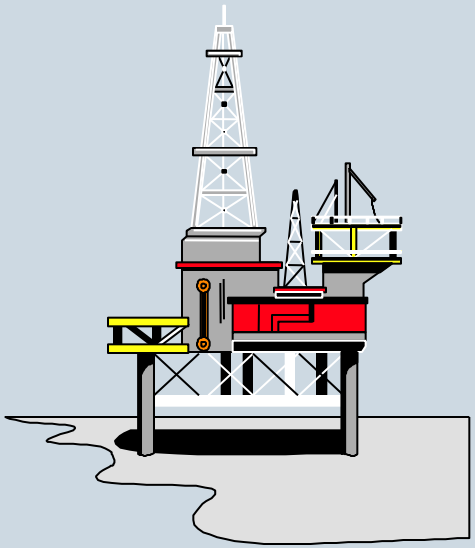
Hautexposition und Aufnahme durch die Haut: Grundlagen und aktuelle Bezüge

Prof. Dr. med. H. Drexler

IPASUM
Institut und Poliklinik für
Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

FRIEDRICH-ALEXANDER
UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG
MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Belastungspfade des Menschen



inhalativ

oral

dermal

Relevanz der Hautresorption

am Beispiel Dimethylformamid

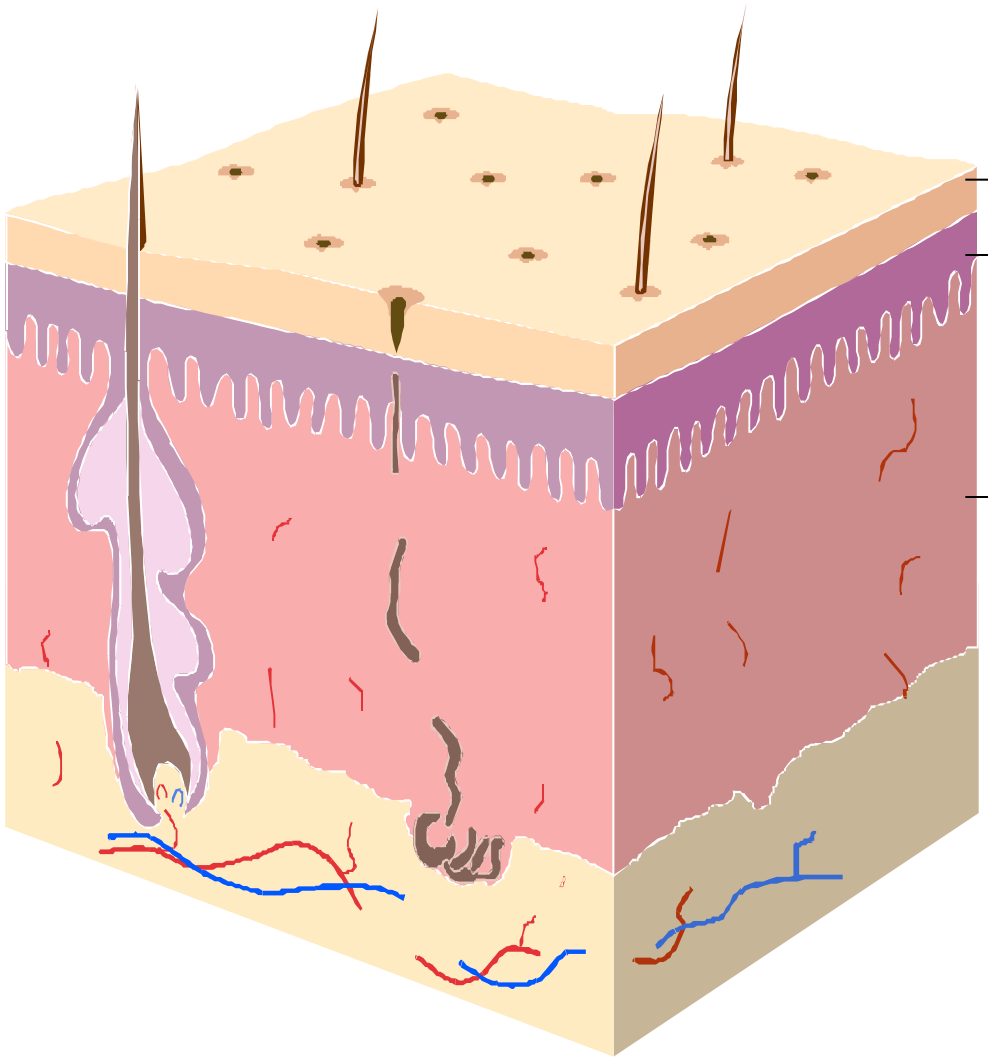
inhalative Aufnahme:

MAK 15 mg/m³, 8 h, 10 m³ (> 20 l/min)
=> maximale Aufnahme: 150 mg

dermale Aufnahme:

1 Tropfen ~ 50 mg => 3 Tropfen
=> Aufnahme: 150 mg

Barriere = Stratum corneum



Stratum corneum

Lebende Epidermis

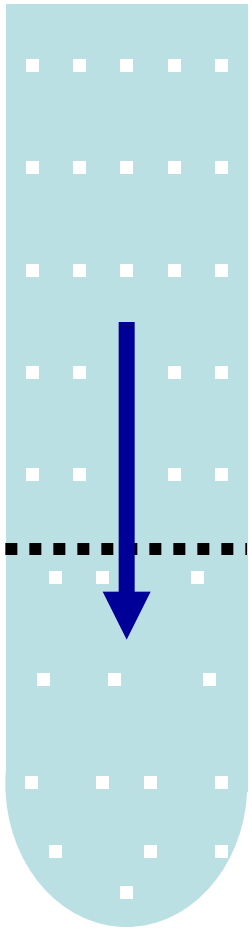
Corium mit Blut- und Lymphgefäßen

Quantifizierung der Hautresorption

Flux= penetrierte Stoffmenge/Fläche/Zeit

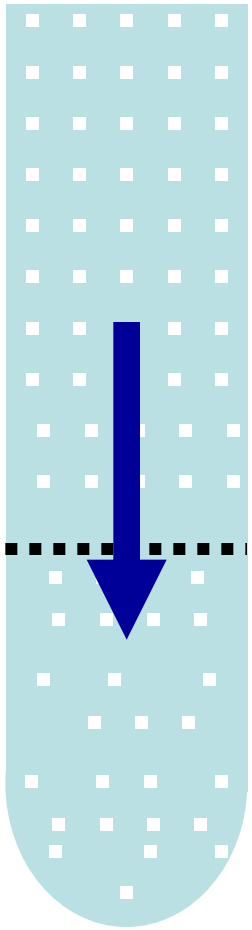
Flux = [mg/cm²/Stunde]

Quantifizierung der Hautresorption



Flux [mg/cm²/Stunde]

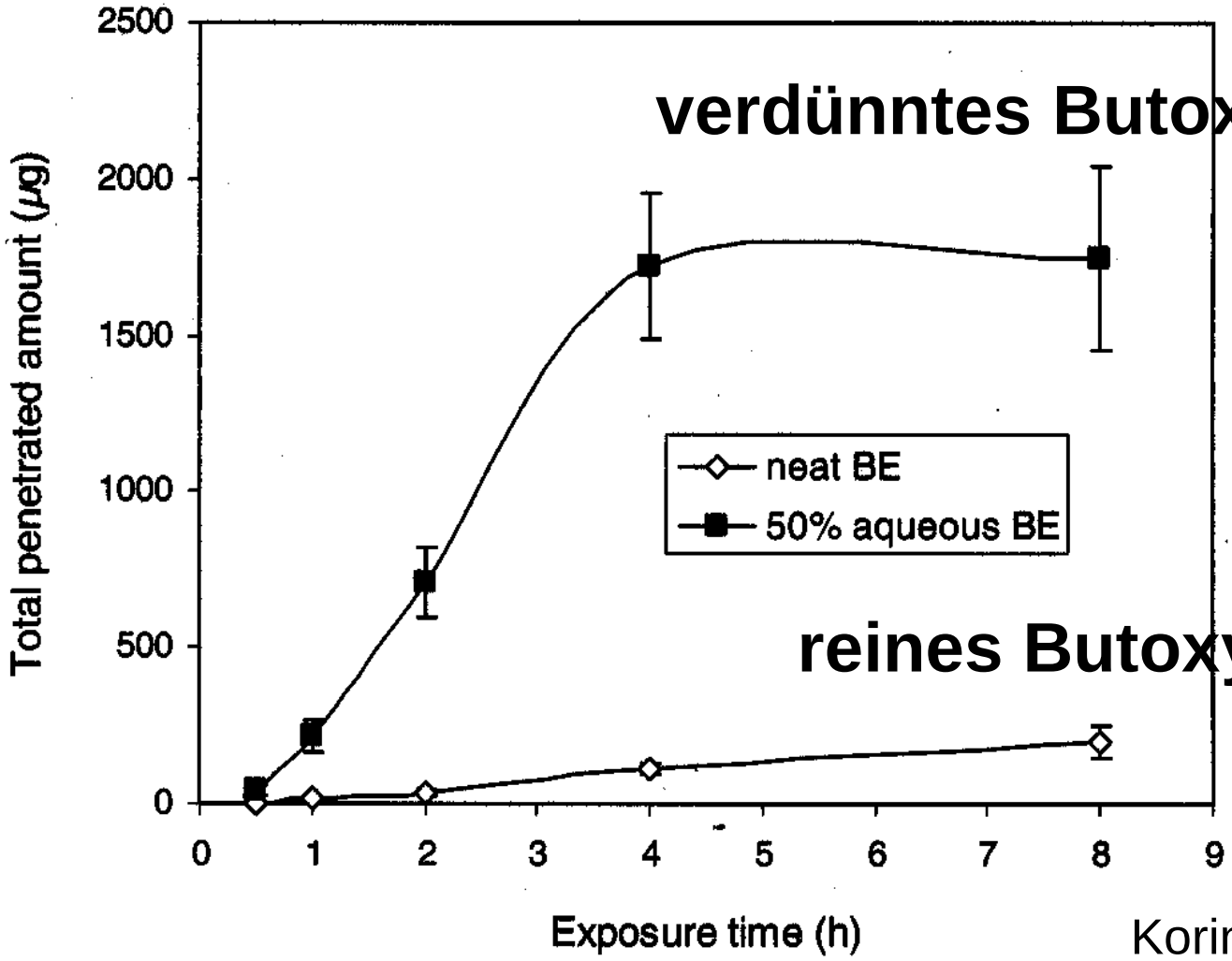
Quantifizierung der Hautresorption



Flux [mg/cm²/Stunde] ~ Konzentration

$$\frac{\text{Flux}}{\text{Konzentration}} = \text{konstant} = Kp$$

Quantifizierung der Hautresorption



verdünntes Butoxyethanol

reines Butoxyethanol

Korinth et al. 2005

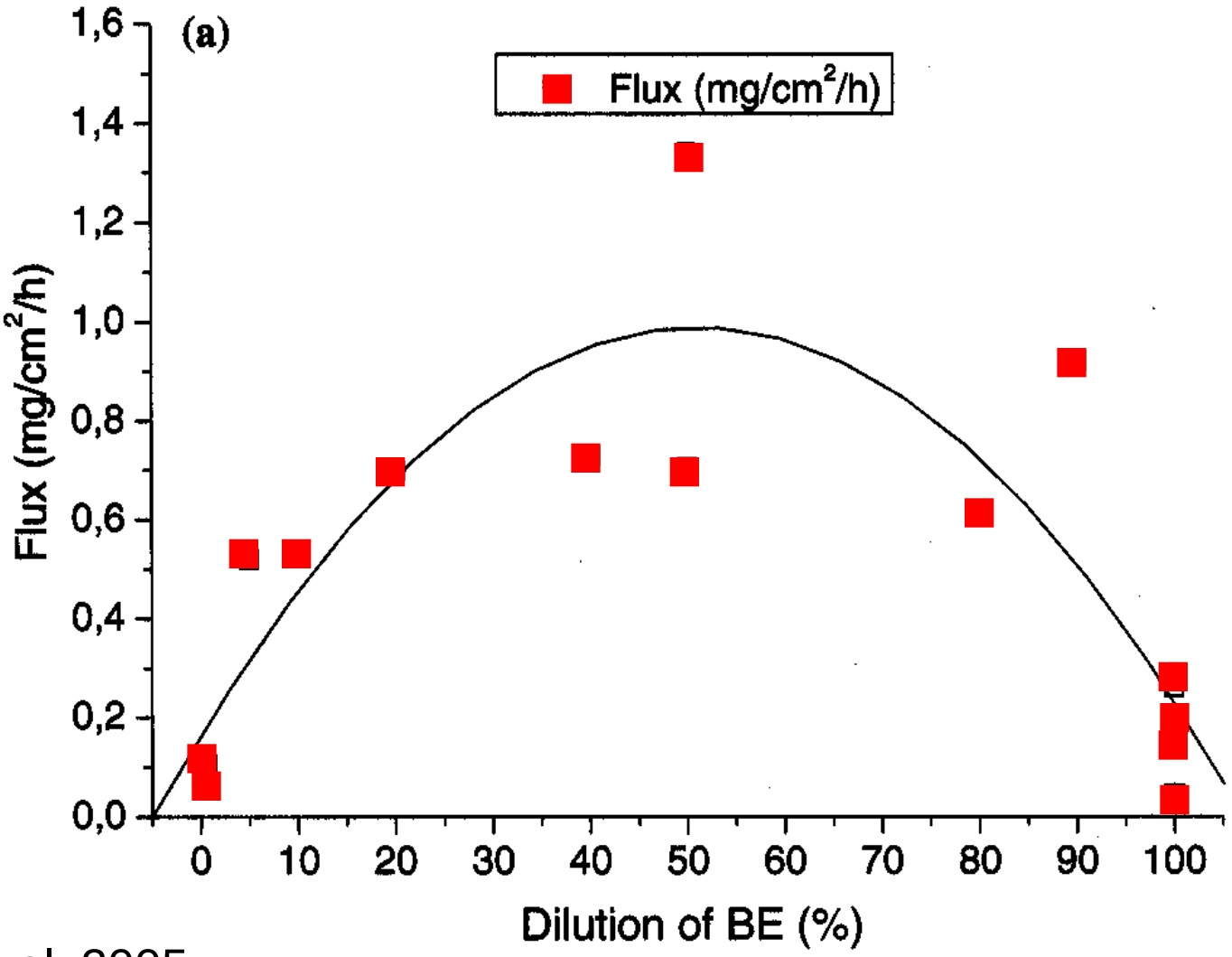
Studien zur Bestimmung des Flux und der Kp von Butoxyethanol

Study	Concentration	Study design	Type of skin	Flux (mg/cm^2/h)	K_p (x 10^{-3} cm/h)
Dugard et al. (1984)	Neat (ca. 100%)	DC	Human skin	0.198	0.214
Jakasa et al. (2004)	Neat (ca. 100%)	BM	Human skin	0.26	n.c.
Johanson et al. (1988)	Neat (ca. 100%)	BM	Human skin	0.142	0.202[b]
Johanson and Fernström (1986)	Neat (ca. 100%)	BM	Guinea pig	1.773[a]	1.963[a,b]
Johanson and Fernström (1988)	Neat (ca. 100%)	BM	Guinea pig	0.273	0.4
Korinth et al.	Neat (ca. 100%)	DC	Human skin	0.045	0.050
Jakasa et al. (2004)	90%	BM	Human skin	0.92	0.88
Johanson and Fernström (1988)	80%	BM	Guinea pig	0.61	0.844[b]
Jakasa et al. (2004)	50%	BM	Human skin	1.34	1.75
Korinth et al.	50%	DC	Human skin	0.704	1.563
Johanson and Fernström (1988)	40%	BM	Guinea pig	0.73	1.823[b]
Johanson and Fernström (1988)	20%	BM	Guinea pig	0.699	3.487[b]
Johanson and Fernström (1988)	10%	BM	Guinea pig	0.528	5.275[b]
Johanson and Fernström (1988)	5%	BM	Guinea pig	0.521	12[b]
Wilkinson and Williams (2002)	0.6%	DC	Human skin	0.106	17.6
Wilkinson and Williams (2002)	0.3%	DC	Human skin	0.064	21.4

[a]This value differs considerably from other studies for the same dilution.
[b]These values for this study were obtained from the literature (Corley et al. 1994).

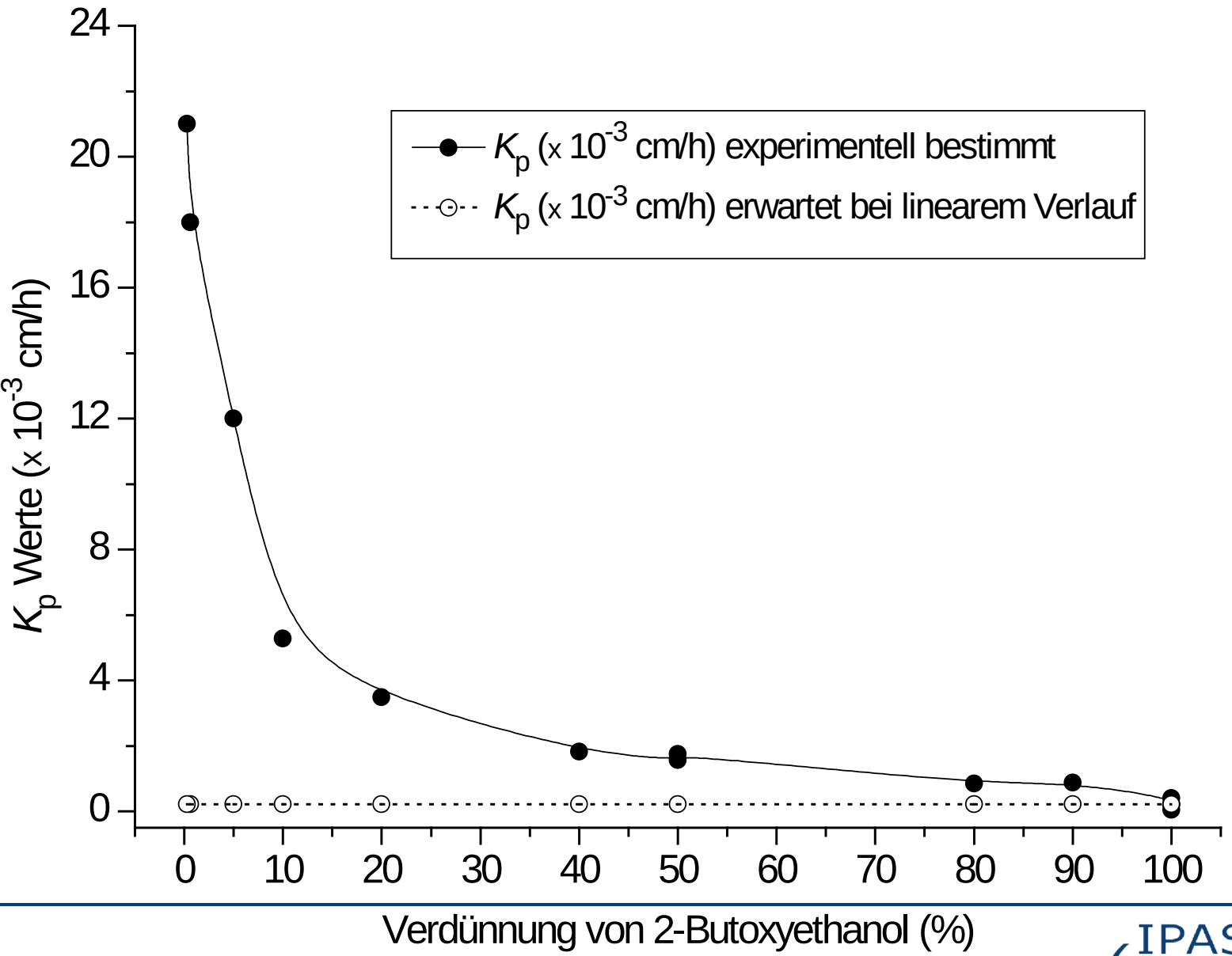
Korinth et al. 2005

Studien zur Bestimmung des Flux und der Kp von Butoxyethanol



Korinth et al. 2005

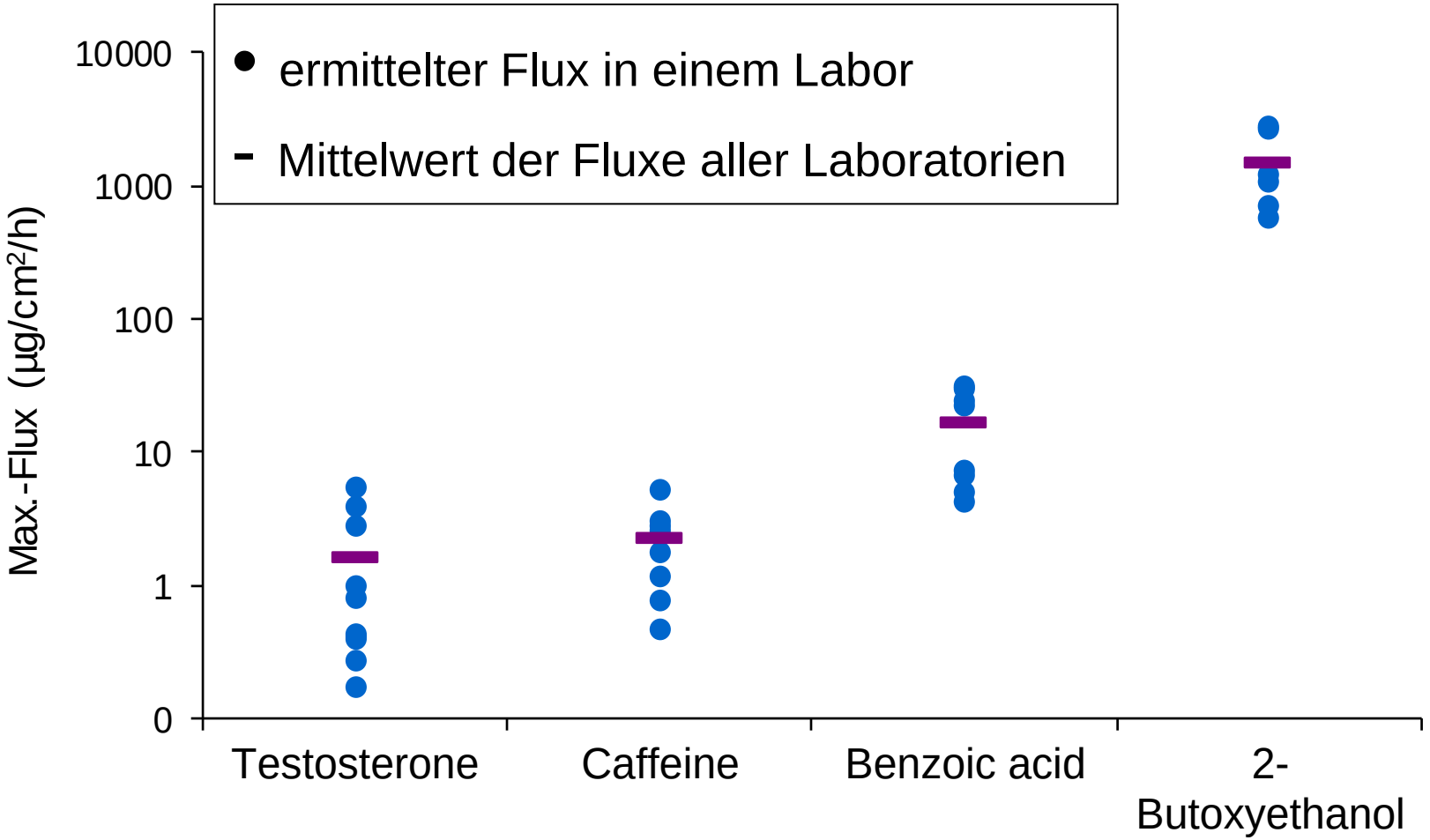
Studien zur Bestimmung des Flux und der Kp von Butoxyethanol



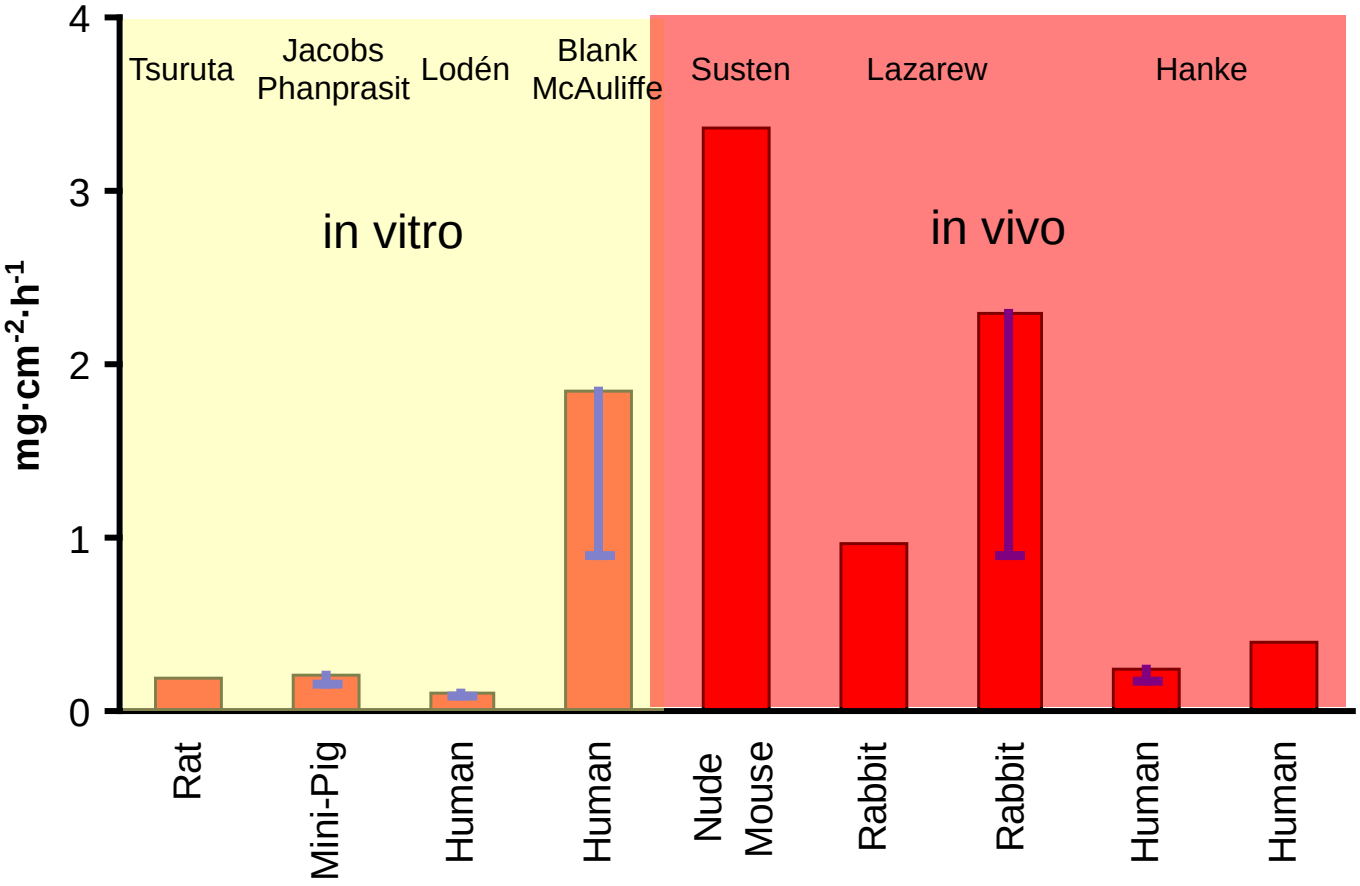
IPASUM

Die Haut ist keine Membran

Flux-Unterschiede von Labor zu Labor



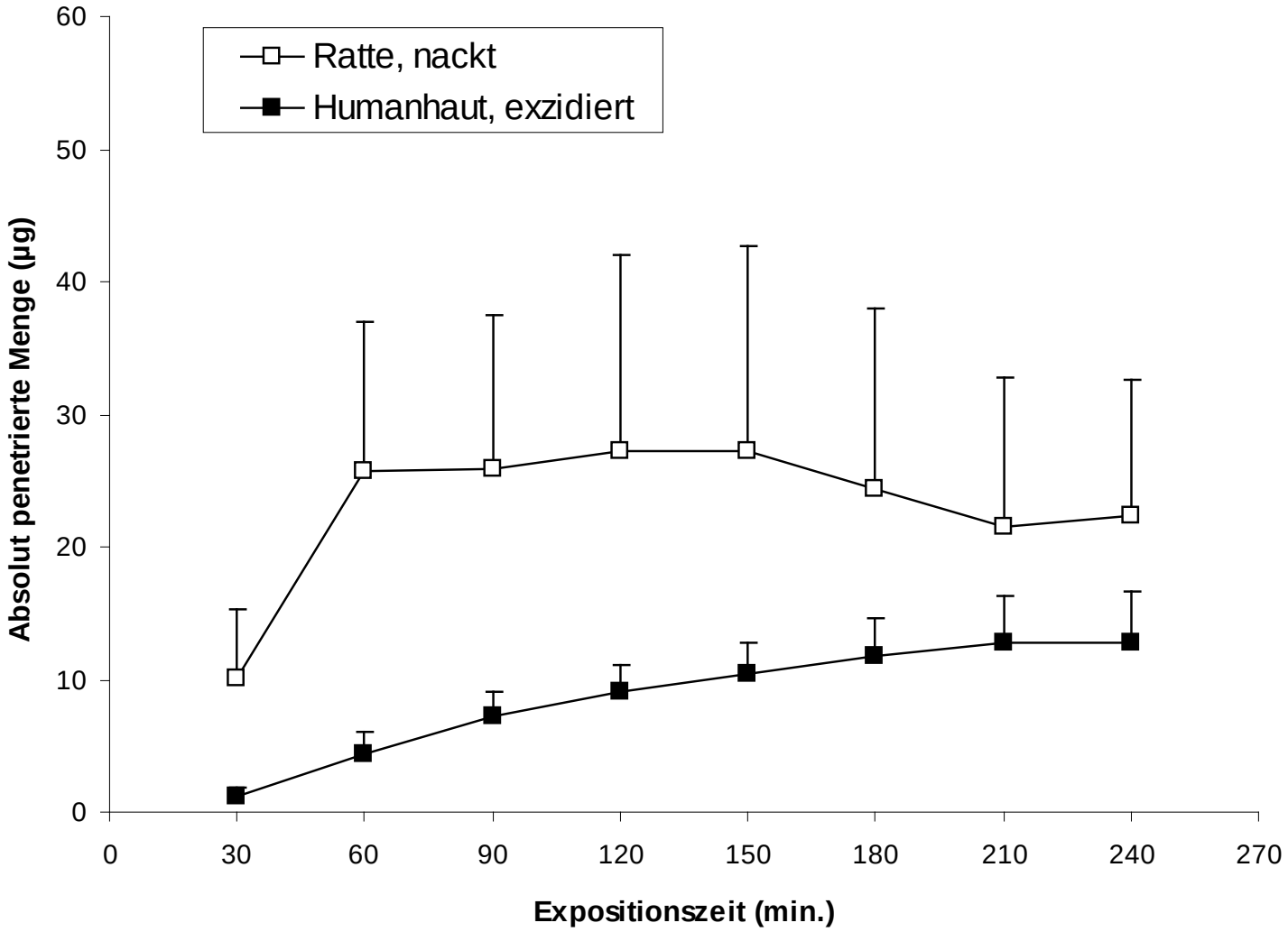
Bestimmte Penetrationsraten für Benzol



Nies et al. ICOH 2006

IPASUM

Hautpenetration bei Tier und Mensch



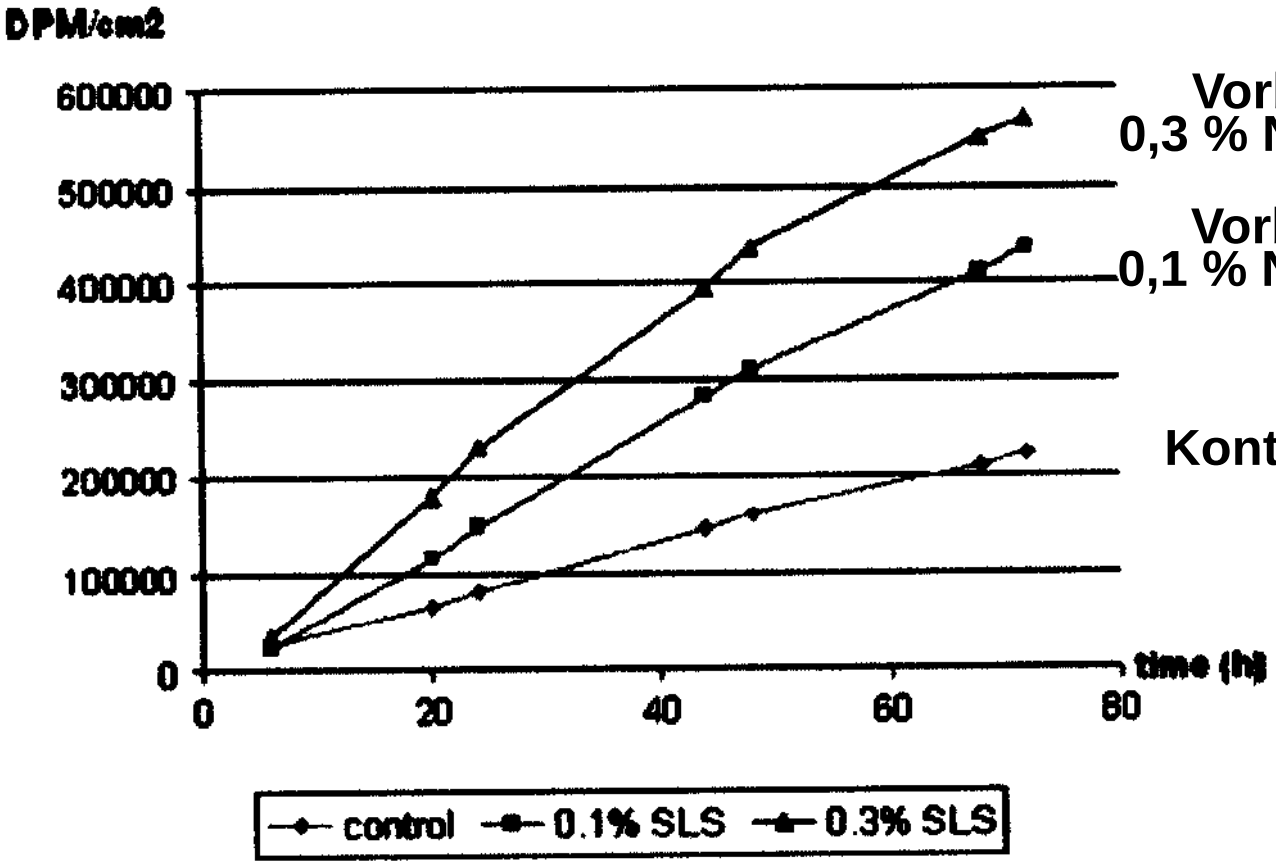
Der Flux hängt nicht nur von den Stoffeigenschaften ab sondern auch von der Methode

Arch Dermatol Res (2005) 296: 560–567
DOI 10.1007/s00403-005-0555-y

ORIGINAL PAPER

Jesper B. Nielsen

Percutaneous penetration through slightly damaged skin

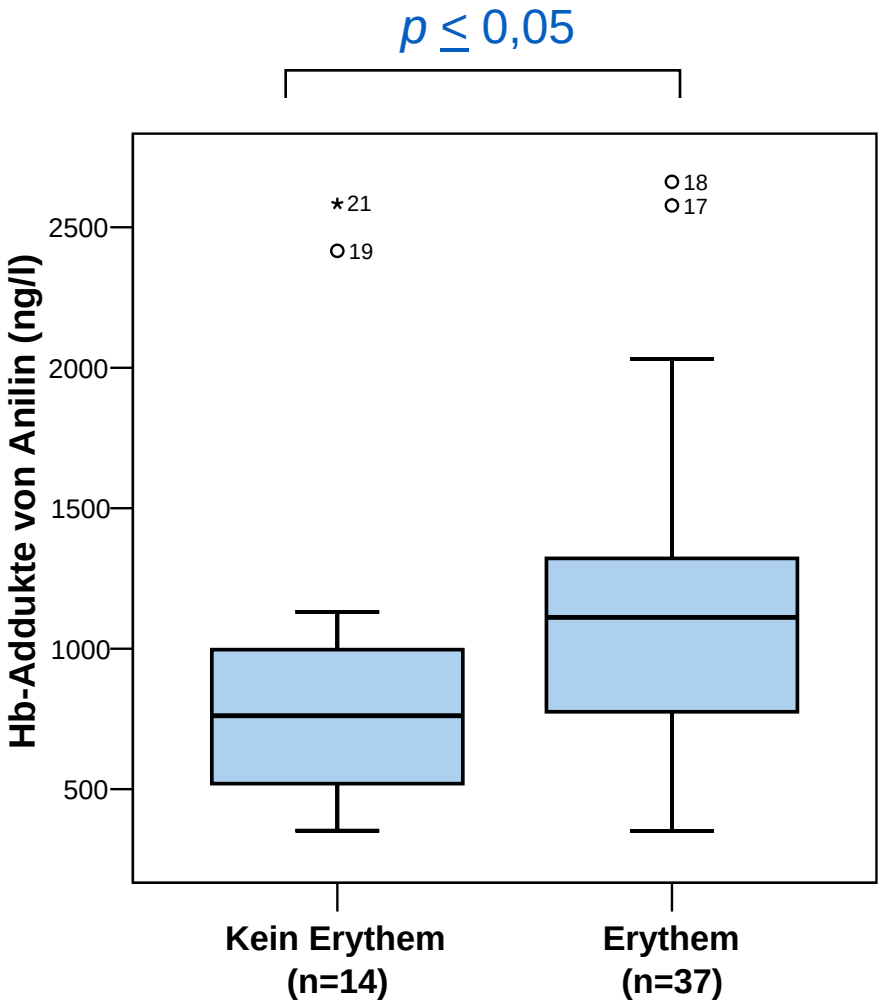


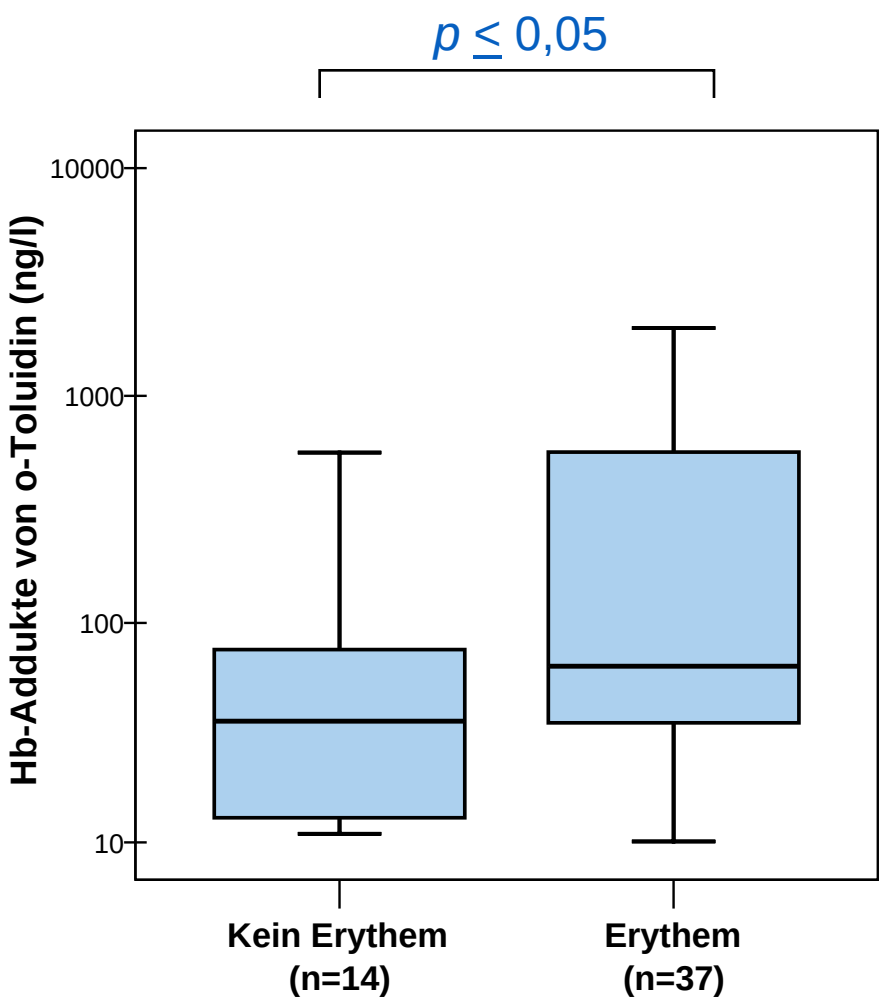
Vorbehandlung mit 0,3 % Natriumlaurylsulfat

Vorbehandlung mit 0,1 % Natriumlaurylsulfat

Kontrolle

Anilin/o-Toluidin − kumulative innere Belastung in Abhängigkeit vom Hautzustand

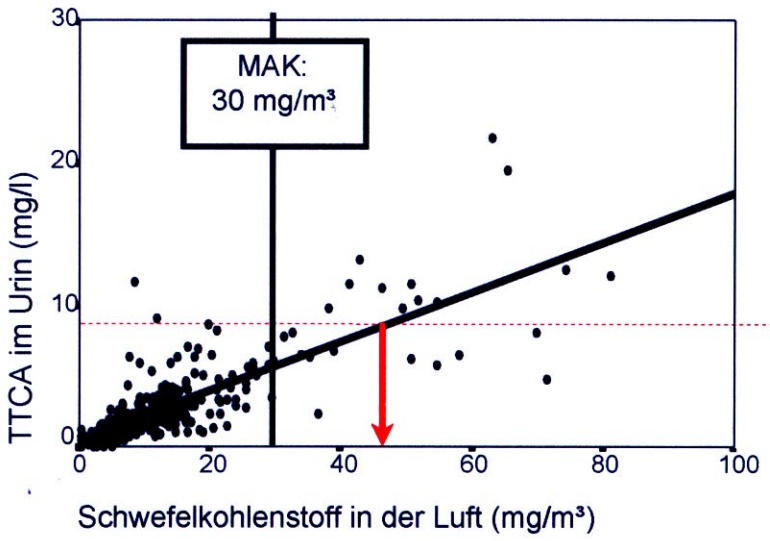




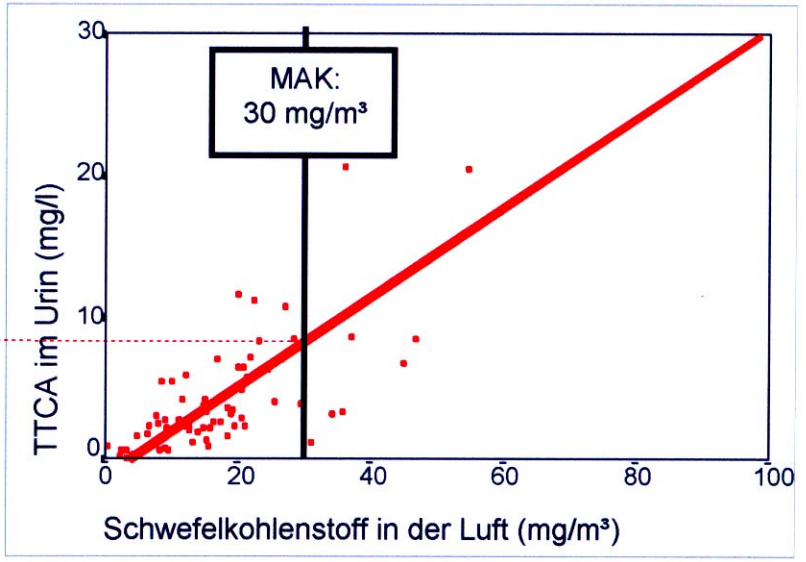
Korinth et al. 2005

Hautereizung und perkutane Resorption

für Personen mit intakter Haut



für Personen mit gestörter epidermaler Barriere



Personen mit intakter Haut: n = 277

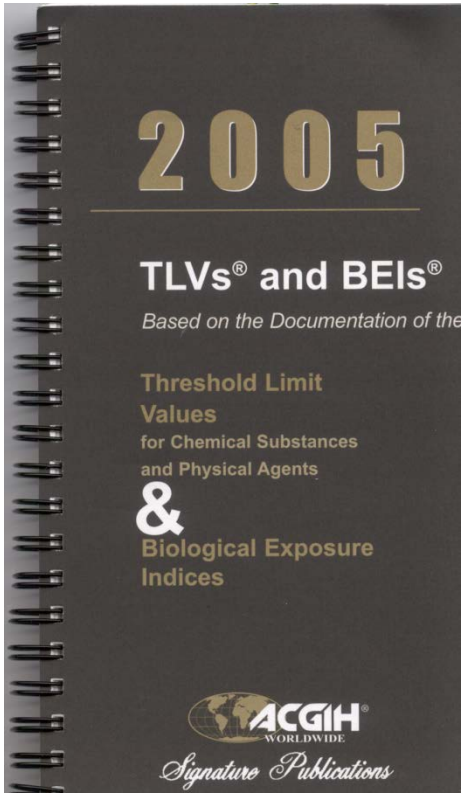
TTCA = 0,52 * CS_2 + 0,51
(r = 0,798; p < 0,0001)

Personen mit Hautreizungen: n = 69

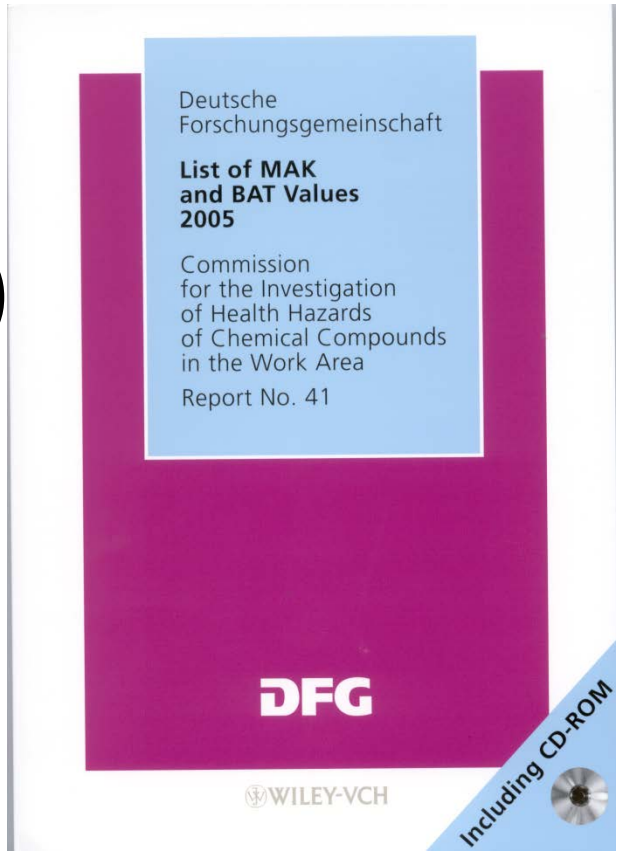
TTCA = 0,94 * CS_2 - 0,81
(r = 0,812; p < 0,0001)

Der Flux bezieht sich auf gesunde Haut

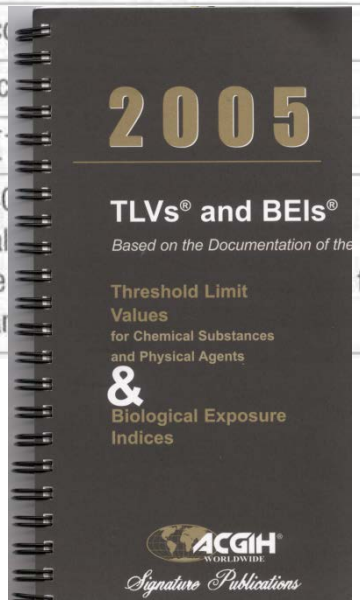
Kennzeichnung: Hautresorptiv



S(kin) = H(aut)



Thallium [7440-28-0] and soluble compounds, as Tl	0.1 mg/m³	—	Skin	204.37 Varies	Irritation; CNS; CVS
4,4′-Thiobis(6-tert-butyl-m-cresol) [96-69-5]	10 mg/m³	—	A4	358.52	Liver; kidney
Thioglyc	1 ppm	—	Skin	92.12	Irritation
Thionyl c	—	C 1 ppm	—	118.98	Irritation
Thiram [	1 mg/m³	—	A4	240.44	Irritation
Tin [7440					
Metal	2 mg/m³	—	—	118.69	
Oxide tin hydride	2 mg/m³	—	—	Varies	
Organ	0.1 mg/m³	0.2 mg/m³	Skin; A4	Varies	



1,4-Dichlor-2-buten [764-41-0]	$ClCH_2–CH=CH–CH_2Cl$	–	–	–	H	2
2,2'-Dichlordiethylether [111-44-4]	$ClCH_2–CH_2–O–CH_2–CH_2Cl$	10	59	I(1)	H	
2,2'-Dichlordiethylsulfid [505-60-2]	$ClCH_2–CH_2–S–CH_2–CH_2Cl$	–	–	–	H	1

Kennzeichnung: Hautresorptiv

1. Kennzeichnung aufgrund von Untersuchungen am Menschen

2. Kennzeichnung aufgrund von Untersuchungen am Tier

3. Kennzeichnung aufgrund von In-vitro-Untersuchungen

4. Kennzeichnung aufgrund theoretischer Modelle

Mathematische Modelle (mg • cm^{-2} • h^{-1})

Fiserova-Bergerova et al. (1990):

$$Flux = \frac{C\ ges.}{15} \times (0{,}038 + 0{,}153 \times P_{ow}) \times e^{-0{,}016\ MG}$$

Guy und Potts (1993):

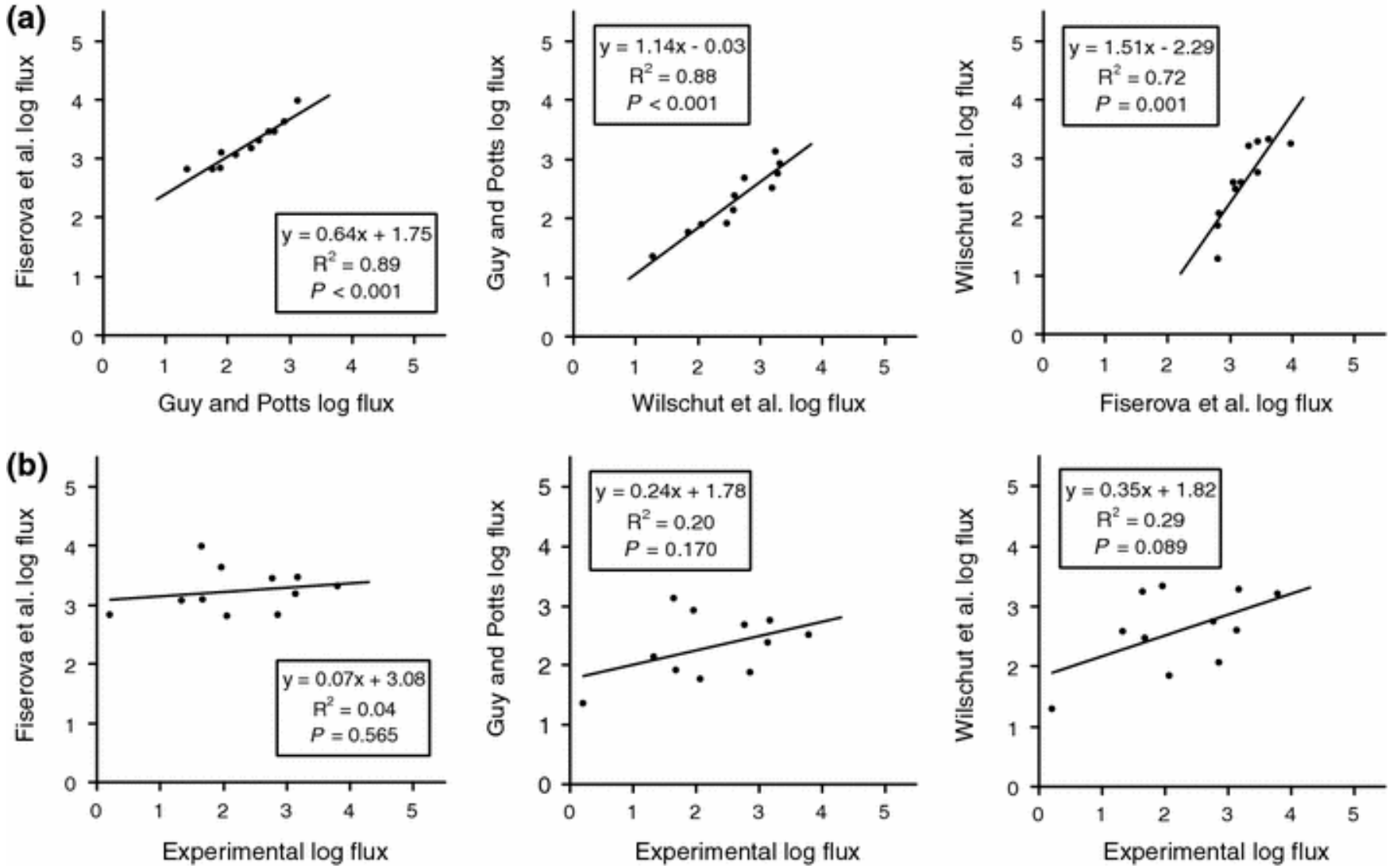
$$Flux = \frac{C\ ges.}{1000^{-2{,}74 + 0{,}71 \times \log P_{ow} - 0{,}0061 \times MG}}$$

Wilschut et al.

$$Flux = \frac{1}{\frac{1}{Kp_{sc} + \frac{0{,}0001519}{\sqrt{MG}}} + \frac{1}{\frac{2{,}5}{\sqrt{MG}}}} \times C_{ges.}$$

$$\log Kp_{sc} = -1{,}326 + 0{,}6097 \times \log P_{ow} - 0{,}1786 \times MG^{0{,}5}$$

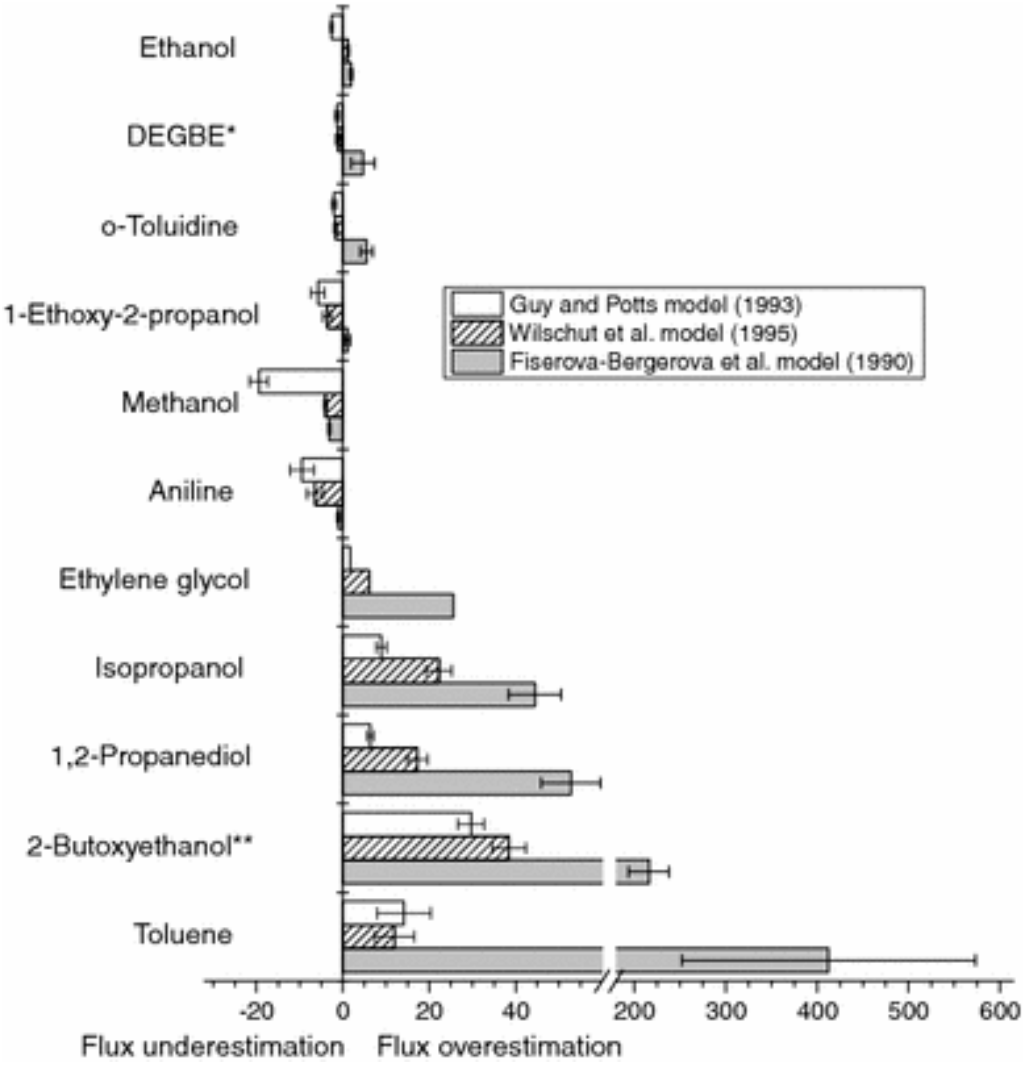
Mathematische Modelle und Experiment



Gintautas Korinth, Karl Heinz Schaller, Michael Bader, Rüdiger Bartsch, Thomas Göen, Bernd Rossbach and Hans Drexler: **Comparison of experimentally determined and mathematically predicted percutaneous penetration rates of chemicals,** Arch Toxicol. 2012 Mar;86(3):423-30.

IPASUM

Mathematische Modelle und Experiment



Gintautas Korinth, Karl Heinz Schaller, Michael Bader, Rüdiger Bartsch, Thomas Göen, Bernd Rossbach and Hans Drexler: **Comparison of experimentally determined and mathematically predicted percutaneous penetration rates of chemicals**

IPASUM

FAZIT

Die Hautresorption ist bedeutsam

Versuche und Modelle lassen semiquantitative Aussagen zu

Kranke Haut verhält sich anders

Einsatz von Biomonitoring, wenn dies möglich ist (Analytik, Werte)