

**Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit**



**Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik
und Verpackung IVV**



Fraunhofer Institut
Verfahrenstechnik
und Verpackung

Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben

Untersuchung der Kapselhüllen von Nahrungsergänzungs- und Arzneimitteln auf Phthalate

Im Auftrag des
Bayerischen Staatsministeriums für Umwelt und Gesundheit



Bearbeiter:

PD Dr. Hermann Fromme, Sigrun Boehmer, PD Dr. Gabriele Bolte ¹

Dr. Martin Schlummer, Ludwig Gruber, Dr. Jan Ungewiss ²

¹ Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Sachgebiet
Umweltmedizin. Veterinärstrasse 2, D-85764 Oberschleißheim

² Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung IVV, Giggenhauser Straße 35, D-
85354 Freising

März 2009

Inhaltsverzeichnis

1 Einführung	4
2 Problemstellung und Zielrichtung	9
3 Ergebnisse	11
3.1 Gehalte in den Kapselhüllen.....	11
3.2 Berechnete tägliche Zufuhr.....	12
3.2.1 Tägliche Aufnahme bei Arzneimitteln.....	13
3.2.2 Tägliche Aufnahme bei Nahrungsergänzungsmitteln	15
4 Zusammenfassung	17
5 Literatur	19

1 Einführung

Die Phthalate sind Ester der 1,2-Benzoldicarbonsäure (ortho-Phthalsäure) und seit über 40 Jahren im großtechnischen Einsatz. Bei ihrer chemischen Struktur handelt es sich um einen planaren aromatischen Ring, an den zwei Seitenketten mit unterschiedlich vielen Gruppen – im wesentlichen Alkylgruppen – angehängt sind. Außer beim Butylbenzylphthalat (BBP), bei dem in der einen Seitenkette ein zusätzlicher aromatischer Ring vorliegt, besitzen alle industriell bedeutenden Phthalsäureester zwei identische Seitenketten (Staples et al. 1997). Darüber hinaus sind bei den Alkylphthalaten noch verzweigte und unverzweigte Seitenketten möglich. Nicht zuletzt aufgrund der toxikologischen Bedenken, die zunehmend gegenüber den derzeit eingesetzten Phthalaten (insbesondere DEHP) vorgebracht werden, ist derzeit eine verstärkte Substitution dieser Produkte durch Isomerengemische verschiedener Phthalate (z.B. DINP) zu beobachten (ECB 2003a und b).

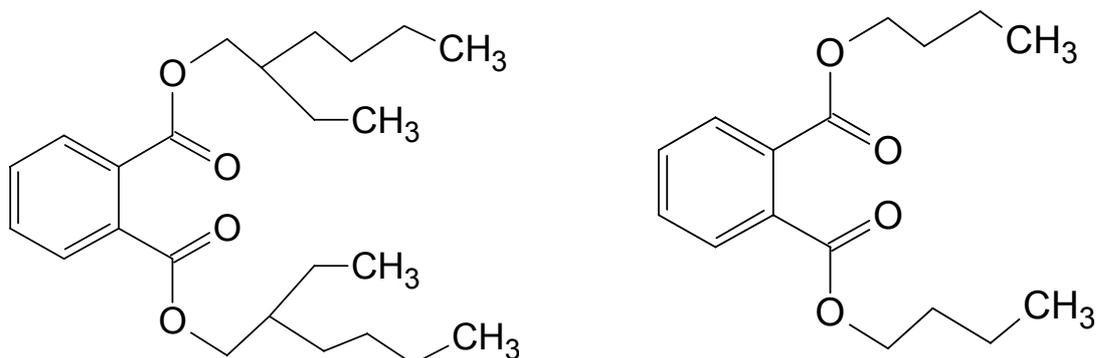


Abb. 1: Strukturformel des Di(2-ethylhexyl)phthalat (links) und Di-n-butylphthalat (rechts)

In Deutschland wurden in den Jahren 1994 und 1995 ca. 400.000 Tonnen an Phthalaten produziert (DEHP: 250.000 t; DnBP: 21.000 t, BBP: 9.000 t), weltweit sind es mehrere Millionen Tonnen pro Jahr (Leisewitz 1997). In Deutschland selbst werden jährlich etwa 260.000 t der bedeutendsten Phthalate verbraucht. Aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Charakteristika werden Phthalate zu ungefähr 90 % als Weichmacher, insbesondere bei der Herstellung von Weich-PVC und anderen Polymeren, eingesetzt (Gülden et al. 1997). Deshalb finden sie derzeit auch Anwendung in vielen Produkten der Medizin wie Infusions- und Dialysebeuteln, Handschuhen und Kontaktlinsen. Weitere Anwendungsbereiche sind der Einsatz als Dielektrikum in Kondensatoren, Entschäumer bei der Papierherstellung, Emulgatoren für Kosmetika, Hilfsstoffe in Pharmaka, Textilhilfsstoffe, Beschichtungssysteme,

Formulierungsmittel in Pestiziden, Betonzusatzstoffe, in Klebstoffen, Farben/Lacken und Dichtungsmassen (Leisewitz 1997, Koch et al. 2003a, Hauser et al. 2004). Bei den Phthalaten handelt es sich um so genannte äußere Weichmacher, da sie mit dem Kunststoff – zum Beispiel dem PVC – keine feste chemische Bindung eingehen, sondern lediglich eine Mischung vorliegt, die durch zwischenmolekulare Wechselwirkungen zusammengehalten wird. Durch Vergrößerung der Abstände der PVC-Molekülketten wird überhaupt erst die Flexibilität des Kunststoffs erreicht, denn ohne Weichmacherzugabe wäre das PVC bei Zimmertemperatur spröde und nicht zu verarbeiten. Von Weich-PVC wird im Allgemeinen gesprochen, wenn der Massenanteil an Weichmachern 20% übersteigt (ATSDR 2001).

Grundsätzlich ist der Eintrag in die Umwelt im Rahmen von Produktion und Verteilung, während der Herstellung der Endprodukte, ihrem Gebrauch und ihrer Entsorgung gegeben, wobei Herstellung und Verwendung der Endprodukte den größten Mengenanteil stellen.

Insbesondere aufgrund des Einsatzes als Weichmacher in einer Vielzahl von Produkten können Phthalate mittlerweile in allen Umweltkompartimenten und im menschlichen Organismus nachgewiesen werden. Mengenmäßig haben das Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), Di-n-butylphthalat (DnBP) und Butylbenzylphthalat (BBP) den größten Anteil am Verbrauch. Während zu diesen Phthalsäureestern Expositionsdaten und Kenntnisse zur Toxikologie in befriedigendem Umfang vorliegen, sind sie für die anderen Phthalate äußerst lückenhaft beziehungsweise fehlen bisher vollständig.

Alle Phthalsäureester zeigen bei Versuchstieren eine geringe akute Toxizität mit LD₅₀-Werten von einigen g/kg Körpergewicht. Für das DEHP und BBP bewegen sich die Werte z.B., je nach Tierart, zwischen 26 und 34 bzw. zwischen 2 und 20 g/kg Körpergewicht (Efftig et al. 1998, ECB 2001). Bei einem menschlichen Probanden bewirkte eine einmalige Dosis von bis zu 10 g DEHP lediglich milde gastrointestinale Beschwerden (Schmid & Schlatter 1985).

Erfahrungen zu chronischen Wirkungen beim Menschen liegen nur sehr begrenzt vor. In einer epidemiologischen Untersuchung an 168 Männern ließ sich erstmals ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen Spermiengehalt, -motilität und -morphologie und den Gehalten an Phthalatmetaboliten im Urin beobachten (Duty et al. 2003). Andere epidemiologische Studien beschreiben zudem einen Zusammenhang mit einer verkürzten Schwangerschaftsdauer, der Ausprägung einer Endometriose und der frühzeitigen Brustentwicklung bei jungen Frauen (Latini et al. 2003, Corbellis et al. 2003, Colon et al. 2000)

Die Phthalsäureester zeigen im Tierexperiment bei subchronischen und chronischen Fütterungsversuchen Veränderungen an den Organen Leber, Niere und Testes sowie ein vermindertes Körpergewicht. An Nagern wurden verschiedene Effekte, wie zum Beispiel Leberhyperplasien und -hypertrophien, Peroxisomenproliferationen, Enzyminduktionen, verminderte Cholesterolsynthese und reduzierter Glykogengehalt beobachtet.

Verschiedene Untersuchungen konnten für DEHP, DnBP und BBP bei Nagern adverse Effekte auf den sich entwickelnden Fetus nachweisen (Richburg et al. 1996, Wine et al. 1997, Arcadi et al. 1998, Tanaka 2003). Insbesondere wurden Veränderungen im Sinne eines geringeren Geburtsgewichts, eine verminderte Nachkommenzahl und verschiedene Missbildungen (Enzephalien, Augen- und Knochenmissbildungen) gesehen. Es wird angenommen, dass für die beobachteten teratogenen Wirkungen nach Zufuhr von DEHP wesentlich seine Metabolite verantwortlich gemacht werden müssen. Das DEHP scheint dabei unter den Phthalsäureestern das größte reproduktionstoxische Potential zu besitzen, während sehr kurzkettenige Phthalate (wie Diethylphthalat, DEP) und langkettige (wie Di-isooctylphthalat, DIOP) kaum Wirkungen an diesem Endpunkt mehr zeigen.

Nach oraler Zufuhr von DEHP, DBP und BBP konnten Testesatrophien bei Ratten und Mäusen nachgewiesen werden. Die Wirkungen waren dabei abhängig von der Dosis und dem Alter der Versuchstiere, wobei sich juvenile Tiere am empfindlichsten zeigten (Wine et al. 1997). Endpunkt der Wirkung auf dieses Organsystem, die in erster Linie dem primären Metabolit MEHP zugeschrieben wird, sind biochemische und morphologische Veränderungen der Sertolizellen. Der genaue Wirkmechanismus der testikulären Toxizität ist jedoch noch nicht bekannt. Es wird angenommen, dass die Phthalatmetabolite die Wirkungen des follikelstimulierenden Hormons (FSH) auf die Sertolizellen beeinflussen und damit die hormonelle Steuerung der Spermatogenese beeinflussen können.

In Langzeituntersuchungen wurde nach oraler Zufuhr von DEHP bei Ratten und Mäusen eine Zunahme der Inzidenz von Lebertumoren beschrieben. Es wird vermutet, dass die durch das DEHP verursachte Proliferation der Peroxisomen zu einer Zunahme an Wasserstoffperoxiden führt, die über Radikale mit der DNA reagieren und im Weiteren eine Tumorentwicklung initiieren. Man geht heute davon aus, dass dieser Mechanismus von der Dichte und Funktionalität des PPAR α (Peroxisomen-Proliferator-aktivierender-Rezeptor) abhängt, der in Ratten und Mäusen in besonderem Maße und in vollständiger Form expremiert wird, während die menschliche Leber im Vergleich nur ca. 1-10 % der funktionalen Rezeptordichte aufweist. Verschiedene methodische Probleme der vorgenannten Studien sowie die Tatsache, dass Nicht-Nager eine weitgehende Resistenz

gegenüber dem Phänomen der Peroxisomenproliferation zeigen, haben zu einer kontroversen Diskussion bezüglich der kanzerogenen Potenz des DEHP für höhere Säugetiere geführt (Melnick 2001, DGPT 2003).

Der analytische Nachweis von Phthalaten bzw. deren Stoffwechselprodukten ist in verschiedenen menschlichen Organen beziehungsweise Körperflüssigkeiten, wie Blut, Urin, Samenflüssigkeit und Fettgewebe geführt worden. Diese Daten sind allerdings bei humanen Proben oft auf das DEHP und DBP beschränkt.

In den letzten Jahren sind verschiedene Studien veröffentlicht worden, in denen die Phthalatmetabolite im Urin der allgemeinen Bevölkerung bestimmt wurden. Am umfangreichsten waren Untersuchungen einer repräsentativen amerikanischen Bevölkerungsstichprobe, dem National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000 (NHANES), in dem insgesamt 9282 Probanden beobachtet wurden. Bei einer Untergruppe von 2536 Probanden wurde ein umfangreiches Humanbiomonitoring durchgeführt. Für MEHP und MBP ergaben sich im Urin Gehalte von 3,08 µg/g Kreatinin (Median) bzw. 21,9 µg/g Kreatinin (Median), mit einem 95. Perzentil von 18,5 µg/g Kreatinin bzw. 97,5 µg/g Kreatinin (Silva et al. 2004). Als besonders auffällig zeigte sich die Altersabhängigkeit der MEHP-Ausscheidung, mit statistisch signifikant höheren Konzentrationen im Urin von Kindern.

In verschiedenen Studien des Institutes und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg konnten z.B. in einem ländlichen Gebiet Süddeutschlands, in dem Kinder und Eltern bzw. Lehrer untersucht wurden, Medianwerte von 8,7 µg MEHP/g Kreatinin für Kinder und von 8,6 µg MEHP/g Kreatinin für die Gruppe der Erwachsenen gemessen werden (Koch et al. 2003b, Koch et al. 2004). Wichtige Ergebnisse werden auch aus dem derzeit laufenden Kinder-Umweltsurvey erwartet, in dem unter anderem auch die Phthalatausscheidung einer repräsentativen deutschen Kindergruppe untersucht wird.

Insbesondere auf Grund der Kontaminationsproblematik, so kann MEHP auch außerhalb des Organismus eventuell leicht durch hydrolytische Prozesse aus DEHP gebildet werden, hat das vorgenannte Institut der Universität Erlangen-Nürnberg eine Methode zur Messung verschiedener sekundärer Metabolite (Mono-2-Ethyl-5-hydroxyhexylphthalat [5OH-MEHP; Metabolit IX]; Mono-2-Ethyl-5-oxohexylphthalat [5oxo-MEHP; Metabolit VI]) im Urin entwickelt. In Ergänzung der MEHP-Bestimmung steht mit den vorgenannten sekundären Metaboliten ein sensitiver Biomarker zur Belastungsabschätzung der allgemeinen Bevölkerung zur Verfügung.

Zur Belastung des Innenraumbereiches liegen derzeit, wahrscheinlich auch auf Grund der sehr kontaminationsanfälligen Probennahme und Analytik, nur begrenzt aussagekräftige Untersuchungsergebnisse vor (Butte et al. 2001, Fromme et al. 2004). Diese zeigen insgesamt, dass insbesondere im Hausstaub mit hohen Gehalten gerechnet werden muss.

Es wird angenommen, dass die Aufnahmesituation des Menschen im Allgemeinen wesentlich durch die Zufuhr über Nahrungsmittel geprägt ist. Die aus den Umweltmedien resultierende Aufnahme wird als weniger bedeutend eingeschätzt. Lediglich bei besonderen Immissionssituationen beziehungsweise Innenraumluft- oder Hausstaubbelastungen können diese neben dem Lebensmittelpfad zu einer deutlichen Zusatzbelastung führen. Auch hierzu liegen jedoch nur wenige Daten zur Exposition der allgemeinen Bevölkerung vor.

Aufgrund der großen Variabilität der Phthalatgehalte in Lebensmitteln können Abschätzungen zur täglichen Aufnahme über diesen Pfad nur sehr bedingt getroffen werden (Kuchen et al. 1999, Bärwinkel et al. 2000, Pfannhauser et al. 1995). In der wissenschaftlichen Literatur sind bezüglich der Phthalate einige Gesamtverzehrstudien und Duplikatstudien veröffentlicht (Fromme et al. 2007). Es ergab sich danach eine mittlere tägliche Aufnahme in einem Bereich von ca. einigen $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht.

2 Problemstellung und Zielrichtung

Oral aufgenommene Arzneimittel, aber auch Nahrungsergänzungsmittel die von den sauren Bedingungen des Magens beeinflusst werden oder die reizende Wirkungen auf die Schleimhäute ausüben können, werden in magensaftresistenten Kapseln auf Polymerbasis dargeboten. Die Kapselhüllen enthalten unter Umständen verschiedene Substanzen wie Celluloseacetatphthalat (CAP), Polyvinylacetatphthalat (PVAP), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat und Methylacrylate sowie Ethylacrylatkopolymere. Um die physikalischen Bedingungen der Kapselhüllen optimal zu gestalten werden zusätzlich Weichmacher wie Triethylcitrat (TEC), Tributylcitrat (TBC), Dibutylsebacat und auch verschiedene Phthalate zugesetzt. In der Europäischen Pharmazeutischen Datenbank (AMIS) sind folgende Phthalate als Additive gelistet: DnBP, DEP, DCHP, DEHP, DMP, DiBP. In einigen Arzneimitteln werden die vorgenannten Phthalate auch eingesetzt und Human-Biomonitoringuntersuchungen haben gezeigt, dass bei Einnahme diese Pharmaka mit einer hohen internen Belastung, z.B. mit DBP, gerechnet werden muss (Hauser et al. 2004, Koch et al. 2005). Auf der anderen Seite gibt es keinerlei Informationen ob, und wenn ja, welche Phthalate und in welchen Gehalten in den Kapselhüllen von Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzt werden. Ein Einsatz kann vor dem Hintergrund der Kenntnisse zu den Arzneimitteln aber nicht ausgeschlossen werden.

Vor diesem Hintergrund war es Ziel des Projektes einen Überblick über den Phthalatgehalt von Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln, die auf dem Markt gekauft werden können, zu gewinnen. Darüber hinaus sollten die ermittelten Gehalte in den Arzneimitteln mit den Angaben der Hersteller, die im Arzneimittel Informationssystem (AMIS) hinterlegt sind, zu vergleichen. Außerdem sollte die Zufuhr der Bevölkerung abgeschätzt werden und mit gesundheitlichen Kennwerten verglichen werden.

Die in der Tabelle 1 aufgeführten Phthalate wurden in 129 Nahrungsergänzungsmitteln und 24 Arzneimitteln untersucht. Alle Produkte wurden im Raum München auf dem freien Markt gekauft. Die Analytik der Proben wurde im Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung durchgeführt. Aufgrund der ubiquitären Verteilung vieler Phthalate in der Umwelt waren spezielle Qualitätssicherungsmaßnahmen notwendig.

Tab. 1: Im Projekt untersuchte Phthalate

Substanz	Kurzbezeichnung	CAS - Nummer
Dimethylphthalat	DMP	131-11-3
Diethylphthalat	DEP	84-66-2
Diallylphthalat	DAP	131-17-9
Di-n-propylphthalat	DnPP	131-16-8
Di-isobutylphthalat	DiBP	84-69-5
Di-n-butylphthalat	DnBP	84-74-2
Benzylbutylphthalat	BzBP	85-68-7
Di(2-ethylhexyl)phthalat	DEHP	117-81-7
Dicyclohexylphthalat	DcHP	84-61-7
Diphenylphthalat	DPhP	84-62-8
Di-n-octylphthalat	DNOP	117-84-0
Di-n-decylphthalat	DDP	84-77-5
Di-isononylphthalat	DiNP	28553-12-0, 68515-48-0
Di-isodecylphthalat	DiDP	26761-40-0, 68515-49-1
Di(2-ethylhexyl)adipat	DEHA	103-23-1

3 Ergebnisse

3.1 Gehalte in den Kapselhüllen

Insgesamt konnten DEHP, DnBP, DiBP, DEHA, DcHP und DEP in 84 %, 58 %, 54 %, 46 %, 30 %, und 21 % der Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze quantifiziert werden. Die anderen Phthalate wurden nur in einzelnen Proben nachgewiesen. DDP war in 25, DPhP in 17, DMP in 13, DAP in 10, DPP in 2, BzBP in 8, und DOP in 4 von 153 Proben quantifizierbar. Weder die Nahrungsergänzungsmittel noch die Arzneimittel enthielten DiNP und DiDP in Konzentrationen oberhalb der Bestimmungsgrenze der angewandten Methode.

Die Ergebnisse zu den Nahrungsergänzungsmitteln sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Die höchsten medianen Gehalte in den Nahrungsergänzungsmitteln wurden mit 1,24 µg/g (Spannweite: 0,02 bis 31062 µg/g) für DEHP, gefolgt von DEHA mit 0,35 µg/g (Spannweite: 0,05 bis 42,23 µg/g) und DnBP mit 0,13 µg/g (Spannweite: 0,01 bis 8,49 µg/g) beobachtet.

Tab. 7: Statistische Kennwerte der Phthalate in 129 Nahrungsergänzungsmitteln (µg/g Probe)

Substanz	N > BG	Min	Median	95. Perzentil	Max	Mittelwert
DMP	13					
DEP	21	0,01	0,03	0,39	0,74	0,08
DAP	10					
DnPP	2					
DiBP	69	0,01	0,07	0,73	1,93	0,19
DnBP	74	0,01	0,13	1,96	8,49	0,44
BzBP	8					
DEHP	121	0,02	1,24	8,34	31062	206,9
DcHP	45	0,01	0,04	2,06	7,06	0,39
DPhP	17	0,03	0,08		13,57	
DOP	4					
DDP	25	0,01	0,04		13,11	0,27
DiNP	0					
DiDP	0					
DEHA	66	0,05	0,35	23,61	42,23	3,20

BG: Bestimmungsgrenze; Werte kleiner BG sind mit BG/2 ersetzt

Die Ergebnisse zu den Arzneimitteln sind in Tabelle 8 aufgeführt. Im Gegensatz zu den Nahrungsergänzungsmitteln konnte DEHP in den Pharmaka nur in 30 % der Proben mit Konzentrationen von 0,28 bis 3,44 µg/g gefunden werden. Die bedeutsamsten Phthalate in den Arzneimitteln waren DnBP, DEP und DiBP mit medianen Gehalten von 23,4 µg/g (Spannweite: 0,06 bis 9153 µg/g), 1,41 µg/g (Spannweite: 0,07 bis 25401 µg/g) und 0,86 µg/g (Spannweite: 0,05 bis 3,43 µg/g).

Tab. 8: Statistische Kennwerte der Phthalate in 24 Arzneimitteln (µg/g Probe)

Substanz	N > BG	Min	Median	95. Perzentil	Max	Mittelwert
DMP	0					
DEP	11	0,07	1,41	20686	25401	1513
DAP	0					
DnPP	0					
DiBP	14	0,05	0,86	3,40	3,43	1,1
DnBP	14	0,06	23,40	7163	9153	634
BzBP	0					
DEHP	7	0,28	1,16		3,44	
DcHP	1					
DPhP	0					
DOP	0					
DDP	0					
DiNP	0					
DiDP	0					
DEHA	4	0,23	2,14		16,02	

BG: Bestimmungsgrenze; Werte kleiner BG sind mit BG/2 ersetzt

3.2 Berechnete tägliche Zufuhr

Zur Risikoabschätzung können die im Produkt gefundenen Gehalte, verknüpft mit den täglichen Zufuhrmengen, mit toxikologisch abgeleiteten Wertsetzungen verglichen werden. Weiterhin wird von einer 100%igen Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt ausgegangen. Für verschiedene Phthalate existieren duldbare tägliche Aufnahmemengen (sogenannte tolerable daily intake, TDI). Wenn dieser TDI-Wert nicht überschritten wird müssen auch bei

lebenslanger regelmäßiger Aufnahme negative gesundheitliche Effekten nicht befürchtet werden. Im Jahr 2005 hat die europäische Lebensmittelbehörde EFSA für DEHP einen TDI-Wert von 50 µg/kg Körpergewicht und für DnBP einen von 10 µg/kg KG festgelegt (EFSA 2005). Für DEP liegt nur eine abgeleitete Reference Dose (RfD) der amerikanischen Umweltschutzbehörde von 800 µg/kg KG vor (US-EPA 1993). Diese hat eine mit dem TDI-Wert vergleichbare Aussagekraft.

3.2.1 Tägliche Aufnahme bei Arzneimitteln

Zur Berechnung der täglichen Aufnahme wurde angenommen, dass die maximal auf dem Beipackzettel angegebene Dosis des Arzneimittels verabreicht wird.

In der Tabelle 9 wird die von uns errechnete Zufuhr durch Einnahme phthalathaltiger Arzneimittel mit dem TDI-Wert verglichen. Hierbei wird für Erwachsene ein Körpergewicht von 60 kg angenommen und für Kinder, falls diese Arzneimittel auch für diese Gruppe vorgesehen sind, von 20 kg.

Wie in der Tabelle 9 zu erkennen decken sich die Angaben der Hersteller zum Phthalatgehalt der Kapseln sehr gut mit unseren Messungen. Nur in 2 Fällen liegen die Angaben nach der AMIS-Datenbank deutlich höher als von uns ermittelt. Für alle 24 Arzneimittel lässt sich eine mediane Zufuhr von 488 µg (0,04 bis 81160 µg) für DnBP, 1,8 µg (0,08 bis 29,4 µg) für DiBP und 308 µg (0,58 bis 79162 µg) für DEP errechnen. Nur in einem Fall wird der oben dargestellte RfD für DEP, allerdings um den Faktor 5, überschritten. Dieses Medikament ist auch für Kinder älter als 5 Monate zugelassen. Im Gegensatz dazu wird der TDI-Wert für DBP doch von einer ganzen Anzahl an Präparaten um ca. den Faktor 1,1 bis 154 überschritten.

Tab. 9: Vergleich der gemessenen und auf den Produkten angegebenen Gehalte an Di-n-butylphthalat (DnBP) und Diethylphthalat (DEP) in µg/Kapsel

	Anwendungsbereich Kinder	Gehalt (µg/Kapsel)		Zufuhr ⁺	TDI [#]
		AMIS Datenbank	Gemessene Gehalte		
Di-n-butylphthalat					
Magensaftresistente Tablette	≥ 6 Jahre	4640	4509	81160	200
Retardtablette	Ja	450	488	2442	200
Retardkapsel	≥ 12 Jahre	370	552	1103	200
Retardkapsel	≥ 16 Jahre	530	386	772	200
Magensaftresistente Kapsel	Ja	8400	144	722	200
Retardkapsel	≥ 6 Jahre	212	260	521	200
Retardkapsel	Nein	380	249	497	600
Magensaftresistente Kapsel	Nein	4200	156	479	600
Retardkapsel	Nein	660	335	335	600
Magensaftresistente Tablette	Nein	*	47	281	600
Retardkapsel	≥ 1 Jahre	100	128	256	200
Retardkapsel	Nein	8,6	8,2	8,2	600
Magensaftresistente Kapsel	≥ 3 Jahre	4200	1861	18600	200
Tablette	Nein	0	0,04	0,04	600
Retardkapsel	Nein	380	50	<0,03	600
Diethylphthalat					
Magensaftresistente Filmtablette	≥ 3 Monate	8920	5654	79162	16000
Retardkapsel	Nein	190	185	14224	48000
Magensaftresistente Tablette	Ja	6780	2332	13991	16000
Filmtablette	Nein	*	724	2172	48000
Magensaftresistente Tablette	≥ 3 Monate	7053	71	494	16000
Retardkapsel	Nein	120	103	308	48000
Retardkapsel	Nein	60	51	306	48000
Magensaftresistente Kapsel	≥ 2 Jahre	148	35	104	16000
Retardkapsel	≥ 12 Jahre	660	0,59	1,2	16000

+: oberste tägliche Dosis nach Beipackzettel; #: TDI: Tolerable daily intake für einen 60 kg schweren Erwachsenen und ein 20 kg schweres Kind (für DBP nach EFSA 2005 und für DEP nach US EPA 1993);*: keine Informationen aus der AMIS-Datenbank verfügbar, aber soll laut Roter Liste Phthalate enthalten

3.2.2 Tägliche Aufnahme bei Nahrungsergänzungsmitteln

Alle 129 Nahrungsergänzungsmittel waren in Kapseln verpackt. Von den Herstellern wurden keinerlei Hinweise auf Inhaltsstoffe der Kapseln gegeben. Unter Anwendung der eingangs in diesem Kapitel genannten Annahmen wurde die tägliche Aufnahme berechnet (siehe auch Tabelle 10). Es ergaben sich für die Phthalate und das DEHA relativ geringe Aufnahmemengen, die sich im Median zwischen 0,15 µg/Tag (DEP) und 1,67 µg/Tag (DEHA) bewegten. Auch verglichen mit den vorgenannten TDI- bzw. RfD-Werten ist keine wesentliche Belastung der Verbraucher mit Phthalaten bei der oralen Aufnahme von Nahrungsergänzungsmitteln zu befürchten. In der Abbildung 2 ist zusätzlich die Aufnahme von DEHP für alle Nahrungsergänzungsmittel grafisch dargestellt. Für die eine sehr hohe Zufuhr unter Berücksichtigung eines Nahrungsergänzungsmittels ließ sich keine Erklärung finden.

Tab. 10: Aufnahme von Phthalaten und DEHA aus Nahrungsergänzungsmittel (N: 129) in µg/Tag (nur Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze berücksichtigt)

Substanz	N	Min	Median	95. Perzentil	Max	Mittelwert
DEP	21	0,04	0,15	1,11	1,51	0,35
DiBP	69	0,03	0,23	1,70	8,35	0,53
DnBP	74	0,04	0,36	4,34	12,02	1,07
DEHP	121	0,09	1,32	18,86	43966	370
DcHP	45	0,11	0,68	4,32	12,56	1,36
DPhP	17	0,11	0,38	10,26	17,53	2,01
DDP	25	0,16	0,51	4,37	7,93	1,22
DEHA	66	0,15	1,70	16,44	121	5,84

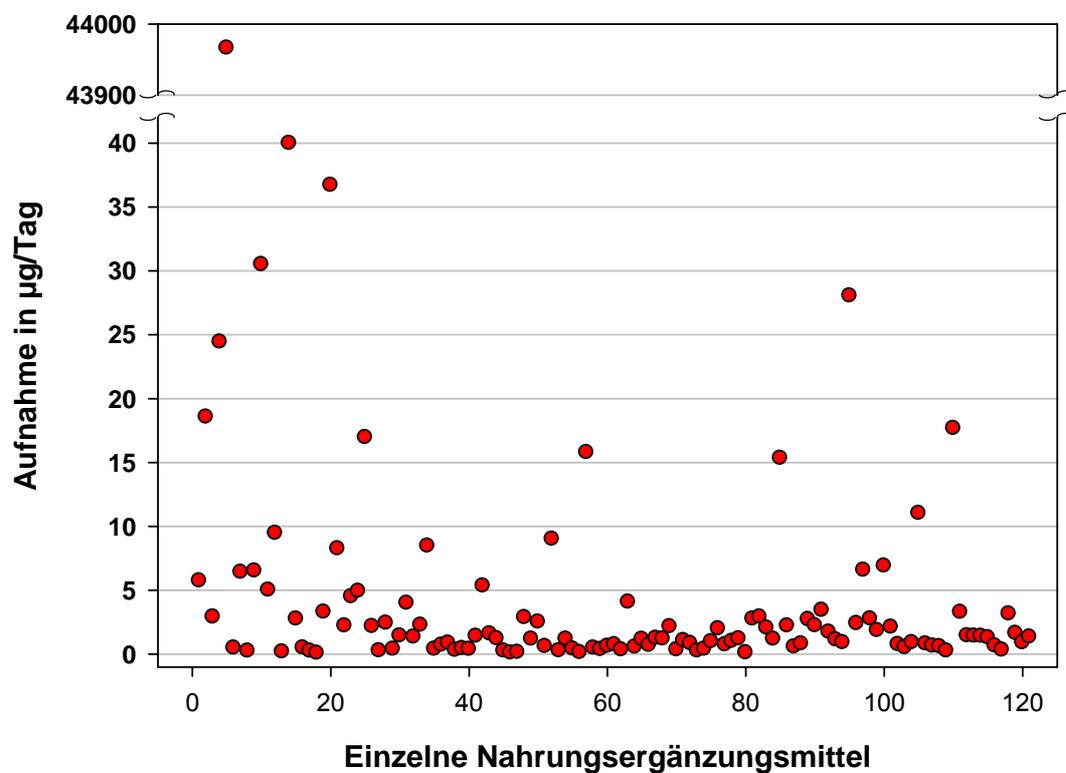


Abb. 2: Abgeschätzte täglich Aufnahme an Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)

4 Zusammenfassung

Einleitung / Fragestellung /Analytik

Insbesondere aufgrund des Einsatzes als Weichmacher in einer Vielzahl von Produkten können Phthalate mittlerweile in allen Umweltkompartimenten und im menschlichen Organismus nachgewiesen werden. Mengenmäßig haben das Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), Di-n-butylphthalat (DnBP) und Butylbenzylphthalat (BzBP) den größten Anteil am Verbrauch.

Oral einzunehmende Arzneimittel, aber auch Nahrungsergänzungsmittel die von den sauren Bedingungen des Magens beeinflusst werden oder die reizende Wirkungen auf die Schleimhäute ausüben können, werden in magensaftresistenten Kapseln auf Polymerbasis hergestellt. Um die physikalischen Bedingungen der Kapselhüllen optimal zu gestalten werden u.a. Weichmacher wie Phthalate zugesetzt. In der Europäischen Pharmazeutischen Datenbank (AMIS) sind folgende Phthalate als Additive für Arzneimittel gelistet: DnBP, DEP, DCHP, DEHP, DMP, DiBP. Auf der anderen Seite gibt es keinerlei Informationen ob, und wenn ja, welche Phthalate und in welchen Konzentrationen in den Kapselhüllen von Nahrungsergänzungsmitteln eingesetzt werden.

Vor diesem Hintergrund war es Ziel des Projektes einen Überblick über den Phthalatgehalt von Nahrungsergänzungsmitteln und Arzneimitteln, die auf dem Markt gekauft werden können, zu gewinnen. Darüber hinaus sollten die ermittelten Gehalte in den Arzneimitteln mit den Angaben der Hersteller, die im Arzneimittel Informationssystem (AMIS) hinterlegt sind, verglichen werden. Außerdem sollte die Zufuhr der Bevölkerung abgeschätzt und mit gesundheitlichen Kennwerten verglichen werden.

Verschiedene Phthalate und ein Adipat wurden in 129 Nahrungsergänzungsmitteln und 24 Arzneimitteln untersucht. Alle Produkte wurden im Raum München auf dem freien Markt gekauft und mittels gaschromatographischer Verfahren untersucht. Aufgrund der ubiquitären Verteilung vieler Phthalate in der Umwelt waren spezielle Qualitätssicherungsmaßnahmen notwendig.

Ergebnisse

Insgesamt konnten DEHP, DnBP, DiBP, DEHA, DcHP und DEP in 84 %, 58 %, 54 %, 46 %, 30 %, und 21 % der Nahrungsergänzungsmittel oberhalb der Bestimmungsgrenze

quantifiziert werden. Die anderen Phthalate wurden nur in einzelnen Proben nachgewiesen. Die höchsten medianen Gehalte in den Nahrungsergänzungsmitteln wurden mit 1,24 µg/g für DEHP, gefolgt von DEHA mit 0,35 µg/g und DnBP mit 0,13 µg/g beobachtet. Im Gegensatz zu den Nahrungsergänzungsmitteln konnte DEHP in den Pharmaka nur in 30 % der Proben mit Konzentrationen zwischen 0,28 und 3,44 µg/g gefunden werden. Die bedeutsamsten Phthalate in den Arzneimitteln waren DnBP, DEP und DiBP mit Gehalten von 0,06 bis 9153 µg/g, 0,07 bis 25401 µg/g und 0,05 bis 3,43 µg/g. Die Angaben der Hersteller zum Phthalatgehalt der Kapseln deckten sich in der Regel sehr gut mit unseren Messungen. Weder die Nahrungsergänzungsmittel noch die Arzneimittel enthielten DiNP and DiDP in Konzentrationen oberhalb der Bestimmungsgrenze der angewandten Methode.

Bei den Nahrungsergänzungsmitteln ergaben sich für die Phthalate und das DEHA relativ geringe Aufnahmemengen, die sich im Median zwischen 0,15 µg/Tag (DEP) und 1,67 µg/Tag (DEHA) bewegten. Für die Arzneimittel lässt sich eine mediane Zufuhr zwischen 0,04 und 81160 µg (DnBP), bzw. 0,08 und 29,4 µg (DiBP) sowie 0,58 und 79162 µg (DEP) errechnen. Nur in einem Fall wird die duldbare tägliche Aufnahme für DEP überschritten. Im Gegensatz dazu wird die tägliche duldbare Aufnahme (TDI-Wert) für DnBP von einer ganzen Anzahl an Präparaten überschritten.

Schlussfolgerung

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse muss bei phthalathaltigen Arzneimitteln mit einer deutlichen Überschreitung der duldbaren täglichen Aufnahmemengen (insbesondere für DnBP) gerechnet werden. Auch Studien zur inneren Belastung haben dies mittlerweile bestätigen können. Aus gesundheitlicher Sicht sollten solche Arzneimittel, die teilweise auch für Kinder zugelassen sind, gegen Präparate ersetzt werden, die ohne diese kritischen Phthalate auskommen.

Bisher lagen in der wissenschaftlichen Literatur keine Ergebnisse zum Vorkommen von Phthalaten in Nahrungsergänzungsmitteln vor. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Gehalte in diesen Kapseln gering sind und nicht mit einer gesundheitlich bedeutsamen Zufuhr der Verbraucher gerechnet werden muss.

5 Literatur

- Adibi, J.J., Perera, F.P., Jedrychowski, W., Camann, D.E., Barr, D., Jacek, R., Whyatt, R.M. (2003) Prenatal exposure to phthalates among women in New York City and Krakow, Poland. *Environ. Health Perspect.* 111, 1719-1722.
- Anderson, W.A., Castle, L., Scotter, M.J., Massey, R.C., Springall, C. (2001) A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Addit. Contam.* 18, 1068-1074.
- Arcadi, F.A., Costa, C., Imperatore, C., Marchese, A., Papisarda, A., Salemi, M., Trimarchi, G.R., Costa, G. (1998) Oral toxicity of Bis(2-ethylhexyl)phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans-rat. *Food Chem. Toxicol.* 36, 963-970.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2001) Toxicological Profile for Di-n-butylphthalate. Atlanta, Georgia.
- Bärwinkel, D., Haufe, J., Kroh, L.W. (2000) Methoden zur Routineanalytik von Phthalaten in Trinkwasser und Lebensmitteln sowie aus der Umwelt mittels Passagewässer. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* 96, 411-417.
- Butte, W., Hoffmann, W., Hostrup, O., Schmidt, A., Walker, G. (2001) Endokrin wirksame Substanzen im Hausstaub: Ergebnisse eines repräsentativen Monitorings. *Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft* 61, 19-23.
- Colon, I., Caro, D., Bourdony, C.J., Rosario, O. (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ. Health Perspect.* 108, 895-900.
- Corbellis, L., Latini, G., DeFelice, C., Razzi, S., Paris, I., Ruggieri, F., Mazzeo, P., Petraglia, F. (2003) High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 18, 1512-1515.
- DGPT (2003) Stellungnahme der Beratungskommission der Sektion Toxikologie der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) zu möglichen Gesundheitsgefahren durch Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Medizinprodukten in neonatologischen Intensivstationen. Fassung vom 18.10.2002. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 8, 2003, 25-30.

- Duty, S.M., Silva, M.J., Barr, D.B., Brock, J.W., Ryan, L., Chen, Z., Herrick, R.F., Christiani, D.C., Hauser, R. (2003) Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 14, 269-277.
- ECB (European Chemicals Bureau), Institute for Health and Consumer Protection (2001) European Union Risk Assessment Report. Bis(2-ethylhexyl) phthalate. Ispra, Italy.
- ECB (European Chemicals Bureau), Institute for Health and Consumer Protection (2003a). European Union Risk Assessment Report. Dibutyl phthalate. Vol. 29. Final report. Ispra, Italy.
- ECB (European Chemicals Bureau) (2004) European Union Risk Assessment Report. Bis(2-ethylhexyl) phthalate. Draft report, Ispra, Italy.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2005). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Material in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. *The EFSA Journal* 242, 1-17.
- Effting, S.E., van Veen, M.P. (1998) Human exposure to Butylbenzyl Phthalate. A source-effect chain approach. RIVM-Report No. 630040002.
- Fromme, H., Lahrz, T., Piloty, M., Gebhart, H., Oddoy, A., Rüden, H. (2004) Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany). *Indoor Air*, 14, 188-195.
- Fromme, H., Gruber, L., Schlummer, M., Wolz, G., Boehmer, S., Angerer, J., Mayer, R., Liebl, B., Bolte, G. for the INES study group (2007) Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate in adults: Results of the Integrated Exposure Assessment Survey INES based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ.Int.* 33,1012-1020.
- Gülden, M., Turan, A., Seibert, H. (1997) Substanzen mit endokriner Wirkung in Oberflächengewässern. Forschungsbericht 10204279. UBA Texte 46/97.
- Hauser, R., Duty, S., Godfrey-Bailey, L., Calafat, A.M. (2004) Medications as a source of human exposure to phthalates: a case report. *Environ. Health Perspect.* 112, 751-753.
- Koch, H.M., Rossbach, B., Drexler, H., Angerer, J. (2003a) Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates – determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. *Environ.Res.* 93, 177-185.
- Koch, H.M., Gonzalez-Reche, L.M., Angerer, J. (2003b) On-line clean-up by multidimensional liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass

- spectrometry for high throughput quantification of primary and secondary phthalate metabolites in human urine. *J. Chromatogr. B* 784, 169-182.
- Koch, H.M., Drexler, H., Angerer, J. (2004) Internal exposure of nursery-school children and their parents and teachers to Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *Int.J.Hyg. Environ. Health* 207, 15-22.
- Koch, H.M., Müller, J., Drexler, H., Angerer, J. (2005) DBP (Di-n-butylphthalat) in Arzneimitteln: kritische Belastungen für Schwangere und Kleinkinder. *Umweltmed.Forsch.Prax.* 10, 318.
- Kuchen, A., Müller, F., Farine, M., Zimmermann, H., Blaser, O., Wüthrich, C. (1999) Die mittlere tägliche Aufnahme von Pestiziden und anderen Fremdstoffen über die Nahrung in der Schweiz. *Mitt.Lebensm.Hyg.* 90, 78-107.
- Latini, G., De Felice, C., Presta, G., Del Vecchio, A., Paris, I., Ruggirei, F., Mazzeo, P. (2003) In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ.Health Perspect.* 111, 1783-1785.
- Leisewitz, A. (1997) Stoffströme wichtiger hormonell wirkender Substanzen. UBA-Projekt Nr. 10601076. Umweltbundesamt, Berlin.
- Melnick, R.L. (2001) Is peroxisome proliferation an obligatory precursor step in the carcinogenicity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *Environ.Health Perspect.* 109, 437-442.
- Pfannhauser, W., Leitner, E., Siegl, H. (1995) Phthalate in Lebensmitteln. Forschungsbericht Sektion III, Österreichisches Bundesministerium für Gesundheit und Konsumentenschutz. Wien.
- Richburg, J.H., Boekelheide, K. (1996) Mono(2-ethylhexyl)phthalate rapidly alters both sertoli cell vimentin filaments and germ cell apoptosis in young rat testes. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 137, 42-50.
- Schmid, P., Schlatter, C. (1985) Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man. *Xenobiotica* 15, 251-256.
- Staples, C.A., Peterson, D.R., Parkerton, T.F., Adams, W.J. (1997) The environmental fate of phthalate esters: a literature review. *Chemosphere* 35, 667-749.
- Tanaka, T. (2003) Effects of bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on secondary sex ratio of mice in a cross-mating study. *Food Chem.Toxicol.* 41, 1429-1432.
- U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency) (1993) Diethyl Phthalate. Available at the Integrated Risk Information System (<http://www.epa.gov/iris/subst/0226.htm>).

Wine R.N., Li, L.-H., Barnes, L.H., Gulati, D.K., Chapin, R.E. (1997) Reproductive toxicity of Di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley Rats. Environ.Health Perspect. 105, 102-107.