



VFN PRAHA

Kovy v cytostaticích a kontaminace životního prostředí

**Mgr. Milada Běhounková
Nemocniční lékárna a
Klinika pracovního lékařství TIS VFN**



Platina charakteristika

- Patří mezi platinové kovy
- Tažný, kujný, stříbřitě bílý ušlechtilý kov
- Pojmenovaná podle španělské zdrobněliny pro stříbro – plata (česky stříbříčko)
- Teplota tání 1768,3 °C (od 16. století rozpaky na jejím užitkem, neuměli zpracovat, pekelný kov těžší než zlato, vyhazovala se)
- až v 19. století použita prášková metalurgie (prášky slisované vysokým tlakem jsou zahřívány na teploty nižší než jsou teploty tavení)

Platinové kovy									
3 III B	4 IV B	5 V B	6 VI B	7 VII B	8 VIII	9 VIII	10 VIII	11 I B	12 II B
Scandium 21 Sc 44,955910(2)	Titan 22 Ti 47,88(7)	Vanad 23 V 50,94186(2)	Chrom 24 Cr 51,9961(6)	Mangan 25 Mn 54,938044(5)	Zeluzo 26 Fe 55,845(2)	Kobalt 27 Co 58,933194(7)	Nikl 28 Ni 58,6934(4)	Měď 29 Cu 63,546(3)	Zinek 30 Zn 65,38(2)
Yttrium 39 Y 88,90618(2)	Zirkon 40 Zr 91,224(2)	Niob 41 Nb 92,90638(2)	Molibden 42 Mo 95,94(1)	Teknet 43 Tc 98,906(2)	Rutenium 44 Ru 101,07(2)	Rhodium 45 Rh 102,9055(2)	Palladium 46 Pd 106,42(1)	Srebro 47 Ag 107,8682(2)	Kadmium 48 Cd 112,411(8)
67-70 Lantha- noidy	Hafnium 72 Hf 178,49(2)	Tantal 73 Ta 180,9479(2)	Wolfram 74 W 183,84(1)	Rhenium 75 Re 186,207(1)	Osmium 76 Os 190,23(2)	Iridium 77 Ir 192,222(3)	Platina 78 Pt 195,078(2)	Zlato 79 Au 196,966569(4)	Hg 80 Hg 200,59(2)
89-102 Akti- noidy	Rutherfordium 104 Rf (261,103)	Dubnium 105 Db (262,114)	Seaborgium 106 Sg (263,108)	Berkelium 107 Bh (264,12)	Hassium 108 Hs (265,108)	Moscovium 109 Mt (266)	Ununennium 110 Uun (267)	Ununennium 111 Uuu (267)	Ununennium 112 Uub (267)





Platina těžba a recyklace

- V přírodě v ryzím stavu nebo vázána v podobě arsenidů, sulfidů v rudách (společně s Ni, Cu, Fe)
- Naleziště Ural, Kanada, JAR (virgin mining, 1 kg Pt 40 t CO₂, 200 GJ)
- Ročně se vyrobí asi 90 tun (poptávka v ČR byla v roce 2013 asi 8 t)
- EU z 98% závislá na dovozu z Ruska a JAR (Pt patří mezi 27 kritických surovin CRM (critical raw materials))
- Urban mining (1kg Pt 2 t CO₂, 10 GJ)
- Do budoucna se očekává recyklační boom (elektroodpad), i když vzhledem k rozvoji elektromobility bude klesat potřeba katalyzátorů)





Platina využití

- Skvělé katalytické vlastnosti
- Nejvíce v automobilovém průmyslu jako složka katalyzátorů (konverze CO, uhlovodíků na CO₂, oxidů dusíku (NO_x) na N₂ a H₂O) (EU 1993)
- Nejpoužívanější model je tzv. řízený trojcestný katalyzátor (odstraňuje všechny tři škodliviny najednou)
- Vlastní katalytická vrstva (=velmi jemně rozptýlené platinové kovy), ty se vlivem chemického i fyzikálního namáhání katalyzátoru emitují do ovzduší (měření emisí)
- Odhadovaná celosvětová roční emise Pt z katalyzátorů je 0,5-1,4 tuny



Platina využití

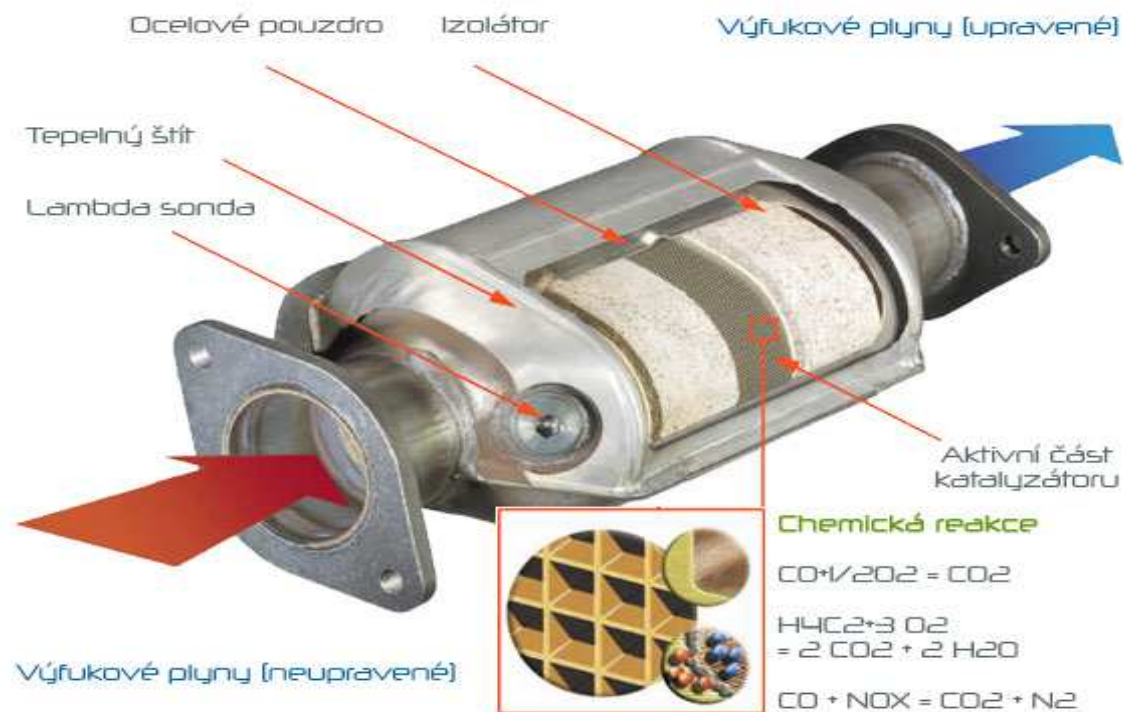


Schéma katalyzátoru



Platina využití

- Katalýza mnoha dalších reakcí (oxidace, hydrogenace, dehydrogenace, izomerizace, cyklizace, dehydratace)
- Katalytické reakce v ochraně životního prostředí
- Slitiny (elektrotechnika, stomatologie, chemický a sklářský průmysl, šperky)





Platina využití v lékařství

- **Cisplatina** (1965) – první generace Pt léčiv
- Široké spektrum použití (Ca ovarii, testikulární karcinom, prsu, děložního čípku, plic, močového měchýře, nádory měkkých tkání)
- Mechanismus účinku – kovalentní vazba na nukleofilní centra DNA (porucha struktury a funkce)
- Nespecifické reakce s proteiny v procesu replikace a dělení DNA
- 10-40 % vyloučeno močí během 24 hod, dalších 35-50 % do 5 dnů od podání
- Cytotoxická, mutagenní, kancerogenní





Platina využití v lékařství

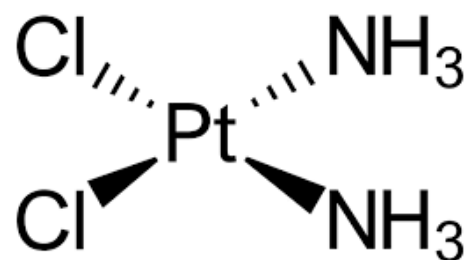
- **Karboplatina** - druhá generace Pt léčiv
- 60-70(90) % vyloučeno močí během 24 hod
- **Oxaliplatin** – třetí generace Pt léčiv
- 50 % vyloučeno močí do 48 hodin
- Nižší toxicita
- Méně vedlejších účinků
- Menší účinnost



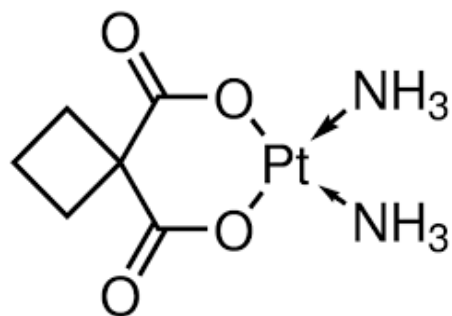


Platina využití v lékařství

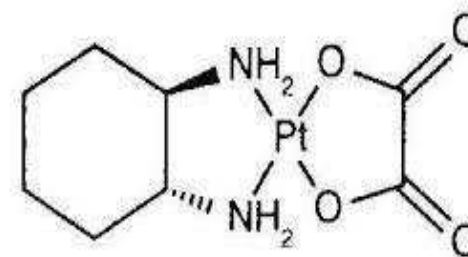
Cisplatina



Karboplatina



Oxaliplatin

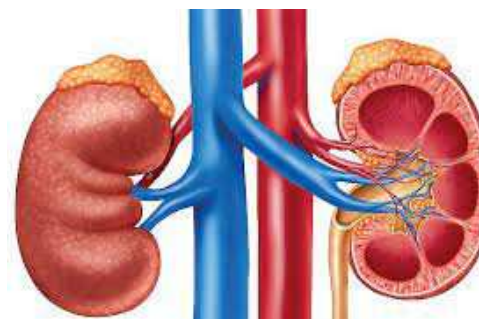




Platina využití v lékařství

Nežádoucí účinky cisplatiny

- **Nefrotoxicita**
- (závažná, kumulativní)
- Lze minimalizovat výdejem moči 100 ml/hod a více (hydratace 2500 ml/m² na den), tj. 2000 ml před podáním a podobně po podání
- Ev. podání osmotického diuretika





Platina využití v lékařství

- **Neurotoxicita**
- **Ototoxicita (zejména u dětí)**
- **Zvracení**
- **Útlum kostní dřeně**
- **Alergické projevy**
- **Neplodnost**
- **Kancerogenní potenciál** (leukémie) IARC 2A
- Předávkování – není antidotum ani ustanovena strategie, hydratace, ne nefrotoxické léky, plazmaferéza, HD není účinná



Platina v životním prostředí

Kovová forma, oxidy, chloridy, vázaná na uhlovodíky

Z výfukových plynů usazování na povrch silnic, dešťovou vodou smývání do okolí, znečištění řek a vodních ploch, podzemních vod

Kovová platina – inertní

V prostředí se však mohou transformovat na rozpustnější, biodostupnější sloučeniny

Působením sideroforů (=nízkomolekulární organické sloučeniny produkované rostlinami, houbami a bakteriemi za účelem zvýšení dostupnosti železa)

Biodostupnost zvyšuje také EDTA a huminové látky (zvýšení rozpustnosti Pt v tucích)



Platina v životním prostředí

- Rozpustnost Pt kovů v emisích z katalyzátorů je min. 10%
- Rozpustnost se zvyšuje s rostoucí salinitou a menší velikostí částic
- Testovaný byl i přestup Pt z kontaminované půdy do rostlin (za 6 měsíců rostliny absorbovaly 0,02-0,6% z celkového obsahu Pt)
- Pro rostliny středně až špatně dostupný kov
- Za delší časové období? Možná remobilizace a zvýšení dostupnosti pro rostliny





Platina - toxicita

Nebezpečnost závisí na

- Koncentraci v životním prostředí
- Rozpustnosti (rozpustné oxidy, chloridy, navázáním síry se zvyšuje rozpustnost, huminové kyseliny zvyšují rozpustnost)
- Biologické dostupnosti
- Velikosti částic (čím menší, tím větší rozpustnost)



Platina - toxicita

- Rozpustné sloučeniny – riziko alergenicity
- Platinosis (podráždění, přecitlivělost po styku s rozpustnými sloučeninami), dnes už se tento termín nepoužívá (podobnost se silikózou, nejedná se o fibrotické změny plic, ale přecitlivělost)
- Kyselina hexachloroplaticitá, hexachloroplaticitan amonný, draselný
- Alergická reakce se stupňuje s rostoucím počtem atomů chlóru ve sloučenině)
- Projevy- vyrážka, zánět spojivek až světloplachost, rýma, zánět nosohltanu i hlubších cest dýchacích, kašel
- Rozvoj týdny až léta, může být nevratné při okamžitém nepřerušeni expozice
- Další riziko je inhalace Pt kovů navázaných na částice polétavého prachu



Cytostatika v životním prostředí



Ústřední čistírna odpadních vod v Praze 6 - Bubeneč



Cytostatika v životním prostředí

- Léčiva a jejich metabolity – do komunálních odpadních vod a čistíren odpadních vod (ČOV)
- Za zdroj kontaminace cytostatiky nelze považovat pouze zdravotnická zařízení
- Problém (odhad významu?, zprávy od 1993 – analýza výskytu hormonálních změn u ryb kvůli hormonální antikoncepci)
- PPCP (Pharmaceutics and Personal Care Products) jsou syntetické látky, mají polární charakter



Cytostatika v životním prostředí

Při úpravě odpadních vod 2 základní procesy

- **Sorpce** na suspendované částice (aktivovaný kal)
- **Biodegradace**
- Abiotické procesy (fotodegradace)
- Fytoremediace (využití kořenových systémů rostlin a asociovaných mikroorganismů)
- LČ se obecně příliš nesorbují na kal popř. biofilmy
- Musí být metabolicky degradovány (syntetické – mikrobiální společenstvo není dostatečně adaptováno, nutný delší kontakt, biologické čištění může být sníženo vlivem přítomnosti antibiotik (ATB))





Cytostatika v životním prostředí

- ČOV jsou stavěny na „velké“ znečištění, ne na specifické polutanty (mcg/l)
- Zdrojem je jednotlivec, ne žádná firma, kterou lze usměrňovat nebo trestat
- Některé jsou rezistentní (cytostatika, antidepresiva), nejsou plně odstraněna v ČOV
- Některé relativně odbouratelné, ale ve velkém množství (ibuprofen)
- Vliv známe u ATB a endokrinních disruptorů (hormony, PCB, některé pesticidy...)



Cytostatika v životním prostředí

- Současné poznatky naznačují, že léčiva v životním prostředí představují pouze malé riziko **akutní toxicity**
- Z hlediska **chronické toxicity** může být situace odlišná
- Nově patentovaná léčiva – testování na ekotoxicitu
- EMA navrhla jako hraniční hodnotu nebezpečí 10 ng/l
- Koncentrace cytostatik v odpadních vodách ng/l



Cytostatika v životním prostředí

- SZÚ řešil v letech 2007-2009 úkol s názvem Hodnocení a minimalizace negativních vlivů na zdraví a životní prostředí při nakládání s odpady ze zdravotnických zařízení
- Výsledkem je návrh metodických opatření
- Prováděl také analýzu odpadních vod ze zdravotnických zařízení (Norma ČSN 75 64 06)
- ČZU FŽP provedla studii Sorpce cytostatik platinové řady z odpadních vod nemocnic
- Vybrala vhodné sorpční materiály (aktivní uhlí, bentonit) pro rozpracování technologií na zadržení cytostatik co možno nejbližší místu jejich vzniku
- Cesta může být též kombinace separace moči a použití různých metod na degradaci cytostatik (UV, elektrolýza, ozonizace...)



Závěrem

- Je to aktuální téma (rozvoj analytických metod, více autorů, publikací, pozornost médií, obavy veřejnosti)

Další cesta –

- sledování přísunu, osudu a vlivu farmak ve vodních ekosystémech,
- jejich osud v kanalizaci, ČOV a ÚPV,
- stanovení rizika,
- modernizace legislativy





Reference

- Vašátko J. Aplikace elektrochemických metod pro stanovení platinových kovů. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2017. 43 s
- Saidani, M., Kendall, A., Yannou, B., Leroy, Y., Cluzel, F. (2019). Closing the loop on platinum from catalytic converters: Contribution from material flow analysis and circularity indicators. Journal of Industrial Ecology. 1-16 (2019).
- Nedostatek zdrojů: Recyklace II (aneb Kde je zlatý důl) [online]. ed.2019 [cit. 2021-06-15]. Dostupné z: <<https://www.csas.cz/cs/firmy/articles/nedostatek-zdroju-recyklace-aneb-kde-je-ztaty-dul>>.
- Farmaka ve vodách: Znečištění, na které nejsme připraveni [online]. ed.2012-12 [cit. 2021-06-15]. Dostupné z: <<https://vodnihospodarstvi.cz/archiv-rocnik-2012/>>.
- Wittlingerová Z., Zimová M., Cidlinová A., Petruželková A., Matějková M., Šolcová O.: Chem. Listy 110, 511-516 (2016)
- Šídlová P., Podlipná R., Vaněk T.: Chem. Listy 105, 8-14 (2011)



Děkuji za pozornost.