

## Evaluarea riscului pentru mediu a produsului Florfenicol FP 10%

### Environmental assessment for Florfenicol FP 10%

Viviana Ciuca  
NS Pasteur Institute SA

E-mail: [viviana.ciuca@pasteur.ro](mailto:viviana.ciuca@pasteur.ro)

**Cuvinte cheie:** florfenicol, metabolism, toxicitate, mediu, risc

**Key words:** florfenicol, metabolism, toxicity, environment, risk

#### Rezumat

Florfenicolul este derivatul 3-fluor al tiamfenicolului. Produsul Florfenicol FP 10% - soluție orală pentru galinacee și suine conține florfenicol, 100 mg/ml și excipienții N-metil-2-pirolidona, propilenglicol și polietilenglicol 200. Excipienții din compoziția Florfenicol FP 10% nu afectează toxicitatea sau persistența în mediu a florfenicolului. Această lucrare oferă un suport pentru determinarea adevăratului impact ecologic al florfenicolului în mediu. A fost făcută o evaluare preliminară conform arborelui decizional de fază I și nivelului concentrației calculate de florfenicol eliberat în mediu (Agenția Europeană pentru Medicamente - Ghidul revizuit privind evaluarea impactului asupra mediului pentru medicamentele de uz veterinar (CVMP), EMEA / CVMP / ERA / 418282/2005-Rev.1). Deoarece eliberarea directă în mediu a fost mai mare de 100 µg/kg, a fost necesară o evaluare a riscului pentru mediu, faza a II-a, treptele A și B. Această evaluare include luarea în considerare a proprietăților fizico-chimice ale florfenicolului, studiile privind impactul asupra mediului înconjurător, efecte acute și cronice asupra mediului. Informațiile despre florfenicol au fost folosite pentru a calcula concentrațiile predictibile de mediu (PEC), concentrațiile predictibile fără efect (PNEC). Valorile PECsoil și PNEC-urile pentru organisme acvatice și terestre au fost calculate pentru determinarea riscului de mediu, RQ. Deoarece RQ a fost mai mare decât 1 pentru toate speciile și categoriile zootehnice tratate s-a trecut la evaluarea riscului de mediu treapta B. Rezultatele obținute confirmă că produsul Florfenicol FP 10% nu prezintă risc pentru mediu.

#### Abstract

Florfenicol is a 3-fluoro derivative of thiamphenicol. The formulation of Florfenicol FP 10% - oral solution for poultry and pigs, consists of 10% Florfenicol, N-methyl-2-pyrrolidone, propylene glycol and polyethylene glycol 200. The excipients in the formulation will not affect the toxicity or environmental persistence of florfenicol. This description provides a background to determining the true environmental impact of florfenicol in natural environments. A preliminary assessment was made following the Phase I decision tree and the calculated concentration of florfenicol released in the medium as outlined in EMEA (European Medicines Agency), Revised guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products (CVMP), EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1). Since direct release into the environment was greater than 100 µg / kg, an environmental risk assessment, Phase II, Steps A and B, was required. This assessment includes taking into account the physicochemical properties of florfenicol, environmental impact studies, acute and chronic environmental effects. Information of florfenicol is used to calculate the Predicted Environmental Concentrations (PECs), the Predicted No Effect Concentrations (PNECs). PECsoil values and PNECs for aquatic and terrestrial organisms were calculated for determination of environmental risk (RQ). Since RQ was greater than 1 for all treated species and zootechnical categories, has passed to the environmental risk assessment of step B. The obtained results confirm that Florfenicol FP 10% does not pose a risk to the environment.

### 1. Introducere

Florfenicolul (CAS RN 73231-34-2) este derivatul 3-fluor al tiamfenicolului, analogul cloramfenicolului în care gruparea p-nitro din inelul aromatic este substituită cu gruparea

sulfonil-metil (figura 1). Florfenicolul este un derivat de tiamfenicol. În molecula de fluorfenicol gruparea hidroxil este substituită cu un atom de fluor, ceea ce determină rezistență în cazul producerii de acetil-transferaze bacteriene [5].

Florfenicolul este un antibiotic de sinteză cu spectru larg, ce inhibă sinteza proteică din celula bacteriană [5, 6].

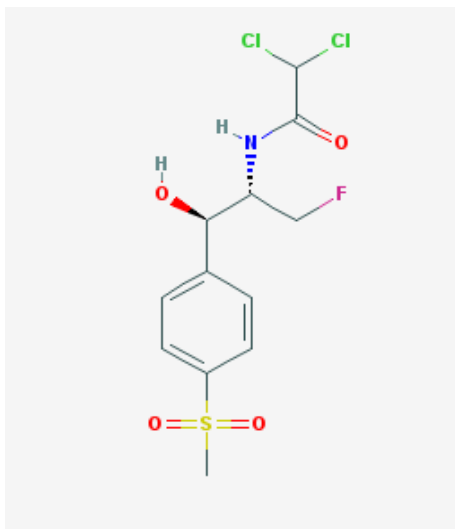


Figura 1. Structura florfenicolului [20].

În protoplasmă, florfenicolul se leagă la nivelul subunității ribozomale 70 S, perturbând activitatea enzimei peptidiltransferază. Aceasta determină inhibiția sintezei proteice din ribozomii celulei bacteriene susceptibile [5].

Florfenicolul este, de asemenea, activ față de bacteriile cloramfenicol-rezistente.

Florfenicolul are un efect bacteriostatic față de o gamă largă de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative respectiv:

- *Pasteurella multocida*,
- *P. haemolytica*,
- *Actinobacillus pleuropneumoniae*,
- *Bordetella bronchiseptica*,
- *Salmonella spp.*,
- *Escherichia coli*,
- *Haemophilus spp.*,
- *Proteus spp.*,
- *Staphylococcus spp.*,
- *Streptococcus spp.*,
- *Shigella spp.*,
- *Klebsiella spp.*,
- *Enterobacter spp.* și altele.

După administrarea orală, florfenicolul este rapid absorbit și foarte bine distribuit în organism. Concentrații ridicate de substanță activă se ating în pulmon, rinichi și bilă [5].

Niveluri importante se realizează, de asemenea, în mușchi, tractul intestinal, cord,

ficat, splină și ser sanguin. Florfenicolul suferă în organism un proces de biotransformare parțială; jumătate din doza administrată se elimină din organism în forma inițială [5].

Farmacocinetica florfenicolului a fost studiată la porci tratați cu doze unice orale și intramusculare de 15 mg/kgc [16].

Biodisponibilitatea florfenicolului a fost similară pentru dozele orale și intramusculare. Florfenicolul a fost absorbit rapid din furaj și concentrația sa în plasmă a rămas între 2 și 6 μg/ml (peste valorile concentrației minime inhibitorii pentru agenții patogeni de porc), în timpul celor trei zile de studiu [16].

## 2. Evaluarea riscului pentru mediu a produsului Florfenicol FP 10% - Faza I

Evaluarea preliminară în faza I a produsului Florfenicol FP 10% s-a făcut pe baza răspunsurilor la întrebările cuprinse în "arborele decizional", respectiv :

- produsul nu este exceptat de la reglementare;
- nu este un produs natural;
- produsul este folosit la animalele de interes economic (suine și galinacee);
- nu este destinat pentru utilizarea la speciile minore crescute și tratate similar cu speciile majore pentru care există deja EIA;
- este metabolizat extensiv la animalul tratat;
- este utilizat pentru a trata speciile crescute în mediul terestru;
- nu este un ecto- sau endoparaziticid, este un antibiotic;
- patrunderea substanței active în mediu terestru nu este prevenită;
- animalele sunt crescute în sistem intensiv;
- concentrația PECsol pentru pasări și suine depășesc valoarea limită de 100 μg/kg și este necesară continuarea evaluării impactului asupra mediului cu faza II;

Produsul Florfenicol FP 10% un produs Pasterur, România, soluție orală pentru galinacee și suine, se administrează pe cale

orală, individual sau colectiv, în apa de băut, în doze diferite, în funcție de afecțiune și specie.



**Figura 2.** Produsul Florfenicol FP 10%, soluție orală pentru galinacee și suine [INC Pasteur, România]

**Suine:** 1,5 - 2 mg substanța activă/kg greutate corporală /zi, timp de 7 zile.

**Galinacee:** 20 mg substanța activă/ kg greutate corporală / zi, timp de 5 zile.

Calcularea concentrației anticipate în mediu, PEC sol inițial, pentru animalele crescute intensiv este dependentă de cantitatea de dejectii care conțin reziduu activ de florfenicol și care este împrăștiată pe pământ. Încărcătura de azot de 170 N/ ha este încărcătura maximă acceptată în țările UE, în conformitate cu baza de date Eurostat [8].

PEC<sub>sol inițial</sub> se calculează utilizând următoarea ecuație:

$$PEC_{sol\ inițial} = \frac{D \times A \times B \times W \times P \times 170 \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0,05 \times N_y \times H} \times 100$$

**in care:**

- **PEC<sub>sol inițial</sub>** = concentrația anticipată în sol (μg/kg);
- **D** = doza zilnică din substanța activă (mg/kgc./zi);
- **Ad** = numărul de zile de tratament;
- **BW** = greutatea corporală a animalului, kgc (tab. 3\*);
- **P** = rata de înlocuire a animalelor / loc / an (tab. 3\*);
- **170** = limita de răspândire a azotului în UE, kg N/ha;
- **Fh** = fracția de efectiv tratată (val. între 0-1 (tab 2\*);
- **1500** = densitatea masei de sol uscat (kg/m<sup>3</sup>);
- **10000** = suprafața unui hectar (m<sup>2</sup>/ha);
- **0,05** = adâncimea de penetrare în sol (m);
- **N<sub>y</sub>** = azotul produs într-un an / loc, kgN/an, (tab. 3\*);
- **H** = factor de adăpostire, (tab. 3\*);
- **1000** = factor de conversie, μg/mg;

\* vezi EMEA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1 [7]

Aplicând această formulă, se calculează PEC<sub>sol inițial</sub> pentru fiecare specie țintă și categorie tehnologică zootehnică în parte.

Rezultatele obținute au fost:

PEC<sub>sol inițial</sub> gaini ouătoare = 103.6190476 μg/kg  
 PEC<sub>sol inițial</sub> gaini de înlocuire = 196.4444444 μg/kg  
 PEC<sub>sol inițial</sub> broileri = 886.9565217 μg/kg  
 PEC<sub>sol inițial</sub> porci la îngrasat = 82,506 μg/kg  
 PEC<sub>sol inițial</sub> porci = 121,644 μg/kg  
 PEC<sub>sol inițial</sub> scroafe = 29,292 μg/kg

### 3. Evaluarea riscului pentru mediu a produsului Florfenicol FP 10% - Faza II - Treapta A

În faza a II-a, treapta A, se evaluează, pe baza:

- proprietăților fizico-chimice ale florfenicolului,
- studiilor privind impactul asupra mediului înconjurător,
- efectelor acute și cronice asupra mediului,
- potențialului produsului Florfenicol FP 10% de a afecta speciile non țintă din mediu (figura 3).



**Figura 3** Evaluarea riscului în consonanță cu ziua mondială a mediului ambient [19]

Deoarece nu este posibil să se evalueze efectele produsului asupra fiecărei specii din mediu au fost alese unele specii reprezentative pentru diferitele stadii evolutive.

Caracteristicile fizice și chimice ale florfenicolului (solubilitatea în apă, polaritatea, capacitățile de legare și adsorbție, fotostabilitatea și biodegradabilitatea) sunt foarte importante atunci când se analizează soarta și transportul acestuia în mediu [3, 4].

Florfenicolul sau metabolizii care sunt solubili în apă sunt mult mai susceptibili să

ajungă în apele de suprafață și în apele subterane.

Florfenicolul are o greutate moleculară mică, la fel ca și metaboliții săi, care variază de la 69 la 89% din masa mamă. Solubilitățile părintelui și metabolitului și valorile coeficientului de partitie octanol/ apă, Kow, diferă [11, 12] (figura 4).

Metaboliții sunt semnificativ mai solubili (cu solubilități cuprinse între 49,7 și > 500 g / l) și sunt semnificativ mai puțin lipofilici (adică au Kow inferior).

Teoretic, acești factori fac metaboliții cu mult mai multe șanse ca florfenicolul să intre și să rămână în apă în raport cu sedimentele și să nu se bioacumuleze în mediu [2].

În plus, florfenicolul este un solid non-volatil, are un maxim de absorbție a luminii ultraviolete (UV) la 224 nanometri (nm) și are un punct de topire de 153-154 °C [21].

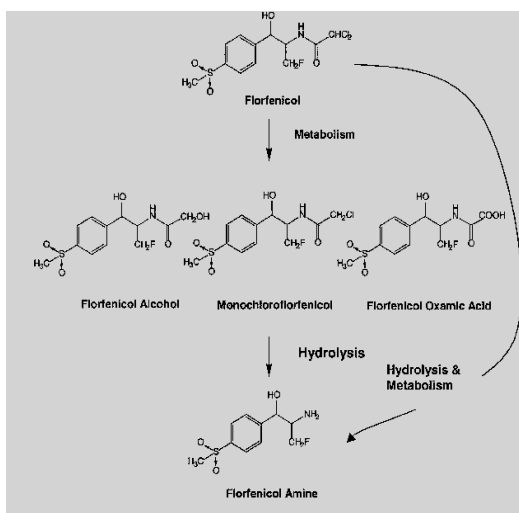


Figura 4. Căile de metabolizare a florfenicolului

Studiile privind susceptibilitatea florfenicolului și a metaboliților săi la fotoliză și

hidroliză indică faptul că este puțin probabil ca aceste mecanisme să joace un rol major în degradarea acestor compuși în mediu [7] (figura 5).

Florfenicolul suferă în organism un proces de biotransformare parțială; jumătate din doza administrată se elimină din organism în forma inițială [17].

Metaboliții florfenicolului, care sunt amino-metabolit, alcool-metabolit și acid oxamic-metabolit, variază de la 69 la 89% din masa părintelui. Metaboliții (amina, acidul oxamic și alcoolul) au o activitate antimicrobiană foarte redusă [7, 17, 18].

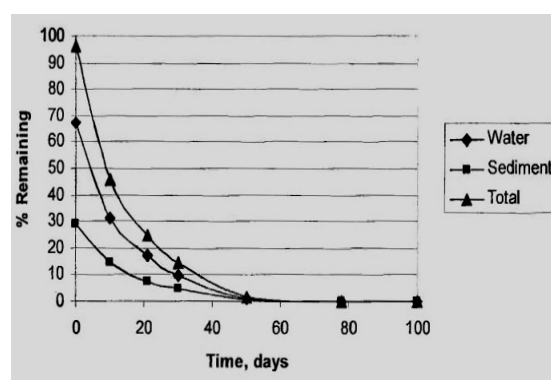


Figura 5. Reprezentarea grafică a degradării florfenicolului în sediment și apă în timpul studiului de transformare aerobă [8].

Florfenicolul a fost degradat la metaboliți mai mici, mai polari, care nu au fost persistenți. S-a observat că metaboliții s-au degradat la rate similare sau mai rapide decât părintele. Singurul metabolit colectat într-o fracție mai mare de 10% a fost monocloroflorfenicolul marcat, cu un timp de retenție de 18,4 minute [20].

Degradarea florfenicolului în trei sisteme diferite de sediment-apă [4, 7]:

Sursa	Tip sediment	% Carbon organic	Grad de degradare pentru sistemele de sedimente / apă (zile)		K <sub>d</sub>	K <sub>oc</sub>
			DT <sub>50</sub>	DT <sub>90</sub>		
Apa de mare	pământ gras	3.2	13.0	43.1	0.293	9.1
Apa dulce	pământ gras	2.4	8.4	27.8	0.434	18.1
Apa dulce	pământ nisipos	0.76	19.4	64.5	0.250	32.9

Timpul de înjumătățire fotolitic al florfenicolului și al metaboliților săi principali:

pH	Florfenicol	Metaboliți
----	-------------	------------

		Amine metabolit	Alcool metabolit	Acid oxamic metabolit
pH 5	-	-	22.1 d	24.5 d
pH 7	-	41.2 d	21.0 d	47.9 d
pH 9	94.8 d	51.4 d	22.8 d	23.9 d

Studiile privind susceptibilitatea florfenicolului și a metabolizilor săi la fotoliză și hidroliză indică faptul că este puțin probabil ca aceste mecanisme să joace un rol major în degradarea acestor compusi în mediu [9, 10].

Valorile Kd și Koc pentru florfenicol au fost determinate a fi 0.07 - 0.59 și, respectiv, 10 - 27, în concordanță cu caracteristicile de sorbtie scăzute:

Parametrul	Florfenicol	Metaboliti		
		Amine metabolit	Alcool metabolit	Acid oxamic metabolit
% Sorbed	2-10	23.9-39.9	1.3-8.2	7.5-43
% Desorbed	79-93	86.3-99.8	85.6-161	65-172
Kd	0.07-0.59	1.56-3.35	0.07-0.45	0.41-3.78
Koc range (Medie geometrică)	10-27 (18.38)	162-241 (202.28)	7-76.5 (20.16)	36.4-642 (130.40)
Mobilitate	Foarte mobil spre mobile	Moderat	Foarte mobil spre moderat mobil	Mobil spre putin mobil

Studiile arată **degradarea rapidă** în diferite condiții experimentale cu DT<sub>50</sub> -timp de înjumătățire care variază de la 1,0 la 27,2 zile. Valoarea medie de 13,6 zile pentru studiul sediment / apă este folosită ca timp de

înjumătățire pentru estimarea degradării în apă și solide [13, 14]. Acesta este cel mai adecvat set de condiții experimentale pentru a face o estimare a degradării florfenicolului.

Studii principale	Matrice / Sistem	Timp de înjumătățire (DT <sub>50</sub> ) în zile
Biodegradarea aerobă în solul modificat cu dejectii solide	Sol modificat cu dejectii	3.6 to 27.2
Degradarea aerobă în dejectii lichide	Dejectii lichide de bovine	2.4 (florfenicol) 3.0 (monochloroflorfenicol)
Determinarea transformării aerobe a [14C] - Florfenicolului în sistemele sediment- apa	Sistem sediment-water	13.61 (8.4 - 19.4)
Degradarea anaerobă în dejectiile de porc	Dejectii lichide de porc	1.0 (florfenicol) 2.4 (monochloroflorfenicol).

### Toxicitate

Evaluarea riscului pentru mediu include date privind efectele acute și cronice ale florfenicolului și a metabolizilor săi, acolo unde este cunoscut, pentru microorganisme, pesti, nevertebrate acvatice și terestre și plante acvatice și terestre [1, 4, 9-14].

Datele sunt apoi folosite pentru a calcula valorile PNEC pentru fiecare specie. Florfenicolul prezintă activitate împotriva unui spectru larg de microorganisme procariote cu valori minime ale concentrației inhibitoare (MIC) cuprinse între 0,25 mg / l pentru

*Pasteurella multocida* și > 1,000 mg / l pentru *Trichoderma viridae* și *Aspergillus niger* [21].

Concentrația minimă inhibitoare, MIC, al florfenicolului este de 65 mg / l pentru *Nitrobacter sp.* și 2,5 mg / l pentru *Nitrosomonas europaea* [8].

Este important de menționat că *Anabaena flos-aquae* este mai sensibilă decât celelalte specii. Acest lucru nu este neașteptat, întrucât *A. flos-aquae* este mai bine clasificată la cianobacterii decât la algele verzi și alte plante acvatice, iar florfenicolul este un compus antibacterian [8].

Toxicitatea acută a florfenicolului și a metabolizilor săi principali a fost determinată



pentru două specii de apă dulce, păstrăv curcubeu (*Oncorhynchus mykiss*) și sunfish albastru (*Lepomis macrochirus*), în studii realizate în condiții statice după FDA Guidance 4.11 (Freshwater Fish Acute Toxicity) [8].

Rezultatele indică faptul că florfenicolul nu este toxic pentru speciile de pești de apă dulce, având valori LC<sub>50</sub> cuprinse între 780 și 830 mg/l.

Deși metabolizii nu au fost testați la aceleași concentrații, nu s-au observat mortalități la niciuna dintre speciile atunci când au fost expuse la concentrații de până la 20, 15 și 25 mg/l în cazul metabolizilor de amină, alcool și acid oxamic.

Datele susțin conceptul conform căruia nici florfenicolul, nici produsele sale de degradare nu produc efecte toxice asupra speciilor de pește care pot fi expuse la concentrații de mediu estimate (adică PEC) [11, 12].

Florfenicolul a avut un efect tranzitoriu asupra transformării microbiene a azotului atunci când a fost adăugat la soluri în concentrații de 0,1, 0,5 și 2,5 mg/kg în testul de transformare a azotului [4].

În timp ce concentrațiile de nitrați au fost similare cu cele din lotul de control în timpul studiului, nivelele de amoniu au crescut semnificativ în solurile tratate cu 0,5 și 2,5 mg/kg, înainte de revenirea la nivelul controlului, în ziua 28. Florfenicolul nu prezintă risc pentru mediu și este considerat sigur pentru a fi utilizat pentru tratarea bolilor pacu (*Piaractus mesopotamicus*) datorită toxicității acute scăzute și RQ < 1 [3].

Studiile experimentale privind absorbția florfenicolului în rădăcinile de morcov și frunzele de salată au arătat prezența acestuia în concentrații reprezentând aproximativ 10% din valorile admisibile zilnice, (ADI), ceea ce indică faptul că nu există dovezi ale unui risc apreciabil [2].

Datele despre toxicitatea florfenicolului față de plante arată că cea mai mică concentrație la care se observă 50% din efectul său maxim, cel mai mic EC<sub>50</sub> (0,25 mg/kg sol uscat) a fost găsit pentru biomasa din *B. napus*. Cele mai scăzute valori ale concentrației fără efect, NOEC (<0,06 mg/kg

sol uscat) au fost găsite pentru *S. lycopersicum* [4].

Florfenicolul are o greutate moleculară de 358,21, o solubilitate în apă de 1,32 grame pe litru (g/l) la pH 7 și un coeficient de partiție octanol-apă (log K<sub>ow</sub>) de 0,37, acesta din urmă indicând un mic potențial de bioacumulare conform criteriilor prezentate în faza II a VICH / CVM în care substanțele cu un log K<sub>ow</sub> < 4,0 nu sunt considerate bioacumulative. Pentru alge, cianobacterii și plante acvatice, a fost selectat EC<sub>50</sub> cel mai sensibil.

**PNEC-urile pentru speciile de pești, nevertebrate, specii de plante acvatice-Treapta A [3, 10-12].**

Specia	EC <sub>50</sub> sau LC <sub>50</sub> (mg/l)	AF	PNEC (mg/l)
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	>780	100	7.8
<i>Lepomis macrochirus</i>	>830	100	8.3
<i>Daphnia magna</i>	>330	100	3.3
<i>Navicula pelliculosa</i>	61	10	6.1
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1	10	0.1
<i>Lemna gibba</i>	0.76	10	0.076
<i>Anabaena flos-aquae</i>	0.23	10	0.023

**PNEC-urile pentru nevertebrate și plante terestre - Treapta A [1, 9, 13]:**

Specia	EC <sub>50</sub> / NOEC (mg/kg)	AF	PNEC (mg/kg)
Râme NOEC reproduction	1.56	10	0.156
Căltunaș EC50 weight	0.5	100	0.005
Muștar EC50 weight	1.7	100	0.017
Grâu EC50 weight	6.7	100	0.067
Căltunaș EC50 weight	>1	100	>0.01
Varză EC50 weight	0.859	100	0.009
Muștar EC50 weight	0.705	100	0.007

Pentru studiile privind plantele terestre, în caracterizarea riscurilor s-a utilizat cel mai sensibil rezultat toxic pentru o anumită specie.

**PNEC<sub>apa</sub> = PNEC** *Anabaena flos-aquae* = 0,023 mg/l

**PNEC<sub>soil</sub> = (0,1176 + 0,01764 × K<sub>oc</sub>) × PNEC<sub>apa</sub>** [16]

**PNEC<sub>sol</sub> = (0,1176 + 0,01764 × 18,38) × 0,023 = 0,01016 mg/l**

**PNEC<sub>sed</sub> = (0,783 + 0,0217 × K<sub>oc</sub>) × PNEC<sub>water</sub>** [16]

**PNEC<sub>sed</sub> = (0,783 + 0,0217 × 18,38) × 0,023 = 0,02718 mg/ml**

**Caracterizarea riscului [5]:**

Compartiment	PEC <sub>sol purcel</sub> (mg/kg, mg/l)	PNEC (mg/L)	RQ (PEC/ PNEC)
Sol	0,121	0,01016	RQ <sub>sol</sub> = 11,9
Apa subterana	0,100	0,023	RQ <sub>apa subt</sub> = 4,34
Apa de suprafață	0,091	0,023	RQ <sub>apasupraf</sub> = 3,95
Sediment	0,230	0,02718	RQ <sub>sediment</sub> = 8,46

Compartiment	PEC <sub>sol broileri</sub> (mg/kg, mg/l)	PNEC (mg/L)	RQ (PEC/ PNEC)
Sol	0,886	0,01016	RQ <sub>sol</sub> = 87,2
Apa subterana	0,736	0,023	RQ <sub>apa subt</sub> = 32
Apa de suprafață	0,667	0,023	RQ <sub>apasupraf</sub> = 29

Sediment	1,681	0,02718	$RQ_{\text{sediment}}=61,84$
----------	-------	---------	------------------------------

#### Caracterizarea riscului perfectionat [5,14,15]:

Criteriu de perfectionare	PEC purcei sol perfectionat mg/kg	PNEC, mg/kg	$RQ_{\text{perfectionat}}$ (PEC/ PNEC)
Metabolism	0,060	0,01016	5,90
Degradare in dejectii	0,019	0,01016	1,87
Degradare in sol	0,121	0,01016	11,9

Criteriu de perfectionare	PEC broiler sol perfectionat mg/kg	PNEC, mg/kg	$RQ_{\text{perfectionat}}$ (PEC/ PNEC)
Metabolism	0,443	0,01016	43,6
Degradare in dejectii	0,182	0,01016	17,9
Degradare in sol	0,887	0,01016	87,3

$RQ > 1$ , se face evaluarea riscului Treapta B si se ia în considerare efectele determinate în expunerile pe termen lung.

#### 4. Evaluarea riscului pentru mediu a produsului Florfenicol FP 10% - Faza II - Treapta B

Evaluarea riscului pentru mediu a produsului Florfenicol 10%, faza II - treapta B se face pe baza efectelor cronice asupra receptorilor acvatici si terestri. Pentru a determina PNEC-urile, au fost utilizate datele privind efectele cronice din studiile disponibile in literatura de specialitate si factorii standard de evaluare din ghidul VICH / CVM [7].

Studiile se refera la: inhibarea cresterii algelor si cianobacteriilor [11], ciclul de viață *Daphnia* pentru nevertebrate [12], reproducerea rotiferelor sau pentru ciclul de dezvoltare pentru pesti [3] si oferă date pentru evaluarea riscului pentru mediu a produsului Florfenicol 10%, de nivel B [1, 4, 9, 13].

#### 5. Concluzii

- Florfenicolul este puțin probabil să se degradeze prin hidroliză sau fotoliză si are o tendință scăzută de a se sorbi în sol.
- Degradarea florfenicolului si a metabolitului monochloro este rapidă în sol, sisteme sediment / apă, dejectii in conditii aerobe si anaerobe.
- Bacteriile și cianobacteriile sunt organismele cele mai sensibile ceea ce

era de asteptat, având în vedere activitatea antibacteriană a florfenicolului.

- Plantele acvaticе (algele) sunt un grup suplimentar de organisme care sunt relativ sensibile la florfenicol. Datele disponibile indică faptul că florfenicolul a fost algistic și nu algicidal, ceea ce înseamnă că populațiile de alge au fost inhibitate, dar nu au fost ucise.
- Valorile PNEC prezentate pentru cianobacterii și alge se bazează pe inhibarea creșterii, nu a mortalității. Astfel, se poate aștepta ca atunci când florfenicolul va fi eliminat, populațiile care au fost inhibitate de creștere sa fie capabile să se recupereze.
- Florfenicolul nu prezintă risc pentru mediu si este considerat sigur pentru a fi utilizat.

#### Bibliografie

1. **Bealing DJ, Brice A, Feehan M** (1999). Florfenicol: terrestrial plants, growth test. Schering-Plough Report No. 38036.
2. **Boxall A, Johnson P, Smith E, Sinclair CJ, Stutt E, Levy LS** (2006). Uptake of veterinary medicines from soil into plants. *J Agric Food Chem*, 22(54):2288-2297.
3. **Carraschi SP, Shiogiri NS, Venturini FP, DaCruz C, Girio ACF, Machado Neto JG**. (2011). Acute toxicity and environmental risk of oxytetracycline and florfenicol antibiotics to pacu (*Piaractus mesopotamicus*). *Bol Inst Pesca*, São Paulo, 37(2):115-122.
4. **Carter IN** (2002). Florfenicol effects on soil non-target microorganisms: nitrogen transformation, carbon transformation. Schering-Plough Report No. 42754.
5. **Cristina RT** (2006). Introducere în farmacologia și terapia veterinară. Ed. Solness, Timișoara
6. **Cristina RT, Teusdea V** (2008). Ghid de farmacie și terapeutică veterinară. Editura Brumar, Timișoara
7. **EMA** (European Medicines Agency) (2008). Revised guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH Guidelines GL6 and GL38. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP).

- EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1, London, 17 November 2008.
8. **Environmental** assessment for Aquaflor (Florfenicol) 50% Type A Medicated Article Fed at a Dose up to 15 mg florfenicol/kg body weight/day for Control of Mortality Associated with Bacterial Diseases in Freshwater-Reared Finfish in Recirculating Aquaculture Systems.
  9. **Farrelly E.** (1999a) Florfenicol: Terrestrial plants, growth test. Schering-Plough Report No.: 30891.
  10. **Farrelly E.** (1999b) Florfenicol: Acute toxicity to the earthworm *Eisenia foetida*. Schering-Plough Report No.: 30817.
  11. **Gallagher SP, Kendall TZ, Krueger HO** (2008a). Florfenicol: A 96-hour toxicity test with the freshwater alga (*Anabaena flos-aquae*). Schering-Plough Research Institute Study No.: 07119.
  12. **Gallagher SP, Kendall TZ, Krueger HO** (2008b). Florfenicol: A static-renewal life-cycle toxicity test with the cladoceran *Daphnia magna*. Schering-Plough Research Institute Study No.: 07134.
  13. **Gray J** (2007). Florfenicol terrestrial (non-target) plant growth test, seedling emergence. Study No. ESN 0238/064016. Schering-Plough Report No.: 49956.
  14. **Richter E, Berkner S, Ebert I, Förster B, Graf N, Herrchen M, Kühnen U, Römbke J, Simon M** (2016). Results of extended plant tests using more realistic exposure scenarios for improving environmental risk assessment of veterinary pharmaceuticals. *Environ Sci Eur*, 28:22 (doi: 10.1186/s12302-016-0089-2)
  15. **Teusdea V, Mitranescu E** (2007). *Protectia mediului*, Editia IV, Editura Omega Print, Bucuresti
  16. **Voorspoels J, D'Haese E, De Craene BA, Vervaet C, De Riemaeker D, Deprez P, Nelis H, Remon P** (1999). Pharmacokinetics of florfenicol after treatment of pigs with single oral or intramuscular doses or with medical feed for three days. *Vet Rec*, 145(14):397-399.
  17. [http://www.chemicaldictionary.org/dic/F/Florfenicol\\_234.html](http://www.chemicaldictionary.org/dic/F/Florfenicol_234.html)
  18. [http://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/How\\_to\\_Calculate\\_Predicted\\_No-Effect\\_Concentration\\_\(PNEC\).html](http://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/How_to_Calculate_Predicted_No-Effect_Concentration_(PNEC).html)
  19. [https://t1.uc.ltmcndn.com/images/0/4/9/img\\_q ue es el dia mundial del medio ambient e y como celebrarlo 6940\\_600.jpg](https://t1.uc.ltmcndn.com/images/0/4/9/img_q ue es el dia mundial del medio ambient e y como celebrarlo 6940_600.jpg)
  20. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Florfenicol#section=2D-Structure>
  21. <https://www.msdsvetmanual.com/pharmacology/antibacterial-agents/phenicols>