

Dermale Toxizität und perkutane Absorption von Wirkstoffen

Doctoral Thesis

Author(s):

Bosshard-Baer, Elisabeth

Publication date:

1982

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000278161>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

Diss. ETH Nr. 7126

Dermale Toxizität und perkutane Absorption von Wirkstoffen

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von
ELISABETH BOSSHARD-BAER
dipl. zool. Universität Zürich
von Pfäffikon ZH
geb. 28.12.1948

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. Ch. Schlatter, Referent
Prof. Dr. F.E. Würzler, Korreferent

Zürich 1982

ZUSAMMENFASSUNG

Durch den häufigen Gebrauch von Haushalt- und Kosmetikprodukten kommt die menschliche Haut täglich mit Fremdstoffen in Kontakt, die lokale und systemische Effekte verursachen können. Dermal toxische Stoffe bewirken auf der Haut lokale Reizerscheinungen, die als Erytheme und Ödeme in Erscheinung treten, während systemisch toxische Fremdstoffe von Bedeutung sein können, wenn ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften eine perkutane Aufnahme erlauben und sie auf diesem Wege das Zielorgan im Körper erreichen können.

Zur routinemässigen Prüfung der dermalen Toxizität von Wirkstoffen werden heute standardisierte Haut- und Schleimhautreizteste beim Albinokaninchen angewendet, die Modifikationen der von Draize et al. 1944 beschriebenen Methoden sind. Am Beispiel dieser Standardteste werden in der vorliegenden Arbeit die Probleme der schlechten Reproduzierbarkeit und der beschränkten Uebertragbarkeit der Resultate auf den Menschen diskutiert.

Als Alternative zur tierexperimentellen Einzelprüfung von Wirkstoffen und Formulierungen wurde für Stoffe mit unphysiologischem, im vorliegenden Falle alkalischen, pH-Wert ein Vorschlag zur Abschätzung des Reizpotentials anhand der messbaren physikalisch-chemischen Parameter pH-Wert und Alkalinität ausgearbeitet. Das Untersuchungsmaterial umfasste die Resultate tierexperimenteller Prüfungen der Reizwirkung alkalischer Waschmittel, welche von verschiedenen Autoren ausgeführt worden waren. Auf Grund dieser Daten scheinen Stoffe mit einem pH-Wert der gesättigten Lösung von ≥ 12 sowie einer Alkalinität der 1% Lösung von ≥ 10 starke Hautreizungen zu verursachen.

Als Grundlage für den experimentellen Teil der Arbeit wurde eine Uebersicht über die biophysikalischen Mechanismen der Hautabsorption und die wichtigsten, die Absorption beeinflussenden, Faktoren gegeben.

Die Hautabsorption von [^{35}S]-markiertem Aluminium 2-Pyridinthiol 1-Oxid (AlPT), einem Antischuppenwirkstoff, sowie dessen Oxidationspro-

dukt 2,2'-Dithiodipyridin 1,1'-Dioxid (PT₂), wurde in verschiedenen Versuchsanordnungen mit und ohne Okklusion der Applikationsstelle bei Ratten untersucht. Die mittlere Absorptionsrate innerhalb 24 h, basierend auf der [³⁵S]-Ausscheidung im Urin, betrug für AlPT ca. 6%, für PT₂ ca. 1.5% der applizierten Dosis, während die totale Absorption über 72 h im Mittel 17% für AlPT bzw. 9% für PT₂ betrug. Die aufgrund der Löslichkeitseigenschaften von AlPT im Vergleich zum gut wasserlöslichen Natriumderivat (NaPT) bzw. zum nichtlöslichen Zinkderivat (ZnPT) erwartete Reihenfolge der Absorptionsraten von ZnPT < AlPT < NaPT wurde bestätigt. Die Untersuchung der [A1]-Bilanz im Vergleich zur [³⁵S]-Bilanz in Urin und Organen bei dermal mit AlPT behandelten Tieren zeigte, dass nur der [³⁵S]-markierte Molekülteil in einer messbaren Menge perkutan aufgenommen wurde. Nach intravenöser Applikation wurde ein unterschiedliches Ausscheidungsmuster von [³⁵S] und [A1] im Urin gefunden. Nach oraler Verabreichung konnten innerhalb 24 h 60-70% der applizierten [³⁵S]-Aktivität im Urin nachgewiesen werden. Diese Absorptionsrate stimmt mit der für ZnPT und NaPT bekannten gastrointestinalen Absorption überein. Gleiche gastrointestinale Absorption der verschiedenen Pyridinthionderivate sowie ein unterschiedliches Ausscheidungsmuster von [³⁵S] bzw. [A1], unabhängig von der jeweiligen Applikationsroute von AlPT, lassen vermuten, dass der Abbau der verschiedenen Pyridinthione mit einer Dissoziation der Komplexe beginnt, die wahrscheinlich zur gleichen molekularen Einheit führt.

In einer weiteren Studie an Ratten wurde die perkutane Absorption von [³H]-markiertem Didecyldimethylammoniumiodid, einem Desinfektionsmittel, untersucht. In Übereinstimmung mit der geringen Absorption ionischer quaternärer Ammoniumverbindungen betrug die mittlere Exkretionsrate im Urin < 0.1% der applizierten Radioaktivität in 24 h bzw. 1.5% innerhalb 96 h nach dermalen Applikation, sowie 1.5% nach oraler Verabreichung. Die Extraktion von Urinmetaboliten ergab, dass ungefähr 20% der [³H]-Aktivität auf den unveränderten Wirkstoff, 4% auf Glukuronide oder Sulfate, 20% auf andere Konjugate sowie die restliche Radioaktivität auf nicht extrahierbare Verbindungen zurückzuführen sind, die wahrscheinlich grösstenteils polare Produkte einer β-Oxidation sind.

SUMMARY

Due to the frequent use of household and cosmetic products the skin is daily exposed to a large number of foreign compounds which can cause local or systemic toxic effects. Irritating substances may damage the skin by local irritation or even corrosion, whereas toxic compounds may cause symptoms of systemic toxicity if their physico-chemical properties allow them to penetrate the skin to a significant extent.

The results of the routine skin- and eye irritation tests in albino rabbits, that are modifications of the Draize method, usually show large intra- and interlaboratory variability. The problems of the limited reproducibility and extrapolation of the results to man are discussed in the first section of this work.

As an alternative to the *in vivo* examination of the irritation potential of individual compounds or formulations a proposition is presented for the prediction of the irritant effects of compounds showing unphysiological, in the present example alkaline, pH values. The parameters used were pH and alkalinity. The evaluation was based upon results of various animal irritation tests with laundry detergents. These data indicate that substances with a pH of the saturated solution of ≥ 12 and an alkalinity of ≥ 10 may cause severe irritation.

Prior to the sections of the *in vivo* absorption studies in rats, a survey of the biophysical mechanisms of skin absorption and the different factors influencing percutaneous absorption is presented.

The *in vivo* percutaneous absorption of aluminum 2-pyridinethiol 1-oxide (AlPT), an antidandruff ingredient in hair tonics, and its oxidation product 2,2'-dithiodipyridine 1,1'-dioxide (PT₂) was studied using test systems with open and occluded application sites. The mean urinary excretion rates were approximately 6% and 1.5% for the AlPT and the PT₂ derivative respectively. Total skin absorption over 72 h amounted

to approximately 17% for AlPT and 9% for PT₂. The comparison of the absorption rates of AlPT with published data on skin absorption of the zinc (ZnPT) and the sodium (SPT) derivative of pyridinethione indicated that the absorption rates are to be ranged in the order of ZnPT < AlPT < SPT. The study of the [A1] and [³⁵S] balance in urine and organs after dermal application of AlPT indicated that only the [³⁵S] containing part of the molecule was absorbed through the skin to a significant extent. After intravenous application a different excretion pattern of the [³⁵S] and [A1] moieties was observed indicating a dissociation of the AlPT complex. The urinary excretion after oral administration of AlPT was 60-70% of the applied dose within 24 h. The gastrointestinal absorption rate found for AlPT was therefore in agreement with that reported for SPT and ZnPT by different authors. These findings indicate that the pharmacokinetic and metabolic pathway of the various pyridinethiones starts with the dissociation of the complexes, resulting most probably in the same molecular species.

Another skin absorption study was performed with didecyldimethylammoniumiodid (DDAI), an antimicrobial used in disinfectants. Consistent with the poor absorption known for ionic quaternary ammonium compounds, the mean urinary excretion rate was < 0.1% of the applied [³H] activity within 24 h, or approximately 1.5% within 96 h after dermal application and 1.5% after oral administration. The extraction of urinary metabolites indicated that approximately 20% of the test substance was excreted as the parent compound, 4% as glucuronides or sulfates, 20% as other conjugates and the remaining non extractable radioactivity most probably is presented by polar products of β-oxidation.