

2015

EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für: *Naproxen*

Ersterstellung: 22/07/2010 (Stand der Datensuche)
17/01/2012 (Einarbeitung des Gutachtens)
1. Aktualisierung: 24/11/2015 (Stand der Datensuche)
28.11.2016 (Einarbeitung des Gutachtens)

1. Qualitätskriterien-Vorschläge

CQK (AA-EQS): 1.7 µg/L (unverändert)

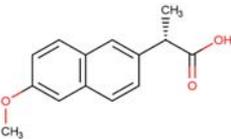
AQK (MAC-EQS): 860 µg/L (vor Aktualisierung 370 µg/L)

Das chronische Qualitätskriterium (CQK $\hat{=}$ AA-EQS) und das akute Qualitätskriterium (AQK $\hat{=}$ MAC-EQS) 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.

2. Physikochemische Parameter

In Tabelle 1 werden Identität, chemische und physikalische Parameter für Naproxen 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 Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem TGD for EQS (EC 2011) für Naproxen. Zusätzliche Eigenschaften wurden kursiv angegeben. Die angegebenen Werte wurden soweit möglich zwischen experimentellen Werten (exp) und abgeschätzten, modellierten Werten (est) unterschieden. Angaben für das Natrium-Salz des Naproxens wurden in der Tabelle gekennzeichnet.

| Eigenschaften | Wert | Referenz |
|---|---|---|
| IUPAC Name | 2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-propanoic acid | http://www.drugbank.ca |
| Pharmazeutische Produktgruppe | nichtsteroidale Antirheumatika | http://www.kompendium.ch |
| Chemische Gruppe | Arylpropionsäurederivat | http://www.kompendium.ch |
| Strukturformel |  | http://www.drugbank.ca |
| CAS-Nummer | 22204-53-1; (26159-34-2 Natriumsalz) | www.chemicalbook.com |
| EINECS-Nummer | 244-838-7; (247-486-2 Natriumsalz) | www.chemicalbook.com |
| Summenformel | C ₁₄ H ₁₄ O ₃ ; (C ₁₄ H ₁₃ NaO ₃ Natriumsalz) | www.chemicalbook.com |
| SMILES-code | COc2ccc1cc(ccc1c2)C(C)C(=O)O | EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008) |
| Molekulargewicht (g·mol ⁻¹) | 230.27 | EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008) |
| Schmelzpunkt (°C) | 153 (exp); | EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008) |

| Eigenschaften | Wert | Referenz |
|--|--|---|
| Siedepunkt (°C) | 379.7 (est) | EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008) |
| Dampfdruck (Pa) | 0.00017 (est) | EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008) |
| Henry's-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹) | 3.43 E-05 (est); 2.691E-04 (est) | EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008) |
| Wasserlöslichkeit (mg·L ⁻¹) | 14 (exp ; pH-metrisch bei 25°C, in 0.15 M KCl. 15.9 (exp); >100 (exp) 250'000 (exp) für das Natriumsalz | aus Straub & Stewart 2007: Avdeef <i>et al.</i> 2000 Chowhan (1978) Peither (unveröffentlicht) Roche (unveröffentlicht) |
| pK _a | 4.18; 4.50 (est) | Roche 2004, University of Georgia (2004): |
| n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizienten: log K _{ow} und log D _{ow} (pH- abhängiger Verteilungs- koeffizient) | log K _{ow} = 3.10 (est) log K _{ow} = 3.18 (exp) log K _{ow} = 3.24 (exp) log K _{ow} = 3.297 (Schüttelmethode) log K _{ow} = 3.313 (Titrierverfahren) log D _{ow} = 1.06; pH 6.5 (Schüttelmethode) log D _{ow} = 0.98; pH 6.5 (Titrierverfahren) log D _{ow} = 0.33; pH 7.4 log D _{ow} = 0.23; pH 7.4 | EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008) aus Straub und Stewart 2007: Roche 2004 Avdeef <i>et al.</i> 2000 Degim <i>et al.</i> 2001 Degim <i>et al.</i> 2001 ACD (1997) ACD (1997) Perlovich <i>et al.</i> (2004) Zhu <i>et al.</i> (2002) |
| Verteilungskoeffizient zwischen dem organischen Kohlenstoff im Boden/Sediment und Wasser (log K _{oc}) | log K _{oc} = 1.971 (est); 2.525 (est) | EPI Suite 4.0 (US EPA, 2008) |
| Verteilungskoeffizient zwischen Sediment und Wasser (logKp) | -10 (exp) | Camacho-Muñoz <i>et al.</i> 2013 |

3. Allgemeines

Anwendung: Naproxen findet Anwendungen bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Gelenkerkrankungen, Weichteilrheumatismus, post-operative und posttraumatische Schmerzen, Dysmenorrhoe, akutem Gichtanfall sowie bei Schwellungen und Entzündungen jeglicher Art, aber auch als Schmerzmittel bei kleineren Operationen, wie z.B. Zahnextraktionen. (<http://www.kompendium.ch>).

Wirkungsweise: Naproxen bindet an die Prostaglandin Synthetase-Rezeptoren COX-1 und COX-2 und inhibiert die Prostaglandin Synthese. Diese Rezeptoren spielen eine entscheidende Rolle bei der Schmerz- und

Entzündungsantwort. (<http://www.drugbank.ca/>) Kurzzeitig wirkt es schmerz- und entzündungshemmend.

Analytik:

Eine derzeitige Bestimmungsgrenze (LOQ) mit SPE-GC-MS Methoden kann mit 0.3 ng/L für Abwasser angegeben werden. Weniger empfindliche Methoden mit SPE-HPLC-MS/MS für Abwasser zeigen eine Nachweisgrenze von 26 ng/L (Santos et al. 2010).

Wasserlöslichkeit:

Das Naproxen-Na (Natrium-Salz) besitzt eine sehr viel höhere Wasserlöslichkeit als die Säure (siehe Tabelle 1). Aufgrund eines pK_a von 4.18 kann davon ausgegangen werden, dass Naproxen bei allen umweltrelevanten pH-Bereichen in dissoziierter Form vorliegt (Straub & Stewart 2007). Die Wasserlöslichkeit in Biotests sollte daher weitaus höher liegen als die in Tabelle 1 angegebenen Werte. Aus einem Löslichkeits-pH Profil in Avdeef et al. 2000 lässt sich bei pH 7-8 eine Löslichkeit von 10000-20000 mg/L abschätzen.

Stabilität und
Abbauprodukte

Die Spannweite der in der Literatur angegebenen Halbwertszeiten für Naproxen ist relativ breit (siehe Straub und Stewart 2007, Zhang *et al.* 2013). Für die Halbwertszeit von Naproxen in einem Schweizer Gewässer (Greifensee) wurde ein Wert von 14 Tagen berechnet (Tixier *et al.* 2003). Photolyse und Biodegradation sind als die wichtigsten Abbaumechanismen beschrieben (Durán-Álvarez *et al.* 2015; Tixier *et al.* 2003). Die Halbwertszeit für Biodegradation (im Dunkeln) ist jedoch vergleichbar lang und wurde in der Studie von Duran-Alvarez *et al.* mit 24-27 Tagen angegeben. Aufgrund des UV-Absorptionsspektrums kann davon ausgegangen werden, dass vor allem UV-Strahlung für den photolytischen Abbau verantwortlich ist. Ein rascher photolytischer Abbau Naproxens unter Sonneneinstrahlung, als auch unter simuliertem Sonnenlicht (mit UV-Anteil), wurde demonstriert (Zhang *et al.* 2013, Duran-Alvarez et al. 2015). Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist eine Studie in der bei der Grünalge *Raphidocelis subcapitata*, dem Rädertierchen *Brachionus calyciflorus*, und dem Krebstier *Ceriodaphnia dubia* gezeigt wurde, dass photolytische Abbauprodukte Naproxens 7 bis 16-fach toxischer als Naproxen selbst sein können (Isodori et al. 2005a). In dieser Studie war Naproxen gelöst in Trinkwasser und wurde

für 72 h mit einer Xenon-Lampe (150 W) bei Raumtemperatur bestrahlt. Diese Ergebnisse werden durch ähnliche Befunde in *Daphnia magna* und *Aliivibrio fischeri* unterstützt (DellaGreca *et al.* 2004).

Im Dunkeln weist Naproxen allerdings eine hohe Stabilität auf (Boström and Berglund 2015; Durán-Álvarez *et al.* 2015). Bei Kurzzeit Tests (bis 96 h) mit moderater künstlicher Bestrahlung (im Normalfall mit geringem UV-Anteil), oder in Testansätzen bei denen die Substanz periodisch oder kontinuierlich erneuert wird (durchfluss- oder semi-statischer Ansatz) ist somit die analytische Validierung der Testkonzentrationen nicht als zwingendes Kriterium für die Zuverlässigkeit einer Studie anzusehen. Die Verwendung eines nicht überprüften nominalen Testergebnis kann aufgrund der bekannten höheren Toxizität der Photoprodukte auch nicht als über-protektiv angesehen werden.

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

4. Ökotoxikologische Parameter

Tabelle 2: Effektdatensammlung für Naproxen. Literaturdaten die in grau dargestellt wurden können nach dem TGD for EQS (EC 2011) nicht direkt zur EQS-Herleitung verwendet werden, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. Eine Bewertung der Validität^A 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 aufgeführter Studien fand nur in Ausnahmefällen statt (e.g. für EQS relevante Studien). Ebenso wenig wurde nachträglich recherchiert, welche Testsysteme verwendet wurden (Notiz R, S und T) und ob Testkonzentrationen analytisch validiert wurden. Eine Unterscheidung in nominale und tatsächliche Testkonzentration wurde in der Tabelle daher nicht vollzogen, aber für die EQS-relevanten Studien (siehe Tab. 3 und 4) wurden nur Studien verwendet bei denen eine signifikante Abweichung unwahrscheinlich ist. Liegen aus einer Studie mehrere valide Effektwerte vor, so ist der relevanteste Wert unterstrichen (e.g. wenn Tests bei unterschiedlichen pH Werten durchgeführt wurden). Unterstrichene Werte sind ebenfalls in Abbildung 1 dargestellt. Falls das Naproxen-Salz verwendet wurde, wurden Effektkonzentrationen auf die molekulare Wirkform zurückgerechnet und die Werte in eckigen Klammern angegeben. Gemäss TGD for EQS werden bei den Biotests mit Algen die Werte zur Wachstumsrate gegenüber denen zum Biomassezuwachs bevorzugt für die EQS Herleitung verwendet. Zurzeit anerkannte Speziesnamen wurden verwendet und die in der entsprechenden Literatur aufgeführten Namen in Klammern angegeben.

| EFFEKTDATENRECHERCHE | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|------------------------|-------|-----------|-----------|----------|-------------|-------------|-----------|----------------------------------|
| Sammelbezeichnung | Organismus | Endpunkt | Dauer | Dimension | Parameter | Operator | Wert [mg/L] | Notiz | Validität | Literaturquelle |
| akute Effektdaten - limnisch | | | | | | | | | | |
| Bakterien | <i>Sinorhizobium meliloti</i> | Substratumsetzung | 20 | min | EC50 | = | 296 | | 4 | Botsford et al. 2002 |
| Cyanobakterien | <i>Anabaena flos-aquae</i> | Wachstum (Biomasse) | 72 | h | EC50 | = | 12.3 | B oder C, S | R2, C1 | Straub und Stewart 2007 |
| Cyanobakterien | <i>Anabaena flos-aquae</i> | Wachstumsrate | 72 | h | EC50 | = | <u>27</u> | B oder C, S | R2, C1 | Straub und Stewart 2007 |
| Algen | <i>Ankistrodesmus falcatus</i> | Wachstum | 24 | h | EC50 | = | 40 | D, S | R3, C2 | El-Bassat et al. 2012 |
| Algen | <i>Chlorella vulgaris</i> | Wachstum | 24 | h | EC50 | = | 42 | D, S | R3, C2 | El-Bassat et al. 2012 |
| Algen | <i>Desmodesmus subspicatus</i> | Wachstumsrate | 72 | h | EC50 | > | 320 | G, N | 4 | Cleuvers 2003 |
| Algen | <i>Desmodesmus subspicatus</i> | Wachstumsrate | 72 | h | EC50 | = | 625.5 | G, N | 4 | Cleuvers 2004 |
| Algen | <i>Desmodesmus subspicatus</i> | Biomasse | 72 | h | EC50 | = | 21 | D, L | 1 | Peither 2002a |
| Algen | <i>Desmodesmus subspicatus</i> | Wachstumsrate | 72 | h | EC50 | = | <u>39</u> | D, L | 1 | Peither 2002a |
| Algen | <i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) | Wachstum (Biomasse) | 96 | h | EC50 | = | 3.7 | N | R4, C1 | Harada et al. 2008, neu bewertet |
| Algen | <i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) | Biomasse | 72 | h | EC50 | = | 31.82 | | 4 | Zuccato et al. 2001 |
| Algen | <i>Raphidocelis subcapitata</i> | Wachstum (Fluoreszenz) | 72 | h | EC50 | = | <u>44.4</u> | A, N, S | R2, C1 | Minguez et al. 2014 |

^A Nach Moermond et al. (2016) wird Validität unterteilt in Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C), wobei die zu vergebenen Klassen (1-4) mit den Klimisch Klassen übereinstimmen. Eine Evaluierung der Verlässlichkeit wurde nicht vorgenommen, wenn eine Studie als nicht relevant bewertet wurde (C3).

| EFFEKTDATENRECHERCHE | | | | | | | | | | |
|------------------------------|---|---------------------------------|-----------------|-----------|-----------|----------|------------------|----------|-----------|-------------------------|
| Sammelbezeichnung | Organismus | Endpunkt | Dauer | Dimension | Parameter | Operator | Wert [mg/L] | Notiz | Validität | Literaturquelle |
| | <i>(Pseudokirchneriella subcapitata)</i> | | | | | | [40.32] | | | |
| Algen | <i>Raphidocelis subcapitata</i> <i>(Pseudokirchneriella subcapitata)</i> | Wachstum | 72 | h | EC50 | = | 31.82 | A, S | R2, C1 | Isidori et al. 2005a |
| Algen | <i>Raphidocelis subcapitata</i> <i>(Pseudokirchneriella subcapitata)</i> | Wachstum | 72 | h | EC50 | = | 39.31 [35.7] | A, N, S | R2, C1 | Isidori et al. 2005a |
| Algen | <i>Raphidocelis subcapitata</i> <i>(Selenastrum capricornutum)</i> | Wachstum | 72 | h | EC 25 | > | 32 | | 2 | Brun et al. 2006 |
| Wasserpflanze | <i>Lemna minor</i> | Wachstum | 7 | d | EC50 | = | 24.2 [22.0] | L, N | 3 | Cleuvers 2003 |
| Süßwasserpolyp | <i>Hydra attenuata</i> | Mortalität | 96 | h | LC50 | = | 22.36 | F | 3 | Quinn et al. 2008a |
| Süßwasserpolyp | <i>Hydra attenuata</i> | morphologische Veränderungen | 96 | h | EC50 | = | 2.62 | F | 3 | Quinn et al. 2008a |
| Süßwasserpolyp | <i>Hydra attenuata</i> | Embryonalentwicklung | 96 | h | EC50 | = | 4.9 | F | 3 | Quinn et al. 2008b |
| Planaria | <i>Dugesia japonica</i> | Mortalität | 48 ^B | h | LC50 | = | 8.6 | A, S | R2, C1 | Li 2013 |
| Ciliata (Wimperntierchen) | <i>Tetrahymena pyriformis</i> | Wachstum | 24 | h | EC50 | > | 230 | A, N, S | R2, C2 | Lang and Kohidai 2012 |
| Ciliata (Wimperntierchen) | <i>Paramecium caudatum</i> | Wachstum | 24 | h | EC50 | = | 36 | D, S | R3, C2 | El-Bassat et al. 2012 |
| Annelida | <i>Lumbriculus variegatus</i> | Mortalität | 96 | h | LC50 | = | 68 | B oder C | 2 | Straub und Stewart 2007 |
| Rädertierchen | <i>Brachionus calyciflorus</i> | Mortalität | 48 | h | LC50 | = | 60 | D, S | R3, C2 | El-Bassat et al. 2012 |
| Rädertierchen | <i>Brachionus calyciflorus</i> | Mortalität | 24 | h | LC50 | = | 62.48 | | R2, C1 | Isidori et al. 2005a |
| Rädertierchen | <i>Brachionus calyciflorus</i> | Mortalität | 24 | h | LC50 | = | 54.64 [49.7] | N | R2, C1 | Isidori et al. 2005a |
| Krebstiere | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | Immobilisation | 48 | h | EC50 | = | 66.37 | | R2, C1 | Isidori et al. 2005a |
| Krebstiere | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | Immobilisation | 48 | h | EC50 | = | 43.64 [39.7] | N | R2, C1 | Isidori et al. 2005a |
| Krebstiere | <i>Daphnia longispina</i> | Mortalität | 48 | h | EC50 | = | 82 | D, S | R3, C1 | El-Bassat et al. 2012 |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Immobilisation | 48 | h | EC50 | > | 32 | | 2 | Brun et al. 2006 |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Immobilisation | 48 | h | EC50 | = | 37 | D, L | 1 | Peither 2002b |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Immobilisation | 24/48 | h | EC50 | = | 166.3 [151.1] | G, N | 4 | Cleuvers 2004 |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Immobilisation | 48 | h | EC50 | = | 174 [158.1] | G, N | 4 | Cleuvers 2003 |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Immobilisierung | 48 | h | EC50 | > | 10 | D, S | R4, C1 | Harada et al. 2008, neu |

^B Es wurde nur der 48 h Wert gelistet. Effektdaten sind auch für längere Expositionsdauern angegeben, aber (i) Dosis-Wirkungskurven für 72h und 96h nicht valide und (ii) aufgrund der möglichen Instabilität Naproxens und fehlender chem. Analytik.

| EFFEKTDATENRECHERCHE | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|------------------------------|-----------|------------|-------------|----------|---------------------|--------------------|---------------|--------------------------------|
| Sammelbezeichnung | Organismus | Endpunkt | Dauer | Dimension | Parameter | Operator | Wert [mg/L] | Notiz | Validität | Literaturquelle |
| | | | | | | | | | | bewertet |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Immobilisation | 24 | h | EC50 | = | 140 | | 4 | Rodríguez et al. 1992 |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Immobilisation | 24 | h | EC50 | = | 59.44 [54.0] | N | 2 | DellaGreca et al. 2004 |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Immobilisierung | 48 | h | EC50 | > | 100 [90.8] | | R2, C1 | Minguez et al. 2014 |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Immobilisation (OECD 202) | 96 | h | EC50 | = | 10 pH=6 | E, F, S | R2, C2 | Boström and Berglund 2015 |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Immobilisation (OECD 202) | 96 | h | EC50 | = | 25 pH=7.5 | E, F, S | R2, C1 | Boström and Berglund 2015 |
| Krebstiere | <i>Daphnia magna</i> | Immobilisation (OECD 202) | 96 | h | EC50 | = | 96 pH=9 | E, F, S | R2, C2 | Boström and Berglund 2015 |
| Krebstiere | <i>Gammarus pulex</i> | Mortalität | 96 | h | LC50 | = | 110 | B oder C, R | 2 | Straub und Stewart 2007 |
| Krebstiere | <i>Thamnocephalus platyurus</i> | Mortalität | 24 | h | LC50 | = | 84.09 | A, S | R2, C1 | Isidori et al. 2005a |
| Krebstiere | <i>Thamnocephalus platyurus</i> | Mortalität | 24 | h | LC50 | = | 43.54 [39.6] | A, N, S | R2, C1 | Isidori et al. 2005a |
| Krebstiere | <i>Hyalella azteca</i> | Mortalität | 96 | h | NOEC | = | 120 | | 4 | Syntex 1992 |
| Krebstiere | <i>Hyalella azteca</i> | Mortalität | 96 | h | LC50 | = | 383 | N | 4 | Rodríguez et al. 1992 |
| Krebstiere | <i>Hyalella azteca</i> | Mortalität | 72 | h | LC50 | = | 7.7 | A, S | R3 | Gómez-Oliván et al. 2014 |
| Insekten | <i>Chironimus riparius</i> | Mortalität | 48 | h | LC50 | = | 110 | B oder C | 2 | Straub und Stewart 2007 |
| Amphibien | <i>Limnodynastes peronii</i> | Reizantwort auf Berührung | 24 | h | EC50 | = | 37.5 | A, S | R3 | Melvin et al. 2014 |
| Fische | <i>Lepomis macrochirus</i> | Mortalität | 96 | h | NOEC | = | 240 | | 4 | Syntex 1992 |
| Fische | <i>Lepomis macrochirus</i> | Mortalität | 96 | h | LC50 | = | 560 | N | 4 | Rodríguez et al. 1992 |
| Fische | <i>Oncorhynchus mykiss</i> | Mortalität | 96 | h | NOEC | = | 32 | | 2 | Roche 2004 |
| Fische | <i>Oncorhynchus mykiss</i> | Mortalität | 96 | h | LC50 | = | 52 | B oder C | 2 | Straub und Stewart 2007 |
| Fische | <i>Oncorhynchus mykiss</i> | Mortalität | 96 | h | LC50 | = | 690 | N | 4 | Rodríguez et al. 1992 |
| Fische | <i>Oncorhynchus mykiss</i> | Mortalität | 96 | h | NOEC | = | 240 | | 4 | Syntex 1992 |
| akute Effektdaten – marin | | | | | | | | | | |
| Bakterien | <i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i> | Lumineszenz | 15 | min | EC50 | = | 21.2 | | 2 | Farré et al. 2001 |
| Bakterien | <i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i> | Lumineszenz, Microtox | 15 | min | EC50 | = | 35 | | 2 | Farré et al. 2001 |
| Bakterien | <i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i> | Lumineszenz | 15 | min | EC50 | = | 18.5 | | 3 | Harada 2008 |
| Bakterien | <i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i> | Lumineszenz | 30 | min | EC50 | = | 42.95 | | 2 | DellaGreca et al. 2004 |
| Bakterien | <i>Aliivibrio fischeri (Vibrio fischeri)</i> | Lumineszenz | 15 | min | EC50 | > | 451 | | 2 | Brun et al. 2006 |
| Bakterien | <i>Photobacterium phosphoreum</i> | Lumineszenz | 15 | min | EC50 | = | 13.31 | H, S | R4, C2 | Kawabata et al. 2013 |

| EFFEKTDATENRECHERCHE | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|------------------------------|-------|-----------|-----------|----------|---------------|---------|-----------|---|
| Sammelbezeichnung | Organismus | Endpunkt | Dauer | Dimension | Parameter | Operator | Wert [mg/L] | Notiz | Validität | Literaturquelle |
| Kleinkrebse | <i>Artemia salina</i> | Immobilisierung | 48 | h | EC50 | > | 100 [90.8] | A, N, S | R2, C1 | Minguez <i>et al.</i> 2014 |
| subchronische und chronische Daten | | | | | | | | | | |
| Algen | <i>Desmodesmus subspicatus</i> | Wachstum | 72 | h | EC10 | = | 321.5 | G, N | 4 | Cleuvers 2004 |
| Algen | <i>Desmodesmus subspicatus</i> | Biomasse | 72 | h | NOEC | = | 3.9 | D, L | 1 | Peither 2002a |
| Algen | <i>Desmodesmus subspicatus</i> | Wachstum | 72 | h | NOEC | = | 7.1 | D, L | 1 | Peither 2002a |
| Algen | <i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) | Wachstum (Biomasse) | 96 | h | NOEC | = | 0.5206 | D, S | R4, C1 | Harada <i>et al.</i> 2008, neu bewertet |
| Süßwasserpolyp | <i>Hydra attenuata</i> | Morphologische Veränderungen | 96 | h | NOEC | = | 1 | F | 3 | Quinn <i>et al.</i> 2008a |
| Rädertierchen | <i>Brachionus calyciflorus</i> | Reproduktion | 48 | h | EC50 | = | 0.56 | | R2, C1 | Isidori <i>et al.</i> 2005a |
| Rädertierchen | <i>Brachionus calyciflorus</i> | Reproduktion | 48 | h | EC10 | = | 0.16 | | R2, C1 | Isidori <i>et al.</i> 2005b (Pers.Kommunikation) |
| Rädertierchen | <i>Brachionus calyciflorus</i> | Reproduktion | 48 | h | EC50 | = | 0.79 | N | R2, C1 | Isidori <i>et al.</i> 2005a |
| Krebstiere | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | Reproduktion | 7 | d | EC 25 | > | 32 | | R2, C1 | Brun <i>et al.</i> 2006 |
| Krebstiere | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | Reproduktion | 7 | d | EC50 | = | 0.33 | A, R | R2, C1 | Isidori <i>et al.</i> 2005a |
| Krebstiere | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | Reproduktion | 7 | d | EC10 | = | 0.085 | A, R | R2, C1 | Isidori <i>et al.</i> 2005b (Pers.Kommunikation) |
| Krebstiere | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | Reproduktion | 7 | d | EC50 | = | 0.68 | N | R2, C1 | Isidori <i>et al.</i> 2005a |

Notizen

- A: Basierend auf der nominalen Konzentration
- B: Basierend auf der nominalen Konzentration, Wiederfindung wurde gemessen und lag zwischen 80-120 %.
- C: Basierend auf der gemessenen Konzentration.
- D: Keine Angabe ob gemessene oder nominale Konzentration angegeben wurde
- E: Basierend auf der nominalen Konzentration, Stabilität der Substanz wurde in separater Studie demonstriert; 35-Tage bei Raumtemperatur in Dunkelheit. Keine weiteren Angaben zu dem Versuch liegen vor und Daten sind nicht angegeben).
- F: Lösungsmittelkonzentration überschreitet die nach TGD for EQS (EC, 2011) vorgesehene Höchstkonzentration von 0.1 mL/L (0.01%) deutlich (mehr als Faktor 5). Studie wird daher als nicht valide angesehen.
- G: In einigen Fällen liegt die Effektkonzentration deutlich höher als aus vergleichbaren Studien (Plausibilisierungs-Problem). Studie wurde daher nachbewertet. Es liegen aber zu wenige Details vor (keine Dosis-Wirkungsbeziehung, keine Angabe über Lösungsmittleinsatz, keine Angaben über das Einhalten von Validitätskriterien (e.g. Wachstum der Kontrollen)). Endpunkt daher als Klimisch 4 bewertet.
- H: Salinität nicht angegeben - Test jedoch bei Standard-Bedingungen durchgeführt.
- L: Die Originalliteratur wurde von Herrn Dr. Jürg Oliver Straub von der Firma Roche geprüft und als valide eingestuft.
- M: Da Exposition > 96 h bei statischen Bedingungen ohne chem. Analytik wird der Wert als nicht verlässlich angesehen (R3).
- N: Studie wurden mit dem Natriumsalz des Naproxen durchgeführt.
- R: semi-statische Exposition
- S: statische Exposition
- T: Durchfluss (*flow-through*) Exposition

5. Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten

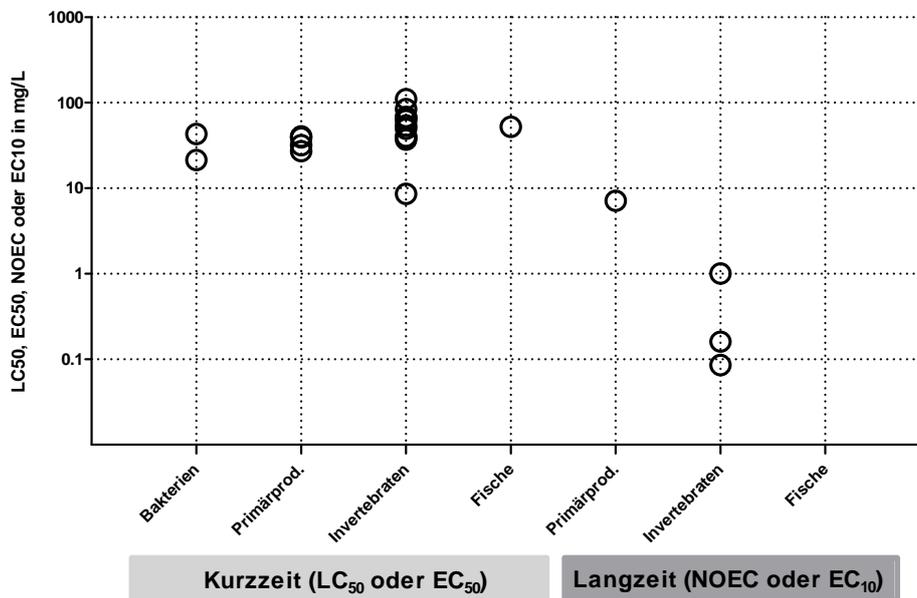


Abbildung 1: Nach dem TGD für EQS verwendbare Kurzzeit (KZ) und Langzeit (LZ)-Effekt­daten von Naproxen für aquatische Organismen. Bei dieser graphischen Darstellung wurden sowohl Effekt­daten für Naproxen, als auch für das Natriumsalz des Naproxen berücksichtigt, aber nicht Transformations­produkte. Die logarithmierte Standardabweichung der akuten LC₅₀/EC₅₀ beträgt 0.26.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die validen und exakten Kurzzeit- und Langzeit-Effekt­daten von Naproxen (Werte aus Studien mit dem Naproxen-Salz wurden auf das freie Naproxen umgerechnet). Es liegen keine chronischen Effekt­daten für Fische vor. Für marine Organismen liegen nur akute Effekt­daten für das marine Bakterium *Aliivibrio fischeri* vor. Ein Vergleich mariner und limnischer Spezies kann aufgrund wenigen Datenpunkte nicht durchgeführt werden und Daten werden im vorliegenden Dossier nicht unterschieden. Akute Effekt­daten liegen alle in einem ähnlichen Bereich. Der Strudelwurm *Dugesia japonica*, unter Invertebraten aufgeführt, stellt im akuten Datensatz die sensitivste Art dar und ist ca. 4 mal sensitiver als *Daphnia magna*. Im chronischen Datensatz stellt *Ceriodaphnia dubia* die sensitivste Art. Ein Vertreter der Strudelwürmer fehlt im akuten Datensatz. Da ebenso Daten zu Fischen fehlen kann keine Aussage über die sensitivste taxonomische Gruppe getroffen werden.

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

Zusammenstellung der kritischen Toxizitätswerte für Naproxen

Tab.3: Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten von Naproxen auf Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen.

| Gruppe | Spezies | Wert | Konz. in mg/L | Literatur ⁽¹⁾ |
|-----------------------|--------------------------------|------|---------------|---|
| Basisdatensatz | | | | |
| Primärproduzenten | <i>Desmodesmus subspicatus</i> | NOEC | 7.1 | Peither 2002a |
| Krebstiere | <i>Ceriodaphnia dubia</i> | EC10 | 0.085 | Isidori <i>et al.</i> 2005b ¹⁾ |
| Fische | - | - | - | - |
| Weitere | | | | |
| Rotiferen | <i>Brachionus calyciflorus</i> | EC10 | 0.16 | Isidori <i>et al.</i> 2005b ¹⁾ |

¹⁾ Studie wurden mit CRED nachbewertet und als zuverlässig und relevant eingestuft

Es liegt ein NOEC-Wert für die Organismengruppe der Algen und zwei EC10 Werte aus Reproduktionsstudien mit Kleinkrebsen und Rädertierchen vor. Der empfindlichste belastbare Endpunkt liegt bei dem von Reproduktion von *Ceriodaphnia dubia* bei einer Versuchsdauer von 7 Tagen in der Studie von Isidori *et al.* 2005a (EC10 Werte wurden von den Autoren auf Anfrage bereitgestellt – diese werden als Referenz Isidori *et al.* 2005b bezeichnet). Trotz des hohen Potentials für photolytischen Abbau, kann davon ausgegangen werden, dass keine signifikante Abweichung zwischen nominaler und Expositionskonzentration bestand, da zum einen bei sehr schwachem Licht exponiert wurde, und zum anderen das Testmedium täglich erneuert wurde (semi-statischer Ansatz). Insgesamt werden 2 trophische Ebenen durch Langzeittests abgedeckt. Nach der AF-Methode ergibt sich daraus ein Langzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{AA-EQS} = 85 \mu\text{g/L} / 50 = 1.7 \mu\text{g/L}$$

7.2. AA-EQS Herleitung mit anderen Methoden

Für die Herleitung eines AA-EQS mittels der SSD-Methode liegen nicht genügend Datenpunkte vor. Es liegen auch keine Mikro-/Mesokosmenstudien vor, von denen sich eine AA-EQS herleiten liesse.

8. Akute Toxizität

8.1. MAC-EQS Herleitung mit AF-Methode

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

| Gruppe | Spezies | Wert | Konz. in mg/L | Literatur ⁽¹⁾ |
|-----------------------|----------------------------|------|---------------|--------------------------|
| Basisdatensatz | | | | |
| Primärproduzenten | <i>Anabaena flos-aquae</i> | EC50 | 27 | Straub und Stewart 2007 |
| Kleinkrebse | <i>Daphnia magna</i> | EC50 | 37 | Peither 2002b |
| Fische | <i>Oncorhynchus mykiss</i> | LC50 | 52 | Straub und Stewart 2007 |
| Weitere | | | | |
| Planaria | <i>Dugesia japonica</i> | LC50 | 8.6 | Li 2015 |

¹⁾ Alle Studien wurden mit CRED (nach)bewertet und als zuverlässig und relevant eingestuft

Tab. 5: Gefährlichkeitsklassierung anhand der niedrigsten gemessenen EC50-Werte (UN 2015).

| Kategorie (akut) | niedrigster EC50-Wert | erreichter Wert |
|------------------|-----------------------|-----------------|
| nicht eingestuft | >100 mg/L | |
| 3 | 10 mg/L -100mg/L | |
| 2 | 1 mg/L-10 mg/L | X |
| 1 | < 1mg/L | |

Es liegen EC50-Werte für die Organismengruppen der Primärproduzenten, Kleinkrebse und Fische vor (siehe Tab. 4). Um Kurzzeit-Qualitätskriterien (MAC-EQS) herzuleiten, kann die AF-Methode auf der Datenbasis von akuten Toxizitätsdaten verwendet werden. Es müssen mindestens 3 valide EC50-Kurzzeittestergebnisse von Vertretern der 3 trophischen Ebenen (Fische, Krebstiere, Algen) vorhanden sein, um einen Assessmentfaktor von 100 auf den EC50 der sensitivsten Studie anzuwenden. Die verfügbaren Kurzzeittoxizitätswerte liegen relativ nah beieinander (siehe Abb. 1 und Tab. 2), so dass die Standardabweichung der logarithmierten EC50-Werte mit 0.28 kleiner als 0.5 ist und nach dem TGD for EQS ein Assessmentfaktor von 10 angewendet werden kann. Daher wird die Anwendung der AF-Methode basierend auf der Studie mit *Dugesia japonica* mit einem reduzierten Sicherheitsfaktor von 10 vorgeschlagen, woraus sich folgendes Kurzzeit-Qualitätskriterium ableitet:

$$\text{MAC-EQS} = 8.6 \text{ mg/L} / 10 = 860 \text{ } \mu\text{g/L}$$

8.2. MAC-EQS Herleitung anderen Methoden

Der Effektdatensatz erfüllt nicht die Anforderungen nach dem TGD for EQS um einen MAC-EQS mittels SSD-Methode abzuleiten. Es fehlen Effektdaten zu einer Art aus einer weiteren Familie der Chordaten, (e.g. Fisch, Amphibien). Es liegen auch keine Mikro-/Mesokosmenstudien vor, von denen sich eine MAC-EQS herleiten liesse.

9. Bewertung des Bioakkumulationspotentials und der sekundären Intoxikation

Nach dem TGD for EQS (EC, 2011) soll zur Abschätzung des Risikos einer sekundären Intoxikation zunächst das Bioakkumulationspotential einer Substanz bestimmt werden. Dabei liefert ein gemessener Biomagnifikationsfaktor (BMF) von >1 oder ein Biokonzentrationsfaktor (BCF) >100 einen Hinweis auf ein Bioakkumulationspotential. Liegen keine verlässlichen BMF oder BCF Daten vor, kann stattdessen der $\log K_{ow}$ zur Abschätzung verwendet werden, welcher ab einem Wert von >3 auf ein Bioakkumulationspotential hinweist.

In der Literatur finden sich keine besondere Hinweise für eine hohe Säugertoxizität. Es liegen keine relevanten Bioakkumulationsstudien vor. Lathi *et al.* (2011) exponierte Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) nur zehn Tage mit einem Gemisch von Pharmazeutika. Für das Plasma wurden BCF-Werte zwischen 1.4 und 1.6 bestimmt. Zum einen kann bei dieser Expositionsdauer nicht davon ausgegangen werden, dass Konzentrationen schon ein Gleichgewichtszustand erreicht haben. Des Weiteren können andere Substanzen in Gemischen die Aufnahme/Exkretion von Naproxen beeinflussen. Nach TGD for EQS (EC, 2011, S. 154) sollten ausserdem bevorzugt der BCF für den gesamten Organismus berücksichtigt werden. Für Naproxen und seine Metaboliten wurden BCF-Werte in Gallenextrakten bestimmt wurden (zwischen 476 und 797), was eher für eine signifikante Exkretion spricht (Brozinski *et al.* 2011). In der Studie von Brown *et al.* (2007) wurden BCF-Werte (Blut-Plasma) im Labor (96 h Exposition), sowie im Feld (Substanzgemisch im Kläranlagen-Abwasser, unterschiedliche Expositionsdauer zwischen 1-23 Tage) bestimmt. Im Labor ergab sich ein Plasma-BCF von 4, im Feld bewegten sich die Werte im Bereich von <2 bis 56. Der experimentellen $\log K_{ow}$ von 3.18 liegt nur geringfügig über dem Triggerwert von 3. Jedoch sind $\log K_{ow}$ im Falle Naproxens von geringer Relevanz, da Naproxen mit einem pK_a von 4.18 bei umweltrelevanten pH-Werten dissoziiert vorliegt. Daher werden $\log D_{ow}$ Werte zum Vergleich herangezogen, welche im Bereich von 0.23 (pH 7.4) bis 1.06 (pH 6.5) (siehe Tab. 1) liegen und somit auf ein vernachlässigbares Bioakkumulationspotential hinweisen. Das Risiko einer sekundären Intoxikationsrisiko für Naproxen kann daher als gering eingestuft werden.

10. Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Naproxen umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Kurzzeittoxizitäten und 2 trophische Ebenen bei den Langzeittoxizitäten. Bei den Kurzzeiteffektstudien zeigte der Strudelwurm *Dugesia japonica*, die geringsten EC50-Werte und bei den Langzeittoxizitäten erwies sich das Reproduktionsverhalten der Kleinkrebse (*Ceriodaphnia dubia*) als besonders empfindlich. Das Risiko einer sekundären Intoxikationsrisiko für Naproxen wird als gering eingestuft. Der hergeleitete MAC-EQS von 860 µg/L und der AA-EQS von 1.7 µg/L sollten einen ausreichenden Schutz für aquatische Organismen bieten. Doch wäre zusätzlich ein Langzeit-Fischttest empfehlenswert um die Unsicherheit bei den chronischen Effekten zu reduzieren, womit dann ggf. der Assessmentfaktor von 50 auf 10 reduziert werden könnte.

Es bestehen Hinweise auf eine erhöhte Toxizität der Photoabbauprodukte des Naproxens, welche die des Naproxens selbst um ein vielfaches (bis Faktor 16 höher) übersteigen kann (DellaGreca et al. 2004; Isidori et al. 2005a). Daher ist zu empfehlen, dass zukünftig auch expositionsrelevante Phototransformationsprodukte in ein Monitoring einbezogen werden.

11. Änderungen gegenüber der Version vom 21/06/2010

In die Effektdatensammlung wurden sechs Studien aufgenommen und einige der zuvor gelisteten Studien wurden Neubewertet und teilweise invalidiert. Daraus ergaben sich keine Änderungen bei der Wahl der Sicherheitsfaktoren (AF) und der AA-EQS blieb unverändert. Jedoch erhöhte sich der MAC-EQS von 370 µg/L auf 860 µg/L.

12. Literatur

- ACD (1997). Results of titrimetric and shake-flask measurements on selected drugs compared to ACD/logD predictions. Advanced Chemistry Development (ACD). ACD/logD Suite. Toronto, ON, Canada.
- Avdeef A, Berger CM, Brownell C. 2000. pH-Metric solubility. 2: Correlation between the acid-base titration and the saturation shake-flask solubility pH methods. *Pharm Res* 17:85–89.
- Boström M L, Berglund O (2015): Influence of pH-dependent aquatic toxicity of ionizable pharmaceuticals on risk assessments over environmental pH ranges. *Water Research* 72, 154-161.
- Botsford J (2002). A comparison of ecotoxicological tests. *ATLA*; 30:539–550.
- Brown, J.N., Paxéus, N., Förlin, L. and Larsson, D.J., (2007): Variations in bioconcentration of human pharmaceuticals from sewage effluents into fish blood plasma. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 24(3), pp.267-274.
- Brozinski J M, Lahti M, Oikari A, Kronberg L (2011): Detection of naproxen and its metabolites in fish bile following intraperitoneal and aqueous exposure. *Environmental Science and Pollution Research* 18, 811-818.
- Brun G L, Bernier M, Losier R, Doe K, Jackman P, Lee H-B (2006): Pharmaceutically active compounds in atlantic Canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters, and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity. *Environmental Toxicology and Chemistry* 25(8):2163-2176.
- Camacho-Muñoz D, Martín J, Santos J L, Aparicio I, Alonso E (2013): Distribution and risk assessment of pharmaceutical compounds in river sediments from doñana park (Spain). *Water, Air, and Soil Pollution* 224.
- Chowhan ZT. 1978. pH-Solubility profiles of organic carboxylic acids and their salts. *J Pharm Sci* 67:1257–1260.
- Cleuvers M (2003): Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol Lett* 142:185–194.
- Cleuvers M (2004): Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicol Environ Saf* 59:309–315.
- Degim T, Zaimoglu V, Akay C, Degim Z. 2001. pH-Metric logK calculations of famotidine, naproxen, nizatidine, ranitidine, and salicylic acid. *II Farmaco* 56:659–663
- DellaGreca M, te M, Isidori M, Nardelli A, Previtera L, Rubino M, Temussi F (2004): Phototransformation and ecotoxicity of the drug naproxen-Na. *Environ Chem Lett* 1:237–241.
- Durán-Álvarez J C, Prado B, González D, Sánchez Y, Jiménez-Cisneros B (2015): Environmental fate of naproxen, carbamazepine and triclosan in wastewater, surface water and wastewater irrigated soil — Results of laboratory scale experiments. *Science of The Total Environment* 538, 350-362.
- 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).
- El-Bassat R, Touliabah H, Harisa G (2012): Toxicity of four pharmaceuticals from different classes to isolated plankton species. *African Journal of Aquatic Science* 37, 71-80.
- Farré M I, Ferrer I, Ginebreda A, Figueras M, Olivella L, Tirapuc Lluís, Vilanovac M, Barcelo D (2001): Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography–mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*. *Journal of Chromatography A*, 938:187–197.
- 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.
- Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A, Parelly A, Previtera L, Rubino M (2005a): Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. *Sci Total Environ* 348:91–101.

- Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A, Parelly A, Previtera L, Rubino M (2005b): Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. *Sci Total Environ* 348:91–101. **Supplemental toxicity data– Persönliche Kommunikation mit Marina Isidori (21.07.2010)**
- Kawabata, K., Sugihara, K., Sanoh, S., Kitamura, S., & Ohta, S. (2013). Photodegradation of pharmaceuticals in the aquatic environment by sunlight and UV-A,-B and-C irradiation. *The Journal of toxicological sciences*, 38(2), 215-223.
- 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.
- Lahti M, Brozinski J.M., Jylhä A, Kronberg L and Oikari A (2011): Uptake from water, biotransformation, and biliary excretion of pharmaceuticals by rainbow trout. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30(6), pp.1403-1411.
- Láng, J., & Kőhidai, L. (2012). Effects of the aquatic contaminant human pharmaceuticals and their mixtures on the proliferation and migratory responses of the bioindicator freshwater ciliate *Tetrahymena*. *Chemosphere*, 89(5), 592-601.
- Li, M. H. (2013). Acute toxicity of 30 pharmaceutically active compounds to freshwater planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 95(7), 1157-1170.
- Melvin S D, Cameron M C, Lanctôt C M (2014): Individual and mixture toxicity of pharmaceuticals naproxen, carbamazepine, and sulfamethoxazole to Australian striped marsh frog tadpoles (*Limnodynastes peronii*). *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues* 77, 337-345.
- Minguez L, Pedelucq J, Farcy E, Ballandonne C, Budzinski H, Halm-Lemeille M-P (2014): Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. *Environ Sci Pollut Res*, 1-10.
- 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.
- Peither (2002a): Toxicity of 21–0516 [Roche-internal code for Naproxen acid] to *Scenedesmus subspicatus* in a 72-hour algal growth inhibition test (GLP). RCC report 841142. RCC Ltd, CH–4452 Itingen, Switzerland, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basle, Switzerland. Die Originalliteratur wurde von Herrn Dr. Jürg Oliver Straub von der Firma Roche geprüft und als valide eingestuft.
- Peither (2002b): Acute toxicity of 21–0516 [Roche-internal code for Naproxen acid] to *Daphnia magna* in a 48-hour immobilisation test (GLP). RCC report 841145. RCC Ltd, CH–4452 Itingen, Switzerland, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basle, Switzerland. Die Originalliteratur wurde von Herrn Dr. Jürg Oliver Straub von der Firma Roche geprüft und als valide eingestuft.
- Perlovich GL, Kurkov SV, Kinchin AN, Bauer-Brandl A. 2004. Solvation and hydration characteristics of ibuprofen and acetylsalicylic acid. *AAPS Pharm Sci* 6:1–9.
- Quinn B, Gagné F, Blaise C (2008a): An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Science of the total environment* 389:306-314.
- Quinn B, Gagné F, Blaise C (2008b): The effects of pharmaceuticals on the regeneration of the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Science of the Total Environment* 402:62-69.
- Roche 2004, Sicherheitsdatenblatt zu Naproxen. Letzter Zugriff am 14/06/2010. Verfügbar unter: <http://www.roche.com/pages/csds/german/out/0490598.20071119.7190.pdf>
- Rodriguez C, Chellman K, Gomez S, Marple L (1992): Environmental assessment report pursuant to 21 CFR 25.31(a) submitted to the US FDA in support of the new drug application (NDA) for naproxen for over-the-counter use. Hamilton Pharmaceuticals, Puerto Rico.
- 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.

- Straub J O, Stewart K M (2007): Deterministic and probabilistic acute-based environmental risk assessment for naproxen for western Europe. *Environmental Toxicology and Chemistry* 26(4):795-806.
- Syntex (1992): Material Safety Datasheet Naproxen Sodium, Syntex, Palo Alto, 1992.
- Tixier C, Singer H P, Oellers S, Müller S R (2003): Occurrence and Fate of Carbamazepine, Clofibric Acid, Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, and Naproxen in Surface Waters. *Environmental Science & Technology* 37, 1061-1068.
- UN (2015): Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), 6th revised edition ed. United Nations, New York.
- University of Georgia (2004): SPARC On-Line Calculator. Atlanta, GA, USA. <http://sparc.chem.uga.edu>
- US EPA (2008). Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.0. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.
- Zhang D Q, Hua T, Gersberg R M, Zhu J, Ng W J, Tan S K (2013): Carbamazepine and naproxen: fate in wetland mesocosms planted with *Scirpus validus*. *Chemosphere* 91, 14-21.
- Zhu C, Jiang L, Chen TM, Hwang KK (2002). A comparative study of artificial membrane permeability assay for high throughput profiling of drug absorption potential. *Eur J Med Chem* 37:399–407.
- Zuccato E, Bagnati R, Fioretti F, Natangelo M, Calamari D, Fanelli R (2001): Environmental loads and detection of pharmaceuticals in Italy. In Kümmerer , ed, *Pharmaceuticals in the Environment; Sources, Fate, Effects, and Risks*, 1st ed. Springer, Berlin, Germany: 19–27.