

# Quantifizierung von Mono-n-butylphthalat und Mono-n-butylphthalat-Konjugaten im Urin von Probanden nach Einnahme eines Di-n-butylphthalat-haltigen Medikaments



Elcim Seckin, Hermann Fromme, Wolfgang Völkel

Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Sachgebiet Umweltmedizin, Pfarrstraße 3, D-80538 München

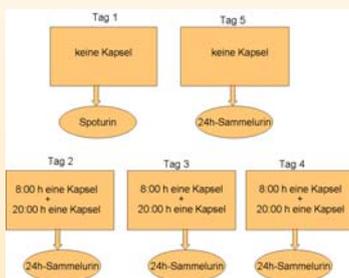
## Hintergrund



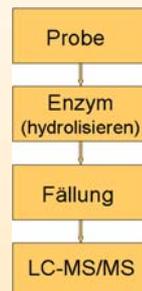
Di-n-butylphthalat (DnBP) wird in der Kapselhülle von Medikamenten als zugelassener Hilfsstoff verwendet. Aus DnBP entsteht im Körper Mono-n-butylphthalat (MnBP), das im Verdacht steht für die endokrinen und reproduktions- bzw. entwicklungstoxischen Wirkungen des DnBP verantwortlich zu sein<sup>1</sup>.

Das Ziel dieser Studie war es, zu ermitteln, welche Konzentrationen an MnBP (speziell in freier, aktiver Form) im Körper nach Verabreichung eines DnBP-haltigen Arzneimittels nachweisbar sind.

## Methode



## Probeaufarbeitung



➤ Das rezeptfreie- und pflanzliche Arzneimittel enthält als eigentliche Wirkstoffe Eukalyptus-, Anis und Pfefferminzöl.

➤ Das Projekt wurde mit einem Mann und vier Frauen im Alter zwischen 26 bis 41 Jahren durchgeführt.

➤ Die Urinproben wurden bei -20°C bis zur Analyse gelagert.

➤ Die Aufarbeitung und die Analyse mittels LC-MS/MS erfolgten wie kürzlich publiziert<sup>2</sup>.

## Ergebnisse

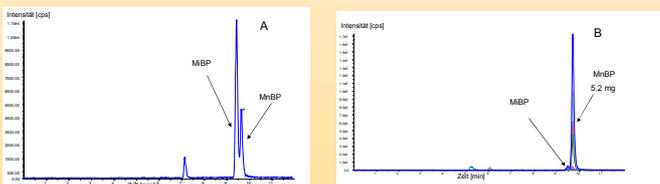


Abb. 1: Kontrollurin (A) und Urin nach Einnahme des zweiten Medikaments (B)

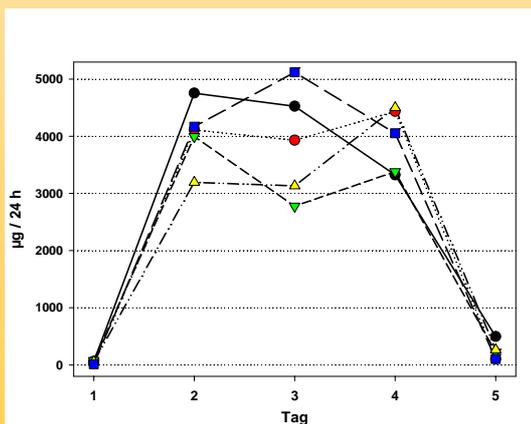


Abb. 2: Verlauf der Gehalte an MnBP im Verlauf der Medikamenteneinnahme

Tab. 1: Konzentrationen an gesamt und freiem MnBP nach der Medikamenteneinnahme

Einnahme 7200 µg DnBP	MnBP [µg/24 h]									
	Tag 1*		Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5	
	Gesamt	Frei	Gesamt	Frei	Gesamt	Frei	Gesamt	Frei	Gesamt	Frei
Mittelwert	2	LOQ	4043 (120)	239 (7)	3896 (116)	154 (5)	3938 (117)	191 (6)	239	4
Max	2	LOQ	4755 (142)	363 (11)	5119 (152)	210 (6)	4500 (134)	295 (15)	496	16
Min	1	LOQ	3192 (95)	191 (6)	2776 (83)	107 (3)	3323 (99)	157 (3)	105	LOQ
N > LOQ (%)	100		100	100	100	100	100	100	100	100

In Klammern rückgerechnete DnBP-Zufuhr in [µg/kg]; Grundlage für die Berechnung über MnBP kalkuliert Mittelwert: 70 %; Korrektur für Molekulargewicht 80 %; Gewicht: 60 kg; LOQ: 2 µg/L; n=5; \*: Spoturin-Probe in µg/L.

➤ Die Verabreichung von täglich 2 Kapseln (7200 µg DnBP) führte durchschnittlich zur Bildung von 3959 µg MnBP (entspricht rückgerechnet einer Zufuhr von 4958 µg DnBP).

➤ Ca. 70 % der verabreichten Dosis an DnBP werden als MnBP ausgeschieden.

➤ Sowohl zwischen den 3 einzelnen Tagen als auch zwischen den einzelnen Probanden ergaben sich keine großen Unterschiede im Gehalt an MnBP bezogen auf die Ausscheidung in 24 h.

➤ Der Anteil an nicht konjugiertem (freiem) MnBP lag mit durchschnittlich 195 µg/24 h MnBP bei ca. 5 % des Gesamt-MnBP.

➤ Am Tag 5 (24 h nach Expositionsende) fielen die Werte auf durchschnittlich 239 µg/24h an Gesamt-MnBP ab.

## Schlussfolgerung

- Die duldbare tägliche Aufnahme (tolerable daily intake, TDI) von DnBP liegt bei 10 µg/kg Körpergewicht (KG).
- Die Dosis von 7,2 mg DnBP (Inhalt von 2 Kapseln) entspricht beim Erwachsenen somit ungefähr einer Zufuhr von 120 µg/kg KG und einer 12-fachen Überschreitung des TDI-Wertes. Zu bedenken ist dabei, dass der TDI auf eine lebenslange Zufuhr abstellt.
- Somit ist eine langfristige Einnahme entsprechender Arzneimittel durch nicht unkritisch zu sehen.
- Allerdings muss auch berücksichtigt werden, dass nur ca. 5 % des Gesamt-MnBP als freies –und damit wirksames- MnBP vorliegt. Rückgerechnet würde dies einer Zufuhr von 3,3 µg/kg KG entsprechen.