

## **ENVIRONMENTAL IMPACT OF DRUGS TRANSFORMATION PRODUCTS**

**Gordana Švonja Parezanović, Mladena Lalić-Popović, Svetlana Goločorbin-Kon,  
Nebojša Pavlović, Nemanja Todorović, Jelena Čanji**

University Novi Sad - Faculty of Medicine, Department of Pharmacy, Novi Sad,  
Serbia

The use of drugs in the environment can produce different transformation products (TPs) under the influence of different environmental factors. Drugs contain one or more active components as well as many excipients. As the newly formed TPs of pharmaceuticals can be more stable in nature and more toxic than their parent components, the pathways of transformation, the identification of TPs along with the environmental impact have become an important research topic. This study presents a brief summary of the occurrence and ecotoxicological risks of commonly found transformation products of pharmaceuticals in the environment. The purpose of this review is to point to the issue of the increasing use of drugs and their occurrence in the environment, in order to provide a perspective that will prove useful during the further development of environmental strategies. In addition, this article also analyzes the environmental impact of the excipient, focusing specifically on TPs and their impact on the environment.

Many studies have been published over the last few years that indicate a number of potential toxic effects on human health and environment due to drugs and their TPs in the environment. Some key categories of harmful excipients and their TPs commonly used in pharmaceutical dosage forms are presented here. Azo dyes have been shown to have toxic, mutagenic and carcinogenic effects on aquatic animals. Creating biotransformation products of these excipients can, as well as parent products, cause various damage to exposed organisms. Due to its high persistence in nature, it is possible that it may accumulate in natural waters and cause higher or long-term adverse effects. Surfactants are another group of excipients detected in the environment that could be potential environmental pollutants. The toxic effects of surfactants have been proved in numerous studies. Different types of surfactants show different toxic effects in the environment. During the decomposition process, the preservative bronopol produces two TPs, which have been confirmed to be more tenacious in the environment and more toxic than the parent product. Another preservative with potency as an environmental risk is phenol used in vaccines and consumer products including mouthwashes, throat lozenges, and throat sprays. The unexpected reaction of phenols with hydroxyl radicals and UV light form toxic TPs, oxoenal and enedial, which suggests that these reactions produce these toxic TPs in other situations, including sunlit surface waters and within living cells.

Based on the results presented, there is a need to reduce the amount of drugs in the environment, including excipients by specific strategies. These strategies need to be developed to first identify TP drugs, improve risk management capabilities, and finally reduce the amount of potential drugs entering the environment.

## **UTICAJ TRANSFORMACIONIH PRODUKATA LEKOVA NA ŽIVOTNU SREDINU**

**Gordana Švonja Parezanović, Mladena Lalić-Popović, Svetlana Goločorbin-Kon, Nebojša Pavlović, Nemanja Todorović, Jelena Čanji**

Univerzitet u Novom Sadu - Medicinski fakultet, Katedra za farmaciju, Novi Sad, Srbija

Pod uticajem različitih faktora životne sredine, lekovi u životnoj sredini mogu se transformisati u različite produkte. Lekovi se sastoje od jedne ili više aktivnih komponenti, kao i različitih pomoćnih supstanci, zbog čega mogući novonastali transformacioni produkti mogu biti brojni. Transformacioni produkti (TP) farmaceutika nastali pod uticajem faktora životne sredine mogu biti stabilniji i toksičniji od njihovih matičnih komponenti. Identifikacija TP lekova i analiza njihovog uticaja na životnu sredinu postala su važna tema istraživanja.

Ova studija predstavlja kratak rezime prisustva lekova i transformacionih produkata u životnoj sredini, kao i procenu ekotoksikološkog rizika. Cilj ovog revijalnog rada je ukazati na pitanje sve veće upotrebe lekova i posledice njihovog pojavljivanja u životnoj sredini, kako bi se pružila perspektiva koja će se pokazati korisnom tokom daljeg razvoja ekoloških strategija. Osim navedenog, ovo istraživanje takođe analizira uticaj različitih pomoćnih supstanci na životnu sredinu, posebno fokusirajući se na TP.

Poslednjih nekoliko godina objavljeno je mnogo studija koje ukazuju na brojne potencijalne toksične efekte na zdravlje ljudi i životnja zbog prisustva farmaceutika i njihovih TP u životnoj sredini. Ovde su predstavljene neke ključne kategorije štetnih pomoćnih supstanci i njihovih TP koje se obično koriste u farmaceutskim oblicima. Dokazano je da azo boje imaju toksične, mutagene i kancerogene efekte na vodene životinje. Formiranje produkata biotransformacije ovih pomoćnih materija, kao i matičnih proizvoda, mogu se izazvati različita oštećenja izloženih organizama. Zbog velike postojanosti u prirodi, moguće je da se akumuliraju u prirodnim vodama i uzrokuju veće i dugoročne štetne efekte. Površinski aktivne supstance su druga grupa pomoćnih materija otkrivenih u životnoj sredini koje bi mogle biti potencijalni zagađivači. Toksični efekti tenzida su dokazani u brojnim studijama. Različite vrste tenzida pokazuju različite toksične efekte u životnoj sredini. Tokom procesa razgradnje, konzervans bronopol proizvodi dva TP-a, za koja je potvrđeno da su postojaniji u životnoj sredini i toksičniji od matične supstance. Drugi konzervans sa potencijalnim ekološkim rizikom je fenol koji se koristi u vakcinama i proizvodima široke potrošnje, uključujući tečnosti za ispiranje usta, pastile i sprejeve za grlo. Neočekivana reakcija fenola sa hidrosilnim radikalima i UV svetlom stvara toksične TP, što sugeriše na mogućnost stvaranja toksičnih produkata i u životnoj sredini.

Na osnovu prikazanih rezultata, postoji potreba da se količina transformacionih produkata lekova, uključujući pomoćne supstance minimizira posebnim strategijama. Ove strategije trebaju razviti kako bi se prvo identifikovali TP lekova, poboljšala sposobnost upravljanja rizicima i konačno smanjile količine potencijalnih lekova koji ulaze u životnu sredinu.