

2015

**oekotoxzentrum**  
**centre ecotox**



Schweizerisches Zentrum für angewandte Ökotoxikologie  
Centre Suisse d'écotoxicologie appliquée  
Eawag-EPFL

## **EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für:** *Mefenaminsäure*

Stand 02/09/2011

Aktualisiert: 14/12/2015

Einarbeitung des Gutachtens: 1/11/2016

## Qualitätskriterien-Vorschläge

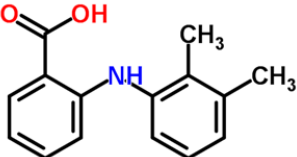
**AA-EQS: 1 µg/L (vor Aktualisierung 4 µg/L)**

**MAC-EQS: nicht möglich µg/L (vor Aktualisierung 40 µg/L)**

Das chronische Qualitätskriterium (CQK) und das akute Qualitätskriterium (AQK) wurden nach dem TGD for EQS der Europäischen Kommission (EC, 2011) hergeleitet. Damit die Dossiers international vergleichbar sind, wird im Weiteren die Terminologie des TGD verwendet.

# 1. Physikochemische Parameter

**Tab. 1:** Geforderte Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS (EC, 2011) für Mefenaminsäure. Zusätzliche Eigenschaften wurden kursiv angegeben. Die angegebenen Werte wurden zwischen experimentellen Werten (exp) und abgeschätzten, modellierten Werten (est) unterschieden.

Eigenschaften	Wert	Referenz
IUPAC Name (Deutsch)	2-[(2,3-Dimethylphenyl)amino]benzoesäure	<a href="http://www.chemspider.com">www.chemspider.com</a> (Zugriff am 14.12.2017)
<i>Pharmazeutische Produktgruppe</i>	nichtsteroidale Antirheumatika	<a href="http://www.chemspider.com">www.chemspider.com</a> (Zugriff am 14.12.2017)
Strukturformel		<a href="http://www.chemspider.com">www.chemspider.com</a> (Zugriff am 14.12.2017)
CAS-Nummer	61-68-7	ECHA 2017
EINECS-Nummer	200-513-1	ECHA 2017
Summenformel	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	ECHA 2017
SMILES-code	OC(=O)c1ccccc1Nc2c(C)c(C)ccc2	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Molekulargewicht (g·mol <sup>-1</sup> )	241.29	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Schmelzpunkt (°C)	230-231 (exp)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Siedepunkt (°C)	397.98 (est)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Dampfdruck (Pa)	7.77 E-06 (est)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Henry's-Konstante (Pa·m <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> )	2.61 E-06 (est), 1.673E-3 (est)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Wasserlöslichkeit (mg·L <sup>-1</sup> )	20 bei 30 °C (exp)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
pK <sub>a</sub>	4.49 (est) 4.2 (exp)	<a href="http://sparc.chem.uga.edu/sparc">http://sparc.chem.uga.edu/sparc</a> Sangster (1994), zitiert in <a href="http://www.drugbank.ca">www.drugbank.ca</a>
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K <sub>ow</sub> )	5.28 (est) 5.12 (exp)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008) Experimenteller Wert von Hansch et al. 1995, zitiert in EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008)
Sediment/ Wasser Verteilungskoeffizient (log K <sub>oc</sub> or log K <sub>p</sub> )	log K <sub>oc</sub> = 2.41 (est), 2.95 (est)	EPI-Suite 4.0 (US EPA, 2008), Werte wurden aus Modellierungen für Böden abgeleitet

## 2. Allgemeines

Anwendung: Mefenaminsäure wurde 1961 patentiert und ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum. Es gehört zur Gruppe der Anthranilsäurederivate oder Fenamate. Mefenaminsäure findet Anwendungen bei: akuten und chronischen Schmerzen, insbesondere Schmerzen bei rheumatischen Erkrankungen, Muskelschmerzen, Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule (Bandscheibenschmerzen, Schulter-Hals-Syndrom u.ä.), Schmerzen nach Operationen und Verletzungen sowie Kopf-, Zahn- und Ohrenschmerzen (insbesondere Schmerzen nach Zahnextraktionen) sowie bei primärer Dysmenorrhö.

Mefenaminsäure kann bei grippalen Infekten zur gleichzeitigen Fiebersenkung und Schmerzlinderung angewendet werden. Es eignet sich ausserdem zur symptomatischen Behandlung bei anderen fieberhaften Infektionskrankheiten, insbesondere wenn sie im oberen Atemtrakt lokalisiert sind (<http://www.kompendium.ch/>). Während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit sollte Mefenaminsäure gemieden werden, da u.a. ein teratogenes Potential nicht geklärt ist.

Wirkungsweise: Mefenaminsäure bindet an die Prostaglandin Synthetase-Rezeptoren COX-1 und COX-2 und inhibiert die Prostaglandin-Synthese. Diese Rezeptoren besitzen eine entscheidende Rolle bei der Schmerz- und Entzündungsantwort. Kurzzeitig wirkt es schmerz- und entzündungshemmend. ([http://www.drugbank.ca/cgi-bin/show\\_drug.cgi?CARD=DB00784](http://www.drugbank.ca/cgi-bin/show_drug.cgi?CARD=DB00784))

Analytik: Eine derzeitige Bestimmungsgrenze (LOQ) mit SPE-GC-MS Methoden kann mit 1 ng/L für Abwasser angegeben werden. Weniger empfindliche Methoden mit SPE-HPLC-MS/MS für Abwasser zeigen ein Nachweisgrenze (LOD) von 50 ng/L. Andere Bestimmungs- und Nachweisgrenzen liegen in dem Bereich von 1-50 ng/L. (Santos et al. 2010, bezieht sich auf: Bueno et al. 2009; Hilton und Thomas 2003, Kim et al. 2009a, Nakada et al. 2006, Zhao et al. 2009).

Existierende EQS: Es liegen derzeit keine EQS-Vorschläge aus anderen Ländern vor.

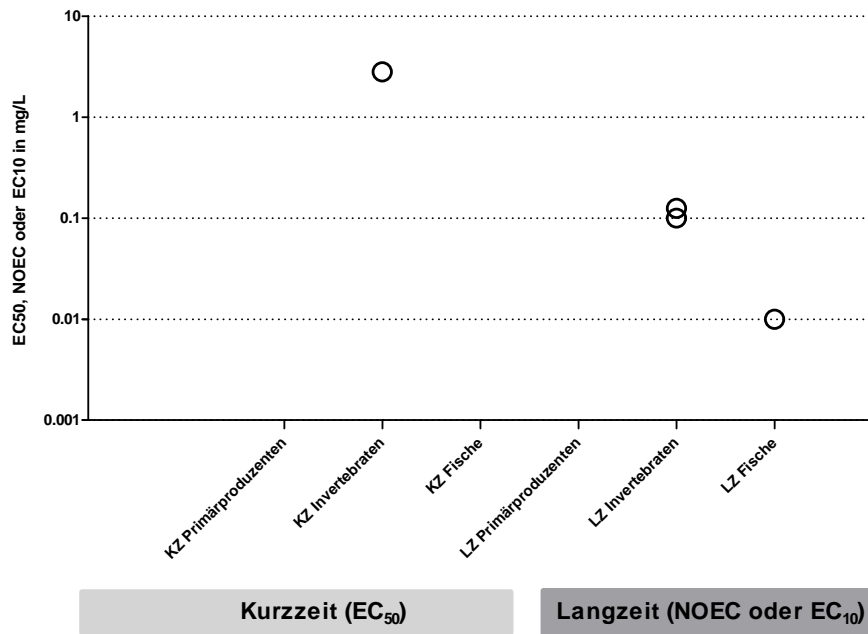
### 3. Ökotoxikologische Parameter

**Tab.2:** Effektdatensammlung für Mefenaminsäure. Literaturdaten die in grau dargestellt wurden können nach dem TGD for EQS nicht direkt zur EQS-Herleitung verwendet werden, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. Eine Bewertung der Validität wurde nach den Klimisch-Kriterien (Klimisch et al. 1997) durchgeführt, bzw. nach den CRED-Kriterien für Studien die im Zuge der Aktualisierung herangezogen wurden (Moermond et al. 2016). Eine Neubewertung der vor der Aktualisierung aufgeführten Studien fand nur in Ausnahmefällen statt (z.B. für EQS Schlüsselstudien). Für die Validität wird nach der CRED-Methode Verlässlichkeit (Engl. Reliability) und Relevanz (Engl. Relevance) bewertet. Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C) werden in Übereinstimmung mit der Klimisch Methode in folgende Kategorien eingeteilt: R1/C1= Zuverlässig/Relevant ohne Einschränkung; R2/C2 = Zuverlässig/Relevant mit Einschränkung; R3/C3 = nicht Zuverlässig/Relevant; R4/C4 = nicht bewertbar.

EFFEKTDATENRECHERCHE										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Validität	Literaturquelle
<b>akute Effektdaten</b>										
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri</i>	Lumineszenz, mit einem kommerziellen Testkit bestimmt	15	min	EC 50	=	10.2	mg/L	4	Harada et al. 2008
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstum	96	h	EC50	=	5.4	mg/L	4	Harada et al. 2008
Protozoen	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	Populationswachstum	24	h	EC50	=	7.29	mg/L	4	Schulz et al. 1997
Planarien	<i>Dugesia japonica</i>	Mortalität	24	h	LC50	=	6.3	mg/L	R2, C2	Li 2013
Planarien	<i>Dugesia japonica</i>	Mortalität	48	h	LC50	=	3.3	mg/L	R2, C2	Li 2013
Planarien	<i>Dugesia japonica</i>	Mortalität	72	h	LC50	=	2.8	mg/L	R2, C2	Li 2013
Planarien	<i>Dugesia japonica</i>	Mortalität	96	h	LC50	=	2.8	mg/L	R2, C2	Li 2013
Kleinkrebse	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisation	48	h	EC 50	>	10	mg/L	4	Harada et al. 2008
Kleinkrebse	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	Immobilisation	24	h	EC50	=	3.95	mg/L	3	Kim et al. 2009b
Fische	<i>Danio rerio</i> (Larven)	Mortalität	48	h	LOEC	=	4.826	mg/L	2	Nadanaciva et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i> (Larven)	Mortalität	48	h	NOEC	=	2.413	mg/L	2	Nadanaciva et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i> (Larven)	Mortalität	48	h	LC100	=	14.477	mg/L	2	Nadanaciva et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i> (transgener Embryo)	Mortalität	48	h	LOEC	=	0.010	mg/L	R2, C3	Zhang et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i> (transgener Embryo)	Mortalität	48	h	NOEC	=	0.005	mg/L	R2, C3	Zhang et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i> (transgener Embryo)	Mortalität (48.5% Effekt)	48	h	LC50	=	0.250	mg/L	R2, C3	Zhang et al. 2013
Fische	<i>Oryzias latipes</i>	ELS-Mortalität	96	h	LC50	=	8.04	mg/L	3	Kim et al. 2009b
<b>subchronische und chronische Effektdaten</b>										
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> ( <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> )	Wachstum	96	h	NOEC	=	2.083	mg/L	4	Harada et al. 2008
Kleinkrebse	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (Nachkommen /Elternteil oder Brut)	21	d	LOEC	=	1	mg/L	2	Collard et al. 2013
Kleinkrebse	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (Nachkommen /Elternteil oder Brut)	21	d	NOEC	=	0.1	mg/L	2	Collard et al. 2013
Kleinkrebse	<i>Moina macropoda</i>	Reproduktion (Nachkommen/Brut)	7	d	LOEC	=	0.125	mg/L	2	Collard et al. 2013
Kleinkrebse	<i>Moina macropoda</i>	Reproduktion (Nachkommen/Brut)	7	d	NOEC	=	0.063	mg/L	2	Collard et al. 2013
Kleinkrebse	<i>Moina macropoda</i>	Reproduktion (Nachkommen/Elternteil)	7	d	LOEC	=	0.25	mg/L	2	Collard et al. 2013

EFFEKTDATENRECHERCHE										
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert	Einheit	Validität	Literaturquelle
Kleinkrebse	<i>Moina macropoda</i>	Reproduktion (Nachkommen/Brut)	7	d	NOEC	=	0.125	mg/L	2	Collard et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Ueberleben (ELS nach OECD Guideline 210 modifiziert)	32	d	LOEC	=	1	mg/L	R2, C2	Collard et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Ueberleben (ELS nach OECD Guideline 210 modifiziert)	32	d	NOEC	=	0.1	mg/L	R2, C2	Collard et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Längenwachstum und Trockengewicht (ELS nach OECD Guideline 210 modifiziert)	32	d	LOEC	=	0.1	mg/L	R2, C2	Collard et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	Längenwachstum und Trockengewicht (ELS nach OECD Guideline 210 modifiziert)	32	d	NOEC	=	0.01	mg/L	R2, C2	Collard et al. 2013

#### 4. Graphische Darstellung der relevanten Toxizitätsdaten



**Abb. 1:** Nach dem TGD for EQS valide Kurzzeit (KZ) und Langzeit (LZ)-Effektdaten von Mefenaminsäure für aquatische Organismen

## 5. Zusammenstellung der kritischen Toxizitätswerte für Mefenaminsäure

**Tab.3:** Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen für Mefenaminsäure.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
Primärproduzenten	<i>Keine</i>			
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	0.1	Collard et al. 2013
Fische	<i>Danio rerio</i>	NOEC	0.01	Collard et al. 2013
Sonstige	<i>Moina macropoda</i>	NOEC	0.125	Collard et al. 2013

Es liegen NOEC-Werte für die Organismengruppen der Algen, Daphnien und Fische. Die Algenstudie wurde trotz R4 Klassierung für Wahl des Assessmentfaktors berücksichtigt, da die Studie nur kleinere Informationslücken aufweist. Der empfindlichste Endpunkt liegt den Fischen mit einem *Danio rerio* OECD Test bei 10 µg/L. Nach der AF-Methode ergibt sich daraus ein Langzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{AA-EQS} = 10 \mu\text{g/L} / 10 = 1 \mu\text{g/L}$$

**Tab. 4:** Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte von Mefenaminsäure für Wasserorganismen.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in mg/L	Literatur
Primärproduzenten	<i>Keine</i>	-	-	-
Krebstiere	<i>Keine</i>	-	-	-
Fische	<i>Keine</i>	-	-	-
Sonstige	<i>Dugesia japonica</i>	EC50	2.8	Li 2013

Es liegen keine validen EC50-Werte für die Organismengruppen der Algen, Kleinkrebse und Fische vor. Um Kurzzeit-Qualitätskriterien (MAC-EQS) herzuleiten, kann die AF-Methode auf der Datenbasis von akuten Toxizitätsdaten nicht verwendet werden.



## 6. Bioakkumulationsabschätzung und Bewertung des sekundären Intoxikationsrisikos

Es liegen keine Bioakkumulationsstudien oder besondere Hinweise für eine hohe Säugertoxizität vor, aber Mefenaminsäure überschreitet mit einem experimentellen  $\log K_{ow}$  von 5.12 den im TGD for EQS festgelegten Triggerwert von 3. Ein sekundäres Intoxikationsrisiko ist daher nicht auszuschliessen. Experimentelle und abgeschätzte  $pK_A$ -Werte von 4.2 und 4.49, respektive, weisen aber darauf hin, dass bei typischen pH-Werten in Schweizer Oberflächengewässern (ca. pH=8) nur ein geringer Teil der Mefenaminsäure undissoziiert vorliegt. Da keine belastbaren Bioakkumulationsstudien verfügbar sind und auch nur Aufnahmeabschätzungen vorliegen (Tanoue et al. 2015) kann eine vorläufige Bioakkumulationsabschätzung nur nach dem TGD for EQS (EC, 2011) durchgeführt werden.

$$\log BKF_{Fisch} = 0.85 \times \log Kow - 0.70 = 3.652$$

$$BKF_{Fisch} = 4487$$

Nach dem TGD for EQS kann diesem Wert ein Biomagnifikationsfaktor von 10 zugeordnet werden.

Ebenfalls liegen keine NOAEL, NOEC oder  $PNEC_{Oral}$  für Säuger vor und eine orale Säugertoxizität aus Ratten- und Mäusestudien kann mit LD50-Werten 720 mg/kg für Ratten und 525 mg/kg für Mäuse angegeben werden (Spectrum 2006).

Ein sekundäres Intoxikationsrisiko für Mefenaminsäure kann nicht ausgeschlossen werden, auch wenn die Datenlage derzeit noch nicht ausreicht, einen passenden numerischen Qualitätsstandard anzugeben. Nur eine belastbare Bioakkumulationsstudie und ein  $PNEC_{Oral}$  würde eine Berechnung erlauben.

## 7. Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Mefenaminsäure umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Langzeittoxizitäten, wobei Fische die sensitivsten Spezies darstellen. Der derzeit hergeleitete AA-EQS von 1  $\mu\text{g/L}$  bietet einen Schutz für aquatische Organismen unterschiedlicher trophischer Ebenen nach dem derzeitigem Wissenstand. Ebenfalls sollte das sekundäre Intoxikationsrisiko für Mefenaminsäure genauer untersucht werden.

## **8. Änderungen gegenüber der Version vom 02/09/2011**

Das vorliegende Dossier und die darin enthaltenen EQS-Vorschläge wurde aufgrund eines erheblich erweiterten Datensatzes angepasst. Dadurch konnte der Sicherheitsfaktor für den AA-EQS von 1000 auf 10 reduziert werden. Der AA-EQS verringerte sich dennoch von 4 µg/L auf 1 µg/L. Der MAC-EQS konnte aufgrund einer strengeren Validitätseinschätzung von ökotoxikologischen Effektdaten nicht mehr berechnet werden.

## 9. Literatur

- Bueno M J M et al. (2009): Evaluation of various liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap-mass spectrometry operation modes applied to the analysis of organic pollutants in wastewaters. *J. Chromatogr. A* 1216: 5995–6002.
- Collard H-r J, Ji K, Lee S, Liu X, Kang S, Kho Y, Ahn B, Ryu J, Lee J, Choi K (2013): Toxicity and endocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*) and two freshwater invertebrates (*Daphnia magna* and *Moina macrocopa*) after chronic exposure to mefenamic acid. *Ecotoxicology and environmental safety* 94, 80-86.
- EC (2011): Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC), Guidance Document No. 27. Europäische Kommission (EC).
- ECHA (2017): Substance information (infocard) for mefenamic acid. Last updated: 12/05/2017. European Chemicals Agency (ECHA). Website accessed on 14.12.2017: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.000.467>.
- Harada A, Komori K, Nakada N, Kitamura K, Suzuki Y (2008): Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels, *Water Science and Technology*, 58 (8):1541 – 1546.
- Hilton M J and Thomas K V (2003): Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A* 1015: 129–141.
- Kim J W et al. (2009): Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in surface water from Mankyung River, South Korea, *J. Health Sci.* 55:249–258.
- Kim J-W, Ishibashi H, Yamauchi R, Ichikawa N, Takao Y, Hirano M, Koga M, Arizono K (2009): Acute toxicity of pharmaceutical and personal care products on freshwater crustacean (*Thamnocephalus platyurus*) and fish (*Oryzias latipes*). *The Journal of toxicological sciences* 34, 227-232.
- Klimisch H J, Andreae M, Tillmann U (1997): A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25:1-5.
- Li M-H (2013): Acute toxicity of 30 pharmaceutically active compounds to freshwater planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicological & Environmental Chemistry* 95, 1157-1170.
- Spectrum (2006): Material Safety Data Sheet for Mefenamic Acid; Validiert nach ISO 9002: Verfügbar unter: <https://www.spectrumchemical.com/MSDS/M3449.PDF> (letzter Zugriff am 14.12.2017)
- Moermond C T A, Kase R, Korkaric M, Ågerstrand M (2016): CRED: Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data. *Environmental Toxicology and Chemistry* 35, 1297-1309.
- Nakada N et al. (2006): Pharmaceutical chemicals and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment. *Water Res.* 40 (2006): 3297–3303.
- Nadanaciva S, Aleo M D, Strock C J, Stedman D B, Wang H, Will Y (2013): Toxicity assessments of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in isolated mitochondria, rat hepatocytes, and zebrafish show good concordance across chemical classes. *Toxicology and applied pharmacology* 272, 272-280.
- Santos L H L M, Araújo A N, Fachinia A, Pena A, Delerue-Matos C, Montenegro M C B S M (2010): Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials* 175:45–95.
- Tanoue R, Nomiyama K, Nakamura H, Kim J-W, Isobe T, Shinohara R, Kunisue T, Tanabe S (2015): Uptake and Tissue Distribution of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Wild Fish from Treated-Wastewater-Impacted Streams. *Environmental science & technology* 49, 11649-11658.

- Schultz T W (1997): Tetratox: *Tetrahymena pyriformis* population growth impairment endpoint-a surrogate for fish lethality. *Toxicology Methods*, 7, 289-309.
- US EPA. (2008). Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.0. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.
- Zhang X, Gong Z (2013): Fluorescent transgenic zebrafish Tg (nkx2. 2a: mEGFP) provides a highly sensitive monitoring tool for neurotoxins. *PloS one* 8, e55474.
- Zhao J L et al. (2009): Determination of phenolic endocrine disrupting chemicals and acidic pharmaceuticals in surface water of the Pearl Rivers in South China by gas chromatography-negative chemical ionization-mass spectrometry, *Sci. Total Environ.* 407: 962–974.