

Gyógyszermolekulák biológiai degradációjának esélyei a szennyvíztisztítás során

Dr. Varga Margit¹ és dr. Záray Gyula^{1,2}

Bevezetés

Európa és az USA számos városában széles körű vizsgálatokat kezdeményeztek annak tisztázása érdekében, hogy milyen mértékű és a vizek élővilágára, valamint az emberre mennyire veszélyes azoknak a nagy hatékonyságú vegyületeknek a környezetbe kerülése, amelyeket a gyógyszeres terápiák során alkalmaznak. A gyógyszerként felhasznált vegyületek jelentős része – vagy metabolizáció nélkül, vagy részleges metabolizációt követően vízdoldható molekulákkal (glükóz, szulfonsav, aminosavak) konjugálódva – a vizelettel ürül. Az anyagcsere-végtermékkel együtt távozó gyógyszerek és metabolitjaik a szennyvizekbe kerülnek, ahol különféle változást szenvednek. Egyes konjugált metabolitokból a szennyvíztisztítási eljárások során ismét felszabadulhat az eredeti gyógyszermolekula. Ugyanakkor a jelenleg ismert szennyvíztisztítási technológiák nem alkalmasak a gyógyszermaradványok teljes mértékű eltávolítására, így azok a szennyvíztisztító telepek kifolyójából továbbjuthatnak az élővizekbe.

A szennyvíztisztító telepeken biológiai lebontás történik. A különböző mikroorganizmusok táplálékforrásként hasznosítják a rendelkezésükre álló kémiai anyagokat, és elsősorban a nagy mennyiségben jelen lévő, természetes eredetű anyagcsere-végtermékeket fogyasztják, hiszen ehhez alkalmazkodott a biokémiai rendszerük. A mesterséges, számukra életidegen csoportokat tartalmazó gyógyszermolekulák felhasználása háttérbe szorul, mivel ezek lényegesen kisebb koncentrációban vannak jelen, és sokszor lebontásukra nem áll rendelkezésre megfelelő mikrobiális biokémiai mechanizmus.

Ennek következménye, hogy a gyógyszermaradványok a talajvíz rétegeibe is bekerülhetnek, egyrészt azért, hogy a folyók mentén a parti szűrés nem képes teljesen eltávolítani őket, másrészt azért, hogy a szennyvíziszapot mezőgazdasági célokra használják, amelyből a gyógyszerhatóanyagok kioldódhatnak. Így a gyógyszermaradványok bejuthatnak az ivóvízbe is, ha az ivóvizet parti szűrésű kutakból nyerik, vagy ha az ivóvíz kinyerésre használt rétegvíz nem kellő mélységből származik.

Budapesten és környékén a szennyvíztisztító telepek jelenlegi kapacitása nem elégséges a szennyvíz teljes mennyiségének megtisztításához, továbbá Budapest az ivóvíz szükségletét jelentős mértékben a parti szűrésű kutakból nyeri. Emiatt széles körű vizsgálato-

kat indítottunk annak tisztázása érdekében, milyen mértékű a környezet terhelése a gyógyszermaradványok szempontjából, és milyen módszerekkel lehetne ezt a környezeti terhelést csökkenteni.

Az új gyógyszerhatóanyagok szintetizálása során elsődleges szempont a farmakológiai hatékonyság mellett az, hogy a molekula az emberi (állati) szervezetben minél kisebb változást szenvedjen, hogy ezáltal elkerülhetők legyenek a mellékhatások, ugyanakkor a környezetvédelmi szempontok, kellő mennyiségű adat hiányában, még nem kapnak megfelelő hangsúlyt. Vizsgálatainkkal arra is szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy a nem kellő mértékben lebomlott gyógyszerek befolyásolhatják az élővizekben az ökológiai egyensúlyt, továbbá fokozhatják a baktériumok és a vírusok rezisztenciáját a már meglévő gyógyszerekkel szemben.

Gyógyszermaradványok a felszíni vizekben: külföldi helyzetkép

Földünk számos nagy városában végeztek már felméréseket annak tisztázására, hogy milyen mértékű a gyógyszermaradványok által okozott szennyezettség [1–11]. Az **I. táblázat** ezen vizsgálatok által eddig talált gyógyszermaradványok számát mutatja be hatástani csoportok szerinti bontásban [1].

Az **I. táblázatból** jól látható, hogy a legnagyobb probléma a gyulladásgátlók és az analgetikumok hatás-

I. táblázat
Különböző vízmintákban talált gyógyszermaradványok száma hatástani csoportok szerinti bontásban

Hatástani csoport	Talált komponensek száma		
	Szennyvíz, felszíni víz	Talajvíz	Ivóvíz
analgetikumok,	26	15	8
gyulladásgátlók			
antibiotikumok	31	3 (+5)	–
antiepileptikumok	2	2	2
fibrátok	7	3	3
béta-receptor-blokkolók	7	1	–
rtg.-kontrasztanyagok	8	6	3
citosztatikumok	2	(1)	(1)
egyebek	21	4	–
Összesen	106	40	17

Jelmagyarázat: – nem detektálható () csak nyomokban volt kimutatható

tani csoportjánál várható, mivel ezek a legnagyobb mennyiségben, legszélesebb körben alkalmazott készítmények és egyúttal ezeknél van a legnagyobb esély arra, hogy a szennyvizekből az élővizetekbe és az ivóvízbe kerüljenek, mivel vízzoldható vegyületek és rozszul kötődnek a talajrészecskékhez a szűrés során.

2001 és 2004 között egy komplex, tudományos igényű vizsgálatsorozatot végeztek több európai ország részvételével [2]. A program célkitűzései az alábbiak voltak:

1. Módszer-standardizálás.
2. A standardizált módszer adaptálása szennyvízre és vizeletre.
3. Analitikai mérések természetes mintákban (szennyvízbefolyó, -kifolyó, talajvíz, felszíni vizek, ivóvíz).
4. A kezelt szennyvíz visszavezetésének hatása a mezőgazdasági területekre.
5. Sebességi állandók meghatározása a természetes körülményeket szimuláló biológiai reaktorban a kiválasztott szerekre.
6. Szennyvíztisztítási módszerek hatékonyságának vizsgálata:
 - mikrobiológiai,
 - szorpciós,
 - kémiai (ózon, ClO_2 , Cl_2),
 - fizikai-kémiai (ultraszűrés, nanoszűrés, fordított ozmózis).
7. A kémiai reakciók termékeinek azonosítása és a termékek élettani hatásának vizsgálata.

A vizsgálatsorozat eredményeiből az **1. ábrán** mutatunk be egy részletet. A gyógyszerek biológiai lebonthatóságát biológiai reaktorban vizsgálták aktivált iszapkezelést alkalmazva. Majd reaktorból meghatározott időben mintákat véve GC-MS-MS, illetve LC-MS-MS módszerekkel meghatározták a kiindulási gyógyszermolekula mennyiségét. A kapott biológiai lebontási állandók abszolút értékben nem használhatók fel, mivel az adatok nagysága függ a reaktort jellemző paraméterektől, de egymáshoz viszonyított értékük jellemző mennyiséget szolgáltatott. Ha a biológiai lebontási állandó (k) 0,1 körüli érték, akkor a molekula a környezetben perzisztens, vagyis biológiailag nem lebontható. Ugyanakkor, ha

$k = 1$ körüli érték, akkor a biológiai lebontás lassú, és a gyógyszermolekula kikerülését a környezetbe nagymértékben befolyásolja a szennyvíztisztítási módszer hatékonysága.

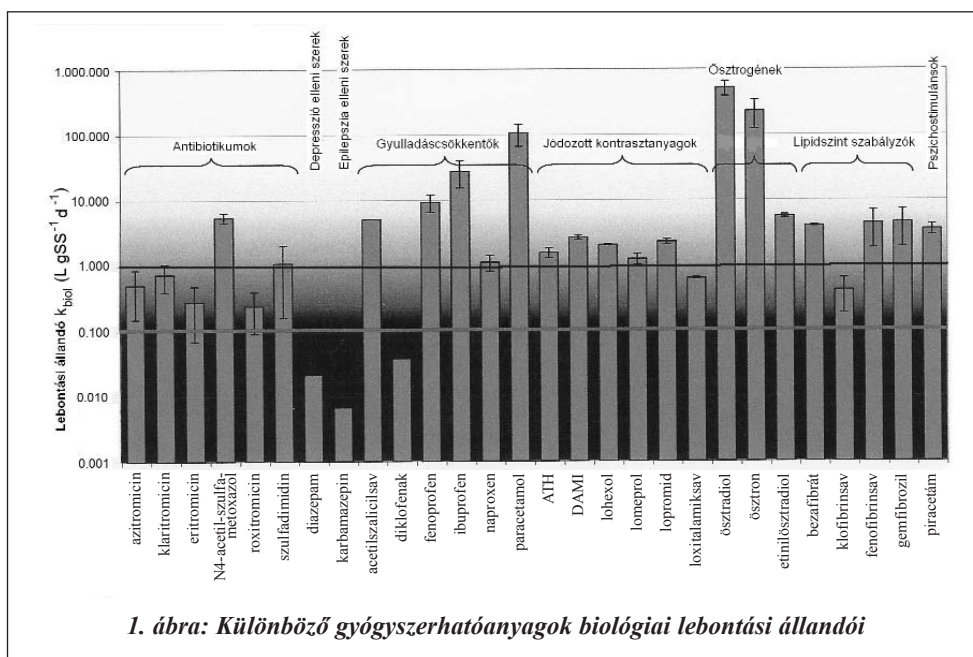
A kémiai szerkezet és a biológiai lebonthatóság közötti kapcsolat

A gyógyszermolekulák perzisztenciájához számos tényező járul hozzá. A perzisztencia biokémiai okait az alábbiakban foglalhatjuk össze [12]:

1. A lebontást végző mikroorganizmusok enzimsziszteme a természetes úton kialakult kémiai vegyületekhez adaptálódott.
2. Gyógyszerként ún. xenobiotikus vegyületeket alkalmaznak (minél nagyobb a szerkezetbeli különbség a gyógyszer és a biogén anyagok között, ill. minél különlegesebb a gyógyszeren található szubsztituens, annál kisebb a biodegradáció valószínűsége).
3. Az általánosan elterjedt biogén anyagokon való legcsekélyebb módosítás is jelentősen csökkenti a biodegradációt.

Mindezekon túlmenően a biológiai lebonthatóságot mikrobiológiai tényezők is akadályozhatják:

1. A lebontást végző mikroorganizmus kis számban van jelen a populációban és elszaporodásához időre van szükség.
2. A populációban nincs jelen olyan mikroorganizmus, amely a vegyület lebontását el tudná végezni, és a mikroorganizmusok genetikai állománya nem tartalmazza a lebontáshoz szükséges enzimet, ekkor a mikroorganizmusok adaptációja csak mutáció által lehetséges.
3. A mikroorganizmusok a molekulát csak részlegesen képesek lebontani, ekkor a xenofor csoportot



1. ábra: Különböző gyógyszerhatóanyagok biológiai lebontási állandói

változatlan formában tartalmazó metabolit kerül a környezetbe.

Tovább bonyolítja a biológiai lebonthatóság megítélését, hogy a biológiai környezetben csakúgy, mint a szennyvíztisztító telepeken, a lebontást végző mikroorganizmusok ún. biofilmet képeznek. A biofilmek olyan baktériumpopulációk, amelyek az általuk termelt extracelluláris polimer mátrixszal (poliszacharidok, lipidek, fehérjék, nukleinsavak) kapcsolódnak egymáshoz és valamely felülethez [13, 14]. A vizsgálatok eredményei szerint a biofilm tulajdonságai jelentősen különbözhetnek a benne élő baktérium-populációk tulajdonságaitól, ha azokat egymástól izoláltan, elkülönülten kezeljük. Mind a természetes, mind a szintetikus vegyületek lebontása ezeknek a biofilmeknek a felületén történik. A biofilm másodlagos kötőerőkkel megköti a vizekben rendelkezésre álló szerves és szervetlen anyagokat, majd a mikroorganizmusok enzimeket bocsátanak ki és az emésztést extracelluláris szinten végzik el. Ez jelentős védelmet nyújt a mikrobák számára, mert így a szervezetükbe csak a már lebontott és tápanyagként számításba jövő vegyületek kerülnek, továbbá a különböző populációk enzimjeikkel kiegészíthetik egymást. A biofilmek kialakulása és működése rendkívül hasznos a biológiai szennyvíztisztítás során is (nehézfémek megkötése, szerves szennyező anyagok lebontása), de ugyanakkor lehetővé teszi kórokozó baktériumtörzsek túlélését és alkalmazkodását a megváltozott környezeti feltételekhez. A biofilmben élő populációk esetén megfigyelték, hogy rendkívül gyors az adaptáció és ez antibiotikumok (és egyéb mutagén anyagok) jelenlétében elősegítheti a kórokozó baktériumok rezisztenciájának gyors kialakulását is.

Gyógyszerként általában biogén vegyületeket utánzó xenofor csoportokkal ellátott molekulákat alkalmaznak. Az új gyógyszerek előállításánál megfogalmazott célok és feltételek között – megfelelő mennyiségű irodalmi adat hiányában – még nem kaptak kellő hangsúlyt a környezetvédelmi szempontok.

A kémiai szerkezet és a biológiai degradáció szoros kapcsolatban állnak egymással. Az utóbbi időben egyre inkább gyarapszanak azok a vizsgálati eredmények, amelyek lehetővé teszik annak előrejelzését, hogy egy adott gyógyszer lebonthatósága a környezetben milyen mértékben fog végbemenni. A gyógyszerek lebontásának előrejelzésénél összegezve az alábbi legfontosabb szempontokat emelnénk ki:

Az alábbi csoportok beépítése biogén molekulákba ún. xenobiotikus vegyületeket eredményez, amelyek biológiai lebontása lassú. Xenofor csoportok: -Cl, -NO₂, -SO₃H, -Br, -CN, -CF₃, -F, -OCH₃.

Két vagy több xenofor csoport beépítése növeli a perzisztenciát.

A xenofor csoport pozíciója a molekulában fontos szerepet játszik. Aromás gyűrűre metahelyzetben, ali-

fás láncre α, β helyzetben bevitt xenofor szubsztituens lassítja a degradációt.

Az aromás gyűrűrendszerek xenobiotikusak. Minél több tagú és minél több ponton kapcsolódik a gyűrűrendszer, annál lassúbb a lebontás.

A kvaterner C-atomot tartalmazó molekula xenobiotikus.

A **II. táblázatban** (és a kapcsolódó **2. ábrán**) néhány általánosan használt gyógyszermolekulát emelünk ki, amely biológiai szerkezete miatt a xenobiotikus kategóriába sorolható.

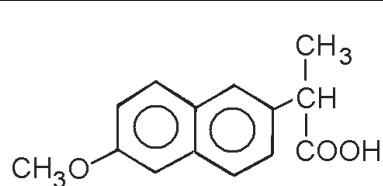
A biológiai lebonthatóság akadályait természetesen a mikroorganizmusok biokémiai rendszerében kell keresnünk. Megfelelő mennyiségű adat híján azonban igen nehéz precízen megmondani, mi okozza ezeknek a vegyületeknek a perzisztenciáját, mivel a kérdés igen összetett. A kvaterner szénatomokat tartalmazó vegyületek esetében megkíséreltünk egy plauzibilis mechanizmust felállítani, amelynek bizonyítása természetesen további megfontolásokat és kísérleteket kíván. A **3. ábra** az alifás szénláncot tartalmazó molekulák általános lebontási sémáját mutatja be. Ennek lépései a következők:

1. oxidáció a láncevégi szénatomon, amely karboxilcsoportot eredményez,
2. kettős kötés kialakulása,
3. víz addíció,
4. az OH csoport oxidációja,
5. lánchasadás.

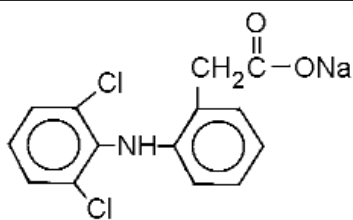
Az enzimrendszer működésére vonatkozó feltételezett mechanizmus a **4. ábrán** látható. A karboxilcsoport két oxigénatomja a lánccsökkentésre szolgál. A de-

II. táblázat
Néhány xenobiotikus gyógyszermolekula szerkezete

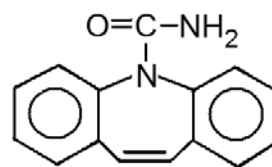
Hatástani csoport	Hatóanyagnév, kémiai szerkezet	Perzisztencia oka
Gyulladásgátlók	naproxen diklofenak	gyűrűrendszer, metoxycsoport két -Cl szubsztituens metahelyzetben
Antibiotikumok	tetraciklinek szufadimidin klaritromicin	gyűrűrendszer szulfonamidcsoport, két metilcsoport metahelyzetben természetes eredetű, de anyagszere végtermék
Antiepileptikumok	karbamazepin primidon	héttagú gyűrű, gyűrűrendszer kvaterner C-atom
Gombaölő szer	ciprofloxacín	-F, ciklopropil-csoport
Fibrátok	gemfibrozil	kvaterner C-atom
Vírusellenes szerek	ribavirin aciclovir	hibás genetikai anyag fragmensek



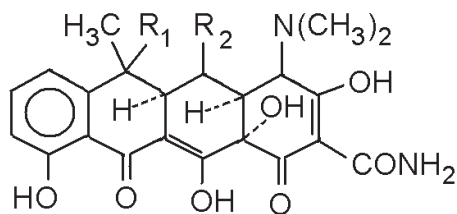
naproxen



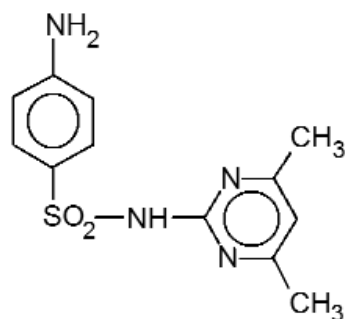
diklofenak



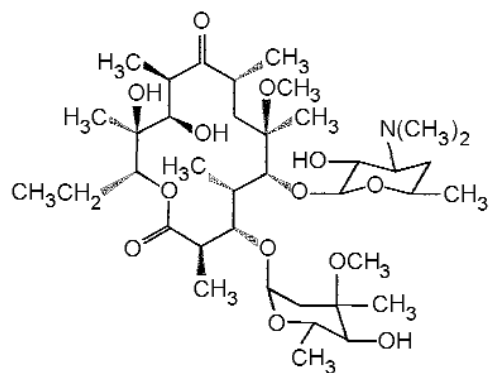
karbamazepin



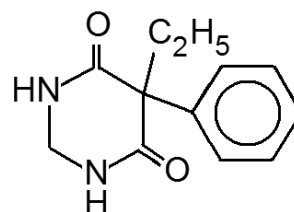
tetraciklinek



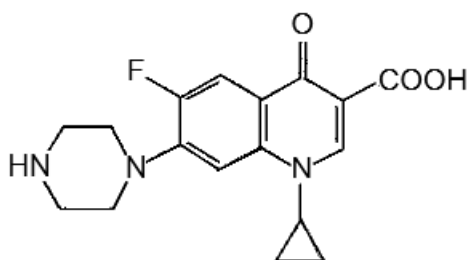
szulfadimidin



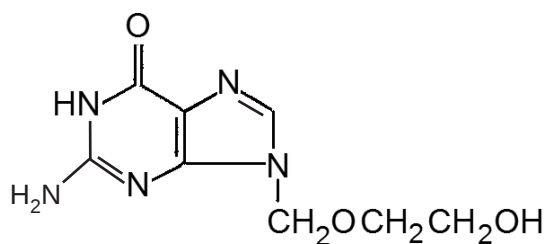
klaritromicin



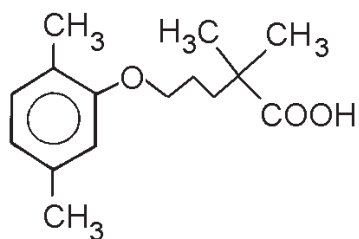
primidon



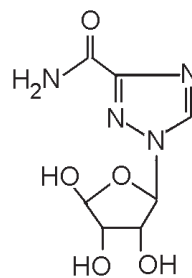
ciprofloxacin



aciklovir

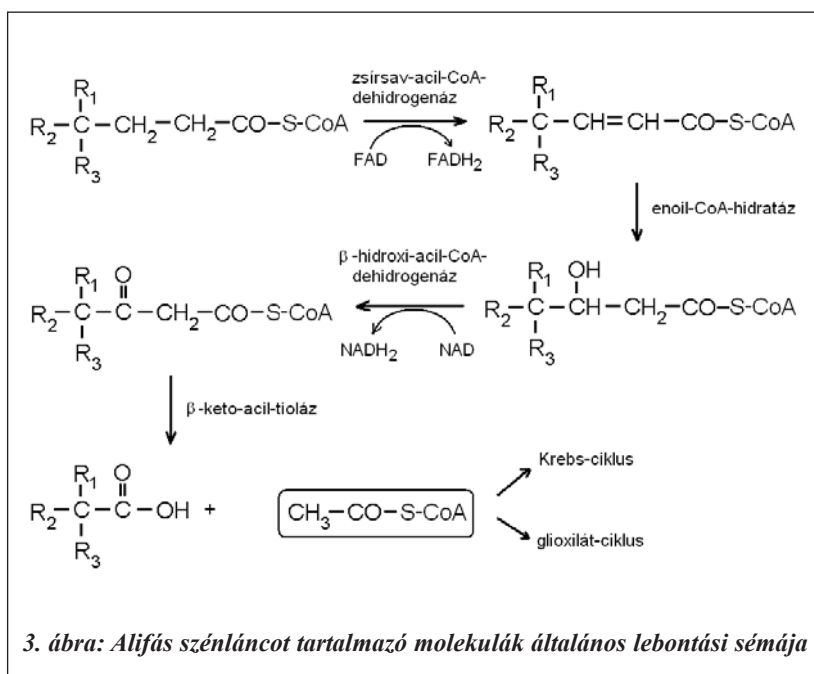


gemfibrozil



ribavirin

2. ábra: A II. táblázatban szereplő xenobiotikus gyógyszermolekulák szerkezete



hidrogénezési lépés H-akceptor koenzim jelenlétét feltételezi, amelyet egy másik enzimszisztéma oxidál. Az ezt követő lépésben egy víz addíció történik egy H_2O donor kofaktor közreműködésével, majd a dehidrogénezés és a víz addíciós lépések ismétlődnek. Ez a folyamat addig tart, amíg el nem jutottunk a kvaterner szénatom előtti karboxilcsoportig. Itt a folyamat megáll, mert ezzel a működési mechanizmussal a kvaterner szénatom szomszédságából nem lehet hidrogént elvonni. A további lebontás gátlásában szterikus szempontok is szerepet játszanak, mivel a kvaterner szénatom nem fér be az enzim aktív helyére, és így a molekula karboxil csoportjának rögzítése nem következhet be.

Gyógyszerfelhasználás Magyarországon

Kutatásaink első lépéseként felmértük a magyarországi gyógyszerfelhasználást, különös tekintettel azokra a hatástani csoportokra, valamint azokra a hatóanyagokra, amelyeknél már a külföldi tapasztalatok alapján indokoltnak látszik a további vizsgálat. Ennek a felmérésnek az eredményeiből emelünk ki néhány figyelemre méltó adatot. A **III. táblázat** a magyarországi gyógyszerforgalmazási adatokból számított gyógyszerhatóanyag-mennyiségeket tartalmazza Budapestre és környékére úgy, hogy figyelembe vettük a lakosság létszámát. A szennyvízbefolyóban várható értéket az éves szennyvíz mennyiségét tekintve véve kaptunk meg (naponta átlagosan: 670 ezer m^3 képződik esővízzel együtt Budapesten).

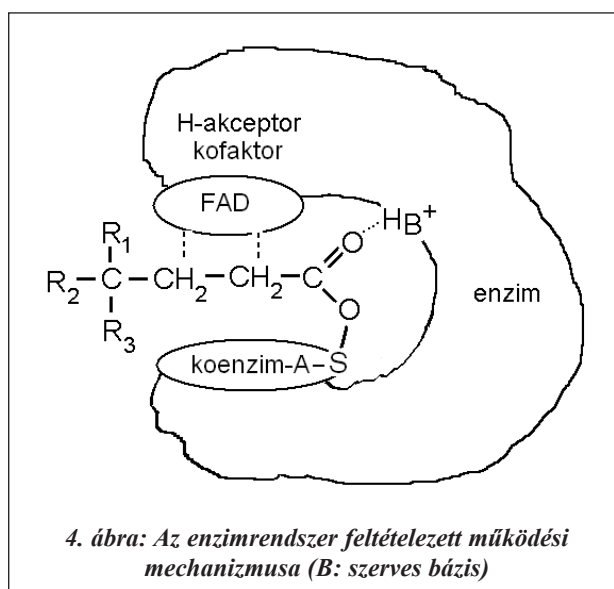
A **IV. táblázat** néhány számított magyarországi adatot tartalmaz nemzetközi összehasonlításban. Európában gyógyszermaradványok tekintetében leg-

szennyezettebbnek Németország tekinthető és a legkevésbé szennyezett Finnország. A szennyvízbefolyóra becsült adatok alapján Magyarország sajnos inkább a legszennyezettebbnek tartott Németországgal vehető össze.

Számításaink a forgalmazott gyógyszer mennyiségekből indultak ki, ezt azonban természetesen nem használják fel teljes egészében, de ha ennek jó része a lefolyóba vagy a háztartási hulladékba kerül, akkor változatlanul a környezetet terheli. Szeretnénk hangsúlyozni továbbá, hogy a biológiai degradáció nem szükségképpen eredményez biológiailag hatástalan vegyületeket. A mikroorganizmusok gyakran csak egy bizonyos lépésig képesek a számukra új vegyület lebontására, így ennél a

lépésnél a degradáció megakad, a részlegesen lebomlott molekula a környezetbe kiválasztásra kerül és ott feldúsulhat.

Hazánkban biofilmekre vonatkozó vizsgálatok eddig a Tiszán és a Velencei-tóban történtek [15, 16]. A kísérletek egyrészt a biofilmek kifejlődésének nyomon követését, másrészt a nehézfém-dúsítás tanulmányozását célozták. A biofilm kialakulását különböző hordozó felületeken vizsgálták és megállapították, hogy a biofilm képződését és a különböző toxikus nehézfémek megkötését a hordozó fiziko-kémiai tulajdonságai jelentősen befolyásolják. Ezeknek a kísérleteknek további kiterjesztését tervezzük szerves anyagok, köztük gyógyszermaradványok megkötésének és elbontásának tanulmányozására.



Gyógyszerfelhasználás Budapesten és környékén 2004-ben

III. táblázat

Hatástani csoport	Hatóanyagnév	Forgalmazott mennyiség kg/év	Várható koncentráció a szennyvíz-befolyóban (ng/L)	MT, %	BD
Analgetikumok és gyulladásgátlók	metamizol nátrium	20.600	82.400	~50	gyors
	naproxen	2300	9000	nincs	lassú
	ibuprofen	2100	8400	nincs	közepes
	diklofenak	1600	6400	nincs	lassú
	kondroitinszulfát	2000	8000	–	–
Antibiotikumok és kemoterápiás szerek	szulfonamidok	1200	4800	~20	lassú
	cefalosporinok	1300	5200	nincs	–
	penicillinek	6400	2600	~50	gyors
Antiepileptikum	karbamazepin	2600	10.400	nincs	lassú
Természetes, ill. mesterséges nemi hormonok	ösztadiol	10*	40*	nincs	gyors
	progeszteron-származékok	9,4	38	van	közepes
	etinilösztadiol	0,9	–4	nincs	közepes

*Jelmagyarázat: MT: szervezetbeli metabolizáció, BD: biológiai degradáció, – nem ismert, *természetes eredetű női nemi hormon, a női lakosság létszámából becsült érték)*

A Budapestre becsült értékek összehasonlítása a Németországban és Finnországban mért adatokkal

IV. táblázat

Hatástani csoport	gyógyszernév	Németország	Finnország	Magyarország*
gyulladáscsökkentők	diklofenak	3500 (28 000)	350 (480)	6400
	ibuprofen	5000 (14 000)	13.000 (19 600)	8400
lipidszint-csökkentő	bezafibrat	4900 (7500)	420 (970)	224
antiepileptikum	karbamazepin	2200 (3000)	750 (2000)	10.400
antibiotikum	roxitromicin	830 (1000)	20 (35)	320

**Az adatok minden esetben a szennyvíz befolyóra vonatkoznak és ng/L koncentrációban értendők, zárójelben a legnagyobb mért értékek láthatók.*

Környezeti hatások

Mindezeket figyelembe véve tekintsük át, melyek azok a környezeti hatások, amelyekkel számolni kell, ha a gyógyszermaradványok számottevő mennyiségben az élővizekbe kerülnek:

1. A női nemi hormonok befolyásolhatják a vízben ikrákat rakó élőlények (halak, békák) szaporodását, kevesebb hím születik, vagy nem éri el az ivarérettséget. Mindez befolyásolja az ökológiai egyensúlyt.

2. Az antibiotikum-maradványok tartósan kis koncentrációban, hozzászokást (rezisztenciát) alakítanak ki a mikroorganizmusokban, amely információ a kórokozó baktériumoknak is átadódhat, így olyan új baktériumtörzsek alakulhatnak ki, amelyekre az eddig alkalmazott antibiotikumok hatástalanok.

3. Bizonyos gyógyszermaradványok (karbamazepin, klofibrinsav, egyes metabolitok) a talajrézecsckékhez kötődve évtizedek múlva is változatlanul maradnak és fokozatosan dúsulnak fel a környezetben, előrébe nem látható hatásokat eredményezve.

4. A gyógyszermaradványok bekerülhetnek az ivóvízbe és tartós, folyamatos, kis mennyiségben történő fogyasztásuk az emberi szervezetre ismeretlen hatásokat eredményezhet.

A fentieket figyelembe véve szeretnénk felhívni a figyelmet azokra a lehetőségekre, amelyek a megoldáshoz vezetnek.

1. A fel nem használt gyógyszerek begyűjtése. (2005. december 1-jétől a gyógyszertárak a fel nem használt gyógyszereket kötelesek visszavenni.)

2. Környezetvédelmi szempontokat figyelembe vevő hatósági előírások a forgalmazott és forgalmazandó gyógyszerekre:

- kötelező vizsgálatok előírása és a gyógyszerek csoportosítása (a xenobiotikus hatás, a várható forgalmazási adatok, biodegradációs elővizsgálatok stb. alapján),
- a felhasználás korlátozása (indokolt esetben forgalomból való kivonás),

3. A szennyvíztisztító telepek be- és kifolyó vizének, az élővizeknek és az ivóvizeknek a folyamatos

ellenőrzése (mintavétel és analitikai mérések) azokon a helyeken, ahol ezt a környezeti terhelés indokoltá teszi.

4. Az ivóvízszabványok olyan értelmű módosítása, amely limitálja a gyógyszermaradványok mennyiségét is.

5. További szennyvíztisztító telepek létesítése, illetve azok kapacitásának növelése.

6. Módszerek kidolgozása a szennyvíztisztítás hatékonyságának növelésére.

A fentiekben ismertetett adatok ellenére jelenleg Magyarországon, sőt még Budapesten sem kell attól tartani, hogy az élővizek vagy az ivóvíz gyógyszer-maradvány-szennyezettsége olyan mértékű lenne, ami pl. az ivóvíz-felhasználás korlátozásához vezetne. Jelenlegi helyzetünk feltárásával nem vagyunk számottevő késésben a környező országokhoz viszonyítva, sőt ami az élővizeket illeti, folyóink viszonylag nagy vízhozama miatt, várhatóan jobb helyzetre számíthatunk, mint pl. Németország egyes részein. Ennek ellenére mindent meg kell tennünk annak érdekében, hogy ivóvízünkünket megóvjuk a legújabbban felfedezett szennyezőanyagoktól (a gyógyszer-maradványoktól), hogy a továbbiakban se jelentsen a vízszennyezés semmilyen veszélyforrást sem a vizek élővilágára, sem az emberre.

Köszönetnyilvánítás

Megköszönjük dr. Hankó Balázsnak, a SOTE Egyetemi Gyógyszertár vezető gyógyszerészének a gyógyszerforgalmazási adatokat és a Fővárosi Csatornázási Művek Rt.-nek, a Környezettudományi Kooperációs Kutató Központ által összefogott konzorcium tagjának a szakmai és anyagi támogatást.

IRODALOM

1. *Workshosp: Priority, hazardous substances and emerging contaminants, Roma, 2004* (Abstract of lectures: T. Heberer). – 2. *Ternes, T.*: Poseidon projekt. <http://www.eu-poseidon.com> (2004). – 3. *Heberer, T.*: *Toxicology Letters*, 131, 5–17 (2002). – 4. *Huang, C. H., Sedlak, D. L.*: *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20, 133–139 (2001). – 5. *O. A. Jones et al.*: *Trends in Biotechnology* 23, 163–167 (2005). – 6. *Andreozzi, R., Caprio, V. et al.*: *Environ. Sci. Technol.*, 38, 6832–6838 (2004). – 7. *Jürgens, M. D., Holthaus, K. I. E. et al.*: *Environmental Tox. And Chem.*, 21, 480–488 (2002). – 8. *Soulet B., Tauxe A., Tarradellas, J.*: *Intern. J. Environ. Anal. Chem.*, 82, 659–667 (2002). – 9. *Drewes, J. E., Heberer, T., Reddersen, K.*: *Water*

Science and Technology, 46, 73–80 (2002). – 10. *Drewes, J. E., Heberer, T., Reddersen, K.*: *Water Science and Technology*, 46, 81–88 (2002). – 11. *Heberer, T., Reddersen, K., Mechlinski, A.*: *Water Science and Technology*, 46, 81–88 (2002). – 12. *M. Alexander*: *Biodegradation and Bioremediation*, Acad. Press, 1994. – 13. *Decho, A. W.*: *Continental Shelf Research*, 20, 1257–1273 (2000). – 14. *Flemming, H. C., Wingender, J.*: *Water Science Technology*, 43, 1–16 (2001). – 15. *Kröpfel, K., Záray Gy., Ács É.*: *Spectrochimica Acta B* 58, 2177–2181 (2003). – 16. *Kröpfel, K., Záray Gy., Vladár P., Mages, M., Ács É.*: *Microchem. Journal*, 74, 165–171 (2003).

M. Varga and Gy. Záray: *Prospects of biological degradation of pharmaceuticals in course of sewage treatment*

Different pharmaceutically active compounds have been detected in surface waters of European countries as well as of the USA (1–12). The pharmaceuticals applied in human medical care often are excreted only in slightly transformed or even unchanged forms, mostly conjugated to polar molecules. These conjugates can be easily cleaved in course of sewage treatment, and the original pharmaceuticals can be released into the aquatic environment mostly by effluents from municipal sewage treatment plants. The pharmaceutical residues may also leach into ground water aquifers either through river bank filtration or by agricultural using of the sewage-sludge. Thus they can get into the drinking water taken from water works using bank filtration system or ground-water supply. In Hungary the capacities of sewage treatment plants are not sufficient enough to purify all the waste water of Budapest, and moreover, the drinking water supply of Budapest is covered from water works using bank filtration along the Danube. Therefore, it is necessary to start wide-ranging investigations to clarify and to find methods to decrease the poisoning load of aquatic environment also from the point of view of pharmaceutical residues.

The first step of these investigations was to collect the commercial data of the most dangerous and the most frequently used pharmaceuticals in Hungary, mostly in the surroundings of Budapest. While evaluating these data, four pharmacological groups of medicines seem to be the most important for quantitative analytical measurements. These four groups are as follows: anti-inflammatory-, anti-convulsive drugs, contraceptives and antibiotics. According to our calculations based on the above mentioned data within these four groups, the following substances may be present in a detectable amount measured by GC-MS-MS or LC-MS in the influents of sewage treatment plants: novamidazophen (noramidopyriniummethan-szulfonat-Natrium), diclofenac, ibuprofen (from anti-inflammatory drugs), carbamazepine (from anticonvulsive drugs), penicillines, cefalosporines, and sulfamethoxazole (from antibiotics). From contraceptives the ethinylestradiol is around the detectable limit.

¹ELTE Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék,

²ELTE Környezettudományi Kooperációs Kutató Központ, Budapest, Pázmány P. sétány 1/a. – 1147