

2013

**oekotoxzentrum**  
**centre ecotox**



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

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

Stand Finalisierung: 15.01.2013

Letzte Literaturrecherche: 15.01.2013

# 1 EQS-Vorschläge

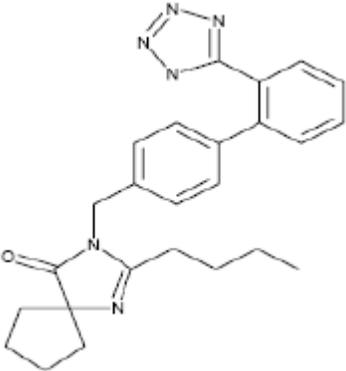
AA-EQS: 0.704 mg/L

MAC-EQS: 19.1 mg/L

## 2 Physikochemische Parameter

In Tabelle 1 werden Identität sowie chemische und physikalische Parameter für Irbesartan 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 nichts hinter den Werten steht, fand sich in der zitierten Literatur keine Angabe.

**Tabelle 1** Geforderte Angaben zu Irbesartan nach dem TGD for EQS (EC 2011). Zusätzliche Angaben in kursiv. **exp** = experimentell erhobene Werte, **est** = geschätzte Werte.

Eigenschaften	Name/Wert	Referenz
IUPAC Name	2-butyl-3-({4-[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl}methyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one	Husain 2011
Chemische Gruppe	Sartane	PharmaWiki 2012
Strukturformel		EMA (undatiert)
Summenformel	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O	EMA (undatiert)
CAS-Nummer	138402-11-6	EMA (undatiert)
EINECS-Nummer	Keine	ESIS 2012
SMILES-code	CCCCC3=NC2(CCCC2)C(=O)N3Cc4ccc(cc4)c5ccc cc5c1nnnn1	EPI Suite 2012
Molekulargewicht (g·mol <sup>-1</sup> )	428.54	EMA (undatiert)
Schmelzpunkt (°C)	180 – 182 (exp)	Husain 2011
Siedepunkt (°C)	291 (est)	EPI Suite 2011
Siedepunkt (°C)	669 (est)	EPI Suite 2011
Dampfdruck (Pa)	< 1.3 · 10 <sup>-5</sup> (exp;25°C) <sup>a</sup>	Sommerer 1996, zitiert in EMA (undatiert) EPI Suite 2011

	$1.64 \cdot 10^{-13}$ (est; 25°C)	
Henry-Konstante (Pa·m <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> )	$7.14 \cdot 10^{-10}$ (est; 25°C)	EPI Suite 2011
Wasserlöslichkeit (mg·L <sup>-1</sup> )	pH 5 (25°C): 3.34 (exp) pH 7 (25°C): 302 (exp) pH 9 (25°C): ca. 800 (exp)  60 (est ; 25°C)	Mayes 1996, zitiert in EMA (undatiert)  EPI Suite 2011
Dissoziationskonstante (pK <sub>a</sub> )	4.79 (exp; 25°C)  4.24	Stewart 1996a, zitiert in EMA (undatiert)  Husain 2011
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K <sub>ow</sub> )	pH 5: 2.85 (exp) pH 7: 1.13 (exp) pH 9: < 1 (exp)  1.0 (pH 7.4)  3.99  5.31 (est)	Stewart 1996b, zitiert in EMA (undatiert)  FDA 2002  Sigma Aldrich 2011  EPI Suite 2011
Sediment/Wasser Verteilungskoeffizient (log K <sub>oc</sub> )	2.04 – 2.88 (exp)  6.13 (est; MCI-Methode); 3.89 (est; K <sub>ow</sub> -Methode)	Heim 1996, zitiert in EMA (undatiert)  EPI Suite 2011
<i>Hydrolysestabilität in Wasser (Halbwertszeit)</i>	pH 5: ≥ 1 Jahr (exp) pH 7: 40.1 Tage (exp) pH 9: 2.32 Tage (exp)	Lincoln und Putnam 1996, zitiert in EMA (undatiert)
<i>Photostabilität in Wasser (Halbwertszeit)</i>	pH 5: 5.54 h (exp) pH 7: 6.41 h (exp) pH 9: 9.93 h (exp)	Putnam und Lincoln 1996, zitiert in EMA (undatiert)

<sup>a</sup> 1 torr ≈ 133.322 Pa

### 3 Allgemeines

<u>Anwendung:</u>	Irbesartan ist ein blutdrucksenkender Wirkstoff zur Behandlung von Hypertonie (FDA 2002).
<u>Wirkungsweise:</u>	Die Wirkung von Irbesartan beruht auf der spezifischen Blockierung des AT-Rezeptors, wodurch die physiologischen Effekte von Angiotensin aufgehoben werden (FDA 2002).
<u>Analytik:</u>	Bestimmungsgrenzen in Oberflächengewässer: 40 ng/L (SPE-UPLC-ESI/MS/MS) (Huerta-Fontela <i>et al.</i> 2011) 1000 ng/L (Orbitrap) (Götz <i>et al.</i> 2010).
<u>Stabilität in Wasser und Abbauprodukte:</u>	Die Hydrolysehalbwertszeit von Irbesartan in Wasser beträgt bei pH 5 und 7 $\geq$ 40.1 Tage. Bei pH 9 sinkt die Halbwertszeit auf 2.32 Tage (Lincoln und Putnam 1996, zitiert in EMA (undatiert)). Die Photostabilität mit einer Halbwertszeit von 6.41 Stunden (bei pH 7) ist viel geringer (Putnam und Lincoln 1996, zitiert in EMA (undatiert)).
<u>Existierende EQS:</u>	Es wurden keine EQS gefunden (CZ, DE, FI, FR, NL, UK, SE, SL, CA).

## 4 Effektdatensammlung

Für Irbesartan sind Effektdaten zu Bakterien, Algen, Krebstieren, Insekten und Fischen vorhanden (Tabelle 2). Die Effektwerte aus dem offiziellen Dokument der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA (undatiert)) wurden als „face value“ übernommen und mit Klimisch 1 bewertet. Die Daten aus Sayers (2006b) und Sword (1996) wurden nach internationalen Standards und GLP durchgeführt und konnten deshalb ebenfalls mit Klimisch 1 bewertet werden. Gemäss TGD for EQS wird Wachstumsrate gegenüber Biomasse bevorzugt, wenn für eine Art Effektwerte für beide Endpunkte vorhanden sind (der Datensatz mit dem Endpunkt Biomasse wird grau gesetzt).

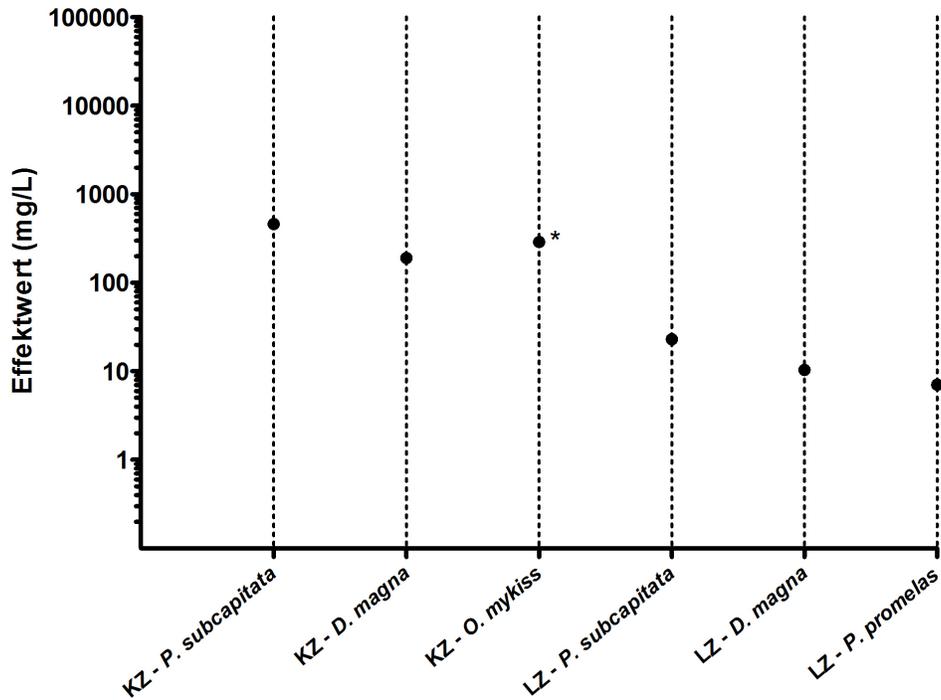
**Tabelle 2** Effektdatensammlung für Irbesartan. Eine Bewertung der Validität wurde nach den Klimisch - Kriterien (Klimisch *et al.* 1997) durchgeführt. Literaturdaten, die in grau dargestellt sind, erfüllen nicht die Datenanforderungen nach dem TGD for EQS, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. **kA** = keine Angaben.

EFFEKTDATENSAMMLUNG											
Sammel- bezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (mg/L)	Reinheit (%)	Notiz	Validität	Referenz
<b>akute Daten limnisch</b>											
Bakterien	<i>Bacillus megaterium</i>	Wachstum	kA	-	NOEC	=	400	kA	„face value“; nach FDA Protokoll	1	Wood 1996, zitiert in EMA (undatiert)
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstum (Biomasse)	72	h	EC50	=	79	kA	„face value“; nach OECD 201	1	Sayers 2006a, zitiert in EMA (undatiert)
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstum (Rate)	72	h	EC50	=	460	kA	„face value“; nach OECD 201	1	Sayers 2006a, zitiert in EMA (undatiert)
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	EC50	=	191	100	nach GLP und FDA Protokoll	1	Sword 1996
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i> (< 24 h)	Immobilisierung	48	h	NOEC	=	86.4	100	nach GLP und FDA Protokoll	1	Sword 1996
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (juvenil)	Mortalität	96	h	LC50	>	290	100	nach GLP und OECD 203	1	Sayers 2006b
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i> (juvenil)	Mortalität	96	h	NOEC	≥	290	100	nach GLP und OECD 203	1	Sayers 2006b
<b>akute Daten marin</b>											
Keine											
<b>chronische und subchronische Daten limnisch</b>											
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstum (Biomasse)	72	h	NOEC	=	7.2	kA	„face value“; nach OECD 201	1	Sayers 2006a, zitiert in EMA (undatiert)
Algen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Wachstum (Rate)	72	h	NOEC	=	23	kA	„face value“; nach OECD 201	1	Sayers 2006a, zitiert in EMA (undatiert)
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Wachstum	21	d	NOEC	=	10.4	kA	„face value“; nach OECD 211	1	Burke 2007a, zitiert in EMA (undatiert)
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktion	21	d	NOEC	=	10.4	kA	„face value“; nach OECD 211	1	Burke 2007a, zitiert in EMA (undatiert)

Insekten	<i>Chironomus riparius</i> (Full Life Cycle Test)	Emergenz	kA	-	NOEC	=	100 mg/kg	kA	„face value“; Irbesartan in Sediment zugegeben, nach OECD 218	1	Picard 2008, zitiert in EMA (undatiert)
Insekten	<i>Chironomus riparius</i> (Full Life Cycle Test)	Entwicklungsrate	kA	-	NOEC	=	100 mg/kg	kA	„face value“; Irbesartan in Sediment zugegeben, nach OECD 218	1	Picard 2008, zitiert in EMA (undatiert)
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (Early Life Stage Test)	Mortalität	kA	-	NOEC	=	7.04	kA	„face value“; nach OECD 210, höchste getestete TK	1	Burke 2007b, zitiert in EMA (undatiert)
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (Early Life Stage Test)	Wachstum	kA	-	NOEC	=	7.04	kA	„face value“; nach OECD 210, höchste getestete TK	1	Burke 2007b, zitiert in EMA (undatiert)
<b>chronische und subchronische Daten marin</b>											
Keine											

## 5 Graphische Darstellung der Effektdaten

Die gefundenen Effektdaten deuten darauf hin, dass die akute Toxizität von Irbesartan auf aquatische Organismen im dreistelligen mg/L-Bereich und nahe an der Wasserlöslichkeit liegt (300 mg/L bei pH 7, siehe Tabelle 1) (Abbildung 1). Die Werte zur Langzeittoxizität befinden sich im ein- bis zweistelligen-Bereich. Der tiefste LC/EC50 Wert liegt bei 191 mg/L für den Wasserfloh *D. magna*, die tiefste NOEC bei 7.04 mg/L für den Süßwasserfisch *P. promelas*.



**Abbildung 1** Grafische Darstellung aller validen Kurzzeit (KZ)- und Langzeit (LZ)-Effektdaten zu Irbesartan aus Tabelle 2. \* LC50 > 290 mg/L

### 5.1 Vergleich marin/limnische Organismen

Es wurden keine Effektdaten zu marinen Organismen gefunden.

## 6 Herleitung der EQS

Um chronische und akute Qualitätsziele herzuleiten, kann die Sicherheitsfaktormethode (AF-Methode) auf der Datenbasis von akuten und chronischen Toxizitätsdaten 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.

## 7 Chronische Toxizität

### 7.1 AA-EQS Herleitung mit AF-Methode

Es liegen belastbare Langzeiteffektdata für die trophischen Ebenen der Algen/höhere Wasserpflanzen, Krebstiere und Fische vor (Tabelle 3).

**Tabelle 3** Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen für Irbesartan.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in mg/L	Referenz
Algen/ höhere Wasserpflanzen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NOEC	23	Sayers 2006a, zitiert in EMA (undatiert)
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	10.4	Burke 2007a, zitiert in EMA (undatiert)
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	NOEC	7.04	Burke 2007b, zitiert in EMA (undatiert)

Gemäss TGD for EQS kann ein AF von 10 auf den tiefsten Datenpunkt angewendet werden, wenn Langzeiteffektwerte zu Repräsentanten aller drei trophischen Ebenen vorhanden sind. Der tiefste Effektwert beträgt 7.04 mg/L aus einem Early Life Stage Test mit dem Süßwasserfisch *P. promelas*.

$$\text{AA-EQS (AF)} = 7.04 \text{ mg/L} / 10 = \mathbf{0.704 \text{ mg/L}}$$

## 7.2 AA-EQS Herleitung mit SSD-Methode

Die Ableitung eines AA-EQS mittels SSD ist aufgrund der ungenügenden Anzahl von Langzeiteffektdata nicht möglich.

## 7.3 AA-EQS Herleitung aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es wurden keine Mikro- oder Mesokosmosstudien zu Irbesartan gefunden.

# 8 Akute Toxizität

## 8.1 MAC-EQS Herleitung mit AF-Methode

Es liegen belastbare LC/EC50-Werte für drei trophischen Ebenen vor (Algen/höhere Wasserpflanzen, Krebstiere und Fische) (Tabelle 4). Irbesartan wird nach EC (2001) als nicht schädlich eingestuft (Tabelle 5).

**Tabelle 4** Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen für Irbesartan.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz (mg/L)	Referenz
Algen/ Wasserpflanzen	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	EC50	460	Sayers 2006a, zitiert in EMA (undatiert)
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	EC50	191	Sword 1996
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	LC50	> 290	Sayers 2006b

**Tabelle 5** Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität von Irbesartan anhand der niedrigsten gemessenen LC/EC50-Werte nach der Europäischen Kommission (EC 2001).

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

Der tiefste akute Effektwert stammt vom Wasserfloh *D. magna* (191 mg/L). Ein AF von 10 kann gemäss TGD for EQS auf den tiefsten akuten Effektwert angewendet werden, wenn die log-transformierten Effektdaten eine Standardabweichung von  $\leq 3$  haben oder wenn der Wirkmechanismus der Substanz bekannt und ein

Vertreter der sensitivsten taxonomischen Gruppe im Datensatz vertreten ist. Da für Fische kein spezifischer Effektwert vorliegt, kann leider keine Standardabweichung berechnet werden. Weil Irbesartan ein Pharmazeutikum ist, kann vermutet werden, dass Vertebraten die empfindlichste taxonomische Gruppe bilden. Da ein Effektwert für Fische vorhanden ist, wird die Anwendung eines AF von 10 als vertretbar erachtet.

$$\text{MAC-EQS (AF)} = 191 \text{ mg/L} / 10 = \mathbf{19.1 \text{ mg/L}}$$

## **8.2 MAC-EQS Herleitung mit SSD Methode**

Die Ableitung eines MAC-EQS mittels SSD ist aufgrund der ungenügenden Anzahl von Kurzzeiteffektdaten nicht möglich.

## **8.3 MAC-EQS Herleitung aus Mikro-/Mesokosmosstudien**

Es wurden keine Mikro- oder Mesokosmosstudien zu Irbesartan gefunden.

# **9 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. Der experimentell bestimmte  $\text{Log } K_{ow}$  von Irbesartan beträgt  $< 1$  bis 2.85 im umweltrelevantem pH-Bereich (Stewart 1996b, zitiert in EMA (undatiert)). In Sigma Aldrich (2011) wird ein  $\text{Log } K_{ow}$  von 3.99 angegeben, ohne Spezifizierung, ob es sich um einen experimentellen oder geschätzten Wert handelt. In EPI Suite (2012) ist ein geschätzter Wert von 5.31 vorhanden. Geschätzte Werte basieren meist auf der ungeladenen Spezies. Im umweltrelevantem pH-Bereich kommt Irbesartan jedoch mehrheitlich als Ion vor, bedingt durch seinem gemessenen  $\text{p}K_a$  von 4.79 (siehe Tabelle 1). Dies verschiebt die Partitionierung in Richtung der Wasserphase. Auf Basis des experimentell bestimmten  $\text{Log } K_{ow}$  kann die Gefahr für Vertebraten durch sekundäre Intoxikation kann daher als gering eingeschätzt werden.

## 10 Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Irbesartan umfasst alle trophischen Ebenen sowohl bei den Kurz- als auch bei den Langzeittoxizitäten. Für marine Organismen wurden keine Effektdaten gefunden. Ein Vergleich der Toxizität deutet auf keine spezifische Empfindlichkeit für eine taxonomische Gruppe hin. Obwohl Irbesartan eine relativ geringe toxische Wirkung auf limnische Organismen zu haben scheint, wären zusätzliche Tests mit marinen Organismen nötig, um diese auch für marine Organismen zu bestätigen.

Folgende EQS werden für Irbesartan vorgeschlagen:

**AA-EQS = 0.704 mg/L**

**MAC-EQS = 19.1 mg/L**

## 11 Referenzen

- Burke J (2007a): Irbesartan Prolonged Toxicity to Daphnia magna, HLS Report No. BMY 1106/064353 (unveröffentlicht)
- Burke J (2007b): Irbesartan Fish Early Life Stage Toxicity Test for Fathead Minnow, HLS Report No. BMY 1107/072379 (unveröffentlicht)
- 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 (TGD for EQS). Technical Report 2011-055. European Communities
- EMA (undatiert): Irbesartan - Environmental Risk Assessment. BMS-186295. European Medicines Agency, London, UK
- EPI (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)
- ESIS (2012): European Chemical Substances Information System. European Commission. <http://esis.jrc.ec.europa.eu/>. Abgesucht mit dem Stichwort "Irbesartan" und der CAS Nummer am 21.11.2012
- FDA (2002): AVAPRO® - (irbesartan) Tablets. NDA 20-757/S-021. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA
- Götz C, Singer H, Longrée P, Hollender J (2010): Micropoll Messkampagne - Mikroverunreinigungen aus kommunalem Abwasser. Eawag: Das Wasserforschungs-Institut des ETH-Bereichs, Dübendorf, Schweiz
- Heim L G (1996): Soil/Sediment Adsorption-Desorption of 14C-Irbesartan (SR47436). ABC Laboratories, Inc.: Final Report #43088 (unveröffentlicht)
- Huerta-Fontela M, Galceran M T, Ventura F (2011): Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. Water Research 45(3): 1432-1442
- Husain A (2011): A Review of Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Irbesartan. Pharmacophore 2(6): 276-286
- 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
- Lincoln T, Putnam K (1996): Hydrolysis as a Function of pH of 14C-Irbesartan (SR47436). ABC Laboratories, Inc.: Final Report #43092 (unveröffentlicht)

- Mayes D L (1996). Water Solubility (Shake Flask Method) of Irbesartan (SR47436). ABC Laboratories, Inc.: Final Report #43083 (unveröffentlicht)
- PharmaWiki (2012): PharmaWiki GmbH, Basel, Switzerland. <http://www.pharmawiki.ch>. Abgesucht mit dem Stichwort „Irbesartan“ am 03.12.2012
- Picard C (2008): Irbesartan (BMS-186295) Full Life-Cycle Toxicity Test with Sediment-Dwelling Midges (*Chironomus riparius*) Under Static Conditions, Springborn Smithers Laboratories, Study No. 12534.6331 (unveröffentlicht)
- Putnam K, Lincoln T (1996): Determination of the Aqueous Photodegradation of <sup>14</sup>C-Irbesartan (SR47436). ABC Laboratories, Inc.: Final Report #4308 (unveröffentlicht)
- Sayers L E (2006a): Irbesartan - Acute Toxicity to the Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*. Springborn-Smithers Laboratories: Final Report # 12534.6285 (unveröffentlicht)
- Sayers L E (2006b): Irbesartan - Acute Toxicity to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Under Static-Renewal Conditions. Springborn-Smithers Laboratories, Wareham, USA. Laboratory Project ID: 12534.6286
- Sigma Aldrich (2011): Sicherheitsdatenblatt – Irbesartan. Sigma – I2286. Sigma Aldrich
- Sommerer K D (1996): Vapor Pressure Determination (Gas Saturation Method) of Irbesartan (SR47436). ABC Laboratories, Inc.: Final Report #43085 (unveröffentlicht)
- Stewart, D (1996a): Determination of the Dissociation Constant of Irbesartan (SR47436). ABC Laboratories, Inc.: Final Report #43086 (unveröffentlicht)
- Stewart D, Yousuf M (1996b): Determination of Octanol/Water Partition Coefficient (Shake Flask Method) of Irbesartan (SR47436). ABC Laboratories, Inc.: Final Report #43084 (unveröffentlicht)
- Sword M C (1996): Static Acute Toxicity of Irbesartan (SR47436) to *Daphnia magna*. ABC Laboratories, Inc., Columbia, USA. Final Report #43075
- Wood J (1996): Microbial Growth Inhibition by Irbesartan (SR47436). ABC Laboratories, Inc.: Final Report #43091 (unveröffentlicht)