

2013

oekotoxzentrum
centre ecotox



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

EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für: *Ciprofloxacin*

Literaturrecherche: 12.04.2013

Finale Version:19.06.2013

EQS-Vorschläge

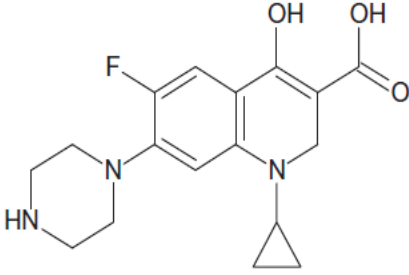
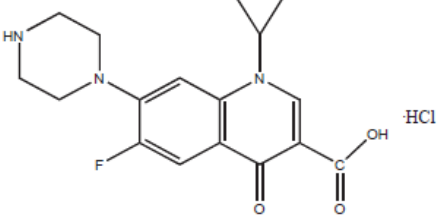
AA-EQS: 89 ng/L

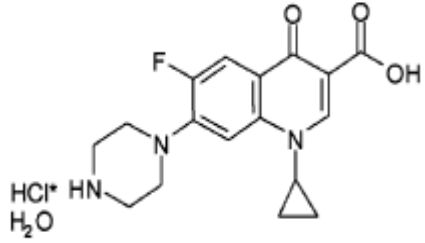
MAC-EQS: 363 ng/L

1 Physikochemische Parameter

In Tabelle 1 werden Identität sowie chemische und physikalische Parameter für Ciprofloxacin, Ciprofloxacin-Hydrochlorid (C-HCl) und Ciprofloxacin-Hydrochlorid-Hydrat (C-HCl-H₂O) angegeben. Wo bekannt, wird mit (exp) spezifiziert, dass es sich um experimentell erhobene Daten handelt, während es sich bei mit (est) gekennzeichneten Daten um abgeschätzte Werte handelt. Wenn keine dieser beiden Angaben hinter den Werten steht, fand sich in der zitierten Literatur keine Angabe.

Tabelle 1 Geforderte Angaben zu Ciprofloxacin nach dem TGD for EQS (EC 2011). Zusätzliche Angaben in kursiv. **C** = Ciprofloxacin; **C-HCl-H₂O** = Ciprofloxacin-HCl-H₂O; **exp** = experimentell erhobene Werte; **est** = geschätzte Werte

Eigenschaften	Name/Wert	Referenz	
IUPAC Name	1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarboxylsäure 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid	Nentwig 2006 DrugBank 2013	
Chemische Gruppe	Fluoroquinolon	Bayer 2004	
Strukturformel	C		Dave und Herger 2012
	C-HCl		Qiang und Adams 2004

	C-HCl-H ₂ O		Varanda <i>et al.</i> 2006
Summenformel	C: C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃ C-HCl: C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃ ·HCl C-HCl-H₂O: C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃ ·HCl·H ₂ O	EPI Suite 2011 Qiang und Adams 2004 Bayer Healthcare 2004	
CAS-Nummer	C: 85721-33-1 C-HCl: 93107-08-5 C-HCl-H₂O: 86393-32-0	EPI Suite 2011 Qiang und Adams 2004 Sigma 2013	
EINECS-Nummer	Keine		
SMILES-code	C: C1CNCCN1c2cc3N(C4CC4)C=C(C(=O)O)C(=O)c3cc2F	EPI Suite 2011	
Molekulargewicht (g·mol ⁻¹)	C: 331.35 C-HCl: 367.9 C-HCl-H₂O: 385.8	EPI Suite 2011 Qiang und Adams 2004 Bayer Healthcare 2004	
Schmelzpunkt (°C)	C: 273 und 277 (exp) C: 316.67 (est) C-HCl-H₂O: 307 (exp)	Bayer Healthcare 2003 EPI Suite 2011 Bayer Healthcare 2004	
Siedepunkt (°C)	C: 567 (est)	EPI Suite 2011	
Dampfdruck (Pa)	C: < 1.33 · 10 ⁻⁵ (exp; 25°C) C: 3.8 · 10 ⁻¹¹ (est; modified grain method)	Bayer Report Nr. 106436, zitiert in Gagliano und McNamara 1996 EPI Suite 2011	
Henry-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹)	C: 5.16 · 10 ⁻¹⁴ (est; 25°C)	EPI Suite 2011	
Wasserlöslichkeit (g·L ⁻¹)	C-HCl-H₂O: 30 (exp; 20°C); 38.4 (exp; 30°C) C: 0.292 (pH 5); 0.059 (pH 7); 0.2 (pH 9) (alle exp) C: 30 (exp; 20°C); 11.5 (est, 25°C; mit K _{ow})	Varanda <i>et al.</i> 2006 Bayer Report Nr. 106436, zitiert in Gagliano und McNamara 1996 EPI Suite 2011	
Dissoziationskonstante (pK _a)	C: 6.28 und 6.42 (exp; 2 versch. Methoden) C: 5.71 und 9.59 (exp; spektrometrische Methode) C: 5.9 und 8.89 (exp; fluorometrisch) C: 6.2 und 8.59 (exp; 37°C; Löslichkeitsmethode) C-HCl: 3.01; 6.14; 8.7; 10.58 (alle exp; Titrationsmethode)	Völgyi <i>et al.</i> 2007 Bayer Report Nr. 106436, zitiert in Gagliano und McNamara 1996 Drakopoulos und Ioannou 1997 Escribano <i>et al.</i> 1997 Qiang und Adams 2004	

<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K_{ow})	C: 0.28 (exp) C: -1.07 (pH 5); -0.783 (pH 7); -1.44 (pH 9) (alle exp)	Takacs-Novak <i>et al.</i> 1992 Bayer Report Nr. 106436, zitiert in Gagliano und McNamara 1996
Sediment/Wasser Verteilungskoeffizient (log K_{oc})	C: 4.55; 4.62; 4.68; 5.13 (alle exp; verschiedene Bodentypen) C: ca. 4.3 (exp; pH 7.3 und 7.8)	Bayer Report Nr. 106556, zitiert in Gagliano und McNamara 1996 Cardoza <i>et al.</i> 2005
Hydrolysestabilität	Keine Hydrolyse über 5 Tage (exp; pH 5, 7 und 9; 50°C)	Bayer Report Nr. 106430, zitiert in Gagliano und McNamara 1996
Photostabilität (Halbwertszeit)	C: 46 Stunden (Laborlicht (470 $\mu\text{E m}^{-2} \text{s}^{-1}$); 250 $\mu\text{g/L}$; pH 7.5 – 8.6; 20°C) 1.9 Stunden (sim. Sonnenlicht (470 $\mu\text{E m}^{-2} \text{s}^{-1}$); 250 $\mu\text{g/L}$; pH 7.5 – 8.6; 20°C) \leq 1 Stunden (Mesokosmos; Sonnenlicht (1275 – 3900 $\mu\text{E m}^{-2} \text{s}^{-1}$); 25 $\mu\text{g/L}$) C: 13.3 Tage (Teichwasser; künstliches UV-A Licht; 10 mg/L; pH 8.4) 47.4 Tage (Teichwasser; Fluoreszenzlicht; 10 mg/L; pH 8.4) < 1 Stunde (steriles Teichwasser; Sonnenlicht; 10 mg/L) C: \approx 1 Minute (reines Wasser; sim. Sonnenlicht (300 – 800 nm, 500 Wm^{-2}); 100 $\mu\text{g/L}$; pH 4 und 8; 25°C) wenige Minuten (Flusswasser; sim. Sonnenlicht (300 – 800 nm, 500 Wm^{-2}); 100 $\mu\text{g/L}$; pH 8.12; 25°C) C-HCl: 22.9 Minuten (reines Wasser; sim. Sonnenlicht (290 – 420 nm, 8.3 Wm^{-2}); \leq 1.3 mg/L; pH 6.44) 19.3 Minuten (Süßwasser; sim. Sonnenlicht (290 – 420 nm, 8.3 Wm^{-2}); \leq 1.3 mg/L; pH 8.03) 26 Minuten (Salzwasser; sim. Sonnenlicht (290 – 420 nm, 8.3 Wm^{-2}); \leq 1.3 mg/L; pH 7.81) C: 46.4 min (pH 5); 9.0 min (pH 7); 23.1 min (pH 9) (alle exp; 5 mg/L) C: 1.5 Stunden (reines Wasser; künstliches Sonnenlicht (200 Wm^{-2}); 10 mg/L) C: 0.31 – 3.7 Tage (in Oberflächengewässern, berechnet aus Quantum Yield für verschiedene Jahreszeiten) C: > 2 Monate (Flusswasser und reines Wasser; Sonnenlicht; 1 mg/L)	Cardoza <i>et al.</i> 2005 Lin <i>et al.</i> 2010 Babić <i>et al.</i> 2013 Linke <i>et al.</i> 2010 Bayer Report Nr. 106563, zitiert in Gagliano und McNamara 1996 Burhenne <i>et al.</i> 1997 Bayer AG 1990a Turiel <i>et al.</i> 2005

2 Allgemeines

Anwendung: Ciprofloxacin ist ein Breitbandantibiotikum, welches in der Humanmedizin, aber auch in Aquakulturen und in der Veterinärmedizin verwendet wird (Nie *et al.* 2008). Es ist aktiv gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien (Nie *et al.* 2008).

Wirkungsweise: Ciprofloxacin interagiert mit den Enzymen Topoisomerase II (DNA-Gyrase) und Topoisomerase IV, welche eine essentielle Rolle in der Replikation bakterieller DNA spielen. Dadurch wird diese gehemmt, was in Folge zum Zelltod führt (Kohanski *et al.* 2010). Ob die Wirkung von Ciprofloxacin nur auf Bakterien beschränkt ist, ist noch nicht vollständig geklärt. Es gibt Hinweise, dass DNA-Gyrase auch in Pflanzen vorkommt (Brain *et al.* 2008).

Chemische Analytik:

Tabelle 2 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen von Ciprofloxacin in Oberflächengewässern.

Nachweisgrenze (ng/L)	Bestimmungsgrenze (ng/L)	Methode	Referenz
2.5	9	SPE-LC-FLD	Golet <i>et al.</i> 2002
0.13	0.41	SPE-LC-MS/MS	Locatelli <i>et al.</i> 2011
0.017	-	SPME-LC-MS/MS	Mitani und Kataoka 2006

Stabilität im Wasser: Die Wasserlöslichkeit von Ciprofloxacin ist im umweltrelevanten pH-Bereich relativ gering mit einem Minimum von 36 mg/L am isoelektrischen Punkt (\approx bei pH 7) (Bayer AG 1994a). In einer Löslichkeitsstudie wurden weiter folgende Löslichkeitsgrenzen beobachtet: 292 mg/L (pH 5), 59 mg/L (pH 7), 200 mg/L (pH 9) (siehe Tabelle 1). In der folgenden EQS-Ableitung werden daher Effektwerte, die aus Tests mit Ciprofloxacin (nicht das Salz) stammen, ab 36 mg/L auf ihre Validität geprüft (pH-abhängige Wasserlöslichkeit).

Ciprofloxacin ist stabil gegenüber Hydrolyse, kann jedoch abhängig von Lichtintensität und Lichtspektrum photolytisch unterschiedlich schnell abgebaut werden. In natürlichem und künstlichem Sonnenlicht liegen die Halbwertszeiten bei 1.9 Stunden (Lichtstärke: $470 \mu\text{E m}^{-2} \text{s}^{-1}$; Cardoza *et al.* 2005) bis wenige Minuten

($500 \text{ Wm}^{-2} \approx 2'500 \mu\text{E m}^{-2} \text{ s}^{-1}$; Babić *et al.* 2013)^a. In Fluoreszenzlicht, wie es typischerweise im Labor eingesetzt wird, werden Halbwertszeiten von knapp 2 Tagen ($470 \mu\text{E m}^{-2} \text{ s}^{-1}$; Cardoza *et al.* 2005) bis mehreren Wochen angegeben ($1.2 \text{ Wm}^{-2} \approx 6 \mu\text{E m}^{-2} \text{ s}^{-1}$; Lin *et al.* 2010)^a. In UV-A-Licht (315 nm – 400 nm) liegt die Halbwertszeit bei knapp 2 Wochen ($1.2 \text{ Wm}^{-2} \approx 6 \mu\text{E m}^{-2} \text{ s}^{-1}$; Lin *et al.* 2010)^a.

In statischen Biotests mit Algen und Cyanobakterien waren die Testkonzentrationen bei Ebert *et al.* (2011) und Nie *et al.* (2008) relativ stabil ($\geq 78\%$ Wiederfindung nach 3 oder 4 Tagen; $49 - 80 \mu\text{E m}^{-2} \text{ s}^{-1}$ angegeben in Ebert *et al.* 2011, keine Angaben bei Nie *et al.* 2008), Robinson *et al.* (2005) hingegen stellten vor allem bei den tiefen Testkonzentrationen ein deutlich Abnahme fest (20% - 75% Wiederfindung nach 3 Tagen und $< 10\%$ nach 5 Tagen; $100 \mu\text{E m}^{-2} \text{ s}^{-1}$). In einem Stabilitätstest in Algenmedium ohne Algen lag die Wiederfindung bei 83% - 91% nach 4 Tagen (Liu *et al.* 2011b; $600 \mu\text{E m}^{-2}$). In Tests mit höheren Wasserpflanzen lag die Wiederfindung bei 85% nach 24 Stunden (Robinson *et al.* 2005; $100 \mu\text{E m}^{-2} \text{ s}^{-1}$), sowie bei 58 – 88% ($100 \mu\text{E m}^{-2}$) und 62% - 74% ($83 - 99 \mu\text{E m}^{-2} \text{ s}^{-1}$) nach 7 Tagen (Ebert *et al.* 2011). In Labortests ohne Sediment mit Daphnien oder Fischen betrug die Wiederfindung über 80% nach 1 oder 2 Tagen (Maul *et al.* 2005; Robinson *et al.* 2005; keine Angaben über Lichtintensität). Eine detaillierte Übersicht über die Biotests ist in Tabelle A1 in Appendix dargestellt.

Biotests mit Primärproduzenten werden generell mit höheren Lichtintensitäten durchgeführt. Es besteht daher ein grösseres Risiko, dass photolytisch instabile Substanzen während Experimenten mit Cyanobakterien, Algen oder höheren Wasserpflanzen abgebaut werden. Ciprofloxacin adsorbiert zusätzlich stark an organische Schwebstoffteilchen im Wasser (Cardoza *et al.* 2005). Dies kann zu weiteren Verlusten in Tests mit Algen führen, da diese ein sehr hohes Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis haben. Aus diesen Gründen wird eine chemische Analyse der Konzentrationen in Tests mit Primärproduzenten als zwingend für die Validität einer Studie angesehen. Für alle anderen Organismengruppen wird dies bis zu einer statischen Expositionsdauer von 96 Stunden nicht vorausgesetzt.

Die Stabilität der Testsubstanz ist nur ein Einflussfaktor auf die tatsächliche Testkonzentration, wenn auch ein sehr wichtiger. Andere Einflussfaktoren sind die Löslichkeit der Testsubstanz im Testmedium und das korrekte Einwiegen der Testsubstanz. Während sich die Löslichkeit anhand der Wasserlöslichkeit und den eingesetzten Testkonzentrationen plausibilisieren lässt, kann es beim Einwiegen zu

^a $1 \text{ Wm}^{-2} \approx 5 \mu\text{E m}^{-2} \text{ s}^{-1}$ (Frequently Asked Questions. [FAQ0017-0605](http://assets.sylvania.com/assets/documents/FAQ0017-0605.ed512ef3-36b1-47cb-b052-0f9ca74348ca.pdf) OSRAM SYLVANIA. Specialty Applications. How can I evaluate the effect of different light sources on plant growth? <http://assets.sylvania.com/assets/documents/FAQ0017-0605.ed512ef3-36b1-47cb-b052-0f9ca74348ca.pdf> und QUANTUM Lichtmessgerät. Bedienungsanleitung http://www.stepsystems.de/tl_files/stepsystems/Anleitungen/32800%20Quantum%20Meter.pdf de/tl_files/stepsystems/Anleitungen/32800%20Quantum%20Meter.pdf)

nicht systematischen Unterschieden kommen, die anhand der Angaben im jeweiligen Testbericht nicht ersichtlich sind. Daher werden alle Werte, die auf nominalen Konzentrationen beruhen, gekennzeichnet. Bei deutlichen Unterschieden (Unterschied grösser als Faktor 10) zwischen Toxizitätswerten, die auf nominalen Konzentrationen beruhen, und analytisch validierten Werten, sollen daher die analytisch validierten bevorzugt werden.

Ciprofloxacin ist das hauptsächliche Abbauprodukt von Enrofloxacin, ein weiteres Fluoroquinolon, das als Antibiotika in der Veterinärmedizin eingesetzt wird (Ebert *et al.* 2011).

Existierende

Grenzwerte:

Es wurden keine Grenzwerte für Ciprofloxacin in Oberflächengewässern gefunden (CA, CZ, DE, FI, FR, NL, UK, SE, SL).

3 Effektdatensammlung

Für Ciprofloxacin sind Effektdaten aus Einzelspeziesstudien mit Cyanobakterien, Bakterien, Protozoen, Algen, höheren Wasserpflanzen, Krebstieren, Insekten, Würmern, Amphibien, Mollusken und Fischen vorhanden (Tabelle 3). Zusätzlich wurden Mikrokosmosstudien mit Mikroorganismengemeinschaften gefunden.

Tabelle 3 Effektdatensammlung für Ciprofloxacin. Eine Bewertung der Validität wurde nach den Klimisch-Kriterien (Klimisch *et al.* 1997) durchgeführt. Literaturdaten, die in grau dargestellt sind, erfüllen nicht die Datenanforderungen nach dem TGD for EQS bezüglich Relevanz oder Verlässlichkeit, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. „≥-, >- und <“-Werte, auch wenn sie valide sind, können nicht direkt zur EQS-Ableitung verwendet werden und sind ebenfalls in grau dargestellt. Effektwerte aus der Beurteilung von Enrofloxacin für die Zulassung (Gagliano und McNamara 1996) wurden als „face value“ übernommen. Der Endpunkt Wachstumsrate wurde gemäss TGD for EQS dem Endpunkt Biomasse bei Algen und Cyanobakterien vorgezogen und Letzterer grau dargestellt, falls für eine Art beide Endpunkte vorhanden sind. Effektwerte wurden in folgenden Fällen auf Ciprofloxacin umgerechnet: (i) wenn Effektwert in M angegeben ist^a (ii) wenn Effektwert auf nominalen Testkonzentrationen mit Ciprofloxacin-HCl-H₂O beruht^b (iii) wenn Effektwert auf nominalen Testkonzentrationen mit Ciprofloxacin-HC beruht^c. Falls bekannt, werden die Lebensstadien der Testorganismen hinter dem Namen angegeben. Weiter werden, falls vorhanden, Angaben zum Testsystem, zur chemischen Analytik und Reinheit, sowie zur Salinität bei Tests mit marinen Organismen gemacht. **analyt.** = analytische Reinheit; **kA** = keine Angaben; **TK** = Testkonzentration; **>>** = Effektwert liegt zwischen den angegebenen Werten.

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammelbezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
akute Daten limnisch													
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate (Optische Dichte)	72	h	EC50	=	36.3	A	S	98	nach GLP und OECD 201	1	Ebert <i>et al.</i> 2011
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Biomasse (Optische Dichte)	72	h	EC50	=	10.3	A	S	98	nach GLP und OECD 201	1	Ebert <i>et al.</i> 2011
Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Wachstum	72	h	EC50 ^c	=	5	C	S	99.8	nach OECD 201	3	Halling-Sørensen <i>et al.</i> 2000
Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Wachstumsrate (Fluoreszenz)	120	h	EC50 ^b	=	15	C	S	98	Effektwert basiert auf nominalen TKs, welche nicht stabil waren	3	Robinson <i>et al.</i> 2005
Bakterien	<i>Pseudomonas putida</i>	Wachstum (Proteingehalt)	16	h	EC50	=	80	C	S	analyt.	nach ISO 17012 (ohne Licht)	2	Al-Ahmad <i>et al.</i> 1999
Bakterien	<i>Pseudomonas putida</i>	Wachstum	kA	-	EC50	=	9.3	kA	kA	kA		4	Bayer AG 1994b
Protozoen	<i>Blepharisma japonicum</i>	Wachstum (Zellzahl)	96	h	NOEC ^c	≥	0.9	C	S	kA		3	Nentwig 2006
Protozoen	<i>Tetrahymena thermophila</i>	Wachstum (Trübungsabnahme)	24	h	EC50	>	100'000	C	S	98		3	Zaleska-Radziwiłł <i>et al.</i> 2011
Protozoen	<i>Tetrahymena thermophila</i>	Wachstum (Trübungsabnahme)	24	h	NOEC	=	195	C	S	98		3	Zaleska-Radziwiłł <i>et al.</i> 2011
Algen	<i>Chlorella vulgaris</i>	Wachstumsrate (Zellzahl)	96	h	EC50 ^c	=	18'500	B	S	kA		2	Nie <i>et al.</i> 2008
Algen	<i>Chlorella vulgaris</i>	Chlorophyllgehalt	96	h	EC50 ^c	=	28'130	B	S	kA		2	Nie <i>et al.</i> 2008

EFFEKTDATENSAMMLUNG

Sammelbezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate (Optische Dichte)	72	h	EC50	>	8'042	A	S	98	nach GLP und OECD 201	1	Ebert <i>et al.</i> 2011
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Biomasse (Optische Dichte)	72	h	EC50	>	8'042	A	S	98	nach GLP und OECD 201	1	Ebert <i>et al.</i> 2011
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	EC50 ^c	>	900'000	kA	kA	kA	nach DIN 38412	4	Bayer AG 1990b
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstumsrate (Zellzahl)	96	h	EC50 ^c	=	3'500	C	S	98	nach OECD 201	3	Martins <i>et al.</i> 2012
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstumsrate (Fluoreszenz)	72	h	EC50 ^b	=	16'100	C	S	98	Effektwert basiert auf nominalen TK, welche nicht stabil waren	3	Robinson <i>et al.</i> 2005
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Biomasse (Optische Dichte)	72	h	EC50	=	6'700	C	S	98	nach OECD 201	3	Yang <i>et al.</i> 2008
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstum	72	h	EC50 ^c	=	2'670	C	S	99.8	nach OECD 201	3	Halling-Sørensen <i>et al.</i> 2000
Algen	<i>Scenedesmus obliquus</i>	Biomasse (Optische Dichte)	96	h	EC50 ^a	=	126'320	C	S	analyt.		3	Zhang <i>et al.</i> 2012
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Wachstumsrate (Fronzzahl)	7	d	EC50	=	413	A	S	98	nach GLP und OECD 221	1	Ebert <i>et al.</i> 2011
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Zuwachs (Fronzzahl)	7	d	EC50	=	62.5	A	S	98	nach GLP und OECD 221	1	Ebert <i>et al.</i> 2011
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Zuwachs (Fronzzahl)	7	d	EC50	=	697	C	R	kA	nach ASTM E 1415-91	2	Brain <i>et al.</i> 2004
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Biomasse (Trockengewicht)	7	d	EC50	=	499	A	S	98	nach GLP und OECD 221	1	Ebert <i>et al.</i> 2011
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Biomasse (Nassgewicht)	7	d	EC50	=	698	C	R	kA	nach ASTM E 1415-91	2	Brain <i>et al.</i> 2004
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Chlorophyll(a)gehalt	7	d	EC50	=	1'279	C	R	kA	nach ASTM E 1415-91	2	Brain <i>et al.</i> 2004
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Chlorophyll(b)gehalt	7	d	EC50	=	992	C	R	kA	nach ASTM E 1415-91	2	Brain <i>et al.</i> 2004
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Karotinoidgehalt	7	d	EC50	=	1'762	C	R	kA	nach ASTM E 1415-91	2	Brain <i>et al.</i> 2004
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Wachstumsrate (Fronzzahl)	6	d	EC50 ^c	=	219	C	S	kA		3	Kolasińska <i>et al.</i> 2010
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Wachstumsrate (Fronfläche)	6	d	EC50 ^c	=	51	C	S	kA		3	Kolasińska <i>et al.</i> 2010
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna minor</i>	Zuwachs (Fronzzahl)	7	d	EC50^b	=	174	B	R	98		2	Robinson <i>et al.</i> 2005
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna minor</i>	Fronzzahl	7	d	EC50 ^c	=	170	C	R	98	nach OECD 221	3	Martins <i>et al.</i> 2012
Höhere Wasserpflanzen	<i>Myriophyllum spicatum</i>	Sprosslänge	14	d	EC50	>	63'530	A	S	98	nach GLP und ASTM E 1913-04	1	Ebert <i>et al.</i> 2011
Ringelwürmer	<i>Lumbriculus variegatus</i>	Mortalität	96	h	NOEC ^c	≥	4'300	C	S	kA		3	Nentwig 2006
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50^c	=	58'800	C	S	98	nach OECD 202	2	Martins <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	>	9'900	A	S	kA		1	Bayer Report Nr. 106596, zitiert in Gagliano und McNamara 1996
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50	>	100'000	C	S	98	Test ohne Licht	3	Zaleska-Radziwill <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	NOEC	≥	9'900	A	S	kA		1	Bayer Report Nr. 106596, zitiert in Gagliano und McNamara 1996
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	NOEC ^b	≥	9'000	B	S	98		2	Robinson <i>et al.</i> 2005

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel- bezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/ Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	NOEC ^c	≥	50'000	C	S	99.8	nach OECD 202	3	Halling-Sørensen <i>et al.</i> 2000
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (24 – 48 h)	Immobilisierung	24	h	EC50	>	12'000	C	S	kA	nach ISO 6341	2	Dave und Herger 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Enzymaktivität (Galactosidase)	1	h	EC50	=	3'770	C	S	98	IQ Fluoreszenztest	3	Zaleska-Radziwill <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Hyalella azteca</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	10'200	A	S	kA		1	Bayer Report Nr. 106783, zitiert in Gagliano und McNamara 1996
Krebstiere	<i>Hyalella azteca</i>	Mortalität	96	h	NOEC	=	2'240	A	S	kA		1	Bayer Report Nr. 106783, zitiert in Gagliano und McNamara 1996
Insekten	<i>Chironomus riparius</i> (Larve)	Mortalität	24	h	NOEC ^c	≥	4'300	C	S	kA	mit Sediment	3	Nentwig 2006
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i> (Larve)	Mortalität	96	h	NOEC	≥	100'000	C	R	98	1 vol% Lösungsmittel	3	Richards und Cole 2006
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i> (Larve)	Missbildungen	96	h	NOEC	≥	100'000	C	R	98	1 vol% Lösungsmittel	3	Richards und Cole 2006
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96	h	LC50	=	1'000'000	kA	kA	kA		4	Bayer AG 1990c
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	100'000	C	S	98		3	Zaleska-Radziwill <i>et al.</i> 2011
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96	h	NOEC	=	316'000	kA	kA	kA		4	Bayer AG 1990c
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96	h	NOEC ^c	≥	90'000	C	S	99.8	nach OECD 203	3	Halling-Sørensen <i>et al.</i> 2000
Fische	<i>Gambusia holbrooki</i>	Mortalität	96	h	LC50 ^c	>	54'000	C	R	98	nach OECD 203	2	Martins <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Lebistes reticulatus</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	100'000	C	S	98		3	Zaleska-Radziwill <i>et al.</i> 2011
Fische	<i>Lepomis macrochirus</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	9'850	A	R	kA		1	Bayer Report Nr. 106791, zitiert in Gagliano und McNamara 1996
Fische	<i>Lepomis macrochirus</i>	Mortalität	96	h	NOEC	≥	9'850	A	R	kA		1	Bayer Report Nr. 106791, zitiert in Gagliano und McNamara 1996
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	9'400	A	R	kA		1	Bayer Report Nr. 106775, zitiert in Gagliano und McNamara 1996
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96	h	NOEC	≥	9'400	A	R	kA		1	Bayer Report Nr. 106775, zitiert in Gagliano und McNamara 1996
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Mortalität	7	d	NOEC ^b	≥	9'000	B	R	98		2	Robinson <i>et al.</i> 2005
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Trockengewicht	7	d	NOEC ^b	<	9'000	B	R	98	Gewicht ist höher als in Kontrolle	2	Robinson <i>et al.</i> 2005
akute Daten marin													
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri</i>	Wachstum	kA	-	EC50	=	6.7	kA	kA	kA/kA		4	Bayer AG 1994b
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri</i>	Lumineszenz	30	min	EC50^c	=	10'400	C	S	98/kA		2	Martins <i>et al.</i> 2012
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri</i>	Lumineszenz	30	min	EC50	>	5'900	C	S	98/20	2 vol% Methanol; nach ISO 11348-2	3	Hernando <i>et al.</i> 2007
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri</i>	Lumineszenz	30	min	EC28	=	5'900	C	S	98/20	2 vol% Methanol; nach ISO 11348-2	3	Hernando <i>et al.</i> 2007
Bakterien	<i>Aliivibrio fischeri</i>	Lumineszenz	kA	-	NOEC ^a	≥	100'000	C	S	analyt./kA		4	Zhang <i>et al.</i> 2012
Algen	<i>Cylindrotheca closterium</i>	Wachstumsrate (Zellzahl)	96	h	EC50	=	55'430	C	S	> 98/kA		3	Hagenbuch und Pickney 2012

EFFEKTDATENSAMMLUNG

Sammelbezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
Algen	<i>Navicula ramosissima</i>	Wachstumsrate (Zellzahl)	96	h	EC50	=	72'120	C	S	> 98/kA		3	Hagenbuch und Pickney 2012
Krebstiere	<i>Artemia salina</i>	Immobilisierung	24	h	EC50	>	100'000	C	S	98/kA		3	Zaleska-Radziwill et al. 2011
chronische und subchronische Daten limnisch													
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate (Optische Dichte)	72	h	EC10	=	4.47	A	S	98	nach GLP und OECD 201	1	Ebert et al. 2011
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Biomasse (Optische Dichte)	72	h	EC10	=	5.65	A	S	98	nach GLP und OECD 201	1	Ebert et al. 2011
Cyanobakterien	<i>Microcystis aeruginosa</i>	Wachstumsrate	14	d	NOEC	=	69.1	C	kA	kA	TK nicht stabil und Testdauer zu lang	3	Bayer Report Nr. 106627, zitiert in Gagliano und McNamara 1996
Algen	<i>Chlorella vulgaris</i>	Wachstumsrate (Zellzahl)	96	h	EC10 ^c	=	1'800	B	S	kA		2	Nie et al. 2008
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate (Optische Dichte)	72	h	NOEC	≥	8'042	A	S	98	nach GLP und OECD 201	1	Ebert et al. 2011
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Biomasse (Optische Dichte)	72	h	NOEC	≥	8'042	A	S	98	nach GLP und OECD 201	1	Ebert et al. 2011
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Wachstumsrate	72	h	EC10 ^c	=	27'000	kA	kA	kA	nach DIN 38412	4	Bayer AG 1990b
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstumsrate (Zellzahl)	96	h	NOEC ^c	=	900	C	S	> 98		3	Liu et al. 2011a
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstumsrate (Zellzahl)	96	h	NOEC ^c	=	981	C	S	98	nach OECD 201	3	Martins et al. 2012
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Photosyntheserate (O ₂ -Produktion)	96	h	NOEC ^c	=	450	C	S	> 98		3	Liu et al. 2011a
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Chlorophyll(a)gehalt	96	h	NOEC ^c	=	1'350	C	S	> 98		3	Liu et al. 2011a
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Chlorophyll(b)gehalt	96	h	NOEC ^c	=	1'350	C	S	> 98		3	Liu et al. 2011a
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Karotinoidgehalt	96	h	NOEC ^c	=	900	C	S	> 98		3	Liu et al. 2011a
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Biomasse (Optische Dichte)	72	h	NOEC	<	5'000	C	S	98	nach OECD 201	3	Yang et al. 2008
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstum	14	d	NOEC	<	12'800	C	kA	kA	TK nicht stabil; Effekte bei höchster TK kurz nach Teststart, danach Erholung	3	Bayer Report Nr. 106633, zitiert in Gagliano und McNamara 1996
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Zuwachs (Fronzahl)	7	d	EC10	=	106	C	R	kA	nach ASTM E 1415-91	2	Brain et al. 2004
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Biomasse (Nassgewicht)	7	d	EC10	=	149	C	R	kA	nach ASTM E 1415-91	2	Brain et al. 2004
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Chlorophyll(a)gehalt	7	d	EC10	=	357	C	R	kA	nach ASTM E 1415-91	2	Brain et al. 2004
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Chlorophyll(b)gehalt	7	d	EC10	=	247	C	R	kA	nach ASTM E 1415-91	2	Brain et al. 2004
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Karotinoidgehalt	7	d	EC10	=	484	C	R	kA	nach ASTM E 1415-91	2	Brain et al. 2004
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Wachstumsrate (Fronzahl)	7	d	NOEC	><	10; 100	A	S	98	nach GLP und OECD 211	1	Ebert et al. 2011
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Zuwachs (Fronzahl)	7	d	NOEC	><	10; 100	A	S	98	nach GLP und OECD 211	1	Ebert et al. 2011
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Biomasse (Trockengewicht)	7	d	NOEC	><	10; 100	A	S	98	nach GLP und OECD 211	1	Ebert et al. 2011
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Wachstumsrate (Fronzahl)	6	d	EC10 ^c	=	42	C	S	kA		3	Kolasińska et al. 2010

EFFEKTDATENSAMMLUNG

Sammelbezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	Wachstumsrate (Frondfäche)	6	d	EC10 ^c	=	16	C	S	kA		3	Kolasińska <i>et al.</i> 2010
Höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna minor</i>	Frondzahl	7	d	NOEC ^c	<	45	C	R	98	nach OECD 221	3	Martins <i>et al.</i> 2012
Höhere Wasserpflanzen	<i>Myriophyllum spicatum</i>	Sprosslänge	14	d	NOEC	=	980	A	S	98	nach GLP und ASTM E 1913-04	1	Ebert <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (Anzahl Nachwuchs/Individ.)	28	d	EC50	=	14'000	C	R	98		3	Zaleska-Radziwiłł <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (Anzahl Nachwuchs/Individ.)	28	d	NOEC	=	156	C	R	98		3	Zaleska-Radziwiłł <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Grösse von Neonaten der 1. Brut	21	d	NOEC ^c	=	1'600	C	R	98	nach OECD 202	2	Martins <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (Anzahl Nachwuchs/Individ.)	21	d	NOEC^c	=	4'670	C	R	98	nach OECD 202	2	Martins <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Anzahl Bruten pro Weibchen	21	d	NOEC ^c	=	7'940	C	R	98	nach OECD 202	2	Martins <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Somatische Wachstumsrate	21	d	NOEC ^c	=	7'940	C	R	98	Wachstum bestimmt über Länge von erster Exopodite der zweiten Antenne; nach OECD 202	2	Martins <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	intrinsische Populationswachstumsrate	21	d	NOEC ^c	=	7'940	C	R	98	nach OECD 202	2	Martins <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Alter bei 1. Brut	21	d	NOEC ^c	=	13'500	C	R	98	nach OECD 202	2	Martins <i>et al.</i> 2012
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion (Anzahl Nachwuchs/Individ.)	21	d	EC50 ^c	=	11'500	C	R	98	nach OECD 202	2	Martins <i>et al.</i> 2012
Mollusken	<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	Reproduktion (Gesamtanzahl Embryonen)	56	d	NOEC ^c	=	0.4	C	R	kA	Höchste gemessene TK	3	Nentwig 2006
Mollusken	<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	Reproduktion (Anzahl beschalter Embryonen)	56	d	NOEC ^c	≥	0.9	C	R	kA		3	Nentwig 2006
Fische	<i>Danio rerio</i> (juvenil)	Wachstumsrate (Gewicht)	28	d	NOEC	<	780	C	R	98		3	Zaleska-Radziwiłł <i>et al.</i> 2011
Fische	<i>Lebistes reticulatus</i> (juvenil)	Wachstumsrate (Gewicht)	28	d	NOEC	=	780	C	R	98		3	Zaleska-Radziwiłł <i>et al.</i> 2011
chronische und subchronische Daten marin													
keine Effektdaten vorhanden													

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammel- bezeichnung	Organismus (Lebensstadium bei Testbeginn)	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse ^c	Testsystem ^d	Reinheit (%)/ Salinität (‰)	Bemerkungen	Validität	Referenz
Mikrokosmosstudien													
Mikroorganismen	div.	Veränderungen der mikrobiellen Struktur	12	d	NOEC	><	5.9; 73	A	R	kA		2	Maul <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Gammarus</i> sp.	Body Condition Index (BCI)	30	d	NOEC ^c	≥	0.9	B	R	kA	BCI = Index aus Gewicht und Länge	2	Maul <i>et al.</i> 2006
Krebstiere	<i>Gammarus</i> sp.	Fressverhalten	30	d	NOEC ^c	≥	0.9	B	R	kA		2	Maul <i>et al.</i> 2006
Insekten	<i>Lepidostoma liba</i> (Larven)	Wachstumsrate	45	d	NOEC	≥	73	A	R	kA		2	Maul <i>et al.</i> 2006
Mesokosmosstudien													
Mikroorganismen	div. (Aktivschlamm)	Shannon Index	73	d	NOEC	<	2'000	C	S	kA	Ciprofloxacin-Exposition nur in den ersten für 5 Tagen	3	Weber <i>et al.</i> 2011

^a Effektwert (in g/L Ciprofloxacin) = Effektwert (in M) · Molmasse von Ciprofloxacin (231.35 g/L)

^b Umrechnungsfaktor = $MW_{\text{Ciprofloxacin}} : MW_{\text{Ciprofloxacin-HCl-H}_2\text{O}} = 331.35 \text{ g/L} : 385.8 \text{ g/L} = 0.859$

^c Umrechnungsfaktor = $MW_{\text{Ciprofloxacin}} : MW_{\text{Ciprofloxacin-HCl}} = 331.35 \text{ g/L} : 367.9 \text{ g/L} = 0.9$

^c A = Testkonzentrationen zu Beginn und Testende gemessen und für Effektbestimmung verwendet; B = nominale Testkonzentrationen für Effektbestimmung verwendet, gemessene Wiederfindung ± 20 % der Nominalen; C = Nominale Testkonzentrationen verwendet

^d F = Durchfluss; R = semi-statisch; S = statisch

4 Graphische Darstellung der Effektdaten

Abbildung 1 zeigt alle validen Kurzzeit- und Langzeiteffektwerte aus Tabelle 4 aufgeschlüsselt in Organismengruppen. Die Bakterien und Cyanobakterien sind deutlich am empfindlichsten.

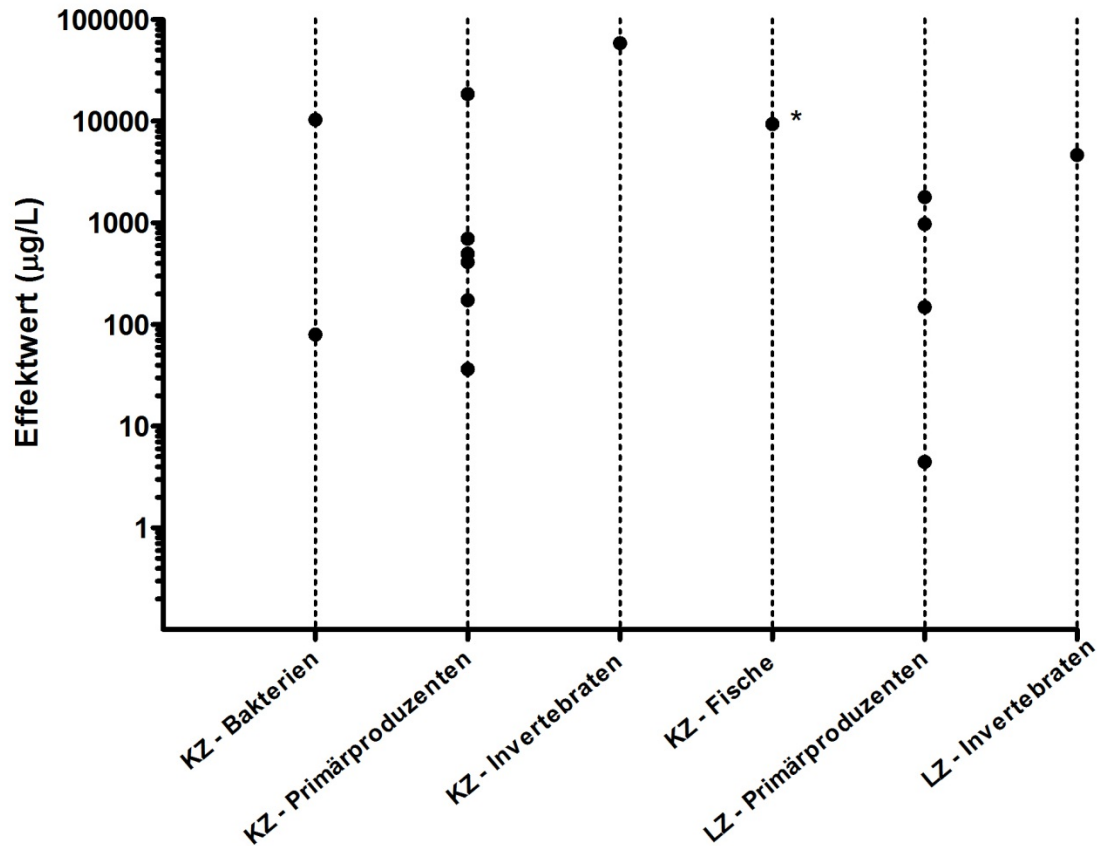


Abbildung 1 Grafische Darstellung aller validen (schwarzen) Kurzzeit (KZ)- und Langzeit (LZ)-Effektdaten aus Tabelle 4 für Ciprofloxacin. Ein Asterisk bezeichnet den niedrigsten, validen \geq -Wert für die entsprechende Organismengruppe. Primärproduzenten = Cyanobakterien, Algen und höhere Wasserpflanzen

4.1 Vergleich marine/limnische Organismen

Es wurden keine validen Effektwerte zu marinen Organismen gefunden. Es kann darum kein Vergleich der Empfindlichkeiten von limnischen und marinen Organismen durchgeführt werden.

5 Herleitung der EQS

Um chronische und akute Qualitätsziele herzuleiten, kann die Sicherheitsfaktormethode (AF-Methode) auf der Datenbasis von Kurzzeit- und Langzeiteffektdaten verwendet werden. Dabei wird mit dem tiefsten chronischen Datenpunkt ein AA-EQS (Annual-Average-Environmental-Quality-Standard) und mit dem tiefsten akuten Datenpunkt ein MAC-EQS (Maximum-Acceptable-Concentration-Environmental-Quality-Standard) abgeleitet. Wenn der Datensatz umfassend genug ist, können diese EQS zusätzlich mittels einer Speziessensitivitätsverteilung (SSD) bestimmt werden. Valide Mikro-/Mesokosmosstudien dienen einerseits zur Verfeinerung des AF, der durch eine SSD hergeleitet wurde. Andererseits können sie auch direkt zur Bestimmung eines EQS verwendet werden. Die Evaluation der Mikro- und Mesokosmosstudien basiert auf den Qualitätsleitlinien beschrieben im TGD for EQS und in de Jong *et al.* (2008).

6 Chronische Toxizität

6.1 AA-EQS Herleitung mit AF-Methode

Im Datensatz zu den Langzeittoxizitäten sind valide Effektwerte zu Primärproduzenten (Cyanobakterien/Algen/höhere Wasserpflanzen) und Invertebraten vorhanden (Tabelle 4).

Tabelle 4 Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen mit Ciprofloxacin. >< = NOEC befinden sich zwischen den angegebenen Konzentrationen

Gruppe	Art	Wert	Konz. in µg/L	Referenz
Algen und höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna gibba</i>	NOEC	>< 10; 100	Ebert <i>et al.</i> 2011
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	EC10	4.47	Ebert <i>et al.</i> 2011
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	4'670	Martins <i>et al.</i> 2012

Der tiefste valide Effektwert stammt von der Cyanobakterie *Anabaena flos-aquae*, mit einem EC10 von 4.47 µg/L., Da erstens keine validen Effektdaten für Fische vorhanden sind und zweitens die akuten Daten darauf hinweisen, dass es deutlich sensitivere Bakterienarten (siehe Abschnitt MAC-EQS) gibt als *A. flos-aquae* wird ein AF von 50 als ausreichend protektiv erachtet.

$$\text{AA-EQS (AF)} = 4.47 \mu\text{g/L} / 50 = 0.0894 \mu\text{g/L} \approx 89\text{ng/L}$$

6.2 AA-EQS mit SSD-Methode

Es sind nicht genügend valide Daten vorhanden um ein AA-EQS mittels SSD abzuleiten.

6.3 AA-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es ist eine als valide eingestufte Mikrokosmosstudie von Maul *et al.* (2006) vorhanden. Mit Ahornblättern assoziierte Mikroorganismen wurden 12 Tage lang Ciprofloxacinkonzentrationen von 0.9, 5.9 und 73 µg/L in einem Wasser-Sedimentsystem ausgesetzt. Danach wurden die Mikroorganismen von den Blättern gelöst und in Mikrotiterplatten mit Kohlenstoffnährstoffquellen drei Tage lang inkubiert. Ein signifikanter Effekt auf die mikrobielle Struktur wurde bei der höchsten Testkonzentration festgestellt (73 µg/L). Da die Zusammensetzung der Mikroorganismengemeinschaft und deren Repräsentativität für das aquatische Nahrungsnetz unklar ist, kann dieses Resultat nicht für die Ableitung eines AA-EQs herangezogen werden. Es zeigt aber, dass bakterielle Destruentengemeinschaften relativ robust sind gegenüber Ciprofloxacinexposition.

7 Akute Toxizität

7.1 MAC-EQS Herleitung mit AF-Methode

Tabelle 5 zeigt die kritischen akuten Effektwerte der Organismengruppen Primärproduzenten (Cyanobakterien/Algen/höhere Wasserpflanzen), Invertebraten, Fische und Bakterien. Ciprofloxacin wird gemäss EC (2001) als sehr giftig eingestuft (Tabelle 6).

Tabelle 5 Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen aus kurzfristigen Untersuchungen mit Ciprofloxacin.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in µg/L	Referenz
Algen und höhere Wasserpflanzen	<i>Lemna minor</i>	EC50	174	Robinson <i>et al.</i> 2005
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	EC50	58'800	Martins <i>et al.</i> 2012
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC50	> 9'400	Bayer Report Nr. 106775, zitiert in Gagliano und McNamara 1996
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	EC50	36.3	Ebert <i>et al.</i> 2011
Bakterien	<i>Pseudomonas putida</i>	EC50	80	Al-Ahmad <i>et al.</i> 1999

Tabelle 6 Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität von Ciprofloxacin anhand der niedrigsten gemessenen EC50-Werte nach der Europäischen Kommission (EC 2001).

Risikoklasse	Niedrigster EC50-Wert	Erreichter Wert
Nicht eingestuft	>100mg/l	
schädlich	<100mg/l; >10 mg/l	
Giftig	<10mg;>1mg/l	
Sehr giftig	<1mg/l	X

Im Datensatz zur akuten Toxizität sind Effektwerte aus als valide eingestuft Studien zu allen drei trophischen Ebenen vorhanden (Cyanobakterien/Algen/höhere Wasserpflanzen, Krebstiere und Fische). Weiter konnten Effektwerte zu Vertretern der sensitivsten Gruppe (Bakterien) gefunden werden. Der tiefste, valide Wert beträgt 36.3 µg/L und stammt von der Cyanobakterie *Anabaena flos-aquae* (siehe Tabelle 5). Biotests ausgeführt von Bayer AG (1994b) und Halling-Sørensen *et al.* (2000) deuten jedoch darauf hin, dass *Anabaena flos-aqua* nicht die sensitivste Bakterienspezies ist. 50% Wachstumsinhibition von *M. aeruginosa*, *P. putida* und der marinen Spezies *A. fischeri* liegen bis zu 7-mal tiefer mit Werten von 5 µg/L, 9.3 µg/L, 6.7 µg/L (siehe Tabelle 1). Die Anwendung eines AF von 10 wird darum als nicht genügend protektiv erachtet.

$$\text{MAC-EQS (AF)} = 36.3 \mu\text{g/L} / 100 = 0.363 \mu\text{g/L} = 363 \text{ ng/L}$$

7.2 MAC-EQS mit SSD Methode

Es sind nicht genügend valide Daten vorhanden um ein AA-EQS mittels SSD abzuleiten.

7.3 MAC-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es sind keine Mikro-/Mesokosmosstudien mit akuten Effektwerten vorhanden.

8 Bioakkumulationsabschätzung

Das Bioakkumulationspotential soll gemäß TGD for EQS weiter untersucht werden, wenn der $\text{Log } K_{ow} \geq 3$ ist und/oder der Biokonzentrationsfaktor (BKF) > 100 beträgt. Experimentell bestimmte $\text{Log } K_{ow}$ -Werte liegen zwischen -1.44 und 0.28 (Bayer Report Nr. 106436, zitiert in Gagliano und McNamara 1996; Takacs-Novak *et al.* 1992). Die Gefahr durch sekundäre Intoxikation kann daher als sehr gering eingeschätzt werden.

9 Schutz der aquatischen Organismen

Die vorgeschlagenen EQS-Werte sind sicher protektiv für alle aquatischen Organismengruppen. Mit zusätzlichen validen Effektwerten (EC50 und EC10/NOEC) für sensitive Bakterienarten wie *Aliivibrio fischeri*, *Microcystis aeruginosa* oder *Pseudomonas putida* könnte die Unsicherheit bezüglich der Sensitivitätsspannweite von Bakterien eingeschränkt werden. Dies würde die Anwendung eines tieferen AF ermöglichen.

$$\text{AA-EQS} = 89 \text{ ng/L}$$

$$\text{MAC-EQS} = 363 \text{ ng/L}$$

10 Referenzen

- Al-Ahmad A, Daschner F D, Kümmerer K (1999): Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G, and sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria. Archives of Environmental Contamination and Toxicology 37(2): 158-163
- Babić S, Periša M, Škorić I (2013): Photolytic degradation of norfloxacin, enrofloxacin and ciprofloxacin in various aqueous media. Chemosphere
- Bayer AG (1990a): Business Group Crop Science. Direct photodegradation of Ciprofloxacin in water. Report No. 3351 (nicht publiziert)
- Bayer AG (1990b): Zellvermehrungshemmtest (Grünalge) von Ciprofloxacin Hydrochlorid. Report No. 169 A/90A (nicht publiziert)
- Bayer AG (1990c): Akute Fischtoxizität von Ciprofloxacin Hydrochlorid. Report No. 169 A/90F (nicht publiziert)
- Bayer AG (1994a): Business Group Crop Science. Water solubility of Ciprofloxacin. Report No. 144100608 (nicht publiziert)
- Bayer AG (1994b): Bestimmung der Wachstumshemmung von *Pseudomonas putida* bzw. *Vibrio fischeri* (Report nicht publiziert)
- Bayer Healthcare (2003): Technical Registration Document: T.03.02-12, Ciprofloxacin oral new, Chemical and Physical Properties (Report nicht publiziert)
- Bayer Healthcare (2004): Technical Registration Document: T.03.02-02 Ciprofloxacin OD Ciprofloxacin OD microfine, Chemical and Physical Properties (Report nicht publiziert)
- Bayer Report Nr. 106430 (undatiert): Hydrolysis of ¹⁴C-Ciprofloxacin in Buffered Aqueous Solution. Battelle Columbus Operations, Ohio, Study No. SC930297. Bayer Study No. CN027401 (Report nicht publiziert). Zitiert in Gagliano und McNamara (1996)
- Bayer Report Nr. 106436 (undatiert): Physical Chemical Properties of Ciprofloxacin. ABC Laboratories, Study No. 414883. Bayer Study No. CN201301 (Report nicht publiziert). Zitiert in Gagliano und McNamara (1996)
- Bayer Report Nr. 106563 (undatiert): Photodegradation of [4-¹⁴C]Ciprofloxacin in Sterile Buffer. Bayer Study No. CN082401 (Report nicht publiziert). Zitiert in Gagliano und McNamara (1996)
- Bayer Report Nr. 106596 (undatiert): Acute Toxicity of Ciprofloxacin to *Daphnia magna*. ABC Laboratories, USA. ABC Study No. 41282 (Report nicht publiziert). Zitiert in Gagliano und McNamara (1996)
- Bayer Report Nr. 106627 (undatiert): Effect of ¹⁴C-Ciprofloxacin to *Microcystis aeruginosa*. ABC Laboratories, USA, Study No. 41577 (Report nicht publiziert). Zitiert in Gagliano und McNamara (1996)
- Bayer Report Nr. 106633 (undatiert): Effect of Ciprofloxacin Technical on Growth of the Green Alga (*Selenastrum capricornutum*). Byer Research Park, USA. Bayer Study No. CN881402 (Report nicht publiziert). Zitiert in Gagliano und McNamara (1996)
- Bayer Report Nr. 106556 (undatiert): Sorption/Desorption of ¹⁴C-Ciprofloxacin on Soils by the Batch Equilibrium Method. Battelle Columbus Operations, Ohio, Study No. SC930282. Bayer Study No. CN182101 (Report nicht publiziert). Zitiert in Gagliano und McNamara (1996)
- Bayer Report Nr. 106775 (undatiert): Acute Toxicity of Ciprofloxacin to the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Under Static Renewal Condition. Bayer Research Park, USA. Bayer Study No. CN812201 (Report nicht publiziert). Zitiert in Gagliano und McNamara (1996)
- Bayer Report Nr. 106783 (undatiert): Acute Toxicity of Ciprofloxacin to *Hyalella azteca* Under Static Conditions. Bayer Research Park, USA. Bayer Study No. CN821401 (Report nicht publiziert). Zitiert in Gagliano und McNamara (1996)

- Bayer Report Nr. 106791 (undatiert): Acute Toxicity of Ciprofloxacin to the Bluegill (*Lepomis macrochirus*) Under Static Renewal Condition. Bayer Research Park, USA. Bayer Study No. CN810302 (Report nicht publiziert). Zitiert in Gagliano und McNamara (1996)
- Brain R A, Johnson D J, Richards S M, Sanderson H, Sibley P K, Solomon K R (2004): Effects of 25 pharmaceutical compounds to *Lemna gibba* using a seven-day static-renewal test. *Environmental Toxicology and Chemistry* 23(2): 371-382
- Brain R A, Hanson M L, Solomon K R, Brooks B W (2008): Aquatic plants exposed to pharmaceuticals: Effects and risks, Whitacre (ed) Vol. 192. pp 67-115
- Burhenne J, Ludwig M, Nikoloudis P, Spitteller M (1997): Primary photoproducts and half-lives. *Environmental Science and Pollution Research* 4(1): 10-15
- Cardoza L A, Knapp C W, Larive C K, Belden J B, Lydy M, Graham D W (2005): Factors affecting the fate of ciprofloxacin in aquatic field systems. *Water, Air, and Soil Pollution* 161(1-4): 383-398
- Dave G, Herger G (2012): Determination of detoxification to *Daphnia magna* of four pharmaceuticals and seven surfactants by activated sludge. *Chemosphere* 88(4): 459-466
- De Jong F M W, Brock T C M, Foekema E M, Leeuwangh P (2008): Guidance for Summarizing and Evaluating Aquatic Micro- and Mesocosm Studies. National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands
- Drakopoulos A I, Ioannou P C (1997): Spectrofluorimetric study of the acid-base equilibria and complexation behavior of the fluoroquinolone antibiotics ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin and pefloxacin in aqueous solution. *Analytica Chimica Acta* 354(1-3): 197-204
- DrugBank: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00537> (zuletzt abgerufen am 05.06.2013)
- Ebert I, Bachmann J, Kühnen U, Küster A, Kussatz C, Maletzki D, Schlüter C (2011): Toxicity of the fluoroquinolone antibiotics enrofloxacin and ciprofloxacin to photoautotrophic aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry* 30(12): 2786-2792
- EC (2001): Richtlinie 2001/59/EG der Kommission vom 6. August 2001 zur 28. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt. Annex 6. Amtsblatt der europäischen Gemeinschaften L225/263. Europäische Kommission
- EC (2011): Common implementation strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance document No. 27. Technical guidance for deriving environmental quality standards. Technical report 2011-055. European Communities
- EPI Suite (2011): Version 4.10 .The EPI (Estimation Programs Interface) Suite™. A Windows®-based suite of physical/chemical property and environmental fate estimation programs developed by the EPA's Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Corporation (SRC)
- Escribano E, Calpena A C, Garrigues T M, Freixas J, Domenech J, Moreno J (1997): Structure-absorption relationships of a series of 6-fluoroquinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41(9): 1996-2000
- Gagliano G G, McNamara F T (1996): Environmental Assessment for Enrofloxacin. BAYTRIL 3.23% Concentrate Antimicrobila Solution. Sponsor: Bayer Corporation, Agriculture Division, Animal Health, Kansas, USA
- Golet E M, Alder A C, Giger W (2002): Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley watershed, Switzerland. *Environmental Science and Technology* 36(17): 3645-3651
- Hagenbuch I M, Pinckney J L (2012): Toxic effect of the combined antibiotics ciprofloxacin, lincomycin, and tylosin on two species of marine diatoms. *Water Research* 46(16): 5028-5036

- Halling-Sorensen B, Holten Lutzhoff H C, Andersen H R, Ingerslev F (2000): Environmental risk assessment of antibiotics: Comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 46(SUPPL. 1): 53-58
- Hernando M D, De Vettori S, Martínez Bueno M J, Fernández-Alba A R (2007): Toxicity evaluation with *Vibrio fischeri* test of organic chemicals used in aquaculture. *Chemosphere* 68(4): 724-730
- 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): 1-5
- Kohanski M A, Dwyer D J, Collins J J (2010): How antibiotics kill bacteria: From targets to networks. *Nature Reviews Microbiology* 8(6): 423-435
- Kolasińska J, Bielińska M, Nalecz-Jawecki G (2010): Assessment of fluoroquinolones toxicity with application to *lemna minor* microbioassay. *Fresenius Environmental Bulletin* 19(8): 1453-1457
- Lin J S, Pan H Y, Liu S M, Lai H T (2010): Effects of light and microbial activity on the degradation of two fluoroquinolone antibiotics in pond water and sediment. *Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes* 45(5): 456-465
- Linke G E, Chen J, Xiaoxuan W, Zhang S, Qiao X, Xiyun And C, Qing X (2010): Aquatic photochemistry of fluoroquinolone antibiotics: kinetics, pathways, and multivariate effects of main water constituents. *Environmental Science and Technology* 44(7): 2400-2405
- Liu B, Liu W, Nie X, Guan C, Yang Y, Wang Z, Liao W (2011a): Growth response and toxic effects of three antibiotics on *Selenastrum capricornutum* evaluated by photosynthetic rate and chlorophyll biosynthesis. *Journal of Environmental Sciences* 23(9): 1558-1563
- Liu B Y, Nie X P, Liu W Q, Snoeijs P, Guan C, Tsui M T K (2011b): Toxic effects of erythromycin, ciprofloxacin and sulfamethoxazole on photosynthetic apparatus in *Selenastrum capricornutum*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 74(4): 1027-1035
- Locatelli M A F, Sodr  F F, Jardim W F (2011): Determination of antibiotics in Brazilian surface waters using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 60(3): 385-393
- Martins N, Pereira R, Abrantes N, Pereira J, Gonçalves F, Marques C R (2012): Ecotoxicological effects of ciprofloxacin on freshwater species: Data integration and derivation of toxicity thresholds for risk assessment. *Ecotoxicology* 21(4): 1167-1176
- Maul J D, Schuler L J, Belden J B, Whiles M R, Lydy M J (2006): Effects of the antibiotic ciprofloxacin on stream microbial communities and detritivorous macroinvertebrates. *Environmental Toxicology and Chemistry* 25(6): 1598-1606
- Mitani K, Kataoka H (2006): Determination of fluoroquinolones in environmental waters by in-tube solid-phase microextraction coupled with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 562(1): 16-22
- Nentwig G (2006): Arzneimittel als Umweltrisiko?  kotoxikologische Untersuchung und Risikobewertung f r vier in der aquatischen Umwelt nachgewiesene Pharmaka. Dissertation. Johann Wolfgang Goethe-Universit t, Frankfurt am Main, DE
- Nie X, Wang X, Chen J, Zitko V, An T (2008): Response of the freshwater alga *Chlorella vulgaris* to trichloroisocyanuric acid and ciprofloxacin. *Environmental Toxicology and Chemistry* 27(1): 168-173
- Qiang Z, Adams C (2004): Potentiometric determination of acid dissociation constants (pK_a) for human and veterinary antibiotics. *Water Research* 38(12): 2874-2890
- Richards S M, Cole S E (2006): A toxicity and hazard assessment of fourteen pharmaceuticals to *Xenopus laevis* larvae. *Ecotoxicology* 15(8): 647-656
- Robinson A A, Belden J B, Lydy M J (2005): Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry* 24(2): 423-430

- Sigma-Aldrich (2013): Material Safety Data Sheet - Ciprofloxacin hydrochloride monohydrate. Product Number: PHR1044. Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
- Takacs-Novak K, Jozan M, Hermecz I, Szasz G (1992): Lipophilicity of antibacterial fluoroquinolones. *International Journal of Pharmaceutics* 79(2-3): 89-96
- Turiel E, Bordin G, Rodríguez A R (2005): Study of the evolution and degradation products of ciprofloxacin and oxolinic acid in river water samples by HPLC-UV/MS/MS-MS. *Journal of Environmental Monitoring* 7(3): 189-195
- Varanda F, Pratas De Melo M J, Caço A I, Dohrn R, Makrydaki F A, Voutsas E, Tassios D, Marrucho I M (2006): Solubility of antibiotics in different solvents. 1. Hydrochloride forms of tetracycline, moxifloxacin, and ciprofloxacin. *Industrial and Engineering Chemistry Research* 45(18): 6368-6374
- Völgyi G, Ruiz R, Box K, Comer J, Bosch E, Takács-Novák K (2007): Potentiometric and spectrophotometric pKa determination of water-insoluble compounds: Validation study in a new cosolvent system. *Analytica Chimica Acta* 583(2): 418-428
- Weber K P, Mitzel M R, Slawson R M, Legge R L (2011): Effect of ciprofloxacin on microbiological development in wetland mesocosms. *Water Research* 45(10): 3185-3196
- Wilson B A, Smith V H, Denoyelles Jr F, Larive C K (2003): Effects of three pharmaceutical and personal care products on natural freshwater algal assemblages. *Environmental Science and Technology* 37(9): 1713-1719
- Yang L H, Ying G G, Su H C, Stauber J L, Adams M S, Binet M T (2008): Growth-inhibiting effects of 12 antibacterial agents and their mixtures on the freshwater microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 27(5): 1201-1208
- Zaleska-Radziwiłł M, Łlebkowska M, Affek K, Zarzeczna A (2011): Environmental risk assessment of selected pharmaceuticals present in surface waters in relation to animals. *Archives of Environmental Protection* 37(3): 31-42
- Zhang Y, Cai X, Lang X, Qiao X, Li X, Chen J (2012): Insights into aquatic toxicities of the antibiotics oxytetracycline and ciprofloxacin in the presence of metal: Complexation versus mixture. *Environmental Pollution* 166: 48-56

11 Appendix

Stabilität	Licht- quelle	Licht- spektrum	Lichtstärke	Licht- regime	Medium	Temp.	pH	Test- konzentration	Testsetup	Weitere Angaben	Quelle
78 - 126% nach 3 Tagen	Osram L 36 W/25 universal white	universal white	49 µE m-2 s-1	cont.	OECD 201	23.5 - 24°C	8.5 - 9.6	1 - 600 µg/L	Labortest	mit Cyanobakterien	Ebert et al. 2011
78 - 126% (ausser bei 32 und 64 µg/L -> 22.4% wegen Ausfällung) nach 3 Tagen	kA	kA	85 µE m-2 s-1	cont.	OECD 201	21.5 - 23°C	8.4 - 9.1	0.08 - 64 µg/L	Labortest	mit Algen	Ebert et al. 2011
62 - 74.2% nach 7 Tagen	Osram L 36 W/25 universal white	universal white	83 - 99 µE m-2 s-1	cont.	Steinberg Medium	22.5 - 24.8°C	5.9 - 6.9	1.6 - 10'000 µg/L	Labortest	Lemnatest	Ebert et al. 2011
58.1 - 88.2% nach 14 Tagen (nach 7 Tagen renewal)	Osram L 36 W/25 universal white	universal white	100 - 150 µE m-2 s-1	16:08	Andrews Medium	25°C und 20°C	5.3 - 8.4	0.8 - 72 mg/L	Labortest	M. spicatum-Test; mit 3% Sucrose	Ebert et al. 2011
86% und 91% nach 4 Tagen	kA	kA	600 µmol m-2 s-1	12:12	künstliches Algenmedium	25°C und 20°C		kA (Test mit 0.5 - 2.5 mg/L)	Labortest	ohne Algen	Liu et al. 2011b
< 25% Verlust nach 24 h (täglich ca. die Hälfte renewal)	kA	kA	kA	10:14	natürliches Flusswasser	8.9 - 14.9°C	7.0 - 8.4	10 und 100 µg/L	Indoor Mikrokosmos mit Sediment (in Glasgefässen)	mit Gammariden	Maul et al. 2006
83% - 91% nach 4 Tagen	kA	cool-white fluorescent light	kA	cont.	kA	22°C	kA	2 - 31.25 mg/L	Labortest	mit Algen	Nie et al. 2008
< 10% nach 120 h (statisch)	kA	cool-white fluorescent light	100 µmol m-2 s-1	12:12	Guillard's Medium/Allen's blue-green medium	20°C	kA	1 bis 3-stelliger µg/L-Bereich	Labortest	mit Cyanobakterien; tiefere TK schneller gefallen als höhere mit Algen; tiefere TK schneller gefallen als höhere	Robinson et al. 2005
20 - 75% nach 72 h (statisch)	kA	cool-white fluorescent light	100 µmol m-2 s-1	12:12	Guillard's Medium/Allen's blue-green medium	20°C	kA	1 bis 3-stelliger mg/L-Bereich	Labortest		Robinson et al. 2005
85% - 86% nach 24 h (täglich renewal)	kA	cool-white fluorescent light	100 µmol m-2 s-1	16:08	künstliches Wachstums-medium	25°C	kA	kA	Labortest	mit Lemna	Robinson et al. 2005
> 90% nach 48 h (statisch)	kA	kA	kA	16:08	künstliches Wachstums-medium	25°C	kA	10 mg/L	Labortest	mit Daphnia	Robinson et al. 2005
> 88% nach 24 h (täglich renewal)	kA	kA	kA	16:08	carbon-filtered dechlorinated tap water	25°C	kA	kA	Labortest	mit Fisch	Robinson et al. 2005
	mit Algen oder Cyanobakterien										
	mit höheren Wasserpflanzen										
	mit Daphninen, Fischen oder ohne Organismen										