

Chemische Penetrationsförderung und deren Relevanz für den Arbeitsplatz

MAK-Begründung

Keywords

Chemische Penetrationsförderer;
Hautresorption; Gefahrstoffe;
Dermale Resorption;
Perkutane Resorption;
Penetrationsförderung

B. Roßbach¹

R. Bartsch²

H. Drexler³

M. Fartasch⁴

T. Göen³

J. Hiller³

T. Jäger⁵

M. Bader⁵

A. Hartwig^{6,*}

MAK Commission^{7,*}

¹ Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Kilian-Weg, Geb. 308B, 55131 Mainz

² Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

³ Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

⁴ Kaiserstraße 34, 53721 Siegburg

⁵ BASF SE, Corporate Health Management, Carl-Bosch-Straße 38, 67056 Ludwigshafen

⁶ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁷ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Citation Note:

Roßbach B, Bartsch R, Drexler H, Fartasch M, Göen T, Hiller J, Jäger T, Bader M, Hartwig A, MAK Commission. Chemische Penetrationsförderung und deren Relevanz für den Arbeitsplatz. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf. 2026 Sep;11(3):Doc046. https://doi.org/10.34865/mbpenfoerdgt11_3or

Manuskript abgeschlossen:
12 Mrz 2025

Publikationsdatum:
30 Sep 2026

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).

Das Werk enthält Elemente,
die von der Creative Commons
Namensnennung 4.0 International
Lizenz ausgeschlossen sind.



Abstract

Dermal absorption is a major route of exposure to hazardous substances in the workplace and is subject to numerous influencing factors. For example, exposure to substances known as “chemical penetration enhancers” can facilitate the absorption of a substance through the skin. While this effect has long been utilised to improve the absorption of topically applied drugs, little is currently known about such influencing factors in the workplace. This study aimed to compile existing knowledge on chemical penetration enhancement through a literature review, and evaluate its significance for occupational health and safety when handling hazardous substances. Chemical penetration enhancement is underpinned by various mechanisms, such as structural changes to the stratum corneum (the primary skin barrier), an increase of solubility of the penetrating substance within the stratum corneum, or an increase of the effective substance concentration interacting with the skin barrier. Several effects may occur simultaneously and influence one another. Research into the development of transdermal therapeutic systems has identified several hundred substances with penetration-enhancing properties, which can be classified into a variety of chemical compound classes. These include well-known hazardous substances (e.g. solvents and solubilisers), as well as ingredients commonly found in cosmetics and products for skin protection, cleansing and care. However, it is difficult to make quantitative estimates as to the extent of penetration-enhancing effects even in this field due to combination effects (active ingredient to be delivered, penetration enhancer, co-formulants) and influencing factors (e.g. site and amount of application, condition of the skin). Compared to pharmaceutical active ingredients and cosmetics, the promotion of penetration is investigated less frequently in relation to workplace-relevant hazardous substances, mostly being limited to in vi-

tro studies on skin preparations. Here, the focus is on the possible effects of skin protection products (e.g. sun creams and insect repellents), for which there are also initial indications of potentially penetration-enhancing properties from field studies. From an occupational health and safety perspective, it would be useful to identify and label penetration-enhancing substances. However, due to the complexity of the underlying mechanisms and the large number of chemical penetration enhancers, quantitative predictions are particularly difficult to make. Deriving an algorithm, such as that used by the German Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (“MAK Commission”) to evaluate the skin absorption of hazardous substances, is currently not possible for the property “penetration-enhancing”. From a preventive perspective, however, it seems sensible to take dermal co-exposures into account in a risk assessment. This should not be limited to typical hazardous substances, but should also include conditions that may promote penetration, such as the use of skin protection products or disinfectants, wet work and occlusion. Furthermore, within the framework of occupational health surveillance, determining internal exposure via human biomonitoring can provide valuable insights into relevant dermal uptake of hazardous substances, which may be further facilitated by penetration-enhancing substances or conditions.

1 Zusammenfassung

Als wichtiger Expositionspfad für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz ist die Resorption über die Haut zahlreichen Einflüssen unterworfen. Dabei kann unter anderem eine Koexposition gegenüber sogenannten „chemischen Penetrationsförderern“ die Aufnahme eines Stoffes über die Haut begünstigen. Während dieser Effekt seit langem genutzt wird, um die Resorption von topisch applizierten Arzneimitteln zu verbessern, ist über entsprechende Einflüsse am Arbeitsplatz bisher wenig bekannt. Ziel dieser Arbeit war es daher, vorhandene Erkenntnisse zur chemischen Penetrationsförderung mit Hilfe einer Literaturrecherche zu erfassen und hinsichtlich ihrer Bedeutung für den Arbeits- und Gesundheitsschutz beim Umgang mit Gefahrstoffen zu bewerten.

Der chemischen Penetrationsförderung liegen vielfältige Mechanismen zugrunde, z. B. strukturelle Veränderungen im *Stratum corneum* als primärer Hautbarriere, eine Erhöhung der Löslichkeit der penetrierenden Substanz im *Stratum corneum* oder eine Steigerung der effektiv einwirkenden Substanzkonzentration. Dabei können mehrere Effekte gleichzeitig auftreten und sich gegenseitig beeinflussen. Aus Untersuchungen zur Entwicklung transdermaler therapeutischer Systeme sind mittlerweile mehrere hundert Substanzen mit penetrationsfördernden Eigenschaften bekannt, die sich verschiedensten chemischen Verbindungsklassen zuordnen lassen. Es finden sich darunter neben gut bekannten Gefahrstoffen (z. B. Lösungsmittel, Lösevermittler) auch typische Inhaltsstoffe von Kosmetika bzw. Hautmitteln. Quantitative Abschätzungen zum Ausmaß penetrationsfördernder Effekte sind jedoch aufgrund von Kombinationseffekten (einzuschleusender Wirkstoff, Penetrationsförderer, Begleitstoffe) und Einflussfaktoren (z. B. Applikationsort und -menge, Zustand der Haut) auch in diesem Bereich kaum möglich. Gegenüber den pharmazeutischen Wirkstoffen und Kosmetika wird die Penetrationsförderung in Bezug auf arbeitsplatzrelevante Gefahrstoffe seltener untersucht und beschränkt sich zumeist auf *In-vitro*-Studien an Hautpräparaten. Dabei stehen mögliche Effekte von Hautschutzmitteln (Sonnencremes, Insektenrepellents) im Fokus, für deren potenziell penetrationsfördernde Eigenschaften sich auch erste Hinweise aus Feldstudien finden.

Mit Blick auf den Arbeits- und Gesundheitsschutz wären eine Identifizierung und Kennzeichnung von penetrationsfördernden Stoffen sinnvoll. Aufgrund der Komplexität der zugrundeliegenden Mechanismen und der Vielzahl an chemischen Penetrationsförderern sind jedoch vor allem quantitative Vorhersagen kaum möglich. Die Ableitung eines Algorithmus, wie er etwa zur Bewertung der Hautresorption von Gefahrstoffen durch die Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) herangezogen wird, ist

derzeit für die Eigenschaft „penetrationsfördernd“ nicht möglich. Aus präventiver Sicht erscheint es jedoch sinnvoll, dermale Koexpositionen in einer Gefährdungsbeurteilung zu berücksichtigen. Dies sollte sich nicht nur auf typische Gefahrstoffe begrenzen, sondern auch potenziell penetrationsfördernde Bedingungen einschließen (z. B. Anwendung von Hautschutz- oder Desinfektionsmitteln, Feuchtarbeit, Okklusion). Im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge kann zudem die Bestimmung der inneren Belastung mittels Human-Biomonitoring wertvolle Hinweise auf eine relevante dermale Aufnahme von Gefahrstoffen, auch zusätzlich begünstigt durch penetrationsfördernde Begleitstoffe oder Bedingungen, liefern.

2 Hintergrund

Die perkutane Aufnahme ist neben der inhalativen Resorption der wichtigste Expositionspfad für innere Belastungen mit Gefahrstoffen am Arbeitsplatz (Drexler 1998; Fiserova-Bergerova 1993). Sie hängt von zahlreichen Einflussfaktoren ab: Neben intrinsischen Stoffeigenschaften wie Molmasse, Lipophilie, Wasserlöslichkeit sowie Azidität oder Basizität des betreffenden Stoffes gehören dazu auch die Rahmenbedingungen am Arbeitsplatz. Hierzu zählen etwa Temperatur und Luftfeuchtigkeit (Engebretsen et al. 2016; Kilo et al. 2020), eine zusätzliche körperliche Belastung der Beschäftigten oder eine dermale Exposition unter okklusiven Bedingungen (WHO et al. 2006). Erster Schritt einer perkutanen Aufnahme ist die Penetration der obersten Hautstruktur und damit die Überwindung des *Stratum corneum*. Diesem Vorgang folgen Permeationsvorgänge in tiefere Hautschichten, wo eine Aufnahme des Stoffes in das Gefäßsystem (systemische Resorption) stattfinden kann (WHO et al. 2006). Die Penetration eines Stoffes durch das *Stratum corneum* kann dabei durch die Koexposition gegenüber weiteren Stoffen und deren Einfluss auf die Beschaffenheit dieser Hautstruktur begünstigt werden. Bezeichnet als chemische Penetrationsförderung („chemical penetration enhancement“) wird dieser Effekt genutzt, um die Resorption von dermal applizierten Arzneimittelwirkstoffen zu verbessern („transdermale therapeutische Systeme“, TTS). Als chemische Penetrationsförderer („chemical penetration enhancers“, CPEs) werden hierbei gezielt Substanzen eingesetzt, die mit Komponenten des *Stratum corneum* in Wechselwirkung treten und dessen Durchlässigkeit für die einzuschleusenden Wirkstoffe erhöhen (Barry 1987). Die so, idealerweise reversibel, verringerte Barrierefunktion der Haut ermöglicht eine bessere Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe. Zur chemischen Penetrationsförderung im Zusammenhang mit der dermalen Applikation von Arzneimittelwirkstoffen sind zahlreiche Übersichtsarbeiten erschienen (Barry 1987; Benson 2005; Haque und Talukder 2018; Kaushik et al. 2008; Kováčik et al. 2020; Lane 2013; Lopes et al. 2015; Thong et al. 2007; Trommer und Neubert 2006; Wellner et al. 2006; Williams und Barry 2004).

Demgegenüber kann am Arbeitsplatz eine Koexposition von Gefahrstoffen, die *per se* perkutan nur in geringem Ausmaß resorbiert werden, und penetrationsfördernden Stoffen ein Problem für den Arbeits- und Gesundheitsschutz darstellen. Dieses ist etwa der Fall, wenn durch eine beeinträchtigte Barrierefunktion der Haut eine größere, gegebenenfalls toxikologisch relevante Menge eines Gefahrstoffs aufgenommen werden kann. Eine mögliche Erhöhung der transdermalen Gefahrstoffaufnahme durch Penetrationsförderung ist, insbesondere wenn die Toxizität des Penetrationsförderers als gering eingestuft wird, ein bislang selten berücksichtigter Faktor im Arbeits- und Gesundheitsschutz (Kilo et al. 2015; Korinth et al. 2003 a).

Mit dieser Übersichtsarbeit werden zunächst allgemeine Erkenntnisse zu den Mechanismen der Hautresorption von Gefahrstoffen unter dem Aspekt penetrationsfördernder Wirkungen beschrieben. Darüber hinaus werden bislang publizierte relevante Studienergebnisse sowohl aus der gezielten pharmazeutischen Anwendung penetrationsfördernder Hilfsstoffe als auch aus der arbeitsmedizinischen Toxikologie mit dem Fokus auf einer unbeabsichtigten Penetrationsförderung vorgestellt. Die zentralen Erkenntnisse aus den Studien werden zusammengefasst und mit Blick auf die Herausforderungen des Arbeits- und Gesundheitsschutzes beim beruflichen Umgang mit Gefahrstoffen und Koexposition gegenüber penetrationsfördernden Stoffen bewertet.

3 Materialien und Methoden

Zur Bearbeitung der skizzierten Fragestellungen erfolgte eine Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed®, Web of Science® und Google Scholar® zu den drei Themen (1) Mechanismen der Penetrationsförderung, (2) Erkenntnisse aus TTS-Anwendungen, (3) Daten zur Penetrationsförderung von Arbeitsstoffen.

Zur Suche wurden zunächst die Begriffe „chemical penetration enhancer(s)“, „chemical penetration enhancement“, „skin absorption enhancement“ oder „dermal absorption enhancement“ verwendet. In einigen Fällen wurde zusätzlich Literatur genutzt, die in den primär ausgewerteten Quellen oder in einschlägigen Lehrbüchern referenziert war. Die berücksichtigten Arbeiten stammen aus dem Zeitraum von 1960 bis 2023.

Aufgrund der umfangreichen Datenlage zur chemischen Penetrationsförderung von Arzneistoffen wurde die Literaturrecherche auf ausgewählte Übersichtsarbeiten beschränkt, um Stoffklassen und Wirkmechanismen zu identifizieren. Die für die dermale Resorption wesentlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften Molmasse und Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient ($\log K_{OW}$) sowie die CAS-Nummern der untersuchten Arzneistoffe wurden aus den Datenbanken PubChem® bzw. Drugbank® recherchiert. Deskriptive Auswertungen sowie die grafische Darstellung der Ergebnisse in Diagrammform erfolgten mit Hilfe der Software Microsoft Excel®.

Studien mit Arbeitsplatzbezug wurden in den zuvor genannten Datenbanken durch den zusätzlichen Suchbegriff „occupational“ identifiziert; darüber hinaus wurden Originalarbeiten und Literaturverweise aus dem Kreis der Autoren dieser Publikation berücksichtigt. Auf dieser Basis wurden insgesamt 31 experimentelle *In-vitro*- und *Ex-vivo*-Untersuchungen, Human- und Tierstudien sowie Feldstudien aus den Jahren 1992 bis 2020 in die Auswertung aufgenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Grundlagen und Mechanismen der Penetrationsförderung

Die für die Penetrationsprozesse relevanten morphologischen Grundlagen, die Modelle für die Penetrationsrouten sowie die Mechanismen der Penetrationsförderung wurden den einschlägigen Übersichtsarbeiten sowie weiteren Originalarbeiten entnommen.

4.1.1 Morphologische Merkmale der Hautbarriere

In der Schichtstruktur der Haut stellt das äußere *Stratum corneum* (Hornschicht) die effektivste Barriere gegen das Eindringen von Fremdstoffen wie Arznei- oder Gefahrstoffen dar. Es handelt sich hierbei um eine durchschnittlich nur ca. 10–30 µm dicke Schicht aus ausdifferenzierten, keratinisierten Zellen (Korneozyten, Hornzellen) der Epidermis (Crowther et al. 2008; Lademann et al. 2008; Richter et al. 2004). Die Dicke der Hornschicht variiert in Abhängigkeit von der Anzahl der Zellschichten und der Dicke der Zellen je nach Körperlokalisierung erheblich (Plewig et al. 1983). Sie ist im Bereich der mechanisch stark belasteten Areale wie Fußsohlen (plantar) oder der häufig beruflich exponierten Handinnenflächen (palmar) am stärksten. Es wird davon ausgegangen, dass die perkutane Penetration von Substanzen je nach exponierter Körperregion deutlich variiert; neben der Dicke beeinflusst dabei auch die Anzahl an Haarfollikeln im betreffenden Hautareal die Permeabilität des *Stratum corneum* (Feldmann und Maibach 1967).

Die Korneozyten bestehen aus Keratin (überwiegend Filaggrin) und sind von einer robusten Protein/Lipid-Polymerstruktur (*cornified cell envelope* (CE) und *corneocyte lipid envelope* (CLE)) umgeben (Nemes und Steinert 1999). Eine interzelluläre Stabilisierung des Korneozytenverbandes erfolgt durch Korneodesmosomen. Der proteinreiche *cornified cell envelope* dient als Schnittstelle zwischen den hydrophilen Korneozyten und einer die Zellen umgebenden hydrophoben Lipidmatrix (*corneocyte lipid envelope*), die aus einer komplexen Mischung von Ceramiden, Cholesterin, Cholesterinestern und freien Fettsäuren besteht. Die Matrixlipide bilden eine geordnete dreidimensionale lamellare Struktur, bestehend aus dicht gepackten Lipidschichten, die parallel zur Oberfläche der Korneozyten orientiert sind (Haque

und Talukder 2018; Menon und Fartasch 2010). Verschiedene Modelle gehen hierbei von einer Koexistenz von „kristallinen“ (festen) und „fluiden“ (flüssigen) Bereichen in der Lipidschicht aus, durch die die Barrierefunktion und Flexibilität der Haut einerseits und deren Fähigkeit zur transepidermalen Wasserabgabe andererseits erklärt werden können (z. B. Bouwstra und Ponc 2006; Forslind 1994). Bedingt durch die amphiphilen Eigenschaften der interzellulären Lipidmoleküle und deren polaritätsgesteuerte Anordnung finden sich in der Lipidmatrix sowohl lipophile als auch hydrophile Bereiche (Kováčik et al. 2020; Neubert und Wepf 2007). Die Anordnung der Zellen in der Lipidmatrix wird häufig mit der Struktur eines Ziegelmauerwerkes verglichen, in der die Korneozyten die Ziegelsteine und die Lipidmatrix den Mörtel darstellen (Elias und Friend 1975; Michaels et al. 1975). Eine schematische Darstellung der Struktur des *Stratum corneum* zeigt [Abbildung 1](#).

4.1.2 Penetrationsrouten durch das *Stratum corneum*

Die Penetration des *Stratum corneum* kann als passive Diffusion des penetrierenden Stoffes durch die zuvor beschriebene Struktur verstanden werden (Higuchi 1960). Dabei wird zwischen einer transzellulären und einer interzellulären Route unterschieden.

Für eine transzelluläre Diffusion muss ein Stoff nacheinander Bereiche unterschiedlicher Polarität passieren (hydrophile keratinhaltige Korneozyten, *cornified cell envelope*, hydrophile und lipophile Bereiche der interzellulären Lipidmatrix (*corneocyte lipid envelope*)). Die wechselnden Polaritätsmilieus erschweren insgesamt eine Diffusion, sodass diesem Weg eine eher geringere Relevanz zugeschrieben wird (Lane 2013; Neubert und Wepf 2007).

Die Passage von kleinen ungeladenen Molekülen durch das *Stratum corneum* dürfte daher in der Regel über die interzelluläre Route erfolgen (Potts und Guy 1992). Dabei ist die Hautbarriere durch Diffusion innerhalb der zuvor beschriebenen Lipidmatrix zu überwinden und die Diffusionsstrecken sind mit etwa 300–900 µm deutlich länger, als es einem direkten Weg durch das *Stratum corneum* (ca. 10–30 µm) entspräche. Auch eine Überwindung des *Stratum corneum* auf dieser Route dürfte sequentielle Diffusions- und Verteilungsvorgänge im Bereich der bzw. zwischen den polaren Kopfgruppen und apolaren Seitenketten der interzellulären Lipidmatrix erfordern (Hadgraft 2004; Haque und Talukder 2018; Lane 2013), sodass Aufbau und Integrität der Lipidmatrix einen großen Einfluss auf die Barrierefunktion der Haut haben.

Für stark hydrophile Moleküle wurde in der Vergangenheit neben den genannten Routen auch eine Diffusion durch hydrophile Bereiche der Korneozyten postuliert (Suhonen et al. 1999). Mit der Entdeckung der ebenfalls proteinreichen, hydrophilen Korneodesmosomen als Verbindungsglieder zwischen den Korneozyten kann damit auch ein transzellulärer Penetrationsweg postuliert werden (Neubert und Wepf 2007).

In den passiven Diffusionsprozessen erhöhen Penetrationsförderer den Stofffluss (Flux) durch das *Stratum corneum*. Nach dem 1. Fickschen Gesetz ist der Flux (F) im Gleichgewichtszustand proportional zur Konzentration C_0 der in einem Vehikel gelösten Substanz auf der Hautoberfläche, zum Verteilungskoeffizienten K der Substanz zwischen dem *Stratum corneum* und dem Vehikel sowie zum Diffusionskoeffizienten D der Substanz im *Stratum corneum*. Darüber hinaus besteht eine umgekehrte Proportionalität zur Dicke h der zu durchdringenden Membran.

$$F_{steady\ state} = \frac{DC_0K}{h}$$

Bei einer gegebenen Dicke des *Stratum corneum* kann der Diffusionsprozess demnach begünstigt werden durch a) eine Erhöhung des Diffusionskoeffizienten, b) eine Erhöhung der effektiv einwirkenden Substanzkonzentration und/oder c) eine Steigerung des Verteilungskoeffizienten in Richtung *Stratum corneum* bzw. tiefere Hautschichten (Williams und Barry 2004).

Neben der zuvor beschriebenen Route durch die Schichtstruktur des *Stratum corneum* kann die Penetration auch durch Hautanhangsgebilde wie ekkrine Hautdrüsen oder Haarfollikel (transappendageal) erfolgen. Da die Hautanhangsgebilde mit insgesamt ca. 0,1 % allerdings nur einen geringen Teil der Hautfläche einnehmen, wird insbesondere für kleine unpolare Moleküle von einer nur untergeordneten Bedeutung dieses Penetrationsweges ausgegangen (Lane 2013; Scheuplein und Blank 1971; Trommer und Neubert 2006).

4.1.3 Mechanismen der Penetrationsförderung

Als Grundlage für eine Veränderung des Diffusionskoeffizienten werden Wechselwirkungen des Penetrationsförderers mit Strukturen im *Stratum corneum* diskutiert, wie z.B. den Korneodesmosomen und deren Verbindungsstellen oder der interzellulären Lipidmatrix (Barry 2004; Lane et al. 2011; Williams und Barry 2004). Aus einer Störung der Integrität des *Stratum corneum* kann dann eine Schwächung der Barriere-Eigenschaften gegenüber Fremdstoffen resultieren.

Je nach chemischer Struktur und physikochemischen Eigenschaften kann ein Penetrationsförderer im Bereich der Lipidmatrix unterschiedliche Effekte hervorrufen (Abbildung 1C), wie etwa eine Verringerung der Packungsdichte oder eine Erhöhung der Membranfluidität (Barry 1987, 1991). Bei zahlreichen Penetrationsförderern kommt es zusätzlich zu Wechselwirkungen mit intrazellulären Proteinen (Abbildung 1A). Eine Interaktion mit Wasserstoffbrückenbindungen oder der Hydrathülle führt dort letztlich zu einer Denaturierung von Keratinstrukturen. Diese Veränderungen reduzieren den Diffusionswiderstand durch die betroffenen Proteinstrukturen und erhöhen die intrazelluläre Beweglichkeit von Fremdstoffen (Barry 1987, 1991).

Durch Wechselwirkungen mit den komplexen Proteinstrukturen der Korneodesmosomen können Penetrationsförderer einen Bruch von Zell-Zell-Verbindungen zwischen den Korneozyten verursachen (Abbildung 1B). Bei wiederholter Einwirkung induziert dieser Effekt eine verstärkte Abschuppung der Haut und beeinträchtigt damit nachhaltig die Integrität der Hautbarriere. Einige Penetrationsförderer benötigen dabei selbst geeignete Vehikel bzw. Kosolventien (z.B. Propylenglykol), um an ihren Wirkort im *Stratum corneum* zu gelangen (Barry 1987, 2004; Dragicevic und Maibach 2015; Kaushik et al. 2008; Thong et al. 2007; Trommer und Neubert 2006).

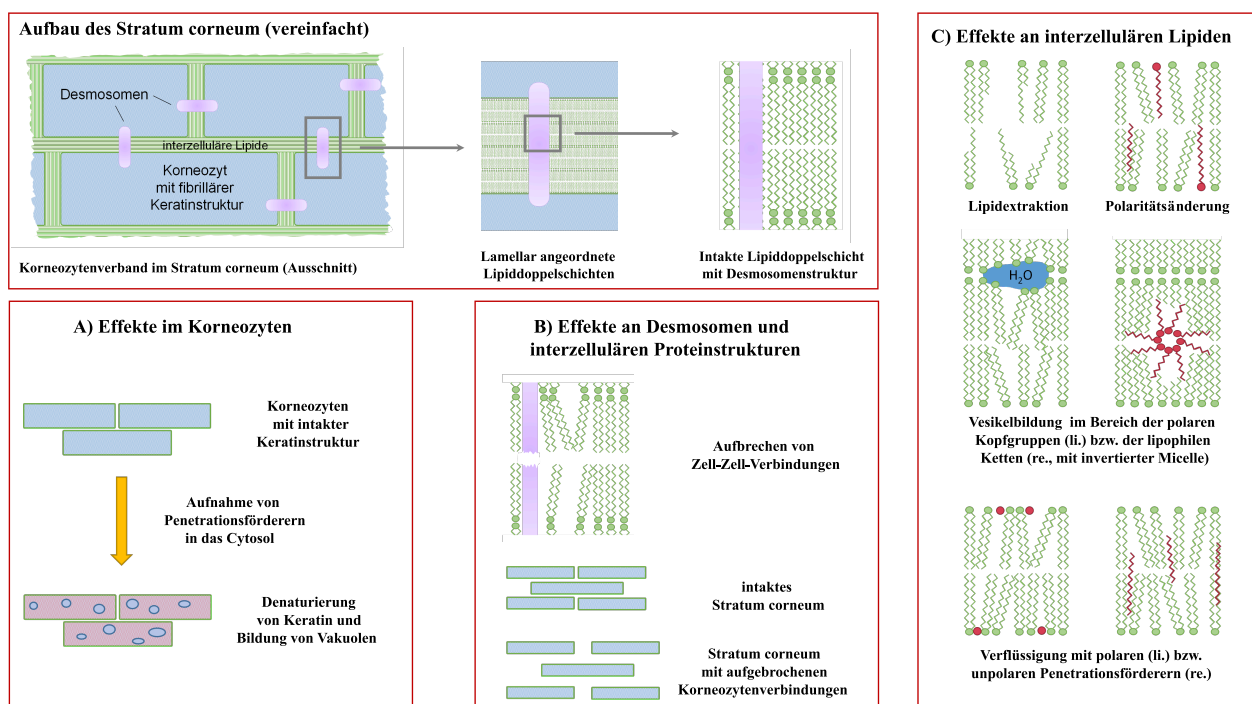


Abb. 1 Schematische Darstellung des Aufbaus des *Stratum corneum* und der Effekte von Penetrationsförderern an verschiedenen Strukturen des Korneozytenverbandes (nach Menon et al. 1998; verwendet mit freundlicher Genehmigung von Taylor & Francis Group LLC – Books; Genehmigung erteilt durch das Copyright Clearance Center, Inc.)

Die Aufnahme von Stoffen in das *Stratum corneum* kann auch durch Verteilungs- und Löslichkeitseffekte beeinflusst werden. Insbesondere kleine polare Moleküle können in die oberen Hautschichten aufgenommen werden und dort die Löslichkeit für andere Stoffe modifizieren. Erhöht sich hierdurch die Löslichkeit des penetrierenden Stoffes in der Haut, so wird dessen Diffusion aus einem Vehikel in die Haut begünstigt („solvent drag“, Barry 1991; Haque und Talukder 2018).

Darüber hinaus stellen das verwendete Vehikel und die Stoffkonzentration im Vehikel Einflussfaktoren für die Verteilung eines Stoffes in das *Stratum corneum* dar. Maßgeblich ist hierbei die „thermodynamische Aktivität“ des penetrierenden Stoffes (Higuchi 1960). Letztere wird u. a. durch das Ausmaß intermolekularer Wechselwirkungen zwischen Solvens und Solut bestimmt (z. B. Wasserstoffbrückenbindungen). So zielt beispielsweise die Verwendung übersättigter Lösungen als Vehikel zur transdermalen Verabreichung von Arzneistoffen auf eine Steigerung der thermodynamischen Aktivität der Wirkstoffe ab (Haq et al. 2020; Higuchi 1960; Lane et al. 2011; Thong et al. 2007; Wohlrab und Eichner 2023).

Penetrationsfördernde Effekte können auch durch längeren Kontakt mit Wasser auftreten. Eine Erhöhung des Wassergehaltes im *Stratum corneum* (Hydratation) führt zu einer Quellung der Hornschicht auf das 3- bzw. 4-Fache ihrer ursprünglichen Dicke, je nach Dauer des Wasserkontaktes. In der Folge tritt eine Disruption der interzellulären Lipidlamellen mit Ausbildung zisternenartiger Wasseransammlungen auf (Warner et al. 2003). Ein höherer Wassergehalt im *Stratum corneum* begünstigt insbesondere die Löslichkeit hydrophiler Stoffe und damit deren Eindiffusion in die oberste Hautschicht (Williams und Barry 2004). Zudem wird vermutet, dass eine Wasseraufnahme des *Stratum corneum* auch zu einer Veränderung der interzellulären Lipidstrukturen und Packungsdichte der Zellen führt (Dragicevic und Maibach 2015). Eine Steigerung der dermalen Resorption durch Okklusion, die ebenfalls den Wassergehalt im *Stratum corneum* erhöht, wurde für viele Verbindungen nachgewiesen (Hafeez und Maibach 2013). In ähnlicher Weise kann die Auftragung von Feuchthaltemitteln zu einer erhöhten Hydratation führen (Trommer und Neubert 2006). Dieser z. B. für Harnstoff bekannte penetrationsfördernde Mechanismus wird beispielsweise bei der dermalen Applikation von Antiinflammatorika und Antimykotika gezielt genutzt (Celleno 2018).

Die bei der Penetrationsförderung auftretenden Mechanismen sind damit vielfältig und komplex. Nach Haq et al. (2020) sollte die Wirkungsweise von Penetrationsförderern auf Löslichkeitsparameter, physikochemische Wechselwirkungen und thermodynamische Aktivität zurückführbar sein. Dabei ist zu beachten, dass ein Penetrationsförderer häufig über mehrere, oftmals parallel ablaufende Mechanismen wirken kann (Kováčik et al. 2020).

Dies zeigt sich exemplarisch am bereits seit langem als Penetrationsförderer eingesetzten Dimethylsulfoxid (DMSO). In Abhängigkeit von der Konzentration werden für DMSO unterschiedliche Wirkungsmechanismen beschrieben (Barry 1987; Lane 2013): DMSO ist in der Lage, eine große Bandbreite an Substanzen unterschiedlicher Polarität zu lösen. Es fungiert damit einerseits als Vehikel für die Diffusion in das *Stratum corneum*, andererseits führt eine hohe Resorption von DMSO selbst zu einem ausgeprägten „solvent drag“. Über diese Solvatations- und Verteilungseffekte hinaus wirkt DMSO auch über die bereits beschriebenen Mechanismen auf Strukturen im *Stratum corneum*: Verdrängung von proteingebundenem Wasser, Auflockerung der Korneozytenstruktur, Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit intrazellulären Proteinen, Verringerung der Lipid-Packungsdichte durch Verdrängung von Wassermolekülen, erhöhte Membranfluidität und somit eine Aufweitung der interzellulären Räume. Hierdurch dürfte die interzelluläre Diffusion insbesondere für polare Substanzen erleichtert werden (Barry 1987; Lane 2013).

Eingehendere Einblicke in die komplexen Vorgänge der Penetrationsförderung lieferten unter anderem *In-vitro*-Untersuchungen mit fluoreszenzmarkierten Hexansäureestern (als Penetrationsförderer) und den Arzneistoffen Theophyllin und Hydrocortison. Die Markierung ermöglichte die Lokalisation der Hexansäureester sowie des Abbauproduktes Hexansäure in einzelnen Hautschichten. In Humanhautproben konnten die Analyten im Bereich der Lipiddoppelschichten im Interzellularraum des *Stratum corneum* lokalisiert und dort eine Wechselwirkung mit den Lipiden nachgewiesen werden. Die Untersuchungen zeigten darüber hinaus, dass die Hexansäureester nicht nur, wie beabsichtigt, die Penetration der Arzneistoffe beeinflussten. Vielmehr übten auch die Wirkstoffe sowie die verwendeten Lösungsmittel (Propylenglykol, Ethanol, Wasser) einen Einfluss auf die Penetration der Hexansäureester aus (Kopečná et al. 2019). Wie schon zuvor beschrieben, ist demnach von weitreichenden Interaktionsmöglichkeiten zwischen dem penetrierenden Stoff, dem Penetrationsförderer, dem Lösungsmittel sowie der Haut auszugehen.

4.2 Gezielte Penetrationsförderung bei Arzneistoffen

Untersuchungen zur Beeinflussung der Hautresorption durch chemische Penetrationsförderer erfolgten bislang vornehmlich für Arzneistoffe (z. B. Alkilani et al. 2022; Wellner et al. 2006). Ziel war es dabei stets, eine dermale Resorpti-

on therapeutisch relevanter Mengen auch bei Substanzen zu erreichen, die aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften *per se* nicht in ausreichendem Umfang über die Haut aufgenommen werden. Um einen Überblick über die dermal applizierten Arzneistoffe sowie das als Penetrationsförderer in Frage kommende Substanzspektrum zu erlangen, wurden Übersichtsarbeiten ausgewertet (Dragicevic und Maibach 2015; Jacobi et al. 2015; Kaushik et al. 2008; Lane 2013; Thong et al. 2007; Trommer und Neubert 2006) (siehe [Tabelle 1](#)). Dabei wurde auch recherchiert, ob und welche penetrationsfördernden Strategien angewendet und welche Wirkmechanismen postuliert wurden. Darüber hinaus wurden die für eine Hautresorption besonders relevanten physikochemischen Eigenschaften der Arzneistoffe (Molmasse, Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient) sowie die jeweils für den Stoff untersuchten Penetrationsförderer zusammengestellt (siehe [Tabelle 2](#)).

Die Auswertung der zusammengetragenen Daten verdeutlicht, dass das Spektrum der bei *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zur Penetrationsförderung eingesetzten Substanzen sehr breit ist. Verschiedene Möglichkeiten einer Klassifizierung werden z. B. durch Kováčik et al. (2020) erläutert. Anhand chemischer Strukturmerkmale kann hierbei grob in folgende Substanzklassen unterteilt werden:

- Alkane
- Alkohole
- Amide/Aminoalkohole
- Cyclodextrine
- Fettsäureester/Alkylester
- Fettsäuren
- Organische Säuren (andere)
- Polyole/Glykolether
- Sulfoxide
- Tenside
- Terpene/ätherische Öle
- Sonstige

Als Penetrationsförderer finden sich vornehmlich typische organische Lösungsmittel (z. B. Alkane, Alkohole, Alkylester, Fettsäureester, Polyole) und amphiphile Substanzen (z. B. Sulfoxide). Darüber hinaus sind auch Verbindungen eigens zum Zweck der Penetrationsförderung synthetisiert worden (z. B. Azon/Laurocapram, Dodecyl-2-(*N,N*-dimethylamino)propionat (DDAIP) oder 2-(*n*-Nonyl)-1,3-dioxolan (SEPA®). Durch die Kombination mehrerer Penetrationsförderer (Dragicevic und Maibach 2015; Karande und Mitragotri 2009; Wellner et al. 2006) oder bereits durch eine Mischung der Penetrationsförderer mit Wasser (Osborne und Musakhanian 2018) kann die dermale Aufnahme von pharmazeutischen Wirkstoffen noch erheblich gesteigert werden.

Die Vielfalt der als Penetrationsförderer untersuchten Substanzen spiegelt sich auch in einer Datenbank wider (Vasyuchenko et al. 2021). Diese enthält derzeit Einträge (u. a. physikochemische Daten, Permeationskonstanten, Informationen zur Molekülstruktur) für 649 Substanzen, darunter Alkohole und Polyole (62 Substanzen), Lactame und Analoga (278), Ester und Ether (53), Tenside (39), Fettsäuren, Terpene und Steroide (112) sowie sonstige Verbindungen (105). Das Spektrum der Penetrationsförderer für pharmazeutische Anwendungen ist in der Praxis allerdings eng begrenzt, da die verwendeten Substanzen weder ein hautschädigendes Potential noch systemisch-toxische Wirkungen aufweisen dürfen (Alkilani et al. 2022; Kováčik et al. 2020; Lane 2013; Wellner et al. 2006; Zheng et al. 2020).

In [Tabelle 1](#) sind Anwendungsbeispiele für Penetrationsförderer in Kombination mit insgesamt 60 Arzneistoffen aufgelistet. Eine Recherche physikochemischer Daten (Molmasse, $\log K_{OW}$) für die genannten Arzneistoffe ([Tabelle 2](#)) ergab, dass die Substanzen einen Molmassenbereich von 130 Da bis über 3000 Da abdecken (Mittelwert 367 Da). Die $\log K_{OW}$ -Werte der Verbindungen reichen von -3,20 bis 7,5 (Mittelwert: 2,17). Als Penetrationsförderer fanden am häufigsten (> 10 Nennungen) Substanzen aus den Gruppen Amide/Aminoalkohole, Polyole/Glykolether, Fettsäureester/Alkylester, Fettsäuren und Sulfoxide Anwendung. Dabei handelt es sich oftmals um Substanzen, die mehrere penetrationsfördernde

Mechanismen gleichzeitig induzieren können. Bei näherer Betrachtung der Kombinationen aus Wirkstoff und Penetrationsförderer lassen sich ansonsten keine klaren Trends bezüglich einer speziellen Wirksamkeit bestimmter Penetrationsförderer bei Molekülen aus einem definierten Massen- bzw. Polaritätsbereich erkennen (siehe [Abbildung 2](#)).

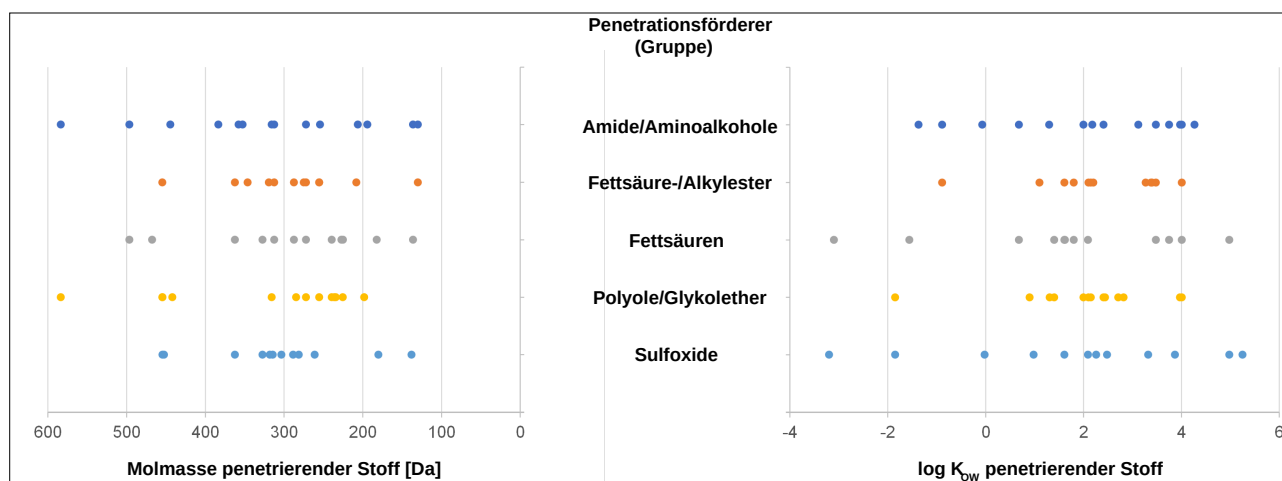


Abb. 2 Physikochemische Eigenschaften (Molmasse, log K_{OW}) penetrierender Arzneistoffe differenziert nach eingesetztem Penetrationsförderer (Gruppe)

So fällt etwa auf, dass insbesondere Fettsäuren und Sulfoxide in der Lage sind, die Penetration von Molekülen aus einem weiten Polaritätsbereich zu fördern. Aus mechanistischer Sicht scheinen hierbei neben der allgemeinen Schwächung der Barrierefunktion des *Stratum corneum* insbesondere die Solvation der Wirkstoffmoleküle oder eine Ionenpaarbildung sowie „solvent drag“-Effekte in Frage zu kommen (Dragicevic und Maibach 2015).

Mit Blick auf die transdermale Verabreichung von Arzneimitteln beschreiben Iqbal et al. (2018) in einer Übersichtsarbeit günstige physikochemische Moleküleigenschaften für die Aufnahme eines Stoffes über die Haut mittels passiver Diffusion. Dazu gehören eine Molmasse von unter 500 Da (Bos und Meinardi 2001) und ein log K_{OW} -Wert zwischen 1 und 3. Auch die European Chemicals Agency geht zur Bewertung möglicher Risiken durch Chemikalien allgemein davon aus, dass für Substanzen mit einer Molmasse unter 500 Da und log K_{OW} -Werten zwischen –1 und 4 eine hohe dermale Resorbierbarkeit wahrscheinlich ist (ECHA 2017).

Penetrationsförderer erhöhen jedoch nicht nur die transdermale Aufnahme von Stoffen, die *per se* eine gute Hautresorbierbarkeit zeigen, sondern sie können den durch log K_{OW} und Molmasse begrenzten Bereich deutlich erweitern. Damit kann sich auch die Hautresorbierbarkeit von Stoffen mit eher ungünstigen physikochemischen Eigenschaften erhöhen. Ein Beispiel ist das als Immunsuppressivum und Zytostatikum eingesetzte Methotrexat, das eine hohe Molmasse (454 Da) und Polarität (log K_{OW} –1,85) aufweist. Die dermale Aufnahme des Wirkstoffs kann durch Penetrationsförderer wie Sulfoxide oder Polyole/Glykolether deutlich gesteigert werden (Prasad und Koul 2012).

Nach Kováčik et al. (2020) wird mit Hilfe auf dem Markt befindlicher transdermalen therapeutischer Systeme (TTS) neben dem genannten Molmassenbereich bis 500 Da ein erweiterter log K_{OW} -Bereich von etwa 1 bis 5 für transdermal applizierbare Substanzen realisiert.

Tab. 1 Verbindungsklassen und Beispiele für Substanzen mit penetrationsfördernden Eigenschaften [Zusammenstellung aus Dragicevic und Maibach 2015; Jacobi et al. 2015; Kaushik et al. 2008; Lane 2013; Thong et al. 2007; Trommer und Neubert 2006]

Kategorie und Beispiele	Kosolvens, Vehikel	vermuteter bzw. untersuchter Mechanismus	Anwendungsbeispiele für Arzneistoffe	Bemerkungen
Alkane				
n-Heptan, n-Octan, n-Nonan, n-Decan, n-Undecan, n-Dodecan, n-Tridecan, n-Tetradecan, n-Hexadecan		Steigerung der Fluidität der Lipiddoppelschichten des <i>Stratum corneum</i> durch Störung der Wechselwirkung, Extraktion von Lipiden aus dem <i>Stratum corneum</i>	Propranolol, Diazepam	
Alkohole				
<i>Alkanole/Benzylalkohol</i>				
Ethanol, Propanol, Butanol, 2-Butanol, Pentanol, 2-Pentanol, Hexanol, Octanol, Nonanol, Decanol, Benzylalkohol		niedermolekulare Alkanole ($C \leq 6$): Begünstigung der Wirkstoffverteilung in das <i>Stratum corneum</i> durch Solvenswirkung innerhalb der Haut; höhermolekulare, hydrophobere Alkanole: Begünstigung der Diffusion durch Schädigung der Barrierefunktion mittels Extraktion von Lipiden aus dem <i>Stratum corneum</i>	Ethanol: Tacrin, Metrifonat, Dichlorvos, Ketorolac, Nitroglycerin, Tazifyllin, Betahistin, Cyclosporin A	bei wasserlöslichen Wirkstoffen optimale Penetrationsförderung durch Alkohole nur mit kleineren Mengen Wasser als Kosolvens
<i>Fettalkohole</i>				
Capryl-, Decyl-, Lauryl-, 2-Lauryl-, Myristyl-, Cetyl-, Stearyl-, Oleyl-, Linoleyl-, Linolenylalkohol			Laurylalkohol: Buprenorphin	
Amide/Aminoalkohole				
Harnstoff, Dimethylacetamid (DMA), Diethyltoluamid, Dimethylformamid (DMF), Dimethyloctamid, Dimethyldecamid		Harnstoff: Steigerung der Hydratation des <i>Stratum corneum</i> , keratolytische Wirkung, Bildung hydrophiler Diffusionswege; DMA/DMF in niedriger Konzentration: Eindiffusion in Keratin; DMA/DMF in hoher Konzentration: Steigerung der Fluidität der Lipiddoppelschichten, Störung der Lipidpackung	Harnstoff: Ketoprofen, 5-Fluoruracil DMA/DMF: Griseofulvin, Betamethason-17-benzoat, Coffein	sechsfach erhöhte Permeabilität von 5-Fluoruracil bei Zusatz von Harnstoffderivaten zu Propylenglykol
<i>Biologisch abbaubares zyklisches Harnstoffderivat</i>				
1-Alkyl-4-imidazolin-2-on			Indometacin	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Kategorie und Beispiele	Kosolvens, Vehikel	vermuteter bzw. untersuchter Mechanismus	Anwendungsbeispiele für Arzneistoffe	Bemerkungen
<i>Pyrrolidonderivate</i>				
1-Methyl-2-pyrrolidon (1M2P), 2-Pyrrolidon, 1-Lauryl-2-pyrrolidon, 1-Methyl-4-carboxy-2-pyrrolidon, 1-Hexyl-4-carboxy-2-pyrrolidon, 1-Lauryl-4-carboxy-2-pyrrolidon, 1-Methyl-4-methoxycarbonyl-2-pyrrolidon, 1-Hexyl-4-methoxycarbonyl-2-pyrrolidon, 1-Lauryl-4-methoxycarbonyl-2-pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon (NMP), N-Cyclohexylpyrrolidon, N-Dimethylaminopropylpyrrolidon, N-Cocoalkylpyrrolidon, N-Tallowalkylpyrrolidon		Wechselwirkung sowohl mit Keratin als auch mit Lipiden des <i>Stratum corneum</i> ; Durch Reservoirbildung von Pyrrolidonen innerhalb der <i>Stratum-corneum</i> -Membranen, verzögerte Freisetzung von Wirkstoffen möglich	1M2P: Griseofulvin, Theophyllin, Tetracyclin, Ibuprofen, Betamethason-17-benzoat NMP: Prazosin	Erleichterung der Penetration sowohl hydrophiler als auch lipophiler Substanzen
<i>Biologisch abbaubare Pyrrolidonderivate</i>				
Fettsäureester von N-(2-Hydroxyethyl)-2-pyrrolidon				
<i>Zyklische Amide</i>				
1-Dodecylazacycloheptan-2-on (Azon), 1-Geranylazacycloheptan-2-on, 1-Farnesylazacycloheptan-2-on, 1-(3,7-Dimethyloctyl)azacycloheptan-2-on, 1-(3,7,11-Trimethyldodecyl)azacycloheptan-2-on, 1-Geranylazacyclohexan-2-on, 1-Geranylazacyclopentan-2,5-dion, 1-Farnesylazacyclopentan-2-on	Azon: Verstärkung des penetrationsfördernden Effektes durch Verwendung eines Kosolvens (z. B. Propylenglykol)	Azon: (1) Eindiffusion in die Lipidstruktur des <i>Stratum corneum</i> und Störung der Lipidpackung (2) Erhöhung der Membranfluidität (3) Erhöhung der Eindiffusion des Wirkstoffes durch Solvenseffekt	Azon: 5-Fluoruracil, Antibiotika, Glucocorticoide, Peptide, Clonazepam, Albuterol, Estradiol, Levonorgestrel, HIV-Protease Inhibitor (LB-71148), Betahistin, Dihydroergotamine	Azon: penetrationsbeschleunigende Effekte bereits bei niedrigen Konzentrationen (1 – 5 %), unverdünnte Anwendung auf der Haut ohne Beschwerden möglich, penetrationsbeschleunigend bei hydrophilen wie lipophilen Wirkstoffen
<i>Sonstige Amide</i>				
Hexamethylenlauramid und seine Derivate				
<i>Aminoalkohole</i>				
Diethanolamin, Triethanolamin				

Tab. 1 (Fortsetzung)

Kategorie und Beispiele	Kosolvens, Vehikel	vermuteter bzw. untersuchter Mechanismus	Anwendungsbeispiele für Arzneistoffe	Bemerkungen
Cyclodextrine				
2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD), 2,6-Dimethyl- β -cyclodextrin (DIMEB)	Effektivere Penetration von Liarozol in DIMEB mit Propylenglykol/Ölsäure im Vergleich zu HP β CD	Ausbildung von Einschlusskomplexen mit lipophilen Wirkstoffen und Erhöhung der Wirkstofflöslichkeit in wässrigen Systemen	Liarozol	Keine Penetration der Haut durch Cyclodextrine unter normalen Bedingungen, synergistische Effekte in Kombination mit lipophilen Penetrationsförderern (Fettsäuren, Azon) erzielbar
Fettsäureester/Alkylester				
<i>Aliphatische Ester verzweigt</i>				
Isopropyl-n-butyrat, Isopropyl-n-hexanoat, Isopropyl-n-decanoat, Isopropylmyristat (IPM), Isopropylpalmitat, Octyldodecylmyristat		IPM: Direkte Wirkung auf das <i>Stratum corneum</i> durch Permeation in die Lipiddoppelschicht, Erhöhung der Membranfluidität, aliphatische Fettsäureester allgemein: Erhöhung des Diffusionsvermögens im <i>Stratum corneum</i> und/oder Erhöhung des Verteilungskoeffizienten <i>Stratum corneum</i> /Formulierung	IPM: Galanthamin, Ketorolac, Chlorpheniramin, Dexbrompheniramin, Diphenhydramin, Theophyllin, Pilocarpin, Verapamil	
<i>Alkylester unverzweigt</i>				
Ethylacetat (EA), Butylacetat, Methylacetat, Methylvalerat, Methylpropionat, Diethylsebacat, Ethyloleat		Erhöhung der Membranfluidität (vergleichbar DMSO)	EA: Levonorgestrel, 17 β -Estradiol, Hydrocortison, 5-Fluoruracil, Nifedipin	
Fettsäuren				
<i>Unverzweigt</i>				
Valeriansäure (C5), Capronsäure (CA, C6), Heptansäure (C7), Caprylsäure (C8), Pelargonsäure (C9), Laurinsäure (LAA, C12), Myristinsäure (C14), Stearinsäure (C18), Ölsäure (OA, C18), Linolsäure (LIA, C18)		Selektive Störung der interzellulären Lipiddoppelschichten, OA: Herabsetzung der Phasenübergangstemperaturen des Lipids, Steigerung der Beweglichkeit und Fluidität der Lipidketten; Höhere OA-Konzentrationen: Postulat von abgegrenzten Phasen innerhalb der Lipiddoppelschichten, Erhöhung der Membrandurchlässigkeit durch Bildung von Defektstellen	Naloxon, Mannitol, Betamethason-17-benzoat, Hydrocortison, Aciclovir, Nitroglycerin; OA: Galanthamin, Estradiol, Levonorgestrel; CA: Buprenorphin, Salbutamol; LAA: Buprenorphin, Betahistin	– Linolsäure ist effektiver als Stearinsäure und Ölsäure; – ungesättigte Fettsäuren sind effektiver als gesättigte; – Penetrationsförderung nimmt mit steigender Anzahl an Doppelbindungen zu; – ungesättigte Fettsäuren mit cis-Konfiguration sind effektiver als trans-Derivate (größere Disruption der Lipiddoppelschichten)

Tab. 1 (Fortsetzung)

Kategorie und Beispiele	Kosolvens, Vehikel	vermuteter bzw. untersuchter Mechanismus	Anwendungsbeispiele für Arzneistoffe	Bemerkungen
<i>Verzweigt</i>				
Isovaleriansäure, Neopentansäure, Neoheptansäure, Neononansäure, Trimethylhexansäure, Neodecansäure, Isostearinsäure				
Organische Säuren				
Salicylsäure (SA) und Salicylate (einschließlich ihrer Methyl-, Ethyl-, und Propylglykol-Derivate), Zitronen- und Succinylsäure		SA $\geq 5\%$: keratolytische Wirkung, reduziert den Zusammenhalt der Korneozyten durch Auflösung interzellulärer Strukturen; Verstärkung der Hydratation und Erweichung des <i>Stratum corneum</i> durch Absenkung des pH-Wertes		
Polyole/Glykolether				
Propylenglykol (PG), Polyethylenglykol (PEG), Ethylenglykol, Diethylenglykol, Triethylenglykol, Dipropylenglykol, Glycerin (G), Propandiol, Butandiol, Pentandiol, Hexantriol	43-fache Steigerung der Penetration von Diazepam und 86-fache Steigerung der Penetration von Midazolam-Maleat in PG mit 5 % Azon in einem PG:Ethanol:Wasser (2:2:1)-Vehikel	PG: Solvatisierung α -Keratin, Besetzung von Wasserstoffbrücken-Bindungsstellen führt zur Verminderung der Gewebefestigkeit des Wirkstoffes. Veränderung der thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffes im Vehikel, Steigerung der Diffusion	PG: 5-Fluoruracil, Tacrin, Ketorolac, Isosorbiddinitrat, Clonazepam, Albuterol, Verapamil, Betahistin, Estradiol, Dihydroergotamin, Methotrexat, Steroide, Midazolam-Maleat, Diazepam; PEG: Terbutalin; G: Diazepam, Terbutalin, 5-Fluoruracil	Weitere Steigerung der Wirkung durch Zusatz von 2 % Azon oder 5 % Ölsäure zu PG
Diethylenglykolmonoethylether (Transcutol®)	Einsatz üblicherweise mit Kosolvens (z.B. Propylenglykol)	Verbesserung der Löslichkeit des penetrierenden Stoffes im <i>Stratum corneum</i>	Lidocain, Clonazepam	
Sulfoxide				
Dimethylsulfoxid (DMSO)		Steigerung der Fluidität der Lipiddoppelschichten des <i>Stratum corneum</i> durch Störung der Wechselwirkung zwischen Membranlipiden; Begünstigung der Wirkstoffverteilung in das <i>Stratum corneum</i> durch Solvenswirkung innerhalb der Haut; Änderung der Keratinkonformation in Keratinozyten; Verdrängung von proteingebundenem Wasser	Theophyllin, Salicylsäure, Hydrocortison, Testosteron, Scopolamin, Fluocinolonacetonid, Flufenaminsäure, Diclofenac-Natrium	Störung der Barrierefunktion der <i>Stratum-corneum</i> -Lipide ab einem DMSO-Gehalt > 60 %
Decylmethylsulfoxid (DCMS)		Änderung der Keratinkonformation in Keratinozyten unter Bildung hydrophiler Diffusionswege	Methotrexat, Naloxon, Pyridostigminbromid, Hydrocortison, Progesteron	Insbesondere zur Förderung der Penetration polarer Wirkstoffe
<i>Von DMSO abgeleitete Substanzen (Iminosulfurane):</i> z.B. S,S-Dimethyl-N-(4-chlorbenzensulfonyl)iminosulfuran, S,S-Dimethyl-N-(5-nitro-2-pyridyl)iminosulfuran			Hydrocortison	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Kategorie und Beispiele	Kosolvens, Vehikel	vermuteter bzw. untersuchter Mechanismus	Anwendungsbeispiele für Arzneistoffe	Bemerkungen
Tenside				
<i>Anionisch</i>				
Natriumlaurat, Natriumlaurylsulfat (SLS), Natriumoctylsulfat		Veränderung der Barrierefunktion des <i>Stratum corneum</i> durch Diffusion und Extraktion wasserlöslicher Komponenten, die als Weichmacher fungieren; Interaktion und Bindung an epidermale Proteine; Schädigung der Haut durch Reizwirkung	Lorazepam (SLS 5 %)	Anionische Tenside sind effektiver als nichtionische Verbindungen, führen aber häufiger zu Hautschädigung
<i>Kationisch</i>				
Cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB), Tetradecyltrimethylammoniumbromid, Octyltrimethylammoniumbromid, Benzalkoniumchlorid, Octadecyltrimethylammoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid, Dodecyltrimethylammoniumchlorid, Hexadecyltrimethylammoniumchlorid	Signifikante Erhöhung des Fluxes von Lidocain aus gesättigten Systemen in Propylenglykol-Wasser-Mischungen	Wechselwirkung mit Proteinen, Lipidketten und anderen Komponenten des <i>Stratum corneum</i> verursachen stärkere Hautschädigungen als anionische Tenside	Lorazepam (CTAB 5 %)	Effektivere Penetrationsförderung als durch anionische oder nichtionische Tenside
<i>Amphotere Tenside</i>				
Hexadecyldimethylammoniumpropylsulfonat, Oleylbetain, Cocamidopropylhydroxysultain, Cocamidopropylbetain				
<i>Nichtionische Tenside</i>				
Poloxamer (231, 182, 184), Polysorbat (20, 60), Brij (30, 93, 96, 99), Span (20, 40, 60, 80, 85), Tween (20, 40, 60, 80), Myrj (45, 51, 52), Miglyol 840	Polysorbat 20 und 60 erhöhen den Flux von Lidocain im Beisein von Propylenglykol	Solvatisierung und Extraktion von Membranbestandteilen, Erhöhung der Membranfluidität und Verringerung des Diffusionswiderstandes	Tween 80: Ketoprofen, Polysorbat 20, 60: Lidocain	
<i>Gallensäuresalze</i>				
Natriumcholat, Natriumsalze der Taurochol- (TC), Glycochol-, Desoxycholsäure			TC: Elcatonin und Vitamin D ₃ , Estradiol und Vitamin D ₃	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Kategorie und Beispiele	Kosolvens, Vehikel	vermuteter bzw. untersuchter Mechanismus	Anwendungsbeispiele für Arzneistoffe	Bemerkungen
Terpene/ätherische Öle				
Kohlenwasserstoffe D-Limonen, α-Pinen, β-Caren		(1) Begünstigung der Diffusion von Wirkstoffen innerhalb des <i>Stratum corneum</i> durch Störung der interzellulären Lipidbarriere; (2) Schaffung zusätzlicher polarer Diffusionswege innerhalb und durch das <i>Stratum corneum</i> ; Veränderung der Lösungsmiteleigenschaften des <i>Stratum corneum</i> und Begünstigung der Verteilung des Wirkstoffes in das Gewebe; Funktion als Lösungsmittel für den Wirkstoff und Beeinflussung von dessen thermodynamischer Aktivität; Wechselwirkung mit polaren Kopfgruppen der Lipide und Störung inter- und intralamellarer Wasserstoffbrückenbindungen	5-Fluoruracil, Aspirin, Haloperidol	Penetrationsförderung von 5-Fluoruracil: Kohlenwasserstoffe < Oxide < Alkohole, Ketone, zyklische Ester
Alkohole α-Terpineol, Terpinen-4-ol, Carvol				
Ketone Carvon, Pulegon, Piperiton, Menthon				
Oxide Cyclohexenoxid, Limonenoxid, α-Pinenoxid, Cyclopentenoxid, 1,8-Cineol				
Öle Ylang ylang, Anis, Chenopodium, Eukalyptus				
Sonstige				
Alkyl-2-(N,N-disubstituierte amino)alkanoatester (NexAct®)			Ibuprofen, Ketoprofen, Alprostadil, Testosteron	
2-(n-Nonyl)-1,3-dioxolan (SEPA®)				
DDAA (Dodecyldimethylaminoacetat)				
DDAIP (Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)propionat)		Wechselwirkung von DDAIP in der polaren Region der Phospholipiddoppelschicht, Erhöhung der Beweglichkeit der Lipidkohlenwasserstoffketten	Indometacin (DDAIP)	
Oxazolidine (4-Decyloxazolidin-2-on) Phospholipide (Lecithin, Phosphatidylcholin, PC) Enzyme (Saure Phosphatase, Papain, Phospholipase C)				

Tab. 2 Zusammenstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen, für die eine chemische Penetrationsförderung beobachtet wurde, einschließlich Molmasse und log K_{OW} [aus Jacobi et al. 2015; Kaushik et al. 2008; Thong et al. 2007; Trommer und Neubert 2006]

Wirkstoff	CAS	log K_{OW}	Molmass [g/mol]	Penetrationsförderung beobachtet durch (Gruppe)
17 β -Estradiol	50-28-2	4,01	272,18	Fettsäureester/Alkylester
5-Fluoruracil	51-21-8	-0,89	130,08	Polyole, Amide, zyklische Amide, Fettsäureester/Alkylester, Terpene
Aciclovir	59277-89-3	-1,56	225,21	Fettsäuren
Albuterol	18559-94-9	1,40	239,32	Polyole, zyklische Amide
Alprostadil	745-65-3	3,20	354,49	Proprietäre chemische Penetrationsförderer
Aspirin	50-78-2	1,19	180,16	Terpene

Tab. 2 (Fortsetzung)

Wirkstoff	CAS	log K _{OW}	Molmass [g/mol]	Penetrationsförderung beobachtet durch (Gruppe)
Betahistin	5638-76-6	0,68	136,19	Alkohole, Polyole, zyklische Amide, Fettsäuren
Betamethason-17-benzoat	22298-29-9	3,75	496,58	Amide, Pyrrolidonderivate, Fettsäuren
Buprenorphin	52485-79-7	4,98	467,65	Fettalkohole, Fettsäuren
Chlorpheniramin	113-92-8	3,38	274,79	Fettsäureester/Alkylester
Clonazepam	1622-61-3	2,41	315,71	Polyole, zyklische Amide
Coffein	58-08-2	-0,07	194,19	Amide
Cyclosporin A	59865-13-3	3,64	1202,64	Alkohole
Dexbrompheniramin	132-21-8	3,40	319,25	Fettsäureester/Alkylester
Diazepam	439-14-5	2,82	284,74	Alkane, Polyole
Dichlorvos	62-73-7	1,43	220,97	Alkohole
Diclofenac-Natrium	15307-79-6	4,98 (freie Säure)	318,13	DMSO
Dihydroergotamin	511-12-6	2,00	583,69	Polyole, zyklische Amide
Diphenhydramin	58-73-1	3,27	255,36	Fettsäureester/Alkylester
Elcatonin / Vitamin D ₃	- / 67-97-0	- / 7,50	3363,83 / 384,64	Tenside
Estradiol	50-28-2	4,01	272,18	Polyole, zyklische Amide, Fettsäuren, Tenside
Flufenaminsäure	530-78-9	5,25	281,23	DMSO
Fluocinolonacetonid	67-73-2	2,48	452,50	DMSO
Galanthamin	357-70-0	1,80	287,36	Fettsäuren, Fettsäureester/Alkylester
Glucocorticoide	-	-	-	zyklische Amide
Griseoflavin	126-07-8	2,18	352,77	Amide, Pyrrolidonderivate
Haloperidol	52-86-8	4,30	375,87	Terpene
HIV-Protease Inhibitor (LB-71148)	-	-	-	zyklische Amide
Hydrocortison	50-23-7	1,61	362,47	DMSO, DCMS, Iminosulfurane, Fettsäuren, Fettsäureester/Alkylester
Ibuprofen	15687-27-1	3,97	206,29	Pyrrolidonderivate, proprietäre chemische Penetrationsförderer
Indometacin	53-86-1	4,27	357,79	Amide, sonstige Penetrationsförderer
Isosorbiddinitrat	87-33-2	1,31	236,14	Polyole
Ketoprofen	22071-15-4	3,12	254,29	Amide, Tenside, proprietäre chemische Penetrationsförderer
Ketorolac	74103-06-3	2,10	255,27	Alkohole, Polyole, Fettsäureester/Alkylester
Levonorgestrel	797-63-7	3,48	312,45	zyklische Amide, Fettsäuren, Fettsäureester/Alkylester
Liarozol	115575-11-6	3,65	308,77	Cyclodextrine
Lidocain	137-58-6	2,44	234,34	Tenside
Lorazepam	846-49-1	2,39	321,16	Tenside
Mannitol	69-65-8	-3,10	182,17	Fettsäuren
Methotrexat	59-05-2	-1,85	454,45	DCMS, Polyole
Metrifonat	52-68-6	0,51	257,43	Alkohole
Midazolammaleat	59467-94-6	3,97	441,84	Polyole
Naloxon	465-65-6	2,09	327,38	DCMS, Fettsäuren
Nifedipin	21829-25-4	2,20	346,33	Fettsäureester/Alkylester
Nitroglycerin	55-63-0	1,62	227,09	Alkohole, Fettsäuren
Pilocarpin	92-13-7	1,10	208,26	Fettsäureester/Alkylester
Prazosin	19216-56-9	1,30	383,41	Pyrrolidonderivate
Progesteron	57-83-0	3,87	314,47	DCMS
Propranolol	525-66-6	3,48	259,35	Alkane

Tab. 2 (Fortsetzung)

Wirkstoff	CAS	log K _{OW}	Molmass [g/mol]	Penetrationsförderung beobachtet durch (Gruppe)
Pyridostigminbromid	101-26-8	-3,20	261,12	DCMS
Salbutamol	18559-94-9	1,40	239,32	Fettsäuren
Salicylsäure	69-72-7	2,26	138,12	DMSO
Scopolamin	51-34-3	0,98	303,36	DMSO
Tacrin	321-64-2	2,71	198,27	Alkohole, Polyole
Tazifyllin	79712-55-3	1,67	472,61	Alkohole
Terbutalin	23031-25-6	0,90	225,29	Polyole
Testosteron	58-22-0	3,32	288,43	DMSO, proprietäre chemische Penetrationsförderer
Tetracyclin	60-54-8	-1,37	444,44	Pyrrolidonderivate
Theophyllin	58-55-9	-0,02	180,17	DMSO, Pyrrolidonderivate, Fettsäureester/Alkylester
Verapamil	52-53-9	2,15 (pH 7)	454,61	Polyole, Fettsäureester/Alkylester

4.3 Penetrationsförderung bei Gefahrstoffen am Arbeitsplatz

Viele arbeitsplatzrelevante Gefahrstoffe wie z.B. Lösungsmittel, Kunststoffmonomere und -additive, Kühlschmierstoffkomponenten, Biozidwirkstoffe, Pyrolyseprodukte sowie chemische Vor- und Zwischenprodukte weisen ähnliche physikochemische Eigenschaften (Molmasse, log K_{OW}) auf wie die in [Tabelle 2](#) genannten Arzneistoffe. Anders als im Fall der Arzneistoffe ist am Arbeitsplatz jedoch eine Koexposition auch gegenüber Substanzen möglich, die für pharmazeutische Zwecke aus den genannten Gründen nicht als Penetrationsförderer eingesetzt werden. Zudem ist das Thema der chemischen Penetrationsförderung, mit Ausnahme der Effekte von Feuchtarbeit, kein explizit benanntes Risiko beim Umgang mit Gefahrstoffen. Die Beispiele aus der Arzneistoffforschung legen jedoch nahe, dass auch für Gefahrstoffe am Arbeitsplatz bei Koexposition gegenüber penetrationsfördernden Substanzen mit signifikanten Effekten auf die perkutane Resorption gerechnet werden muss.

In der Recherche zu publizierten Daten über die Penetrationsförderung von Gefahrstoffen am Arbeitsplatz wurden sieben *In-vivo*- und 26 *In-vitro*-Studien identifiziert (siehe [Tabelle 3](#)). Dabei wurden 14 der *In-vitro*-Studien an einem Tiermodell durchgeführt, während in zwölf Studien Humanhaut verwendet wurde. Bei der Mehrzahl der *In-vivo*-Studien handelt es sich um Probandenstudien, bei denen die systemische Aufnahme nach dermalen Exposition durch ein Human-Biomonitoring erfasst wurde. Lediglich zwei Studien wurden mit Tieren durchgeführt.

Das Spektrum der in diesen Studien untersuchten Stoffe mit penetrationsfördernden Eigenschaften reicht von industriell relevanten Grundchemikalien bis hin zu Wirkstoffen aus Hautmitteln, die im Rahmen der Arbeitstätigkeit gezielt auf die Haut aufgebracht werden, z.B. als Teil eines Hautschutzplans oder bei Berufen im Außenbereich als UV-Absorber oder Repellent gegen Insekten. Besteht in diesen Fällen eine Koexposition gegenüber weiteren Gefahrstoffen, so kann eine mögliche Penetrationsförderung ein relevanter zusätzlicher und in der Regel nicht gesondert betrachteter Aspekt des Arbeits- und Gesundheitsschutzes sein.

Hinweise auf eine praktische Relevanz entsprechender Effekte für den Arbeitsplatz geben insbesondere drei Humanbiomonitoring-Feldstudien zu Expositionen gegenüber aromatischen Aminen, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Schwefelkohlenstoff unter gleichzeitiger Anwendung von Hautschutzmitteln (Adams et al. 1999; Kilo et al. 2015; Korinath et al. 2003 a). Zwei weitere humanexperimentelle Biomonitoringstudien weisen auf eine verstärkte Aufnahme von Bioziden durch Koexposition gegenüber Lösungsmitteln bzw. des als Repellent verwendeten Diethyltoluamid (DEET, siehe [Tabelle 1](#)) hin (Dick et al. 1997 a; Moody et al. 1992). Tierversuche und zahlreiche *In-vitro*-Studien belegen die Modulierbarkeit der Barrierefunktion der Haut für verschiedene Arbeitsstoffe bei gleichzeitiger Anwesenheit weiterer Substanzen zum Teil sehr deutlich: Traynor et al. (2007) fanden eine Versechsfachung der transdermalen Resorption von Butoxyethanol bei Mischung mit Wasser gegenüber dem Reinstoff, Boman (2000) eine 9- bis 11-fache Steigerung der Resorption von Butanol bei Anwesenheit von Methanol und Chloroform.

Insbesondere bei Studien mit Glykolethern wie Butoxyethanol ergab sich dabei eine erhebliche Konzentrationsabhängigkeit der auftretenden penetrationsfördernden Effekte (Korinth et al. 2005, 2012; Traynor et al. 2007).

Die Bedeutung der jeweiligen Kombination aus penetrierendem Gefahrstoff und Penetrationsförderer für das Ausmaß des transdermalen Gefahrstofffluxes verdeutlicht eine *In-vitro*-Studie von Zhang et al. (2012). Vergleichende Untersuchungen für phenolische Verbindungen unterschiedlicher Polarität (log K_{OW} 1,95 (Methylparaben) – 3,52 (n-Butylphenol)) lieferten deutliche Fluxsteigerungen gegenüber reinem Wasser als Vehikel durch den häufig in Hautmitteln eingesetzten Inhaltsstoff Isopropylmyristat (IPM) insbesondere für polare (log K_{OW} bis 3,07) Phenole, während bei unpolaren Verbindungen nur geringe Effekte zu verzeichnen waren.

Eine Reihe von *In-vitro*-Untersuchungen zeigt, dass eine Penetrationsförderung nicht nur durch Stoffe ausgelöst werden kann, bei denen ein Hautkontakt am Arbeitsplatz aufgrund einer Gefährdungsbeurteilung ohnehin zu vermeiden ist, sondern auch durch Präparate, die gezielt auf die Haut aufgebracht werden (z.B. Sonnenschutzmittel, Repellents, Hautschutzcremes). So konnte etwa ein penetrationsfördernder Effekt für das Herbizid 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure durch eine Reihe von Sonnenschutzpräparaten bzw. deren Inhaltsstoffe nachgewiesen werden (Brand et al. 2002, 2003; Pont et al. 2003, 2004). Ebenso erhöhte sich die Penetration von 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure durch zuvor auf die Haut aufgetragene Feuchtigkeitslotionen (Brand et al. 2007) sowie die von Benzoesäure durch zuvor aufgetragene Feuchtigkeitscreme (Hui und Maibach 2022). Als zugrundeliegender Mechanismus wird hierbei eine Erhöhung des Wassergehaltes des *Stratum corneum* angenommen, sodass hydrophile Verbindungen besser eindiffundieren. Wie die Studie von Zhu et al. (2015) zeigt, scheint dabei das Ausmaß des Effektes sowohl vom Wassergehalt des *Stratum corneum* als auch von der betrachteten Substanz abzuhängen. In derselben Studie wurde bei Hautproben, die 30 Minuten nach Applikation von Hydrochinon, Benzoesäure, Paraoxon oder Clonidin mit Seifenwasser behandelt wurden, gegenüber nichtbehandelten Proben eine erhöhte kumulative Hautpenetration von Paraoxon gefunden. Dagegen blieb die kumulative Penetration von Benzoesäure und Clonidin durch die Hautreinigung unverändert, während sich diejenige von Hydrochinon verringerte. Als Ursache für diese zum Teil beobachtete Penetrationsförderung im Sinne eines „wash-in“-Effektes wurde neben der Anwesenheit von Seifendetergenzien insbesondere auch die (nachträgliche) Hydratation des *Stratum corneum* vermutet (Zhu et al. 2015).

Die Auftragung von Sonnenschutzcreme, nicht aber von Babyöl, Feuchtigkeitslotion oder DEET, führte auch bei der Applikation von wässrigen Benzollösungen zu einer Penetrationsförderung (Nakai et al. 1997). Untersuchungen zur gleichzeitigen Nutzung von Sonnen- und Insektenschutzpräparaten deuten auf eine gegenseitige Penetrationsförderung durch die hohen Konzentrationen der enthaltenen Wirkstoffe hin, die insbesondere bei Nutzung von Kombipräparaten relevant sein kann (Gu et al. 2004, 2005; Ross et al. 2004; Wang und Gu 2007).

Tab. 3 *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien zur Penetrationsförderung bei arbeitsplatzrelevanten Gefahrstoffen

Gefahrstoff	Penetrationsförderer, ggf. Vehikel	Art der Studie	Ergebnis	Literatur
Anilin, o-Toluidin	Hautschutzcreme	in vivo, Feldstudie, Arbeiter Gummiindustrie	Höhere innere Belastungen (Anilin, o-Toluidin im Urin) bei häufigem Gebrauch von Hautschutzpräparaten	Korinth et al. 2007
Anilin, o-Toluidin als Reinstoff, o-Toluidin in Gleitmittel	Hautschutz (o/w, w/o) bzw. Hautpflegecreme	in vitro, Humanhaut	Konsistente Steigerung der Penetration bei Verwendung von Creme um Faktor 4,2–12,3	Korinth et al. 2008
Benzo[a]pyren	Aufbringung auf mit Hautschutzcreme vorbehandelte bzw. nicht vorbehandelte Haut	in vitro, Humanhaut	Bei 20 °C kein Effekt der Hautschutzcreme auf Penetration von Benzo[a]pyren, bei 37 °C gesteigerter Flux in vorbehandelten Hautproben	van der Bijl et al. 2002
Benzoesäure	Aufbringung als ethanolische Lösung auf mit Feuchtigkeitscreme vorbehandelte Haut (1, 15 bzw. 30 min nach Vorbehandlung), Kontrolle ohne Vorbehandlung	in vitro, Humanhaut	Begünstigte Penetration bei Applikation 1 und 15 min nach Vorbehandlung (verkürzte Lag-Time, höherer Maximalflux nach 120 min), kein Effekt nach 30 min	Hui und Maibach 2022

Tab. 3 (Fortsetzung)

Gefahrstoff	Penetrationsförderer, ggf. Vehikel	Art der Studie	Ergebnis	Literatur
Benzol	Aufbringung in wässriger Lösung (15–50 µg/l) auf nicht vorbehandelte bzw. mit Babyöl, Feuchtigkeitslotion, DEET oder Sonnencreme vorbehandelte Haut	in vitro, Humanhaut	Kein Einfluss auf Permeabilitätskoeffizient bei Vorbehandlung mit Babyöl, Feuchtigkeitslotion, DEET; höherer Permeabilitätskoeffizient bei Vorbehandlung mit Sonnencreme	Nakai et al. 1997
Butanol, Toluol	Aufbringung als Reinstoff, in binärer Mischung (50/50) oder gemischt mit Chloroform/Methanol (2:1) als 50/50 Mischung	in vitro, Humanhaut	Koadministration mit weiteren Lösungsmitteln erhöhte die absorbierte Menge und die Absorptionsrate; Effekte bei Butanol am stärksten, hier Absorption durch die Kosolventien Toluol oder Chloroform/Methanol (2:1) um Faktor 9 bzw. 11 gesteigert	Boman und Maibach 2000
Butoxyethanol, Ethoxyethanol	Aufbringung als Reinstoff oder gelöst in Wasser (50/50)	in vitro, Humanhaut	sechsfache Steigerung der Penetration von Butoxyethanol in Wasser gegenüber reinem Lösungsmittel; bei Ethoxyethanol dreifache Steigerung in wässriger Lösung; gleichzeitig Erhöhung der Penetrationsrate für Wasser bei Anwesenheit von Butoxy- oder Ethoxyethanol; hohe Relevanz der Formulierung für Einschätzung der dermalen Penetration	Traynor et al. 2007
2-Butoxyethanol, Diethylenglykolmonobutylether (DEGBE), Ethanol, Ethylenglykol, Isopropanol, Methanol, 1,2-Propandiol, 1-Ethoxy-2-propanol	Wasser, Vergleich Reinstoff vs. 50%ige wässrige Verdünnung	in vitro, Humanhaut	Zunahme der Penetration in wässriger Lösung bei DEGBE, Isopropanol, 2-Butoxyethanol; Abnahme bei Ethanol, Methanol, 1,2-Propandiol, Ethylenglykol; zusammen mit Literaturbeispielen Trend zu Penetrationsförderung in wässriger Lösung für Substanzen mit positivem log K _{OW} erkennbar	Korinith et al. 2012
DEET	20 % DEET in 50 % EtOH/H ₂ O vs. kommerziell erhältliche Sonnencreme mit 10 % DEET (Octocrylen, Octylmethoxycinnamat, Benzophenon-3)	in vitro, Maushaut (haarlos)	kürzere Lag-Time (1/6), höhere Steady-State-Aufnahme (3,4-fach) bei Auftragung von Sonnencreme mit 10 % DEET im Vgl. zu 20 % DEET in EtOH/H ₂ O; Einfluss der Formulierung (Mikroemulsion vs. Lösung) auf DEET-Aufnahme nachweisbar	Ross et al. 2004
DEET/Oxybenzon	DEET/Oxybenzon in kommerziell erhältlichen Formulierungen mit jeweils einer bzw. beiden Komponenten	in vivo, experimentelle Studie, Ferkel	Kombinierte Auftragung erhöht dermale Penetration beider Komponenten (Zunahme um 36–108 %); schnellere transdermale Permeation und systemische Resorption bei DEET; Ausbildung eines Hautdepots und langsamere Permeation bei Oxybenzon	Kasichayanula et al. 2007
DEET/Oxybenzon	DEET/Oxybenzon kommerziell erhältliche Formulierungen mit jeweils einer bzw. beiden Komponenten	in vitro, Humanhaut	DEET-Penetration abhängig von der Formulierung (Spray < Lotion); Steigerung der Penetration gegenüber Spray durch gemeinsame Verwendung mit Sonnenschutz oder Auftragung eines Kombipräparates; bei sequenzieller Auftragung Beeinflussung der DEET-Penetration durch Reihenfolge der Auftragung (DEET-Sonnenschutz > Sonnenschutz-DEET)	Wang und Gu 2007

Tab. 3 (Fortsetzung)

Gefahrstoff	Penetrationsförderer, ggf. Vehikel	Art der Studie	Ergebnis	Literatur
DEET/Oxybenzon	DEET/Oxybenzon, Reinstoffe in Propylenglykol, Ethanol 50 % oder Polyethylenglykol (PEG-400)	in vitro, Schweinehaut, PDMS-Membran	Umfang der Penetration bei beiden Membranen abhängig vom Vehikel; Zunahme der Penetration beider Komponenten bei Koadministration im gleichen Medium im Vergleich zur Einzelauftragung	Gu et al. 2004
DEET/Oxybenzon	DEET/Oxybenzon kommerziell erhältliche Formulierungen mit jeweils einer bzw. beiden Komponenten	in vitro, Schweinehaut	Steigerung der Penetration von DEET und Oxybenzon bei gleichzeitiger Anwesenheit beider Komponenten; Einfluss von Formulierung, Reihenfolge der Applikation und des Mengenverhältnisses beider Komponenten auf das Ausmaß der Penetration	Gu et al. 2005
2,4-Dichlorphenoxy-essigsäure (2,4-D)	Applikation von Sonnencreme (9 verschiedene kommerziell erhältliche Präparate mit org. UV-Filtern), Kontrolle ohne Creme	in vitro, Maushaut (haarlos)	Kumulative Aufnahme über 24 h von 39,1 % (Kontrolle) bis 81,0 % der Dosis. Signifikante Erhöhung der Penetration durch 6 der 9 Cremepräparate	Brand et al. 2002
2,4-Dichlorphenoxy-essigsäure (2,4-D)	Gleichzeitige Applikation von UV-Absorbern (Octylmethoxycinnamat, Octocrylen, Oxybenzon, Homosalat, Octylsalicylat, Padimat O, Sulisobenzon oder DEET)	in vitro, Maushaut (haarlos), Humanhaut	Sign. Erhöhung des aufgenommenen 2,4-D-Anteils und Verkürzung der Lag-Time gegenüber Kontrolle bei allen Wirkstoffen außer Octocrylen; Zusätzlich Hautschädigung durch Octylsalicylat und Octylmethoxycinnamat; Penetrationsförderung auch bei Humanhaut	Pont et al. 2004
2,4-Dichlorphenoxy-essigsäure (2,4-D)	Sechs Kombinationen diverser org. UV-Filter (Octylmethoxycinnamat, Octylsalicylat, Homosalat, Oxybenzon, Padimat O, Octocrylen), z. T. plus DEET in 80 % Ethanol	in vitro, Maushaut (haarlos)	Sign. erhöhte kumulative Penetration und verkürzte Lag-Times bei allen Kombinationen; penetrationsfördernder Effekt auch von DEET, bei Verwendung von Octocrylen-haltigen Kombinationen verlängerte Lag-Time	Pont et al. 2003
2,4-Dichlorphenoxy-essigsäure (2,4-D)	Auftragung von Feuchtigkeitslotionen (vier unterschiedliche Produkte) vor Applikation von 2,4-D; z. T. nach Waschen der Haut mit Tensid (SLS)	in vitro, Maushaut (haarlos)	Sign. erhöhte kumulative Penetration und verkürzte Lag-Times bei drei der vier Produkte gegenüber Kontrolle; Assoziation zwischen Hautfeuchte und Ausmaß der Penetrationsförderung; Erhöhung der Penetration durch vorheriges Waschen der Haut mit Tensid; nachfolgende Auftragung von Feuchtigkeitslotion führt zu weiterer Steigerung	Brand et al. 2007
2,4-Dichlorphenoxy-essigsäure (2,4-D), Paraquat, Parathion, Malathion	Applikation von Sonnencreme (2,4-D: neun verschiedene kommerziell erhältliche Präparate mit anorg. UV-Filtern, z. T. zusätzlich mit Octylmethoxycinnamat), TiO ₂ , ZnO gelöst in Phenyltrimethicon, Kontrolle ohne Creme; andere Insektizide: ein Cremepräparat	in vitro, Maushaut (haarlos)	2,4-D: signifikante Penetrationsförderung bei 5 von 9 Präparaten; Paraquat, Parathion und Malathion: signifikante Penetrationsförderung bei getestetem Präparat; verminderte bzw. unveränderte 2,4-D-Penetration bei Auftragung der UV-Absorber in Phenyltrimethicon; Verringerung der Penetration auch bei Auftragung von reinem Phenyltrimethicon; Modulierung der Penetration durch Hilfsstoffe in der Formulierung wird angenommen	Brand et al. 2003

Tab. 3 (Fortsetzung)

Gefahrstoff	Penetrationsförderer, ggf. Vehikel	Art der Studie	Ergebnis	Literatur
2,4-Dichlorphenoxy-essigsäure-Dimethylamin (2,4-D-Amin)	Wasser, Aceton, DEET	in vivo, experimentelle Studie, freiwillige Probanden	leichte Steigerung der renalen Ausscheidung von 2,4-D-Amin bei vorheriger Applikation von DEET (14 % vs. 10 % der Dosis) gegenüber Wasser; ohne DEET bei Auftragung von 2,4-D-Amin in Aceton höhere Ausscheidung (13 % der Dosis) als bei Auftragung in Wasser (7 %)	Moody et al. 1992
Ethoxyethanol	Methanol	in vitro, Rattenhaut	Steigerung der Penetration um Faktor 1,45 bei Verwendung von Methanol als Vehikel gegenüber unverdünntem Ethoxyethanol	Lockley et al. 2002
Ethylenglykol, Isopropanol, 1,2,4-Trimethylbenzol	Hautschutzcreme, unterschiedliche Vehikel (Wasser, Ethanol, Reinigungsmittel)	in vitro, Humanhaut	Zunahme der Penetration um Faktor 1,06 (Trimethylbenzol), 1,32 (Isopropanol) bzw. 3,39 (Ethylenglykol) bei Vorbehandlung mit Hautschutzcreme; 5-fach höhere Penetration von Isopropanol aus Reinigungsmittel als aus Wasser	Korinth et al. 2003 a
Hydrochinon, Benzoesäure, Paraoxon, Clonidin	Wasser	in vitro, Humanhaut	Steigerung der Substanzabsorption im <i>Stratum corneum</i> mit steigendem Wassergehalt des <i>Stratum corneum</i> ; Effekt je nach Substanz unterschiedlich stark ausgeprägt mit starker Zunahme der Absorption bei hohen Wassergehalten insbesondere für Benzoesäure und Paraoxon	Zhu et al. 2015
Jet Fuel (Komponenten Naphthalin und Dodecan)	Treibstoffadditive DIEGME, 8Q21, Stadis450, einzeln und als Mischung zugesetzt	in vitro, Schweinehaut	Additive können die dermale Aufnahme aromatischer und aliphatischer Kraftstoffkomponenten beeinflussen, Richtung der Beeinflussung bei Vorhandensein mehrerer Zusätze nicht aus dem Verhalten der Einzelkomponenten vorhersagbar	Baynes et al. 2001
Lindan	Aceton bzw. Testbenzin (white spirit)	in vivo, experimentelle Studie, freiwillige Probanden	Ähnliche mittlere maximale Plasmakonzentrationen in beiden Vehikeln; Dosis in Aceton dabei 40 × höher als in Testbenzin, was auf Penetrationsverstärkung durch Testbenzin hindeutet; nichtresorbierter Anteil der Dosis für Aceton deutlich höher als für Testbenzin; Depotwirkung des <i>Stratum corneum</i> , da weitere Aufnahme auch nach dem Waschen der Haut	Dick et al. 1997 a
Lindan	Testbenzin (zwei Formulierungen), wässrige Formulierung, Aceton	in vitro, Humanhaut	Höchste Absorption aus Formulierungen mit Testbenzin; geringere Aufnahme aus wässrigem Medium; geringste Aufnahme aus Aceton; gleiche absolute Penetrationsmengen für Testbenzin und Aceton trotz 40-fach höherer Dosis in Aceton weisen auch in vitro auf Penetrationsverstärkung durch Testbenzin hin; auch in vitro Depotwirkung des <i>Stratum corneum</i>	Dick et al. 1997 b
N-Phenyl-2-naphthylamin	Dichlormethan, Vergleich mit 0,9 % NaCl/5 % EtOH/H ₂ O	in vitro, Schweinehaut	1,5-fache Erhöhung der kumulativ penetrierten Menge über 48 h mit DCM; Verkürzung der Lag-Time und Erhöhung der Wiederfindung in Haut und Rezeptorflüssigkeit	Marek et al. 2017

Tab. 3 (Fortsetzung)

Gefahrstoff	Penetrationsförderer, ggf. Vehikel	Art der Studie	Ergebnis	Literatur
Pentachlorphenol (PCP)	Wasser, Ethanol, Wasser/Ethanol 60:40, z. T. unter Zusatz von Tensid (SLS) und/oder Vasodilator (Methyl-Nikotinat)	in vitro, Schweinehaut, Silicon-Membran, 2 PCP-Dosierungen	PCP-Resorption je nach Dosis zwischen 10-fach (hohe Dosis) und 20-fach (niedrige Dosis) variabel; Korrelation der Permeabilität zum Verteilungskoeffizienten Vehikel/ <i>Stratum corneum</i> ; Penetration am geringsten in Ethanol und maximal in EtOH/H ₂ O -Mischung; kein Effekt durch Vasodilator; signifikante Reduktion der Absorption bei SLS-Beimischung	Baynes et al. 2002
Phenolische Verbindungen, 10 Substanzen von unterschiedlicher Polarität (log K _{OW} 1,95–3,52)	Wasser, Propylenglykol (PG)/Wasser, Mineralöl bzw. Isopropylmyristat (IPM)	in vitro, Humanhaut	Ausmaß der Fluxsteigerung gegenüber Wasser als Vehikel abhängig von Kombination Vehikel/Phenol; Beispiel IPM: deutlich penetrationsfördernd bis log K _{OW} 3,07, darüber nur geringerer Effekt	Zhang et al. 2012
Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe	Hautschutzcreme	in vivo, Feldstudie, Arbeiter Feuerfestindustrie	Zunahme der inneren Belastung (1-OH-Pyren/Urin) bei Gebrauch von Hautschutzpräparaten	Adams et al. 1999
Schwefelkohlenstoff	Hautschutzcreme	in vivo, Feldstudie, Arbeiter Viskoseindustrie	Innere Belastung in Korrelation mit der Zahl der Hautschutzcremeanwendungen	Kilo et al. 2015
Toluol	Methanol bzw. weitere Lösungsmittel als Vehikel	in vivo, experimentelle Studie, Maus	Steigerung der Resorption in 50/50-Mischung Toluol/Methanol um Faktor 4,7 gegenüber reinem Toluol; Resorptionssteigerung auch mit zahlreichen weiteren Lösungsmitteln (z. B. DMSO, DMF, DMA)	Tsuruta 1996
Triazin, Trichlorethen	Kontrolle (5 % Mineralöl bzw. 5 % Polyethylenglykol in Wasser) vs. Kontrolle + typische Kühlschmierstoffkomponenten (5 % Ricinolsäure, 5 % Triethanolamin, 5 % lineare Alkylbenzolsulfonate)	in vitro, Schweinehaut	Steigerung der Penetration von Triazin und insbesondere Trichlorethen bei Anwesenheit von Kühlschmierstoffkomponenten gegenüber Kontrolle ohne Kühlschmierstoff-Komponenten	Baynes et al. 2005

DEET: Diethyltoluamid; DIEGME: Diethylenglykolmonomethylether; DMA: Dimethylacetamid; DMF: Dimethylformamid; DMSO: Dimethylsulfoxid; EtOH: Ethanol; h: Stunde; LSM: Lösungsmittel; Min: Minuten; org: organisch; o/w: Öl-in-Wasser-Emulsion; PDMS: Polydimethylsiloxan; sign.: signifikant; TiO₂: Titandioxid; Vgl.: Vergleich; w/o: Wasser-in-Öl-Emulsion; ZnO: Zinkoxid

5 Diskussion

Die Aufnahme über die Haut ist neben der Inhalation der bedeutendste Faktor für die Entstehung innerer Belastungen mit Gefahrstoffen am Arbeitsplatz (Drexler 1998; Fiserova-Bergerova 1993). Dabei wird die Hautresorption nicht nur von den physikochemischen Eigenschaften des Gefahrstoffes selbst sondern auch von zahlreichen Begleitumständen beeinflusst. Neben den Umgebungsbedingungen wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit sowie physiologischen Faktoren (z. B. Intensität der Hautdurchblutung), ist die Koexposition gegenüber Stoffen mit penetrationsfördernden Eigenschaften ein wesentlicher Einflussfaktor.

Die im Rahmen dieser Übersichtsarbeit durchgeführten Recherchen zur Penetrationsförderung zeigen, dass vor allem Studien aus dem Bereich der pharmazeutischen Wirkstoffapplikation publiziert wurden. Mit der Perspektive, eine dermale Applikation von Arzneistoffen in therapeutisch wirksamen Dosen zu ermöglichen, wurden in der Vergangenheit vielfältige Substanzkombinationen aus Arzneistoff und Penetrationsförderer getestet, wobei vornehmlich *In-vitro*-Studien zum Einsatz kamen. Aus den Ergebnissen lässt sich ein breites Spektrum an gesicherten oder potentiellen Pene-

trationsförderern ableiten, das mehrere hundert Substanzen aus chemisch sehr unterschiedlichen Stoffklassen umfasst (Kováčik et al. 2020; Vasyuchenko et al. 2021). Demnach ist die Penetrationsförderung keine spezielle Eigenschaft weniger Chemikalien, sondern kann in mehr oder weniger ausgeprägter Form für viele Verbindungen erwartet werden.

Dabei können die bei der Penetrationsförderung ablaufenden Prozesse sehr vielfältig und komplex sein; oftmals ist von mehreren parallel ablaufenden Wirkmechanismen auszugehen. Neuere Untersuchungen legen zudem eine gegenseitige Beeinflussung der Permeation von Penetrationsförderern und penetrierendem Fremdstoff in der Haut nahe. Es wird angenommen, dass die Konzentration des Penetrationsförderers in der Haut und damit dessen Wirksamkeit auch durch den gleichzeitig anwesenden Wirkstoff bzw. Gefahrstoff und gegebenenfalls dessen Vehikel mitbestimmt wird (Kopečná et al. 2019).

Solche simultan wirkenden Mechanismen der Penetrationsförderung erschweren eine systematische Einteilung von Stoffen nach diesen Wirkprinzipien. Arzneimittelwirkstoffe weisen beispielsweise häufig eine sehr hohe Spezifität für bestimmte Penetrationsförderer auf, ohne dass hierbei der spezifische Mechanismus hinreichend geklärt wurde. Eine quantitative Vorhersage zur Wirksamkeit des jeweiligen Penetrationsförderers bei anderen Wirkstoffen mit abweichenden physikochemischen Eigenschaften wird hierdurch beeinträchtigt (Kováčik et al. 2020; Williams und Barry 2004). Die Auswahl geeigneter Penetrationsförderer für einen gegebenen Arzneimittelwirkstoff erfolgte daher in der Regel auf der Basis eines „*trial-and-error*“-Prinzips.

In vitro beeinflusst auch die Auswahl der Testhaut die Ergebnisse von Penetrationsstudien. Bei Hautproben von Tierespezies wurden im Vergleich zu Humanhautproben stärkere penetrationsfördernde Effekte gefunden (Williams und Barry 2004), sodass eine Extrapolation auf die Situation bei Humanhaut mit einer zusätzlichen Unsicherheit behaftet ist. Insgesamt deuten die Erkenntnisse aus dem Bereich der pharmazeutischen Anwendungen jedoch darauf hin, dass mit Hilfe von Penetrationsförderern eine dermale Resorption auch für Substanzen erreicht werden kann, für die aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften eine entsprechende Resorbierbarkeit zunächst nicht oder nur in geringem Umfang zu erwarten ist.

Die für transdermale therapeutische Systeme (TTS) gewonnenen Erkenntnisse zu den grundlegenden Mechanismen der Penetrationsförderung und möglicher Einflussfaktoren sind auch für die Bewertung von dermalen Expositionen am Arbeitsplatz von Bedeutung. Unter anderem finden sich Hinweise auf spezielle Substanzabhängigkeiten einer Penetrationsförderung auch unter den Studien mit Gefahrstoffbezug (Nakai et al. 1997; Zhang et al. 2012). Daneben ist zumindest für manche Verbindungen im Hinblick auf penetrationsfördernde Effekte von einer deutlichen Konzentrationsabhängigkeit auszugehen (z. B. Korinth et al. 2005; Traynor et al. 2007).

Es existieren jedoch nur sehr wenige Arbeitsplatzstudien mit einem sehr begrenzten Substanzspektrum zu dieser Thematik (z. B. Kilo et al. 2015), was neben der aufwendigen Studiendurchführung möglicherweise auch durch die Toxizität vieler am Arbeitsplatz verwendeter penetrationsfördernder Gefahrstoffe begründet ist. Erfahrungen aus der Praxis wurden entweder nicht ausreichend dokumentiert oder lassen aufgrund unzureichender Charakterisierung der dermalen Exposition keine belastbare Bewertung zu. Eine zuverlässige Bestimmung sowohl der dermalen Exposition als auch der resultierenden inneren Belastung ist allerdings eine wichtige Voraussetzung für die Ableitung transdermaler Resorptionsraten im Rahmen von Arbeitsplatzstudien. Die Situation ist vergleichbar mit der Fragestellung zum Einfluss vorgeschädigter Haut auf die transdermale Resorption von Gefahrstoffen (Kezic und Nielsen 2009; Korinth et al. 2003 b). Wie auch im Fall der Hautschädigung stammen die Erkenntnisse in Bezug auf eine mögliche Penetrationsförderung bei Gefahrstoffen daher zumeist aus *In-vitro*-Untersuchungen.

Bei Betrachtung der Rechercheergebnisse zur Penetrationsförderung von Arbeitsstoffen fällt auf, dass sich ein erheblicher Teil der Arbeiten mit dem Einfluss beruflicher Hautmittel auf die dermale Gefahrstoffaufnahme befasst. Gemäß einer Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften werden unter beruflichen Hautmitteln Präparate zum Hautschutz sowie zur Pflege und Reinigung verstanden (Gina et al. 2025). Im Fall von Hautschutzpräparaten erfolgt die Auftragung vor Beginn der Tätigkeit im Rahmen des betrieblichen Hautschutzplans, um eine Schutzwirkung gegen chemische, physikalische (z. B. UV-Strahlung) oder biologische Gefährdungen (z. B. Insektenstiche) zu erzielen. Die bisher durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass etwa im Fall physikalischer oder biologischer Gefährdungen die gewünschte Schutzwirkung *in vitro* durch eine Penetrationsförderung für Gefahrstoffe

konterkariert werden kann. Auch Feldstudien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Hautschutzpräparaten aufgrund der penetrationsfördernden Wirkung von Formulierungsbestandteilen zu einer Erhöhung der inneren Belastung führen kann. Dabei haben sich sowohl die Wirkstoffe selbst (z.B. UV-Absorber) als auch Formulierungsbestandteile (z.B. Fettsäurealkylester) als penetrationsfördernd erwiesen.

Die besondere Problematik von Hautschutzcremes zur Prävention einer dermalen Gefahrstoffaufnahme wird bereits in der zuvor genannten Leitlinie kritisch diskutiert. Um entsprechende Effekte zu vermeiden, werden daher in der Leitlinie anstelle von Hautschutzpräparaten technische oder organisatorische Maßnahmen oder geeignete Schutzkleidung zur Verringerung dermalen Gefahrstoffexpositionen empfohlen. Zur Regeneration der Haut und Wiederherstellung der Barrierefunktion sollten rückfettende Hautpflegepräparate bevorzugt nach einer Tätigkeit eingesetzt werden (Gina et al. 2025). Anderenfalls wäre auch bei Pflegeprodukten eine Penetrationsförderung durch noch auf der Haut befindliche Produktbestandteile zu erwarten (Hui und Maibach 2022).

Mit Blick auf die Risikobetrachtung am Arbeitsplatz bedeuten die vorgestellten und diskutierten Studienergebnisse, dass bei Hautkontakt durch die zusätzliche Anwesenheit von penetrationsfördernden Substanzen auch bei Gefahrstoffen, deren physikalische Eigenschaften unter Standardbedingungen keine relevante Aufnahme über die Haut erwarten lassen, gleichwohl innere Belastungen von toxikologischer Relevanz – im Sinne eines Augmentations-Effekts – erreicht oder zumindest nicht ausgeschlossen werden können.

Angesichts der Heterogenität der untersuchten Gefahrstoffe und Penetrationsförderer, einer Vielzahl von Einflussfaktoren und komplexer mechanistischer Aspekte erscheinen praxisbezogene quantitative Betrachtungen zu penetrationsfördernden Effekten bei Gefahrstoffexpositionen anhand von Informationen zur äußeren Belastung derzeit kaum möglich. Aufgrund der starken Stoffabhängigkeit der zugrundeliegenden Mechanismen sind oftmals bereits qualitative Vorhersagen wie eine Penetrationsförderung für eine bestimmte Gefahrstoff-/Vehikel-Kombination mit einer großen Unsicherheit behaftet. Zudem dürften für die wenigsten der an Arbeitsplätzen verwendeten Gefahrstoffe tatsächlich Daten vorhanden sein, die den Einfluss von Koexpositionen gegen andere Substanzen auf die dermale Resorption des betreffenden Stoffes beschreiben. Da eine dermale Exposition am Arbeitsplatz häufig gegenüber Stoffgemischen besteht, sollten mögliche penetrationsverstärkende Effekte bei der Gefährdungsbeurteilung jedoch nicht unberücksichtigt bleiben. Aus präventiver Sicht wäre es wünschenswert, hierbei nicht nur als dermal resorbierbar markierte Gefahrstoffe, sondern alle im Rahmen des Arbeitsprozesses auf die Haut gelangenden Stoffe in den Blick zu nehmen. Angesichts der potentiell penetrationsfördernden Wirkungen von Hautmitteln oder auch von Wasser erscheint es dabei erforderlich, über reine Gefahrstoffbelastungen hinaus auch Stoffe zu berücksichtigen, die gezielt (z.B. zu Schutzzwecken) oder ohne gesonderte Gefährdungsbetrachtung auf die Haut gelangen (z.B. Reinigungsmittel); dies gilt ebenso für den Einfluss penetrationsfördernder Bedingungen (z.B. Okklusion durch Handschuhe, Feuchtarbeit). Um langfristig zu besser vergleichbaren Studien zu gelangen, die im Optimalfall dann Trendanalysen ermöglichen, könnten Richtlinien zur Erhebung von experimentellen Daten hilfreich sein, wie sie z.B. in der OECD-Prüfrichtlinie 428 zur Gewinnung von *In-vitro*-Daten zur Hautresorption von Gefahrstoffen definiert sind (OECD 2004).

6 Schlussfolgerungen

Es liegen zahlreiche Studien und Fallberichte vor, die eine Steigerung der transdermalen Penetration von Fremdstoffen durch die Koexposition mit weiteren Stoffen aufzeigen. Eine durch chemische Penetrationsförderung begünstigte Überwindung der Hautbarriere durch einen Gefahrstoff stellt allerdings einen komplexen Vorgang dar, bei dem in der Regel vielfältige Interaktionen zwischen dem penetrierenden Agens, dem Penetrationsförderer, Strukturen des *Stratum corneum* sowie ggf. weiteren anwesenden Stoffen auftreten. Diese Effekte sind sehr stoffspezifisch, sodass qualitative und insbesondere quantitative Vorhersagen mit Blick auf die Situation am Arbeitsplatz mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind und keine allgemeingültigen Aussagen erlauben. Darüber hinaus sind die Mechanismen der Penetrationsförderung auf zellulärer und subzellulärer Ebene auch konzentrationsabhängig, sodass ihr Beitrag zum Gesamteffekt – insbesondere unter den Praxisbedingungen des Arbeitsplatzes – sehr variabel sein kann. Aufgrund der Komplexität dieser Vorgänge kann ein Algorithmus zur Kennzeichnung von Substanzen als „penetrationsfördernd“, wie er beispielsweise für

die Hautresorption per se durch die H-Markierung der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft („MAK-Kommission“) oder die Skin-Notation der American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) erfolgt, derzeit nicht abgeleitet werden. Zudem wäre eine entsprechende Einstufung aufgrund eben dieser großen Variabilitäten und Unwägbarkeiten von nur sehr begrenztem Wert für die notwendige individuelle Beurteilung von Gefährdungspotentialen in der arbeitsmedizinischen Praxis.

Gleichwohl weisen die zusammengetragenen Daten darauf hin, dass mit entsprechenden Effekten auch beim beruflichen Umgang mit Gefahrstoffen zu rechnen ist. Gezielte Arbeitsplatzstudien könnten dabei helfen, die Relevanz der Penetrationsförderung bei Exposition gegenüber unterschiedlichen Gefahrstoffen besser einzuschätzen.

Substanzen, für die experimentell penetrationsfördernde Eigenschaften in Bezug auf eine oder mehrere andere Verbindungen nachgewiesen wurden, werden derzeit regulatorisch nicht gekennzeichnet. Aus präventiver Sicht erscheint es jedoch sinnvoll, die Möglichkeit dermalen Koexpositionen gegenüber mehreren Substanzen oder die Identifizierung potentiell penetrationsfördernder Bedingungen (z. B. Okklusion, Anwendung von Hautmitteln) in Zusammenhang mit einem Gefahrstoffumgang in Gefährdungsbeurteilungen zu berücksichtigen. Hilfreich können an dieser Stelle u. a. Datenbanken (z. B. Vasyuchenko et al. 2021) oder auch [Tabelle 1](#) dieses Artikels zu Substanzen bzw. Substanzklassen mit entsprechenden Eigenschaften sein. Im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge kann zudem die Bestimmung der inneren Belastung von Beschäftigten mittels Human-Biomonitoring (HBM) Hinweise auf eine erhöhte Aufnahme von Gefahrstoffen über die Haut liefern. Diese sollte, soweit valide HBM-Parameter verfügbar sind, bei Hinweisen auf eine entsprechende Koexposition durchgeführt werden. Ebenso sollte, auch im umgekehrten Fall bei Feststellung einer unerwartet hohen Gefahrstoff-Belastung von Beschäftigten im Human-Biomonitoring, ein Penetrationseenhancement durch dermale Koexposition als adverser Faktor und Ansatzpunkt für eine Optimierung des Arbeitsschutzes in Betracht gezogen werden.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (<https://www.dfg.de/mak/interessenkonflikte>) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Die Autoren beteiligen sich ad personam in ihrer Eigenschaft als sachkundige Experten und nicht als Vertretung der Institutionen oder Unternehmen, in denen sie tätig sind.

Literatur

- Adams A, Gündel J, Strunk P, Angerer J (1999) Zur Effektivität primärpräventiver Maßnahmen bei beruflicher PAH-Exposition. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 34: 97–100
- Alkilani AZ, Nasereddin J, Hamed R, Nimrawi S, Hussein G, Abo-Zour H, Donnelly RF (2022) Beneath the skin: a review of current trends and future prospects of transdermal drug delivery systems. *Pharmaceutics* 14(6): 1152. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061152>
- Barry BW (1987) Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J Control Release* 6(1): 85–97. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(87\)90066-6](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90066-6)
- Barry BW (1991) Lipid-Protein-Partitioning theory of skin penetration enhancement. *J Control Release* 15(3): 237–248. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(91\)90115-T](https://doi.org/10.1016/0168-3659(91)90115-T)
- Barry BW (2004) Breaching the skin's barrier to drugs. *Nat Biotechnol* 22: 165–167. <https://doi.org/10.1038/nbt0204-165>
- Baynes RE, Brooks JD, Budsaba K, Smith CE, Riviere JE (2001) Mixture effects of JP-8 additives on the dermal disposition of jet fuel components. *Toxicol Appl Pharmacol* 175(3): 269–281. <https://doi.org/10.1006/taap.2001.9259>
- Baynes RE, Brooks JD, Mumtaz M, Riviere JE (2002) Effect of chemical interactions in pentachlorophenol mixtures on skin and membrane transport. *Toxicol Sci* 69(2): 295–305. <https://doi.org/10.1093/toxsci/69.2.295>

- Baynes RE, Yeatts JL, Brooks JD, Riviere JE (2005) Pre-treatment effects of trichloroethylene on the dermal absorption of the biocide, triazine. *Toxicol Lett* 159(3): 252–260. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.05.012>
- Benson HAE (2005) Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Curr Drug Deliv* 2(1): 23–33. <https://doi.org/10.2174/1567201052772915>
- van der Bijl P, Gareis A, Lee H, van Eyk AD, Stander IA, Cilliers J (2002) Effects of two barrier creams on the diffusion of benzo[a]pyrene across human skin. *SADJ* 57(2): 49–52
- Boman A, Maibach HI (2000) Influence of evaporation and solvent mixtures on the absorption of toluene and n-butanol in human skin in vitro. *Ann Occup Hyg* 44(2): 125–135. [https://doi.org/10.1016/S0003-4878\(99\)00076-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(99)00076-9)
- Bos JD, Meinardi MMHM (2001) The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol* 9(3): 165–169. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2000.009003165.x>
- Bouwstra JA, Ponc M (2006) The skin barrier in healthy and diseased state. *Biochim Biophys Acta* 1758(12): 2080–2095. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2006.06.021>
- Brand RM, Spalding M, Mueller C (2002) Sunscreens can increase dermal penetration of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *J Toxicol Clin Toxicol* 40(7): 827–832. <https://doi.org/10.1081/clt-120016952>
- Brand RM, Pike J, Wilson RM, Charron AR (2003) Sunscreens containing physical UV blockers can increase transdermal absorption of pesticides. *Toxicol Ind Health* 19(1): 9–16. <https://doi.org/10.1191/0748233703th1690a>
- Brand RM, Charron AR, Sandler VL, Jendrzewski JL (2007) Moisturizing lotions can increase transdermal absorption of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid across hairless mouse skin. *Cutan Ocul Toxicol* 26(1): 15–23. <https://doi.org/10.1080/15569520601182791>
- Celleno L (2018) Topical urea in skincare: a review. *Dermatol Ther* 31(6): e12690. <https://doi.org/10.1111/dth.12690>
- Crowther JM, Sieg A, Blenkinsop P, Marcott C, Matts PJ, Kaczvinsky JR, Rawlings AV (2008) Measuring the effects of topical moisturizers on changes in stratum corneum thickness, water gradients and hydration in vivo. *Br J Dermatol* 159(3): 567–577. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08703.x>
- Dick IP, Blain PG, Williams FM (1997 a) The percutaneous absorption and skin distribution of lindane in man. I. In vivo studies. *Hum Exp Toxicol* 16(11): 645–651. <https://doi.org/10.1177/096032719701601103>
- Dick IP, Blain PG, Williams FM (1997 b) The percutaneous absorption and skin distribution of lindane in man. II. In vitro studies. *Hum Exp Toxicol* 16(11): 652–657. <https://doi.org/10.1177/096032719701601104>
- Dragicevic N, Maibach HI, Hrsg (2015) Percutaneous penetration enhancers. Chemical methods in penetration enhancement. Modification of the stratum corneum. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-47039-8>
- Drexler H (1998) Assignment of skin notation for MAK values and its legal consequences in Germany. *Int Arch Occup Environ Health* 71(7): 503–505. <https://doi.org/10.1007/s004200050313>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.7c: endpoint specific guidance. Version 3.0. Helsinki: ECHA. https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r7c_en.pdf/e2e23a98-adb2-4573-b450-cc0dfa7988e5, abgerufen am 03 Feb 2021
- Elias PM, Friend DS (1975) The permeability barrier in mammalian epidermis. *J Cell Biol* 65(1): 180–191. <https://doi.org/10.1083/jcb.65.1.180>
- Engebretsen KA, Johansen JD, Kezic S, Linneberg A, Thyssen JP (2016) The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(2): 223–249. <https://doi.org/10.1111/jdv.13301>
- Feldmann RJ, Maibach HI (1967) Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man. *J Invest Dermatol* 48(2): 181–183. <https://doi.org/10.1038/jid.1967.29>
- Fiserova-Bergerova V (1993) Relevance of occupational skin exposure. *Ann Occup Hyg* 37(6): 673–685. <https://doi.org/10.1093/annhyg/37.6.673>
- Forslind B (1994) A domain mosaic model of the skin barrier. *Acta Derm Venereol* 74(1): 1–6. <https://doi.org/10.2340/00015555741214>
- Gina M, Fartasch M, Bauer A, Drexler H, Elsner P, Geier J, John SM, Schliemann S, Altenburg C, Brans R, Lunter DJ, Nast A, Pieper B, Schlieter A, Staubach P, Thielitz A, Zeyen C (2025) S2k-Leitlinie Berufliche Hautmittel: Hautschutz, Hautpflege und Hautreinigung. *J Dtsch Dermatol Ges* 24(5): 700–712. <https://doi.org/10.1111/ddg.70005>
- Gu X, Kasichayanula S, Fediuk DJ, Burczynski FJ (2004) In-vitro permeation of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) and the sunscreen oxybenzone. *J Pharm Pharmacol* 56(5): 621–628. <https://doi.org/10.1211/0022357023402>
- Gu X, Wang T, Collins DM, Kasichayanula S, Burczynski FJ (2005) In vitro evaluation of concurrent use of commercially available insect repellent and sunscreen preparations. *Br J Dermatol* 152(6): 1263–1267. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06691.x>
- Hadgraft J (2004) Skin deep. *Eur J Pharm Biopharm* 58(2): 291–299. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.03.002>
- Hafeez F, Maibach H (2013) Occlusion effect on in vivo percutaneous penetration of chemicals in man and monkey: partition coefficient effects. *Skin Pharmacol Physiol* 26(2): 85–91. <https://doi.org/10.1159/000346273>
- Haq A, Chandler M, Michniak-Kohn B (2020) Solubility-physicochemical-thermodynamic theory of penetration enhancer mechanism of action. *Int J Pharm* 575: 118920. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118920>

- Haque T, Talukder MMU (2018) Chemical enhancer: a simplistic way to modulate barrier function of the stratum corneum. *Adv Pharm Bull* 8(2): 169–179. <https://doi.org/10.15171/apb.2018.021>
- Higuchi T (1960) Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *J Cosmet Sci* 11(2): 85–97
- Hui X, Maibach H (2022) In vitro human skin percutaneous penetration: Does a second topical application effect flux of first application? *J Dermatolog Treat* 33(2): 916–921. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1789539>
- Iqbal B, Ali J, Baboota S (2018) Recent advances and development in epidermal and dermal drug deposition enhancement technology. *Int J Dermatol* 57(6): 646–660. <https://doi.org/10.1111/ijd.13902>
- Jacobi A, Mayer A, Augustin M (2015) Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 5(1): 1–18. <https://doi.org/10.1007/s13555-015-0068-3>
- Karande P, Mitragotri S (2009) Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals. *Biochim Biophys Acta* 1788(11): 2362–2373. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2009.08.015>
- Kasichayanula S, House JD, Wang T, Gu X (2007) Percutaneous characterization of the insect repellent DEET and the sunscreen oxybenzone from topical skin application. *Toxicol Appl Pharmacol* 223(2): 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.05.016>
- Kaushik D, Batheja P, Kilfoyle B, Rai V, Michniak-Kohn B (2008) Percutaneous permeation modifiers: enhancement versus retardation. *Expert Opin Drug Deliv* 5(5): 517–529. <https://doi.org/10.1517/17425247.5.5.517>
- Kezic S, Nielsen JB (2009) Absorption of chemicals through compromised skin. *Int Arch Occup Environ Health* 82: 677–688. <https://doi.org/10.1007/s00420-009-0405-x>
- Kilo S, Zonnur N, Uter W, Göen T, Drexler H (2015) Effect of skin protection and skin irritation on the internal exposure to carbon disulfide in employees of the viscose industry. *Ann Occup Hyg* 59(8): 972–981. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mev032>
- Kilo S, Wick J, Mini Vijayan S, Göen T, Horch RE, Ludolph I, Drexler H (2020) Impact of physiologically relevant temperatures on dermal absorption of active substances - an ex-vivo study in human skin. *Toxicol In Vitro* 68: 104954. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104954>
- Kopečná M, Kováčik A, Kučera O, Macháček M, Sochorová M, Audrlická P, Vávrová K (2019) Fluorescent penetration enhancers reveal complex interactions among the enhancer, drug, solvent, and skin. *Mol Pharm* 16(2): 886–897. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b01196>
- Korinth G, Geh S, Schaller KH, Drexler H (2003 a) In vitro evaluation of the efficacy of skin barrier creams and protective gloves on percutaneous absorption of industrial solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 76(5): 382–386. <https://doi.org/10.1007/s00420-002-0429-y>
- Korinth G, Göen T, Lakemeyer M, Broding HC, Drexler H (2003 b) Skin strain and its influence on systemic exposure to a glycol ether in offset printing workers. *Contact Dermatitis* 49(5): 248–254. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.0242.x>
- Korinth G, Schaller KH, Drexler H (2005) Is the permeability coefficient K_p a reliable tool in percutaneous absorption studies? *Arch Toxicol* 79(3): 155–159. <https://doi.org/10.1007/s00204-004-0618-4>
- Korinth G, Weiss T, Penkert S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H (2007) Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup Environ Med* 64(6): 366–372. <https://doi.org/10.1136/oem.2006.027755>
- Korinth G, Lüersen L, Schaller KH, Angerer J, Drexler H (2008) Enhancement of percutaneous penetration of aniline and o-toluidine in vitro using skin barrier creams. *Toxicol In Vitro* 22(3): 812–818. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.11.006>
- Korinth G, Wellner T, Schaller KH, Drexler H (2012) Potential of the octanol-water partition coefficient (log P) to predict the dermal penetration behaviour of amphiphilic compounds in aqueous solutions. *Toxicol Lett* 215(1): 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.09.013>
- Kováčik A, Kopečná M, Vávrová K (2020) Permeation enhancers in transdermal drug delivery: benefits and limitations. *Expert Opin Drug Deliv* 17(2): 145–155. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1713087>
- Lademann J, Richter H, Astner S, Patzelt A, Knorr F, Sterry W, Antoniou C (2008) Determination of the thickness and structure of the skin barrier by in vivo laser scanning microscopy. *Laser Phys Lett* 5(4): 311–315. <https://doi.org/10.1002/lapl.200710122>
- Lane ME (2013) Skin penetration enhancers. *Int J Pharm* 447(1–2): 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.040>
- Lane ME, Santos P, Watkinson AC, Hadgraft J (2011) Passive skin permeation enhancement. In: Benson HAE, Watkinson AC, Hrsg. *Topical and transdermal drug delivery. Principles and practice*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. S. 23–42. <https://doi.org/10.1002/9781118140505.ch2>
- Lockley DJ, Howes D, Williams FM (2002) Percutaneous penetration and metabolism of 2-ethoxyethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 180(2): 74–82. <https://doi.org/10.1006/taap.2002.9373>
- Lopes LB, Garcia MTJ, Bentley MVLB (2015) Chemical penetration enhancers. *Ther Deliv* 6(9): 1053–1061. <https://doi.org/10.4155/tde.15.61>
- Marek EM, Koslitz S, Weiss T, Fartasch M, Schlüter G, Käßlerlein HU, Brüning T (2017) Quantification of N-phenyl-2-naphthylamine by gas chromatography and isotope-dilution mass spectrometry and its percutaneous absorption ex vivo under workplace conditions. *Arch Toxicol* 91(11): 3587–3596. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2046-2>
- Menon GK, Fartasch M (2010) Structural and funktional correlations of skin barrier in health and disease. In: Monteiro-Riviere NA, Hrsg. *Toxicology of the skin. Target organ toxicology series, No. 29*. Boca Raton, FL: CRC Press. S. 110–130. <https://doi.org/10.3109/9781420079180>
- Menon GK, Lee SH, Roberts MS (1998) Ultrastructural effects of some solvents and vehicles on the stratum corneum and other skin components: evidence for an „extended mosaic“-partitioning model of the skin barrier. In: Roberts MS, Walters KA, Hrsg. *Dermal absorption and toxicity assessment. Drugs and the pharmaceutical sciences, No. 91*. New York City, NY: Marcel Dekker, Inc. S. 727–751

- Michaels AS, Chandrasekaran SK, Shaw JE (1975) Drug permeation through human skin: theory and in vitro experimental measurement. *AIChE J* 21(5): 985–996. <https://doi.org/10.1002/aic.690210522>
- Moody RP, Wester RC, Melendres JL, Maibach HI (1992) Dermal absorption of the phenoxy herbicide 2,4-D dimethylamine in humans: effect of DEET and anatomic site. *J Toxicol Environ Health* 36(3): 241–250. <https://doi.org/10.1080/15287399209531635>
- Nakai JS, Chu I, Li-Muller A, Aucoin R (1997) Effect of environmental conditions on the penetration of benzene through human skin. *J Toxicol Environ Health* 51(5): 447–462. <https://doi.org/10.1080/00984109708984036>
- Nemes Z, Steinert PM (1999) Bricks and mortar of the epidermal barrier. *Exp Mol Med* 31(1): 5–19. <https://doi.org/10.1038/emmm.1999.2>
- Neubert R, Wepf R (2007) Stratum corneum – Struktur und Morphologie einer Barriere. *Pharmazeutische Zeitung*. Ausgabe 17/2007. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-172007/struktur-und-morphologie-einer-barriere/>, abgerufen am 25 Jun 2020
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2004) Test no. 428: skin absorption: in vitro method. OECD guidelines for the testing of chemicals, section 4. Paris: OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/9789264071087-en>
- Osborne DW, Musakhanian J (2018) Skin penetration and permeation properties of transcutol® – neat or diluted mixtures. *AAPS PharmSciTech* 19(8): 3512–3533. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1196-8>
- Plewig G, Scheuber E, Reuter B, Waidelich W (1983) Thickness of corneocytes. In: Marks R, Hrsg. *Stratum corneum*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag. S. 171–174
- Pont AR, Charron AR, Wilson RM, Brand RM (2003) Effects of active sunscreen ingredient combinations on the topical penetration of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Toxicol Ind Health* 19(1): 1–8. <https://doi.org/10.1191/0748233703th1720a>
- Pont AR, Charron AR, Brand RM (2004) Active ingredients in sunscreens act as topical penetration enhancers for the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 195(3): 348–354. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.09.021>
- Potts RO, Guy RH (1992) Predicting skin permeability. *Pharm Res* 9(5): 663–669. <https://doi.org/10.1023/a:1015810312465>
- Prasad R, Koul V (2012) Transdermal delivery of methotrexate: past, present and future prospects. *Ther Deliv* 3(3): 315–325. <https://doi.org/10.4155/tde.12.3>
- Richter T, Peuckert C, Sattler M, Koenig K, Riemann I, Hintze U, Wittern K-P, Wiesendanger R, Wepf R (2004) Dead but highly dynamic – the stratum corneum is divided into three hydration zones. *Skin Pharmacol Physiol* 17(5): 246–257. <https://doi.org/10.1159/000080218>
- Ross EA, Savage KA, Utley LJ, Tebbett IR (2004) Insect repellent interactions: sunscreens enhance DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) absorption. *Drug Metab Dispos* 32(8): 783–785. <https://doi.org/10.1124/dmd.32.8.783>
- Scheuplein RJ, Blank IH (1971) Permeability of the skin. *Physiol Rev* 51(4): 702–747. <https://doi.org/10.1152/physrev.1971.51.4.702>
- Suhonen TM, Bouwstra JA, Urtti A (1999) Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations. *J Control Release* 59(2): 149–161. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(98\)00187-4](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00187-4)
- Thong H-Y, Zhai H, Maibach HI (2007) Percutaneous penetration enhancers: an overview. *Skin Pharmacol Physiol* 20(6): 272–282. <https://doi.org/10.1159/000107575>
- Traynor MJ, Wilkinson SC, Williams FM (2007) The influence of water mixtures on the dermal absorption of glycol ethers. *Toxicol Appl Pharmacol* 218(2): 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.09.019>
- Trommer H, Neubert RHH (2006) Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration: a review. *Skin Pharmacol Physiol* 19(2): 106–121. <https://doi.org/10.1159/000091978>
- Tsuruta H (1996) Skin absorption of solvent mixtures – effect of vehicles on skin absorption of toluene. *Ind Health* 34(4): 369–378. <https://doi.org/10.2486/indhealth.34.369>
- Vasyuchenko EP, Orekhov PS, Armeev GA, Bozdaganyan ME (2021) CPE-DB: an open database of chemical penetration enhancers. *Pharmaceutics* 13(1): 66. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010066>
- Wang T, Gu X (2007) In vitro percutaneous permeation of the repellent DEET and the sunscreen oxybenzone across human skin. *J Pharm Pharm Sci* 10(1): 17–25
- Warner RR, Stone KJ, Boissy YL (2003) Hydration disrupts human stratum corneum ultrastructure. *J Invest Dermatol* 120(2): 275–284. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12046.x>
- Wellner T, Göen T, Drexler H (2006) Systemische Therapie durch dermale Applikation: Transdermale Therapeutische Systeme (TTS). *Derm Beruf Umwelt* 54(1): 13–18. <https://doi.org/10.5414/DBP54013>
- WHO (World Health Organization), Kielhorn J, Melching-Kollmuss S, Mangelsdorf I (2006) Dermal absorption. *Environmental Health Criteria* 235. Geneva: WHO Press. <https://www.who.int/publications/i/item/9241572353>
- Williams AC, Barry BW (2004) Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev* 56(5): 603–618. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.025>
- Wohlrab J, Eichner A (2023) Supersaturation as a galenic concept for improving the cutaneous bioavailability of drugs in topical therapy. *Dermatol Ther* 13: 391–398. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00873-0>
- Zhang Q, Li P, Liu D, Roberts MS (2012) Effect of vehicles on the maximum transepidermal flux of similar size phenolic compounds. *Pharm Res* 30: 32–40. <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0846-x>

- Zheng L, Zhao Z, Yang Y, Li Y, Wang C (2020) Novel skin permeation enhancers based on amino acid ester ionic liquid: design and permeation mechanism. *Int J Pharm* 576: 119031. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119031>
- Zhu H, Jung E-C, Phuong C, Hui X, Maibach H (2015) Effects of soap-water wash on human epidermal penetration. *J Appl Toxicol* 36(8): 997–1002. <https://doi.org/10.1002/jat.3258>