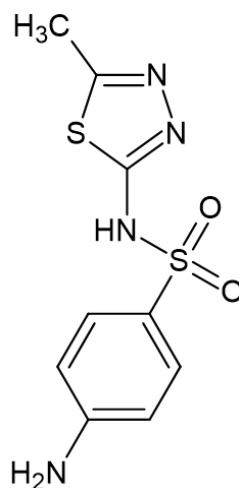




Fastsættelse af kvalitetskriterier for vandmiljøet

Sulfamethizol

CAS nr. 144-82-1



Vandkvalitetskriterium	VKK _{ferskvand}	Ikke muligt
Vandkvalitetskriterium	VKK _{saltvand}	Ikke muligt
Korttidsvandkvalitetskriterium	KVKK _{ferskvand}	Ikke muligt
Korttidsvandkvalitetskriterium	KVKK _{saltvand}	Ikke muligt
Sedimentkvalitetskriterium	SKK _{ferskvand}	Ikke relevant
Sedimentkvalitetskriterium	SKK _{saltvand}	Ikke relevant
Biota-kvalitetskriterium, sekundær forgiftning	BKK _{sek.forgiftn.}	Ikke relevant
Biota-kvalitetskriterium, human konsum	HKK	Ikke relevant

Marts 2023

Indholdsfortegnelse

FORORD	3
ENGLISH SUMMARY AND CONCLUSIONS	4
1 INDLEDNING	6
2 FYSISK-KEMISKE EGENSKABER	7
3 SKÆBNE I MILJØET	8
3.1 NEDBRYDELIGHED	8
3.2 BIOAKKUMULERING	8
3.3 NATURLIG FOREKOMST	9
4 TOKSICITETSDATA	10
4.1 TOKSICITET OVER FOR VANDLEVENDE ORGANISMER	10
4.2 TOKSICITET OVER FOR SEDIMENTLEVENDE ORGANISMER	11
4.3 TOKSICITET OVER FOR PATTEDYR OG FUGLE	11
4.4 TOKSICITET OVER FOR MENNESKER	11
5 ANDRE EFFEKTER	12
6 UDLEDNING AF VANDKVALITETSKRITERIUM	13
6.1 VANDKVALITETSKRITERIUM (VKK)	13
6.2 KORTTIDSVANDKVALITETSKRITERIUM (KVKK)	13
6.3 KVALITETSKRITERIUM FOR SEDIMENT (SKK)	14
6.4 KVALITETSKRITERIUM FOR BIOTA, SEKUNDÆR FORGIFTNING (BKK _{SEK.FORGIFTN.})	14
6.5 KVALITETSKRITERIUM FOR HUMANKONSUM AF VANDLEVENDE ORGANISMER (HKK)	14
6.6 VANDKVALITETSKRITERIUM BASERET PÅ BKK _{SEK.FORGIFTN.} OG HKK	14
7 KONKLUSION	15
8 REFERENCER	16

Bilag A: Test data for sulfamethizol

Bilag B: EpiSuite beregninger og QSAR estimater

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 marts 2023.

English Summary and conclusions

Sulfamethizole is a broad-spectrum antibiotic that belongs to the group of sulfonamides.

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

Experimental and estimated values for the acute toxicity of sulfamethizole on aquatic organisms are presented in appendix A. One study is available for short-term tests on two freshwater species: green algae (*Scenedesmus vacuolatus*) and duckweed (*Lemna minor*). Furthermore, the toxicity is determined for soil bacteria (*Arthrobacter globiformis*) and marine bacteria (*Vibrio fischeri*). The study is assessed according to CRED and receives a score of 4, due to lack of information in relation to exposure time (for *L. minor*), cell density (for *S. vacuolatus*), applied test concentrations, results from the control groups and raw data and/or dose-response results to validate the reported EC₅₀ values. Based on this, it was not possible to assess the quality and reliability of the study.

Data for acute toxicity to freshwater fish, crustaceans and algae have been supported by QSAR data from the Danish (Q)SAR Database (2021). Data for the chronic toxicity to aquatic organisms have not been found.

AA-EQS for water

According to the TGD (EU, 2018), the deterministic approach using assessment factors, AF, shall be used for the derivation of EQS for datasets of limited data.

No valid data has been found for long-term toxicity on aquatic organisms. Based on the experimental and estimated short-term effect concentrations it is not possible to determine an AA-EQS for freshwater or saltwater. Read-across to structurally similar substances, e.g. sulfamethoxazole or sulfamethazine, is not an option as there is too little knowledge of the mode of action of the substances in the environment. In addition, non-test data, including read-across, should not be used as critical data according to the TGD (EU, 2018).

MAC-EQS for water

Because of the very limited data for the toxicity of sulfamethizole on aquatic organisms, no MAC-EQS for freshwater or saltwater can be determined.

QS for sediment

No evidence of high toxicity to aquatic and/or sediment-dwelling organisms or evidence of accumulation in sediments from monitoring have been found for the substance. In combination with the Log K_{ow} < 3 (0.41) for sulfamethizole, the QS for sediment shall not be derived according to the TGD (EU, 2018).

QS for secondary poisoning

There are no valid values for the bioaccumulation potential (BMF or BCF (BAF)) of sulfamethizole. Therefore, whether a QS for secondary poisoning ($QS_{\text{sec. pois.}}$) is relevant is determined using $\text{Log } K_{\text{ow}}$. According to the TGD (EU, 2018), it is relevant to derive $QS_{\text{sec. pois.}}$ for a substance when $\text{Log } K_{\text{ow}} \geq 3$. The Danish (Q)SAR Database (2021) indicates a BCF value equal to 3.2 and a $\text{Log } K_{\text{ow}} = 0.41$, from which it is concluded that a derivation of a $QS_{\text{sec. pois.}}$ is not relevant.

QS for human health

According to TGD (EU, 2018), a QS for human consumption of fishery products is relevant if the substance has relevant human hazard properties. Sulfamethizole is not considered to have such properties and a criterion for human consumption is not relevant.

The following EQS have been derived for sulfamethizole:

AA-EQ _{freshwater}	= Not possible
AA-EQ _{saltwater}	= Not possible
MAC-EQ _{freshwater}	= Not possible
MAC-EQ _{saltwater}	= Not possible
QS _{sediment, freshwater}	= Not relevant
QS _{sediment, saltwater}	= Not relevant
QS _{sec. pois.}	= Not relevant
QS _{human health}	= Not relevant

1 Indledning

Nærværende datablad vedrører sulfamethizol med CAS nr. 144-82-1.

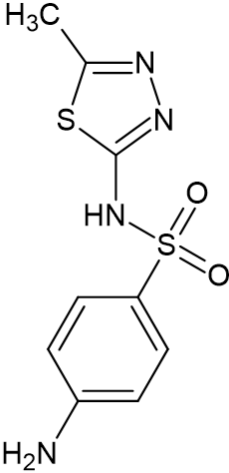
Identiteten af sulfamethizol fremgår af Tabel 1.1.

Sulfamethizol er et bredspektret antibiotikum, som tilhører gruppen af sulfonamider. Det er hyppigt anvendt, til bl.a. blærebetændelse og lignende former for betændelse (Scholar, 2007).

Sulfonamider anvendes ligeledes som antibiotikum for dyr og anses for at være det mest udbredte antibiotikum i industrielle dyrehold. Salget af sulfonamider til dyr for brug i fødevareproduktion var i 2012 i gennemsnit per EU-medlemsland på 31,8 tons (Li *et al.*, 2021).

Stoffet har ingen harmoniseret CLH-klassificeringer, men har flere selvklassificeringer (76 C&L notifikationer), hvoraf ingen har anført relevante farekategorier for vandmiljøet¹.

Tabel 1.1. Identitet af sulfamethizol

IUPAC navn	4-amino-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzenesulfonamide
Strukturformel	
CAS nr.	144-82-1
EINECS nr.	205-641-1
Kemisk formel	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂
SMILES	CC1=NN=C(S1)NS(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)N
Harmoniseret klassificering	Ingen
Selvklassificering ¹	Skin Sens. 1, H317 (kan forårsage en allergisk hudreaktion)

¹ [C&L-fortegnelsen \(echa.europa.eu\)](https://echa.europa.eu). Tilgået d. 29. november, 2021

2 Fysisk-kemiske egenskaber

De fysisk-kemiske egenskaber for sulfamethizol fremgår af Tabel 2.1.

Tabel 2.1. Fysisk-kemiske egenskaber for sulfamethizol

Parameter	Værdi	Reference
Molekylvægt, M_w ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	270,336	Scholar 2007
Smeltepunkt, T_m ($^{\circ}\text{C}$)	208	Scholar 2007
Kogepunkt, T_b ($^{\circ}\text{C}$)	471,67 ^a	EPI Suite 2021, se Bilag B (estimeret ved hjælp af metode adapteret efter Stein & Brown)
Damptryk, P_v (Pa)	$2,17 \times 10^{-7}$ ^a	EPI Suite 2021, se Bilag B (estimeret for 25 $^{\circ}\text{C}$)
Henry's konstant, H ($\text{Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{mol}^{-1}$)	$2,66 \times 10^{-9}$ ^a	EPI Suite 2021, se Bilag B (estimeret for 25 $^{\circ}\text{C}$)
Vandopløselighed, S_w ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	0,27 ved pH 6,5	Scholar 2007
Dissociationskonstant, pK_a	-NH ₂ : 1,60 -SO ₂ -NH-: 5,70	Li <i>et al.</i> 2021
Octanol/vand fordelingskoefficient, $\log K_{ow}$	0,54	Hansch <i>et al.</i> 1995 refereret i EPI Suite 2021
Sediment/vand fordelingskoefficient, normaliseret til organisk karbon, K_{oc} ($\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$)	55,01 ^a	EPI Suite 2021, se Bilag B (estimeret ved hjælp af K_{ow} metode)

^aEstimeret værdi

3 Skæbne i miljøet

3.1 Nedbrydelighed

Der er ikke fundet eksperimentelle data for let bionedbrydelighed af sulfamethizol. Den estimerede nedbrydelighed ved hjælp af BIOWIN v4.10 indikerer, at sulfamethizol ikke er let bionedbrydelig (EPI Suite, 2021) (se Bilag B).

Sulfamethizol er kemisk stabil og generelt modstandsdygtig over for biologisk omsætning og fotolyse (Zhou *et al.*, 2019).

Der findes flere studier i litteraturen af nedbrydeligheden af sulfonamider, men ingen som viser, at stofferne nedbrydes under almindeligt forekommende betingelser i miljøet.

Den biologiske nedbrydelighed af sulfamethizol er undersøgt i en bakteriekultur af *Rhodococcus rhodochrous* og ved tilstedeværelse af glukose som hjælpe-metabolit. Resultatet viste en signifikant nedbrydning indenfor 10 dage på 14%, hvoraf 2,8% blev tilskrevet abiotisk nedbrydning (Gauthier *et al.*, 2010).

Andre studier påviser nedbrydning af sulfamethizol i biofilm, dog meget langsomt, og at nedbrydningen øges med øget DOC (opløst organisk karbon) niveau (Tang *et al.*, 2017).

Yderligere viser studier at varmeaktiveret persulfat kan øge nedbrydningen af den fem-leddede heterocykliske ringstruktur (Zhou *et al.*, 2019).

En omfattende gennemgang af abiotisk nedbrydelighed af sulfonamider er rapporteret med henblik på at udvikle spildevandsrenseteknikker og kontrollere risikoen for giftighed i miljøet fra anvendelsen af sulfonamider. Den kritiske gennemgang omfatter studier af kinetik og nedbrydningsveje og peger på, at fotolyse har betydning for nedbrydningen i miljøet, men at den er afhængig af lyskilde, matrix og pH-forhold ud over strukturen af sulfonamiderne. For sulfamethizol stiger fotolysehastigheden med stigende pH. Ved neutral pH 6-7 er DT₅₀ rapporteret for naturligt sollys til at være 15-19 timer om sommeren og 1925 timer om vinteren (Li *et al.*, 2021).

3.2 Bioakkumulering

Der er ikke fundet eksperimentelle data for bioakkumulering af sulfamethizol. Stoffets affinitet for organiske stoffer er lav (log K_{ow} 0,54), og derfor forventes stoffet ikke at ophobes i organisk væv. EPI Suite beregning baseret på log K_{ow} på 0,54 estimerer en BCF på 3,2 L/kg vådvægt (EPI Suite, 2021). Danish (Q)SAR Database (2021) angiver ligeledes en BCF-værdi lig med 3,2 L/kg vådvægt dog baseret på log K_{ow} på 0,41 (se Bilag B).

3.3 Naturlig forekomst

Sulfamethizol fremstilles ved kemisk syntese og findes ikke naturligt i miljøet.

Da stoffet ikke metaboliseres fuldstændigt i mennesker og dyr efter indtagelse som antibiotikum, vil stoffet udskilles igen med urinen. En forholdsvis stor del af forbruget af sulfamethizol ender derfor i konventionelle renseanlæg, hvor nedbrydningen af stoffet er ringe, og hvor der næppe fjernes store mængder med spildevandsslammet. Herved ender stoffet i miljøet via udløb fra renseanlæg i dets oprindelige form eller i en lettere modificeret form (Li *et al.*, 2021).

På grund af sulfonamidernes forholdsvis høje vandopløselighed og ringe adsorptionsevne, er stofferne og deres metabolitter ofte mobile og kan let spredes i miljøet (Li *et al.*, 2021).

4 Toksicitetsdata

Der er søgt data i let tilgængelige oversigtsværker og sammenfattende rapporter:

- ECOTOX: US EPA ECOTOX (cfpub.epa.gov)
- eChemPortal (www.eChemPortal.org/echemportal) - metadatabase med flere relevante databaser inkluderet ECHA CHEM, ETOX, J-Check, US EPA ECOTOX, OECD SIDS, NICNA
- ECHA-databasen (ECHA.europa.eu) indeholder data fra industriens REACH registreringer samt rapporter fra ECHA's vurderingskomiteer.
- SETAC's database for sediment-levende organismer (SETAC Sediment Advisory Group (SEDAG), Spiked Sediment Toxicity Database)
- Generel søgning efter data via Google og via Science Direct (stofnavn og CAS nr.)

Det er kun fundet meget få eksperimentelle data for giftigheden af sulfamethizol. Data er derfor suppleret med data fra QSAR-databaser og QSAR beregninger:

- Dansk database (Danish (Q)SAR Database 2021)
- EPI Suite (2021)

Resultater fra Danish (Q)SAR Database og EPI Suite er vist i Bilag B.

Troværdigheden af studierne er vurderet ved tildelingen af en Klimisch score fra 1 til 4 (Klimisch *et al.*, 1997). Score 1 angiver, at studiet kan anvendes uden forbehold, mens score 2 angiver at studiet kan anvendes med forbehold, f.eks. at der er tilstrækkelige oplysninger, selvom studiet ikke er udført i forhold til guideline. Studier, som ikke er tilstrækkeligt beskrevet, tildeles score 3 eller 4, hvor score 4 tildeles studier, hvor det ikke er muligt at vurdere kvaliteten og dermed troværdigheden. Estimerede værdier tildeles score 3, da de ikke bør anvendes direkte i beregningerne af miljøkvalitetskriterier jf. EU vejledningen (EU, 2018).

4.1 Toksicitet over for vandlevende organismer

Eksperimentelle og estimerede effektkoncentrationer over for vandlevende organismer er sammenstillet i Bilag A.

Der er ikke fundet data for stoffets kroniske toksicitet over for vandlevende organismer.

Der er fundet ét enkelt studie med eksperimentelle værdier for den akutte toksicitet af sulfamethizol for to ferskvandsarter: grønalger (*Scenedesmus vacuolatus*) og andemad (*Lemna minor*). Studiet angiver også toksiciteten over for jordbakterier (*Arthrobacter globiformis*) og marine bakterier (*Vibrio fischeri*), dog kun med angivelse af større end effektværdier. Vandplanter er den mest følsomme organisme med en EC₅₀-værdi for andemaden *L. minor* på 2,54 mg/L, og dernæst alger med EC₅₀ for grønalgen *S. vacuolatus* på 25 mg/L.

Studiet er tildelt en troværdighedsscore på 4, grundet manglende oplysninger om eksponeringstid (for *L. minor*), celledensitet (for *S. vacuolatus*), hvilke testkoncentrationer forsøgene er udført ved, resultater for kontrolgrupperne, samt rådata og/eller dosis-respons resultater til at validere de

angivet EC₅₀-værdier. På baggrund af dette var det ikke muligt at vurdere kvaliteten og troværdigheden af studiet.

I den danske QSAR-database er toksiciteten over for ferskvandsorganismer estimeret ved hjælp af DTU-modellerne Leadscope og SciQSAR, samt ved EPI ECOSAR modellerne (Danish (Q)SAR Database, 2021). Resultaterne er vist i Bilag A og Bilag B. Værdierne angivet som gennemsnit af modellerne Leadscope og SciQSAR repræsenterer de laveste værdier for fisk, mens EPI ECOSAR modellerne estimerer laveste toksicitet for alger og krebsdyr. Der er estimeret EC₅₀ for fisk (*Fathead minnow*) på 235 mg/L, for krebsdyr (Dafnier) på 2,0 mg/L og for alger er der estimeret en EC₅₀ på 7,3 mg/L (Danish (Q)SAR Database, 2021).

For toksiciteten over for marine organismer er der kun fundet data for den marine bakterie *Vibrio fisheri*. De eksperimentelle data viser en EC₅₀-værdi højere end 100 mg/L for inhibering af luminescens (Bialk-Bielinska *et al.*, 2011). Effektkoncentration over for saltvandsorganismer repræsenteret ved *V. fisheri* er vist i Bilag A.

4.2 Toksicitet over for sedimentlevende organismer

Der er ikke fundet data for toksicitetsen over for sedimentlevende organismer.

4.3 Toksicitet over for pattedyr og fugle

I Hazardous Substances Data Bank (HSDB) angives en LD₅₀ på 3500 mg/kg for rotter (oralt). Der er ikke fundet yderligere data, der kan beskrive toksiciteten over for pattedyr eller fugle. Ifølge vejledningen (EU, 2018) skal der udledes et biotakvriterie for stoffer med potentiale for bioakkumulering eller høj toksicitet over for pattedyr og fugle. Sulfamethizol vurderes ikke at være potentiel bioakkumulerbar og vurderes ikke at være farlig over for fugle og pattedyr.

4.4 Toksicitet over for mennesker

Der er ikke søgt efter data for toksiciteten over for mennesker, idet udledning af et kvalitetskriterie for humant konsum (af fiskeprodukter) ikke er relevant. Jævnfør vejledningen (EU, 2018) er dette relevant at udlede, hvis stoffet har relevante human fareegenskaber. Sulfamethizol vurderes ikke at have sådanne egenskaber (ingen relevant CLP-klassificering).

5 Andre effekter

Det er vurderet, at sulfamethizol ikke har andre relevante effekter.

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).

Der er ikke tidligere udledt et vandkvalitetskriterium for sulfamethizol.

Inden for gruppen af sulfonamider er der i henholdsvis Tyskland og Schweiz tidligere udledt vandkvalitetskriterier for to stoffer, sulfamethoxazol og sulfamethazin, som er strukturelt lignende sulfamethizol.

For sulfamethoxazol, som også består af en fem-leddet heterocyklisk ring, er de mest følsomme grupper af organismer alger/cyanobakterier og højere vandplanter. I Tyskland er der for sulfamethoxazol under hensyntagen til de tilgængelige datasæt udledt et MAC-EQS (kriterie for den maksimale acceptable koncentration, på dansk: KVKK) på 2,7 µg/l og et AA-EQS (kriterie for den årlige gennemsnitskoncentration, på dansk: VKK) på 0,6 µg/l for ferskvand og tilsvarende værdier for saltvand på 0,27 µg/l og 0,06 µg/l (UBA 2014).

Sulfamethazin indeholder en seks-leddet heterocyklisk ring. De laveste effektværdier for sulfamethazin er fundet for vandplanter. Et schweizisk forslag til vandkvalitetskriterier for sulfamethazin er udledt for ferskvand med MAC-EQS og AA-EQS begge på 30 µg/l. På baggrund af manglende data er der ikke udledt tilsvarende værdier for saltvand for sulfamethazin (Oekotoxzentrum 2012).

6.1 Vandkvalitetskriterium (VKK)

Jævnfør EU's vejledning til fastsættelse af kvalitetskriterier i vandmiljøet (EU 2018) skal der for stoffer med få data anvendes den deterministiske metode med anvendelse af usikkerhedsfaktorer.

Der er ikke fundet eksperimentelle data for langtidstest på stoffet, og på baggrund af de eksperimentelle og estimerede akutte effektkoncentrationer er det ikke muligt at fastsætte et vandkvalitetskriterium for hverken ferskvand eller saltvand. Read-across til strukturelt lignende stoffer, eksempelvis sulfamethoxazol eller sulfamethazin, er heller ikke en mulighed her, da der er for lidt kendskab til virkemekanismerne for stofferne i miljøet. Dertil bør non-test data, herunder read-across, ikke anvendes som kritisk data jf. vejledningen (EU, 2018).

6.2 Korttidsvandkvalitetskriterium (KVKK)

På baggrund af den begrænsede mængde af anvendelig data, kan et korttidsvandkvalitetskriterie for ferskvand og saltvand ikke bestemmes.

6.3 Kvalitetskriterium for sediment (SKK)

Jævnfør vejledningen (EU 2018) er det relevant at udlede sedimentkvalitetskriterier for et stof, når $\text{Log } K_{ow} \geq 3$ eller $\text{Log } K_{oc} \geq 3$. Sulfamethizol har en $\text{Log } K_{ow} = 0,41$ og en $\text{Log } K_{oc} = 1,8$ (Danish (Q)SAR database 2021). Der er ikke fundet andet relevant data (evidens for høj toksicitet mod vand- og/eller sedimentlevende organismer eller evidens for akkumulering i sedimenter fra monitorering) for stoffet, hvoraf det konkluderes, at et sedimentkriterie for stoffet ikke er relevant.

6.4 Kvalitetskriterium for biota, sekundær forgiftning ($\text{BKK}_{\text{sek.forgiftn.}}$)

Der foreligger ikke valide værdier for sulfamethizols bioakkumulerbarhed (BMF eller BCF (BAF)), og hvorvidt et biotakriterie for sekundær forgiftning ($\text{BKK}_{\text{sek.forgiftn.}}$) er relevant afgøres derfor med anvendelse af $\text{Log } K_{ow}$. Jævnfør vejledningen (EU 2018) er det relevant at udlede BKK for et stof, når $\text{Log } K_{ow} \geq 3$. Den danske QSAR-database angiver en BCF-værdi lig 3,2 og en $\text{Log } K_{ow} = 0,41$ (Danish (Q)SAR Database 2021), hvoraf en udledning af $\text{BKK}_{\text{sek.forgiftn.}}$ vurderes ikke at være relevant.

6.5 Kvalitetskriterium for humankonsum af vandlevende organismer (HKK)

Et kvalitetskriterie for human konsum af fiskeriprodukter (HKK) er i følge vejledningen (EU 2018) relevant at udlede, hvis stoffet har relevante humane fareegenskaber (nærmere specificeret i vejledningen afsnit 2.4.3.2). Stoffer, som forårsager effekter på reproduktion, fertilitet og udvikling er af særlig vigtighed, da disse er langsigtede effekter på populationsniveau. Sulfamethizol vurderes ikke at have sådanne egenskaber, hvorfor et kriterie for human konsum ikke er relevant.

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

Der er ikke udledt $\text{BKK}_{\text{sek.forgiftn.}}$ og HKK jævnfør afsnit ovenfor. På baggrund af manglende potentiale for bioakkumulering og humane fareegenskaber er det ikke muligt at udlede et vandkvalitetskriterium baseret på $\text{BKK}_{\text{sek.forgiftn.}}$ eller HKK.

7 Konklusion

Følgende kvalitetskriterier for vandmiljøet er udregnet for sulfamethizol:

Vandkvalitetskriterium

VKK_{ferskvand} Ikke muligt

VKK_{saltvand} Ikke muligt

Korttidsvandkvalitetskriterium

KVKK_{ferskvand} Ikke muligt

KVKK_{saltvand} Ikke muligt

Sedimentkvalitetskriterium

SKK_{ferskvand} Ikke relevant

SKK_{saltvand} Ikke relevant

Biotakvalitetskriterium, sekundær forgiftning

BKK_{sek.forgiftn.} Ikke relevant

Biotakvalitetskriterium, human konsum

HKK Ikke relevant

8 Referencer

Bialk-Bielinska A., Stolte S., Arning J., Uebers U., Bösch A., Stepnowski P. & Matzke M. (2011). Ecotoxicity evaluation of selected sulfonamides. *Chemosphere* 85 (2011) 928-933.

Danish (Q)SAR Database (2021), November 2021. <http://qsar.food.dtu.dk>

EPI Suite (2021), December 2021. EPI-Suite calculation (EPIWEB version 4.1 US-EPA).

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>)

Gauthier H., Yargeau V. & Cooper D.G. (2021). Biodegradation of pharmaceuticals by *Rhodococcus rhodochrous* and *Aspergillus niger* by co-metabolism. *Science of the Total Environment* 408 (2021) 1701-1706.

Hansch C., Leo A. & Hoekman D. (1995). Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC: American Chemical Society., 1995., p. 57.

Klimisch H., Andreae M. & Tillmann U. (1997). A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul. Toxicol. Pharm.*, 25, 1-5.

Li J., Zhao L., Feng M., Huang C-H & Sun P. (2021). Abiotic transformation and ecotoxicity change of sulfonamide antibiotics in environmental and water treatment processes: A critical review. *Water Research* 202 (2021) 117463. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117463>

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

Oekotoxzentrum (2012). EQS – Vorschlag des Oekotoxzentrums für: sulfamethazin. Schweizerisches Zentrum für angewandte Ökotoxikologie. Eawag-EPPL.

Scholar Eric (2007). Sulfamethizole. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 2007, Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.62692-3>

Tang K., Casas M.E., Ooi G.T.H., Kaarshol K.M.S., Bester K. & Andersen H.R. (2017). Influence of humic acid addition on the degradation of pharmaceuticals by biofilms in effluent wastewater. *Int. J. of Hygiene and Environm. Health* 220 (2017) 604-610.

UBA (2014). EQS Datasheet Environmental Quality Standard Sulfamethoxazole. Umweltbundesamt, UBA May 2014.

Vogin E.E., Carson S., Palanker A. & Cannon G.E. (1970). Toxicologic, reproductive, and teratogenic studies with a tetracycline phosphate complex-sulfamethizole formulation. *Toxicology and applied pharmacology* 16, 453-458 (1979).

Zhou L., Yang X., Ji Y. & Wei J. (2019). Sulfate radical-based oxidation of the antibiotics sulfamethoxazole, sulfisoxazole, sulfathiazole, and sulfamethizole: The role of five-membered heterocyclic rings. *Science of the Total Environment* 692 (2019) 201-208.

Bilag A

Toksicitet over for vandorganismer (EC₅₀, NOEC, EC_x, PNEC osv.)

Ferskvandsorganismer

Akut toksicitet

	Form/salt	Målt	Varighed	Effekt	Værdi mg/L	Bemærkning	Reference	Troværdighed (1-4)
Alger <i>Scenedesmus vacuolatus</i>	Sulfamethizol	Nej	24 timer	EC ₅₀ , growth inhibition	24,94	Unicellular limnic green algae	Bialk-Bielinska <i>et al.</i> 2011	4
<i>Pseudokirchneriella</i>		Nej	72 timer	EC ₅₀	10,32	Estimeret, Gennemsnit af Leadscope of SciQSAR	Danish (Q)SAR Database 2021	3
Grønalger		Nej	96 timer	EC ₅₀	7,3	Estimeret, EPI ECOSAR (giftighedsklasse: Anilines (unhindered))	Danish (Q)SAR Database 2021	3
Krebsdyr <i>Daphnia magna</i>		Nej	48 timer	EC ₅₀	114	Estimeret, Gennemsnit af Leadscope of SciQSAR	Danish (Q)SAR Database 2021	3
Daphnier		Nej	48 timer	EC ₅₀	2,0	Estimeret, EPI ECOSAR (giftighedsklasse: Anilines (unhindered))	Danish (Q)SAR Database 2021	3
Fisk <i>Fathead minnow</i>		Nej	96 timer	LC ₅₀	235	Estimeret, Gennemsnit af Leadscope of SciQSAR	Danish (Q)SAR Database 2021	3
Fisk		Nej	96 timer	LC ₅₀	492	Estimeret, EPI ECOSAR	Danish (Q)SAR Database 2021	3

Mikroorganismer <i>Arthrobacter globiformis</i>	Sulfamethizol	Nej	4 timer	EC ₅₀ , bacterial enzyme inhibition	>135	(giftighedsklasse: Anilines (unhindered)) DIN 38412-L48, soil bacteria	Bialk-Bielinska <i>et al.</i> 2011	4 – supplerende data
Planter <i>Lemna minor</i>	Sulfamethizol	Nej	4 timer	EC ₅₀ , growth inhibition	2,54	Duckweed	Bialk-Bielinska <i>et al.</i> 2011	4

Saltvandsorganismer

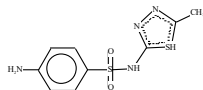
Akut toksicitet

	Form/salt	Målt	Varighed	Effekt	Værdi mg/L	Bemærkning	Reference	Troværdighed (1-4)
Mikroorganismer <i>Vibrio fischeri</i>	Sulfamethizol	Nej	30 min	EC ₅₀ , luminescence inhibition	>100	LCK 482 test kit (Dr. Lange GmbH)	Bialk-Bielinska <i>et al.</i> 2011	4 – supplerende data

Bilag B

EpiSuite-beregninger og QSAR estimater

EPI Suite Results For CAS 144-82-1



SMILES : Cc1nnc(s1)NS(=O)(=O)c2ccc(cc2)N
CHEM :
MOL FOR: C9 H10 N4 O2 S2
MOL WT : 270.33

----- 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) = 0.41
Log Kow (Exper. database match) = 0.54
Exper. Ref: HANSCH,C ET AL. (1995)

Boiling Pt, Melting Pt, Vapor Pressure Estimations (MPBPVP v1.43):

Boiling Pt (deg C): 471.67 (Adapted Stein & Brown method)
Melting Pt (deg C): 199.36 (Mean or Weighted MP)
VP(mm Hg,25 deg C): 1.63E-009 (Modified Grain method)
VP (Pa, 25 deg C) : 2.17E-007 (Modified Grain method)
MP (exp database): 208 deg C
Subcooled liquid VP: 1.42E-007 mm Hg (25 deg C, Mod-Grain method)
: 1.89E-005 Pa (25 deg C, Mod-Grain method)

Water Solubility Estimate from Log Kow (WSKOW v1.42):

Water Solubility at 25 deg C (mg/L): 6292
log Kow used: 0.54 (expkow database)
no-melting pt equation used
Water Sol (Exper. database match) = 1050 mg/L (37 deg C)
Exper. Ref: YALKOWSKY,SH & DANNENFELSER,RM (1992)

Water Sol Estimate from Fragments:

Wat Sol (v1.01 est) = 1544.7 mg/L

ECOSAR Class Program (ECOSAR v1.11):

Class(es) found:
Anilines (Unhindered)

Amides

Henrys Law Constant (25 deg C) [HENRYWIN v3.20]:
Bond Method : 2.63E-014 atm-m3/mole (2.66E-009 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: 9.215E-014 atm-m3/mole (9.337E-009 Pa-m3/mole)
VP: 1.63E-009 mm Hg (source: MPBPVP)
WS: 6.29E+003 mg/L (source: WSKOWWIN)

Log Octanol-Air Partition Coefficient (25 deg C) [KOAWIN v1.10]:
Log Kow used: 0.54 (exp database)
Log Kaw used: -11.969 (HenryWin est)
Log Koa (KOAWIN v1.10 estimate): 12.509
Log Koa (experimental database): None

Probability of Rapid Biodegradation (BIOWIN v4.10):
Biowin1 (Linear Model) : 0.4398
Biowin2 (Non-Linear Model) : 0.1034
Expert Survey Biodegradation Results:
Biowin3 (Ultimate Survey Model): 2.3920 (weeks-months)
Biowin4 (Primary Survey Model) : 3.2808 (days-weeks)
MITI Biodegradation Probability:
Biowin5 (MITI Linear Model) : -0.1754
Biowin6 (MITI Non-Linear Model): 0.0033
Anaerobic Biodegradation Probability:
Biowin7 (Anaerobic Linear Model): -0.1952
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): 1.89E-005 Pa (1.42E-007 mm Hg)
Log Koa (Koawin est): 12.509
Kp (particle/gas partition coef. (m3/ug)):
Mackay model : 0.158
Octanol/air (Koa) model: 0.793
Fraction sorbed to airborne particulates (phi):
Junge-Pankow model : 0.851
Mackay model : 0.927
Octanol/air (Koa) model: 0.984

Atmospheric Oxidation (25 deg C) [AopWin v1.92]:
Hydroxyl Radicals Reaction:
OVERALL OH Rate Constant = 23.8504 E-12 cm3/molecule-sec
Half-Life = 0.448 Days (12-hr day; 1.5E6 OH/cm3)
Half-Life = 5.382 Hrs
Ozone Reaction:
No Ozone Reaction Estimation
Fraction sorbed to airborne particulates (phi):
0.889 (Junge-Pankow, Mackay avg)
0.984 (Koa method)
Note: the sorbed fraction may be resistant to atmospheric oxidation

Soil Adsorption Coefficient (KOCWIN v2.00):
Koc : 65.42 L/kg (MCI method)

Log Koc: 1.816 (MCI method)
Koc : 55.01 L/kg (Kow method)
Log Koc: 1.740 (Kow method)

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

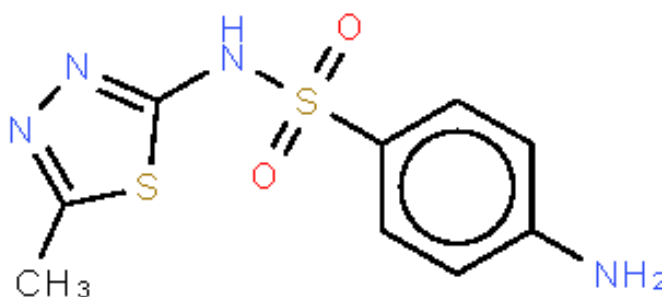
Bioaccumulation Estimates (BCFBAF v3.01):
Log BCF from regression-based method = 0.500 (BCF = 3.162 L/kg wet-wt)
Log Biotransformation Half-life (HL) = -1.6246 days (HL = 0.02374 days)
Log BCF Arnot-Gobas method (upper trophic) = 0.030 (BCF = 1.071)
Log BAF Arnot-Gobas method (upper trophic) = 0.030 (BAF = 1.071)
log Kow used: 0.54 (expkow database)

Volatilization from Water:
Henry LC: 2.63E-014 atm-m3/mole (estimated by Bond SAR Method)
Half-Life from Model River: 3.66E+010 hours (1.525E+009 days)
Half-Life from Model Lake : 3.993E+011 hours (1.664E+010 days)

Removal In Wastewater Treatment:
Total removal: 1.86 percent
Total biodegradation: 0.09 percent
Total sludge adsorption: 1.77 percent
Total to Air: 0.00 percent
(using 10000 hr Bio P,A,S)

Level III Fugacity Model:
Mass Amount Half-Life Emissions
(percent) (hr) (kg/hr)
Air 2.69e-006 10.8 1000
Water 19.7 900 1000
Soil 80.2 1.8e+003 1000
Sediment 0.099 8.1e+003 0
Persistence Time: 1.52e+003 hr

....

(Q)SAR predicted profile**- Structure (as used for QSAR prediction):**

SMILES (used for QSAR prediction): c1(S(=O)(=O)NC2=NN=C(C)S2)ccc(N)cc1

- ID

REACH EC Number (pre-registration, by 2013)	205-641-1	REACH EC Number (registration, by Dec. 2019)	
Registry Number	144-82-1	PubChem CID	
EU CLP Harmonized Classification*		DK-EPA / DTU QSAR-based CLP Advisory Classification	Aquatic Chronic 2
REACH registration cumulated minimum annual tonnage		US TSCA (Oct. 2021)	Yes
Tox21 (2019)	Yes	ToxCast (Oct. 2021)	
Molecular Formula	C9 H10 N4 O2 S2	Molecular weight (g/mole)	270.33
Chemical Name	sulfamethizole		

(Annex VI to CLP up to and including the 9th ATP, and including Nordic Council of Minister SPIN list for group entries)

- Melting point, Boiling point and Vapour pressure

Melting Point (deg C)	199.36	Melting Point Experimental (deg C)	
Boiling Point (deg C)	471.67	Boiling Point Experimental (deg C)	
Vapour Pressure (atm)	EPI.Estimated_VP_atm	Vapour Pressure Experimental (atm)	EPI.Exp_VP_atm
Vapour Pressure (mm Hg)	1.63E-009	Vapour Pressure Experimental (mm Hg)	
Vapour Pressure (Pa)	2.173E-007	Vapour pressure Subcooled Liquid (Pa)	1.89E-005

EPI MPBPVP models

- **Henry's Law Constant**

HLC Bond Method (atm-m ³ /mole)	2.629E-014	HLC Group Method (atm-m ³ /mole)	
HLC Via VP/WSol (atm-m ³ /mole)	9.215E-014	HLC Via VP/WSol (Pa-m ³ /mole)	9.337E-009
Henry's Law Const. Exp db (Pa-m ³ /mole)		Henry's Law Const. Exp db (atm-m ³ /mole)	

EPI HENRYWIN models

- **Water Solubility**

Water solubility from Kow (mg/L)	6292	Water solubility from Fragments (mg/L)	1544.7
Water solubility Exp (mg/L)	1050	Water solubility Exp Ref	YALKOWSKY,SH & DANNENFELSER,RM (1992)

EPI WATERNT model

- **Partition coefficients**

	pH 1	4	5	6	7	8	9
LogD	-0.39	0.44	0.28	-0.33	-1.24	-2.12	-2.58
Minimum LogD in the pH interval 4-9	-2.58		Maximum LogD in the pH interval 4-9		0.44		

ACDLabs models

LogD: Log octanol-water partition coefficient, which for ionizable compounds varies with the pH-dependent amounts of neutral and ionized species

Log Koa	12.509	Log Kaw	-11.969
---------	--------	---------	---------

EPI KOAWIN models

Koa: octanol-air partition coefficient. Kaw: air-water partition coefficient.

Log Kow	0.41		
Log Kow Exp	0.54	Log Kow Exp Ref	HANSCH,C ET AL. (1995)

EPI WSKOW model

LogKow: log octanol-water partition coefficient

Kp (m3/ug) Mackay-based	0.158	Kp (m3/ug) Koa-based	0.793
Phi Junge-Pankow-based	0.851	Phi Mackay-based	0.927
Phi Koa-based	0.984		

EPI AEROWIN models

Kp: particle-gas partition coefficient. Phi: fraction of substance sorbed to atmospheric particulates

Koc from MCI (L/kg)	65.42	Log Koc from MCI	1.8157
Koc from Kow (L/kg)	55.01	Log Koc from Kow	1.7404

EPI KOCWIN models

Koc: soil adsorption coefficient of organic compounds. Kow: octanol-water partition coefficient. MCI: first order Molecular Connectivity Index

- **Bioaccumulation**

BCF (L/kg wet-wt)	3.162
Log BCF (L/kg wet-wt)	0.5
Whole Body Primary Biotransformation Fish Half-Life (days)	0.02374
BCF Arnot-Gobas (upper trophic) Including Biotransformation (L/kg wet-wt)	1.071
BCF Arnot-Gobas (upper trophic) Zero Biotransformation (L/kg wet-wt)	1.264
BAF Arnot-Gobas (upper trophic) Including Biotransformation (L/kg wet-wt)	1.071
BAF Arnot-Gobas (upper trophic) Zero Biotransformation (L/kg wet-wt)	1.269

EPI BCFBAF models

BCF: Bioconcentration factor, BAF: Bioaccumulation factor

- **Aquatic toxicity**

	Exp	Battery	Leadscope	SciQSAR
Fathead minnow 96h LC50 (mg/L)		235.3581	18.44991	452.2663
Domain		IN	IN	IN
Daphnia magna 48h EC50 (mg/L)		114.3146	14.44156	214.1876
Domain		IN	IN	IN
Pseudokirchneriella s. 72h EC50 (mg/L)		10.32062	4.068499	16.57274
Domain		IN	IN	IN

DTU-developed models

	Fish 96h	Daphnid 48h	Green Algae 96h
LC50 (Fish) or EC50 (Daphnid and Algae) for Most Toxic Class (mg/L)	491.915	2.001	7.343
Max. Log Kow for Most Toxic Class	6	>3	>4
Most Toxic Class	Anilines (Unhindered)	Anilines (Unhindered)	Anilines (Unhindered)

Note

EPI ECOSAR models

ECOSAR Classes: Anilines (Unhindered);Amides

- **Abbreviations**

INC: inconclusive. A definite call within the defined applicability domain could not be made.

NEG: negative

POS: positive

IN: inside applicability domain

OUT: outside applicability domain

Exp: Experimental values, from EpiSuite experimental databases or DK DTU QSAR models training sets.

N/A: Not applicable, either because training set data cannot be released for commercial or proprietary models / training sets, or because the model was not developed in a given QSAR software (i.e. a given prediction is not available as the model version does not exist).

- **Important notes**

This is an automatically generated report from the Danish (Q)SAR Database, <http://qsar.food.dtu.dk/>.

For predictions from CASE Ultra, Leadscope, SciQSAR as well as the Acute toxicity in rodent from ACDLabs information on the software versions can be found in the QMRFs. For the other predicted properties the software versions are:

EPI MPBPWIN v1.43

EPI HENRYWIN v3.20

EPI WSKOW v1.42

EPI WATERNT v1.01

EPI KOAWIN v1.10

EPI AEROWIN v1.00

EPI KOCWIN v2.00

EPI Level III Fugacity Model (EPI Suite v4.11)

EPI STPWIN (EPI Suite v4.11)

EPI AOPWIN v1.92

EPI BIOWIN v4.10

EPI BCFBAF v3.01

EPI ECOSAR v1.11

EPI DERMWIN v2.02

ACD/ ToxSuite 2.95.1 Ionization\pKa

ACD/ ToxSuite 2.95.1 Ionization\ LogD

ACD/ ToxSuite 2.95.1

It is recommended to run the latest version of the EPI Suite Programs in preference of the predictions given in this document when these endpoints are of importance and new versions have been released from the United States Environmental Protection Agency in comparisons. EPI Suite can be downloaded from the US EPA homepage: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm>

For further information on the applied systems, see the following homepages:

Case Ultra: <http://www.multicase.com/case-ultra>

Leadscope: <http://www.leadscope.com/>

SciQSAR: <http://lhasa-llc.com/>

ToxSuite: <http://www.acdlabs.com>

- Copyright notice, terms and conditions of use

Permission is granted to use information from the database as is. The database is an expert tool where the final assessment of properties is not dictated by the (Q)SAR estimates, but by the user's own scientific judgment. Aside from the fact that models are never perfect, the (Q)SAR field is under rapid development and models are regularly updated and improved. It is also impossible to provide the detailed information accompanying each individual prediction that is available to those who do not own licences to the software platforms. The structural information in the database stems from many sources and in some cases it may be wrong. The structures are also in some cases abbreviated in that possible anions and cations have been removed. This can have important toxicological significance (e.g. for Heavy Metal salts).

All access to the database should happen through the provided client-side software and without any use of automated workflow or scripting.

Reproduction of information from the database is permitted provided the source is acknowledged as follows: "Danish (Q)SAR Database, Division of Diet, Disease Prevention and Toxicology, National Food Institute, Technical University of Denmark, <http://qsar.food.dtu.dk>."

The Technical University of Denmark (DTU) is not responsible for any errors or inaccuracies the database may contain and is not liable for any use that may be made of the information contained therein. DTU do not warrant, and hereby disclaim any warranties, with respect to the accuracy, adequacy or completeness of any information obtained from this database. Nor do we warrant that the site will operate in an uninterrupted or error-free manner or that the site and its components are free of viruses or other harmful components. Use of information obtained from or through this site is at your own risk. As a user of this database, you agree to indemnify and hold DTU harmless from any claims, losses or damages, including legal fees, resulting from your use of this database, and to fully cooperate in DTU's defense against any such claims.

The user requests are processed by the server hosting the database which in the process stores information. Only authorized employees have authorized access to the server and reasonable measures are in place to protect the server from unauthorized access. DTU uses the stored user request information solely for error tracking and to collect anonymized statistics (number of users, number of searches, number of report downloads etc.), and we do not release any information at the level of individual searches. However, as the online user access to the database does not happen through a secure connection and as any server/PC/network that the requests pass through may be compromised by unauthorized access, we cannot guarantee that the information submitted by users does not fall into the hands of third parties.

These terms are governed by Danish Law, with the exception of international private law and conflict of law rules, to the extent that such rules would result in the application of another country's law. Any dispute arising between the parties in connection with the use of this database, including the interpretation of the above terms, which cannot be settled amicably by negotiation between the parties, shall be settled by the Court of Lyngby, Denmark, as the court of first instance.