

## RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU

### Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting (SIR)

#### BEOORDELING ONTHEFFINGSAANVRAAG WARENWETBESLUIT KRUIDENPREPARATEN VOOR RICINUSOLIE (CONCEPT)

---

Datum advies: 20-12-2010  
Opsteller(s) advies: S.M.F. Jeurissen  
Toetsers(s) advies: M.E.J. Pronk, F.X.R. van Leeuwen  
Project: V/320030/10/AA  
Kennisvraag: 5.1.21

---

**Probleem:** VWS heeft een verzoek tot ontheffing ontvangen voor het kruidenpreparaat Rizol. Dit kruidenpreparaat bevat onder andere ricinusolie, afkomstig van *Ricinus communis*. Deze plant/boom staat op onderdeel II ('verboden kruiden') van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Kruidenpreparaten mogen geen materiaal bevatten dat geheel of ten dele afkomstig is van planten op deze bijlage. Rizol mag dus conform het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten niet in Nederland worden verhandeld. De aanvrager heeft nu ontheffing aangevraagd voor het gebruik van ricinusolie in het betreffende kruidenpreparaat.

**Doel:** Beoordelen of deze ontheffing verleend kan worden op basis van de veiligheid.

## Introductie

VWS heeft een verzoek tot ontheffing gekregen om het kruidenpreparaat Rizol (met diverse samenstellingen, zie bijlage 1) in Nederland op de markt te mogen brengen. Kruidenpreparaten kunnen in principe zonder toelating vooraf op de markt gebracht worden, mits ze voldoen aan alle wettelijk gestelde eisen. Dit is voor Rizol niet het geval. Rizol bevat namelijk onder andere ricinusolie en dit is afkomstig van de plant *Ricinus communis* (kruisboom of wonderboom). Deze plant/boom staat op onderdeel II ('verboden kruiden') van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Kruidenpreparaten mogen geen materiaal bevatten dat geheel of ten dele afkomstig is van planten op deze bijlage. Het kruidenpreparaat Rizol mag daarom conform het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten niet in Nederland op de markt gebracht worden. De aanvrager heeft nu ontheffing aangevraagd bij VWS voor het gebruik van ricinusolie in het betreffende preparaat.

VWS verzoekt het RIVM om te beoordelen of deze ontheffing verleend kan worden en geeft hierbij aan behoefte te hebben aan een deskundig oordeel over de veiligheid van de gebruikte kruiden.

## Afbakening

In deze beoordeling wordt de veiligheid van de aanwezigheid van ricinusolie in het kruidenpreparaat Rizol beoordeeld. Verder is nagegaan of de andere bestanddelen van de verschillende samenstellingen van Rizol expliciet verboden zijn in het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten of om andere (duidelijke) redenen aanleiding tot zorg voor de volksgezondheid kunnen zijn. Er is echter geen volledige toxicologische beoordeling van de veiligheid van (de verschillende samenstellingen van) de Rizolpreparaten uitgevoerd.

## Samenstelling Rizol

De fabrikant heeft 11 verschillende recepturen voor Rizol aangeleverd (Rizol-Alpha, -Bèta, -Delta, -Epsilon, -Gamma, -Jota, -Kappa, -Lambda, -My, -Zeta en -Omega) (zie bijlage 1). Alle recepturen, met uitzondering van die van Rizol-Jota en Rizol-Omega, bestaan voor 61-98% uit Rizol-grondstof. De samenstelling van Rizol-grondstof is aangeleverd door de fabrikant (zie tabel 1). Rizol-grondstof bestaat voor 73% uit ricinusolie, en bevat verder olijfolie, polyethyleenglycol 300, polysorbaat 80 (TEGO SMO 80V) en zuurstof. Naast Rizol-grondstof bevatten de verschillende Rizol-recepturen combinaties van alsemolie, anjerolie, bittere amandelolie, furfural, geraniumolie, gedestilleerd water, knoflookolie, majoraanolie, mosterdolie, muntolie, natriumchloride, olijfolie, petroleum, ricinusolie, polysorbaat 80, theeboomolie, tijmolie, uienolie, walnootolie, wierookolie en zwarte komijnolie.

Tabel 1: Samenstelling Rizol-grondstof (verkregen van aanvrager via VWS)

Ricinusolie	73.05 %
Olijfolie	17.12 %
Polyethyleenglycol 300 (PEG 300)	5.71 %
Polysorbate 80 (TEGO SMO 80 V)	4.00 %
Zuurstof	0.12 %
Totaal	100.00 %

## Beoordeling

### *Ricinusolie*

*Ricinus communis* is recent door het RIVM beoordeeld in het ‘verboden kruiden’ rapport (zie appendix 1)<sup>1</sup>. Hieronder wordt de relevante informatie uit dit rapport samengevat.

In het ‘verboden kruiden’ rapport is het volgende geconcludeerd: “*Ricinus communis* bevat giftige toxalbumines (zogenaamde lectines, waarvan ricine de voornaamste is) in alle plantendelen. De zaden zijn de giftigste onderdelen van de plant. Uit de zaden wordt ‘wonderolie’ [ricinusolie] gewonnen. Omdat ricine achterblijft in de eiwitpulp die overblijft na het uitpersen van de zaden bevat wonderolie geen ricine. Wonderolie is hierdoor vrijwel niet giftig, maar werkt in doseringen van 10 gram of meer laxerend. Ricine kan de ribosomale eiwitsynthese stilleggen, waardoor cellen hun functie niet goed meer kunnen uitvoeren of celdood kan intreden. Ricine kan zo een necrotiserende werking hebben op maag- en darmslijmvlies, lever, nieren, milt en het lymfatische systeem. De acute toxiciteitsgegevens voor *Ricinus communis* in de geraadpleegde bronnen betreffen voornamelijk de zaden en ricine. Fatale doses variërend van één tot zes zaden voor een kind en één tot twintig zaden voor een volwassene zijn gerapporteerd. In de literatuur worden diverse gevallen van vergiftiging met *Ricinus communis* beschreven waarbij acute en (sub)chronische toxiciteit optreedt in meerdere organen. Dit kan leiden tot fatale intoxicatie. De (acuut) toxische effecten die aan *Ricinus communis* kunnen worden toegeschreven en die veroorzaakt worden door remming van de ribosomale eiwitsynthese door ricine, maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Ricinus communis* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Ricinus communis* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. De wonderolie die wordt gewonnen uit de zaden van *Ricinus communis* bevat geen ricine en lijkt, op de laxerende effecten en bijbehorende verstoringen van de absorptie van vetoplosbare nutriënten na, in lage doseringen geen schadelijke effecten te veroorzaken. Eventueel zou wonderolie dus van het verbod uitgesloten kunnen worden (*‘Ricinus communis*, met uitzondering van de wonderolie gewonnen uit de zaden’).”

Als bijwerkingen van het gebruik van de olie uit *Ricinus communis* worden allergische reacties zoals huiduitslag en maagdarmeffecten zoals irritatie van de maag, misselijkheid, braken, kolieken en hevige diarree vermeld<sup>2,3</sup>. Bij langdurig gebruik zou de olie de elektrolytenbalans en de celvernieuwing in de darm kunnen verstoren. Het gebruik van olie uit *Ricinus communis* is gecontra-indiceerd bij darmafsluiting, ontstekingen aan de darm, buikpijn met onbekende oorzaak, voor kinderen onder de twaalf jaar en gedurende zwangerschap en lactatie. Op grond van het mogelijk verhogen van de kaliumspiegels door de laxerende werking van de olie uit *Ricinus*

---

<sup>1</sup> Van de Bovenkamp M, Jeurissen SMF, Pelgrom SMGJ, Spijkerboer HN, Van Riel AJHP, De Kaste D, Baars AJ, Pronk MEJ (2009) Beoordeling van de gezondheidsrisico's van ‘verboden kruiden’. RIVM-rapport 320111002/2009. Rijkinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.

<sup>2</sup> Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. CD-rom (2004 en 2006).

<sup>3</sup> Sweetman S, ed. Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex. Internet database.

*communis* kan het gebruik de werking van hartglycosiden zoals digitalis versterken. Antihistaminica kunnen de laxerende werking van de olie versterken<sup>3</sup>.

De schadelijke effecten en bijwerkingen van ricinusolie houden verband met de laxerende werking van ricinusolie. De laxerende effecten kunnen daarnaast de absorptie van vetoplosbare nutriënten (onder andere vitamine A en D) verlagen. De WHO/FAO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) heeft in 1979 ricinusolie beoordeeld. Geconcludeerd werd dat het gebruik van ricinusolie als voedseladditief kon worden toegestaan gezien de lange historie van veilig gebruik als laxeermiddel, mits het gebruik beneden het niveau gehouden wordt waarbij de absorptie van ricinusolie geremd wordt. Omdat bij doseringen van 4 g in volwassenen (70 mg/kg lg) de absorptie compleet lijkt, heeft JECFA dit als no-observed-effect-level (NOEL) genomen. Gecombineerd met een veiligheidsfactor van 100 vanwege de afwezigheid van (semi-)chronische toxiciteitsstudies, resulteerde dit in een Acceptable Daily Intake (ADI) van 0.7 mg/kg lg<sup>4</sup>.

In 1992 zijn er studies van het National Toxicology Program van de Verenigde Staten met ricinusolie gepubliceerd. Uit 90 dagen studies in ratten en muizen kon een no-observed-effect-level (NOEL) van 10% in het voer (equivalent aan 15 g/kg bw in muizen en 5 g/kg bw in ratten) afgeleid worden (de hoogst geteste doseringen). Uit *in vitro* (Ames-test, Sister Chromatid Exchange-test, chromosomale aberraties) en *in vivo* (inductie van micronucleï) genotoxiciteitstudies zijn geen aanwijzingen voor genotoxiciteit van ricinusolie gebleken<sup>5</sup>.

Omdat nu meer toxiciteitstudies over ricinusolie ter beschikking zijn dan ten tijde van de JECFA beoordeling, en deze studies zelfs bij hoge doseringen geen schadelijke effecten laten zien, kan de toe te passen veiligheidsfactor op de bovengenoemde NOEL van 70 mg/kg lg/dag omlaag naar 10. Dit resulteert in een toelaatbare dagelijkse inname (TDI) van 7 mg/kg lg/dag. Op basis van deze TDI zou een persoon van 60 kg dagelijks 60 kg x 7 mg/kg lg/dag = 420 mg ricinusolie mogen innemen.

De dagdoseringen voor de diverse Rizol-recepturen zijn niet beschikbaar voor de huidige evaluatie (alleen voor Rizol-Zeta wordt een dosering van 3 maal 5 druppels genoemd in de informatie geleverd door de aanvrager aan VWS). Het percentage ricinusolie in de diverse recepturen varieert van 44.6% voor Rizol-Kappa (bevat 61% Rizol-grondstof met 73.05% ricinusolie) tot 72.6% voor Rizol-Alpha (bevat 98% Rizol-grondstof met 73.05% ricinusolie + 1% ricinusolie). Wanneer er vanuit gegaan wordt dat een druppel Rizol-receptuur ongeveer 50 µl oftewel 50 mg bedraagt, bevat 1 druppel Rizol-receptuur 22 – 36 mg ricinusolie. De dagdosering van de verschillende Rizol-recepturen mag dan maximaal 11 (Rizol-Alpha) tot 19 (Rizol-Kappa) druppels zijn om in overeenstemming te zijn met de TDI van 420 mg.

---

<sup>4</sup> WHO/FAO Joint Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Castor oil. WHO Food Additives Series, 14.

<sup>5</sup> Toxicity studies of castor oil (CAS No. 8001-79-4) in F344 rats and B6C3F1 mice (dose feed studies), NTP TOX 12 NIH publication no. 92-3131.

### *Overige bestanddelen Rizol-recepturen*

Voor de andere bestanddelen van de verschillende samenstellingen van Rizol is nagegaan of ze expliciet verboden zijn in het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten of om andere (duidelijke) redenen aanleiding tot zorg voor de volksgezondheid zijn. Er is echter geen volledige toxicologische beoordeling voor deze bestanddelen uitgevoerd.

### Plantenoliën

De verschillende Rizol-recepturen bevatten combinaties van de volgende plantenoliën: (gemene) alsemolie, anjerolie, bittere amandelolie, geraniumolie, knoflookolie, majoraanolie, mosterdolie, muntolie, olijfolie, theeboomolie, tijmolie, uienolie, walnootolie, wierookolie en zwarte komijnolie.

Walnootolie wordt geperst uit de noten van de walnootboom (*Juglans regia*). *Juglans regia* staat op de lijst met ‘verboden kruiden’ van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten, maar er is een uitzondering gemaakt voor het gebruik van de noten (*Juglans regia*, behalve de noten). Mosterdolie wordt gewonnen uit de zaden van een mosterdplant. Dit kan *Brassica nigra* zijn. *Brassica nigra* staat ook op de lijst met verboden kruiden, maar er is een uitzondering gemaakt voor het zaad (*Brassica nigra*, behoudens de toepassing in levensmiddelen van het zaad).

Alsemolie wordt gewonnen uit de plant *Artemisia absinthium* (Absintalsem) (aanvullende informatie van aanvrager aan VWS). Twee verwante planten, *Artemisia cina* (echt wormkruid) en *Artemisia maritima* (zeealsem) staan op de ‘verboden kruiden’ lijst, maar niet *Artemisia absinthium*. De olie uit *Artemisia absinthium* bevat echter thujon, net als de olie uit *Artemisia cina* en *Artemisia maritima*. De in de literatuur beschreven percentages thujon in alsemolie lopen uiteen van 2 tot 90%. Uit een analysecertificaat dat door de aanvrager aan VWS verstrekt is, blijkt dat de betreffende partij alsemolie 25-55% thujon bevat.

Thujon is beoordeeld in het ‘verboden kruiden’ rapport. Het is een neurotoxisch terpenoid keton waarvan twee stereoisomeren bestaan, alfa- en beta-thujon. De neurotoxiciteit van thujon wordt toegeschreven aan binding met de GABA-receptor, resulterend in remming van het onderdrukkende effect van GABA op het centrale zenuwstelsel. Dit resulteert in epilepsieachtige convulsies waarbij vasodilatatie, bloeddruk daling, vertraging van de hartslag en vergroting van de ademhalingsamplitude optreden. Er zijn verschillende, soms letale, vergiftigingen met thujon bevattende oliën uit kruiden beschreven. In het ‘verboden kruiden’ rapport is daarom geconcludeerd dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten thujon bevatten<sup>1</sup>.

Thujon is geëvalueerd door de Scientific Committee on Food van de Europese Unie (SCF)<sup>6</sup> en door de JECFA<sup>7</sup>. De JECFA heeft geen ADI toegekend omdat er op basis van de beschikbare toxiciteitsgegevens geen no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) voor thujon vastgesteld kon worden. Aangegeven wordt dat “de

<sup>6</sup> Opinion of the Scientific Committee on Food on Thujone (expressed on 2 December 2002).

<sup>7</sup> WHO/FAO Joint Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Thujone. WHO Food Additives Series, 16.

hoeveelheid thujonisomeren in eten en drinken resulterend uit de toevoeging van thujon bevattende smaakstoffen (bijvoorbeeld salie) gereduceerd moet worden tot het laagst mogelijke niveau<sup>7</sup>. Ook de SCF achtte de beschikbare data onvoldoende voor het vaststellen van een ADI/TDI<sup>6</sup>. De Europese Commissie heeft limieten gesteld voor het maximumgehalte thujon dat alcoholhoudende dranken, bitters en voedsel dat preparaten bevat op basis van salie mogen bevatten (Tabel 2). Thujon mag alleen van nature of door toevoeging van uit natuurlijke stoffen bereide aroma's aanwezig zijn in deze producten. Het toevoegen van thujon als zuivere stof aan drank of etenswaren is niet toegestaan<sup>8</sup>.

*Tabel 2 Maximum toegestaan gehalte thujon (alfa- en beta-) in dranken en etenswaren zoals vastgesteld door de Europese Commissie in Richtlijn 88/388/EG*

Product	Maximum thujongehalte*
Etenswaren en dranken (m.u.v. onderstaande producten)	0.5 mg/kg
Alcoholische dranken (< 25 % vol alcohol)	5 mg/kg
Alcoholische dranken (> 25 % vol alcohol)	10 mg/kg
Voedsel dat preparaten op basis van salie bevat	25 mg/kg
Bitters	35 mg/kg

\* Vanaf 20 januari 2011 zullen de normen voor Thujon zoals vermeld in de Warenwetregeling Stoffen in aroma's aangepast worden in normen die alleen gelden voor dranken.

Acht van de 11 Rizol-recepturen bevatten alsemolie in concentraties variërend van 1 tot 15.6%. Uitgaande van een thujonconcentratie van 50% in alsemolie komt dit overeen met thujongehaltes van 0.5 tot 8%, oftewel variërend van 5 tot 80 g thujon/kg. Deze thujongehaltes liggen afgerond een factor 140 tot 2300 hoger dan de hoogste limiet voor thujon in levensmiddelen (35 mg/kg voor bitters).

De voornaamste uitingen van vergiftiging met thujon in mensen en dieren zijn epileptische convulsies. De laagst gerapporteerde NOEL voor convulsies in een subchronische toxiciteitsstudie in vrouwtjesratten was 5 mg/kg lg. Om een blootstellingsmarge van minimaal 100 te houden (factor 10 voor interspeciesverschillen en factor 10 voor intraspeciesverschillen), zou een persoon van 60 kg maximaal 0,05 mg thujon/kg lg/dag, ofwel 3 mg thujon per dag mogen innemen.

Het percentage thujon in de diverse recepturen met alsemolie bedraagt 0.5, 2.5, 5 of 8%. Wanneer er vanuit gegaan wordt dat een druppel Rizol-receptuur ongeveer 50 mg weegt, bevat 1 druppel Rizol-receptuur 0.25 – 1.25 – 2.5 of 4 mg thujon. Voor 6 van de 8 Rizol-recepturen die alsemolie bevatten mag de dagdosering afgerond slechts 1 druppel bedragen om in overeenstemming te zijn met de maximale thujoninname van 3 mg/dag. Dit is zo'n geringe hoeveelheid dat het niet uitgesloten kan worden dat het gebruik van alsemolie in Rizol-recepturen risico's voor de volksgezondheid met zich mee kan brengen.

<sup>8</sup> Richtlijn van de Raad van 22 juni 1988 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der Lid-Staten inzake aroma's voor gebruik in levensmiddelen en de uitgangsmaterialen voor de bereiding van die aroma's (88/388/EEG).

Voor de overige plantenoliën lijkt er op basis van een snelle screening in onder andere de Natural Medicines Comprehensive Database<sup>9</sup> geen (duidelijke) aanleiding tot zorg voor de volksgezondheid. Een mogelijke uitzondering is theeboomolie, bestanddeel (1%) van Rizol-My. Theeboomolie kan giftig zijn bij oraal gebruik. In een review over de toxiciteit van theeboomolie wordt verwezen naar een drietal casereports waarin beschreven wordt dat kinderen symptomen behorend bij onderdrukking van het centrale zenuwstelsel vertoonden nadat ze per ongeluk tot 10 ml onverdunde theeboomolie hadden ingenomen. Daarnaast wordt verwezen naar een casereport waarin beschreven wordt dat een volwassen man in coma was geraakt na inname van 0.5 – 1.0 ml theeboomolie/kg bw (= 30 – 60 ml voor een man van 60 kg). Verder werd nog een geval beschreven van een man die roodkleuring van diverse lichaamsdelen en opgezwollen handen, voeten en gezicht kreeg na inname van anderhalve theelepels theeboomolie ( $\pm 7.5$  ml). Deze symptomen hielden ongeveer een week aan<sup>10</sup>. Studies in ratten lieten zien dat twee bestanddelen van theeboomolie,  $\alpha$ -terpineen en  $\beta$ -myrceen (aanwezig in respectievelijk 9 en 0.5% in theeboomolie) teratogeniteit en reproductietoxiciteit kunnen veroorzaken. De NOAELs waren 30 mg/kg lg/dag voor  $\alpha$ -terpineen en 250 mg/kg lg/dag voor  $\beta$ -myrceen. *In vitro* genotoxiciteitsstudies in humane en zoogdiercellen gaven geen aanwijzingen voor genotoxiciteit van theeboomolie<sup>10</sup>. Hoewel theeboomolie in hoge doseringen duidelijk toxische effecten kan veroorzaken, is het onwaarschijnlijk dat de lage concentratie theeboomolie (1%) die aanwezig is in Rizol My een risico voor de volksgezondheid vormt.

Ter illustratie: 1 druppel Rizol-My van 50  $\mu$ l bevat 0,5  $\mu$ l theeboomolie. De marge ten opzichte van de laagste beschreven effectdosering in mensen ( $\pm 7,5$  ml) bedraagt een factor 15000.

### Overig

Sommige Rizol-recepturen bevatten naast bovengenoemde bestanddelen ook polyethyleenglycol 300, polysorbate 80, petroleum en furfural. De European Food Safety Authority (EFSA) heeft de veiligheid van het gebruik van zes soorten polyethyleenglycol (PEG 400, PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000 en PEG 8000) als omhullingsmiddel voor voedingssupplementen en capsules beoordeeld en geconcludeerd dat dit gebruik veilig is<sup>11</sup>. Wetgeving is nog in voorbereiding. Polysorbate 80 is een toegelaten voedseladditief (E433) en mag in gehalten tot 1% (w/w) gebruikt worden in diverse levensmiddelen en mag *quantum satis* gebruikt worden in voedingssupplementen<sup>12</sup>. Petroleum (food grade mineral oil) is door de WHO/FAO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) beoordeeld. De JECFA concludeerde dat het niet nodig was om een numerieke limiet vast te stellen voor het gebruik van food grade mineral oil in voedsel, wanneer het toegepast wordt volgens Good Manufacturing Practice<sup>13</sup>. Polyethyleenglycol 300, polysorbate 80 en

<sup>9</sup> Natural Medicines Comprehensive Database. Via internet: [www.naturaldatabase.com](http://www.naturaldatabase.com).

<sup>10</sup> Hammer KA, Carson CF, Riley TV, Nielsen JB (2006) A review of the toxicity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). Food Chem. Toxicol., 44, 616-625.

<sup>11</sup> Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to an application on the use of polyethylene glycol (PEG) as a film coating agent for use in food supplement products. Adopted on 28 November 2006.

<sup>12</sup> Richtlijn 95/2/EG van het Europees parlement en van de raad van 20 februari 1995 betreffende levensmiddelenadditieven met uitzondering van kleurstoffen en zoetstoffen.

<sup>13</sup> Fourteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food

petroleum vormen in de doseringen waarin ze in de verschillende Rizol-recepturen voorkomen dus geen aanleiding tot zorg voor de volksgezondheid. Furfural wordt als geurstof gebruikt in levensmiddelen, en de EFSA heeft voor furfural een Acceptable Daily Intake (ADI) van 0,5 mg/kg lg vastgesteld<sup>14</sup>. Dit komt overeen met 30 mg voor een persoon van 60 kg. Rizol-Delta bevat furfural in een concentratie van 5%, oftewel 2,5 mg furfural. De dagdosering van Rizol-Delta zou dus maximaal 12 druppels mogen bedragen om nog in overeenstemming te zijn met de ADI.

Tot slot bevatten sommige Rizol-recepturen zuurstof, gedestilleerd water en natriumchloride (keukenzout). Deze bestanddelen zijn geen aanleiding tot zorg voor de volksgezondheid.

## Conclusie

Ricinusolie kan veilig in kruidenpreparaten gebruikt worden mits de dagelijkse inname van ricinusolie op basis van het voorgeschreven gebruik onder de 7 mg/kg lg/dag (420 mg/dag voor een persoon van 60 kg) blijft. Voor de diverse Rizol-recepturen komt dit neer op een maximale dagdosering variërend van 11 tot 19 druppels. De aanbevolen dagdoseringen voor de diverse Rizol-recepturen zijn echter niet beschikbaar voor de huidige evaluatie, dus het is niet bekend of deze hieraan voldoen.

De veiligheid van de overige plantenolieën die in Rizol-recepturen voorkomen is niet uitvoerig bestudeerd, maar op basis van een snelle screening lijken deze bestanddelen, met uitzondering van alsemolie van *Artemisia absinthium*, geen directe aanleiding tot zorg voor de volksgezondheid te vormen.

In 8 van de 11 Rizolrecepturen wordt alsemolie van *Artemisia absinthium* gebruikt. Alsemolie kan hoge gehalten van de neurotoxische stof thujon bevatten en de thujongehalten van deze Rizolrecepturen zijn waarschijnlijk veel hoger dan de maximale gehalten die toegestaan zijn in levensmiddelen. De voornaamste uitingen van vergiftiging met thujon in mensen en dieren zijn epileptische convulsies. De laagste no-observed-effect-level voor convulsies in een subchronische toxiciteitsstudie in vrouwtjesratten was 5 mg/kg lg. Om een blootstellingsmarge van minimaal 100 te houden, zou een persoon van 60 kg maximaal 0.05 mg thujon/kg lg, ofwel 3 mg thujon per dag mogen innemen. Voor 6 van de 8 Rizol-recepturen die alsemolie bevatten komt dit overeen met een maximale dagdosering van ongeveer 1 druppel. Dit is zo'n geringe hoeveelheid dat het niet uitgesloten kan worden dat het gebruik van alsemolie in Rizol-recepturen risico's voor de volksgezondheid met zich mee kan brengen.

Omdat alsemolie gewonnen kan worden uit veel meer planten dan de tot nu toe in de lijst met 'verboden kruiden' van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten opgenomen planten *Artemisia cina* (echt wormkruid) en *Artemisia maritima* (zeealsem), zou het overwogen kunnen worden om alsemolie of thujon in zijn algemeen op te nemen in de

---

Additives, FAO Nutrition Meetings Report Series No. 48A.

<sup>14</sup> Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to Furfural and Furfural Diethylacetal. Adopted on 2 June 2004.



lijst met 'verboden kruiden'. Hiermee zou voorkomen kunnen worden dat te hoge thujongehaltes in kruidenpreparaten aanwezig zijn door het gebruik van alsemolie afkomstig uit planten die niet op de lijst met 'verboden kruiden' staan.

Tot slot is het gebruik van furfural in Rizol-Delta nog een punt van aandacht. De dagdosering van Rizol-Delta zou niet meer dan 12 druppels mogen bedragen om in overeenstemming te zijn met de ADI voor furfural.

**Bijlage 1: Samenstelling van de Rizol-recepturen  
(verkregen van aanvrager via VWS)**

**Samenstelling van de Rizol-recepturen  
in gewicht-%**

<b>Rizol-Alpha</b> 98,0 % Rizol-grondstof 1,0 % olijfolie 1,0 % ricinusolie	<b>Rizol-Bèta</b> 66,0 % Rizol-grondstof 23,0 % muntolie 11,0 % geraniumolie
<b>Rizol-Delta</b> 81,5 % Rizol-grondstof 5,0 % walnootolie vet 5,0 % anjerolie etherisch 5,0 % alsemolie etherisch 5,0 % furfural EuPha97 5,0 % petroleum 5,0 % knoflookolie	<b>Rizol-Epsilon</b> 10,0 % alsemolie 69,3 % Rizol-grondstof 10,0 % anjerolie 5,0 % zwarte komijnolie 3,8 % walnootolie 1,0 % knoflookolie 0,9 % majoraanolie
<b>Rizol-Gamma</b> 70,0 % Rizol-grondstof 10,0 % anjerolie 10,0 % alsemolie 10,0 % walnootolie	<b>Rizol-Jota</b> 16,0 % anjerolie 15,6 % gemene alsemolie 15,6 % tijmolie 15,6 % majoraanolie 15,6 % bittere amandelolie 15,6 % wierookolie 6,0 % SMO80V oplosmiddel
<b>Rizol-Kappa</b> 61,0 % Rizol-grondstof 10,0 % alsemolie 10,0 % anjerolie 10,0 % walnootolie 5,0 % zwarte komijnolie 1,0 % tijmolie 3,0 % majoraanolie	<b>Rizol-Lambda</b> 69,3 % Rizol-grondstof 10,0 % alsemolie 10,0 % anjerolie 5,0 % zwarte komijnolie 3,0 % tijmolie 1,8 % walnootolie 0,9 % majoraanolie
<b>Rizol My</b> 79,0 % Rizol-grondstof 10,0 % anjerolie 1,0 % alsemolie 1,0 % mosterdolie 1,0 % uienolie 1,0 % majoraanolie 1,0 % theeboomolie 6,0 % SMO80V oplosmiddel	<b>Rizol-Zeta</b> 69,3 % Rizol-grondstof 10,0 % alsemolie 10,0 % anjerolie 5,0 % zwarte komijnolie 3,0 % gemene alsemolie 1,8 % walnootolie 0,9 % majoraanolie
<b>Rizol Omega</b> 25,0 % natriumchloride 75,0 % gedestilleerd water	

## **Bijlage 2: Beoordeling *Ricinus communis* uit verboden kruiden rapport.**

### ***Ricinus communis* (kruisboom of wonderboom)**

Bij het NVIC werden in de periode 2000-2007 23 informatieverzoeken ontvangen betreffende mogelijke blootstelling aan *Ricinus communis*, variërend van geen tot zes informatieverzoeken per jaar. De informatieverzoeken betroffen meestal plantendelen zoals zaden, maar in tenminste vijf gevallen gingen de informatieverzoeken over ricine bevattende preparaten. Voor een drietal informatieverzoeken zijn details over de aard van de klachten bekend. Een 55-jarige man voelde zich niet goed na het kauwen op 1 zaad van *Ricinus communis*. Een volwassen man werkte met zaden (verdere details onbekend) van *Ricinus communis* en had last van zijn ogen. Een volwassen vrouw was blootgesteld aan *Ricinus communis* (onbekend of het plantenmateriaal of een ricine bevattend preparaat betrof). Ze ontwikkelde pijnlijke huidontsteking. Of deze klachten ook daadwerkelijk door blootstelling aan *Ricinus communis* komen is niet bekend. Er is geen WHO- of ESCOP-monografie gewijd aan *Ricinus communis*. In een aantal handboeken en monografieën is informatie over *Ricinus communis* beschikbaar.

*Ricinus communis* bevat giftige toxalbumines (zogenaamde lectines, waarvan ricine de voornaamste is) in alle plantendelen<sup>1</sup>. De zaden zijn de giftigste onderdelen van de plant en hiervoor worden ricinegehaltenes van 0,15-3 %<sup>1,2</sup> vermeld. De zaden van *Ricinus communis* bevatten ongeveer 50 % olie. Uit de zaden wordt 'wonderolie' (in het Engels *castor oil*) gewonnen. Wonderolie bestaat voor het grootste gedeelte uit ricinolzuur (88-90 %) en bevat verder onder andere linolzuur, oliezuur, palmitinezuur, stearinezuur, dihydroxystearinezuur en sporen van triglyceriden<sup>3,4</sup>. De ricine die aanwezig is in de zaden blijft achter in de eiwitpulp die overblijft na het uitpersen van de zaden. Hierdoor bevat wonderolie geen ricine<sup>2</sup>.

Over de kinetiek van ricine is weinig bekend. Een intacte, harde schil van de zaden voorkomt de absorptie van ricine in het lichaam, maar na ingestie van gekauwde zaden wordt ricine snel opgenomen uit het maagdarmkanaal<sup>1</sup>. Ricine kan ook opgenomen worden via beschadigde huid<sup>5</sup>. Ricine wordt in het maagdarmkanaal deels afgebroken. Daarom is ricine ongeveer duizend maal toxischer na toediening via parenterale of inhalatoire blootstelling<sup>6</sup>. Ricine passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk<sup>1</sup>. De absorptie van wonderolie neemt af met een stijgende dosis. Een dosis van 4 gram werd vrijwel geheel geabsorbeerd terwijl bij doses van 50 en 60 gram respectievelijk 64 % en bijna 90 % van de dosis werd uitgescheiden in de feces<sup>4</sup>. Bij onvolledige absorptie kan hydrolyse van wonderolie optreden, waarbij glycerol en onder andere ricinolzuur vrijkomen<sup>4</sup>.

Ricine wordt door endocytose in de cel opgenomen<sup>6</sup>. Na opname kan ricine de ribosomale eiwitsynthese stilleggen, waardoor cellen hun functie niet meer goed kunnen uitvoeren en/of celdood intreedt<sup>1</sup>. Ricine kan zo een necrotiserende werking hebben op maag- en darmslijmvlies, lever, nieren, milt en het lymfatische systeem<sup>2</sup>. Wonderolie is door afwezigheid van ricine vrijwel niet giftig maar werkt in doseringen van 10 gram of meer laxerend. In deze doseringen wordt niet de gehele dosis wonderolie uit de darm geabsorbeerd. Hierdoor kan de absorptie van vetoplosbare voedingstoffen zoals vitamine A en D geremd worden<sup>3,4</sup>. Het vrije ricinolzuur dat ontstaat bij hydrolyse van niet geabsorbeerde wonderolie in de dunne

darm stimuleert secretie en remt de terugresorptie van water en zouten in de darm<sup>3,4</sup>. Daarnaast zouden stimulerende effecten van ricinolzuur op de prostaglandinesynthese bij kunnen dragen aan de laxerende werking<sup>3</sup>.

Alle plantendelen van *Ricinus communis* kennen wereldwijd vele toepassingen in de volksgeneeskunde. De zaden worden gebruikt voor het afvoeren van wormen in de ingewanden en ook voor geboortebeperving. De zaden worden samen met de bladeren verpulverd en gebruikt in kompressen voor diverse huidaandoeningen, hoofdpijn en oorontsteking. De antimicrobiële activiteit van de zaden zou de werkzaamheid (behalve bij hoofdpijn) kunnen verklaren. Het gebruik van de zaden wordt vanwege de aanwezigheid van ricine voor elke toepassing afgeraden<sup>3</sup>. De olie uit *Ricinus communis* wordt uitwendig gebruikt bij bindvliesontsteking en bij vervuiling in het oog. Met olie doordrenkte tampons worden gebruikt bij gonorrhoe en bij sterke afscheiding. Wonderolie wordt ook gebruikt als laxeermiddel bij kortdurende behandelingen van obstipatie. Hierbij wordt een dosis van 10-60 ml voor volwassenen aangegeven<sup>3,7</sup>. Volgens de Amerikaanse Food and Drug Administration wordt wonderolie over het algemeen beschouwd effectief te zijn in het gebruik als laxeermiddel<sup>7</sup>. De olie wordt, vaak in combinatie met een aftreksel van de bladeren van *Ricinus communis*, gebruikt bij huidaandoeningen, verbrandingen, reuma, gewrichtspijn, spit, pijn in de heup, hoofdpijn, waterzucht, bloedstuwing en als menstruatie bevorderend middel. Ook wordt de olie toegepast als oordruppels bij oorontsteking of gehoorproblemen. De effectiviteit van de olie van *Ricinus communis* bij deze toepassingen is niet aangetoond<sup>3</sup>. In Nederland zijn twee homeopathische geneesmiddelen geregistreerd die *Ricinus communis* bevatten, maar hierbij is geen toepassing aangegeven. Er zijn in Nederland geen reguliere geneesmiddelen geregistreerd die (olie uit) *Ricinus communis* bevatten (augustus 2008)<sup>8</sup>.

Als bijwerkingen van het gebruik van de olie uit *Ricinus communis* worden allergische reacties zoals huiduitslag en maagdarneffecten zoals irritatie van de maag, misselijkheid, braken, kolieken en hevige diarree vermeld<sup>3,5</sup>. Bij langdurig gebruik zou de olie de elektrolytenbalans en de celvernieuwing in de darm kunnen verstoren<sup>3</sup>. Het gebruik van olie uit *Ricinus communis* is gecontra-indiceerd bij darmafsluiting, ontstekingen aan de darm, buikpijn met onbekende oorzaak, voor kinderen onder de twaalf jaar en gedurende zwangerschap en lactatie<sup>3</sup>. Op grond van het mogelijk verhogen van de kaliumspiegels door de laxerende werking van de olie uit *Ricinus communis* kan het gebruik de werking van hartglycosiden zoals digitalis versterken<sup>3</sup>. Antihistaminica kunnen de laxerende werking van de olie versterken<sup>3</sup>.

De acute toxiciteitsgegevens voor *Ricinus communis* in de geraadpleegde bronnen betreffen voornamelijk de zaden en de giftige stof ricine. Voor ratten en muizen zijn orale LD<sub>50</sub>-waarden voor ricine variërend van 20-30 mg/kg lg<sup>6</sup> en i.p. LD<sub>50</sub>-waarden voor ricine variërend van 0,3-30 µg/kg lg<sup>3</sup> gerapporteerd. Fatale doses variërend van 1 tot 6 zaden voor een kind en 1 tot 20 zaden voor een volwassene zijn gerapporteerd<sup>1,2,5,6</sup>. De geschatte orale letale doses van ricine voor mensen bedragen 0,5-20 mg/kg lg (oraal)<sup>3,6</sup> en 1-10 µg/kg lg (i.v., i.m. of inhalatoir)<sup>5</sup>. In ratten en muizen werden aanwijzingen voor nier-, lever- en schildkliertoxiciteit en oxidatieve stress gevonden in studies waarin de dieren (eenmalig) i.p. 5-25 µg ricine/kg lg toegediend kregen<sup>6</sup>. In pony's traden 24 uur na toediening van 2,5 ml ricinusolie/kg lg dikkedarmontstekingen met ernstige histologische schade aan het darmslijmvlies op<sup>3</sup>. Groepen hanen kregen (gedurende een niet-gespecificeerde periode) voer waarin 0,5

of 5 % ricinuszaden gemengd waren. In beide groepen werden locomotorische en visuele stoornissen, een abnormale lichaamshouding, verminderde groei, darm-, lever- en nierschade en bloedarmoede waargenomen<sup>3</sup>. Er zijn geen gegevens over genotoxiciteit, chronische toxiciteit en reproductietoxiciteit van ricine beschikbaar.

Wonderolie is in 1979 geëvalueerd door de JECFA<sup>4</sup>. De JECFA concludeerde dat wonderolie al sinds lange tijd gebruikt wordt als laxermiddel en dat afgezien van de laxerende effecten, die de absorptie van vetoplosbare nutriënten (onder andere vitamine A en D) kunnen verlagen, geen schadelijke effecten bekend zijn. De JECFA heeft een Acceptable Daily Intake (ADI) van 0,7 mg/kg lg vastgesteld voor wonderolie op basis van een no-effect-level van 4 g (70 mg/kg lg) voor laxerende effecten van wonderolie in mensen. Hierbij is een grote veiligheidsmarge toegepast omdat er geen adequate chronische toxiciteitstudie beschikbaar was. In een 13-weekse toxiciteitstudie met wonderolie in F344/N-ratten en B6C3F<sub>1</sub>-muizen werden geen significante schadelijke effecten gevonden nadat de dieren werden blootgesteld aan concentraties tot 10 % in het voer<sup>9</sup>. Uit in vitro genotoxiciteitstudies (Ames-test, Sister Chromatid Exchange-test, chromosomale aberraties, inductie van micronucleï) zijn geen aanwijzingen voor genotoxiciteit van ricinusolie gebleken<sup>9</sup>.

In de literatuur zijn diverse gevallen van vergiftiging met *Ricinus communis* beschreven<sup>1,10</sup>. De toxische effecten treden enkele uren tot enkele dagen na blootstelling op<sup>2,5</sup>. Tijdens het kauwen en het doorslikken van de zaden kan er in de mond en in de keel al een branderig gevoel optreden<sup>1</sup>. Acute symptomen in mensen na inname van zaden van *Ricinus communis* kunnen bestaan uit hevige irritatie van het maagdarmkanaal met misselijkheid, hematemesis (braken met bloed), koliek, krampen en diarree. Dit kan leiden tot hevige dorst, acute uitdroging, anurie, verlaging van de bloeddruk en tachycardie, mogelijk met falen van de bloedsomloop<sup>1,5,6,10</sup>. Andere effecten die kunnen worden gezien zijn pupilverwijding, longoedeem, bloed en eiwitten in de urine en verhoogde niveaus van serum creatinine<sup>5</sup>. Er kan necrose in verschillende organen optreden, waardoor bijvoorbeeld nierfalen, ademhalingsstilstand en hartfalen kunnen optreden<sup>2</sup>. Dit alles kan leiden tot een fatale intoxicatie, waarbij de dood meestal na zes tot veertien dagen intreedt<sup>6</sup>. Daarnaast kan er ook schade aan het gezichtsvermogen optreden wanneer de ogen blootgesteld worden aan ricine en kunnen de zaden van *Ricinus communis* allergische reacties veroorzaken, zoals de vorming van blaasjes en zwellingen.

### **Beoordeling**

*Ricinus communis* bevat giftige toxalbumines (zogenaamde lectines, waarvan ricine de voornaamste is) in alle plantendelen. De zaden zijn de giftigste onderdelen van de plant. Uit de zaden wordt 'wonderolie' gewonnen. Omdat ricine achterblijft in de eiwitpulp die overblijft na het uitpersen van de zaden bevat wonderolie geen ricine. Wonderolie is hierdoor vrijwel niet giftig, maar werkt in doseringen van 10 gram of meer laxerend. Ricine kan de ribosomale eiwitsynthese stilleggen, waardoor cellen hun functie niet meer goed kunnen uitvoeren en/of celdood intreedt. Ricine kan zo een necrotiserende werking hebben op maag- en darmslijmvlies, lever, nieren, milt en het lymfatische systeem. De acute toxiciteitsgegevens voor *Ricinus communis* in de geraadpleegde bronnen betreffen voornamelijk de zaden en ricine. Fatale doses variërend van één tot zes zaden voor een kind en één tot twintig zaden voor een volwassene zijn gerapporteerd. In de literatuur worden diverse gevallen van

vergiftiging met *Ricinus communis* beschreven waarbij acute en (sub)chronische toxiciteit optreedt in meerdere organen. Dit kan leiden tot fatale intoxicatie. De (acuut) toxische effecten die aan *Ricinus communis* kunnen worden toegeschreven en die veroorzaakt worden door remming van de ribosomale eiwitsynthese door ricine maken dat het niet wenselijk is dat kruidenpreparaten *Ricinus communis* bevatten. Dit pleit voor handhaving van *Ricinus communis* in onderdeel II van de bijlage van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. De wonderolie die wordt gewonnen uit de zaden van *Ricinus communis* bevat geen ricine en lijkt, op de laxerende effecten en bijbehorende verstoringen van de absorptie van vetoplosbare nutriënten na, in lage doseringen geen schadelijke effecten te veroorzaken. Eventueel zou wonderolie dus van het verbod uitgesloten kunnen worden ('*Ricinus communis*, met uitzondering van de wonderolie gewonnen uit de zaden').

## Referenties

- <sup>1</sup> Poisons Information Monograph 471 on *Ricinus communis* L. (1990). Via internet: <http://www.inchem.org/documents/pims/plant/ricinus.htm>
- <sup>2</sup> <http://www.giftpflanzen.com>, via internet, geraadpleegd in 2007 en 2008.
- <sup>3</sup> Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. CD-rom (2004 en 2006).
- <sup>4</sup> JECFA (1980) WHO/FAO Joint Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Castor oil. WHO Food Additives Series, 14.
- <sup>5</sup> Sweetman S, ed. Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex. Updated periodically. Internet database, geraadpleegd in 2007 en 2008.
- <sup>6</sup> EFSA (2008) Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on ricin (from *Ricinis communis*) as undesirable substances in animal feed. EFSA J., 726, 1-38.
- <sup>7</sup> Anonymous (2007) Final report on the safety assessment of *Ricinus Communis* (castor) seed oil, hydrogenated castor oil, glyceryl ricinoleate, glyceryl ricinoleate SE, ricinoleic acid, potassium ricinoleate, sodium ricinoleate, zinc ricinoleate, cetyl ricinoleate, ethyl ricinoleate, glycol ricinoleate, isopropyl ricinoleate, methyl ricinoleate and octyldodecyl ricinoleate. *Int. J. Toxicol.*, 26, 31-77.
- <sup>8</sup> Geneesmiddeleninformatiebank van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Via internet (geraadpleegd in 2007 en 2008): <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>
- <sup>9</sup> NTP (1992) Toxicity studies of castor oil (CAS No. 8001-79-4) in F344 rats and B6C3F1 mice (dose feed studies), NTP TOX 12 NIH publication no. 92-3131. Via internet: [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST\\_rpts/tox012.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/ST_rpts/tox012.pdf).
- <sup>10</sup> <http://www.gifte.de>, via internet, geraadpleegd in 2007 en 2008.