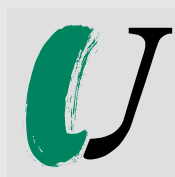




# Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen

Studien und Tagungsberichte  
Band 39



LANDESUMWELTAMT  
BRANDENBURG

## **Danksagung**

*Ganz besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Gerrit Schüürmann und seinen Mitarbeitern von der Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle GmbH (UFZ) für die unentgeltlich und zeitnah durchgeführten umfangreichen Modellrechnungen anhand von QSAR-Betrachtungen, mit Hilfe derer für viele Wirkstoffe eine Risikoprognose für das aquatische Ökosystem überhaupt erst möglich wurde.*

*Weiterhin sei allen pharmazeutischen Unternehmen, deren namentliche Aufzählung an dieser Stelle den Rahmen sprengen würde, für ihr Interesse an dieser Problematik und die engagierte Unterstützung bei der Beschaffung von Stoffdaten in Form von Sicherheitsdatenblättern, Fachinformationen und anderer Literatur, welche zu großen Teilen die Datenbasis zur Beurteilung der Ökotoxizität bildeten, sehr herzlich gedankt.*

## **Studien und Tagungsberichte (ISSN 0948-0838)**

Herausgeber:

Landesumweltamt Brandenburg (LUA)

Berliner Straße 21–25

14467 Potsdam

Tel.: 0331-23 23 259

Fax: 0331-29 21 08

E-mail: [infoline@lua.brandenburg.de](mailto:infoline@lua.brandenburg.de)

## **Band 39 – Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen**

Bearbeitung:

LUA, Abt. Ökologie und Umweltanalytik

Referat Umwelttoxikologie und Wirkungsfragen: Dipl.-Chem. Bernd Hanisch, Dipl.-Chem. Dr. Bettina Abbas und Dipl.-Biol. PD Dr. Werner Kratz

Potsdam, Frankfurt (Oder) im Mai 2002

Gesamtherstellung: Digital & Druck, Inh. Matthias Greschow, Welzow

Gedruckt auf Recyclingpapier aus 100 % Altpapier

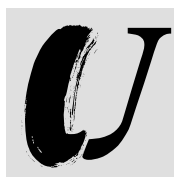
Schutzgebühr 7 EUR



Diese Druckschrift wird im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit der Landesregierung Brandenburg herausgegeben. Sie darf weder von Parteien noch von Wahlwerbern zum Zwecke der Wahlwerbung verwendet werden. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zwecke der Wahlwerbung. Der Nachdruck – auch auszugsweise – ist nur mit schriftlicher Genehmigung des Herausgebers gestattet.

# **Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen**

Studien und Tagungsberichte  
Band 39



LANDESUMWELTAMT  
BRANDENBURG

# Inhalt

	Seite
<b>Zusammenfassung</b>	3
<b>1 Einleitung und Zielstellung</b>	4
<b>2 Methodik bei der Abschätzung des Umweltrisikos</b>	5
2.1 Wirkstoffauswahl	6
2.2 Expositionsanalyse	8
2.3 Wirkungsanalyse	9
2.4 Bewertung der Umweltrelevanz	10
2.5 Empfehlungskriterien zur Analytik	11
<b>3 Ergebnisse und Diskussion der Abschätzung des Umweltrisikos</b>	11
3.1 Expositionsanalyse – Ermittlung einer PEC – BRB für Oberflächengewässer	11
3.2 Wirkungsanalyse – Ermittlung einer PNEC	14
3.3 Bewertung der Umweltrelevanz	18
3.3.1 Bewertung der Umweltrelevanz anhand von ökotoxikologischen Wirkungsdaten und sonstigen Daten zum Umweltverhalten	18
3.3.1.1 Wirkstoffe mit hoher Umweltrelevanz	18
3.3.1.2 Wirkstoffe mit Umweltrelevanz	19
3.3.1.3 Wirkstoffe ohne wirkungsseitige Umweltrelevanz	22
3.3.2 Abschätzung der Umweltrelevanz anhand physikalisch-chemischer Daten, chemischer Struktur und bekannter Human- und Säugertoxizität	27
3.3.2.1 Wirkstoffe mit wahrscheinlicher Umweltrelevanz	27
3.3.2.2 Wirkstoffe mit wenig wahrscheinlicher Umweltrelevanz	28
3.3.2.3 Wirkstoffe, für die derzeit keine Abschätzung der Umweltrelevanz möglich ist	29
<b>4 Empfehlungen für prioritäre Analyten im Land Brandenburg</b>	30
4.1 Oberflächengewässer	30
4.2 Boden und Klärschlamm	31
<b>Anhang</b>	
Anhang I Wirkstoffdatenblätter	32
Anhang II Ermittlung der PEC – BRB	155
Anhang III Ableitung des PEC – BRB / PNEC – Verhältnisses	156
<b>Literaturverzeichnis</b>	177





## Zusammenfassung

Nachdem in den letzten Jahren in zahlreichen Oberflächen-, Grund-, und Trinkwasserproben Rückstände von Arzneimittelwirkstoffen nachgewiesen werden konnten, stellt sich zwangsläufig auch die Frage nach einer möglichen Umweltrelevanz für diese bestimmungsgemäß biologisch hoch aktiven Stoffe. Aufbauend auf einer vom Landesumweltamt Brandenburg im Jahr 1999 durchgeführten Erhebung [151] zum mengenmäßigen Arzneimittelverbrauch im Land Brandenburg sowie in Auswertung erster landesspezifischer Messbefunde in der Havel [167] wurde für 58 Arzneimittelwirkstoffe und zwei Metaboliten eine erste Risikobewertung auf der Grundlage des EMEA-Papiers zur Abschätzung des Umweltrisikos für Humanarzneimittel [154] für das aquatische Ökosystem durchgeführt.

Die in diesem Bericht praktizierte Zitierreihenfolge der Literaturquellen ergibt sich aus der Notwendigkeit, umfangreiche, diskontinuierlich eingehende Stoffdaten über einen längeren Zeitraum in den entstehenden Bericht einzuarbeiten. Auf eine aufsteigende numerische Ordnung der Zitate im laufenden Text und in den Stoffdatenblättern wurde in Anbetracht der bei diesem Umfang erheblichen Fehlerwahrscheinlichkeit bei der Neuordnung der Literaturquellen verzichtet.

Dabei wurde zunächst eine Predicted Environmental Concentration für Brandenburger Oberflächengewässer (PEC-BRB) für jeden Wirkstoff unter Berücksichtigung von jährlicher Verbrauchsmenge, Humanmetabolismus und Kläranlagenelemination sowie, sofern vorhanden, erster Messwerte abgeleitet. Der **höchste Wert** für eine PEC-BRB wurde für das Antidiabetikum **Metformin-HCl** mit **5,35 µg/l** abgeleitet. Mit Konzentrationen von  $> 1 \mu\text{g/l}$  ist in Brandenburger Oberflächengewässern ferner für die Desinfektionsmittelwirkstoffe Phenoxypropanol-Isomere, Cocospropyldiaminguanacetat, Glucoprotamin und Polyvidon-Iod sowie für das Röntgenkontrastmittel Iodixanol, das Diuretikum Furosemid und den Betarezeptorenblocker Metoprololtartrat zu rechnen.

Des Weiteren konnte für 40 der ausgewählten 60 Wirkstoffe unter Berücksichtigung der niedrigsten bekannten Wirkkonzentration für einen Vertreter des aquatischen Ökosystems

sowie eines von der Art und Umfang der durchgeführten Tests abhängigen Sicherheitsfaktors eine Predicted No Effect Concentration (PNEC) ermittelt werden. In der Wirkstoffgruppe mit der **höchsten Toxizität gegenüber Wasserorganismen** ( $\text{PNEC} < 1 \mu\text{g/l}$ ), finden sich u.a. neben dem Sexualhormon **Ethinylestradiol** auch das Antibiotikum **Ciprofloxacin-HCl**, der Lipidsenkermetabolit **Clofibrinsäure** und die Desinfektionsmittelwirkstoffe **Benzalkoniumchlorid** und **Glucoprotamin**. Dabei stellen im Fall der Clofibrinsäure und beim Glucoprotamin die Daphnien, beim Benzalkoniumchlorid die Algen und beim Ciprofloxacin-HCl die Bakterien die empfindlichsten Organismen im aquatischen System dar.

Durch Vergleich von PEC-BRB und PNEC (Quotient  $\text{PEC-BRB} / \text{PNEC} \sim 1$  oder  $> 1$ ) kann für folgende Arzneimittelwirkstoffe ein **Umweltrisiko für Brandenburgische Oberflächengewässer** festgestellt werden: das Sexualhormon **Ethinylestradiol**, die Antibiotika **Ciprofloxacin-HCl** und **Clarithromycin**, das Antidiabetikum **Metformin-HCl**, die Desinfektionsmittelwirkstoffe **Cocospropyldiaminguanacetat**, **Glucoprotamin**, **Laurylpropyldiamin**, **Dodecylbispropylenetriamin**, **Polyvidon-Iod** und **Benzalkoniumchlorid** sowie für den Lipidsenkermetaboliten **Clofibrinsäure**.

Für weitere 20 Wirkstoffe, für die keine ökotoxikologischen Wirkungswerte verfügbar waren, wurde mit Hilfe von Daten zur Persistenz, zum Bioakkumulationsvermögen, zur biologischen Abbaubarkeit und zur chronischen Human- bzw. Säugertoxizität die Prognose eines möglichen Risikos für das aquatische Ökosystem versucht. Die Lipidsenker **Bezafibrat** und **Fenofibrinsäure** (Metabolit), die Sexualhormone **Medroxyprogesteronacetat** und **Levonorgestrel**, das Rheumamittel **Indometacin**, das Antiepileptikum **Primidon** sowie das Röntgenkontrastmittel **Lysinamidotrizoat** sind nach mindestens zwei der genannten Kriterien als **problematisch für die aquatische Umwelt** einzustufen.

Für zehn der insgesamt 60 ausgewählten Wirkstoffe stehen nach unseren Recherchen derzeit nicht genügend Daten für die Beurteilung einer möglichen Umweltgefährdung zur Verfügung. Dabei handelt es sich im einzelnen um Ampicillin, Sultamicillin, Piperacillin-Na, Sulbactam-Na, Captopril, Dimeticon, Phenoxypropanol-Isomere, Prednisolon, Talinolol und Torasemid-Na.

Für eine **Analytik** in Brandenburger **Oberflächengewässern** werden die **o.g. Wirkstoffe**, für die ein **Umweltrisiko** für das **aquatische Ökosystem festgestellt wurde** bzw. als wahrscheinlich angesehen werden kann, empfohlen.

Für eine **Analytik im Boden bzw. Klärschlamm** werden Wirkstoffe mit einer geringen Wasserlöslichkeit und einer hohen Bioakkumulationstendenz ( $\log P_{ow} > 4$ ) empfohlen. Dabei handelt es sich um die Sexualhormone **Ethinylestradiol** und **Medroxyprogesteronacetat**, die Lipidsenker **Bezafibrat** und **Fenofibrinsäure**, die Rheumamittel **Diclofenac** und **Indometacin**, das Desinfektionsmittel **Laurylpropylendiamin** sowie das Antihypertonikum **Verapamil-HCl** und das Durchblutungsmittel **Naftidrofuryl**.

# 1 Einleitung und Zielstellung

Entsprechend der Definition in § 2, Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) [155] sind Arzneimittel u.a. dazu bestimmt, *durch ihre Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen*. Diese unbestritten positive Zweckbestimmung ließ bis in die jüngste Vergangenheit, von möglichen unerwünschten Nebenwirkungen im Zielorganismus und Fragen der Kostenbudgetierung einmal abgesehen, wenig Raum, den nicht unbeträchtlichen Arzneimittelkonsum in Deutschland, beispielsweise auch unter dem Gesichtspunkt der Umweltverträglichkeit, kritisch zu betrachten.

Diese Situation änderte sich erst, als zu Beginn der neunziger Jahre, sozusagen zufällig im Rahmen des Routinemessprogramms für Pflanzenschutzmittel, die dem Herbizid Mecoprop isomere Clofibrinsäure (Metabolit von drei Lipidsenkern) im Berliner Trink-, Grund- und Oberflächenwasser nachgewiesen wurde [169]. Weitere Belege für die Präsenz von

Arzneimittelwirkstoffen in der aquatischen Umwelt finden sich u.a. bei TERNES [1] (Nachweis von 31 Pharmaka und 5 Metaboliten in 40 deutschen Fließgewässern mit Spitzenwerten  $> 1 \mu\text{g/l}$ ), HEBERER ET AL. [170] (Nachweis verschiedener Pharmaka in 30 Oberflächenwasserproben aus Seen, Flüssen und Kanälen Berlins bzw. in Grundwasserproben) sowie in dem vom Bund-Länder-Arbeitskreis Chemikalienrecht (BLAC) an zwei LAWA-Messstellen an der Havel durchgeführten Untersuchungsprogramm [167].

Mit der Erkenntnis, dass Arzneimittelwirkstoffe in Relation zu Pflanzenschutzmitteln in vergleichbaren Konzentrationen in der aquatischen Umwelt anzutreffen sind und dem Wissen, dass es sich bei diesen Stoffen bestimmungsgemäß um biologisch hochaktive Substanzen handelt, ergibt sich die Frage nach eventuellen adversen Wirkungen auf Nichtzielorganismen im aquatischen Ökosystem nahezu zwangsläufig. Einige Beispiele möglicher unerwünschter Wirkungen von Arzneimittelwirkstoffen in der Umwelt sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Wirkstoffgruppe	Beispielsubstanz	Möglicher adverser Effekt
Antibiotika	Roxithromycin	Bildung resistenter Krankheitserreger
Desinfektionsmittel	Phenoxypropanol	Beeinträchtigung der Mikrobiologie in Kläranlagen oft mutagene Wirkung
Narkotika Sedativa	Prilocain - HCl Barbiturate	Veränderung der Lebensrhythmen der Organismen Störung der Räuber-Beute-Beziehungen Enzyminduktion zur Metabolisierung von Schadstoffen
Sexualhormone	Ethinylestradiol	Reduzierung der Fertilitätsraten Veränderung des Geschlechterverhältnisses Malformation der Genitalorgane
Zytostatika	5- Fluorouracil	zytostatische Wirkung auch im Nichtzielorganismus oft starke kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Wirkung

Tab. 1: *Mögliche adverse Effekte von Arzneimitteln in der Umwelt*

Eine Abschätzung des Risikos bezüglich des Auftretens adverser Effekte von Arzneimittelrückständen in der Umwelt ist jedoch nur möglich, wenn einerseits deren Konzentrationen im jeweils betrachteten Umweltkompartiment bekannt sind oder abgeschätzt werden können und andererseits die Umweltkonzentrationen bekannt sind, oberhalb derer mit schädigenden Wirkungen gerechnet werden muss.

Daraus ergeben sich für diese Arbeit folgende Zielstellungen:

- 1) aufbauend auf der vom LANDESUMWELTAMT BRANDENBURG [151] für das Jahr 1999 durchgeführten landesspezifischen Erhebung mengenmäßig relevanter Arzneimittelwirkstoffe und ersten in Brandenburger Oberflächengewässern analytisch bestimmten Wirkstoffkonzentrationen, unter Berücksichtigung von Humanmetabolismus und Kläranlagen-

- elimination eine anzunehmende Wirkstoffkonzentrationen für Brandenburger Oberflächengewässer abzuleiten (Ermittlung einer landesspezifischen Predicted Environmental Concentration),
- 2) ökotoxikologische Wirkungsdaten für wichtige im Land Brandenburg applizierte Humanarzneimittel zu sammeln und aus diesen mit Hilfe von Sicherheitsfaktoren einen stoffspezifischen Schwellenwert für adverse Wirkungen im aquatischen Ökosystem zu definieren (Ableitung einer Predicted No Effect Concentration),
- 3) durch Vergleich der Expositionskonzentration mit dem Wirkungsschwellenwert sowie unter Berücksichtigung solcher umweltrelevanter Parameter wie Akkumulationsverhalten, Persistenz, biologische Abbaubarkeit und chronische Human- und Säugertoxizität eine mögliche Umweltrelevanz für das aquatische Ökosystem festzustellen oder auszuschließen,

- 4) unter landesspezifischen Gesichtspunkten prioritäre Analyten für Oberflächengewässer sowie auch für Klärschlamm bzw. Boden festzulegen.

Eine wichtige Voraussetzung für die Erfüllung der genannten Zielstellungen bildet dabei ohne Zweifel eine verlässliche Basis valider Daten zur Ökotoxizität bzw. zum Umweltverhalten der betrachteten Arzneimittelwirkstoffe.

Erst seit der Novellierung des Arzneimittelgesetzes im Jahre 1998 wird bei der Zulassung von neuen Humanarzneimitteln auch eine Prüfung umweltrelevanter Eigenschaften erforderlich, ohne dass bisher Ausführungsbestimmungen erlassen wurden, auf deren Basis konkrete Untersuchungen zur Wirkung auf die Umwelt gefordert werden können. Das bedeutet, dass für Humanarzneimittel kaum Angaben zum Umweltverhalten oder ökotoxikologische Daten vorliegen.

Hinsichtlich der Arzneimittelwirkstoffe sieht die Datenlage erheblich besser aus. Stoffe und Zubereitungen, die ausschließlich dazu bestimmt sind, als Wirkstoff in zulassungs- oder registrierungspflichtigen Arzneimitteln nach dem Arzneimittelgesetz verwendet zu werden, sind zwar vom Abschnitt II (Anmeldung neuer Stoffe) des Chemikaliengesetzes (ChemG) [171] befreit (§ 2 (3) ChemG), nicht jedoch vom Abschnitt III (Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung) [171]. Somit muss der Inverkehrbringer nach § 13 (1) ChemG den Wirkstoff einstufen. Für Stoffe, die in Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG [173] aufgeführt sind, gilt die dort festgelegte Einstufung (§ 4a GefStoffV, [172]). Stoffe, die nicht in Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG aufgeführt sind, muss der Hersteller oder Einführer nach Anhang VI der Richtlinie 67/548/EWG einstufen. In dieser Richtlinie sind auch ökotoxikologische Kriterien (akute/chronische Toxizität für Wasserorganismen, Pflanzen, Tiere, Bodenorganismen, Abbaubarkeit, log P<sub>ow</sub>, BCF, Persistenz, Akkumulierbarkeit) aufgeführt. Für Stoffe, die von der Anmeldepflicht nach dem ChemG ausgenommen sind (wie z.B. Arzneimittelwirkstoffe s.o.), liegen keine Ergebnisse von Prüfungen aus dem Anmeldeverfahren vor und es bestehen auch keine konkreten Prüfpflichten zur Erlangung dieser Informationen.

Deshalb soll der Inverkehrbringer Nachforschungen anzustellen, um sich die einschlägigen und zugänglichen Angaben zu den Eigenschaften dieser Stoffe zu beschaffen und kann dann die Einstufung anhand gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnisse vornehmen (§ 4a GefStoffV, [172]). Vor diesem Hintergrund waren in bestimmtem Umfang die für eine Risikoabschätzung notwendigen Angaben und Daten in Form von

Sicherheitsdatenblättern für die Arzneimittelwirkstoffe zu erwarten. Dies hat sich, abgesehen von den Antibiotikawirkstoffen, im Verlauf der Datenbeschaffung auch bestätigt. Insbesondere Sicherheitsdatenblätter neueren Datums waren bezüglich der Daten zum Umweltverhalten, zumindest für den aquatischen Bereich, recht informativ.

An dieser Stelle wird jedoch darauf hingewiesen, dass aufgrund des bisherigen Fehlens einer Pflicht zur Erbringung ökotoxikologischer Daten im Zulassungsverfahren eine vergleichbare Datenbasis wie etwa für Pflanzenschutzmittel oder viele Industriechemikalien für Arzneimittelwirkstoffe derzeit nicht vorhanden ist, und somit eine Risikoabschätzung in vergleichbarer Qualität momentan nicht möglich ist. So konnten z.B. Daten zur terrestrischen Toxizität von Arzneimittelwirkstoffen und zu deren Verhalten im Kompartiment Boden nur in sehr geringer Anzahl eruiert werden. Deshalb wurden die nachfolgenden Risikobetrachtungen auf das Kompartiment Oberflächenwasser unter Berücksichtigung des Haupteintragspfades Mensch – Abwasser – Kläranlage – Oberflächengewässer reduziert. Aber auch Daten zur aquatische Toxizität sind oft nicht für alle wichtigen Trophiestufen des aquatischen Ökosystems bekannt. Dieser Tatsache wird bei allen stoffbezogenen Wirkungsbetrachtungen (neben höheren Sicherheitsfaktoren) durch unterschiedliche farbliche Hervorhebung, welche dem Leser an den entsprechenden Stellen grob ein Gefühl für den Umfang der jeweiligen Datenbasis skizzieren soll, Rechnung getragen (siehe Pkt. 3.2.).

Des Weiteren muss davon ausgegangen werden, dass die aus den üblichen ökotoxikologischen Standardtestverfahren (meist Akuttests) gewonnenen Daten chronische Effekte nicht ausreichend berücksichtigen und somit das wirkliche Umweltgefährdungspotential möglicherweise unterschätzt wird [1]. Ferner sind, bis auf wenige Ausnahmen (z.B. CLEUVERS [144]), eventuelle Kombinationswirkungen verschiedener in der aquatischen Umwelt nebeneinander existierender Wirkstoffe bisher nicht bekannt und können deshalb in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden.

Trotz der genannten vielfältigen Einschränkungen erscheint es nach unserer Einschätzung nicht nur gerechtfertigt sondern auch notwendig, eine erste Bewertung von möglichen arzneimittelbedingten Risiken für das aquatische Ökosystem vorzunehmen, auch wenn uns bewusst ist, dass diese Bewertung zunächst orientierenden Charakter hat und im Zuge zu erwartender und zu fordernder neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse fort- und möglicherweise auch umgeschrieben werden wird.

## 2 Methodik bei der Abschätzung des Umweltrisikos

Als Hauptelemente der nachfolgend durchgeführten Abschätzung des ökotoxikologischen Risikopotentials sind neben einer vorab erfolgten **Auswahl relevanter Wirkstoffe** (siehe Pkt. 2.1) eine möglichst genaue **Abschätzung der Exposition** im Oberflächenwasser (siehe Pkt. 2.2) sowie eine **Prognose möglicher Wirkungen** auf das aquatische System (siehe Pkt. 2.3) zu nennen. Die Bewertung einer möglichen ökotoxikologischen Relevanz erfolgt dann, sofern ökotoxikologische Wirkungsdaten vorhanden sind, durch **Vergleich von Exposition und Wirkung**, genauer gesagt durch die Beantwortung der Frage, ob die für

das Oberflächenwasser gemessenen oder berechneten Wirkstoffkonzentrationen kleiner, etwa gleich groß oder größer als die niedrigsten bekannten Effektkonzentrationen auf aquatische Organismen sind. Bei fehlenden Wirkungsdaten erfolgt eine Prognose anhand sonstiger Daten zum Umweltverhalten (siehe Pkt. 2.4). Schließlich ergibt sich aus der Risikobewertung eine **Empfehlung**, ob und in welcher Form eine **Analytik** künftig erfolgen soll (Pkt. 2.5). Im Einzelnen wird die Vorgehensweise durch Abbildung 1 verdeutlicht.

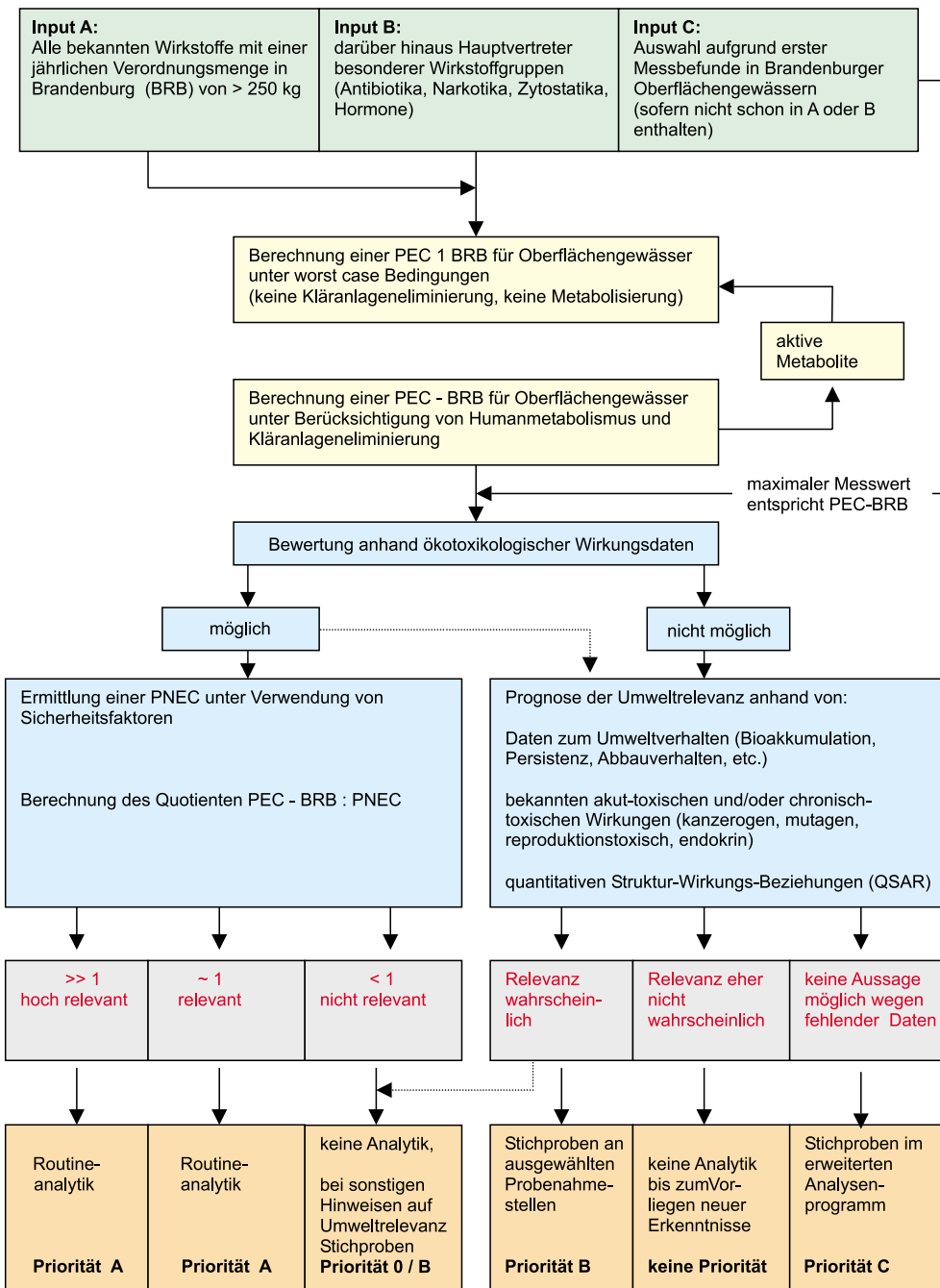


Abb. 1: Verfahrensschema zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimitteln

## 2.1 Wirkstoffauswahl

Die Auswahl der zu bewertenden Wirkstoffe erfolgte zunächst nach dem Kriterium relevanter Verbrauchsmengen im Land Brandenburg. Dazu wurden aus den im Landesumweltamt Brandenburg [151] für das Jahr 1999 erhobenen landesspezifischen Verbrauchsmengen alle Wirkstoffe mit einer jährlichen Verbrauchsmenge > 250 kg selektiert (Input A). Diese Wirkstoffe sind in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgelistet.

\* 1 **Anmerkungen zu Desinfizientia (nachfolgend als Desinfektionsmittel bezeichnet): – Tabelle 2**

Nach Maßgabe des Infektionsschutzgesetzes erstellt das Robert-Koch-Institut eine Liste mit Desinfektionsmitteln (Mittel zur Entseuchung). Für die Aufnahme in diese Liste steht die desin-

fizierende Wirksamkeit des Präparates im Vordergrund, wobei das Umweltbundesamt als Einvernehmensstelle die Auswirkungen auf die Umwelt prüft. Der überwiegende Teil der Desinfektionsmittel kann jedoch ohne behördliche Prüfung auf den Markt gebracht werden.

Nach § 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG) [155] sind Arzneimittel Stoffe und Zubereitungen die für die Anwendung am oder im menschlichen Körper bestimmt sind, u.a. auch zu dem Zweck, Krankheitserreger oder Parasiten abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen.

Vom Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes ausgenommen sind solche Desinfektionsmittel, die dazu bestimmt sind, der

Bekämpfung von Mikroorganismen einschließlich Viren bei Bedarfsgegenständen im Sinne des § 5 Abs. 1 Nr. 1 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (LMBG) [156] (Gegenstände, die beim Herstellen, Inverkehrbringen oder dem Verzehr mit Lebensmitteln in Berührung kommen) oder bei Medizinprodukten im Sinne des § 3 des Medizinproduktegesetzes (MPG) [157] (Instrumente, Apparate, Vorrichtungen sowie deren stoffliches Zubehör) zu dienen.

Grundsätzlich unterliegen diesen Gesetzen nicht die Desinfektionsmittelwirkstoffe, sondern die Zubereitungen in Form von Produkten. Nach Betrachtung typischer Rezepturen kommen

wir jedoch für die verbrauchsmengenrelevanten Wirkstoffe im Land Brandenburg zu dem Ergebnis, dass lediglich die beiden Wirkstoffe Polyvidon-Iod und Benzalkoniumchlorid in Arzneimitteln nach § 2 des Arzneimittelgesetzes auftreten.

Die in Tabelle 3 in Spalte 3 aufgeführten Wirkstoffe finden in vielfältiger Weise Verwendung. So werden Phenoxypropanol-Isomere in der chemischen Industrie zur Herstellung von Farbstoffen und Lacken eingesetzt. Es ist ein Lösemittel für Polymere und findet im Haushalt und bei der Körperpflege Verwendung [158,159]. Glucoprotamin dient im Gesundheitswesen der desinfizierenden Reinigung von Flächen und Inventar und wird

Tab. 2:  
Input A: Wirkstoffauswahl nach der jährlichen Verbrauchsmenge im Land Brandenburg (1999) Kriterium: > 250 kg/Jahr

lfd. Nr.	Wirkstoff	Indikation	Indikations-Nr. nach Rote Liste [126]	Jährliche Verbrauchsmenge in BRB in kg [151]
1	Acetylsalicylsäure	Analgetikum	5	24.289
2	Acetylcystein	Antitussivum	24	10.561
3	*1 Phenoxypropanol - Isomere	Desinfizientium/Antiseptikum	33	7.892
4	Metformin - HCl	Antidiabetikum	12	7.620
5	Paracetamol	Analgetikum	5	6.753
6	*1 Glucoprotamin	Desinfizientium/Antiseptikum	33	5.023
7	Iodixanol	Diagnostikum (Röntgenkontrastmittel)	35	4.940
8	Metamizol - Na	Analgetikum	5	4.649
9	*1 Cocospropylendiaminguaniacetat	Desinfizientium/Antiseptikum	33	3.157
10	Theophyllin	Antiasthmikum	28	2.790
11	Metoprololtartrat	Betarezeptorenblocker/Antihypertonikum	27/17	2.547
12	Diclofenac-Na	Antirheumatikum	5	2.471
13	Furosemid	Diuretikum	36	2.210
14	Pentoxifylin	Durchblutungsförderndes Mittel	37	2.071
15	Verapamil - HCl	Antihypertonikum	17	2.033
16	*2 Pentaerythrithyltetranitrat	Koronamittel	55	1.802
17	Allopurinol	Gichtmittel	44	1.695
18	Polyvidon - Iod	Desinfizientium/Antiseptikum	33	1.571
19	Ibuprofen	Antirheumatikum	5	965
20	*1 Glutaral	Desinfizientium/Antiseptikum	33	951
21	Lysinamidotrizoat	Diagnostikum (Röntgenkontrastmittel)	35	946
22	Acarbose	Antidiabetikum	12	919
23	Roxithromycin	Antibiotikum	10	915
24	*1 Laurylpropylendiamin	Desinfizientium/Antiseptikum	33	906
25	Nalidixolhydrogenoxalat	Durchblutungsförderndes Mittel	37	879
26	Torazamid - Na	Diuretikum	36	837
27	*1 Benzalkoniumchlorid	Desinfizientium/Antiseptikum	35	700
28	Isosorbiddinitrat	Koronamittel	55	540
29	Propranolol - HCl	Betarezeptorenblocker/Antihypertonikum	27/17	539
30	Ampicillin	Antibiotikum	10	488
31	Captopril	Betarezeptorenblocker/Antihypertonikum	27/17	483
32	*1 Glyoxal	Desinfizientium/Antiseptikum	33	482
33	*1 Formaldehyd	Desinfizientium/Antiseptikum	33	446
34	Ciprofloxacin-HCl	Antibiotikum	10	401
35	Talinolol	Betarezeptorenblocker	27	398
36	Dimeticon	Dermatikum	32	350
37	Mezlocillin-Na-Monohydrat	Antibiotikum	10	325
38	*1 Dodecylbispropylentriamin	Desinfizientium/Antiseptikum	33	296
39	Indometazin	Antirheumatikum	5	255

\*1 Anmerkungen zu Desinfizientia (nachfolgend als Desinfektionsmittel bezeichnet)

\*2 Anmerkung zu Pentaerythritylteranitrat

Tab. 3:  
Einsatzgebiete von Desinfektionsmittelwirkstoffen

Hautdesinfektion (AMG)	Instrumentendesinfektion (MPG)	Weitere Verwendungen
Polyvidon-Iod Benzalkoniumchlorid	Phenoxypropanol-Isomere Cocospropylendiaminguaniacetat Glutaral Laurylpropylendiamin Benzalkoniumchlorid Glyoxal Formaldehyd Dodecylbispropylentriamin	Phenoxypropanol-Isomere Glucoprotamin Glutaral Benzalkoniumchlorid Glyoxal Formaldehyd



als Bestandteil von Reinigungsmitteln beispielsweise in Baumärkten angeboten. Glutaral kommt als technischer Hilfsstoff, in der Gerberei sowie in der Photoindustrie zur Anwendung. Dieser Stoff ist auch im Haushalt (Konservierungsmittel und Körperpflege) anzutreffen [159]. Benzalkoniumchlorid hat ein besonders weites Anwendungsspektrum. Es kommt neben allen Feldern des Gesundheitswesens auch als Oberflächenreiniger in der Lebensmittelindustrie, in der Milch- und Landwirtschaft sowie im Bauwesen zur Anwendung. Weiterhin wird es wegen seiner algiziden Eigenschaften dem Wasser in Schwimmbecken, Springbrunnen und Kühltürmen zugesetzt [160]. Glyoxal wird für die chemische Industrie (Herstellung von Harzen und Heterocyclen), für die Papierveredlung und die Textilindustrie benötigt. Es ist in Klebern, Körperpflegemitteln und Wursthüllen enthalten [159]. Auch das Formaldehyd wird als Konservierungsmittel in der Textil-, Papier-, Leder-, Pelz- und Holzindustrie sowie zur Herstellung von Harzen eingesetzt. Darüber hinaus ist es in Kosmetika enthalten.

Somit ist nur für die Wirkstoffe **Polyvidon-Iod**, **Cocosporylendiaminguanacetat**, **Laurylpropylendiamin** und **Dodecylbispropylentriamin** eine eindeutige Verwendungszuordnung für das Gesundheitswesen möglich. Für die anderen ausgewählten Desinfektionsmittel kann nachfolgend nur der Anteil der Verwendung im Gesundheitswesen (nach AMG und/oder MPG) betrachtet werden.

Itd. Nr.	Wirkstoff	Indikation	Indikations-Nr. nach Rote Liste [126]	Jährliche Verbrauchsmenge in BRB in kg [151]
40	Piperacilin-Na	Antibiotikum	10	144
41	Sulfamidin	Antibiotikum	10	138
42	Subactam-Na	Antibiotikum	10	127
43	Clarithromycin	Antibiotikum	10	107
44	Prednisolon	Cortikoid	31	61
45	Gestagene (Levonorgestrel, Norethisteron, Norethisteronacetat)	Sexualhormone	76	50 (in Summe)
46	Prilocain - HCl	Lokalanästhetikum	59	27
47	Lidocain - HCl	Lokalanästhetikum	59	22
48	5-Fluorouracil	Zytostatikum	86	22
49	Cyclophosphamid	Zytostatikum	86	8
50	Ifosfamid	Zytostatikum	86	8
51	Medroxyprogesteronacetat	Sexualhormon / Gestagen	76	4
52	Ethinylestradiol	Sexualhormon / Östrogen	76	1,6

Itd. Nr.	Wirkstoff	Indikation	Indikations-Nr. nach Rote Liste [126]	nachgewiesen in
53	Phenazon	Analgetikum	5	H, TK
54	Naproxen	Analgetikum	5	H, TK
55	Propyphenazon	Analgetikum / Migränemittel	5 / 61	TK
56	Primidon	Antiepileptikum	12	TK
57	Carbamazepin	Antiepileptikum	12	H,TK
58	Bezafibrat	Lipidsenker	58	H, TK
59	Fenofibrinsäure	Lipidsenker-Metabolit	58	H,TK
60	Clofibrinsäure	Lipidsenker - Metabolit	(58)	H, TK, SE

## 2.2 Expositionsanalyse

Ziel der Expositionsanalyse (hier für die Wirkstoffe der Input-Gruppen A und B) ist die Ermittlung einer für das Land Brandenburg spezifischen Predicted Environmental Concentration (PEC-BRB) für Oberflächengewässer unter Berücksichtigung der Kriterien jährliche Verbrauchsmenge des Wirkstoffes,

### \*2 Anmerkung zu Pentaerythrylteranitrat: – Tabelle 2

Dieser Stoff findet außer als Arzneimittelwirkstoff noch als kristalliner Explosivsprengstoff – insbesondere für Sprengkapseln und Sprengschnüre – Anwendung [130]. Da das Ausmaß eventueller Umwelteinträge aus Herstellung, Lagerung und Verwendung nicht bekannt ist, kann auch für diesen Stoff nachfolgend nur der arzneimittelrelevante Anteil bewertet werden.

Des Weiteren wurden als Input unterhalb des o.g. Mengenkriteriums Hauptvertreter von Stoffen mit besonderen Wirkungen (Antibiotika, Hormone, Narkotika, Zytostatika) ausgewählt, von denen aufgrund ihrer spezifischen Wirkung u.U. bereits in sehr geringen Konzentrationen adverse Effekte auf die aquatische Umwelt bekannt bzw. zu erwarten sind (siehe auch Tab. 1).

Eine dritte Auswahlgruppe (Input C) besteht aus Wirkstoffen, die nicht Bestandteil von Input A oder B sind, jedoch bei zwischenzeitlich erfolgten ersten analytischen Messungen in Brandenburger Oberflächengewässern (Messprogramm des BLAC [167], Messungen des LUA Brandenburg in der Schwarzen Elster, Messungen im Teltowkanal in Klein Machnow [146] oberhalb ihrer Bestimmungsgrenze nachgewiesen werden konnten.

Tab. 4: Input B: Wirkstoffauswahl aufgrund besonderer Wirkmechanismen (Hauptvertreter von Antibiotika, Zytostatika, Hormonen, Narkotika) außerhalb des Mengenkriteriums

Tab. 5: Input C: Wirkstoffauswahl aufgrund von ersten Messbefunden oberhalb der Bestimmungsgrenze in den Brandenburger Oberflächengewässern Havel (H), Teltowkanal (TK), Schwarze Elster (SE), sofern nicht schon in Input A oder B erfasst

Gleichung 1: Ermittlung der PEC 1- BRB nach [154]

$$PEC\ 1 - BRB\ [\mu g/l] = \frac{\text{Jahresverbrauch in kg} * [100 - \text{Rückhalterate in \%}] * 10^6}{[365\ \text{d} * \text{Einwohnerzahl BRB} * \text{Abwasseranteil pro Kopf (m}^3/\text{d)} * \text{Verdünnung} * 100]} \\ \text{(2,6 Mio.)} \qquad \qquad \qquad \text{(0,15 m}^3/\text{d)} \qquad \qquad \qquad \text{(10 -fach)}$$

Bei dieser Rechnung wird zunächst davon ausgegangen, dass die eingenommene Wirkstoffmenge zu 100 % unverändert wieder ausgeschieden wird, über das Abwasser ins Klärwerk gelangt und dort keine Eliminierung stattfindet (Rückhalterate = 0 %). Es werden dabei außerdem folgende vereinfachende, in der Praxis aber teilweise oft nicht zutreffende Annahmen getroffen:

- 1) zeitlich gleichmäßige Verteilung der Einnahme und somit auch Ausscheidung über das gesamte Jahr,
- 2) örtliche Gleichverteilung im Oberflächengewässer,
- 3) kein späterer (z.B. photolytischer) Abbau im Oberflächenwasser,

4) der Eintragspfad über die Kläranlage stellt den Haupteintragspfad dar.

Für die nach der jährlichen Verbrauchsmenge ausgewählten Wirkstoffe (Input A) ergibt sich für die unterste Mengengrenze (250 kg/a) nach Gleichung 1 rein rechnerisch eine PEC 1- BRB von 0,2 µg/l.

Aus der so errechneten PEC 1 – BRB wurde, sofern Daten zum Humanmetabolismus und zur Kläranlagenelimination verfügbar waren, unter Berücksichtigung dieser Daten eine PEC - BRB für Brandenburger Oberflächengewässer wie folgt berechnet:

Gleichung 2: Ermittlung der PEC – BRB für Brandenburger Oberflächengewässer

$$PEC - BRB = PEC\ 1-BRB * \frac{\text{Anteil des unverändert ausgeschiedenen Wirkstoffes [\%] * 100 - Kläranlageneliminierung [\%]}}{100}$$

Diese PEC – BRB fand für die Wirkstoffe nach Input A und B (außer für Metoprololtartrat, Diclofenac-Na und Indometacin) für die nachfolgende Bewertung eines möglichen Umweltrisikos als (geschätzte) Wirkstoffkonzentration in Oberflächengewässern des Landes Brandenburg Anwendung.

Für die Wirkstoffe der Inputgruppe C und die vorgenannten drei Wirkstoffe aus Input A wurde als PEC – BRB für die nachfolgenden Bewertungen die maximale, bisher in einem Brandenburger Oberflächengewässer analytisch bestimmte Konzentration direkt verwendet, da entweder (wie für Stoffe aus Input C) keine Verbrauchsmengen bekannt waren oder (Metoprololtartrat, Diclofenac-Na, Indometacin) die gemessenen Konzentrationen höher waren als die abgeleiteten PEC – BRB. (Daten zur Ableitung der PEC – BRB siehe Anhang II).

### 2.3 Wirkungsanalyse

Ziel der Wirkungsanalyse ist die Ermittlung der Wirkstoffkonzentration im Oberflächengewässer, unterhalb derer keine adversen Effekte auf das aquatische System bzw. auf die in ihm lebenden Organismen zu besorgen sind (Predicted No Effect Concentration, PNEC).

In einem ersten Schritt erfolgte aus der erstellten Sammlung ökotoxikologischer Daten (siehe Anhang I) die Feststellung des für jeden Wirkstoff jeweils niedrigsten Wirkungswertes für die empfindlichste Spezies. Zur Ermittlung der PNEC wurde dieser niedrigste Wirkungswert entsprechend Gleichung 3 durch einen Sicherheitsfaktor dividiert.

Gleichung 3: Ermittlung der PNEC

$$PNEC = \frac{\text{niedrigster bekannter Wirkungswert}}{\text{Sicherheitsfaktor}}$$

Die Verwendung eines Sicherheitsfaktors ist notwendig, um Unsicherheiten zu berücksichtigen, die bei der Extrapolation von an einer begrenzten Anzahl von Organismen erhaltenen Testdaten auf die realen Umweltverhältnisse entstehen. Der Sicherheitsfaktor verringert sich in der Regel mit der Zunahme der Datenbasis und der Aussagefähigkeit der durchgeführten

Tests. Daten aus Langzeittests besitzen verglichen mit Akuttests dabei generell eine größere Aussagekraft, so dass der Sicherheitsfaktor bei Vorliegen derartiger Daten entsprechend verringert werden kann.

Die in dieser Arbeit zur Ermittlung der PNEC verwendeten Sicherheitsfaktoren sind in Abbildung 2 dargestellt.

Die dargestellte Matrix von Sicherheitsfaktoren orientiert sich zunächst an der üblichen Praxis [154], bei Vorhandensein von Labortestdaten L(E)C<sub>50</sub> für drei Trophiestufen des aquatischen Systems den Sicherheitsfaktor 1000 anzuwenden. Aufgrund des vergleichsweise wenigen und heterogenen Datenmaterials war es notwendig, die Höhe des Sicherheitsfaktors einerseits nach der Anzahl von Wirkungsdaten für verschiedene Trophiestufen zu differenzieren (hier jeweils Faktor 5 von einer Trophiestufenzahl zur nächsten), andererseits wurde auch mit dem Faktor 2 berücksichtigt, ob es sich bei der niedrigsten Wirkkonzentration (Wk) um eine EC<sub>50</sub> oder um eine NOEC handelt. Die so abgeleiteten Sicherheitsfaktoren liegen im Bereich zwischen 100 und 25.000, wobei jedoch die Extrapolation mit Sicherheitsfaktoren von > 5.000 (bei Vorliegen von ökotoxikologischen Wirkungsdaten lediglich einer Trophiestufe) u.U. problematisch ist.

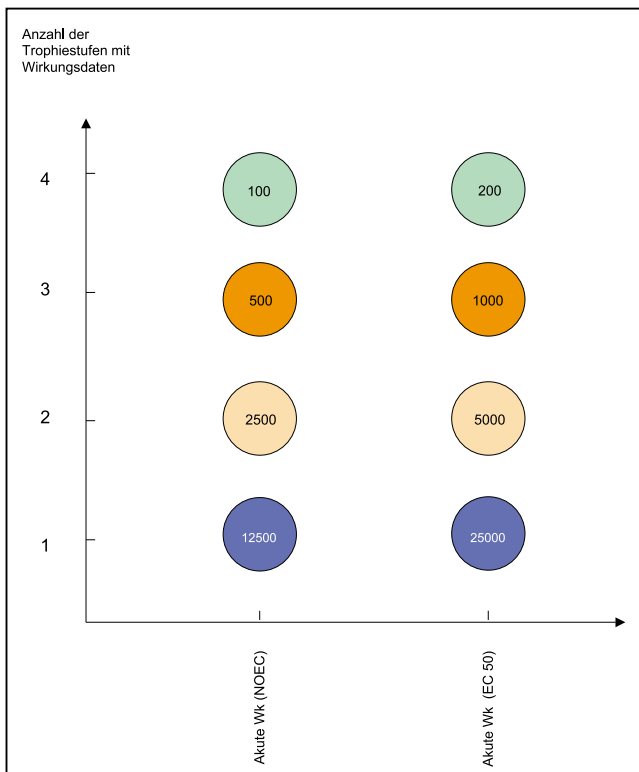


Abb. 2: Sicherheitsfaktoren zur Ermittlung der PNEC (Wk – Wirkkonzentration)

## 2.4 Bewertung der Umweltrelevanz

Die Vorgehensweise zur Bewertung der Umweltrelevanz der ausgewählten Arzneimittelwirkstoffe, für die ökotoxikologische Wirkungsdaten vorhanden sind, unterscheidet sich grundsätzlich von jener für Wirkstoffe ohne verfügbare ökotoxikologische Wirkungsdaten.

Könnte bei vorhandenen Wirkungsdaten entsprechend Pkt. 2.3 eine PNEC berechnet werden, so wurde zunächst das Verhältnis von PEC-BRB / PNEC, also von geschätzter oder gemessener Konzentration im Oberflächenwasser zu der Wirkstoffkonzentration, bei der nach dem jetzigen Stand der Erkenntnis keine adversen Effekte auf das aquatische System zu erwarten sind, bestimmt.

Ist dieses Verhältnis  $< 1$  und liegen keine anderen Hinweise für eine Umweltrelevanz (z.B. Akkumulationspotential, Persistenz, etc., s.u.) vor, so wird derzeit für diesen Wirkstoff nicht vom Vorhandensein einer Umweltrelevanz ausgegangen.

Ist das Verhältnis PEC-BRB / PNEC  $\sim 1$  oder  $> 1$ , so ist unabhängig von den o.g. sonstigen Parametern zum Umweltverhalten vom Vorhandensein einer Umweltrelevanz bzw. einer hohen Umweltrelevanz (ab PEC-BRB / PNEC  $> 10$ ) auszugehen.

Bei fehlenden ökotoxikologischen Wirkungsdaten ist eine exakte Risikobewertung nicht möglich. Sofern bekannt, erfolgte aber aufgrund chemisch-physikalischer Stoffdaten, Erkenntnissen zur Persistenz bzw. zum Akkumulationspotential des Stoffes in der Umwelt, aber auch aufgrund bekannter kanzerogener, mutagener, reproduktionstoxischer oder endokriner Wirkungen auf den Human- bzw. Säugerorganismus eine Prognose der Umweltrelevanz.

Weitere Hinweise für eine mögliche Umweltrelevanz ergaben sich aus quantitativen Struktur-Wirkungsbeziehungen (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR), mit deren Hilfe durch das Umwelt-Forschungszentrum Leipzig-Halle (UFZ) für 57 Wirkstoffe Octanol – Wasser-Verteilungskoeffizienten, Biokonzentrationsfaktoren ( $BCF = \log K_{ow} - 1,3$ ), Wasserlöslichkeiten<sup>\*3</sup>, Henry-Konstanten<sup>\*3</sup>, Dampfdrücke<sup>\*4</sup> sowie Mindestfischtoxizitäten<sup>\*5</sup> berechnet wurden. Des Weiteren wurden über QSAR-Betrachtungen Wirkstoffverteilungen in den verschiedenen Umweltkompartimenten für wasserreiche und wasserarme Szenarien berechnet (Level-I-Verteilungen nach Mackay, [162],[166]).

- \*3 nach Howard, UFZ
- \*4 Antoine-Gleichung
- \*5 Könemann-Gleichung

Der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient kennzeichnet das Konzentrationsverhältnis eines Stoffes in den zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten n-Octanol und Wasser im Gleichgewichtszustand. Aus diesem Verteilungskoeffizienten lässt sich durch die o.g. Beziehung in einfacher Art und Weise ein Biokonzentrationsfaktor als ein Maß für die direkte Aufnahme eines Stoffes in den aquatischen Organismus aus der Umgebung abschätzen. Aus der Henry-Konstante und dem Dampfdruck können dagegen Aussagen zur Tendenz des Stoffübergangs in das Kompartiment Luft abgeleitet werden.

Unter der Mindestfischtoxizität wird eine mit der Lipophilie eines Stoffes korrelierende Basistoxizität gegenüber Guppys, die aufgrund von narkotischen Wirkungen zu erwarten ist, verstanden. Die Berechnung dieser Mindestfischtoxizität erfolgte nach der Könemann-Gleichung [174]:  $\log 1/LC_{50} [\text{mol/l}] = 0,871 * \log K_{ow} + 1,13$ .

Bei den Berechnungen der Level-I-Verteilungen nach Mackay handelt es sich um eine grobe Näherung mit folgender stark vereinfachter Annahme: Es existiert ein Gleichgewichtszustand zwischen allen Kompartimenten ohne weiteren Input bzw. Output. Zur Berechnung für die Szenarien *wasserreiche Region* und *wasserarme Region* wurden die in [162] genannten Kompartiment- und Transportparameter angewendet. Beispielsweise wurde für eine wasserreiche Region eine 70 %-ige Wasserbedeckung, für die wasserarme Region dagegen lediglich eine 2,5 %-ige Wasserbedeckung der Oberfläche (exemplarisch für die Region Leipzig-Halle) gewählt [162].

Als Hinweis auf eine mögliche Umweltrelevanz für das aquatische Ökosystem gilt, wenn :

- 1) der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient  $> 1.000$  (bzw.  $\log P_{ow} > 3$ ) ist oder ein Biokonzentrationsfaktor (BCF) von  $> 100$  für einen aquatischen Organismus vorliegt und somit eine beachtliche Bioakkumulation möglich ist, oder
- 2) die Halbwertszeit des Wirkstoffes im Oberflächenwasser mehr als 2 Monate beträgt (Screening – Kriterium des Anhangs D der POP-Konvention [161]), oder
- 3) Tests der biologischen Abbaubarkeit Abbauraten von weniger als 90 % aufweisen, oder
- 4) Untersuchungen zur Kläranlageneeliminierung (z.B. Ermittlung der Konzentrationsdifferenz zwischen Kläranlagenzulauf und Kläranlagenablauf) Eliminationsraten von weniger als 30 % ergeben oder
- 5) für den Human- oder Säugerorganismus kanzerogene und/oder mutagene und/oder reproduktionstoxische und/oder endokrine Wirkungen bekannt sind.



## 2.5 Empfehlungskriterien zur Analytik

Die zur Analytik vorgeschlagenen Wirkstoffe wurden entsprechend des Grades der Erheblichkeit der für sie festgestellten Umweltrelevanz in drei Prioritätengruppen eingeteilt.

Stoffe mit einer nach dem PEC-BRB/PNEC-Verhältnis festgestellten ökotoxikologischen Relevanz (PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von  $\sim 1$  oder  $> 1$ ) sollten mit höchster Priorität (Priorität A) routinemäßig in Brandenburger Oberflächengewässern überwacht werden.

Wirkstoffe, die bei ausschließlicher Betrachtung des PEC-BRB/PNEC-Verhältnisses zwar nicht auf eine wirkungsseitig belegbare Umweltrelevanz schließen lassen, jedoch mindestens zwei Hinweiskriterien nach Pkt. 2.4 erfüllen, werden in der Prioritätengruppe B für eine zunächst stichprobenartige Analytik z.B. in Oberflächengewässern mit hohem Abwasseranteil empfohlen. Diesen Stoffen werden hinsichtlich der Analysepriorität jene Wirkstoffe gleichgestellt, für die die Bestimmung des PEC-BRB/PNEC-Verhältnisses mangels geeigneter ökotoxikologischer

Wirkungsdaten derzeit nicht möglich ist, welche aber dennoch mindestens zwei Hinweiskriterien für eine Umweltrelevanz nach Pkt. 2.4 erfüllen.

Wirkstoffe, für die wegen fehlender Daten weder eine Bewertung der Umweltrelevanz nach dem PEC-BRB/PNEC-Konzept noch eine Prognose des Umweltverhaltens nach den Kriterien des Pkt. 2.4 möglich ist bilden die Prioritätengruppe C. Für diese Stoffe ist durch Erweiterung der ökotoxikologischen Datenbasis ein mögliches Umweltgefährdungspotential schnellstmöglich aufzuklären. Bis dahin sollten sie im Rahmen eines erweiterten Analysenprogramms an wenigen repräsentativen Probenahmestellen in einem größeren Zeitraster analysiert werden.

Für Wirkstoffe, für die das Verhältnis PEC-BRB/PNEC  $< 1$  ist und für die auch ansonsten Hinweise für eine Umweltrelevanz nach den Kriterien des Pkt. 2.4 fehlen, wird bis zum Vorliegen anderslautender Erkenntnisse eine analytische Überwachung nicht als notwendig erachtet.

# 3 Ergebnisse und Diskussion der Abschätzung des Umweltrisikos

## 3.1 Expositionsanalyse – Ermittlung einer PEC-BRB für Oberflächengewässer

Entsprechend der in Pkt. 2.3 beschriebenen Methodik wurde für insgesamt 58 Arzneimittelwirkstoffe und zwei Metaboliten (Clofibrinsäure und Fenofibrinsäure) eine PEC-BRB bestimmt.

Die Ergebnisse sind in Abb. 3 für den PEC-BRB-Bereich  $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$  sowie in Abb. 4 für den PEC-BRB-Bereich  $< 0,1 \mu\text{g/l}$  graphisch sowie im Anhang II tabellarisch dargestellt. Zu beachten ist dabei die in Abb. 4 gegenüber Abb. 3 veränderte Skalierung der Abszisse. Jene PEC-BRB, welche direkt aus analytischen Bestimmungen abgeleitet wurden, sind dabei in der Wertbeschriftung im Diagramm gelb unterlegt.

Festzustellen ist zunächst, dass von den betrachteten 60 Arzneimittelwirkstoffen 8 (1 Antidiabetikum, 4 Desinfektionsmittel, 1 Röntgenkontrastmittel, 1 Betarezeptorenblocker und 1 Diuretikum) im Brandenburger Oberflächenwasser in einer Konzentration  $> 1 \mu\text{g/l}$  zu erwarten sind. Dabei wurde für das Antidiabetikum Metformin-HCl mit  $5,35 \mu\text{g/l}$  die höchste PEC-BRB von allen betrachteten Wirkstoffen ermittelt. Für weitere 27 Arzneimittelwirkstoffe wird eine PEC-BRB zwischen  $1 \mu\text{g/l}$  und  $0,1 \mu\text{g/l}$  erwartet. In dieser Gruppe finden sich u.a. neben den häufig gebrauchten Schmerz- und Rheumamitteln (Diclofenac-Na, Phenazon, Acetylsalicylsäure, Metamizol-Na) auch einige Antibiotika (Roxithromycin, Ciprofloxacin-HCl, Mezlocillin-Na-Monohydrat) und die Antiepileptika Carbamazepin und Primidon.

Für weitere 27 Wirkstoffe (siehe Abb. 4) wird eine PEC-BRB im Bereich zwischen  $0,1$  und  $0,00022 \mu\text{g/l}$  erwartet. In dieser Gruppe befinden sich u.a. alle betrachteten Hormone und Zytostatika sowie die Lokalanästhetika Lidocain-HCl und Prilocain-HCl. Für Norethisteronacetat, welches im menschlichen Körper unmittelbar und fast vollständig zu Norethisteron metabolisiert wird, ergibt sich eine PEC-BRB von nahezu  $0 \mu\text{g/l}$ .

An dieser Stelle sei nochmals auf die bereits in Pkt 2.1 erwähnte Mehrfachanwendung einiger hier behandelter Wirkstoffe hingewiesen. Die insbesondere für die Desinfektionsmittelwirkstoffe Formaldehyd, Glutaral, Benzalkoniumchlorid, Phenoxypropionol-Isomere, Glucoprotamin und Polyvidon-Iod sowie für das Koronarmittel Penterythryltetranitrat (als Sprengstoff) diskutierten weiteren Anwendungen bedeuten in der Realität offensichtlich eine höhere als an dieser Stelle für den Bereich des Gesundheitswesens abgeleitete PEC-BRB. Das genaue Ausmaß dieser PEC-BRB-Erhöhung könnte nur im Rahmen einer komplexen Analyse von Produktions- und Verwendungsmustern jedes Stoffes diskutiert werden. Dies ist jedoch nicht Gegenstand dieses Berichtes, so dass nachfolgend für diese Stoffe nur die im Gesundheitswesen relevanten Mengenanteile betrachtet werden.

Betrachtet man die drei bei der Ermittlung der PEC-BRB berücksichtigten Einflussfaktoren jährliche Verbrauchsmenge, Humanmetabolismus und Kläranlageneliminierung (siehe Abb. 5), so ist ein wesentlicher Einfluss der jährlichen Verbrauchsmenge eines Wirkstoffes auf die PEC-BRB nur dann festzustellen, wenn der Humanmetabolismus und / oder die Kläranlageneliminierung wenig zur Verringerung der Wirkstoffmenge auf dem Weg ins Oberflächengewässer beitragen. Dies trifft insbesondere für den Wirkstoff Metformin-HCl zu, dessen relativ große jährliche Verbrauchsmenge bei nahezu fehlender Humanmetabolisierung und Kläranlageneliminierung unmittelbar einen Spitzenplatz in der PEC-BRB-Rangliste bewirkt. Ähnlich inert wie Metformin-HCl verhält sich sowohl hinsichtlich des Humanmetabolismus als auch der Kläranlageneliminierung das Röntgenkontrastmittel Iodixanol. Ganz im Gegensatz dazu erfolgt bei der Acetylsalicylsäure eine weitgehende Metabolisierung im menschlichen Organismus sowie eine umfangreiche Kläranlageneliminierung. Beide genannten Faktoren bewirken,

dass trotz sehr hoher Verbrauchsmengen die geschätzte Konzentration an unveränderter Acetylsalicylsäure im Oberflächenwasser als eher gering anzusehen ist. Beim Glucoprotamin findet, wie bei nahezu allen Desinfektionsmitteln, durch eine fehlende Passage des Organismus kein Humanmetabolismus statt, allerdings kommt es in der Kläranlage zu einem merklichen Abbau [42]. Ebenso wird Paracetamol in der Kläranlage

nahezu vollständig eliminiert, nach dem die als Folge der Biotransformation im menschlichen Organismus gebildeten Glucuronide teilweise instabil sind und später wieder gespalten werden [77]. Bei vielen Antibiotika gelangen, wie hier für Ciprofloxacin-HCl und Ampicillin beispielhaft gezeigt, wesentliche Anteile der ursprünglich verabreichten Menge unverändert in das Oberflächenwasser.

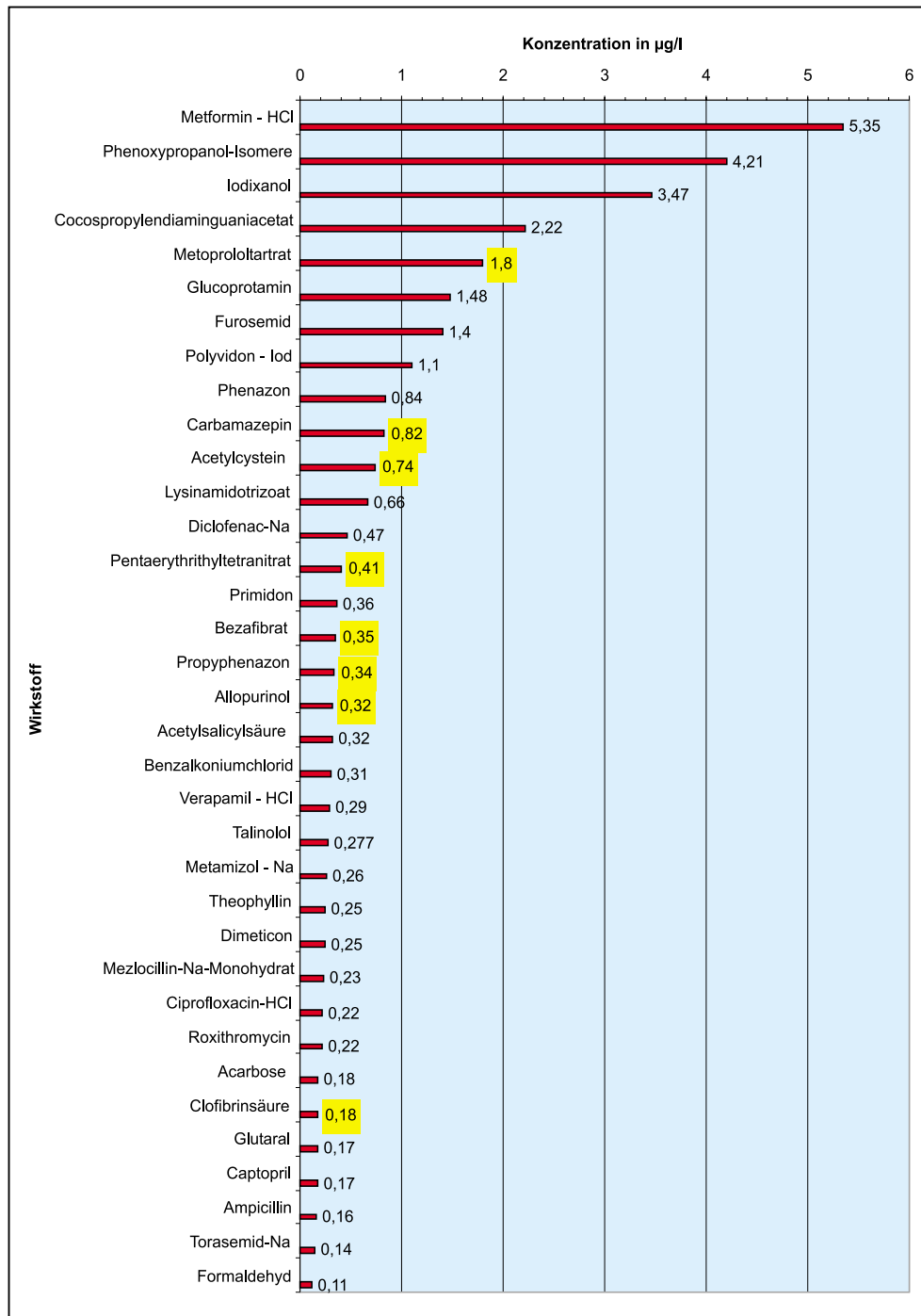


Abb. 3 :  
PEC-BRB für Arzneimittel in  
Brandenburger Oberflächen-  
gewässern (1)

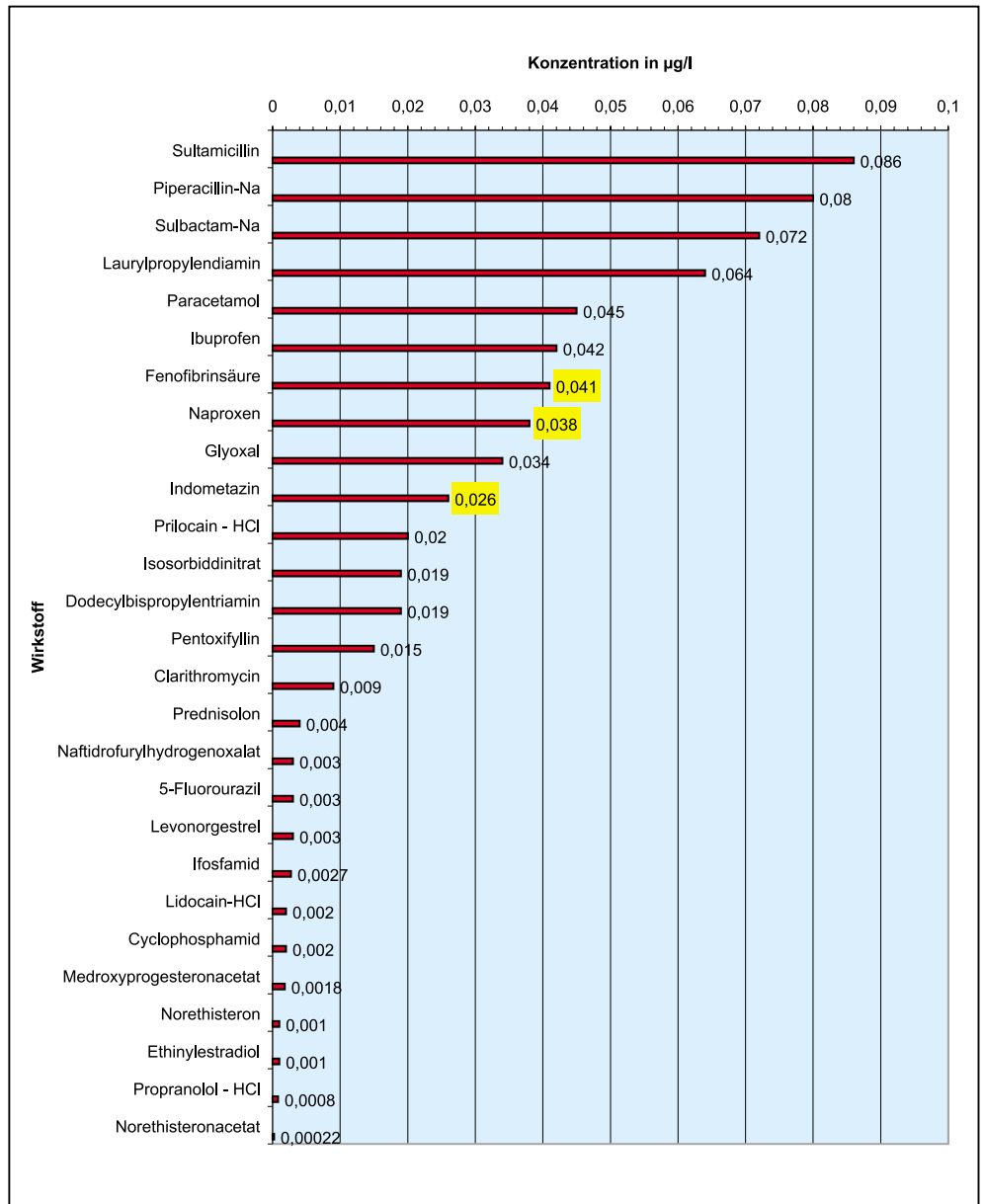
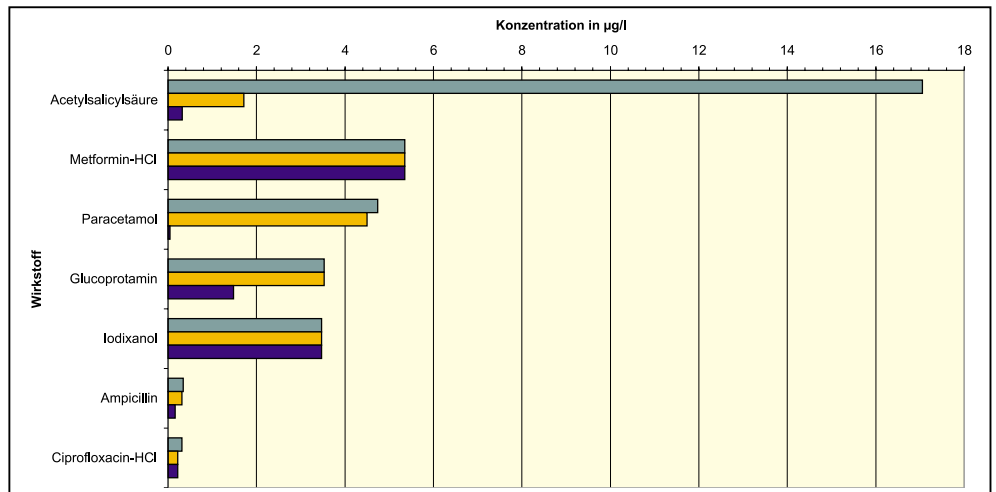


Abb. 4:  
PEC-BRB für Arzneimittel in  
Brandenburger Oberflächen-  
gewässern (2)

Abb. 5:  
Einflussfaktoren auf die PEC-  
BRB

- PEC 1 BRB (nur Berücksichtigung der Verbrauchsmenge)
- PEC 1 BRB (zusätzlich Berücksichtigung des Humanmetabolismus)
- PEC 2 BRB (Berücksichtigung von Verbrauchsmenge, Humanmetabolismus und Kläranlageneliminierung)



In der folgenden Tabelle sind in Ergänzung zu Abb. 5 weitere Wirkstoffe aufgelistet, für die ein effizienter bzw. unbedeutender Humanmetabolismus (< 10 % bzw. > 70% unveränderte Wirkstoffausscheidung) sowie eine umfangreiche (> 80 %) bzw. unvollständige (< 30 %) Kläranlageneeliminierung bekannt sind (siehe auch Anhang II). Insbesondere für die in den Spalten 2 und 4 gleichzeitig genannten Wirkstoffe muss auch bei kleineren Verbrauchsmengen von einer relativ hohen PEC-BRB ausgegangen werden. Bei gleichzeitiger Nennung eines Wirkstoffes in den Spalten 1 und 3 hingegen ist selbst bei hohen Verbrauchsmengen u.U. nur mit geringen Werten für die PEC-BRB zu rechnen.

Mit der Durchführung der Expositionsanalyse und dem Resultat einer PEC-BRB, die für sich allein noch nichts über ein mögliches Umweltrisiko aussagt, ist eine wichtige Voraussetzung für die später durchzuführende Risikoabschätzung erfüllt. Bevor diese Risikoabschätzung jedoch erfolgen kann, ist analog zur Expositionsanalyse die im nächsten Abschnitt beschriebene Wirkungsanalyse erforderlich.

Effizienter Humanmetabolismus (< 10 % unveränderte Wirkstoffausscheidung)	Unbedeutender Humanmetabolismus (> 70 % unveränderte Wirkstoffausscheidung)	Umfangreiche Kläranlageneeliminierung (> 80 % Eliminierung)	Unvollständige Kläranlageneeliminierung (< 30 % Eliminierung)
Acetylsalicylsäure Acetylcystein Metamizol-Na Metoprololtartrat Pentoxifyllin Nafidrofurylhydrogenoxalat Isosorbiddinitrat Propranolol-HCl Lidocain-HCl Prednisolon Phenazon Propyphenazon Norethisteronacetat	Metformin-HCl Paracetamol Iodixanol Furosemid Lysinamidotrizoat Ampicillin Ciprofloxacin-HCl Talinolol Dimeticon Mazlocillin-Na-Mono-hydrat Sulbactam-Na Sultamicillin Piperacillin-Na Ethinylestradiol <b>alle Desinfektionsmittel</b>	Acetylsalicylsäure Paracetamol Pentoxifyllin Laurylpropylendiamin Propranolol Glyoxal Dodecylbispropylen-triamin	Metformin-HCl Iodixanol Phenoxypropanol-Isomere Polyvidon-Iod Ciprofloxacin-HCl 5-Fluorouracil Cyclophosphamid Ilofamid Ethinylestradiol Nafidrofurylhydrogenoxalat Metamizol-Na Carbamazepin

Tab. 6: Wirksamkeit von Humanmetabolismus und Kläranlageneeliminierung für einige Arzneimittelwirkstoffe

### 3.2 Wirkungsanalyse – Ermittlung einer PNEC

Zur Vorhersage einer Wirkstoffkonzentration, unterhalb derer keine schädigenden Effekte auf das aquatische System zu erwarten sind (PNEC), sind zunächst ökotoxikologische Wirkungswerte für die verschiedenen Arzneimittelwirkstoffe erforderlich. Weil derartige ökotoxikologische Prüfungen bislang im Zulassungsverfahren für Humanarzneimittelwirkstoffe nicht gefordert wurden, ist die Datenlage im Vergleich der verschiedenen Wirkstoffe sehr unterschiedlich, insgesamt aber als dürftig zu bezeichnen.

Für insgesamt 40 der in diesem Bericht untersuchten 60 Wirkstoffe bzw. Wirkstoffmetaboliten konnte mindestens ein ökotoxikologischer Wirkungswert ermittelt werden. Im einzelnen ist die Verfügbarkeit ökotoxikologischer Wirkungsdaten in Abhängigkeit von der Trophiestufenzahl in der folgenden Tabelle 7 dargestellt, wobei sowohl Daten für die Grundsubstanz (z.B. Lidocain) als auch für die übliche Anwendungsform eines Wirkstoffes (z.B. Lidocain-HCl) verwendet wurden. Die entsprechende genaue Zuordnung ist den Datenblättern im Anhang I zu entnehmen.

*Die jeweils unterschiedliche Datenbasis zur Ermittlung der PNEC und des mit Hilfe der PNEC errechneten PEC-BRB / PNEC-Verhältnisses soll im Folgenden bei allen diesbezüglichen graphischen und tabellarischen Darstellungen durch die Beibehaltung der in Tabelle 7 gewählten gruppenspezifischen Farbgebung verdeutlicht werden.*

Die hinsichtlich der verschiedenen Wirkstoffe unterschiedliche Datenlage und -qualität wird bei der Ermittlung der PNEC durch unterschiedlich hohe Sicherheitsfaktoren ausgeglichen (siehe Pkt 2.3). Die Ableitung einer PNEC bei Vorliegen lediglich eines

ökotoxikologischen Wirkungswertes (eine Trophiestufe) ist trotz der hohen Sicherheitsfaktoren sehr unsicher und nur mit der ohnehin schlechten Datenlage und dem Ziel der Vorgabe erster Trends zur Bewertung des Umweltrisikos überhaupt zu rechtfertigen. Allgemein gilt, je schlechter die Basis ökotoxikologischer Wirkungsdaten ist, desto unsicherer ist die abgeleitete PNEC und das sich vielleicht aus ihr ergebende Umweltrisiko und desto wahrscheinlicher sind künftige, (möglicherweise anderslautende) Neubewertungen.

Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die zur Ableitung der PNEC verwendeten jeweils niedrigsten ökotoxikologischen Wirkungswerte und die zur Anwendung gelangten Sicherheitsfaktoren.

Entsprechend Gleichung 3 (siehe Pkt. 2.3) ergeben sich aus dem Quotienten von niedrigstem bekannten Wirkungswert und Sicherheitsfaktor die nach dem zugrunde liegenden Wissensstand prognostizierten Wirkstoffkonzentrationen ohne schädliche Effekte auf das aquatische Ökosystem (PNEC). Diese so ermittelten PNEC sind in den nachfolgenden drei Abbildungen 6–8 graphisch dargestellt. Dabei wurde zur besseren Übersicht eine Unterteilung in drei Gruppen hinsichtlich der Höhe der PNEC vorgenommen. Abb. 6 zeigt zunächst alle im Rahmen dieser Arbeit bewertbaren Wirkstoffe mit einer PNEC < 1 µg/l .

Analog sind in der folgenden Abbildung 7 alle Wirkstoffe mit einer PNEC zwischen 1 µg/l und 100 µg/l dargestellt. Zu beachten ist die im Vergleich zu Abbildung 6 veränderte Skalierung der Konzentrationsachse. Schließlich zeigt Abbildung 8 die Wirkstoffe mit PNEC-Werten > 100 µg/l. Die Skalierung der Konzentrationsachse wurde erneut angepasst.

Tab. 7:

Verfügbare ökotoxikologische Wirkungsdaten für verschiedene Trophiestufen

- Markierung mit x bedeutet: mindestens eine Wirkkonzentration vorhanden
- Markierung mit fettgedruckter Hervorhebung (X) bedeutet: Wirkungsdaten für diese Trophiestufe wurden zur Ableitung der PNEC verwendet)

Gruppe 1: 4 Trophiestufen				
Wirkstoff	Algen	Daphnien	Fische	Bakterien
Acetylsalicylsäure	x	x	x	X
Benzalkoniumchlorid	X	x	x	x
Ciprofloxacin-HCl	x	x	x	X
Clofibrinsäure	x	X	x	x
Dodecylbispropylentriamin	x	X	x	x
Formaldehyd	X	x	x	x
Glutaral	X	x	x	x
Glyoxal	x	x	x	X
Ibuprofen	x	X	x	x
Iodoxanol	x	X	x	x
Paracetamol	x	X	x	x
<b>Summe: 11 Wirkstoffe</b>				

Gruppe 2: 3 Trophiestufen				
Wirkstoff	Algen	Daphnien	Fische	Bakterien
Acarbose		X	x	x
Cyclophosphamid		x	X	x
Diclofenac-Na		X	x	x
Ethinylestradiol	x	x	X	
Glucoprotamin		X	x	x
Ifosfamid		X	x	x
Lidocain - HCl	x	x	X	
Mezlocillin-Na-Monohydrat		X	x	x
Pentaerythrityltetranitrat		x	x	X
Prilocain-HCl	x	X	x	
Verapamil-HCl		x	X	x
<b>Summe: 11 Wirkstoffe</b>				

Gruppe 3: 2 Trophiestufen				
Wirkstoff	Algen	Daphnien	Fische	Bakterien
Carbamazepin	X	x		
5-Fluorouracil	X	x		
Furosemid			X	x
Laurylpropylendiamin			X	x
Metamizol-Na			X	x
Metformin-HCl		X	x	
Naproxen		X	x	
Norethisteron		X		x
Pentoxifyllin			X	x
Polyvidon-Iod			X	x
Propylphenazon			X	x
<b>Summe: 11 Wirkstoffe</b>				

Gruppe 4: 1 Trophiestufe				
Wirkstoff	Algen	Daphnien	Fische	Bakterien
Clarithromycin				X
Cocosporylendiaminguaniacetat			X	
Naftidofurylhydrogenoxalat		X		
Phenazon			X	
Propranolol-HCl		X		
Roxithromycin			X	
Theophyllin		X		
<b>Summe: 7 Wirkstoffe</b>				

Wirkstoff	Charakterisierung des niedrigsten bekannten Wirkungswertes	Niedrigster Wirkungswert [ $\mu\text{g/l}$ ]	Sicherheitsfaktor
Acetylsalicylsäure	Bakterientoxizität, EC 0, <i>Pseudomonas putida</i>	8.000	200
Benzalkoniumchlorid	Algtoxizität, EC 50, <i>Scenedesmus subspicatus</i>	24	200
Ciprofloxacin-HCl	Bakterientoxizität, EC 10, <i>Pseudomonas putida</i>	1,8	100
Clofibrinsäure	Daphnientoxizität, NOEC Reproduktion,	10	100
Dodecylbispropylen-triamin	Daphnientoxizität, EC 50, 24 h, <i>Daphnia magna</i>	< 1.000	200
Formaldehyd	Algtoxizität, <i>Scenedesmus</i>	300 - 500	200
Glutaral	Algtoxizität, EC 50, 72 h	610	200
Glyoxal	Bakterientoxizität, EC 50 Wachstum, <i>Pseudomonas putida</i>	133.700	200
Ibuprofen	Daphnientoxizität, NOEC, <i>Daphnia magna</i>	3.000	100
Iodixanol	Daphnientoxizität, EC 50	> 2.500.000	200
Paracetamol	Daphnientoxizität, EC 50, 48 h, <i>Daphnia magna</i>	9.200	200
<b>Acarbose</b>	Daphnientoxizität, EC 0, <i>Daphnia magna</i>	<b>&gt; 1.000.000</b>	<b>500</b>
<b>Cyclophosphamid</b>	Fischttoxizität, NOEC 96 h, <i>Salmo gairdneri</i>	<b>&gt; 984.000</b>	<b>500</b>
<b>Diclofenac-Na</b>	Daphnientoxizität, EC 0, 24 h, <i>Daphnia magna</i>	<b>18.000</b>	<b>500</b>
<b>Ethinylestradiol</b>	Fischttoxizität, LOEC Plasmarvitellogenin 10 d, 16,5 °C, Regenbogenforelle	<b>0,0001</b>	<b>500</b>
<b>Glucoprotamin</b>	Daphnientoxizität, EC 50	<b>500</b>	<b>1.000</b>
<b>Ilofamid</b>	Daphnientoxizität, NOEC 48 h, <i>Daphnia magna</i>	<b>100.000</b>	<b>500</b>
<b>Lidocain HCl</b>	Fischttoxizität, LC 50, 96 h, Zebrafisch	<b>106.000</b>	<b>1.000</b>
<b>Mazlocilin-Na-Monohydrat</b>	Daphnientoxizität, <i>Daphnia magna</i> Strauss	<b>20.000</b>	<b>1.000</b>
<b>Pentacyrinthyltetranitrat</b>	Bakterientoxizität, EC 50, 30 min, <i>Vibrio fischeri</i>	<b>14.500</b>	<b>1.000</b>
<b>Prilocain-HCl</b>	Daphnientoxizität, EC 50, 48 h, <i>Daphnia magna</i>	<b>61.000</b>	<b>1.000</b>
<b>Verapamil-HCl</b>	Fischttoxizität, LC 0, 48 h, Goldorfe	<b>4.600</b>	<b>1.000</b>
5-Fluorouracil	Algtoxizität, EC 50, Wachstum, <i>Desmodesmus subspicatus</i>	21.300	5.000
Carbamazepin	Algtoxizität, EC 50, <i>Desmodesmus subspicatus</i>	85.000	5.000
Furosemid	Fischttoxizität, LC 50, 96 h, Goldorfe	> 500.000	5.000
Laurylpropylendiamin	Fischttoxizität, LC 50, 96 h, Zebrafisch	100	5.000
Metamizol-Na	Fischttoxizität, LC 50, 96 h, Goldorfe	> 500.000	5.000
Metformin-HCl	Daphnientoxizität, EC 50, 48 h, <i>Daphnia m.</i>	60.000	5.000
Naproxen	Daphnientoxizität, EC 50, 24 h, <i>Daphnia m.</i>	140.000	5.000
Norethisteron	Daphnientoxizität, EC 50, 48 h, <i>Daphnia magna</i>	> 4.600	5.000
Pentoxifylin	Fischttoxizität, LC 50, 96 h, Zebrafisch	100.000	5.000
Polyvidon-Iod	Fischttoxizität, NOEC, <i>Leuciscus idus</i>	4.600	2.500
Propyphenazon	Fischttoxizität, LC 50, 96 h, Zebrafisch	220.000	5.000
<b>Clarithromycin</b>	Bakterientoxizität, EC 50, Wachstum, <i>Enterococcus faecalis</i>	<b>151</b>	<b>25.000</b>
<b>Cocosporylendiamin-guanacetat</b>	Fischttoxizität, LC 50, 96 h, Zebrafisch	<b>&lt; 1.000</b>	<b>25.000</b>
<b>Naftidrofurylhydrogenoxalat</b>	Daphnientoxizität, EC 50, 48 h	<b>20.000</b>	<b>25.000</b>
<b>Phenazon</b>	Fischttoxizität, LC 50, 96 h	<b>&gt; 500.000</b>	<b>25.000</b>
<b>Propranolol-HCl</b>	Daphnientoxizität, LC 50, <i>Daphnia magna</i>	<b>2.700</b>	<b>25.000</b>
<b>Roxithromycin</b>	Fischttoxizität, LC 50, 96 h	<b>&gt; 100.000</b>	<b>25.000</b>
<b>Theophyllin</b>	Daphnientoxizität, EC 50, 24 h	<b>155.000</b>	<b>25.000</b>

Tab.8: Niedrigste Wirkungswerte und Sicherheitsfaktoren zur Ableitung der PNEC

Das ökotoxikologische Wirkpotential soll nachfolgend nur für die Arzneimittelwirkstoffe mit besserer Datenlage (Wirkdaten für 3 und 4 Trophiestufen, entspricht roten bzw. grünen Balken in den jeweiligen Diagrammen) diskutiert werden, da entsprechend kleine PNEC anderenfalls hauptsächlich durch hohe Sicherheitsfaktoren, also letztlich durch Nichtwissen, begründet sind.

Betrachtet man die Wirkstoffgruppe mit der höchsten Toxizität gegenüber Wasserorganismen ( $\text{PNEC} < 1 \mu\text{g/l}$ ), so finden sich unter den Stoffen neben dem Sexualhormon Ethinylestradiol auch das Antibiotikum Ciprofloxacin-HCl, der Lipidsenkermetabolit Clofibrinsäure und die Desinfektionsmittelwirkstoffe Benzalkoniumchlorid und Glucoprotamin. Dabei stellen im Falle der Clofibrinsäure und beim Glucoprotamin die Daphnien, beim

Benzalkoniumchlorid die Algen und beim Ciprofloxacin-HCl die Bakterien die empfindlichsten Organismen im aquatischen System dar. Die extrem niedrige PNEC für Ethinylestradiol resultiert aus der bei sehr geringen Konzentrationen einsetzenden unphysiologischen Induktion der Vitellogeninsynthese bei Fischen [53], [70], [94] und der damit verbundenen negativen Beeinflussung der Fertilität. Da es sich hier um eine spezifische Wirkung handelt, muss davon ausgegangen werden, dass durch die bisher aus den üblichen Tests zur akuten Fisch-, Daphnien- und Algtoxizität resultierenden Daten die tatsächliche Ökotoxizität u.U. stark unterschätzt wird.

In der zweiten Wirkstoffgruppe mit einer PNEC zwischen  $1 \mu\text{g/l}$  und  $100 \mu\text{g/l}$  finden sich die Schmerzmittel Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen und Diclofenac-Na, die Desinfektions-

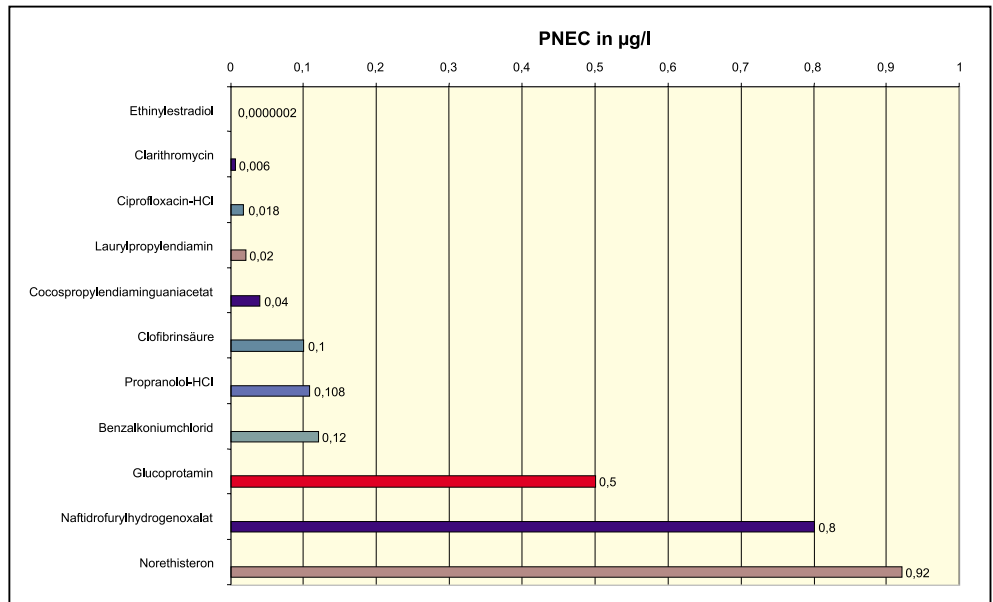


Abb. 6:  
Wirkstoffe mit einer  
PNEC < 1 µg/l

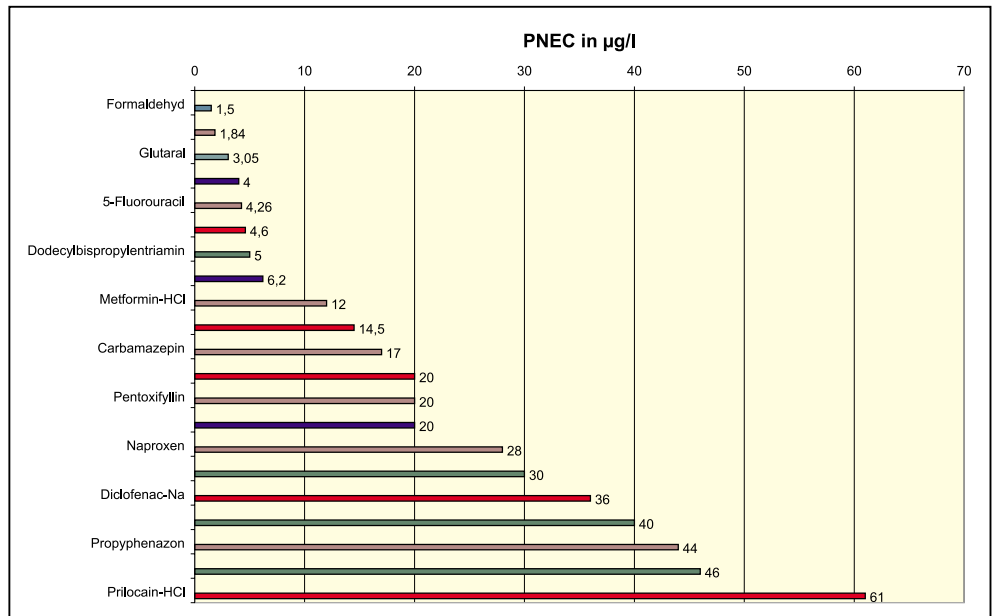


Abb. 7:  
Wirkstoffe mit einer PNEC zwi-  
schen 1 µg/l und 100 µg/l

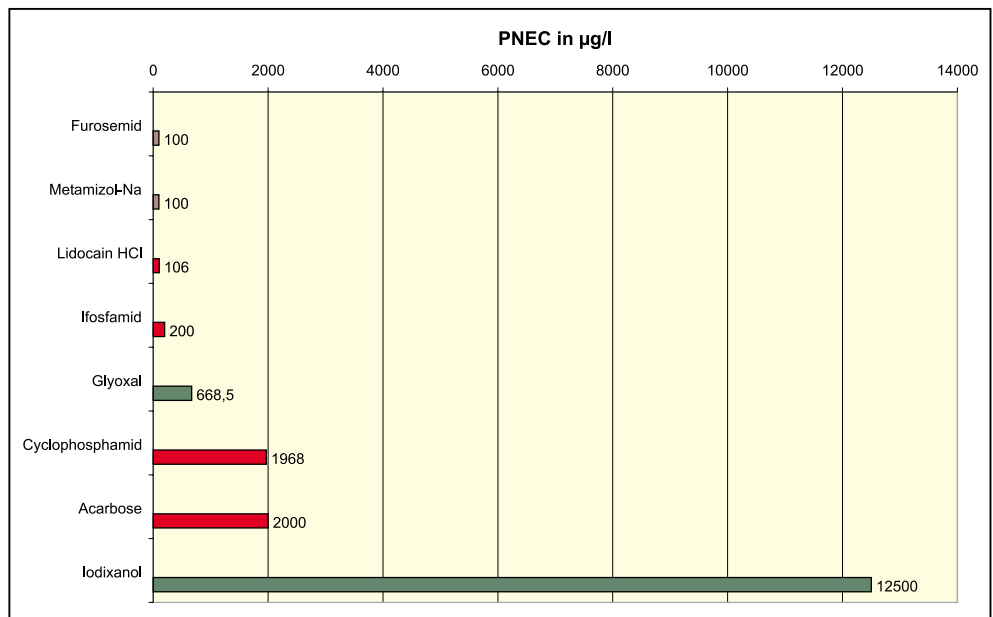


Abb.8:  
Wirkstoffe mit einer  
PNEC > 100 µg/l



mittelwirkstoffe **Formaldehyd**, **Dodecylbispropylendiamin**, **Glutaral** und das Lokalanästetikum **Prilocain-HCl**. Außerdem gehören zu dieser Gruppe noch das Antibiotikum **Mezlocillin-Na-Monohydrat**, das Durchblutungsmittel **Pentaerythrityl-tetranitrat** sowie das Antihypertonikum **Verapamil-HCl**. Die empfindlichsten Organismen im aquatischen Ökosystem scheinen in der Mehrzahl die Daphnien zu sein. Lediglich Acetylsalicylsäure und Pentaerythrityltetranitrat (niedrigster Wirkungswert für Bakterien) sowie Formaldehyd und Glutaral (Algen) und Verapamil-HCl (Fische) weichen von diesem Trend ab.

Für die zur **dritten Gruppe (PNEC > 100 µg/l)** gehörenden Zytostatika **Ifosfamid** und **Cyclophosphamid**, das Röntgenkontrastmittel **Iodixanol** und das Antidiabetikum **Acarbose** muss nach der bisherigen Datenlage von einer eher geringen (aku-

### 3.3 Bewertung der Umweltrelevanz

Sofern ökotoxikologische Wirkungsdaten für die Arzneimittelwirkstoffe vorhanden sind, erfolgt eine Bewertung der Umweltrelevanz nach dem PEC-BRB/PNEC-Konzept sowie unter Berücksichtigung sonstiger umweltrelevanter Daten (siehe Pkt. 3.3.1). Die Ableitung der PEC-BRB/PNEC-Verhältnisse ist für die einzelnen Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge in Anhang III dokumentiert. In den Abbildungen 9 und 10 auf den folgenden Seiten sind die ermittelten PEC-BRB/PNEC-Verhältnisse graphisch dargestellt. Die sonstigen umweltrelevanten Daten sind aus den jeweiligen Datenblättern (Anhang I) ersichtlich.

Für die Wirkstoffe, für die keine ökotoxikologischen Daten zur Verfügung stehen, kann hinsichtlich eines möglichen Umwelttrisikos lediglich eine auf ermittelten oder berechneten Daten zum Umweltverhalten basierende Prognose erstellt werden. Diese Stoffe werden in Pkt. 3.3.2 diskutiert.

#### 3.3.1 Bewertung der Umweltrelevanz anhand von ökotoxikologischen Wirkungsdaten und sonstigen Daten zum Umweltverhalten

Nachfolgend werden die zu betrachtenden Arzneimittelwirkstoffe in der Reihenfolge fallender PEC-BRB/PNEC-Verhältnisse (also sich verringender Umweltrelevanz) abgehandelt. Die Sichtbarmachung der für die Ableitung des PEC-BRB/PNEC-Verhältnisses zur Verfügung stehenden Wirkungsdatenbasis (Trophiestufenzahl) erfolgt mit der in Pkt. 3.2 begonnenen Farbgebung jeweils bei der Stoffbezeichnung in der Überschrift (grün: Wirkungsdaten aus 4 Trophiestufen, rot: Wirkungsdaten aus 3 Trophiestufen, braun: Wirkungsdaten aus 2 Trophiestufen, blau: Wirkungsdaten aus einer Trophiestufe).

Im Arzneimittelkursbuch [175] werden die Arzneimittelwirkstoffe im Vergleich zu Alternativstoffen bewertet und in verschiedene Kategorien eingeteilt. Als *Mittel der Wahl* gelten dabei solche Stoffe, die bezüglich Wirksamkeit, Erprobungsgrad und Sicherheit erste Wahl sind und als Standardtherapeutika angesehen werden können. Als *Reservemittel* gelten Wirkstoffe, die erst angewendet werden sollten, wenn die Mittel erster Wahl versagen oder nicht anwendbar sind. Als *überholtes Therapieprinzip* werden Stoffe angesehen, die durch besser wirksame oder verträglichere Alternativen substituiert werden können. Diese Stellenwertbetrachtung soll, außer bei den Desinfektionsmitteln, nachfolgend für die Wirkstoffe, für die eine Umweltrelevanz erwiesen oder wahrscheinlich ist, jeweils im Fazit der Einzelstoffbewertung erwähnt werden.

ten) aquatischen Toxizität ausgegangen werden. Gleiches gilt für das Lokalanästetikum **Lidocain-HCl** und das Desinfektionsmittel **Glyoxal**. Insbesondere bei den Zytostatika muss jedoch möglicherweise mit einer geringeren PNEC gerechnet werden, sofern die beim Menschen und beim Säuger nachgewiesenen chronisch-toxischen Wirkungen (Kanzerogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxizität) auch im aquatischen Ökosystem eine Rolle spielen sollten.

Inwieweit nun die ermittelte PNEC im Zusammenwirken mit der in Pkt. 3.1 ermittelten PEC-BRB und den ansonsten bekannten umweltrelevanten Daten zur Feststellung eines ökotoxikologischen Risikos führt, wird Gegenstand des nächsten Abschnittes 3.3 sein.

#### 3.3.1.1 Wirkstoffe mit hoher Umweltrelevanz

Wirkstoffe mit hoher Umweltrelevanz definieren sich in dieser Arbeit zunächst durch ein PEC-BRB / PNEC-Verhältnis von > 10. Dieses Kriterium gilt für folgende drei Arzneimittelwirkstoffe: das Sexualhormon **Ethinylestradiol**, für den Desinfektionsmittelwirkstoff **Cocospropylendiaminguaniacetat** sowie für das Antibiotikum **Ciprofloxacin-HCl**.

##### Ethinylestradiol

Für Ethinylestradiol ergibt sich ein PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 5.500. Dieses wird weniger durch eine hohe Expositionskonzentration als vielmehr durch die extrem geringen Wirkungsschwellen (Beeinflussung der Fertilitätsrate beim Zebrafisch bei 1,1 ng/l [94]) sowie die Induktion der unphysiologischen Vitellogeninsynthese in Regenbogenforellen bei 0,1 ng/l [168]) verursacht. Ethinylestradiol ist durch die Kläranlage kaum eliminierbar [1] und auch unter aeroben Bedingungen im Oberflächenwasser schwer abbaubar ( $t_{1/2} = 50$  d [52]). Mit einem log P<sub>ow</sub> von 4,2 [108] ist weiterhin ein Akkumulationspotential im aquatischen Organismus zu vermuten. Für den Säugerorganismus gibt es Hinweise auf kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Wirkungen [19].

*Fazit: Für Ethinylestradiol kann eine hohe Umweltrelevanz bei vergleichbar guter Datenlage festgestellt werden. Ethinylestradiol ist ein Mittel der Wahl [175].*

##### Cocospropylendiaminguaniacetat

Als PEC-BRB/PNEC-Verhältnis ergibt sich ein Wert von mindestens 55,5. Wegen der großen Verbrauchsmengen sind hohe Expositionskonzentrationen im Oberflächengewässer zu erwarten. Cocospropylendiaminguaniacetat ist nach GefStoffV als sehr giftig für Wasserorganismen (R-Satz 50) eingestuft. Mit einer Letalkonzentration (Zebraquärling) von < 1 mg/l [125] besitzt dieser Stoff eine hohe Fischtoxizität. Es gibt Hinweise auf eine Abbaubarkeit von diesen Stoff enthaltenden Produkten [127]. *Fazit: Für Cocospropylendiaminguaniacetat gibt es erste Hinweise für eine hohe Umweltrelevanz bei vergleichsweise schlechter Datenlage (großer Sicherheitsfaktor).*

##### Ciprofloxacin-HCl

Das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis für diesen Stoff beträgt 12,2. Den entscheidenden Beitrag zu diesem hohen PEC-BRB/PNEC-Verhältnis liefert die hohe Bakterientoxizität (EC 50, *Pseudomonas putida* 1,8 µg/l [97]). Da die Gruppe der Chinolonantibiotika gegenwärtig in der Humanmedizin an Be-



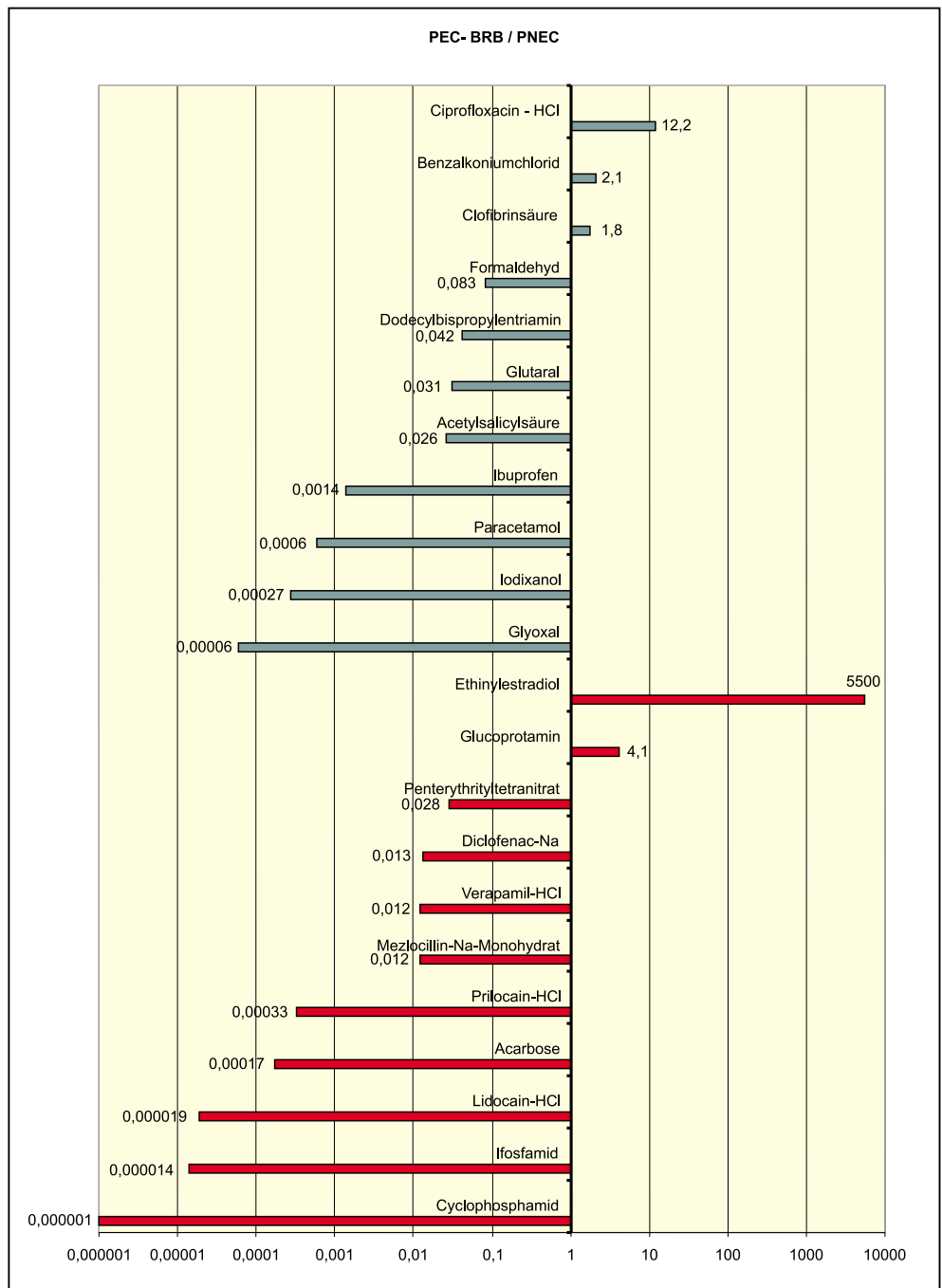


Abb. 9

deutung gewinnt [165], ist aufgrund künftig höherer Verbrauchsmengen und der nachgewiesenen schlechten Abbaubarkeit [42], [97] von steigenden Konzentrationen dieses Wirkstoffes im Oberflächenwasser auszugehen. Durch die Hemmung der Belebtschlammorganismen bis zu Konzentrationen von 70 µg/l [97] ist eine negative Beeinflussung der Kläranlagenbiologie wahrscheinlich. Des Weiteren gibt es deutliche Hinweise für eine gentoxische Wirkung von Ciprofloxacin-HCl im Säugerorganismus [42].

*Fazit: Ciprofloxacin-HCl muss bei vergleichsweise sehr guter Datenlage als ein Arzneimittelwirkstoff mit bedeutendem Umweltgefährdungspotential eingeschätzt werden. Dieser Wirkstoff ist als Mittel der Reserve anzusehen [175].*

### 3.3.1.2 Wirkstoffe mit Umweltrelevanz

Dieser Gruppe werden die Arzneimittelwirkstoffe mit einem PEC-BRB/PNEC-Verhältnis um 1 (bis maximal 10) zugeordnet. Im einzelnen handelt es sich dabei um die Desinfektionsmittelwirkstoffe **Glucoprotamin**, **Laurylpropylendiamin**, **Benzalkoniumchlorid** und **Polyvidon-Iod**, das Antidiabetikum **Metformin-HCl**, das Antibiotikum **Clarithromycin** und den Lipidsenkermetaboliten **Clofibrinsäure**.

#### Glucoprotamin

Für Glucoprotamin kann das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis (Wert : mindestens 4,1) im Rahmen dieser Arbeit lediglich für die Anwendung dieses Stoffes in der Medizin bestimmt werden (siehe Pkt. 2.3). Der hohe PEC-BRB/PNEC-Wert leitet sich für

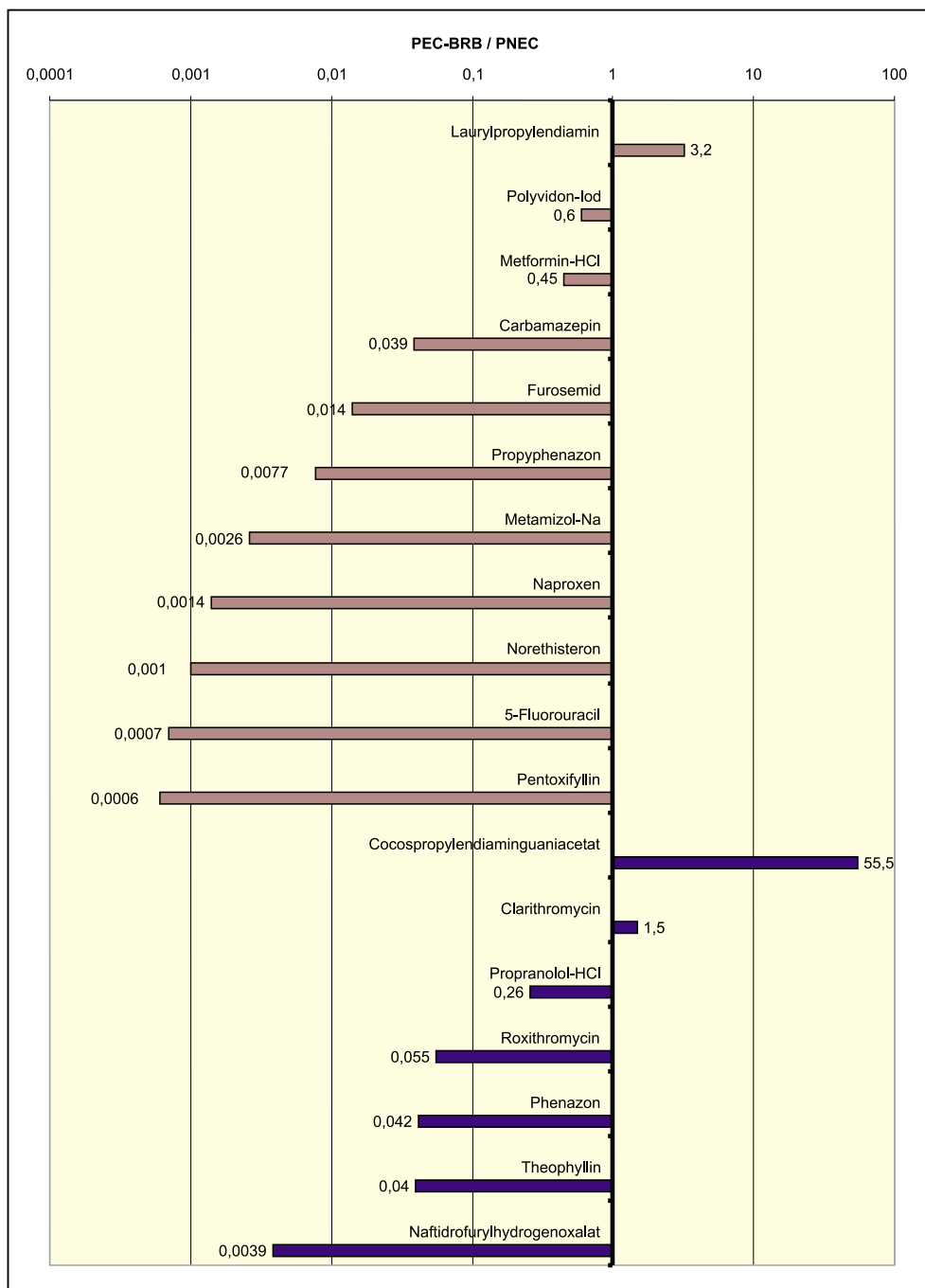


Abb. 10

Glucoprotamin einerseits aus hohen Verbrauchsmengen im Gesundheitswesen, andererseits aus einer relativ hohen Daphnientoxizität (EC 50, 0,5 mg/l, [42]) ab. Auch die ermittelten Effektkonzentrationen für Fische und Bakterien liegen im Konzentrationsbereich von ca. 1 µg/l [42]. Glucoprotamin gilt als nur teilweise abbaubar, besitzt jedoch in Vergleich zur Abbaurate eine höhere prozentuale Eliminationsrate (möglicherweise Sorption [42]).

*Fazit: Glucoprotamin kann allein durch die medizinische Anwendung aufgrund seiner relativ hohen Fisch-, Daphnien- und Bakterientoxizität bei vergleichsweise guter Datenlage als umweltrelevant eingeschätzt werden.*

#### Laurylpropylendiamin

Das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis für diesen Wirkstoff beträgt 3,2 und ist sowohl in der hohen Fischtoxizität (LC 50, Zebraabärbling,

0,1 µg/l [139]) aber auch durch den mangels verfügbarer weiterer ökotoxikologischer Wirkungsdaten sehr hohen Sicherheitsfaktor begründet. Laurylpropylendiamin ist biologisch leicht abbaubar [139]. Nach GefStoffV ist es als sehr giftig für Wasserorganismen (R-Satz 50) eingestuft. Mit einem berechneten log P<sub>ow</sub> von 4,8 [166] ist für Laurylpropylendiamin ferner ein hohes Bioakkumulationspotential zu anzunehmen.

*Fazit: Für Laurylpropylendiamin gibt es Hinweise auf eine Umweltrelevanz, obwohl die Datenlage für eine abschließende Einschätzung noch nicht ausreicht (großer Sicherheitsfaktor).*

#### Benzalkoniumchlorid

Das relativ hohe PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von mindestens 2,1 begründet sich für Benzalkoniumchlorid vorrangig durch eine hohe Algtoxizität (EC 50, *Scenedesmus subspicatus* 0,024 mg/l, [42]). Ähnliche Wirkkonzentrationen sind aber auch für Bak-

terien (Leuchtbakterientest) und für Daphnien ermittelt worden [42]. Durch die vielfältige Anwendung dieses Wirkstoffes zu Desinfektionszwecken auch außerhalb des Gesundheitswesens muss in der Realität von einer höheren als der hier für die Anwendung im medizinischen Bereich ermittelten PEC-BRB (und somit auch von einem höheren PEC-BRB/PNEC-Verhältnis) ausgegangen werden. Benzalkoniumchlorid wirkt hautreizend und besitzt ein allergenes Potential [13]. Es ist davon auszugehen, dass ein bedeutender Teil des Wirkstoffes (>/= 50 %) in der Kläranlage eliminiert wird [42].

*Fazit: Benzalkoniumchlorid besitzt eine hohe Toxizität für aquatische Organismen und muss bereits bei alleiniger Betrachtung der medizinischen Anwendung bei vergleichsweise sehr guter Datenlage als umweltrelevant angesehen werden.*

#### Clofibrinsäure

Die für Clofibrinsäure in Brandenburger Oberflächengewässern ermittelte maximale Konzentration von 0,18 µg/l [146] liegt etwa im Bereich der Konzentration, bei der erste negative Wirkungen auf das aquatische Ökosystem zu erwarten sind (PEC-BRB/PNEC = 1,8). Clofibrinsäure wird nur etwa zur Hälfte in der Kläranlage eliminiert und gilt im Rahmen der Abwasserbehandlung als nicht abbaubar [1]. Aufgrund seiner Persistenz wurde dieser Stoff bisher regelmäßig im Oberflächenwasser, aber auch im Grund- und Trinkwasser nachgewiesen [1]. Die empfindlichsten bisher untersuchten Testorganismen stellen offensichtlich die Daphnien (NOEC Reproduktion: 0,01 mg/l [1]) dar. *Fazit: Die Umweltrelevanz von Clofibrinsäure als Metabolit von drei Lipidsenkern (Clofibrat, Etofibrat und Etophyllinfibrat) ergibt sich aus einer beachtlichen Toxizität für Daphnien sowie aus der hohen Persistenz in der aquatischen Umwelt. Sie kann als Markersubstanz für Arzneimittelbelastung im Oberflächen- und Grundwasser angesehen werden. Clofibrinsäure sowie Fibrate allgemein gelten als überholtes Therapieprinzip [175].*

#### Clarithromycin

Für Clarithromycin ergibt sich ein PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 1,5. Wegen der wenigen bekannten ökotoxikologischen Wirkungsdaten erfolgte die Ermittlung der PNEC unter Anwendung eines sehr hohen Sicherheitsfaktors. Wirkungsseitig ist für Clarithromycin eine EC 50 bezüglich der Bakterienwachstumshemmung für *Enterococcus faecalis* von 0,151 mg/l [143] sowie ein teratogenes Potenzial für den Säugerorganismus [106] zu berücksichtigen. Die für die Ermittlung des PEC-BRB/PNEC-Verhältnisses verwendete PEC-BRB könnte durch die Anwendung von Clarithromycin als Tierarzneimittel u.U. höher sein, auch wenn bei dieser Anwendung der Haupteintragspfad in die Umwelt nicht über das Abwasser erfolgen dürfte. Ein log P ow von 2,6 [166] lässt ferner auf ein gewisses Bioakkumulationsvermögen in aquatischen Organismen schließen.

*Fazit: Die Datenbasis für eine umfassende Beurteilung der Umweltrelevanz von Clarithromycin ist derzeit noch unzureichend. Die (bestimmungsgemäße) Bakterientoxizität sowie eine für alle Antibiotika in Betracht zu ziehende Resistenzbildung lassen eine Umweltrelevanz für diesen Wirkstoff vermuten. Clarithromycin ist Mittel der Wahl [175].*

#### Polyvidon-Iod

Das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis für Polyvidon-Iod liegt bei 0,6 und damit nahe 1. Die niedrigsten ökotoxikologischen Wirkungswerte sind für Fische (*Leuciscus idus*, NOEC 4,6 mg/l [117]) bekannt. Unter Berücksichtigung eines der relativ schlechten Datenlage entsprechenden Sicherheitsfaktors (2500) ergibt sich eine PNEC von 1,84 µg/l. Die PEC-BRB (1,1 µg/l) dürfte wegen der ausschließlichen Anwendung des Wirkstoffes im medizini-

schen Bereich einen Maximalwert darstellen. Polyvidon-Iod gilt als nicht abbaubar [42] und schwer eliminierbar [117]. Mit einem log P ow von 0,81 [117] ist nicht von einer nennenswerten Akkumulation im aquatischen Organismus auszugehen. In der Literatur wird außerdem auf mutagene (Chromosomenabberationen, positiver Ames-Test, [117]) sowie auf endokrine (Beeinflussung des Schilddrüsenhormonstatus, [50]) Wirkungen im Säugerorganismus hingewiesen.

*Fazit: Eine schlechte Abbaubarkeit und eine Fischtoxizität im unteren mg/l-Bereich müssen neben chronisch-toxischen Wirkungen als Indiz für eine Umweltrelevanz von Polyvidon-Iod gewertet werden.*

#### Metformin-HCl

Eine hohe jährliche Verbrauchsmenge [151] sowie ein unbedeutender Humanmetabolismus [60] und eine fehlende biologische Abbaubarkeit [31] begründen die Annahme des höchsten Wertes für die PEC-BRB (5,35 µg/l) für alle in dieser Arbeit betrachteten Wirkstoffe. Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert ist eine EC 50 für Daphnien von 60 mg/l [31]. Für Fische (*Lepomis macrochirus*) scheint Metformin-HCl dagegen weniger toxisch zu sein (LC 50 > 982 mg/l, [168]). Das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,45 resultiert also vornehmlich aus der hohen PEC-BRB. Von einem Akkumulationsvermögen im aquatischen Organismus ist bei einem berechneten log P ow von -1,8 [166] nicht auszugehen, wohl aber wegen der fehlenden biologischen Abbaubarkeit von einer merklichen Persistenz. Berechnungen von Level I-Verteilungen nach Mackay [166] lassen auf einen überwiegenden Verbleib des Wirkstoffes in der Wasserphase schließen.

*Fazit: Metformin-HCl besitzt vor allem wegen der fehlenden biologischen Abbaubarkeit und den damit verbundenen prognostizierten hohen Konzentrationen in der aquatischen Umwelt eine Umweltrelevanz. Bei besserer ökotoxikologischer Datenlage wird sich zeigen, ob dies auch wirkungsseitig gilt. Metformin-HCl ist als Mittel der Wahl anzusehen [175].*

#### Dodecylbispropylentriamin

Das sich bei ausschließlicher Berücksichtigung der rein medizinischen Anwendung ergebende PEC-BRB/PNEC-Verhältnis beträgt für diesen Wirkstoff mindestens 0,042. Die Tatsache, dass auch bei Einschränkung des Anwendungsbereiches auf das Gesundheitswesen nur ein Mindestwert für das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis angegeben werden kann, liegt in der Angabe der EC 50- bzw. LC 50-Werte für Fische (*Regenbogenforelle*), Daphnien (*Daphnia magna*) sowie Algen (*Selenastrum sp.*) mit jeweils < 1 mg/l [138] begründet. Somit muss von einer erheblichen aquatischen Toxizität von Dodecylbispropylentriamin ausgegangen werden. Die Einstufung des Stoffes nach GefStoffV als sehr giftig für Wasserorganismen (R-Satz 50) sowie die Eingruppierung in die Wassergefährdungsklasse 2 tragen dieser Einschätzung Rechnung. Dodecylbispropylentriamin gilt als biologisch gut abbaubar [138].

*Fazit: Trotz vergleichsweise sehr guter Datenlage kann das ökotoxikologische Risiko für Dodecylbispropylentriamin in Brandenburger Oberflächengewässern derzeit nicht exakt beurteilt werden, da der Bereich der No-Effektkonzentrationen für Fische, Daphnien und Algen nicht bekannt ist. Da ebenfalls wegen der multiplen Verwendungsmöglichkeiten des Stoffes auch die PEC-BRB in der Realität höher als hier angenommen sein dürfte, sollte aus Vorsorgegründen trotz des hier abgeleiteten geringen PEC-BRB/PNEC-Verhältnisses und der leichten biologischen Abbaubarkeit von einer Umweltrelevanz für das aquatische System ausgegangen werden.*

### 3.3.1.3 Wirkstoffe ohne wirkungsseitige Umweltrelevanz

#### Propranolol-HCl

Das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis für Propranolol-HCl ist mit 0,26 deutlich kleiner als 1. Bezüglich der Wirkungen auf aquatische Organismen ist lediglich ein Wirkungswert für Daphnien (LC 50, *Daphnia magna*, 2,7 mg/l, [168]) bekannt. Wegen des sehr effizienten Humanmetabolismus [27] und der umfangreichen Kläranlageneliminierung (95 %, [1]) sind für das Land Brandenburg auch wegen der eher moderaten Verordnungsmenge (539 kg/a, [151]) keine hohen Konzentrationen im Oberflächengewässer zu erwarten. Das Erreichen eines PEC-BRB/PNEC-Verhältnisses von dennoch 0,26 ist im Falle von Propranolol-HCl einer durch einen hohen Sicherheitsfaktor stark erniedrigten PNEC zuzuschreiben. Mit 4-Hydroxypropranolol gelangt als Folge des Humanmetabolismus jedoch ein ebenfalls pharmakologisch aktiver Metabolit mit einer allerdings geringen Halbwertszeit in die Umwelt [27].

*Fazit: Bei einer sehr unzureichenden Datenlage ist das Verhalten von Propranolol-HCl im aquatischen Ökosystem derzeit nicht exakt beurteilbar. Derzeit gibt es jedoch wenig Hinweise auf eine mögliche Umweltrelevanz.*

#### Formaldehyd

Da Formaldehyd zahlreiche und teilweise umfangreichere Anwendungen außerhalb des medizinischen Bereiches findet, kann an dieser Stelle nur eine Abschätzung möglicher Gefährdungen der aquatischen Umwelt für die aus dem Gesundheitswesen bekannten, relativ geringen Verbrauchsmengen erfolgen (PEC-BRB/PNEC = 0,083). Algengiftige Effekte (*Scenedesmus*) werden ab 0,3 mg/l beschrieben [42]. Toxische Effekte für Fische und Bakterien sind für den unteren mg/l-Bereich bekannt [42],[164]. Formaldehyd gilt als biologisch gut abbaubar [42] und ist als wassergefährdender Stoff der Kategorie 2 eingestuft [11]. Für den Human- bzw. Säugerorganismus gibt es Hinweise auf kanzerogene, mutagene sowie auf hautsensibilisierende Wirkungen [42],[164]. Bei einem log P<sub>ow</sub> von < 1 ist eine Akkumulationstendenz im aquatischen Organismus nicht zu erwarten.

*Fazit: Bei alleiniger Berücksichtigung der Verbrauchsmengen im Gesundheitswesen des Landes Brandenburg ist für die untersuchten aquatischen Testorganismen (sehr gute Datenlage) kein akutes ökotoxikologisches Risiko durch Formaldehyd ableitbar. Die durch die vielseitigen sonstigen Anwendungen vermuteten höheren Expositionskonzentrationen (höheres PEC-BRB/PNEC-Verhältnis) geben in Verbindung mit den vom Säugerorganismus bekannten chronisch-toxischen Wirkungen jedoch keinen Anlass zur Entwarnung.*

#### Roxithromycin

Roxithromycin ist das im Land Brandenburg im humanmedizinischen Bereich verwendete Antibiotikum mit der höchsten jährlichen Verbrauchsmenge (915 kg, [151]). Ökotoxikologische Wirkungsdaten sind außer einer geringen Fischtoxizität für eine nicht benannte Spezies (NOEC > 100 mg/l, [38]) nicht bekannt. Hohe Oberflächengewässerkonzentrationen sind wegen der geringen Wasserlöslichkeit [38], aber auch wegen der 30– 50 %-igen Kläranlageneliminierung [1] nicht zu erwarten. Das errechnete PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,055 resultiert in erster Linie aus der mangels ausreichender Wirkungsdaten erfolgten Verwendung eines sehr hohen Sicherheitsfaktors. Problematisch für die Umwelt könnten die aufgrund der antibakteriellen Wirkung des Roxithromycins mögliche negative Beeinflussung der Kläranlagenbiologie [38] sowie die für Antibiotika generell in Betracht zu ziehende Resistenzbildungstendenz sein.

*Fazit: Eine Gefährdung der aquatischen Organismen in Brandenburger Oberflächengewässern durch Roxithromycin kann derzeit mangels ausreichender ökotoxikologischer Wirkungsdaten weder festgestellt noch ausgeschlossen werden. Konkrete, aus direkten Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen abgeleitete Umweltrisiken sind jedoch momentan nicht erkennbar.*

#### Glutaral

Auch Glutaral wird außerhalb des medizinischen Bereiches angewendet, so dass das ermittelte PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,031 wiederum nur für die Anwendung als Desinfektionsmittel im Gesundheitswesen gilt. Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert ist eine EC 50 für eine Algenspezies von 0,61 mg/l [176]. Glutaral ist als wassergefährdender Stoff der Kategorie 2 (wassergefährdend) [11] sowie nach GefStoffV als sehr giftig für Wasserorganismen (R-Satz 50) und als haut- und atemwegssensibilisierend (R-Sätze 42/43) eingestuft. Genotoxische sowie reproduktionstoxische Wirkungen sind aus Tests am Säugerorganismus bekannt [42],[19]. Trotz einer für den medizinischen Bereich angenommenen jährlichen Verbrauchsmenge von 951 kg [151] sollte aus der alleinigen Anwendung in diesem Bereich wegen der leichten biologischen Eliminierbarkeit [42] für Glutaral keine hohe PEC-BRB in Brandenburger Oberflächengewässern zu erwarten sein.

*Fazit: Aus alleiniger Verwendung von Glutaral im Gesundheitswesen ist derzeit bei vergleichbar guter Datenlage keine Umweltrelevanz für den aquatischen Bereich ableitbar. Die durch die vielseitigen sonstigen Anwendungen vermuteten höheren Expositionskonzentrationen (höheres PEC-BRB/PNEC-Verhältnis) geben in Verbindung mit den vom Säugerorganismus bekannten chronisch-toxischen Wirkungen jedoch keinen Anlass zur Entwarnung.*

#### Phenazon

Expositionsseitig kommt im Land Brandenburg dem Phenazon eine gewisse Sonderstellung zu, da es als einziger der in dieser Arbeit untersuchten Wirkstoffe außer als Folge des bestimmungsgemäßen Gebrauches als Arzneimittel auch als Altlast eines ehemaligen Herstellers (Pharmawerk Oranienburg) zur Kontamination der Oberflächengewässer beiträgt. Nach Auskunft des Pharmawerkes Oranienburg, wo dieser Wirkstoff bis 1991 in großer Menge produziert wurde, existiert im Umfeld des Werkes eine mit Phenazon kontaminierte Grundwasserblase. Die hohen gemessenen Konzentrationen in der Havel nördlich von Berlin (also vor Eintrag der Berliner Abwässer) von 0,84 µg/l [167] im Vergleich zu maximal 0,4 µg/l in Potsdam (also nach dem Eintrag Berliner Abwässer) belegen einen offensichtlichen Einfluss dieses Grundwassers auf angrenzende Fließgewässer.

Für Phenazon sind ökotoxikologische Wirkungsdaten lediglich für Fische (*Brachidanio rerio*, LC 50, 96 h, > 500 mg/l [91]) bekannt. Das sich aus den Expositions- und Wirkungsdaten formell ergebende PEC-BRB/PNEC-Verhältnis beträgt unter Einrechnung eines sehr hohen Sicherheitsfaktors < 0,042. Phenazon wird in die Wassergefährdungsklasse 1 (wenig wassergefährdend) eingruppiert. Bei einem log P<sub>ow</sub> von 0,23 [92] ergeben sich keine Hinweise auf ein Akkumulationspotential im aquatischen Organismus. Für den Säugerorganismus (*Ratte*) gibt es Hinweise auf kanzerogene und embryonale Wirkungen [92].

*Fazit: Bei unzureichender Datenlage ergeben sich derzeit keine Hinweise auf eine Gefährdung der aquatischen Umwelt durch Phenazon.*

#### Theophyllin

Das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis für Theophyllin beträgt 0,040. Als niedrigster ökotoxikologischer Wirkungswert ist eine EC 50



für *Daphnia magna* von 155 mg/l [168] bekannt. Aufgrund des Fehlens von Wirkungswerten für andere Trophiestufen besteht bei der Ableitung der PNEC für die aquatische Umwelt derzeit eine hohe Unsicherheit (hoher Sicherheitsfaktor). Theophyllin gilt als leicht abbaubar in Kläranlagen [13], während die Halbwertszeit des radikalischen Abbaus im Oberflächengewässer immerhin 42 d [13] beträgt. Von einer Akkumulation im aquatischen Organismus ist bei einem log P ow von -0,02 [13] nicht auszugehen. Theophyllin gehört zur Wassergefährdungsklasse 2 [28]. Auch der zu 36 % ausgeschiedene Hauptmetabolit des Theophyllins (3-Methyl-Xanthin) ist pharmakologisch aktiv.

*Fazit: Bei unzureichender Datenlage gibt es derzeit keine Hinweise auf eine Umweltrelevanz von Theophyllin im aquatischen Ökosystem.*

#### Carbamazepin

Carbamazepin wurde in relativ hohen Konzentrationen (Maximalwert in der Havel bei Potsdam 0,67 µg/l, [167]) in Brandenburger Oberflächengewässern nachgewiesen. Ein merklicher Anteil unverändert ausgeschiedenen Wirkstoffes durch den Menschen [46] sowie eine fehlende Kläranlageneeliminierung [1] begründen die festgestellten höheren Umweltkonzentrationen. Für Carbamazepin wurde nach anfänglicher Adsorption am Belebtschlamm kein weiterer Primärabbau festgestellt [77]. Der niedrigste bekannte ökotoxikologische Wirkungswert wird für Algen (EC 50, Wachstumshemmung *Desmodesmus subspicatus*) mit 85 mg/l [144] beschrieben. Die akute Daphnientoxizität (*Daphnia magna*, EC 50) liegt bei 157 mg/l [144]. Neuere Untersuchungen [144] weisen auf eine additive Erhöhung der Daphnientoxizität von Carbamazepin in Kombination mit Clofibrinsäure hin. Bei einem log P ow von 2,45 [13] ist von einem gewissen Akkumulationspotential im aquatischen Organismus auszugehen. Für den Menschen gibt es Hinweise auf reproduktionstoxische Wirkungen (Fehlbildungen) [46], [19]. *Fazit: Das aus unzureichender Datenbasis für Carbamazepin abgeleitete PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,039 gibt derzeit keine Hinweise auf ein wirkungsseitig begründetes Umweltisiko. Solche Charakteristika wie schlechte Abbaubarkeit, additive Kombinationswirkung mit anderen Pharmaka und reproduktionstoxische Wirkungen im Säugerorganismus sollten jedoch Anlass für weitere ökotoxikologische Tests sowie zu regelmäßiger analytischer Überwachung sein.*

#### Pentaerythrithyltetranitrat

Wie in bereits in Pkt. 2.1 erwähnt, findet auch dieser Wirkstoff neben seiner Wirkung als Koronarmittel in offensichtlich bedeutenderem Umfang auch als Explosivsprengstoff Anwendung. Das für die medizinische Anwendung abgeleitete PEC-BRB/PNEC-Verhältnis beträgt 0,028. Empfindlichste bekannte Spezies im aquatischen System sind offensichtlich die Bakterien (EC 50, 30 min, *Vibrio fischeri* 14,5 mg/l [164]). Sowohl im Wasser [13] als auch im Klärschlamm [164] erfolgt kein wesentlicher Abbau des Pentaerythrithyltetranitrats. Eine bedeutende Biokonzentration im aquatischen Organismus findet wahrscheinlich nicht statt [13], obgleich ein log P ow von 4,1 [164] auch gegenteilige Schlüsse zulässt. Dieser Wirkstoff ist nahezu unlöslich in Wasser [13].

*Fazit: Für Pentaerythrithyltetranitrat kann aus seiner Anwendung als Koronarmittel derzeit wirkungsseitig bei relativ guter Datenlage keine Umweltrelevanz abgeleitet werden. Die schlechte Abbaubarkeit und eine nicht auszuschließende Bioakkumulation sollten ebenso wie die aus der genannten nicht-medizinischen Anwendung resultierende wahrscheinlich höhere PEC-BRB Anlass zur analytischen Überwachung sein.*

#### Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure ist der in der landesspezifischen Erhebung [151] ermittelte Wirkstoff mit der höchsten jährlichen Verbrauchsmenge (24.269 kg). Ein effizienter Humanmetabolismus [13] sowie eine umfangreiche Kläranlageneeliminierung (81 %, [1]) lassen jedoch für Brandenburger Oberflächengewässer lediglich eine maximale PEC-BRB von ca. 1 µg/l erwarten. Als niedrigster ökotoxikologischer Wirkungswert ist eine EC 0 für *Pseudomonas putida* von 8 mg/l [104] bekannt. Obgleich wegen der vergleichsweise sehr guten Datenbasis zur Ermittlung der PNEC ein relativ kleiner Sicherheitsfaktor (200) verwendet wurde, ergibt sich für Acetylsalicylsäure ein PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,028. Acetylsalicylsäure besitzt nur ein sehr geringes Bioakkumulationspotential [104] und gilt als biologisch leicht abbaubar [23]. Bei analytischen Bestimmungen von Arzneimitteln in Oberflächengewässern [1] wurde der ebenfalls pharmakologisch aktive Hauptmetabolit Salicylsäure nachgewiesen.

*Fazit: Für Acetylsalicylsäure lässt sich derzeit bei vergleichsweise sehr guter ökotoxikologischer Datenbasis keine Umweltrelevanz erkennen.*

#### Furosemid

Als Maximalwert für das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von Furosemid wurde 0,014 bestimmt. Eine relativ hohe jährliche Verbrauchsmenge (2.210 kg, [151]) sowie ein unbedeutender Humanmetabolismus [82] und eine angenommene geringfügige Kläranlageneeliminierung bedingen eine PEC-BRB von 1,4 µg/l. Die wirkungsseitig bekannten ökotoxikologischen Daten für Fische und Bakterien (LC 50, 96 h, Goldorfe, > 500 mg/l, [114]) sowie die Beeinflussung nicht näher beschriebener Belebtschlamm Bakterien, EC 0, ~ 1.000 mg/l, [114]) weisen zunächst auf eine geringe aquatische Akuttoxizität hin. Das in die Wassergefährdungsklasse 1 eingestufte Furosemid gilt unter nicht näher beschriebenen Bedingungen als schwer abbaubar [114]. Ein bedeutendes Akkumulationsvermögen von Furosemid in aquatischen Organismen ist nicht wahrscheinlich (log P ow 2,03, [23]).

*Fazit: Die Ökotoxizität von Furosemid kann derzeit aus Mangel an ausreichenden Wirkungsdaten nicht abschließend beurteilt werden. Derzeit weist lediglich die schlechte Abbaubarkeit auf eine mögliche Umweltrelevanz im aquatischen Ökosystem hin.*

#### Diclofenac-Na

Das für die hohe jährliche Verbrauchsmenge (2471 kg, [151]) relativ geringe PEC-BRB/PNEC-Verhältnis für Diclofenac-Na (Wert: 0,013) ergibt sich aus der in einem Brandenburger Fließgewässer (Havel) tatsächlich ermittelten Maximalkonzentration (0,47 µg/l, [167]) sowie aus dem für die empfindlichste bekannte Spezies (*Daphnia magna*, EC 0, 24 h) bestimmten Wirkungswert von 18 mg/l [136]. Die Algen- und Fischtoxizität von Diclofenac-Na ist nach den bisher bekanntesten Wirkungswerten (> 100 mg/l, [136]) als eher gering zu beurteilen. Diclofenac-Na wird nach Passage des menschlichen Körpers nur in relativ geringer Menge (maximal 15 % inclusive eventuell spaltbarer Konjugate [5]) ausgeschieden, gilt aber als biologisch nicht leicht abbaubar [2], [136]. Ein log P ow von 1,56 [136] weist auf ein lediglich geringes Akkumulationspotential im aquatischen Organismus hin. Entsprechend der Einstufung nach GefStoffV wirkt Diclofenac-Na schädlich auf Wasserorganismen und kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen hervorrufen [136] (R-Sätze 52/53).

*Fazit: Ausgehend von einer vergleichsweise guten ökotoxikologischen Datenbasis ist trotz hoher jährlicher Verbrauchsmengen aufgrund des effizienten Humanmetabolismus und der*

bisher bekannten moderaten aquatischen Toxizität des Diclofenac-Na derzeit nicht von einem Risiko für die aquatische Umwelt in Brandenburger Oberflächengewässern auszugehen.

#### Verapamil-HCl

Das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis für Verapamil-HCl beträgt 0,012. Ein ausgeprägter Humanmetabolismus [24] lässt trotz relativ hoher Jahresverbrauchsmenge (2.033 kg, [151]) und offensichtlich geringer biologischer Abbaubarkeit (< 20 %, [101]) keine besonders hohe Konzentration in Brandenburger Oberflächengewässern erwarten. Mit Norverapamil gelangt jedoch als Folge des Humanmetabolismus ein ebenfalls pharmakologisch aktiver Metabolit in die Umwelt (ca. 1/5 der pharmakologischen Aktivität der Ausgangssubstanz, [25]). Als niedrigster ökotoxikologischer Wirkungswert ist für Verapamil-HCl eine EC 0, 48 h für die Goldorfe von 4,6 mg/l [101] bekannt. Eine vergleichbare Toxizität besitzt Verapamil-HCl auch gegenüber Krebsen (*Streptocephalus proboscideus*, LC 50, 24 h, 6,24 mg/l [168]). Ein berechneter log P<sub>ow</sub> von 4,6 [166] deutet auf ein nicht unerhebliches Akkumulationspotential im aquatischen Organismus hin. Verapamil-HCl ist in die Wassergefährdungsklasse 2 eingestuft [101].

*Fazit: Bei relativ guter Datenlage gibt es derzeit keine Hinweise auf ein wirkungsseitig begründetes Umweltrisiko von Verapamil-HCl. Hinweise auf eine schlechte biologische Abbaubarkeit und ein bestehendes Bioakkumulationspotential sollten jedoch, insbesondere bei zukünftig möglicherweise ansteigenden Verbrauchsmengen Anlass zur analytischen Überwachung dieses Wirkstoffes sein.*

#### Mezlocillin-Na Monohydrat

Ein nicht näher beschriebener Wirkungswert gegenüber *Daphnia magna* Strauss von 20 mg/l [99] sowie eine unter worst-case-Annahmen ermittelte PEC-BRB für Brandenburger Oberflächengewässer von 0,23 µg/l führen zu einem PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,012 für dieses Antibiotikum. Die bisher bekannten Wirkungsdaten für *Escherichia coli* und *Pseudomonas fluorescences* von je 30 mg/l [99] lassen auf eine im Vergleich zur Daphnientoxizität in ähnlicher Größenordnung vorhandene Bakterientoxizität schließen. Mezlocillin-Na Monohydrat kann in höheren Konzentrationen die Kläranlagenbiologie beeinflussen (Hemmung der Belebtschlammorganismen bis 250 mg/l [99]). Der Stoff ist in die Wassergefährdungsklasse 1 eingestuft [99].

*Fazit: Nach den derzeit bekannten ökotoxikologischen Wirkungsdaten ist für Mezlocillin ein akutes Umweltrisiko für das aquatische Ökosystem nicht ableitbar. Die bei der Freisetzung eines Antibiotikums in die Umwelt generell zu erwartende antibakterielle Wirkung sowie sich möglicherweise manifestierende Resistenzbildungen lassen bezüglich eventueller Umweltrisiken jedoch keine pauschale Entwarnung zu.*

#### Propyphenazon

Das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis für Propyphenazon von 0,0077 ergibt sich aus einer im Teltowkanal tatsächlich gemessenen Oberflächenwasserkonzentration von 0,34 µg/l [146] sowie aus der als niedrigster ökotoxikologischer Wirkungswert bekannten LC 50, 96 h, *Zebraärbling* von 220 - 550 mg/l [89]. Propyphenazon gilt als biologisch schwer abbaubar (< 10 %, [99]) und wird in der Kläranlage offensichtlich nur durch Sorption am Belebtschlamm (45 % in 15 min, danach kein weiterer Primärabbau, [77]) eliminiert. Es gibt Hinweise auf eine durch Propyphenazon verursachte Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität bei Ratten nach Applikation sehr hoher Dosen [90].

Ein aus Berechnungen abgeleiteter log P<sub>ow</sub> von 1,7 [166] lässt nicht auf ein nennenswertes Akkumulationspotential in der aquatischen Umwelt schließen.

*Fazit: Wegen der unzureichenden ökotoxikologischen Datenbasis ist die Bewertung eines Umweltrisikos für Propyphenazon derzeit schwierig. Die bisher bekannten akut-toxischen Wirkungswerte für Fische und Bakterien (oberer mg/l-Bereich) geben im Unterschied zum Abbauverhalten weniger Anlass zur Annahme eines Umweltrisikos.*

#### Naftidrofurylhydrogenoxalat

Der einzig bekannte ökotoxikologische Wirkungswert für diesen Stoff ist die für eine nicht näher beschriebene Daphnienart ermittelte EC 50, 48 h von 20 mg/l [65]. Trotz einer durch Anwendung eines hohen Sicherheitsfaktors relativ niedrigen PNEC von 0,8 µg/l ergibt sich wegen der zu erwartenden ebenfalls niedrigen PEC-BRB lediglich ein PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,039. Naftidrofurylhydrogenoxalat gilt als biologisch schwer abbaubar [65] und ist nach GefStoffV als schädlich für Wasserorganismen mit der Gefahr der Verursachung langfristiger Gewässerschäden (R-Sätze 52/53) eingestuft. Ein berechneter log P<sub>ow</sub> von 5,5 [166] lässt ferner auf ein erhebliches Akkumulationspotential in aquatischen Organismen schließen.

*Fazit: Die Umweltrelevanz von Naftidrofurylhydrogenoxalat im aquatischen Ökosystem ist anhand lediglich eines bekannten Wirkungswertes derzeit nicht bewertbar. Eine formelle Ableitung des PEC-BRB/PNEC-Verhältnisses aus diesem Wert gibt zunächst keinen Hinweis auf eine wirkungsseitig zu begründende Umweltrelevanz. Die fehlende biologische Abbaubarkeit und das beträchtliche Bioakkumulationspotential indizieren allerdings eine mögliche Umweltrelevanz und sollten Anlass für weitere Ökotoxizitätstests sowie für eine künftige Umweltüberwachung sein.*

#### Metamizol-Na

Metamizol-Na gehört zu den Wirkstoffen mit einem hohen Jahresverbrauch im Land Brandenburg (4649 kg, [151]). Ein umfangreicher Humanmetabolismus, aus dem zwei weitere pharmakologisch aktive Metaboliten resultieren (ca. 9 % der applizierten Dosis [88]), bewirkt trotz unvollständiger biologischer Abbaubarkeit (20 - 50 %, [20]) nur eine relativ niedrige PEC-BRB in Brandenburger Oberflächengewässern (0,26 µg/l). Die für Fische (*Goldorfe*, LC 50, 96 h) bzw. Bakterien (*Pseudomonas putida*, EC 50) bekannten ökotoxikologischen Wirkkonzentrationen liegen bei > 500 mg/l bzw. >> 1000 mg/l [20]. Bei Verabreichung hoher Dosen von Metamizol-Na an Säuger (Maus, Kaninchen) wird von kanzerogenen und embryonalen Effekten unterhalb des maternaltoxischen Bereiches berichtet [21], [88].

*Fazit: Aus der derzeitigen (unzureichenden) ökotoxikologischen Datenbasis ergeben sich bei einem PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von < 0,0026 wirkungsseitig keine Hinweise für eine mögliche Umweltrelevanz für Metamizol-Na. Der unvollständige Abbau und mögliche chronisch-toxische Wirkungen sollten jedoch Anlass für eine analytische Überwachung im Oberflächengewässer sein.*

#### Ibuprofen

Infolge eines effizienten Humanmetabolismus (< 15 % unveränderte Wirkstoffausscheidung incl. spaltbarer Konjugate [47]) sowie einer merklichen Kläranlageneliminierung (58 - 90 %, [1]) ist für Brandenburger Oberflächengewässer keine sehr hohe PEC-BRB zu erwarten (0,043 µg/l). Ökotoxikologische Wirkungswerte liegen für Algen, Daphnien, Fische und Bakterien im unteren mg/l-Bereich. Bei Anwendung einer NOEC für *Daphnia magna* von 3 mg/l ergibt sich unter Berücksichtigung

eines Sicherheitsfaktors von 100 eine PNEC von 30 µg/l und ein PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,0014. Ibuprofen gilt als biologisch leicht abbaubar [1]. Bei einem log P ow von 3,5 [23] bzw. 4,5 [13] muss jedoch von einem erheblichen Bioakkumulationspotenzial ausgegangen werden. Bioakkumulationsfaktoren für nicht näher bezeichnete Spezies von 418–1550 [13] bestätigen diese Annahme. Ibuprofen ist nach der GefStoffV als umweltgefährlich mit den R-Sätzen 51/53 (giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben) eingestuft [102].

*Fazit: Bei vergleichbar guter ökotoxikologischer Datenbasis ist derzeit nicht davon auszugehen, dass Ibuprofen für aquatische Organismen in Brandenburger Oberflächengewässern akute schädliche Wirkungen verursacht. Durch die bereits erwähnte relativ hohe Bioakkumulationstendenz kann jedoch das Erreichen kritischer Wirkschwellen in aquatischen Organismen nicht sicher ausgeschlossen werden.*

### Naproxen

Die PEC-BRB für Naproxen ergibt sich aus dem bisher in der Havel bei Potsdam ermittelten maximalen Messwert von 0,038 µg/l [167]. Als niedrigster ökotoxikologischer Wirkungswert ist eine EC 50, 24 h für *Daphnia magna* von 140 mg/l [168] bekannt. Unter Anwendung eines mangels ausreichender Daten notwendigen hohen Sicherheitsfaktors kann formell ein PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,0014 abgeleitet werden. Naproxen gilt im Rahmen der Abwasserbehandlung als nicht abbaubar, wird jedoch, offensichtlich durch Sorption, in der Kläranlage zu 66 % zurückgehalten [1]. Ein errechneter log P ow von 3,0 [166] lässt ein merkliches Bioakkumulationsvermögen für Naproxen erwarten. Für den Säugerorganismus (*Maus*) sind reproduktionstoxische Effekte in Form von Entwicklungsabnormalitäten im Schädelbereich bekannt [19].

*Fazit: Aus den bisher bekannten sehr wenigen ökotoxikologischen Wirkungsdaten (oberer mg/l-Bereich) ist unter Berücksichtigung von wenigen Messwerten keine Tendenz für ein akutes Gefährdungspotential durch Naproxen für Brandenburger Oberflächengewässer ableitbar. Das Bioakkumulationspotential, die schwere biologische Abbaubarkeit sowie die Tatsache, dass in anderen deutschen Fließgewässern auch wesentlich höhere Naproxen-Konzentrationen gefunden wurden (bis 0,39 µg/l, [1]) indizieren die Notwendigkeit einer weiteren, umfassenden Klärung der Umweltrelevanz dieses Wirkstoffes sowie seiner analytischen Überwachung.*

### Norethisteron / Norethisteronacetat

Ähnlich wie bei dem Sexualhormon Ethinylestradiol ist wegen des mengenmäßig geringen Jahresverbrauches für Norethisteron (Applikation als Norethisteronacetat) für Oberflächengewässer des Landes Brandenburg mit 0,001 µg/l nur eine geringe PEC-BRB zu erwarten. Als niedrigster ökotoxikologischer Wert für eine akute toxische Wirkung ist für *Daphnia magna* eine EC 50, 48 h von > 4,6 mg/l [110] bekannt. Die akute Bakterientoxizität (EC 50, 16 h, *Pseudomonas putida*) liegt mit > 7,8 mg/l in einem ähnlichen Bereich. Rein formell ergibt sich bei Anwendung dieser akuten Toxizitäten in Kombination mit einem hohen Sicherheitsfaktor (5000) ein relativ niedriges PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,001. Norethisteron und Norethisteronacetat besitzen ein nicht unbedeutendes Bioakkumulationspotential (log P ow 2,97, [13] bzw. 3,67, [111]) und sind in die Wassergefährdungsklassen 2 bzw. 3 eingestuft [110],[111]. Norethisteron gilt darüber hinaus als nicht leicht biologisch abbaubar [110].

*Fazit: Die wenigen vorhandenen ökotoxikologischen Daten für akute Wirkungen von Norethisteron geben bei rein formaler*

*Ableitung des PEC-BRB/PNEC-Verhältnisses zunächst keinen direkten Hinweis auf eine Umweltrelevanz im aquatischen Ökosystem. In Analogie zu den vom Ethinylestradiol bekannten endokrinen Wirkungen bei Fischen bei sehr niedrigen Konzentrationen sollten ähnliche Effekte auch für das Gestagen Norethisteron ohne Beweis des Gegenteils nicht ausgeschlossen werden. Die erhöhte Bioakkumulationstendenz und die schlechte biologische Abbaubarkeit geben weiterhin Anlass, die ökotoxikologische Relevanz dieses Wirkstoffes künftig sehr genau zu prüfen und anschließend zu bewerten.*

### 5-Fluorouracil

Das sehr geringe PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,0007 für dieses Zytostatikum ist vor allem in der geringen jährlichen Verbrauchsmenge im Land Brandenburg (22 kg, [151]) begründet. Erwähnenswert ist aber, dass neben ca. 15 % unverändertem 5-Fluorouracil vom Menschen noch zwei ebenfalls zytostatisch wirkende Metaboliten ausgeschieden werden [59]. Die wenigen bekannten akuten Wirkungsdaten für aquatische Organismen (EC 50, Wachstumshemmung *Desmodesmus subspicatus* 21,3 mg/l und eine etwa vergleichbare EC 50 für *Daphnia magna* [144]) lassen eher auf eine moderate akute Ökotoxizität schließen. Im Säugerorganismus wirkt 5-Fluorouracil, wie viele andere Zytostatika, kanzerogen, mutagen und reproduktionstoxisch. Dieser in die Wassergefährdungsklasse 2 [98] eingestufte Wirkstoff erwies sich in mehreren Abbautests als biologisch nicht abbaubar [1].

*Fazit: Für eine exakte Bewertung der ökotoxikologischen Relevanz von 5-Fluorouracil reichen die derzeit vorhandenen Daten nicht aus. Auch wenn die momentan bekannten akuten Wirkkonzentrationen für aquatische Organismen offensichtlich bei weitem nicht erreicht werden, geben das schlechte Abbauverhalten und die genannten chronisch-toxischen sowie die bestimmungsgemäßen Wirkungen Anlass zu einer absoluten Minimierung des Eintrages von 5-Fluorouracil in die Umwelt.*

### Pentoxifyllin

Pentoxifyllin gehört zu den Wirkstoffen, die trotz einer beachtlichen jährlichen Verbrauchsmenge (2.071 kg, [151]) aufgrund eines effizienten Humanmetabolismus [40] und einer weitgehenden Kläranlageneleminierung durch Sorption und Abbau [77] nur geringe Oberflächenwasserkonzentrationen erwarten lassen. Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert ist eine LC 50, 96 h für den *Zebrabärbling* von 100–220 mg/l [41]. Ebenfalls bekannte Bakterientoxizitäten betragen > 1.000 mg/l [41]. In höheren Dosen wurden bei Säugern (*Ratte, Kaninchen*) reproduktionstoxische Effekte festgestellt [19]. Pentoxifyllin gilt als biologisch gut abbaubar [41] und besitzt kein nennenswertes Bioakkumulationspotential (log P ow = 0,56, [41]). Der Wirkstoff gehört zur Wassergefährdungsklasse 1 [41].

*Fazit: Die wenigen bisher bekannten ökotoxikologischen Daten sowie Daten zum sonstigen Umwelverhalten geben keine Hinweise auf eine Umweltrelevanz von Pentoxifyllin im aquatischen Ökosystem (PEC/PNEC-Verhältnis: </= 0,0006).*

### Paracetamol

Paracetamol stellt mit einer jährlichen Verbrauchsmenge von 6.753 kg [151] nach Acetylsalicylsäure das im Land Brandenburg am meisten verordnete Schmerzmittel dar. Da dieser Wirkstoff einem umfangreichen Humanmetabolismus unterliegt [13] und nahezu vollständig in der Kläranlage eliminiert wird [1] ist die zu erwartende PEC-BRB in Brandenburger Gewässern gering. Daran ändert auch die Tatsache, dass die im menschlichen Organismus gebildeten Glucuronidkonjugate in der Kläranlage wieder vollständig gespalten werden [77], nichts. Im aquati-



schen Ökosystem stellen offensichtlich die Daphnien die gegenüber Paracetamol empfindlichsten Organismen dar (EC 50, 48 h, *Daphnia magna* 9,2 mg/l, [23]). Insgesamt ergibt sich bei Anwendung eines entsprechend der relativ guten Datenlage niedrigen Sicherheitsfaktors von 200 ein PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von lediglich 0,0006. Paracetamol gilt als vollständig biologisch abbaubar und besitzt kein nennenswertes Bioakkumulationspotenzial [23]. Paracetamol ist in die Wassergefährdungsklasse 1 eingestuft [11].

*Fazit: Bei vergleichsweise komfortabler ökotoxikologischer Datenbasis kann derzeit trotz erheblicher Verbrauchsmengen keine Umweltrelevanz für Paracetamol im aquatischen Ökosystem abgeleitet werden.*

#### Prilocain-HCl

Das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis für dieses Narkotikum beträgt 0,00033. Selbst unter worst-case-Bedingungen ist entsprechend der jährlichen Verordnungsmenge im Land Brandenburg maximal eine PEC-BRB von 0,02 µg/l zu erwarten. Eine EC 50, 48h für *Daphnia magna* von 61 mg/l [123] ist als niedrigster ökotoxikologischer Wirkungswert bekannt. Prilocain-HCl ist entsprechend der GefStoffV mit den R-Sätzen 52/53 (schädlich für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben) eingestuft [123]. Bei geringem Bioakkumulationspotenzial erweist es sich als biologisch nicht leicht abbaubar [123]. Infolge des Humanmetabolismus wird nach der Gabe von Prilocain-HCl der kanzerogen und mutagen wirkende Hauptmetabolit o-Toluidin gebildet.

*Fazit: Wirkungsseitig ist aus den bisher bekannten Daten für Prilocain-HCl wegen des großen Abstandes von PEC-BRB und PNEC kein Risiko für die aquatische Umwelt ableitbar. Andererseits sprechen das Abbauverhalten und eventuelle chronisch-toxische Wirkungen des Hauptmetaboliten o-Toluidin für die Möglichkeit adverser Effekte in der Umwelt.*

#### Iodixanol

Iodixanol gehört zur Gruppe der iodierten Röntgenkontrastmittel. Aufgrund seiner (bestimmungsgemäßen) Inertheit wird dieser Stoff auf seinem Weg in die aquatische Umwelt weder durch einen nennenswerten Humanmetabolismus [62] noch durch eine Eliminierung in der Kläranlage abgereichert [1]. Eine jährliche Verbrauchsmenge für Iodixanol im Land Brandenburg von 4.940 kg [151] lässt somit eine relativ hohe PEC-BRB (3,47 µg/l) für Oberflächengewässer erwarten. Die für Daphnien, Fische, Algen und Bakterien bekannten ökotoxikologischen Wirkungswerte liegen alle über 2.500 mg/l [100]. Dadurch ergibt sich trotz der hohen PEC-BRB ein sehr niedriges PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,00027. Das in die Wassergefährdungsklasse 1 eingruppierte Iodixanol gilt als biologisch schwer abbaubar, wobei nur ein geringes Bioakkumulationspotenzial vorhanden ist [100].

*Fazit: Von Iodixanol scheint aufgrund der bisher bekannten Wirkkonzentrationen keine Gefahr für die aquatische Umwelt auszugehen. Wegen der hohen Verbrauchsmengen, seiner Persistenz und seines Beitrages zum AOX-Gehalt des Wassers sollte dieses Diagnostikum trotz bisher nicht festgestellter nachteiliger ökotoxikologischer Effekte beim Umweltmonitoring nicht aus den Augen verloren werden.*

#### Acarbose

Für Acarbose ergibt sich aus konservativen Abschätzungen (z.B. fehlende Kläranlageneliminierung) für die Oberflächengewässer des Landes Brandenburg eine PEC-BRB von 0,34 µg/l. Die bekannten ökotoxikologischen Daten weisen für Acarbose eine geringe Wirkungsstärke aus (Daphnien- und Fischtoxizität

> 1.000 mg/l [36],[168], Bakterientoxizität > 10.000 µg/l [36]. Somit errechnet sich für Acarbose ein sehr niedriges PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von  $\leq 0,00017$ . Acarbose (Wassergefährdungsklasse 0) erweist sich als teilweise biologisch abbaubar (47 % in 28 d, [36]) und besitzt kein Bioakkumulationspotenzial ( $\log P_{ow} < -3$  [36]).

*Fazit: Derzeit sprechen bei vergleichsweise guter Datenbasis keine Tatsachen für eine Gefährdung des aquatischen Ökosystems durch Acarbose.*

#### Glyoxal

Das für Glyoxal ermittelte PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,00006 wurde lediglich aus der für den medizinischen Teil bekannten jährlichen Verbrauchsmenge errechnet. Wegen vielseitiger weiterer Anwendungen von Glyoxal (siehe Pkt. 2.1) ist in der Realität die PEC-BRB und somit auch das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis größer als hier zugrunde gelegt. Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert ist eine auf die Wachstumshemmung von *Pseudomonas putida* bezogene EC 50 von 133,7 mg/l [42]. In einem ähnlichen Konzentrationsbereich liegen die Fischtoxizität (*Pimephelas promelas*) und die Daphnientoxizität (*Daphnia magna*) [42]. Glyoxal erweist sich in verschiedenen Abbauteests als biologisch gut abbaubar [42] und neigt im wässrigen Medium zur Polymerisation [13]. Verschiedene Mutagenitätstests ergaben Hinweise auf mutagene Wirkungen von Glyoxal [42].

*Fazit: Aus alleiniger medizinischer Anwendung ist derzeit keine akute Gefährdung der aquatischen Organismen durch Glyoxal in Brandenburger Oberflächengewässern ableitbar. Inwieweit eventuelle mutagene Wirkungen zu chronisch-ökotoxischen Effekten führen, ist derzeit nicht bewertbar.*

#### Lidocain-HCl

Eine sehr geringe jährliche Verbrauchsmenge (22 kg, [151]) sowie ein effizienter Humanmetabolismus [63] bewirken eine zu erwartende PEC-BRB für Brandenburger Oberflächengewässer von lediglich 0,002 µg/l. Als niedrigster ökotoxikologischer Wirkungswert ist eine LC 50, 96 h für den *Zebrafisch* von 106 mg/l [124] bekannt. Etwa gleich ist die Daphnientoxizität (EC 50, 48 h, *Daphnia magna*, 112 mg/l [124]) zu beurteilen. Das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis für Lidocain-HCl beträgt 0,000019. Lidocain-HCl gilt als biologisch nicht leicht abbaubar und besitzt nur ein geringes Bioakkumulationspotenzial [124]. Kanzerogene und mutagene Wirkungen im Säugerorganismus (*Ratte*) sind für das 2,6-Xylidin (Metabolit des Lidocain-HCl) bekannt [63].

*Fazit: Die für akut-toxische (insbesondere narkotische) Wirkungen des Lidocain-HCl notwendigen Konzentrationen werden in der aquatischen Umwelt nicht annähernd erreicht, so dass nach jetzigem Wissensstand diesbezüglich kein Risiko zu erwarten ist. Ebenso wie beim Prilocain-HCl sprechen aber das Abbauverhalten und eventuelle chronisch-toxische Wirkungen des Metaboliten 2,6-Xylidin für die Möglichkeit adverser Effekte in der Umwelt.*

#### Ifosfamid

Bei einer jährlichen Verbrauchsmenge im Land Brandenburg von lediglich 8 kg [151] ist für dieses Zytostatikum nur eine sehr geringe PEC-BRB in Oberflächengewässern zu erwarten. Unter Berücksichtigung des niedrigsten bekannten ökotoxikologischen Wirkungswertes (NOEC, 48 h, *Daphnia magna*) von 100 mg/l [57] ergibt sich ein sehr niedriges PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,000014. Fische (*Salmo gairdneri*) und Bakterien (*Pseudomonas putida*) scheinen im Vergleich zu Daphnien gegenüber Ifosfamid unempfindlicher zu sein [57], [119]. Ifosfamid



erwies sich in mehreren Abbautests als biologisch nicht abbaubar [1], [22], [119]. Im Säugerorganismus wirkt Ifosfamid, wie viele andere Zytostatika, kanzerogen, mutagen und reproduktionstoxisch [57], [58], [119].

*Fazit: Auch wenn die momentan bekannten akuten Wirkkonzentrationen für aquatische Organismen offensichtlich bei weitem nicht erreicht werden, geben das schlechte Abbauverhalten und die genannten chronisch-toxischen sowie die bestimmungsgemäßen Wirkungen Anlass zu einer absoluten Minimierung des Eintrages von Ifosfamid in die Umwelt.*

### Cyclophosphamid

Die jährliche Verbrauchsmenge im Land Brandenburg und die sich daraus ergebende PEC-BRB entspricht den Werten vom Ifosfamid. Das noch geringere PEC-BRB/PNEC-Verhältnis von 0,000001 resultiert aus der im Vergleich zum Ifosfamid höheren Wirkschwelle gegenüber Fischen (*Salmo gairdneri*, NOEC 96 h, > 984 mg/l, [120]). Ebenso wie Ifosfamid erwies sich auch Cyclophosphamid in diversen Abbautests als schwer abbaubar [13], [22], [165]. Auch Cyclophosphamid zeigte im Säugerorganismus kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Wirkungen. [55], [56], [120]. Ein nennenswertes Bioakkumulationspotenzial kann für das in die Wassergefährdungsklasse 3 [120] eingruppierte Cyclophosphamid nicht angenommen werden (log P<sub>ow</sub> = 0,63, [13]).

*Fazit: Auch wenn die momentan bekannten akuten Wirkkonzentrationen für aquatische Organismen hinsichtlich Cyclophosphamid offensichtlich bei weitem nicht erreicht werden, geben das schlechte Abbauverhalten und die genannten chronisch-toxischen sowie die bestimmungsgemäßen Wirkungen Anlass zu einer absoluten Minimierung des Eintrages dieses Wirkstoffes in die Umwelt.*

Tab. 9:  
Prognose der Umweltrelevanz für Wirkstoffe ohne bekannte ökotoxikologische Wirkungsdaten (Kriterien siehe Pkt. 2.4)

Gruppe 1 Umweltrelevanz wahrscheinlich	Gruppe 2 Umweltrelevanz wenig oder nicht wahrscheinlich	Gruppe 3 Umweltrelevanz mangels Daten derzeit nicht prognostizierbar
Bezafibrat	Acetylcystein	Ampicillin
Fenofibrinsäure	Allopurinol	Captopril
Indometacin	Isosorbiddinitrat	Dimeticon
Levonorgestrel	Metoprololitartrat	Phenoxypropanol-Isomere
Lysinamidotrizoat		Piperacillin-Na
Medroxyprogesteronacetat		Prednisolon
Primidon		Subactam-Na
		Sulfamocillin
		Talinolol
		Torasemid-Na

#### 3.3.2.1 Wirkstoffe mit wahrscheinlicher Umweltrelevanz

##### Bezafibrat

Bezafibrat wurde in einem Brandenburger Oberflächengewässer (Havel bei Potsdam) in einer Konzentration von 0,35 µg/l gemessen [167]. Für eine mögliche Umweltrelevanz dieses Wirkstoffes sprechen vor allem sein beträchtliches Bioakkumulationspotenzial (log P<sub>ow</sub> = 4,2, [166] sowie eine aus QSAR-Betrachtungen (Könemangleichung) errechnete hohe Mindestfischtoxizität von 6,0 mg/l (LC 50) [166]. Im Säugerorganismus (*Ratte*, *Maus*) hat sich Bezafibrat in hohen Dosen als kanzerogen erwiesen [132]. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit [131] und seiner relativ hohen Kläranlageneliminationsrate (ca. 75 % , [1]) könnte Bezafibrat auch in höheren Konzentrationen im Klärschlamm anzutreffen sein. Die Applikation von Fibraten gilt nach [175] als überholtes Therapieprinzip (siehe Clofibrinsäure Pkt. 3.3.1).

#### 3.3.2 Abschätzung der Umweltrelevanz anhand physikalisch-chemischer Daten, chemischer Struktur und bekannter Human- und Säugertoxizität

Für ca. 1/3 der in dieser Arbeit betrachteten 60 Wirkstoffe sind derzeit keine ökotoxikologischen Wirkkonzentrationen verfügbar. Auch wenn dadurch eine Bewertung der ökotoxikologischen Relevanz im aquatischen Ökosystem für diese Stoffe nicht möglich ist, soll nachfolgend entsprechend den in Pkt. 2.4 benannten Kriterien eine grobe Einteilung in drei Gruppen versucht werden:

##### 1. Gruppe

Wirkstoffe, für die eine Umweltrelevanz als wahrscheinlich angesehen werden kann (siehe Pkt. 3.3.2.1). (Für die in diese Gruppe eingeteilten Wirkstoffe sind mehrere der in Pkt. 2.4 genannten Kriterien erfüllt.)

##### 2. Gruppe

Wirkstoffe, für die es wenig oder keine Hinweise für eine ökotoxikologische Relevanz gibt (siehe Pkt. 3.3.2.2)

##### 3. Gruppe

Wirkstoffe, bei denen mangels verfügbarer Daten zum Umweltverhalten eine Prognose der Umweltrelevanz derzeit nicht möglich ist (siehe Pkt. 3.3.2.3)

Die folgende Tabelle 9 stellt die vorgenommene Einteilung übersichtlich dar.

##### Fenofibrinsäure

Der in Brandenburger Oberflächengewässern bisher ermittelte maximale Messwert liegt für Fenofibrinsäure bei 0,041 µg/l (Havel bei Potsdam, [167]). Die Indizien, welche für eine Umweltrelevanz dieses Lipidsenkermetaboliten sprechen, sind mit denen für Bezafibrat vergleichbar: hohes Bioakkumulationspotenzial (log P<sub>ow</sub> : 4,3, [166]), hohe, aus QSAR-Betrachtungen abgeleitete Mindestfischtoxizität (Könemangleichung, LC 50, 4,7 mg/l, [166] , kanzerogene und reproduktionstoxische Wirkungen (Ratte) im Hochdosisbereich [133]. Wie bei Bezafibrat ist auch für Fenofibrinsäure aus einfachen Abschätzungen (Level-I- Verteilungen nach Mackay) eine Anreicherungstendenz im Boden wahrscheinlich [166]. Der Therapiestellenwert von Fenofibrinsäure ist ähnlich wie für Bezafibrat und Clofibrinsäure zu beurteilen [175].

### Indometacin

Die in einem Brandenburger Oberflächengewässer (Havel bei Potsdam) bisher ermittelte maximale Indometacinkonzentration beträgt 0,026 µg/l [167]. Bei geringer Wasserlöslichkeit (0,937 mg/l, [13]) weist ein log P ow von 4,27 [13] auf ein bedeutendes Bioakkumulationspotenzial hin. Indometacin ist im neutralen und leicht sauren Medium stabil, jedoch wird in der Literatur auch Lichtempfindlichkeit beschrieben [13]. Die nach der Könemangleichung ermittelte Mindesttoxizität (LC 50) für Fische ist mit 5,8 mg/l [166] als relativ hoch anzusehen. Für den Säugerorganismus (*Ratte*, *Kaninchen*) werden reproduktionstoxische Wirkungen bei relativ geringen Dosen [19] sowie atemwegs- und hautsensibilisierende Wirkungen (*Mensch*) beschrieben [121]. Auch für Indometacin kann aus Verteilungsberechnungen nach Mackay eine Tendenz zur Anreicherung im Boden angenommen werden [166]. Indometacin ist als Mittel der Reserve zu betrachten [175].

### Levonorgestrel

Ogleich die für dieses Sexualhormon zu erwartende PEC-BRB mit lediglich 0,003 µg/l gering ist, muss für diesen Wirkstoff von einer möglichen Umweltrelevanz ausgegangen werden. Levonorgestrel besitzt ein markliches Bioakkumulationspotenzial (log P ow = 3,55, [112]) und kann im Belebtschlamm erst nach 72 h vollständig abgebaut werden [107]. Levonorgestrel ist in die Wassergefährdungsklasse 3 (stark wassergefährdend) eingestuft [112]. Für den Säugerorganismus (Maus) sind kanzerogene Wirkungen im Hochdosisbereich [19] sowie endokrine Wirkungen (z.B. Vermännlichung weiblicher Rattenfeten, [112]) bekannt. Die in jüngster Zeit bekannt gewordenen endokrinen Wirkungen z.B. von Ethinylestradiol (Induktion der Vitellogeninsynthese bei Fischen bei ca. 1 ng/l, [168]) sollten bis zum Beweis des Gegenteils auch für andere Sexualhormone nicht ausgeschlossen werden. Levonorgestrel ist nach [175] ein Mittel der Reserve.

### Lysinamidotrizoat

Lysinamidotrizoat ist ein im Land Brandenburg häufig verwendetes Röntgenkontrastmittel (jährliche Aufwandmenge 946 kg, [151]). Lysinamidotrizoat ist biologisch nicht leicht abbaubar und wird in der Kläranlage nicht zurückgehalten [1]. Somit muss für diesen Stoff von einer Persistenz in der Umwelt ausgegangen werden. Mit 3-Acetylamino-5-Amino-2,4,6-Triiodbenzoat und 3,5-Diamino-2,4,6-Triiodbenzoat existieren im Oberflächengewässer zwei stabile Metaboliten [165]. Eine Bioakkumulation im aquatischen Bereich ist für dieses Diagnostikum hingegen nicht zu erwarten [1]. Chronisch-toxische Wirkungen für den Säugerorganismus sind nicht bekannt, die akute Toxizität ist gering (LD 50. i.v. *Maus*, *Ratte* im g/kg-Bereich [145]). Lysinamidotrizoat trägt zur Erhöhung des AOX (als AOI) im Oberflächengewässer bei.

### Medroxyprogesteronacetat

Bezüglich der Bioakkumulationstendenz (log P ow = 4,0, [166]) sowie des Abbauverhaltens (vollständiger Abbau im Belebtschlamm erst nach 120 h, [107]) verhält sich Medroxyprogesteronacetat ähnlich dem Levonorgestrel. Für den Säugerorganismus sind kanzerogene (*Hund*, [135]), embryolethale (*Kaninchen*, [135]) und endokrine (*Affe*, *Hund Mensch*, [135]) Wirkungen bekannt. Die nach der Könemangleichung abgeleitete LC 50 für Fische beträgt 8,5 mg/l [166]. Für Medroxyprogesteronacetat muss anhand von einfachen Level-I-Berechnungen nach Mackay ebenfalls von einer Anreicherungstendenz im Boden ausgegangen werden [166]. Bezüglich möglicher endokriner Wirkungen in der aquatischen Umwelt

und der Beurteilung des Therapiestellenwertes gilt das bezüglich Levonorgestrel Gesagte [175].

### Primidon

Primidon wurde im Teltowkanal (Schleuse Kleinmachnow) in einer Konzentration bis zu 0,36 µg/l bestimmt [146]. Nach anfänglicher Resorption im Belebtschlamm (21% nach 15 min) findet kein weiterer Primärabbau statt [77]. Somit muss diesem Antiepileptikum eine gewisse Persistenz in der Umwelt zugeschrieben werden. Während die Mutagenität von Primidon nicht abschließend beurteilbar ist, gibt es in der Literatur Hinweise auf reproduktionstoxische Wirkungen auf den (nicht näher bezeichneten) Säugerorganismus [149]. Infolge des Humanmetabolismus gelangen bei der Gabe von Primidon mit Phenobarbital und Phenylethylmalonamid zwei pharmakologisch aktive Metabolite in die Umwelt. Inwieweit die für Primidon für den *Menschen* bzw. die *Ratte* beschriebene Verminderung der Aktivität und Einschränkung des Bewegungsablaufes [19], [149] auch für aquatische Organismen bei den dort ermittelten Expositionskonzentrationen wirksam wird und so z.B. zu einer Beeinflussung des Räuber-Beute-Verhältnisses führt, kann derzeit nicht beantwortet werden. Primidon ist ein Mittel der Reserve [175].

### 3.3.2.2 Wirkstoffe mit wenig wahrscheinlicher Umweltrelevanz

#### Acetylcystein

Trotz einer hohen jährlichen Verbrauchsmenge im Land Brandenburg (10.561 kg, [151]) ergibt sich als Folge eines effizienten Humanmetabolismus [13] und einer guten biologischen Abbaubarkeit [105],[137] eine PEC-BRB für Brandenburger Oberflächengewässer von maximal 0,74 µg/l. Das gut wasserlösliche Acetylcystein (Wassergefährdungsklasse 1, [11]) besitzt eine geringe Mindestfischtoxizität (LC 50 = 35.000 mg/l, [166]). Hinweise auf ein Bioakkumulationspotenzial (log P ow = -0,5, [166]) sowie auf chronisch-toxische Wirkungen auf den Säugerorganismus [33] sind nicht bekannt.

#### Allopurinol

Allopurinol ist ein gebräuchliches Gichtmittel. Als PEC-BRB für Oberflächengewässer des Landes Brandenburg ergibt sich 0,32 µg/l. Mit 0,48 mg/l [13] besitzt Allopurinol nur eine geringe Wasserlöslichkeit. Die aus QSAR-Betrachtungen abgeleitete Mindestfischtoxizität (LC 50) von 65.000 mg/l [166] ist gering. Von einem merklichen Bioakkumulationspotenzial ist für diesen Wirkstoff (log P ow = -0,9, [166]) nicht auszugehen. Bei der *Maus* wurden bei Dosen > 50 mg/kg ab dem 10. Trächtigkeitstag teratogene Effekte festgestellt [116]. Level-I-Berechnungen nach Mackay weisen auf eine geringe Anreicherungstendenz von Allopurinol im Boden hin [166].

#### Isosorbiddinitrat

Für Isosorbiddinitrat (PEC-BRB = 0,019 µg/l) kann weder ein hohes Bioakkumulationspotenzial (log P ow = 0,5, [166]) noch eine hohe Mindesttoxizität für Fische (LC 50, 6.558 mg/l, [166]) prognostiziert werden. Hinweise auf das Erfordernis der lichtgeschützten Lagerung [43] lassen einen nennenswerten Photoabbau vermuten. Während kanzerogene und mutagene Wirkungen von Isosorbiddinitrat nicht bekannt sind [84], wird für *Ratten* bei i.v.-Gabe hoher Dosen (260 mg/kg) von einer Beeinflussung des Lebendgeburtindex und des Geschlechterverhältnisses der Nachkommen berichtet [19].

### Metoprololtartrat

In einem Brandenburger Oberflächengewässer (Havel bei Potsdam) wurde dieser Wirkstoff (als Metoprolol) bis zu einer Konzentration von 1,8 µg/l gemessen [167]. Bei einer jährlichen Verbrauchsmenge im Land Brandenburg von 993 kg (umgerechnet auf Metoprolol) [151] sowie einem effizienten Humanmetabolismus [87] und einer umfangreichen Kläranlageneliminierung [1] erscheint diese Konzentration unerwartet hoch. Ein bedeutendes Bioakkumulationspotenzial ist für Metoprololtartrat nicht zu erwarten (log P<sub>ow</sub> = 2,04 [15]). Über das Abbauverhalten von Metoprololtartrat ist wenig bekannt. Ein Hinweis auf die Notwendigkeit der lichtgeschützten Lagerung lässt einen photolytischen Abbau vermuten. Andererseits könnte die ermittelte Diskrepanz zwischen berechneter und analytisch ermittelter PEC-BRB auch auf eine Persistenz von Metoprolol in der Umwelt hindeuten (z.B. Einträge stabiler Wirkstoffanteile aus Berlin). Chronisch-toxische Wirkungen auf den Säugerorganismus konnten nicht ermittelt werden [87].

### 3.3.2.3 Wirkstoffe, für die derzeit keine Abschätzung der Umweltrelevanz möglich ist

#### Ampicillin

Für dieses Antibiotikum ergibt sich für Oberflächengewässer des Landes Brandenburg eine PEC-BRB von 0,16 µg/l. Im Rahmen der Abwasserbehandlung wird Ampicillin zu 48 % biologisch abgebaut [22]. Es muss somit als nicht leicht biologisch abbaubar eingestuft werden. Für den Säugerorganismus gibt es Hinweise auf sensibilisierende Wirkungen [118], während mutagene Effekte an *Escherichia coli* beobachtet wurden [19]. Eine negative Beeinflussung des Spektrums der Mikroorganismen in der Kläranlage sowie die Förderung der Ausbildung von Antibiotikaresistenzen ist bei Ampicillin, wie auch bei anderen Antibiotika, aufgrund der bestimmungsgemäß bakteriziden bzw. bakterostatischen Wirkungen nicht auszuschließen.

#### Captopril

Captopril ist nahezu vollständig wasserlöslich [13] und besitzt kein nennenswertes Bioakkumulationspotenzial (log P<sub>ow</sub> = 0,34, [13]). Die nach der Könemanngleichung ermittelte Mindestfischtoxizität (LC 50, 2842 mg/l, [166]) ist gering. Für Mensch und Ratte sind reproduktionstoxische Wirkungen (beim Menschen auch teratogene) bekannt [13]. Ferner wird über die Möglichkeit einer Sensibilisierung berichtet [113]. Verteilungsberechnungen nach Mackay ergeben für Captopril die Tendenz des Verbleibs in der wässrigen Phase [166], wobei die PEC-BRB für Brandenburger Oberflächengewässer 0,17 µg/l beträgt.

#### Dimeticon

Dimeticon ist pharmakologisch und physiologisch inert [69] und nahezu wasserunlöslich [122]. Chronisch-toxische Wirkungen auf den Säugerorganismus sind nicht bekannt [69]. Hinsichtlich des Bioakkumulationspotenzials muss bei einem sich aus theoretischen Berechnungen ergebenden BCF von 338,8 (BCF<sub>WIN</sub>, [166]) von der Möglichkeit einer Anreicherung in aquatischen Organismen ausgegangen werden.

#### Phenoxypropanol-Isomere

Für Oberflächengewässer des Landes Brandenburg ergibt sich für diese in einem weiten Anwendungsbereich als Desinfektionsmittel eingesetzten Wirkstoffe eine PEC-BRB von mindestens 4,21 µg/l (nur medizinischer Bereich). Bei guter Wasserlöslichkeit waren in einem Standversuch mit Belebtschlamm eines Isomerenmisches von 85 % 1-Phenoxy-2-propanol und 15 %

2-Phenoxy-1-propanol nach 7 d 24 % und nach 19 d 88 % biologisch abbaubar [42]. Das Bioakkumulationspotenzial und die Mindestfischtoxizität sind als gering anzusehen (log P<sub>ow</sub> = 1,5, LC 50 = 547,6 mg/l, [166]). Chronisch-toxische Wirkungen für den Säugerorganismus sind nicht bekannt [42].

#### Piperacillin-Na

Das Bioakkumulationspotenzial und die Mindestfischtoxizität von Piperacillin sind gering (log P<sub>ow</sub> = 1,8, LC 50 = 1116,8 mg/l, [166]). In einem nicht näher bezeichneten in-vitro-System konnten mutagene Wirkungen nachgewiesen werden [72]. Level-1-Verteilungsrechnungen nach Mackay ergeben für Piperacillin zumindest für wasserarme Regionen eine Tendenz zum Verbleib im Boden [166]. Die PEC-BRB für Brandenburger Oberflächengewässer beträgt (wie auch für die nachfolgend diskutierten Antibiotika Sultamicillin und Sulbactam-Na) unter der konservativen Annahme von 0 % Kläranlageneliminierung 0,08–0,09 µg/l. Eine negative Beeinflussung des Spektrums der Mikroorganismen in der Kläranlage sowie die Förderung der Ausbildung von Antibiotikaresistenzen ist bei Piperacillin-Na, wie auch bei anderen Antibiotika, aufgrund der bestimmungsgemäß bakteriziden bzw. bakterostatischen Wirkungen nicht auszuschließen.

#### Prednisolon

Prednisolon ist ein nahezu wasserunlösliches Corticosteroid [112]. Aufgrund der geringen jährlichen Verbrauchsmenge (61 kg, [151]) ist die zu erwartende PEC-BRB für Oberflächengewässer des Landes Brandenburg mit 0,004 µg/l klein. Ein bedeutendes Bioakkumulationspotenzial (QSAR-Vergleichsbetrachtung für Prednison ergab einen log P<sub>ow</sub> von 1,6, [166]) dürfte nicht vorhanden sein. Anhaltspunkte für eine mögliche Umweltrelevanz ergeben sich aus den für den Säugerorganismus bekannten mutagenen, reproduktionstoxischen und endokrinen Wirkungen [71].

#### Sulbactam-Na

Das Bioakkumulationspotenzial und die Mindestfischtoxizität von Sulbactam sind gering (log P<sub>ow</sub> = 0,4, LC 50 = 7643,7 mg/l, [166]). Chronisch-toxische Eigenschaften für den Säugerorganismus sind nicht bekannt [51]. Sulbactam-Na verbleibt offensichtlich weitestgehend in der wässrigen Phase [166]. Eine negative Beeinflussung des Spektrums der Mikroorganismen in der Kläranlage sowie die Förderung der Ausbildung von Antibiotikaresistenzen ist bei Sulbactam-Na, wie auch bei anderen Antibiotika, aufgrund der bestimmungsgemäß bakteriziden bzw. bakterostatischen Wirkungen nicht auszuschließen.

#### Sultamicillin

Auch für Sultamicillin sind das Bioakkumulationspotenzial und die Mindestfischtoxizität als gering einzustufen (log P<sub>ow</sub> = 1,2, LC 50 = 3736,9 mg/l, [166]). Chronisch-toxische Eigenschaften für den Säugerorganismus sind bisher nicht bekannt [73]. Eine negative Beeinflussung des Spektrums der Mikroorganismen in der Kläranlage sowie die Förderung der Ausbildung von Antibiotikaresistenzen ist bei Sultamicillin, wie auch bei anderen Antibiotika, aufgrund der bestimmungsgemäß bakteriziden bzw. bakterostatischen Wirkungen nicht auszuschließen.

#### Talinolol

Talinolol (PEC-BRB = 0,277 µg/l) besitzt offensichtlich die Fähigkeit, in aquatischen Organismen zu akkumulieren (log P<sub>ow</sub> = 3,2 [166]). Die aus der Könemanngleichung abgeleitete Mindestfischtoxizität (LC 50) liegt mit 40,9 mg/l [166] in einem mittleren Bereich. Durch abiotische Prozesse, wie z.B. me-

chanisches Abscheiden kann Talinolol weitgehend aus dem Wasser eliminiert werden [103]. Während es für Talinolol keine Hinweise auf Kanzerogenität und Mutagenität gibt [80], wird bei nicht näher bezeichneter Tierspezies über embryo- und fetotoxische Wirkungen im Bereich maternaltoxischer Dosen berichtet [80]. In wasserärmeren Regionen tendiert Talinolol zum Verbleib im Boden [166].

#### Torasemid-Na

Dieses in Wasser wenig lösliche Diuretikum [35] ist in die Wassergefährdungskategorie 2 (wassergefährdend) eingruppiert [128]. Ein gewisses Bioakkumulationspotenzial gilt bei einem log P von

2,7 [166] für Torasemid als wahrscheinlich, die errechnete Grundtoxizität für Fische ist mit 126 mg/l [166] jedoch vergleichsweise niedrig. Weiterhin sind für die *Ratte* kanzerogene, sowie für *Ratte* und *Kaninchen* embryotoxische Wirkungen für den unteren mg/kg-Bereich bekannt [95]. Level-I-Berechnungen nach Mackay weisen zumindest für wasserarme Regionen auf eine Anreicherungstendenz von Torasemid im Boden hin [166].

## 4 Empfehlungen für prioritäre Analyten im Land Brandenburg

### 4.1 Oberflächengewässer

Entsprechend der in Pkt. 2.5 beschriebenen Vorgehensweise werden nachfolgend Arzneimittelwirkstoffe in drei Prioritätengruppen zur Analytik in Brandenburger Oberflächengewässern empfohlen.

Für die Wirkstoffgruppe mit der höchsten Priorität (Gruppe A) konnte anhand des aus ökotoxikologischen Wirkungsdaten ermittelten PEC-BRB/PNEC-Verhältnisses ( $> 1$  oder  $\sim 1$ ) wirkungsseitig sowie zusätzlich aufgrund weiterer umweltrelevanter Eigenschaften (Bioakkumulation, Abbauverhalten, Persistenz, chronische Human- und Säugertoxizität, etc.) ein

Gefährdungspotential für aquatische Ökosysteme im Land Brandenburg festgestellt werden. Zu dieser Gruppe A gehören die in der folgenden Tabelle aufgeführten 11 Wirkstoffe. Diese Wirkstoffe sollten in Oberflächengewässern des Landes Brandenburg routinemäßig überwacht werden.

Anmerkung: Zur Charakterisierung, wieviel Wirkungsdaten (Trophiestufenzahl) für die Bewertung des ökotoxikologischen Risikos zur Verfügung standen, sei auf die ab Pkt. 3.2 verwendete Farbgebung verwiesen.

Wirkstoff	Wirkstoffgruppe	PEC-BRB/PNEC-Verhältnis
Ethinylestradiol	Sexualhormon	5.500
Cocosporylendiaminguanacetat	Desinfektionsmittel	55,5
Ciprofloxacin-HCl	Antibiotikum	12,2
Glucoprotamin	Desinfektionsmittel	$> 4,1$
Laurylpropylendiamin	Desinfektionsmittel	3,2
Benzalkoniumchlorid	Desinfektionsmittel	$> 2,1$
Clofibrinsäure	Lipidsenker (Metabolit)	1,8
Clarithromycin	Antibiotikum	1,5
Polyvidon-Iod	Desinfektionsmittel	0,6
Metformin-HCl	Antidiabetikum	0,45
Dodecylbispropylentriamin <sup>†1</sup>	Desinfektionsmittel	$> 0,042$

Tab. 10: Stoffe mit einem wirkungsseitig zu begründenden Gefährdungspotenzial für Brandenburger Oberflächengewässer (Priorität A)

<sup>†1</sup> Zur Begründung, warum Dodecylbispropylentriamin trotz eines PEC-BRB/PNEC-Verhältnisses von deutlich  $< 1$  als Wirkstoff mit erkennbarer Umweltrelevanz eingestuft wurde, siehe Pkt. 3.3.1.2

Eine zweite Gruppe (Priorität B) wird von weiteren 21 Wirkstoffen gebildet, für die zwar derzeit rein wirkungsseitig kein Umweltisiko abgeleitet werden kann, weil entweder das PEC-BRB/PNEC-Verhältnis deutlich kleiner als 1 ist oder aufgrund fehlender Wirkungsdaten kein PEC-BRB/PNEC-Verhältnis bestimmt werden kann. Alle in dieser Gruppe genannten Wirkstoffe erfüllen jedoch mindestens zwei der in Pkt. 2.4 genannten Hinweis-kriterien für eine Umweltrelevanz und sollten deshalb zumindest an ausgewählten Messstellen (z.B. Gewässer mit besonders hohem Abwasseranteil) analytisch bestimmt werden. Dies gilt insbesondere für jene Stoffe in der oberen Hälfte der nachfolgenden Tabelle 11, für die keine oder wenig ökotoxikologische Wirkungsdaten bekannt sind.

Schließlich wird eine dritte Gruppe (Priorität C) von 10 Wirkstoffen gebildet, für welche mangels geeigneter Daten keine Prognose der ökotoxikologischen Relevanz erfolgen kann. Zu dieser Gruppe gehören die Antibiotika Ampicillin, Piperacillin-Na, Sulbactam-Na und Sultamicillin, das Diuretikum Torasemid-Na, die als Desinfektionsmittel verwendeten Phenoxypropanol-Isomere, das Corticosteroid Prednisolon sowie das Dermatikum

Dimeticon. Ferner sind dieser Gruppe die beiden Betarezeptorenblocker Captopril und Talinolol zuzuordnen. Neben der Notwendigkeit der Ermittlung von Wirkschwellen für aquatische Organismen wird aber auch die Beantwortung der Frage, ob und in welcher Konzentration diese Wirkstoffe in Brandenburger Oberflächengewässern nachweisbar sind, für erforderlich gehalten.

Für alle in dieser Arbeit diskutierten Wirkstoffe, die keiner der genannten Prioritätengruppen zugehörig sind, besteht derzeit keine Notwendigkeit für eine Analytik.

Tab. 11:  
Stoffe die außerhalb wirkungs-  
seitiger Betrachtungen Kriteri-  
en einer Umweltrelevanz erfül-  
len (Priorität B)

Wirkstoff	Wirkstoffgruppe	Anzahl der Trophiestufen mit bekannten ökotoxikologischen Wirkungsdaten
Bezafibrat	Lipidsenker	0
Fenofibrinsäure	Lipidsenker (Metabolit)	0
Indometacin	Antirheumatikum	0
Levonorgestrel	Sexualhormon	0
Lysinamidotrizoat	Röntgenkontrastmittel	0
Medroxyprogesteron	Sexualhormon	0
Primidon	Antiepileptikum	0
Naftidrofurylhydrogenoxalat	Durchblutungsmittel	1
Carbamazepin	Antiepileptikum	2
5-Fluorouracil	Zytostatikum	2
Metamizol-Na	Analgetikum	2
Naproxen	Analgetikum	2
Norethisteron	Sexualhormon	2
Propyphenazon	Analgetikum	2
Cyclophosphamid	Zytostatikum	3
Ifosfamid	Zytostatikum	3
Lidocain-HCl	Lokalanästhetikum	3
Pentaerythryltetranitrat	Koronarmittel	3
Prilocain-HCl	Lokalanästhetikum	3
Verapamil-HCl	Antihypertonikum	3
Iodixanol	Röntgenkontrastmittel	4

## 4.2 Boden bzw. Klärschlamm

Aus einfachen Fugazitätsberechnungen (Level-I-Verteilungen nach Mackay [166]) lässt sich für einige der in dieser Arbeit betrachteten Wirkstoffe eine mehr oder weniger starke Verteilungspräferenz im Boden bzw. Klärschlamm in Relation zur Wasserphase abschätzen. Diese Verteilungspräferenz korreliert offensichtlich positiv mit dem Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ( $\log P_{ow}$ ) und negativ mit der Wasserlöslichkeit. Als Auswahlkriterium der in der nachfolgenden Ta-

belle aufgelisteten Wirkstoffe, für welche eine solche Bodenpräferenz angenommen werden kann, wurde eine prozentuale Bodenverteilungstendenz von mindestens 30 % in wasserreicher Region bei 25 ° C definiert.

Diese in Tabelle 12 genannten Wirkstoffe können somit als Analyten für eine eventuelle Klärschlammanalytik empfohlen werden.

Tab. 12:  
Arzneimittelwirkstoffe, für die eine merkliche Verteilungspräferenz für den Boden bzw. Klärschlamm angenommen werden kann

Wirkstoff	$\log P_{ow}$	Wasserlöslichkeit in [mg/l]	prozentuale Verteilung im Boden, wasserreiche Region, 25 °C [166]
Naftidrofuryl <sup>†1</sup>	5,5 [166]	2,6 * E-6 [166]	87,3
Laurylpropylendiamin	4,8 [166]	unlöslich [139]	73,9
Verapamil <sup>†1</sup>	4,6 [166]	5,2 * E-7 [166]	68,2
Diclofenac <sup>†1</sup>	4,4 [166]	2,1 * E-5 [166]	56,6
Fenofibrinsäure	4,3 [166]	1,4 * E-5 [166]	50,5
Indometacin	4,2 [166]	0,937 [13]	48,0
Bezafibrat	4,2 [166]	unlöslich [131]	47,4
Medroxyprogesteronacetat	4,0 [166]	1,16 [107]	39,8
Ethinylestradiol	4,0 [166]	4,2 [107]	36,9

<sup>†1</sup> Bei diesen Wirkstoffen erfolgten die Berechnungen für die genannte Grundform und nicht für die übliche Applikationsform. Die entsprechende Applikationsform besitzt oft eine größere Wasserlöslichkeit.

# Anhang

## Anhang I – Wirkstoffdatenblätter

Nachfolgend sind in alphabetischer Reihenfolge 61 Datenblätter für die in diesem Bericht betrachteten Wirkstoffe sowie für die Wirkstoffmetaboliten Clofibrinsäure und Fenofibrinsäure zusammengestellt (siehe Tab. 13).

Neben vorangestellten allgemeinen Angaben zu den Wirkstoffen (Name, CAS-Nummer, Strukturformel, Indikation) gliedert sich die Datenzusammenstellung in die fünf Unterpunkte **chemisch-physikalische Eigenschaften**, **Humanmetabolismus**, **Allgemeines Umweltverhalten**, **Human- und Säugertoxizität** sowie **Ökotoxizität**.

Teilweise wurden für einen Wirkstoff Daten sowohl für die Grundform (z.B. Prilocain) als auch für die Applikationsform (Prilocain-HCl) in einem Datenblatt zusammengefasst. Die Zuordnung der Daten zur jeweiligen Grund- bzw. Applikationsform wurde durch entsprechend nachgestellte Abkürzungen (P) – bzw. (P-HCl) kenntlich gemacht.

Die aus QSAR-Betrachtungen der chemischen Struktur des Wirkstoffes errechneten Daten (insbesondere Verteilungskoeffizienten, Henry-Konstanten, Dampfdrücke, Bioakkumulationsfaktoren, Mindestfischtoxizitäten und Kompartimentverteilungen) sind kursiv dargestellt.

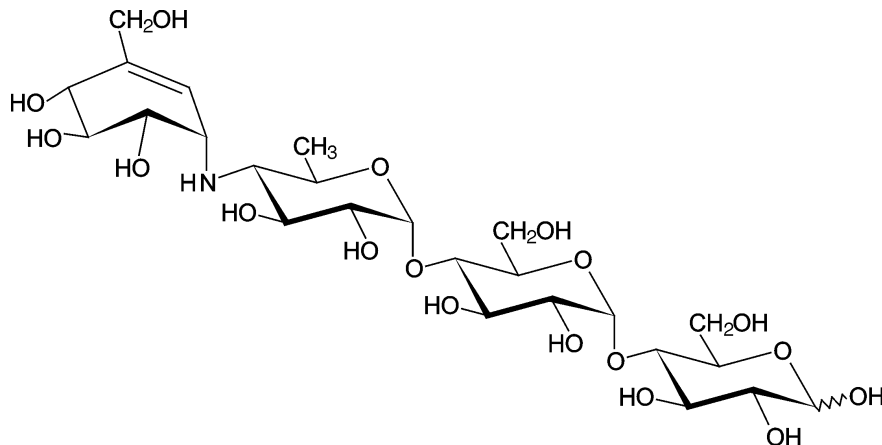
Wirkstoff	Blatt Nr.	Wirkstoff	Blatt Nr.
Acarbose	1	Levonorgestrel	32
Acetylcystein	2	Lidocain / Lidocain-HCl	33
Acetylsalicylsäure / Salicylsäure	3	Lysinamidolizolat	34
Allopurinol	4	Medroxyprogesteron / Medroxyprogesteronacetat	35
Ampicillin / Ampicillin-Trihydrat	5	Metamizol-Na	36
Benzalkoniumchlorid	6	Metformin-HCl / Metformin	37
Bezafibrat	7	Metoprololtartrat / Metoprolol	38
Captopril	8	Mezlocillin-Na / Mezlocillin	39
Carbamazepin	9	Naftidrofurylhydrogenoxalat / Naftidrofuryl	40
Ciprofloxacin / Ciprofloxacin-HCl	10	Naproxen	41
Clarithromycin	11	Norethisteronacetat / Norethisteron	42
Clofibrat / Clofibrinsäure	12	Paracetamol	43
Cocospolyendiaminguanacetat	13	Pentaerythryltetranitrat	44
Cyclophosphamid	14	Pentoxifyllin	45
Diclofenac-Na / Diclofenac	15	Phenazon	46
Dimeticon	16	Phenoxypropanol-Isomere	47
Dodecylbispropylentriamin	17	Piperacilin-Na / Piperacilin	48
17-Ethinylestradiol	18	Polyvidon-Iod	49
Fenofibrat / Fenofibrinsäure	19	Prednisolon / Prednison	50
5-Fluorouracil	20	Prilocain / Prilocain-HCl	51
Formaldehyd	21	Primidon	52
Furosemid	22	Propranolol-HCl / Propranolol	53
Glucoprotamin	23	Propyphenazon	54
Glutaral	24	Roxithromycin	55
Glyoxal	25	Sulfactam-Na, Sulfactam	56
Ibuprofen	26	Sulfamicillin	57
Ifosfamid	27	Talinolol	58
Indometacin	28	Theophyllin	59
Iodixanol	29	Torsemid / Torsemid-Na	60
Isosorbiddinitrat	30	Verapamil / Verapamil-HCl	61
Laurylpropylendiamin	31		

Tab. 13:  
Verzeichnis der Wirkstoffdatenblätter



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (1)

Wirkstoff: Acarbose  
 Indikation: Antidiabetikum  
 CAS-Nr.: 56180-94-0



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20 ° C)	mg/l	1.400.000	[36]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		< -3, -8,3	[36], [166]
Henry-Konstante	Pa <sup>*</sup> m <sup>3</sup> /mol	0	[166]
Dampfdruck	Pa	0	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>		
pH (50 g/l wässrige Lösung)		6	[36]

## II. Metabolisierung

Ca. 34 % der Dosis werden absorbiert und im Gastrointestinaltrakt metabolisiert.  
 Hauptmetaboliten: 4-Methylpyrogallol – Derivate (Sulfat, Glucuronsäurekonjugat, Methylderivat).  
 Acarviosin (ca. 2 % der Dosis) ist ein aktiver (1/3 der Acarbose-Aktivität) Metabolit.  
 Ausscheidung: 35,4 % renal (davon 1–2% unveränderte Acarbose und aktive Metaboliten)  
 51 % nichtresorbierter Anteil mit den Faezes [37]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	$2,6 \cdot E^{-10}$	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	0 (Selbsteinstufung)	[36]
Einstufung nach GefStoffV		

Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,8	0,2	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	74,1	25,6	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	Modifizierter OECD Screening-Test	47 % Bioabbau in 28 Tagen	[36]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzergenität	Ratten	oral 24-26 Monate	Nierentumore und benigne Hodentumore, nur wenn keine gleichzeitige Glucosesubstitution erfolgt, ansonsten keine erhöhte Tumorrare	bis 4.500 mg/kg  bis 4.000 mg/kg	[37]
	Hamster	oral 80 Wochen	keine Hinweise auf Kanzergenität mit und ohne Glucosesubstitution		[37]
Mutagenität			Ames-Test negativ		[36]
Reproduktionstoxizität	Ratte/ Kaninchen	oral 6.-15. d/ 6.-18. d	keine Hinweise auf Teratogenität	bis 480 mg/kg	[37]
	Ratten		keine Fertilitätsstörungen	540 mg/kg/d	[37]
Endokrine Wirkungen akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Maus	i.v.	LD 50	8.000 mg/kg	[36]
	Mensch	oral	TDLo, 60 d-I, Beeinträchtigung der Leberfunktion	360 mg/kg	[19]

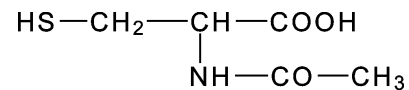
V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischttoxizität	<i>Brachydanio rerio</i> (Zebrafisch)	LC 0, 96 h	> 10.000 mg/l	[36]
	nicht genannt	EC 50	> 1.000 mg/l	[168]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia</i>	EC 0	> 1.000 mg/l	[36]
Bakterientoxizität (OECD 209)		EC 50	> 10.000 mg/l	[36]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (2)

Wirkstoff: Acetylcystein  
 Indikation: Antitussivum / Antidot  
 CAS-Nr.: 616-91-1



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l bei 20 ° C	200.000	[11]
		300.000	[105]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		- 0,5	[166]
Henry-Konstante	Pa <sup>*</sup> m <sup>3</sup> /mol	9,1 <sup>*</sup> E-8	[166]
Dampfdruck	Pa	2,0 <sup>*</sup> E-4	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>		
pH (wässrige Lösung, 100 g/l, 20°C)		1,5 - 2,5	[11]
		2 - 2,8	[137]

## II. Metabolisierung

Schnelle Metabolisierung zur natürlichen Aminosäure L-Cystein (Deacetylierung), bzw. Oxidation zu Diacetylcystin [13].  
 Ausscheidung fast ausschließlich renal in Form inaktiver Metaboliten (anorganische Sulfate, Diacetylcystin) [85].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	1,5 <sup>*</sup> E -2	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	1	[11], [137]
Einstufung nach GefStoffV		

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft	Wasser	Boden	Sediment
Wasserreich	0	99,8	0,2	0
Wasserarm	0	74,0	25,7	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	Hinweise auf lichtgeschützte Lagerung (ev. Photoabbau)		[34]
		Substanz ist bio- logisch abbaubar	[105]
		biologisch abbaubar	[137]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

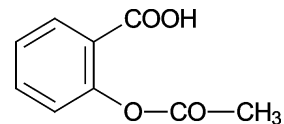
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität			keine Studien aufgrund der Analogie zu natürlichen Aminosäuren durchgeführt		[33]
Mutagenität	<i>Salmonella typhimurium</i>		keine Effekte in vitro		[33]
Reproduktionstoxizität	Ratte	oral	keine teratogenen Effekte	500 - 2.000 mg/kg	[33]
	Kaninchen	oral	keine teratogenen Effekte	250 - 750 mg/kg	[33]
	Ratten	oral	keine Effekte auf Fertilität sowie keine peri- und postnatalen Effekte		[33]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	i.v.	LD 50, akut	2.878 mg/kg	[33]
	Ratte	oral, 28 Wochen	keine Effekte augenreizend	250 mg/kg	[33] [137]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität		LC 50	5,8 mg/l	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (3)

Wirkstoff: Acetylsalicylsäure / Salicylsäure (Metabolit)  
 Indikation: Analgetikum  
 CAS-Nr.: 50-78-2 / 69-72-7



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l bei 25 °C	4.600	[13]
	mg/l bei 20 °C	3.000	[104]
log K <sub>oc</sub>		0,84	berechnet nach [17]
log P <sub>ow</sub>		1,19	[13]
Henry-Konstante	atm m <sup>3</sup> /mol	1,3* E -9	[13]
Dampfdruck	mm Hg bei 25 °C	2,52* E -5	[13]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>	3,49	[13]
pH (bei 2,5 g/l H <sub>2</sub> O)		- 3,5	[104]
CSB	mg/g	1.850	[104]

## II. Metabolisierung

Schnelle Hydrolyse in der Leber,  
 Hauptmetaboliten im Urin: Salicyluronsäure, Salicyl-o-glucuronid, Salicylesterglucuronid,  
 freie Salicylsäure,  
 10 % Salicylat, 70 % Salicylurat, 20 % als Glucuronid [13]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)  Fisch	0,67 - 0,73	[13]
	~ 5	[164]
	< 30 (schwach bioakkumulativ)	[104]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	1	[104]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,7	0,3	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	69,7	29,9	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	Halbwertszeit in Wasser (17°C)	12,5 d (pH 3,5) - 1,2 h (pH 11,3)	[13] [164]
	Photooxidation möglich 10%-Klärschlamm, anaerob,	93 % der theoret. Methanmenge in 56 d bei 50 ppm Acetylsalicylsäure	[13] [13]
	biologisch leicht abbaubar		[23]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	81 +/- 12 (Acetylsalicylsäure)	[1]
	99 +/- 1 (Salicylsäure)	[1]
	> 98 (Gentisinsäure)	[1]
	> 98 (Salicylursäure)	[1]

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikation	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Maus Ratte		keine Hinweise auf eigenständiges tumorerzeugendes Potenzial in Langzeitstudien		[96]
Mutagenität	<i>Bacillus subtilis</i>		DNA repair	5 mg / disc	[19]
	Mensch Leukozyten		zytogenetische Analyse	100 µg/l	[19]
	Ratte (Embryo)		morphologische Veränderungen	106 µg/plate	[19]
Reproduktionstoxizität	Ratte w.	oral	TDLo, 22 d p.c. Adverse maternale Effekte, Totgeburten	10 mg/kg	[19]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	oral	TDLo, Akutes Lungenödem, Abnahme des Urinvolumens	10 mg/kg	[19]
	Mensch		Schleimhautreizungen, Ulzera, Blutungen im Magen-Darm-Trakt		[96]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Daphnientoxizität (Acetylsalicylsäure)	<i>Daphnien</i>	Reproduktion, EC 50, 21 d	61 - 68 mg/l	[23]
Daphnientoxizität (Acetylsalicylsäure)	<i>Daphnia magna</i>	LC 50, akuter Labortest	167,5 mg/l	[32]
Algentoxizität (OECD 201) (Salicylsäure)	Algen	EC 50	> 100 mg/l	[1]
Fischtoxizität (nach SCHULTE UND NAGEL (1994) (Salicylsäure)	Fischembryonen	EC 50, Sterblichkeit	37 mg/l	[1]
		EC 50, Pulsrate	50 mg/l	[1]
OECD draft nach Pauli und Berger (1996) (Salicylsäure)	<i>Ciliaten</i>	EC 50	> 100 mg/l	[1]
Bakterientoxizität DIN 38412 L 34 (Salicylsäure)		EC 50, Lumineszens	90 mg/l	[1]
Fischtoxizität (Salicylsäure)	Fischzellen	EC 50	> 500 mg/l	[1]
Fischtoxizität	<i>Leuciscus idus</i>	LC 0, 48 h	< 1.000 mg/l	[104]
	<i>Rüdentierchen</i>	LC 50, 24 h	141 mg/l	[164]
Daphnientoxizität (OECD 202) (Salicylsäure)	<i>Daphnien</i>	EC 50	118 mg/l	[1]
Bakterientoxizität	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 0	8 mg/l	[104]
	<i>Escherichia coli</i>	EC 0	> 1.000 mg/l	[104]
	<i>Vibrio fischeri</i>	EC 50, 5 min	26 mg/l	[164]

Alle Daten ohne den Zusatz Salicylsäure gelten für Acetylsalicylsäure!

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (4)

Wirkstoff:       Allopurinol  
Indikation:      Gichtmittel  
CAS-Nr.:        315-30-0



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (bei 25 ° C)	mg/l	0,48	[13]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		- 0,9	[166]
Henry-Konstante	Pa <sup>3</sup> m <sup>3</sup> / mol	4,5 <sup>3</sup> E -8	[166]
Dampfdruck	Pa	2,8 <sup>3</sup> E -6	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>	9,4 - 10,2	[13]
pH (bei 80 g/l bei 20 ° C)		9	[115]

## II. Metabolisierung

Ausscheidung von 5 - 7% der Dosis in unveränderter Form im Urin während der ersten 6 Stunden  
Hauptmetabolit: Oxypurinol ca. 70 % der Dosis im Urin  
ca. 20 % der Dosis in unveränderter Form über die Faeces  
Ausscheidung teilweise in konjugierter Form (Ribonucleoside) [13]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	5,9 <sup>3</sup> E -3	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	1	[115]
Einstufung nach GefStoffV		

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft	Wasser	Boden	Sediment
Wasserreich	0	99,8	0,2	0
Wasserarm	0	74,0	25,6	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit			

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Appli- kation	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte Maus		keine Hinweise auf tumorerzeugendes Potenzial		[116]
Mutagenität			keine Untersuchungen durchgeführt		[116]
Reproduktionstoxizität	Maus		teratogene Effekte ab 10. Trächtigkeitstag	> 50 mg/kg	[116]
	Mensch		keine Hinweise auf Teratogenität		[116]
Endokrine Wirkungen akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	nicht genannte Tierspezies		bei Langzeitanwendung Ausfällung von Xanthin-Präzipitaten mit Veränderungen der hamableitenden Organe	In hohen Dosen	[116]

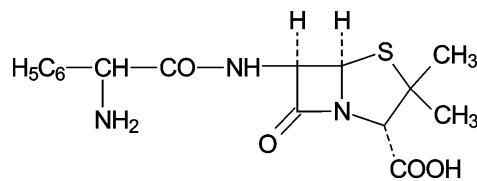
#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität		LC 50	65 g/l	[166]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (5)

Wirkstoff: Ampicillin (A) / Ampicillin-Trihydrat (AT)  
 Indikation: Antibiotikum  
 CAS-Nr.: 69-53-4 / 7177-48-2



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	11.100 (A) 7.500 (AT)	[13] [118]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		0,1 (A), unsicher	[166]
Henry-Konstante	Pa <sup>3</sup> m <sup>3</sup> / mol	8,0 · E - 16 (A)	[166]
Dampfdruck	Pa	0 (A)	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>	2,5 (7,3 bei 23°C)(A)	[13]
pH bei 20 ° C und 5 g/l))		3,5 - 5,5 (AT)	[118]

## II. Metabolisierung

nach oraler Gabe 40–60 % Resorption, Eliminierung vorwiegend renal, aber auch über Galle und Faeces.  
 Etwa 40 % der oralen Dosis werden renal unverändert ausgeschieden (73 % der parenteralen Dosis).  
 Etwa 10 % werden metabolisiert [48].  
 Hauptmetaboliten: 5S,6R-Penicillinsäure, 5R,6R-Penicillinsäure, Pirerazin-2,5-dion [13]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	6,7 · E - 2 (A)	[166]
Einstufung nach GefStoffV	Xn, R 42/43, (AT) (sensibilisierend)	[118]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft	Wasser	Boden	Sediment
	46,9	53,0	0,1	< 0,1
	95,7	3,1	1,1	< 0,1

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	Abwasserbehandlung	48 % (A)	[22]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

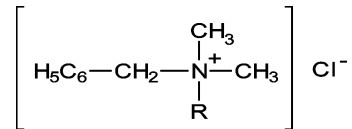
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikation	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität			keine Hinweise aufgrund von Langzeituntersuchungen am Tier (AT)		[48]
Mutagenität	<i>Escherichia coli</i>		noch keine abschließende Prüfung, bisher keine Hinweise (AT)		[48]
	<i>Escherichia coli</i>		DNA-Schädigung (A)	100 µg/l	[19]
Reproduktionstoxizität	Mensch		phage inhibition capacity (A)	10 µg/Platte	[19]
			geht in die Muttermilch über plazentagängig (AT) bisher keine Hinweise auf fruchtschädigende Wirkung (3500 Mutter-Kind-Paare im 1. Trimenon) (AT)		[48] [48]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	oral, 4 d-l	Exantheme und Schleimhautreizungen (AT)	160 mg/kg	[48]
			Agranulocytose Thrombocytopenie (A)		[19]
			Atemwegs- und Hautsensibilisierungen möglich (AT)		[118]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität		LC 50	20 µg/l (A)	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (6)

Wirkstoff: Benzalkoniumchlorid  
 Indikation: Desinfektionsmittel  
 CAS-Nr.: 8001-54-5 / 68391-01-5



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	vollständig löslich	[42]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		3,4 (unsicher)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> /mol	2,8 * E-3 (unsicher)	[166]
Dampfdruck	Pa	3,3 * E-7	[166]
Dissoziationskonstante	pKa		
pH bei 20 ° C)		alkalisch	[13]

## II. Metabolisierung

keine, da hauptsächlich zur Instrumentendesinfektion angewendet

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	n = 13 131,8	[166]
Einstufung nach GefStoffV		

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	7,4	78,3	13,1	1,2
Wasserarm	13,9	4,3	81,4	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	OEDC 301 D (Dodecyl-)	43 %, 2 mg/l	[42]
	OECD 301 D (Dodecyl-)	36 %, 5 mg/l	[42]
	OECD 301 D (Dodecyl-)	100 %, 0,1 mg/l	[42]
	OEDC 301 B (Dodecyl-), 21 d	100 %, 6,8 mg/l	[42]
	OEDC 301 B (Dodecyl-), 25 d	12 %, 27 mg/l	[42]
	OEDC 301 C (Dodecyl-), 28 d	87 %, 5 mg/l	[42]
	OEDC 301 C (Dodecyl-), 25 d	65 %, 32 mg/l	[42]
	OEDC 301 E (Dodecyl-)	95 %, 6,8 mg/l	[42]
	OEDC 301 E (Dodecyl-)	72 %, 27 mg/l	[42]
	OEDC 302 B , 28 d	93 %, >50 mg/l	[42]
	OEDC 303 A (Dodecyl-)	83 %, 15 mg/l	[42]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

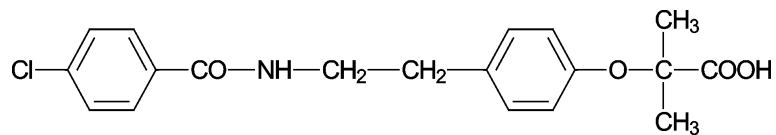
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikation	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Kaninchen Maus	wiederholt auf die Haut	bei einigen Tieren Uterustumore		[13]
Mutagenität	TA 98, TA 100		Ames-Test negativ		[42]
			toxisch (Produkttestung)	> 7,5 mg/l	[42]
			umuC-Test negativ	5 mg/l	[42]
Reproduktionstoxizität		i.p. oder i.v.	erfahrungsgemäß teratogen		[13]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	i.v.	LD 50	13,9 mg/kg	[13]
	Mensch		Augenreizungen	0,1 %	[13]
	Mensch		allergenes Potential bei häufigem Umgang		[13]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischttoxizität	<i>Leuciscus idus</i>	LC 50	5,2 mg/l	[42]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50	0,057 mg/l	[42]
			0,1 mg/l	[42]
Algentoxizität	<i>Sc. subspicatus</i>	EC 50	0,051 mg/l	[42]
			0,024 mg/l	[42]
			1,65 mg/l	[42]
Fischttoxizität	Karpfen	Überlebenszeit 15 min	500 mg/kg	[13]
	Guppy	Überlebenszeit 19 min	500 mg/kg	[13]
	Zebrafisch	Überlebenszeit 14 min	500 mg/kg	[13]
Bakterientoxizität	Leuchtbakterien	EC 50	0,073 mg/l	[42]
	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 50	4,1 mg/l	[42]
		EC 50, Belebtschlammatmung	18,5 mg/l 350 mg/l	[42] [42]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (7)

Wirkstoff:        **Bezafibrat**  
 Indikation:      Lipidsenker  
 CAS-Nr.:        41859-67-0



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	unlöslich	[131]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		4,2	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	3,8 * E -11	[166]
Dampfdruck	Pa	1,4 * E -11	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	p Ka		

## II. Metabolisierung

Nahezu vollständige Resorption nach oraler Applikation, Ausscheidung zu 94 % der Dosis (300 mg) mit dem Urin, davon mehr als 40 % unverändert, ca. 20 % als Glucuronid.  
 Sonstige Metaboliten: Hydroxy-Bezafibrat  
 Ausscheidung von 1,7 % der Dosis mit den Faeces [132]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	783,4	[166]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft	Wasser	Boden	Sediment
Wasserreich	< 0,1	48,1	47,4	4,5
Wasserarm	< 0,1	0,9	98,6	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/Biologische Abbaubarkeit			

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	75 +/- 9	[1]

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Appli- kation	Effekt	Wert	Lit.
Kanzergenität	Ratte/Maus		Lebertumore	hohe Dosen	[132]
	Mensch		keine Hinweise auf Kanzergenität		[132]
Mutagenität			keine Hinweise auf Mutagenität		[132]
Reproduktionstoxizität	Ratte,	oral	keine relevante embryotoxische bzw. teratogene Wirkung,	bis 600 mg/kg/d	[132]
	Kaninchen		keine Embryotoxizität	< 75 mg/kg	[132]
	Kaninchen		keine Teratogenität	< 300 mg/kg	[132]
Endokrine Wirkungen akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	oral	LD 50	1.082 mg/kg	[131]
	Maus	oral	LD 50	723 mg/kg	[131]
	Ratte	7 d - I	Lebergewichtsvergrößerungen	350 mg/kg	[19]
	Mensch		hautreizend		[131]

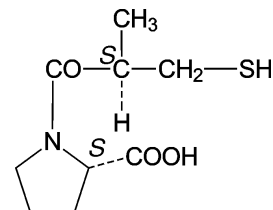
#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität		LC 50	6,0 mg/l	[166]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (8)

Wirkstoff: Captopril  
 Indikation: Antihypertonikum / Betarezeptorenblocker  
 CAS-Nr.: 62571-86-2



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	vollständig löslich	[13]
	mg/l	83.000	[113]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		0,34	[13]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	2,3 * E -8	[166]
Dampfdruck	Pa	3,2 * E -5	[166]
Dissoziationskonstante	p Ka 1	3,7	[13]
	p Ka 2	9,8	[13]
pH bei 20 ° C)			

## II. Metabolisierung

Hauptmetaboliten: Captoprildisulfid-Dimere und Captoprilcysteindisulfid.  
 Ausscheidung vorwiegend renal, 40–50 % der Dosis unverändert, der Rest in Form der genannten Metaboliten [13]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	0,4	[165]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	0	99,7	0,2	0
Wasserarm	0	71,3	28,3	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit			

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

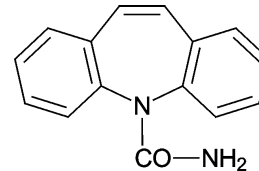
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte Maus	2 Jahre täglich	keine Hinweise	50 -1350 mg/kg	[13]
Mutagenität			unzureichende Prüfung, bisher keine Hinweise		[79]
Reproduktionstoxizität	Mensch		Hinweise auf Teratogenität bei Applikation im 2. und 3. Trimester (Nierendefekte, Fehlbildung der Schädeldecke)		[13]
	Ratte	6.-15. Tag der Gravidität	Verringerung der Zahl der Implantate, intrauterine Wachstumsretardierung	10-30 mg/kg/d	[13]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Hund		LD 50	500 mg/kg	[13]
	Beagle- Hund	1 Jahr	Knochenmarksdepressionen	50 - 200 mg/kg	[79]
			Sensibilisierung möglich		[113]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität		LC 50	2.842 mg/l	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (9)

Wirkstoff: Carbamazepin  
Indikation: Antiepileptikum  
CAS-Nr.: 298-46-4



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	nahezu wasserunlöslich	[45]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		2,45	[13]
Henry-Konstante	P * m <sup>3</sup> / mol	1,5 * E -6	[166]
Dampfdruck	Pa	3,7 * E -6	[166]
Dissoziationskonstante	p Ka		
pH			

## II. Metabolisierung

Nach oraler Applikation werden ca. 72 % der Dosis renal ausgeschieden (als Metaboliten ca. 70 %, unverändertes Carbamazepin ca. 2-3 %). Ca. 28 % werden über Faeces ausgeschieden, z.T. unverändert  
Hauptmetabolit: trans-10,11-dihydroxy-dihydrocarbamazepin (pharmakologisch nicht aktiv)  
Carbamazepin-10,11-Epoxid (0,1–2%) besitzt antikonvulsive Wirkungen [46]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	6,5	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)		
Einstufung nach GefStoffV	Xn, R 22	[45]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	98,9	1,0	0,1
Wasserarm	< 0,1	43,9	55,6	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	Belebtschlamm im Batchreaktor	Elimination nach ca. 15 min durch Adsorption am Belebtschlamm zu 37 %, danach kein weiterer Abbau	[77]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	keine	[1]

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

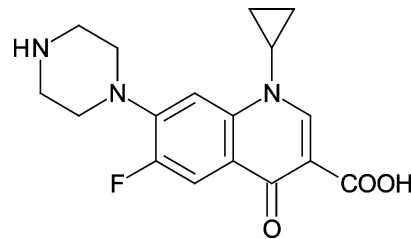
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikation	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität					
Mutagenität			keine Hinweise aufgrund von in-vitro-Untersuchungen am Tier		[46]
Reproduktionstoxizität	Mensch		Plazentagängig, geht in die Muttermilch über  Beschreibung von Fehlbildungen unterschiedlicher Art, Einfluss des Carbamazepins ist jedoch nicht geklärt, (spina bifida – Risiko ca. 1 %)		[46]  [46]
	Mensch	oral, 3 W p.c.	TDL <sub>0</sub> , Entwicklungsabnormalitäten im Zentralnervensystem	96 mg/kg	[19]
	Maus		keine teratogenen Wirkungen unterhalb maternaltoxischer Dosen		[46]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	oral, 2-4 W	keine degenerativen Organveränderungen	< 200 mg/kg	[46]
	Hund	oral 52 W	keine toxischen Effekte	< 100 mg/kg	[13]
	Mensch	oral 4 W-I	Beeinflussung der Gesichtsnerven	19 mg/kg	[19]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Algentoxizität	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC 50, Wachstumshemmung	85 mg/l	[144]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50, Akuttest	157 mg/l	[144]
Mindestfischtoxizität		LC 50	251,9	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (10)

Wirkstoff: Ciprofloxacin / Ciprofloxacin-HCl  
 Indikation: Antibiotikum  
 CAS-Nr.: 85721-33-1 / 86393-32-0



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	30 000	[97] *1
log K <sub>oc</sub>		3,07 (K <sub>o</sub> = 416,9)	[23]
log P <sub>ow</sub>		1,74	[23]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> /mol	3,1 * E - 14	[166]
Dampfdruck	Pa	4,8 * E - 13	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>	6,09 / 8,74	[23]
pH bei 20 ° C)		3 ( bei 3,8 g/l )	[97]
BSB 5	mg/g	0	[97]
CSB	mg/g	1335	[97]

## II. Metabolisierung

Geringe Konzentration von 4 deutlich inaktiveren Metaboliten ( 11,3 % im Harn, 7,5 % in Faeces).  
 Überwiegender Teil wird unverändert ausgeschieden (44,7 % im Harn, 25 % über Faeces) [81].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	1,3 * E -2	[166]
Wassergefährdungsklasse	1	[97]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft	Wasser	Boden	Sediment
Wasserreich	< 0,1	99,8	0,2	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	74,0	25,7	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	OECD 301 D, 40 d	kein Abbau	[42]
	OECD 302 B (1g TS / l), 12-108 µg/l	89 % in 24 d	[42]
	OECD 302 B (0,1 g TS / l), 6-60 µg/l	58 % in 24 d	[42]
	kein Abbau, Hemmung der Belebtschlammorganismen	bis 70 µg/l	[97]
	Eliminierbar im direkten Photoabbau Methode ECETOC/polychrom. Licht)		[97]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

\*1 alle Daten aus [97] gelten für Ciprofloxacin-HCl, alle anderen für Ciprofloxacin

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

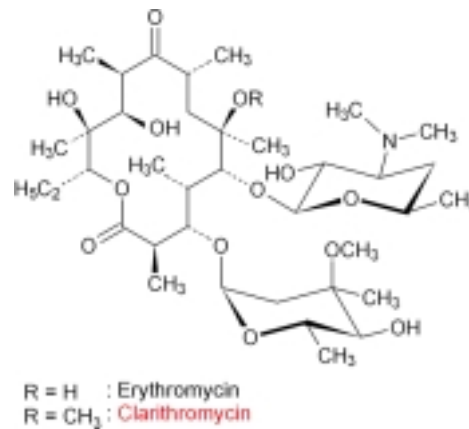
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikation	Effekt	Wert	Lit.
Kancerogenität	Maus	12 Monate	keine Anzeichen für Kancerogenität	1000 mg/kg/d	[81]
	Ratte	24 Monate	keine Anzeichen für Kancerogenität	250 mg/kg/d	[81]
Mutagenität	TA 98, TA 100		Ames-Test negativ		[42] [97]
	TA 102		Ames-Test positiv		[42]
			umu-Test positiv	1 µg/l	[42]
	Hamster-Zellen V 79		Chromosomenabberation positiv	4 mg/l	[42]
	Salmonella typhimurium		Mutation	25 ng/Platte	[19]
			keine Verdachtsmomente nach 8 invitro- und 4 in-vivo-Studien		[81]
			UDS-Test negativ		[97]
Reproduktionstoxizität	Ratte		keine Anzeichen für Fertilitätsbeeinträchtigung, Teratogenität, sowie Beeinträchtigung der peri- und postnatalen Entwicklung		[81]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	oral, 2d-I	Koma, gestörte Leberfunktion	5,7 mg/kg	[19]
	Mensch		Proteinurie, vermindertes Urinvolumen,	21 mg/kg	[19]
	Hund, Ratte	oral, 3d-I	Gelenkschädigungen an juvenilen Tieren		[81]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität	<i>Leuciscus idus</i>	LC 0	125 mg/l	[97]
Fischtoxizität	<i>Brachydanio rerio</i>	LC 0, 96 h	316 mg/l	[97]
		LC 50, 96 h	1000 mg/l	[97]
Daphnientoxizität		EC 0	88 mg/l	[97]
		EC50	176 mg/l	[97]
Algentoxizität	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	Zellvermehrungs-Hemmtest (72 h Biomasseintegral)	19,5 mg/l	[97]
		EC 10	33 mg/l	[97]
		EC 50		
		Wachstumsrate 72 h	30 mg/l	[97]
		EC 10	> 100 mg/l	[97]
		EC 50		
Bakterientoxizität	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 0	0,01 mg/l	[42]
		EC 100	0,32 mg/l	[42]
		EC 10	0,0018 mg/l	[97]
		EC 50	0,0093 mg/l	[97]
Toxizität gegenüber Bodenorganismen		Beeinflussung der Stoffumsätze im Boden (28 d)	> 1 mg/kg	[97]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (11)

Wirkstoff: Clarithromycin  
Indikation: Antibiotikum  
CAS-Nr.: 81103-11-9



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l		
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		2,6 (unsicher)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	0	[166]
Dampfdruck	Pa	0	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	p K <sub>a</sub>		

## II. Metabolisierung

Extensive Metabolisierung über N-Demethylierung bzw. Oxidation in Position 14 des Moleküls. Bei hohen Dosen tritt Sättigung bezüglich der Metabolisierung auf.  
Hauptmetabolit: 14-Hydroxy-Clarithromycin  
Elimination: 70–80 % über Faeces, 20–30 % unverändert renal über Urin [106].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	21,7	[166]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft	Wasser	Boden	Sediment
Wassereich	< 0,1	96,9	2,8	0,3
Wasserarm	< 0,1	22,6	77,0	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit			

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	61	[1]



#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

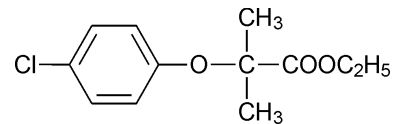
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikation	Effekt	Wert	Lit.
Karzerogenität			keine Langzeitstudien durchgeführt		[106]
Mutagenität			in-vivo- bzw. in-vitro-Studien ergaben bisher keine Hinweise auf Mutagenität		[106]
Reproduktionstoxizität	Ratte		kardiovaskuläre Fehlbildungen	150 mg/kg und d	[106]
	Maus		vermehrt Gaumenspalten während der Embryonalentwicklung	100 mg/kg und d	[106]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	oral, 3 d -I	TDLD, Steigerung der Pulsrate ohne Blutdruckabfall	30 mg/kg	[19]
	Ratte	3 Wochen	Zunahme des Leber- und Nierengewichtes	150 mg/kg und d	[106]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestschichtoxizität		LC 50	279,9	[166]
Bakterientoxizität EN ISO 10712 L8	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 50, Wachstumshemmung	46,1 mg/l	[143]
	<i>Enterococcus faecalis</i>	EC 50, Wachstumshemmung	0,151 mg/l	[143]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (12)

Wirkstoff: Clofibrat (C) / Clofibrinsäure (CS)  
 Indikation: Lipidsenker  
 CAS-Nr.: 637-07-0 / 882-09-7



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l		
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		3,1 (CS)	[166]
Henry-Konstante	Pa m <sup>3</sup> /mol	1,0 * E -3 (CS)	[166]
Dampfdruck	Pa	6,4 * E -3 (CS)	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>		
pH bei 20 ° C)			

## II. Metabolisierung

Vollständige Resorption im GI-Trakt, danach Esterspaltung (Metabolisierung zu Clofibrinsäure). Elimination überwiegend renal (90 % der Dosis innerhalb von 24 h), 40 - 70 % als Glucuronid [129].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	56,3 (CS)	[166]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	92,6	6,7	0,6
Wasserarm	< 0,1	10,7	88,7	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/	Abwasserbehandlung (C)	nicht abbaubar	[1]
Biologische Abbaubarkeit	Abwasserbehandlung (CS)	nicht abbaubar	[1]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	51 +/- 10 (CS)	[1]

IV. Human- bzw. Säugertoxizität  
(Alle Angaben dieses Punktes für Clofibrat)

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikation	Effekt	Wert	Lit.
Kancerogenität	Ratte/Maus		Lebertumore in Langzeituntersuchungen	hohe Dosen	[129]
	Mensch		keine Hinweise		[129]
Mutagenität			in-vivo- und in-vitro-Tests negativ		[129]
Reproduktionstoxizität	Ratte		verringertes Geburtsgewicht, erhöhte Mortalität, erhöhtes Lebergewicht		[129]
	Hamster	einmalig	schwere Missbildungen des Kopfes		[129]
	Mensch		plazentagängig, geht in die Muttermilch über		[129]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Maus	oral	LD 50	1,28 mg/kg	[130]
	Ratte	chronisch	Erhöhung der Leberenzymwerte und der Organgewichte		[129]

V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Algentoxizität	nicht genannt	EC 10 Algenwachstum (C)	5,4 mg/l	[1]
		EC 50 Algenwachstum (C)	12 mg/l	[1]
Algentoxizität OECD 201	Desmodesmus subspicatus	EC 50 Algenwachstum (CS)	144 mg/l	[144]
		EC 50 (CS)	89 mg/l	[1]
Daphnientoxizität	nicht genannt	LC 10 (C)	17,7 mg/l	[1]
		LC 50 (C)	28,2 mg/l	[1]
Daphnientoxizität (OECD 202)	Daphnia magna	EC 50 (CS)	106 mg/l	[1]
		EC 50 (CS)	74,8 mg/l	[144]
Daphnientoxizität	nicht genannt	NOEC Reproduktion (C)	0,01 mg/l	[1]
		EC 10 Reproduktion (C)	0,0084 mg/l	[1]
		EC 50 Reproduktion (C)	0,106 mg/l	[1]
OECD draft nach PAULI UND BERGER (1996)	Ciliaten	EC 50 (CS)	175 mg/l	[1]
Bakterientoxizität DIN 38412 L 34		EC 50 Lumineszenzhemmung (CS)	100 mg/l	[1]
Fischttoxizität nach SCHULTE UND NAGEL (1994)	Fischembryonen	EC 50 Sterblichkeit (CS)	86 mg/l	[1]
		EC 50 Pulsrate (CS)	126 mg/l	[1]
	Fischzellen	EC 50 (CS)	14 mg/l	[1]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (13)

Wirkstoff: Cocospropylendiaminguaniacetat  
 Indikation: Desinfektionsmittel  
 CAS-Nr.: 85681-60-3

## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20 °C)		unbegrenzt wasserlöslich	[125]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>			
Henry-Konstante	atm m <sup>3</sup> /mol		
Dampfdruck	mm Hg		
Dissoziationskonstante			
pH-Wert (10 g/l)		6 - 7	[125]

## II. Metabolisierung, wichtige Metaboliten

Kein Humanmetabolismus, da dieser Wirkstoff zur Instrumentendesinfektion dient [126].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)		
Einstufung nach GefStoffV	C, N, R 34, R 50 (ätzend, umweltgefährlich, sehr giftig für Wasserorganismen)	[125]
Wassergefährdungsklasse	2	[125]

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit		Hinweis auf biologische Abbaubarkeit eines wirkstoffhaltigen Produktes	[127]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

## IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Karzinogenität					
Mutagenität					
Reproduktionstoxizität					
Endokrine Wirkungen					
Akute Toxizität	Ratte	oral	LD 50	500 - 2.000 mg/kg	[125]

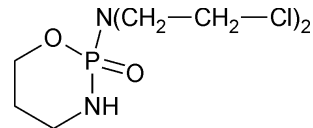
## V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität	Zebrabärbling	LC50, 96 h	< 1 mg/l	[125]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (14)

Wirkstoff: Cyclophosphamid  
Indikation: Zytostatikum  
CAS-Nr.: 50-18-0



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	40.000	[13], [120]
log K <sub>oc</sub>		1,72 (geschätzt)	[13]
log P <sub>ow</sub>		0,63	[13]
Henry-Konstante	atm m <sup>3</sup> /mol	1,4 * 10 <sup>-11</sup>	[13]
Dampfdruck (bei 20 ° C )	mm Hg hPa	4,4 * 10 <sup>-5</sup> 0,000033	[13] [120]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>		
pH bei 40 g/l und 20 ° C)		4 - 5	[120]
BSB 5 (OECD 301 D)	mg/g	0	[120]
CSB (DEV H 4/2)	mg/g	1.000	[120]

## II. Metabolisierung

Schnelle Resorption, keine Ausscheidung über Faeces und Exhalationsluft.  
10–40 % unverändert renal ausgeschieden.  
Hauptmetaboliten: 4-Hydroxycyclophosphamid im tautomeren Gleichgewicht mit Aldophosphamid (beide nicht biologisch aktiv), weitere Metabolisierung zu den toxischen Verbindungen Acrolein und das die DNA alkylierende Phosphoramid-Lost [13], [55]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	1,8 (geschätzt) 0,4	[13] [166]
Bodenmobilität	hoch	[13]
Wassergefährdungsklasse	3	[120]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
wasserreich	< 0,1	99,7	0,2	< 0,1
wasserarm	< 0,1	71,2	28,4	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	Laborkläranlage	nicht abbaubar	[22]
	OECD 301 D (closed bottle test) 5 mg/l in 57 d	nicht abbaubar	[22]
	Dampfphase in der Luft, Abbau durch photochem. Hydroxylradikale	t <sub>1/2</sub> = 5,5 h	[13]
	Hydrolyse im feuchten Boden	t <sub>1/2</sub> = 41 d	[13]
	Abbau 28 d nach OECD 301 E	< 1 %	[120]
	OECD 302 B modifizierter OECD 303 A	schwer abbaubar schwer abbaubar, keine negativen Wirkungen auf Belebtschlamm- organismen	[165] [165]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	~ 0 <sup>-1</sup>	[13], [22]

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität			im Tierversuch kanzerogen		[55]
Mutagenität			im Tierversuch mutagen		[55]
	<i>Salmonella typhimurium</i>		Ames-Test	1 mg/l	[56]
	TA 100		Ames-Test, Faktor 1	500 mg/l	[56]
	TA 1535		Ames-Test, Faktor 37	500 mg/l	[56]
	Maus		Mikrokerntest positiv		[120]
	nicht genannt		nicht genotoxisch	< 1000 mg/l	[165]
Reproduktionstoxizität			im Tierversuch teratogen		[55]
Endokrine Wirkungen					
Akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Hund	i.v., einmalig	LD 50	40 mg/kg	[55]
	Ratte	oral	LD 50, (OECD 401)	342 mg/kg	[120]
	Kaninchen		ätzende Wirkung am Auge (OECD 405)		[120]

#### V. Ökotoxizität

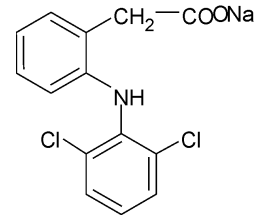
Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität (OECD 203)	<i>Salmo gairdneri</i>	NOEC, 96 h	> 984 mg/l	[120]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	NOEC, 48 h	>987 mg/l	[120]
Bakterientoxizität (DEV, DIN 38412 T. 8)	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 10, 16 h	> 10.000 mg/l	[120]

\*1 Es erfolgt keine Adsorption an Schwebeteilchen oder Sedimenten [13]. Ein Abbau in der Laborkläranlage erfolgt nicht. [22]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (15)

Wirkstoff: Diclofenac-Na (DNa) / Diclofenac (D)  
Indikation: Rheumatikum  
CAS-Nr.: 15307-79-6 / 15307-86-5



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (bei 25 °C)	mg/l mg/l	gering löslich 21 300 (DNa)	[6] [136]
log K <sub>oc</sub>		0,78 (DNa)	berechnet nach [17]
log P <sub>ow</sub>		1,13 (DNa) 1,56 (DNa)	[3] [136]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> /mol	2,7 * E -6 (D)	[166]
Dampfdruck	Pa	2,6 * E -6 (D)	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>	4,0 (DNa)	[3]
pH (10 g/l) bei 20 °C (20 g/l und 25°C)		7,2-8,5 (DNa) 6 - 8 (DNa)	[6] [136]

## II. Metabolisierung

Nahezu vollständige Metabolisierung, Hydroxilierung der aromatischen Ringe oder Konjugation an der Seitenkette (Glucuronsäure), geringere pharmakologische Wirksamkeit von 2 Metaboliten ([4],[5]).

Exkretion: 30 % metabolisiert über Faeces, 70 % renal als pharmakologisch unwirksame Metaboliten [61].

Hauptmetaboliten:

4'-Hydroxy-Diclofenac (40 %), 5-Hydroxy-Diclofenac, 3'-Hydroxy-Diclofenac, 4',5-Dihydroxy-Diclofenac (jeweils 5 - 10 %), ca. 15 % Diclofenac renal oder bilär als Konjugat ausgeschieden [5].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	1.183 (D)	[166]
Wassergefährdungsklasse	2 (DNa)	[136]
Einstufung nach GefStoffV	R 52/53 (DNa)	[136]

Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	38,1	56,6	5,3
Wasserarm	< 0,1	0,6	98,9	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	Mehrwöchige Abbauprobieren und Batchversuche (Anlehnung an Zahn-Wellens-Test)	kein wesentlicher Abbau (D)	[2]
	Abbauprobieren in Oberflächen- und Grundwasser, 0,1 - 100 µg/l, 4 Wochen, dunkel, 10°C	kein wesentlicher Abbau (D)	[2]
	Elimination nach 15 min durch Adsorption am Belebtschlamm zu 4 %, danach kein weiterer Primärabbau	4 % (Adsorption) (D)	[77]
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	Biologische Eliminierbarkeit nach OECD 301 D (1981 geschlossener Flaschentest) Initialkonzentration: 3,3 mg/l (DNa)	55,5 % BSB nicht leicht biologisch abbaubar	[136]
	Biologische Eliminierbarkeit nach OECD 301 E (Mod. OECD Screening-Test) Initialkonzentration: 20 mg DOC/l (DNa)	14 % DOC nicht leicht biologisch abbaubar	[136]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	31 - 69 (D)	[1]

IV. Human- bzw. Säugertoxizität  
(Angaben sowohl für (DNa) als auch für (D) gültig)

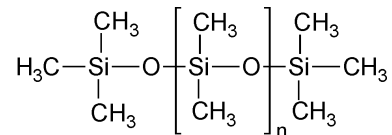
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kancerogenität	Ratte		keine Hinweise		[9]
	Maus				[61]
Mutagenität			keine Hinweise bei in-vivo – und in-vitro-Untersuchungen		[9] [61]
Reproduktionstoxizität	Ratte	oral, 9-14 d preg	TDLo, teratogene Effekte	6 mg/kg	[10]
	Ratte	oral, 13 d p.c.	TDLo, Entwicklungsabnormalitäten	4 mg/kg	[7]
	Ratte Maus Kanarienvogel		Fruchtod und Wachstumsretardierung im maternaltoxischen Bereich, keine Teratogenität, Verlängerung der Tragzeit, keine Fertilitätsbeeinflussung		[61]
Endokrine Wirkungen akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	oral, 6 W, I	TDLo, gastr.-intest. Effekte, Hauteffekte	112 mg/kg	[10]
	Mensch	im	TDLo, Dermatitis	1,07 mg/kg	[8]
	Ratte Hund Affe	chronisch	Ulcerationen in gastr.-intest.-Trakt, Blutbildveränderungen	0,5-2 mg/kg	[61]
	Ratte	oral	LD 50	118 mg/kg	[136]

V. Ökotoxizität  
(Alle Angaben für Diclofenac-Na)

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität (OECD 203)	Zebraquarienfisch	LC 0, 96 h	110 mg/l	[136]
		LC 50, 96 h	214 mg/l	[136]
		LC 100, 96 h	320 mg/l	[136]
Daphnientoxizität (OECD 202.I)	Daphnia magna	EC 0, 24 h	18 mg/l	[136]
		EC 50, 24 h	56 mg/l	[136]
		EC 100, 24 h	> 100 mg/l	[136]
Bakterientoxizität (OECD 209)	nicht genannt	EC 50, Atmungshemmung im Belebtschlamm, Expositionszeit: 3 h	> 100 mg/l	[136]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (16)

Wirkstoff: Dimeticon  
Indikation: Dermatikum  
CAS-Nr.: 9016-00-6



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	nahezu unlöslich	[122]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>			
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol		
Dampfdruck	Pa		
Dissoziationskonstante pH bei 20 °C)	p Ka		

## II. Metabolisierung

Keine Metabolisierung, da der Stoff pharmakologisch und physiologisch inert ist [69].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	BCF W/W	338,8 [166]

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	instabil gegenüber starken Oxidationsmitteln		[122]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

## IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Karzinogenität			keine Hinweise		[69]
Mutagenität			keine Hinweise		[69]
Reproduktionstoxizität			nicht teratogen beeinflusst nicht die Fertilität		[69] [69]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	chronisch	auch in hohen Dosen nicht toxisch  kann zu Augen- und Haut-irritationen führen		[69]  [122]

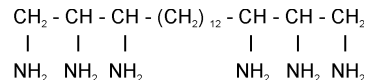
## V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Medium	Effekt	Wert	Lit.



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (17)

Wirkstoff: Dodecylbispropylentriamin  
 Indikation: Desinfektionsmittel  
 CAS-Nr.: 2372-82-9



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	sehr gut löslich	[138]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>			
Henry-Konstante	atm m <sup>3</sup> /mol		
Dampfdruck (25 °C)	µPa	54,5	[138]
Dissoziationskonstante pH (bei 10 g/l)	pKa	11,2	[138]

## II. Metabolisierung

Keine Metabolisierung, da zur Instrumentendesinfektion verwendet.

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	5,5 * 10 <sup>-3</sup>	[166]
Wassergefährdungsklasse	2	[138]
Einstufung nach GefStoffV	C (ätzend) N, R 50, umweltgefährlich, sehr giftig für Wasserorganismen	[138]

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	Biologische Abbaubarkeit nach OECD Confirmatory-Test (12 - 15 d)	ca. 96 %	[138]
	Biologische Abbaubarkeit nach OECD 302 B (28 d)	91 % , biologisch gut abbaubar	[138]
	Leichte biologische Abbaubarkeit nach OECD 301 A (28 d)	94 % , biologisch leicht abbaubar	[138]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

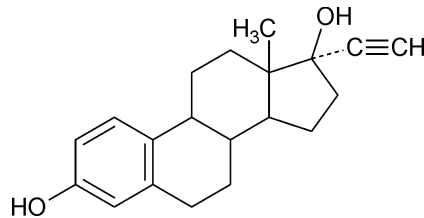
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität					
Mutagenität					
Reproduktionstoxizität					
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte		LD 50 nach OECD 401	261 mg/kg	[138]
	Kaninchen		Hautreizung	ätzend	[138]
	Meerschweinchen		Sensibilisierungstest nach OECD 406	nicht sensibilisierend	[138]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität (OECD 203)	Regenbogenforelle	LC 50, 96 h	< 1 mg/l	[138]
Daphnientoxizität (OECD 202)	Daphnia magna	EC 50, 24 h	< 1 mg/l	[138]
Algentoxizität (EPA)	Selenastrum sp.	EC 50, 72 h	< 1 mg/l	[138]
Bakterientoxizität im Belebtschlamm (OECD 209)		EC 50, 3 h, Belebtschlamm	18 mg/l	[138]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (18)

Wirkstoff: 17-Ethinylestradiol  
Indikation: Sexualhormon  
CAS-Nr.: 57-63-6



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	4,2 (Abwasser)	[108]
		4,7 (Dest.-Wasser)	[108]
		12	[164]
log K <sub>oc</sub>		4,2	[108]
log P <sub>ow</sub>			[108]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	2,9 * E -7	[166]
Dampfdruck	Pa	3,8 * E -7	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>		
pH bei 20 ° C)			

## II. Metabolisierung

Rasche und vollständige Resorption, nahezu vollständige Metabolisierung, Eliminierung der Metaboliten zu ca. 60 % bilär, zu ca. 40 % renal.  
Bildung von Schwefelsäurekonjugaten (EE<sub>2</sub>-Sulfat) und von hydroxylierten Konjugaten mit Schwefel- und Glucuronsäure [54].

Konjugate werden z.T. in der Kläranlage wieder gespalten werden [1].

Ausscheidung in unveränderter Form bis zu 18 % im Harn und bis zu 10 % mit den Faeces.  
Anteil von nachträglich spaltbaren Glucuronid-Konjugaten im Harn: bis zu 85 % [165]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	492	[166]
Wassergefährdungsklasse	3	[108]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	59,6	35,9	3,5
Wasserarm	< 0,1	1,4	98,1	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	Aerober Abbau, 50 %-ige Reduktion von 250 µg/l im Themsewasser	48 d	[52]
	Anaerobe Bedingungen	kein Abbau	[52]
	Klärschlamm (Labor)	kein Abbau	[1],
	Belebtschlamm ohne Nährmedium	kein Abbau in 5 d	[107],[108]
	Belebtschlamm mit Nährmedium	ca. 50 %	[108]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	~ 0	[1]



#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

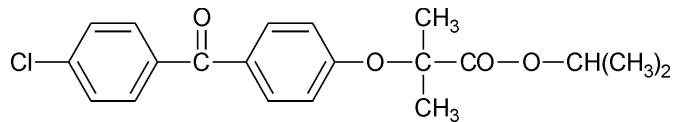
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kancerogenität	Ratte	2 Jahre, oral	Hauttumore, Tumore im endokrinen System	6 µg/kg	[19]
	Mensch, w.	10 Jahre – I, oral	Angiosarkom (Leber)	2.378 µg/kg	[19]
Mutagenität	Maus	i.p.	Mikokerntest	1 mg/kg	[19]
	Hefe		Mutationen im Mikroorganismus ( <i>Schizosaccharomyces pombe</i> )	50 µg/Platte	[19]
Reproduktionstoxizität	Ratte, w.	1 d p.m. oral	TDLo, maternale Effekte bezüglich Uterus, Cervix, Vagina	860 ng/kg	[19]
	Maus, w.	3 d p.m. oral	TDLo, maternale Effekte bezüglich Uterus, Cervix, Vagina	300 ng/kg	[19]
Endokrine Wirkungen	Mensch		reversible Fertilitätsstörungen	Ab 80 µg/d	[108]
	Tierversuch		Störung der männlichen Sexualdifferenzierung		[108]
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	5 d-I oral	TDLo, Beeinflussung der Enzymaktivität (Dehydrogenase)	500 µg/kg	[19]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Algentoxizität	nicht genannt	EC 10, Algenwachstum	54 µg/l	[1]
		EC 50, Algenwachstum	840 µg/l	[1]
Daphnientoxizität	Daphnia	Akute Toxizität, EC 10	3,2 mg/l	[1]
		Akute Toxizität, EC 50	5,7 mg/l	[1]
		EC 0 Reproduktion	10 µg/l	[164]
Daphnientoxizität	Daphnia magna	EC 10 Reproduktion	12,5 µg/l	[164]
		EC 50 Reproduktion	105 µg/l	[164]
		Reproduktion NOEC	0,01 mg/l	[1]
Daphnientoxizität	Daphnia	Reproduktion EC 10	0,0125 mg/l	[1]
		Reproduktion EC 50	0,105 mg/l	[1]
Fischttoxizität	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LOEC Plasmavitellogenin 10 d, 16,5 °C	0,1 ng/l	[168]
	Erlitze	LOEC Fruchtbarkeitsrate, Leberultrastruktur, Hodenultrastruktur u.a.	1-10 ng/l	[70]
	Zebrafisch	EC 50, Fertilitätsrate	1,1 ng/l	[94]
Bodenmikroorganismen Mikrobielle Biomasse		Erniedrigung der mikrobiologischen Aktivität und der mikrobiellen Biomasse am ersten Tag im Boden		[109]
	Bodenbakterien	EC <sub>0</sub> , (Dimethylsulfoxidreduktion)	> 30 µg/kg	[164]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (19)

Wirkstoff: Fenofibrat (F) / Fenofibrinsäure (FS)  
 Indikation: Lipidsenker  
 CAS-Nr.: 49562-28-9 / 26129-32-8



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l		
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		4,3 (FS)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	4,8 * E -7 (FS)	[166]
Dampfdruck	Pa	2,8 * E -8 (FS)	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	p Ka		

## II. Metabolisierung

Nahezu vollständige Resorption nach oraler Applikation, danach Metabolisierung zu Fenofibrinsäure.  
 Ausscheidung von Fenofibrinsäure zu 60 % mit dem Urin und zu 25 % mit den Faeces [133].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	896,4 (FS)	[166]
Einstufung nach GefStoffV	Xn, R 22 Xi, R 36/37/38 (FS)	[147]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
wasserreich	< 0,1	44,8	50,5	4,7
wasserarm	< 0,1	0,8	98,7	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit			

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	< 80 (F) 64 +/- 8 (FS)	[1] [1]

**IV. Human- bzw. Säugertoxizität**  
(Angaben gelten für Fenofibrat und Fenofibrinsäure)

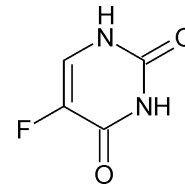
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzergenität	Ratte		Lebertumore	Hohe Dosen	[133]
	Mensch		keine Hinweise auf Kanzerogenität		[133]
Mutagenität			keine Hinweise auf Mutagenität in-vivo- und in-vitro-Tests negativ		[133]
Reproduktionstoxizität	Ratte, Maus, Kaninchen		keine Hinweise auf teratogene Wirkung, Embryotoxizität nur im maternaltoxischen Bereich, keine Beeinflussung der Fertilität		[133]
<b>Endokrine Wirkungen</b>					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Maus	oral	LD 50	1.600 mg/kg	[133]
	Maus	oral	LD 50	1.200 mg/kg	[147]
	Ratte	i.v.	Lebergewichtsvergrößerungen		[133]
	Ratte		LD 50	190 mg/kg	[19]

**V. Ökotoxizität**

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität		LC 50 (FS)	4,7 mg/l	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (20)

Wirkstoff: 5 - Fluorouracil  
Indikation: Zytostatikum  
CAS-Nr.: 51-21-8



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	12.000	[13]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		- 0,7	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	1,3 * E -5	[166]
Dampfdruck	Pa	9,7 * E -5	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	p Ka	8,5 - 9,4	[96]

## II. Metabolisierung

Ca. 85 % der applizierten Dosis werden metabolisiert, 15 % unverändert ausgeschieden.  
 Aktive Metaboliten: 5-Fluoridintriphosphat (FUTP) und 5-Fluordesoxyuridinmonophosphat (FdUMP)  
 Inaktive Metaboliten: 5-Fluorouridin, 5-Fluordesoxyuridin, Kohlenstoff, Harnstoff, [59]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	1,0 * E -2	[166]
Wassergefährdungsklasse	2	[98]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,8	0,2	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	74,0	25,6	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	Closed -bottle- Test	nicht abbaubar	[1]
	Zahn-Wellens-Test	nicht abbaubar	[1]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

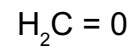
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität			kanzerogene Wirkung erwartet		[59]
Mutagenität	<i>Salmonella typhimurium</i>		Ames-Test positiv	25 mg/l	[56]
	Hamster		Hamsterzelltest positiv	1,9 mg/l	[56]
	Mensch		Verdacht auf Mutagenität		[59]
Reproduktionstoxizität			Hinweise auf embryotoxisches und teratogenes Potential sowie auf Beeinflussung der Fertilität und des Reproduktionsverhaltens		[59]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch		Knochenmarkdepression und Schäden an der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes		[59]
	Ratte	oral	LD 50	230 mg/kg	[96]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Algentoxizität	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	EC 50 Wachstumshemmung	21,3 mg/l	[144]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50	25,4 mg/l	[144]
Mindestfischtoxizität		LC 50	39 g/l	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (21)

Wirkstoff: Formaldehyd  
Indikation: Desinfektionsmittel  
CAS-Nr.: 50-00-0



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	500.000	[42]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		0,35; -0,75	[164]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> /mol	13	[166]
Dampfdruck (20 ° C) über 30 %-iger Lsg.	Pa	133	[42]
	Pa	442.000	[164]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>		
pH (20 ° C)		3 - 4	[11]

## II. Metabolisierung

Keine Passage des menschlichen Organismus, daher keine Metabolisierung.

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	0,1	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	2	[11]
Einstufung nach GefStoffV	T (giftig) R 23/24/25 -34-40-43	[11]

### *Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]*

Region	Luft	Wasser	Boden	Sediment
	54,4	45,5	< 0,1	< 0,1
	96,8	2,3	0,8	< 0,1

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	OECD 301 D, 2 - 5 mg/l (leichte biologische Endabbaubarkeit)	90 %	[42]
	BSB 5	> 60 %	[42]
	Respirometer, 7 d	63 - 77 %	[42]
	OECD 303 A	> 90 %	[42]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte	inhalativ	in hohen Dosen Plattenepithelkarzinome im Bereich der Atemwege	ab 7 mg/m <sup>3</sup>	[42, 164]
Mutagenität	TA 98 und TA 100		Ames-Test positive und negative Befunde		[42]
			umuC-Test, 2-fach erhöht umuC-Test, 2,5-fach erhöht	19 mg/l 30 mg/l	[42] [42]
	Hamster- zellen	Chromosomenabberationstest positiv (+/- S9)	5 - 10 mg/l	[42]	
Reproduktionstoxizität					
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	oral	LD 50	100 mg/kg	[11]
	Mensch		Gefahr der Hautsensibilisierung		[164]

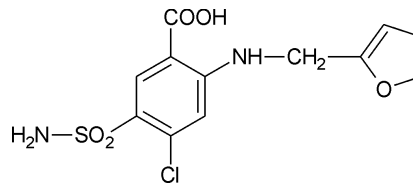
#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50	42 mg/l	[42]
Fischtoxizität	<i>Leuciscus idus</i>	LC 50 (48 h)	22 mg/l	[42]
	Bachsaibling	LC 50, 96 h, stat.	6,7 mg/l	[164]
Algentoxizität	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	EC 0, 7 d, Zellteilung	2,5 mg/l	[42]
	<i>Scenedesmus</i>	toxisch	0,3 - 0,5 mg/l	[42]
Bakterientoxizität	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 0, 16 h, (Zellteilung)	14 mg/l	[42]
	Leuchtbakterien ( <i>Microtox</i> )	EC 50	8,5 mg/l	[42]
		EC 50 Belebtschlammatmung, 3 h	20 - 125 mg/l	[42]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (22)

Wirkstoff: Furosemid  
Indikation: Diuretikum  
CAS-Nr.: 54-31-9



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	schwach löslich unlöslich	[13] [114]
log K <sub>oc</sub> (berechnet aus exp. bestimmten K <sub>d</sub> von 158 [23] unter der Annahme von 35 % OC)		2,65	[23]
log P <sub>ow</sub>		2,03	[23], [114]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	2,9 * E -10	[166]
Dampfdruck	Pa	3,1 * E -10	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>	3,9	[13]
pH (wässrige Suspension)		5	[114]
DOC	mg/g	425	[114]
BSB 5	mg/g	25	[114]
CSB	mg/g	1.050	[114]

## II. Metabolisierung

Etwa 50 % der oralen und 80 % der i.v.-bzw. i.m.-Dosis werden schnell renal ausgeschieden. Hauptmetabolit ist 4-Chlor-5-Sulfamoylanthranilsäure. Etwa 2 % der oralen Dosis werden unverändert über Faeces ausgeschieden [13]. Geringfügige Metabolisierung in der Leber (10 %), Ausscheidung überwiegend unverändert 2/3 renal, 1/3 bilär über Faeces [82].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	6,5	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	1	[114]
Einstufung nach GefStoffV		

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	0	98,9	1,0	0,1
Wasserarm	0	44,1	55,4	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	nicht beschrieben	Abbau < 10 % in 15 d	[114]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzergenität			nicht als Humankanzero-gen (Gruppe 3) klassifizierbar		[13]
	Maus 2 Jahre	oral	in hohen Dosen (g/kg-Bereich) Lymphome und Hauttumore	15 652 mg/kg	[19]
	Maus/Ratte		keine relevanten Hinweise auf Kanzerogenität		[82]
Mutagenität	<i>Salmonella typhimurium</i>		negativ	< 10 000 µg/Platte	[13]
	Hamster – Ovarzellen		Schwesterchromatidaustausch, Chromosomenabberation	500 mg/l 200 mg/l	[19] [13]
	Maus/Ratte		keine relevanten Hinweise auf Mutagenität		[82]
Reproduktionstoxizität			plazentagängig, geht in die Muttermilch über		[13]
	Ratte, m	oral, 6 W vor der Paarung	Veränderung der Spermatogenese und der Spermienmorphologie		[13]
	Rattenfeteten		Skelettanomalien, verminderte Anzahl differenzierter Glomeruli	hohe Dosen	[82]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität			bei Patienten mit Sulfonamidempfindlichkeit sind allergische Reaktionen möglich.		[13]
	Mensch	i.v.	TDLo, Arterienverengung	1,3 mg/kg	[19]
	Mensch	i.v.	TDLo, ototoxische Effekte	29 mg/kg	[19]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität (OECD 203)	Goldorfe	LC 50, 48 h	> 500 mg/l	[114]
	Goldorfe	LC 50, 96 h	> 500 mg/l	[114]
Bakterientoxizität		EC 0, Belebtschlamm	ca. 1000 mg/l	[114]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (23)

Wirkstoff: Glucoprotamin  
Indikation: Desinfektionsmittel  
CAS-Nr.: 147600-91-7

Gemisch aus 2-Pyrrolidon-5-carbonsäure-3-(dodecylamino)  
propylamid (K 1) und 3-( Dodecylamino)-propylammonium-2-  
pyrrolidon-5-carboxylat (K 2)

## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	440.000	[42] * 1
log K <sub>oc</sub>		2,3 (K 1)	[166]
log P <sub>ow</sub>		1,6 (K 2)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	2,8 * E -15 (K 1) 2,8 * E -14 (K 2)	[166] [166]
Dampfdruck	Pa	nicht flüchtig	[42]
Dissoziationskonstante	p Ka		
pH (1-%ige wässrige Lösung)			

## II. Metabolisierung

Keine Passage des menschlichen Organismus, daher keine Metabolisierung.

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	10,6 (K 1)	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	2,2 (K 2)	[166]
Einstufung nach GefStoffV		

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich (K 1)	< 0,1	98,3	1,5	0,2
(K 2)	< 0,1	99,4	0,5	< 0,1
Wasserarm (K 1)	< 0,1	35,0	64,6	0,4
(K 2)	0,6	59,7	39,3	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	OECD 301 D, 28 d, Tox., 2 mg/l	22 %	[42]
	28 d, Tox., 10 mg/l	2,5 %	[42]
	OECD 301 A, 28 d	86 - 89	[42]
	OECD 301 E, 28 d (5 mg/l)	58 - 75	[42]
	OECD 303 A	94	[42]

Beurteilungsparameter	Methode	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen			

\*1: Die Angaben aus [42] gelten offensichtlich für Glucoprotamin als Gemisch aus K 1 und K 2

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität					
Mutagenität			Ames-Test und umuC-Test negativ	bis 8,1 mg/l (darüber toxisch)	[42]
Reproduktionstoxizität					
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität					

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Daphnientoxizität	nicht näher bezeichnet	EC 50	0,5 mg/l	[42]
Fischttoxizität	nicht näher bezeichnet	LC 50	0,6 mg/l	[42]
Bakterientoxizität	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 0 (Atmung)	3 mg/l	[42]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (24)

Wirkstoff:        Glutaral  
Indikation:       Desinfektionsmittel  
CAS-Nr.:         111-30-8



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	leicht löslich	[42]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		- 0,33	[176]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	1,3 * E -2	[166]
Dampfdruck (20 °C)	mm Hg	17	[13]
Dissoziationskonstante	p <sub>Ka</sub>		
pH bei 20 ° C)		> 3,0	[11]
CSB	mg/g	1385	[176]
BSB <sub>s</sub>	mg/g	235	[176]

## II. Metabolisierung

Keine Passage des menschlichen Organismus, daher keine Metabolisierung.

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	3,3 * E -2	[166]
Wassergefährdungsklasse	2	[11], [176]
Einstufung nach GefStoffV	25 %-ige Lösung T, N, R 23/25, R 34, R 42/43, R 50	[176]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	0,1	99,6	0,2	< 0,1
Wasserarm	3,0	71,6	25,1	0,3

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Leichte biologische Endabbaubarkeit	OECD 301 D, 2,5 mg/l	74 %	[42]
	OECD 301 D, 28 d, 0,1 mg/l	100 %	[42]
Leichte biologische Eliminierbarkeit	OECD 301 A, 28 d,	90 – 100 %	[42]
	OECD 301 E, 49 d, 100 mg/l	88 %	[42]
Biologische Abbaubarkeit		nicht leicht bio- logisch abbaubar	[176]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte	2 Jahre inhalativ	keine Hinweise	250 - 750 ppb	[13]
Mutagenität	TA 100 TA 104 TA 102		Ames-Test positiv Ames-Test positiv (+/- S9) Ames-Test positiv (-S9)	10 mg/l 10 µg/l	[42] [42] [42]
	Hamster- Ovar-Zellen		Schwester-Chromatid-Austausch	110 µg/l	[19]
Reproduktionstoxizität	Ratte, männlich	oral, 35 d p.m.	Effekte auf Hoden, Spermien- gänge, Prostata, u.a.	875 mg/kg	[19]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	oral	LD 50 (50 %-ige Lösung)	320 mg/kg	[176]
			bei Hautkontakt Sensibilisierung möglich		[176]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität	<i>Leuciscus idus</i>	LC 50, 48 h	10 – 100 mg/l	[42]
	<i>Leuciscus idus</i>	LC 0, 48 h	10,5 mg/l	[176]
Fischtoxizität	<i>Salmo gairdneri</i>	LC 50	2,37 mg/l	[42]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50	5,8 mg/l	[42]
		NOEC (28 d)	10 mg/l	[42]
Algentoxizität	nicht genannt	EC 50, 72 h	0,61 mg/l	[176]
Bakterientoxizität	Leuchtbakterien	EC 50 (5')	l m g /l	[42]
		EC 50 Belebtschlammatmung	540 mg/l	[42]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (25)

Wirkstoff: Glyoxal  
 Indikation: Desinfektionsmittel  
 CAS-Nr.: 107-22-2

OHC - CHO

## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (80 %-ige Lsg. 20°C)	mg/l	600.000	[42]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		- 2,3 (unsicher)	[166]
Henry-Konstante (25 ° C)	atm m <sup>3</sup> /mol	3,33 * 10 <sup>-9</sup>	[13]
Dampfdruck (25 °C)	mm Hg	255	[13]
Dissoziationskonstante	p Ka		
pH (40 %-ige wässrige Lsg.)		0,9	[13]

## II. Metabolisierung

Nachweis von Oxalsäure im Urin von Labortieren [13].  
 Für Anwendung in der Humanmedizin keine Metabolisierung relevant.

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	2,3 * E -4	[166]
Stabilität	Polymerisation im wässrigen Medium	[13]

### *Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]*

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	1,3	98,5	0,2	< 0,1
Wasserarm	24,8	55,7	19,2	0,3

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	OECD 301 D (leichte biologische Abbaubarkeit)	90 %, 2,5 mg/l	[42]
	OECD 302 B ( inhärente Abbaubarkeit)	> 90 %, 15 d	[42]
	OECD 303 A	> 95 % 28 d	[42]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität					
Mutagenität	TA 98		Ames-Test positiv		[42]
	TA 100		Ames-Test positiv (+/- S9)	100-130 mg/l	[42]
	TA 100		Ames-Test positiv (+S9)	180 mg/l	[42]
			umuC-Test positiv	100 mg/l	[42]
	Hamster (CHO)		Chromosomenabberation positiv (+/- S9)		[42]
	Hamster (V79)		positiv (-S9)	100 – 400 mg/l	[42]
			negativ (+/- S9)		[42]
Reproduktionstoxizität					
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	i.p.	verminderte Aktivität, Tremor, veränderte Schlafzeit	100 mg/kg	[42]

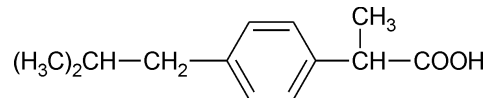
#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischttoxizität	<i>Leuciscus idus</i>	LC 50 (40 %- ige Lsg.)	> 680 mg/l	[42]
Fischttoxizität	<i>Pimephales promelas</i>	LC 50	230 mg/l	[42]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50	290 – 430 mg/l	[42]
Algentoxizität	<i>Sc. Subspicatus</i>	EC 50	> 500 mg/l	[42]
Bakterientoxizität	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 50, Wachstum	133,7 mg/l	[42]
		EC 0, Atmung	500 mg/l	[42]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (26)

Wirkstoff: **Ibuprofen**  
 Indikation: Antirheumatikum / Analgetikum  
 CAS-Nr.: 15687-27-1



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	2,44	[13]
	mg/l	15.800	[102]
log K <sub>oc</sub>		4,06	berechnet nach [17]
log P <sub>ow</sub>		4,5 ; 3,5 3,3 bei pH 5	[13], [23] [102]
Henry-Konstante	atm m <sup>3</sup> /mol	1,5 * 10 <sup>-7</sup>	[13]
Dampfdruck	mm Hg	1,35 * 10 <sup>-8</sup>	[13]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>	4,5 ; 5,7	[3], [23]
pH bei 20 ° C)			
Absorbierbarkeit K <sub>d</sub>	l/kg	251	[23]

## II. Metabolisierung

Etwa 1 % wird im Urin unverändert, 14 % als Ibuprofen-Konjugat ausgeschieden [47]. Mehr als 60-90 % wird als Metaboliten oder deren Konjugate im Urin ausgeschieden [13].  
 Hauptmetaboliten: (+)-2-4'-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-phenyl-propionsäure (Ibuprofen OH), (+)-2-4'-(2-Carboxy -propyl)-phenyl-propionsäure (Ibuprofen- COOH), beide Hauptmetaboliten pharmakodynamisch inaktiv [18].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	nicht genannte Spezies 418 - 1550	[13]
Einstufung nach GefStoffV	N (R 51/53)	[102]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	72,6	25,0	2,4
Wasserarm	< 0,1	2,5	96,9	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz	Halbwertszeit photochem. Abbau in der Gasphase durch OH-Radikale	1,4 d	[13]
Biologische Abbaubarkeit	leicht abbaubar		[1]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	58 - 90 % Ibuprofen (je nach Jahreszeit)	[1]
	11 % für Ibuprofen – OH	[2]
	96 % für Ibuprofen- COOH	[2]

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

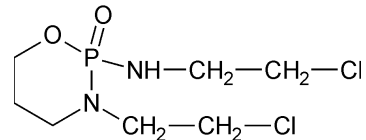
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte ,Maus		keine Hinweise		[18]
Mutagenität	Bakterien, Humanlym- phozyten		keine Hinweise		[18]
Reproduktionstoxizität	Ratte	Intrauterin 4 d p.c.	TDLo, Reduktion Zahl der Implantationen	2 mg/kg	[19]
	Mensch	oral	TDLo, Veränderungen im Menstruationszyklus	8 mg/kg	[19]
	2 Tierspe- zies		keine teratogene Wirkung, aber plazentagängig		[86]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	oral	TDLo, Kopfschmerzen, Erhöhung der Körpertemperatur	8 mg/kg	[19]
	Hund	chronisch	Läsionen und Ulcera im Magen- Darm-Trakt		[86]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50, 48 h	9,06 – 11 mg/l	[1]
		NOEC	ca. 3 mg/l	[22]
Algentoxizität	<i>Skeletonema costatum</i>	EC 50, 96 h	7,1 mg/l	[22]
Fischttoxizität	<i>Lepomis macrochirus</i>	LC 50, 96 h	173 mg/l	[22]
		NOEC	10 mg/l	[22]
Fischttoxizität	<i>Mysidopsis bahia</i>	NOEC	30 mg/l	[22]
Bakterientoxizität	Microtox ®	EC 50 , 5 min	12,3 mg/l	[22]
Bakterientoxizität	<i>Trichophyton rubrum</i>	MIC = minimum inhibitory concentration bei pH 5	5 - 10 µg/ml	[22]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (27)

Wirkstoff: Isosfamid  
Indikation: Zytostatikum  
CAS-Nr.: 3778-73-2



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	100.000	[57], [119]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		0,9	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	8,1 * E -6	[166]
Dampfdruck (bei 20 ° C)	hPa	0,000014	[119]
Dissoziationskonstante	pKa		
pH bei 100 g/l und 20 ° C)		4 - 7	[119]

## II. Metabolisierung

57–83 % der Dosis werden als Metaboliten oder unverändert renal ausgeschieden [58].  
15–53 % werden unmetabolisiert ausgeschieden [58].  
Hauptmetaboliten: 4-Hydroxy-Isosfamid in Tautomerie mit Isoaldophosphamid, letzteres zerfällt spontan in Acrolein und Isosfamid-Lost [58].  
Alternative Metabolisierung: Oxidation und Dealkylierung der Chlorethylseitenketten [58].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	0,4	[166]
Wassergefährdungsklasse	3	[119]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,7	0,2	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	70,8	28,9	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	In der Modelkläranlage biologisch nicht abbaubar		[1]
	anaerob teilweise durch Hydrolyse und gehemmten biologischen Abbau eliminierbar (Lysimeter)	ca. 50 %	[57]
	closed bottle test (OECD 301 D), 57 d, 5 mg/l	nicht abbaubar	[22]
	Abbau 28 d (OECD 301 E)	< 1 %	[119]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

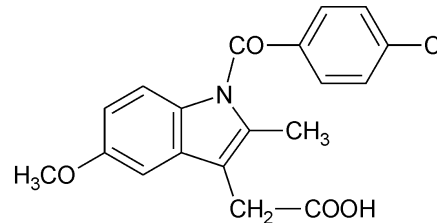
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte/Maus		Kanzerogenität in Langzeitstudien nachgewiesen		[58]
Mutagenität	<i>Salmonella typhimurium</i>		Ames-Test positiv		[57]
	<i>Escherichia coli</i>		Ames-Test positiv		[57]
	Maus		Mikrokerntest positiv		[119]
Reproduktionstoxizität			Risiko der Fruchtschädigung wahrscheinlich		[57]
	Maus, Ratte Kaninchen		Teratogene Wirkungen	3 – 7,5 mg/kg	[58]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte, m.	chronisch	LD 50 (OECD 401)	568 mg/kg	[57]
	Ratte, w.		LD 50 (OECD 401)	379 mg/kg	[57]
			Schädigungen von lymphohämatopoetischem System, Magen-Darm-Trakt, Harnblase, Nieren, Leber, Gonaden		[58]
			kann durch die Haut aufgenommen werden		[119]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität (OECD 203)	<i>Salmo gairdneri</i>	LC 50 (96 h) ;	> 1.000 mg/l	[57]
		NOEC (96 h)	555 mg/l	[119]
Daphnientoxizität (OECD 202)	<i>Daphnia magna</i>	EC 50 (48 h) , OECD	162 mg/l	[57]
		NOEC (48 h) , OECD	100 mg/l	[57]
Bakterientoxizität (DEVIDIN 38412, T. 8)	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 10, 16 h	> 10.000 mg/l	[119]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (28)

Wirkstoff: **Indometacin**  
Indikation: Antirheumatikum  
CAS-Nr.: 53-86-1



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (25°C)	mg/l	0,937	[13]
log K <sub>oc</sub>		4,27	[13]
log P <sub>ow</sub> (bei pH 2)			[166]
Henry-Konstante	Pa · m <sup>3</sup> / mol	7,8 · E -11	[166]
Dampfdruck	Pa	1,2 · E -10	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	p K <sub>a</sub>	4,5	[13]

## II. Metabolisierung

10–20 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden [13].  
Metaboliten (inaktiv): p-Chlorbenzoesäure, 1-(p-Chlorbenzoyl)-5-Hydroxy-2-Methylindol-3-essigsäure, 1-(p-Chlorbenzoyl)-5-Methoxy-2-Methylindol-3-acetyl-β-D-glucuronsäure, 5-Methoxy-2-Methylindol-3-essigsäure [13]  
im Urin 26 % als Indometacin bzw- Glucuronid ausgeschieden, in Faeces 33 % (1,5 % unverändert) [78].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	803,5	[166]
Einstufung nach GefStoffV	T + (sehr giftig) R 28, 42/43, 61	[121]
Lichtempfindlichkeit	lichtempfindlich	[13]
Stabilität	stabil in neutralen und leicht sauren Medien	[13]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	0	47,5	48,0	4,5
Wasserarm	0	0,9	98,6	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit			

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	38 - 83	[1]

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

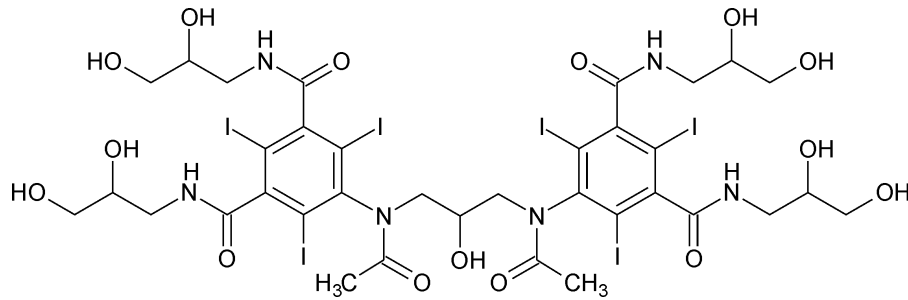
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kancerogenität	Ratte		keine Hinweise auf Kancerogenität in Langzeitstudien		[78]
	Maus				
Mutagenität	Ratten- zellen		Host Mediated Assay	10 mg/kg	[19]
			keine Hinweise auf Mutagenität		[121]
Reproduktionstoxizität	Kaninchen w.	1 d p.m.	TDLo, Beeinflussung der Fertilität	2,5 µg/kg	[19]
	Ratte, w.	21-22 d a.c.	TDLo, Lebendgeburtenindex, Totgeburten,	300 µg/kg	[19]
	Ratte, Maus		keine Teratogenität		[78]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	i.v.	TDLo, Hämorrhagie	200 µg/kg	[19]
	Mensch	oral	Nekrosen im Gastro-Intestinal- Trakt	400 µg/kg	[19]
	Ratte	oral	LD 50	2,4 mg/kg	[121]
	Mensch		Atemwegs- und Hautsensibili- sierung möglich		[121]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestschichtoxizität		LC 50	5,8 mg/l	[165]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (29)

Wirkstoff: **Iodixanol**  
 Indikation: Diagnostikum (Röntgenkontrastmittel)  
 CAS-Nr.: 92339-11-2



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	wasserlöslich	[100]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		- 3,8	[166]
Henry-Konstante	Pa · m <sup>3</sup> / mol	0	[166]
Dampfdruck	Pa	0	[166]
Dissoziationskonstante	pKa		
pH bei 20 ° C)			

## II. Metabolisierung

Keine Metabolisierung, vollständige, unveränderte Ausscheidung 97 % renal, 1,2 % über die Faeces [62].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	geringes Bioakkumulationspotential	[100]
	7,8 · 10 <sup>-6</sup>	[166]
Wassergefährdungsklasse	1	[100]

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	Zahn-Wellens-Test (OECD 302B)	30%	[100]
	Closed-bottle-Test	< 5%	[100]
	kontinuierliche Photozersetzung im Wasser unter Iod-Freisetzung (ISO 11341, 4892-1,4892-2)		[100]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	gering	[1]

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität					
Mutagenität	Bakterien Säuger- zellen		In-vivo- und in-vitro-Tests (Mikronucleus-Test) ergaben keine Hinweise auf Mutagenität.		[62]
Reproduktionstoxizität	Ratten Kaninchen		keine Hinweise auf Beeinträchtigung der Fertilität, der Schwangerschaftsrate sowie der Aufzucht und Entwicklung der Nachkommen		[62]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Maus	i.v.	Reversible cytoplasmatische Vakuolisierung in den proximalen Nierentubuli  LD 50	30.512 mg/kg	[62]  [19]

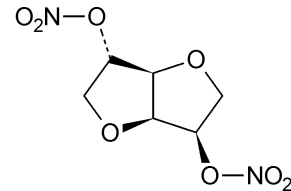
#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischttoxizität (OECD 203)	Goldorfe	LC 50	> 10 g/l	[100]
Daphnientoxizität (OECD 202 T. II)		EC 50	> 2,5 g/l	[100]
Algentoxizität (OECD 201)		EC 50	>3,2 g/l	[100]
Bakterientoxizität (DIN 38412 L8)	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 10	> 10 g/l	[100]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (30)

Wirkstoff: Isosorbiddinitrat  
Indikation: Koronarmittel  
CAS-Nr.: 87-33-2



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	sehr schwach wasserlöslich	[43]
		begrenzt löslich 1g/900 ml	[13]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		0,5	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	9,2 * E -7	[166]
Dampfdruck	Pa	9,3 * E -6	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>		
pH		4,8 - 7,0	[43]

## II. Metabolisierung

Enzymatische Metabolisierung durch Denitrierung und Glucuronidierung  
Ausscheidung im Urin (mehr als 99 %): über 50 % als konjugiertes Isosorbid (Glucuronid)  
13 % teilweise konjugiertes Isosorbid-5-mononitrat (nur ca. 1/30 der pharmakologischen Aktivität der Muttersubstanz [13])  
18 % D-Sorbitol  
1% freies Isosorbid-2-mononitrat  
lediglich Spuren von Isosorbiddinitrat [44]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	0,2	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)		
Einstufung nach GefStoffV	Xn (gesundheitsschädlich), R 20/21/22 R5	[142]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft	Wasser	Boden	Sediment
Wassereich	0	99,8	0,2	0
Wasserarm	0	72,9	26,7	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	Hinweis auf lichtgeschützte Lagerung		[43]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

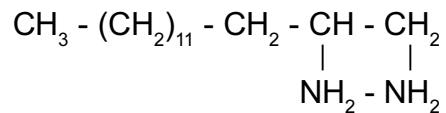
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte		keine Hinweise auf kanzerogenes Potential		[84]
Mutagenität			keine Hinweise auf Mutagenität aufgrund mehrerer in-vitro- bzw. in-vivo-Tests		[84]
Reproduktionstoxizität	Ratte	i.v., 6-22 d p.c.	Lebendgeburtsindex, Geschlechterverhältnis	260 mg/kg	[19]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	oral, 3 d-1	TDLo, Zyanose, Methämoglobinämie	1714 µg/kg	[19]
	Ratte	oral	LD 50	747 mg/kg	[142]
	Hund	chronisch	ZNS-Effekte, Lebervergrößerungen	90 mg/kg/d	[84]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindesttoxizität		LC 50	6.558,7	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (31)

Wirkstoff: Laurylpropylendiamin  
Indikation: Desinfektionsmittel  
CAS-Nr.: 5538-95-4



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	unlöslich	[139]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		4,8	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	6,5 * E -3	[166]
Dampfdruck (25 ° C)	Pa	6,9 * E -3	[166]
Dissoziationskonstante	pKa		
pH (bei 10 g/l)			
CSB	mg/g	2.408	[139]

## II. Metabolisierung

Keine Metabolisierung, da zur Instrumentendesinfektion verwandt.

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	3.093,9	[166]
Wassergefährdungsklasse	2	[139]
Einstufung nach GefStoffV	C (ätzend) N, R 50, umweltgefährlich, sehr giftig für Wasserorganismen	[139]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wassereich	< 0,1	19,2	73,9	6,9
Wasserarm	< 0,1	0,2	99,2	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	Leichte biologische Abbaubarkeit nach OECD 301 A (21 d DOC-Abnahme)	> 90 %, biologisch leicht abbaubar	[139]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

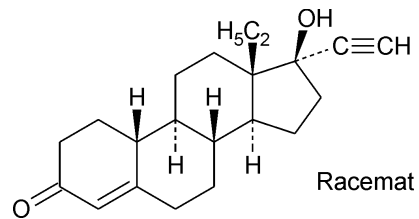
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität					
Mutagenität					
Reproduktionstoxizität					
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte		LD 50	200 - 2.000 mg/kg	[139]
	Kaninchen		Hautreizung	stark ätzend	[139]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischttoxizität (OECD 203)	Zebrabärbling	LC 50, 96 h	0,1 - 0,35 mg/l	[139]
Bakterientoxizität im Belebtschlamm (OECD 209)		EC 50, Belebtschlamm	1 - 10 mg/l	[139]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (32)

Wirkstoff: Levonorgestrel  
Indikation: Sexualhormon  
CAS-Nr.: 797-63-7



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	unlöslich 1,05	[13] [112]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		3,55	[112]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	1,2 * E -5	[166]
Dampfdruck	Pa	3,9 * E -7	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	p K <sub>a</sub>		

## II. Metabolisierung

Ausscheidung in Form der Metaboliten je zur Hälfte über Harn und Stuhl [76].  
Hauptmetabolit im Urin: 16 -beta-Hydroxynorgestrel als Sulfatkonjugat [13]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	124,3	[166]
Wassergefährdungsklasse	3	[112]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	85,2	13,5	1,3
Wasserarm	< 0,1	5,3	94,2	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	Belebtschlammabbau nach 24h	um 70 %	[107]
	Belebtschlammabbau nach 48 h	um 92 %	[107]
	Belebtschlammabbau nach 72 h	um 100 %	[107]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

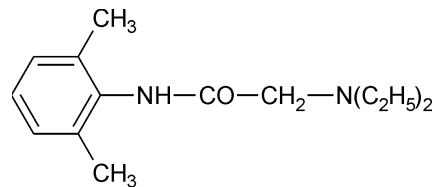
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kancerogenität	Maus oral	69 W - chronisch	Hauttumore	29 mg/kg	[19]
			keine Befunde bei bestimmungs- gemäßer Anwendung	< 0.25 mg/d	[76] [112]
Mutagenität			keine Hinweise bei in-vivo bzw. in-vitro-Untersuchungen auf mutagenes Potential		[76] [112]
Reproduktionstoxizität	Maus, Ratte		keine teratogenen Wirkungen		[76]
	Mensch	oral, 1 d p.c.	TDLo, Fertilitätsindex	5 µg/kg	[19]
Endokrine Wirkungen			Einschränkung der corpus- luteum-Funktion		[76]
	Ratte	s.c.	Vermännlichung der weiblichen Feten	> 1.2 mg/kg/d	[112]
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Maus Ratte Hund Affe	oral 12 Monate	keine systemischen Unver- träglichkeiten		[76]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität		LC 50	25,6 mg/l	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (33)

Wirkstoff: Lidocain (L) / Lidocain-HCl (L-HCl)  
 Indikation: Lokalanästetikum  
 CAS-Nr.: 137-58-6 / 73-78-9



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (30°C)	mg/l	410 (L) sehr gut löslich (L-HCl)	[13] [124]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub> (bei pH 7,4)		2,26 (L)	[13]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	1,3 * E -5 (L)	[166]
Dampfdruck	Pa	3,6 * E -4 (L)	[166]
Dissoziationskonstante	pKa	7,86 (L) 7,9 (L-HCl)	[13] [124]
pH bei 20 ° C)			

## II. Metabolisierung

Etwa 90 % der Dosis werden zu 4-Hydroxy-2,6-Xylidin und zu 4-Hydroxy-2,6-Xylidinglucuronid metabolisiert.  
 Aktive Metaboliten: in geringen Maße Monoethylglycinxylylid und Glycinxylylid,  
 Vorrangig renale Ausscheidung, 5-10 % unverändert [63]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	geringes Bioakkumulationspotenzial (L-HCl) 3,2 (L)	[124] [166]
Einstufung nach GefStoffV	Xn, R 22 (L-HCl)	[124]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,3	0,6	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	55,4	44,2	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	bei pH 3 - 6 maximale Stabilität (L)		[13]
	ISO 7827-1984 (E)	biologisch nicht leicht abbaubar (L-HCl)	[124]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

**IV. Human- bzw. Säugertoxizität**  
(Angaben gelten für L und L-HCl)

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte		Nasenschientumore (transplazentare Exposition mit 2,6-Xylidin und Nachbehandlung 2 Jahre)		[63]
Mutagenität	Ratte		mutagene Wirkung durch das Stoffwechselprodukt 2,6-Xylidin (ev. auch beim Menschen)		[63]
Reproduktionstoxizität	Ratte		keine Hinweise auf Teratogenität, aber Verhaltensänderungen bei pränataler Exposition		[63]
	Ratte	3-17 d a.c.	Fetotoxizität	7.500 mg/kg	[19]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Hund	6 Monate s.c.	fettiger Umbau der Leber	30 mg/kg	[63]
	Mensch (Kind)	oral 9 h-l	Krämpfe bzw. Herabsetzung der Anfallsschwelle	1,6 mg/kg	[19]
	Ratte	oral	LD 50	317 mg/kg	[124]

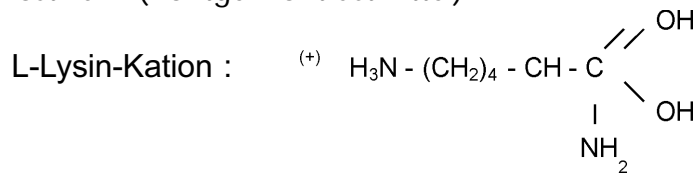
**V. Ökotoxizität**  
(Alle Angaben für L-HCl)

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischttoxizität	Zebrafisch	LC 50, 96 h	106 mg/l	[124]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50, 48 h	112 mg/l	[124]
Algentoxizität	Grünalgen	EC 50, 72 h	780 mg/l	[124]
Microtox-Test		15 min	> 1.000 mg/l	[124]

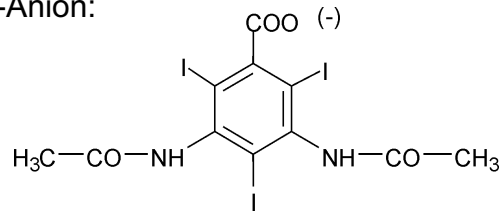


# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (34)

Wirkstoff: Lysinamidotrizoat  
 Indikation: Diagnostikum (Röntgenkontrastmittel)  
 CAS-Nr.:



Iodgehalt: 50,1 % Amidotrizoat-Anion:



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l		
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		- 1,6 (unsicher)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	0	[166]
Dampfdruck	Pa	0	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	p Ka		

## II. Metabolisierung

Geringere Plasmaproteinbindung und schnellere Ausscheidung als vergleichbare Megluminsalze. Ausscheidung erfolgt renal synchron für beide Molekülbestandteile [145].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	im aquatischen Bereich nicht zu erwarten	[1]
	$1,2 \cdot 10^{-3}$	[166]

Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,8	0,2	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	74,1	25,6	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	OECD 301 E	nicht leicht biologisch abbaubar	[1]
	stabile Metaboliten im Oberflächenwasser: 3-Acetylamino-5-Amino-2,4,6-Triodbenzoat 3,5-Diamino-2,4,6-Triodbenzoat (Endprodukt des aeroben Abbaus)		[165]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	keine	[1]

IV. Human- bzw. Säugertoxizität

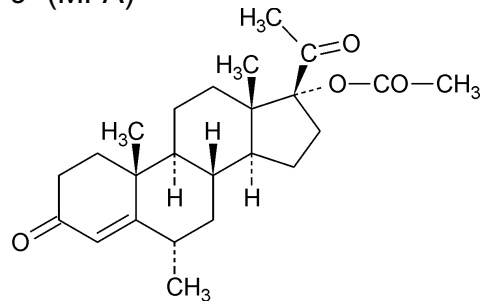
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität					
Mutagenität					
Reproduktionstoxizität					
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	i.v.	LD 50 (Peritrast ® 300 - 60 %)	16,2 g/kg KG	[145]
	Maus	i.v.	LD 50 (Peritrast ® 300 - 60 %)	16,2 g/kg KG	[145]

V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität		LC 50	1.500 g/l	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (35)

**Wirkstoff:** Medroxyprogesteron (MP)  
Medroxyprogesteronacetat (MPA)  
**Indikation:** Sexualhormon  
**CAS-Nr.:** 520-85-4 (MP) / 71-58-9 (MPA)



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	unlöslich (MP)	[13]
	mg/l (dest. Wasser)	1,91 (MPA)	[107]
	mg/l (Abwasser)	1,15 (MPA)	[107]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		4,0 (MPA)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	5,6 * E -8 (MPA) unsicher	[166]
Dampfdruck	Pa	1,2 * E -7 (MPA)	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	p K <sub>a</sub>		

## II. Metabolisierung

Inaktivierung hauptsächlich in der Leber [13].  
MPA wird in der Leber hydroxyliert und zu 20 - 50 % in konjugierter Form renal bzw. zu 5–10 % fäkal ausgeschieden [135].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	559,8 (MPA)	[166]
Einstufung nach GefStoffV (MPA)	T (giftig.) R 23/24/25, R 40	[134]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	55,4	39,8	3,7
Wasserarm	< 0,1	1,3	98,2	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	Belebtschlamm, Reduktion des MPA auf (bezogen auf 100 % Ausgangsmenge):	39 % nach 48 h 22 % nach 72 h 8 % nach 96 h 0 % nach 120 h	[107]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

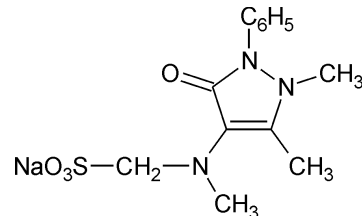
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kancerogenität	Maus/Ratte		keine Hinweise auf Kancerogenität (MPA)		[135]
	Hund		vermehrte Häufigkeit von Mammatumoren (MPA)		[135]
Mutagenität			keine Anhaltspunkte für Mutagenität bei in-vivo- bzw. in-vitro-Tests (MPA)		[135]
Reproduktionstoxizität	Kaninchen	s.c. 1 d p.m.	veränderte Fertilität (MP)	5 mg/kg	[13]
	Kaninchen		embryonale Wirkungen (MPA)		[135]
Endokrine Wirkungen	Primaten		androgene Wirkung (MP)		[13]
	Menschen		Verweiblichung der Feten (MPA)		[135]
	Affe, Hund		Veränderungen der hormonellen Regulation sowie atrophische Gonadenveränderungen (MPA)		[135]
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	parenteral 13 W - I	TDLo, sensorische Veränderungen im peripheren Nervensystem gestörte Wahrnehmung, Halluzinationen, (MP)	6 mg/kg	[13]
	Hund	i.v. alle 3 Monate	Entwicklung von Knoten in der Brust nach 20 Monaten (MP)	2,5 mg/kg	[13]
	Maus	i.v.	LD 50 (MPA)	376 mg/kg	[135]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität (MPA)		LC 50	8,5 mg/l	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (36)

Wirkstoff: Metamizol-Na  
Indikation: Analgetikum  
CAS-Nr.: 5907-38-0



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	500.000	[20]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		- 2,8 (unsicher)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	1,1 * E -10	[166]
Dampfdruck	Pa	3,3 * E -7	[166]
Dissoziationskonstante	p Ka		
pH bei 20 ° C)		6,5 - 8	[20]
BSB 5	mg/g	30	[20]
CSB	mg/g	1,35	[20]

## II. Metabolisierung

Ca. 60–70 % der applizierten Dosis werden metabolisiert zu:  
4-Acetylaminoantipyrin (AAA, Hauptmetabolit im Harn), 4-Aminoantipyrin (AA),  
Formylaminoantipyrin (FAA), 4-Methylaminoantipyrin (MAA) [21], MAA und AA sind phar-  
makologisch aktiv [88].  
Metaboliten (insbesondere MAA) reichern sich sehr stark in der Muttermilch an.  
90 % der Dosis werden in Form der Metaboliten renal ausgeschieden. [21], davon 3 % MAA,  
6 % AA, 26 % AAA, 23 % FAA nach einer oralen Einzeldosis [88].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	7,3 * E -5	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	1	[20]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,8	0,2	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	74,1	25,6	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	Zahn-Wellens-Test, Beobachtung der DDC-Abnahme, 11 h	20 - 50 %	[20]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

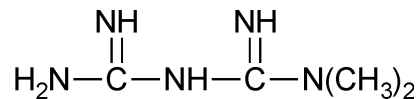
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kancerogenität	Ratte		keine Hinweise nach Langzeitstudie		[21]
	Maus		Leberzelladenome in 2 von 3 Langzeitstudien	Hohe Dosen	[21] [88]
Mutagenität			keine Hinweise in-vitro (Ames-Test negativ)		[20]
			keine Hinweise in-vivo (Mikrokerntest negativ)		[20]
			sowohl positive als auch negative Hinweise		[21] [88]
Reproduktionstoxizität	Mensch		Erfahrungen bei Anwendung während der Schwangerschaft bzw. Stillzeit nicht dokumentiert		[21]
	Kaninchen		Embryofetale Effekte unterhalb der maternaltoxischen Dosis	100 mg/kg täglich	[21]
	Ratten Kaninchen		keine teratogenen Wirkungen		[88]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	oral, akut	LD 50,	4.351 mg/kg	[20]
	Maus	oral, akut	LD 50	4.161 mg/kg	[20]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischttoxizität (OECD 203)	Goldorfe	LC 50, 96 h	> 500 mg/l	[20]
Fischttoxizität (OECD 203)	Goldorfe	LC 50, 48 h	> 500 mg/l	[20]
Bakterientoxizität nach DIN 38412 T. 8	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 50	>> 1000 mg/l	[20]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (37)

Wirkstoff: Metformin-HCl / Metformin  
 Indikation: Antidiabetikum  
 CAS-Nr.: 001115-70-4 / 657-24-9



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	500.000	[30]
	% bei 20 ° C	35	[31]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		- 1,8 (Metformin)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	5,0 * E -13 (Metformin)	[166]
Dampfdruck	Pa	5,9 * E -9 (Metformin)	[166]
Dissoziationskonstante	pKa		
pH (1- %ige wässrige Lösung)		6,7	[31]

## II. Metabolisierung

Unvollständige Resorption, keine Metabolisierung, vollständige renale Ausscheidung [60].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	8,1 * E -4 (Metformin)	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	3 (vorsorglich)	[30]
Einstufung nach GefStoffV	Xn, R 22, 36/37/38 R 52, R 53	[31]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wassereich	0	99,8	0,2	0
Wasserarm	0	74,1	25,8	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	nicht biologisch abbaubar		[31]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität			kein Hinweis auf Kanzerogenität (Langzeittierversuch)		[50]
Mutagenität	Bakterien		keine mutagene Wirkung		[60]
	Säugerzellen		Induktion von Chromosomenveränderungen (in-vitro)		[60]
Reproduktionstoxizität	Kaninchen	oral	keine teratogenen Effekte	< 140 mg/kg/Tag	[50]
	Ratten, w.		NOEL, embryotoxische Wirkungen und Fortpflanzungsfähigkeit	300 mg/kg/d	[60]
	Ratten, m.		Fertilität nicht beeinflusst	600 mg/kg/d	[60]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Kaninchen	Oral	LD 50, akut	350 mg/kg	[30]
	Ratten	18 Mon.	keine substanzspezifischen chronisch-toxischen Effekte		[60]
	Hunde Affen	18 Mon. 24 Mon.			

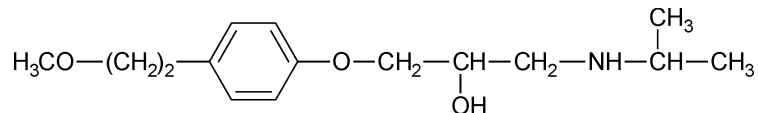
#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Daphnientoxizität	nicht genannt	EC 50, 48 h	60 mg/l	[31]
	<i>Daphnia spp.</i>	EC 50	130 mg/l	[168]
Fischttoxizität	<i>Lepomis macrochirus</i>	LC 50	> 982 mg/l	[168]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (38)

Wirkstoff: Metoprololtartrat (MT) / Metoprolol (M)  
Indikation: Betarezeptorenblocker  
CAS-Nr.: 56392-17-7 / 37350-58-6



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	> 1.000 (M)	[14]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		2,04 (MT)	[15]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	6,0 * E -8 (M)	[166]
Dampfdruck	Pa	2,5 * E -8 (M)	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>s</sub>	9,7 (MT)	[15]
pH ( 10-% ige wässrige Lösung)		6-7 (MT)	[140]

## II. Metabolisierung

Ausgeprägte hepatische Metabolisierung, geringere pharmakologische Wirkung der Metaboliten.  
Nur 3–10 % unverändert ausgeschieden, ca. 85 % als Metaboliten [87].  
Hauptmetabolit: Metoprololsäure [15].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	1,7 (M)	[166]
Einstufung nach GefStoffV	kein gefährlicher Stoff (MT)	[140]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wassereich	0	99,5	0,4	0,1
Wasserarm	0	63,1	36,5	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz	Hinweis auf lichtgeschützte Lagerung (ev. Photoabbau möglich) (MT)		[15]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	67 (M)	[1]

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität (Alle Angaben gelten für MT)

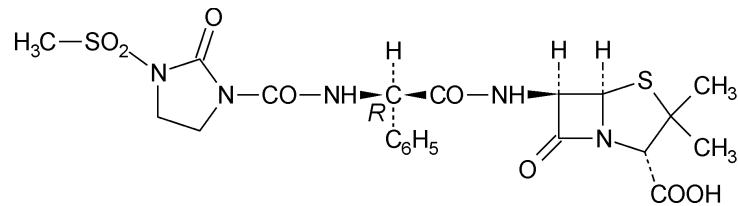
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kancerogenität	Ratte		kein kanzerogenes Potential nachgewiesen		[87]
	Maus				
Mutagenität			bisher keine Hinweise, jedoch keine ausführlichen Prüfungen		[87]
Reproduktionstoxizität	Ratte Kaninchen		keine Hinweise auf Teratogenität		[87]
	Mensch				
Endokrine Wirkungen			Beeinträchtigung der Plazentaperfusion, geht in die Muttermilch über		[87]
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch (w)	oral	Erregung, Muskelschwäche	17 mg/kg	[16]
	Ratte	oral	LD 50	3.090 mg/kg	[140]
		i.v.	LD 50	90 mg/kg	[140]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität		LC 50	(M) 943,9	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (39)

Wirkstoff: Mezlocillin-Na / Mezlocillin  
 Indikation: Antibiotikum  
 CAS-Nr.: 42057-22-7



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	420.000	[99]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		2,0 (Mezlocillin)	[166]
Henry-Konstante	Pa · m <sup>3</sup> / mol	0 (Mezlocillin)	[166]
Dampfdruck	Pa	0 (Mezlocillin)	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	pKa	5 - 6 ( bei 100 g/l)	[99]

## II. Metabolisierung

Nur parenteral anwendbar.  
 Renale Elimination: 55 - 70 % der Dosis in antibakteriell aktivierter Form.  
 Biliäre Elimination: 25 % der Dosis in antibakteriell aktivierter Form [49].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	4,5	[166]
Wassergefährdungsklasse	1	[99]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft	Wasser	Boden	Sediment
Wasserreich	< 0,1 [%]	99,2 [%]	0,8 [%]	< 0,1 [%]
Wasserarm	< 0,1 [%]	50,3 [%]	49,3 [%]	0,4 [%]

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	Hemmung der Belebtschlammorganismen	bis 250 mg/l	[99]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

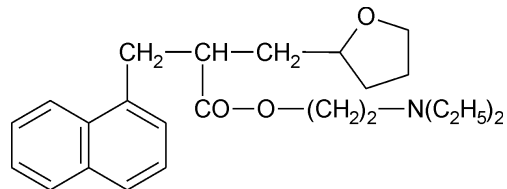
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität			keine Hinweise nach Langzeitstudien am Tier		[49]
Mutagenität					
Reproduktionstoxizität	Mensch		Plazentagängig, geht z.T. in die Muttermilch über		[49]
	Ratte	7-17 d a.c.	Gewichtsreduktion bei den Neugeborenen	2.750 mg/kg	[19]
	Maus Ratte		keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte	800 mg/kg	[49]
Endokrine Wirkungen akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte Hund	13 W i.p., 13 W i.v.	keine Hinweise auf systemische toxische Effekte	bis 800 mg/kg	[49]
	Ratte	i.v.	LD 50	1.411 mg/kg	[99]
			Penicillinallergie möglich		[99]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i> Strauss		20 mg/l	[99]
Fischttoxizität	<i>Leuciscus idus</i>		100 mg/l	[99]
Bakterientoxizität	<i>Escherichia coli</i>	Hemmung der Aktivität der Abwasserbakterien	30 mg/l	[99]
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>		30 mg/l	[99]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (40)

Wirkstoff: Naftidrofurylhydrogenoxalat (NHO) / Naftidrofuryl (N)  
 Indikation: Durchblutungsförderndes Mittel  
 CAS-Nr.: 3200-06-04 / 31329-57-4



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	bis 300.000 (NHO)	[65]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		5,5 (N)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	6,2 * E -7 (N)	[166]
Dampfdruck	Pa	3,4 * E -7 (N)	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	pKa		

## II. Metabolisierung

Schnelle Umwandlung in 4 inaktive Metaboliten [67].  
 Ca. 80 % der Dosis werden mit dem Urin als konjugierte Metaboliten ausgeschieden, nur ca. 0,5 % unverändert [67]. Etwa 12 % werden als Metaboliten über Faeces ausgeschieden [68].  
 Hauptmetaboliten:  
 25 % der Dosis LS 2318 (frei und konjugiert), konjugiertes LS 74 und hydroxyliertes LS 2318 [68].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	16.000 (N)	[166]
Stabilität	hydrolyseempfindlich bei pH > 7 (NHO)	[65]
Einstufung nach GefStoffV	Xi, R 36/37/38 R 52, R 53 (N)	[65]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft	Wasser	Boden	Sediment
Wasserreich	< 0,1 [%]	4,5 [%]	87,3 [%]	8,2 [%]
Wasserarm	< 0,1	< 0,1	99,4	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit		nicht biologisch abbaubar (NHO)	[65]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität (Alle Angaben für NHO)

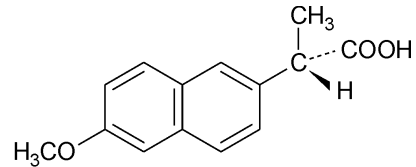
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität			keine Langzeituntersuchungen am Tier durchgeführt		[66]
Mutagenität			unvollständige Prüfungen, bisher keine Hinweise		[66]
Reproduktionstoxizität	Ratte	intragastisch	non effective dose	180 mg/kg	[66]
	Kaninchen	intragastisch	non effective dose (> 100 mg/kg sowohl maternal- als auch fetotoxische Effekte)	100 mg/kg	[66]
			keine Hinweise auf Teratogenität		[66]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Maus	i.v.	LD 50	23 mg/kg	[19]
	Mensch		hautreizend und sensibilisierend		[65]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Daphnientoxizität	Daphnia	EC 50, 48 h	20 mg/l (NHO)	[65]
Mindestfischtoxizität		LC 50	0,4 mg/l (N)	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (41)

Wirkstoff: Naproxen  
Indikation: Antiphlogistikum  
CAS-Nr.: 22204-53-1



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	praktisch unlöslich	[13]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		3,0	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	2,1 * E-5	[166]
Dampfdruck	Pa	6,7 * E-5	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	p K <sub>a</sub>	4,14	[13]

## II. Metabolisierung

Etwa 10 % der Dosis werden unverändert, ca. 60 % der Dosis als Glucuronidkonjugat renal ausgeschieden.  
Ca. 28 % werden zum inaktiven 6-Oxy-desmethylnaproxen metabolisiert [148].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	45,5	[166]
Einstufung nach GefStoffV	gesundheitsschädlich (Xn)(R22, 40) reizend (Xi)(R36/37/38)	[150] [152]
Wassergefährdungsklasse	1	[152]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	93,9	5,6	0,5
Wasserarm	< 0,1	12,8	86,7	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	Abwasserbehandlung	nicht abbaubar	[1]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	86 +/- 7	[1]

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte		Langzeitstudie ergab keine Hinweise auf Kanzerogenität		[148]
Mutagenität			Langzeitstudie liegt nicht vor bisherige Tests ergaben keine Hinweise auf Mutagenität		[148]
	Maus	i.p.	Schwester-Chromatid-Austausch	100 mg/kg	[19]
Reproduktionstoxizität	Ratte, Maus Kaninchen		keine Hinweise auf Teratogenität		[148]
	Maus	oral, 13 d a.c.	Entwicklungsabnormitäten im Schädelbereich incl. Nase und Zunge	6 mg/kg	[19]
	Mensch		passiert die Plazentaschranke, geht in die Muttermilch über		[13]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte Maus Kaninchen Affe Hund	oral 2 Wochen bis 24 Monate	Ulcerationen im Magen-Darm-Bereich und Nierenschädigungen bei extrem hohen Dosen		[148]
	Ratte	oral	LD 50	543 mg/kg	[150]

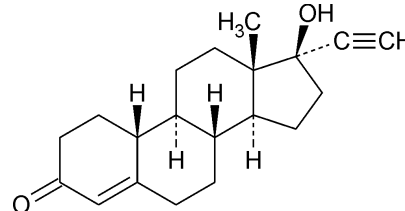
#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50, 24 h	140 mg/l	[168]
Fischtoxizität	<i>Lepomis macrochirus</i>	LC 50, 96 h	560 mg/l	[168]
	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC 50, 96 h	690 mg/l	[168]
	<i>Hyalella azteca</i>	LC 50, 96 h	383 mg/l	[168]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (42)

Wirkstoff: Norethisteronacetat (NET-AC) / Norethisteron (NET)  
 Indikation: Sexualhormon  
 CAS-Nr.: 51-98-9 / 68-22-4



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (25°C)	mg/l	7,04 , 4 (NET)	[13], [110]
		0,93, 4,4 (NET-AC)	[107], [111]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		2,97 , 2,66 (NET)	[13], [110]
		3,67 (NET-AC)	[111]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	9,5 * E -6 (NET)	[166]
Dampfdruck	Pa	1,1 * E -6 (NET) (unsicher)	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	p Ka		

## II. Metabolisierung

Bereits während der Resorption erfolgt eine Umwandlung zu Norethisteron durch Esterspaltung.  
 Hauptmetaboliten: A-Ring-reduzierte und hydroxylierte Metaboliten sowie deren Sulfate und Glucuronide  
 Ausscheidung der Norethisteron-Metaboliten mit Harn und Stuhl im Verhältnis 6:4  
 Keine Ausscheidung von Norethisteron in unveränderter Form [74]  
 3,1–8 % renale Ausscheidung von Norethisteronacetat [107]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	38,5	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	3 (NET-AC)	[111]
	2 (NET)	[110]

*Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166] für Norethisteron:*

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	94,8	4,8	0,5
Wasserarm	< 0,1	14,7	84,8	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	aquatisch (NET)	nicht leicht abbaubar	[110]
	Belebtschlamm 16 h (NET-AC)	um 72 %	[107]
	Belebtschlamm 24 h (NET-AC)	um 100	[107]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

IV. Human- bzw. Säugertoxizität  
(alle Angaben gelten für NET und NET-AC)

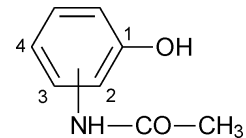
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzergenität	Ratte	oral 2 Jahre chron.	Lebertumore	303 µg/kg	[19]
	Mensch		keine Hinweise auf Kanzerogenität bei bestimmungsgemäßer Anwendung		[74]
Mutagenität			in-vivo- und in-vitro-Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf Mutagenität		[74]
	Maus	parenteral	Schwester-Chromatid-Austausch	1 mg/kg	[19]
	Maus	i.p.	Mikrokern-Test	1 mg/kg	[19]
Reproduktionstoxizität	Mensch	während Stillperiode (15 d nach Geburt)	TDLo, maternale Effekte	45 µg/kg	[19]
	Ratte	1 d a.c.	Reduktion der Zahl der Implantate	2 µg/kg	[19]
	Mensch		Virilisierungserscheinungen bei weiblichen Feten bei Einnahme ab 45. Tag der Gravidität möglich		[74]
Endokrine Wirkungen			starkes Gestagen		[75]
	Affe		Maskulinisierung von weiblichen Affenfeten	> 60 mg/kg/d	[110]
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Maus	oral	LD 50	1,4 g/kg	[75]

V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50, 48 h	(NET) > 4,6 mg/l	[110]
Mindestfischtoxizität		LC 50	(NET) 67,9 mg/l	[166]
Bakterientoxizität	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 50, 16 h	(NET) > 7,8 mg/l	[110]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (43)

Wirkstoff: Paracetamol  
Indikation: Analgetikum  
CAS-Nr.: 103-90-2



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	14 000	[11]
log K <sub>oc</sub>		0,14	berechnet nach [17]
log P <sub>ow</sub>		< 3, 0,49	[1], [23]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	3,0 * E -8	[166]
Dampfdruck	Pa	7,5 * E -5	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>	9,5	[23]
pH bei 20 ° C)		5,5 - 6,5	[11]

## II. Metabolisierung

Ca. 90 %-ige Metabolisierung in der Leber, etwa 5 % werden unverändert renal ausgeschieden [13].

Pharmakologisch unwirksame Hauptmetaboliten:

Konjugate mit Glucuronsäure (zu 55 %), Schwefelsäure (zu 35 %), Cystein und Mercaptursäure, ebenfalls das toxische p-Aminophenol [12, 83]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	0,1	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	1	[11]
Einstufung nach GefStoffV	Xn, R 22, R 52/53	[11]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,8	0,2	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	73,2	26,5	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit		vollständig biologisch abbaubar	[23]
	Belebtschlamm im Batchreaktor	vollständige Spaltung des Glucuronidkonjugates nach 5 h	[77]
	Primärabbau nach 10,5 h	Adsorption zu 39 % nach 15 min, vollständig	

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	> 99	[1]

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

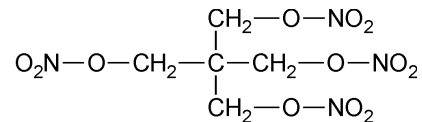
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Mensch, Maus, Ratte		keine Hinweise auf Kanzerogenität im therapeutischen Bereich		[13], [83]
Mutagenität	<i>Salmonella mammalica</i>		keine Hinweise Mikrosomenassay  keine Hinweise auf relevantes genotoxisches Risiko im therapeutischen Bereich	0,1 - 50 mg/Platte	[13], [83]
Reproduktionstoxizität	Mensch		keine Hinweise auf Fruchtschädigungen  passiert die Plazenta		[13], [83], [83]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	oral	akute Leberfunktionsstörung	10 g/d	[12]
	Mensch	oral	LDLo	50 mg/kg	[11]
	Maus, Ratte	chronisch	Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Nekrosen des Leber- und Nierenparenchyms		[83]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Algentoxizität OECD 201	Algen	EC 50	134 mg/l	[1]
OECD draft nach PAULI UND BERGER (1996)	Ciliaten	EC 50	112 mg/l	[1]
Bakterientoxizität DIN 38412 L 34		EC 50 Lumineszenzhemmung	650 mg/l	[1]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50, 48 h EC 50, 24 h EC 50, 24 h	9,2 mg/l 13 mg/l 55 mg/l	[23], [168], [168]
OECD 202	<i>Daphnia magna</i>	EC 50, 48 h	50 mg/l	[168]
Toxizität gegenüber Kleinkrebsen	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	LC 50, 24 h	29,6 mg/l	[23]
Fischttoxizität nach SCHULTE UND NAGEL (1994)	Fischembryonen	EC 50 Sterblichkeit EC 50 erhöhte Pulsrate	378 mg/l 920 mg/l	[1], [1]
	Fischzellen	EC 50	19 mg/l	[1]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (44)

Wirkstoff: Pentaerythrityltetranitrat  
Indikation: Koronarmittel  
CAS-Nr.: 78-11-5



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (25 °C)	mg/l	43 unlöslich	[13] [141]
log K <sub>oc</sub>		3,4 - 3,78	[164]
log P <sub>ow</sub>		1,61 (geschätzt) 4,1	[13] [164]
Henry-Konstante	atm m <sup>3</sup> / mol	1,2 * 10 <sup>-11</sup>	[13]
Dampfdruck (25 °C)	mm Hg	1,035 * 10 <sup>-10</sup>	[13]
Dissoziationskonstante pH bei 20 °C)	pKa		

## II. Metabolisierung

Hauptmetaboliten: Pentaerythrithyl und Pentaerythritylmononitrat  
32–41 % über Faeces (teilweise unverändert) , 50–60 % renal in Form der genannten Hauptmetaboliten  
Exkretion der Metaboliten teilweise als Glucuronide. [13]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Biokonzentrationsfaktor Fisch	280, 1550 (berechnet)	[164]
Bioakkumulation (BCF)	74 (berechnet) keine bedeutende Biokonzentration in aquatischen Organismen	[13]
Wassergefährdungsklasse	0 (Selbsteinstufung)	[141]
Mobilität im Boden und Sediment	niedrig bis mittel leaching möglich	[13]
Stabilität im Wasser	schrittweise Hydrolyse möglich	[13]

Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,1	0,8	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	47,7	51,8	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	offensichtlich in Boden und Wasser kein bedeutender Abbau	$t_{1/2} = 21 \text{ d}$	[13]
	in der Luft Abbau durch photochemisch gebildete Hydroxylradikale		[13]
	mit Mischpopulationen aus Klärschlamm unter anaeroben und aeroben Bedingungen nach 3 Monaten keine signifikante Transformation		[164]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

IV. Human- bzw. Säugertoxizität

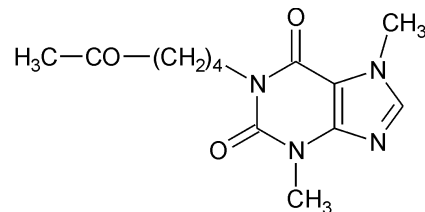
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität					
Mutagenität	Hamster-Ei-Zellen		SCE (Schwester-Chromatid-Austausch) (+/- S9)	160 mg/l	[19]
	Salmonella typhimurium		nicht mutagen (+/- S9)		[13]
Reproduktionstoxizität					
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	8 Jahre	Dermatitis	1.669 mg/kg	[19]
	Mensch		Hautsensibilisierungen		[13]
	Mensch		Narkose beim Inhalieren konzentrierter Dämpfe		[141]

V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität	amerikanische Eritze	LC 50, 96 h	27.000 mg/l	[164]
Daphnientoxizität	Daphnia magna	EC 50, 48 h	8.500 mg/l	[164]
Bakterientoxizität (Leuchtbakterien)	Vibrio fischeri	EC 50, 30 min	14,5 mg/l	[164]
		EC 50, 1 h	16,7 mg/l	[164]
		EC 50, 1,5 h	19,6 mg/l	[164]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (45)

Wirkstoff: Pentoxifyllin  
 Indikation: Durchblutungsförderndes Mittel  
 CAS-Nr.: 6493-05-6



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (bei 20 °C)	mg/l	150.000	[41]
log K <sub>oc</sub>		0,21	berechnet nach [17]
log P <sub>ow</sub>		0,56	[41]
Henry-Konstante	Pa · m <sup>3</sup> / mol	7,9 · E -11	[166]
Dampfdruck	Pa	4,6 · E -8	[166]
Dissoziationskonstante	pK <sub>a</sub>		
pH (500 g/l, 20 °C)		5 - 7	[41]

## II. Metabolisierung

Nahezu vollständige Metabolisierung in der Leber, aktiver Hauptmetabolit: 1-(5-Hydroxyhexyl)-3,7-dimethyl-Xanthin (Metabolit I).  
 Renale Ausscheidung von polaren Metaboliten ohne Konjugatbildung, unverändertes Pentoxifyllin nur in Spuren.

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	0,1	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	1	[41]
Einstufung nach GefStoffV	Xn, R 22	[41]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,8	0,2	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	73,2	26,4	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	7 d, Zahn-Wellens-Test gut abbaubar.	> 80 %	[41]
	Elimination nach 15 min durch Adsorption am Belebtschlamm von 27 %, danach Primärabbau	bis auf ca. 15 % nach 10,5 h	[77]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kancerogenität	Maus	18 Monate	keine Hinweise	bis 570 mg/kg · d	[40]
	Ratte	18 Monate	erhöhte Anzahl benigner Milchdrüsen-Fibroadenome (tritt auch häufiger spontan auf)	bis 570 mg/kg · d	[40]
Mutagenität			Mikrokerntest und Amestest negativ		[41]
Reproduktionstoxizität	Ratte/Maus/ Hund/ Kaninchen		keine Hinweise auf Teratogenität, Beeinflussung der Fertilität oder Embryotoxizität		[40]
	Ratte/ Kaninchen	i.v. 6-18 d p.c.	erhöhte Resorptionen bzw. Mortalität	78 mg/kg	[19]
Endokrine Wirkungen akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	Akut	Schwindel, Erbrechen, Blutdruck-Abfall, Tachykardie, Fieber, Krämpfe, Areflexie, Arrhythmie,	80 mg/kg	[40]
	Hund	12 Monate	keine Organschäden	100 mg/kg · d	[40]
	Ratte	12 Monate	keine Organschäden	1.000 mg/kg · d	[40]

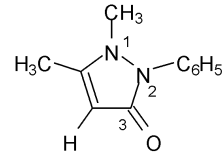
#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität (OECD 203)	Zebrabärbling	LC 50, 96 h	100 - 220 mg/l	[41]
	Zebrabärbling	LC 100, 96 h	220 mg/l	[41]
Bakterientoxizität (OECD 209)	Belebtschlamm	EC 10	> 1.000 mg/l	[41]
	Belebtschlamm	EC 50	> 1.000 mg/l	[41]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (46)

Wirkstoff: Phenazon  
Indikation: Analgetikum  
CAS-Nr.: 60-80-0



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20 °C)	mg/l	leicht löslich	[91]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		0,23	[92]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	1,6 * E -4	[166]
Dampfdruck (20 ° C)	kPa	0,0003	[93]
Dissoziationskonstante (25 °C) pH bei 20 ° C)	pKa	1,5	[92]

## II. Metabolisierung

3 inaktive Hauptmetaboliten: 4-Hydroxyphenazon, Nor-Phenazon, 3-Hydroxymethyl-Phenazon werden als Glucuronsäurekonjugate (75 -85 %) renal innerhalb von 72 h ausgeschieden, nur 3 % als unverändertes Phenazon [92]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	0,1	[166]
Wassergefährdungsklasse	1	[91]
Einstufung nach GefStoffV	Xn, R 22	[91]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	0	99,8	0,2	0
Wasserarm	0	73,1	26,5	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit			

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	33 +/- 15	[1]

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte		schwach positive Effekte bezüglich Nieren, Kanzerogenität kann nicht ausgeschlossen werden.		[92]
Mutagenität			keine Mutagenität in mehreren in-vivo-bzw. in-vitro-Tests nachweisbar. Nach Nitrosierung war in-vitro Mutagenität nachweisbar.		[92]
Reproduktionstoxizität	Ratte		Hinweise auf embryofetale Wirkung		[92]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Katze	oral	LD 50	600 - 800 mg/kg	[92]
	Ratte	chronisch	Erhöhung der Sterberate durch Pneumonien	0,3 g/d	[92]
	Mensch		LDLo, nicht benannt	74 mg/kg	[19]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität	Brachidario reno	LC 50, 96 h	> 500 mg/l	[91]
		giftig für Wasserorganismen		[91]

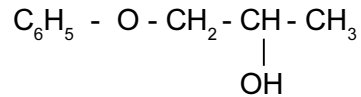
# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (47)

Wirkstoff: Phenoxypropanol-Isomere:

1-Phenoxy-2-propanol (1P2P) / 2-Phenoxy-1-propanol (2P1P)

Indikation: Desinfektionsmittel

CAS-Nr.: 770-35-4 / 4169-04-4



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	1.000	[42]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		1,5 (1P2P) 1,5 (2P1P)	[166] [166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	6,3 * E -3 (1P2P) 3,9 * E -3 (2P1P)	[166] [166]
Dampfdruck	Pa	1,3 (1P2P) 0,97 (2P1P)	[166] [166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	pKa		

## II. Metabolisierung

Keine Metabolisierung angenommen, da keine Passage des menschlichen Organismus erfolgt.

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	1,6 (1P2P und 2P1P)	[166]

*Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166] für 1-Phenoxy-2-propanol*

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,5	0,4	< 0,1
Wasserarm	1,3	62,5	35,8	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	Standversuch im Belebtschlamm (vergleichbar mit OECD 302 B)		
	(1-Phenoxy-2-propanol: 7 d 2-Phenoxy-1-propanol 85%: 15%) 19 d	24 % 88 %	[42] [42]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

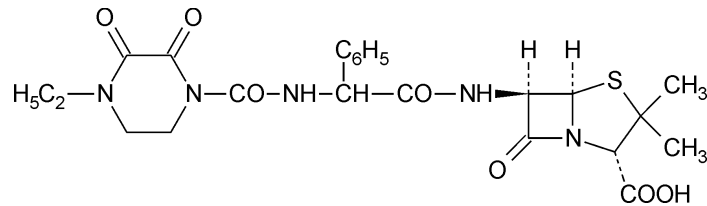
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität					
Mutagenität					
Ames-Test	TA 98, TA 100		negativ (Ind. Faktor max. 1,6) (1P2P)	5 - 50 mg/l	[42]
umuC-Test			negativ (1P2P)	5 - 50 mg/l	[42]
Reproduktionstoxizität					
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	oral	LD 50 (1P2P)	2.830 mg/kg	[13]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität		LC 50 (1P2P und 2P1P)	547,6	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (48)

Wirkstoff: Piperacillin-Na (P-Na) / Piperacillin (P)  
Indikation: Antibiotikum  
CAS-Nr.: 59703-84-3 / 61477-96-1



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l		
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		1,8	(P) [166]
Henry-Konstante	Pa · m <sup>3</sup> / mol	0	(P) [166]
Dampfdruck	Pa	0	(P) [166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	pKa		

## II. Metabolisierung

Metabolisierung nur in geringem Maße (5 - 10 % als Penicillinsäure ausgeschieden [72].  
Ausscheidung renal überwiegend in unveränderter Form (60 - 80 % der i.v.-Dosis) [72].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	2,9	(P) [166]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft	Wasser	Boden	Sediment
	< 0,1	99,4	0,6	< 0,1
	< 0,1	58,7	42,9	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit			

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

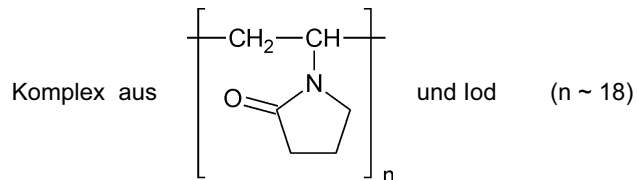
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität			keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt (P-Na)		[72]
Mutagenität			positive Befunde in einem in-vitro-System (P-Na)		[72]
Reproduktionstoxizität	Maus Ratte		kein Einfluss auf Fertilität der F1-Generation und Embryonalentwicklung der F2-Generation (P-Na)		[72]
	Ratte		leicht vermindertes Körpergewicht der Feten (P-Na)	> 500 kg/kg	[72]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Maus	i.v.	LD 50 (P)	5 g / kg	[19]
	Ratte	i.p. 1,3 und 6 Monate	reversibler Abfall der roten Blutkörperchenparameter (Zellenzahl, Hämatokrit und/oder Hämoglobin) (P-Na)	ab 640 mg/kg	[72]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität		LC 50	1.116,8 mg/l	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (49)

Wirkstoff: Polyvidon-Iod  
Indikation: Desinfektionsmittel  
CAS-Nr.: 25655-41-8



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	löslich	[42]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		0,81	[117]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol		
Dampfdruck	mm Hg	< 0,01 (Pulver)	[42]
Dissoziationskonstante	pK <sub>a</sub>		
pH (10 %-ige Lösung)		1,5 - 2,5	[13]

## II. Metabolisierung

Resorption und renale Elimination abhängig vom Molekulargewicht des Gemisches [50].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)		
Wassergefährdungsklasse (WGK)	2	[117]
Einstufung nach GefStoffV	Xi, R 36 N, R 51/53	[117]

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	OECD 301 D, 28 d, Testkonzentration im Bereich der Messwert erfassung : 0,1 mg/l	100 % 28 d	[42]
	OECD 301 D	nicht abbaubar	[42]
	OECD 302 B /ISO 9888/EEC 88/302 (DOC-Abnahme)	< 20 % (schwer eliminierbar)	[117]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität			kann aufgrund fehlender Langzeitstudien nicht ausgeschlossen werden		[50]
Mutagenität	Hamster-Zellen		Chromosomenabberation	negativ	[42]
			umuC-Test am Produkt	negativ 24 mg/l	[42]
	TA 1530 TA 1538		Ames-Test (mit und ohne Vitaminzusatz)	positiv	[42]
Reproduktionstoxizität	Mensch		patentagängig Akkumulation von Iodid in der Muttermilch		[50]
Endokrine Wirkungen	Mensch		Beeinflussung des Schilddrüsenhormonstatus bei Vorschädigung möglich, bei Neugeborenen Erhöhung der TSH-Konzentration		[50]
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	oral, 12 W	histopathologische Schilddrüsenveränderungen	75 - 750 mg/kg/d	[50]
	Kaninchen	i.v.	LD 50	110 mg/kg	[50]

#### V. Ökotoxizität

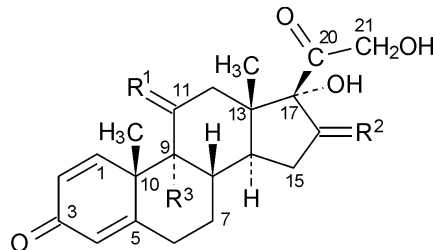
Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischttoxizität	<i>Leuciscus idus</i>	LC 50, 48 h	1 - 10 mg/l	[42]
Fischttoxizität (akut) DIN 38412, L1, L 15	<i>Leuciscus idus</i>	LC 50, 96 h	> 4,6 - > 10 mg/l	[117]
		NOEC	4,6 mg/l	[117]
		EC/LCo (48h)	5 mg/l	[117]
Bakterientoxizität	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 0	1.000 mg/l	[42]
Belebtschlammatmung		EC 50	880 mg/l	[42]
Bakterientoxizität DIN 38412 Teil 8	<i>Pseudomonas putida</i>	EC/LC 10, 17 h	270 mg/l	[117]
		EC/LC 50, 17 h	380 mg/l	[117]
		EC/LC 90, 17 h	480 mg/l	[117]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (50)

Wirkstoff: Prednisolon / Prednison  
 Indikation: Corticoid  
 CAS-Nr.: 50-24-8 / 53-03-2

R1: = OH, H  
 R2: = H, H  
 R3: = H



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	praktisch unlöslich	[112]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		1,6 (Prednison)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	1,5 * E -9 (Prednison)	[166]
Dampfdruck	Pa	9,7 * E -10 (Prednison)	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	pKa		

## II. Metabolisierung

Hepatische Metabolisierung, zu 70 % Glucuronidierung und zu 30 % Sulfatierung [71].  
 Teilweise Umwandlung in 11β,17β -Dihydroxyandrosta-1,4-dien-3-on und 1,4-Pregnen-20-ol.  
 Metaboliten sind hormonell inaktiv und werden renal eliminiert. Nur ein geringer Anteil  
 Prednisolon erscheint unverändert im Urin [71].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	2,1 (Prednison)	[166]
Einstufung nach GefStoffV	(Prednisolon) Xn, R 20/21/22	[112]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	0	99,5	0,5	0,1
Wasserarm	0	60,6	39,0	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit			

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

IV. Human- bzw. Säugertoxizität  
(alle Angaben gelten für Prednisolon)

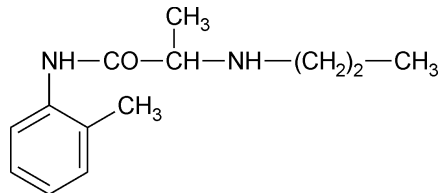
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität			Langzeitstudien am Tier liegen nicht vor		[71]
Mutagenität			vorläufige Hinweise auf mutagene Wirkung		[71]
Reproduktionstoxizität	Maus, Kaninchen Hamster		Bildung von Gaumenspalten Intrauterine Wachstumsstörungen		[71]
	Mensch		bisher keine Hinweise auf Teratogenität bzw. auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko, jedoch ungenügende Fallzahl		[71]
	Mensch	> 4 W	reversible Störung der Spermatogenese	30 mg/kg/d	[71]
	Mensch		teilweise Übergang in die Muttermilch		[71]
Endokrine Wirkungen			komplexe Beeinflussung des gesamte Stoffwechsels, ersetzt das endogene Hydrocortison		[71]
			wirkt verzögert immunsuppressiv		[71]
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	i.p. 7-14 d	Veränderungen an Langerhans-Inselzellen	33 mg/kg/d	[71]
	Kaninchen	2-4 W	Leberschädigungen	2-3 mg/kg/d	[71]
	Meerschwein	mehrere Wochen	Muskelnekrosen	0,5 - 5 mg/kg/d	[71]
	Mensch	oral, 2 W-I	TDLo	9 mg/kg	[112]

V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestschichtoxizität		LC 50 (Prednison)	1020,0	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (51)

Wirkstoff: Prilocain (P) / Prilocain-HCl (P-HCl)  
 Indikation: Lokalanästetikum  
 CAS-Nr.: 1225-25-8 / 1786-81-8



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	leicht löslich (P)	[13]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		2,11 (P)	[13]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	2,9 * E -5 (P)	[166]
Dampfdruck	Pa	8,6 * E -4 (P)	[166]
Dissoziationskonstante	pK <sub>a</sub>	7,89 (P)	[13]
		7,9 (P-HCl)	[123]
pH bei 20 ° C)			

## II. Metabolisierung

Hauptmetabolit ist der durch Hydrolyse gebildete Methämoglobinbildner o-Toluidin. Außerdem ist Dealkylierung möglich [13].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	geringes Akkumulationspotential 3,5 (P)	[123] [166]
Einstufung nach GefStoffV (P-HCl)	Xn, R 22, R 52/53 (längerfristig schädliche Wirkungen in Gewässern)	[123]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,3	0,6	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	54,2	45,4	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	lichtstabil (P)		[13]
		biologisch nicht leicht abbaubar (P-HCl)	[123]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

**IV. Human- bzw. Säugertoxizität**  
(alle Angaben gelten für P und P-HCl)

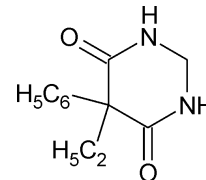
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte Maus		Harnblasen- und Milztumore bei Behandlung mit hohen Dosen des Metaboliten o-Toluidin		[54]
Mutagenität			Chromosomenmutationen, Aneuploidien, DNA-Reparatur, Zelltransformation in verschiedenen Testsystemen durch den Metaboliten o-Toluidin		[54]
Reproduktionstoxizität			keine Hinweise auf Teratogenität und Embryotoxizität		[54]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Kaninchen	i.v.	LD 50	18 mg/kg	[54]
	Ratte	7 W, 5 mal / W.	reduziertes Körpergewicht	bis 60 mg/kg	[54]

**V. Ökotoxizität**  
(alle Angaben gelten für P-HCl)

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischttoxizität	Zebrafisch	LC 50, 96 h	188 mg/l	[123]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50, 48 h	61 mg/l	[123]
Algentoxizität	Grünalgen	EC 50, 72 h	154 mg/l	[123]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (52)

Wirkstoff: Primidon  
Indikation: Antiepileptikum  
CAS-Nr.: 125-33-7



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	500	[13]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		0,91	[13]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	7,1 * E - 9 (unsicher)	[166]
Dampfdruck	Pa	1,3 * E - 8	[166]
Dissoziationskonstante	p Ka		
pH bei 20 ° C)		keine saure Reaktion	[13]

## II. Metabolisierung

Zwei aktive Hauptmetaboliten: Phenylethylmalonamid (PEMA) und Phenobarbital.  
42,3 % Primidon werden unverändert renal ausgeschieden, 45,2 % PEMA und 4,9 % Phenobarbital (Langzeittherapie 12 Kinder) [149].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	0,3	[166]
Einstufung nach GefStoffV	Xn, R 22, 40, 63	[163]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wassereich	< 0,1	99,7	0,2	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	71,7	28,0	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	Sorption nach 15 min am Belebtschlamm zu 21 %, danach kein weiterer Abbau		[77]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

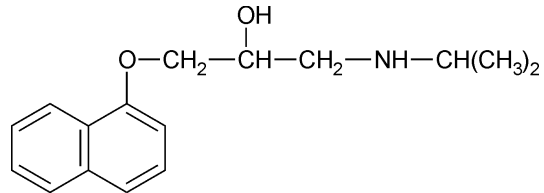
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität			Langzeitstudien liegen nicht vor		[149]
Mutagenität			sowohl negative als auch positive Befunde für Primidon und Phenobarbital, abschließende Beurteilung derzeit nicht möglich		[149]
Reproduktionstoxizität	Mensch		Microcephalie, faciale Dysmorphie und andere Misbildungen möglich		[149]
	Mensch		passiert die Plazentaschranke, geht in die Muttermilch über		[13]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	oral, 9 Wochen	Ataxie bis zur Bewegungsunfähigkeit, Nierenschädigungen, Wachstumsretardierung, Schilddrüsenepithelveränderungen	100 - 250 mg/kg	[149]
	Mensch	oral	verminderte Aktivität (Somnolenz), Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen	5 mg/kg	[19]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestsichttoxizität		LC 50	3.213 mg/l	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (53)

Wirkstoff: Propranolol - HCl (P-HCl) / Propranolol (P)  
 Indikation: Betarezeptorenblocker  
 CAS-Nr.: 318-98-8 / 525-66-6



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	löslich (P)	[25]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		2,7 (P)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	2,7 * E -7 (P)	[166]
Dampfdruck	Pa	2,2 * E -5 (P) (unsicher)	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>		
pH (10 g/l) bei 20 ° C)			

## II. Metabolisierung

Hauptmetabolit: 4-Hydroxypropranolol (ebenfalls betablockierende Wirkung, geringe Halbwertszeit) [27].  
 Ausscheidung zu 90 % renal, davon < 1 % in unveränderter Form [27].  
 Weitere Metaboliten: Naphtoxyessigsäure, N-Deisopropylpropranolol, 1-(alpha - Naphtoxy)-2,3-propylenglykol, alpha-Naphtoxyessigsäure, alpha-Naphthol, 1,4-Dihydronaphtalin, Isopropylamin [13].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	23,8 (P)	[166]
Einstufung nach GefStoffV (P-HCl)	Xn, R 20/22	[26]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	96,6	3,1	0,3
Wasserarm	< 0,1	21,2	78,4	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit			

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	95 +/- 1 (P)	[1]

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte/Maus	Langzeit	keine Hinweise (P-HCl)		[27]
Mutagenität			keine Hinweise (P-HCl)		[27]
Reproduktionstoxizität	Ratte/Maus		bei hohen Dosierungen kleine Feten (P-HCl)		[27]
			keine Hinweise auf Teratogenität (P-HCl)		[27]
	Ratte	8 d, p.c.	maternale Effekte (Uterus, Cervix, Vagina) (P)	1 mg/kg	[19]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Mensch	i.v.	LDLo (P)	0,071 mg/kg	[19]
	Mensch	oral, 12 h	erhöhte Pulsrate ohne Blutdruckabfall, akutes Lungenödem (P)	0,8 mg/kg	[19]
			Haut- und Augenreizungen möglich (P-HCl)		[26]

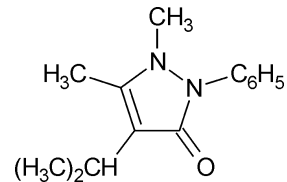
#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	LC 50 (P-HCl)	17,7 mg/l	[22]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	LC 50 (P-HCl)	3,1 mg/l	[22]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50, 24 h (P-HCl)	2,7 mg/l	[168]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 10 (P)	3 mg/l	[144]
		EC 50 (P)	7,5 mg/l	[144]
Mindestfischtoxizität		LC 50 (P)	89,7 mg/l	[166]
Toxizität gegenüber sonstigen Krebstieren	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	LC 50, 24 h (P)	1,87	[168]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (54)

Wirkstoff: Propyphenazon  
Indikation: Analgetikum  
CAS-Nr.: 479-92-5



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	2.000	[89]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		2,05	[89]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	3,7 * E -4	[166]
Dampfdruck	Pa	2,9 * E -3	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	p K <sub>a</sub>	5,5	[89]

## II. Metabolisierung

In der Leber enzymatische Demethylierung, Ausscheidung der Metaboliten vorwiegend renal als Glucuronsäurekonjugate.  
Hauptmetabolit im Harn: Desmethylpropyphenazon als Enolglucuronid (80 %), unverändertes Propyphenazon im Harn zu 1 % [90]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	2,5	[166]
Wassergefährdungsklasse	1	[89]
Einstufung nach GefStoffV	Xn, R 22	[89]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,4	0,5	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	58,6	41,0	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	DOC-Abnahme 28 d (OECD 301 A)	< 10 % nicht leicht abbaubar	[89]
	Sorption nach 15 min am Belebtschlamm zu 45 %, danach kein weiterer Primärabbau		[77]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

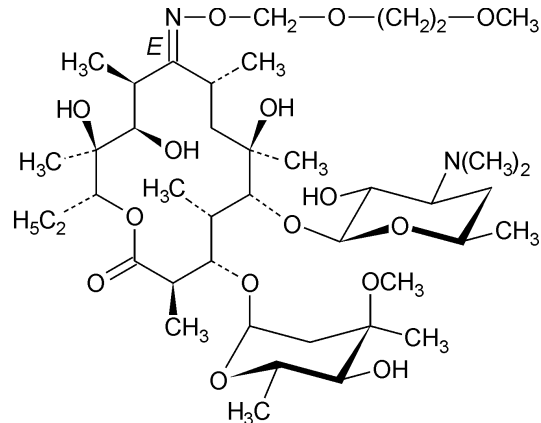
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kancerogenität	Ratten	105 W, oral	keine Hinweise auf Kancerogenität bei männlichen Tieren	bis 3.200 ppm	[90]
			bei weiblichen Tieren spontaner Anstieg von Uterustumoren	bis 3.200 ppm	[90]
Mutagenität	<i>Salmonella typhimurium</i>		Ames-Test mit und ohne Aktivierung negativ		[90]
	Maus		Mikrokern-Test negativ		[90]
Reproduktionstoxizität	Ratte		Skelettale Retardierungen	ab 60 mg/kg	[90]
	Kaninchen		Maternaltoxische Effekte und Skelettanomalien der Feten	ab 100 mg/kg	[90]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	13 W täglich, oral	Hemmung der Körpergewichtszunahme, Erhöhung des Lebergewichtes, teilweise Letalität	6.300 ppm	[90]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität (OECD 203)	Zebrabärbling	LC 50, 48 h	331,7 mg/l	[89]
Fischtoxizität (OECD 203)	Zebrabärbling	LC 50, 96 h	220 - 550 mg / l	[89]
Bakterientoxizität	<i>Pseudomonas putida</i>	EC 50	> 1.000 mg/l	[89]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (55)

Wirkstoff: **Roxithromycin**  
 Indikation: **Antibiotikum**  
 CAS-Nr.: **80214-83-1**



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	unlöslich	[38]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		2,5	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	0	[166]
Dampfdruck	Pa	0	[166]
Dissoziationskonstante	p Ka		
pH (1-%ige wässrige Lösung)			

## II. Metabolisierung

Nur geringe Metabolisierung, ca. 12 % der Dosis werden im Urin ausgeschieden (davon etwa 6 % Muttersubstanz, ca. 2,5 % Descladinose-Derivat (Hauptmetabolit)), Hauptanteil wird mit den Faeces mit ähnlichem Metabolisierungsmuster ausgeschieden [39].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	15,2	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)		
Einstufung nach GefStoffV	Xn, R 22	[38]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	97,7	2,1	0,2
Wasserarm	< 0,1	28,6	71,0	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	kann aufgrund der antibakteriellen Wirkung die Abwasserbehandlung beeinflussen		[38]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen	30 - 50	[1]

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

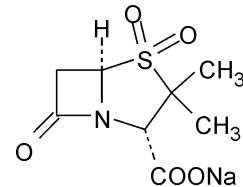
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität					
Mutagenität	Mauslymphomzellen		Genmutationstest (keine Hinweise)		[39]
	Maus	oral	In vivo Mikronucleustest (keine Hinweise)		[39]
	Humanlymphozyten		Chromosomenabberationstest (keine Hinweise)		[39]
Reproduktionstoxizität	Ratte		NOEL Fertilität	180 mg/kg	[39]
	Ratte/Maus Kaninchen		keine teratogenen Effekte	400 mg/kg	[39]
Endokrine Wirkungen	Hund	6 Monate	Veränderungen im exokrinen Bereich der Pankreas	100 mg/kg	[39]
			NOEL diesbezüglich:	60 mg/kg	[39]
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte	oral	toxische Effekte an Leber, männlichen Sexualorganen, endokriner Pankreas, Zähnen und Knochen NOEL diesbezüglich:	400mg/kg  100 mg/kg	[39]  [39]
	Mensch		Hinweis auf Sensibilisierungspotenzial bei Hautkontakt und Inhalation		[38]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität	nicht benannt	LC 50 (96 h)	> 100 mg/l	[38]
		NOEC	> 100 mg/l	[38]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (56)

Wirkstoff: Sulbactam - Na (S-Na) / Sulbactam (S)  
Indikation: Antibiotikum  
CAS-Nr.:



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l		
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		0,4 (S)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	1,7 * E -10 unsicher (S)	[166]
Dampfdruck	Pa	2,4 * E -10 unsicher (S)	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 ° C)	pKa		

## II. Metabolisierung

75–80 % der Dosis werden renal in unveränderter Form ausgeschieden [51].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	0,1 (S)	[166]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,8	0,2	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	73,1	26,5	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit			

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

IV. Human- bzw. Säugertoxizität  
(alle Angaben gelten für S-Na)

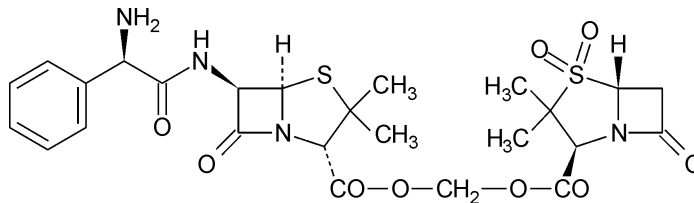
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität			keine Langzeituntersuchungen		[51]
Mutagenität			keine Hinweise auf signifikante Mutagenität auf chromosomaler und subchromosomaler Ebene		[51]
Reproduktionstoxizität	Ratte		keine Hinweise auf Teratogenität und Fertilitätsbeeinflussung		[51]
	Mensch		plazentagängig geht in die Muttermilch über		[51]
Endokrine Wirkungen akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Hund/ Ratte	6 Monate s.c.	Erhöhung der Leberenzymwerte reversible Glykogenablagerungen in der Leber	keine Angabe	[51]

V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität		LC 50	(S) 7.643,7 mg/l	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (57)

Wirkstoff: Sultamicillin  
Indikation: Antibiotikum  
CAS-Nr.: 83105-70-8



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l		
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		1,2 (unsicher)	[166]
Henry-Konstante	Pa · m <sup>3</sup> / mol	0	[166]
Dampfdruck	Pa	0	[166]
Dissoziationskonstante pH bei 20 °C)	pKa		

## II. Metabolisierung

42–86 % der Dosis werden renal in unveränderter Form ausgeschieden [73].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	0,9	[166]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft	Wasser	Boden	Sediment
	< 0,1 [%]	99,7 [%]	0,3 [%]	< 0,1 [%]
	< 0,1	68,0	31,6	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit			

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität					
Mutagenität			keine Hinweise auf signifikante Mutagenität		[73]
Reproduktionstoxizität			keine Hinweise auf Teratogenität		[73]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Hund Ratte	6 Monate s.c.	Erhöhung der Leberenzymwerte reversible Glykogenablagerungen in der Leber	keine Angabe	[73]
	Ratte	i.p.	LD 50, Ataxie, Zyanose, Abfall der Körpertemperatur	1.319 mg/kg	[19]

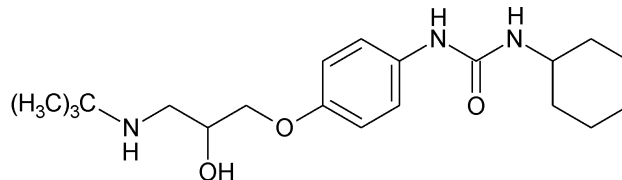
#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität			3.736,9 mg/l	[166]



# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (58)

Wirkstoff: Talinolol  
Indikation: Beta-Rezeptorenblocker  
CAS-Nr.: 57460-41-0



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	200	[103]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		3,2	[166]
Henry-Konstante	Pa · m <sup>3</sup> / mol	1,8 · E -13	[166]
Dampfdruck	Pa	1,7 · E -12	[166]
Dissoziationskonstante	pK <sub>a</sub>		
pH bei 20 ° C)		10,2	[103]

## II. Metabolisierung

28 % der oral verabreichten bzw. 53 % der i.v. verabreichten Dosis werden renal unverändert ausgeschieden, ca. 40 % Ausscheidung mit den Faeces. Sehr geringe Biotransformation (< 1 %) zu inaktiven Metaboliten [80].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	66,3	[166]
Einstufung nach GefStoffV	Xn, R 20/22, R 63, R 64	[103]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	0	89,2	9,9	0,9
Wasserarm	0	7,4	92,1	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Biologische Abbaubarkeit	kann durch abiotische Prozesse, z.B. mechanisches Abscheiden, weitgehend aus dem Wasser eliminiert werden		[103]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte Mus		keine Hinweise auf kanzerogenes Potenzial		[80]
Mutagenität			keine Hinweise auf Mutagenität bei verschiedenen in-vivo- bzw. in-vitro-Tests		[80]
Reproduktionstoxizität			embryo- und fetotoxische Wirkungen erst im maternal-toxischen Bereich		[80]
Endokrine Wirkungen: akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte Hund	i.v. oral	LD 50 LD 50	30 mg/kg < 50 mg/kg	[19] [19]

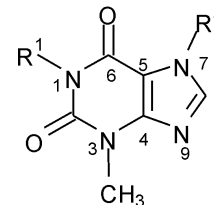
#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität		LC 50	40,9 mg/l	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (59)

Wirkstoff: Theophyllin  
 Indikation: Bronchospasmolytikum / Antiasthmikum  
 CAS-Nr.: 58-55-9

R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (20°C)	mg/l	8.000	[28]
log K <sub>oc</sub>		1,37	[13]
log P <sub>ow</sub>		-0,02	[13]
Henry-Konstante	atm * m <sup>3</sup> / mol	8,617 * 10 <sup>-20</sup>	[13]
Dampfdruck	Pa	3,2 * E -6	[166]
Dissoziationskonstante	pKa		
pH (8 g/l) bei 20 ° C		5	[28]

## II. Metabolisierung

7–13 % der Dosis werden unverändert im Harn ausgeschieden.  
 Hauptmetaboliten:  
 3-Methyl-Xanthin (36%), einziger pharmakologisch aktiver Metabolit (schwächer als Theophyllin)  
 1,3-Dimethylharnsäure (40%) und 1-Methyl-Harnsäure (17 %) [29]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	0,6	[13]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	2	[28]
Einstufung nach GefStoffV	Xn, R 20/22	[28]
Mobilität	sehr mobil im Boden, geringe Adsorption	[13]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	< 0,1	99,8	0,2	< 0,1
Wasserarm	< 0,1	73,8	25,8	0,4

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	leicht abbaubar in Kläranlagen radikalischer Abbau im Wasser (OH-Radikale) radikalischer Abbau in der Luft (OH-Radikale)	T <sub>10</sub> = 42 d T <sub>10</sub> = 0,5 h	[22] [13] [13]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

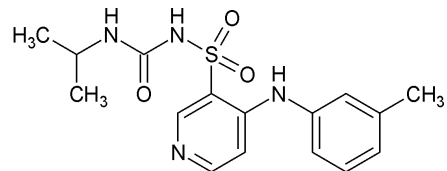
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat.	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität			keine Langzeituntersuchungen am Tier durchgeführt		[29]
Mutagenität	Säuger		in-vivo und in-vitro keine Anzeichen unter Einbeziehung des Säugermetabolismus		[29]
			positive Befunde in-vitro ohne Einbeziehung des Säugermetabolismus		[29]
Reproduktionstoxizität	Mensch Ratte	i.p.	keine teratogenen Effekte bekannt, aber keine ausreichenden Erfahrungen		[29]
	Maus		Gaumenspalten und Misbildungen an Extremitäten bei maternotoxischen Dosen		[29]
	Mensch		Akkumulation beim gestillten Säugling möglich		[29]
	Mensch		Theophyllin wird plazental übertragen und geht in die Muttermilch über.		[29]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Hunde Ratten		keine Hinweise auf chronisch-toxische Effekte		[29]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	EC 50, 24 h	155 mg/l	[166]
		EC 50, 24 h	483 mg/l	[166]
Toxizität gegenüber sonstigen Krebstieren	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	LC 50, 24 h	425 mg/l	[166]
Mindestfischtoxizität		LC 50	20 µg/l	[166]
	<i>Brachionus calyciflorus</i> (Rädertierchen)	LC 50, 24 h	3.926 mg/l	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (60)

Wirkstoff: Torasemid (T) / Torasemid - Na (T - Na)  
 Indikation: Diuretikum  
 CAS-Nr.: 0056211-40-6



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit	mg/l	wenig löslich (T)	[35]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		2,7 (T)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	2,5 * E -11 (T)	[166]
Dampfdruck	Pa	1,3 * E -11 (T)	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>		
pH (1- %ige wässrige Lösung)			

## II. Metabolisierung

Drei Metaboliten (M1, M3, M5), M1 und M5 entstehen durch Oxidation der Methylgruppe am Phenylring, M3 durch Ringhydroxylierung.  
 Ca. 80 % der verabreichten Dosis werden im Urin wiedergefunden:  
 Torasemid zu 24 %, M1 zu 12 %, M3 zu 3 %, M5 (pharmakologisch unwirksam) zu 41 %, M1 und M3 haben zusammen etwa 10 % der pharmakodynamischen Wirksamkeit [95].

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	22,6 (T)	[166]
Wassergefährdungsklasse (WGK)	1 (T)	[35]
	(Selbsteinstufung) 2 nach VwVwS (T)	[128]
Einstufung nach GefStoffV		

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	0	95,8	2,9	0,3
Wasserarm	0	22,0	77,6	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit			

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

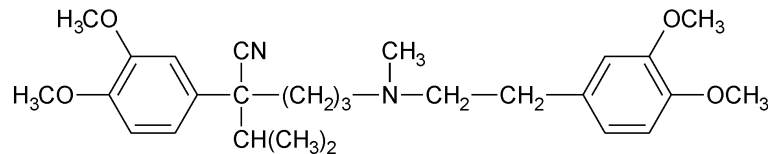
Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte, w	139 W	Nierentumore (T-Na)	ab 6 mg/kg	[95]
Mutagenität			keine Hinweise auf Mutagenität bei in-vivo- bzw. in-vitro-Tests (T-Na)		[95]
Reproduktionstoxizität	Ratte	oral	TDLo, 7-17 d p.c. Entwicklungsabnormalitäten Skelettmuskulatur (T)	330 mg/kg	[19]
	Ratte Kaninchen		embryotoxische Effekte (T-Na)	2-5 mg/kg und d	[95]
Endokrine Wirkungen akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratte/ Maus	oral	LD 50, akut (T)	> 5.000 mg/kg	[35]
	Hund	oral	TDLo, 13 W, Veränderungen der Nierentubuli (T)	72,8 mg/kg	[19]
	Hund	oral, 78 w	morphologische Nierenveränderungen (T-Na)	ab 1,8 mg/kg KG und d	[95]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Medium	Effekt	Wert	Lit.
Mindestfischtoxizität			LC 50 (T)	126 mg/l	[166]

# Datensammlung zur ökotoxikologischen Bewertung von Arzneimittelwirkstoffen (61)

Wirkstoff: Verapamil-HCl (V-HCl) / Verapamil (V)  
Indikation: Antihypertonikum  
CAS-Nr.: 000152-11-4 / 52-53-9



## I. Chemisch – physikalische Daten

Beurteilungsparameter	Einheit	Wert	Literatur
Wasserlöslichkeit (bei 21 °C)	mg/l	löslich (V-HCl)	[24]
	mg/l	70.000 (V)	[13]
log K <sub>oc</sub>			
log P <sub>ow</sub>		4,6 (V)	[166]
Henry-Konstante	Pa * m <sup>3</sup> / mol	3,2 * E -9 (V)	[166]
Dampfdruck	Pa	2,2 * E -12 (V)	[166]
Dissoziationskonstante	p K <sub>a</sub>	9,0 +/- 0,3 (V-HCl)	[24]
pH (70 g/l) bei 21 ° C)		4,24 (V)	[13]
pH (50 g/l)		4,5 - 6,5 (V-HCl)	[101]

## II. Metabolisierung

Ausgeprägte hepatische Metabolisierung (12 Metaboliten im Urin), nur 3 - 4 % der Substanz werden unverändert renal ausgeschieden, 70 % als Metaboliten im Urin, 16 % über Faeces [24].  
Hauptmetabolit: Norverapamil (ca. 20% der pharmakologischen Aktivität der Muttersubstanz) [25]

## III. Allgemeines Umweltverhalten

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Bioakkumulation (BCF)	2.152,8 (V)	[166]
Wassergefährdungsklasse	2 (V-HCl)	[101]
Einstufung nach GefStoffV	T, R 25, R 41 (V-HCl)	[101]

### Level-I-Verteilungen nach Mackay bei 25 ° C [166]

Region	Luft [%]	Wasser [%]	Boden [%]	Sediment [%]
Wasserreich	0,4	25,3	67,9	6,4
Wasserarm	0,2	0,3	99,0	0,5

Beurteilungsparameter	Medium /Bedingungen	Wert	Literatur
Persistenz/ Biologische Abbaubarkeit	schwer abbaubar nach BSB-Methode	< 20 % (V-HCl)	[101]

Beurteilungsparameter	Wert	Literatur
Prozentuale Rückhaltung in Kläranlagen		

#### IV. Human- bzw. Säugertoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Applikat	Effekt	Wert	Lit.
Kanzerogenität	Ratte	24 Monate	keine Hinweise (V-HCl)	10 - 120 mg/kg KG	[24]
Mutagenität			keine Hinweise (Ames-Test, Chromosomenabberation in vitro, SCE, Zelltransformationstest) (V-HCl)		[24]
Reproduktionstoxizität	Mensch Kaninchen	oral	keine Hinweise keine teratogenen Effekte (V-HCl)	5 - 15 mg/kg KG	[24] [24]
Endokrine Wirkungen					
akute, subakute, chronische, subchronische Toxizität	Ratten	oral, 18 Monate	keine negativen Effekte (V-HCl)	10 - 62,5 mg/kg KG	[24]
	Beagle-Hund	oral, 18 Monate	Linsentrübungen bei 20 % der Tiere (nicht wiederholbar) (V-HCl)	10 - 85 mg/kg KG	[24]
	Ratte	oral	LD 50 (V-HCl)	114 mg/kg KG	[25]

#### V. Ökotoxizität

Beurteilungsparameter	Spezies	Effekt	Wert	Lit.
Fischtoxizität	Goldorfe	LC 50 , 96 h (V-HCl)	> 4,6 mg/l < 10 mg/l	[101]
Fischtoxizität	Goldorfe	LC 0, 48 h (V-HCl)	4,6 mg/l	[101]
Daphnientoxizität	<i>Daphnia magna</i>	24 h, EC 50 (V-HCl)	55,5 mg/l	[168]
Toxizität gegenüber sonstigen Krebstieren	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	LC 50, 24 h (V-HCl)	6,24 mg/l	[168]
	<i>Brachionus calyciflorus</i> (Rädertierchen)	LC 50, 24 h (V-HCl)	10,9 mg/l	[168]
Bakterientoxizität	nicht genannt	EC 10 nach 17 h (V-HCl)	1.000 mg/l	[101]



## Anhang II – Ermittlung der PEC – BRB

Lfd. Nr.	Wirkstoff	Jährliche Verbrauchsmenge in BRB in kg [151]	PEC 1 BRB in µg/l (nach Gl. 1)	Ausgeschiedener Wirkstoffanteil in % nach Passage des menschlichen Organismus	Rückhaltung in der Kläranlage in % A = Abbau S = Sorption E = Eliminierung	PEC - BRB in µg/l (nach Gl. 2)	Max. Analysenwerte in µg/l [167]
1	Acetylsalicylsäure	24.269	17,05	5 - 10 * <sup>1</sup>	81 E	0,32	
2	Acetylcystein	10.561	7,42	< 10 ** <sup>2</sup>	> 0, leichter A	< 0,74	
3	Phenoxyprenol-Isomere	7.892	5,54	100 (keine Passage)	24 - 88, A	4,21	
4	Metformin - HCl	7.620	5,35	100	0, A	5,35	
5	Paracetamol	6.753	4,74	5 + 90 % Glucuronid	> 99, E	< 0,045	
6	Glucoprotamin	5.023	3,53	100 (keine Passage)	58 - 94	1,48	
7	Iodixanol	4.940	3,47	100	0, E	3,47	
8	Metamizol - Na	4.649	3,27	< 10	20 - 50	0,26	
9	Cocosporylendiamin-guanacetat	3.157	2,22	100 (keine Passage)	0	2,22	
10	Theophyllin	2.790	1,96	7 - 13	> 0, leichter A	< 0,25	
11	Metoprololtratar	2.547	1,79	3 - 10	67, E	0,059	1,80
12	Diclofenac-Na	2.471	1,74	15	31 - 69, E, 4, S	0,18	0,47
13	Furosemid	2.210	1,55	90	0	1,4	
14	Pentoxifylin	2.071	1,45	< 5	> 80, A, 27 S	< 0,015	
15	Verapamil - HCl	2.033	1,43	20	0	0,29	
16	Pentaerythryltetranitrat	1.802	1,27	< 30	0	0,41	
17	Allopurinol	1.695	1,19	27	0	0,32	
18	Polyvidon - Iod	1.571	1,10	100 (keine Passage)	0 - < 20, A	1,10	
19	Ibuprofen	965	0,68	15	58 - 90, E	0,042	
20	Glutaral	951	0,67	100 (keine Passage)	74 - 100, A	0,17	
21	Lysinamidotrizoat	946	0,66	100	0	0,66	
22	Acarbose	919	0,65	53	47, A	0,18	
23	Roxithromycin	915	0,64	50	30 - 50, E	0,22	
24	Laurylpropylendiamin	905	0,64	100 (keine Passage)	> 90, A	0,064	
25	Nafidrofurylhydrogen-Oxalat	879	0,62	0,5	0, A	0,003	
26	Torasemid-Na	837	0,59	24	0	0,14	
27	Benzakoniumchlorid	700	0,49	100 (keine Passage)	36 - 100, A	0,31	
28	Isosorbädnitrat	540	0,38	< 5	0	0,019	
29	Propranolol - HCl	539	0,38	1 - 4	95, E	0,0008	
30	Ampicillin	488	0,34	90	48, A	0,16	
31	Captopril	483	0,34	40 - 50	0	0,17	
32	Glyoxal	482	0,34	100 (keine Passage)	> 90, A	0,034	
33	Formaldehyd	446	0,31	100 (keine Passage)	63 - > 90, A	0,11	
34	Ciprofloxacin-HCl	401	0,31	70	0, A	0,22	
35	Talinolol	388	0,28	99	0	0,277	
36	Dimeticon	350	0,25	100 (orale Applikation)	0	0,25	
37	Mezlocillin-Na-Monohydrat	325	0,23	100	0	0,23	
38	Dodecylbispropylentriamin	296	0,21	100 (keine Passage)	91 - 96, A	0,019	
39	Indometazin	255	0,18	10 - 20	38 - 83, E	0,022	0,028
40	Piperacillin-Na	144	0,10	60 - 80	0	0,08	
41	Sulfamicillin	138	0,10	42 - 86	0	0,086	
42	Sulbactam-Na	127	0,09	75 - 80	0	0,072	
43	Clarithromycin	107	0,08	20 - 30	61, E	0,009	
44	Prednisolon	61	0,04	< 10	0	0,004	
45	Kombiwirkstoff (Levonorgestrel, Norethisteron, Norethisteronacetat)	± 50 Anteil zu je 1/3 angenommen	0,03 0,01 0,01 0,01	100 10 3,1 - 8	70, A 0 72 - 100, A	0,003 0,001 0,00022	
46	Prilocain - HCl	27	0,02	100	0	0,02	
47	Lidocain-HCl	22	0,02	5 - 10	0	0,002	
48	5-Fluorourazil	22	0,02	15	0, A	0,003	
49	Cyclophosphamid	8	0,005	10 - 40	0, E, 0 A	0,002	
50	Icosamid	8	0,005	15 - 53	0, A	0,0027	
51	Medroxyprogesteronacetat	4	0,003	25 - 60 (Konjugate)	0	0,0018	
52	Ethinylestradiol	1,6	0,001	100 (Konjugate)	- 0, E, 0 A	0,001	

Tab. 14:  
Ableitung einer PEC – BRB für das Land Brandenburg für Stoffe nach Input A und B

\*1: Sofern in den Spalten 5 und 7 Intervalle bzw. Obergrenzen angegeben sind, wurde mit den fettgedruckten Angaben gerechnet.

\*2: bei kursiv gedruckten Angaben in den Spalten 5 und 7 handelt es sich um (konservative) Annahmen

Lfd. Nr.	Wirkstoff	Probenahmeort / Quelle	Höchste, bisher gemessene Konzentration in µg/l
53	Phenazon	Havel bei Henningsdorf, [167]	0,84
54	Naproxen	Havel, Humboldtbrücke bei Potsdam, [167]	0,038
55	Propyphenazon	Teltowkanal, Schleuse Kleinmachnow [146]	0,34
56	Primidon	Teltowkanal, Schleuse Kleinmachnow [146]	0,36
57	Carbamazepin	Teltowkanal, Schleuse Kleinmachnow [146]	0,82
58	Bezafibrat	Havel, Humboldtbrücke bei Potsdam, [167]	0,35
59	Fenofibrinsäure	Havel, Humboldtbrücke bei Potsdam, [167]	0,041
60	Clofibrinsäure	Teltowkanal, Schleuse Kleinmachnow [146]	0,18

Tab. 15:  
Ermittlung einer PEC-BRB für Arzneimittelwirkstoffe (Input C) durch analytische Bestimmung in Brandenburger Oberflächengewässern

## Anhang III – Ableitung des PEC-BRB / PNEC-Verhältnisses

Nachfolgend ist die Ableitung des PEC-BRB / PNEC-Verhältnisses für die 40 Wirkstoffe, für welche ökotoxikologische Wirkungsdaten bekannt sind, zusammengestellt. In Tabelle 16 sind diese Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge dargestellt.

Die Sichtbarmachung der für die Ableitung des PEC-BRB/PNEC-Verhältnisses zur Verfügung stehenden Wirkungsdatenbasis (Trophiestufenzahl) erfolgt mit der in Pkt. 3.2 begonnenen Farbgebung jeweils bei der Stoffbezeichnung in der Überschrift (grün: Wirkungsdaten aus 4 Trophiestufen, rot: Wirkungsdaten aus 3 Trophiestufen, braun: Wirkungsdaten aus 2 Trophiestufen, blau: Wirkungsdaten aus einer Trophiestufe).

Wirkstoff	Wirkstoff
<b>Acarbose</b>	Iodixanol
Acetylsalicylsäure	Laurylpropylendiamin
Benzalkoniumchlorid	<b>Lidocain-HCl</b>
Carbamazepin	Metamizol-Na
Ciprofloxacin-HCl	Metformin-HCl
<b>Clarithromycin</b>	<b>Mezlocillin-Na</b>
Clofibrinsäure	Nafidrofurylhydrogenoxalat
Cococpropylendiaminguaniacetat	Naproxen
Cyclophosphamid	Norethisteron
<b>Diclofenac-Na</b>	Paracetamol
Dodecylbispropylentriamin	<b>Pentaerythrityltetranitrat</b>
<b>Ethinylestradiol</b>	Pentoxifyllin
5 - Fluorouracil	Phenazon
Formaldehyd	Polyvidon-Iod
Furosemid	<b>Prilocain-HCl</b>
<b>Glucoprotamin</b>	Propranolol-HCl
Glutaral	Propyphenazon
Glyoxal	Roxithromycin
Ibuprofen	Theophyllin
<b>Isoflamid</b>	<b>Verapamil-HCl</b>

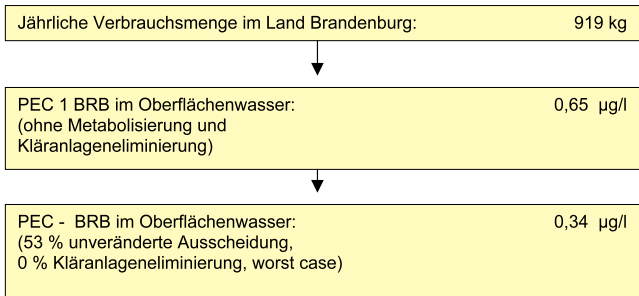
Tab. 16:  
Wirkstoffe, für die ein PEC-BRB / PNEC-Verhältnis abgeleitet wurde

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Acarbose

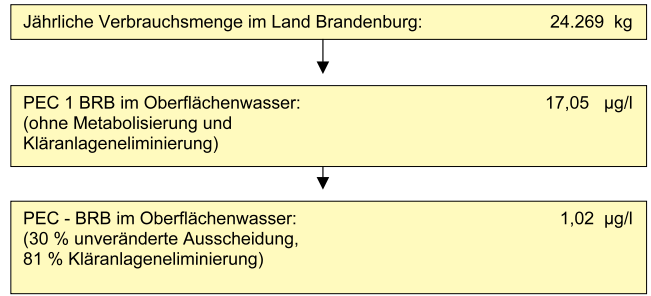
## Acetylsalicylsäure

### 1. Expositionsanalyse



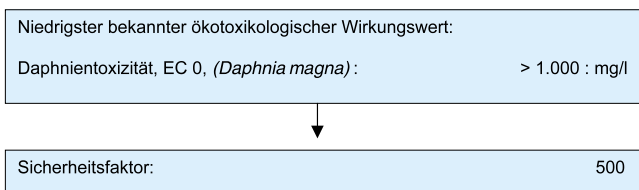
→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,34 µg/l

### 1. Expositionsanalyse



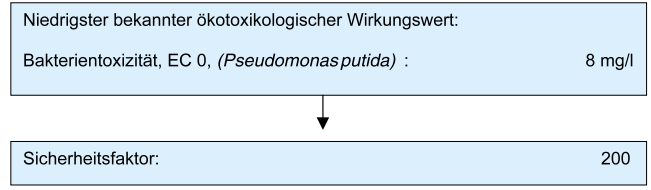
→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 1,02 µg/l

### 2. Wirkungsanalyse



→ PNEC Oberflächenwasser : > 2.000 µg/l

### 2. Wirkungsanalyse



→ PNEC Oberflächenwasser : 40 µg/l

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

PEC-BRB / PNEC  $\leq 0,00017$  und damit  $\ll 1$

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

PEC-BRB / PNEC = 0,026 und damit  $< 1$

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Benzalkoniumchlorid

## Carbamazepin

### 1. Expositionsanalyse

Jährliche Verbrauchsmenge im Land Brandenburg:	700 kg
PEC 1 BRB im Oberflächenwasser: (ohne Metabolisierung und Kläranlageneeliminierung)	0,49 µg/l
PEC - BRB im Oberflächenwasser: (100 % unveränderte Ausscheidung, 50 % Kläranlageneeliminierung, Durchschnittswert)	0,25 µg/l

→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,25 µg/l**

Benzalkoniumchlorid findet auch außerhalb des klinischen Sektors Anwendung, Deshalb ist die PEC Oberflächenwasser hier nur für die medizinische Anwendung definiert. Hinsichtlich des Abbauverhaltens finden sich konzentrationsabhängig verschiedene Angaben (ca. 0 - 100 %)

### 2. Wirkungsanalyse

Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert: Algentoxizität, EC 50, ( <i>Scenedesmus subspicatus</i> ) :	0,024 mg/l
Sicherheitsfaktor:	200

→ **PNEC Oberflächenwasser : 0,12 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 2,1 und damit > 1**

### 1. Expositionsanalyse

Jährliche Verbrauchsmenge im Land Brandenburg:	nicht ermittelt
PEC 1 BRB im Oberflächenwasser: (ohne Metabolisierung und Kläranlageneeliminierung)	nicht berechnet
PEC - BRB im Oberflächenwasser: (30 % unveränderte Ausscheidung, 0 % Kläranlageneeliminierung)	nicht berechnet

→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,67 µg/l  
(maximaler Messwert in der Havel bei Potsdam)**

### 2. Wirkungsanalyse

Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert: Algentoxizität, EC 50, ( <i>Desmodesmus subspicatus</i> ) :	85 mg/l
Sicherheitsfaktor:	5.000

→ **PNEC Oberflächenwasser : 17 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

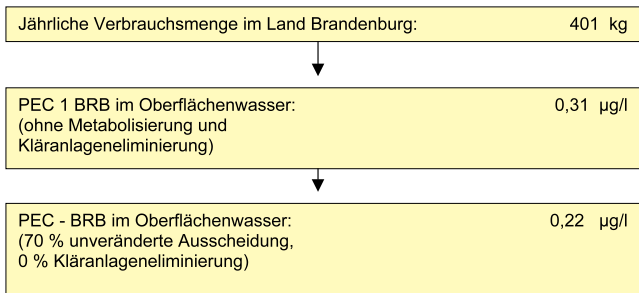
**PEC-BRB / PNEC = 0,039 und damit <<1**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Ciprofloxacin-HCl

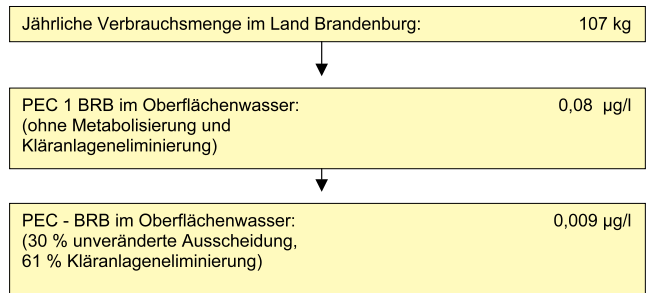
## Clarithromycin

### 1. Expositionsanalyse



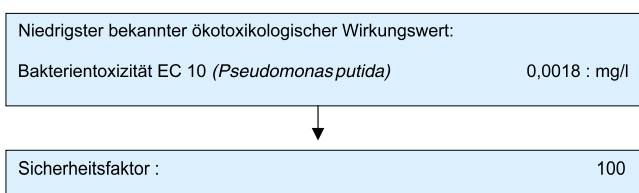
→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,22 µg/l

### 1. Expositionsanalyse



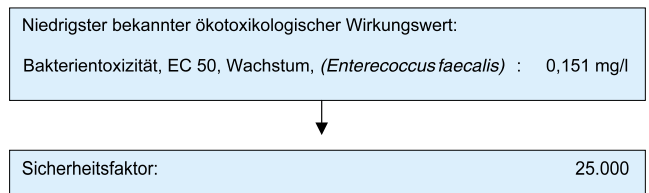
→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,009 µg/l

### 2. Wirkungsanalyse



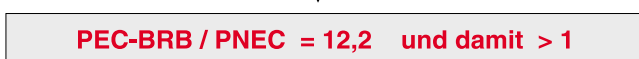
→ PNEC Oberflächenwasser : 0,018 µg/l

### 2. Wirkungsanalyse

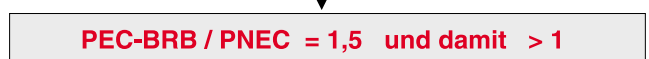


→ PNEC Oberflächenwasser : 0,006 µg/l

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC



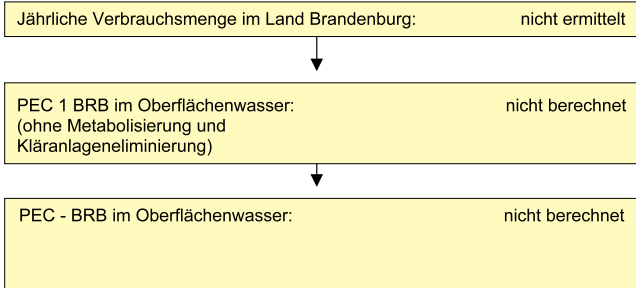
### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC



# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

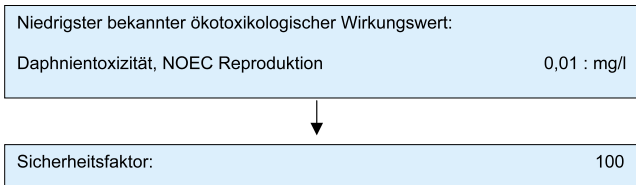
## Clofibrinsäure

### 1. Expositionsanalyse



→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,18 µg/l**  
(maximaler Messwert im Teltowkanal, Schleuse Kleinmachnow)

### 2. Wirkungsanalyse



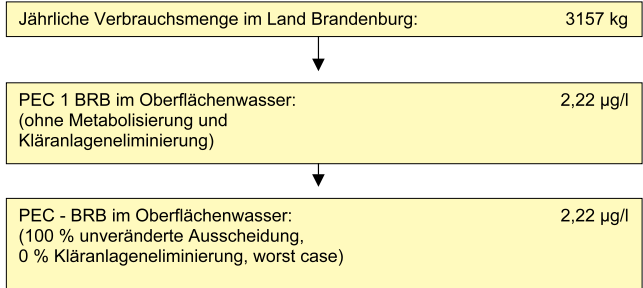
→ **PNEC Oberflächenwasser : 0,1 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 1,8**

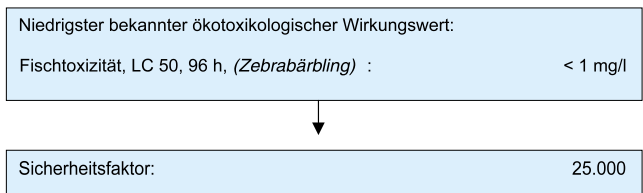
## Cocospropylendiaminguaniacetat

### 1. Expositionsanalyse



→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 2,22 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse



→ **PNEC Oberflächenwasser : < 0,04 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

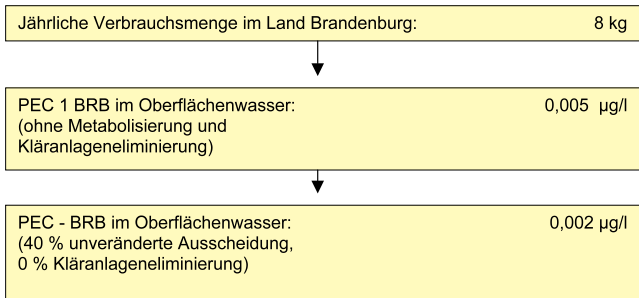
**PEC-BRB / PNEC  $\geq$  55,5 und damit  $>1$**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Cyclophosphamid

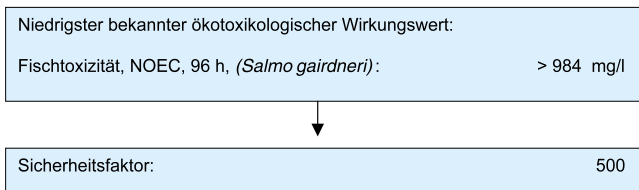
## Diclofenac – Na

### 1. Expositionsanalyse



→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,002 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse

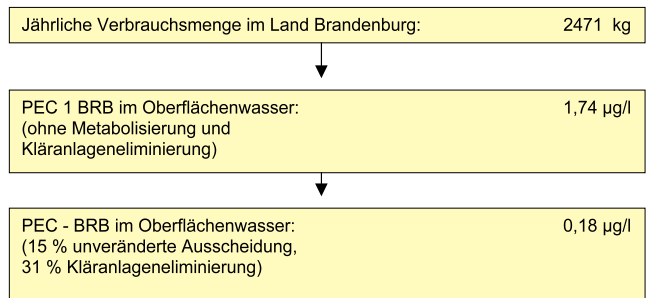


→ **PNEC Oberflächenwasser : > 1970 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

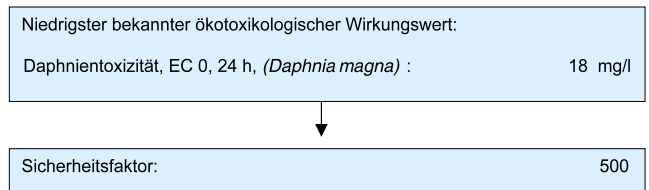
**PEC-BRB / PNEC  $\leq$  0,000001 und damit  $\ll$  1**

### 1. Expositionsanalyse



→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,18 µg/l**  
**PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,47 µg/l**  
**(maximaler Messwert in der Havel bei Potsdam)**

### 2. Wirkungsanalyse



→ **PNEC Oberflächenwasser : 36 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

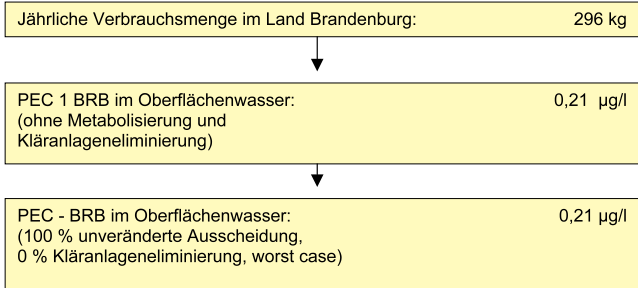
**PEC-BRB / PNEC = 0,013 und damit < 1**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Dodecylbispropylentriamin

## Ethinylestradiol

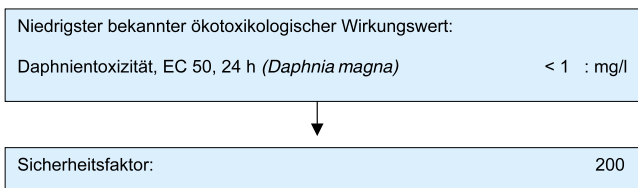
### 1. Expositionsanalyse



→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,21 µg/l**

Dodecylbispropylentriamin findet auch außerhalb des klinischen Sektors Anwendung, Deshalb ist die PEC Oberflächenwasser hier nur für die medizinische Anwendung definiert. Hinsichtlich des Abbauverhaltens finden sich verschiedene Angaben um 95 %

### 2. Wirkungsanalyse



→ **PNEC Oberflächenwasser : < 5 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

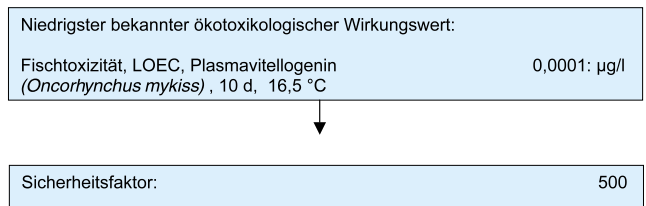
**PEC-BRB / PNEC  $\geq$  0,042**

### 1. Expositionsanalyse



→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,0011 µg/l**  
**(niedrigster Messwert in der Havel bei Potsdam): < 0,001 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse



→ **PNEC Oberflächenwasser : 0,0000002 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 5.500 und damit  $\gg$  1**

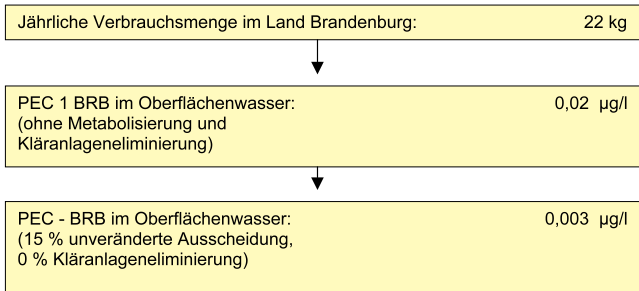


# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## 5-Fluorouracil

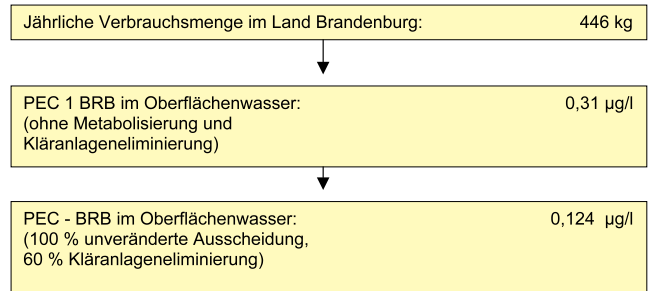
## Formaldehyd

### 1. Expositionsanalyse



→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,003 µg/l

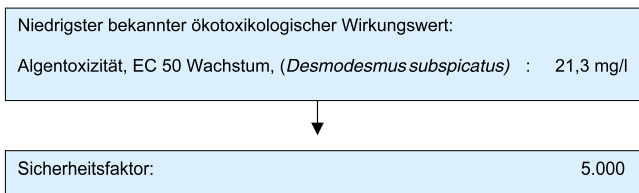
### 1. Expositionsanalyse



→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,124 µg/l

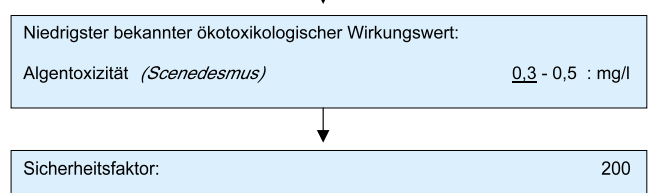
Formaldehyd findet auch außerhalb des klinischen Sektors Anwendung, Deshalb ist die PEC-BRB Oberflächenwasser hier nur für die medizinische Anwendung definiert.

### 2. Wirkungsanalyse



→ PNEC Oberflächenwasser : 4,3 µg/l

### 2. Wirkungsanalyse



→ PNEC Oberflächenwasser : 1,5 µg/l

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 0,0007 und damit << 1**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 0,083 und damit < 1**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Furosemid

## Glucoprotamin

### 1. Expositionsanalyse

Jährliche Verbrauchsmenge im Land Brandenburg: 2.210 kg

PEC 1 BRB im Oberflächenwasser:  
(ohne Metabolisierung und Kläranlageneeliminierung) 1,55 µg/l

PEC - BRB im Oberflächenwasser:  
(90 % unveränderte Ausscheidung, worst case, 0 % Kläranlageneeliminierung, worst case) 1,40 µg/l

→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 1,40 µg/l

### 1. Expositionsanalyse

Jährliche Verbrauchsmenge im Land Brandenburg: 5.023 kg

PEC 1 BRB im Oberflächenwasser:  
(ohne Metabolisierung und Kläranlageneeliminierung) 3,53 µg/l

PEC - BRB im Oberflächenwasser:  
(100 % unveränderte Ausscheidung, 58 % Kläranlageneeliminierung) 2,05 µg/l

→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 2,05 µg/l

### 2. Wirkungsanalyse

Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert:  
Fischtoxizität, LC 50, 96 h, (Goldorfe) : > 500 mg/l

Sicherheitsfaktor: 5.000

→ PNEC Oberflächenwasser : > 100 µg/l

### 2. Wirkungsanalyse

Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert:  
Daphnientoxizität, EC 50 : 0,5 mg/l

Sicherheitsfaktor: 1.000

→ PNEC Oberflächenwasser : 0,5 µg/l

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC  $\leq$  0,014 und damit  $\ll$  1**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

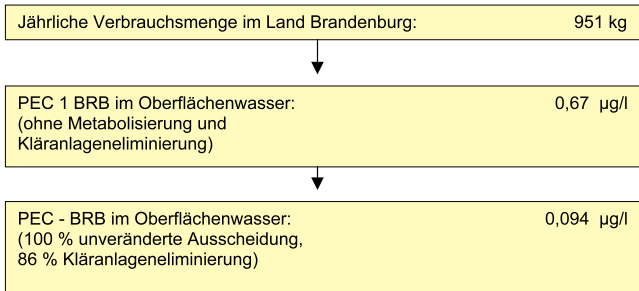
**PEC-BRB / PNEC = 4,1 und damit  $>$  1**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Glutaral

## Glyoxal

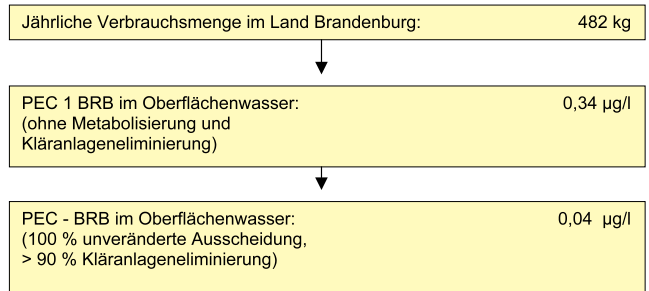
### 1. Expositionsanalyse



→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,094 µg/l**

Glutaral findet auch außerhalb des klinischen Sektors Anwendung, Deshalb ist die PEC-BRB Oberflächenwasser hier nur für die medizinische Anwendung definiert.

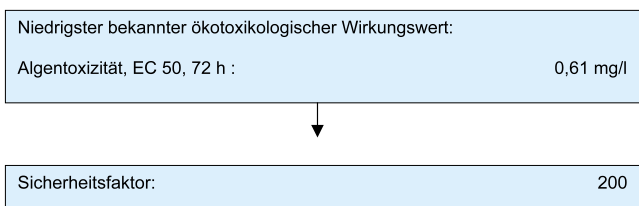
### 1. Expositionsanalyse



→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,04 µg/l**

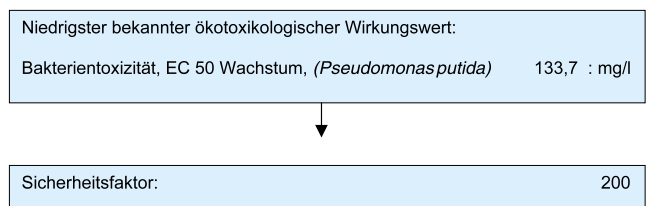
Glyoxal findet auch außerhalb des klinischen Sektors Anwendung, Deshalb ist die PEC-BRB Oberflächenwasser hier nur für die medizinische Anwendung definiert.

### 2. Wirkungsanalyse



→ **PNEC Oberflächenwasser : 3,05 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse



→ **PNEC Oberflächenwasser : 668 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 0,031 und damit << 1**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 0,00006 und damit << 1**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Ibuprofen

## Ifosamid

### 1. Expositionsanalyse

Jährliche Verbrauchsmenge im Land Brandenburg: 965 kg

PEC 1 BRB im Oberflächenwasser:  
(ohne Metabolisierung und Kläranlageneeliminierung) 0,68 µg/l

PEC - BRB im Oberflächenwasser:  
(15 % unveränderte Ausscheidung, 58 % Kläranlageneeliminierung) 0,043 µg/l

→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,043 µg/l**  
(höchster *Messwert* in der Havel bei Potsdam): **< 0,025 µg/l**

### 1. Expositionsanalyse

Jährliche Verbrauchsmenge im Land Brandenburg: 8 kg

PEC 1 BRB im Oberflächenwasser:  
(ohne Metabolisierung und Kläranlageneeliminierung) 0,005 µg/l

PEC - BRB im Oberflächenwasser:  
(53 % unveränderte Ausscheidung, 0 % Kläranlageneeliminierung) 0,0027 µg/l

→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,0027 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse

Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert:  
Daphnientoxizität, NOEC, (*Daphnia magna*): 3 mg/l

Sicherheitsfaktor: 100

→ **PNEC Oberflächenwasser : 30 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse

Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert:  
Daphnientoxizität, NOEC, 48 h, (*Daphnia magna*): 100 mg/l

Sicherheitsfaktor: 500

→ **PNEC Oberflächenwasser : 200 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 0,0014 und damit << 1**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

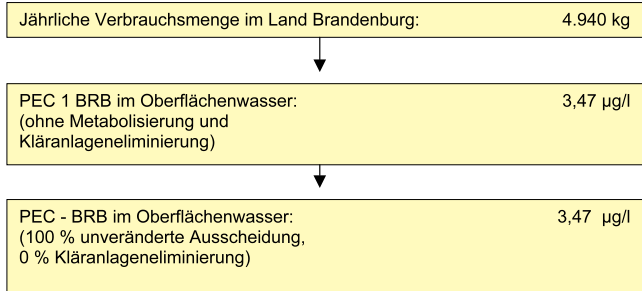
**PEC-BRB / PNEC = 0,000014 und damit < 1**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Iodixanol

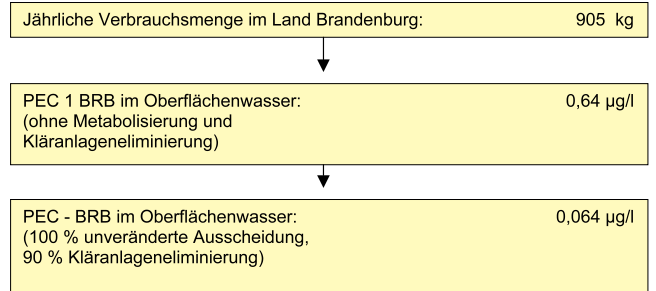
## Laurylpropylendiamin

### 1. Expositionsanalyse



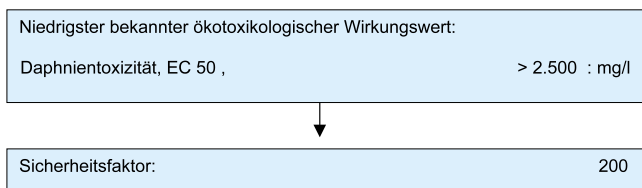
→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 3,47 µg/l**

### 1. Expositionsanalyse



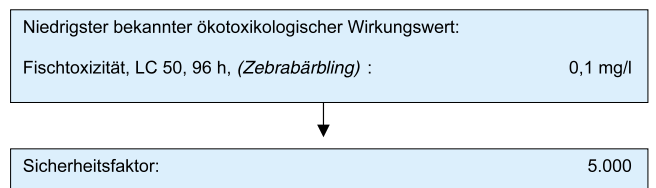
→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,064 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse



→ **PNEC Oberflächenwasser : > 12.500 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse



→ **PNEC Oberflächenwasser : 0,02 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 0,00027 und damit << 1**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

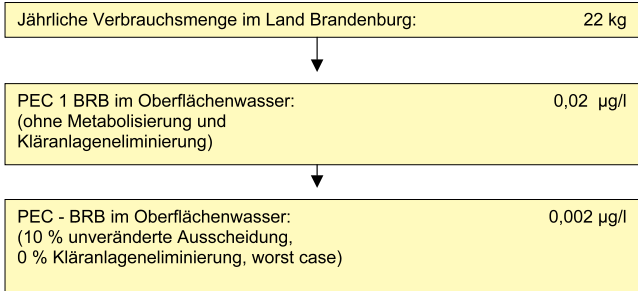
**PEC-BRB / PNEC = 3,2 und damit > 1**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Lidocain – HCl

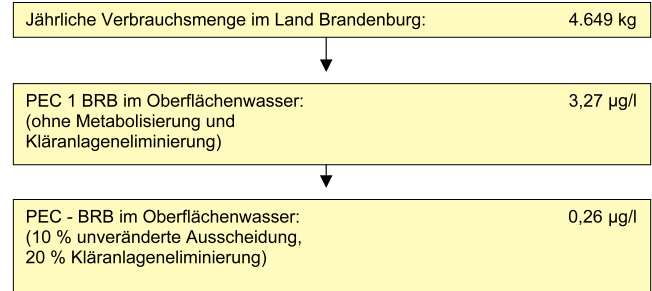
## Metamizol – Na

### 1. Expositionsanalyse



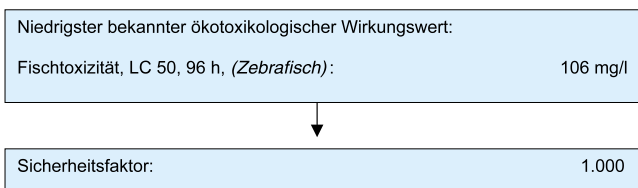
→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,002 µg/l

### 1. Expositionsanalyse



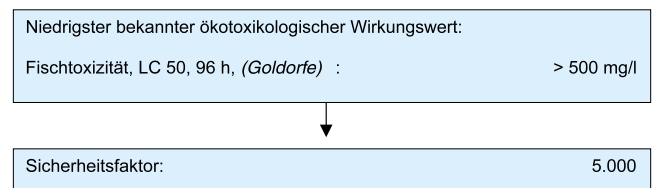
→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,26 µg/l

### 2. Wirkungsanalyse



→ PNEC Oberflächenwasser : 106 µg/l

### 2. Wirkungsanalyse



→ PNEC Oberflächenwasser : > 100 µg/l

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 0,000019 und damit << 1**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

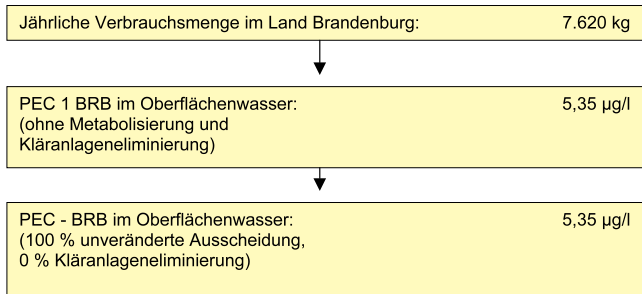
**PEC-BRB / PNEC < 0,0026 und damit << 1**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Metformin – HCl

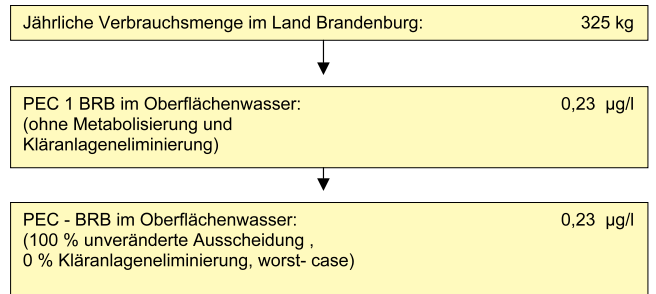
## Mezlocillin-Na-Monohydrat

### 1. Expositionsanalyse



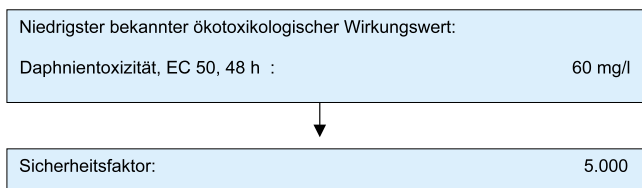
→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 5,35 µg/l

### 1. Expositionsanalyse



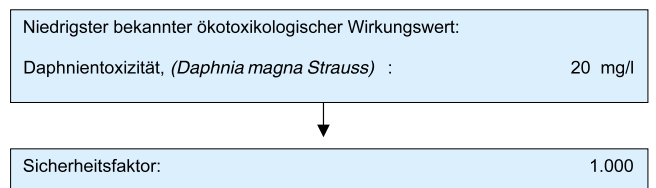
→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,23 µg/l

### 2. Wirkungsanalyse



→ PNEC Oberflächenwasser : 12 µg/l

### 2. Wirkungsanalyse



→ PNEC Oberflächenwasser : 20 µg/l

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 0,45 und damit < 1**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

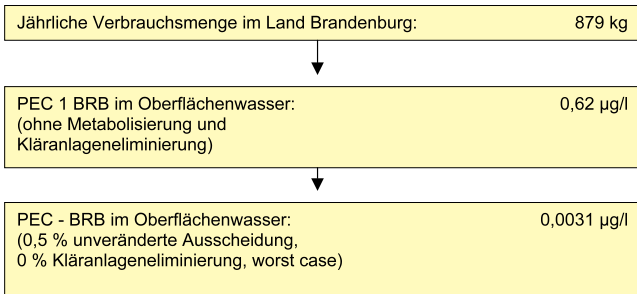
**PEC-BRB / PNEC = 0,012 und damit < 1**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Naftidrofurylhydrogenoxalat

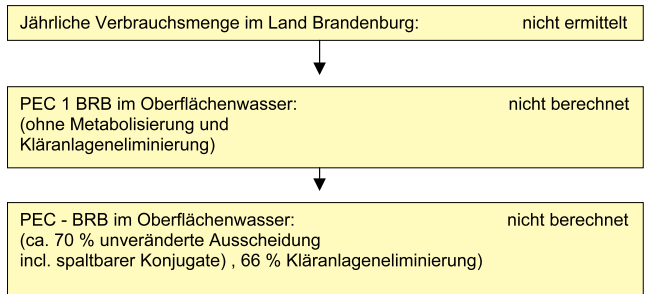
## Naproxen

### 1. Expositionsanalyse



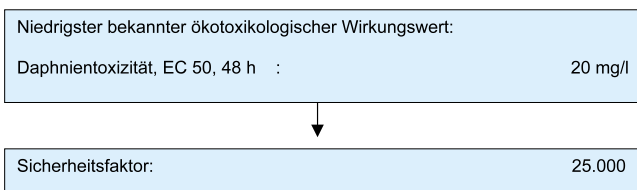
→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,0031 µg/l

### 1. Expositionsanalyse



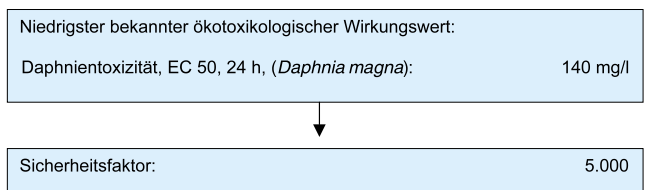
→ PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,038 µg/l  
(maximaler Messwert in der Havel bei Potsdam)

### 2. Wirkungsanalyse



→ PNEC Oberflächenwasser : 0,8 µg/l

### 2. Wirkungsanalyse



→ PNEC Oberflächenwasser : 28 µg/l

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

PEC-BRB / PNEC = 0,0039 und damit << 1

### 3. Risikoabschätzung

PEC-BRB / PNEC = 0,0014 und damit << 1

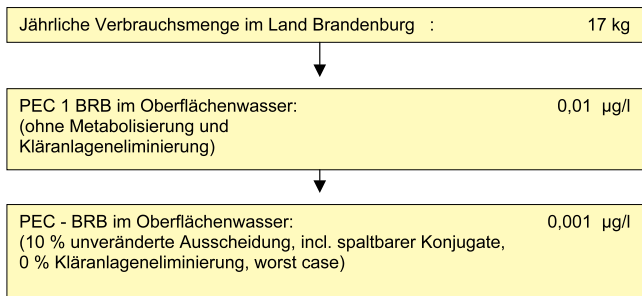


# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Norethisteron (NET)

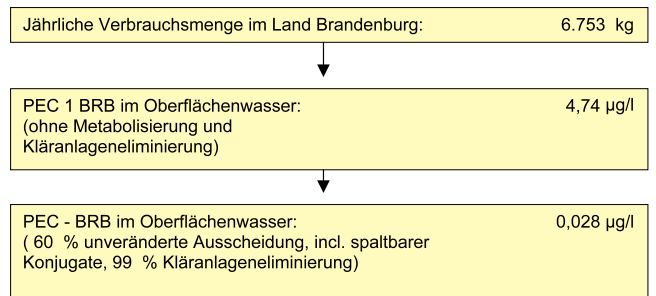
## Paracetamol

### 1. Expositionsanalyse



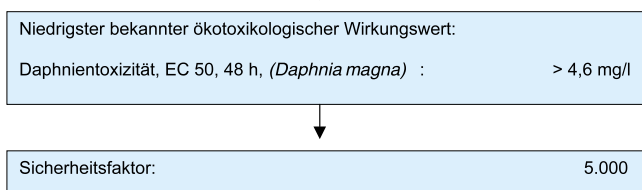
→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,001 µg/l**

### 1. Expositionsanalyse



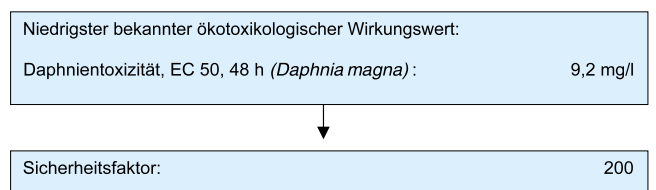
→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,028 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse



→ **PNEC Oberflächenwasser : > 0,92 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse



→ **PNEC Oberflächenwasser : 46 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC < 0,0011 und damit <<1**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

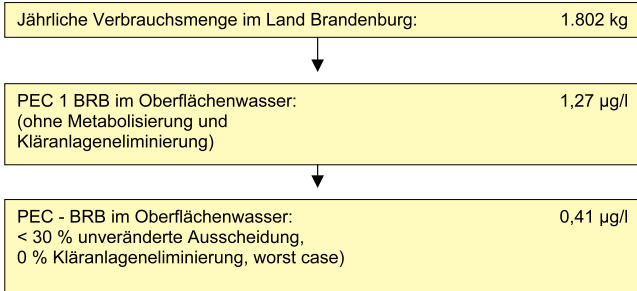
**PEC-BRB / PNEC = 0,0006 und damit << 1**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Pentaerythryltetranitrat

## Pentoxifyllin

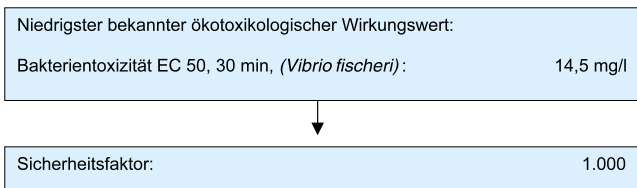
### 1. Expositionsanalyse



→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,41 µg/l**

Pentaerythryltetranitrat findet auch außerhalb des klinischen Sektors (z.B. als Sprengstoff) Anwendung. Deshalb ist die PEC-BRB für das Oberflächenwasser hier nur für die medizinische Anwendung definiert.

### 2. Wirkungsanalyse

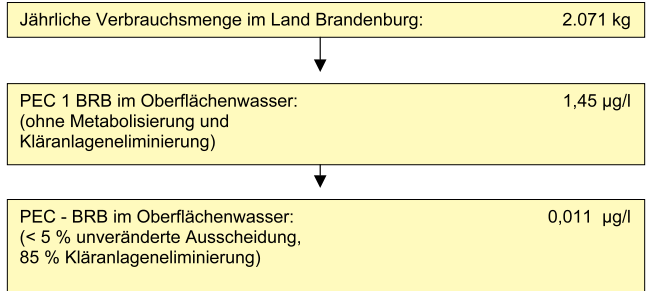


→ **PNEC Oberflächenwasser : 14,5 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

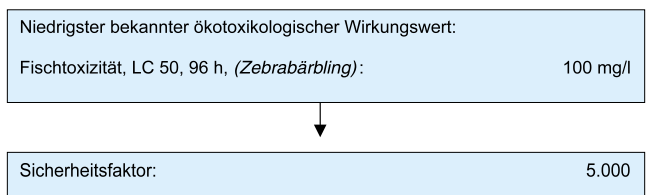
**PEC-BRB / PNEC = 0,028 und damit <<1**

### 1. Expositionsanalyse



→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : < 0,011 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse



→ **PNEC Oberflächenwasser : 20 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC < /= 0,0006 und damit << 1**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Phenazon

## Polyvidon-Iod

### 1. Expositionsanalyse

Jährliche Verbrauchsmenge im Land Brandenburg:	nicht ermittelt
PEC 1 BRB im Oberflächenwasser (ohne Metabolisierung und Kläranlageneeliminierung)	nicht berechnet
PEC - BRB im Oberflächenwasser (3 % unveränderte Ausscheidung, 33 % Kläranlageneeliminierung)	nicht berechnet

→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,84 µg/l**  
(maximaler Messwert in der Havel bei Henningsdorf)

### 1. Expositionsanalyse

Jährliche Verbrauchsmenge im Land Brandenburg:	1.571 kg
PEC 1 BRB im Oberflächenwasser: (ohne Metabolisierung und Kläranlageneeliminierung)	1,1 µg/l
PEC - BRB im Oberflächenwasser: (100 % unveränderte Ausscheidung, 0 % Kläranlageneeliminierung, worst case)	1,1 µg/l

→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 1,1 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse

Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert: Fischtoxizität, LC 50, 96 h, ( <i>Brachidanio rerio</i> ) :	> 500 mg/l
Sicherheitsfaktor:	25.000

→ **PNEC Oberflächenwasser : 20 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse

Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert: Fischtoxizität, NOEC, ( <i>Leuciscus idus</i> ) :	4,6 mg/l
Sicherheitsfaktor:	2.500

→ **PNEC Oberflächenwasser : 1,84 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC < 0,042 und damit << 1**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

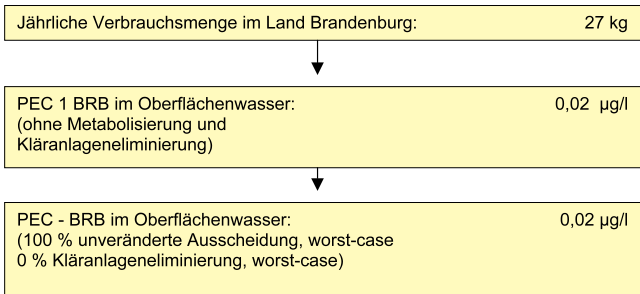
**PEC-BRB / PNEC = 0,6 und damit ~ 1**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Prilocain – HCl

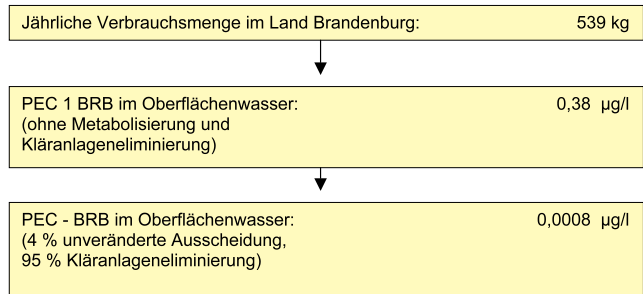
## Propranolol – HCl

### 1. Expositionsanalyse



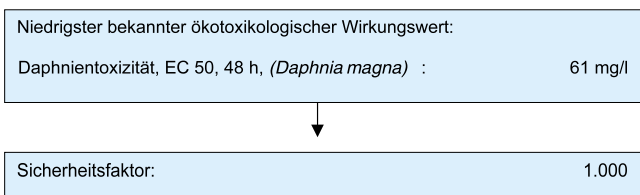
→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,02 µg/l**

### 1. Expositionsanalyse



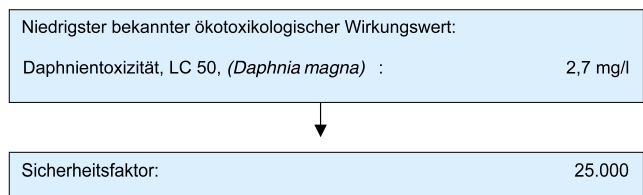
→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,0008 µg/l**  
(maximaler Messwert in der Havel bei Potsdam : 0,028 µg/l)

### 2. Wirkungsanalyse



→ **PNEC Oberflächenwasser : 61 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse



→ **PNEC Oberflächenwasser : 0,108 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 0,00033 und damit  $\ll 1$**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 0,26 und damit  $< 1$**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Propyphenazon

## Roxithromycin

### 1. Expositionsanalyse

Jährliche Verbrauchsmenge im Land Brandenburg:	nicht ermittelt
PEC 1 BRB im Oberflächenwasser: (ohne Metabolisierung und Kläranlageneeliminierung)	nicht berechnet
PEC - BRB im Oberflächenwasser: (3 % unveränderte Ausscheidung, 0 % Kläranlageneeliminierung)	nicht berechnet

→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,34 µg/l**  
(maximaler Messwert Teltowkanal, Schleuse Kleinmachnow)

### 2. Wirkungsanalyse

Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert: Fischtoxizität, LC 50, 96 h. (Zebraäbrbling):	220 mg/l
Sicherheitsfaktor:	5.000

→ **PNEC Oberflächenwasser : 44 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 0,0077 und damit < 1**

### 1. Expositionsanalyse

Jährliche Verbrauchsmenge im Land Brandenburg:	915 kg
PEC 1 BRB im Oberflächenwasser: (ohne Metabolisierung und Kläranlageneeliminierung)	0,64 µg/l
PEC - BRB im Oberflächenwasser: (50 % unveränderte Ausscheidung, 30 % Kläranlageneeliminierung)	0,22 µg/l

→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,22 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse

Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert: Fischtoxizität, LC 50, 96 h :	> 100 mg/l
Sicherheitsfaktor:	25.000

→ **PNEC Oberflächenwasser : 4 µg/l**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC < 0,055 und damit < 1**

# Ableitung des Verhältnisses PEC-BRB / PNEC für

## Theophyllin

## Verapamil – HCl

### 1. Expositionsanalyse

Jährliche Verbrauchsmenge im Land Brandenburg:	2.790 kg
PEC 1 BRB im Oberflächenwasser: (ohne Metabolisierung und Kläranlageneeliminierung)	1,96 µg/l
PEC - BRB im Oberflächenwasser: (7-13 % unveränderte Ausscheidung, >> 0 % Kläranlageneeliminierung, leicht abbaubar)	< 0,25 µg/l

→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : < 0,25 µg/l**

### 1. Expositionsanalyse

Jährliche Verbrauchsmenge im Land Brandenburg:	2.033 kg
PEC 1 BRB im Oberflächenwasser: (ohne Metabolisierung und Kläranlageneeliminierung)	1,43 µg/l
PEC - BRB im Oberflächenwasser: (4 % unveränderte Ausscheidung, 0 % Kläranlageneeliminierung, worst case)	0,057 µg/l

→ **PEC-BRB Oberflächenwasser : 0,057 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse

Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert: Daphnientoxizität, EC 50, 24 h ( <i>Daphnia magna</i> ), :	155 mg/l
Sicherheitsfaktor:	25.000

→ **PNEC Oberflächenwasser : 6,2 µg/l**

### 2. Wirkungsanalyse

Niedrigster bekannter ökotoxikologischer Wirkungswert: Fischtoxizität LC 0, 48 h, ( <i>Goldorfe</i> ) :	4,6 mg/l
Sicherheitsfaktor:	1.000

→ **PNEC Oberflächenwasser : 4,6 µg/l**

### 3. Risikoabschätzung

**PEC-BRB / PNEC < 0,04 und damit << 1**

### 3. Bewertung PEC-BRB / PNEC

**PEC-BRB / PNEC = 0,012 und damit <<1**

# Literaturverzeichnis

- [1] TERNES, TH.; HIRSCH, R.; STUMPF, M.; EGGERT, T.; SCHUPPERT, B.; HABERER, K.; (1999), Nachweis und Screening von Arzneimittelrückständen, Diagnostika und Antiseptika in der aquatischen Umwelt, Abschlussbericht des ESWE-Institutes für Wasserforschung und Wassertechnologie GmbH zum Forschungsvorhaben 02WU9567/3 des BMBF, 234 S., März 1999
- [2] LANDESANSTALT FÜR UMWELTSCHUTZ BADEN-WÜRTTEMBERG, (2000), Arzneimittelrückstände und endokrin wirkende Stoffe in der aquatischen Umwelt, Bd. 8, 1. Aufl., 99 S., 2000
- [3] SALLMANN, A.; Chemische Aspekte von Diclofenac, Departement Forschung (Synthetische Chemie), Division Pharma der CIBA-Geigy AG, Basel, S. 295–300
- [4] STIERLIN, H.; FAIGLE, J.W.; (1979), Biotransformation of diclofenac sodium (Voltaren®) in animals and man, II. Quantitative determination of the unchanged drug and principal phenolic metabolites, in urine and bile, Xenobiotica, 1979, Vol. 9, No. 10, S. 611–621
- [5] TODT, P. A.; SORKIN, E. M.; (1988) Diclofenac Sodium – A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy, Drugs 35, S. 244–285, (1988)
- [6] HEUMANN PHARMA GMBH, (1999), Diclofenac-Natrium, Sicherheitsdatenblatt, 1999
- [7] JCGBDF, (1990) Journal of craniofacial genetics and developmental biology, New York, 1980, (issue)/page/year: 10/83/1990, zitiert in RTECS
- [8] AIMEAS, (1992) Annals of Internal Medicine (American College of Physicians, Philadelphia, V.1 Volume (issue)/page/year: 117, 1058, 1992
- [9] NOVARTIS PHARMA, (1999), Fachinformation Voltaren®, Januar 1999
- [10] SAX'S DANGEROUS PROPERTIES OF INDUSTRIAL MATERIALS, (1995), (o-((2,6-Dichloroanilino)phenyl))acetic acid Sodium salt, Ninth Edition, Van Nostrand Reinhold Company, New York, Pg. 1–4, 1995
- [11] MERCK EUROLAB GMBH, (2000) Der Laborkatalog Merck® – Chemikalien und Reagenzien 2000, 1408 S.
- [12] STADAPHARM GMBH, (2000) Schriftliche Mitteilung der Fa. STADA vom 17.01.2000
- [13] HAZARDOUS SUBSTANCES DATA BANK (HSDB), (2001), Produced by: U.S. National Library of Medicine, Provided by: Canadian Centre of Occupational Health and Safety, Issue: 2001-3 (August, 2001)
- [14] ASP, (1992), Metoprolol, 1. Ergänzungslieferung November 1982
- [15] DAB (1996): Metoprololtartrat, Auszug aus dem Kommentar zum Deutschen Arzneimittelbuch als persönliche Mitteilung der Firma Astra GmbH
- [16] AIMEAS, (1988) Annals of Internal Medicine, V.1-Volume(issue)/page/year: 108,67,1988, zitiert in RTECS
- [17] HEINISCH, E., (1995) Ökologische Chemie / Ökotoxikologie, Definitionen und Tafeln, Studienbegleitende Informationen, herausgegeben von R. Klaus Müller, November 1995
- [18] DAB (1997), Auszug aus dem Kommentar zum Deutschen Arzneimittelbuch, 7. Ergänzungslieferung 1997
- [19] RTECS (2001): National Institute for Occupational Safety and Health, Hrsg.: Canadian Centre for Occupational Health and Safety, CD-ROM Ausgabe 2001-2
- [20] HOECHST MARION ROUSSEL, (1999), Sicherheitsdatenblatt Metamizol-Na Monohydrat, 1999
- [21] MEDPHANO ARZNEIMITTEL GMBH, (1994), Fachinformation Analgin®, Dezember 1994
- [22] HALLING-SØRENSEN, B., NIELSEN, NORS, S., LANSKY, P. F., INGERSSELV, F.; HOLTEN LÜTZHØFT, H.C., JØRGENSEN, S.E.; (1997) Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment – A Review –; Herausgeber: The Royal Danish School of Pharmacy, 1997
- [23] STUER-LAURIDSEN, F., BIRKVED M., HANSEN L.P., HOLTEN LÜTZHØFT, H.C., HALLING-SØRENSEN, B.; (2000), Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use; Chemosphere 40 (2000), S. 783–793
- [24] BASF PHARMA, (1995), Standardinformation Isoptin® für Krankenhausapotheker zu Fertigarzneimitteln
- [25] KNOLL DEUTSCHLAND GMBH, (1999), Fachinformation Isoptin® KHK retard, 1999
- [26] WELDING GMBH, (1997), Sicherheitsdatenblatt Propranolol Hydrochlorid, 1997
- [27] ISIS PHARMA, (1995), Fachinformation Obsidan, 1995
- [28] BOEHRINGER INGELHEIM, (1997), Sicherheitsdatenblatt Theophyllin, 1997
- [29] KNOLL DEUTSCHLAND GMBH, (1997), Fachinformation Afonilum® Retard, 1997
- [30] HELM AG, (1997), Sicherheitsdatenblatt Metforminhydrochlorid, 1997
- [31] MERCK LIPHA, (1997), Material Safety Data Sheet Metforminhydrochlorid, 1997
- [32] KRATZ, W., ABBAS, B., LINKE, I.; (2000), Arzneimittelwirkstoffe in der Umwelt, Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung, Bd. 12, Nr. 6, 2000, S. 343–349
- [33] ZAMBON, (1998), Fachinformation Fluimucil® Antidot, 1998
- [34] MARTINDALE, (1996), The Extra Pharmacopoeia, Royal Pharmaceutical Society, Thirty-first Edition, Edited by James E F Reynolds, 1996, S. 1060
- [35] ROCHE DIAGNOSTICS BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, (1998), Sicherheitsdatenblatt Torasemid, 1998
- [36] BAYER AG, (1999) Sicherheitsdatenblatt Acarbose 050192/09, 1999
- [37] ABDA-PHARMA- WIRKSTOFFDOSSIERS, (1999), S. 5
- [38] HOECHST MARION ROUSSEL, (1999), ROXITHROMYCIN, SAFTY DATA SHEET, 2000
- [39] HOECHST MARION ROUSSEL, (1999), Rulid® 300 / Rulid® Fachinformation, 1999
- [40] HOECHST MARION ROUSSEL, (1999), Trental® 600, Fachinformation, 1999
- [41] AVENTIS PHARMA, (2000), Sicherheitsdatenblatt Pentoxifyllin, 2000

- [42] GARTISER, S., STIENE, G. HARTMANN, A., ZIPPERLE, J.; (1999), Umweltverträgliche Desinfektionsmittel in Krankenhausabwässern, Hydrotox GmbH Freiburg im Auftrag des Umweltbundesamtes, Freiburg 1999
- [43] SELOC AG, (1995) Safety Data Sheet Isosorbiddinitrat, 1995
- [44] DOWN, W. H.; CHASSEAUD L. F.; GRUNDY, R. K.; (1974), Biotransformation of Isosorbide Dinitrate in Humans, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 63, Nr. 7, 1974
- [45] WELDING GMBH & Co., (1997), Sicherheitsdatenblatt Carbamazepin, 1997
- [46] ESPARMA ARZNEIMITTEL, (2000), Auszüge aus der Fachinformation zu espa-lepsin 300/600 mg retard, schriftliche Mitteilung der Fa. esparma Arzneimittel vom 19.01.2000
- [47] MARTINDALE, (1997) Ibuprofen, The complete drug reference, Edited by K. Parfitt, Thirty-second edition
- [48] RATIOPHARM GMBH, (2000), Fachinformation Ampicillin-ratiopharm®
- [49] BAYER VITAL GMBH, (2000), Fachinformation Baypen®
- [50] MUNDIPHARMA GMBH, (2000) Fachinformation Betaisodona® Mund-Antis
- [51] PFIZER GMBH, (2000), Fachinformation Combactam® 0,5 g/1,0 g,
- [52] JÜRGENS M.D., JOHNSON A.C., (1999), Das potentielle Verhalten von Steroidöstrogenen in Flüssen, enthalten in Ökotoxikologie – Ökosystemare Ansätze und Methoden, Oehlmann, Markert (Hrsg.) ecomed Verlagsgesellschaft AG Co.KG, 1999, S. 527–537
- [53] ALLNER, B., BERGHOLZ, A., MÖLLER, M., STAHLSCHEIDT-ALLNER P., WEGENER, G., (1998), Wirkungen umweltrelevanter synthetischer Östrogene auf Fische; Beitrag auf der Fachtagung „Arzneimittel in Gewässern – Risiko für Mensch, Tier und Umwelt?“ am 04. Juni 1998 in Wiesbaden, Hessische Landesanstalt für Umwelt
- [54] SCHERING AG PHARMA, (1993), Fachinformation Progynon® C
- [55] ASTA MEDICA AG, (2001), Fachinformation Endoxan®
- [56] UMWELTBUNDESAMT, (1996), Texte 74/95: Abwasserbelastende Stoffe und Abwassersituation in Kliniken
- [57] SCHECKER, J., AL-AHMAD, A., BAUER, M., ZELLMANN, H., KUMMERER, K., (1998), Elimination des Zytostatikums Ifosamid während der simulierten Zersetzung von Hausmüll im Labormaßstab; UWSF-Z. Umweltchemie und Ökotoxikologie 10 (6), S. 339–344
- [58] ASTA MEDICA AG, (2001), Fachinformation Holoxan® / Holoxan® Lösung 2 g
- [59] GRY-PHARMA GMBH, (2000), Fachinformation Fluorouracil-GRY®
- [60] HEUMANN PHARMA GMBH, (1999), Fachinformation Metformin Heumann
- [61] STADAPHARM GMBH, (2000), Fachinformation Diclofenac STADA®
- [62] NYCOMED AMERSHAM BUCHLER GMBH & Co. KG (2000), Fachinformation Visipaque®
- [63] ASTRA GMBH, (1999), Fachinformation Xylocain® 2 %
- [64] ASTRA GMBH, (1999), Fachinformation Xylonest® 1 %
- [65] MERCK, LIPHA S.A. FRANCE, (1997), Safety Data Sheet, Naftidrofuryl Oxalate, Edition Nr. 2
- [66] RATIOPHARM GMBH Co, (1995), Fachinformation Nafti-ratiopharm®
- [67] LIPHA S. A., (2000), Naftidrofuryl, Periodic Safety Update Report, 1<sup>st</sup> August 1999 to 31<sup>st</sup> March 2000
- [68] MERCK KGAA, (2000), Metabolites of Naftidrofuryl Oxalate, Pharmacokinetics, S. 7–13, schriftliche Mitteilung der Fa. Merck KgaA vom 31.07.2000
- [69] CT-ARZNEIMITTEL GMBH, (1999), Fachinformation Dimeticon®
- [70] BRAUNBECK, TH.; ISLINGER, M.; KOERR, S.; PAWLOWSKI, S.; BIEBERSTEIN, U.; HOLLERT, H.; SIEBERT, I.; UHDE, TH.; WETTERAUER, B.; Endocrine disrupters in fish and fish cells- in vitro versus in vivo testing strategies, Vortrag auf dem Second Status Seminar am 04.04.2001 in Berlin
- [71] RATIOPHARM GMBH, (2000), Fachinformation Prednisolon-ratiopharm® Tabletten
- [72] RATIOPHARM GMBH, (1997) Fachinformation Piperacillin-ratiopharm®
- [73] PFIZER GMBH, (1995) Fachinformation Unacid® PD oral
- [74] SCHERING AG, PHARMA, (1983), Fachinformation Primolut® Nor 10, 4. Ausgabe 1993
- [75] DR. KADE PHARMAZEUTISCHE FABRIK GMBH, (1998), Fachinformation Gestakadin®
- [76] SCHERING AG, PHARMA, (1993), Fachinformation Microlut®, 4. Auflage 1993
- [77] MÖHLE, E., C. KEMPTER, A. KERN, J. W. METZGER (1999): Untersuchungen zum Abbau von Pharmaka in kommunalen Kläranlagen mit HPLC-Electrospray-Massenspektrometrie, Acta hydrochim. hydrobiol. 27, 1999 (6), S. 430–436
- [78] CT-ARZNEIMITTEL GMBH, (1998), Fachinformation indo von ct®
- [79] RATIOPHARM GMBH, (1999), Fachinformation ACE-Hemmer-ratiopharm®
- [80] ASTA MEDICA AWD GMBH, (1999), Fachinformation Cordanum®
- [81] BAYER VITAL GMBH, (2000), Fachinformation Ciprobay® Saft
- [82] MERCK DURA GMBH, (2000), Fachinformation durafurid® /-injekt
- [83] RATIOPHARM GMBH, (2001), Fachinformation Paracetamol-ratiopharm®
- [84] MERCK DURA GMBH, (1999), Fachinformation duranitrat®
- [85] ZAMBON GMBH, (2000), Fachinformation Fluimucil® 100 mg / 200 mg Brausetabletten
- [86] HEUMANN PHARMA GMBH, (1998), Fachinformation Ibuprofen® Heumann
- [87] HEUMANN PHARMA GMBH, (1999), Fachinformation Metoprolol® Heumann
- [88] HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH, (2000), Fachinformation Novalgin®
- [89] HOECHST MARION ROUSSEL, (1999), Sicherheitsdatenblatt Propyphenazon, Version 1.1, 1999
- [90] BERLIN CHEMIE AG, (1995), Fachinformation Migrätan S
- [91] KRAEMER & MARTIN PHARMA HANDELS GMBH, (1998), Sicherheitsdatenblatt Phenazon
- [92] KREWEL MEUSELBACH GMBH, (1997), Fachinformation Migräne-Kranit® mono bei Schmerzen
- [93] DATENBANK GSA, Version Umweltschutz, CHEMIS 9.01



- [94] SCHÄFERS, CH. ; WENZEL, A.; SCHMITZ, A.; BÖHMER, W.; (2001), Effects of xenoestrogens on the life cycle of fish, Fraunhofer-Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie IUCT, Poster auf dem Second Status Seminar *endocrine disrupters*, Berlin , 2.-4. April 2001
- [95] Fachinformation Torem® RR/Cor 10, Torem® 10/20 Injektionslösung, Berlin-Chemie AG, 1999
- [96] TOGAL-WERK AG, (1999), Fachinformation TOGAL ASS 400
- [97] BAYER AG, (2001), Sicherheitsdatenblatt Ciprofloxacin-Hydrochlorid
- [98] GRY-PHARMA GMBH, (2000), Sicherheitsdatenblatt 5-Fluorouracil-GRY®
- [99] BAYER AG, (2001), Sicherheitsdatenblatt Baypen p.i./Mezlocillin
- [100] NYCOMED AMERSHAM BUCHLER GMBH & Co.6 KG , (2001), Umweltdatenblatt Visipaque® Iodixanol
- [101] KNOLL GMBH LUDWIGSHAFEN, (1997), Sicherheitsdatenblatt Verapamil-HCl
- [102] KNOLL GMBH LUDWIGSHAFEN, (1999), Sicherheitsdatenblatt Ibuprofen
- [103] ASTA MEDICA GMBH, (1995), Sicherheitsdatenblatt Talinolol
- [104] MERCK KGAA DARMSTADT, (2000), Sicherheitsdatenblatt Acetylsalicylsäure
- [105] WELDING GMBH & Co., (1994), Sicherheitsdatenblatt N-Acetyl-L-Cystein
- [106] ABBOTT GMBH, (1999), Fachinformation Klacid® Forte 500 mg Filmtabletten
- [107] NORPOTH, K. ; NEHRKORN, A.; KIRCHNER, M.; HOLSEN, H.; TEIPEL, H.; (1973), Untersuchungen zur Frage der Löslichkeit und Stabilität ovulationshemmender Steroide im Wasser, Abwässern und Belebtschlamm, Zbl. Bakt. Hyg., 1. Abt. Orig. B 156, S. 500–511
- [108] SCHERING AG BERLIN, (2000), Sicherheitsdatenblatt Ethinylestradiol
- [109] PFEIFFER, CH.; EMMERLING, CH.; SCHRÖDER, D.; NIEMEYER, J.; (1998) , Antibiotika (Ivermectin, Monensin) und endokrine Umweltchemikalien (Nonylphenol, Ethinylestradiol) im Boden, UWSF-Z. Umweltchem. Ökotox. 10 (3) 147-153, 1998
- [110] SCHERING AG BERLIN, (2000), Sicherheitsdatenblatt Norethisteron
- [111] SCHERING AG BERLIN, (2000), Sicherheitsdatenblatt Norethisteronacetat
- [112] DIOSYNTH B.V., Oss, (1996), Sicherheitsdatenblatt Prednisolon,
- [113] EGIS, PHARMAZEUTISCHE FABRIK AG, (1999) Sicherheitsdatenblatt Captopril, Budapest, 1999
- [114] HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH, (1999), Sicherheitsdatenblatt Furosemid
- [115] HELM AG HAMBURG, (1999), Sicherheitsdatenblatt Allopurinol
- [116] HEUMANN PHARMA GMBH, (2000), Fachinformation Allopurinol Heumann
- [117] BASF AG, (2001), Sicherheitsdatenblatt PVP-Iod
- [118] BIOCHEMIE GES. M.B.H. , (1997), Sicherheitsdatenblatt Ampicillin Trihydrate pulverised, oral
- [119] ASTA MEDICA AG, (2001), Sicherheitsdatenblatt Ifosfamid Steril
- [120] ASTA MEDICA AG, (2001), Sicherheitsdatenblatt Cyclophosphamid
- [121] CT-ARZNEIMITTEL GMBH, (1998), Sicherheitsdatenblatt Indometacin
- [122] EUROPEAN DEPARTMENT FOR THE QUALITY OF MEDICINES, (1998), Sicherheitsdatenblatt Dimeticone CRS,
- [123] ASTRA ZENECA GMBH, (2000), Sicherheitsdatenblatt Prilocaine Hydrochloride
- [124] ASTRA ZENECA GMBH, (2000), Sicherheitsdatenblatt Lidocaine Hydrochloride
- [125] DR. SCHUHMACHER GMBH, (1995), Sicherheitsdatenblatt Cocospropylen-1,5-bis-guanidiniumacetat
- [126] WWW.ROTE-LISTE.DE
- [127] TAVERNARO AG, (2000), Sicherheitsdatenblatt APESINRAPID®
- [128] F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, (2000), Safety Data Sheet Toresamide
- [129] STADAPHARM GMBH, (1997) Fachinformation Clofibrat Stada® 500
- [130] CD – RÖMPP LEXIKON CHEMIE -Version 2.0, (1999), Thieme Verlag
- [131] CHEMAGIS LTD., ISRAEL, (2000), Material Safety Data Sheet Bezafibrat
- [132] HEUMANN PHARMA GMBH , (1999), Fachinformation Bezafibrat Heumann
- [133] RATIOPHARM GMBH, (2000), Fachinformation Fenofibrat-ratiopharm®
- [134] PHARMACIA & UPJOHN GMBH, (1997), Sicherheitsdatenblatt Farlutal® 500 mg/1000 mg
- [135] PHARMACIA GMBH, (1999), Fachinformation Clinovir®
- [136] BIOCHEMIE GES. M.B.H., KUNDL, (1999), Sicherheitsdatenblatt Diclofenac-Natrium
- [137] BF GOODRICH DIAMALT GMBH, (1999), Sicherheitsdatenblatt N-Acetylcystein
- [138] LONZA AG , BASEL, (1997), Sicherheitsdatenblatt Lonzabac 12.100
- [139] CLARIANT GMBH FRANKFURT / M., (2000), Sicherheitsdatenblatt Genamin LAP 100 D,
- [140] WELDING GMBH , HAMBURG, (1991), Sicherheitsdatenblatt Metoprolol - Tartrat
- [141] EMS-DOTTIKON AG, Dottikon, (Schweiz), (1997), Sicherheitsdatenblatt Nitropenta,
- [142] SIFA CHEMICALS, LIESTAL, (2000), Safety Data Sheet Isosorbide Dinitrate (ISDN)/Lactose (20,25,39&40%),
- [143] ALEXY, R.; KÜMPEL,T.; KÜMMERER K.; (2001), Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Effekte von Antibiotika auf das Bakterienwachstum in der Umwelt, Vortrag auf der SETAC -Tagung in Berlin am 10.09.2001
- [144] CLEUVERS, M.; (2001), Aquatische Ökotoxikologie von Arzneimitteln, Vortrag auf der SETAC -Tagung in Berlin am 10.09.2001
- [145] DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH, (1994), Peritrast®, II / 1994
- [146] FUHRMANN, B.; (1999), Diplomarbeit „Vergleichende Untersuchung von Oberflächenwässern in Athen und Berlin auf Arzneimittelrückstände aus kommunalen Kläranlagen“, Institut für Lebensmittelchemie der TU Berlin, 1999
- [147] SYNKEM, (2001), Safety Data Sheet, Fenofibrat Acid
- [148] CT-ARZNEIMITTEL GMBH BERLIN, (1999), Fachinformation naproxen von ct®
- [149] DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH HAMBURG, (2000), Fachinformation Liskantin®
- [150] F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, BASEL, (1999), Sicherheitsdatenblatt Naproxen®

- [151] ABBAS, B., W. KRATZ ; (2000): Humanarzneimittel in der Umwelt. Erhebung von Humanarzneimittelmengen im Land Brandenburg 1999. Studien und Tagungsberichte (ISSN 0948-0838) Band 25, (Hrsg.): Landesumweltamt Brandenburg 2000
- [152] KRÄMER & MARTIN PHARMA HANDELS GMBH, KREFELD, (2000), Sicherheitsdatenblatt Naproxen ®
- [153] DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH HAMBURG, (2000), Sicherheitsdatenblatt Primidon ®
- [154] EMEA (2001): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Discussion Paper on Environmental Risk Assessment of non – genetically modified Organism (non-GMO) containing Medicinal Products for Human Use, London, 25 January 2001
- [155] AMG (2001): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) vom 24. August 1976 (BGBl I S. 2445) in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586), zuletzt geändert durch Neuntes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 26. Juli 1999 (BGBl I S. 1666), zuletzt geändert: 26.07.2000
- [156] LMBG (1994): Gesetz über den Verkehr mit Lebensmitteln, Tabakerzeugnissen, kosmetischen Mitteln und sonstigen Bedarfsgegenständen (Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz) vom 8. Juni 1993 (BGBl. I S. 1169), zuletzt geändert durch Zweites Gesetz zur Änderung des LMBG vom 25.11.1994 (BGBl. I S 3538)
- [157] MPG (1998): Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz) vom 2. August 1994 (BGBl. I S. 1963), geändert durch das Erste Gesetz zur Änderung des Medizinproduktegesetzes (1.MPG-ÄndG) vom 6. August 1998 (BGBl. I S. 2005)
- [158] <http://www.bayer-service.de/proddetail.asp?D&i=395>
- [159] CHEMIS (2001): Gefahrstoffschnellauskunft, Version Umweltschutz – CHEMIS 9.01, Hrsg.: Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin  
<http://www.impaqu.de/cz2benz.htm>
- [160] <http://www.chem.unep.ch/pops/newlayout/negotiations.htm>
- [161] BREITKOPF, C.; KÜHNE, R.; SCHÜRMANN, G.; Dependence of Multimedia Level – III Partitioning and Residence Times of Compounds on Physicochemical Properties and System Parameters of Water – Rich and Water – Poor Environments, Environ. Toxicol. Chem. 19 : 1430–1440, 2000
- [162] KATWIJK FARMA BV, LEIDEN – HOLLAND, (2001), MSDS Primidon
- [163] RIPPEN, G. (Verfasser), (1990), Handbuch Umweltchemikalien, Stoffdaten-Prüfverfahren-Vorschriften, ecomed – Loseblatt-Ausgabe, 3. Auflage 1990, Bd. 4–8
- [164] SATTELBERGER, R. (1999): Arzneimittelrückstände in der Umwelt, Bestandsaufnahme und Problemdarstellung, Umweltbundesamt GmbH, Wien, 1999, 121 S.,
- [165] SCHÜRMANN, G.; (2001), Stoffeigenschaften zu 57 Arzneimittel-Inhaltsstoffen, Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle GmbH, Sektion Chemische Ökotoxikologie, schriftliche Mitteilungen vom 18.09.2001 und 12.12.2001, unveröffentlicht
- [166] BLAC CHEMIKALIENSICHERHEIT, (2001), Untersuchungsprogramm Arzneimittel in der Umwelt, Ergebnisse bisher unveröffentlicht (2001)
- [167] KÜMMERER, K. (Editor), (2001): Pharmaceuticals in the Environment-Fate, Effects and Risks, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1 st ed.
- [168] HEBERER, TH.; STAN, H.-J.; (1997), Determination of clofibric acid and N-(phenylsulfonyl)-sarcosine in sewage, river and drinking water, Inter. J. Environ. Anal. Chem., Vol. 67, pp.113–124
- [169] HEBERER, TH.; SCHMIDT-BAUMLER, K.; STAN, H.-J.; (1998), Occurrence and Distribution of Organic Contaminants in the Aquatic System in Berlin . Part I: Drug Residues and other Polar Contaminants in Berlin Surface and Groundwater, Acta hydrochim. hydrobiol. 26 (1998) 5, S. 272–278
- [170] CHEMG (1998): Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Chemikaliengesetz) in der Fassung vom 25. Juli 1994, (BGBl. I 1994 S. 1703; 1994 S. 1963; 1994 S. 2705; 1997 S. 1060; 1998 S. 969)
- [171] GEFSTOFFV (1999): Verordnung zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Gefahrstoffverordnung), Bekanntmachung der Neufassung der Gefahrstoffverordnung vom 15. November 1999 (BGBl. I S. 2233)
- [172] RICHTLINIE 67/548/EWG des Rates vom 27. Juni 1967 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe, Amtsblatt Nr. P 196 vom 16. 08. 1967, S. 1–98
- [173] SCHÜRMANN G., MARSMANN M., (1991) QSAR-Modelle – Interpretation und Prognose der Biokonzentration und aquatischen Toxizität, UWSF-Z. Umweltchem. Ökotox. 3 (1) 42–47,
- [174] ARZNEIMITTELKURSBUCH 99/2000, (1999) Fakten und Vergleiche für mehr als 12.000 Medikamente, A.V.I Arzneimittel-Verlags GmbH
- [175] DR. THEODOR SCHUCHARDT & Co., (1999) Sicherheitsdatenblatt Glutarialdehyd (25 %-ige Lösung zur Synthese)



## Schriftenreihe „Studien und Tagungsberichte“ (ISSN 0948-0838)

- Band 1 Geotechnik im Deponiebau (1994)
- Band 2 Abwasserbeseitigung im Land Brandenburg (1993)
- Band 3 Das Trockenjahr 1992 im Land Brandenburg (1994)
- Band 4 Abfallwirtschaft und Bergbau (1995)
- Band 5 Luftqualität 1975–1990 (1995)
- Band 6 Wasserbeschaffenheit in Tagebaurestseen (1995)
- Band 7 Rüstungsallasten (1995)
- Band 8 Die Havel (1995)
- Band 9 Rieselfelder Brandenburg-Berlin (1995)
- Band 10 Ausweisung von Gewässerrandstreifen (1996)
- Band 11 Brandenburger Ökologietage I (1996)
- Band 12 Radioaktive Altlasten auf WGT-Flächen (1996)
- Band 13/14 Rieselfelder südlich Berlins (1996)
- Band 15 Die sensiblen Fließgewässer und das Fließgewässerschutzsystem im Land Brandenburg (1998)
- Band 16 Das Sommerhochwasser an der Oder 1997 – Brandenburger Ökologietage II (1998)
- Band 17 Naturschutz in der Bergbaufolgelandschaft – Leitbildentwicklung – (1998)
- Band 18 Landschaftsökologische Untersuchungen am ...Niedermoor in Nuthe-Nieplitz-Niederung (1998)
- Band 19 Umweltradioaktivität – Bericht 1998 (1999)
- Band 20/21 Untersuchungen der Oder zur Belastung der Schwebstoff- bzw. Sedimentphase ... 1998 (1999)
- Band 22 Schadstoffbelastung von Böden im NP Unteres Odertal vor/nach Oderhochwasser 1997 (1999)
- Band 23 Geogene Grundbelastung der Fließgewässer Spree/Schwarze Elster und Einzugsgebiete (1999)
- Band 24 Brandenburgisches Symposium zur bodenschutzbezogenen Forschung (2000)
- Band 25 Humanarzneimittel in der Umwelt (2000)
- Band 26 Endokrin wirksame Stoffe in der Umwelt (2001)
- Band 27 Flächendeckende Modellierung von Wasserhaushaltsgrößen für das Land Brandenburg (2001)
- Band 28 Ökologietage III – Landschaftswasserhaushalt in Brandenburg (2001)
- Band 29 Tierarzneimittel in der Umwelt (2001)
- Band 30 Pflanzenschutzmittel in der Umwelt (2001)
- Band 31 Grundlagen für die wasserwirtschaftliche Rahmen-/Bewirtschaftungsplanung im Oderbruch (2001)
- Band 32 Weiterentwicklung von Schutzgebietssystemen auf naturräumlicher Grundlage... (2001)
- Band 33 Morphologische Referenzzustände für Bäche im Land Brandenburg (2001)
- Band 34 Humantoxikologisches Potenzial von Holzstäuben (2001)
- Band 35 Tagebaurestseen: Wasserbeschaffenheit und wassergütemwirtschaftliche Sanierung... (2001)
- Band 36 Staubniederschlag und Niederschlagsdeposition im Land Brandenburg (2002)
- Band 37 Strukturgröße von Fließgewässern Brandenburgs (2002)
- Band 38 Naturschutz in der Bergbaufolgelandschaft – Fachtagung im Juni 2001 (2002)
- Band 39 Ökotoxikologische Bewertung von Humanarzneimitteln in aquatischen Ökosystemen (2002)

### Herausgeber:

Landesumweltamt Brandenburg (LUA) • Berliner Straße 21–25 • 14467 Potsdam  
FON: 0331/23 23 259 • FAX: 0331/29 21 08 • E-Mail: [infoline@lua.brandenburg.de](mailto:infoline@lua.brandenburg.de)  
Schutzgebühr je Band 7,- €, Doppelband 10,- €