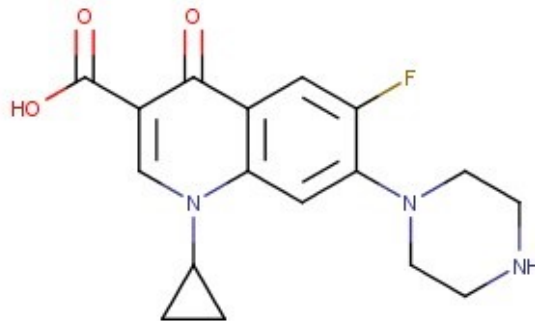




Fastsættelse af kvalitetskriterier for vandmiljøet

Ciprofloxacin

85721-33-1



Vandkvalitetskriterium	VKK _{ferskvand}	0,1 µg/l
Vandkvalitetskriterium	VKK _{saltvand}	0,01 µg/l
Korttidsvandkvalitetskriterium	KVKK _{ferskvand}	0,5 µg/l
Korttidsvandkvalitetskriterium	KVKK _{saltvand}	0,05 µg/l
Sedimentkvalitetskriterium	SKK _{ferskvand}	451,9 µg/kg tørvægt (5% OC) 9038 µg/kg tørvægt x f _{OC}
Sedimentkvalitetskriterium	SKK _{saltvand}	45,2 µg/kg tørvægt (5% OC) 904 µg/kg tørvægt x f _{OC}
Biota-kvalitetskriterium, sekundær forgiftning	BKK _{sek.forgiftn.}	0,26 mg/kg vådvægt (musling)
Biota-kvalitetskriterium, human konsum	HKK	196 µg/kg vådvægt

Januar 2023

Databladet er i april 2024 rettet ift. tidligere fejl i enheder på forside og i konklusionen.

Indholdsfortegnelse

FORORD	3
ENGLISH SUMMARY AND CONCLUSIONS	4
1 INDLEDNING	10
2 FYSISK KEMISKE EGENSKABER	13
3 SKÆBNE I MILJØET	15
3.1 NEDBRYDELIGHED OG ADSORPTION	15
3.2 BIOAKKUMULERING	17
3.3 NATURLIG FOREKOMST	18
3.4 PH-EFFEKTER	18
4 TOKSICITETSDATA	20
4.1 TOKSICITET OVER FOR VANDLEVENDE ORGANISMER	20
4.2 TOKSICITET OVER FOR SEDIMENTLEVENDE ORGANISMER	21
4.3 TOKSICITET OVER FOR PATTEDYR OG FUGLE	21
4.4 TOKSICITET OVER FOR MENNESKER	22
5 ANDRE EFFEKTER	23
6 UDLEDNING AF VANDKVALITETSKRITERIUM	24
6.1 VANDKVALITETSKRITERIUM (VKK)	24
6.1.1 VKK ved anvendelse af SSD	24
6.1.2 VKK ved anvendelse af usikkerhedsfaktormetoden	25
6.1.3 Konklusion på udledning af VKK	25
6.2 KORTTIDSVANDKVALITETSKRITERIUM (KVKK)	26
6.2.1 KVKK ved anvendelse af SSD	26
6.2.2 KVKK ved anvendelse af usikkerhedsfaktormetoden	27
6.2.3 Konklusion på udledning af KVKK	27
6.3 KVALITETSKRITERIUM FOR SEDIMENT (SKK)	28
6.4 KVALITETSKRITERIUM FOR BIOTA, SEKUNDÆR FORGIFTNING (BKK _{SEK.FORGIFTN.})	29
6.5 KVALITETSKRITERIUM FOR HUMAN KONSUM AF VANDLEVENDE ORGANISMER (HKK)	30
6.6 VANDKVALITETSKRITERIUM BASERET PÅ BKK _{SEK.FORGIFTN.} OG HKK	31
6.7 BIDRAG AF CIPROFLOXACIN TIL ANTIMIKROBIEL RESISTENS	31
7 KONKLUSION	33
8 REFERENCER	34

Bilag A: Toksicitetsdata over for vandlevende organismer

Bilag B: Toksicitetsdata over for sedimentlevende organismer

Bilag C: Toksicitetsdata over for pattedyr

Bilag D: Estimeret data ved QSAR

Forord

Et kvalitetskriterium i vandmiljøet er det højeste koncentrationsniveau, ved hvilket der skønnes, ikke at forekomme uacceptable negative effekter på vandøkosystemer.

Miljøstyrelsen (MST) udarbejder kvalitetskriterier for kemikalier i vandsøjlen, i sediment, i dyr og planter (biota) og for human konsum.

Miljøstyrelsen bruger kvalitetskriterierne som det faglige grundlag til at kunne fastsætte miljøkvalitetskrav, hvorved der forstås den endelige koncentration af et bestemt forurenende stof i vand, sediment eller biota, som ikke må overskrides af hensyn til beskyttelsen af miljøet og menneskers sundhed.

Metodikken, der anvendes til udarbejdelse af miljøkvalitetskrav er harmoniseret i EU og baserer sig på vandrammedirektivet (EU, 2000), EU's vejledning til fastsættelse af kvalitetskriterier i vandmiljøet (EU, 2018) og Miljøstyrelsens vejledning til fastsættelse af vandkvalitetskriterier (Miljøstyrelsen, 2004). Metodikken er endvidere i overensstemmelse med EU's vejledning til risikovurdering under REACH forordningen (EU, 2008).

Den sidste litteratursøgning er foretaget den 10. november 2022.

English Summary and conclusions

Derivation of environmental quality standards (EQS) for the aquatic environment is following the EU Guidance Document No. 27. Technical Guidance Document (TGD) for Deriving Environmental Quality Standards (EU, 2018).

Ecotoxicity data are presented in appendix A. The Swiss Ecotox Centre has assessed most of the studies in accordance to reliability and relevance, which have been implemented in this dossier. The stability of ciprofloxacin depends on the pH, leading to only applying studies with an indicated pH.

AA-EQS for water

Chronic effect values are available for 10 freshwater species (*Anabaena flos-aquae*, *Microcystis aeruginosa*, *Microcystis panniformis*, *Chlorella vulgaris*, *Lemna gibba*, *Myriophyllum spicatum*, *Ceriodaphnia dubia*, *Daphnia magna*, *Rhinella arenarum* and *Cyprinus carpio*), representing the six taxonomic groups; cyanobacteria, algae, macrophyte, crustacean, amphibians and fish. No chronic data is available for marine species.

According to TGD (EU, 2018) the requirement for a species sensitivity distribution analysis (SSD) is not quite fulfilled. However, the SSD is performed as well as the deterministic approach for comparison.

AA-EQS determined by SSD

Appendix A covers the ecotoxicity data applied in the SSD (marked with bold) and the analysis is performed using ETX v. 2.3 from 2020 developed by RIVM. The $HC_5 = 0.57 \mu\text{g/L}$ with a lower and upper 90% confidence limit of $0.014 \mu\text{g/L}$ and $4.723 \mu\text{g/L}$, respectively. The standard deviation for \log_{10} transformed data 1.34. All three “goodness of fit” test (Anderson-Darling, Kolmogorov-Smirnov and Kramer von Mises) accepted a \log_{normal} distribution of the data at all significant levels.

According to TGD (EU, 2018) an assessment factor of 5 is used as a default, however based on the amount of available data and a high standard deviation ($SD > 0.5$) an assessment factor of 6 seems appropriate for derivation of the AA-EQS for ciprofloxacin in freshwater:

$$\text{AA-EQS}_{\text{freshwater}} = 0.57 \mu\text{g/L} / 6 = 0.095 \mu\text{g/L} \approx 0.1 \mu\text{g/L}$$

No additional chronic toxicity data for typically marine species are available. Therefore, an additional assessment factor of 10 is applied to derive the AA-EQS for marine water:

$$\text{AA-EQS}_{\text{saltwater}} = 0.57 \mu\text{g/L} / 6 / 10 = 0.0095 \mu\text{g/L} \approx 0.01 \mu\text{g/L}$$

AA-EQS determined by the deterministic approach

The base set is met and the lowest chronic toxicity value is the $EC_{10} = 1.5 \mu\text{g/L}$ for the cyanobacteria *Microcystis panniformis*. According to TGD (EU, 2018) an assessment factor of 10 is used for derivation of the AA-EQS for ciprofloxacin in freshwater:

$$\text{AA-EQS}_{\text{freshwater}} = 1.5 \mu\text{g/L} / 10 = 0.15 \mu\text{g/L}$$

No additional chronic toxicity data for typically marine species are available. Therefore, an additional assessment factor of 10 is applied to derive the AA-EQS for marine water:

$$\text{AA-EQS}_{\text{saltwater}} = 1.5 \mu\text{g/L} / 100 = 0.015 \mu\text{g/L}$$

Conclusion on AA-EQS

For comparison the derived AA-EQS value from the Swiss and the Swedish EQS-dossier of 0.089 $\mu\text{g/L}$ and 0.1 $\mu\text{g/L}$, respectively (Schweiz Ecotox Centre, 2013; Sahlin et al., 2018) is similar to the results from the SSD-analysis in this dossier. Therefore, the following AA-EQS for freshwater and saltwater is chosen:

$$\text{AA-EQS}_{\text{freshwater}} = \mathbf{0.1 \mu\text{g/L}}$$

$$\text{AA-EQS}_{\text{saltwater}} = \mathbf{0.01 \mu\text{g/L}}$$

MAC-EQS for water

Acute effect values are available for 13 freshwater species (*Pseudomonas putida*, *Anabaena flos-aquae*, *Microcystis aeruginosa*, *Microcystis panniformis*, *Chlorella vulgaris*, *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Lemna gibba*, *Lemna minor*, *Ceriodaphnia dubia*, *Daphnia magna*, *Hyalella azteca*, *Danio rerio* and *Oncorhynchus mykiss*), representing seven taxonomic groups when dividing crustaceans into different classes; bacteria, cyanobacteria, algae, macrophyte, crustacean (branchiopoda, malacostraca) and fish. For marine species one study for the bacteria, *Aliivibrio fischeri* is available, resulting in a combined dataset of 14 species and seven taxonomic groups.

According to TGD (EU, 2018) the requirement for a species sensitivity distribution analysis (SSD) is not quite fulfilled. However, the SSD is performed as well as the deterministic approach for comparison.

MAC-EQS determined by SSD

Appendix A covers the ecotoxicity data applied in the SSD (marked with bold) and the analysis is performed using ETX v. 2.3 from 2020 developed by RIVM. The $\text{HC}_5 = 4.94 \mu\text{g/L}$ with a lower and upper 90% confidence limit of 0.31 $\mu\text{g/L}$ and 2.83 $\mu\text{g/L}$, respectively. The standard deviation for \log_{10} transformed data 1.3. Two of the “goodness of fit” test (Anderson-Darling and Kolmogorov-Smirnov) accepted a \log_{normal} distribution of the data at significant level 0.025 and 0.01, but rejected it at level 0.01 and 0.05. The “Goodness of fit” test Kramer von Mises accepted a \log_{normal} distribution of the data at significant level 0.05, 0.025 and 0.01, but rejected it a level 0.1.

According to TGD (EU, 2018) an assessment factor of 10 is used as a default. Based on the amount of available data, a high standard deviation ($\text{SD} > 0.5$), a known mode of action of ciprofloxacin and the representation of the most sensitive taxonomic group (cyanobacteria) the assessment factor of 10 is used for derivation of the MAC-EQS for ciprofloxacin in freshwater:

$$\text{MAC-EQS}_{\text{freshwater}} = 4.94 \mu\text{g/L} / 10 = 0.494 \mu\text{g/L} \approx 0.5 \mu\text{g/L}$$

Since only one additional acute toxicity data for a marine species is available, an additional assessment factor of 10 is applied to derive the MAC-EQS for marine water:

$$\text{MAC-EQS}_{\text{saltwater}} = 4.94 \mu\text{g/L} / 100 = 0.0494 \mu\text{g/L} \approx 0.05 \mu\text{g/L}$$

MAC-EQS determined by the deterministic approach

The lowest acute toxicity value is the $\text{EC}_{50} = 13.56 \mu\text{g/L}$ for the cyanobacteria *Microcystis panniformis*. According to TGD (EU, 2018) an assessment factor of 10 is applied if the SD of the \log_{10} transformed data < 0.5 . In this case the $\text{SD} > 0.5$ and an assessment factor of 100 should be applied for derivation of the MAC-EQS for ciprofloxacin in freshwater:

$$\text{MAC-EQS}_{\text{freshwater}} = 13.56 \mu\text{g/L} / 100 = 0.136 \mu\text{g/L}$$

Since only one additional acute toxicity data for a marine species is available, an additional assessment factor of 10 is applied to derive the MAC-EQS for marine water:

$$\text{MAC-EQS}_{\text{saltwater}} = 13.56 \mu\text{g/L} / 1000 = 0.0136 \mu\text{g/L}$$

Conclusion on MAC-EQS

For comparison the derived MAC-EQS value from the Swiss EQS-dossier is $0.363 \mu\text{g/L}$ (Schweiz Ecotox Centre, 2013) and the MAC-EQS from the Swedish EQS-dossier for freshwater and saltwater is $3.36 \mu\text{g/L}$ and $0.36 \mu\text{g/L}$, respectively (Sahlin et al., 2018). The results from the SSD-analysis in this dossier covers several recent studies and more species. Therefore, the following MAC-EQS for freshwater and saltwater is chosen:

$$\text{MAC-EQS}_{\text{freshwater}} = \mathbf{0.5 \mu\text{g/L}}$$

$$\text{MAC-EQS}_{\text{saltwater}} = \mathbf{0.05 \mu\text{g/L}}$$

QS for sediment

$\log K_d$ values for ciprofloxacin is ≥ 3 (table 2.1) hereby fulfilling the criteria for driving a QS for sediment ($\text{QS}_{\text{sediment}}$) according to TGD (EU, 2018). Toxicity data for sediment living organisms are presented in appendix B, but none of the tests have been assessed reliable and relevant for use and the EqP method was employed.

An EU standard sediment with 5% organic carbon (OC) and a geometric $\log K_d$ value of 3.655, corresponding to a K_{oc} value of 90.340 l/kg is used. The partition coefficient between solid and water in sediment, $K_{p_{\text{sed}}}$ is determined based on the following equation:

$$K_{p_{\text{sed}}} = F_{oc_{\text{sed}}} \times K_{oc} = 0.05 \times 90340 \text{ l/kg} = 4517 \text{ l/kg}$$

The partition coefficient between sediment and water $K_{\text{sed-water}}$ can be determined based on the equation below and by using the default values from EU (2018a):

$$\begin{aligned} K_{\text{sed-water}} &= F_{air_{\text{sed}}} \times K_{air-water} + F_{water-sed} + F_{solid-sed} \times (K_{p_{\text{sed}}} / 1000) \times \text{RHO}_{\text{solid}} \\ &= 0 + 0.8 + 0.2 \times (4517 / 1000) \times 2500 \\ &= 2259.3 \text{ m}^3\text{m}^{-3} \end{aligned}$$

The QS_{sediment} for freshwater and saltwater can be determined based on the following equations, and by applying AA-EQS_{freshwater} of 0.1 µg/L and AA-EQS_{saltwater} of 0.01 µg/L:

$$QS_{\text{sediment}} = (K_{\text{sed-water}} / RHO_{\text{sed}}) \times \text{AA-EQS} \times 1000$$

The result for freshwater is:

$$QS_{\text{sediment, freshwater}} = (2259.3 / 1300) \times 0.1 \mu\text{g/l} \times 1000 = 173.8 \mu\text{g/kg wet weight (5\% OC)}$$

The result for saltwater is:

$$QS_{\text{sediment, saltwater}} = (2259.3 / 1300) \times 0.01 \mu\text{g/l} \times 1000 = 17.4 \mu\text{g/kg wet weight (5\% OC)}$$

The QS_{sediment} in wet weight can be converted to dry weight by applying the conversion factor of 2.6 (EU 2018a):

$$\begin{aligned} QS_{\text{sediment, freshwater}} &= 173.8 \mu\text{g/kg wet weight} \times 2.6 = \mathbf{451.9 \mu\text{g/kg dry weight (5\% OC)}} \\ &= 451.9 \mu\text{g/kg dry weight} / 0.05 = \mathbf{9038 \mu\text{g/kg dry weight} \times \text{foc}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} QS_{\text{sediment, saltwater}} &= 17.4 \mu\text{g/kg wet weight} \times 2.6 = \mathbf{45.2 \mu\text{g/kg dry weight (5\% OC)}} \\ &= 45.2 \mu\text{g/kg dry weight} / 0.05 = \mathbf{904 \mu\text{g/kg dry weight} \times \text{foc}} \end{aligned}$$

QS for secondary poisoning

BAF values for ciprofloxacin is ≥ 100 (table 3.2) hereby fulfilling the criteria for deriving a QS for secondary poisoning ($QS_{\text{sec. pois.}}$) according to TGD (EU, 2018). Toxicity data for mammal are shown in appendix C.

The $QS_{\text{sec. pois.}}$ was derived based on the LOEL value of 15 mg/kg bw/d (Siddiqui & Naqiv, 2010), which was converted to a NOEL of 7.5 mg/kg bw/d by dividing with 2 according to TGD (EU, 2018).

Mussel was chosen as the critical food item due to low potential for biomagnification of ciprofloxacin.

Method A in TGD (p. 85-86 in EU, 2018) was followed. An average bodyweight of 183.5 g for the Wistar rats control group at gestational day 1 (Siddiqui & Naqiv, 2010) was used in the calculation of the daily energy expenditure (DEE).

$$\begin{aligned} \text{Log DEE [kJ/d]} &= 0.8136 + 0.7149 \times \text{log bw [g]} \\ &= 0.8136 + 0.7149 \times \text{log } 183.5 = 2.43 \end{aligned}$$

$$\text{DEE [kJ/d]} = 10^{2.43} = 269.2 \text{ kJ/d}$$

Using DEE, the bodyweight converted to kg (0.183 kg) and the NOEL of 7.5 mg/kg bw/d, the diet concentration on an energy basis was calculated as:

$$\text{Conc}_{\text{energy normalized}} [\text{mg/kJ}] = 7.5 \text{ mg/kg bw/d} \times (0.183 \text{ kg} / 269.2 \text{ kJ/d}) = 0.0051 \text{ mg/kJ}$$

The study used was considered sub-chronic since the exposure was in the gestation period, which is a critical phase in embryonic development. An assessment factor of 3 (table 9 in EU, 2018) was then used to convert to long-term effects, and an assessment factor of 10 (table 10 in EU, 2018) was used to extrapolate from laboratory to different protection levels:

$$\text{PNEC} = 0.0051 \text{ mg/kJ} / 30 = 0.00017 \text{ mg/kJ}$$

The PNEC was then energy normalised to the critical food item (mussel). Cf. TGD (EU, 2018) the energy content in mussel is 19,000 kJ/kg dw and the moisture fraction 92%:

$$\begin{aligned} \text{QS}_{\text{sec. pois.}} &= 0.00017 \text{ mg/kJ} \times 19,000 \text{ kJ/kg dw} \times (1-0.92) = \mathbf{0.26 \text{ mg/kg ww (mussels)}} \\ &= 0.00017 \text{ mg/kJ} \times 19,000 \text{ kJ/kg dw} = 3.23 \text{ mg/kg dw (mussels)} \end{aligned}$$

QS for human health

According to TGD (EU, 2018) a QS for human consumption ($\text{QS}_{\text{human health}}$) of fishery products is relevant if the substance has relevant human hazard properties. Ciprofloxacin has a self-classification for potentially reproductive effects (Repr. 2; H4361 – suspected of damaging fertility or the unborn child), hereby it is relevant to derive $\text{QS}_{\text{human health}}$.

A value for an acceptable daily intake of 1.6 $\mu\text{g/kg bw/d}$ has been determined (Schwab et al., 2005).

Following TGD (page 91 in EU, 2018) $\text{QS}_{\text{human health}}$ was derived as:

$$\begin{aligned} \text{QS}_{\text{human health}} &= (0.2 \times \text{ADI}) / 0.00163 = (0.2 \times 1.6 \mu\text{g/kg bw/d}) / 0.00163 = \mathbf{196 \mu\text{g/kg ww}} \\ &= 196 \mu\text{g/kg ww} / 0.26 = 754 \mu\text{g/kg dw} \end{aligned}$$

QS_{water} based on QS_{sec. pois.} and QS_{human health}

The QS' derived for biota was converted to water concentrations ($\text{QS}_{\text{sec. pois., water}}$ and $\text{QS}_{\text{human health, water}}$) to see if the AA-EQS of 0.1 $\mu\text{g/l}$ for freshwater and 0.01 $\mu\text{g/l}$ for saltwater would protect biota. To derive $\text{QS}_{\text{sec. pois., water}}$ and $\text{QS}_{\text{human health, water}}$ the biota criteria, $\text{QS}_{\text{sec. pois.}}$ and $\text{QS}_{\text{human health}}$, were divided by the BAF value for fish muscle of 545 l/kg wet weight.

$$\begin{aligned} \text{QS}_{\text{sec. pois., water}} &= 0.26 \text{ mg/kg ww (mussel)} / 545 \text{ l/kg} = 0.00048 \text{ mg/l} = 0.48 \mu\text{g/l} \\ \text{QS}_{\text{human health, water}} &= 196 \mu\text{g/kg ww} / 545 \text{ l/kg} = 0.0005 \mu\text{g/l} = 0.5 \text{ ng/l} \end{aligned}$$

However, since $\text{QS}_{\text{sec. pois.}}$ was derived for mussels, and no BAF was found for mussels, $\text{QS}_{\text{sec. pois.}}$ was also derived for fish, and the same BAF above was used, resulting in a $\text{QS}_{\text{sec. pois., fish, water}}$ of 1,7 $\mu\text{g/L}$. All the derived water concentrations based on the biota calculations is higher than the AA-EQS of 0.1 $\mu\text{g/L}$, which indicate that the AA-EQS also protects biota.

Contribution of ciprofloxacin to antimicrobial resistance

Bengtsson-Palme & Larsson (2016) has derived PNEC-MIC values for antibiotics including ciprofloxacin. With the procedure used in Bengtsson-Palme & Larsson (2016) a PNEC-MIC value of 0.064 µg/l was derived for ciprofloxacin. The Swedish EQS-dossier (Sahlin et al., 2018) also uses MIC values from Bengtsson-Palme & Larsson (2016), but a slight different approach was used resulting in a standard for resistance (QS_R) of 0.1 µg/L for ciprofloxacin. In this dossier, the same approach used in the Swedish dossier was supported, whereby the derived AA-EQS of 0.1 µg/l was maintained.

In conclusion, the following EQS for the aquatic environment have been derived for ciprofloxacin:

AA-EQS _{freshwater}	= 0.1 µg/l
AA-EQS _{saltwater}	= 0.01 µg/l
MAC-EQS _{freshwater}	= 0.5 µg/l
MAC-EQS _{saltwater}	= 0.05 µg/l
QS _{sediment, freshwater}	= 451.9 µg/kg dry weight (5% OC) = 9038 µg/kg x f_{oc}
QS _{sediment, saltwater}	= 45.2 µg/kg dry weight (5% OC) = 904 µg/kg x f_{oc}
QS _{sec. pois.}	= 0.26 mg/kg wet weight mussels
QS _{human health}	= 196 µg/kg wet weight

1 Indledning

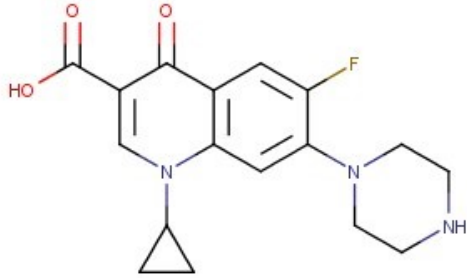
Identiteten af ciprofloxacin fremgår af tabel 1.1.

Antibiotikummet ciprofloxacin er et 2. generations fluorquinolon, som anvendes til at behandle forskellige bakterielle infektioner mod både Gram-negative og Gram-positive bakterier. Ciprofloxacin forhindrer supercoiling af det bakterielle DNA, hvilket forhindrer DNA replikation (Drugbank).

Ciprofloxacin metaboliseres i mindre grad i leveren. Nævneværdige metabolitter af ciprofloxacin er oxo-, sulfo-, desthylene-, N-acetyl- og formylciprofloxacin, som sammen med ciprofloxacin udskilles via urin og afføring (Al-Omar, 2005; Drugbank).

Ciprofloxacin anvendes generelt over hele verden i humant såvel som veterinær medicinsk behandling (Nie et al., 2008). Tilbage i 2014 blev 2. generations quinoloner indtaget i gennemsnit fire gange mere end 1. og 3. generations quinoloner tilsammen og ciprofloxacin stod alene for 68% af den humane indtagelse af 2. generations quionoliner i EU/EEA lande (ECDC, 2018). Inden for veterinær medicin er ciprofloxacin dog ikke et af de antibiotika, som sælges inden for EU (EMA, 2015), derimod er ciprofloxacin det primære nedbrydningsprodukt af veterinær antibiotikummet enrofloxacin, som anvendes verden rundt i både akvakultur og i landbruget (Cardoza et al., 2005). Kilder til ciprofloxacin i miljøet forventes at være fra både humant og veterinær medicinsk anvendelse (Knapp et al., 2005), hvor ciprofloxacin vil ende op i vandmiljøet, eksempelvis via spildevand, og i jord, eksempelvis via udbringning af spildevandsslam og husdyrsgødning på landbrugsarealer (Girardi et al., 2011; Lindberg et al., 2006).

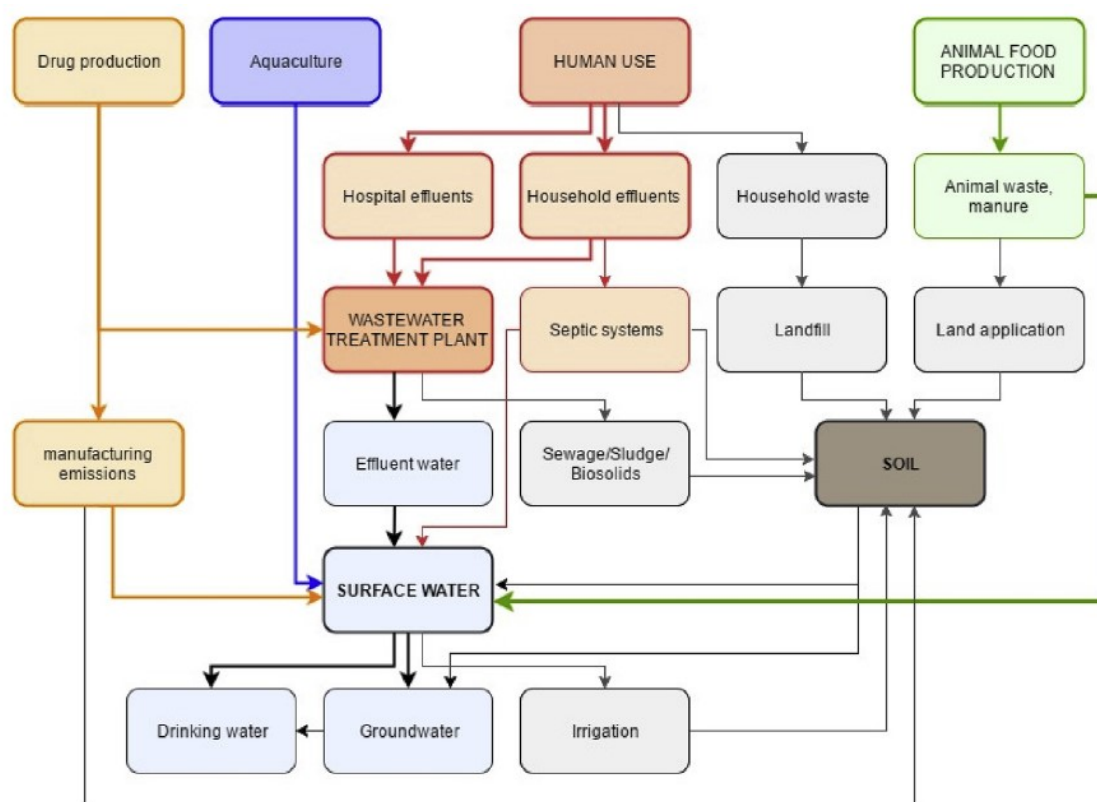
Tabel 1.1. Identitet af ciprofloxacin (ECHA, 2021; PubChem)

IUPAC navn	1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxylic acid
Strukturformel	
CAS nr.	85721-33-1
EINECS nr.	617-751-0
Kemisk formel	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃
SMILES	C1CC1N2C=C(C(=O)C3=CC(=C(C=C32)N4CCNCC4)F)C(=O)O
Harmoniseret klassificering	Ciprofloxacin har ikke nogen harmoniseret klassificeringer.
Selvklassificering (C&L Inventory)	Miljø: Aquatic Acute 1; H400 (meget giftig for vandlevende organismer)

	<p>Aquatic Chronic 1; H410 (meget giftig med langvarige virkninger for vandlevende organismer)</p> <p>Sundhed: Repr. 2; H361 (mistænkt for at skade forplantningsevnen eller det ufødte barn) Eye Irrit. 2; H319 (forårsager alvorlig øjenirritation) Skin Irrit. 2; H315 (forårsager hudirritation) Skin Sens. 1; H317 (kan forårsage allergisk hudreaktion) Resp. Sens. 1; H334 (kan forårsage allergi- eller astmasymptomer eller åndedrætsbesvær ved indånding) STOT SE 3; H335 (kan forårsage irritation af luftveje)</p>
--	--

En signifikant mængde af det antibiotika, som mennesket indtager, vil ende op i spildevandet. Hvis renselanlæggene ikke kan rense vandet for de uønskede stoffer, vil de ende i overfladevand og måske endda også i drikkevandet (Kümmerer et al., 2000; Kovalakova et al., 2020). Spildevand anses derfor for at være en af de primære kilder til antibiotika i miljøet (Kümmerer et al., 2000).

Øvrige kilder til antibiotika, som kan ende i miljøet, kan være anvendelse i akvakultur og i landbruget. En oversigt over de forskellige kilder og transportveje er vist i figur 1.1 taget fra Kovalakova et al. (2020).



Figur 1.1. Oversigt over kilder og transportveje til antibiotika i miljøet. Transport af antibiotika forbeholdt human konsum, foderproduktion til dyr, akvakultur og produktion af lægemidlet til

overfladevand er repræsenteret med hhv. rød, grøn, blå og orange pile. Grå pile viser transport til det terrestriske miljø, sorte pile er inden for det akvatiske miljø.

2 Fysisk kemiske egenskaber

De fysisk kemiske egenskaber for ciprofloxacin fremgår af tabel 2.1.

Ciprofloxacin indeholder både en carboxylsyre- og en aminogruppe (se strukturformel i tabel 1.1), som begge påvirker stoffets vandopløselighed og hydrofobe egenskaber. Både vandopløseligheden og de hydrofobe egenskaber vil være pH-afhængige. Ved neutral pH (pH = 7) har ciprofloxacin både en negativ og positiv ladning, som gør molekylet neutralt (Kümmerer et al., 2008 refereret i Sahlin et al., 2018).

Tabel 2.1. Fysisk kemiske egenskaber for ciprofloxacin. gn. = gennemsnit. exp. = eksperimentelt data. est. = estimeret data.

Parameter	Værdi	Reference
Molekylvægt, M_w ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	331,34 (gn.) 331,35	Drugbank Atomvægtstabel
Smeltepunkt, T_m ($^{\circ}\text{C}$)	273 og 277 (exp.) 316,67 (est.)	Bayer Healthcare, 2003 ¹ EPI Suite, 2022
Kogepunkt, T_b ($^{\circ}\text{C}$)	566,55 (est.)	EPI Suite, 2022
Damptryk, P_v (Pa)	$3,8 \times 10^{-11}$ (est.; 25°C) $< 1,33 \times 10^{-5}$ (exp.; 25°C)	EPI Suite, 2022 Gaglino & McNamara, 1996 (Bayer rapport nr. 106436) ¹
Henry's konstant, H ($\text{Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{mol}^{-1}$)	$5,16 \times 10^{-14}$ (est.; 25°C)	EPI Suite, 2022
Vandopløselighed, S_w ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	11,5 (est.; 25°C) 30 (exp.; 20°C) 0,292 (exp.; pH 5) 0,059 (exp.; pH 7) 0,2 (exp.; pH 9) 0,036 (exp.; pH 7)	EPI Suite, 2022 EPI Suite, 2022 Gaglino & McNamara, 1996 (Bayer rapport nr. 106436) ¹ Gaglino & McNamara, 1996 (Bayer rapport nr. 106436) ¹ Gaglino & McNamara, 1996 (Bayer rapport nr. 106436) ¹ Bayer, A.G., 1994a ¹
Dissociationskonstant, pK_a	6,28 og 6,42 (exp.; to forskellige metoder) 5,71 og 9,59 (exp.; spektrometrisk metode) 5,9 og 8,89 (exp.; fluorometrisk metode) 6,2 og 8,59 (exp.; 37°C ; opløselighedsmetode)	Völgyi et al., 2006 Gaglino & McNamara, 1996 (Bayer rapport nr. 106436) ¹ Drakopoulos & Ioannou, 1997 Escribano et al., 1997 Lin et al., 2004

	5,15, 5,75 og 8,25 (est.; ligning 3 i studiet) 5,05, 6,35 og 8,95 (est.; ligning 4 i studiet) 6,27 og 8,87 (est.; positiv/negativ ladning ved pH 9,2)	Lin et al., 2004 Schmitt-Kopplin et al., 1999
Octanol/vand fordelingskoefficient, log K _{ow}	0,28 (exp.) -1,07 (exp.; pH 5), -0,783 (exp.; pH 7), -1,44 (exp.; pH 9) 1,35 (est.)	EPI Suite, 2022; Takacs-Novak et al., 1992 Gaglino & McNamara, 1996 (Bayer rapport nr. 106436) ¹ Schmitt-Kopplin et al., 1999
Fast fase/vand fordelingskoefficient, log K _d K _d koefficienter	4,15 (ferskvand, sediment; K _d = 14.176) 4,3 (slam; pH 7,5-8,4) 2,6 (jord; pH 5,0) 2,9 (sediment) ² 749, 1585, 18.621 (exp.; saltmarsk sediment; pH 5,1-8,8) 1951 (exp.; ferskvand; N=12) 10.594 (exp.; ferskvand; N=14) 1414 (exp.; ferskvand; N=16) 266-5471 (exp.; ferskvand; N=7; pH 4,70-7,19) 3741-16.006 (exp.; sø sediment; N=12) Overstående K _d -værdier svare til log værdier fra 2,4 til 4,3.	Gao et al., 2012 Golet et al., 2003 Golet et al., 2003 Jiang et al., 2014 Córdova-Kreylos and Scow, 2007 Lei et al., 2015 Tang et al., 2019 Zhao et al., 2016 Mutavdžić et al., 2017 Huang et al., 2020
Sediment/vand fordelingskoefficient, normaliseret til organisk karbon, log K _{oc}	3,73, 4,09 (exp.; felt, ferskvand sediment; 0,06-0,44 % OC) 4,51, 4,90, 5,82 (exp.; saltmarsk sediment) 4,14-4,31 (exp.; suspenderet materiale, pH 7,3-7,8; N = 4) 4,55; 4,62; 4,68; 5,13 (exp.; forskellige jordtyper) 4,8 (jord)	Gibs et al., 2013 Córdova-Kreylos & Scow, 2007 Cardoza et al., 2005 Gaglino & McNamara, 1996 (Bayer rapport nr. 106556) ¹ Nowara et al., 1997 ³

¹ Data angivet i det Schweiziske datablad for ciprofloxacin (Schweiz Ecotox Centre, 2013)

² Værdien er angivet som en pseudo fordelingskoefficient (P-PC), som antages at være sammenlignelig med K_d

³ Refereret til i Tolls (2001)

3 Skæbne i miljøet

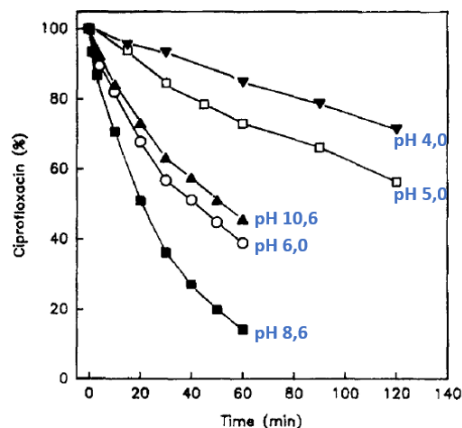
3.1 Nedbrydelighed og adsorption

Ciprofloxacin er ikke let bionedbrydelig i det akvatiske miljø (Girardi et al., 2011; Baginska et al., 2015; Kümmerer et al., 2000; Al-Ahmad et al., 1999). Girardi et al. (2011) observerede ingen bionedbrydning i en 29-dages test i det akvatiske system, der fulgte OECD guideline 301B (OECD, 1992). Baginska et al. (2015) observerede heller ingen bionedbrydning i en 28-dages aerobisk vand-sediment screeningstest følgende OECD guideline 301D (OECD, 1992). Kümmerer et al. (2000) og Al-Ahmad et al. (1999) foretog begge en længere test på 40 dage efter OECD guideline 301D (OECD, 1992), men de observerede heller ingen potentiale for bionedbrydning.

Renseanlæg anvender ofte bionedbrydning for at fjerne uønskede organiske stoffer i spildevandet. Flere studier, som nævnt i overstående, rapporterer dog, at ciprofloxacin ikke vil bionedbrydes i naturligt eller menneskeskabte økosystemer (Baginska et al., 2015; Girardi et al., 2011; Kümmerer et al., 2000). Liao et al. (2016) fandt, at ciprofloxacin har potentiale til at bionedbryde ved anvendelse af original og akklimatiseret microbiota taget fra biofiltre, som har været anvendt til rensning af drikkevand, samt at temperaturen kan have en påvirkning, da de observerer en øget bionedbrydning ved højere temperaturer. Selvom ciprofloxacin ikke har potentialet til at bionedbryde naturligt, kan det tyde på, at der kan være metoder til at bionedbryde ciprofloxacin.

I det terrestriske miljø er svampe tilhørende rækken Basidiomycetes påvist at have potentiale til at bionedbryde ciprofloxacin (Wetzstein et al., 1999).

I det akvatiske miljø kan Ciprofloxacin nedbrydes naturligt ved fotolyse. Halveringstider (DT_{50}) for fotolyse er afhængig af lysintensiteten og kan være fra få minutter og op til flere uger (se tabel 3.1). Udover lysintensitet spiller pH og tilstedeværelsen af partikulært organisk karbon (POC) også en rolle ved fotolyse af ciprofloxacin. Eksempelvis vil tiden for nedbrydningen ved fotolyse være øget med stigende pH (figur 3.1; Torniaainen et al., 1996) og ligeledes ved lavere indhold af POC (Cardoza et al., 2005). Nedbrydningen ved fotolyse (eksempelvis ved UVA stråling) kan være årsag til en mindsket effekt af den antibakterielle aktivitet (Tiefenbacher et al., 1994).



Figur 3.1. Tid for fotonebrydning af ciprofloxacin ved pH 4,0, 5,0, 6,0, 8,6 og 10,6.

Tabel 3.1. Halveringstider (DT₅₀) for ciprofloxacin ved nedbrydning med fotolyse.

DT ₅₀	Forhold	Reference
≈ 1 minutter	Rent vand; simuleret sollys, 300 - 800 nm, 500 Wm ² ; 100 µg/L; pH 4 og 8; 25 °C	Babic et al., 2013
Få minutter	Flodvand; simuleret sollys, 300 - 800 nm, 500 Wm ² ; 100 µg/L; pH 8; 25 °C	Babic et al., 2013
2,6-25,2 minutter	Syntetisk feltvand; forskellige kombinationer af pH, HCO ₃ ⁻ , cDOM og NO ₃ ⁻ .	Lam et al., 2003
46,4 minutter	5 mg/L; pH 5	Gagliano & McNamara, 1996 (Bayer rapport nr. 106563) ¹
9 minutter	5 mg/L; pH 7	Gagliano & McNamara, 1996 (Bayer rapport nr. 106563) ¹
21,1 minutter	5 mg/L; pH 9	Gagliano & McNamara, 1996 (Bayer rapport nr. 106563) ¹
1,5 timer	Rent vand; kunstigt sollys, 200 Wm ² ; 10 mg/L	Burhenne et al., 1997
≤ 1 time	Mesocosm; sollys, 1275-3900 µE/m/s; 25 µg/L	Cardoza et al., 2005
1,9 timer	Simuleret sollys, 470 µE/m/s; 250 µg/L; pH 7,5-8,6; 20 °C	Cardoza et al., 2005
46 timer	Kunstigt lys, 470 µE/m/s; 250 µg/L; pH 7,5-8,6; 20 °C	Cardoza et al., 2005
< 1 time	Steril damvand; sollys; 10 mg/L	Lin et al., 2010 ¹
13,3 dage	Damvand; kunstigt UV-A lys; 10 mg/L; pH 8,4	Lin et al., 2010 ¹
47,4 dage	Damvand; flourecent lys; 10 mg/L; pH 8,4	Lin et al., 2010 ¹
0,31-3,7 dage	I overfalde vand beregnet ud fra Quantum Yield for forskellige sæsoner	Bayer AG, 1990a ¹
> 2 måneder	Flodvand og rent vand; sollys; 1 mg/L	Turiel et al., 2005

¹ Data angivet i det Schweiziske datablad for ciprofloxacin (Schweiz Ecotox Centre, 2013)

Adsorption til partikler i vand, slam og sediment spiller en vigtig rolle for ciprofloxacins skæbne i miljøet (høje K_{oc}- og K_d-værdier, se tabel 2.1) (Cardoza et al., 2005; Lindberg et al., 2006; Golet et al., 2003). Ciprofloxacin binder stærkt til partikler og kan derved bidrage til ciprofloxacins spredning i miljøet (Cardoza et al., 2005). Baginska et al. (2015) observerede i en aerobisk vand-sediment screeningstest, at koncentrationen af ciprofloxacin allerede var reduceret efter 8 timer i vandfasen, og efter 28 dage var næsten al ciprofloxacin fjernet fra vandfasen. Córdova-Kreylos and Scow (2007) konkluderede, at adsorption (bestemt som K_d-værdier) til sedimentet (i saltmarsk) var positivt korreleret med indholdet af ler og negativt korreleret med pH. pH er påvist at have en effekt på adsorptionen af ciprofloxacin, hvilket også er forventet, da specieringen af ciprofloxacin er pH afhængig (Lin et al., 2004). Ved lavere pH øges adsorption af ciprofloxacin (Baginska et al., 2015; Córdova-Kreylos & Scow, 2007; Cordoza et al., 2005).

Den stærke adsorption til sediment vil forventeligt gøre ciprofloxacin mindre biotilgængeligt og mindske den antibiotiske effekt. Eksempelvis viste Córdova-Kreylos and Scow (2007), at den modificerende effekt på det mikrobielle samfund var lavere i sediment med et større adsorptionspotentiale. I anaerobiske sedimenter blev der også observeret et signifikant fald eller komplet tab af antibiotisk aktivitet (Córdova-Kreylos and Scow, 2007).

Det Schweiziske EQS_{sed} datablad (Carsado-Martinez, 2021) henviser til referencen Tolls (2001), der argumenter for, at log K_{OC} er uhensigtsmæssig at anvende, idet mekanismer udover hydrofobisk fordeling (kation udveksling, kation binding ved leroverflader, overfladekompleksring og hydrogenbinding), som har en vigtig rolle i adsorptionen af veterinærlægemidler.

3.2 Bioakkumulering

Der er ikke fundet eksperimentelle data for biokoncentrationen af ciprofloxacin i ferskvandslevende organismer, men en biokoncentreringsfaktor (BCF) for ferskvandsfisk er estimeret i BCFBAF programmet EPI Suite (2022) til 3,162 L/kg vådvægt (tabel 3.2) ud fra den eksperimentelle log K_{OW} på 0,28 (tabel 2.1). For saltvand er der fundet BCF-værdier for muslingen *Scrobicularia plana* på hhv. 0,84 og 0,93 L/kg vådvægt ved koncentrationer på 10 og 100 µg ciprofloxacin/L (tabel 3.2).

For bioakkumuleringen af ciprofloxacin er der fundet feltdata for flere taksonomiske grupper, herunder plankton, invertebrater og fisk, som spænder fra 138 til 2008 L/kg vådvægt (tabel 3.2). De højeste bioakkumuleringsfaktorer (BAF) ses for fisk med BAF fra 545 til 2008 L/kg vådvægt bestemt for hhv. muskel, gæller, hjerne og lever (tabel 3.2).

Der er ikke fundet data for biomagnificering af ciprofloxacin, men ud fra den lave estimerede BCF-værdi for fisk og log K_{OW}-værdierne angivet i tabel 2.1 forventes det ikke at ciprofloxacin biomagnificerer (default biomagnificeringsfaktor (BMF) på 1 (tabel 22 i EU, 2018)).

Tabel 3.2. Bioakkumuleringsdata for ciprofloxacin. m = målt, est. = estimeret, f = feltdata.

BCF (L/kg)	BAF (L/kg)	Bemærkning	Reference
0,84-0,93 (m)		Saltvandsmusling (<i>Scrobicularia plana</i>), nominal koncentration på 10-100 µg ciprofloxacin/L	Trombini et al., 2022
3,162 (est.) ¹		Fisk, regressions-baseret metode, vådvægt (log K _{ow} = 0,28)	EPI Suite (BCFBAF v3.01) (fra Ortiz et al., 2013); Schwab et al., 2005
	138 (f)	Fytoplankton, vådvægt	Xie et al., 2017
	254 (f)	Zooplankton, vådvægt	
	502 (f)	Zoobenthos, vådvægt	
	197 (f)	Rejer, vådvægt	
	150 (f)	Krabbe (<i>Hemigrapsus sanguineus</i>), tørvægt	Bai et al., 2014
	3262 (f)	Fisk (<i>Carassius carassius</i>), muskel, tørvægt	Gao et al., 2012
	545 (f)	Fisk, muskel, vådvægt	Xie et al., 2017
	811 (f)	Fisk, gæller, vådvægt	
	1210 (f)	Fisk, hjerne, vådvægt	

	2008 (f)	Fisk, lever, vådvægt	
	0,032 (BSAF) ³	Zoobenthos	Xie et al., 2017

¹ For ioniske stoffer, hvor $\log K_{OW} < 5$ sættes den estimerede $\log BCF = 0,5$ (Ortiz et al., 2013; Meylan et al., 1999), hvilket svarer til en estimeret $BCF = 3,162$ L/kg.

² Refereret i Sahlin et al. (2018).

³ BSAF = biota-sediment akkumuleringsfaktor.

3.3 Naturlig forekomst

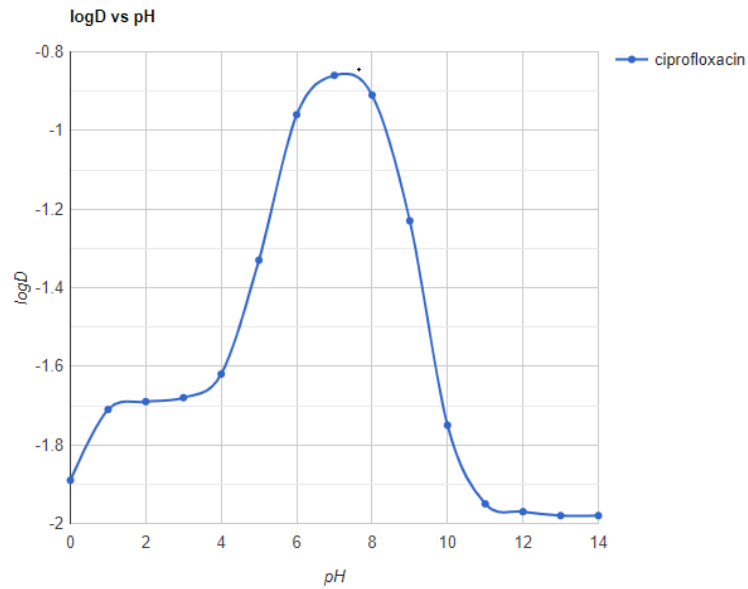
Ciprofloxacin er et fremstillet lægemiddel og findes derfor ikke naturligt i miljøet.

3.4 pH-effekter

pKa-værdierne fundet for ciprofloxacin både for estimerede og eksperimentelle værdier ligger på niveau med hinanden. For syre funktioner ligger pKa for ciprofloxacin omkring 5-6, mens de for base funktioner ligger omkring 9 (se tabel 2.1). De højere pKa-værdier betyder at ciprofloxacin kan anses som en svag syre.

Cirka 80% af alle lægemidler er ioniserbare (Manallack, 2008¹), hvilket betyder at pH i miljøet har en stor betydning for lægemidternes speciering, dvs. fraktionen af den ladet og ikke-ladet form (Boström & Berglund, 2015). Selv små ændringer i pH kan ændre balancen signifikant, hvilket også har betydning for stoffets oktanol-vand-fordelingskoefficient ($\log D$ eller $\log K_{OW}$), som er pH afhængig, og har dermed også betydning for biotilgængeligheden og stoffets toksicitet ifølge OECD guideline nr. 23 om test af svære stoffer (OECD, 2019). Dette skyldes, at det for det meste kun er den neutrale ikke-ladete form af stoffet, som kan passere biologiske membraner. Det er derfor vigtigt, at der tages højde for den relevante dissociationskonstant (pKa) og de respektive $\log K_{OW}$ (eller $\log D$) værdier i det miljømæssige relevante pH-område på cirka 5 til 9. For Ciprofloxacin vurderes, at det mest relevante pH-område vil være omkring pH 6 til 8 (figur 3.2).

¹ Citeret i EU datablade fra 2022 med udkast til nye EQS værdier for azithromycin, clarithromycin, diclorfenac og erythromycin (EU EQS, 2022).



Figur 3.2. Forudsigelse af pH-afhængigheden for oktanol-vand-fordelingskoefficienten (logD eller log K_{ow}) for Ciprofloxacin (Chemaxin, 2022).

Grundet ciprofloxacins pH-afhængighed vurderes økotoksicitetsstudier uden angivet pH, som utroværdige og ikke relevante at medtage i fastsættelsen af kvalitetskriterierne.

4 Toksicitetsdata

4.1 Toksicitet over for vandlevende organismer

Der foreligger en del data om toksiciteten af ciprofloxacin over for vandlevende organismer (bilag A). Langt de fleste studier er vurderet i EQS-databladet udarbejdet af det Schweiziske center for anvendt økotoksikologi (Schweiz Ecotox Centre, 2013). Den Schweiziske vurdering af økotoksicitetsstudier er medtaget og anvendt i udarbejdelsen af vandkvalitetskriterierne i nuværende datablad.

Der er foretaget søgninger efter eventuelle nyere data for økotoksikologiske effekter af ciprofloxacin i vandmiljøet, dels i EQS-databladet udarbejdet i Sverige (Sahlin et al., 2018), i US-EPA's ECOTOX database og den åbne litteratur. Al data er sammenstillet i bilag A. Da stabiliteten af ciprofloxacin er pH-afhængig, som beskrevet i afsnit 3.4, anvendes kun studier, hvor pH-værdien er angivet.

Der er fundet kroniske effektværdier for 10 ferskvandsarter (*Anabaena flos-aquae*, *Microcystis aeruginosa*, *Microcystis panniformis*, *Chlorella vulgaris*, *Lemna gibba*, *Myriophyllum spicatum*, *Ceriodaphnia dubia*, *Daphnia magna*, *Rhinella arenarum* og *Cyprinus carpio*), som repræsenterer de seks taksonomiske grupper; cyanobakterier, alger, makrofyter, krebsdyr, padder og fisk. Der foreligger ikke kroniske effektværdier for saltvandslevende organismer.

Der er fundet akutte effektværdier for 13 ferskvandsarter (*Pseudomonas putida*, *Anabaena flos-aquae*, *Microcystis aeruginosa*, *Microcystis panniformis*, *Chlorella vulgaris*, *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Lemna gibba*, *Lemna minor*, *Ceriodaphnia dubia*, *Daphnia magna*, *Hyalella azteca*, *Danio rerio* og *Oncorhynchus mykiss*), som repræsenterer de syv taksonomiske grupper, når der skelnes imellem de forskellige klasser af krebsdyr; bakterier, cyanobakterier, alger, makrofyter, krebsdyr (branchiopoda og malacostraca) og fisk. Dertil foreligger der et enkelt studie på den marine bakterie *Aliivibrio fischeri*. Det resulterer i et samlet akut datasæt på 14 arter, repræsenterende syv taksonomiske grupper.

I bilag A er der derudover præsenteret mikro- og mesokosmos studier, som er troværdighedsvurderet i det Schweiziske EQS-datablad. Derudover er der fundet et mikrokosmos studie af Lu et al. (2019), som har testet ciprofloxacins påvirkning med forskellige alger og cyanobakterier i 15 dage. Der blev anvendt en kontrol og én testkoncentration på 7 µg ciprofloxacin/L. pH steg fra 7,0 til over 9,0 under forsøget i både kontrol og test med ciprofloxacin. Fænomenet beskrives at være i overensstemmelse med naturlige forhold og skyldes at cyanobakterier fikserer CO₂, som leder til bedre vækst for cyanobakterierne. Dog blev der observeret en stor forskel på sammensætningen af det mikrobielle samfund mellem eksponeringsdag 5 og 10 sammenlignet med kontrollen. Dette kan tilskrives, at ciprofloxacin er pH-afhængig, og den væsentlige ændring i pH ændrer specieringen af ciprofloxacin. Det er derfor usikkert, om de få effekter set i studiet skyldes ciprofloxacins påvirkning eller pH-ændringen, hvortil studiet ikke anvendes i nuværende datablad.

Ud fra både akut og kronisk data, ses det, at cyanobakterier er de mest sensitive organismer, efterfulgt af et par sensitive fiskearter og makrofytter.

4.2 Toksicitet over for sedimentlevende organismer

Det Schweiziske EQS_{sed} datablad (Carsado-Martinez, 2021) angiver få studier med toksicitetsdata over for de sedimentlevende arter *Chironomus riparius* og *Lumbriculus variegatus*, som er præsenteret i bilag B. Studierne er ikke vurderet troværdige til anvendelse i fastsættelsen af et sedimentkriterie og der foreligger ikke nyere studier, som kan anvendes i fastsættelsen.

Derudover er der fundet et mikrokosmos studie af Nari et al. (2020), som undersøgte kroniske effekter af ciprofloxacin i forsøg med forskellige bentiske nematoder. Fire testkoncentrationer blev anvendt; 50, 100, 200 og 500 µg/g tørvægt. Det blev observeret, at ciprofloxacin påvirkede nematoderne forskelligt. Eksempelvis var antallet af *Odontophora villoti* reduceret ved alle testkoncentrationer, sammenlignet med kontrollen, og blev betragtet som sensitiv. *Metoncholaimus pristiurus* blev påvirket ved de moderate testkoncentrationer, og antallet steg ved den højeste testkoncentration, hvortil den blev betragtet som opportunistisk. Antallet af *Paramonohystera pilosa* steg med stigende testkoncentration og blev derfor betragtet som resistent. Organisk karbon indhold og pH er ikke angivet i studiet, hvilket reducerer troværdigheden af studiet, hvortil studiet ikke anvendes i nuværende datablad.

4.3 Toksicitet over for pattedyr og fugle

For pattedyr er der ikke fundet øvrige toksicitetsdata end dem angivet i EQS-databladet udarbejdet i Sverige (Sahlin et al., 2018), som er præsenteret i bilag C. Der er ikke fundet toksicitetsdata for fugle.

Datasættet indeholder 13 studier med effektkoncentrationer fordelt på mus, rotter, hunde og aber. Effektkoncentrationerne er varierende med laveste værdi fundet for Wistar hanrotter med en 60-dages LOEL-værdi på 12,5 mg/kg lgv./dag (Khaki et al., 2008) og højeste værdi for SD hanrotter med en 7-dages LOEL på 800 mg/kg lgv./dag (Li et al., 2004).

For de kroniske studier med effekter på reproduktion er herunder også laveste fundet effektværdi på 12,5 mg/kg lgv./dag (Khaki et al., 2008). Khaki et al. (2008) observerede et signifikant fald i sædcellekonzentrationen, -mobilitet og -levedygtighed samt i antallet af spermatozoer. Hanrotterne havde ligeledes en lavere testikelvægt efter 60-dages eksponering. Dog blev der kun anvendt en enkelt testkoncentration, hvorfor en NOEL-værdi ikke kan bestemmes. Derimod blev der i studiet af Siddiqui & Naqvi (2010) anvendt tre testkoncentrationer, og effektkoncentrationen fra dette studie vurderes at være på niveau med Kahki et al. (2008). Siddiqui & Naqvi (2010) observerede ved oral administration til Wistar albino rotter fra dag 6 til 12 i gestation perioden tegn på embryo toksicitet og teratogenicitet ved alle testkoncentrationer. LOEL-værdien er derved angivet til 15 mg/kg lgv./dag. De undersøgte endpoints var vægtforøgelse, antal aborter, kuldstørrelse og gennemsnitlig vægt af unger.

Det vælges derfor at gå videre med studiet af Siddiqui & Naqvi (2010) i det svenske EQS-datablad (Sahlin et al., 2018). Samme valg er anvendt for nuværende datablad.

4.4 Toksicitet over for mennesker

Ciprofloxacin er et lægemiddel, som indtages i form af filmovertrukne tabletter ved bekæmpelse af bakterielle infektioner. Schwab et al. (2005) har bestemt en værdi for et acceptabelt dagligt indtag (ADI) på 1,6 µg/kg lgv./dag ud fra en *Minimum Inhibitory Concentration* ved 50% effekt (MIC₅₀²) på 0,0016 µg/ml. MIC₅₀-værdien er bestemt ud fra sensitiviteten over for den menneskelige mikroflora i tarmen og sat for den mest sensitive bakterie, *Escherichia coli* (EMEA, 1998).

Der er ikke fundet øvrige referenceværdier for ciprofloxacin.

² MIC₅₀ beskriver den laveste koncentration, hvorved 50% af de testede organismer er hæmmet.

5 Andre effekter

Ingen øvrige effekter er fundet for ciprofloxacin.

6 Udledning af vandkvalitetskriterium

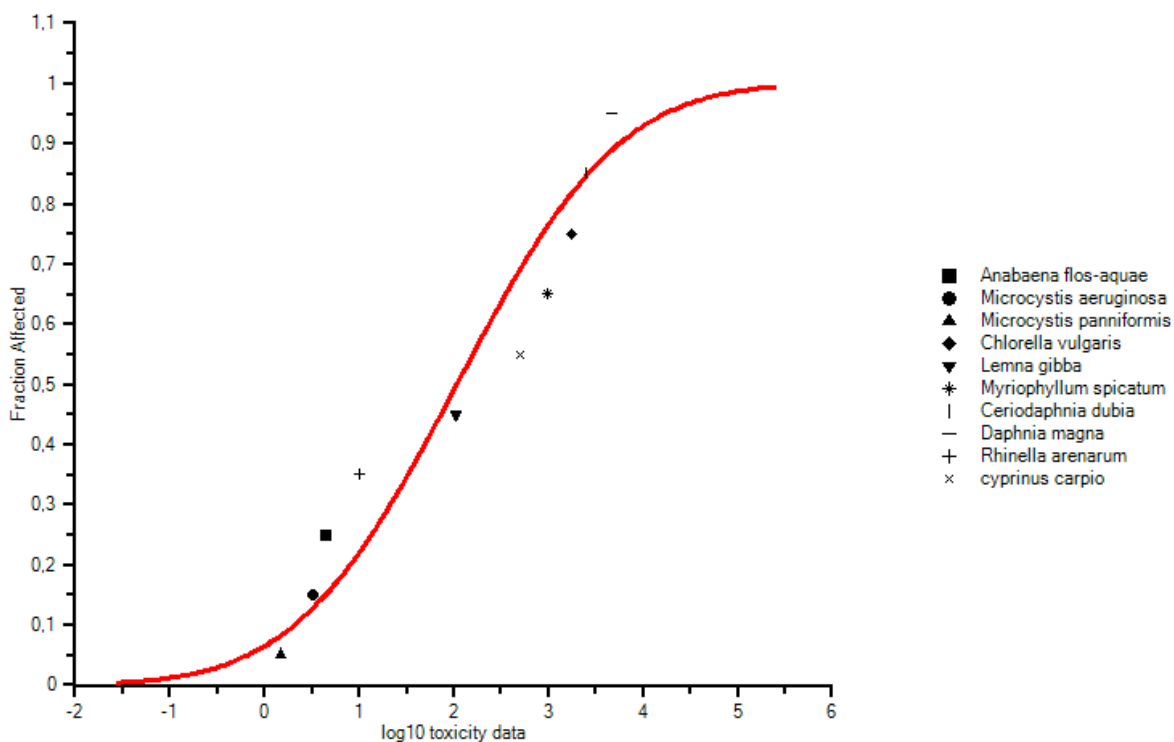
Kvalitetskriterierne er fastsat i overensstemmelse med EU's Guidance Document no. 27: Technical Guidance Document (TGD) for Deriving Environmental Quality Standards (EU, 2018).

6.1 Vandkvalitetskriterium (VKK)

Som beskrevet i afsnit 4.1 foreligger der kronisk effektdata for 10 ferskvandsarter repræsenterende seks taksonomiske grupper. Der foreligger ikke effektdata for saltvandsarter. Basissættet (alger, krebsdyr og fisk) er opfyldt og mængden af data er lige på grænsen til at udføre en artsfordelingsanalyse (SSD-analyse). Jf. TGD (EU, 2018) skal data bestå af minimum 10 arter fordelt på minimum 8 taksonomiske grupper. På baggrund af dette udledes og sammenholdes VKK baseret på SSD-analysen og usikkerhedsfaktor metoden.

6.1.1 VKK ved anvendelse af SSD

De toksicitetsværdier, der anvendes i SSD-analysen er markeret med fed i bilag A. SSD-analysen er udført i programmet ETX v. 2.3 fra 2020 udviklet af RIVM. SSD-analysen ses i figur 6.1, og resultaterne af analysen er beskrevet nedenfor.



Figur 6.1. Artsfordelingsanalyse af kronisk toksicitet for ferskvands arter.

$HC_5 = 0,57 \mu\text{g/L}$, med en nedre og øvre 90% konfidensgrænse på hhv. $0,014 \mu\text{g/L}$ og $4,723 \mu\text{g/L}$. Standardafvigelsen (SD) for de \log_{10} transformerede data er 1,34. Alle tre "goodness of fit" test (Anderson-Darling, Kolmogorov-Smirnov og Kramer von Mises) accepterer, at data er \log_{normal} fordelte for alle signifikansniveauer.

Jf. TGD (EU, 2018) er udgangspunktet for valg af usikkerhedsfaktor en faktor 5. På baggrund af de tilgængelige data, som ikke helt opfylder minimumskravene for at udføre en SSD-analyse, samt en høj spredning ($SD > 0,5$), kan der argumenteres for at øge usikkerhedsfaktoren til en faktor 6. Det resulterer i følgende $VKK_{\text{ferskvand}}$:

$$VKK_{\text{ferskvand}} = 0,57 \mu\text{g/L} / 6 = 0,095 \mu\text{g/L} \approx 0,1 \mu\text{g/L}$$

Da der ikke foreligger data for saltvandsarter, anvendes der jf. TGD (EU, 2018) en ekstra usikkerhedsfaktor på 10, som resulterer i følgende VKK_{saltvand} :

$$VKK_{\text{saltvand}} = 0,57 \mu\text{g/L} / 6 / 10 = 0,0095 \mu\text{g/L} \approx 0,01 \mu\text{g/L}$$

6.1.2 VKK ved anvendelse af usikkerhedsfaktormetoden

Den laveste kroniske effektkoncentration er angivet for cyanobakterien *Microcystis panniformis* med en EC_{10} -værdi for vækst på $1,5 \mu\text{g/L}$. Jf. TGD (EU, 2018) skal der anvendes en usikkerhedsfaktor på 10, når der er kroniske effektkoncentrationer tilgængelig for mindst tre arter (alger, krebsdyr og fisk), der repræsenterer tre trofiske niveauer. Det resulterer i følgende $VKK_{\text{ferskvand}}$:

$$VKK_{\text{ferskvand}} = 1,5 \mu\text{g/L} / 10 = 0,15 \mu\text{g/L}$$

Da der ikke foreligger data for saltvandsarter anvendes der jf. TGD (EU, 2018) en ekstra usikkerhedsfaktor på 10, som resulterer i følgende VKK_{saltvand} :

$$VKK_{\text{saltvand}} = 1,5 \mu\text{g/L} / 100 = 0,015 \mu\text{g/L}$$

6.1.3 Konklusion på udledning af VKK

Til sammenligning er der i det Schweiziske EQS-datablad (Schweiz Ecotox Centre, 2013) fastsat en AA-EQS på $0,089 \mu\text{g/L}$, baseret på usikkerhedsfaktormetoden ved anvendelse af effektkoncentrationen for Cyanobakterien *Anabaena flos-aquae* med en EC_{10} på $4,47 \mu\text{g/L}$. Der anvendes en usikkerhedsfaktor på 50, da basissættet ikke var opfyldt (ingen data tilgængelig for fisk).

Det svenske EQS-datablad (Sahlin et al., 2018) fastsætter en AA-QS på $0,1 \mu\text{g/L}$ for ferskvand ($0,089 \mu\text{g/L}$ er oprundet), baseret på samme fremgangsmåde som det Schweiziske EQS-datablad. Yderligere fastsættes en AA-QS på $0,01 \mu\text{g/L}$ for saltvand. Fastsættelsen er baseret på troværdighedsvurderede studier angivet i det Schweiziske EQS-datablad, og nyere studier er ikke blevet vurderet og dermed ikke medtaget i udledningen af kriteriet.

SSD-analysen foretaget i dette datablad dækker flere arter og indeholder nyere vurderede studier sammenlignet med det Schweiziske og Svenske EQS-datablad. SSD-analysen resulterer i kriterier sammenlignelige med de Schweiziske og Svenske kriterier, derfor bestemmes de endelige vandkvalitetskriterier til:

VKK_{ferskvand} = 0,1 µg/L

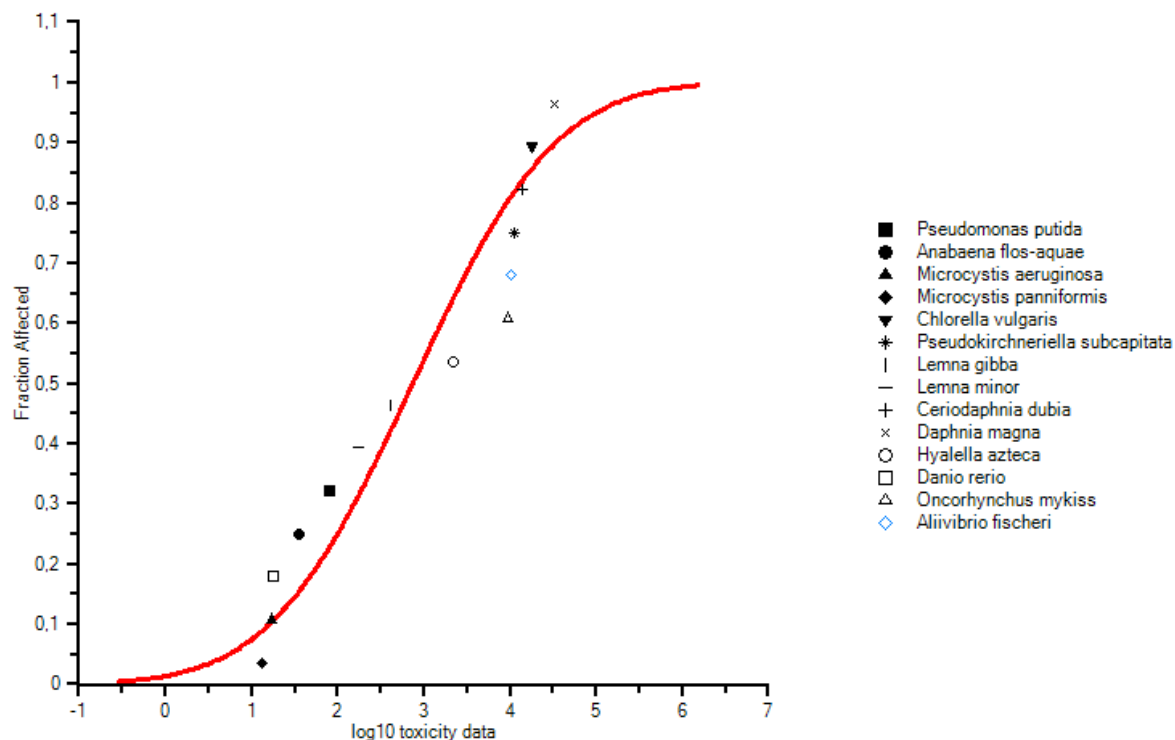
VKK_{saltvand} = 0,01 µg/L

6.2 Korttidsvandkvalitetskriterium (KVKK)

Som beskrevet i afsnit 4.1 foreligger der et datasæt for akutte effekter for 14 arter (13 ferskvandsarter og én saltvandsart) repræsenterende syv taksonomiske grupper. Basissættet er opfyldt, og mængden af data kan tale for at udføre en artsfordelingsanalyse (SSD-analyse). Jf. TGD (EU, 2018) skal data bestå af minimum 10 arter fordelt på minimum 8 taksonomiske grupper. Da antallet af arter overstiger minimumskravet udføres en SSD-analyse til udledning af KVKK, på trods af, at der mangler en enkelt taksonomisk gruppe. SSD-analysen sammenholdes med udledningen af KVKK baseret på usikkerhedsfaktormetoden.

6.2.1 KVKK ved anvendelse af SSD

De toksicitetsværdier, der anvendes i SSD-analysen, er markeret med fed i bilag A. SSD-analysen er udført i programmet ETX v. 2.3 fra 2020 udviklet af RIVM. SSD-analysen ses i figur 6.2, og resultaterne af analysen er beskrevet nedenfor.



Figur 6.2. Artsfordelingsanalyse af akut toksicitet for fersk- og saltvandsarter. Symbolerne med sort og blå farve repræsenterer hhv. ferskvandsarter og saltvandsarter.

$HC_5 = 4,94 \mu\text{g/L}$, med en nedre og øvre 90% konfidensgrænse på hhv. $0,31 \mu\text{g/L}$ og $2,83 \mu\text{g/L}$. Standardafvigelsen for de \log_{10} transformerede data er 1,3.

To af "goodness of fit" test, Anderson-Darling og Kolmogorov-Smirnov accepterer, at data er \log_{normal} fordelt ved signifikansniveauerne 0,025 og 0,01, men afviser ved signifikansniveauerne 0,01 og 0,05. "Goodness of fit" testen Kramer von Mises accepterer, at data er \log_{normal} fordelt for signifikans niveauerne 0,05, 0,025 og 0,01, men afviser ved 0,1.

Jf. TGD (EU, 2018) er udgangspunktet for valg af usikkerhedsfaktor en faktor 10, hvis spredningen af data er lav ($SD < 0,5$), stoffets virkemekanisme er kendt og arter fra den mest sensitive taksonomiske gruppe er repræsenteret. Der er en høj spredning ($SD > 0,5$), men det repræsenterede antal arter og taksonomiske grupper, samt kendt virkningsmekanisme og repræsentation af cyanobakterie, som den mest sensitive taksonomiske gruppe argumenterer for at beholde en usikkerhedsfaktor på 10, hvilket resulterer i følgende $KVKK_{\text{ferskvand}}$:

$$KVKK_{\text{ferskvand}} = 4,94 \mu\text{g/L} / 10 = 0,494 \mu\text{g/L} \approx 0,5 \mu\text{g/L}$$

Da der kun foreligger data for en enkelt saltvandsbakterie, anvendes en ekstra usikkerhedsfaktor på 10, hvilket resulterer i følgende $KVKK_{\text{saltvand}}$:

$$KVKK_{\text{saltvand}} = 4,94 \mu\text{g/L} / 100 = 0,0494 \mu\text{g/L} \approx 0,05 \mu\text{g/L}$$

6.2.2 KVKK ved anvendelse af usikkerhedsfaktormetoden

Den laveste akutte effektkoncentration er angivet for cyanobakterien *Microcystis panniformis* med en EC_{50} -værdi for vækst på $13,56 \mu\text{g/L}$. Jf. TGD (EU, 2018) skal der anvendes en usikkerhedsfaktor på 10, hvis SD af de \log_{10} transformerede data $< 0,5$. I dette tilfælde er $SD > 0,5$, og der skal derfor anvendes en usikkerhedsfaktor på 100, hvilket resulterer i følgende $KVKK_{\text{ferskvand}}$:

$$KVKK_{\text{ferskvand}} = 13,56 \mu\text{g/L} / 100 = 0,136 \mu\text{g/L}$$

Da der kun foreligger data for en enkelt saltvandsbakterie, anvendes en ekstra usikkerhedsfaktor på 10, hvilket resulterer i følgende $KVKK_{\text{saltvand}}$:

$$KVKK_{\text{saltvand}} = 13,56 \mu\text{g/L} / 1000 = 0,0136 \mu\text{g/L}$$

6.2.3 Konklusion på udledning af KVKK

Til sammenligning er der i det Schweiziske EQS-datablad (Schweiz Ecotox Centre, 2013) fastsat en MAC-EQS på $0,363 \mu\text{g/L}$, baseret på usikkerhedsfaktormetoden ved anvendelse af effektkoncentrationen for Cyanobakterien *A. flos-aquae* med en EC_{50} på $36,3 \mu\text{g/L}$. Der anvendes en usikkerhedsfaktor på 100, selvom basissettet var opfyldt, men da der var angivet lavere effektkoncentrationer for *M. aeruginosa*, *P. putida* og *A. fisheri* på hhv. 5, 9,3 og $6,7 \mu\text{g/L}$, var en usikkerhedsfaktor på 10 ikke beskyttende nok. De nævnte effektkoncentrationer er angivet med troværdighedsscorer på enten 3 eller 4.

Det svenske EQS-datablad (Sahlin et al., 2018) fastsætter en traditionel MAC-QS på 3,63 µg/L for ferskvand baseret på samme effektkoncentration, som er anvendt i det Schweiziske EQS-datablad. Der anvendes en usikkerhedsfaktor på 10, da virkemekanismen af ciprofloxacin over for cyanobakterier er kendt, og fordi den mest sensitive taksonomiske gruppe (cyanobakterie) er inkluderet. Yderligere fastsættes en MAC-QS på 0,36 µg/L for saltvand. Fastsættelsen er baseret på troværdighedsvurderede studier angivet i det Schweiziske EQS-datablad, og nyere studier er ikke blevet vurderet og dermed ikke medtaget i udledningen af kriteriet. Dertil er der fastsat en MAC-QS for risikoen af antibiotikaresistens på 0,1 µg/L.

SSD-analysen foretaget i dette datablad dækker flere arter, og indeholder nyere vurderede studier sammenlignet med det Schweiziske og Svenske EQS-datablad. Derfor bestemmes de endelige værdier for KVKK til:

$$\text{KVKK}_{\text{ferskvand}} = 0,5 \text{ } \mu\text{g/L}$$

$$\text{KVKK}_{\text{saltvand}} = 0,05 \text{ } \mu\text{g/L}$$

6.3 Kvalitetskriterium for sediment (SKK)

Jf. TGD (EU, 2018) skal der udledes et sedimentkvalitetskriterie (SKK), hvis $\log K_{OW}$ eller $\log K_{OC} \geq 3$, eller der foreligger anden evidens for akkumulering i sediment eller evidens for høj toksicitet over for sedimentlevende organismer.

I tabel 2.1 fremgår både en række $\log K_{OC}$ og K_d koefficienter. $\log K_{OC}$ koefficienterne dækker ferskvandssediment (3,73-4,09), saltmarsk sediment (4,51-5,82), suspenderet materiale (4,14-4,13) og forskellige jordtyper (4,55-5,13). Det Schweiziske EQS_{sed} datablad (Carsado-Martinez, 2021) bestemmer en geometrisk gennemsnitlig $\log K_{OC}$ til 4,68. Yderligere er der en del af K_d koefficienterne, som dækker ferskvandssediment (266-14.125) og saltmarsksediment (749-18.621). Det Schweiziske EQS_{sed} datablad (Carsado-Martinez, 2021) har på baggrund af 26 K_d -værdier bestemt en geometrisk gennemsnitlig $\log K_d$ til 3,655.

Ovenstående giver anledning til at udlede SKK. Da der ikke foreligger toksicitetsstudier på sedimentlevende organismer anvendes ligevægtsfordelingsmetoden. Ud fra vurderingen af, at K_{OC} er uhensigtsmæssig at anvende (afsnit 3.1) anvendes $\log K_d$, der svarer til en K_{OC} -værdi på 90.340 l/kg.

Der anvendes et EU-standard sediment med et organisk karbon (OC) indhold på 0,05 (5%), og fordelingskoefficienten mellem fast stof og vand i sediment, $K_{p_{sed}}$ kan bestemmes ved følgende formel:

$$K_{p_{sed}} = F_{oc_{sed}} \times K_{oc} = 0,05 \times 90340 \text{ l/kg} = 4517 \text{ l/kg}$$

Fordelingskoefficienten mellem sediment og vand, $K_{sed-water}$ kan hernæst bestemmes ved følgende formel, med de angivne "default" værdier fra EU vejledningen (s. 103 i EU, 2018).

$$\begin{aligned} K_{sed-water} &= F_{air_{sed}} \times K_{air-water} + F_{water-sed} + F_{solid-sed} \times (K_{p_{sed}} / 1000) \times RHO_{solid} \\ &= 0 + 0,8 + 0,2 \times (4517 / 1000) \times 2500 \end{aligned}$$

$$= 2259,3 \text{ m}^3\text{m}^{-3}$$

SKK for ferskvand og saltvand kan bestemmes ved anvendelse af nedenstående formler, hvor VKK på 0,1 µg/l for ferskvand og 0,01 µg/l for saltvand anvendes:

$$\text{SKK} = (\text{K}_{\text{sed-water}} / \text{RHO}_{\text{sed}}) \times \text{VKK} \times 1000$$

Hvilket for ferskvand giver:

$$\text{SKK}_{\text{ferskvand}} = (2259,3 / 1300) \times 0,1 \text{ µg/l} \times 1000 = 173,8 \text{ µg/kg vådvægt (5\% OC)}$$

Og for saltvand:

$$\text{SKK}_{\text{saltvand}} = (2259,3 / 1300) \times 0,01 \text{ µg/l} \times 1000 = 17,4 \text{ µg/kg vådvægt (5\% OC)}$$

SKK er angivet på vådvægtbasis og kan omsættes til tørvægtbasis ved hjælp af omregningsfaktoren på 2,6 jf. TGD, 2018. Herved fås følgende tørvægtsbaserede SKK for ciprofloxacin i sediment

$$\begin{aligned} \text{SKK}_{\text{ferskvand}} &= 173,8 \text{ µg/kg vådvægt} \times 2,6 = \mathbf{451,9 \text{ µg/kg tørvægt (5\% OC)}} \\ &451,9 \text{ µg/kg tørvægt} / 0,05 = \mathbf{9038 \text{ µg/kg tørvægt} \times \text{foc}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{SKK}_{\text{ferskvand}} &= 17,4 \text{ µg/kg vådvægt} \times 2,6 = \mathbf{45,2 \text{ µg/kg tørvægt (5\% OC)}} \\ &45,2 \text{ µg/kg tørvægt} / 0,05 = \mathbf{904 \text{ µg/kg tørvægt} \times \text{foc}} \end{aligned}$$

Anvendelse af EqP-metoden er behæftet med betydelig usikkerhed, og ovenstående SKK-værdier bør derfor anvendes som indikative eller foreløbige værdier, indtil de kan verificeres ud fra eksperimentelle endpoints baseret på test med sedimentlevende organismer.

Til sammenligning foreslås det i det Schweiziske EQS_{sed} datablad (Carsado-Martinez, 2021), at sætte sedimentkvalitetskriteriet til 402 µg/kg tørvægt uanset indholdet af organisk karbon. Værdien er også udledt ved brug af ligevægtsbetragtning og ved anvendelse af et vandkvalitetskriterie for ferskvand på 0,089 µg/l.

6.4 Kvalitetskriterium for biota, sekundær forgiftning (BKK_{sek. forgiftn.})

Jf. TGD (EU, 2018) skal der udledes et biotakvalitetskriterie (BKK_{sek. forgiftn.}) for sekundær forgiftning, hvis BCF (BAF) ≥ 100. I afsnit 3.2 er BCF-værdier angivet i et begrænset omfang med værdier langt under 100, dog er der angivet en række BAF-værdier, som viser værdier over 100 for flere forskellige arter, herunder både plankton, krebsdyr og fisk. Derved er kriteriet for udledning af BKK_{sek. forgiftn.} opfyldt.

Den angivne effektkoncentration på 15 mg/kg lgv./dag fra Siddiqui & Naqiv (2010) er en LOEL værdi svarende til 8,7-17,42 % effekt. Jf. TGD (EU, 2018) kan denne omregnes til NOEL ved division med 2. Derved fås NOEL til 7,5 mg/kg lgv./dag.

For beregning af $BKK_{\text{sek. forgiftn.}}$ skal NOEL-værdien energinormaliseres ved at anvende metode A s. 85 i TGD (EU, 2018) for at beregne DEE³. Her anvendes den gennemsnitlige legemsvægt på 183,5 g for kontrolgruppen af Wistar rotterne ved gestational dag 1 (Siddiqui & Naqiv, 2010). Følgende ligning anvendes for pattedyr:

$$\begin{aligned}\text{Log DEE [kJ/d]} &= 0,8136 + 0,7149 \times \text{log lgv [g]} \\ &= 0,8136 + 0,7149 \times \text{log } 183,5 = 2,43\end{aligned}$$

$$\text{DEE [kJ/d]} = 10^{2,43} = 269,2 \text{ kJ/d}$$

Dernæst anvendes ovenstående værdi (DEE), legemsvægten angivet i kg (0,183 kg) og NOEL-værdien på 7,5 mg/kg lgv/dag til at energinormalisere NOEL-værdien (s. 86, EU, 2018):

$$\begin{aligned}\text{Konc}_{\text{energinormaliseret}} [\text{mg/kJ}] &= \text{dose} \times (\text{lgv} / \text{DEE}) \\ &= 7,5 \text{ mg/kg lgv/dag} \times (0,183 \text{ kg} / 269,2 \text{ kJ/d}) = 0,0051 \text{ mg/kJ}\end{aligned}$$

Det anvendte toksicitetsstudie betragtes som sub-kronisk med eksponeringen udført under drægtighedsperioden. Der skal derved jf. s. 88 i TGD (EU, 2018) anvendes en usikkerhedsfaktor på 3 for at ekstrapolere til langtidseffekter, da eksponeringen foregår under den kritiske fase af embryoudviklingen. Dertil skal der ekstrapoleres fra laboratorie til forskellige beskyttelsesniveauer ved anvendelse af en usikkerhedsfaktor på 10 (tabel 10 i EU, 2018). Samlet fås en faktor på 30, som $\text{Konc}_{\text{energinormaliseret}}$ divideres med, resulterende i følgende PNEC-værdi:

$$\text{PNEC} = 0,0051 \text{ mg/kJ} / 30 = 0,00017 \text{ mg/kJ}$$

Herefter energinormaliseres PNEC i forhold til det kritiske fødeemne (musling), idet ciprofloxacin ikke forventes at biomagnificere i fødekæden. TGD angiver energiindholdet for muslinger til 19.000 kJ/kg tørvægt og et vådvægtsindhold på 92% (tabel 7 i EU, 2018). Deraf fås $BKK_{\text{sek. forgiftn.}}$ til:

$$BKK_{\text{sek. forgiftn.}} = 0,00017 \text{ mg/kJ} \times 19.000 \text{ kJ/kg tørvægt} \times (1-0,92) = \mathbf{0,26 \text{ mg/kg musling vådvægt}}$$

6.5 Kvalitetskriterium for human konsum af vandlevende organismer (HKK)

Ciprofloxacin forventes ikke at være biomagnificerende og har ingen harmoniserede klassificeringer. Dog har stoffet en selvklassificering som mistænkt for at skade forplantningsevnen eller det ufødte barn (Repr. 2; H361), hvilket er en af de klassificeringer, som trigger udledning af kriterie for human konsum (HKK) jf. TGD (EU, 2018).

Der er kun fundet én ADI-værdi på 1,6 µg/kg lgv./dag (se afsnit 4.4), som er sat ud fra sensitiviteten over for den menneskelige mikroflora i tarmen. Denne værdi anvendes til bestemmelse af HKK, hvortil der anvendes en allokeringsfaktor på 20%, da det antages, at 20% af dosis er fra fisk og skalddyr samt et standardindtag på 0,00163 kg fiskeprodukt vådvægt/kg lgv./dag (EU, 2018). Deraf fås følgende HKK:

$$HKK = (0,2 \times \text{ADI}) / 0,00163 = (0,2 \times 1,6) / 0,00163 = \mathbf{196 \text{ µg/kg fiskeriprodukt vådvægt}}$$

³ Daily Energy Expenditure, som referer til den daglige føde, som organismen skal indtage for at møde dens energikrav.

6.6 Vandkvalitetskriterium baseret på $BKK_{\text{sek. forgiftn.}}$ og HKK

Jævnfør TGD (EU, 2018) skal der laves en tilbageregning fra biotakvalitetskriterierne ($BKK_{\text{sek. forgiftn.}}$ og HKK) til en vandkoncentration, for at se om vandkvalitetskriteriet fastsat for direkte effekter, også beskytter for sekundær forgiftning gennem fødekæden, samt beskytter mod forgiftning ved human konsum af fiskeriprodukter. Jf. afsnit 3.2 er der angivet BAF-værdier fra 138 til 2008 l/kg vådvægt. De højeste BAF ses for fisk, hvor BAF er 545, 811, 1210 og 2008 for hhv. muskel, gæller, hjerne og lever. Det vælges at gå videre med BAF-værdien sat for muskel på 545 l/kg. $BKK_{\text{sek. forgiftn.}}$ er bestemt for musling. Der er ikke fundet BAF-værdier for musling, kun målte BCF-værdier for en saltvandsmusling på > 1 er fundet (tabel 3.2). Derfor anvendes samme BAF-værdi på 545 l/kg for fisk for både tilbageregning af $BKK_{\text{sek. forgiftn.}}$ og HKK.

$$BKK_{\text{vand}} = 0,26 \text{ mg/kg musling vådvægt} / 545 \text{ l/kg} = 0,00048 \text{ mg/L} = 0,48 \text{ } \mu\text{g/L}$$

$$HKK_{\text{vand}} = 196 \text{ } \mu\text{g/kg føde vådvægt} / 545 \text{ l/kg} = 0,36 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Dog er $BKK_{\text{sek. forgiftn.}}$ bestemt for musling, og en BAF for fisk er anvendt. Foretages en beregning af $BKK_{\text{sek. forgiftn.}}$ for fisk ud fra samme fremgangsmåde som i afsnit 6.4 fås en værdi på 0,93 mg/kg fisk vådvægt. Anvendes denne til tilbageregning til en vandkoncentration fås $BKK_{\text{vand, fisk}}$ til 0,0017 mg/L = 1,7 $\mu\text{g/L}$.

VKK er bestemt til 0,1 og 0,01 $\mu\text{g/L}$ for hhv. ferskvand og saltvand. Ud fra overstående resultater vil VKK sikre beskyttelse mod sekundær forgiftning gennem fødekæden samt mod forgiftning ved human konsum af fiskeriprodukter, og der foretages derved ikke ændringer af VKK.

6.7 Bidrag af ciprofloxacin til antimikrobiel resistens

I en publicering af Bengtsson-Palme & Larsson (2016) er der udledt PNEC-værdier for antibiotika ved at anvende Minimum Inhibitory Concentrations (MIC) fra European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing database (EUCAST) (Bengtsson-Palme & Larsson, 2016). Bestemmelsen af PNEC-MIC er baseret på antagelsen om, at den selektive koncentration af antibiotika skal være lavere end koncentrationen, som hæmmer væksten af bakterier. PNEC-MIC er derfor bestemt ved anvendelse af den laveste MIC-værdi⁴ og en usikkerhedsfaktor på 10 i betragtningen af, at den selektive koncentration skal være lavere end den hæmmende koncentration. For at beskytte både menneskers sundhed og miljøet anbefales det at anvende den laveste af de to kriterier (AMR Alliance, 2018; Tell et al., 2019).

⁴ Bengtsson-Palme & Larsson (2016) angiver en observeret, estimeret og størrelsestilpasset laveste MIC-værdi for ciprofloxacin. Den laveste observerede MIC-værdi er angivet til 2 $\mu\text{g/L}$ og kommer fra EUCAST databasen, der dækker en lang række mikrobielle taksonomiske grupper. De 2 $\mu\text{g/L}$ er også den laveste testkoncentration. Den laveste estimeret MIC-værdi er beregnet til 1,2 $\mu\text{g/L}$ ud fra den observerede MIC-værdi på 2 $\mu\text{g/L}$ ved at ekstrapolere log2-afstanden under toppen af MIC-værdien og den laveste MIC-værdi for antibiotikummet på tværs af alle arter. Den størrelsestilpasset laveste MIC-værdi er estimeret til 1 $\mu\text{g/L}$, hvilket svarer til den estimerede øvre grænse for Minimal Selective Concentration (MSC), derfor den blev rundet ned til nærmeste koncentration på EUCAST testskalaen, resulterende i 0,64 $\mu\text{g/L}$. Denne MIC-værdi er estimeret ud fra den observerede og estimerede MIC-værdi samt antallet af arter fra EUCAST databasen. I beregningen af PNEC-MIC, blev den laveste MIC-værdi anvendt, dvs. den størrelsestilpassede MIC-værdi på 0,64 $\mu\text{g/L}$.

For ciprofloxacin er PNEC-MIC (0,064 µg/L) lidt mindre end VKK, der er afrundet fra 0,095 µg/L til 0,1 µg/L. Til sammenligning kommer det svenske EQS-datablad (Sahlin et al., 2018) frem til et kvalitetskriterie for resistens (QS_R) på 0,1 µg/L med udgangspunkt i MIC-værdierne angivet i Bengtsson-Palme & Larsson (2016) og som er beskrevet i fodnoten ovenfor. Sverige vælger dog ikke at runde MIC-værdierne ned for at matche EUCAST testskalaen og i nuværende datablad støttes op om samme fremgangsmåde, hvorved VKK bibeholdes (tabel 6.1). Det er vigtigt at nævne, at PNEC-MIC forslået af Bengtsson-Palme & Larsson (2016) ikke tager højde for multiresistente bakterier eller bakteriers eksponering til blandinger af antibiotika.

Tabel 6.1. Sammenligning af VKK bestemt ud fra økotoxikologisk data og Predicted no-effect concentration (PNEC) ved anvendelse af Minimum Inhibitory Concentrations (PNEC-MIC) for ciprofloxacin.

VKK (µg/L)	QS _R (µg/L)	PNEC-MIC (µg/L)
0,1	0,1*	0,064**

*Angivet i det svenske EQS-datablad (Sahlin et al., 2018)

**Angivet i Bengtsson-Palme & Larsson (2016)

7 Konklusion

Følgende kvalitetskriterier for vandmiljøet er udregnet for ciprofloxacin:

Vandkvalitetskriterium

VKK _{ferskvand}	0,1 µg/l
VKK _{saltvand}	0,01 µg/l

Korttidsvandkvalitetskriterium

KVKK _{ferskvand}	0,5 µg/l
KVKK _{saltvand}	0,05 µg/l

Sedimentkvalitetskriterium

SKK _{ferskvand}	451,9 µg/kg tørvægt (5% OC) 9038 µg/kg tørvægt x f _{oc}
SKK _{saltvand}	45,2 µg/kg tørvægt (5% OC) 904 µg/kg tørvægt x f _{oc}

Biotakvalitetskriterium, sekundær forgiftning

BKK _{sek.forgiftn.}	0,26 mg/kg vådvægt musling
------------------------------	----------------------------

Biotakvalitetskriterium, human konsum

HKK	196 µg/kg fiskeriprodukt vådvægt
-----	----------------------------------

8 Referencer

Abd-Allah, A.R., Aly, H.A., Moustafa, A.M., Abdel-Aziz, A.A. & Hamada, F.M. (2000). Adverse testicular effects of some quinolone members in rats. *Pharmacological Research* 41: 211-219

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.

Al-Omar, M.A. (2005). Ciprofloxacin: Drug Metabolism and Pharmacokinetic Profile. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* 31: 209-214.

AMR Industry Alliance (2018). Antibiotic Discharge Targets. List of Predicted No-Effect Concentrations (PNECs). Geneva (CH): IFPMA.

Andrieu, M., Rico, A., Phu, T.M., Huong, D.T.T., Phuong, N.T. & Van den Brink, P.J. (2015). Ecological risk assessment of the antibiotic enrofloxacin applied to Pangasius catfish farms in the Mekong Delta, Vietnam. *Chemosphere* 119: 407-414.

Atomvægtstabel. <https://ptable.com/?lang=da#Egenskaber> – tilgået 2. november 2022.

Azevedo, F.C.R., Vaz, I.C.D., Barbosa, F.A.R. & Magalhães, S.M.S. (2019). Toxicological effects of ciprofloxacin and chlorhexidine on growth and chlorophyll a synthesis of freshwater cyanobacteria. *Braz J Pharm Sci* 55: e17661.

Babić, S., Perisa, M. & Skorić, I. (2013). Photolytic degradation of norfloxacin, enrofloxacin and ciprofloxacin in various aqueous media. *Chemosphere* 91(11): 1635-1642.

Baginska, E., Haiss, A. & Kümmerer, K. (2015). Biodegradation screening of chemicals in an artificial matrix simulating the water-sediment interface. *Chemosphere* 119: 1240-1346.

Bai, Y., Meng, W., Xu, J., Xhan, Y. & Guob, C. (2014). Occurrence, distribution and bioaccumulation of antibiotics in the Liao River basin in China. *Environmental Science: Processes and Impacts* 16: 586.

Bawa-Allah, K. A. & Ehimiyein, A. O. (2022). Ecotoxicological effects of human and veterinary antibiotics on water flea (*Daphnia magna*). *Environmental Toxicology and Pharmacology* 94: 103932.

Bayer, A.G. n.d. Growth inhibition test with *Anabaena flos-aquae* under static conditions, Bayer Schering Pharma AG, Nonclinical Drug Safety, T7078912EXT (Springborn Smithers study 1121.006.430). Unpublished data.

- Bayer, A.G. (1990a). Business group corp science. Direct photodegradation of ciprofloxacin in water. Report No. 3351. Unpublished data.
- Bayer, A.G. (1990b). Zellvermehrungshemmtest (Grünalge) von Ciprofloxacin Hydrochlorid. Report No. 169 A/90A. Unpublished data.
- Bayer, A.G. (1990c). Akute Fischtoxizität von Ciprofloxacin Hydrochlorid. Report No. 169 A/90F. Unpublished data.
- Bayer, A.G. (1994a). Business Group Crop Science. Water solubility of Ciprofloxacin. Report No. 144100608. Unpublished data.
- Bayer, A.G. (1994b). Bestimmung der Wachstumshemmung von *Pseudomonas putida* bzw. *Vibrio fischeri*. Unpublished data.
- Bayer Healthcare (2003). Technical Registration Document: T.03.02-12, Ciprofloxacin oral new, Chemical and Physical Properties. Unpublished data.
- Bengtsson-Palme, J. & Larsson, D.G. J. (2016). Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environmental International* 86, 140-149. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.015>.
- Boccioni, A.P.C., Lajmanovich, R.L., Peltzer, P.M., Attademo, A.M. & Martinuzzi, C.S. (2021). Toxicity assessment of different experimental scenarios with glyphosate, chlorpyrifos and antibiotics in *Rhinella arenarum* (Anura: Bufonidae) tadpoles. *Chemosphere*, <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128475>.
- Boström, M. L. and O. Berglund (2015). Influence of pH-dependent aquatic toxicity of ionizable pharmaceuticals on risk assessments over environmental pH ranges. *Water Res* 72: 154-161.
- Bourgeois, T., Delezpide, A.L., Zhao, W., Guimiot, F., Adle-Biasette, H., Durand, E., Ringot, M., Gallego, J., Storme, T., Le Guellec, C., Kassai, B., Turner, M.A., Jacqz-Aigrain, E. & Matrot, B. (2016). Safety study of Ciprofloxacin in newborn mice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 74: 161-169
- 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
- Burhenne, J., Ludwig, M., Nicoloudis, P. & Spiteller, M. (1997). Photolytic degradation of fluoroquinolone carboxylic acids in aqueous solution. Part 1. Primary photodegradation products and half-lives. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 4: 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.

Carsado-Martinez, C. (2021). SQC (EQS_{sed}) – Proposal by the Ecotox Centre for: Ciprofloxacin. Lausanne (CH): Swiss Centre for Applied Ecotoxicology; 28 pp.

Chemaxin (2022). LogD Predictor. <https://disco.chemaxon.com/calculators/demo/plugins/logd/>

Córdova-Kreylos, A.L. & Scow, K.M. (2007). Effects of ciprofloxacin on salt marsh sediment microbial communities. *The ISME Journal* 1: 585–595.

Dalla Bona, M.D., Di Leva, V. & De Liguoro, M. (2014). The sensitivity of *Daphnia magna* and *Daphnia curvirostris* to 10 veterinary antibacterial and to some of their binary mixtures. *Chemosphere* 115: 67-74.

Dalla Bona, M.D., Zounková, R., Merlanti, R., Blaha, L. & De Liguoro, M. (2015). Effects of enrofloxacin, ciprofloxacin, and trimethoprim on two generations of *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 113: 152-158.

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 Bel, E., Dewulf, J., De Witte, B., Van Langenhove, H. & Janssen, C. (2009). Influence of pH on the sonolysis of ciprofloxacin: Biodegradability, ecotoxicity and antibiotic activity of its degradation products. *Chemosphere* 77: 291-295.

Diniz, V., Rath, G., Rath, S., Rodrigues-Silva, C., Guimarães, J.R. & Cunha, D.G.F. (2021). Long-term ecotoxicological effects of ciprofloxacin in combination with caffeine on the microalga *Raphidocelis subcapitata*. *Toxicology Reports* 8: 429-435.

Dinoísio, R., Daniel, D., de Alkimin, G.D. & Nunes, B. (2020). Multi-parametric analysis of ciprofloxacin toxicity at ecologically relevant levels: Short- and long-term effects on *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 74, 103295.

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. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00537> – tilgæt 2. november 2022.

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

ECHA (2021). Substance Infocard on 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxylic acid (CAS. 85721-33-1). <https://echa.europa.eu/da/substance-information/-/substanceinfo/100.123.026> – sidst opdateret 10. juli 2021, tilgæt 2. november 2022.

ECDC (2018). Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2013-2014. European centre for disease prevention and control. Stockholm.

EMA (2015). Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2013. European medicine agency science medicine health. Fifth ESVAC report.

EMEA (1998). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Maximum Residue Limit. Enrofloxacin. Summary report (2). EMEA/MRL/388/98-Final.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/enrofloxacin-modification-bovine-porcine-poultry-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal_en.pdf

EPI Suite (2022). Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.

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.

EU (2000). Europa-Parlamentets og Rådets Direktiv 2000/60/EF om fastsættelse af en ramme for fællesskabets vandpolitiske foranstaltninger af 23. oktober 2000.

EU (2008). ECHA: Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment
https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r10_en.pdf/bb902be7-a503-4ab7-9036-d866b8ddce69

EU (2018). Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance Document No. 27. Technical Guidance Document for Deriving Environmental Quality Standards.
<https://circabc.europa.eu/sd/a/ba6810cd-e611-4f72-9902-f0d8867a2a6b/Guidance%20No%2027%20-%20Deriving%20Environmental%20Quality%20Standards%20-%20version%202018.pdf>

EU EQS (2022). Link til circabc, hvor endelige udkast for azithromycin, clarithromycin, diclorfenac og erythromycin kan findes: https://circabc.europa.eu/ui/group/9ab5926d-bed4-4322-9aa7-9964bbe8312d/library/677b0752-676a-4a17-a60a-08a833fcc204?p=1&n=10&sort=modified_DESC

Fan, P., Liu, C., Ke, Z., Xhou, W. & Wu, Z. (2022). Growth and physiological response in a submerged clonal aquatic plant and multiple-endpoint assessment under prolonged exposure to ciprofloxacin. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 239: 113690.

Fass. (2013). Ciproxin. Environmental information. (No longer available on the website, can be provided from the authors by request).

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.

Gao, L., Shi, Y., Li, W., Liub, J. & Cai, Y. (2012). Occurrence, distribution and bioaccumulation of antibiotics in the Haihe River in China. *Journal of Environmental Monitoring* 14: 1248.

- Geiger, E., Hornek-Gausterer, R. & Saçan, M.T. (2016). Single and Mixture Toxicity of Pharmaceuticals and Chlorophenols to Freshwater Algae *Chlorella vulgaris*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 129: 189–98.
- Gibs, J., Heckathorn, H.A., Meyer, M.T., Klapinski, F.R., Alebus, M. & Lippincott, R.L. (2013). Occurrence and partitioning of antibiotic compounds found in the water column and bottom sediments from a stream receiving two wastewater treatment plant effluents in Northern New Jersey, 2008. *Science of the Total Environment* 458–460: 107–116.
- Girardi, C., Greve, J., Lamshöft, M., Fetzter, I., Miltner, A., Schäffer, A. & Kästner, M. (2011). Biodegradation of ciprofloxacin in water and soil and its effects on the microbial communities. *Journal of Hazardous Materials* 198: 22-30.
- Golet, E.M., Xifra, I., Siegrist, H., Alder, A.C. & Giger, W. (2003). Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil. *Environmental Science and Technology* 37: 3243–3249.
- Gomaa, M., Zein-Elabdeen, A., Hifney, A.F. & Adam, M.S. (2021). Phycotoxicity of antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs to green algae *Chlorella sp.* and *Desmodesmus spinosus*: Assessment of combined toxicity by Box-Behnken experimental design. *Environmental Technology & Innovation* 23: 101586.
- Hagenbuch, I.M. & Pinckney, J.L. (2012). Toxic effects of the combined antibiotics ciprofloxacin, lincomycin, and tylosin on two species of marine diatoms. *Water Research* 46(16): 5028-5036.
- Halawa, A.M. (2010). Effect of ciprofloxacin on the articular cartilage and epiphyseal growth plate cartilage in the growing albino rats and the possible protective role of vitamin E (α -Tocopherol): A histological and morphometric study. *Egyptian Journal of Histology* 33: 569-582.
- Halling-Sørensen, B., Hoten Lutzhod, H.C., Andersen, H.R. Ingerslev, F. (2000). Environmental risk assessment of antibiotics: Comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 46(sup. 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.
- Hosseini, M., Esrafil, A., Farzadkia, M., Kermani, M. & Gholami, M. (2020). Degradation of ciprofloxacin antibiotic using photo-electrocatalyst process of Ni-doped ZnO deposited by RF sputtering on FTO as an anode electrode from aquatic environments: Synthesis, kinetics, and ecotoxicity study. *Microchemical Journal* 154: 104663.
- Huang, Y., Wang, Y., Huang, Y., Zhang, L., Ye, F., Wang, J., Shang, J. & Liao, Q. (2020). Impact of sediment characteristics on adsorption behavior of typical antibiotics in Lake Taihu, China. *Science of the Total Environment* 718: 137329.

- Ilgin, S., Can, O.D., Atli, O., Ucel, U.I., Sener, E. & Guven, I. (2015). Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicology Mechanisms and Methods* 25(5): 374-381.
- Jahangir, S.M. & Islam, A.S. (2006). A study on the teratogenic effect of ciprofloxacin. *Bangladesh Journal of Physiology and Pharmacology* 22: 9-11.
- Jiang, Y., Li, M.m Guo, C., An, D., Xu, J., Zhang, Y. & Xi, B. (2014). Distribution and ecological risk of antibiotics in a typical effluent-receiving river (Wangyang River) in north China. *Chemosphere* 112: 267-274.
- Kergaravat, S.V., Hernández, S.R. & Gagneten, A.M. (2021). Second-, third- and fourth-generation quinolones: Ecotoxicity effects on *Daphnia* and *Ceriodaphnia* species. *Chemosphere* 262: 127823.
- Keutz, E.V., Ruhl, C., Drommer, W.F. & Rosenbrunch, M. (2004). Effects of ciprofloxacin on joint cartilage in immature dogs immediately after dosing and after a 5-month treatment-free period. *Archives of Toxicology* 78(7): 418-424.
- Khaki, A., Heidar, M., Novin, M.G. & Khaki, A.A. (2008). Adverse effects of ciprofloxacin on testis apoptosis and sperm parameters in rats. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 6(2): 71-76.
- Khasawneh, A.F., Al-Hadidi, K.A., Aburaji, T.A. & Obeidat, F.N. (2015). Acute and subacute (20-d) oral dose toxicity study of modified fluoroquinolone compound 6C in BALB/c mice. *Toxin Reviews* 34(3): 129-135.
- Kim, J., Park, J., Kim, P.-G., Lee, C., Choi, K. & Choi, K. (2010). Implication of global environmental changes on chemical toxicity effect of water temperature, pH, and ultraviolet B irradiation on acute toxicity of several pharmaceuticals in *Daphnia magna*- *Ecotoxicology* 19: 662-669.
- Knapp, C.W., Cardoza, L.A., Hawes, J.N., Wellington, E.M.H., Larive, C.K. & Graham, D.W. (2005). Fate and effects of enrofloxacin in aquatic systems under different light conditions. *Environmental Science and Technology* 39: 9140–9146.
- Kolasińska, J., Bielińska, M. & Nalecz-Jawecki, G. (2010). Assessment of fluoroquinolones toxicity with application to *Lemna minor* microbiotest. *Fresenius Environmental Bulletin* 19(8): 1453-1457.
- Kovalakova, P., Cizmas, L., McDonald, T.J., Marsalek, B., Feng, M. & Sharma, V.K. (2020). Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review. *Chemosphere* 251: 126351.
- Kümmerer, K., Al-Ahmad, A. & Mersch-Sundermann, V. (2000). Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere* 40: 701-710.
- Kümmerer, K. (2008). Effects of Antibiotics and Virustatics in the Environment. In Kümmerer, K. (editor). *Pharmaceuticals in the Environment* (third edition: 224).

- Lam, M.W., Tantuco, K. & Mabury, S. A. (2003). PhotoFate: A new approach in accounting for the contribution of indirect photolysis of pesticides and pharmaceuticals in surface waters. *Environ. Sci. Technol.* 37: 899–907.
- Lei, X., Lu, J., Liu, Z., Tong, Y. & Li, S. (2015). Concentration and distribution of antibiotics in water–sediment system of Bosten Lake, Xinjiang. *Environmental Science and Pollution Research* 22: 1670–1678.
- Li, M.-H. (2013). Acute toxicity of 30 pharmaceutically active compounds to freshwater planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicological & Environmental Chemistry* 95(7): 1157-1170.
- Li, P., Cheng, N.N., Chen, B.Y. & Wang, Y.M. (2004). In vivo and in vitro chondrotoxicity of ciprofloxacin in juvenile rats. *Acta P Sinica* 25: 1262-1266.
- Liao, X., Li, B., Zou, R., Dai, Y., Xie, S. & Yuan, B. (2016). Biodegradation of antibiotic ciprofloxacin: pathways, influential factors, and bacterial community structure. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23: 7911-7918.
- Lin, C.E., Deng, Y.J., Liao, W.S., Sun, S.W., Lin, W.Y. & Chen, C.C. (2004). Electrophoretic behavior and pK(a) determination of quinolones with a piperazinyl substituent by capillary zone electrophoresis. *J. Chromatogr. A.* 1051: 283–290.
- 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 Agriculture Wastes* 45(5): 456-465.
- Lindberg, R.H., Olofsson, U., Rendahl, P., Johansson, M.I., Tysklind, M. & Anderson, B.A.V. (2006). Behaviour of Fluoroquinolones and Trimethoprim during Mechanical, Chemical, and Active Sludge Treatment of Sewage Water and Digestion of Sludge. *Environmental Science and Technology* 40(3): 1042-1048.
- 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.
- Magdaleno, A., Saenz, M.E., Juárez, A.B. & Moreton, J. (2015). Effects of six antibiotics and their binary mixtures on growth of *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 133: 72-78.
- 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.

Meylan, W.M., Howard, P.H., Boethling, R.S., Aronson, D., Printup, H. & Gouchie, S. (1999). Improved method for estimating bioconcentrations/bioaccumulation factor from octanol/water partition coefficient. *Environmental Toxicology and Chemistry* 18(4): 664-672.

Miljøstyrelsen (2004). Principper for fastsættelse af vandkvalitetskriterier for stoffer i overfladevand. Vejledning fra Miljøstyrelsen nr. 4, 2004.

Mutavdžić, D., Ćurković, L., Grčić, I., Šimić, I. & Župan, J. (2017). Isotherm, kinetic, and thermo dynamic study of ciprofloxacin sorption on sediments. *Environmental Science and Pollution Research* 24: 10091–10106.

Nentwig, G. (2006). Arzneimittel als Umweltrisiko? Ökotoxikologische Untersuchung und Risikobewertung für vier in der aquatischen Umwelt nachgewiesene Pharmaka. Dissertation. Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, DE.

Nentwig, G. (2008). Another Example of Effects of Pharmaceuticals on Aquatic Invertebrates: Fluoxetine and Ciprofloxacin. In Kümmerer K (editor), *Pharmaceuticals in the Environment* (third edition: 205-223).

Nguyen, T.-D., Itayama, T., Ramaraj, R., Iwami, N., Shimizu, K., Dao, T.-S., Pham, T.-L. & Masada, H. (2021). Chronic ecotoxicology and statistical investigation of ciprofloxacin and ofloxacin to *Daphnia magna* under extendedly long-term exposure. *Environmental Pollution* 291: 118095.

Nguyen, T.-D., Itayama, T., Ramaraj, R., Iwami, N., Shimizu, K., Dao, T.-S., Pham, T. L. & Maseda, H. (2022). Physiological response of *Simocephalus vetulus* to five antibiotics and their mixture under 48-h acute exposure. *Science of the Total Environment* 829: 154585.

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.

Nogueira, A.F., Pinto, G., Correia, B. & Nunes, B. (2019). Embryonic development, locomotor behavior, biochemical, and epigenetic effects of the pharmaceutical drugs paracetamol and ciprofloxacin in larvae and embryos of *Danio rerio* when exposed to environmental realistic levels of both drugs. *Environmental Toxicology* 34(11):1177-1190.

Nogueira, A.F. & Nunes, B. (2020). Effects of low levels of the antibiotic ciprofloxacin on the polychaete *Hediste diversicolor*: biochemical and behavioural effects. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 80: 103505.

Nowara, A., Burhenne, J & Spiteller, M. (1997). Binding of Fluoroquinolone Carboxylic Acid Derivatives to Clay Minerals. *J. Agric. Food Chem.* 45(4): 1459-1463.

Nunes, B., Leal, C., Rodrigues, S. & Antunes, S. C. (2017). Assessment of ecotoxicological effects of ciprofloxacin in *Daphnia magna*: life-history traits, biochemical and genotoxic effects. *Water Science and Technology*. 3: 835-844.

Nunes, B., Veiga, V., Frankenbach, S., Serôdio, J. & Pinto, G. (2019). Evaluation of physiological changes induced by the fluoroquinolone antibiotic ciprofloxacin in the freshwater macrophyte species *Lemna minor* and *Lemna gibba*. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 72: 103242.

OECD (1992). OECD Guidelines for Testing of Chemicals – Ready Biodegradability. Adopted by the Council on 17th July 1992. Paris.

OECD (2019). Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidance Document on Aquatic Toxicity Testing of Difficult Substances and Mixtures, OECD Series on Testing and Assessment, Guidance Document No 23, OECD Publishing, 2nd ed., Paris.
<https://doi.org/10.1787/0ed2f88e-en>

Olçay, E., Beytemur, O., Kalegasioghi, F., Gulmez, T. & Mutlu, Z. (2011). Oral toxicity of perfloxacin, norfloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin: Comparison of biochemical and histopathological effects on Achilles tendon in rats. *The Journal of Toxicological Sciences* 36: 339-345.

Ortiz de García, S., Pinto, P.G., García, P.A. & Irusta-Mata, R. (2013). Ranking of concern, based on environmental indexes, for pharmaceutical and personal care products: An application to the Spanish case. *Journal of Environmental Managements* 129: 384-397.

Peltzer, P.M., Lajmanovich, R.C., Attademo, A.M., Junges, C.M., Tegilia, C.M., Martinuzzi, C., Curi, L., Culzoni, M.J. & Goicoechea, H.C. (2017). Ecotoxicity of veterinary enrofloxacin and ciprofloxacin antibiotics on anuran amphibian larvae. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 51: 114-123.

Plhalova, L., Zivna, D., Bartoskova, M., Blahova, J., Sevcikova, M., Skoric, M., Marsalek, P., Stancova, V. & Svobodova, Z. (2014). The effects of subchronic exposure to ciprofloxacin on zebrafish (*Danio rerio*). *Neuroendocrinology Letters* 35: suppl. 2.

PubChem. Compound summary for CID 2764, Ciprofloxacin (CAS: 85721-33-1). Udgivet af National Library og Medicin – National Center for Biotechnology Information.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ciprofloxacin> – sidst opdateret 31. oktober 2022, tilgæet 2. november 2022.

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.

Rosas-Ramírez, J.R. Orozco-Hernández, J.M., Elizalde-Velázquez, G.A., Raldúa, D., Islas-Flores, H. & Gómez-Oliván, L.M. (2022). Teratogenic effects induced by paracetamol, ciprofloxacin, and their mixture on *Danio rerio* embryos: Oxidative stress implication. *Science of the Total Environment* 806: 150541.

- Sahlin, S., Larsson, D.G.J. & Ågerstand, M. (2018). Ciprofloxacin – EQS data overview. Stockholm University, Department of Environmental Science and Analytical, ACGS report 15.
- Schluter, G.M.D. (1989). Ciprofloxacin: Toxicologic evaluation of additional safety data. *The American Journal of Medicin*, 87(5): 37-39.
- Schmitt-Kopplin, P., Burhenne, J., Freitag, D., Spiteller, M. & Kettrup, A. (1999). Development of capillary electrophoresis methods for the analysis of fluoroquinolones and application to the study of the influence of humic substances on their photodegradation in aqueous phase. *J. Chromatogr. A* 837: 253–265.
- Schwab, B.W., Hayes, E.P., Fiori, J.M., Mastrocco, F.J., Roden, N.M., Cragin, D., Meyerhoff, R.D & Anderson, P.D. (2005). Human pharmaceuticals in US surface waters: a human health risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 42(3): 296-312.
- Schweiz Ecotox Centre (2013). EQS – Vorschlag des Oekotoozentrums für: Ciprofloxacin. Schweizerisches zentrum für angewandte Ökotoxikologie. Eawas-EPFL.
- Shahnaz, T., Priyan, V.V., Pandian, S. & Narayanasamy, S. (2021). Use of Nanocellulose extracted from grass for adsorption abatement of Ciprofloxacin and Diclorfenac removal with phyto, and fish toxicity studies. *Environmental Pollution* 268: 115494.
- Siddiqui, M.A. & Naqvi, S.N.H. (2010). Evaluation of the teratogenic potentials of ciprofloxacin in albino rat. *Journal of Morphological Science* 27(1): 14-18.
- Stahlmann, R., Kühner, S., Shakibaei, M., Schwabe, R., Flores, J., Evander, A. vad. & Sickle, D.C. (2000). Chondrotoxicity of ciprofloxacin in immature Beagle dogs: immunohistochemistry, electron microscopy and drug plasma concentration. *Archives of Toxicology* 73(10): 564-572.
- Takacs-Novak, K., Jozan, M., Hermecz, I. & Szasz, G. (1992). Lipophilicity of antibacterial fluoroquinolones. *International Journal of Pharmaceutics* 79(2-3): 89-96.
- Tang, J., Wang, S., Fan, J., Long, S., Wang, L., Tang, C., Tam, N.F. & Yang, Y. (2019). Predicting distribution coefficients for antibiotics in a river water–sediment using quantitative models based on their spatiotemporal variations. *Science of the Total Environment* 655: 1301–1310.
- Tell, J., Caldwell, D. J., Häner, A., Hellstern, J., Hoeger, B., Journel, R. & Vestel, J. (2019). Science-based targets for antibiotics in receiving waters from pharmaceutical manufacturing operations. *Integrated environmental assessment and management*, 15(3): 312-319.
<https://doi.org/10.1002/ieam.4141>
- Tiefenbacher, E.M., Haen, E., Przybilla, B. & Kurz H. (1994). Photodegradation of some quinolones used as antimicrobial therapeutics, *J. Pharm. Sci.* 83: 463–467. DOI: 10.1002/jps.2600830403.
- Tolls J. (2001). Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review. *Environmental Science and Technology* 35: 3397-3406.

- Tornianen, K., Tammilehto, S. & Ulvi, V. (1996). The effect of pH, buffer type and drug concentration on the photochemistry of ciprofloxacin. *Int. J. Pharm.* 132: 53–61.
- Trombini, C., Kazakova, J., Villar-Navarro, M., Hampel, M., Fernández-Torres, R., Bello-López, M.Á. & Blasco, J. (2022). Bioaccumulation and biochemical responses in the peppery furrow shell *Scrobicularia plana* exposed to a pharmaceutical cocktail at sub-lethal concentrations. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 242: 113845.
- Turiel, E., Bordin, G. & Rodriguez, A.R. (2005). Study of the evolution and degradation products of ciprofloxacin and oxolinic acid in river samples by HPLC-UV/MS/MS-MS. *Journal of Environmental Monitoring* 7(3): 189-195.
- Van Doorslaer, X., Haylamicheal, I.D., Dewulf, J., Van Langenhove, H., Janssen, C.R. & Demeestere, K. (2015). Heterogeneous photocatalysis of moxifloxacin in water: Chemical transformation and ecotoxicity. *Chemosphere* 119: S75-S80.
- 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.
- Wagil, M., Kumirska, J., Stolte, S., Puckowski, A., Maszkowska, J., Stepnowski, P. & Białk-Bielińska, A. (2014). Development of sensitive and reliable LC-MS/MS methods for the determination of three fluoroquinolones in water and fish tissue samples and preliminary environmental risk assessment of their presence in two rivers in northern Poland. *Science of the Total Environment* 493: 1006–1013.
- 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.
- Wetzstein, H.-G., Stadler, M., Tichy, H.-V., Dalhoff, A. & Karl, W. (1999). Degradation of Ciprofloxacin by Basidiomycetes and Identification of Matabolites Generated by the Brown Rot Fungus *Gloeophyllum striatum*. *Applied and Environmental Microbiology*: 1556-1563.
- Xie, Z., Lu, G., Yan, Z., Liu, J., Wang, P. & Wang, Y. (2017). Bioaccumulation and trophic transfer of pharmaceuticals in food webs from a large freshwater lake. *Environmental Pollution* 222: 356-366.
- Xiong, J.Q., Kurade, M.B., Kim, J.R., Roh, H.S. & Jeon, B.H. (2017). Ciprofloxacin toxicity and its co-metabolic removal by a freshwater microalga *Chlamydomonas mexicana*. *Journal of Hazardous Materials* 323(A): 212-219.
- 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.

Załęska-Radziwiłł, M., Affek, K. & Rybak, J. (2014). Ecotoxicity of chosen pharmaceuticals in relation to micro-organisms—risk assessment. *Desalination and Water Treatment* 52: 3908–3917.

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.

Zhao, S., Liu, X., Cheng, D., Liu, G., Liang, B., Cui, B. & Bai, J. (2016). Temporal–spatial variation and partitioning prediction of antibiotics in surface water and sediments from the intertidal zones of the Yellow River Delta, China. *Science of the Total Environment* 569–570: 1350–1358.

Zivna, D., Plhalova, L., Chromcova, L., Blahova, J., Prokes, M., Skoric, M., Marsalek, P., Praskova, E., Stepanova, S. & Svabodova, Z. (2016). The effects of ciprofloxacin on early life stages of common carp (*Cyprinus carpio*). *Environmental Toxicology* 35(7): 1733-1740.

Zhu, L., Santiago-Schübel, B., Xiao, H., Hollert, H. & Kueppers, S. (2016). Electrochemical oxidation of fluoroquinolone antibiotics: Mechanism, residual antibacterial activity and toxicity change. *Water Research* 102: 52-62.

Bilag A

Toksicitet over for vandorganismer (EC_x, LC_x, NOEC, osv.)

Ferskvandsorganismer

Akut toksicitet

	Målt	Varighed	Effekt	Værdi µg/l	Bemærkninger	Reference	Troværdighed (1-4)
Bakterier							
<i>Pseudomonas putida</i>	-	16 timer	EC ₅₀ , væksthæmning (protein indhold)	80		Al-Ahmad et al., 1999	2*
<i>Pseudomonas putida</i>	-	-	EC ₅₀	9,3		Bayer AG, 1994b	4*
Cyanobakterier							
<i>Anabaena flos-aquae</i>	Ja	72 timer	EC ₅₀ , vækstrate	36,3		Ebert et al., 2011	1*
<i>Anabaena flos-aquae</i>	-	72 timer	EC ₅₀ , biomasse	10,3		Ebert et al., 2011	1*
<i>Microcystis aeruginosa</i>	Nej	72 timer	EC ₅₀ , vækstrate	5**		Halling-Sørensen et al., 2000	3*
<i>Microcystis aeruginosa</i>	Nej	120 timer	EC ₅₀ , vækstrate (fluorescerende)	15***		Robinson et al., 2005	3*
<i>Microcystis aeruginosa</i>	Nej	96 timer	EC ₅₀ , vækst	17,24	pH 7,0	Azevedo et al., 2019	2
<i>Microcystis panniformis</i>	Nej	96 timer	EC ₅₀ , vækst	13,56	pH 7,0	Azevedo et al., 2019	2
Protozoa							
<i>Blepharisma japonicum</i>	Nej	96 timer	NOEC, vækst (antal celler)	≥0,9**		Nentwig, 2006	3*
<i>Tetrahymena thermophila</i>	Nej	24 timer	EC ₅₀ , vækst	>100.000		Zaleska-Radziwill et al., 2011	3*
<i>Tetrahymena thermophila</i>	Nej	24 timer	NOEC, vækst	195		Zaleska-Radziwill et al., 2011	3*
Alger							
Grønalger							
<i>Chlamydomonas mexicana</i>	Nej	96 timer	EC ₅₀ , vækstrate	65.000	pH ikke angivet	Xiong et al., 2017	4
<i>Chlamydomonas mexicana</i>	Nej	48 timer	EC ₅₀ , vækstrate	55.000	pH ikke angivet	Xiong et al., 2017	4
<i>Chlorella sp.</i>	Ja	72 timer	EC ₅₀ , væksthæmning	23.000	Formuleringsprodukt (50% cipro.). pH 8,7	Andrieu et al., 2015	4
<i>Chlorella sp.</i>	Nej	72 timer	IC ₅₀ , vækst	15.110	pH ikke angivet	Gomaa et al., 2021	4
<i>Chlorella sp.</i>	Nej	96 timer	IC ₅₀ , vækst	2920	pH ikke angivet	Gomaa et al., 2021	4
<i>Chlorella vulgaris</i>	Nej	96 timer	EC ₅₀ , vækstrate	18.500**		Nie et al., 2008	2*

<i>Chlorella vulgaris</i>	Nej	96 timer	EC ₅₀ , klorofyl	28.130**		Nie et al., 2008	2*
<i>Chlorella vulgaris</i>	Ja	72 timer	IC ₅₀ , vækstrate	25.100**	pH 6,35-6,56	Geiger et al., 2016	2
<i>Chlorella vulgaris</i>	Ja	96 timer	IC ₅₀ , vækstrate	26.200**	pH 6,35-6,56	Geiger et al., 2016	2
<i>Desmodesmus spinosus</i>	Nej	72 timer	IC ₅₀ , vækst	28.500	pH ikke angivet	Gomaa et al., 2021	4
<i>Desmodesmus spinosus</i>	Nej	96 timer	IC ₅₀ , vækst	16.550	pH ikke angivet	Gomaa et al., 2021	4
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Ja	72 timer	EC ₅₀ , vækstrate	>8042		Ebert et al., 2011	1*
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Ja	72 timer	EC ₅₀ , biomasse	>8042		Ebert et al., 2011	1*
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	-	72 timer	EC ₅₀ , vækstrate	>900.000**		Bayer AG 1990b	4*
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Nej	72 timer	EC ₅₀ , væksthæmning	8800	pH ikke angivet	Zhu et al., 2016	4
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Nej	96 timer	EC ₅₀ , vækstrate	3500**		Martins et al., 2012	3*
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Nej	72 timer	EC ₅₀ , vækstrate (fluorescerende)	16.100**		Robinson et al., 2005	3*
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Nej	72 timer	EC ₅₀ , biomasse	6700		Yang et al., 2008	3*
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Nej	72 timer	EC ₅₀ , vækstrate	2670**		Halling-Sørensen et al., 2000	3*
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Ja	72 timer	EC ₅₀ , væksthæmning	11.300	pH ca. 7,2	Magdaleno et al., 2015	2
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Nej	72 timer	EC ₅₀ , væksthæmning	5013**	pH ikke angivet	Van Doorslaer et al., 2015	4
<i>Raphidocelis subcapitata</i> (samme som <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Nej	72 timer	EC ₅₀ , vækstrate	21,1	pH ikke angivet	Diniz et al., 2021	4
<i>Scenedesmus obliquus</i>	-	96 timer	EC ₅₀ , biomasse	126.320		Zhang et al., 2012	3*
<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	Nej	24 timer	EC ₅₀ , væksthæmning	>1000	pH ikke angivet	Wagil et al., 2014	4
Højere planter							
<i>Lemna gibba</i>	Ja	7 dage	EC ₅₀ , vækstrate (øgning af blade)	413		Ebert et al., 2011	1*
<i>Lemna gibba</i>	Ja	7 dage	EC ₅₀ , vækst (øgning af blade)	62,5		Ebert et al., 2011	1*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	7 dage	EC ₅₀ , vækst (øgning af blade)	697		Brain et al., 2004	2*

<i>Lemna gibba</i>	Ja	7 dage	EC ₅₀ , biomasse (tørvægt)	499		Ebert et al., 2011	1*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	7 dage	EC ₅₀ , biomasse (vådvægt)	698		Brain et al., 2004	2*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	7 dage	EC ₅₀ , klorofyl a indhold	1279		Brain et al., 2004	2*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	7 dage	EC ₅₀ , klorofyl b indhold	992		Brain et al., 2004	2*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	7 dage	EC ₅₀ , karotenoid indhold	1762		Brain et al., 2004	2*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	6 dage	EC ₅₀ , vækstrate (øgning af blade)	219**		Kolasińska et al., 2010	3*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	6 dage	EC ₅₀ , vækstrate (øgning af blade)	51**		Kolasińska et al., 2010	3*
<i>Lemna minor</i>	-	7 dage	EC ₅₀ , vækst (øgning af blade)	174**		Robinson et al., 2005	2*
<i>Lemna minor</i>	Nej	7 dage	EC ₅₀ , vækst (øgning af blade)	170**		Martins et al., 2012	3*
<i>Lemna minor</i>	Nej	7 dage	EC ₅₀ , væksthæmning	340	pH ikke angivet	Wagil et al., 2014	4
<i>Myriophyllum spicatum</i>	Ja	14 dage	EC ₅₀ , vækst (spirelængde)	>63.530		Ebert et al., 2011	1*
<i>Vallisneria natans</i>	Ja	56 dage	IC ₅₀ , vækst (biomasse og antal blade)	1374,4***	pH ikke angivet	Fan et al., 2022	4
Ledorme							
<i>Lumbriculus variegatus</i>	Nej	96 timer	LC ₅₀ , overlevelse	≥4800		Nentwig, 2008	3*
Fladorme							
<i>Dugesia japonica</i>	Nej	96 timer	LC ₅₀ , overlevelse	>1.000.000	pH: 7,8	Li, 2013	4
Krebsdyr							
Branchiopoda							
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Nej	48 timer	LC ₅₀ , dødelighed	36.000	pH: 7,5-8,6	Kergaravat et al., 2021	2
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Nej	72 timer	LC ₅₀ , dødelighed	14.000	pH: 7,5-8,6	Kergaravat et al., 2021	2
<i>Daphnia magna</i>	Nej	48 timer	EC ₅₀ , immobilitet	58.800***	Organismer <24 timer	Martins et al., 2012	2*
<i>Daphnia magna</i>	Ja	48 timer	EC ₅₀ , immobilitet	>9900		Gagliano & McNamara, 1996 (Bayer Report Nr. 106596)	1*

<i>Daphnia magna</i>	-	48 timer	EC ₅₀ , immobilitet	>100.000	Organismer <24 timer. Ingen lys	Zaleska-Radziwill et al., 2011	3*
<i>Daphnia magna</i>	Ja	48 timer	NOEC, immobilitet	≥9900		Gagliano & McNamara, 1996 (Bayer Report Nr. 106596)	1*
<i>Daphnia magna</i>	-	48 timer	NOEC, immobilitet	≥9000***	Organismer <24 timer	Robinson et al., 2005	2*
<i>Daphnia magna</i>	Nej	48 timer	NOEC, immobilitet	≥50.000**	Organismer <24 timer	Halling-Sørensen et al., 2000	3*
<i>Daphnia magna</i>	Nej	24 timer	EC ₅₀ , immobilitet	>12.000	Organismer 24-48 timer	Dave & Herger, 2012	2*
<i>Daphnia magna</i>	-	1 time	EC ₅₀ , enzymaktivitet (galactosidase)	3770	Fluorescerende test	Zaleska-Radziwill et al., 2011	3*
<i>Daphnia magna</i>	Nej	48 timer	EC ₅₀ , immobilitet	>1000	Organismer <24 timer. pH ikke angivet	Wagil et al., 2014	4
<i>Daphnia magna</i>	-	48 timer	EC ₅₀ , immobilitet	87.140		Dalla Bona et al., 2014	4
<i>Daphnia magna</i>	Nej	48 timer	LC ₅₀ , dødelighed	12.602	pH: 7	Hosseini et al., 2020	4
<i>Daphnia magna</i>	Nej	96 timer	LC ₅₀ , dødelighed	1931	pH: 7	Hosseini et al., 2020	4
<i>Daphnia magna</i>	Nej	48 timer	EC ₅₀ , immobilitet	1100	pH: 7,4	Kim et al., 2010	4
<i>Daphnia magna</i>	Nej	48 timer	EC ₅₀ , immobilitet	1200	pH: 8,3	Kim et al., 2010	4
<i>Daphnia magna</i>	Nej	48 timer	EC ₅₀ , immobilitet	1300	pH: 9,2	Kim et al., 2010	4
<i>Daphnia magna</i>	-	48 timer	EC ₅₀ , immobilitet	105.550	pH ikke angivet	Bawa-Allah & Ehimiyein, 2022	4
<i>Daphnia magna</i>	Nej	48 timer	EC ₅₀ , immobilitet	32.844**	pH: 6	Dionísio et al., 2020	2
<i>Daphnia curvirostris</i>	-	48 timer	EC ₅₀ , immobilitet	14.450		Dalla Bona et al., 2014	4
<i>Simocephalus vetulus</i>	Nej	48 timer	LC ₅₀ , dødelighed	>40.000	pH: 7,65-7,9	Nguyen et al., 2022	4
Malacostraca							
<i>Hyalella azteca</i>	-	96 timer	LC ₅₀ , overlevelse	>10.200		Gagliano & McNamara, 1996 (Bayer Report Nr. 106783)	1*
<i>Hyalella azteca</i>	-	96 timer	NOEC, overlevelse	2240		Gagliano & McNamara, 1996 (Bayer Report Nr. 106783)	1*
<i>Moina macrocopa</i>	Ja	48 timer	EC ₅₀ , immobilitet	71.000	Formuleringsprodukt (50% cipro.). pH: 8,4	Andrieu et al., 2015	4
Insekter							
<i>Chironomus riparius</i>	-	24 timer	LC ₅₀ , overlevelse	≥4800**	Larver blev testet	Nentwig, 2008	3*

Padder							
<i>Xenopus laevis</i>	Nej	96 timer	NOEC, overlevelse	≥100.000	Larver blev testet	Richards & Cole, 2006	3*
<i>Xenopus laevis</i>	Nej	96 timer	NOEC, udvikling	≥100.000	Larver blev testet	Richards & Cole, 2006	3*
Fisk							
<i>Danio rerio</i>	-	96 timer	LC ₅₀ , overlevelse	100.000		Bayer AG, 1990c	4*
<i>Danio rerio</i>	Nej	96 timer	LC ₅₀ , overlevelse	>100.000		Zaleska-Radziwill et al., 2011	3*
<i>Danio rerio</i>	-	96 timer	NOEC, overlevelse	316.000		Bayer AG, 1990c	4*
<i>Danio rerio</i>	Nej	96 timer	NOEC, overlevelse	≥90.000**		Halling-Sørensen et al., 2000	3*
<i>Danio rerio</i>	Nej	96 timer	Udvikling og adfærds effekter, ændring i biokemiske markører, DNA methylering	-	pH ikke angivet	Nogueira et al, 2019	4
<i>Danio rerio</i> , embryo	Nej	96 timer	LC ₅₀ , dødelighed	35,4	pH: 7,2-7,6	Rosas-Ramírez et al., 2022	2
<i>Danio rerio</i> , embryo	Nej	96 timer	EC ₅₀ , deformitet	18,2	pH: 7,2-7,6	Rosas-Ramírez et al., 2022	2
<i>Danio rerio</i>	Nej	96 timer	LC ₅₀ , dødelighed	100.000	pH: 6,5-7,5. Obs. værdien er angivet som LC ₅₀ , men kun 40% dødelighed ved 100 mg/l.	Shahnaz et al., 2021	4
<i>Gambusia holbrooki</i>	Nej	96 timer	LC ₅₀ , overlevelse	>54.000**		Martins et al., 2012	2*
<i>Lebistes reticulatus</i>	Nej	96 timer	LC ₅₀ , overlevelse	>100.000		Zaleska-Radziwill et al., 2011	3*
<i>Lepomis macrochirus</i>	Ja	96 timer	LC ₅₀ , overlevelse	>9850		Gagliano & McNamara, 1996 (Bayer Report Nr. 106791)	1*
<i>Lepomis macrochirus</i>	Ja	96 timer	NOEC, overlevelse	≥9850		Gagliano & McNamara, 1996 (Bayer Report Nr. 106791)	1*
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Ja	96 timer	LC ₅₀ , overlevelse	9400		Gagliano & McNamara, 1996 (Bayer Report Nr. 106775)	1*
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Ja	96 timer	NOEC, overlevelse	≥9400		Gagliano & McNamara, 1996 (Bayer Report Nr. 106775)	1*
<i>Pimephales promelas</i>	-	7 dage	NOEC, overlevelse	≥9000***		Robinson et al., 2005	2*
<i>Pimephales promelas</i>	-	7 dage	NOEC, vækst (vægt)	<9000***		Robinson et al., 2005	2*

* Data og troværdighedsvurdering er fra Swiss Ecotox Centre (2013)

** Ciprofloxacin-HCl blev anvendt som teststof. En faktor på 0,9 blev anvendt i konverteringen til ciprofloxacin

*** Ciprofloxacin-HCl-H₂O blev anvendt som teststof. En faktor på 0,859 blev anvendt i konverteringen til ciprofloxacin

**** Data og troværdighedsvurdering er fra det svenske Department of Environmental Science and Analytical Chemistry (ACES) (2018)

Ferskvandsorganismer

Kronisk toksicitet

	Målt	Varighed	Effekt	Værdi µg/l	Bemærkninger	Reference	Troværdighed (1-4)
Cyanobakterier							
<i>Anabaena flos-aquae</i>	-	-	NOEC, vækst hæmning	1,2		Bayer AG, n.d. (I Fass, 2013)	4****
<i>Anabaena flos-aquae</i>	Ja	72 timer	EC ₁₀ , vækstrate	4,47		Ebert et al., 2011	1*
<i>Anabaena flos-aquae</i>	Ja	72 timer	EC ₁₀ , biomasse	5,65		Ebert et al., 2011	1*
<i>Microcystis aeruginosa</i>	-	14 dage	NOEC, vækstrate	69,1	Ikke stabil under testen	Gagliano & McNamara, 1996 (Bayer Report Nr. 106627)	3*
<i>Microcystis aeruginosa</i>	Nej	96 timer	EC ₁₀ , vækst	3,21	pH 7,0	Azevedo et al., 2019	2
<i>Microcystis panniformis</i>	Nej	96 timer	EC ₁₀ , vækst	1,50	pH 7,0	Azevedo et al., 2019	2
Bakterier							
<i>Pseudomonas putida</i>	-	-	EC ₅₀ , vækst	9,3		Bayer AG, 1994b	4*
Alger							
<i>Chlorella sp.</i>	Ja	72 timer	EC ₁₀ , vækst hæmning	5200	Formuleringsprodukt (50% cipro.). pH 8,7	Andrieu et al., 2015	4
<i>Chlorella vulgaris</i>	-	96 timer	EC ₁₀ , vækstrate (antal celler)	1800**		Nie et al., 2008	2*
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Ja	72 timer	NOEC, vækstrate	≥8042		Ebert et al., 2011	1*
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Ja	72 timer	NOEC, biomasse	≥8042		Ebert et al., 2011	1*
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	-	72 timer	EC ₁₀ , vækstrate	27.000**		Bayer AG, 1990b	4*
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Nej	96 timer	NOEC, vækstrate (antal celler)	900**		Liu et al., 2011a	3*
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Nej	96 timer	NOEC, vækstrate (antal celler)	981**		Martins et al., 2012	3*
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Nej	96 timer	NOEC, fotosyntese (O ₂ produktion)	450**		Liu et al., 2011a	3*
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Nej	96 timer	NOEC, klorofyl a indhold	1350**		Liu et al., 2011a	3*
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Nej	96 timer	NOEC, klorofyl b indhold	1350**		Liu et al., 2011a	3*
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Nej	96 timer	NOEC, karotenoid indhold	900**		Liu et al., 2011a	3*

<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Nej	72 timer	NOEC, biomasse	<5000		Yang et al., 2008	3*
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Nej	14 dage	NOEC, vækst	<12.800		Gagliano & McNamara, 1996 (Bayer Report Nr. 106633)	3*
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	-	72 timer	EC ₁₀ , vækst hæmning	3300		Magdaleno et al., 2015	
Højere planter							
<i>Lemna gibba</i>	Nej	7 dage	EC ₁₀ , vækst (øgning af blade)	106		Brain et al., 2004	2*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	7 dage	EC ₁₀ , biomasse (vådvægt)	149		Brain et al., 2004	2*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	7 dage	EC ₁₀ , klorofyl a indhold	357		Brain et al., 2004	2*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	7 dage	EC ₁₀ , klorofyl b indhold	247		Brain et al., 2004	2*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	7 dage	EC ₁₀ , karotenoid indhold	484		Brain et al., 2004	2*
<i>Lemna gibba</i>	Ja	7 dage	NOEC, vækstrate (af blade)	>10; <100		Ebert et al., 2011	1*
<i>Lemna gibba</i>	Ja	7 dage	NOEC, vækst (øgning af blade)	>10; <100		Ebert et al., 2011	1*
<i>Lemna gibba</i>	Ja	7 dage	NOEC, biomasse (tørvægt)	>10; <100		Ebert et al., 2011	1*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	6 dage	NOEC, vækst rate (af blade)	42**		Kolasińska et al., 2010	3*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	6 dage	NOEC, vækstrate (af blade)	16**		Kolasińska et al., 2010	3*
<i>Lemna gibba</i>	Nej	5 dage	NOEC, klorofyl a indhold	>195	pH ikke angivet	Nunes et al., 2019	4
<i>Lemna gibba</i>	Nej	5 dage	NOEC, klorofyl b indhold	>195	pH ikke angivet	Nunes et al., 2019	4
<i>Lemna gibba</i>	Nej	5 dage	NOEC, karotenoid indhold	5	pH ikke angivet	Nunes et al., 2019	4
<i>Lemna minor</i>	Nej	7 dage	NOEC, vækst (af blade)	<45**		Martins et al., 2012	3*
<i>Lemna minor</i>	Nej	5 dage	NOEC, klorofyl a indhold	>195	pH ikke angivet	Nunes et al., 2019	4

<i>Lemna minor</i>	Nej	5 dage	NOEC, klorofyl b indhold	>195	pH ikke angivet	Nunes et al., 2019	4
<i>Lemna minor</i>	Nej	5 dage	NOEC, karotenoid indhold	>195	pH ikke angivet	Nunes et al., 2019	4
<i>Myriophyllum spicatum</i>	Ja	14 dage	NOEC, vækst (spire længde)	980		Ebert et al., 2011	1*
Krebsdyr							
Branchiopoda							
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Nej	21 dage	NOEC, overlevelse og reproduktion	2500	pH: 7,5-8,6	Kergaravat et al., 2021	2
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Nej	21 dage	NOEC, vækst	<2500	pH: 7,5-8,6	Kergaravat et al., 2021	2
<i>Daphnia magna</i>	Nej	28 dage	EC ₅₀ , reproduktion	14.000		Zaleska-Radziwill et al., 2011	3*
<i>Daphnia magna</i>	Nej	28 dage	NOEC, reproduktion	156		Zaleska-Radziwill et al., 2011	3*
<i>Daphnia magna</i>	Nej	21 dage	NOEC, neonate str. fra 1. yngel	1600**		Martins et al., 2012	2*
<i>Daphnia magna</i>	Nej	21 dage	NOEC, reproduktion	4670**		Martins et al., 2012	2*
<i>Daphnia magna</i>	Nej	21 dage	NOEC, antal afkom per hun	7940**		Martins et al., 2012	2*
<i>Daphnia magna</i>	Nej	21 dage	NOEC, somatisk vækst rate	7940**		Martins et al., 2012	2*
<i>Daphnia magna</i>	Nej	21 dage	NOEC, populations vækst rate	7940**		Martins et al., 2012	2*
<i>Daphnia magna</i>	Nej	21 dage	NOEC, alder ved 1 yngel	13.500**		Martins et al., 2012	2*
<i>Daphnia magna</i>	Nej	21 dage	EC ₅₀ , reproduktion	11.500**		Martins et al., 2012	2*
<i>Daphnia magna</i>	Nej	21 dage	EC ₂₀ , reproduktion	11.000	Neonater F0	Dalla Bona et al., 2015	2
<i>Daphnia magna</i>	Nej	21 dage	EC ₂₀ , reproduktion	24.000	Neonater F1	Dalla Bona et al., 2015	2
<i>Daphnia magna</i>	Nej	21 dage	NOEC, overlevelse	15.000	Neonater F0	Dalla Bona et al., 2015	2
<i>Daphnia magna</i>	Nej	21 dage	NOEC, overlevelse	15.000	Neonater F1	Dalla Bona et al., 2015	2
<i>Daphnia magna</i>	Nej	21 dage	reproduktion	-	pH ikke angivet	Nunes et al., 2017	4
<i>Daphnia magna</i>	Nej	42 dage	NOEC, dødelighed	5000	pH: 7,73-8,1. Højeste testkoncentration.	Nguyen et al., 2021	2-(4)
<i>Daphnia magna</i>	Nej	42 dage	NOEC, reproduktion	50	pH: 7,73-8,1. Statistisk signifikant effekt set ved testkonc. 500 µg/l	Nguyen et al., 2021	4

					(LOEC), dog ikke ved 5000 µg/l.		
Bløddyr							
Gastropoda (snegle)							
<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	Nej	56 dage	NOEC, reproduktion	0,4**	Total antal embryoer	Nentwig, 2008	3*
<i>Potamopyrgus antipodarum</i>	Nej	56 dage	NOEC, reproduktion	≥0,8**	Total antal embryoer	Nentwig, 2008	3*
Padder							
<i>Rhinella arenarum</i>	-	96 timer	NOEC, overlevelse	≥1000	Larver blev testet	Peltzer et al., 2017	2****
<i>Rhinella arenarum</i>	-	96 timer	EC ₁₀ , længde****		Sverige har ikke angivet en troværdighedsscore for deres estimerede EC ₁₀ -værdi. Det antages, at en score på 2, som angivet ovenfor, også gælder her.	Peltzer et al., 2017	
				10			
<i>Rhinella arenarum</i>	Nej	14 dage	LOEC, morfologi	10	Formuleringsprodukt anvendt. pH 7,4.	Boccioni et al., 2021	4
Fisk							
<i>Danio rerio</i>	Nej	28 dage	NOEC, vækst rate (vægt)	<780	Juvenile	Zaleska-Radziwill et al., 2011	3*
<i>Danio rerio</i>	-	28 dage	NOEC, vækst rate	>3000	Juvenile	Plhalova et al., 2014	2
<i>Lebistes reticulatus</i>	Nej	28 dage	NOEC, vækst rate (vægt)	780	Juvenile	Zaleska-Radziwill et al., 2011	3*
<i>Cyprinus carpio</i>	Nej	33 dage	NOEC, vækst		Embryo/larve. Signifikant effekt (øget vækst) blev set ved 1000 µg/l (LOEC). pH 8,4-8,8.	Zivna et al., 2016	2
				500			
<i>Cyprinus carpio</i>	Nej	33 dage	LOEC, udvikling	1*****	Embryo/larve. pH 8,4-8,8.	Zivna et al., 2016	2

* Data og troværdighedsvurdering er fra Swiss Ecotox Centre (2013)

** Ciprofloxacin-HCl blev anvendt som teststof. En faktor på 0,9 blev anvendt i konverteringen til ciprofloxacin

*** Ciprofloxacin-HCl-H₂O blev anvendt som teststof. En faktor på 0,859 blev anvendt i konverteringen til ciprofloxacin

**** Data og troværdighedsvurdering er fra det svenske Department of Environmental Science and Analytical Chemistry (ACES) (2018)

***** EC₁₀ estimeret

***** Jf. tabel 20 i TGD (EU, 2018) udelades LOEC-værdien, hvis der for samme studie foreligger en NOEC-værdi. Der foreligger ikke en NOEC for end pointet udvikling, derfor anvendes NOEC for end pointet vækst.

Saltvandsorganismer

Akut toksicitet

	Målt	Varighed	Effekt	Værdi µg/l	Bemærkninger	Reference	Troværdighed (1-4)
Bakterier							
<i>Aliivibrio fischeri</i>	-	-	EC ₅₀ , vækst	6,7		Bayer AG, 1994b	4*
<i>Aliivibrio fischeri</i>	-	30 minutter	EC ₅₀ , luminescens	10.400		Martins et al., 2012	2*
<i>Aliivibrio fischeri</i>	-	30 minutter	EC ₅₀ , luminescens	>5900		Hernando et al., 2007	3*
<i>Aliivibrio fischeri</i>	-	30 minutter	EC ₂₈ , luminescens	5900		Hernando et al., 2007	3*
<i>Aliivibrio fischeri</i>	-	-	NOEC, luminescens	≥100.000		Zhang et al., 2012	4*
<i>Vibrio fischeri</i> (også kaldet <i>Aliivibrio fischeri</i>)	Nej	30 minutter	EC ₅₀ , luminescens	>300	pH ikke angivet	Wagil et al., 2014	4
<i>Vibrio fischeri</i> (også kaldet <i>Aliivibrio fischeri</i>)	Nej	30 minutter	EC ₅₀ , luminescens	>100.000	pH ikke angivet	Zeleska-Radziwill et al., 2014	4
Alger							
<i>Cylindrotheca closterium</i>	Nej	96 timer	EC ₅₀ , vækst, rate (antal celler)	55.430		Hagenbuch & Pickney, 2012	3*
<i>Navicula ramosissima</i>	Nej	96 timer	EC ₅₀ , vækst, rate (antal celler)	72.120		Hagenbuch & Pickney, 2012	3*
<i>Artemia saline</i>	Nej	96 timer	EC ₅₀ , immobilitet	>100.000		Zeleska-Radziwill et al., 2011	3*

* Data og troværdighedsvurdering er fra Swiss Ecotox Centre (2013)

Saltvandsorganismer

Kronisk toksicitet

	Målt	Varighed	Effekt	Værdi µg/l	Bemærkninger	Reference	Troværdighed (1-4)
Bakterier							
<i>Vibrio fischeri</i> (også kaldet <i>Aliivibrio fischeri</i>)	Nej	24 timer	NOEC, vækst og luminescens	0,0015	pH ikke angivet	Zeleska-Radziwill et al., 2014	4

Mikrokosmosstudier

	Målt	Varighed	Effekt	Værdi µg/l	Bemærkninger	Reference	Troværdighed (1-4)
Mikroorganismer <i>Diverse organismer</i>	-	12 dage	NOEC, forandringer i den mikrobielle struktur	>5,9; <73		Maul et al., 2006	2*
<i>Krebsdyr</i>	-	30 dage	NOEC, body condition index (BCI)	≥0,9	BCI = index for vægt og længde	Maul et al., 2006	2*
<i>Krebsdyr</i>		30 dage	NOEC, spiseadfærd	≥0,9		Maul et al., 2006	2*
<i>Insekter</i>		45 dage	NOEC, vækstrate	≥73		Maul et al., 2006	2*

* Data og troværdighedsvurdering er fra Swiss Ecotox Centre (2013)

Mesokosmosstudier

	Målt	Varighed	Effekt	Værdi µg/l	Bemærkninger	Reference	Troværdighed (1-4)
Mikroorganismer <i>Diverse organismer</i> (aktiv slam)	-	73 dage	NOEC, Shannon index	<2000	Eksponeringen med ciprofloxacin foregik kun i de første 5 dage	Weber et al., 2011	3*

* Data og troværdighedsvurdering er fra Swiss Ecotox Centre (2013)

Bilag B

Toksicitet over for sedimentlevende organismer (EC_x, LC_x, NOEC, osv.)

Toksicitetsstudierne er angivet i tabel 5 i Carsado-Martinez (2021)

	Målt	Varighed	Effekt	Værdi mg/kg tørvægt	Bemærkninger	Reference	Troværdighed (1-4)
Insekter <i>Chironomus riparius</i>	Ja	30 dage	NOEC, fremkomst, antal æg	≥4	Begge endpoints resulterede i samme effektkoncentration. OC indholdet blev ikke rapporteret	Nentwig (2006) og Nentwig (2008)	3*
Børsteorme Oligochaeta <i>Lumbriculus variegatus</i>	Ja	28 dage	NOEC, antal orme, voksne, unge orme og biomasse	≥4	Alle endpoints resulterede i samme effektkoncentration. OC indholdet blev ikke rapporteret	Nentwig (2006) og Nentwig (2008)	3*
<i>Lumbriculus variegatus</i>	Ja	28 dage	NOEC, antal orme, (voksne), unge orme og biomasse	≥4 (1)	Alle endpoints resulterede i samme effektkoncentration på nær antal voksne, som resulterede i 1 mg/kg tørvægt). OC indholdet blev ikke rapporteret	Nentwig (2006) og Nentwig (2008)	3*
Polychaeta <i>Hediste diversicolor</i>	Nej	28 dages eksponering, 1 min nedgravningss adfærd	NOEC, total nedgravningstid NOEC, total nedgravningsdistance	0,01 µg/L 0,01 µg/L	OC indholdet blev ikke rapporteret og pH i vandet er ikke angivet.	Nogueira & Nunes (2020)	4

* Data og troværdighedsvurdering er fra Carsado-Martinez (2021)

Bilag C

Toksicitet over for pattedyr

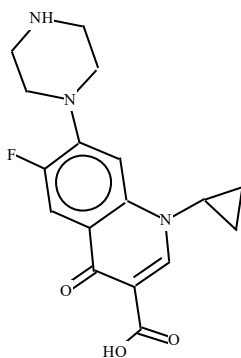
Toksicitetsstudierne er angivet i tabel 12 i Salin et al., 2018.

	Varighed	Effekt	Værdi mg/kg lgv/dag	Bemærkning	Reference
Mus					
<i>Mus</i>	21 dage	LOEL, kropsvægt, organvægt, histopathologiske forandringer	15	Arten er en BALB/c	Khasawneh et al., 2015
<i>Mus</i>	-	NOEL (LOEL), vægtøgning, led effekter, leverudvikling, kadiorespiratorisk og psykomotorisk udvikling	30 (100)	Nyfødte mus blev anvendt	Bourgeois et al., 2016
<i>Mus</i>	21 dage	LOEL, teratogenicitet	>25	Gestations dage 6-14	Jahangir and Islam, 2006
Rotter					
<i>Wistar rotte</i>	14 dage	LOEL, adfærd og neurologiske bivirkninger	20	Hunrotter blev anvendt	Ilgin et al., 2015
<i>Wistar rotte</i>	60 dage	LOEL, sædcellekonzentration, -mobilitet og -levedygtighed. Ingen spermatogene celler. Testikelvægt, bitestikelbetændelse og sædblæren	12,5	En enkelt dosis. Hanrotter blev anvendt	Khaki et al., 2008
<i>Wistar albino rotter</i>	15 dage	LOEL, sædcelleantal, -mobilitet og daglig sædcelleproduktion	135	En enkelt dosis. Hanrotter blev anvendt	Abd-Allah et al., 2000
<i>Wistar albino rotter</i>	-	LOEL, reproduktionstoksicitet, teratogenicitet	15	Gestations dage 6-12	Siddiqui and Naqvi, 2010
<i>SD rotter</i>	7 dage	LOEL (NOEL), bruskændringer	800 (400)	4 uger gamle hanrotter blev anvendt	Li et al., 2004
<i>SD rotter</i>	7 dage	LOEL (NOEL), nedsat tykkelse af ledbrusk af meoral condyle	800 (400)	4 uger gamle hanrotter blev anvendt	Li et al., 2004
<i>Rotter</i>	15 dage	LOEL, nedsat (og beskadigelse) ledbrusk	20	En enkelt dosis	Halawa, 2010
<i>Rotter</i>	21 dage	LOEL, biokemiske parametre, hyalin degenerering, fiberforstyrrelse	50	En enkelt dosis	Olcay et al., 2011
Hunde					

<i>Beagles</i>	5 dage	Spaltdannelse og erosion af ledbrusk. Patologiske ændringer	200	Studiet angav ikke information om signifikans Hvalpe blev anvendt	Stahlmann et al., 2000
<i>Beagles</i>	14 dage	LOEL (NOEL), arthrotoxicity	30 (10)		Keutz et al., 2004
Aber <i>Cynomolgus aber</i>	-	LOEL, embryotoksicitet og teratogenicitet	>200		Schluter, 1989

Bilag D

EPI Suite Results For CAS 85721-33-1



SMILES : ClCC1N2C=C(C(=O)c3cc(c(cc32)N4CCNCC4)F)C(=O)O
CHEM :
MOL FOR: C17 H18 F1 N3 O3
MOL WT : 331.35

----- EPI SUMMARY (v4.11) -----

Physical Property Inputs:

Log Kow (octanol-water): -----
Boiling Point (deg C) : -----
Melting Point (deg C) : -----
Vapor Pressure (mm Hg) : -----
Water Solubility (mg/L): -----
Henry LC (atm-m³/mole) : -----

Log Octanol-Water Partition Coef (SRC):
Log Kow (KOWWIN v1.68 estimate) = -0.00
Log Kow (Exper. database match) = 0.28
Exper. Ref: TAKACS-NOVAK,K ET AL. (1992)

Boiling Pt, Melting Pt, Vapor Pressure Estimations (MPBPVP v1.43):
Boiling Pt (deg C): 566.55 (Adapted Stein & Brown method)
Melting Pt (deg C): 316.67 (Mean or Weighted MP)
VP(mm Hg,25 deg C): 2.85E-013 (Modified Grain method)
VP (Pa, 25 deg C) : 3.8E-011 (Modified Grain method)
Subcooled liquid VP: 5.45E-010 mm Hg (25 deg C, Mod-Grain method)
: 7.27E-008 Pa (25 deg C, Mod-Grain method)

Water Solubility Estimate from Log Kow (WSKOW v1.42):
Water Solubility at 25 deg C (mg/L): 1.148e+004
log Kow used: 0.28 (expkow database)
no-melting pt equation used
Water Sol (Exper. database match) = 3e+004 mg/L (20 deg C)
Exper. Ref: NOWARA,A ET AL. (1997)

Water Sol Estimate from Fragments:
Wat Sol (v1.01 est) = 19440 mg/L

ECOSAR Class Program (ECOSAR v1.11):

Class(es) found:

Aliphatic Amines-acid

Vinyl/Allyl Ketones-acid

Henrys Law Constant (25 deg C) [HENRYWIN v3.20]:

Bond Method : 5.09E-019 atm-m3/mole (5.16E-014 Pa-m3/mole)

Group Method: Incomplete

For Henry LC Comparison Purposes:

User-Entered Henry LC: not entered

Henrys LC [via VP/WSol estimate using User-Entered or Estimated values]:

HLC: 1.082E-017 atm-m3/mole (1.097E-012 Pa-m3/mole)

VP: 2.85E-013 mm Hg (source: MPBPVP)

WS: 1.15E+004 mg/L (source: WSKOWWIN)

Log Octanol-Air Partition Coefficient (25 deg C) [KOAWIN v1.10]:

Log Kow used: 0.28 (exp database)

Log Kaw used: -16.682 (HenryWin est)

Log Koa (KOAWIN v1.10 estimate): 16.962

Log Koa (experimental database): None

Probability of Rapid Biodegradation (BIOWIN v4.10):

Biowin1 (Linear Model) : -0.3974

Biowin2 (Non-Linear Model) : 0.0000

Expert Survey Biodegradation Results:

Biowin3 (Ultimate Survey Model): 1.9170 (months)

Biowin4 (Primary Survey Model) : 3.2138 (weeks)

MITI Biodegradation Probability:

Biowin5 (MITI Linear Model) : 0.0597

Biowin6 (MITI Non-Linear Model): 0.0001

Anaerobic Biodegradation Probability:

Biowin7 (Anaerobic Linear Model): -2.2865

Ready Biodegradability Prediction: NO

Hydrocarbon Biodegradation (BioHCwin v1.01):

Structure incompatible with current estimation method!

Sorption to aerosols (25 Dec C) [AEROWIN v1.00]:

Vapor pressure (liquid/subcooled): 7.27E-008 Pa (5.45E-010 mm Hg)

Log Koa (Koawin est): 16.962

Kp (particle/gas partition coef. (m3/ug)):

Mackay model : 41.3

Octanol/air (Koa) model: 2.25E+004

Fraction sorbed to airborne particulates (phi):

Junge-Pankow model : 0.999

Mackay model : 1

Octanol/air (Koa) model: 1

Atmospheric Oxidation (25 deg C) [AopWin v1.92]:

Hydroxyl Radicals Reaction:

OVERALL OH Rate Constant = 313.2457 E-12 cm3/molecule-sec

Half-Life = 0.034 Days (12-hr day; 1.5E6 OH/cm3)

Half-Life = 24.585 Min

Ozone Reaction:

OVERALL Ozone Rate Constant = 0.175000 E-17 cm3/molecule-sec

Half-Life = 6.549 Days (at 7E11 mol/cm3)

Fraction sorbed to airborne particulates (phi):

1 (Junge-Pankow, Mackay avg)

1 (Koa method)

Note: the sorbed fraction may be resistant to atmospheric oxidation

Soil Adsorption Coefficient (KOCWIN v2.00):

Koc : 10 L/kg (MCI method)
Log Koc: 1.000 (MCI method)
Koc : 0.9919 L/kg (Kow method)
Log Koc: -0.004 (Kow method)

Aqueous Base/Acid-Catalyzed Hydrolysis (25 deg C) [HYDROWIN v2.00]:
Rate constants can NOT be estimated for this structure!

Bioaccumulation Estimates (BCFBFAF v3.01):

Log BCF from regression-based method = 0.500 (**BCF = 3.162 L/kg wet-wt**)
Log Biotransformation Half-life (HL) = -1.6922 days (HL = 0.02031 days)
Log BCF Arnot-Gobas method (upper trophic) = -0.007 (BCF = 0.9834)
Log BAF Arnot-Gobas method (upper trophic) = -0.007 (BAF = 0.9834)
log Kow used: 0.28 (expkow database)

Volatilization from Water:

Henry LC: 5.09E-019 atm-m³/mole (estimated by Bond SAR Method)
Half-Life from Model River: 2.094E+015 hours (8.724E+013 days)
Half-Life from Model Lake : 2.284E+016 hours (9.517E+014 days)

Removal In Wastewater Treatment:

Total removal: 1.85 percent
Total biodegradation: 0.09 percent
Total sludge adsorption: 1.76 percent
Total to Air: 0.00 percent
(using 10000 hr Bio P,A,S)

Level III Fugacity Model:

Mass Amount (percent)	Half-Life (hr)	Emissions (kg/hr)	
Air	2e-008	0.815	1000
Water	37	1.44e+003	1000
Soil	62.9	2.88e+003	1000
Sediment	0.0896	1.3e+004	0

Persistence Time: 1.43e+003 hr

....