

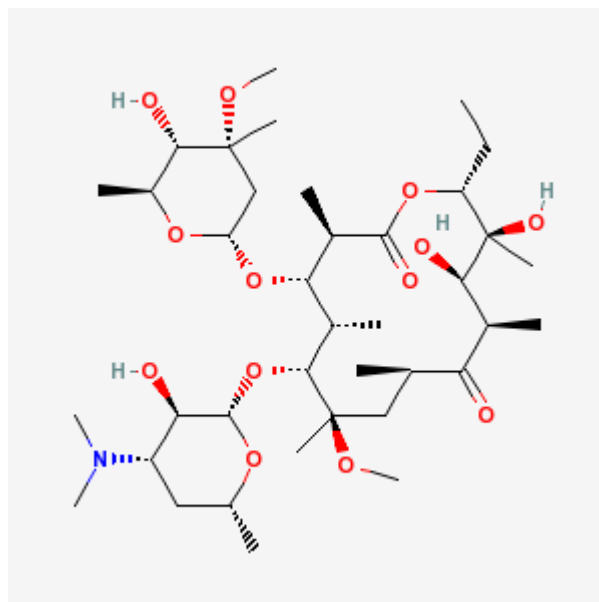
Stoffdatenblatt

Clarithromycin

(81103-11-9)

Stand: 15.03.2010

Erstellt von: AL-Luhnstedt



1 Substanz

Name:	Clarithromycin
EG-Name:	---
IUPAC-Name:	(2R,3R,4S,5R,8R,9S,10S,11R,12R,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-5-ethyl-3,4-dihydroxy-9-[(2R,4R,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-12-methoxy-2,4,8,10,12,14-hexamethyl-6-oxacyclotetradecan-1,7-dione
CAS-Nummer:	81103-11-9
EG-Nummer:	---
ETOX-Nummer:	89276
Molgewicht:	747,95 g/mol
EG Richtlinie 67/548/EWG Annex I Index:	---
Summenformel:	C ₃₈ H ₆₉ NO ₁₃
Stoffgruppe:	Makrolid-Antibiotikum

2 Vorschlag für eine Umweltqualitätsnorm

2.1 Schutzgutübergreifende Umweltqualitätsnorm (UQN)

Schutzgut	JD-UQN	ZHK-UQN	Anmerkung
Binnenoberflächengewässer (Flüsse und Seen)	0,02 µg/L	0,2 µg/L	Vorläufiger Wert
Sonstige Oberflächengewässer (Küsten-, Übergangs- und Hoheitsgewässer)	0,002 µg/L	0,02 µg/L	Vorläufiger Wert

JD: Jahresdurchschnitt; ZHK: zulässige Höchstkonzentration

2.2 Spezifische Umweltqualitätsnorm (UQN)

Schutzgut	UQN	Anmerkung
Aquatische Lebensgemeinschaften (Süßwasser)	JD-UQN: 0,02 µg/L ZHK-UQN: 0,2 µg/L	Siehe 8.1: Die Überprüfung der Toxizität für Algen- und Blaualgen ist auf der Basis der vorliegenden Testergebnisse angezeigt.
Aquatische Lebensgemeinschaften (Küsten- und Übergangsgewässer)	JD-UQN: 0,002 µg/L ZHK-UQN: 0,02 µg/L	Siehe 8.1

Schutzgut	UQN	Anmerkung
Benthische Lebensgemeinschaften	UQN _{sediment} : 5 µg/kg	Siehe 8.2: abgeschätzt aus Gleichgewichtsverteilung, auf Grund des geringen Kd-Werts von 251 ist das Schutzgut wahrscheinlich nicht relevant.
Secondary poisoning	UQN _{biota.Top Predators} : ---	Nicht relevant (siehe 6.3)
Fischkonsum	UQN _{biota.Human} : ---	Nicht relevant (siehe 6.3 und 7)
Trinkwasserversorgung	UQN _{dw} : 0,3 µg/L	Siehe 8.5

3 Allgemeine Stoffinformationen

3.1 Klassifikation und Kennzeichnung

R-Satz und Kennzeichnung / GHS	Quelle
---	N-CLASS Database [1]
---	http://www.ghs-konverter.de

3.2 Verfügbare Qualitätsanforderungen für Oberflächengewässer

Land	Status	Schutzgut	Bezeichnung	Wert	Bemerkung	Quelle
---	---	---	---	---		---

3.3 Wirkungsweise und Verwendung

Wirkweise: Inhibitor der Proteinsynthese [2]

Verwendung: Arzneistoff: Bakteriostatikum

Stoffrechtliche Regelungen:

WGK: 3 [3]

4 Physikalisch-chemische Stoffeigenschaften

Eigenschaft		Quelle
Wasserlöslichkeit	1,49 mg/L (berechnet)	SPARC [4]
	0,342 mg/L (berechnet)	EPISuite [5]
	< 0,1 mg/L	[6]
Dichte	1,12 g/cm ³ (berechnet)	SPARC [4]
Dampfdruck	10E-35,15 atm (berechnet)	SPARC [4]
Henry-Konstante	3,57E-33 atm/(mol/m ³) (berechnet)	SPARC [4]
	1,73E-29 atm/(mol/m ³) (berechnet)	EPISuite [5]

5 Verhalten und Verbleib in der Umwelt

Eigenschaft		Quelle
Biotischer und abiotischer Abbau		
Hydrolytische Stabilität (DT50)	---	
Photostabilität (DT50)	---	
Leicht biologisch abbaubar (ja/nein)	nein	[6,7]
	nein (berechnet)	EPISuite [5]
Metabolite	14-Hydroxy-clarithromycin	[3]
Sorptionsverhalten		
log K _{ow}	1,1 (berechnet)	SPARC [4]
	3,16	PhysProp-db [5]
	3,18 (berechnet)	EPISuite [5]
K _{oc}	---	
K _d	251	[8]
Bioakkumulation		
BCF (Bionkonzentration)	56,5 (berechnet)	EPISuite [5]
BAF (Bioakkumulation)	15,3 (berechnet)	EPISuite [5]
BMF (Biomagnifikation)	---	

6 Wirkungsdaten

6.1 Aquatische Organismen

Für Clarithromycin liegen Testdaten zur akuten und (teilweise) chronischen Wirkung auf Fische, Kleinkrebse, Algen und Bakterien vor (Anhang 1). Die vorliegenden Testdaten sind ausschließlich mit Süßwasserspezies bestimmt worden, Informationen zu Wirkungen auf marine Spezies liegen nicht vor.

Der Wirkmechanismus von Clarithromycin (bakteriostatisch) weist auf Bakterien als sensitivste Art hin. Tatsächlich liegen die berichteten Werte für Algen (*Pseudokirchneriella subcapitata*) um Faktor 10 bis 20 niedriger als diejenigen für die empfindlichste Bakterienart (*Enterococcus faecalis*). Fische und Kleinkrebse sind um Faktor 1000 weniger empfindlich. Der niedrigste Wert ist mit 2 µg/L für Algen (*Pseudokirchneriella subcapitata*) als EC50 angegeben [9]. Der von einer anderen Arbeitsgruppe für die gleiche Art erhaltene NOEC-Wert liegt mit 3,1 µg/L etwas höher [10].

6.2 Sedimentorganismen

Das Schutzgut „Sedimentorganismen“ ist für Clarithromycin möglicherweise relevant, weil der Triggerwert von $\log K_{OW} \geq 3$ geringfügig überschritten wird [11]. Für eine moderate Anreicherung (Sorption) im Sediment spricht auch ein K_d -Wert von 251 [8].

Testdaten zur Wirkung von Clarithromycin auf Sedimentorganismen liegen nicht vor.

6.3 Nahrungskette Fisch – Vogel oder Säugetier (Secondary poisoning)

Das Schutzgut „Anreicherung entlang von Nahrungsketten“ wird für Clarithromycin als nicht relevant erachtet. Obwohl der Triggerwert von $\log K_{OW} \geq 3$ geringfügig überschritten wird [11], ergeben Modellrechnungen ein geringes Bioakkumulationspotential [5]. Testdaten zum Akkumulationsverhalten oder zu Wirkungen auf Predatoren in aquatischen Ökosystemen liegen nicht vor.

7 Wirkung auf die menschliche Gesundheit

Clarithromycin wird als Bakteriostatikum in Tageshöchst Dosen bis 1000 mg/Tag therapeutisch eingesetzt [12,13]. Bei umweltrelevanten Konzentrationen ist daher nicht mit direkten toxischen Wirkungen zu rechnen. Es ist aber davon auszugehen, dass es auch bei kleineren Konzentrationen zu unerwünschten Effekten kommt, z.B. Gefahr der Resistenzbildung bei pathogenen Keimen.

8 Berechnung der Umweltqualitätsnormen

8.1 Berechnung der Umweltqualitätsnorm zum Schutz der aquatischen Organismen

Binnenoberflächengewässer (Flüsse und Seen): Bei der Ableitung der Jahresdurchschnitts-Umweltqualitätsnorm (JD-UQN) für aquatische Lebensgemeinschaften (Süßwasser) sollten, bei Vorliegen genügender Daten, drei verschiedene Verfahren zum Einsatz kommen [11]:

1. Deterministisches Verfahren (Sicherheitsfaktor);
2. Probabilistisches Verfahren (SSD);
3. Feldstudien und Mesokosmen.

Die Datenlage erlaubt für Clarithromycin nur die Anwendung der deterministischen Methode. Bei der Ableitung der JD-UQN gemäß Draft technical guidance for deriving environmental quality standards [11] ist aufgrund des Vorliegens von chronischen NOEC-/EC10-Werten, die mindestens zwei trophische Ebenen repräsentieren, ein Sicherheitsfaktor von 50 auf den niedrigsten Wert anzuwenden. Da der niedrigste Wirkungswert für Algen ein EC50-Wert ist, wird jedoch ein Sicherheitsfaktor von 100 verwendet. Bei Verwendung des niedrigsten Werts von 2 µg/L für Algen (*Pseudokirchneriella subcapitata*) und eines Sicherheitsfaktors von 100

ergibt die Berechnung des JD-UQN-Vorschlags für aquatische Lebensgemeinschaften (Süßwasser) 0,02 µg/L Clarithromycin.

Ein vorläufiger ZHK-UQN-Vorschlag kann konventionell um Faktor 10 höher sein als der vorläufige JD-UQN-Vorschlag [11]. Der vorläufige ZHK-UQN-Vorschlag für aquatische Lebensgemeinschaften (Süßwasser) beträgt somit 0,2 µg/L Clarithromycin.

Eine Überprüfung der Toxizität für Algen- und Blaualgen ist auf der Basis der vorliegenden Testergebnisse angezeigt, insbesondere da eine Diskrepanz zwischen EC50 und NOEC für *Pseudokirchneriella subcapitata* aus zwei Studien besteht.

Sonstige Oberflächengewässer (Küsten-, Übergangs- und Hoheitsgewässer): Bei der Ableitung der Jahresdurchschnitts-Umweltqualitätsnorm (JD-UQN) für aquatische Lebensgemeinschaften (Salzwasser) können ebenfalls die drei oben genannten Verfahren zum Einsatz kommen [11]. Weil keine Testdaten für marine Spezies vorliegen, wurden die gleichen Daten wie zur Ableitung der UQN-Vorschläge für limnische Lebensgemeinschaften verwendet.

Bei der Ableitung der JD-UQN für aquatische Lebensgemeinschaften (Salzwasser) gemäß Draft technical guidance for deriving environmental quality standards [11] ist aufgrund des Vorliegens von chronischen NOEC-/EC10-Werten, die mindestens zwei trophische Ebenen repräsentieren, ein Sicherheitsfaktor von 500 auf den niedrigsten Wert anzuwenden. Da der niedrigste Wirkungswert für Algen ein EC50-Wert ist, wird jedoch ein Sicherheitsfaktor von 1000 verwendet. Bei Verwendung des niedrigsten Werts von 2 µg/L für Algen (*Pseudokirchneriella subcapitata*) und eines Sicherheitsfaktors von 1000 ergibt die Berechnung des JD-UQN-Vorschlags für aquatische Lebensgemeinschaften (Salzwasser) 0,002 µg/L Clarithromycin.

Ein vorläufiger ZHK-UQN-Vorschlag kann konventionell um Faktor 10 höher sein als der vorläufige JD-UQN-Vorschlag [11]. Der vorläufige ZHK-UQN-Vorschlag für aquatische Lebensgemeinschaften (Salzwasser) beträgt somit 0,02 µg/L Clarithromycin.

8.2 Berechnung der Umweltqualitätsnorm zum Schutz der Sedimentorganismen

Die Relevanz einer eigenen Umweltqualitätsnorm für Clarithromycin zum Schutz von Sedimentorganismen ist nicht eindeutig (siehe 6.2). Für Clarithromycin liegen keine Testdaten zu akuten oder chronischen Wirkungen auf Sedimentorganismen vor. Deshalb wurde die Berechnung ausgehend von einer Gleichgewichtsverteilung zwischen Wasserphase und Sediment in Analogie zu den Vorgaben des Draft technical guidance for deriving environmental quality standards [11] durchgeführt:

$$\text{Sediment EQS}_{\text{OC}} = \text{EQS}_{\text{water eco}} \times K_D$$

mit: Sediment EQS_{OC} = Umweltqualitätsnorm zum Schutz der Sedimentorganismen
EQS_{water eco} = Umweltqualitätsnorm zum Schutz der aquatischen Organismen
K_D = Verteilungskoeffizient der Chemikalie

Bei Verwendung einer JD-UQN für aquatische Lebensgemeinschaften von 0,02 µg/L Clarithromycin und eines K_D-Werts von 251 ergibt sich ein UQN-Vorschlag für Sedimentorganismen von 5 µg/kg Clarithromycin.

8.3 Berechnung der Umweltqualitätsnorm zum Schutz von „fischfressenden“ Tierarten

Nicht relevant (siehe 6.3)

8.4 Berechnung der Umweltqualitätsnorm für den Fischkonsum

Nicht relevant (siehe 6.3 und 7)

8.5 Umweltqualitätsnorm zum Schutz der Trinkwasserversorgung und des Trinkwassers

Weil zum Schutz der Trinkwasserversorgung bisher kein spezifisch für Clarithromycin festgelegter Höchstwert vorliegt, wird der pragmatische gesundheitliche Orientierungswert (GOW) für nachweislich nicht genotoxische Stoffe (in Abwesenheit weiterer experimenteller Daten) des Umweltbundesamtes von 0,3 µg/L [14] empfohlen.

8.6 Schutzgutübergreifende Umweltqualitätsnorm

Weil Vorschläge für Umweltqualitätsnormen nur zum Schutz aquatischer Organismen in Binnenoberflächengewässern (Flüsse und Seen) und sonstigen Oberflächengewässern (Küsten-, Übergangs- und Hoheitsgewässer) spezifisch für Clarithromycin abgeleitet wurden, werden diese gemäß Draft technical guidance for deriving environmental quality standards [11] auch als schutzgutübergreifende Umweltqualitätsnorm empfohlen.

9. Literatur

- [1] Nordic Council of Ministers in collaboration with European Chemicals Bureau (2009). The N-CLASS Database 6.3. <http://apps.kemi.se/nclass/default.asp>.
- [2] NCBI (2009). PubChem Compound. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- [3] Sigma-Aldrich (2009). <http://www.sigmaaldrich.com>.
- [4] SPARC (2002). SPARC on-line calculator. <http://ibmlc2.chem.uga.edu/sparc/>.
- [5] U.S.EPA (2009). EPI Suite v4.0. <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedi.htm>. U.S.Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- [6] Kümmerer, K. (2003). Eintrag von Antibiotika in die aquatische Umwelt: Prüfung der biologischen Abbaubarkeit ausgewählter Antibiotika, ihr Vorkommen im Abwasser und ihr möglicher Einfluss auf die Reinigungsleistung kommunaler Kläranlagen - Identifizierung von Risikofeldern. UBA F&E-Vorhaben 298 63 722, Freiburg.
- [7] Alexy, R. (2003). Antibiotika in der aquatischen Umwelt: Eintrag, Elimination und Wirkung auf Bakterien. Fakultät für Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg,
- [8] Thompson, A. (2005). The fate and removal of pharmaceuticals during sewage treatment. Cranfield University,
- [9] Isidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Pascarella, L., Parrella, A. (2005). Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Sci. Total Environ.*, 346, 87-98.
- [10] Suzuki, Y., Komori, K., Miyajima, K., Yamashita, N. (2007). Evaluation of ecotoxicological effects of chemicals in aquatic environments. www.nilim.go.jp/lab/bcg/siryu/tnn/tnn0280pdf/ks0280008.pdf. NILIM, Water Quality Research Team,
- [11] Anonymus (2009). Chemicals and the water framework directive: Draft technical guidance for deriving environmental quality standards.
- [12] Feldmann, D. F. (2005). Modellberechnungen zum Verhalten und Verbleib von Arzneimittelrückständen im Krankenhausabwasser und Beurteilungsmöglichkeiten ihres ökotoxikologischen Gefährdungspotentials. Fakultät III – Prozesswissenschaften der Technischen Universität Berlin,

- [13] Merck (2009). Clarithromycin drug information provided by Lexi-Comp.
<http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/clarithromycin.html>.
- [14] UBA (2003). Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz, 46, 249-251.
www.umweltbundesamt.de/wasser/themen/downloads/trinkwasser/Empfehlung-Nicht-bewertbare-Stoffe.pdf.