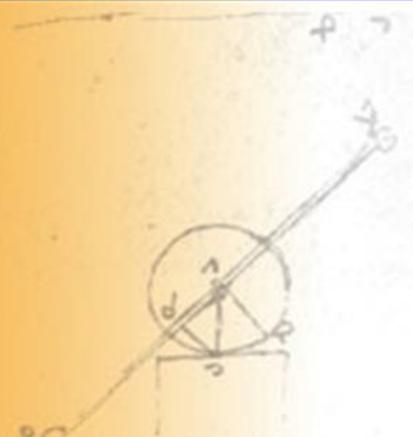


Handwritten text in a cursive script, likely a manuscript or technical drawing, located in the top left corner of the page.

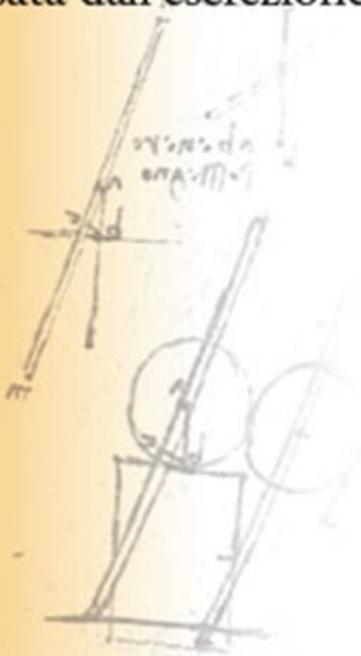


Handwritten text in a cursive script, likely a manuscript or technical drawing, located in the middle left section of the page.

Piergiuseppe Calà

Studio sulla contaminazione ambientale delle acque causata dall'escrezione umana dei farmaci

Handwritten text in a cursive script, likely a manuscript or technical drawing, located in the bottom left corner of the page.



TESI
BIOMEDICA
- 1 -

TESI
BIOMEDICA

1. Piergiuseppe Calà, *Studio sulla contaminazione ambientale delle acque causata dall'escrezione umana dei farmaci*, 2007



Università degli Studi di Firenze



Dipartimento di Sanità Pubblica

Dottorato di ricerca in Pediatria Clinica e Preventiva – XVIII° ciclo
Curriculum in Sanità Pubblica
Anno Accademico 2004/2005

Piergiuseppe Calà

**Studio sulla contaminazione ambientale delle acque causata
dall'escrezione umana dei farmaci**

Coordinatore

Prof. Paolo Antonio Nassi

Docente guida

Prof.ssa Raffaella Capei

Tesi discussa nel maggio 2006

Firenze University Press
2007

Studio sulla contaminazione ambientale delle acque causata
dall'escrezione umana dei farmaci / Piergiuseppe Calà – Firenze:
Firenze university press, 2007.
(Tesi. Biomedica; 1)

Edizione elettronica disponibile su <http://e-prints.unifi.it>

ISBN 978-88-6453-168-7 (online)

ISBN 978-88-8453-583-2 (print)

363.7394 (ed. 20)

Acque - Inquinamento

© 2007 Firenze University Press

Università degli Studi di Firenze

Firenze University Press

Borgo Albizi, 28

50122 Firenze, Italy

<http://epress.unifi.it/>

Printed in Italy

RINGRAZIAMENTI

In apertura della pubblicazione è doveroso un sentito e caloroso ringraziamento a tutti coloro che hanno partecipato e contribuito alla ricerca ed in particolare:

a mia moglie Serena per il prezioso aiuto dato durante la campagna di prelevamento dei campioni, per l'incoraggiamento durante i tre anni della ricerca e per l'assistenza letteraria nella revisione del testo;

al Coordinatore del Corso di Dottorato, Prof. Paolo Antonio Nassi, ed al docente guida, Prof.ssa Raffaella Capei, per l'assiduo e competente supporto scientifico e tecnico;

al Direttore del Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università di Firenze, Prof. Nicola Comodo, per il sostegno dato alla ricerca;

al personale del Laboratorio di Sanità Pubblica di Firenze per il fondamentale lavoro tecnico svolto nella preparazione dei campioni, nella messa a punto delle metodiche e nell'esecuzione delle analisi chimiche. In particolare si ringrazia il Direttore del Laboratorio Dott. Paolo Bavazzano per avere creduto in questo studio ed avere messo a disposizione le risorse umane e strumentali del Laboratorio con passione, amicizia e competenza, il Dott. Andrea Perico per il basilare lavoro di messa a punto della metodica per la tecnica LC/MS e per la valutazione dei dati analitici, la Dott.ssa Giovanna Mincione per la messa a punto della metodica per la tecnica ICP/MS e la conduzione delle relative analisi, il personale tecnico del Laboratorio con particolare riferimento alla Sig.ra Mariateresa Gravina per la preparazione dei campioni;

al Dott. Francesco Mantelli del Dipartimento ARPAT di Firenze per la consulenza tecnico-scientifica sulle acque superficiali;

alla Dott.ssa Emanuela Balocchini dirigente del Settore Igiene Pubblica della Direzione Generale del Diritto alla Salute e Politiche di Solidarietà della Regione Toscana.

INDICE

PRESENTAZIONE	1
PREMESSA	3
INTRODUZIONE	5
CAPITOLO I	
INQUADRAMENTO STORICO ED AMBIENTALE DELLA RICERCA	9
1 – Note storiche	9
2 – Gli studi internazionali	9
2.1 – Studi extra europei	9
2.2 – Studi europei	11
CAPITOLO II	
INDIVIDUAZIONE DEI PUNTI DI PRELIEVO E CAMPIONAMENTO	19
1 - Note idrologiche e geografiche	19
2 - Il chimismo delle acque dell'Arno	22
3 - Identificazione dei punti di prelievo	23
CAPITOLO III	
INDIVIDUAZIONE DELLE SOSTANZE OGGETTO DELLA RICERCA	27
1 - Identificazione del target di ricerca	27
2 - Acquisizione ed elaborazione del database dei farmaci venduti in Toscana	27
3 - Selezione delle sostanze indicatrici per la ricerca	30
CAPITOLO IV	
DEFINIZIONE DELLE METODICHE DI ANALISI DELLE SOSTANZE INDIVIDUATE	39
1 - La definizione della metodica	39
2 - Condizioni di analisi	40
2.1 – HPLC/MS	40
2.2 – ICP/MS	46
CAPITOLO V	
CAMPAGNA PRELIEVI	49
CAPITOLO VI	
RISULTATI: VALUTAZIONE ED ELABORAZIONE DEI DATI	55
1 – Sostanze organiche	55
2 – Metalli	63
CONCLUSIONI	69
BIBLIOGRAFIA	73
APPENDICE	81

PRESENTAZIONE

L'uso di sostanze per uso farmaceutico, o come disinfettanti o utilizzate a livello clinico per fini diagnostici, per prodotti cosmetici o per l'igiene personale, è ampio e diffuso in tutti gli ambiti della vita quotidiana e lavorativa.

Negli ultimi anni gli studi sulla contaminazione ambientale causata dai PPCPs (*Pharmaceuticals and Personal Care Products*) si sono essenzialmente occupati delle conseguenze derivanti dalla dispersione di sostanze antibiotiche o ormonali, in relazione rispettivamente al fenomeno dell'aumento della resistenza batterica ed all'interferenza sui sistemi endocrini.

Il Dipartimento di Sanità Pubblica di Firenze ha ritenuto opportuno sviluppare ricerche sulle problematiche inerenti il tema "Ambiente e Salute" non solo per gli *input* provenienti dagli atti normativi e di programmazione europei e nazionali, ma soprattutto per la consapevolezza dell'influenza che hanno sulla salute le condizioni ambientali di vita e di lavoro e della conseguente importanza assunta in questi ultimi anni dagli studi sulla contaminazione ambientale e sui microinquinanti emergenti.

In questo contesto la ricerca si colloca nell'ambito degli studi nazionali ed internazionali inerenti la problematica, proponendosi di offrire un contributo nell'ampliamento delle conoscenze su tali temi, ed ha come obiettivo la determinazione dell'eventuale presenza nelle acque del fiume Arno di residui di farmaci. Prima dell'esecuzione del presente studio è stata condotta soltanto una ricerca in Italia che ha riguardato i fiumi Po, Lambro e Adda, peraltro con differenti modalità di monitoraggio (frequenza e numerosità dei punti di prelievo).

La ricerca è stata organizzata in tre fasi:

1. Analisi statistica dei consumi dei farmaci in ambito regionale e selezione delle sostanze oggetto della ricerca.

Sono stati identificati i principi attivi maggiormente consumati dalla popolazione regionale. Sulla base di tali dati e dalla valutazione comparata dei seguenti aspetti: quantità consumate e andamento stagionale del consumo, aspetti tossicologici e proprietà farmacodinamiche dei principi attivi, e potenzialità delle metodiche analitiche, sono state selezionate 12 sostanze (Acetazolamide, Atenololo, Bezafibrato, Diclofenac, Furosemide, Ketoprofene, Ibuprofene, Idroclorotiazide, Nimesulide, composti di coordinazione del Platino, Ciclofosfamide, Ifosfamide e 5-fluorouracile). Per valutare l'effettiva provenienza del Pt (chemioterapici o gas di scarico delle auto), sono stati determinati altri due metalli (Palladio e Rodio) emessi dalle marmitte catalitiche. Sono state calcolate anche due stime di concentrazioni presunte delle sostanze: la CP (concentrazione presunta) e il PEC (*Predicted Environmental Concentration*).

2. Definizione delle metodiche di analisi chimica.

Sono state individuate due metodiche analitiche per la ricerca delle sostanze individuate: una multi-residuo, per le sostanze organiche, che utilizza l'accoppiamento della cromatografia liquida con la spettrometria di massa (LC/MS), ed una per i metalli che utilizza una tecnica di spettrometria di massa con sorgente al plasma induttivo (ICP/MS). Per quanto riguarda la metodica multi-residuo (LC/MS) segnaliamo che il laboratorio che ha eseguito le analisi dispone di una strumentazione tecnicamente superiore (LC/MS-MS), ma abbiamo ritenuto di mettere a punto una metodica che utilizzasse uno strumento meno sofisticato perché volevamo metterla a disposizione del maggior numero possibile di laboratori operanti in Italia nel settore.

3. Campionamento ed analisi chimica dei campioni di acque.

I campioni sono stati prelevati dal fiume Arno. Sono stati eseguiti 4 prelievi stagionali, in 5 punti diversi per valutare l'andamento delle concentrazioni nel tempo e l'apporto di contaminanti provenienti da affluenti significativi e da città.

I risultati dello studio indicano che la contaminazione ambientale dei corpi idrici da residui di sostanze farmaceutiche rappresenta una condizione presente anche in ambito regionale. Infatti, è stata evidenziata nelle acque la presenza di tutti gli antinfiammatori e di uno dei diuretici ricercati; sono risultati positivi per almeno una sostanza organica 12 dei 19 campioni prelevati. I metalli sono risultati presenti in tutti i campioni e, sulla base alle indicazioni bibliografiche sull'andamento delle concentrazioni dei metalli PGEs (*Platinum Group Elements*), si può affermare che le concentrazioni del Pt rilevate sono riconducibili essenzialmente alla contaminazione diffusa proveniente dalle emissioni degli impianti catalitici degli autoveicoli.

Le concentrazioni misurate sono molto variabili rispetto sia alla stagione che al punto di prelievo e risultano maggiori quando le condizioni climatiche sono sfavorevoli ai processi di biodegradazione della flora e fauna acquatica (soprattutto con le basse temperature), a valle di centri urbani di grande entità (Firenze, Pisa) ed in corrispondenza di affluenti importanti (Sieve, Bisenzio). La corrispondenza tra le concentrazioni delle sostanze individuate e le stime calcolate (CP e PEC) è risultata labile.

Considerando la qualità e le quantità delle sostanze identificate, le implicazioni possibili in materia di sanità pubblica sono al momento di difficile valutazione. È plausibile ipotizzare che il livello di contaminazione non sia al momento tale da evidenziare un pericolo immediato per la salute pubblica. Supponendo che alcune delle sostanze individuate possano essere erogate dagli acquedotti a causa di incompleti processi di potabilizzazione, resta da valutare l'eventuale interazione tra i principi attivi assunti nelle terapie farmacologiche e quelli ingeriti con la dieta. Analogamente sono da valutare eventuali fenomeni di sensibilizzazione allergica, soprattutto nella popolazione infantile ed anziana che potrebbero essere causati dall'ingestione di principi attivi presenti negli alimenti sotto forma di microcontaminanti. Contrariamente a quanto avviene nel caso di alimenti provenienti da allevamenti intensivi, la possibile esposizione alimentare dovuta alla contaminazione ambientale delle acque non è riferibile alla fauna ittica proveniente dal fiume, il cui consumo è attualmente del tutto occasionale e di scarsa entità, ma all'assunzione dell'acqua potabile o, indirettamente, dall'utilizzo di acque potabili nell'industria alimentare. In questo caso deve essere attentamente valutata la capacità di abbattimento delle sostanze da parte dei processi di potabilizzazione. I dati provenienti dalla bibliografia internazionale sembrano indicare una confortante idoneità delle più diffuse tecniche di potabilizzazione di natura ossidativa a degradare le sostanze farmaceutiche. Di contro il recente proliferare di processi di potabilizzazione (ozonizzazione, raggi U.V., microfiltrazione) che mirano alla minore alterazione possibile delle caratteristiche organolettiche dell'acqua trattata, allo scopo di favorire il consumo dell'acqua potabile da parte della popolazione, potrebbero causare la permanenza delle sostanze nell'acqua erogata.

PREMESSA

La tematica “Ambiente e Salute” ha conquistato negli corso degli ultimi anni una crescente importanza nelle competenze della Sanità pubblica. Infatti, è aumentata la consapevolezza dell’influenza che hanno sulla salute le condizioni ambientali di vita e di lavoro, come testimoniato dai riferimenti normativi a tutti livelli a partire dal VI Programma di Azione Ambientale dell’Unione Europea, che individua tra le quattro Aree di azione prioritaria, la tematica “Ambiente e salute”, sino alla programmazione sanitaria e ambientale regionale.

La ricerca si inserisce in questo contesto puntando a rilevare le condizioni di contaminazione da residui di farmaci nell’Arno, al fine di determinare quale possa essere il livello di pericolo per la popolazione. È uno studio che costituisce una rappresentazione del modo con il quale si debba intervenire nella Prevenzione collettiva quando si affrontano problematiche ambientali e sanitarie, è cioè con una visione integrata e multidisciplinare funzionale a raggiungere modalità più efficaci della tutela della salute pubblica.

Lo studio ha contribuito a gettare le basi di un nuovo percorso, che auspichiamo lungo e fruttuoso, nel quale l’Università di Firenze, grazie al Dipartimento di Sanità pubblica, e l’Azienda Sanitaria di Firenze, attraverso il Laboratorio di Sanità Pubblica di Area Vasta, hanno collaborato in perfetta sintonia e integrazione. Nell’Anno Accademico 2003-2004 è stata data attuazione, con anticipo, alle linee di indirizzo del Piano Sanitario Regionale oggi vigente ed all’epoca in fase di elaborazione (PSR 2005-2007). Il Piano colloca le Università a pieno titolo nel Servizio Sanitario Regionale.

Il mantenimento delle due strutture all’attuale livello di eccellenza riconosciuto nel mondo scientifico, richiede di accettare la sfida di superare visioni non più adeguate allo scopo di ottimizzare e valorizzare le risorse umane e strumentali ed ottenere prestazioni di maggiore appropriatezza. Crediamo che l’incontro tra le competenze di ricerca, sviluppo e formazione dell’Università con le competenze sanitarie, tecniche e territoriali delle Aziende Sanitarie Locali, crei le condizioni per una crescita professionale e scientifica dei soggetti che l’Università ha istituzionalmente il compito di creare, e migliori le capacità di intervento e soluzione delle problematiche della Prevenzione da parte del personale delle Aziende Sanitarie.

In questo contesto la ricerca, oltre al valore intrinseco dei contenuti e dei risultati espressi, ha avuto il merito di sperimentare ed incentivare nuove attività di integrazione tra due sistemi che dovrebbero essere molto vicini, ma che nella realtà hanno poche occasioni di progettare insieme il futuro.

Nicola Comodo
Dipartimento di Sanità Pubblica
Università di Firenze

Paolo Bavazzano
Laboratorio di Sanità Pubblica
Azienda Sanitaria di Firenze

INTRODUZIONE

L'industria farmaceutica mette a disposizione della collettività numerosi farmaci, che sono utilizzati in medicina umana o veterinaria a scopi terapeutici, profilattici e ausiliari. In Italia è stimata una commercializzazione complessiva di principi attivi farmacologici, per il solo uso umano, di alcune migliaia di tonnellate all'anno. Per l'uso animale, le cifre sono più difficilmente calcolabili a causa di canali di somministrazione che spesso sfuggono ai circuiti ufficiali. In ogni caso le quantità sono stimate simili e comparabili all'uso umano.

L'uso di sostanze farmaceutiche è, quindi, ampio e diffuso in tutti gli ambiti della vita quotidiana e lavorativa. Insieme a questi composti si sommano le sostanze utilizzate a livello clinico per fini diagnostici, i disinfettanti e le sostanze chimiche in genere utilizzate in un'ampia gamma di prodotti cosmetici o per l'igiene personale.

Le sostanze farmaceutiche, una volta somministrate al paziente o all'animale, possono essere metabolizzate del tutto o in parte nell'organismo ed eliminate con le feci o con le urine in forma di metaboliti inattivi, metaboliti attivi o come sostanza inalterata. Una grande quantità di principi attivi farmacologici è riversata nell'ambiente. A questo fenomeno partecipa inoltre, in misura non quantificabile, lo smaltimento improprio dei farmaci inutilizzati o scaduti, attraverso, ad esempio, l'eliminazione nei servizi igienici.

In base alle caratteristiche chimiche e chimico-fisiche della molecola, il farmaco può subire vari destini nell'ambiente: può essere rapidamente degradato oppure persistere a lungo. Alcuni tra i farmaci più noti e diffusi (eritromicina, ciclofosfamide, naproxene, sulfametossazolo, sulfasalazina) hanno una vita media nell'ambiente superiore ad un anno. L'acido clofibrato, il principale metabolita del clofibrato, ha una persistenza ambientale calcolata in 21 anni (Zuccato, 2000) ed è ancora misurabile in fiumi e laghi di Paesi dove non è più in uso da anni. Questi farmaci dotati di lunga persistenza possono quindi accumularsi negli ecosistemi fino a raggiungere concentrazioni biologicamente attive.

Come è noto le sostanze farmacologiche sono in grado di esercitare effetti benefici ma anche effetti tossici, che dipendono da vari fattori quali dose, durata dell'esposizione, via di somministrazione, caratteristiche dell'organismo esposto, interazioni con altri fattori, ecc.

Solo in tempi recenti la comunità scientifica ha cominciato a riflettere sul destino ambientale dei composti farmaceutici e se potesse configurarsi il pericolo dell'accumulo di tali sostanze nel ciclo biologico degli ecosistemi. In varie parti del mondo sono iniziati studi per misurare il livello di contaminazione di corpi idrici superficiali e sotterranei e sulla capacità di degradazione metabolica delle sostanze da parte della flora e fauna acquatica e dei microrganismi che popolano gli impianti di depurazione delle acque reflue. Le difficoltà di tali studi sono state subito evidenti e superiori a quelle che solitamente si incontrano quando si è all'inizio di un percorso di ricerca, a causa principalmente di due motivi: l'enorme numero di sostanze farmaceutiche che possono essere prese in considerazione e la definizione di un soddisfacente approccio sistematico della ricerca.

L'impegno negli studi ha coinvolto anche gli Enti istituzionali che hanno promosso ed organizzato direttamente convegni, congressi e *workshop* sull'argomento, moltiplicando gli eventi di confronto tra gli esperti internazionali.

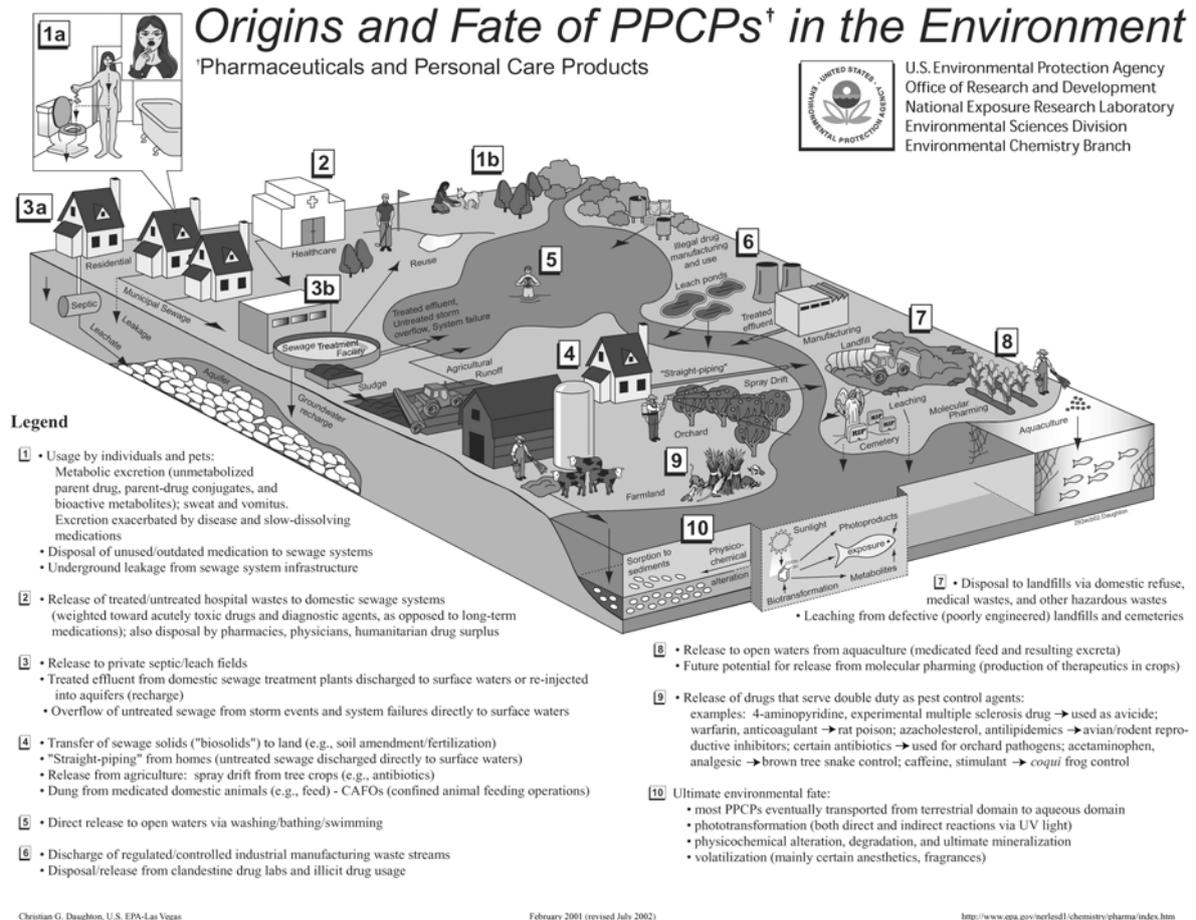


Figura 1 – Schema del destino ambientale dei farmaci (a cura di C. G. Daughton – U.S. E.P.A.).

Legenda

1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escrezione dovuta all'uso umano (1a) o da animali domestici (1b): escrezione di metaboliti attivi, coniugati, inattivi e del farmaco immodificato attraverso, urine, feci e vomito, incrementata da malattie croniche e da farmaci in formato ritardo.
2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cessione di medicinali inutilizzati o scaduti nelle fosse biologiche domestiche. ▪ Perdite sotterranee di reflui dalle fognature. ▪ Cessione da parte di carcasse di animali (precedentemente medicalizzati) utilizzati come cibo per altri animali (rapaci, animali carnivori, ecc.) (1c).
3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rilascio di reflui ospedalieri (trattati o non trattati) in sistemi di depurazione domestici. ▪ Rilascio di reflui provenienti da farmacie, studi medici, residenze per anziani, ecc.
4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infiltrazioni nel sottosuolo di liquami provenienti da fosse biologiche o lagunaggi domestici (3a). ▪ Emissioni in corpi idrici superficiali o sotterranei (ricariche) di effluenti trattati provenienti da sistemi di depurazione delle acque reflue (3b). ▪ Emissioni dirette in acque superficiali di liquidi non trattati provenienti da sistemi di depurazione delle acque reflue a causa di tracimazione causata da eventi atmosferici o malfunzionamenti degli impianti (3b).
5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spargimento di rifiuti solidi (fanghi, letame, ecc.) utilizzati come ammendanti o fertilizzanti. ▪ Scarico diretto di acque chiare e scure da utenze domestiche in acque superficiali. ▪ Rilascio di sostanze in operazioni di trattamento agricolo. ▪ Deiezioni di animali domestici o di animali da allevamento sottoposti a trattamento farmacologico.
6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rilascio diretto nelle acque superficiali durante lavaggi/immersioni/attività natatorie.

6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scarico attraverso emissioni autorizzate e controllate di acque di scarico provenienti da industrie. ▪ Scarico attraverso emissioni di laboratori chimico-farmaceutici clandestini e attraverso usi illeciti di sostanze farmaceutiche.
7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cessioni in operazioni di movimento terra e di movimentazione in discariche di rifiuti domestici, rifiuti pericolosi e speciali. ▪ Cessioni da parte di discariche e cimiteri a causa di difetti o carenze di progettazione delle strutture.
8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rilasci da impianti di acquicoltura (cibo medicato e relative deiezioni). ▪ Cessioni potenziali provenienti da produzioni agricole contenenti OGM o contenenti composti ad attività farmaceutica (ingegneria molecolare).
9	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rilascio di sostanze che hanno una doppia valenza come farmaci o come antiparassitari/antinfestanti (ad esempio: 4-aminopiridina è un farmaco sperimentale contro la sclerosi multipla ed anche un aficida; warfarina è un farmaco anticoagulante ed anche un veleno per topi; azacolesterolo è un farmaco ipocolesterolemizzante e un inibitore per la riproduzione di volatili e roditori).
10	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trasporto e destino ambientale: <ul style="list-style-type: none"> - molti PPCPs sono trasportati dal terreno all'ambiente acquatico; - fototrasformazione per azione diretta e/o indiretta dei raggi UV; - modificazioni fisico-chimiche, degradazioni e mineralizzazioni; - volatilizzazione (per le sostanze volatili come fragranze e anestetici); - assorbimento da parte di organismi vegetali e animali; - assorbimento per via respiratoria di polveri che hanno adsorbito sostanze farmaceutiche (mangimi in polvere medicati).

Lo studio si pone come obiettivo di misurare nell'Arno, principale fiume della Toscana, la presenza di residui di farmaci allo scopo di tutelare la salute pubblica e in particolare quella delle categorie più sensibili quali, ad esempio, le donne in gravidanza e i bambini (Balbus & Lang 2001).

La ricerca è stata suddivisa in tre fasi:

1. Analisi statistica dei consumi dei farmaci in ambito regionale. Sono stati identificati i principi attivi maggiormente consumati dalla popolazione regionale. Sulla base di tali dati è stato creato un elenco delle sostanze oggetto della ricerca ottenuto dalla valutazione comparata delle quantità consumate, degli aspetti tossicologici e delle proprietà farmacodinamiche dei principi attivi, delle risultanze di studi precedenti e delle potenzialità delle metodiche analitiche.
2. Definizione delle metodiche di analisi chimica. Sono state individuate due metodiche analitiche per la ricerca delle sostanze individuate: una multi-residuo, per le sostanze organiche, che utilizza l'accoppiamento della cromatografia liquida con la spettrometria di massa (LC/MS), ed una per i metalli che utilizza una tecnica di spettrometria di massa con sorgente al plasma induttivo (ICP/MS).
3. Campionamento ed analisi chimica dei campioni di acque. I campioni sono stati prelevati da acque superficiali ed in particolare dal fiume Arno. I prelievi sono stati eseguiti in vari punti del corso del fiume, per ottenere dati sulla condizione di partenza del corso d'acqua, prima e dopo l'immissione di affluenti significativi, prima e dopo l'attraversamento o la ricezione degli scarichi fognari delle principali città.

In conclusione la ricerca compiuta si colloca nell'ambito degli studi nazionali ed internazionali eseguiti in questi ultimi anni, proponendosi di offrire un contributo nell'ampliamento delle conoscenze sulla problematica.

CAPITOLO I

INQUADRAMENTO STORICO ED AMBIENTALE DELLA RICERCA

1 – NOTE STORICHE

Le prime indicazioni sulla presenza di sostanze farmaceutiche sono già disponibili nei primi anni '70, quando sono stati pubblicati lavori sul rinvenimento di ormoni in impianti di trattamento e depurazione di acque reflue urbane (Tabak & Bunch 1970, Norpoth, Nehrkorn et al., 1973). Inizialmente questi dati non hanno destato particolare interesse nel mondo scientifico che, negli anni '70 e '80, ha rivolto la propria attenzione ad altri contaminanti ambientali quali, ad esempio, i metalli pesanti, le diossine, gli idrocarburi policiclici aromatici, i policlorobifenili, i pesticidi. Successivamente negli anni '90 comincia ad essere pubblicato un crescente numero di lavori che si occupano dell'argomento. Citiamo ad esempio l'articolo di J. Raloff "Drugged Waters. Does it matter that pharmaceuticals are turning up in water supplies?", su Sciencenews Online nel 1998 (Raloff 1998, Raloff 2000), che riferiva della sorpresa dell'Autorità sanitaria svizzera nell'aver rilevato in acque superficiali quantità non trascurabili (circa 100 ng/L) di una sostanza ad attività ipocolesterolemizzante (acido clofibrico), nell'ambito dei dosaggi di routine dei pesticidi. L'interesse del risultato analitico era legato al fatto che non esistevano nello Stato impianti chimici o farmaceutici che potessero produrre la sostanza e che, quindi, avessero potuto sversare accidentalmente il composto.

2 – GLI STUDI INTERNAZIONALI

2.1 – Studi extra europei

L'*United States Environmental Protection Agency* (U.S. E.P.A.), ha dedicato dalla fine degli anni '90 molte risorse per lo studio dell'argomento. Le principali strutture interessate sono l'*Office of Research and Development's* (ORD) e il *National Exposure Research Laboratory* (NERL). L'impegno dell'Agenzia si colloca nell'ambito del rispetto degli obiettivi prioritari dell'azione della struttura ed in particolare degli obiettivi: 2 - (*Clean and Safe Water*), 4 - (*Preventing Pollution and Reducing Risk in Communities, Homes, Workplaces, and Ecosystems*), 5 - (*Better Waste Management, Restoration of Contaminated Waste Sites, and Emergency Response*), e 8 - (*Sound Science - Improved Understanding of Environmental Risk and Greater Innovation to Address Environmental Problems*). In ogni caso, uno degli obiettivi primari dell'U.S. E.P.A. è la prevenzione in campo ambientale, identificando e promuovendo studi su criticità ambientali "precedentemente nascoste" o potenziali prima che si trasformino in problemi di salute pubblica o di alterazione degli ecosistemi.

Da Aprile del 2000 è stato dedicato un sito web (<http://www.epa.gov/esd/chemistry/pharma/about.htm>) sui PPCPs (*Pharmaceuticals and Personal Care Products*) considerati come contaminanti ambientali emergenti. Nel sito sono presenti numerose informazioni sul problema come citazioni bibliografiche, lavori e studi presentati a convegni, metodiche di analisi, link a siti

web correlati, forum, ecc. L'Agenzia ha promosso e promuove continui studi sulla materia e soprattutto lo scambio di informazioni tra gli scienziati impegnati nella ricerca sui PPCPs.

L'U.S. Geological Survey (U.S.G.S.) ha eseguito una ricognizione nazionale per ottenere informazioni di base sui contaminanti ambientali "emergenti" derivati dalle sostanze farmaceutiche ad uso umano e veterinario (Buxton & Kolpin 2002, Kolpin, Furlong et al. 2002).

Sono state ricercate anche sostanze chimiche presenti in prodotti cosmetici e per l'igiene personale. Tra il 1999 ed il 2000, sono state campionate 139 captazioni in 30 Stati degli U.S.A.

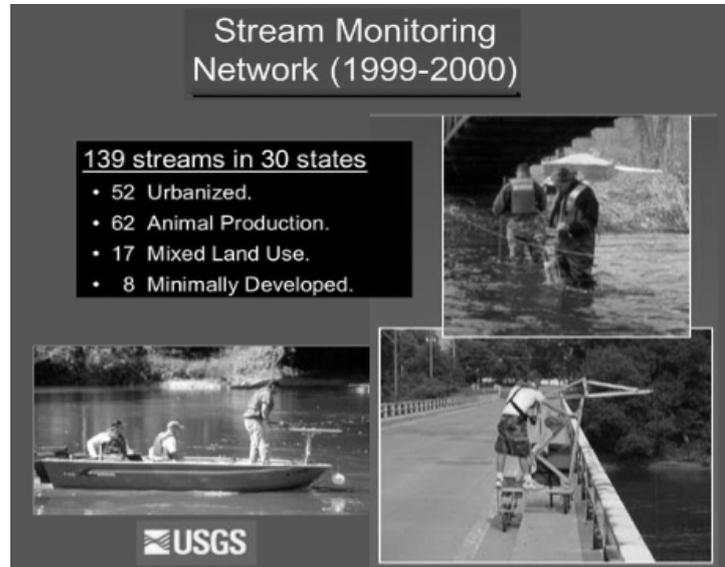


Figura 2 – Foto dalla campagna di monitoraggio dell'U.S.G.S.

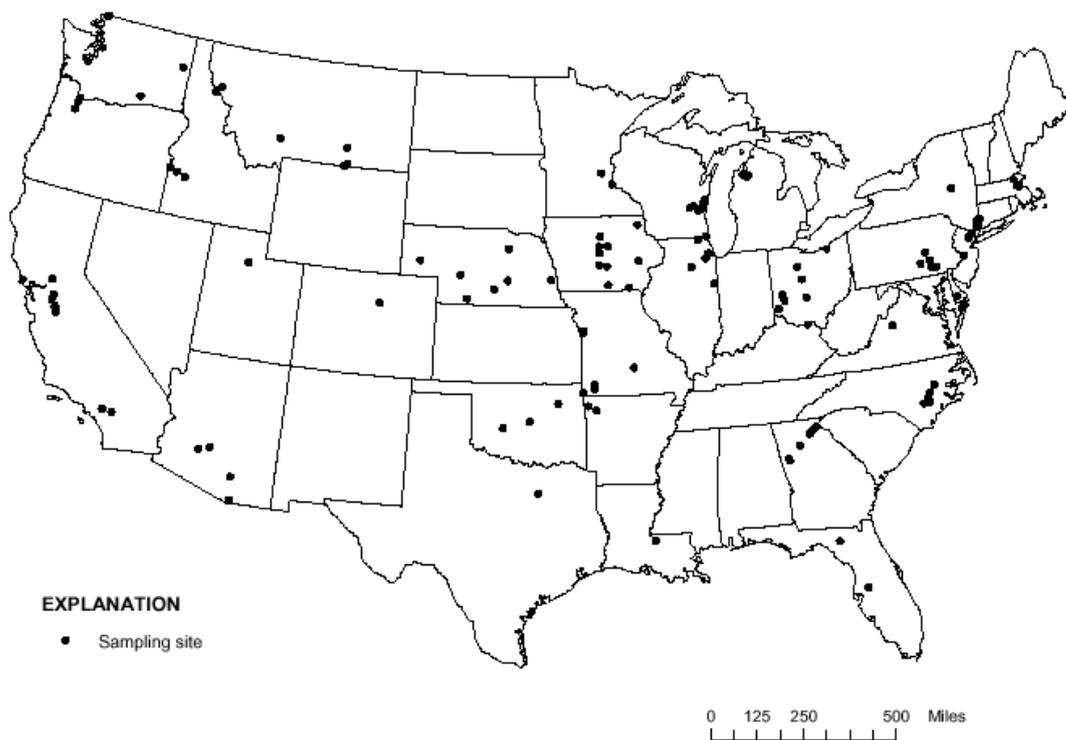


Figura 3 – Localizzazione delle captazioni campionate.

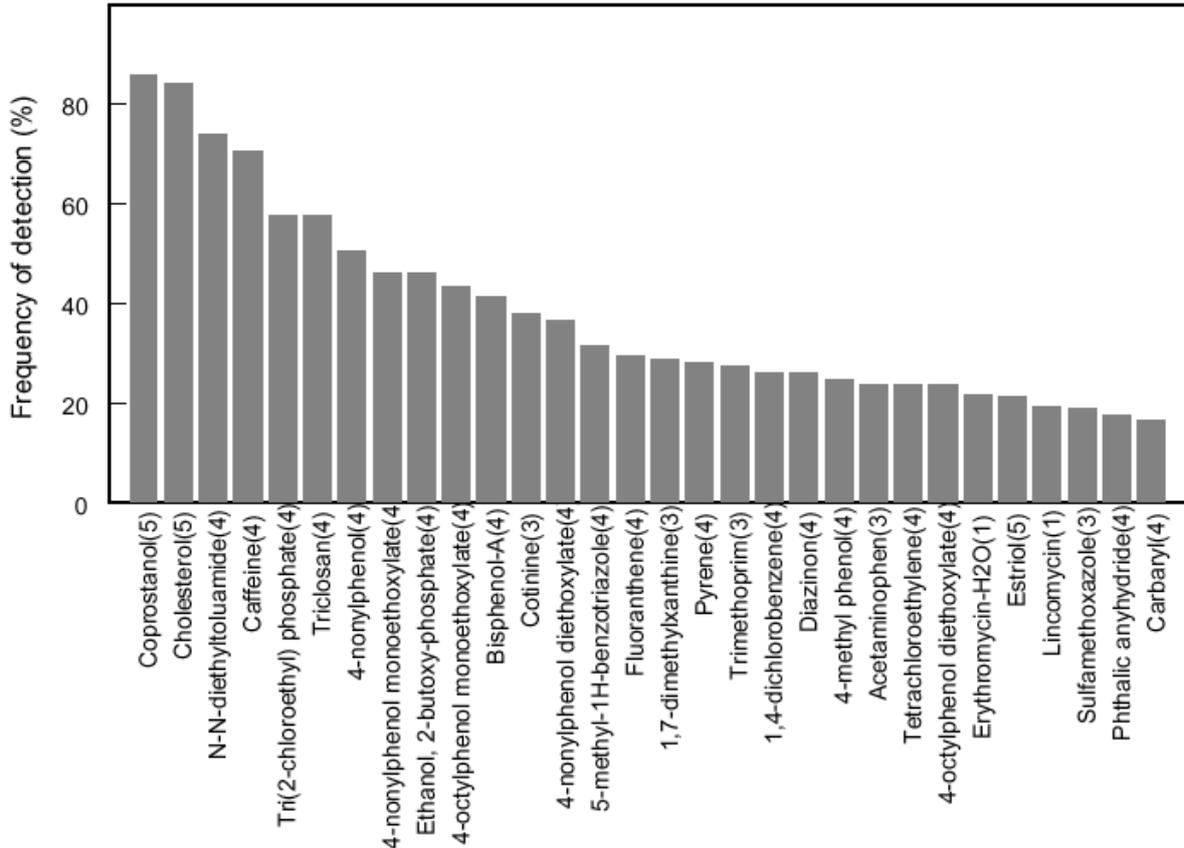


Grafico 1 – Frequenza di rilevamento di alcune delle sostanze monitorate nella ricerca dell’U.S.G.S.

Una o più delle 95 sostanze ricercate sono state trovate nell’80% dei campioni prelevati e circa il 50% delle captazioni ha mostrato la presenza di almeno 7 sostanze. Nel grafico seguente è possibile individuare la frequenza di rilevamento delle sostanze più significative ricercate nello studio. L’elenco completo delle sostanze monitorate e le relative quantità monitorate sono disponibili sul sito web dell’U.S.G.S. (<http://toxics.usgs.gov/pubs/ofr-02-94/index.html>).

Oltre alle iniziative istituzionali sopra citate sono disponibili altri lavori riguardanti gli Stati Uniti (Boyd & Furlong 2002, Boyd, Reemtsma et al. 2003, Daughton & Ternes 1999, Frick et al. 2001, Huggett, Khan et al. 2003). Riscontri sulla presenza di residui di farmaci arrivano anche da altre parti del mondo come, ad esempio, dallo Stato di Rio di Janeiro - Brasile (Stumpf, Ternes et al. 1999) o dal Canada (Boyd, Reemtsma et al. 2003, Tauber 2003).

2.2 – Studi europei

Sono disponibili alcuni lavori europei inerenti l’argomento dove si mostra la presenza di sostanze farmaceutiche in quantità considerevoli nei fanghi e negli effluenti degli impianti di trattamento delle acque di scarico (Andreozzi, Raffaele et al. 2003, Heberer 2002, Heberer, Reddersen et al. 2002, Heberer & Stan 1997, Khan & Ongerth 2002, Koutsouba, Heberer et

al. 2003, Ternes, Bonerz et al. 2001). Altri studi mostrano invece la presenza di tali sostanze in corpi idrici superficiali e sotterranei (Boyd & Grimm 2001, Halling-Sorensen, Nors Nielsen et al. 1998, Heberer 2002, Heberer, Schmidt-Bäumler et al. 1998, Heberer & Stan 1997, Hirsch & Ternes 1999, Reddersen, Heberer et al. 2002, Sacher, Lange et al. 2001, Tixier, Singer et al. 2003), come ad esempio in fiumi spagnoli (Farre, Ferrer et al. 2001), nel mare (Weigel, Kuhlmann et al. 2002) e nelle acque potabili (Dick 1981, Fawell & Fielding 1985, Heberer 2002, Heberer & Stan 1997, Reddersen, Heberer et al. 2002, Reynolds 2003, Sontheimer, Brauch et al. 1985, Webb, Ternes et al. 2003). Sono stati eseguiti lavori anche sull'impatto ecotossicologico di alcuni farmaci nell'ambiente acquatico (Christensen 1998, Cleuvers 2003, Farre, Ferrer et al. 2001, Ferrari, Paxeus et al. 2003, Galassi, Guzzella et al. 2004, Henschel, Wenzel et al. 1997, Holt 2000, Jones, Voulvoulis et al. 2001, Jones, Voulvoulis et al. 2002, Lange & Dietrich 2002). Da segnalare il programma di monitoraggio delle sostanze farmaceutiche negli ambienti acquatici avviato in Gran Bretagna (Hilton, Thomas et al. 2004).

Nel 2001 l'Unione Europea ha supportato attività di ricerca, mirate ad identificare qualità e quantità di residui di sostanze farmaceutiche nelle acque e nei reflui, allo scopo di valutare l'esistenza di rischi per la salute umana e l'ambiente. In particolare è stato avviato un gruppo di progetti denominato PHARMA che contiene tre ricerche ed ha coinvolto 13 nazioni:

- REMPHARMAWATER: "Ecotoxicological Assessments and Removal Technologies for Pharmaceuticals in Wastewaters", coordinata dal Prof. Roberto Andreozzi, dell'Università Federico II di Napoli. Al progetto hanno partecipato Italia, Svezia, Francia, e Grecia. La ricerca ha avuto come obiettivo principale la valutazione ecotossicologica dei rischi per l'ambiente causata dalla presenza di sostanze xenobiotiche. È stata condotta una campagna di controllo degli effluenti degli impianti di trattamento delle acque di scarico (Sewage Treatment Plants, STP) che ha rivelato la presenza, in concentrazioni variabili dai nanogrammi ai microgrammi per litro, di oltre 20 prodotti farmaceutici appartenenti a sei diverse categorie terapeutiche (antibiotici, β -bloccanti, antisettici, antiepilettici, antinfiammatori, regolatori lipidici). Gli antibiotici sono stati rilevati in quasi tutti gli effluenti dei STP dei paesi europei partecipanti. Non è stata rilevata la presenza di antibiotici quali ofloxacin, lomefloxacin e enoxacin identificati in studi precedenti. Sono stati compiuti studi per determinare il tempo di dimezzamento degli antibiotici nell'ambiente acquatico. Valutando il caso peggiore, definito nella ricerca come corrispondente alla stagione invernale nel Nord Europa, è stato rilevato che tale tempo sia nell'ordine di alcune centinaia di giorni. Sono ancora in corso attività di ricerca per valutare la tossicità degli antibiotici selezionati verso gli organismi viventi acquatici quali le alghe, gli invertebrati ed i pesci e per verificare la possibilità di utilizzare tecnologie avanzate di trattamento (ozonizzazione, H_2O_2/UV , fotocatalisi, ecc.) come processi complementari ai trattamenti convenzionali (fanghi attivi), per rimuovere i residui farmaceutici negli impianti di trattamento delle acque di scarico.
- POSEIDON: "Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve the Indirect Potable Water Reuse", coordinata dal Dott. Thomas Ternes, dell'ESWE-Institute di Berlino (Ternes, Janex-Habibi et al. 2005). Al progetto hanno partecipato Germania, Svizzera, Finlandia, Austria, Polonia, Francia e Spagna. La ricerca ha avuto come obiettivo la realizzazione di metodi per ridurre il rilascio incontrollato di sostanze di origine farmaceutica nell'ambiente causato essenzialmente dai reflui idrici e dalle emissioni degli

impianti di depurazione delle acque, al fine di ottenere acqua potabile priva di tali sostanze. I programmi di monitoraggio hanno mostrato come 36 dei 55 prodotti farmaceutici ricercati siano stati identificati negli effluenti di impianti di trattamento delle acque di scarico. Oltre 30 prodotti farmaceutici sono stati determinati in concentrazioni dell'ordine dei microgrammi per litro in corsi d'acqua superficiali europei. In Germania l'1% di 230 campioni prelevati presso captazioni di acqua sotterranea vicina a corpi idrici superficiali inquinati ha rivelato la presenza di contaminanti superiori ad un $\mu\text{g/L}$.

- ERAVMIS: “Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicines in Sludge”, coordinata dal Dott. Alistair Boxall, della Cranfield University, Gran Bretagna (Boxhall 2003). Al progetto hanno partecipato Gran Bretagna, Danimarca, Olanda, e Spagna. La ricerca si pone come obiettivo di studiare i fattori che influenzano il comportamento ambientale di una vasta gamma di antibiotici usati nella veterinaria, per sviluppare metodi per valutare l'impatto ambientale delle medicine veterinarie (VMs) liberate nell'ambiente con la diffusione del concime, dei residui e dei fanghi (Boxall, Fogg et al. 2004). Gli obiettivi specifici della ricerca sono:
1. identificare i fattori ed i processi che intervengono nella degradazione delle VMs presenti in concime, fango, terreno ed acqua;
 2. identificare i fattori ed i processi che intervengono nel trasporto delle VMs nell'ambiente;
 3. valutare gli effetti delle VMs sugli organismi acquatici e terrestri;
 4. valutare la distribuzione ambientale di una gamma di VMs;
 5. usare le informazioni ottenute in 1 - 4 per sviluppare modelli di valutazione di esposizione e piani d'azione ad uso del legislatore e delle industrie europee.

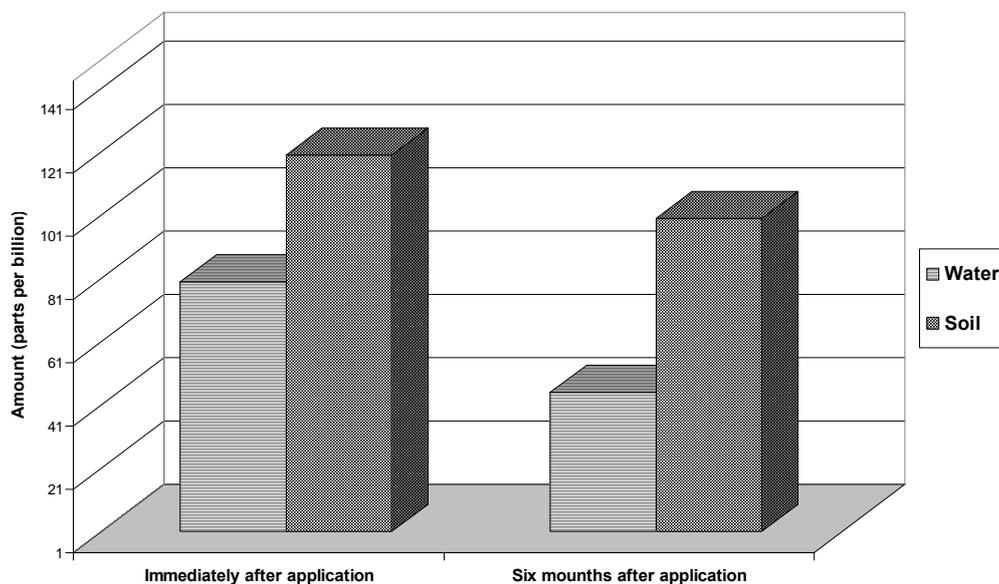


Figura 4 – Andamento della concentrazione di oxi-tetraciclina nel suolo e nelle acque rivelata nella ricerca ERAVMIS.

Tabella 1 – Concentrazioni (in ng/L) medie e massime, tra parentesi, rilevate durante il progetto POSEIDON in Germania (GER), Austria (AUT), Polonia (PL), Spagna (ES), Francia (FR), Svizzera (CH).

PPCP	Location	GER	AUT	PL	ES	FR	CH	FIN
Diclofenac	influent	3500 (28000)	3100(6000)	1750(2000)	n.d.	n.a.	1400 (1900)	350 (480)
	effluent	810 (2100)	1500(2000)	n.a.	n.d.	295 (300)	950 (1140)	250 (350)
	river	150 (1200)	20 (64)	n.a.	n.a.	18 (41)	20 (150)	15 (40)
Ibuprofen	influent	5000 (14000)	1500(7200)	2250(2800)	2750(5700)	n.a.	1980 (3480)	13000(19600)
	effluent	370 (3400)	22 (2400)	n.a.	970 (2100)	92 (110)	< 50 (228)	1300 (3900)
	river	70 (530)	n.d.	n.a.	n.a.	23 (120)	n.d.–150	10 (65)
Bezafibrate	influent	4900 (7500)	2565(8500)	780 (1000)	n.d.	n.a.	n.a.	420 (970)
	effluent	2200 (4600)	103 (611)	n.a.	n.d.	96 (190)	n.a.	205 (840)
	river	350 (3100)	20 (160)	n.a.	n.a.	102 (430)	n.a.	5 (25)
Diazepam	influent	< LOQ	n.d.	n.a.	n.d.	n.a.	n.d.	n.d.
	effluent	< LOQ (40)	n.d.	n.a.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	river	n.d.	n.d.	n.a.	n.a.	n.d.	n.d.	n.d.
Carbamazepine	influent	2200 (3000)	912 (2640)	1150(1600)	n.a.	n.a.	690 (1900)	750 (2000)
	effluent	2100 (6300)	960 (1970)	n.a.	n.a.	1050(1400)	480 (1600)	400 (600)
	river	250 (1100)	75 (294)	n.a.	n.a.	78 (800)	30 (150)	70 (370)
SMX	influent	1370 (1700)	n.d. (470)	1550 (2000)	600	n.a.	425 (570 1670a) (1900a)	n.a.
	effluent	400 (2000)	31 (234)	n.a.	250	n.d.	290 (860 400a)(880a))	n.a.
	river	30 (480)	n.d.	n.a.	n.a.	25 (133)	n.a.	n.a.
Roxithromycin	influent	830 (1000)	43 (350)	n.d.	n.d.	n.a.	20 (35)	n.a.
	effluent	100 (1000)	66 (290)	n.a.	n.d.	n.d.	15 (30)	n.a.
	river	<LOQ (560)	n.d.	n.a.	n.a.	9 (37)	n.a.	n.a.
Iopromide	influent	13000(22000)	n.d. (3840)	1330(2700)	6600	n.a.	810 (7700)	n.a.
	effluent	750 (11000)	n.d. (5060)	n.d.	9300	n.d.	790 (2000)	n.a.
	river	100 (910)	91 (211)	n.a.	n.a.	7 (17)	n.a.	n.a.
Tonalide (AHTN)	influent	400 (450)	970 (1400)	n.d.	1530(1690)	n.a.	545 (940)	200 (230)
	effluent	90 (180)	140 (230)	n.a.	160 (200)	n.a.	410 (500)	40 (50)
Galaxolide (HHCB)	influent	1500 (1800)	2800(5800)	610 (1200)	3180(3400)	n.a.	1660 (2200)	750 (980)
	effluent	450 (610)	470 (920)	n.a.	500 (600)	n.a.	1150 (1720)	120 (160)

n.d. non detectable (< detection limit);

n.a. non available; influent concentrations in Germany are mean concentrations;

a) SMX including the human metabolite N4-acetyl-sulfamethoxazole.

In Italia risulta essere presente un solo lavoro inerente la problematica (Zuccato 2000, Zuccato, Calamari et al. 2000).

Lo studio ha indagato sulla presenza di 18 principi attivi farmacologici, prelevando acque potabili (Milano, Lodi e Varese), acque di falda, acque e sedimenti di fiume (Po, Lambro, Adda). La ricerca è stata condotta dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano.

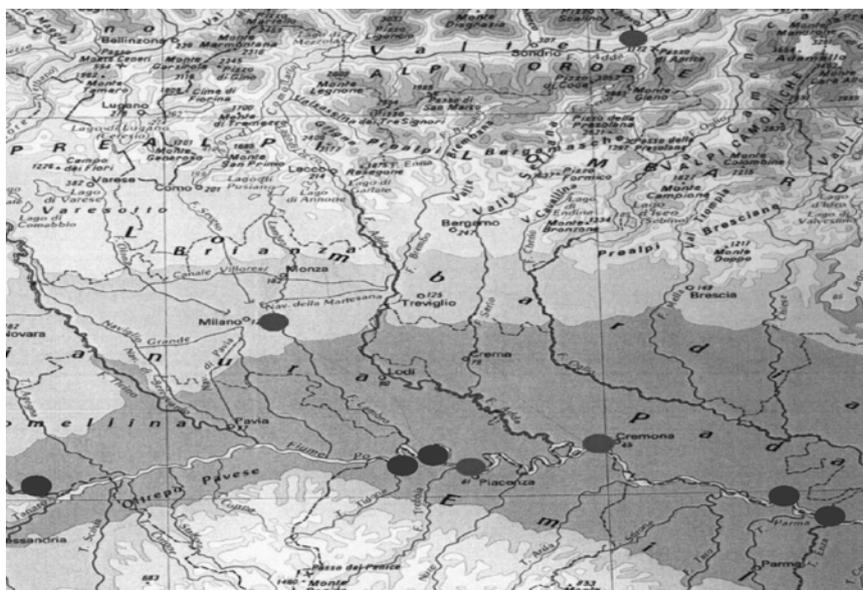


Figura 5 – Punti di campionamento della ricerca dell'Istituto "M. Negri".

I risultati dello studio hanno evidenziato la presenza di alcune sostanze in concentrazioni molto variabili, come indicato nelle tabelle seguenti.

Tabella 2 – Concentrazioni rilevate su acque potabili dalla ricerca dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "M. Negri" (concentrazioni in ng/L).

SOSTANZE	FALDA CAVERNAGO	POTABILE MILANO	POTABILE LODI1	POTABILE LODI2	POTABILE VARESE
acido clofibrico	nd	nd	5,3	3,2	nd
atenololo	nd	nd	nd	nd	nd
bezafibrato	nd	nd	nd	nd	nd
ceftriaxone	nd	nd	nd	nd	nd
ciclofosfamide	nd	nd	nd	nd	nd
diazepam	nd	nd	23,5	19,6	0,2
eritromicina	nd	nd	nd	nd	nd
furosemide	nd	nd	nd	nd	nd
ibuprofen	nd	nd	nd	nd	nd
lincomicina	nd	nd	nd	nd	nd
metotrexate	nd	nd	nd	nd	nd
oleandomicina	nd	nd	nd	nd	nd
ranitidina	nd	nd	nd	nd	nd
salbutamolo	nd	nd	nd	nd	nd
spiramicina	nd	nd	nd	nd	nd
tilmicosina	nd	nd	nd	nd	nd
tilosina	nd	nd	0,6	1,7	nd

Tabella 3 – Concentrazioni rilevate su acque di fiume dalla ricerca dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "M. Negri" (concentrazioni in ng/L).

SOSTANZE	LAMBRO1-MI	LAMBRO2-MI	PO 1-PC	PO 2-CR	ADDA-TIRANO
acido clofibrico	nd	nd	nd	nd	nd
atenololo	241,9	169,9	49,5	84,3	nd
bezafibrato	202,7	134,3	22,4	15,1	1,6
ceftriaxone	nd	nd	nd	nd	nd
ciclofosfamide	10,1	2,2	nd	nd	nd
diazepam	1,2	0,7	0,5	0,7	nd
eritromicina	17,4	nd	0,9	0,7	nd
furosemide	88,0	85,1	nd	nd	nd
ibuprofen	90,6	92,4	nd	4,0	1,0
lincomicina	13,8	6,8	1,2	4,6	nd
metotrexate	nd	nd	nd	nd	nd
oleandomicina	0,8	nd	0,4	4,8	2,7
ranitidina	9,4	nd	nd	nd	nd
salbutamolo	3,1	nd	nd	4,6	nd
spiramicina	68,3	8,4	nd	nd	nd
tilmicosina	nd	nd	nd	nd	nd
tilosina	2,2	nd	nd	nd	nd

Tabella 4 – Concentrazioni rilevate su sedimenti di fiume dalla ricerca dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "M. Negri" (concentrazioni in ng/L).

SOSTANZE	LAMBRO2 MILANO	PO 1 PIACENZA	PO 2 CREMONA	ADDA TIRANO
acido clofibrico	nd	nd	nd	nd
atenololo	nd	nd	nd	nd
bezafibrato	130	nd	nd	nd
ceftriaxone	nd	nd	nd	nd
ciclofosfamide	nd	nd	nd	nd
diazepam	nd	nd	nd	nd
eritromicina	630	400	600	10
furosemide	nd	nd	nd	nd
ibuprofen	220	nd	nd	nd
lincomicina	130	nd	10	nd
metotrexate	nd	nd	nd	nd
oleandomicina	nd	nd	nd	nd
ranitidina	150	410	nd	nd
salbutamolo	nd	nd	nd	nd
spiramicina	2900	nd	380	380
tilmicosina	nd	nd	nd	nd
tilosina	2640	nd	130	nd

CAPITOLO II

INDIVIDUAZIONE DEI PUNTI DI PRELIEVO E CAMPIONAMENTO

1 - NOTE IDROLOGICHE E GEOGRAFICHE

Il corpo idrico scelto per la conduzione della ricerca è il fiume Arno. L'Arno, principale fiume della Toscana e quinto dei fiumi italiani, ha origine dal versante meridionale del Monte Falterona (1.654 m.s.l.m.) alla quota di 1.385 m. sul livello del mare. La sorgente (Capo d'Arno) ha una portata media di 8 litri al secondo. Dopo un primo tratto percorso con direzione prevalente Nord-Ovest/Sud-Est, l'Arno lascia il Casentino e, attraverso la stretta di S. Maria, sbocca nella piana di Arezzo. A circa 60 Km dalle sorgenti, nei pressi del bordo occidentale della piana, si congiunge con il Canale Maestro della Chiana. Entra quindi nel Valdarno Superiore dove scorre con direzione Sud-Est/Nord-Ovest sino a Pontassieve fino alla confluenza con il fiume Sieve, suo principale affluente di destra. Da qui piega decisamente verso Ovest e mantiene tale direzione fino alla foce. È in questo ultimo tratto che confluiscono i restanti importanti affluenti di destra e sinistra (<http://www.arno.autoritadibacino.it>).

Il bacino imbrifero¹ è di medie dimensioni e si estende su una superficie di 8.228 Km², su un territorio che interessa la Regione Toscana (98,4%) e la Regione Umbria (1,6%) con le province di Arezzo, Firenze, Pistoia, Pisa e, marginalmente, Siena, Lucca, Livorno e Perugia.



Figura 6 – La sorgente dell'Arno (Capo d'Arno) [Autorità di Bacino Fiume Arno].

L'intero bacino viene solitamente suddiviso nei 6 sottobacini di seguito riportati: Casentino, Val di Chiana, Valdarno Superiore, Sieve, Valdarno Medio, Valdarno Inferiore.

Il Casentino è costituito dall'alto bacino dell'Arno dalle origini alla confluenza con la Chiana. È delimitato dai contrafforti dell'Appennino e del Pratomagno e numerosi sono gli affluenti, tutti di carattere torrentizio, come il Solano e il Capraia in destra, l'Archiano, il Corsalone e il Chiassa in sinistra.

La Val di Chiana comprende una vasta zona quasi completamente pianeggiante; anticamente zona paludosa, è stata, in tempi relativamente recenti, bonificata e suddivisa tra il bacino dell'Arno e quello del Tevere.

¹ Il bacino imbrifero è il territorio le cui acque confluiscono tutte in uno stesso fiume o lago.

Il Valdarno Superiore è formato da una lunga pianura, chiusa a destra dal Pratomagno e a sinistra dai modesti rilievi della provincia di Siena, dai quali ha origine il torrente Ambra, unico affluente di una certa importanza in tutto il sottobacino.

Il sottobacino della Sieve, al pari del Casentino, costituisce un bacino a sé stante tra la dorsale Appenninica ed i contrafforti del Mugello. Tributario di molti affluenti, la Sieve confluisce nell'Arno poco a monte di Firenze, delimitando a valle il Valdarno Superiore, così come la Chiana lo delimita a monte.

Il Valdarno Medio origina a valle di Pontassieve e comprende i sottobacini del Bisenzio e dell'Ombrone in destra, del Greve-Ema in sinistra. La confluenza Arno-Ombrone determina la chiusura del bacino (http://www.ittiofauna.org/provinciarezzo/nostri_fiumi/arno/arno.htm).

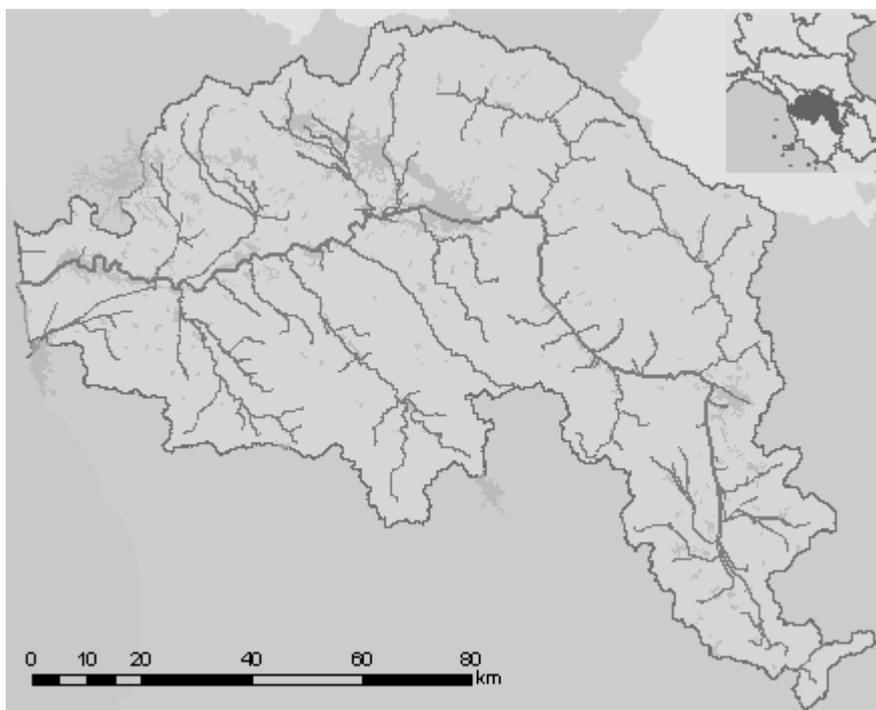


Figura 7 – Bacino imbrifero del fiume Arno.

Il Valdarno Inferiore è caratterizzato in destra da una ampia pianura di bonifica con il sottobacino Valdinievole - Padule di Fucecchio e in sinistra da lunghe vallate in cui scorrono importanti affluenti come il Pesa, l'Elsa e l'Era.

A valle di Pontedera l'Arno fluisce verso la foce, contenuto in arginature di difesa, che impediscono un interscambio tra l'acqua del fiume e quella della pianura pisana.

In totale l'asta fluviale ha uno sviluppo di 241 Km, mentre l'asse della valle risulta più corto di 18 Km; questa differenza è dovuta ai numerosi meandri che il fiume forma, specie nel tratto terminale, tra le confluenze dell'Era e del Pesa.

Le formazioni geologiche sono in prevalenza costituite da argille, marne, scisti argillosi, calcari marnosi e arenarie compatte. La natura prevalentemente impermeabile delle rocce, circa il 95%, determina un andamento torrentizio caratterizzato da una forte stagionalità, facilitando il veloce deflusso delle acque di pioggia ed uno scarso effetto “serbatoio” della falda acquifera. Si evidenziano, infatti, il rapido ruscellamento superficiale e brevi tempi di corrivazione²: è comune osservare il repentino innalzamento del livello dell’Arno poche ore o pochi giorni dopo un periodo di intense precipitazioni.

La copertura alluvionale, quasi ovunque di spessore modesto, è presente sul 23% della superficie.

Nel complesso le rocce costituenti il bacino dell’Arno sono facilmente erodibili. La stessa colorazione, generalmente giallastra, delle acque fluenti, è indice di un forte trasporto solido. Ciò determina una denudazione piuttosto intensa del bacino, nonostante che la Toscana sia una delle regioni più ricche di bosco rispetto alla superficie complessiva agraria e forestale.

L’erosione in alveo è stata favorita dalla sottrazione di materiali, effettuata nelle numerose vasche o cave destinate all’immagazzinamento delle acque torbide di morbida e di piena dell’Arno, che depositano i materiali trasportati in sospensione. A ciò si aggiunge il prelevamento di materiali di fondo, come ghiaie o sabbie, eseguito per le necessità costruttive, soprattutto vicino ai centri abitati.

La temperatura media annua diminuisce costantemente e progressivamente procedendo dal mare verso l’interno della vallata. Tale diminuzione è più sensibile solo a partire dal Medio Valdarno.

L’ampiezza dell’escursione annua varia a causa dell’altitudine e della vicinanza del mare, la cui azione livellatrice si fa sentire a discreta profondità dal litorale.

L’andamento mensile delle temperature è nel complesso caratterizzato in tutto il bacino da un progressivo aumento da gennaio sino a luglio, e da un’altrettanto progressiva diminuzione da luglio a dicembre. Le temperature minime si rilevano nel mese di gennaio o febbraio, mentre le massime in luglio o in agosto.

Come nella quasi totalità delle regioni italiane, i mesi più sereni sono quelli di luglio e agosto mentre il più nuvoloso è dicembre.

Dall’esame dei dati pluviometrici riportati negli Annali Idrologici del Ministro dei Lavori Pubblici si deduce che le precipitazioni atmosferiche nell’ambito del bacino sono generalmente distribuite nell’arco dell’anno in due periodi.



Figura 8 – L’Arno a Firenze.

² Il tempo di corrivazione è il tempo che impiegano le acque meteoriche a raggiungere, dai punti più lontani di caduta, la sezione del corso d’acqua che definisce il bacino.

Nel primo, compreso tra i mesi di gennaio e maggio inclusi, si hanno precipitazioni abbondanti e di norma regolari, nel secondo, che va da ottobre a dicembre, si hanno precipitazioni rilevanti ed intense ma irregolarmente distribuite nel tempo.

Tra questi due periodi piovosi si inserisce un intervallo caratterizzato da scarse, e a volte scarsissime, piogge.

Il mese con più abbondanti precipitazioni è risultato quello di novembre, mentre in luglio si sono registrate le minori quantità di piogge.

Per quanto concerne la distribuzione dei giorni piovosi si può affermare che per tutto il bacino gli eventi meteorici sono distribuiti in parti pressoché uguali nelle stagioni autunnali, invernali e primaverili, in ragione del 90% circa del totale annuo.

Il deflusso totale medio annuo dell'intero bacino è pari a circa 3 miliardi di m³ con una portata media di 100 m³/sec a San Giovanni alla Vena (Pisa).

I Comuni che ricadono totalmente o parzialmente o marginalmente nel bacino idrografico sono 166 sui 287 presenti in Toscana. Ne consegue che la popolazione che risiede nelle zone di interesse del bacino è pari a 2.579.878 persone (censimento ISTAT 2001), sul totale di 3.566.071 persone residenti in Toscana.

2 - IL CHIMISMO DELLE ACQUE DELL'ARNO

Il chimismo delle acque dell'Arno è direttamente collegato alla formazione geologica del bacino che a sua volta ne determina il carattere torrentizio con piene autunnali-invernali e magre estive. Nei periodi di piena l'alveo è alimentato prevalentemente da acque meteoriche "giovani" a bassa salinità, mentre nei periodi di magra l'alimentazione del fiume proviene in prevalenza da acque di falda aventi un contenuto salino più elevato a causa del maggiore tempo di contatto avuto con le formazioni rocciose degli acquiferi del sottosuolo (Regione Toscana 1978).

Le acque del fiume presentano un chimismo di tipo bicarbonato-calcico, fino alla piana di Pisa, con un incremento di solfati all'altezza di Firenze. È un profilo non dissimile dalla maggior parte dei fiumi italiani. La salinità totale delle acque varia da 100 a 500 mg/L sino all'ultimo tratto della piana di Pisa dove si assiste ad un marcato incremento della salinità che porta la concentrazione totale dei sali sino ad alcuni grammi per litro. L'incremento della salinità è causato essenzialmente da due fattori, l'intrusione delle acque del mare, particolarmente consistente nei periodi di magra e quando il moto ondoso marino è elevato, e le formazioni geologiche della pianura pisana. Sono presenti, infatti, depositi salini formati negli ultimi due milioni di anni nella laguna costiera prima che i sedimenti alluvionali creassero la pianura. Ricordiamo che 500 anni fa il mare lambiva la città di Pisa, nota potenza marinara. Tali depositi influiscono anche sulla salinità delle falde acquifere che alimentano il fiume.

Per quanto riguarda l'influenza sul chimismo degli affluenti del fiume, possiamo distinguere tre settori:

1. i bacini imbriferi a monte di Firenze;
2. i bacini degli affluenti di destra a valle di Firenze;
3. i bacini degli affluenti di sinistra a valle di Firenze.

Il primo settore è rappresentato essenzialmente dalla Sieve e dal Canale Maestro della Chiana. Sono corsi d'acqua a regime torrentizio che apportano acque di tipo bicarbonato-calciche, simili a quelle dell'Arno. Lo stesso dicasi per gli affluenti di destra (Bisenzio, Ombrone e fiumi della Val di Fiesole). Diverso è invece l'apporto degli affluenti di sinistra (Pesa, Elsa, Era) che contengono acque più ricche in sali e soprattutto in solfati.

3 - IDENTIFICAZIONE DEI PUNTI DI PRELIEVO

Per l'esecuzione della ricerca è stato deciso di compiere quattro campionamenti di carattere stagionale, per misurare l'andamento nel corso di un anno del livello di contaminazione delle acque. L'acqua del fiume Arno è stata prelevata nei cinque punti di seguito indicati³:

1. successivo alla confluenza tra Arno con Canale Maestro della Chiana presso Laterina (AR) (X=1,71989 e+006; Y=4,81977 e+006);
2. successivo alla confluenza tra Arno con Sieve presso Pontassieve (FI) (X=1,69641e+006; Y=4,84924 e+006);
3. successivo alla confluenza tra Arno con Mugnone presso Ponte all'Indiano a Firenze (X=1,67664 e+006; Y=4,85095 e+006);
4. successivo alla confluenza tra Arno e Bisenzio presso Ponte a Signa (FI) (X=1,6684 e+006; Y=4,84879 e+006);
5. precedente alla foce dell'Arno presso Marina di Pisa (PI) (X=1,60863 e+006; Y=4,83840 e+006).

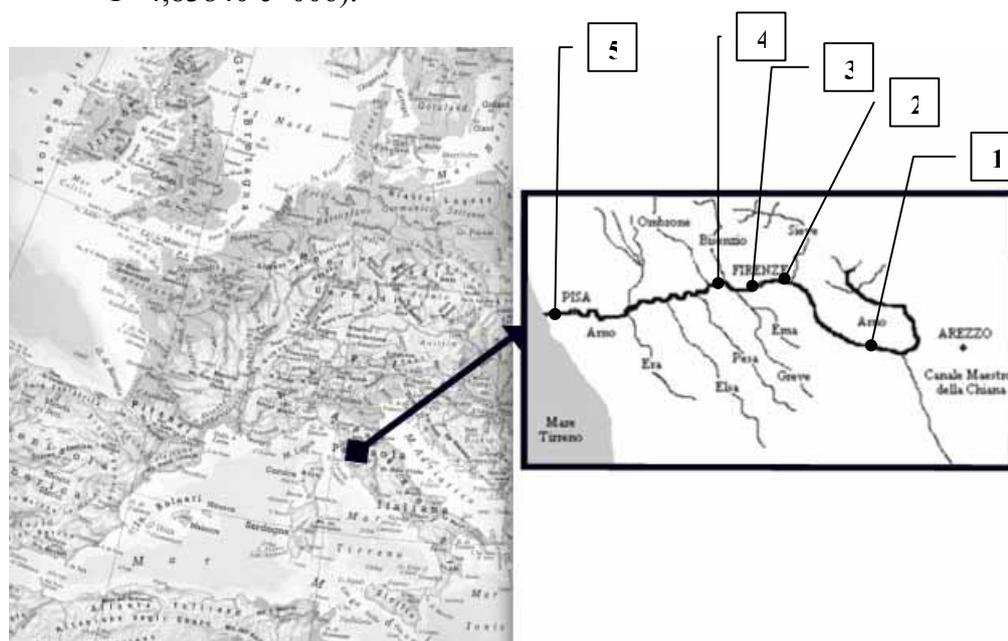


Figura 9 – I punti di prelievo lungo il corso del fiume.

³ Tra parentesi le coordinate del punto di prelievo.

Il primo punto di prelievo si trova tra la diga di La Penna e quella di Levane in località Ponticello. Il punto è stato scelto per valutare l'apporto di contaminanti da parte dei centri abitati di Arezzo e della Val di Chiana immessi nell'Arno dal Canale Maestro della Chiana.



Figura 10 – Punto prelievo 1.

Il secondo punto si trova nel parco fluviale di Pontassieve dopo che la Sieve si immette nell'Arno e permette di valutare l'apporto di eventuali contaminanti da parte della Sieve e quindi di parte dei residenti del Mugello.



Figura 11 – Punto prelievo 2.

Il terzo punto si trova al termine del tratto fiorentino dell'Arno dopo l'immissione delle acque del torrente Mugnone, il quale a sua volta aveva già ricevuto le acque del Terzolle. Mugnone e Terzolle rappresentano i principali corsi di raccolta dei reflui non canalizzati in sistemi depurativi.

Il quarto punto permette di valutare l'eventuale apporto di contaminanti da parte della città di Prato e dei Comuni limitrofi, poiché si trova in località Lastra a Signa dopo che il fiume Bisenzio si unisce alle acque dell'Arno.



Figura 12 – Punto prelievo 3.



Figura 13 – Punto prelievo 4.

Infine il quinto punto è stato concepito come verifica del carico globale degli inquinanti considerando la sua vicinanza alla foce. Il punto si trova a circa 2 Km dalla foce.



Figura 14 – Punto prelievo 5.



Figura 15 – Citazioni letterarie per il fiume Arno.

CAPITOLO III

INDIVIDUAZIONE DELLE SOSTANZE OGGETTO DELLA RICERCA

1 - IDENTIFICAZIONE DEL TARGET DI RICERCA

Nel primo anno di conduzione dello studio sono state individuate le sostanze indicatrici da ricercare nelle acque. Inizialmente sono state condotte ricerche bibliografiche sull'argomento, individuando pubblicazioni, siti Internet e gruppi di lavoro internazionali inerenti la problematica.

Per la ricerca ci siamo indirizzati verso sostanze utilizzate come principi attivi in farmaci prevalentemente ad uso umano. Diversamente da altre ricerche, quindi, non si è indagato su sostanze di origine veterinaria e di origine cosmetica. Il motivo di questa impostazione è il soggetto della ricerca e cioè il corpo idrico che è di natura superficiale. I principi attivi ad uso veterinario sono maggiormente presenti nei reflui di stalla o nel letame. Lo sversamento sul terreno di tali reflui come fertilizzante è causa principalmente di contaminazione di risorse idriche sotterranee, anche se non si può escludere che in minima parte tali sostanze arrivino a corpi idrici superficiali. Per quanto riguarda le classi di sostanze che sono presenti nei prodotti cosmetici e per l'igiene personale, esse non sono state considerate per il loro basso profilo tossicologico anche se è ipotizzabile una loro considerevole quantità nei reflui di origine urbana.

2 - ACQUISIZIONE ED ELABORAZIONE DEL DATABASE DEI FARMACI VENDUTI IN TOSCANA

Sono stati acquisiti dalla Direzione Generale del Diritto alla salute e delle Politiche di solidarietà della Regione Toscana, gli archivi informatizzati sulla vendita dei farmaci ad uso umano in Toscana negli anni 2001 e 2002. Gli archivi registrano, ogni mese e per azienda USL, le prescrizioni mediche di farmaci soggetti a rimborso da parte del Servizio Sanitario Nazionale. Gli archivi non sono esaustivi di tutti i farmaci venduti poiché escludono i prodotti di categoria C, non soggetti a prescrizione medica, i farmaci soggetti a prescrizione medica ma non rimborsati dal SSN, i farmaci venduti in farmacia in assenza di prescrizione anche se soggetti ad essa ed i farmaci ad uso veterinario di ogni categoria. In ogni caso tali archivi rappresentano una base dati certa ed attendibile e che, mediamente, rappresenta circa l'85% dei farmaci venduti. Per alcune categorie di farmaci, come i salvavita o quelli destinati alle malattie croniche, la percentuale è circa del 100%.

Attraverso l'elaborazione di specifiche query sui database acquisiti, sono stati estrapolati gli elenchi delle specialità medicinali vendute nelle farmacie della Toscana (oltre 4400) e classificate attraverso le seguenti informazioni: il nome della specialità medicinale, il numero di registrazione "minsan", il codice ATC ed i sottocodici ATC1, ATC2, ATC3 e ATC4. Per ogni specialità medicinale inserita negli elenchi è stato ricavato il numero delle confezioni vendute. Successivamente, sono stati riuniti gli elenchi divisi temporalmente per mese e territorialmente per Azienda USL, in due singoli archivi che riportano il numero delle

confezioni delle specialità medicinali dispensate nelle farmacie della Toscana in convezione con il SSN per ogni anno (annualità 2001 e 2002) e sull'intero territorio regionale.

Sui due elenchi riepilogativi annuali sopra citati è stata compiuta una successiva elaborazione. Per ogni specialità medicinale è stato individuato il principio attivo presente. Per le specialità medicinali contenenti associazioni di sostanze attive, sono stati annotati tutti i principi attivi presenti. Successivamente è stata calcolata la quantità ponderale di principio attivo presente in ogni confezione moltiplicando il numero delle unità posologiche presenti nelle confezioni (fiale, compresse, capsule, ecc.) per la quantità di principio attivo presente in ogni unità. Nel caso delle specialità medicinali contenenti associazioni di principi attivi, abbiamo calcolato le quantità individuali di ogni principio attivo presente. Le informazioni sulle quantità di principio attivo presenti in ogni unità posologica sono state ricavate dalle pubblicazioni dell'Informatore Farmaceutico, quando non riportate sulla confezione stessa. Le quantità di principi attivi, presenti singolarmente o in associazione in ogni confezione, sono state moltiplicate per il numero delle confezioni vendute negli anni 2001 e 2002 sull'intero territorio regionale, ottenendo le quantità annuali di principi attivi vendute in Toscana per ogni specialità medicinale. Infine, è stata compiuta un'ultima elaborazione sommando, per ogni principio attivo, la quantità annuale derivante dalle varie specialità medicinale, tenendo conto anche delle quantità che derivano dalle associazioni. L'elaborazione ha permesso di ottenere la quantità ponderale, per ogni anno in esame, di principio attivo venduto in Toscana e la relativa media aritmetica nei due anni.

Da rilevare che alcune sostanze sono state escluse dal conteggio. Si tratta delle sostanze che all'interno della formulazione del farmaco sono dosate attraverso l'unità di misura U.I. o U.I. a.x.a. e che per le quali, pertanto, non è possibile individuare facilmente una quantità in peso. In generale tali sostanze sono principi attivi eparinici, anticoagulanti e antibiotici derivati dalla penicillina.

Dalla lunga serie di elaborazioni computerizzate descritte in precedenza, che ha permesso l'identificazione di 811 principi attivi partendo da 4421 specialità medicinali, è stato ottenuto, un elenco di principi attivi ordinati in senso decrescente in relazione alle quantità in peso vendute in media negli anni 2001 e 2002.

Per l'identificazione delle sostanze indicatrici da cercare nelle acque è stata compiuta una selezione di natura farmacodinamica. Dalla selezione sono state escluse quelle sostanze come ad esempio il carbonato di calcio, il fosfato tribasico di calcio, l'idrossido di magnesio, ecc., che, pur essendo state vendute in grande quantità, rappresentano composti naturalmente presenti nell'ambiente e per le quali risulta impossibile tracciare una provenienza estranea al chimismo idrogeologico naturale.

È stato anche descritto l'andamento della vendita del principio attivo nel 2002 rispetto al 2001, assegnando un indice: “↑aumento” se la vendita del 2002 è superiore del 10 % rispetto a quella del 2001; un indice “↓diminuzione” se la vendita del 2002 è inferiore del 10% di quella del 2001; un indice “↔ stazionario” se la vendita è nel range $[90\% 2001] < 2002 < [110\% 2001]$.

Per le successive valutazioni sono stati presi in considerazione solo i principi attivi aventi una media annuale della quantità in peso venduta superiore ai 500 Kg.

Tabella 5 – Estratto del risultato finale dell'elaborazione degli archivi informatici regionali
(per l'elenco completo vedi in Appendice).

PA	TOTALE 2001 (Kg)	TOTALE 2002 (Kg)	TOTALE NEI 2 ANNI (Kg)	MEDIA ARITMETICA (Kg)	T
Acarbosio	0,000	0,204	0,204	0,102	↑
Acebutololo	94,868	82,950	177,818	88,909	↓
Aceclidina	0,523	0,470	0,993	0,497	↓
Aceclofenac	0,000	21,441	21,441	10,721	↑
Acemetacina	0,680	0,664	1,345	0,672	↔
Acenocumarolo	3,163	3,140	6,303	3,151	↔
Acetazolamide	70,617	68,862	139,479	69,740	↔
Acetilcarnitina	0,000	0,323	0,323	0,161	↑
Acetilcisteina	0,000	1,080	1,080	0,540	↑
Acetildigossina	0,001	0,000	0,002	0,001	↓
Aciclovir	672,012	621,168	1.293,180	646,590	↔
Acido acetilsalicilico	6.179,964	6.745,154	12.925,118	6.462,559	↔
Acido alendronico	43,426	34,341	77,767	38,884	↓
Acido alginico	758,848	2.112,922	2.871,770	1.435,885	↑
Acido ascorbico (vit. C)	0,000	0,003	0,003	0,002	↑
Acido clodronico	14,406	11,651	26,057	13,029	↓
Acido cromoglicico	35,317	30,177	65,494	32,747	↓
Acido cromoglicico, associazioni					
Acido etidronico	12,348	11,025	23,373	11,687	↓
Acido folico	1,461	2,235	3,696	1,848	↑
Acido fusidico	0,063	0,124	0,187	0,094	↑
Acido ialuronico	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Acido mefenamico	6,135	6,503	12,638	6,319	↔
Acido nalidixico	17,240	11,700	28,940	14,470	↓
Acido niflumico	0,000	0,015	0,015	0,008	↑
Acido pipemidico	396,892	355,368	752,260	376,130	↓
Acido piromidico	0,990	0,050	1,040	0,520	↓
Acido risedronico	4,133	4,256	8,389	4,194	↔
Acido spaglumico	3,766	2,659	6,425	3,213	↓
Acido tiaprofenico	31,761	17,109	48,870	24,435	↓
Acido tranexamico	312,459	296,574	609,033	304,517	↔
Acido ursodesossicolico	668,174	886,830	1.555,003	777,502	↑
Acido valproico	2.948,695	3.030,618	5.979,313	2.989,657	↔
Acitretina	2,286	2,151	4,437	2,219	↔
Acrivastina	0,587	0,517	1,104	0,552	↓
Albendazolo	2,286	2,151	4,437	2,219	↔
Albumina	125,385	80,448	205,833	102,916	↓
Alcinonide	0,057	0,055	0,113	0,056	↔
Alclometasone	0,173	0,124	0,297	0,148	↓
Alfacalcidolo	0,001	0,001	0,001	0,001	↔
Alfuzosina	12,565	18,598	31,163	15,582	↑
Alizapride	3,306	2,796	6,103	3,051	↓
Allopurinolo	2.617,841	2.685,962	5.303,803	2.651,902	↔
Allopurinolo, associazioni					

Tabella 5 (continua) – Estratto del risultato finale dell'elaborazione degli archivi informatici regionali (per l'elenco completo vedi in Appendice).

PA	TOTALE 2001 (Kg)	TOTALE 2002 (Kg)	TOTALE NEI 2 ANNI (Kg)	MEDIA ARITMETICA (Kg)	T
Almotriptan	0,000	0,239	0,239	0,120	↑
Aloperidolo	3,557	3,482	7,040	3,520	↔
Alprazolam	0,000	0,002	0,002	0,001	↑
Alprostadiil	0,000	0,000	0,000	0,000	↓
Altre sostanze capillaroprotettrici	0,000	0,160	0,160	0,080	↑
Altri farmaci antinfiammatori / antireumatici, nonsteroidi	6,714	5,328	12,042	6,021	↓
Altri psicostimolanti e nootropi	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Altri vaccini batterici	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Amantadina	0,000	0,042	0,042	0,021	↑
Ambroxolo	0,000	0,001	0,001	0,001	↑

3 - SELEZIONE DELLE SOSTANZE INDICATRICI PER LA RICERCA

Attraverso un'accurata ricerca bibliografica sono stati reperiti i dati farmacologici necessari ad inquadrare le caratteristiche farmacodinamiche delle sostanze, indagando, soprattutto, sul destino metabolico e renale dei principi attivi (Genazzani & Giotti 1993, Goodman & Gilman 2003, Katzung 2003, Rang, Dale et al. 2001). Sono state acquisite informazioni anche sul destino delle sostanze nell'ambiente acquatico (Richardson & Bowron 1985, Tixier, Singer et al. 2003, Boxall 2004). È stato preso come parametro di riferimento la percentuale di escreto renale immodificato delle sostanze allo scopo di calcolare la quantità di principio attivo che potenzialmente è stato escreto in forma inalterata con le urine e che, pertanto, è presumibile, possa essere identificato per via analitica nelle acque.

Dalla valutazione comparata tra le quantità medie in peso dei principi attivi venduti in Toscana negli anni 2001 e 2002 e le caratteristiche farmacodinamiche delle sostanze stesse, è stato ricavato un indice per ogni sostanza che abbiamo definito come "QPE - Quantità Presunta di Escreto".

Tabella 6 – Valore del QPE per alcune sostanze.

MEDIA ARITMETICA P.A. VENDUTO (Kg)	TENDENZA	PA	% MEDIA DI ESCRETO IMMODIFICATO	QPE (QUANTITÀ PRESUNTA DI ESCRETO)
20.414,561	↑	Metformina	99,9	20.394,146
11.219,887	↔	Amoxicillina	86	9.649,103
5.382,682	↔	Furosemide	71	3.821,704
3.380,613	↔	Mesalazina	75	2.535,460
2.169,277	↔	Nimesulide	80	1.735,422
1.272,802	↔	Atenololo	94	1.196,434
1.116,115	↑	Gabapentina	100	1.116,115

Tabella 6 (continua) – Valore del QPE per alcune sostanze.

MEDIA ARITMETICA P.A. VENDUTO (Kg)	TENDENZA	PA	% MEDIA DI ESCRETO IMMODIFICATO	QPE (QUANTITÀ PRESUNTA DI ESCRETO)
1.071,864	↔	Colestiramina	100	1.071,864
897,736	↔	Idroclorotiazide	95	852,849
938,253	↓	Ranitidina	69	647,395
866,685	↔	Ciprofloxacina	65	563,345
851,850	↔	Sulfasalazina	65	553,703
1.479,938	↔	Claritromicina	36	532,778
646,590	↔	Aciclovir	75	484,942
600,768	↔	Levofloxacina	79	474,607
1.855,873	↓	Teofillina	18	334,057
2.651,902	↔	Allopurinolo	12	318,228
512,769	↔	Cefacloro	52	266,640
631,029	↑	Valsartan	29	182,998
526,228	↔	Fenobarbital	24	126,295
6.462,559	↔	Acido acetilsalicilico	1,4	90,476
1.765,592	↔	Diltiazem	4	70,624
2.989,657	↔	Acido valproico	1,8	53,814
1.259,741	↔	Verapamil	3	37,792
1.412,796	↑	Irbesartan	2,2	31,082
2.749,186	↔	Carbamazepina	1	27,492
540,395	↔	Isosorbide mononitrato	5	27,020
1.973,280	↑	Ticlopidina	1	19,733
1.771,338	↔	Levodopa	1	17,713
1.507,797	↔	Propafenone	1	15,078
922,082	↔	Ibuprofene	1	9,221
767,324	↓	Gemfibrozil	1	7,673
649,723	↔	Naproxene	1	6,497
541,357	↔	Diclofenac	1	5,414
734,560	↔	Amiodarone	0	0,000

L'ultima elaborazione ha permesso il calcolo di due indici:

- A) “CP – Concentrazione Presunta” espresso in ng/L.
- B) “PEC (*Predicted Environmental Concentration*)” espresso in ng/L.

Il valore di CP è stato ottenuto attraverso il seguente calcolo: l'indice QPE è stato inizialmente trasformato da Kg a ng e poi diviso per il numero di residenti della Toscana (dati ISTAT-Censimento 2001), ottenendo il contributo medio presunto in escreto di farmaco venduto, fornito da ogni singolo residente della Regione. Tale valore è stato successivamente moltiplicato per il numero di residenti che risiedono nei Comuni compresi nel bacino dell'Arno (fonte: Autorità di Bacino per il fiume Arno) ottenendo la quantità media presunta in ng del principio attivo venduto che viene escreto nella forma imm modificata dei residenti dei Comuni compresi nel bacino dell'Arno. Tale valore è stato infine diviso per un volume

equivalente a dieci volte il deflusso medio annuo in litri del fiume alla foce (fonte: Autorità di Bacino per il fiume Arno).

Il PEC è stato calcolato tenendo conto delle indicazioni contenute nelle linee guida dell'U.E. (Lange & Dietrich 2002, Straub 2002, U.E. 1995) per la valutazione del rischio dei prodotti medicinali ad uso umano. Il PEC è considerato uno dei parametri di riferimento per il calcolo dell'indice PNEC (*Predicted No Effect Concentration*).

Il PEC nelle acque superficiali è calcolato attraverso la seguente equazione:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{A \times (100 - R)}{365 \times P \times V \times D \times 100}$$

- dove: A = quantità in Kg di farmaco usato in un anno
R = percentuale di farmaco rimosso a causa di processi di biodegradazione, fotolisi, idrolisi, ecc, (si pone uguale a zero)
P = residenti nella zona di interesse (ente territoriale o nazione)
V = volume di acque di scarico al giorno per abitante, generalmente 150-300 litri pro capite al giorno e qui impostato a 0,22 m³ pro capite al giorno
D = fattore di diluizione nell'ambiente, impostato a 10
100 = fattore di conversione per la percentuale

Da segnalare che quando il valore di PEC è inferiore a 0,01 µg/L e non ci sono evidenze di problemi ambientali, le linee guida assumono che per il farmaco non ci siano rischi per l'ambiente causati dalle prescrizioni mediche ai pazienti.

Il valore di PEC è stato normalizzato alla concentrazione in ng/L e confrontato con il valore di CP precedentemente calcolato.

Tabella 7 – Valore del CP e del PEC per le sostanze indicate nella tabella precedente (6).

PA	QPE Kg (QUANTITÀ PRESUNTA DI ECRETO)	CP ng/L (CONCENTRAZIONE PRESUNTA)	PEC ng/L (PREDICTED ENVIRONMENTAL CONCENTRATION)
Metformina	20.394,146	4,9	9,9
Amoxicillina	9.649,103	2,3	5,4
Furosemide	3.821,704	0,9	2,6
Mesalazina	2.535,460	0,6	1,6
Nimesulide	1.735,422	0,4	1,0
Atenololo	1.196,434	0,3	0,6
Gabapentina	1.116,115	0,3	0,5
Colestiramina	1.071,864	0,3	0,5
Idroclorotiazide	852,849	0,2	0,4
Ranitidina	647,395	0,2	0,5
Ciprofloxacina	563,345	0,1	0,4
Sulfasalazina	553,703	0,1	0,4
Claritromicina	532,778	0,1	0,7
Aciclovir	484,942	0,1	0,3
Levofloxacina	474,607	0,1	0,3
Teofillina	334,057	0,1	0,9
Allopurinolo	318,228	0,1	1,3
Cefacloro	266,640	0,1	0,2
Valsartan	182,998	0,0	0,3
Fenobarbital	126,295	0,0	0,3
Acido acetilsalicilico	90,476	0,0	3,1
Diltiazem	70,624	0,0	0,9
Acido valproico	53,814	0,0	1,4
Verapamil	37,792	0,0	0,6
Irbesartan	31,082	0,0	0,7
Carbamazepina	27,492	0,0	1,3
Isosorbide mononitrato	27,020	0,0	0,3
Ticlopidina	19,733	0,0	1,0
Levodopa	17,713	0,0	0,9
Propafenone	15,078	0,0	0,7
Ibuprofene	9,221	0,0	0,4
Gemfibrozil	7,673	0,0	0,4
Naproxene	6,497	0,0	0,3
Diclofenac	5,414	0,0	0,3
Amiodarone	0,000	0,0	0,4

Da quest'ultima elaborazione sono state individuate le sostanze oggetto della ricerca. La selezione è avvenuta tenendo conto di vari fattori:

- è stata data la priorità all'indice CP rispetto al PEC, considerando il dato più sfavorevole;
- la tendenza alla vendita della sostanza (è stata accordata la preferenza $\uparrow > \Leftrightarrow > \downarrow$);
- è stata data la priorità ai principi attivi venduti in quantità circa costante durante il corso di un anno (ad esempio i FANS);
- l'effettiva possibilità e l'idoneità della loro determinazione in base al metodo analitico multi-residuo descritto nel capitolo IV;

- l'indicazione del ritrovamento delle sostanze proveniente da lavori precedenti.

Come si evince dalla tabella 7, le sostanze che mostrano gli indici CP e PEC migliori ai fini della ricerca sono la Metformina e l'Amoxicillina. Sfortunatamente, però, tali sostanze non hanno fornito risposte soddisfacenti nel metodo analitico multi-residuo e per tale motivo non sono state inserite nei principi attivi da determinare.

A queste sostanze abbiamo aggiunto: Acetazolamide, Bezafibrato e Ketoprofene, considerando le indicazioni provenienti da lavori analoghi.

Le sostanze selezionate sono elencate nella tabella seguente:

Tabella 8 – Sostanze selezionate per la ricerca.

PA	CP ng/L (CONCENTRAZIONE PRESUNTA)	PEC ng/L (PREDICTED ENVIRONMENTAL CONCENTRATION)
Acetazolamide	0,0	0,0
Atenololo	0,3	0,6
Bezafibrato	0,0	0,1
Diclofenac	0,0	0,3
Furosemide	0,9	2,6
Ibuprofene	0,0	0,4
Idroclorotiazide	0,2	0,4
Ketoprofene	0,0	0,1
Nimesulide	0,4	1,0

A completamento della ricerca abbiamo inserito la ricerca dei principali antitumorali utilizzati in chemioterapia: composti di coordinazione del Platino (ad esempio Cis-platino o Carboplatino), Ciclofosfamide, Ifosfamide e 5-fluorouracile, in considerazione del loro profilo tossicologico e del loro ampio utilizzo a livello ospedaliero e nella terapia domiciliare. Inoltre, anche in questo caso, vi sono indicazioni sulla rilevazione di antitumorali (Ciclofosfamide) in lavori precedenti (Ensslin, Stoll et al. 1994, Kummerer & Helmers 1997, Kummerer, Helmers et al. 1999, Kummerer, 2001, Steger-Hartmann, Kummerer et al. 1996, Steger-Hartmann, Kummerer et al. 1997, Zuccato, Calamari et al. 2000).

Come evidenziato nel capitolo IV dedicato alla metodica, i composti di coordinazione del Platino sono stati ricercati utilizzando una metodica a parte nella quale si determina il metallo (Pt). Allo scopo di valutare se il Platino dosato sia effettivamente proveniente dai chemioterapici oppure sia derivato dall'emissione dei gas di scarico delle auto, sono determinati anche gli altri metalli emessi dalle marmitte catalitiche delle auto (Palladio e Rodio). Alcuni studi sulla contaminazione ambientale causata dall'emissione di metalli dagli autoveicoli catalizzati dimostrano una certa proporzionalità nel rilascio dei metalli detti PGEs (*Platinum Group Elements*) (Moldovan, Rauch et al. 2001, Ravindra, Bencs et al. 2004, Sures, Zimmermann et al. 2002).

Nella tabella seguente si riporta il nome chimico e la struttura delle sostanze oggetto della ricerca.

Tabella 9 - Nome chimico e struttura delle sostanze oggetto della ricerca.

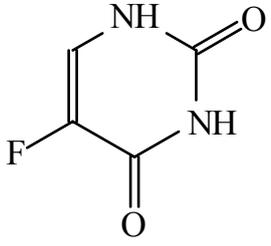
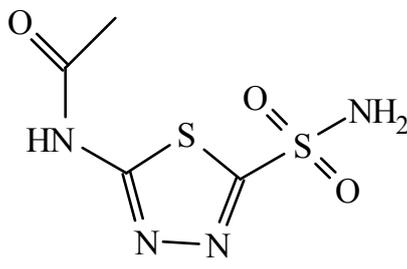
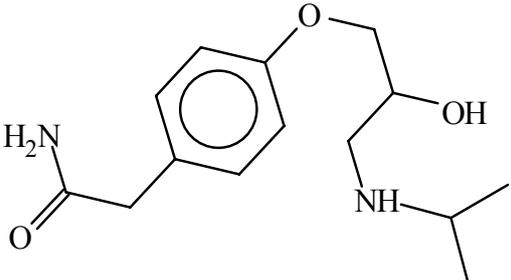
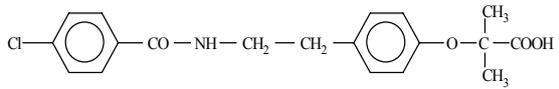
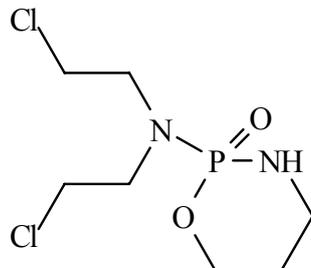
SOSTANZA	FORMULA BRUTA	FORMULA DI STRUTTURA
	NOME CHIMICO	
5-fluorouracile	$C_4H_3FN_2O_2$ ----- 5-Fluoro-2,4 (1H,3H)- pirimidindione	
Acetazolamide	$C_4H_6N_4O_3S_2$ ----- N-[5-(aminosulfonyl)-1,3,4- tiadiazol-2-il]-acetamide	
Atenololo	$C_{14}H_{22}N_2O_3$ ----- 4-[2-idrossi-3-[(1- metiletil)amino]propossi] benzenacetamide	
Bezafibrato	$C_{19}H_{20}ClNO_4$ ----- Acido 2-[4-(2-[(4- clorobenzoil)amino]etil)fenossi]-2-metil-propanoico	
Ciclofosfamida	$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ ----- 2-[Bis(2-cloroetilamino)]- tetraidro-2H-1,3,2- oxazafosforin-2-ossido	

Tabella 9 (continua) - Nome chimico e struttura delle sostanze oggetto della ricerca.

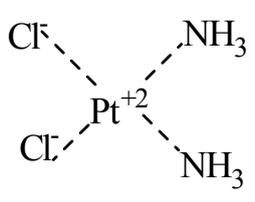
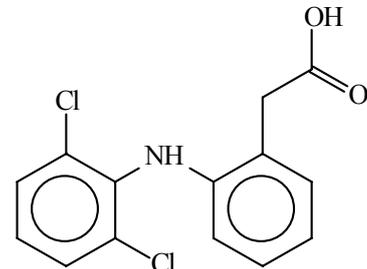
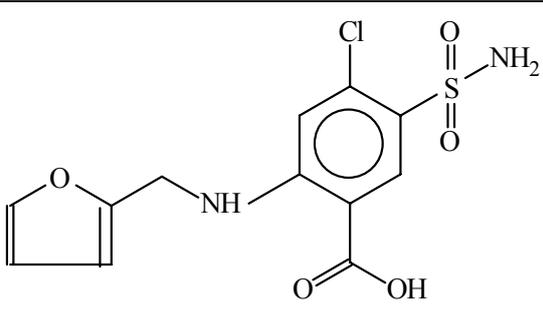
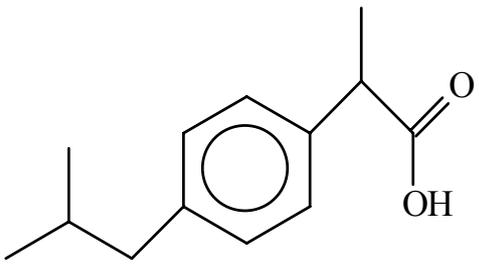
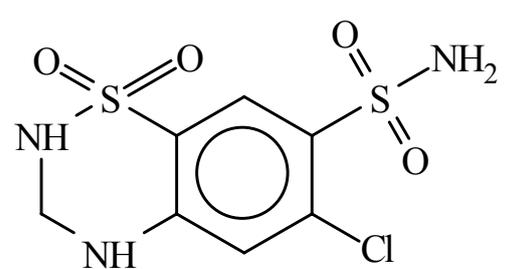
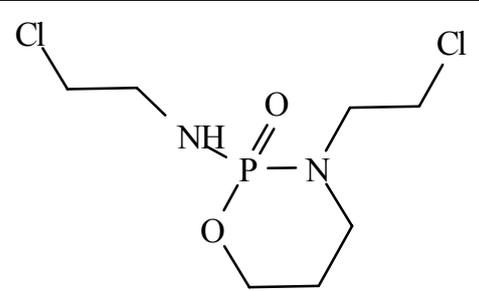
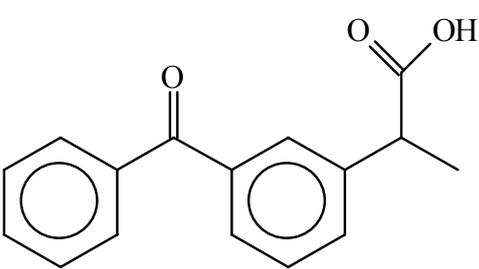
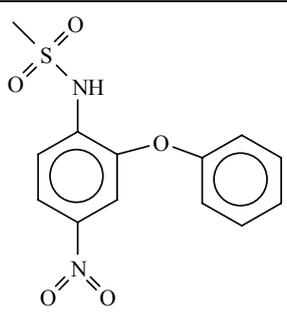
SOSTANZA	FORMULA BRUTA	FORMULA DI STRUTTURA
	NOME CHIMICO	
Cis-platino (a titolo di esempio dei composti di coordinazione del platino)	$\text{Cl}_2\text{Pt}(\text{NH}_3)_2$	
	(SP-4-2)- Diaminodicloroplatino	
Diclofenac	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$	
	Acido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]-(9Cl)-benzenacetico	
Furosemide	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$	
	Acido 5-(aminosulfonyl)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]-benzoico	
Ibuprofen	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$	
	Acido α -metil-4-(2-metilpropil)-benzenacetico	
Idroclorotiazide	$\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$	
	6-cloro-7-sulfonamide-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-diossido	

Tabella 9 (continua) - Nome chimico e struttura delle sostanza oggetto della ricerca.

SOSTANZA	FORMULA BRUTA	FORMULA DI STRUTTURA
	NOME CHIMICO	
Ifosfamide	$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ N, 3-bis(2-cloroetil)tetraidro-2H-1,3,2-Oxazafosforin-2-amino-2-ossido	
Ketoprofene	$C_{16}H_{14}O_3$ Acido 3-benzoil- α -metil-benzenacetico	
Nimesulide	$C_{13}H_{12}N_2O_5S$ N-(4-nitro-2-fenossifenil)-(9Cl) metansulfonamide	

CAPITOLO IV

DEFINIZIONE DELLE METODICHE DI ANALISI DELLE SOSTANZE INDIVIDUATE

1 - LA DEFINIZIONE DELLA METODICA

Per la determinazione delle metodiche analitiche necessarie all'individuazione delle sostanze scelte come indicatrici della ricerca, sono state condotte inizialmente ricerche bibliografiche, privilegiando i lavori inerenti la problematica e soprattutto quelli nei quali si ricercano le sostanze selezionate e la matrice indagata è acqua (Balcerzak 1997, Barbante, Cozzi et al. 1999, Bencs, Ravindra et al. 2003, Braza, Modamio et al. 2000, Colodner, Boyle et al. 1993, Farre, Ferrer et al. 2001, Galassi, Guzzella et al. 2004, Gómez, Gómez et al. 2000, Hall & Pelchat 1993, Hayen & Karst 2003, Jaworowicz, Filipowski et al. 1999, Kanitsar, Kollensperger et al. 2003, Koutsouba, Heberer et al. 2003, Krachler, Alimonti et al. 1998, Loffler & Ternes 2003, Lopez de Alda, Diaz-Cruz et al. 2003, Miao, Koenig et al. 2002, Niessen 1998, Ollers, Singer et al. 2001, Reineke, Bester et al. 2002, Rodriguez, Quintana et al. 2003, Sacher, Lange et al. 2001, Ternes 2001, Ternes, Bonerz et al. 2001, Weigel, Bester et al. 2001, Wissiack & Rosenberg 2002, Zuccato 2000). Infatti, essendo le sostanze ricercate di tipo farmaceutico, è disponibile un numero molto elevato di lavori relativi alla determinazione dei prodotti in matrici biologiche quali, sangue, plasma, urine, ecc. Tali metodiche, però, sono difficilmente trasferibili alle analisi di campioni di acqua per vari motivi tra i quali: la complessa composizione chimica, il particolare biota delle acque superficiali ed i limiti di quantificazione dei metodi usati nelle matrici biologiche che non sono idonei per la determinazione delle quantità presenti nei corpi idrici.

Le analisi sono state eseguite presso il Laboratorio di Sanità Pubblica dell'Area Vasta Centro di Firenze. All'interno del Laboratorio operano le strutture di Tossicologia Occupazionale e Ambientale, di Igiene Industriale, di Biotossicologia e dell'Antidoping regionale.



Figura 16 – La sede del Laboratorio di Sanità Pubblica di Firenze.

Per l'analisi delle sostanze organiche è stata utilizzata una metodica multi-residuo, che permette la determinazione contemporanea dei componenti attraverso la cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa (HPLC-MS). Il riferimento bibliografico principale per il metodo è costituito dal lavoro eseguito dall'Istituto "Mario Negri" di Milano (Zuccato 2000).

Per la ricerca del metallo (Pt) riferibile ai composti di coordinazione dell'elemento e per la ricerca degli altri metalli è stata utilizzata una tecnica di spettrometria di massa con sorgente al plasma induttivo (ICP-MS).

L'analisi strumentale è stata effettuata con due strumenti:

- cromatografo liquido Agilent Technologies mod. 1100 serie micro, dotato di sistema di pompaggio binario, autocampionatore refrigerato ed accoppiato ad uno spettrometro di massa della stessa ditta mod. LC/MSD 1110 VL, operante con una sorgente ionica di tipo electrospray in modalità SIM (*Selected Ion Monitoring*) con polarità positiva e negativa.
- ICP-Massa Perkin Elmer DRC II dotato di camera di reazione dinamica e autocampionatore; accoppiato con spettrometro di massa con camera di nebulizzazione ciclonica.

2 - CONDIZIONI DI ANALISI

2.1 – HPLC/MS

2.1.1 – Preparazione del campione.

Per l'estrazione dalle acque di fiume, abbiamo fatto uso della tecnica SPE (*solid phase extraction*, estrazione in fase solida). Partendo da 1 litro di acqua, si procede alla stabilizzazione del pH del campione, portandolo al valore di 2, mediante aggiunta di acido cloridrico 37% goccia a goccia. È stata eseguita successivamente una prefiltrazione su filtro di carta, allo scopo di raccogliere il materiale sospeso presente nelle acque. Il materiale raccolto sul filtro è stato essiccato a temperatura ambiente, e quindi estratto con 30 ml di metanolo in ultrasuoni per un'ora. Per l'estrazione SPE, i campioni prefiltrati di acqua, sono stati fatti passare attraverso due differenti colonnine connesse tra loro, prima una Lichrolut EN (da 200 mg) e poi una Oasis MCX (da 200 mg). Le due colonnine sono state attivate prima del passaggio del campione, facendo passare in successione 3 ml di metanolo e 3 ml di acqua. Dopo il passaggio del campione, i composti estratti sono stati eluiti dalle due cartucce con 6 ml di acetato di etile più 6 ml di metanolo (per la Lichrolut EN), e con 8 ml di metanolo al 5% di ammoniaca (per la Oasis MCX). A questo eluato totale è stato unito l'estratto del materiale raccolto sul filtro di carta durante la prefiltrazione del campione. La soluzione così ottenuta è stata portata a secco mediante evaporatore in corrente di azoto. Al residuo è stato aggiunto 0,4 ml di metanolo. Prima dell'iniezione in HPLC il residuo è stato filtrato su filtro di porosità 0,45 µm.

2.1.2 – Condizioni operative.

Le condizioni operative di analisi variano in base alle sostanze ricercate. Sono state definite due condizioni operative per i seguenti gruppi di sostanze:

- gruppo 1: antinfiammatori FANS (Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofene e Nimesulide), diuretici (Acetazolamide, Furosemide e Idroclorotiazide), beta-bloccanti (Atenololo) e ipocolesterolemizzanti (Bezafibrato);
- gruppo 2: antiblastici (Ciclofosfamide, Ifosfamide e 5-fluorouracile)

2.1.2.1 – Gruppo 1.

Per l'analisi sono stati iniettati nello strumento 3 μ L dell'estratto finale. Per la separazione cromatografica dei farmaci analizzati si utilizza una colonna a fase inversa Zorbax SB-C18 (granulometria 5 μ m), 150 mm e 0,5 mm i.d. La separazione HPLC è effettuata con un programma a gradiente avente una corsa totale di 35 minuti, variando la composizione della fase mobile, che partiva da una composizione in 100% di acetato di ammonio 10 mM in acqua + acetonitrile, in proporzioni 9:1, fino a raggiungere una composizione in 85% di acetonitrile. Il flusso di lavoro è stato impostato al valore di 15 μ L/min. Per la spettrometria di massa, sono rilevati gli ioni positivi e negativi, operando in modalità SIM (*Selected Ion Monitoring*). Nelle tabelle seguenti sono riassunte le condizioni operative:

Tabella 10 – *Timetable* della separazione cromatografica per il gruppo 1.

TEMPO (MINUTI)	ACETONITRILE (%)	FLUSSO (μ L/MIN)
0,00	0,0	15,0
3,00	0,0	15,0
18,00	85,0	15,0
23,00	85,0	15,0
25,00	0,0	15,0
35,00	0,0	15,0

Tabella 11 – Condizioni operative della *Spray Chamber* per il gruppo 1.

PARAMETRO	VALORI
Temperatura gas	350 °C
Drying gas	5,0 L/min
Pressione nebulizzatore	30 psig
V Cap. (positivo)	3000 V
V Cap. (negativo)	3000 V

Tabella 12 – Parametri SIM per il gruppo 1.

SOSTANZA	CAS	P.M.	FORMULA BRUTA	TEMPO RITENZIONE (MINUTI)	IONE	POLARITÀ
Atenololo	29122-68-7	266,3	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	5,22	267	+
Acetazolamide	59-66-5	222,2	C ₄ H ₆ N ₄ O ₃ S ₂	3,72	221	-
Idroclorotiazide	58-93-5	297,7	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂	5,75	296, 298	-
Furosemide	54-31-9	330,7	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₅ S	11,64	329, 331	-
Ketoprofene	22071-15-4	254,3	C ₁₆ H ₁₄ O ₃	12,77	253	-
Bezafibrato	41859-67-0	361,8	C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₄	12,98	360, 362	-
Diclofenac	15307-86-5	296,2	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	14,61	294, 296, 298	-
Ibuprofen	15687-27-1	206,3	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	14,95	205	-
Nimesulide	51803-78-2	308,3	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	17,33	307	-

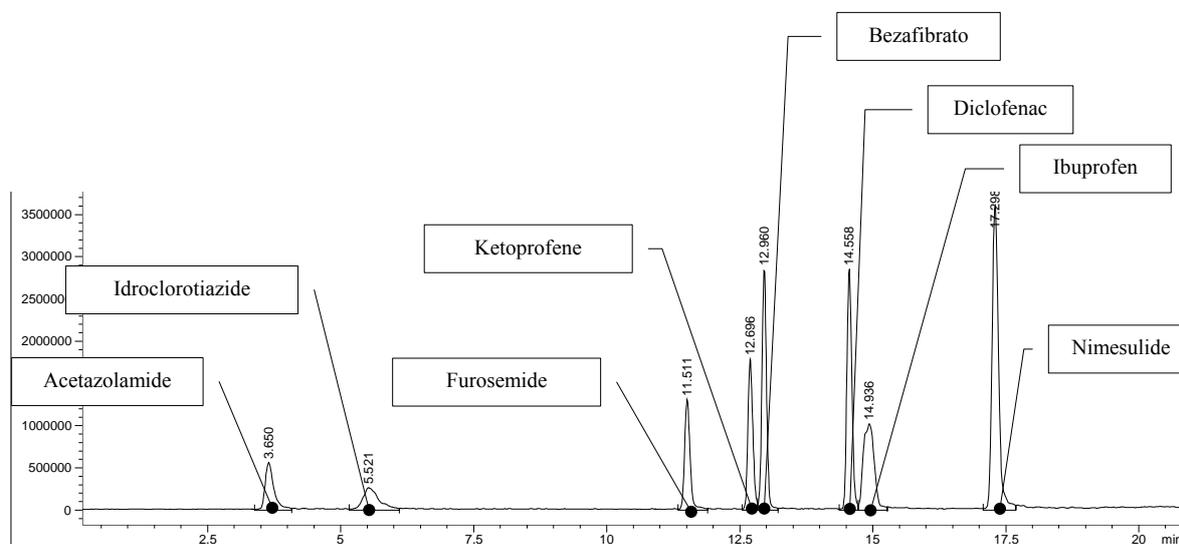


Figura 17 – Cromatogramma dello standard alla concentrazione equivalente a 500 ng/L in acqua per le sostanze del gruppo 1 ad esclusione dell'atenololo.

Per quanto riguarda l'analisi quantitativa, essa è ottenuta confrontando le risposte ottenute nel campione con quelle di soluzioni di standard a titolo noto a concentrazioni diverse, costruendo una curva di calibrazione in acqua grado reagente ottenuta in laboratorio mediante sistema di purificazione della ditta Millipore mod. MilliQ RG.

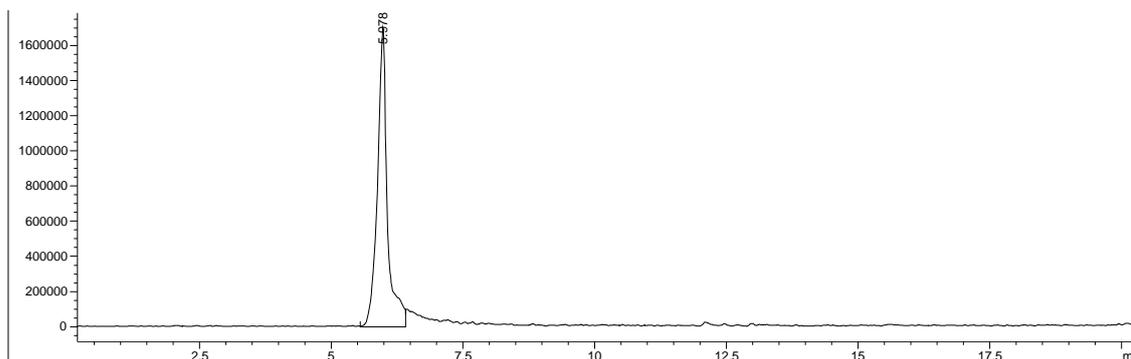


Figura 18 – Cromatogramma dello standard alla concentrazione equivalente a 500 ng/L in acqua per l'atenololo.

2.1.2.1.a – Prestazioni del metodo

La percentuale di recupero è stata calcolata preparando campioni di acqua a concentrazione nota mediante aggiunta di soluzioni standard dei singoli componenti ad acqua grado reagente preparata in laboratorio attraverso sistema di purificazione MilliQ (ditta Millipore). La prova è stata condotta su due differenti livelli di concentrazione di 500 e 50 ng/L.

I campioni sono stati determinati con il metodo dello standard esterno in confronto con soluzioni standard a concentrazioni nota. Per tutte le sostanze, e ad entrambi i livelli di concentrazione, il recupero è risultato superiore al 90%. È stata eseguita anche una prova di recupero alla concentrazione di 500 ng/L in acqua di fiume ottenendo lo stesso rendimento.

I limiti di rivelabilità dei singoli analiti sono stati stimati dalle soluzioni dei composti puri in miscela utilizzate per la valutazione quantitativa. Per ogni analita la risposta analitica è stata valutata sul tracciato ottenuto estraendo dalla corrente ionica totale il segnale dovuto agli ioni caratteristici. I dati ottenuti dalla retta sono stati successivamente confermati in matrice andando a valutare un rapporto segnale/rumore 3:1 e comunque verificando che, alle concentrazioni stimate, come limite di rivelabilità fosse ancora apprezzabile lo ione caratteristico rispetto al fondo della matrice. Nella tabella successiva sono indicati i limiti di rivelabilità per le sostanze del Gruppo 1.

Tabella 13 – Limiti di rivelabilità per le sostanze del Gruppo 1.

SOSTANZA	LIMITE RIVELABILITÀ (ng/L)
Acetazolamide	5,0
Atenololo	2,5
Bezafibrato	0,7
Diclofenac	0,7
Furosemide	1,2
Ibuprofen	1,2
Idroclorotiazide	5,0
Ketoprofene	0,9
Nimesulide	0,4

L'incertezza di misura associata al dato analitico non è stata valutata attraverso un approccio metrologico, essendo un metodo multiresiduo con concentrazioni di interesse a livello di tracce (ppt o decine di ppt). Tuttavia, ritenendo validi in queste condizioni i presupposti della formula di Horwitz-Thompson, è possibile stimare un ordine di grandezza dell'incertezza pari al 40 % (o superiore).

2.1.2.2 – Gruppo 2

Per l'analisi sono stati iniettati nello strumento 3 μL dell'estratto finale. Per la separazione cromatografica dei farmaci analizzati si utilizza una colonna a fase inversa Zorbax SB-C18 (granulometria 5 μm), 150 mm e 0,5 mm i.d. La separazione HPLC è effettuata con un programma a gradiente avente una corsa totale di 20 minuti, variando la composizione della fase mobile, che partiva da una composizione in 95% di una soluzione acquosa allo 0,1% di acido formico e 5% di acetonitrile, fino a raggiungere una composizione in 50% di acetonitrile. Il flusso di lavoro è stato impostato al valore di 15 $\mu\text{L}/\text{min}$. Per la spettrometria di massa, sono rilevati gli ioni positivi e negativi, operando in modalità SIM (*Selected Ion Monitoring*). Nelle tabelle seguenti sono riassunte le condizioni operative.

Tabella 14 – *Timetable* della separazione cromatografica per il gruppo 2.

TEMPO (MINUTI)	ACETONITRILE (%)	FLUSSO ($\mu\text{L}/\text{MIN}$)
0,0	5,0	15,0
5,0	5,0	15,0
8,0	50,0	15,0
15,0	50,0	15,0
17,0	5,0	15,0
20,0	5,0	15,0

Tabella 15 – Condizioni operative della *Spray Chamber* per il gruppo 2.

Parametro	Valori
Temperatura gas	350 °C
Drying gas	5,0 L/min
Pressione nebulizzatore	30 psig
V Cap. (positivo)	3000 V
V Cap. (negativo)	3000 V

Tabella 16 – Parametri SIM per il gruppo 2.

SOSTANZA	CAS	P.M.	FORMULA BRUTA	TEMPO RITENZIONE (MINUTI)	IONE	POLARITÀ
5-fluorouracile	51-21-8	130,1	C ₄ H ₃ FN ₂ O ₂	3,2	129	-
Ifosfamide	3778-73-2	261,1	C ₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₂ P	13,0	261	+
Ciclofosfamide	50-18-0	261,1	C ₇ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₂ P	13,6	261	+

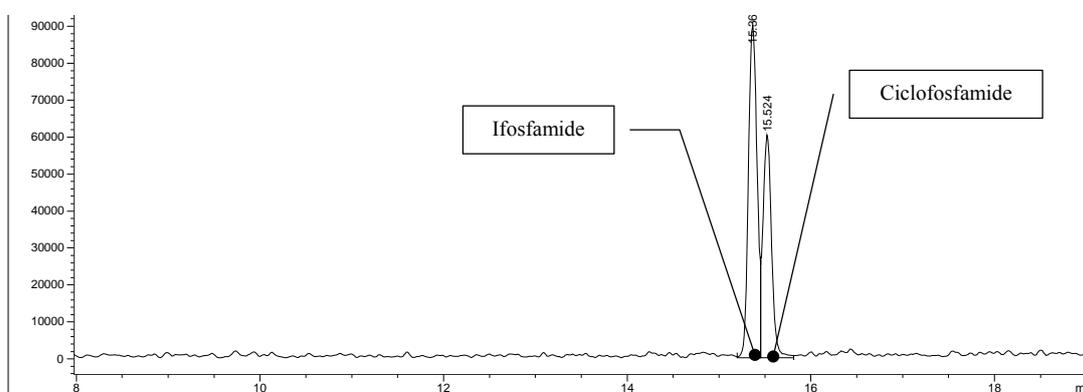


Figura 19 – Cromatogramma dello standard alla concentrazione equivalente a 500 ng/L in acqua per le sostanze del gruppo 2 ad esclusione del 5-fluorouracile.

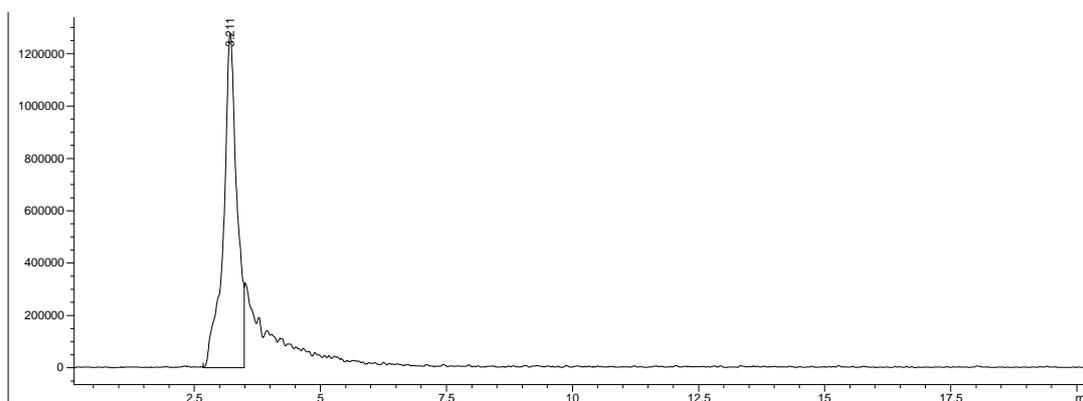


Figura 20 – Cromatogramma dello standard alla concentrazione equivalente a 500 ng/L in acqua per il 5-fluorouracile.

2.1.2.2.a - Prestazioni del metodo

La percentuale di recupero è stata calcolata preparando campioni di acqua a concentrazione nota mediante aggiunta di soluzioni standard dei singoli componenti ad acqua grado reagente preparata in laboratorio attraverso sistema di purificazione MilliQ (ditta Millipore). La prova è stata condotta su due differenti livelli di concentrazione di 500 e 50 ng/L.

I campioni sono stati determinati con il metodo dello standard esterno in confronto con soluzioni standard a concentrazioni nota. Per tutte le sostanze, e ad entrambi i livelli di concentrazione, il recupero è risultato superiore al 90%. È stata eseguita anche una prova di recupero alla concentrazione di 500 ng/L in acqua di fiume ottenendo lo stesso rendimento.

I limiti di rivelabilità dei singoli analiti sono stati stimati dalle soluzioni dei composti puri in miscela utilizzate per la valutazione quantitativa. Per ogni analita la risposta analitica è stata valutata sul tracciato ottenuto estraendo dalla corrente ionica totale il segnale dovuto agli ioni caratteristici. I dati ottenuti dalla retta sono stati successivamente confermati in matrice andando a valutare un rapporto segnale/rumore 3:1 e comunque verificando che, alle concentrazioni stimate, come limite di rivelabilità fosse ancora apprezzabile lo ione caratteristico rispetto al fondo della matrice.

Nella tabella successiva sono indicati i limiti di rivelabilità per le sostanze del Gruppo 2.

Tabella 17 – Limiti di rivelabilità per le sostanze antitumorali del Gruppo 2.

SOSTANZA	LIMITE RIVELABILITÀ (ng/L)
Ciclofosfamide	0,5
Ifosfamide	0,5
5-fluorouracile	10

L'incertezza di misura associata al dato analitico non è stata valutata attraverso un approccio metrologico, essendo un metodo multiresiduo con concentrazioni di interesse a livello di tracce (ppt o decine di ppt). Tuttavia, ritenendo validi in queste condizioni i presupposti della formula di Horwitz-Thompson, è possibile stimare un ordine di grandezza dell'incertezza pari al 40 % (o superiore).

2.2 – ICP/MS

2.2.1 – Preparazione del campione.

Le acque di fiume sono state chiarificate per sedimentazione e successivamente filtrate su filtro di carta. Il liquido risultante è stato acidificato a pH 2, mediante aggiunta di acido cloridrico 37% goccia a goccia.

2.2.2 – Condizioni operative.

Per la determinazione del Platino e degli altri metalli è stato utilizzato un sistema quadrupolo dell'ICP/MS (ELAN DRC II – Perkin Elmer SCIEX Instruments – Canada) equipaggiato con una camera a spray ciclonico e un nebulizzatore concentrico Meinhard. La potenza della radio – frequenza utilizzata ed il flusso dei vari gas sono stati ottimizzati per avere al tempo stesso una buona sensibilità, ed una bassa produzione di ossidi (< 2%) e di ioni con doppia carica positiva (< 1%). Nella tabella seguente sono riassunte le condizioni di analisi.

Tabella 18 – Condizioni operative ICP/MS.

Risoluzione	m/ $\Delta m = 300$
Nebulizzatore	Meinhard glass type con ciclonic spray chamber
Interfaccia	Sampler and skimmer cones in Ni
Acquisizione dati	Peak hopping
Unità di misura	Cps
Potenza radio – frequenza (RF)	1,25 KW
Flusso gas	Plasma: 15 L/m, Auxiliary: 1,3 L/m; Sample: 1,0 L/m

Tabella 19 – Condizioni operative analisi metalli.

METALLO	GAS	SWEEPS/ READING	READING/ REPLICATE	NUMBERS OF REPLICATES	SCAN MODE	MCA CHANNELS	DWELL TIME (ms)	INTEGRATION TIME (ms)
Pd	O ₂	20	3	3	Peak Hopping	1	50,0	3000
Pt	-	20	3	3	Peak Hopping	1	50,0	3000
Rh	-	20	3	3	Peak Hopping	1	50,0	3000

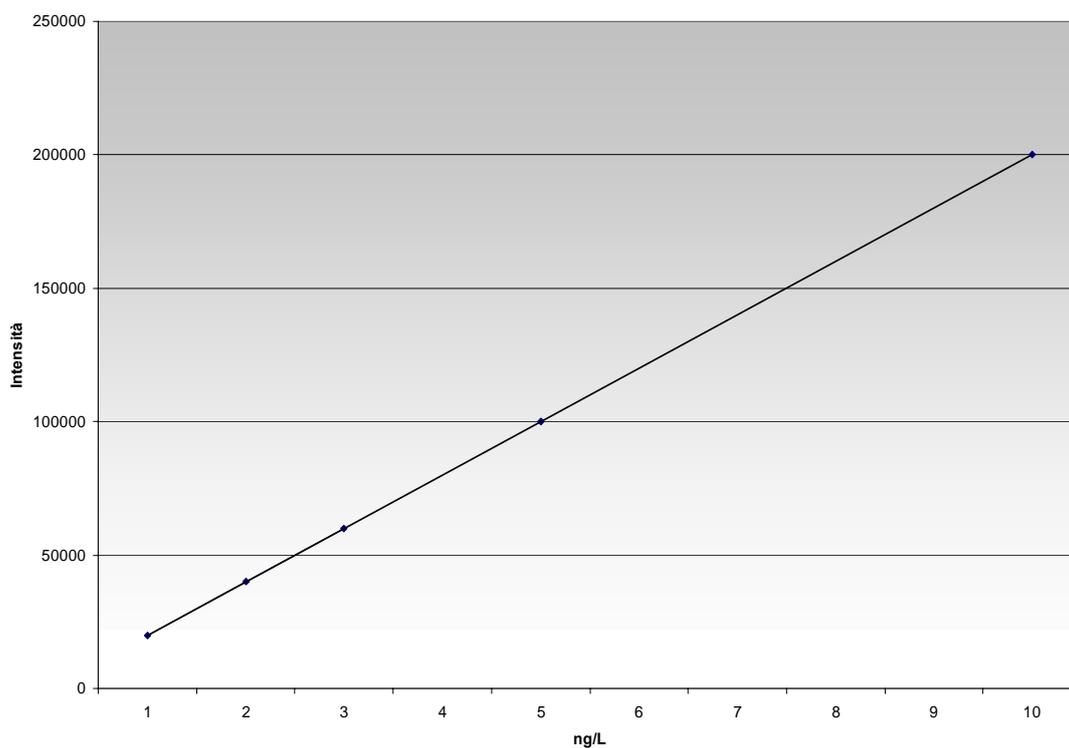


Figura 21 – Retta di taratura per il Platino.

2.2.3 – Limiti di rivelabilità del metodo.

I limiti di rivelabilità degli elementi determinati con la tecnica ICP/MS sono stati calcolati moltiplicando per tre il rapporto segnale-rumore del bianco.

Nella tabella seguente sono riportati i limiti per i singoli elementi ricercati.

Tabella 20 – Limiti di rivelabilità dei metalli ricercati con la tecnica ICP/MS.

METALLO	LIMITE RIVELABILITÀ (µg/L)
Pd	0,001
Pt	0,001
Rh	0,001

CAPITOLO V CAMPAGNA PRELIEVI

La campagna dei prelievi si è articolata nel periodo da agosto 2004 a maggio 2005. Contrariamente a quanto avvenuto in ricerche precedenti, questa volta sono stati eseguiti una serie di campionamenti lungo il corso del fiume in periodi diversi, allo scopo di valutare l'andamento delle concentrazioni delle sostanze eventualmente rilevate e di avere una migliore rappresentazione della contaminazione ambientale del corso d'acqua. Sono stati compiuti quattro prelievi, uno per ogni stagione secondo il calendario sotto indicato:

26 e 27 agosto 2004 - Estate
16 dicembre 2004 - Autunno
18 e 19 gennaio 2005 - Inverno
16 maggio 2005 - Primavera

In ogni punto di prelievo l'acqua del fiume è stata prelevata utilizzando un secchio della capacità di circa 10 litri gettato a circa 5 metri dalla riva. Nell'operazione del recupero del recipiente si è cercato di non raccogliere, per quanto possibile, sedimenti solidi del letto del fiume. Immediatamente dopo la raccolta del recipiente è stata prelevata dal contenitore la quantità di acqua necessaria alla prova dell'ossigeno libero (metodo Winkler) e si è provveduto alla misurazione della temperatura dell'acqua.

L'acqua prelevata è stata in seguito riversata in tre contenitori in PET da 1,5 litri. I contenitori sono stati riempiti completamente evitando di lasciare aria all'interno, chiusi con tappo a vite e mantenuti refrigerati a circa 10 °C sino all'arrivo in laboratorio dove sono stati congelati a - 30 °C previo allontanamento di una piccola porzione di acqua per evitare la rottura del contenitore nel congelamento.

In conclusione al momento del prelievo sono state rilevate le grandezze indicate di seguito:

- condizioni atmosferiche generali;
- temperatura aria;
- umidità relativa;
- pressione atmosferica;
- temperatura acqua;
- concentrazione ossigeno libero in acqua (metodo Winkler);
- pH dell'acqua.



Figura 22 – Operazioni di campionamento nel punto 2.

I risultati delle misure eseguite al momento dei prelievi sono riassunte nella tabella seguente.

Tabella 21 – Dati prelevamento campioni.

DATA	PUNTO PRELIEVO	METEO				MISURE PRELIMINARI		
		Pressione (mbar)	T aria (°C)	Umidità %	Condizioni	T acqua (°C)	pH al prelievo	O ₂ disciolto (mg/L)
27/08/2004	1	991	32,0	28		26,8	7,4	8,7
27/08/2004	2	1002	29,6	25		24,5	7,2	7,7
27/08/2004	3	1007	32,2	28		27,8	7,4	5,3
_4	4	_4	_4	_4	_4	_4	_4	_4
26/08/2004	5	1008	28,7	58		27,3	7,3	8,4
26/11/2004	1	1004	12,0	66		7,5	7,2	10,0
26/11/2004	2	1015	12,0	70		8,5	7,2	11,7
26/11/2004	3	1021	12,0	59		8,5	7,2	10,5
16/12/2004	4	1012	11,0	75		8	7,2	10,0
26/11/2004	5	1027	11,5	60		10,0	7,5	8,7

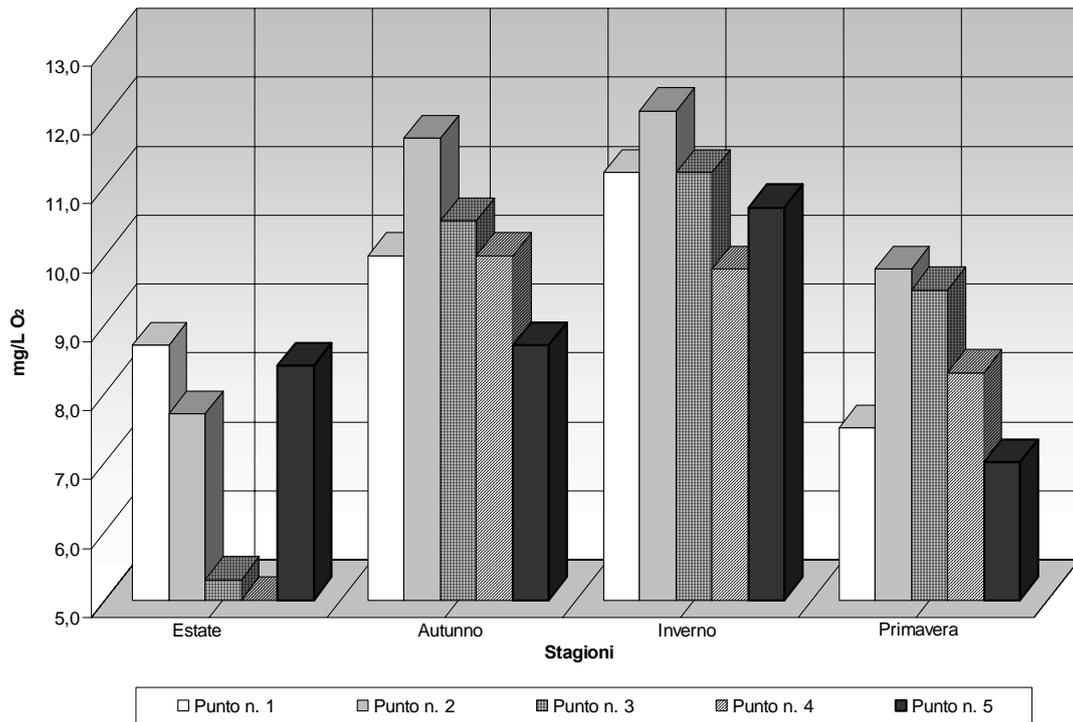
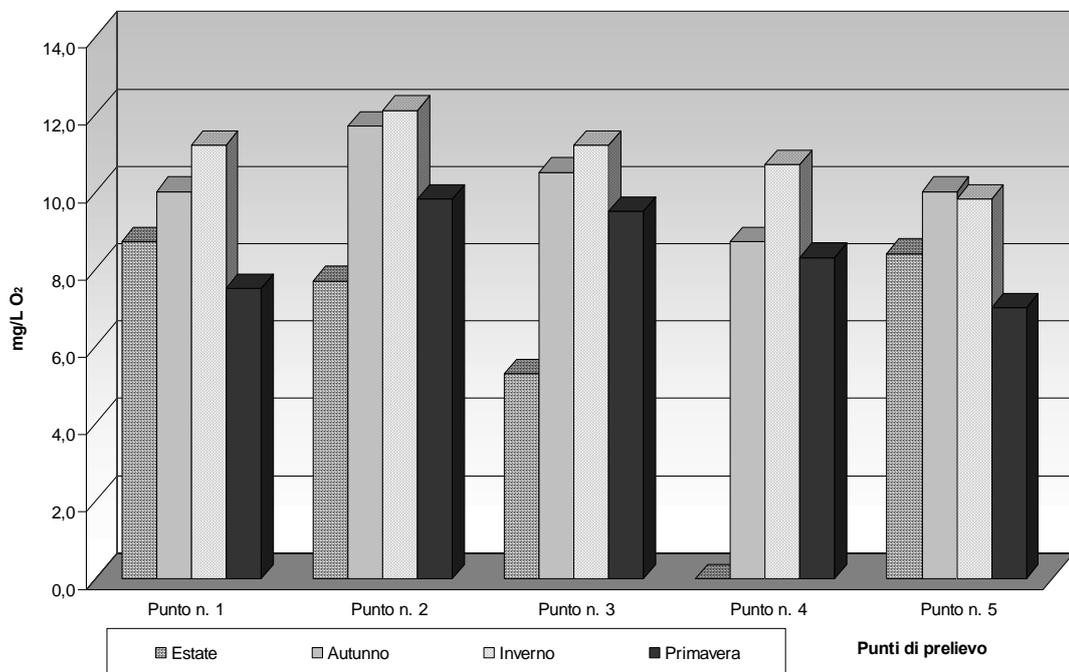
⁴ Per un mero contrattempo i dati del prelievo così come il campione di acqua sono andati perduti. Tali dati saranno assenti anche nelle tabelle successive.

Tabella 21 (continua) – Dati prelevamento campioni.

DATA	PUNTO PRELIEVO	METEO				MISURE PRELIMINARI		
		Pressione (mbar)	T aria (°C)	Umidità %	Condizioni	T acqua (°C)	pH al prelievo	O ₂ disciolto (mg/L)
18/01/2005	1	995	0,5	58		4,5	7,0	11,2
18/01/2005	2	1005	0,5	65		3,5	7,0	12,1
18/01/2005	3	1007	3,0	67		5,0	7,2	11,2
18/01/2005	4	1000	10,0	48		7,0	7,5	9,8
19/01/2005	5	1006	3,0	77		5,0	7,3	10,7
16/05/2005	1	989	26	19		18,0	7,5	7,5
16/05/2005	2	999	22	35		18,5	7,5	9,8
16/05/2005	3	1006	26	27		21,0	7,7	9,5
16/05/2005	4	1007	24	27		22,0	7,4	8,3
16/05/2005	5	1010	23	32		20,5	7,5	7,0

Elaborando i dati raccolti con il prelevamento è possibile avere alcune informazioni generali sull'andamento lungo il corso del fiume e nelle quattro stagioni della temperatura dell'acqua, del pH e della concentrazione dell'ossigeno disciolto.

Si riportano una serie di elaborazioni grafiche sui parametri.

Grafico 2 - Andamento concentrazione O₂ libero per stagione.Grafico 3 - Andamento concentrazione O₂ libero per punti prelievo.

Dalle misurazioni dell'ossigeno libero si osserva un andamento atteso rispetto alla temperatura dell'acqua. Si notano infatti concentrazioni di ossigeno maggiori nei mesi più freddi (Autunno ed Inverno) ed inferiori in quelli più caldi. Si nota, inoltre, una concentrazione di ossigeno mediamente alta nel punto 2 (confluenza di Arno con Sieve) ed una concentrazione mediamente bassa nei punti 4 (Lastra a Signa) e 5 (prossimità della foce). Concentrazioni basse di ossigeno sono presenti anche nel punto 1, anche se siamo nel punto più vicino alla sorgente; ciò potrebbe essere dovuto ad eventuali rilasci di acqua con maggior carico organico dalla diga di La Penna, un vaso utilizzato per fini idroelettrici presente a poche centinaia di metri a monte del punto di prelievo.

Nel grafico successivo è mostrato l'andamento del pH. L'andamento è molto variabile ed indipendente dal punto di prelievo e dalla stagione. Non è possibile, quindi, assegnare un preciso schema di comportamento al parametro.

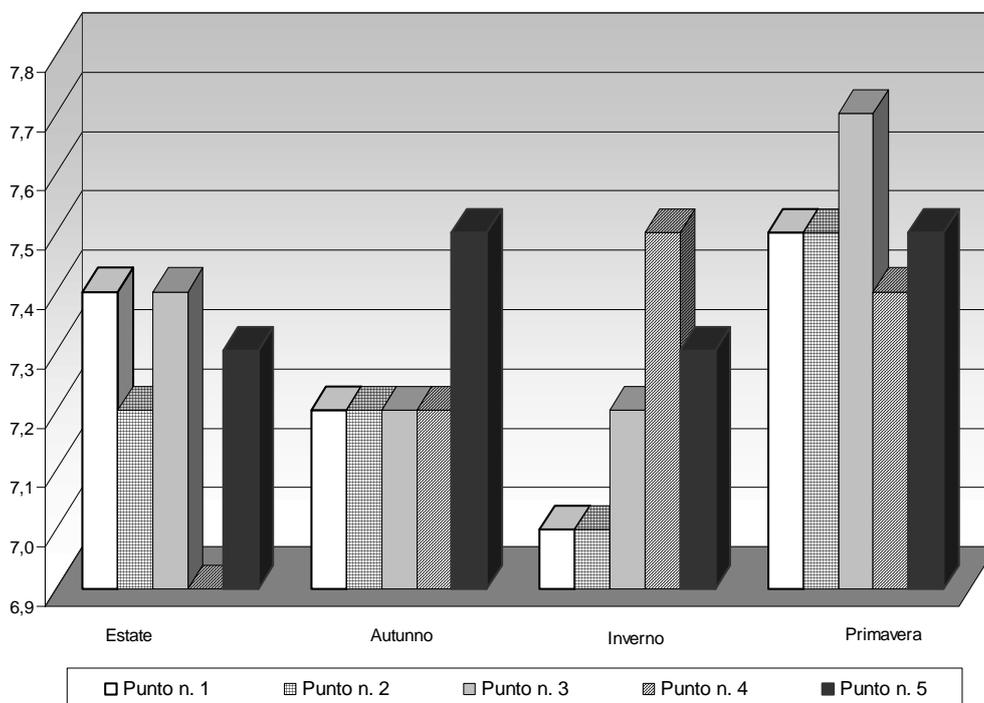


Grafico 4 - Andamento del pH.

La temperatura risulta pressoché livellata nei punti di prelievo nel corso della stagione. Come è facile aspettarsi le temperature più alte sono registrate in Estate e Primavera. Si osservano temperature mediamente più basse nei punti 1 (Laterina) e 2 (Pontassieve – confluenza Arno con Sieve).

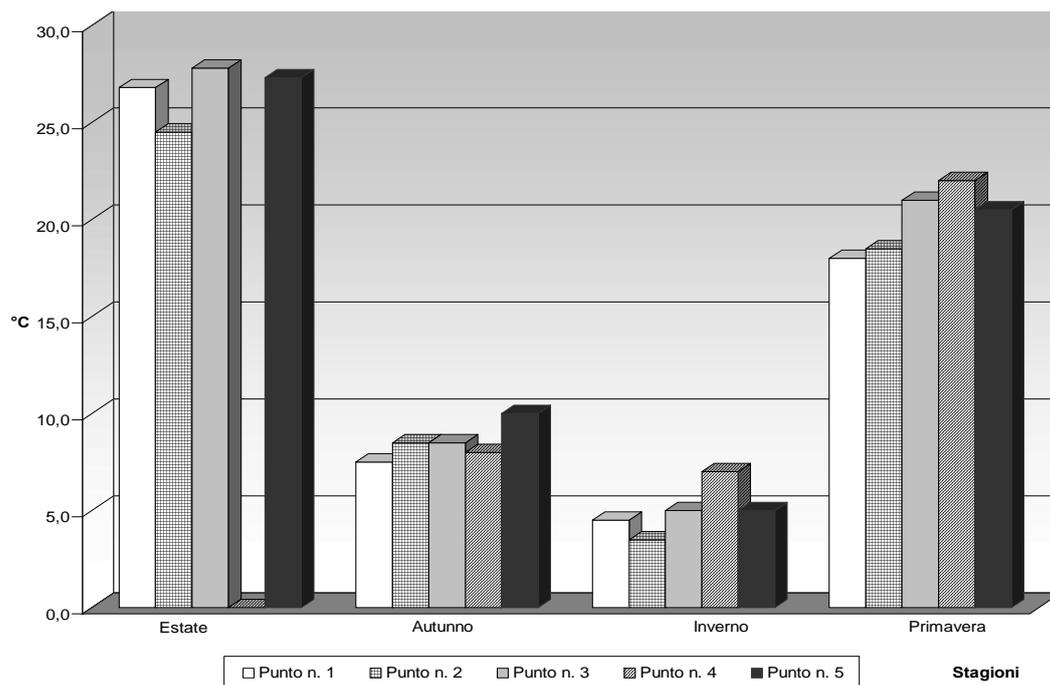


Grafico 5 - Andamento della temperatura.



Figura 23 – Operazioni di campionamento nel punto 4.

CAPITOLO VI

RISULTATI: VALUTAZIONE ED ELABORAZIONE DEI DATI

1 – SOSTANZE ORGANICHE

La campagna di prelevamento ha portato all'individuazione di cinque dei dodici principi attivi indicatori ricercati, anche se le concentrazioni misurate sono molto variabili rispetto sia alla stagione che al punto di prelevamento. Sono stati individuati tutti gli antinfiammatori ricercati, uno dei tre diuretici, mentre non sono stati rilevati il β -bloccante, l'ipocolesterolemizzante e gli antiplastici.

I risultati sono evidenziati nella tabella sotto riportata.

Tabella 22 – Concentrazioni (in ng/L) dei farmaci rilevate nella campagna di prelevamento.
Il segno “-” indica che la sostanza non è stata individuata in base al rispettivo limite di rivelabilità riportato tra parentesi sotto il nome del principio attivo.

SOSTANZA	PUNTO PRELIEVO	ESTATE	AUTUNNO	INVERNO	PRIMAVERA
Acetazolamide (L.R. 2,5 ng/L)	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	-	-	-	-
	4	-	-	-	-
	5	-	-	-	-
Atenololo (L.R. 5,0 ng/L)	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	-	-	-	-
	4	-	-	-	-
	5	-	-	-	-
Bezafibrato (L.R. 0,7 ng/L)	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	-	-	-	-
	4	-	-	-	-
	5	-	-	-	-
Diclofenac (L.R. 0,7 ng/L)	1	-	-	-	-
	2	-	-	20	-
	3	-	8	33	-
	4	-	-	30	-
	5	-	9	-	-

Tabella 22 (segue) – Concentrazioni (in ng/L) dei farmaci rilevate nella campagna di prelevamento.
 Il segno “-” indica che la sostanza non è stata individuata in base al rispettivo limite di rivelabilità riportato tra parentesi sotto il nome del principio attivo.

SOSTANZA	PUNTO PRELIEVO	ESTATE	AUTUNNO	INVERNO	PRIMAVERA
Furosemide (L.R. 1,2 ng/L)	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	-	-	-	-
	4	-	-	-	-
	5	-	-	-	-
Ibuprofen (L.R. 1,2 ng/L)	1	-	16	-	-
	2	-	9	46	-
	3	-	25	95	-
	4	-	-	78	48
	5	-	14	-	-
Idroclorotiazide (L.R. 5,0 ng/L)	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	-	-	18	-
	4	-	-	-	-
	5	-	-	-	-
Ketoprofene (L.R. 0,9 ng/L)	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	-	-	35	-
	4	-	6	20	-
	5	-	-	-	-
Nimesulide (L.R. 0,4 ng/L)	1	-	-	-	-
	2	-	1,2	-	1,4
	3	-	-	-	2,1
	4	-	-	-	5,2
	5	1,3	-	-	-
Ciclofosfamide (L.R. 0,5 ng/L)	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	-	-	-	-
	4	-	-	-	-
	5	-	-	-	-
Ifosfamide (L.R. 0,5 ng/L)	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	-	-	-	-
	4	-	-	-	-
	5	-	-	-	-
5-fluorouracile (L.R. 10 ng/L)	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	-	-	-	-
	4	-	-	-	-
	5	-	-	-	-

Dall'esame dei dati sopra riportati si evidenzia che alcune sostanze non sono state individuate. La mancata rivelazione non ha significati identici per tutti i principi attivi. L'Atenololo e l'Acetazolamide hanno un rispettivo limite di rivelabilità che risulta maggiore rispetto a quello di altri principi attivi. Ciò è dovuto alla loro struttura chimica ed alle

caratteristiche chimico-fisiche che determinano una risposta cromatografica e spettrometrica qualitativamente e quantitativamente inferiore rispetto alle altre sostanze ricercate. Non è da escludere che tali sostanze siano presenti nelle acque in basse concentrazioni a causa sia dalle variazioni imprevedibili dell'assunzione dei principi attivi da parte della popolazione, che dal loro destino ambientale che probabilmente, non permette effetti di accumulo nell'acqua. Diverso è invece il caso della Furosemide, del Bezafibrato e degli antiblastici che presentano limiti di rivelabilità più bassi. Per queste sostanze si ritiene plausibile una mancata rivelazione a causa di concentrazioni estremamente basse.

Tra le sostanze individuate è singolare il caso dell'Idroclorotiazide individuata una sola volta in inverno presso il punto 3 (Firenze – ponte all'Indiano). Gli altri principi attivi sono stati individuati invece più volte ed in stagioni diverse. Tale comportamento può essere giustificato da concentrazioni mediamente basse nel corso d'acqua e che crescono notevolmente in prossimità di grandi centri abitati. Le basse concentrazioni potrebbero essere dovute, oltre che alle variazioni dell'assunzione del principio attivo da parte della popolazione, ad un plausibile particolare destino ambientale della sostanza che porta ad una sua rapida degradazione nell'ambiente acquatico, impedendo effetti di accumulo nell'acqua. Si rammenta anche che eventuali processi di biodegradazione sono rallentati dalle basse temperature, come in inverno (la temperatura dell'acqua nel punto 3 in inverno era di 5 °C).

Esaminando l'andamento delle sostanze individuate si evidenziano due tendenze comuni: la prima è l'aumento delle concentrazioni nei mesi più freddi, a riprova che in tali condizioni i meccanismi di biodegradazione sono meno efficienti; la seconda è la presenza di maggiori concentrazioni a valle di grandi centri abitati o in corrispondenza di immissione di affluenti. Quest'ultima tendenza è rappresentata nel grafico seguente.

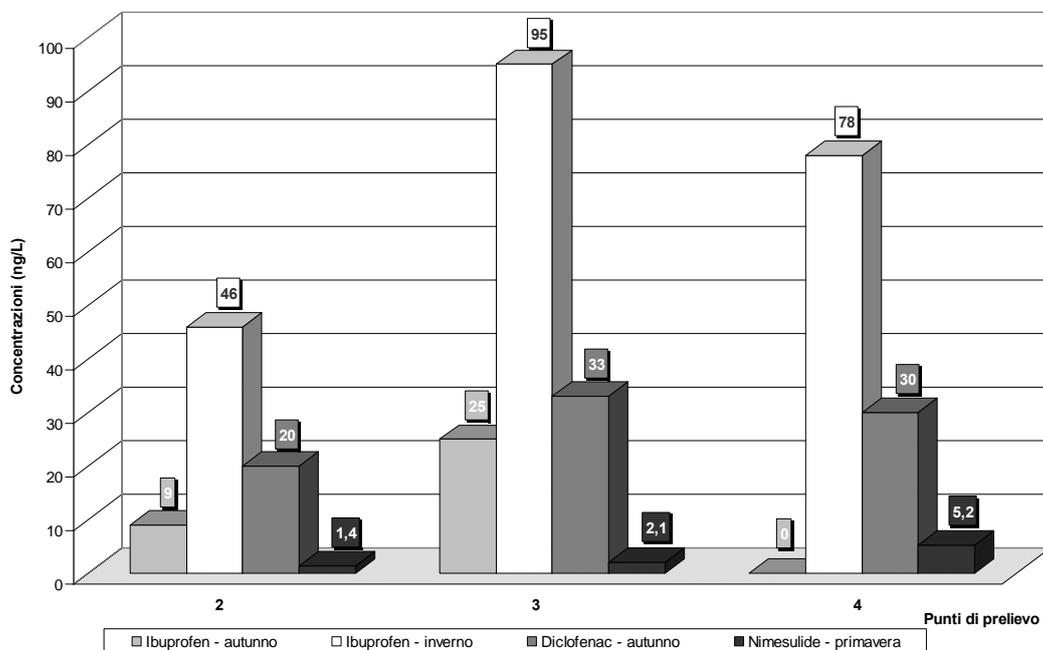


Grafico 6 – Andamento delle concentrazioni di Diclofenac, Ibuprofen e Nimesulide nei punti di prelievo n. 2, 3 e 4.

Si riportano a titolo di esempio i cromatogrammi relativi all'analisi del campione prelevato in inverno nel punto 3, dove sono presenti quattro delle cinque sostanze individuate, e del campione prelevato in primavera nel punto 4; si riportano anche i cromatogrammi ottenuti attraverso l'estrazione dei singoli ioni caratteristici delle sostanze, con l'evidenziazione del picco cromatografico caratteristico.

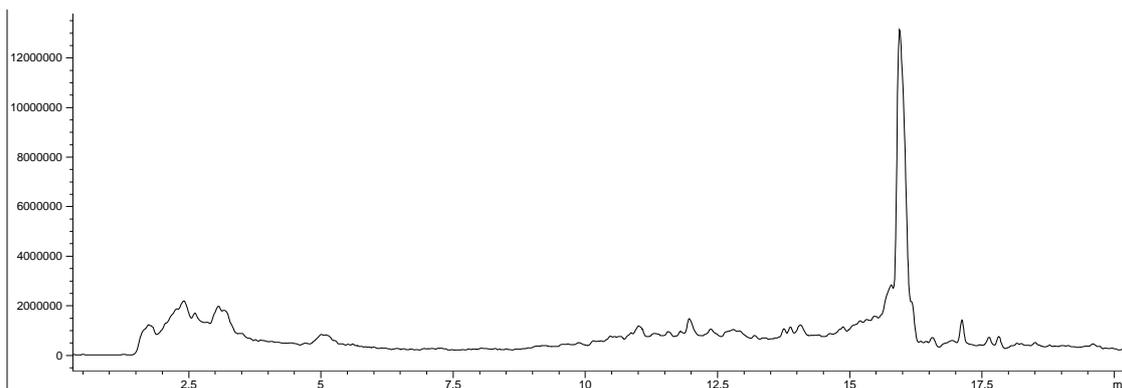


Figura 24 – Cromatogramma dello screening del campione prelevato nel punto 3 in inverno.

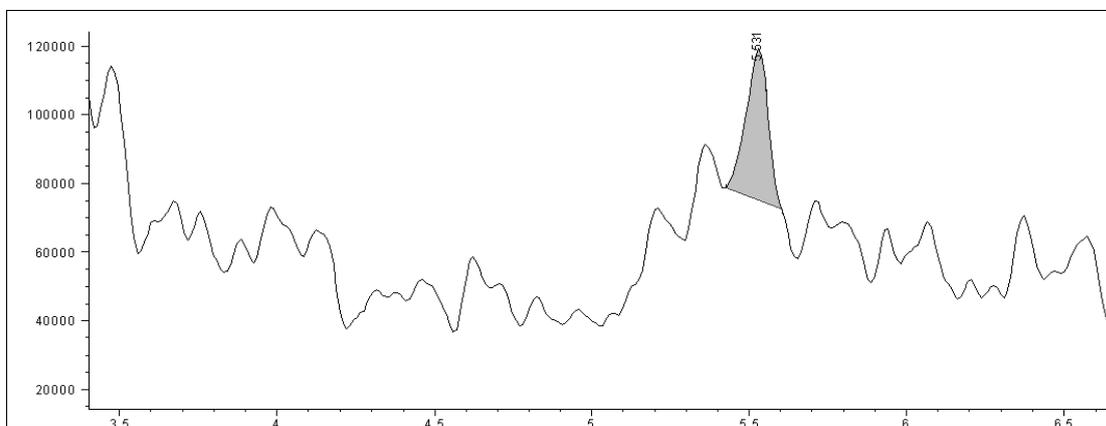


Figura 25 – Cromatogramma relativo all'estrazione degli ioni 296 e 298 (Idroclorotiazide, 18 ng/L) del campione prelevato nel punto 3 in inverno.

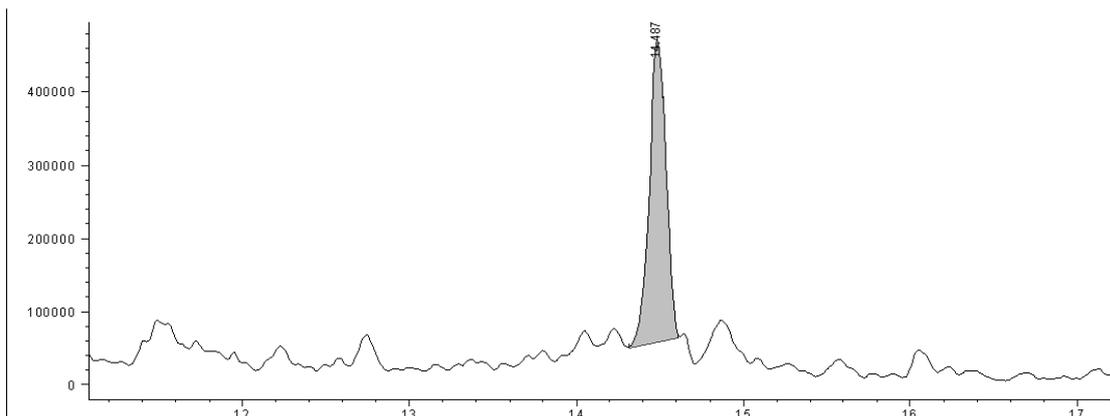


Figura 26 – Cromatogramma relativo all'estrazione dello ione 205 (Ibuprofen, 95 ng/L) del campione prelevato nel punto 3 in inverno.

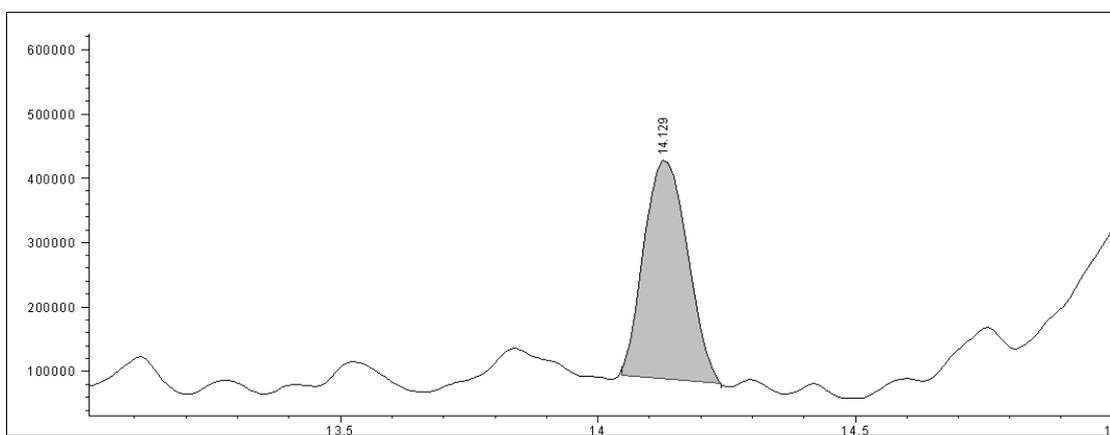


Figura 27 – Cromatogramma relativo all'estrazione dello ione 253 (Ketoprofene, 35 ng/L) del campione prelevato nel punto 3 in inverno.

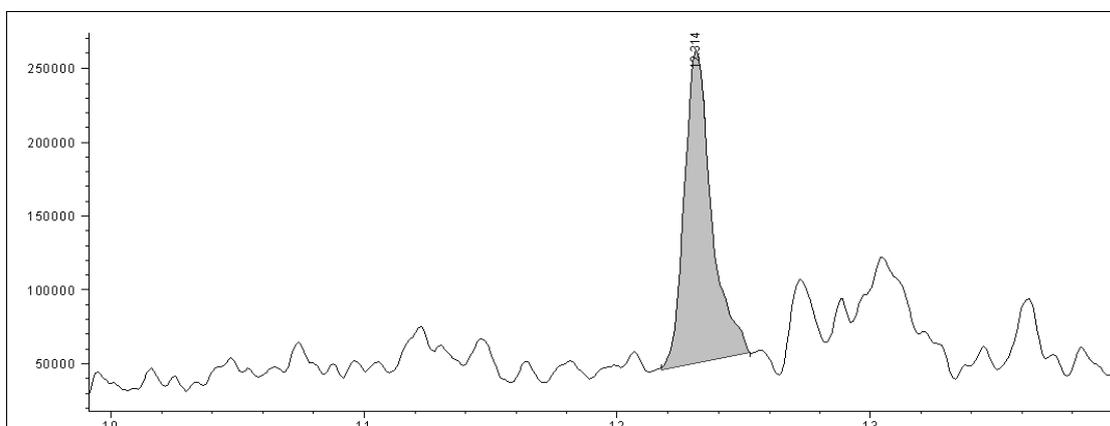


Figura 28 – Cromatogramma relativo all'estrazione degli ioni 294, 296 e 298 (Diclofenac, 33 ng/L) del campione prelevato nel punto 3 in inverno.

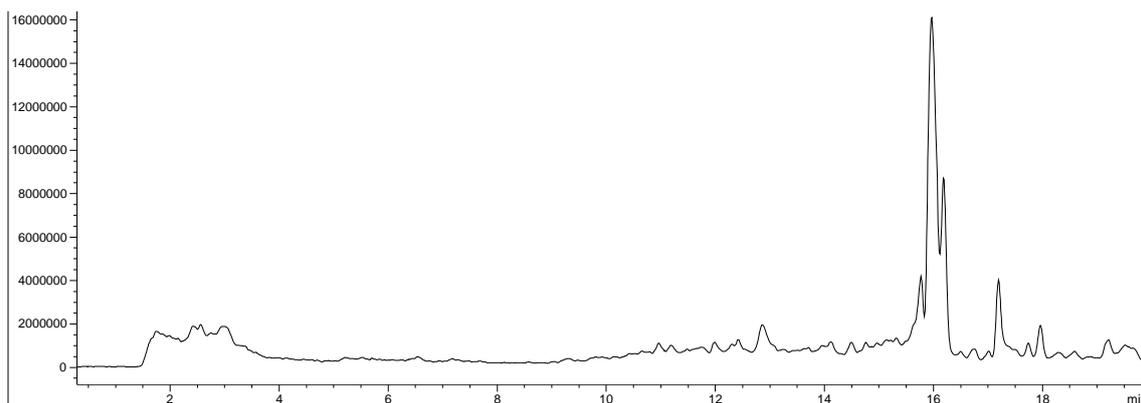


Figura 29 – Cromatogramma dello screening del campione prelevato nel punto 4 in primavera.

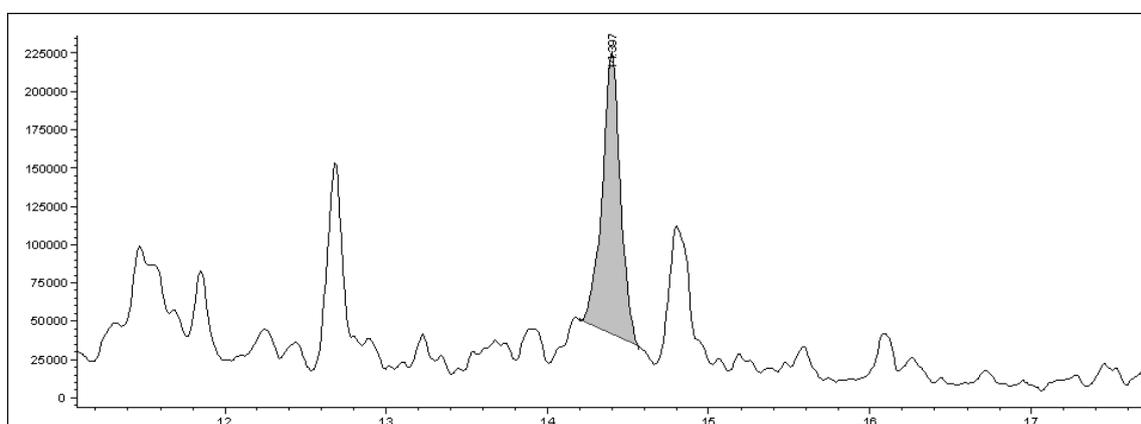


Figura 30 – Cromatogramma relativo all'estrazione dello ione 205 (Ibuprofen, 48 ng/L) del campione prelevato nel punto 4 in primavera.

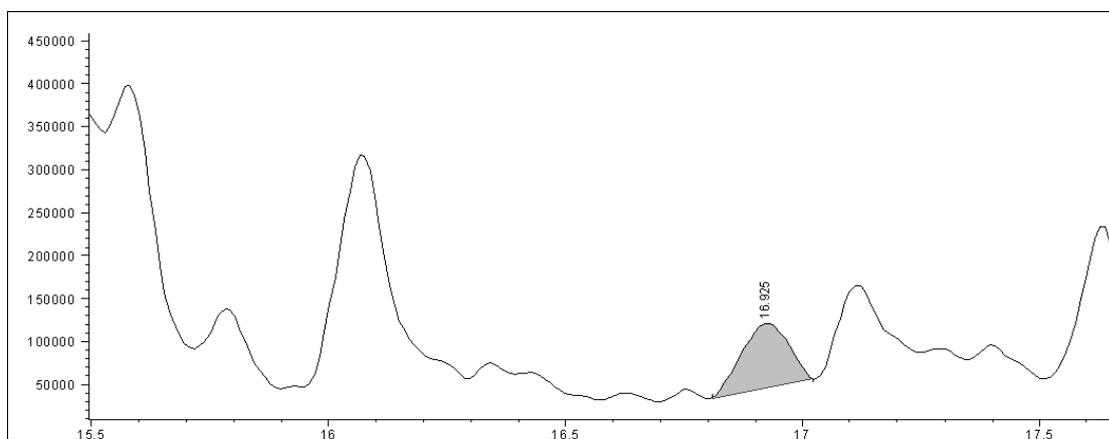


Figura 31 – Cromatogramma relativo all'estrazione dello ione 307 (Nimesulide, 5,2 ng/L) del campione prelevato nel punto 4 in primavera.

Il numero dei campioni nei quali è stata individuata almeno una sostanza è risultato pari a circa il 63% (12 su 19). Tuttavia la frequenza di rilevazione delle singole sostanze è bassa e discontinua. In questi casi il calcolo di medie, mediane e percentili è sconsigliato in considerazione della scarsa rappresentatività del dato risultante. In ogni caso, allo scopo di fornire una semplice indicazione sul grado medio di contaminazione del corso d'acqua durante l'anno di campionamento, si "forza" il calcolo delle medie aritmetiche stagionali, come indicato nella tabella seguente.

Tabella 23 – Medie aritmetiche stagionali e media aritmetica complessiva delle concentrazioni in ng/L delle sostanze nel fiume Arno.

SOSTANZA	MEDIA ARITMETICA ESTATE	MEDIA ARITMETICA AUTUNNO	MEDIA ARITMETICA INVERNO	MEDIA ARITMETICA PRIMAVERA	MEDIA ARITMETICA TOTALE
Acetazolamide	-	-	-	-	-
Atenololo	-	-	-	-	-
Bezafibrato	-	-	-	-	-
Diclofenac	-	3,4	16,6	-	4,0
Furosemide	-	-	-	-	-
Ibuprofen	-	12,8	43,8	9,6	16,6
Idroclorotiazide	-	-	3,6	-	0,9
Ketoprofene	-	1,2	11,0	-	3,1
Nimesulide	0,3	0,2	-	1,7	0,6
Ciclofosfamide	-	-	-	-	-
Ifosfamide	-	-	-	-	-
5-fluorouracile	-	-	-	-	-

È possibile anche confrontare i dati della tabella 22 con le stime calcolate nel capitolo III, per verificare l'attendibilità delle stesse.

Tabella 24 – Confronto tra gli indici CP e PEC con le concentrazioni delle sostanze nelle quattro stagioni.

SOSTANZA	PUNTO PRELIEVO	ESTATE 26-27/8/04	AUTUNNO 16/12/04	INVERNO 18- 19/01/05	PRIMAVERA 16/05/05	CP ng/L	PEC ng/L
Acetazolamide (L.R. 2,5 ng/L)	1	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	0,0	0,0
	2	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5		
	3	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5		
	4	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5		
	5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5		
Atenololo (L.R. 5,0 ng/L)	1	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	0,3	0,6
	2	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0		
	3	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0		
	4	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0		
	5	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0		
Bezafibrato (L.R. 0,7 ng/L)	1	<0,7	<0,7	<0,7	<0,7	0,0	0,1
	2	<0,7	<0,7	<0,7	<0,7		
	3	<0,7	<0,7	<0,7	<0,7		
	4	<0,7	<0,7	<0,7	<0,7		
	5	<0,7	<0,7	<0,7	<0,7		
Diclofenac (L.R. 0,7 ng/L)	1	-	-	-	-	0,0	0,3
	2	-	-	20	-		
	3	-	8	33	-		
	4	-	-	30	-		
	5	-	9	-	-		
Furosemide (L.R. 1,2 ng/L)	1	<1,2	<1,2	<1,2	<1,2	0,9	2,6
	2	<1,2	<1,2	<1,2	<1,2		
	3	<1,2	<1,2	<1,2	<1,2		
	4	<1,2	<1,2	<1,2	<1,2		
	5	<1,2	<1,2	<1,2	<1,2		
Ibuprofen (L.R. 1,2 ng/L)	1	-	16	-	-	0,0	0,4
	2	-	9	46	-		
	3	-	25	95	-		
	4	-	-	78	48		
	5	-	14	-	-		
Idroclorotiazide (L.R. 5,0 ng/L)	1	-	-	-	-	0,2	0,4
	2	-	-	-	-		
	3	-	-	18	-		
	4	-	-	-	-		
	5	-	-	-	-		
Ketoprofene (L.R. 0,9 ng/L)	1	-	-	-	-	0,0	0,1
	2	-	-	-	-		
	3	-	-	35	-		
	4	-	6	20	-		
	5	-	-	-	-		
Nimesulide (L.R. 0,4 ng/L)	1	-	-	-	-	0,4	1,0
	2	-	1,2	-	1,4		
	3	-	-	-	2,1		
	4	-	-	-	5,2		
	5	1,3	-	-	-		

Dall'esame dei dati della tabella si nota che le concentrazioni rilevate sono in alcuni casi notevolmente diverse rispetto alle stime calcolate (□ - Diclofenac, Ibuprofen, Idroclorotiazide e Ketoprofene). Per altre sostanze (□ - Acetazolamide, Atenololo e Bezafibrato) il limite di

rivelabilità della metodica è risultato troppo alto rispetto alle concentrazioni stimate, mentre per altre (□ - Furosemide e Nimesulide) considerando l'incertezza di misura, difficilmente stimabile, e comunque non inferiore al 40%, si riscontrano valori di concentrazioni dello stesso ordine. Si evince, quindi, come sia necessario per alcune sostanze un adeguamento strumentale della metodica per raggiungere limiti di rivelabilità idonei per le concentrazioni in esame, ma anche che, per altre sostanze, le stime delle concentrazioni ambientali hanno bisogno di fattori correttivi che tengano conto di altri elementi oltre alle vendite dei farmaci in regime di convenzione con il Sistema Sanitario Nazionale. Ad esempio potrebbero essere considerati:

- la fluttuazione stagionale ed annuale delle vendite dei farmaci nel territorio in esame;
- la quantità di principi attivi che deriva dalla vendita dei farmaci acquistabili senza prescrizione medica;
- la quantità di principi attivi che deriva dalla distribuzione diretta dei farmaci nelle farmacie ospedaliere e nelle farmacie delle aziende USL;
- la quantità di principi attivi che deriva dalla vendita dei farmaci ad uso veterinario e che spesso usano gli stessi principi destinati all'uso umano;
- i processi di biodegradazione ambientale e gli eventuali processi di accumulo, attraverso il calcolo dell'emivita ambientale delle sostanze.

2 – METALLI

Nella tabella seguente sono riportate le concentrazioni dei metalli rilevati nella campagna di prelevamento e dosati mediante tecnica analitica ICP/MS. Le concentrazioni sono espresse in microgrammi per litro.

Tabella 25 – Concentrazione dei metalli rilevati nella campagna prelievi (concentrazioni in µg/L).

DATA	PUNTO PRELIEVO	Pt	Pd	Rh
27/08/2004	1	0,042	0,067	0,019
27/08/2004	2	0,018	0,025	0,017
27/08/2004	3	0,019	0,033	0,018
-	4	-	-	-
26/08/2004	5	0,029	0,100	0,058
26/11/2004	1	0,012	0,050	0,020
26/11/2004	2	0,009	0,033	0,017
26/11/2004	3	0,014	0,050	0,016
16/12/2004	4	0,011	0,092	0,016
26/11/2004	5	0,016	0,108	0,023
18/01/2005	1	0,007	0,033	0,016
18/01/2005	2	0,004	0,042	0,017
18/01/2005	3	0,005	0,042	0,017
18/01/2005	4	0,006	0,075	0,019
19/01/2005	5	0,006	0,075	0,037
16/05/2005	1	0,012	0,108	0,011
16/05/2005	2	0,003	0,108	0,012
16/05/2005	3	0,006	0,067	0,016
16/05/2005	4	0,004	0,050	0,015
16/05/2005	5	0,006	0,075	0,024

Dall'esame dei dati della tabella sopra indicata è possibile eseguire alcune elaborazioni grafiche che descrivono l'andamento dei metalli lungo il corso del fiume. È necessario precisare che gli andamenti descritti sono indicativi in quanto una trattazione precisa e sistematica delle concentrazioni dei metalli in corpi idrici superficiali necessita di prelievi aventi frequenze maggiori sia in ordine al periodo che nell'arco di uno stesso giorno.

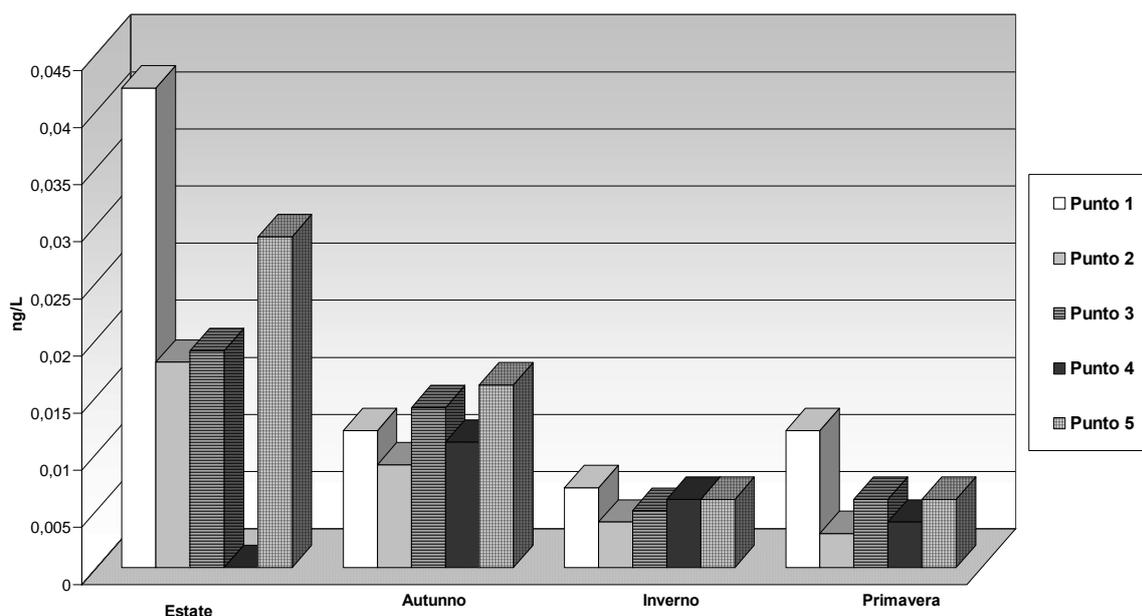


Grafico 7 – Andamento della concentrazione del Platino nei 5 punti di prelievo all'interno di una stessa stagione.

Si notano concentrazioni maggiori nei punti 1 e 5 in quasi tutte le stagioni. Concentrazioni alte nel punto 5 potrebbero essere in parte giustificate considerando la localizzazione del punto stesso (prossimità della foce). Meno prevedibili sono le alte concentrazioni di platino nel punto 1. Come evidenziato nel successivo grafico 9, la stessa situazione si osserva per le concentrazioni di palladio e rodio.



Figura 32 – Operazioni di campionamento nel punto 4.

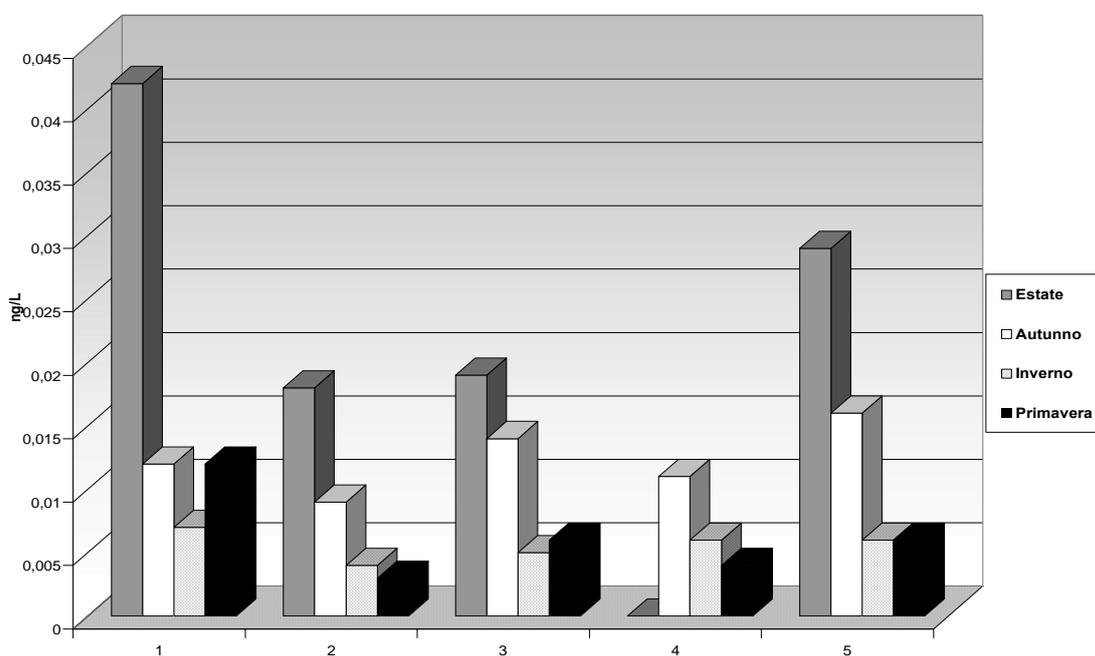


Grafico 8 – Andamento della concentrazione del Platino nelle 4 stagioni all'interno di uno stesso punto di prelievo.

Si notano concentrazioni maggiori in Estate ed Autunno ed inferiori in Inverno e Primavera, probabilmente a causa dell'effetto di diluizione delle piogge.

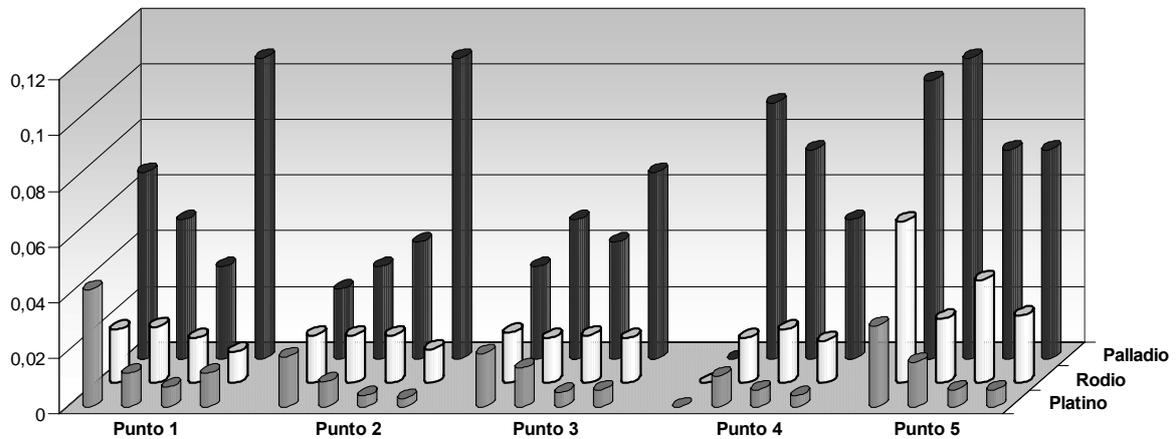


Grafico 9 – Andamento della concentrazione nelle 4 stagioni all'interno di uno stesso punto di prelievo dei metalli Pt, Pd e Rh detti PGEs (*Platinum Group Elements*).

Si notano maggiori quantità di Pd e Rh rispetto al Pt in ogni punto di prelievo ed in tutte le stagioni. Come per il Pt le concentrazioni maggiori di Pd e Rh sono presenti nei punti 1 e 5 in quasi tutte le stagioni.

Estrapolando dalla tabella 25 i valori minimi, massimi e medi di tutti i metalli analizzati per ogni punto di prelievo e nel complesso delle 4 stagioni, si osservano i dati riportati nella tabella seguente:



Figura 33 - Operazioni di campionamento nel punto 2.

Tabella 26 - Concentrazioni minime, massime e medie dei metalli analizzati per ogni singolo punto di prelievo e nel complesso della campagna di prelevamento.

		METALLI (CONCENTRAZIONI IN µg/L)			
		PUNTO PRELIEVO	Pt	Pd	Rh
Min.	1		0,007	0,033	0,011
Max.			0,042	0,108	0,02
Media aritm.			0,018	0,065	0,017
Min.	2		0,003	0,025	0,012
Max.			0,018	0,108	0,017
Media aritm.			0,009	0,052	0,016
Min.	3		0,005	0,033	0,016
Max.			0,019	0,067	0,018
Media aritm.			0,011	0,048	0,017
Min.	4		0,004	0,05	0,015
Max.			0,011	0,092	0,019
Media aritm.			0,007	0,072	0,017
Min.	5		0,006	0,075	0,023
Max.			0,029	0,108	0,058
Media aritm.			0,014	0,090	0,036
Min.	TOTALE		0,003	0,025	0,011
Max.			0,042	0,108	0,058
Media aritm.			0,012	0,065	0,020

Dall'osservazione dei dati riportati in tabella si evidenzia che le concentrazioni dei metalli del gruppo del platino (Pt, Pd, Rh) sono molto basse e tra di loro confrontabili considerando le incertezze di misura.

Nel grafico successivo sono riportati i valori minimi, massimi, medi e deviazione standard dei metalli, considerando tutti i prelievi, che evidenziano l'andamento sopra descritto.

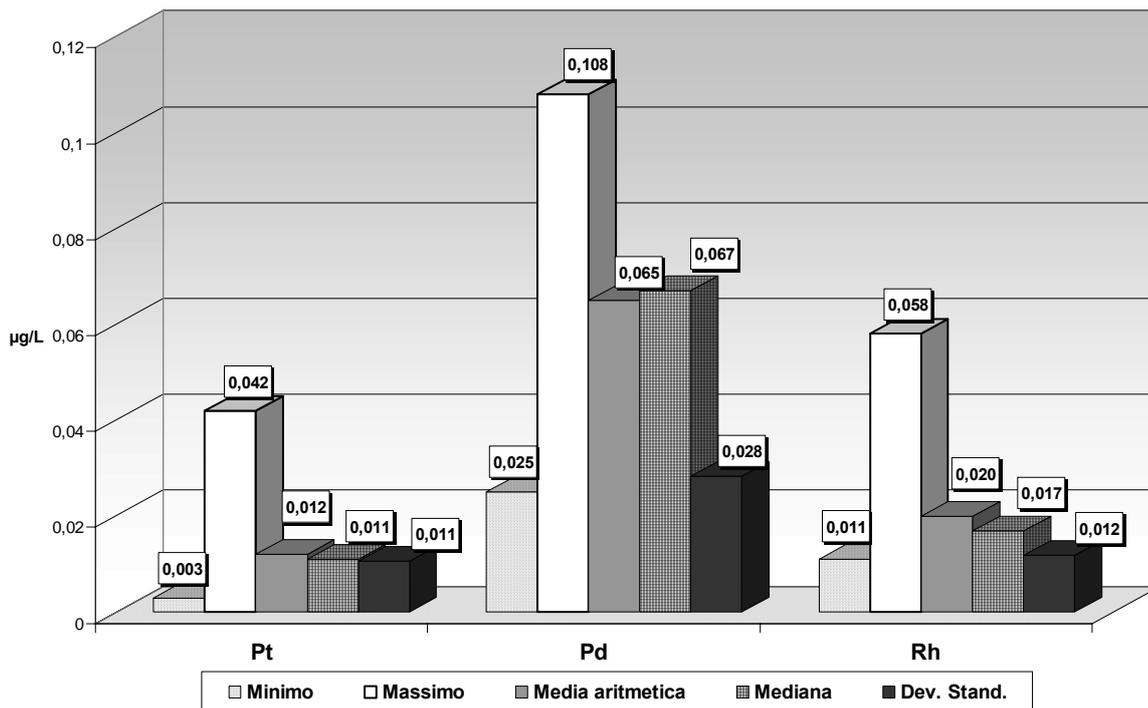


Grafico 10 - Concentrazioni minime, massime, medie aritmetica, mediana e deviazione standard dei metalli analizzati durante tutta la campagna di prelevamento.

Dall'esame dei dati sui metalli è possibile giungere ad alcune conclusioni:

- la concentrazione del Platino rilevata non è totalmente riconducibile ai farmaci ricercati contenenti il metallo, considerando le quantità paragonabili di Palladio e Rodio determinate. Il mancato rilevamento dei composti di coordinazione del Pt è in linea con la non determinazione degli altri antiblastici (Ciclofosfamide, Ifosfamide e 5-fluorouracile) ricercati con la metodologia cromatografica (vedi paragrafo 1). In tutti i siti di prelievo ed in ogni stagione le concentrazioni di Pd si sono dimostrate superiori a quella del Pt, mentre la concentrazione del Rh si è dimostrata circa uguale a quella del Pt. In base alle indicazioni presenti in bibliografia sull'andamento delle concentrazioni dei metalli PGEs (*Platinum Group Elements*) (De Vos, Edwards et al. 2002, Moldovan, Rauch et al. 2001, Palacios, Gomez et al. 2000, Ravindra, Bencs et al. 2004, Sures, Zimmermann et al. 2002, Wei & Morrison 1994) si può affermare che le concentrazioni del Pt rilevate sono riconducibili alla contaminazione diffusa proveniente dalle emissioni degli impianti catalitici degli autoveicoli circolanti.
- Le concentrazioni dei metalli dimostrano una considerevole oscillazione in funzione soprattutto delle condizioni atmosferiche stagionali; in particolare si osservano le concentrazioni inferiori nel prelievo invernale ed in quello primaverile, in date comprese in stagioni ricche di precipitazioni.
- Nei punti di prelievo 1 e 5 si notano picchi di concentrazione per il Pt, per cause al momento non identificabili, mentre tale tendenza è meno accentuata per gli altri metalli (Pd e Rh).

CONCLUSIONI

Lo studio compiuto ha avuto l'obiettivo di verificare il grado di contaminazione di un corpo idrico superficiale da residui di sostanze farmaceutiche.

Dopo aver descritto le origini e le cause del particolare tipo di contaminazione e la necessità di approfondire la ricerca in tale settore, sono state descritte le principali ricerche internazionali (Europee ed extra-europee) e nazionali sull'argomento, riportando tipologia e concentrazione delle principali sostanze determinate. Dagli studi già condotti si evince un diffuso stato di contaminazione da sostanze farmaceutiche di tutte le categorie di corpi idrici analizzati: superficiali (laghi, fiumi e mari), sotterranei, reflui fognari, effluenti ed affluenti dei sistemi di depurazione delle acque. Le concentrazioni rivelate sono molto variabili (da μg a ng/L) soprattutto in base al tipo di corpo idrico campionato ed al principio attivo ricercato.

Il corpo idrico selezionato per la ricerca è il fiume Arno, principale fiume della Toscana, sul cui bacino imbrifero insiste oltre il 70% della popolazione regionale. Sono stati individuati cinque punti di prelievo lungo il corso del fiume allo scopo di verificare l'andamento delle concentrazioni delle sostanze ricercate oltre che l'apporto di determinati affluenti e contributi fognari provenienti da centri abitati o zone geografiche ristrette.

Le sostanze oggetto della ricerca sono state selezionate in base ai dati delle vendite dei farmaci venduti in regime di convenzione con il SSN nelle farmacie della Toscana negli anni 2001 e 2002. Sono state calcolate anche due stime di concentrazioni presunte: la CP (concentrazione presunta) e il PEC (*Predicted Environmental Concentration*). Dai valori di CP e PEC determinati, ed in base anche alle concentrazioni rilevate in studi precedenti ed alle possibilità analitiche dettate dalle metodiche scelte per l'analisi, sono state selezionate nove sostanze (Acetazolamide, Atenololo, Bezafibrato, Diclofenac, Furosemide, Ketoprofene, Ibuprofene, Idroclorotiazide, Nimesulide). A completamento dello studio abbiamo inserito la ricerca dei principali antitumorali utilizzati in chemioterapia: composti di coordinazione del Platino, Ciclofosfamide, Ifosfamide e 5-fluorouracile. Allo scopo di valutare se il Platino dosato fosse effettivamente proveniente dai chemioterapici oppure derivato dall'emissione dei gas di scarico delle auto, sono stati determinati anche i principali metalli emessi dalle marmitte catalitiche delle auto (Palladio e Rodio).

La scelta delle metodiche di analisi è avvenuta sulla base della bibliografia esistente, prendendo in considerazione soprattutto gli studi compiuti su corpi idrici superficiali. Sono stati messi a punto due metodi: uno multi-residuo per le sostanze organiche che utilizza la cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa (HPLC-MS) e l'altro che utilizza la spettrometria di massa con sorgente al plasma induttivo (ICP-MS) per la ricerca del metallo (Pt) riferibile a sostanze farmaceutiche antitumorali (composti di coordinazione del Platino) e degli altri metalli (Pd e Rh).

La campagna di prelievo, si è articolata in quattro prelievi, uno per ogni stagione. Dopo aver descritto le modalità di prelievo, trasporto e conservazione del campione ed anche l'andamento dei valori di alcuni dei parametri registrati durante le operazioni di prelievo come il pH, l'ossigeno disciolto e la temperatura dell'acqua, sono stati riportati i risultati delle analisi condotte sui campioni prelevati e le valutazioni preliminari sui dati rilevati.

Sulla base dei dati acquisiti nella campagna di prelievo ed analisi condotta, è possibile giungere alle seguenti conclusioni:

- sono state individuate cinque delle dodici sostanze indicatrici ricercate e sono risultati positivi 12 dei 19 campioni prelevati; sono stati individuati tutti gli antinfiammatori ricercati, uno dei tre diuretici, mentre non sono stati rilevati il β -bloccante, l'ipocolesterolemizzante e gli antiblastici;
- le concentrazioni misurate sono molto variabili rispetto sia alla stagione che al punto di prelievo;
- la tipologia e le quantità delle sostanze individuate sono in linea con i dati provenienti dagli studi nazionali ed internazionali sulla tematica;
- la contaminazione ambientale del corso d'acqua risulta maggiore quando le condizioni climatiche sono sfavorevoli ai processi di biodegradazione della flora e fauna acquatica (soprattutto con le basse temperature); parallelamente le variazioni della portata non sembrano influire in modo determinante sulle concentrazioni dei farmaci, salvo le fasi delle grandi piene nelle quali non sono stati condotti campionamenti;
- i livelli di contaminazione ambientale sono maggiori a valle di centri urbani di grande entità (Firenze, Pisa) e in corrispondenza di affluenti importanti (Sieve, Bisenzio);
- la corrispondenza tra le concentrazioni delle sostanze individuate e le stime calcolate (CP e PEC) è labile; ciò lascia supporre che esistano fenomeni che incidono profondamente sulle concentrazioni finali delle sostanze nel corso d'acqua e che il semplice calcolo delle quantità dei principi attivi ad uso umano venduti in anni precedenti non sia sufficiente per fornire una stima attendibile dei livelli di contaminazione ambientale dei corsi d'acqua;
- il calcolo di stime più attendibili dei livelli di contaminazione ambientale da farmaci ha bisogno dell'integrazione dei dati provenienti dalle vendite dei principi attivi venduti nelle farmacie in regime di convenzione con il Sistema Sanitario Nazionale con i dati di vendita dei farmaci acquistabili senza prescrizione medica, per uso veterinario e distribuiti dalle farmacie ospedaliere e di azienda USL. Inoltre, è necessario approfondire i processi di biodegradazione ambientale delle molecole, ottenendo dati sull'emivita ambientale delle sostanze.

Il quadro legislativo comunitario, nazionale e regionale dispone la tutela quantitativa e qualitativa delle risorse idriche. La disponibilità di acqua in quantità e di qualità idonea all'uso a cui è destinata è universalmente considerata fondamentale alla crescita del benessere della popolazione ed allo sviluppo socio-economico della collettività. In altre parole gli aspetti quali-quantitativi delle acque hanno una conseguenza diretta sulla tutela della salute di una comunità.

Lo studio condotto conferma che la contaminazione ambientale dei corpi idrici da residui di sostanze farmaceutiche rappresenta una condizione presente anche in ambito regionale. Considerando la qualità e le quantità delle sostanze identificate, le implicazioni possibili in materia di sanità pubblica sono al momento di difficile valutazione. È plausibile ipotizzare che il livello di contaminazione non sia al momento tale da evidenziare un pericolo immediato per la salute pubblica. Supponendo che alcune delle sostanze individuate possano essere erogate dagli acquedotti a causa di incompleti processi di potabilizzazione, resta da valutare l'eventuale interazione tra i principi attivi assunti nelle terapie farmacologiche e quelli ingeriti con la dieta. Analogamente sono da valutare eventuali fenomeni di sensibilizzazione allergica, soprattutto nella popolazione infantile ed anziana che potrebbero essere causati dall'ingestione di principi attivi presenti negli alimenti sotto forma di microcontaminanti. Contrariamente a quanto avviene nel caso di alimenti provenienti da allevamenti intensivi, la

possibile esposizione alimentare dovuta alla contaminazione ambientale delle acque non è riferibile alla fauna ittica proveniente dal fiume, il cui consumo è attualmente del tutto occasionale e di scarsa entità, ma all'assunzione dell'acqua potabile o, indirettamente, dall'utilizzo di acque potabili nell'industria alimentare. In questo caso deve essere attentamente valutata la capacità di abbattimento delle sostanze da parte dei processi di potabilizzazione. I dati provenienti dalla bibliografia internazionale sembrano indicare una confortante idoneità delle più diffuse tecniche di potabilizzazione di natura ossidativa a degradare le sostanze farmaceutiche. Di contro il recente proliferare di processi di potabilizzazione (ozonizzazione, raggi U.V., microfiltrazione) che mirano alla minore alterazione possibile delle caratteristiche organolettiche dell'acqua trattata, allo scopo di favorire il consumo dell'acqua potabile da parte della popolazione, potrebbero causare la permanenza delle sostanze nell'acqua erogata.

È ragionevole ed auspicabile che le Autorità competenti prevedano lo sviluppo dei monitoraggi ambientali e sanitari attualmente esistenti includendo anche i principali indicatori di contaminazione farmaceutica, al fine di evidenziare l'evoluzione o il manifestarsi di situazioni di criticità per la salute della collettività. L'identificazione di indicatori specifici per il monitoraggio delle condizioni ambientali si adegua ai principi dell'appropriatezza⁵ delle prestazioni in materia di prevenzione collettiva, principi che mirano ad ottenere prestazioni di sanità pubblica sempre più efficaci ed efficienti.

La ricerca presenta, infine, numerose possibilità di sviluppo a partire dall'evoluzione delle metodiche di analisi per le sostanze organiche per ottenere livelli di rivelabilità più bassi e maggiore specificità nell'individuazione delle sostanze. Ciò potrebbe portare all'individuazione di ulteriori sostanze non identificate in questo studio.

Altre possibilità di sviluppo sono:

- l'aumento del numero delle sostanze oggetto della ricerca estendendo il campo di indagine ad altre classi di sostanze come chemioterapici antibiotici, psicofarmaci, ormoni e sostanze correlate, e ad eventuali metaboliti che conservano attività farmacologica;
- la ricerca delle sostanze nel sedimento del fiume ed eventualmente su particolari specie di flora e fauna acquatica, per valutare la presenza di processi di accumulo dei principi attivi;
- la ricerca delle sostanze in acque potabili erogate per valutare l'eventuale esposizione della popolazione a tali composti;
- la ricerca delle sostanze in altri corsi d'acqua superficiali di importanza per la Regione (ad esempio Sieve, Bisenzio, Serchio, Cecina, Ombrone, Canale Maestro della Chiana);
- la ricerca di sostanze e metaboliti derivanti da droghe d'abuso in corsi d'acqua superficiali ed in acque potabili per ottenere contemporaneamente indicazioni sui livelli di contaminazione ambientale e di esposizione della popolazione derivanti da tali classi di composti e una modalità alternativa per la stima del consumo delle sostanze di abuso

⁵ Si intende per *appropriatezza* in ambito socio - sanitario la capacità di erogare attività e prestazioni EFFICACI ed ADEGUATE rispetto ai bisogni dell'utenza, e di non erogare attività e prestazioni inefficaci o dannose.

Per *efficacia* s'intende la capacità, erogando un'attività o prestazione, di modificare positivamente la storia naturale della malattia e lo stato di salute obiettivo e soggettivo dell'utente che si rivolge al servizio.

Per *adeguatezza* si intende la capacità del servizio di fornire attività e prestazioni efficaci in maniera tempestiva e con un buon livello di qualità. (Fonte: Piano Sanitario Regione Toscana 2002-2004)

rispetto a quelle calcolate sulla base delle quantità ponderali di droghe sequestrate durante le attività delle forze dell'ordine.

BIBLIOGRAFIA

Andreozzi R., Raffaele M., Nicklas P. - *Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment*. Chemosphere. 2003 March; 50(10):1319-30

Balbus J. M., Lang M. E. - *Is the water safe for my baby?* *Pediatr Clin North Am*. 2001 Oct.; 48(5):1129-52, viii. Review

Balcerzak M. - *Analytical methods for the determination of platinum in biological and environmental materials*. *Analyst* 1997;122:R67 -R74

Barbante C., Cozzi G., Capodaglio G., Van de Velde K., Ferrari C., Veysseyre A., Boutron C.F., Scarponi G., Cescon P. - *Determination of Rh, Pd and Pt in polar and Alpine snow and ice by double focusing ICP-MS with microconcentric nebulization*. *Anal Chem* 1999;71:4125-4133

Bencs L., Ravindra K., Van Grieken R. - *Methods for the determination of platinum group elements originating from the abrasion of automotive catalytic converters*. *Spectrochim Acta B*, 2003

Boxall A. B. A. - *Predicting the fate and effects of pharmaceuticals, metabolites and degradation products in the environment*. Chemical Fate and Behaviour Group, Soil Survey and Land Research Centre, Cranfield University, UK.

Boxall A. B., Fogg L. A., Blackwell P. A., Kay P., Pemberton E. J., Croxford A. - *Veterinary medicines in the environment*. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2004;180:1-91. Review

Boxhall A. - *ERAVMIS. Environmental Risk Assessment of Veterinary Medicines in Slurry: Factsheet*. June 2003

Boyd G. R., Grimm D. A. - *Occurrence of pharmaceutical contaminants and screening of treatment alternatives for southeastern Louisiana*. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Dec.; 948:80-9

Boyd G. R., Reemtsma H., Grimm D. A., Mitra S. - *Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada*. *Sci Total Environ*. 2003 Jul. 20; 311(1-3):135-49

Boyd R. A., Furlong E. T. - *Human-Health Pharmaceutical Compounds in Lake Mead, Nevada and Arizona, and Las Vegas Wash, Nevada, October 2000–August 2001*. U.S. DEPARTMENT OF THE INTERIOR - NATIONAL PARK SERVICE and U.S. GEOLOGICAL SURVEY, Open-File Report 02-385, Carson City, Nevada - 2002

Braza A.J., Modamio P., Marino E.L. - *Two riproducibile and sensitive liquid chromatographic methods to quantify atenolol and propranolol in human plasma and determination of their associated analytical error functions*. *J Chromatogr B*. 2000 Fe.b 11; 738(2):225-31

Buxton H.T., Kolpin D.W. - *Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams*. 2002, U.S. Geological Survey

Christensen F. M. - *Pharmaceuticals in the environment--a human risk?* Regul Toxicol Pharmacol. 1998 Dec.; 28(3):212-21

Cleuvers M. - *Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects*. Toxicol Lett. 2003 May 15; 142(3):185-94

Colodner D.C., Boyle E.A., Edmond J.M. - *Determination of rhenium and platinum in natural waters and sediments, and iridium in sediments by flow injection isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry*. Anal Chem 1993;65:1419 -1425

Daughton C. G., Ternes T. A. - *Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change?* Environ Health Perspect. 1999 Dec.; 107 Suppl 6:907-38. Review

De Vos E., Edwards S.J., McDonald I., Wray D.S., Carey P.J. - *A baseline survey of the distribution and origin of platinum group elements in contemporary fluvial sediments of the Kentish Stour, England*. Appl Geochem 2002;17:1115 - 1121.

Dick T. A. - *The control of potential health risks related to drinking water in the UK*. Sci Total Environ. 1981 Apr.; 18:317-34

Ensslin A.S., Stoll Y., Pethran A., Pfaller A., Rommelt H., Fruhmann G. - *Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs*. Occup Environ Med 1994b;51:229 -233.

Farre M. L., Ferrer I., Ginebreda A., Figueras M., Olivella L., Tirapu L., Vilanova M., Barcelo D. - *Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri**. J Chromatogr A. 2001 Dec. 14;9 38(1-2):187-97

Fawell J. K., Fielding M. - *Identification and assessment of hazardous compounds in drinking water*. Sci Total Environ. 1985 Dec.; 47:317-41. Review

Ferrari B., Paxeus N., Lo Giudice R., Pollio A., Garric J. - *Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac*. Ecotoxicol Environ Saf. 2003 Jul.; 55(3):359-70

Frick E. A. Et al. - *Presence of pharmaceuticals in wastewater effluent and drinking water metropolitan Atlanta, Georgia, July-September 1999*. Proceedings of the 2001 Georgia Water Resources Conference, Athens, Ga., 26-27 March 2001

Galassi S., Guzzella L., Croce V. - *Screening organic micropollutants in surface waters by SPE extraction and ecotoxicological testing*. Chemosphere. 2004 Mar.; 54(11):1619-24

Genazzani E. - Giotti A.- *Farmacologia clinica e chemioterapia*. UTET, Torino, 1993

Gómez M. B., Gómez M. M., Palacios M. A. (2000a) - *Control of interferences in the determination of Pt, Pd and Rh in airborne particulate matter by inductively coupled plasma mass spectrometry*. Anal. Chim. Acta 404, 285–294

Goodman & Gilman - *Le basi farmacologiche della terapia*. McGraw-Hill, Milano, 2003

Halling-Sorensen B., Nors Nielsen S., Lanzky P. F., Ingerslev F., Holten Lutzhoft H. C., Jorgensen S. E. - *Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment—a review*. Chemosphere. 1998 Jan.; 36(2):357-93. Review

Hayen H., Karst U. - *Strategies for the liquid chromatographic-mass spectrometric analysis of non-polar compounds*. J Chromatogr A. 2003 Jun 6;1000(1-2):549-65. Review

Hall G.E.M., Pelchat J.C. - *Determination of palladium and platinum in fresh-waters by inductively coupled plasma-mass spectrometry and activated-charcoal preconcentration*. J Anal At Spectrom 1993;8:1059 -1065

Heberer T. - *Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data*. Toxicol Lett. 2002 May 10; 131(1-2):5-17.

Heberer T. - *Tracking persistent pharmaceuticals residues from municipal sewage to drinking water*. J Hydrology 2002 Sept. 15; 266(3-4):175-89

Heberer T., Reddersen K., Mechlinski A. - *From municipal sewage to drinking water: fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment in urban area*. Water Sci Technol. 2002; 46(3):81-8

Heberer T., Schmidt-Bäumler K., Stan, H. J. - *Occurrence and distribution of organic contaminants in the aquatic system in Berlin*. Part I: Drug Residues and other polar contaminants in Berlin surface and ground water. Acta Hydrochim. Hydrobiol. 1998, 26(5), 272-278.

Heberer T., Stan H. J. - *Determination of clofibric acid and N-(phenylsulfonyl)-sarcosine in sewage, river and drinking water*. Int. J. Environ. Anal. Chem. 1997, 67, 113-124.

Henschel K. P., Wenzel A., Diedrich M., Flidner A. - *Environmental hazard assessment of pharmaceuticals*. Regul Toxicol Pharmacol. 1997 Jun.; 25(3):220-5

Hilton M. J., Thomas K. V., Ashton D. - *Targeted Monitoring Programme for Pharmaceuticals in the Aquatic Environment*. R&D Technical Report P6-012/06/TR - www.environment-agency.gov.uk [marzo 2004]

Hirsch R., Ternes T., Haberer K., Kratz K. L. - *Occurrence of antibiotics in the aquatic environment*. Sci Total Environ. 1999 Jan. 12; 225(1-2):109-18

Holt M. S. - *Sources of chemical contaminants and routes into the freshwater environment*. Food Chem Toxicol. 2000; 38(1 Suppl):S21-7. Review

<http://toxics.usgs.gov/pubs/ofr-02-94/index.html> [novembre 2003]

<http://www.arno.autoritadibacino.it/> [novembre 2004]

<http://www.epa.gov/esd/chemistry/pharma/about.htm> [marzo 2004]

http://www.ittiofauna.org/provinciarezzo/nostri_fiumi/arno/arno.htm [novembre 2004]

Huggett D. B., Khan I. A., Foran C. M., Schlenk D. - *Determination of beta-adrenergic receptor blocking pharmaceuticals in United States wastewater effluent*. Environ Pollut. 2003; 121(2):199-205

Jaworowicz Jr D.J., Filipowski M.T., Boje K. M.K. - *Improved high-performance liquid chromatography assay for nimesulide*. J Chromatogr B. 1999 Feb. 19; 723(1-2):293-299

Jones O. A., Voulvoulis N., Lester J. N. - *Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals*. Water Res. 2002 Dec.; 36(20):5013-22

Jones O. A., Voulvoulis N., Lester J. N. - *Human pharmaceuticals in the aquatic environment a review*. Environ Technol. 2001 Dec.; 22(12):1383-94. Review

Katzung B. G. - *Farmacologia generale e clinica*. Piccin, Padova, 2003

Kanitsar K., Kollensperger G., Hann S., Limbeck A., Puxbaum H., Stingeder G. - *Determination of Pt, Pd and Rh by inductively coupled plasma sector field mass spectrometry (ICPSFMS) in size-classified urban aerosol samples*. J Anal At Spectrom 2003;18:239 -246.

Khan S. J., Ongerth J. E. - *Estimation of pharmaceutical residues in primary and secondary sewage sludge based on quantities of use and fugacity modelling*. Water Sci Technol. 2002; 46(3):105-13

Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman E.M., Zaugg S.D., Barber L.B., Buxton H.T. - *Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000--A national reconnaissance*. 2002, Environmental Science and Technology, v. 36, no. 6, p. 1202-1211

Koutsouba V., Heberer T., Fuhrmann B., Schmidt-Baumler K., Tsipi D., Hiskia A. - *Determination of polar pharmaceuticals in sewage water of Greece by gas chromatography-mass spectrometry*. Chemosphere. 2003 Apr.; 51(2):69-75

Krachler M., Alimonti A., Petrucci F., Irgolic K. J., Forastiere F., Caroli S. - *Analytical problems in the determination of platinum-group metals in urine by quadrupole and magnetic sector field inductively coupled plasma mass spectrometry*. Anal. Chim. Acta 363, 1998, 1-10

Kummerer K. - *Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - a review*. Chemosphere. 2001 Nov.; 45(6-7):957-69. Review. Erratum in: Chemosphere 2002 Jul.; 48(3):383

Kummerer K., Helmers E. - *Hospital effluents as a source for platinum in the environment*. Sci Total Environ 1997;193:179 -184.

Kummerer K., Helmers E., Hubner P., Mascart G., Milandri M., Reinthaler F., Zwakenberg M. - *European hospitals as a source for platinum in the environment in comparison with other sources*. Sci Total Environ 1999;225:155 -165.

Lange R., Dietrich D. - *Environmental risk assessment of pharmaceutical drug substances-conceptual considerations*. Toxicol Lett. 2002 May 10; 131(1-2):97-104. Review

Loffler D., Ternes T. - *Determination of acid pharmaceuticals, antibiotics and ivermectin in river sediment using liquid chromatography-tandem mass spectrometry*. J Chromatogr A. 2003 Dec. 22; 1021(1-2):133-144

Lopez de Alda M. J., Diaz-Cruz S., Petrovic M., Barcelo D. - *Liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry of selected emerging pollutants (steroid sex hormones, drugs and alkylphenolic surfactants) in the aquatic environment*. J Chromatogr A. 2003 Jun. 6;1000(1-2):503-26. Review

Miao X. S., Koenig B. G., Metcalfe C. D. - *Analysis of acidic drugs in the effluents of sewage treatment plants using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry*. J Chromatogr A. 2002 Apr. 5; 952(1-2):139-147

Moldovan M., Rauch S., Gomez M., Palacios M. A., Morrison G. M. - *Bioaccumulation of palladium, platinum and rhodium from urban particulates and sediments by the freshwater isopod asellus aquaticus*. Wat. Res. Vol. 35, No. 17, pp. 4175-4183, 2001

Niessen W. M. - *Analysis of antibiotics by liquid chromatography-mass spectrometry*. J Chromatogr A. 1998 Jul. 3; 812(1-2):53-75. Review

Norpoth K., Nehr Korn A., Kirchner M., Holsen H., Teipel H. - *Investigations on the problem of solubility and stability of steroid ovulation inhibitors in water, waste water and activated sludge*. 1973 - Zbl Hyg I Abt Orig B 156:500-511

Ollers S., Singer H.P., Fassler P., Muller S.R. - *Simultaneous quantification of neutral and acidic pharmaceuticals and pesticides at the low-ng/l level in surface and waste water*. J Chromatogr A. 2001 Mar. 16; 911(2):225-34

Palacios M.A., Gomez M., Moldovan M., Gomez B. - *Assessment of environmental contamination risk by Pt, Rh and Pd from automobile catalyst*. Microchem J 2000a;67:105 -113.

Raloff J. - *Drugged Waters. Does it matter that pharmaceuticals are turning up in water supplies?* Sciencenews Online, 21/03/1998

Raloff J. - *More waters test positive for drugs*. Sciencenews, 2000 Apr. 1; 157(14)

Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. - *Farmacologia*. CEA, Milano, 2001

Ravindra K., Bencs L., Van Grieken R. - *Platinum group elements in the environment and their health risk*. The Science of the Total Environment 318 (2004) 1-43

Reddersen K., Heberer T., Dunnbier U. - *Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground- and drinking water*. Chemosphere. 2002 Nov.; 49(6):539-44

REGIONE TOSCANA - *Progetto pilota per la sistemazione del bacino dell'Arno*. Firenze, 1978

Reineke N., Bester K., Huhnerfuss H., Jastorff B., Weigel S. - *Bioassay-directed chemical analysis of River Elbe surface water including large volume extractions and high performance fractionation*. Chemosphere. 2002 May; 47(7):717-23

Reynolds K. A. - *Pharmaceuticals in drinking water supplies*. Columns - WCP On line 2003 June; 45(6)

Richardson M. L., Bowron J. M. - *The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment*. J Pharm Pharmacol. 1985 Jan.; 37(1):1-12. Review

Rodriguez I., Quintana J. B., Carpinteiro J., Carro A. M., Lorenzo R. A., Cela R. - *Determination of acidic drugs in sewage water by gas chromatography-mass spectrometry as tert.-butyldimethylsilyl derivatives*. J Chromatogr A. 2003 Jan. 24; 985(1-2):265-74

Sacher F., Lange F. T., Brauch H. J., Blankenhorn I. - *Pharmaceuticals in groundwaters analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Wurttemberg, Germany*. J Chromatogr A. 2001 Dec. 14; 938(1-2):199-210

Sontheimer H., Brauch H.J., Kuhn W. - *Impact of different types of organic micropollutants present on sources of drinking water on the quality of drinking water*. Sci Total Environ. 1985 Dec.; 47:27-44

Steger-Hartmann T., Kummerer K., Hartmann A. - *Biological degradation of cyclophosphamide and its occurrence in sewage water*. Ecotoxicology Environ. Safety, 36: 174-179, 1997.

Steger-Hartmann T., Kummerer K., Schecker J. - *Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by two-step solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry*. J Chromatogr A. 1996; 726:179-184.

Straub J. O. - *Environmental risk assessment for new human pharmaceuticals in the European Union according to the draft guideline/discussion paper of January 2001*. Toxicol Lett. 2002 May 10; 131(1-2):137-43. Review. Corrected and republished in: Toxicol Lett. 2002 Oct. 5; 135(3):231-7

Stumpf M., Ternes T.A., Wilken R.D., Rodrigues S.V., Baumann W. - *Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil*. Sci Total Environ. 1999 Jan. 12; 225(1-2):135-41

Sures B., Zimmermann S., Messerschmidt J., Von Bohlen A.- *Revelance and analysis of traffic related platinum group metals (Pt, Pd, Rh) in the aquatic biosfere, with emphasis on palladium*. *Ecotoxicology*, 11, 2002, 385-392

Tabak H.H., Bunch R.L. - *Steroid hormones as water pollutants. In: Developments in Industrial Microbiology*. 1970, Washington, pp 367–376

Tauber R. - *Quantitative Analysis of Pharmaceuticals in Drinking Water from Ten Canadian Cities - report prepared for Mark Stevenson (CTV News, Canada)*. Enviro-Test Laboratories/Xenos Division, Ontario, Canada, 20 January 2003. Available:<http://popups.ctv.ca/content/publish/popups/PDFs/DrugReportFinal030202.pdf>

Ternes T. - *Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples*. *Trends in analytical chemistry*: vol. 20, n. 8, 2001, pg. 419-434

Ternes T. A., Janex-Habibi M. L., Knacker T., Kreuzinger N., Siegrist H. - *POSEIDON. Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve the Indirect Potable Water Reuse: Detailed REPORT related to the overall project duration: January 1st, 2001 – June 30th, 2004*, 18/01/05

Ternes T., Bonerz M., Schmidt T. - *Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater and rivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry*. *J Chromatogr A*. 2001 Dec. 14; 938(1-2):175-85

Tixier C., Singer H.P., Oellers S., Muller S. R. - *Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters*. *Environ Sci Technol*. 2003 Mar. 15; 37(6):1061-8

U.E. - *Assessment of potential risks to the environment posed by medicinal products for human use, excluding products containing live genetically modified organisms*. Environmental Risk Assessment III/5504/94 Draft 7, 10/01/1995, Brussels

Webb S., Ternes T., Gibert M., Olejniczak K. - *Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water*. *Toxicol Lett*. 2003 May 15; 142(3):157-67

Wei C., Morrison G. M. - *Platinum in road dusts and urban river sediments*. *Sci. Tot. Environ.*, 1994 146/147, 169–174.

Weigel S., Bester K., Huhnerfuss H. - *New method for rapid solid-phase extraction of large-volume water samples and its application to non-target screening of North Sea water for organic contaminants by gas chromatography-mass spectrometry*. *J Chromatogr A*. 2001 Mar. 30; 912(1):151-61

Weigel S., Kuhlmann J., Huhnerfuss H. - *Drugs and personal care products as ubiquitous pollutants: occurrence and distribution of clofibric acid, caffeine and DEET in the North Sea*. *Sci Total Environ*. 2002 Aug. 5; 295(1-3):131-41

Wissack R., Rosenberg E. - *Universal screening method for the determination of US Environmental Protection Agency phenols at the lower ng l⁻¹ level in water samples by on-line solid-phase extraction-high-performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry within a single run.* J Chromatogr A. 2002 Jul. 19; 963(1-2):149-57

Zuccato E. - *Farmaci ad uso umano e zootecnico come inquinanti ambientali – Progetto pilota. Istituto di ricerche farmacologiche “Mario Negri” – Università dell’Insubria – Fondazione Lombardia per l’Ambiente, 2000.*

Zuccato E., Calamari D., Natangelo M., Fanelli R. - *Presence of therapeutic drugs in the environment.* Lancet. 2000, May 20; 355(9217):1789-90

APPENDICE

Risultato finale dell'elaborazione degli archivi informatici regionali
(Capitolo III)

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Acarbosio	0,000	0,204	0,204	0,102	↑
Acebutololo	94,868	82,950	177,818	88,909	↓
Aceclidina	0,523	0,470	0,993	0,497	↓
Aceclofenac	0,000	21,441	21,441	10,721	↑
Acemetacina	0,680	0,664	1,345	0,672	↔
Acenocumarolo	3,163	3,140	6,303	3,151	↔
Acetazolamide	70,617	68,862	139,479	69,740	↔
Acetilcarnitina	0,000	0,323	0,323	0,161	↑
Acetilcisteina	0,000	1,080	1,080	0,540	↑
Acetildigossina	0,001	0,000	0,002	0,001	↓
Aciclovir	672,012	621,168	1.293,180	646,590	↔
Acido acetilsalicilico	6.179,964	6.745,154	12.925,118	6.462,559	↔
Acido alendronico	43,426	34,341	77,767	38,884	↓
Acido alginico	758,848	2.112,922	2.871,770	1.435,885	↑
Acido ascorbico (vit. C)	0,000	0,003	0,003	0,002	↑
Acido clodronico	14,406	11,651	26,057	13,029	↓
Acido cromoglicico	35,317	30,177	65,494	32,747	↓
Acido cromoglicico, associazioni					
Acido etidronico	12,348	11,025	23,373	11,687	↓
Acido folico	1,461	2,235	3,696	1,848	↑
Acido fusidico	0,063	0,124	0,187	0,094	↑
Acido ialuronico	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Acido mefenamico	6,135	6,503	12,638	6,319	↔
Acido nalidixico	17,240	11,700	28,940	14,470	↓
Acido niflumico	0,000	0,015	0,015	0,008	↑
Acido pipemidico	396,892	355,368	752,260	376,130	↓
Acido piromidico	0,990	0,050	1,040	0,520	↓
Acido risedronico	4,133	4,256	8,389	4,194	↔
Acido spaglumico	3,766	2,659	6,425	3,213	↓
Acido tiaprofenico	31,761	17,109	48,870	24,435	↓
Acido tranexamico	312,459	296,574	609,033	304,517	↔
Acido ursodesossilico	668,174	886,830	1.555,003	777,502	↑
Acido valproico	2.948,695	3.030,618	5.979,313	2.989,657	↔
Acitretina	2,286	2,151	4,437	2,219	↔
Acrivastina	0,587	0,517	1,104	0,552	↓
Albendazolo	2,286	2,151	4,437	2,219	↔
Albumina	125,385	80,448	205,833	102,916	↓
Alcinonide	0,057	0,055	0,113	0,056	↔
Alclometasone	0,173	0,124	0,297	0,148	↓
Alfacalcidolo	0,001	0,001	0,001	0,001	↔
Alfuzosina	12,565	18,598	31,163	15,582	↑
Alizapride	3,306	2,796	6,103	3,051	↓
Allopurinolo	2.617,841	2.685,962	5.303,803	2.651,902	↔
Allopurinolo, associazioni					
Almotriptan	0,000	0,239	0,239	0,120	↑
Aloperidolo	3,557	3,482	7,040	3,520	↔
Alprazolam	0,000	0,002	0,002	0,001	↑

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Alprostadir	0,000	0,000	0,000	0,000	↓
Altre sostanze capillaroprotettrici	0,000	0,160	0,160	0,080	↑
Altri farmaci antinfiammatori / antireumatici, nonsteroidi	6,714	5,328	12,042	6,021	↓
Altri psicostimolanti e nootropi	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Altri vaccini batterici	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Amantadina	0,000	0,042	0,042	0,021	↑
Ambroxolo	0,000	0,001	0,001	0,001	↑
Amfotericina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Amikacina	10,125	8,315	18,440	9,220	↓
Aminoacidi	0,000	0,090	0,090	0,045	↑
Aminofillina	596,006	533,566	1.129,573	564,786	↓
Aminoglutetimide	2,980	2,020	5,000	2,500	↓
Amiodarone	722,417	746,704	1.469,120	734,560	↔
Amisulpride	158,035	130,612	288,647	144,323	↓
Amitriptilina	80,769	80,542	161,311	80,655	↔
Amitriptilina e psicolettici					
Amlodipina	119,549	127,075	246,624	123,312	↔
Amoxicillina	10.791,042	11.648,731	22.439,774	11.219,887	↔
Amoxicillina ed inibitori enzimatici					
Ampicillina	386,050	336,957	723,007	361,503	↓
Ampicillina ed inibitori enzimatici					
Anastrozolo	0,194	0,183	0,376	0,188	↔
Anatossina tetanica	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Aniracetam	0,000	0,120	0,120	0,060	↑
Antiacidi, altre associazioni	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Antigene influenzale, purificato	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Apomorfina	0,040	0,047	0,087	0,044	↑
Apraclonidina	0,008	0,010	0,018	0,009	↑
Associazioni	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Associazioni di vitamine	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Associazioni varie	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Astemizolo	0,000	0,000	0,000	0,000	↓
Atenololo	1.323,095	1.222,508	2.545,603	1.272,802	↔
Atenololo ed altri diuretici					
Atorvastatina	79,297	107,591	186,888	93,444	↑
Atropina	0,000	0,002	0,003	0,001	↑
Auranofin	0,225	0,182	0,408	0,204	↓
Azanidazolo	2,984	2,148	5,132	2,566	↓
Azatioprina	35,800	33,400	69,200	34,600	↔
Azelastina	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Azitromicina	491,058	464,537	955,595	477,797	↔
Aztreonam	1,434	1,173	2,607	1,304	↓
B12 Associazioni di vitamine	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Bacampicillina	614,899	440,518	1.055,417	527,708	↓
Baclofene	20,613	22,426	43,039	21,519	↔
Balsalazide	1,737	9,738	11,475	5,738	↑
Bamifillina	511,614	424,440	936,054	468,027	↓

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Barbexaclone	21,755	20,891	42,646	21,323	↔
Beclometasone	3.406,046	3.013,612	6.419,657	3.209,829	↓
Befunololo	0,149	0,129	0,278	0,139	↓
Benazepril	20,639	19,361	40,000	20,000	↔
Benazepril e diuretici					
Bendazac	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Benzilpenicillina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Benzilpenicillina benzatinica	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Betaistina	0,000	0,031	0,031	0,016	↑
Betametasona	5,109	5,733	10,842	5,421	↑
Betametasona ed antibiotici					
Betametasona ed antimicrobici					
Betametasona ed antisettici					
Betanecolo	0,001	0,000	0,001	0,000	↓
Betaxololo	1,221	1,063	2,283	1,142	↓
Bezafibrato	204,852	178,744	383,596	191,798	↓
Bicalutamida	23,930	23,747	47,677	23,839	↔
Biotina	0,002	0,000	0,002	0,001	↓
Biperidene	2,924	2,548	5,471	2,736	↓
Bismuto subcittrato	3,355	2,606	5,962	2,981	↓
Bisoprololo	15,193	15,980	31,173	15,586	↔
Bornaprina	0,455	0,343	0,798	0,399	↓
Brimonidina	0,448	0,508	0,956	0,478	↑
Brinzolamide	0,862	1,219	2,080	1,040	↑
Brodimoprim	0,001	0,002	0,003	0,002	↑
Bromazepam	0,000	0,004	0,004	0,002	↑
Bromelaina	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Bromexina	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Bromocriptina	2,388	2,005	4,393	2,196	↓
Bromopride	0,007	0,006	0,013	0,006	↓
Bromperidolo	0,939	0,941	1,879	0,940	↔
Brotizolam	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Budesonide	2,270	2,427	4,698	2,349	↔
Buflomedil	0,000	0,153	0,153	0,077	↑
Bumetanide	0,001	0,000	0,001	0,001	↓
Buprenorfina	0,018	0,013	0,031	0,016	↓
Buserelina	0,004	0,002	0,007	0,003	↓
Busulfano	0,050	0,050	0,100	0,050	↔
Butilscopolamina	3,909	3,775	7,683	3,842	↔
Butizide e farmaci risparmiatori di potassio	3,843	3,791	7,634	3,817	↔
Butriptilina	0,004	0,000	0,004	0,002	↓
C1-inibitore	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Cabergolina	0,031	0,170	0,201	0,101	↑
Calcifediolo	0,041	0,038	0,079	0,039	↔
Calcio (sali diversi in associazione)	469,050	396,060	865,110	432,555	↓
Calcio carbonato	1.927,770	1.712,790	3.640,560	1.820,280	↓
Calcio folinato	0,002	0,003	0,005	0,002	↑

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Calcio fosfato tribasico Associazioni varie	3.883,712	2.802,514	6.686,226	3.343,113	↓
Calcio levofolinato	0,000	0,005	0,005	0,002	↑
Calcio, associazioni con altri farmaci	6.665,262	8.570,528	15.235,790	7.617,895	↑
Calcipotriolo	0,093	0,094	0,187	0,094	↔
Calcitonina (sintetica, di salmone)	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Calcitonina (sintetica, umana)	0,000	0,000	0,000	0,000	↓
Calcitriolo	0,002	0,002	0,004	0,002	↔
Candesartan	59,242	72,183	131,425	65,713	↑
Candesartan e diuretici					
Canrenoato di potassio	375,856	400,575	776,431	388,216	↔
Canrenone					
Captopril	332,439	269,924	602,362	301,181	↓
Captopril e diuretici					
Carbamazepina	2.831,584	2.666,788	5.498,372	2.749,186	↔
Carbocisteina	0,000	2,477	2,477	1,239	↑
Carteololo	9,127	9,398	18,525	9,262	↔
Carvedilolo	131,304	156,458	287,763	143,881	↑
Cefacloro	530,565	494,974	1.025,538	512,769	↔
Cefadroxil	46,683	35,374	82,057	41,029	↓
Cefalexina	221,818	205,150	426,968	213,484	↔
Cefalotina	1,001	0,615	1,616	0,808	↓
Cefamandolo	1,040	0,978	2,018	1,009	↔
Cefatrizina	6,169	3,097	9,266	4,633	↓
Cefazolina	131,694	108,657	240,351	120,176	↓
Cefepime	50,956	39,619	90,575	45,287	↓
Cefetamet	17,824	9,848	27,672	13,836	↓
Cefixima	324,978	336,092	661,070	330,535	↔
Cefodizima	113,013	82,836	195,849	97,925	↓
Cefonicid	457,159	450,286	907,444	453,722	↔
Cefoperazone	0,055	0,034	0,089	0,045	↓
Cefotaxima	53,596	49,254	102,850	51,425	↔
Cefpodoxima	24,776	39,720	64,496	32,248	↑
Cefprozil	190,451	185,346	375,797	187,898	↔
Cefradina	1,856	1,096	2,952	1,476	↓
Ceftazidima	137,336	125,335	262,671	131,335	↔
Ceftexolo	2,754	1,194	3,948	1,974	↓
Ceftibuten	210,049	211,539	421,588	210,794	↔
Ceftizoxima	8,737	4,626	13,363	6,682	↓
Ceftriaxone	485,776	488,317	974,093	487,047	↔
Cefuroxima	348,609	296,473	645,082	322,541	↓
Celecoxib	1.044,200	923,280	1.967,480	983,740	↓
Celiprololo	13,714	13,670	27,384	13,692	↔
Cerivastatina	104,846	0,000	104,846	52,423	↓
Cetirizina	63,034	58,425	121,459	60,729	↔
Chinidina	60,756	47,751	108,507	54,253	↓
Cianocobalamina	0,029	0,035	0,064	0,032	↑
Cianocobalamina, associazioni					

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Ciclobenzaprina	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Ciclofenil	2,916	2,832	5,748	2,874	↔
Ciclofosfamide	6,288	5,893	12,180	6,090	↔
Ciclopentolato	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Ciclopirox	0,000	0,001	0,001	0,001	↑
Ciclosporina	146,095	90,104	236,199	118,100	↓
Cilazapril	4,048	3,289	7,338	3,669	↓
Cilazapril e diuretici					
Cimetidina	71,749	53,943	125,692	62,846	↓
Cimetropio bromuro	0,039	0,037	0,077	0,038	↔
Cinnarizina	0,000	0,079	0,079	0,039	↑
Cinoxacina	50,520	40,240	90,760	45,380	↓
Ciproeptadina	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Ciprofloxacina	892,934	840,435	1.733,369	866,685	↔
Ciproterone	38,765	29,106	67,870	33,935	↓
Ciproterone ed estrogeno					
Cisapride	5,807	0,000	5,807	2,903	↓
Citalopram	142,097	201,136	343,234	171,617	↑
Citicolina	0,000	0,365	0,365	0,183	↑
Citidina Altri psicostimolanti e nootropi	0,000	0,011	0,011	0,005	↑
Claritromicina	1.526,512	1.433,365	2.959,877	1.479,938	↔
Clebopride	5,069	3,776	8,845	4,422	↓
Clindamicina	6,890	6,422	13,312	6,656	↔
Clobetasolo	0,875	0,919	1,794	0,897	↔
Clobetasone	0,253	0,256	0,508	0,254	↔
Clobetasone ed antimicrobici					
Clobutinolo	0,000	0,005	0,005	0,002	↑
Clomifene	2,398	2,350	4,748	2,374	↔
Clomipramina	170,901	159,941	330,842	165,421	↔
Clonazepam	1,283	1,889	3,173	1,586	↑
Clonidina	1,866	1,775	3,641	1,821	↔
Cloperastina cloridrato	0,000	0,002	0,002	0,001	↑
Clopidogrel	0,000	0,035	0,035	0,018	↑
Clorambucil	0,391	0,248	0,639	0,319	↓
Cloramfenicolo	3,797	0,720	4,517	2,258	↓
Cloramfenicolo Antibiotici in associazione con altri farmaci					
Cloramfenicolo e Associazioni di differenti antibiotici					
Cloramfenicolo Lacrime artificiali ed altri preparati indifferenti					
Clorazepato dipotassico	0,000	0,002	0,002	0,001	↑
Clordiazepossido	0,000	0,005	0,005	0,002	↑
Clorfeniramina	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Cloricromene	0,000	0,018	0,018	0,009	↑
Cloroquina	57,750	62,070	119,820	59,910	↔
Clorpromazina	61,815	55,833	117,648	58,824	↔

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Clorpropamide	2,780	1,655	4,435	2,218	↓
Clortalidone	131,613	129,769	261,382	130,691	↔
Clortetraciclina	0,556	0,302	0,858	0,429	↓
Clostridiopeptidasi	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Clostridiopeptidasi, associazioni	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Clotiapina	17,083	15,858	32,941	16,471	↔
Clotiazepam	0,000	0,003	0,003	0,002	↑
Clozapina	47,564	25,137	72,701	36,351	↓
Cobamamide	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Codeina fosfato Associazioni	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Colchicina	0,398	0,429	0,827	0,414	↔
Colestiramina	1.046,496	1.097,232	2.143,728	1.071,864	↔
Colina alfoscerato	0,000	0,090	0,090	0,045	↑
Corticosteroidi molto attivi, altre associazioni	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Corticosteroidi molto attivi, associazioni con antibiotici	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Cortisone	8,887	9,620	18,506	9,253	↔
Dalteparina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Danazolo	25,100	29,930	55,029	27,515	↑
Dantrolene	3,955	3,828	7,783	3,891	↔
Dapiprazolo	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Darbepoetina alfa	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Deferoxamina	12,902	6,553	19,455	9,728	↓
Defibrotide	0,000	0,176	0,176	0,088	↑
Deflazacort	0,000	0,006	0,006	0,003	↑
Delapril	116,314	117,767	234,081	117,041	↔
Delapril e diuretici	116,314	117,767	234,081	117,041	↔
Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate	198,072	92,142	290,214	145,107	↓
Desametasone	1,872	2,276	4,148	2,074	↑
Desametasone ed antimicrobici	1,872	2,276	4,148	2,074	↑
Desipramina	9,313	9,635	18,948	9,474	↔
Desloratadina	0,000	1,140	1,140	0,570	↑
Desmopressina	0,032	0,027	0,060	0,030	↓
Desogestrel ed estrogeno	0,080	0,079	0,159	0,080	↔
Desonide	0,048	0,036	0,084	0,042	↓
Desossicortone	0,004	0,006	0,010	0,005	↑
Desossimetasone	4,140	3,674	7,814	3,907	↓
Destrano solfato sale sodico Associazioni varie	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Diacereina	0,000	0,015	0,015	0,008	↑
Diazepam	0,020	0,015	0,034	0,017	↓
Diazossido	0,368	0,523	0,890	0,445	↑
Diclofenac	526,481	556,233	1.082,714	541,357	↔
Diclofenac ed antimicrobici	526,481	556,233	1.082,714	541,357	↔
Diclofenac, associazioni	526,481	556,233	1.082,714	541,357	↔
Diclofenamide	4,783	4,614	9,397	4,699	↔
Didanosina	1,290	0,000	1,290	0,645	↓
Didrogesterone	3,424	3,016	6,440	3,220	↓
Difenossilato	0,000	0,000	0,000	0,000	↔

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Diflucortolone					
Diflucortolone Associazioni varie	2,020	1,977	3,997	1,998	↔
Diflucortolone ed antisettici					
Digossina	3,061	2,861	5,922	2,961	↔
Diidrocodeina bitartrato Associazioni	0,000	0,008	0,008	0,004	↑
Diidroergocristina	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Diidroergotamina	0,618	0,656	1,273	0,637	↔
Diidotachisterolo	0,048	0,048	0,096	0,048	↔
Diltiazem	1.812,257	1.718,926	3.531,183	1.765,592	↔
Diosmina	0,000	1,299	1,299	0,650	↑
Dipiridamolo	0,000	0,355	0,355	0,177	↑
Dipivefrina	0,545	0,435	0,980	0,490	↓
Diprofillina	0,040	0,016	0,056	0,028	↓
Disopiramide	28,019	24,201	52,220	26,110	↓
Disulfiram	5,616	10,356	15,972	7,986	↑
Dixirazina	0,189	0,198	0,388	0,194	↔
Dolasetrone	0,068	0,016	0,084	0,042	↓
Domperidone	113,194	103,155	216,349	108,175	↔
Donepezil	2,835	3,509	6,344	3,172	↑
Dorzolamide	11,758	9,500	21,258	10,629	↓
Dosulepina	0,000	0,002	0,002	0,001	↑
Doxazosin	122,354	128,552	250,906	125,453	↔
Doxiciclina	43,732	44,190	87,922	43,961	↔
Doxofillina	131,054	131,048	262,102	131,051	↔
Ebastina	0,000	5,881	5,881	2,941	↑
Econazolo					
Econazolo nitrato Associazioni	0,000	0,004	0,004	0,002	↑
Elcatonina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Enalapril					
Enalapril e diuretici	414,621	408,528	823,148	411,574	↔
Enoxacina	8,622	9,143	17,765	8,883	↔
Enoxaparina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Eparina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Eparina Lacrime artificiali ed altri preparati indifferenti	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Eparinici	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Eprosartan	130,519	270,379	400,898	200,449	↑
Ergocalciferolo	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Ergoloidi mesilati	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Ergotamina, associazioni esclusi gli psicolettici	0,079	0,087	0,166	0,083	↑
Eritromicina	198,878	176,824	375,702	187,851	↓
Eritropoietina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Esomeprazolo	0,000	60,570	60,570	30,285	↑
Estazolam	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Estradiolo					
Estradiolo e Noretisterone	8,514	7,557	16,071	8,036	↓
Estramustina	20,227	13,283	33,510	16,755	↓

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Estriolo	0,569	0,569	1,137	0,569	↔
Estrogeni coniugati	69,873	71,399	141,272	70,636	↔
Etambutolo	32,220	34,100	66,320	33,160	↔
Etamsilato	0,000	0,002	0,002	0,001	↑
Etinilestradiolo	0,468	0,463	0,931	0,466	↔
Etizolam	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Etoposide	0,005	0,059	0,064	0,032	↑
Etosuccimide	34,687	30,211	64,898	32,449	↓
Etozolina	10,428	8,447	18,875	9,438	↓
Etretinato	0,005	0,000	0,005	0,003	↓
Exemestan	2,382	2,276	4,658	2,329	↔
Famotidina	3,778	3,071	6,848	3,424	↓
Fanciclovir	0,000	2,562	2,562	1,281	↑
Fattore IX di coagulazione	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Fattore VIII di coagulazione	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Felbamato	21,241	13,858	35,099	17,549	↓
Felodipina	37,245	33,791	71,036	35,518	↔
Fenformina e sulfonamidi	299,366	245,981	545,346	272,673	↓
Fenitoina	218,247	223,722	441,969	220,985	↔
Fenitoina, associazioni	0,000	0,006	0,006	0,003	↑
Fenobarbital	529,091	523,365	1.052,456	526,228	↔
Fenofibrato	204,945	211,383	416,328	208,164	↔
Fenossimetilpenicillina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Fenoterolo					
Fenoterolo ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie	1,625	0,930	2,555	1,277	↓
Fenquizone	0,382	0,307	0,688	0,344	↓
Fentanil	0,003	0,004	0,007	0,003	↑
Fentiazac	3,282	4,350	7,632	3,816	↑
Ferrico proteinsuccinilato	0,000	0,032	0,032	0,016	↑
Ferrico sodico gluconato	4,137	3,834	7,971	3,986	↔
Ferritransferrina	0,000	0,020	0,020	0,010	↑
Ferroso gluconato	310,841	279,175	590,016	295,008	↓
Ferroso solfato	2.838,612	2.838,250	5.676,862	2.838,431	↔
Fexofenadina	260,920	181,933	442,853	221,426	↓
Fibrinolisinasi Associazioni varie	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Filgrastim	0,002	0,001	0,003	0,001	↓
Finasteride	29,812	29,257	59,070	29,535	↔
Fitomenadione	7,394	7,221	14,615	7,307	↔
Flavoxato	0,000	0,018	0,018	0,009	↑
Flecainide	107,706	120,856	228,562	114,281	↑
Floroglucinolo	0,638	0,648	1,286	0,643	↔
Flucloxacillina	8,676	7,452	16,128	8,064	↓
Fluconazolo	55,125	53,286	108,411	54,205	↔
Flufenazina	0,212	0,198	0,410	0,205	↔

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Flumetasone					
Flumetasone Corticosteroidi per il trattamento orale locale	0,000	0,000	0,000	0,000	↓
Flumetasone ed antimicrobici					
Flunarizina	0,000	0,002	0,002	0,001	↑
Flunisolide	2,179	2,091	4,271	2,135	↔
Flunitrazepam	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Fluocinolone acetoneide					
Fluocinolone acetoneide Associazioni varie					
Fluocinolone acetoneide ed antibiotici	0,013	0,015	0,028	0,014	↑
Fluocinolone acetoneide ed antimicrobici					
Fluocinolone acetoneide Vari					
Fluocinonide	0,006	0,005	0,011	0,005	↓
Fluocortin	0,697	0,701	1,399	0,699	↔
Fluocortolone	5,310	5,096	10,406	5,203	↔
Fluorometolone					
Fluorometolone e midriatici	0,117	0,114	0,231	0,115	↔
Fluorometolone ed antimicrobici					
Fluorouracile	1,439	1,610	3,049	1,525	↑
Fluoxetina	86,560	103,698	190,258	95,129	↑
Flurazepam	0,000	0,009	0,009	0,005	↑
Flurbiprofene	29,101	29,757	58,858	29,429	↔
Fluritromicina	12,857	13,739	26,595	13,298	↔
Flutamide	117,451	79,780	197,231	98,615	↓
Fluticasone	3,003	2,470	5,473	2,736	↓
Fluvastatina	16,481	96,585	113,066	56,533	↑
Fluvoxamina	164,022	172,080	336,102	168,051	↔
Follitropina alfa	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Follitropina beta	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Formestano	0,275	0,136	0,411	0,205	↓
Formoterolo					
Formoterolo ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie	0,110	0,122	0,231	0,116	↑
Fosfocreatina	0,000	0,024	0,024	0,012	↑
Fosfolipidi Associazioni varie	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Fosinopril					
Fosinopril e diuretici	158,377	150,823	309,200	154,600	↔
Fruttosio 1,6-difosfato	0,000	0,180	0,180	0,090	↑
Furosemide					
Furosemide e farmaci risparmiatori di potassio	5.362,909	5.402,454	10.765,363	5.382,682	↔
Fusfungina	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Gabapentina	935,262	1.296,967	2.232,229	1.116,115	↑
Galantamina	0,025	0,418	0,443	0,222	↑
Gallopamil	19,556	16,215	35,771	17,885	↓
Ganciclovir	8,137	3,659	11,796	5,898	↓
Gemfibrozil	810,060	724,589	1.534,649	767,324	↓
Gentamicina	6,655	6,109	12,765	6,382	↔

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Gestodene ed estrogeni	0,875	0,840	1,715	0,857	↔
Gestodene ed estrogeno					
Gestonorone	0,037	0,021	0,058	0,029	↓
Gestrinone	0,010	0,009	0,019	0,009	↓
Glibenclamide	82,071	86,713	168,784	84,392	↔
Gliclazide	979,216	910,912	1.890,128	945,064	↔
Glimepiride	4,591	6,884	11,475	5,738	↑
Glipizide	1,616	1,399	3,015	1,507	↓
Gliquidone	23,796	20,285	44,081	22,040	↓
Glucagone	0,002	0,002	0,004	0,002	↔
Glucosamina	0,000	0,407	0,407	0,203	↑
Glutatione	0,000	0,042	0,042	0,021	↑
Gonadorelina	0,003	0,002	0,005	0,003	↓
Gonadotropina corionica	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Gonadotropina umana della menopausa (menotropina)	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Goserelina	0,013	0,007	0,020	0,010	↓
Granisetrono	0,043	0,030	0,073	0,036	↓
Griseofulvina	11,515	10,390	21,905	10,953	↔
Ibuprofene	882,100	962,065	1.844,164	922,082	↔
Idarubicina	0,003	0,001	0,004	0,002	↓
Idoxuridina	0,001	0,002	0,003	0,002	↔
Idroclorotiazide	874,916	920,556	1.795,472	897,736	↔
Idroclorotiazide e farmaci risparmiatori di potassio					
Idrocortisone	10,005	9,330	19,335	9,667	↔
Idrocortisone butirrato	4,090	4,098	8,187	4,094	↔
Idrocortisone ed antimicrobici	0,002	0,003	0,005	0,003	↑
Idrocortisone fosfato Altri oftalmologici	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Idrocortisone Vari	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Idrocortisone, associazioni	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Idrolisati proteici	5,000	4,925	9,925	4,963	↔
Idrossiprogesterone	2,913	2,266	5,179	2,589	↓
Idroxicarbamide	331,910	318,080	649,990	324,995	↔
Idroxiclorochina	270,735	296,440	567,175	283,588	↔
Idroxizina	0,000	0,006	0,006	0,003	↑
Idroxocobalamina	0,007	0,007	0,014	0,007	↔
Idroxocobalamina, associazioni	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Imipenem ed inibitori enzimatici	4,351	2,860	7,211	3,606	↓
Imipramina	39,203	36,987	76,190	38,095	↔
Immunoglobulina anti-D (Rh)	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Immunoglobulina epatitica B	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Immunoglobulina tetanica	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Indapamide	21,382	20,393	41,775	20,887	↔
Indobufene	0,000	0,792	0,792	0,396	↑
Indometacina	21,072	23,154	44,226	22,113	↔
Inibitore bypassante l'attivita' del fattore VIII	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Insulina (umana)	0,000	0,000	0,000	0,000	↔

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Insulina aspart	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Insulina lispro	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Interferone alfa naturale	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Interferone alfa-2a	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Interferone alfa-2b	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Interferone alfacon-1	0,000	0,000	0,000	0,000	↓
Interferone alfa-n1	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Interferone beta naturale	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Interferone beta-1a	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Ipratropio bromuro	0,574	0,559	1,133	0,567	↔
Irbesartan					
Irbesartan e diuretici	1.198,651	1.626,941	2.825,592	1.412,796	↑
Isoconazolo nitrato Associazioni	0,000	0,004	0,004	0,002	↑
Isoniazide					
Isoniazide, associazioni	18,866	19,336	38,202	19,101	↔
Isopropamide e psicolettici	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Isosorbide dinitrato	34,444	30,106	64,550	32,275	↓
Isosorbide mononitrato	560,782	520,007	1.080,789	540,395	↔
Isotretinoina	12,214	11,723	23,937	11,969	↔
Isradipina	1,462	1,236	2,698	1,349	↓
Itraconazolo	123,706	117,082	240,788	120,394	↔
Josamicina	145,502	142,486	287,988	143,994	↔
Ketoconazolo	14,392	13,424	27,816	13,908	↔
Ketoprofene	273,547	268,145	541,691	270,846	↔
Ketorolac	28,235	22,127	50,362	25,181	↓
Ketotifene	2,161	1,765	3,926	1,963	↓
Labetalolo	6,045	6,210	12,255	6,128	↔
Lacidipina	20,706	20,236	40,942	20,471	↔
Lacrime artificiali ed altri preparati indifferenti	0,080	0,294	0,374	0,187	↑
Lamivudina	6,958	3,385	10,343	5,171	↓
Lamotrigina	71,912	72,989	144,900	72,450	↔
Lanreotide	0,015	0,008	0,023	0,012	↓
Lansoprazolo	52,802	63,240	116,042	58,021	↑
Latanoprost	0,022	0,025	0,047	0,023	↑
Leflunomide	1,133	1,620	2,753	1,376	↑
Lenograstim	0,002	0,001	0,002	0,001	↓
Lercanidipina	51,009	56,977	107,987	53,993	↑
Letrozolo	0,598	0,543	1,141	0,570	↔
Leuprorelina	0,054	0,029	0,082	0,041	↓
Levetiracetam	0,000	66,540	66,540	33,270	↑
Levobunololo	1,000	1,037	2,038	1,019	↔
Levocarnitina	31,340	27,275	58,615	29,308	↓
Levodopa					
Levodopa ed inibitore della decarbossilasi	1.783,710	1.758,966	3.542,676	1.771,338	↔
Levodropropizina	3,977	5,056	9,033	4,517	↑
Levofloxacina	584,149	617,388	1.201,536	600,768	↔
Levomepromazina	34,612	32,661	67,273	33,636	↔

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Levonorgestrel ed estrogeno	0,051	0,128	0,179	0,089	↑
Levosulpiride	32,952	25,607	58,559	29,280	↓
Levotiroxina sodica	307,185	399,652	706,838	353,419	↑
Lidocaina Associazioni	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Lincomicina	40,853	38,791	79,645	39,822	↔
Liotironina sodica	0,004	0,004	0,008	0,004	↔
Lisinopril	188,146	188,139	376,284	188,142	↔
Lisinopril e diuretici					
Litio	1.182,098	1.156,215	2.338,313	1.169,156	↔
Lomefloxacina	66,977	63,836	130,813	65,407	↔
Loperamide	4,015	3,848	7,864	3,932	↔
Loratadina	29,281	25,640	54,921	27,460	↓
Lorazepam	0,000	0,014	0,014	0,007	↑
Lormetazepam	0,000	0,002	0,002	0,001	↑
Lornoxicam	0,000	0,018	0,018	0,009	↑
Losartan	361,049	502,770	863,819	431,910	↑
Losartan e diuretici					
Macrogol, associazioni	0,000	1,932	1,932	0,966	↑
Macrolidi	0,000	53,364	53,364	26,682	↑
Magaldrato	4.988,512	5.479,896	10.468,408	5.234,204	↔
Magnesio idrossido Associazioni saline comuni	1.914,737	1.802,996	3.717,734	1.858,867	↔
Magnesio poligalatturonato Associazioni saline comuni ed antifatulenti	0,000	0,010	0,010	0,005	↑
Manidipina	46,278	44,442	90,720	45,360	↔
Mannitolo	317,000	224,200	541,200	270,600	↓
Maprotilina	0,000	0,008	0,008	0,004	↑
Mebendazolo	7,525	7,995	15,520	7,760	↔
Medrogestone	0,681	0,538	1,218	0,609	↓
Medrossiprogesterone	61,770	40,742	102,512	51,256	↓
Meflochina	17,296	19,404	36,700	18,350	↑
Megestrololo	14,947	13,037	27,984	13,992	↓
Meglumina antimonio	3,338	2,490	5,828	2,914	↓
Melfalan	0,141	0,114	0,255	0,127	↓
Meloxicam	15,933	17,708	33,641	16,821	↑
Mepartricina	0,000	0,023	0,023	0,012	↑
Mepindololo	0,001	0,000	0,001	0,001	↓
Meprobamato	0,000	0,096	0,096	0,048	↑
Mequitazina	0,028	0,029	0,056	0,028	↔
Mercaptopurina	1,290	1,295	2,585	1,293	↔
Mesalazina	3.320,168	3.441,058	6.761,226	3.380,613	↔
Mesna	0,252	0,174	0,426	0,213	↓
Metadone	0,015	0,040	0,055	0,027	↑
Metamizolo sodico	0,000	0,160	0,160	0,080	↑
Metergolina	0,402	0,381	0,783	0,392	↔
Metformina	18.331,448	22.497,674	40.829,121	20.414,561	↑
Metformina e sulfonamidi					
Metildigossina	0,369	0,316	0,684	0,342	↓

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Metildopa (levogira)	82,200	71,280	153,480	76,740	↓
Metilergometrina	0,019	0,017	0,036	0,018	↓
Metilprednisolone	64,484	68,757	133,241	66,620	↔
Metilprednisolone aceponato	8,431	9,040	17,471	8,736	↔
Metipranololo	0,050	0,040	0,090	0,045	↓
Metixene	0,534	0,508	1,042	0,521	↔
Metoclopramide	5,881	5,763	11,645	5,822	↔
Metolazone	1,136	1,040	2,175	1,088	↔
Metoprololo					
Metoprololo e tiazidi	342,287	363,913	706,200	353,100	↔
Metoprololo ed altri diuretici					
Metotrexato	1,209	1,297	2,507	1,253	↔
Metronidazolo	60,465	58,053	118,517	59,259	↔
Mexiletina	177,892	132,134	310,026	155,013	↓
Mezlocillina	2,909	2,735	5,644	2,822	↔
Mianserina	35,519	30,646	66,165	33,083	↓
Miconazolo	0,430	0,303	0,733	0,367	↓
Micronomicina	0,010	0,016	0,026	0,013	↑
Midecamicina	2,621	2,203	4,824	2,412	↓
Midodrina	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Minociclina	34,212	33,619	67,831	33,916	↔
Miocamicina	74,705	61,779	136,484	68,242	↓
Mirtazapina	32,288	40,189	72,478	36,239	↑
Misoprostolo	0,617	0,670	1,287	0,644	↔
Mizolastina	5,379	4,630	10,009	5,004	↓
Modafinil	0,771	0,705	1,476	0,738	↔
Moexipril					
Moexipril e diuretici	17,786	17,475	35,260	17,630	↔
Molgramostim	0,000	0,000	0,000	0,000	↓
Mometasone	4,227	3,795	8,022	4,011	↓
Montelukast	9,684	11,413	21,097	10,549	↑
Morfina	7,129	6,845	13,974	6,987	↔
Morfina ed antispastici	0,007	0,004	0,011	0,005	↓
Morniflumato	0,000	0,007	0,007	0,004	↑
Moxifloxacina	136,836	131,866	268,702	134,351	↔
Mupirocina	0,000	0,002	0,002	0,001	↑
Nabumetone	139,290	124,320	263,610	131,805	↓
Nadololo	16,757	17,405	34,162	17,081	↔
Nadroparina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Nafazolina, associazioni	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Naftidrofurile	0,000	0,030	0,030	0,015	↑
Naftifina	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Naloxone	0,000	0,000	0,000	0,000	↓
Naltrexone	1,229	0,638	1,867	0,934	↓
Nandrolone	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Naproxene	643,294	656,152	1.299,445	649,723	↔
Nebivololo	21,712	26,444	48,156	24,078	↑

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Nedocromil	15,121	12,224	27,344	13,672	↓
Neomicina, associazioni	0,021	0,018	0,039	0,020	↓
Neostigmina	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Netilmicina	10,605	5,517	16,121	8,061	↓
Niaprazina	0,000	0,695	0,695	0,348	↑
Nicardipina	78,805	66,192	144,997	72,498	↓
Nicergolina	0,000	0,068	0,068	0,034	↑
Niclosamide	1,148	1,510	2,658	1,329	↑
Nifedipina	325,489	297,510	622,999	311,499	↔
Nifuratel	1,316	0,960	2,276	1,138	↓
Nimesulide	2.213,883	2.124,671	4.338,554	2.169,277	↔
Nimodipina	0,000	0,136	0,136	0,068	↑
Nisoldipina	1,796	1,386	3,183	1,591	↓
Nistatina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Nitrazepam	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Nitrendipina	14,048	12,085	26,133	13,066	↓
Nitrofurantoina	0,521	0,752	1,273	0,636	↑
Nitroglicerina	406,656	405,456	812,112	406,056	↔
Nizatidina	45,411	46,023	91,434	45,717	↔
Nomegestrolo	8,777	7,185	15,962	7,981	↓
Nonacog alfa	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Noretisterone	5,110	5,264	10,373	5,187	↔
Noretisterone ed estrogeno					
Norfloxacina	336,546	287,329	623,875	311,937	↓
Norgestrel ed estrogeno	0,002	0,002	0,004	0,002	↓
Nortriptilina	30,235	32,262	62,498	31,249	↔
Nortriptilina base Vari	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Octreotide	0,018	0,009	0,027	0,013	↓
Ofloxacina	26,479	19,522	46,002	23,001	↓
Olanzapina	6,420	4,511	10,931	5,465	↓
Olsalazina	11,050	9,500	20,550	10,275	↓
Omega-3-trigliceridi	0,000	2.581,720	2.581,720	1.290,860	↑
Omeprazolo	157,655	164,354	322,009	161,005	↔
Ondansetrone	0,354	0,267	0,621	0,310	↓
Orfenadrina (cloruro)	94,633	80,626	175,259	87,630	↓
Orlistat	0,000	0,030	0,030	0,015	↑
Ornidazolo	1,982	0,008	1,989	0,995	↓
Otilonio bromuro	0,000	0,008	0,008	0,004	↑
Otilonio bromuro e diazepam	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Ottatropina metilbromuro Vari	0,000	0,008	0,008	0,004	↑
Oxacillina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Oxaprozina	183,474	265,428	448,902	224,451	↑
Oxatomide	33,988	31,326	65,314	32,657	↔
Oxazepam	0,000	0,003	0,003	0,002	↑
Oxcarbapenzina	63,270	299,070	362,340	181,170	↑
Oxibutinina	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Oxitropio bromuro	1,080	1,355	2,435	1,217	↑

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Oxprenololo ed altri diuretici	112,723	103,906	216,629	108,314	↔
Pantoprazolo	69,623	87,131	156,754	78,377	↑
Paracetamolo	0,000	0,754	0,754	0,377	↑
Paracetamolo, associazioni esclusi gli psicolettici					
Parnaparina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Paromomicina	183,949	174,017	357,966	178,983	↔
Paroxetina	222,875	275,818	498,693	249,347	↑
Pefloxacina	13,211	10,818	24,029	12,014	↓
Peginterferone alfa-2b	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Penicillamina	7,478	8,040	15,518	7,759	↔
Pentaeritritile tetranitrato	6,824	6,192	13,016	6,508	↔
Pentamidina isetionato	0,003	0,001	0,003	0,002	↓
Pentazocina	0,596	0,443	1,039	0,519	↓
Pentetrazolo associazioni	0,000	0,004	0,004	0,002	↑
Pentosano polisolfato sodico	0,000	0,004	0,004	0,002	↑
Pentoxifillina	0,000	2,016	2,016	1,008	↑
Perfenazina	0,079	0,066	0,145	0,073	↓
Pergolide	0,782	0,798	1,580	0,790	↔
Periciazina	1,634	1,487	3,121	1,561	↔
Perindopril	21,967	25,093	47,059	23,530	↑
Perindopril e diuretici					
Picotamide	0,000	0,963	0,963	0,482	↑
Pilocarpina	4,562	4,072	8,634	4,317	↓
Pimozide	0,865	0,845	1,710	0,855	↔
Pindololo	0,526	0,517	1,043	0,522	↔
Pipamperone	5,280	5,627	10,907	5,454	↔
Piperacillina	165,233	141,656	306,889	153,445	↓
Piperacillina ed inibitori enzimatici					
Pipobromano	0,167	0,564	0,731	0,365	↑
Piracetam	0,000	2,228	2,228	1,114	↑
Pirantel	17,914	17,543	35,456	17,728	↔
Pirazinamide	25,175	26,675	51,850	25,925	↔
Piretanide	1,962	1,768	3,731	1,865	↔
Piribedil	0,000	0,006	0,006	0,003	↑
Piridossina (vitamina B6)	0,803	1,183	1,985	0,993	↑
Piridostigmina	25,163	30,578	55,741	27,870	↑
Piroxicam	57,671	55,626	113,298	56,649	↔
Pirvinio	0,456	0,025	0,481	0,241	↓
Pizotifene	0,085	0,091	0,176	0,088	↔
Podofillotossina	0,008	0,007	0,015	0,007	↓
Polienzimi (lipasi, proteasi, ecc.)	324,739	126,859	451,598	225,799	↓
Polistirene sulfonato	859,572	784,728	1.644,300	822,150	↔
Potassio	0,000	0,117	0,117	0,059	↑
Potassio cloruro	480,024	578,568	1.058,592	529,296	↑
Potassio perclorato	3,042	4,296	7,338	3,669	↑
Pralidossima	0,001	0,000	0,001	0,001	↓

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Pramipexolo	0,602	0,805	1,407	0,703	↑
Pranoprofen	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Pravastatina	82,140	97,728	179,868	89,934	↑
Prazepam	0,000	0,006	0,006	0,003	↑
Prednicarbato	0,231	0,211	0,442	0,221	↔
Prednisolone	0,043	0,032	0,075	0,037	↓
Prednisolone ed antimicrobici					
Prednisone	29,380	30,460	59,839	29,920	↔
Pridinolo	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Primidone	77,228	77,528	154,755	77,378	↔
Procarbazina	0,323	0,293	0,615	0,308	↔
Procaterolo	2,461	1,446	3,907	1,954	↓
Prociclidina	0,088	0,069	0,157	0,078	↓
Progesterone	66,193	89,057	155,250	77,625	↑
Proglumetacina	19,485	18,078	37,563	18,782	↔
Promazina	0,000	0,018	0,018	0,009	↑
Promestriene	7,076	7,237	14,313	7,156	↔
Prometazina	6,660	7,361	14,021	7,010	↑
Propafenone	1.487,453	1.528,141	3.015,594	1.507,797	↔
Propantelina e psicolettici	0,000	0,002	0,002	0,001	↑
Propifenazone, associazioni con psicolettici	0,000	0,071	0,071	0,035	↑
Propranololo	104,202	111,115	215,317	107,658	↔
Pygeum africanum	0,000	0,024	0,024	0,012	↑
Quetiapina	32,213	37,490	69,703	34,852	↑
Quinapril	141,963	133,669	275,632	137,816	↔
Quinapril e diuretici					
Rabeprazolo	33,127	45,800	78,927	39,464	↑
Raloxifene	11,421	13,831	25,253	12,626	↑
Ramipril	68,573	91,711	160,284	80,142	↑
Ramipril e diuretici					
Ranitidina	995,945	880,562	1.876,507	938,253	↓
Ranitidina bismuto citrato	5,947	4,189	10,136	5,068	↓
Reboxetina	4,282	3,433	7,715	3,857	↓
Repaglinide	0,595	3,327	3,922	1,961	↑
Retinolo (vitamina A)	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Reviparina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Rifabutina	1,769	1,238	3,006	1,503	↓
Rifamicina	0,000	0,003	0,003	0,002	↑
Rifampicina	86,939	80,749	167,689	83,844	↔
Rifampicina, associazioni					
Rifaximina	687,011	717,660	1.404,671	702,335	↔
Risperidone	2,154	1,372	3,526	1,763	↓
Ritodrina	0,735	0,753	1,489	0,744	↔
Rivastigmina	0,860	1,072	1,932	0,966	↑
Rizatriptan	0,856	1,087	1,942	0,971	↑
Rociverina	0,000	0,002	0,002	0,001	↑
Rofecoxib	60,082	67,622	127,704	63,852	↑

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Rokitamicina	302,429	235,531	537,960	268,980	↓
Ropinirolo	1,899	1,833	3,731	1,866	↔
Roxatidina	10,687	8,453	19,139	9,570	↓
Roxitromicina	203,494	155,383	358,877	179,438	↓
Rufloxacin	8,943	5,335	14,278	7,139	↓
Salbutamolo					
Salbutamolo Adrenergici ed altri antiasmatici	12,276	12,310	24,586	12,293	↔
Salbutamolo ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie					
Salmeterolo					
Salmeterolo ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie	0,496	0,620	1,116	0,558	↑
Selegilina	0,000	0,005	0,005	0,003	↑
Serenoa repens	0,000	0,174	0,174	0,087	↑
Sertralina	253,341	343,878	597,219	298,609	↑
Sevelamer	72,379	70,664	143,043	71,521	↔
Sildenafil	0,029	0,205	0,235	0,117	↑
Simvastatina	172,961	208,928	381,889	190,944	↑
Sirolimus	0,002	0,006	0,008	0,004	↑
Sobrerolo	0,000	0,006	0,006	0,003	↑
Sodio aurotiosolfato	0,778	0,526	1,303	0,652	↓
Somatropina	0,039	0,014	0,053	0,026	↓
Sotalolo	188,538	198,500	387,038	193,519	↔
Spectinomycin	1,484	1,442	2,926	1,463	↔
Spiramicin	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Spirapril	5,470	5,753	11,223	5,612	↔
Spironolattone	138,086	129,030	267,116	133,558	↔
Streptochinasi, associazioni	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Streptomycin	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Sucralfato	6.213,240	5.205,670	11.418,910	5.709,455	↓
Sulfadiazina argentic					
Sulfadiazina argentic, associazioni	69,182	68,681	137,863	68,932	↔
Sulfametoxazolo e trimetoprim	294,605	294,190	588,794	294,397	↔
Sulfasalazina	845,300	858,400	1.703,700	851,850	↔
Sulindac	1,170	0,888	2,058	1,029	↓
Sulodexide	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Sulpiride	56,982	45,275	102,256	51,128	↓
Sumatriptan	7,900	7,855	15,755	7,877	↔
Tacalcitolo	0,001	0,001	0,002	0,001	↓
Tacrolimus	0,170	0,092	0,262	0,131	↓
Tamoxifene	60,915	53,396	114,311	57,155	↓
Tamsulosina	2,417	2,735	5,151	2,576	↑
Tazarotene	0,064	0,051	0,115	0,057	↓
Tegafur	0,384	0,498	0,882	0,441	↑
Teicoplanin	3,683	2,211	5,894	2,947	↓
Telmisartan	166,666	205,840	372,506	186,253	↑
Tenitramina	0,166	0,132	0,297	0,149	↓

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Tenoxicam	5,173	4,172	9,346	4,673	↓
Teofillina	1.979,616	1.732,130	3.711,746	1.855,873	↓
Terapia iodica	0,000	0,023	0,023	0,011	↑
Terazosina	20,738	22,094	42,832	21,416	↔
Terbinafina	92,802	80,155	172,957	86,478	↓
Terbutalina	0,429	0,365	0,794	0,397	↓
Terfenadina	0,208	0,122	0,329	0,165	↓
Testosterone	1,380	1,647	3,027	1,514	↑
Tetraciclina Associazioni di differenti antibiotici	0,147	0,114	0,261	0,130	↓
Tetracosactide	0,000	0,000	0,000	0,000	↓
Tetrizolina, associazioni	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Tiagabina	0,848	0,618	1,466	0,733	↓
Tiamazolo	18,815	19,050	37,864	18,932	↔
Tiamfenicolo	0,000	0,024	0,024	0,012	↑
Tiamina Complesso vitaminico B, non associato	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Tiapride	26,328	21,203	47,531	23,766	↓
Tibolone	0,027	3,060	3,087	1,543	↑
Ticarcillina ed inibitori enzimatici	1,666	1,180	2,846	1,423	↓
Ticlopidina	1.673,985	2.272,575	3.946,560	1.973,280	↑
Timololo	10,458	11,286	21,744	10,872	↔
Timololo, associazioni					
Tinidazolo	20,568	19,680	40,248	20,124	↔
Tiocolchicoside	0,000	0,001	0,001	0,001	↑
Tioguanina	0,046	0,052	0,098	0,049	↑
Tioridazina	77,747	65,042	142,789	71,394	↓
Tizanidina	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Tobramicina	1,302	1,352	2,654	1,327	↔
Tocoferolo (vitamina E)	0,000	0,060	0,060	0,030	↑
Tolteradina	0,000	0,001	0,001	0,001	↑
Topiramato	74,040	65,789	139,829	69,914	↓
Torasemide	16,400	26,371	42,772	21,386	↑
Toremifene	7,655	6,347	14,002	7,001	↓
Tramadololo	0,000	0,085	0,085	0,043	↑
Trandolapril	0,745	0,650	1,395	0,698	↓
Trapidil	0,000	0,024	0,024	0,012	↑
Trazodone	295,043	309,271	604,314	302,157	↔
Tretinoina	0,037	0,027	0,064	0,032	↓
Triamcinolone	4,419	3,770	8,188	4,094	↓
Triamcinolone ed antibiotici					
Triazolam	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Triesifenidile	0,449	0,443	0,893	0,446	↔
Trifluoperazina	0,073	0,081	0,155	0,077	↑
Trifluridina	0,096	0,091	0,187	0,093	↔
Trimebutina	0,000	0,126	0,126	0,063	↑
Trimebutina Vari					

PA	TOTALE 2001	TOTALE 2002	TOTALE NEI 2 ANNI (KG)	MEDIA ARITMETICA (KG)	T
Trimegestone ed estrogeno	0,000	0,453	0,453	0,226	↑
Trimetazidina	0,000	0,019	0,019	0,010	↑
Trimipramina	67,739	64,498	132,237	66,119	↔
Triptorelina	0,048	0,024	0,073	0,036	↓
Tropicamide	0,000	0,000	0,000	0,000	↑
Tropisetrone	0,128	0,078	0,206	0,103	↓
Trospio	0,000	0,002	0,002	0,001	↑
Troxerutina, associazioni	0,000	0,011	0,011	0,005	↑
Urapidil	1,798	1,290	3,088	1,544	↓
Urofollitropina	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Valaciclovir	283,731	248,829	532,560	266,280	↓
Valpromide	53,235	53,505	106,740	53,370	↔
Valsartan	551,985	710,073	1.262,059	631,029	↑
Valsartan e diuretici					
Vancomicina	1,386	1,233	2,619	1,310	↓
Vari	7.698,665	7.992,739	15.691,404	7.845,702	↔
Venlafaxina	173,191	238,183	411,373	205,687	↑
Verapamil	1.296,144	1.223,338	2.519,482	1.259,741	↔
Vigabatrina	170,275	137,875	308,150	154,075	↓
Viloxazina	1,318	0,432	1,750	0,875	↓
Vinburnina	0,000	0,007	0,007	0,004	↑
Vitamina A, non associata	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Vitamina B1, in associazione con vitamina B6 e/o vitamina B12	0,000	0,001	0,001	0,001	↑
Vitamine	0,000	0,000	0,000	0,000	↔
Warfarin	36,058	37,896	73,953	36,977	↔
Xantinolo nicotinato	0,000	0,020	0,020	0,010	↑
Xipamide	0,239	0,160	0,398	0,199	↓
Zafirlukast	13,372	9,503	22,874	11,437	↓
Zalcitabina	0,001	0,000	0,001	0,000	↓
Zaleplon	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Zidovudina	1,101	0,539	1,640	0,820	↓
Zofenopril	33,595	62,682	96,277	48,138	↑
Zolmitriptan	0,265	0,271	0,536	0,268	↔
Zolpidem	0,000	0,014	0,014	0,007	↑
Zopiclone	0,000	0,001	0,001	0,000	↑
Zuclopentixolo	0,278	0,188	0,466	0,233	↓