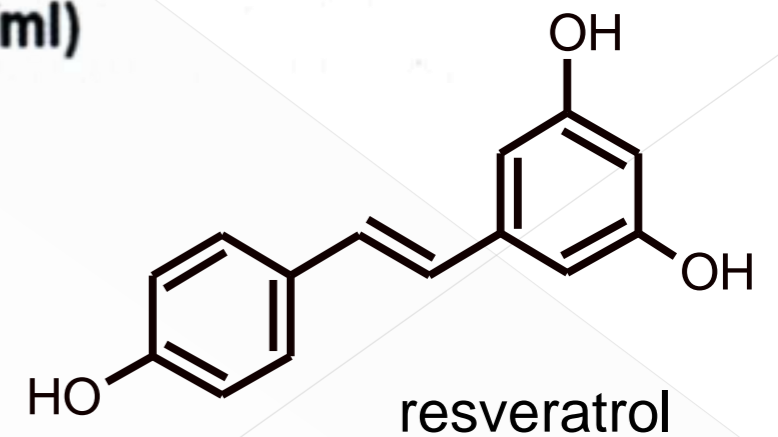
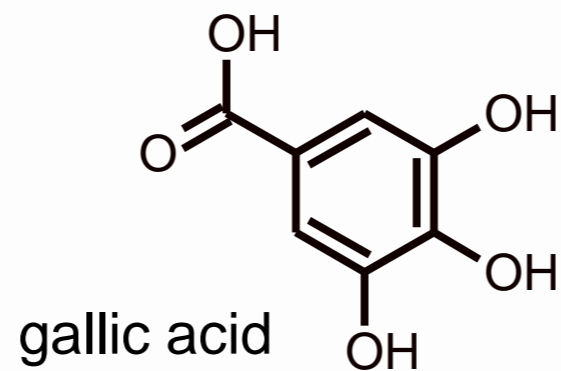
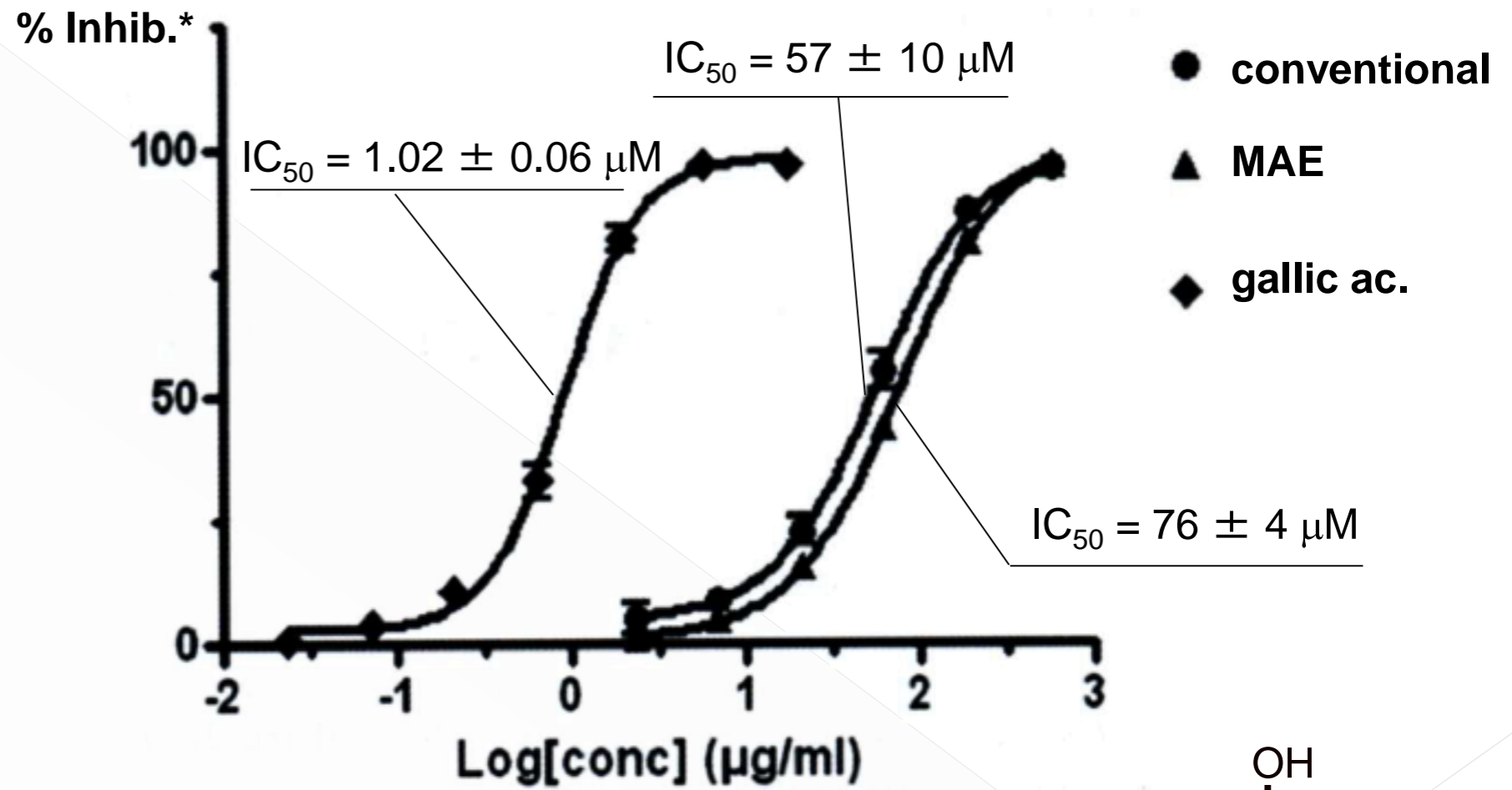
METASITE

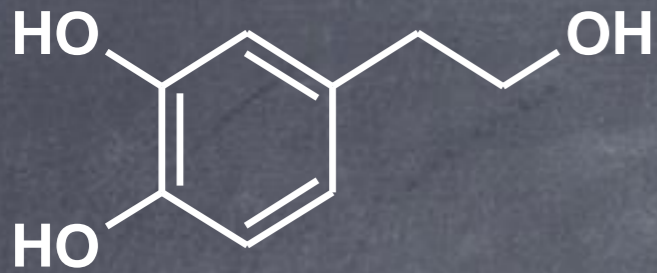


Ig BCF: 0,6 3,3 3,7



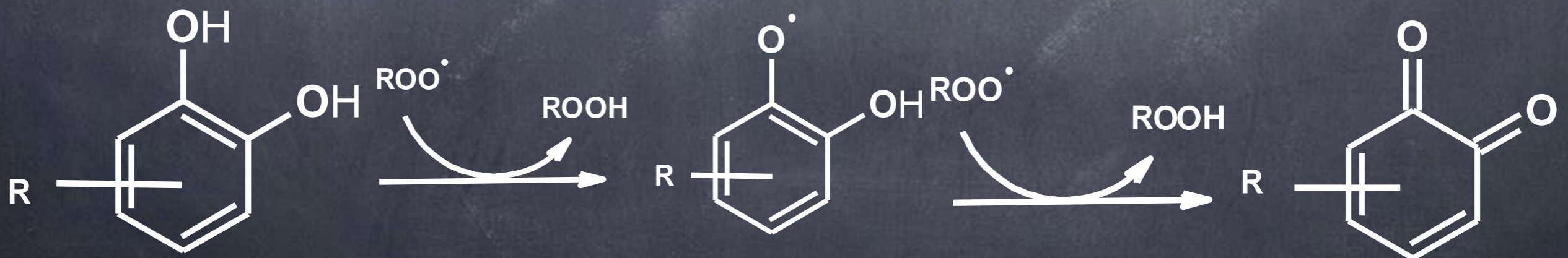
DPPH free radical scavenging activity



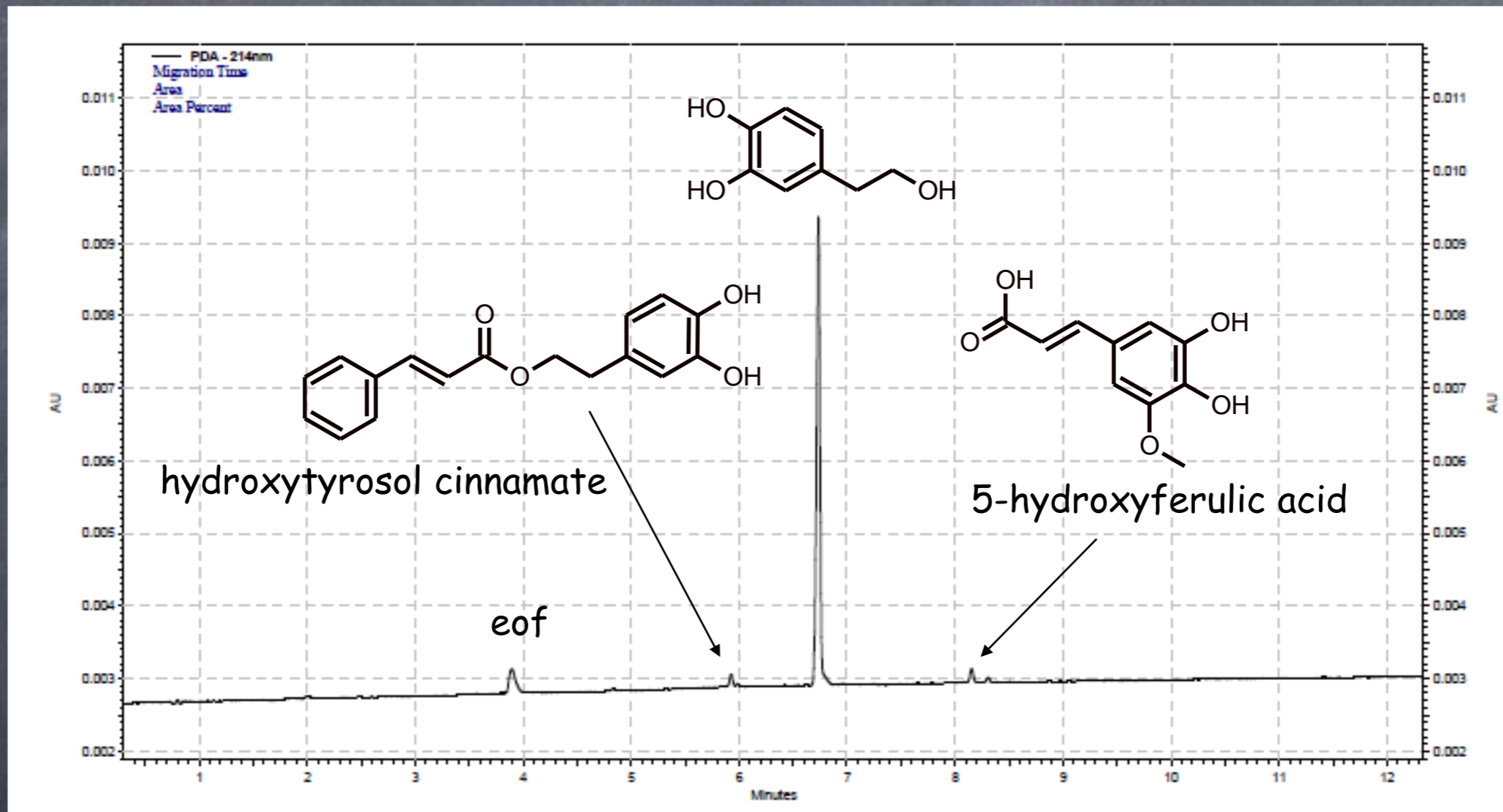


AS ANTIOXIDANT, HTS:

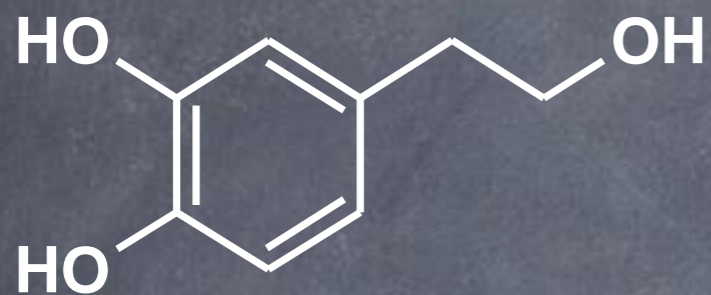
- Can prevent the oxidative demange
- Protection against LDL
- Increased levels of HDL
- Anti-inflammatory and proapoptotic activity related to concentration
- Nutrogenomic effects
- Ipothetic use in Parkinson e Alzheimer deseases



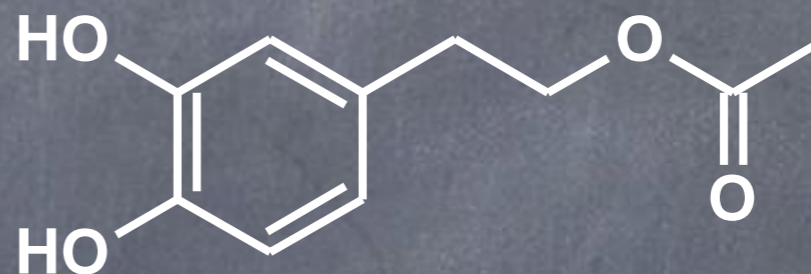
CE Analysis on Hydroxytyrosol from Lachifarma



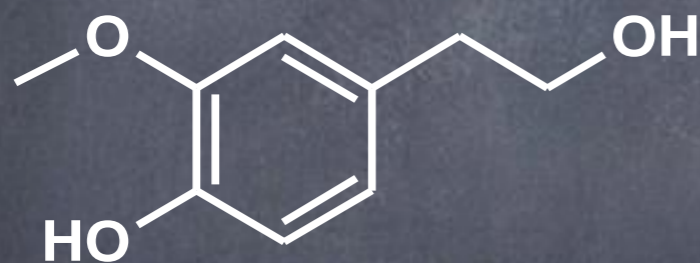
HTS metabolic pathway



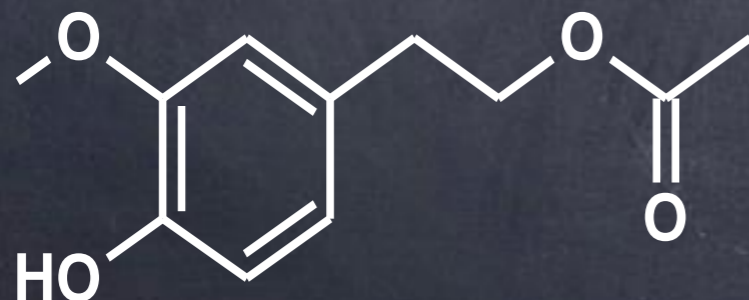
HTS



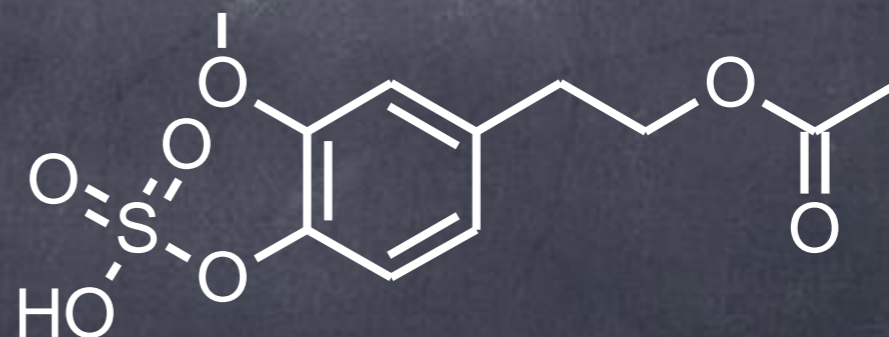
COMT



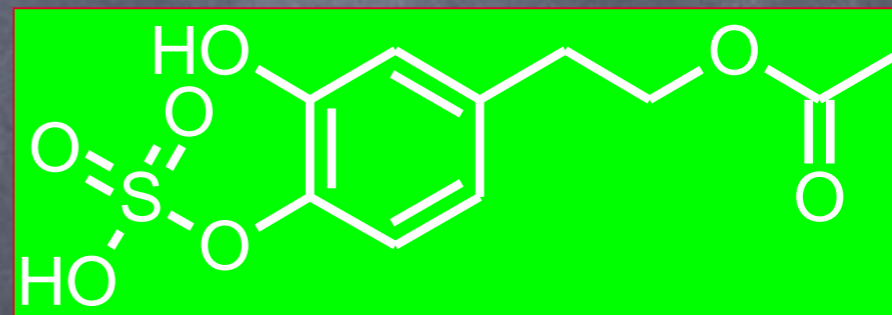
AT



SULT



SULT



Our synthesis of HTS metabolic derivatives

