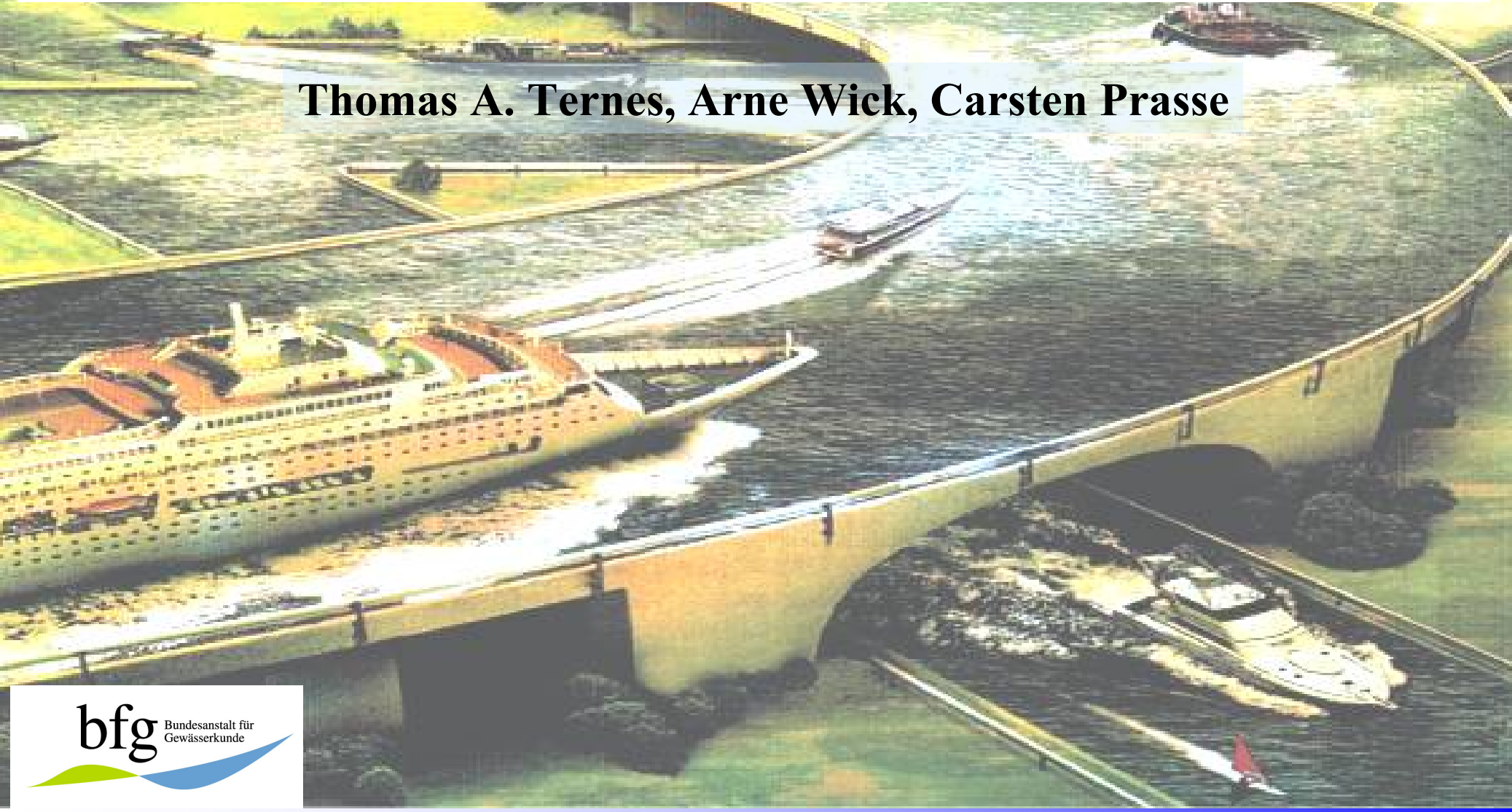


Neue wissenschaftliche Erkenntnisse zum Vorkommen von Arzneistoffen in der Umwelt

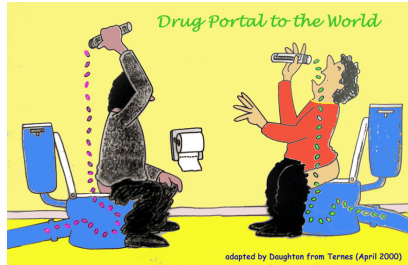
Thomas A. Ternes, Arne Wick, Carsten Prasse



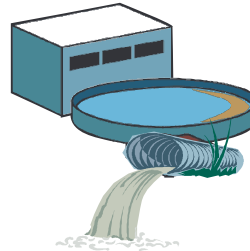
Bedeutung von Transformationsprodukten (TPs)



Pharma-
zeutika



Metabolite
TP¹



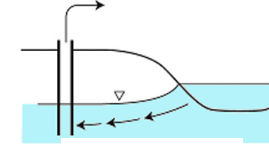
TP²

UV-Photolyse
Sonnenlicht



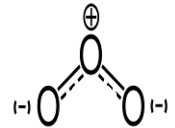
TP³

Ufer-
filtration



TP⁴

Ozonung,
Chlorung



TP⁵

Identifizierung/Quantifizierung von TPs:

Auswahlkriterien für relevante TPs: *toxisch, persistent*

- a) Analytische Vorgehensweise
- b) Modellierungen
- c) Ökotoxikologische Ansätze

Ansätze um die relevanten TPs zu identifizieren

Analytische Vorgehensweise

Identifizierung/Bestimmung unbekannter Substanzen ohne authentische Standards

TP Identifizierung: Aufklärung/Vorschlag chemischer Strukturen von TPs bekannter Ausgangssubstanzen, die in biotischen oder abiotischen Prozessen gebildet werden.



Modellierung

Vorhersage von TPs: Modelle, welche die Bildung von TPs bekannter Ausgangsstoffe vorhersagen (z.B. UM-PPS/Catabol)

Ökotoxikologischer Ansatz

„Effect directed analysis“ (EDA): Identifizierung von unbekannten Substanzen (z.B. TPs) aufgrund positiver Effekte in biologischen Testsystemen.

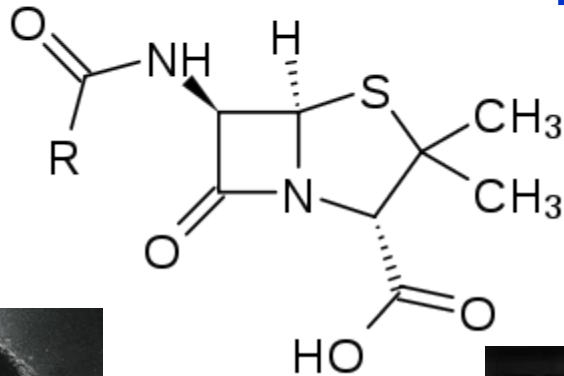
Lernen aus der Vergangenheit

Identifizierung unbekannter Substanzen

ohne verfügbare Referenzstandards

Wer klärte die chemische Struktur von Penizillin und Vitamin B12 auf?

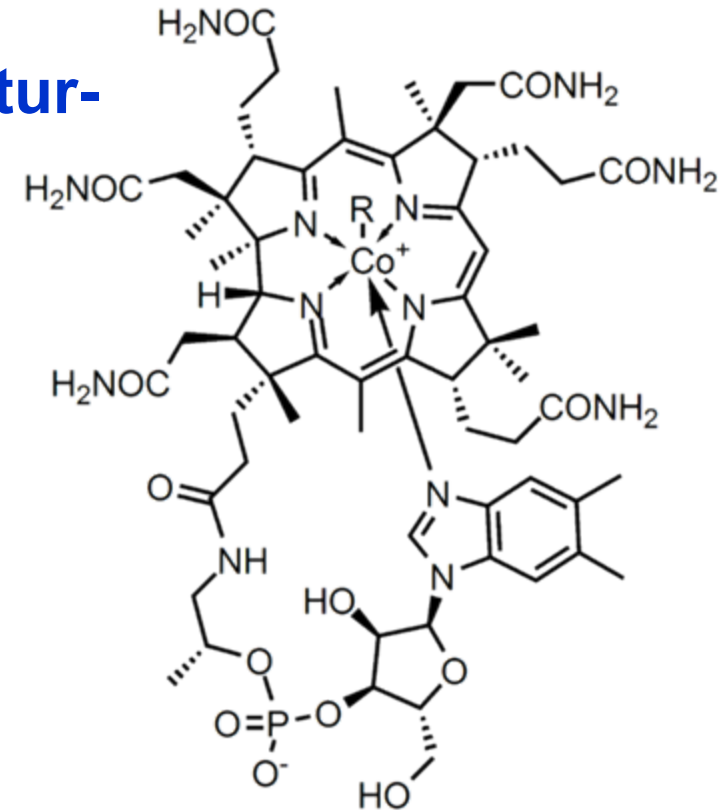
Röntgenstruktur- analyse



Sir Ernst Boris Chain
Nobel Prize for Medicine 1945



Dorothy Mary Crowfoot Hodgkin
Nobel Prize for Chemistry 1964



R = 5'-deoxyadenosyl, Me, OH, CN

Vitamine B12

(Sources: Hodgkin., Adv. Sci.1949
Hodgkin, Nature 1955)

Heutige Möglichkeiten zur Identifizierung von TPs

Bis 1990 war **GC/MS** dominierend



Heute: **LC/Tandem MS** ist die Methode der Wahl

LC-LTQ-Orbitrap Velos

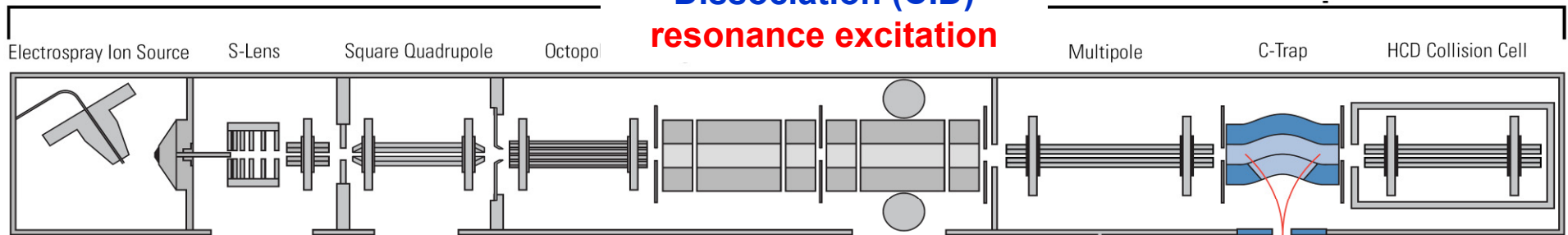
MS^n ($n_{\max} = 10$)

Lineare Ionenfalle

LTQ Velos

Collision Induced
Dissociation (CID)
resonance excitation

Higher energy Collision
Dissociation (HCD)



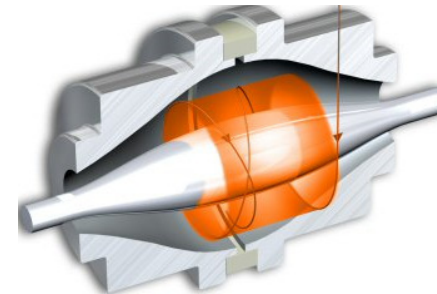
Genauigkeit in ppm:

1 ppm: 700.0000 ± 0.0007 Da

=> Exakte molekulare Masse

Orbitrap Mass Analyzer

Orbitrap Mass
Analyser



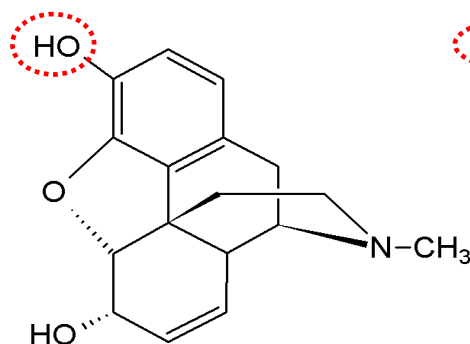
Transformation von Opiumalkaloiden in der Nitrifikation

Arne Wick, Guido Fink, Adriano Joss, Hansruedi Siegrist, Thomas Ternes
Water Research 43, 1060-1074, 2009

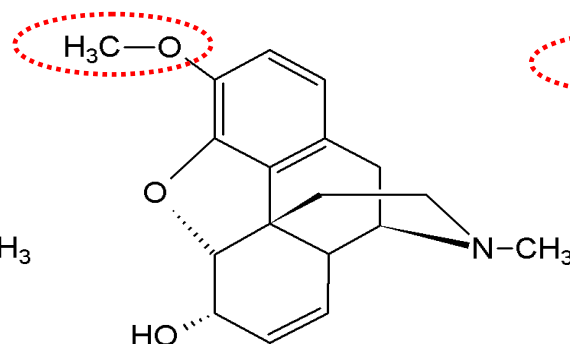
Arne Wick, Manfred Wagner, Thomas Ternes
ES&T 45, 3374–3385, 2011



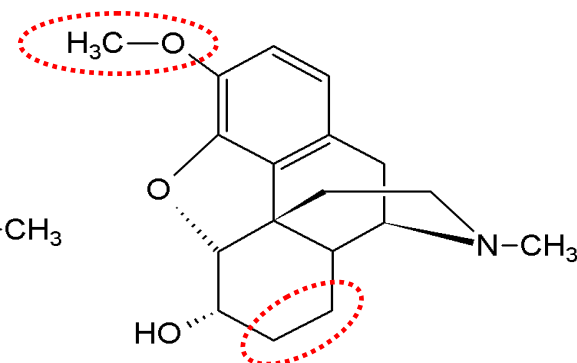
Analgetika und Hustenmittel



Morphin



Codein



Dihydrocodein

**Konz. in deutschen
KA-abläufen**

~ 300 ng L⁻¹

~ 200 ng L⁻¹

~ 50 ng L⁻¹

Entfernung

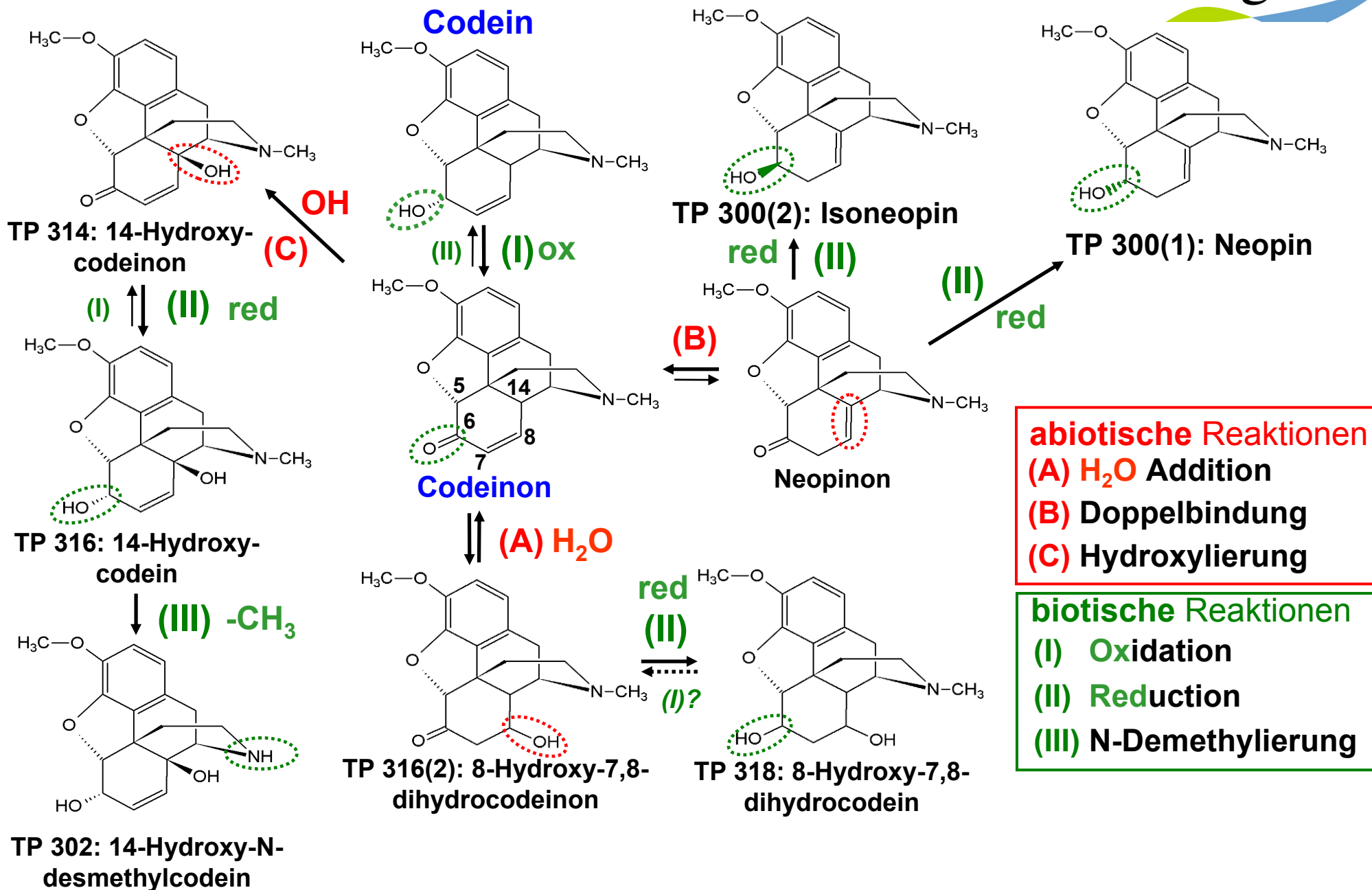
> 80%

40-80%

20-50%

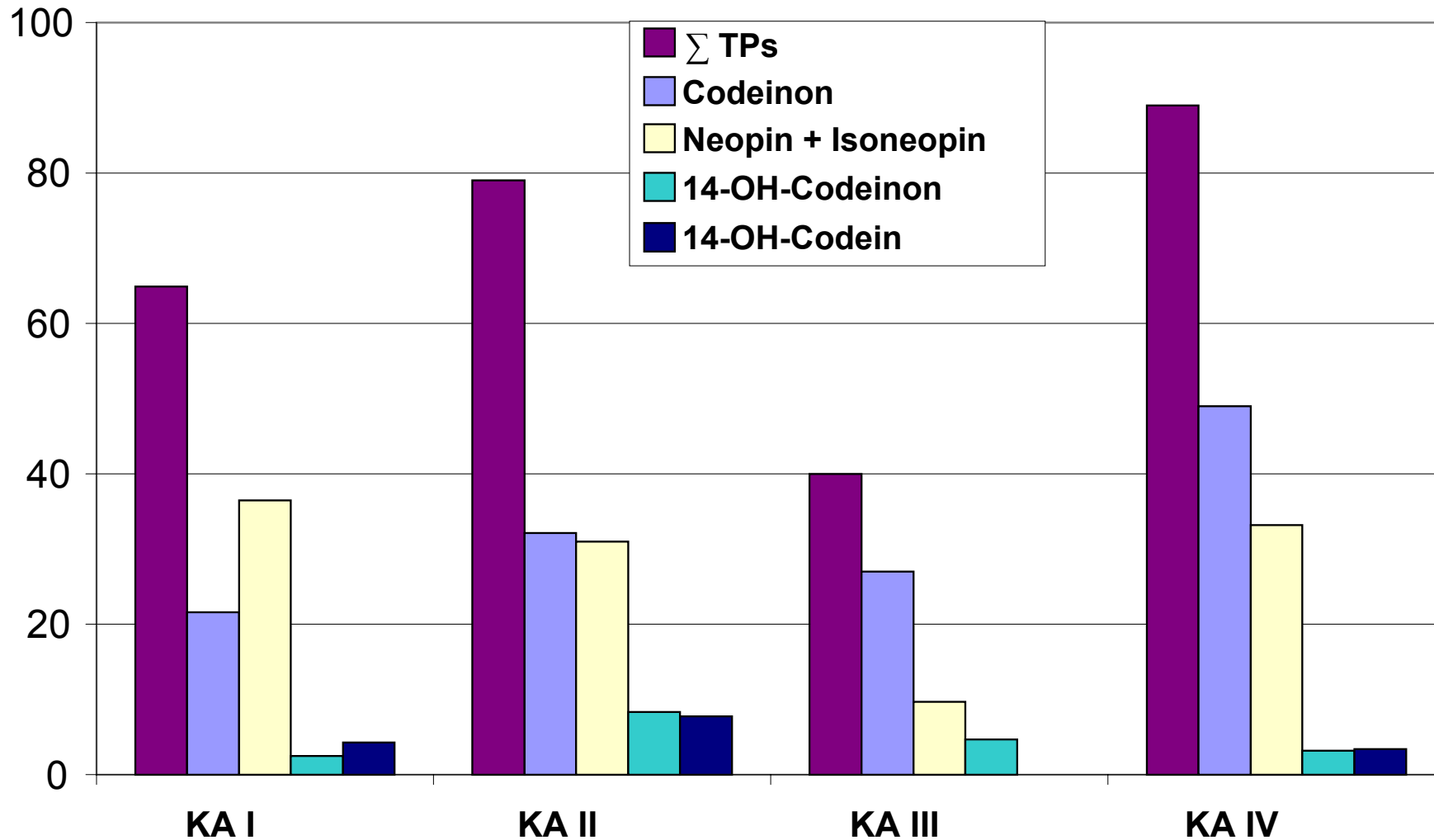
Quelle: Wick et al., Wat. Res., 2009

Transformationswege in aeroben Batchversuchen

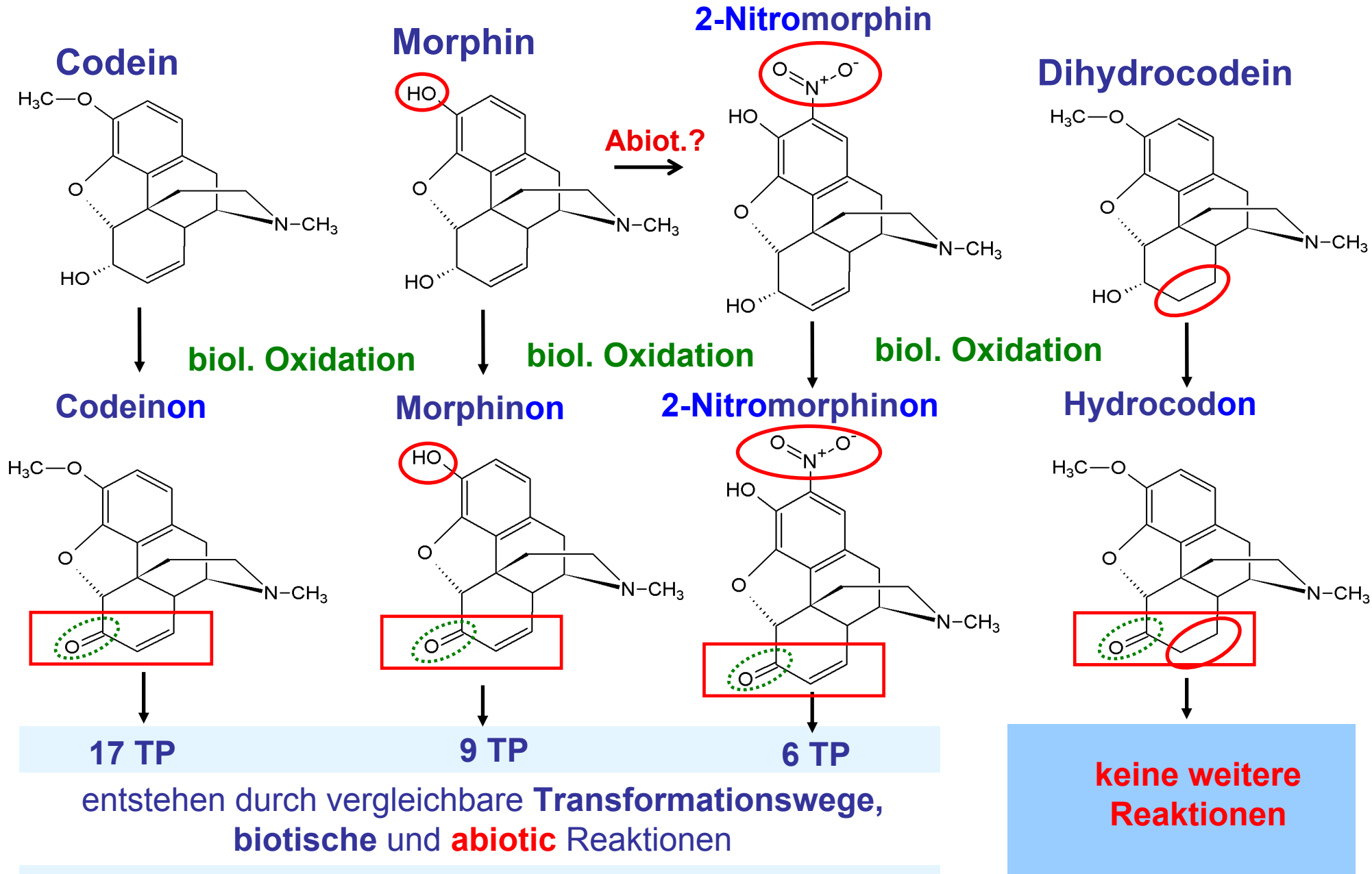


TPs von Codein in KA-Abläufen

Konzentration [ng L⁻¹]



Transformation von Opiumalkaloiden



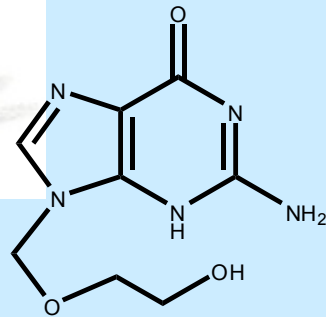
Auftreten von Antivirenmitteln und deren TPs vom Abwasser bis zum Trinkwasser

Carsten Prasse, Michael Schlüsener, Ralf Schulz, Thomas Ternes
ES&T 44(5), 2010

Carsten Prasse, Manfred Wagner, Ralf Schulz, Thomas Ternes
ES&T 45, 2761–2769

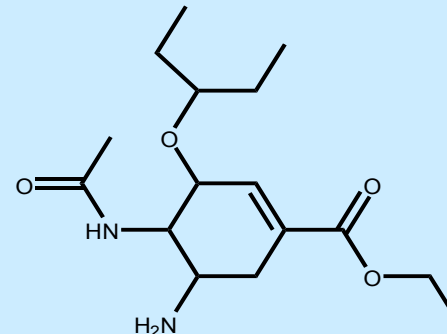
Antivirenmittel - für Herpes und Schweinegrippe

Herpes Virus



Acyclovir

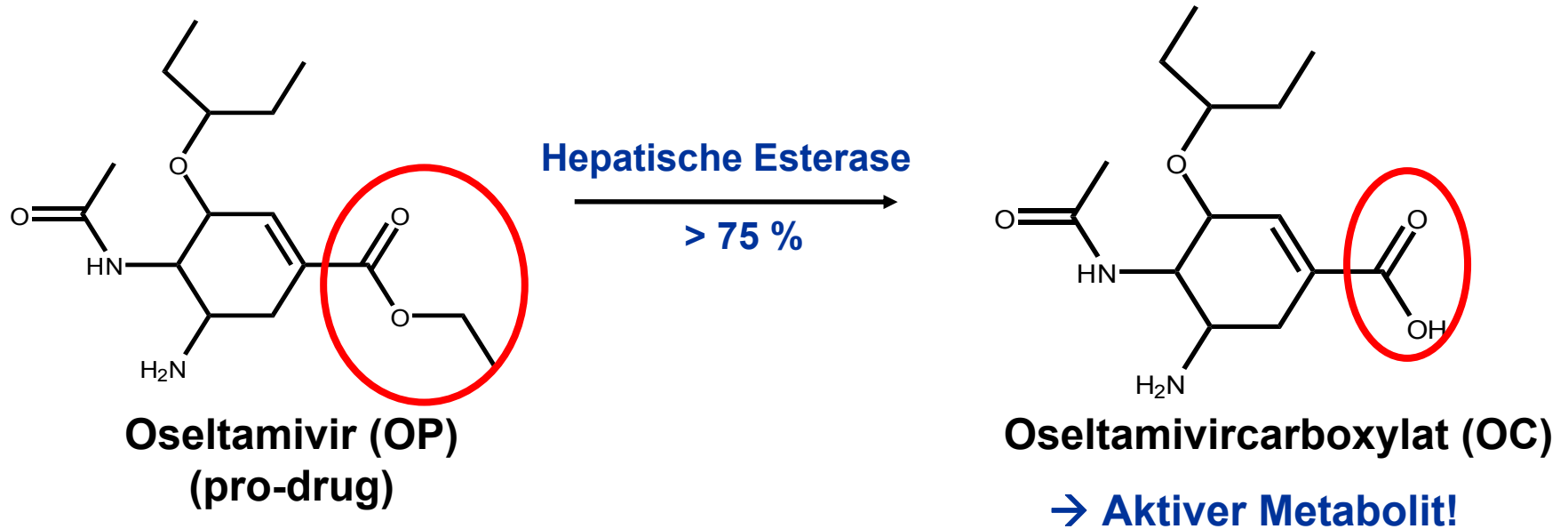
Influenza Virus



Oseltamivir

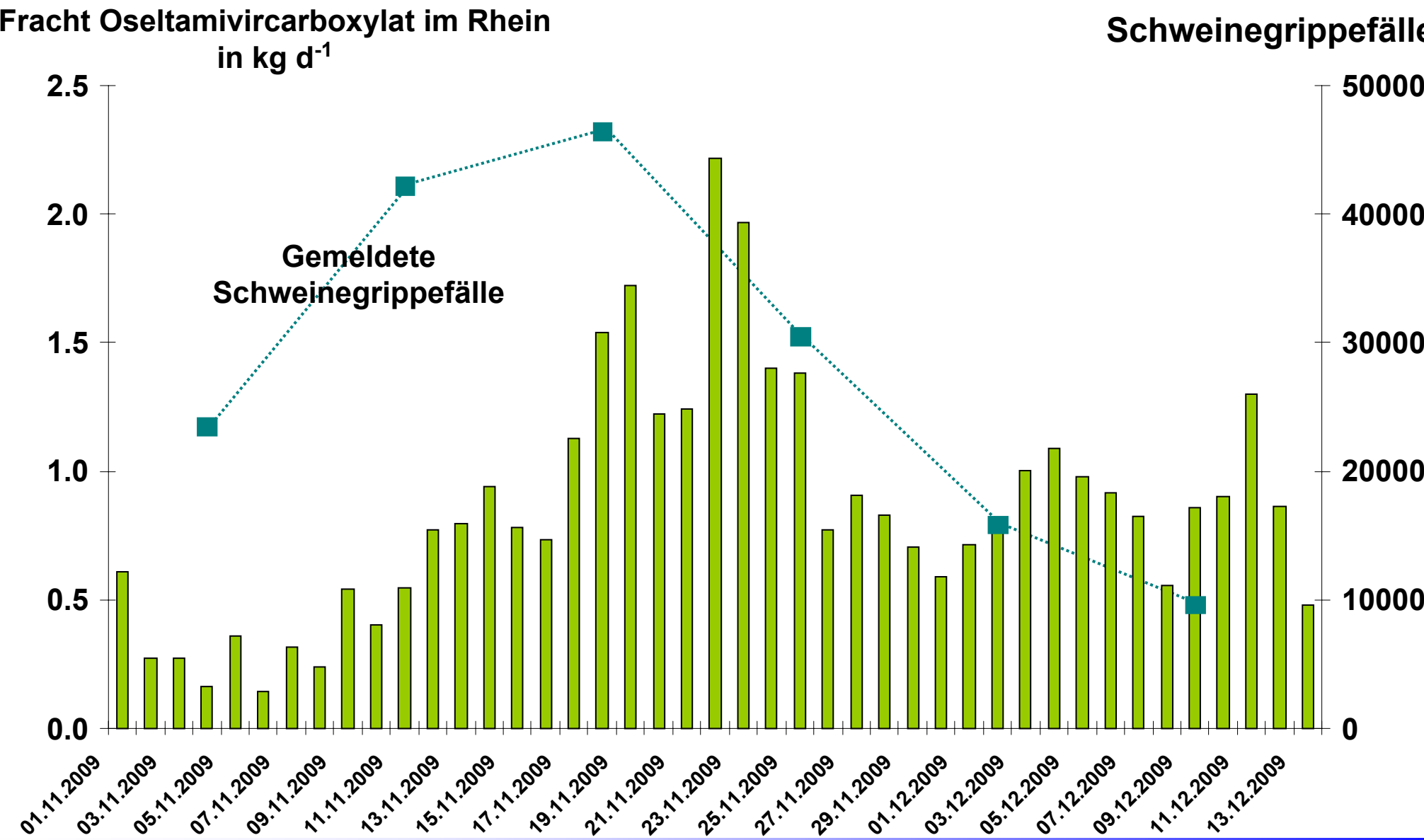


Metabolismus von Oseltamivir beim Patienten



→ **Urin: Verhältnis OP/OC = 0.2-0.3**

Schweinegrippe-Epidemie: November/Dezember 2009



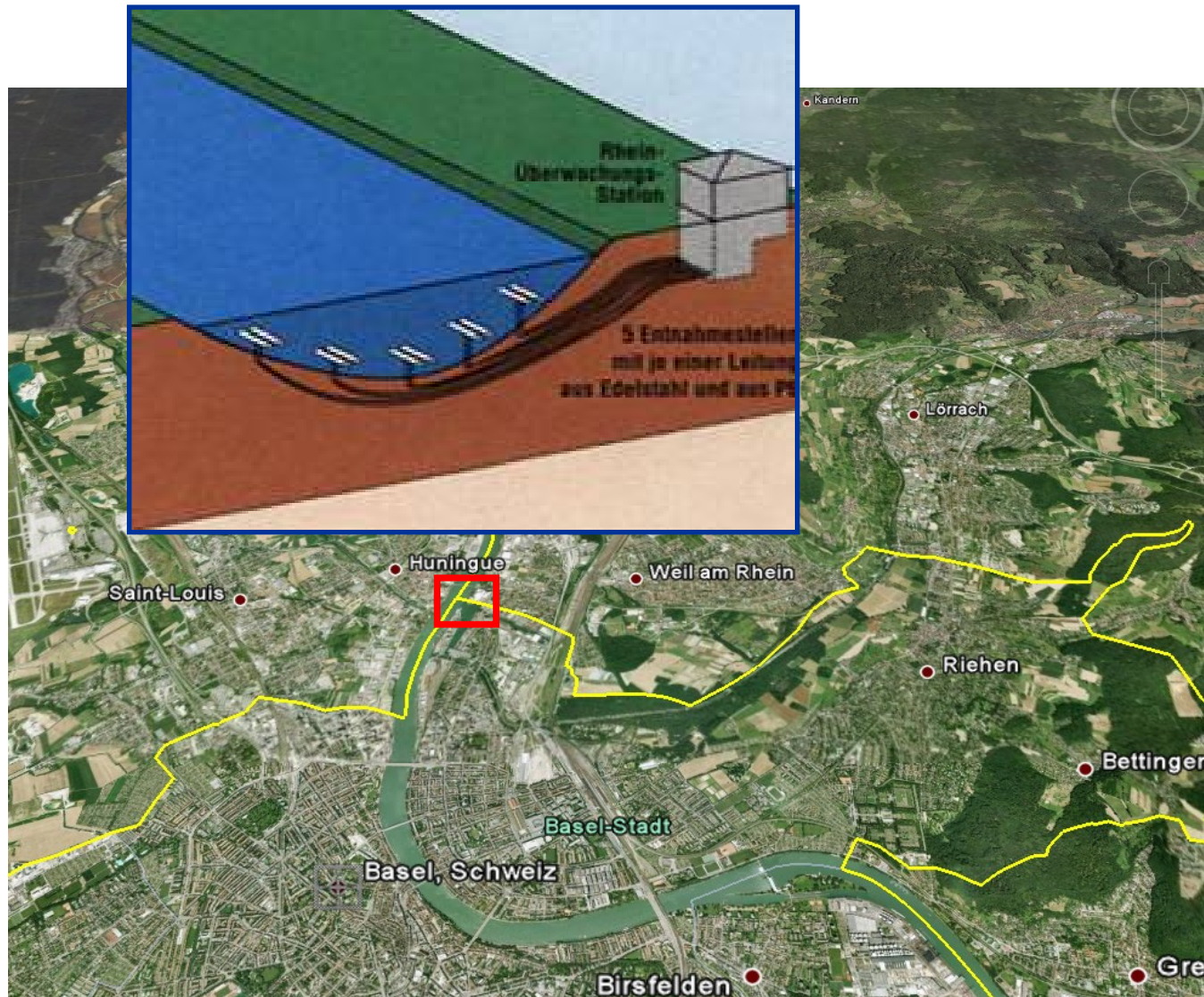
Verhältnis von Oseltamivir (OP)/Oseltamivircarboxylat (OC)

	OP/OC
Urin	0.2 - 0.3
Rohabwasser	0.3
KA-Ablauf	0.7
Ruhr	0.3 - 1.8
Emscher	1.2
Hessisches Ried	0.6 - 3.1
Rhein	12.4-13.8

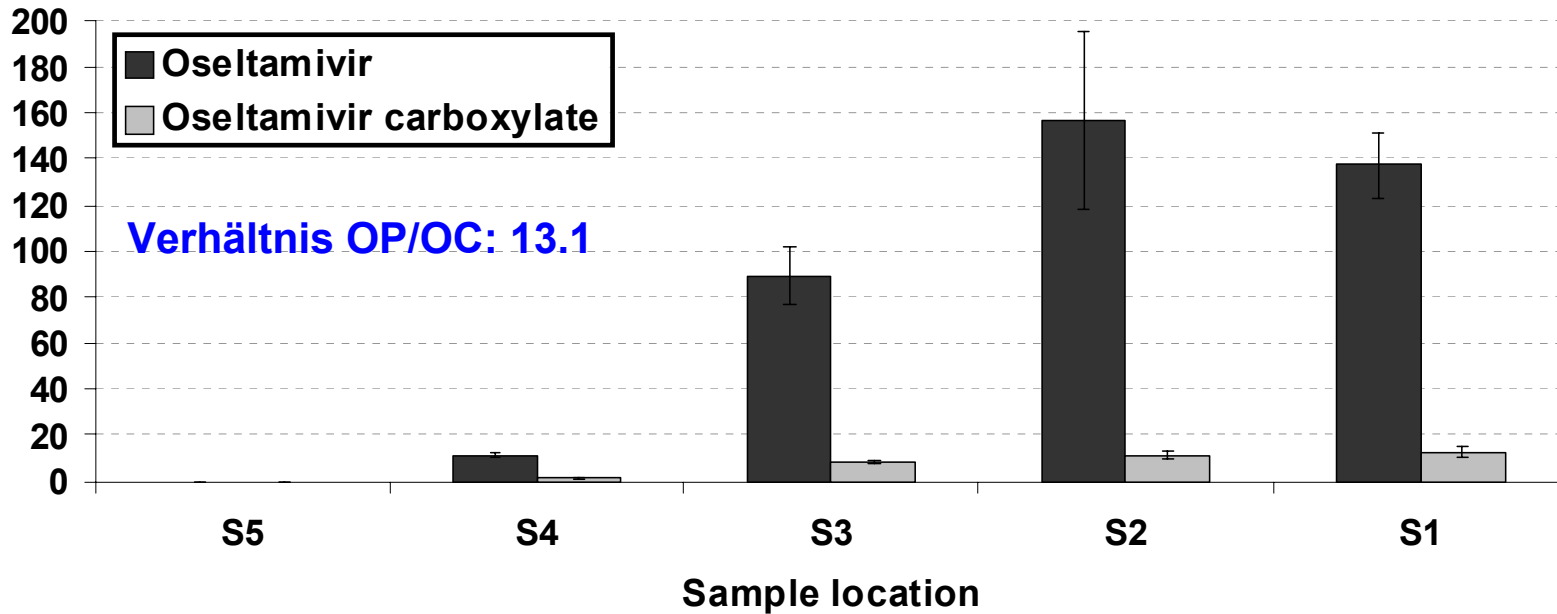
Quelle von Oseltamivir im Rhein



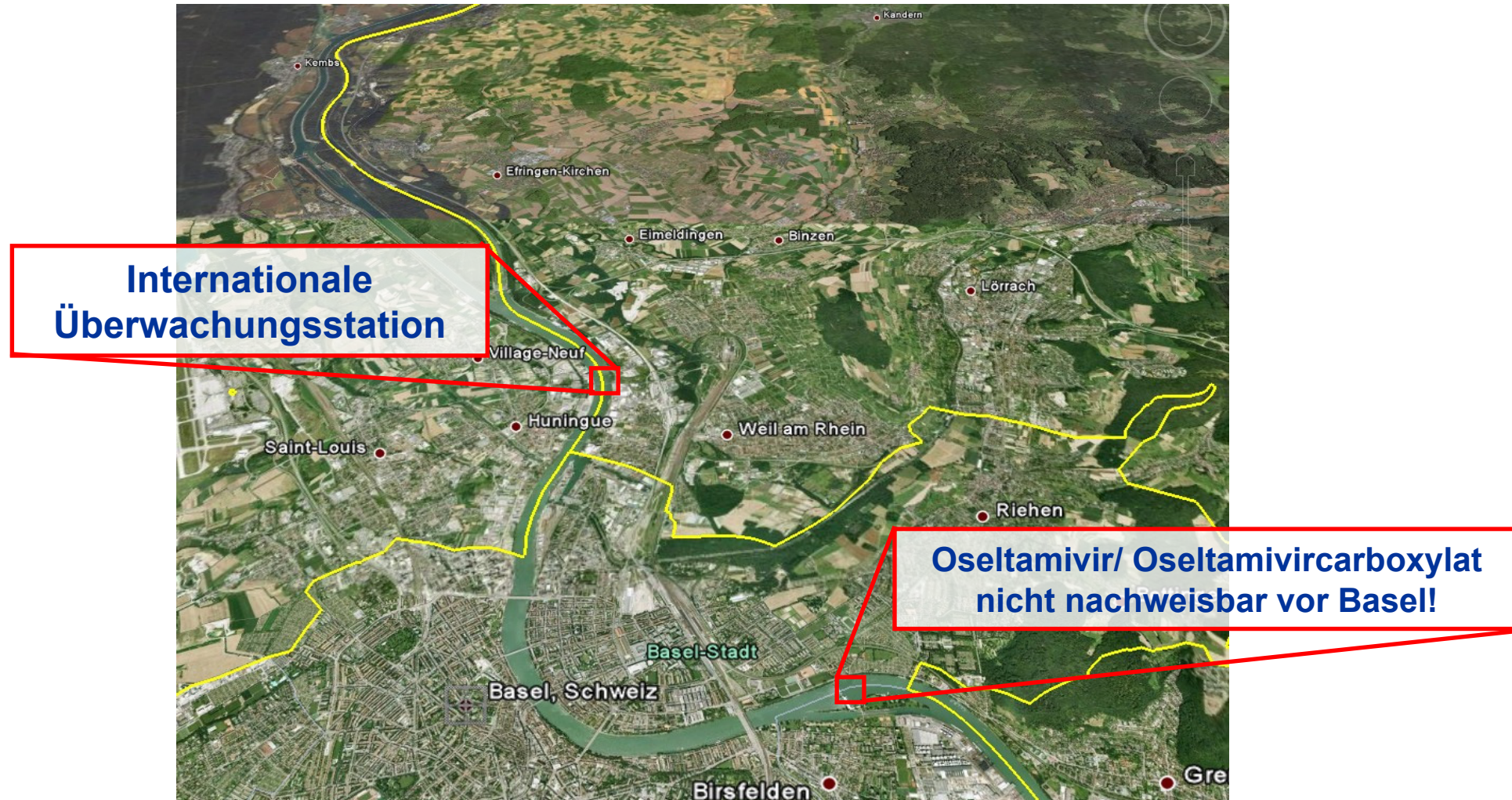
Messstation bei Weil (Deutschland)



Konzentration [ng L⁻¹]



Quelle von Oseltamivir im Rhein



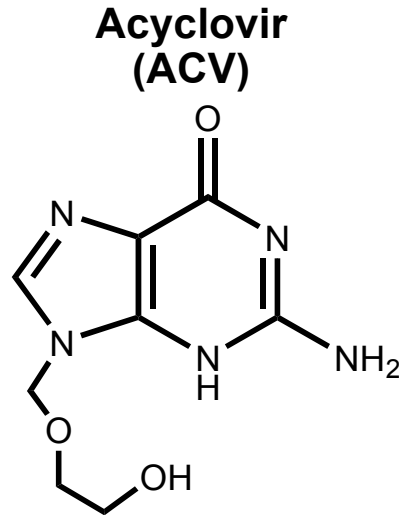
Quelle von Oseltamivir im Rhein



Quelle von Oseltamivir im Rhein

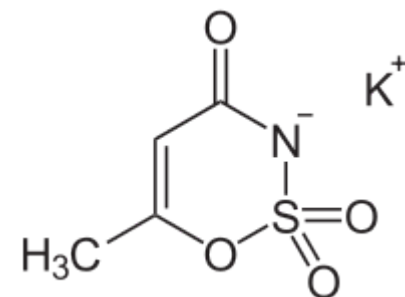


Transformation von Acyclovir in der Kläranlage

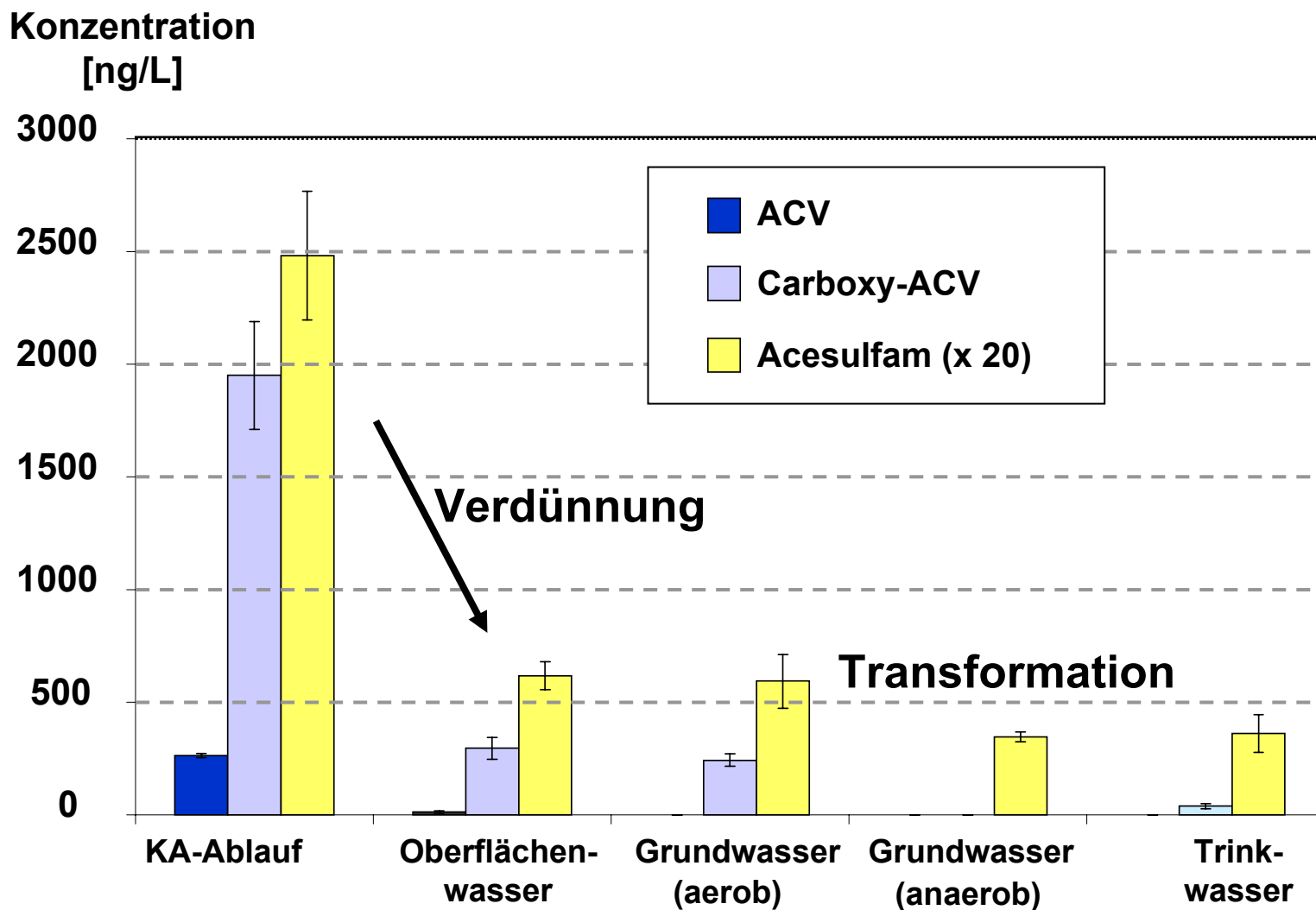


ng/L	ACV
KA-Zulauf	1990
Ablauf	140
Eliminierung	93 %

Nachweis von Carboxy-Acyclovir vom KA-Ablauf zum Trinkwasser



Acesulfam



Auftreten von iodierten Röntgenkontrastmittel (RKM) und deren TPs vom Abwasser bis zum Trinkwasser

Manoj Schulz, Dirk Löffler, Manfred Wagner, Thomas Ternes
ES&T 42(19), 2008

Jennifer Kormos, Manoj Schulz, Manfred Wagner, Thomas Ternes
Analytical Chemistry 81, 2009

Jennifer Kormos, Manoj Schulz, Hans-Peter Kohler, Thomas Ternes
ES&T 44(13), 2010

Jennifer Kormos, Manoj Schulz, Thomas Ternes
ES&T in press, 2011

46 TPs wurden von 4 iodierten RKM identifiziert

Wasser/Sediment-Batchsysteme

Beobachtete biochemische Reaktionen

- Oxidation von primären Hydroxygruppen
- Deacetylierung
- Spaltung von Amidbindungen

Anzahl der identifizierten TPs

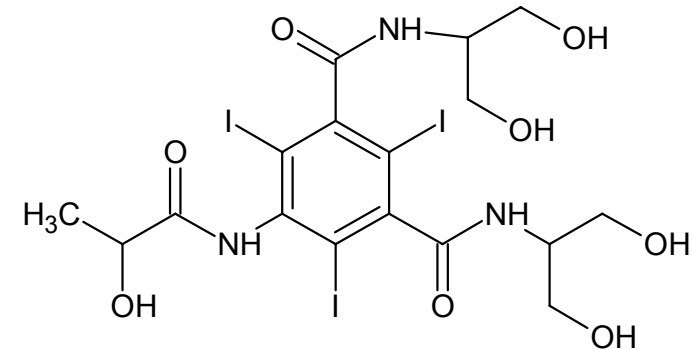
lomeprol: 14 TPs

lopamidol: 9 TPs

lohexol: 11 TPs

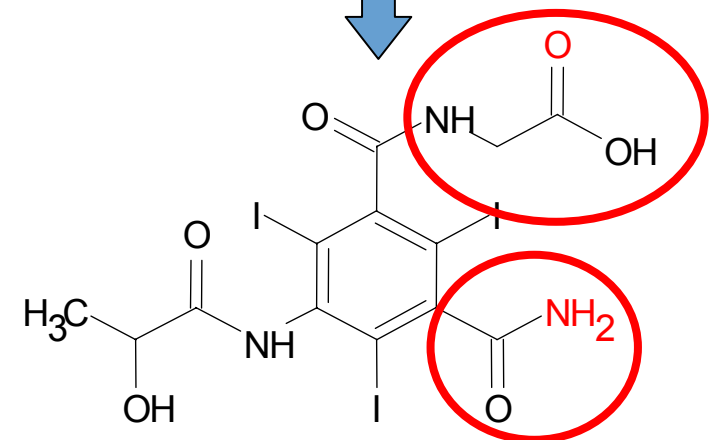
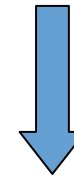
lopromid: 12 TPs

Diatrizoat: 0 TPs



lopamidol

log K_{ow} : -2.42



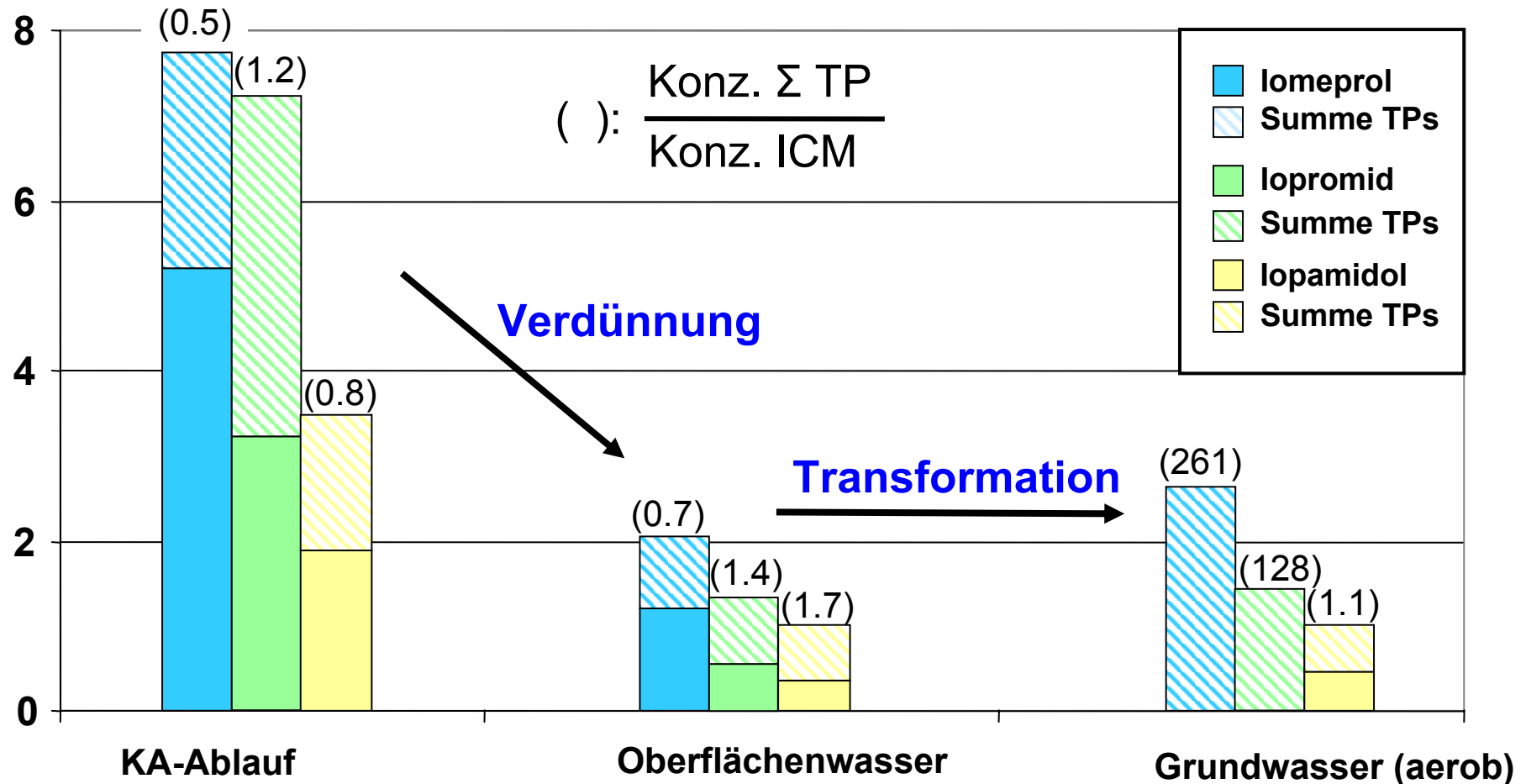
TP687

Source: Kormos et al., Anal. Chem., 2009

Konzentration von iodierten RKM und deren TP

KA Ablauf => Oberflächenwasser => Grundwasser nach Uferfiltration

Konz. in µg/L



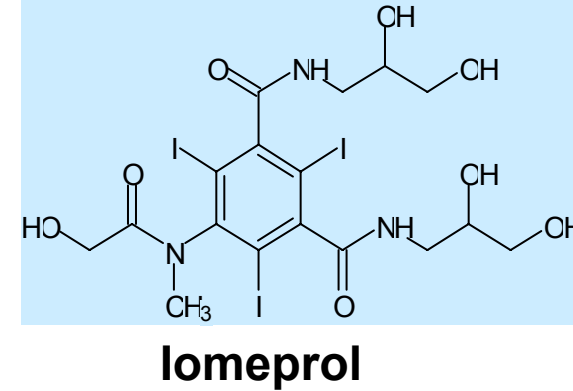
Auftreten von lomeprol TP's im Trinkwasser

WW: Wasserwerk

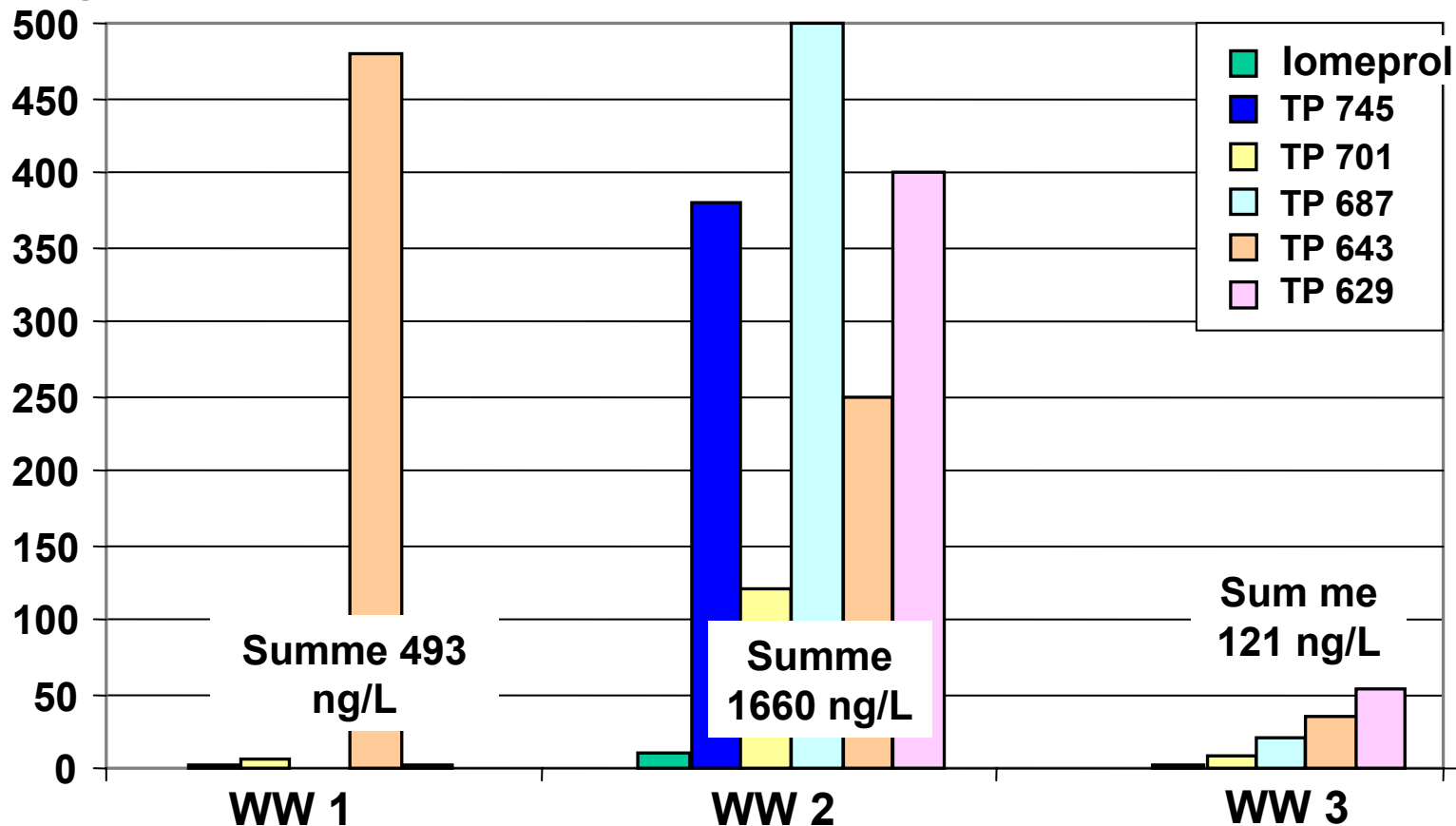
WW1: Flusswasser, Flockung, Ozonung, Aktivkohle (GAC)

WW2: Uferfiltration, Biol. Behandlung, Sandfiltration

WW3: Grundwasser/Uferfiltrat, GAC



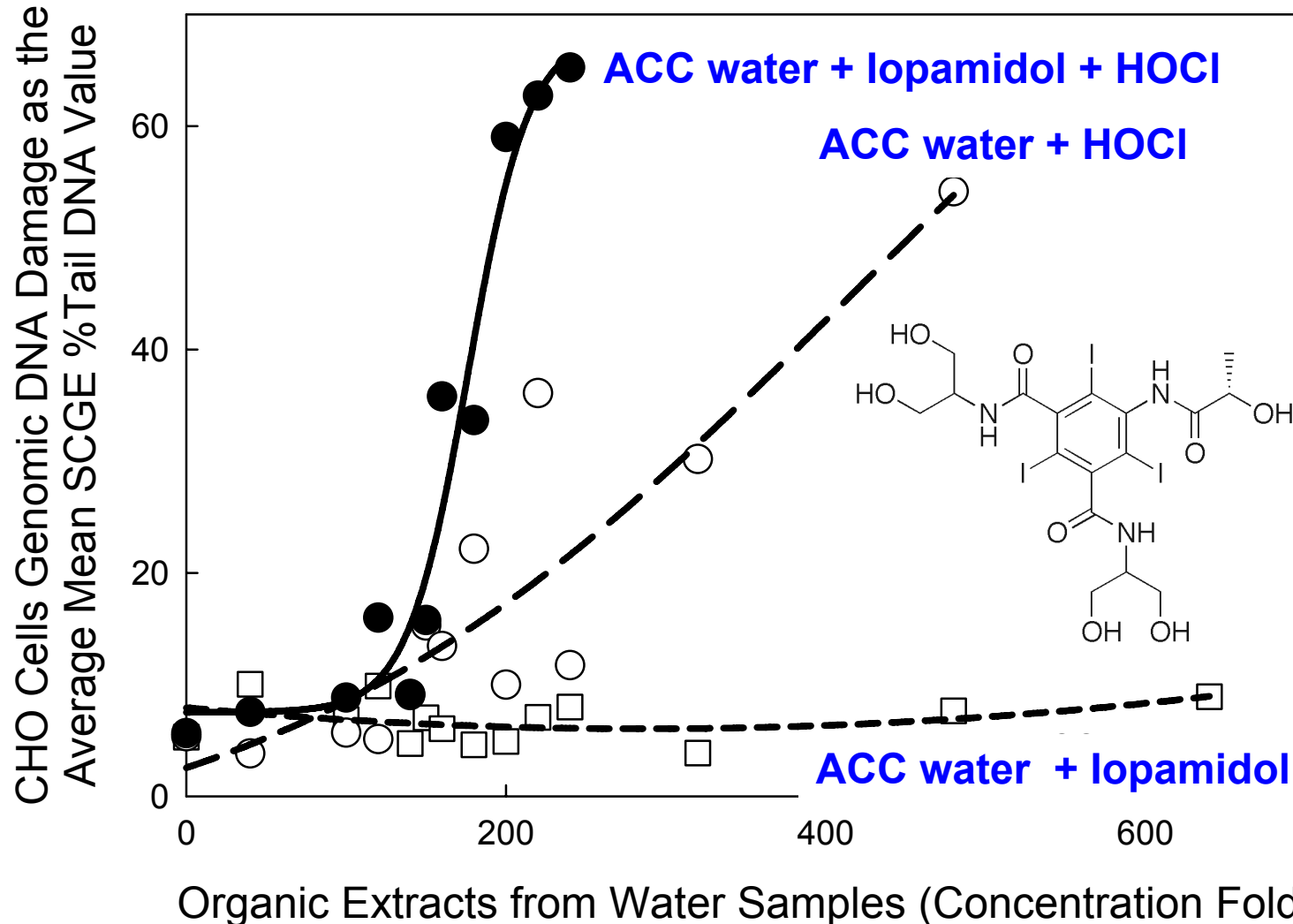
Konz. [ng/L]



Quelle:
Kormos et al.,
ES&T, 2011

Iopamidol erhöht die DNA-Schäden von Chinesischen Hamsterovarien (CHO) Zellen in “**gechlortem**” Wasser (single cell gel electrophoresis (SCGE))

Athens-Clarke County (ACC) Wasser plus 10 μM Iopamidol



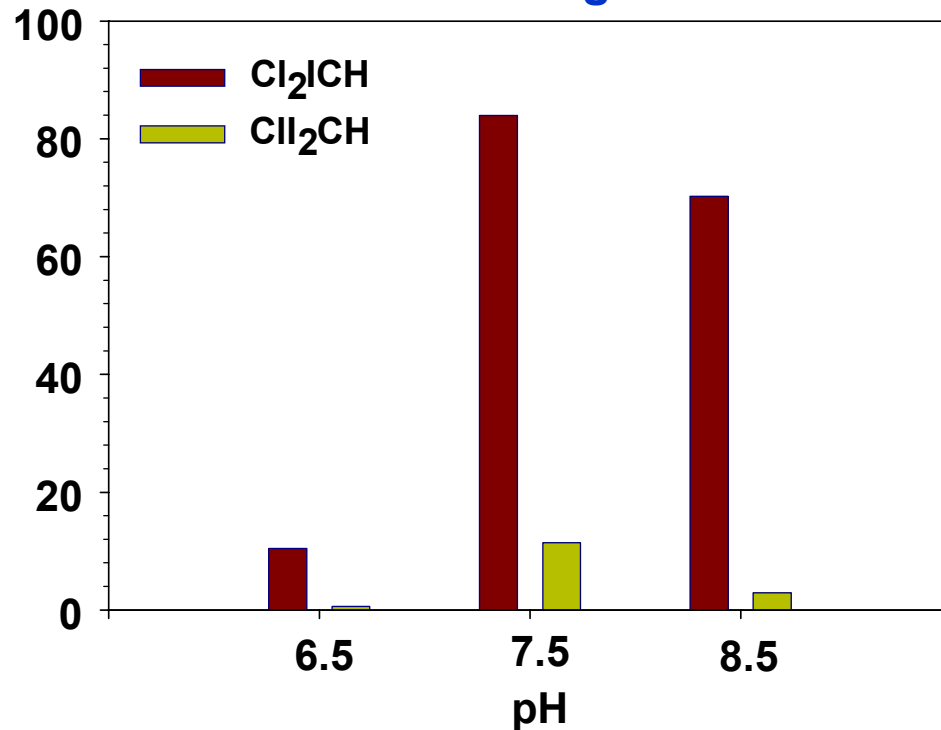
Quelle:
Duirk et al.,
ES&T, 2011

Iodo-THM Bildung nach Chlorung und Monochloraminierung

$[\text{HOCl}] = 100 \mu\text{M}$, $[\text{NH}_2\text{Cl}] = 100 \mu\text{M}$, $[\text{Iopamidol}] = 5 \mu\text{M}$

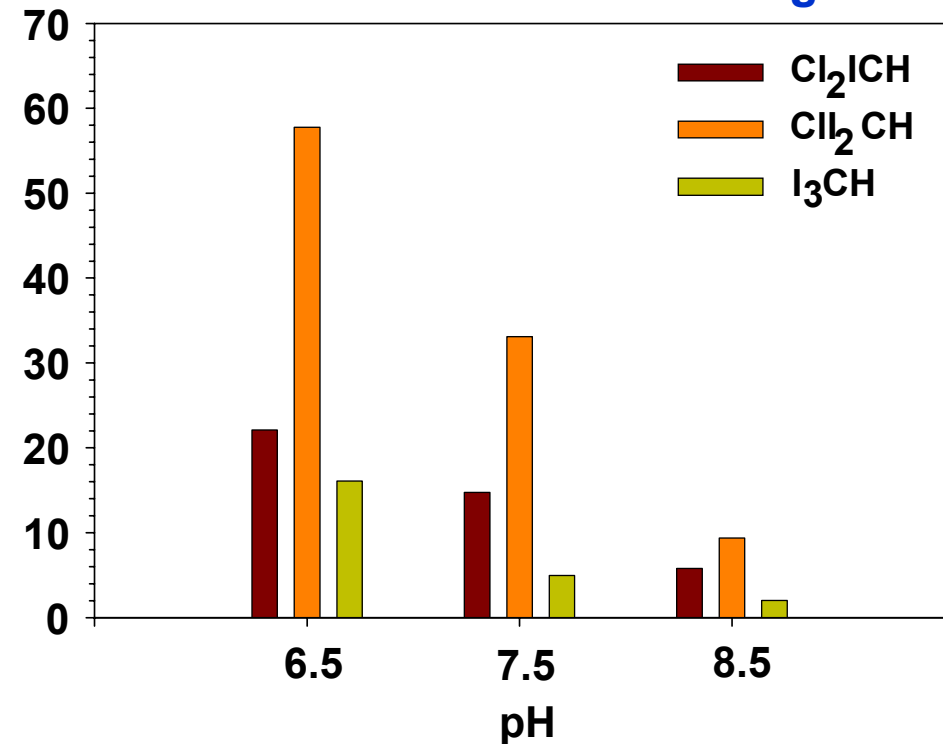
Konz. [nmol]

Chlorung



Konz. [nmol]

Monochloraminierung



Quelle: Susan Richardson, US-EPA, Athens in [Duirk et al., ES&T, 2011](#)

Schlussfolgerungen



Der „Nicht-Nachweis“ einer Substanz reicht nicht für eine Entwarnung. Die persistenten und/oder toxischen TP's sind zur Bewertung zu berücksichtigen.

Die aktuellen Monitoringprogramme sollten um diese TP's ergänzt werden!



Starke Oxidationsmittel können dazu führen, dass „untoxische“ Verbindungen in „toxische“ Oxidationsprodukte überführt werden.

Was tun?

Vorschlag: Einführung einer **Abwasserabgabe für Arzneistoffe**, um die um TP's erweiterten Monitoringprogramme zu finanzieren.

Financial Support
EU for funding Neptune
from the Sixth Framework Programme

Danke für Ihr Aufmerksamkeit

