

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Februar 2006 (23.02.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/018166 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61B 5/00 (2006.01) A61M 37/00 (2006.01)
G01N 1/22 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/008555

(22) Internationales Anmeldedatum:

6. August 2005 (06.08.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2004 039 570.5 14. August 2004 (14.08.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HORSTMANN,
Michael [DE/DE]; Friedrich-Karl-Strasse 9, 56564

Neuwied (DE). SCHÜTZ, Christina [DE/DE]; Am
Limes 1a, 56567 Neuwied (DE). SAMETI, Mohammad
[DE/DE]; Albert-Magnus-Strasse 32, 53177 Bonn (DE).
PRZYBYLLA, Yves-Thorsten [DE/DE]; Auf dem Te-
ich 7, 56645 Nickenich (DE). SCHMITZ, Christoph
[DE/DE]; Auf dem Sand 30, 56598 Rheinbrohl (DE).

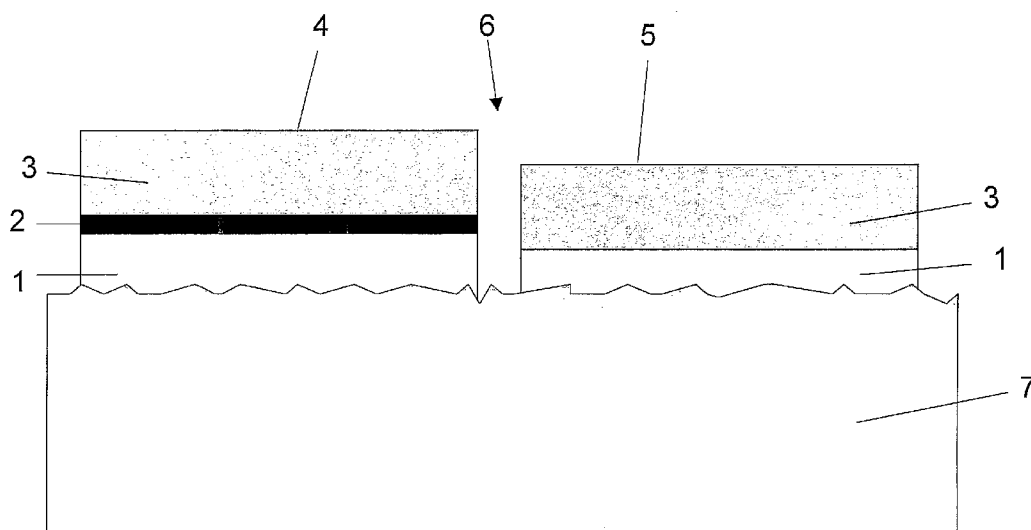
(74) Anwälte: ZOUNEK, Nikolai usw.; Patentanwaltskanzlei
Zounek, Industriepark Kalle-Albert, Rheingaustrasse 190-
196, 65203 Wiesbaden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MONITORING SYSTEM FOR COLLECTING AND/OR TRANSDERMALLY REDIFFUSING AIR CONTAINING
ENVIRONMENTAL CONTAMINANTS, AND CORRESPONDING METHOD

(54) Bezeichnung: ÜBERWACHUNGSSYSTEM ZUM SAMMELN UND/ODER ZUR TRANSDERMALEN WEITERDIFFU-
SION VON UMWELTKONTAMINANTEN ENTHALTENDER LUFT UND VERFAHREN HIERZU



(57) Abstract: Disclosed is a monitoring system for collecting and/or transdermally rediffusing air containing environmental con-
taminants. Said monitoring system comprises at least one diffusion collector (4) and/or an equilibrium diffuser (5). The diffusion
collector (4) is provided with at least three layers, i.e. an adhesive layer (1) that is in direct contact with the skin (7) of a living being,
a barrier layer (2), and a collecting layer (3) on the exterior face of the monitoring system. The equilibrium diffuser (5) is composed
of an adhesive layer (1) and a collecting layer (3). The collecting layers (3) and the adhesive layers (1) of said two components of
the monitoring system (6) are preferably made of the same material and have the same dimensions.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2006/018166 A2



(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Ein Überwachungssystem zum Sammeln und/oder zur transdermalen Weiterdiffusion von Umweltkontaminantien enthaltender Luft besteht aus zumindest einem Diffusionssammler (4) und/oder einem Equilibriumdiffusor (5). Der Diffusionssammler (4) hat zumindest drei Schichten, nämlich eine klebefähige Schicht (1), die in unmittelbarem Kontakt mit der Haut (7) eines Lebewesens steht, eine Barrierschicht (2) und eine Sammelschicht (3) an der Außenseite des Überwachungssystems. Der Equilibriumdiffusor (5) besteht aus einer klebefähigen Schicht (1) und einer Sammelschicht (3). Die Sammelschichten (3) und die klebefähigen Schichten (1) dieser beiden Komponenten des Überwachungssystems (6) sind bevorzugt aus dem gleichen Material gefertigt und besitzen die gleichen Abmessungen.

Überwachungssystem zum Sammeln und/oder zur transdermalen Weiterdiffusion von Umweltkontaminantien enthaltender Luft und Verfahren hierzu

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Überwachungssystem zum Sammeln und/oder zur
5 transdermalen Weiterdiffusion von Umweltkontaminantien enthaltender Luft sowie ein hierfür
geeignetes Verfahren.

Der menschliche Organismus ist einer Fülle von Umweltkontaminantien ausgesetzt. In diesem
Zusammenhang spielen insbesondere auch organische Stoffe mit merklicher Flüchtigkeit eine
10 Rolle, weil sie durch diverse industrielle und gewerbliche Prozesse, bei denen Industrieabgase,
Automobilabgase, Lösemittel, verwendet bei Anstrichen, freigesetzt werden, überall vor-
kommen und in ihren Auswirkungen schwer einzuschätzen sind. Gleiches gilt auch für die
dermale Aufnahme von Zigarettenrauch, Sprühmitteln aller Art, Sprays und dergleichen aus der
Umgebungsluft.

Klassische Methoden der Analytik von Luftkontaminantien wenden insbesondere Prüfröhrchen,
Hersteller z. B. Dräger-Werke AG, Lübeck, an. Diese Prüfröhrchen bestehen in der Regel aus
absorptivem Material, welches Farbreagenzien enthält und konzentrationsabhängig sichtbare
Ergebnisse zur Konzentration bestimmter Gase und flüchtiger Stoffe anzeigt. Solche Prüfröhr-
20 chen sind jedoch auf einzelne Stoffe beschränkt und in der Regel wegen der rein chemischen
zugrunde liegenden Reaktionen relativ unempfindlich. Ferner geben sie nur die im Moment
gemessene Konzentration an, jedoch nicht eine über eine gewisse Zeitspanne gemittelte Exposi-
tion. Für eine genaue Messung der Konzentrationen in der Luft muss fernerhin eine definierte
Luftmenge durch das Prüfröhrchen gesaugt werden, was eine umfangreiche Testapparatur
25 erfordert.

Als Fortschritt gegenüber diesen Systemen sind im Handel bereits sogenannte Diffusions-
monitore erhältlich (Hersteller: 3M), die relativ klein und am Körper tragbar sind. Solche
Monitore enthalten etwa 180 g Aktivkohle in einer Teflonmatrix. Diese Geräte sind für die
30 Bestimmung einer Reihe von organischen Verbindungen wie z. B. Aceton, Chloroform, Hexan,
Styrol etc. geeignet. Die Geräte werden am Körper als Kapseln mit Clip getragen und nach einer
mehrständigen Tragedauer analytisch ausgewertet. Die Messung erfolgt durch organische
Extraktion, z. B. durch Kohlenstoffdisulfid. Nachteile dieser Technik liegen darin, dass für die

Analytik Lösemittel erforderlich sind und damit ein manuell aufwändiger Auswertungsschritt erforderlich wird. Solche Diffusionssammler können nicht zwischen inhalativer und dermalen Aufnahme von Kontaminantien unterscheiden.

- 5 Für eine dermale Aufnahme von Kontaminantien sind Formulierungen erforderlich, die flächig sind und auf der Haut getragen werden können. Solche dermal zu tragenden Diffusionssammler sind bisher nicht bekannt.

10 Aus der US 2003/0225362 A1 sind ein System und ein Verfahren für ein transdermales Sammeln von flüchtigen Stoffen bekannt. Hierzu sind zumindest eine Sammeleinrichtung für das Festhalten und Weiterleiten einer von der Haut einer Person transdermal erhaltenen Analysenprobe und ein Detektorsystem zum Identifizieren und Quantifizieren der Analysenprobe vorhanden. Die Eingangsdaten des Detektorsystems werden von einem Logikmodul empfangen und gespeichert und in Beziehung zu weiteren Daten der Person gesetzt und als Ausgangsinformation 15 dargestellt, die zu einem anderen System weitergeleitet wird und den Betrieb der Sammeleinrichtung und des Detektorsystems steuert.

Die WO99/13336 betrifft ein nicht invasives transdermales System zum Detektieren einer Analysenprobe aus einer Zwischenflüssigkeit von oder unterhalb der Haut einer Person extrahiert. Das System besteht aus einer chemischen Trockenkomponente, die mit der Analysenprobe 20 zusammenwirkt und eine Detektierempfindlichkeit besitzt, die es ermöglicht, die aus der Zwischenflüssigkeit extrahierte Analysenprobe festzustellen und aus einer chemischen Feuchtkomponente für die Übertragung der Analysenprobe aus der Zwischenflüssigkeit in oder unter der Haut zu der chemischen Trockenkomponente in ausreichender Menge, so dass die Trockenkomponente die Analysenprobe untersuchen kann. 25

In der US 4 092 119 ist ein Umgebungsqualitätsindikator beschrieben, der aus einer polymeren Trägerschicht besteht, auf die als Indikator eine Farbschicht aufgetragen ist, die beim Einwirken bestimmter Umweltkontaminantien die Farbe wechselt. In der Trägerschicht finden weder 30 Diffusions- noch Permeationsvorgänge statt. Die Farbschicht stellt keine Barrierschicht dar, in

ihr erfolgt nur ein Farbumschlag infolge chemischer Reaktionen des Indikators mit bestimmten Umweltkontaminantien.

Aus der US 5 203 327 ist ein System bekannt, mit dem einer oder mehrere vorgegebene Analyte
5 in der durch die Haut abgegebenen Flüssigkeit bestimmt werden können. Es werden somit die
von einer Person durch die Haut abgeschiedenen Flüssigkeiten auf das Vorhandensein bestimm-
ten Stoffe hin analysiert. Das System umfasst eine Gazeschicht, die auf der Haut aufliegt, des
weiteren eine poröse Schicht, eine Bindeschicht, die ein chemisch oder biochemisch aktives
Material zum Binden des flüchtigen Analyten enthält, ein gasdurchlässiges Filter und eine
10 Barrierschicht, die das System gegen Kontamination aus der Umgebungsluft schützt.

Bei diesem in Stand der Technik bekannten System werden die von einer Person durch die Haut
ausgeschiedenen Flüssigkeiten auf die Anwesenheit bestimmter Stoffe hin analysiert.

15 Aufgabe der Erfindung ist es ein Überwachungssystem zu schaffen, mit dem bestimmte stark
flüchtige Stoffe, vor allem Kontaminantien, die in der Umgebungsluft enthalten sind, in ein-
facher Weise gesammelt werden und/oder transdermal diffundieren können.

Diese Aufgabe wird durch ein Überwachungssystem gelöst, das flächig auf der Haut eines
20 Lebewesens angeordnet ist, einen Diffusionssammler aus mindestens drei Schichten und/oder
einen Equilibriumdiffusor aus mindestens zwei Schichten aufweist.

In Ausgestaltung der Erfindung ist die der Haut eines Lebewesens zugewandte Schicht des
Diffusionssammlers auf der Haut klebefähig, verhindert eine Barrierschicht die Diffusion der
25 Umweltkontaminantien in die Haut und ist eine die Umweltkontaminantien aufnehmende
Sammelschicht an der Außenseite des Überwachungssystems angeordnet.

In Weitergestaltung der Erfindung ist die an der Haut eines Lebewesens angeliegende Schicht
des Equilibriumdiffusors auf der Haut klebefähig und befindet sich eine die Umweltkontami-
30 nantien aufnehmende und transdermal weiterleitende Sammelschicht an der Außenseite des
Überwachungssystems.

In bevorzugter Weise besteht die Sammelschicht aus zumindest einem für transdermale Zwecke geeigneten polymeren Werkstoff. Dem bzw. den polymeren Werkstoff(en) sind poröse, absorptive Materialien zur Steigerung der Löslichkeit und der Absorption organischer Umweltkontaminantien zugesetzt.

5

Zweckmäßiger Weise ist der polymere bzw. sind die polymeren Werkstoff(e) aus der Gruppe Siliconcopolymere, Polyisobutylen, Acrylatcopolymere, Styrolisoprencopolymere auswählbar. Die porösen absorptiven Materialien sind bevorzugt aus der Gruppe Aktivkohle, Bentonit, Siliciumdioxid, synthetisierte Polymere mit spezifischen Affinitäten zu bestimmten organischen

10 Spurenstoffen auswählbar.

Die weitere Ausgestaltung des Überwachungssystems ergibt sich aus den Merkmalen der Patentansprüche 8 bis 16.

15 Im Rahmen der vorliegenden Aufgabe soll auch ein Verfahren zum Sammeln und zur Überwachung der dermalen Aufnahme von Umweltkontaminantien geschaffen werden, das durch die folgenden Verfahrensschritte gekennzeichnet ist:

(a) flächiges Aufkleben eines ersten polymeren Werkstoffes auf die Haut, der für trans-

20 dermale Zwecke geeignet ist und poröse, absorptive Materialien für die Aufnahme von Umweltkontaminantien enthält, wobei eine Aufnahme von Umweltkontaminantien aus dem Werkstoff in die Haut ermöglicht ist,

(b) flächiges Aufkleben eines weiteren gleichartigen polymeren Werkstoffes auf die Haut,

25 wobei eine Barrierschicht den Werkstoff gegen die Haut abschirmt,

(c) gleich lang dauernde Exposition der beiden polymeren Werkstoffe in der Umgebungsluft und Abnahme der Werkstoffe von der Haut bevor die Aufnahmesättigung der Werk-

stoffe für die Umweltkontaminantien eintritt, und

30

-5-

- (d) analytische Bestimmung der einzelnen Umweltkontaminantien in dem ersten und dem weiteren polymeren Werkstoff.

5 Zur analytischen Bestimmung werden bevorzugt die Umweltkontaminantien aus den beiden polymeren Werkstoffen mittels organischer Lösungsmittel extrahiert und die erhaltenen Lösungen chromatographisch mit Standardlösungen verglichen, um die von den Werkstoffen aufgenommenen Mengen an Umweltkontaminantien zu bestimmen.

10 In Ausgestaltung der Verfahrensweise wird jeder der beiden polymeren Werkstoffe nach der Exposition in einem verschlossenen Gefäß positioniert, das in einem Headspace-Gaschromatographen erhitzt wird, wobei sich ein Gleichgewichtszustand zwischen den aus den Werkstoffen in einen Gasraum in dem jeweiligen Gefäß diffundieren Umweltkontaminantien und den in dem Werkstoff verbleibenden Umweltkontaminantien einstellt und werden die Mengen der Umweltkontaminantien aus der Gasphase des Gasraumes heraus gemessen. Zweckmäßiger Weise wird
15 durch einen Vergleich der gemessenen Mengen bzw. Konzentrationen der Umweltkontaminantien in den beiden polymeren Werkstoffen ein Schätzwert für die dermale Zufuhr rate an Umweltkontaminantien an ein Lebewesen bestimmt.

20 Mit der Erfindung wird der Vorteil erzielt, dass das Überwachungssystem aus Diffusionssammeln und Equilibriumdiffusoren besteht, die gemeinsam eingesetzt werden können oder jede Komponente für sich allein angewandt werden kann. Bei der kombinierten Verwendung von Diffusionssammler und Equilibriumdiffusor ist eine besonders einfache und verlässliche Beurteilung der transdermalen Aufnahmerate der Umweltkontaminantien möglich. Werden der Diffusionssammler und der Equilibriumdiffusor unabhängig voneinander eingesetzt, so ermöglicht die Analyse der im Diffusionssammler festgehaltenen Kontaminantien Aussagen über
25 die Konzentrationen der einzelnen Stoffe und welche Stoffe in der Umgebungsluft vorhanden sind. Wird der Equilibriumdiffusor allein angewandt, so lässt die Messung der in dem Equilibriumdiffusor vorhandenen Umweltkontaminantien Aussagen über die transdermale Aufnahme der Umweltkontaminantien in Bezug auf deren Konzentrationen und Mengen zu.

Die Erfindung wird im Folgenden an Hand von zeichnerischen Ausführungsbeispielen näher erläutert. Es zeigen:

- Figur 1 schematisch einen Schnitt durch einen Diffusionssammler gemäß der Erfindung,
5 Figur 2 eine schematische Schnittdarstellung durch einen Equilibriumdiffusor gemäß der Erfindung,
Figur 3 die flächige Anordnung eines Überwachungssystems gemäß der Erfindung auf der Haut eines Lebewesens,
Figur 4a schematisch die Diffusionsverhältnisse im Diffusionssammler und im Equilibriumdiffusor sowie im letzteren die transdermale Permeation, und
10 Figur 4b schematisch die Diffusionsverhältnisse in einer gegenüber Figur 4a leicht abgewandelten Ausführungsform des Diffusionssammlers und im Equilibriumdiffusor sowie im letzteren die transdermale Permeation.

15 Das erfindungsgemäße Überwachungssystem 6 enthält eine polymerhaltige transdermale flächige Formulierung, die auf die Haut eines Lebewesens aufgeklebt wird und nach einer mehrstündigen Tragedauer, die bis zu 24 Stunden lang sein kann, durch analytische Bestimmung des enthaltenden, über die Luft aufgenommen Spurenanteils organischer flüchtiger Verbindungen ausgewertet wird.

20 Das Überwachungssystem 6, s. Figuren 3, 4a und 4b, besteht aus zumindest einem Diffusionssammler 4 bzw. 8 und/oder zumindest einem Equilibriumdiffusor 5. Es kann, je nach den vorzunehmenden Messungen, nur die auf der Haut zu tragenden Luftkontaminations-Diffusionssammler 4 bzw. 8 umfassen, aber auch solche Sammlungssysteme, welche neben den Diffusionssammlern gleich viele Equilibriumdiffusoren 5 als Speichereinrichtungen für organische
25 Spurenstoffe enthalten, die gleichzeitig die Weiterdiffusion der Spurenstoffe in die Haut ermöglichen.

30 In Figur 1 ist ein schematischer Schnitt durch einen Diffusionssammler 4 gezeigt, der aus mindestens drei Schichten besteht, einer der Haut zugewandten klebefähigen Schicht 1, einer die

Diffusion verhindernden Barrierschicht 2 und einer auf der Außenseite des Überwachungssystems angeordneten Sammelschicht 3.

Die Zusammensetzung der Sammelschicht 3 kann dem jeweiligen Einsatzzweck entsprechend angepasst werden. Die Textur der Sammelschicht 3 ist ausreichend steif für eine 24-stündige Tragedauer. Für diese Anwendung eignen sich grundsätzlich polymere Wirkstoffe als Hauptkomponente. Wegen der guten Verträglichkeit mit der Haut sind insbesondere Siliconcopolymere, Polyisobutylen, Styrolisoprenopolymere und weitere für transdermale therapeutische Systeme verwendete Werkstoffe gut geeignet. Zur Steigerung der Löslichkeit und der Absorptivität organischer Kontaminantien werden poröse und absorptive Materialien wie Aktivkohle, Bentonit, Siliciumdioxid den polymeren Werkstoffen zugesetzt. Speziell für die Absorption bestimmter Individualstoffe werden synthetisierte Polymere verwendet. Die Technik der Herstellung solcher synthetisierter Polymere mit besonderer Affinität zu Spurenstoffen ist im Einzelnen der Literatur unter dem Terminus "molecular imprinting" zu entnehmen.

Die Klebeschicht 1 der Diffusionssammler 4 besteht beispielsweise aus biokompatiblen klebenden Polymeren, hier sind Siliconpolymere erste Wahl. Darüber hinaus sind auch Polyacrylate und Isobutylen geeignete Klebemittel. Bevorzugte Schichtdicken der Sammelschicht 3 liegen zwischen 1 und 100 μm . Die Klebeschicht hat eine Dicke zwischen 5 und 200 μm . Bevorzugt liegt die Dicke zwischen 5 und 100 μm . Für die Auswahl der Barrierschicht 2 sind alle Rohstoffe geeignet, die flexibel und nicht oder wenig diffusibel für verschiedene Kontaminantien sind. Bevorzugt werden hier insbesondere reine Metalle wie Aluminium, Silber, Gold, die in dünnen Schichten von etwa 1 bis 5 μm Dicke eingesetzt werden. Idealerweise sollen die Metalle elementar als Folie vorliegen. Ebenso ist eine Bedampfung der Unterseite der in Figur 1 gezeigten Sammelschicht 3 mit einem der genannten Metalle im Vakuum möglich. Polymere wie Polytetrafluorethylen, Polyethylenterephthalat oder Acrylnitrilcopolymere sind gleichfalls als Barrierschichten gut geeignet.

Die Konstruktion der Equilibriumdiffusor 5 unterscheidet sich von derjenigen der Diffusionssammler 4 durch das Fehlen der Barrierschicht 2, wie aus Figur 2 ersichtlich ist. In bevorzugter Weise sind die Klebeschicht 1 und die Sammelschicht 3 eines Equilibriumdiffusors 5 identisch

mit den entsprechenden Schichten 1 und 3 eines Diffusionssammlers 4. Das heißt mit anderen Worten, dass der Diffusionssammler 4 und der Equilibriumdiffusor 5 jeweils klebefähige Schichten 1 und Sammelschichten 3 aus dem gleichen Material aufweisen. Darüber hinaus haben die Sammelschichten 3 und die Klebeschichten 1 von Diffusionssammler 4 und Equilibriumdiffusor 5 gleiche Abmessungen. Sowohl der Diffusionssammler 4 als auch der Equilibriumdiffusor 5 können eine oder mehrere zusätzliche Schichten als Barrierschichten für bestimmte Umweltkontaminantien und als Antihafschichten gegenüber Textilien, Kunststoffen, Leder und dergleichen enthalten. Die zusätzlichen Barrierschichten ermöglichen es, das Überwachungssystem nur für die Messung bestimmter, in der Luft enthaltenen Stoffe auszulegen, da nur diese die Barrierschichten durchdringen und die übrigen Kontaminantien diese Barrierschichten nicht durchdringen können. Die Antihafschichten, die jeweils an der Außenseite der Sammelschichten des Überwachungssystem angebracht sind, dienen dazu ein Ankleben der Sammelschichten an einem Bekleidungsstück aus Textilstoff oder Leder der Person, die das Überwachungssystem auf ihrer Haut trägt, zu verhindern.

In Figur 3 ist das Überwachungssystem 6 aus einem Diffusionssammler 4 und einem Equilibriumdiffusor 5 gezeigt, die beide flächig auf der Haut 7 einer Person aufliegen. Das gesamte Überwachungssystem 6 wird der Exposition mit kontaminierter Luft ausgesetzt, d. h. sowohl auf den Diffusionssammler 4 als auch auf den Equilibriumdiffusor 5 wirken gleich große Luftmengen ein, da die Abmessungen und somit die Volumina der jeweiligen Sammlerschichten 3 als auch der klebefähigen Schichten 1 gleich groß sind. Da auch die Materialien der Schichten 1 und 3 jeweils beim Diffusionssammler 4 und dem Equilibriumdiffusor 5 die gleichen sind, können die Diffusions- und Permeationsvorgänge durch die Haut miteinander verglichen werden.

In den Figuren 4a und 4b sind Diffusions- und Permeationsvorgänge in den Diffusionssammlern 4, 8 und im Equilibriumdiffusor 5 des Überwachungssystems 6 angedeutet. Die Umgebungsluft hat eine Konzentration C an flüchtigen Schadstoffen. An der Grenzschicht bzw. -fläche zwischen der Umgebungsluft und den Komponenten des Überwachungssystems 6 finden Diffusionsvorgänge statt, dargestellt durch die Pfeile A und B. Als Diffusion wird eine Bewegung von Atomen, Ionen und Molekülen in einem Medium von hoher zu niedriger Konzentration

bezeichnet. Erst nach gleichmäßiger Verteilung aller Partikel in einem System ist keine Nettobewegung mehr nachweisbar, da dann ein Konzentrationsausgleich erreicht ist und das System sich in einem Gleichgewichtszustand befindet. Die Geschwindigkeit der Partikel ist temperaturabhängig und nimmt mit steigender Temperatur zu. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Partikel statistisch bewegen, so dass zunächst einzelne Partikel zu Beginn der Exposition die Grenzfläche bzw. Trennfläche zwischen Luft und Sammelschicht durchdringen, d. h. sich in Richtung des Pfeils A in die Sammelschicht 3 hineinbewegen. Etliche dieser Partikel, jedoch nicht alle, kehren wieder in die Luft zurück, angedeutet durch den Pfeil B, so dass sich eine Nettobewegung bzw. ein Nettofluss von Partikeln in Richtung der Sammelschicht entsteht, die ursprünglich frei von Schadstoffen war. Nach einer bestimmten Expositionszeit wird sich das zuvor erwähnte Gleichgewicht im System einstellen und die Konzentration der Schadstoffe in der Sammelschicht beträgt dann C1. Da der Diffusionssammler 4 mit einer Barrierschicht ausgerüstet ist, können die gesammelten Schadstoffe nicht weiter in Richtung der Haut 7 diffundieren. Bei dem Equilibriumdiffusor 5 ist ein Weiterdiffundieren in die Haut möglich, da eine Barrierschicht fehlt. Die Diffusionsvorgänge an der Grenzsicht bzw. Trennfläche von Umgebungsluft und Sammelschicht 3 sind die gleichen wie bei dem Diffusionssammler 4, vorausgesetzt, dass die Materialien der beiden Sammelschichten 3 gleich sind und ebenso ihre Abmessungen.

Die in Richtung des Pfeils A in die Sammelschicht 3 eindiffundierenden Schadstoffpartikel werden zu einem Teil wieder in die Umgebungsluft zurück diffundieren (s. Pfeil B) und zu einem anderen Teil durch die Klebeschicht 1 hindurch transdermal von der Haut 7 aufgenommen werden. Diese Permeation ist durch den Pfeil D angedeutet. Die Permeation hängt von der Permeabilität ab, worunter die Diffusion von Partikeln durch Flächen (Membranen) hindurch zu verstehen ist. Die Haut 7 kann als eine biologische Membran angesehen werden, die nicht für alle Substanzen gleich gut durchlässig ist. Sie ist selektiv permeabel, d. h. die Haut ist für eine Substanz I durchlässig, für eine Substanz II nicht durchlässig. Die Permeabilität ist selektiv und ist von der Anwesenheit spezifischer Träger- oder Carriermoleküle in der Haut, mit einer Affinität zu einer begrenzten Gruppe chemisch verwandter Substanzen, abhängig.

Im Equilibriumdiffusor 5 stellt sich ein Gleichgewicht mit der Konzentration C2 der Kontaminantien ein. Die Konzentration C2 ist kleiner als die Konzentration C1 im Diffusionssammler 4, da ein Teil der Kontaminantien nicht in der Sammelschicht 3 des Equilibriumdiffusors 5 verbleibt, sondern in Richtung der Haut 7 weiter diffundiert.

5

Nach einer bestimmten Tragezeit des Überwachungssystems auf der Haut 7 der exponierten Person oder des exponierten Tieres wird das Überwachungssystem von der Haut abgenommen. Die Tragezeit ist für jeden einzelnen Wirkstoff, der gemessen werden soll, spezifisch, d. h. unterschiedlich lang. Allgemein gilt, dass die Mindesttragezeit des Überwachungssystems, nämlich etwa 4 bis 5 Stunden für den Stoff mit der kürzesten Sättigungszeit für die Aufnahme in der Sammelschicht 3 beträgt. Die übrigen zu untersuchenden Stoffe haben dann eine längere Tragezeit als die Mindesttragezeit. Es ist daher zweckmäßig, ein Überwachungssystem mit mehreren Diffusionssammlern 4 und Equilibriumdiffusoren 5 einzusetzen, wenn eine größere Anzahl von Kontaminantien gemessen werden soll. Das einzelne Paar aus einem Diffusionssammler 4 und einem Equilibriumdiffusor 5 wird dann für die Messung einer oder einigen Kontaminantien ausgelegt. Jedes weitere Paar aus Diffusionssammler 4 und Equilibriumdiffusor 5 wird für die Messung von einer oder mehreren Kontaminantien präpariert, die sich von den Kontaminantien unterscheiden, die mit Hilfe des zuvor erwähnten einzelnen Paares gemessen werden. Auf diese Weise ist es möglich, eine Vielzahl von unterschiedlichen Kontaminantien mit dem Überwachungssystem zu messen.

20

Sobald das Überwachungssystem von der Haut abgenommen ist, wird es nach einer gegebenenfalls optionalen Zwischenlagerung einer analytischen Aufarbeitung und analytischen Bestimmung der Kontaminantien zugeführt. Die analytische Aufarbeitung erfolgt nach bekannten Methoden wie beispielsweise Gaschromatographie. Dazu erfolgt im Regelfall zunächst eine Extraktion mit einem organischen Lösemittel höchster Reinheit, welches das jeweiligen kontaminierende Agens nicht enthält. Die erhaltene Lösung wird einem Hochdruckflüssigkeits- oder Gaschromatographen zur Analyse eingegeben. Durch den Vergleich mit bekannten Standardlösungen, welche die gleichen Kontaminantien wie in der zu untersuchenden Lösung enthalten, kann die von dem Überwachungssystem aufgenommene Menge der Kontaminantien bestimmt werden. Bei dem Verfahren zum Sammeln und zur Überwachung der dermalen

25

30

Aufnahme von Umweltkontaminantien aus Luft, wird wie folgt vorgegangen: Es wird zumindest ein Polymerwerkstoff, der für transdermale Zwecke geeignet ist und poröse, absorptive Materialien für die Aufnahme von bestimmten Umweltkontaminantien enthält, flächig auf die Haut aufgeklebt. Des Weiteren wird ein gleichartiger polymerer Werkstoff, der eine Barriere-

5 schicht aufweist, die ihn gegen die Haut abschirmt, auf die Haut flächig aufgeklebt. Die beiden polymeren Werkstoffe werden gleich lang exponiert, und danach von der Haut abgenommen und zwar geschieht das zu einem Zeitpunkt, bevor die Aufnahmesättigung der Werkstoffe für die Umweltkontaminantien eintritt. Danach werden die gesammelten Umweltkontaminantien extrahiert und einer analytischen Bestimmung zugeführt.

10 Erfolgt die Abnahme der Werkstoffe erst nach dem Eintritt der Aufnahmesättigung der Werkstoffe für die Umweltkontaminantien, so kann sich mit der Konzentration C2 in der Sammelschicht 3 des Equilibriumdiffusors 5 auch die Permeation ändern und damit auch die dermale Zufuhr rate in der Haut, da mit Eintritt der Sättigung keine Kontaminantien mehr in die Sammel-

15 schicht 3 aufgenommen werden, jedoch die Permeation aus der Sammelschicht 3 sich fortsetzt. Tritt die Aufnahmesättigung im Gleichgewichtszustand in der Sammelschicht 3 des Diffusions sammlers 4 nach einer bestimmten Tragezeit mit der Konzentration C1 an Kontaminantien ein, so ist dies beim Equilibriumdiffusor 5 nicht der Fall, da durch die Permeation die Konzentration C2 kleiner als die Konzentration C1 ist und ein Gleichgewichtszustand nicht vorliegt.

20 Die Menge an Kontaminantien und ihre dermale Zufuhr rate an die Haut können auch ohne organische Lösungsmittel chromatographisch bestimmt werden. Hierzu werden der Diffusions sammler 4 und der Equilibriumdiffusor 5 bzw. die Werkstoffe der Sammelschichten 3 dieser Komponenten nach der Exposition in verschlossene Glasgefäße eingebracht, die in einem

25 sogenannten Headspace-Gaschromatographen erhitzt werden. Es stellt sich dann ein Gleich gewichtszustand zwischen den aus den Werkstoffen in einen Gasraum in dem jeweiligen verschlossenen Gefäß diffundierenden Umweltkontaminantien und den in den Werkstoffen verbleibenden Umweltkontaminantien ein. Die Mengen bzw. die Konzentration der Umwelt kontaminantien können dann in der Gasphase des Gasraumes gemessen werden. Durch einen

30 Vergleich der gemessenen Mengen bzw. Konzentrationen der Umweltkontaminantien im Diffusionssammler 4 und im Equilibriumdiffusor 5 kann ein Schätzwert für die dermale

Zufuhr rate an Umweltkontaminantien an eine Person oder ein Tier bestimmt werden. Die Zufuhr rate entspricht dem Nettodurchfluss durch die Haut, die als Membran angesehen werden kann, und berechnet sich nach der Formel $\text{Zufuhr rate} = -D/d \times (C_1 - C_2)$. Der Ausdruck D/d ist die Permeabilitätskonstante und hat die Dimension [cm/s]. Die Größe d entspricht der Dicke der Haut und die Zufuhr rate ist die Anzahl von Molen, die eine bestimmte Fläche pro Sekunde durchwandert. Da die Konzentration mit wachsender Entfernung von der Fläche abnimmt, hat der Konzentrationsgradient $(C_1 - C_2)/d$ einen negativen Wert.

Die leicht abgewandelte Ausführungsform des Überwachungssystems gemäß Figur 4b unterscheidet sich nur hinsichtlich des Diffusionssammlers 8 von der Ausführungsform nach Figur 4a. Der Diffusionssammler 8 hat eine Barrierschicht 2, die nicht an die Unterseite der Sammelschicht 3 anschließt, sondern im Abstand zu dieser Unterseite angeordnet ist. Zwischen der Sammelschicht 3 und der Barrierschicht 2 befindet sich eine weitere Schicht 9, die beispielsweise eine Barrierschicht für eine spezielle Kontamination ist.

Patentansprüche

1. Überwachungssystem zum Sammeln und/oder zur transdermalen Weiterdiffusion von Umweltkontaminationen enthaltender Luft, dadurch gekennzeichnet, dass es flächig auf der Haut (7) eines Lebewesens angeordnet ist und aus zumindest einem Diffusions-sammler (4; 8) und/oder zumindest einem Equilibriumdiffusor (5) besteht.
 2. Überwachungssystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Diffusions-sammler (4; 8) mindestens drei Schichten (1, 2, 3) aufweist, von denen die der Haut (7) eines Lebewesens zugewandte Schicht (1) auf der Haut (7) klebefähig ist, eine Barriere-schicht (2) die Diffusion der Umweltkontaminationen in die Haut (7) verhindert und eine die Umweltkontaminationen aufnehmende Sammelschicht (3) an der Außenseite des Überwachungssystems (6) angeordnet ist.
 3. Überwachungssystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Equilibrium-diffusor (5) aus mindestens zwei Schichten (1, 3) besteht, von denen die an der Haut (7) eines Lebewesens anliegende Schicht (1) auf der Haut (7) klebefähig ist und eine die Umweltkontaminationen aufnehmende und transdermal weiterleitende Sammelschicht (3) sich an der Außenseite des Überwachungssystems (6) befindet.
 4. Überwachungssystem nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Sammelschicht (3) aus zumindest einem für transdermale Zwecke geeigneten polymeren Werkstoff besteht.
 5. Überwachungssystem nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass dem(n) polymere(n) Werkstoff(en) poröse, absorptive Materialien zur Steigerung der Löslichkeit und der Absorption organischer Umweltkontaminationen zugesetzt sind.
 6. Überwachungssystem nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der bzw. die polymere(n) Werkstoff(e) aus der Gruppe Siliconcopolymere, Polyisobutylen, Acrylat-copolymere, Styrolisoprencopolymere auswählbar ist bzw. sind.

7. Überwachungssystem nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die porösen absorptiven Materialien aus der Gruppe Aktivkohle, Bentonit, Siliciumdioxid, synthetisierte Polymere mit spezifischen Affinitäten zu bestimmten organischen Spurenstoffen auswählbar sind.
- 5
8. Überwachungssystem nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die klebefähige Schicht (1) Siliconcopolymere, Polyacrylate, Polyisobutylen oder Mischungen hiervor enthält.
- 10
9. Überwachungssystem nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Barrierschicht (2) aus reinem Metall, Polyethylenterephthalat, Acrylnitrilcopolymer oder Polytetrafluorethylen besteht.
- 15
10. Überwachungssystem nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Metall Aluminium, Silber oder Gold ist.
- 20
11. Überwachungssystem nach Anspruch 2 oder 3, dass sowohl der Diffusionssammler (4; 8) als auch der Equilibriumdiffusor (5) eine oder mehrere zusätzliche Schichten als Barrierschicht(en) für bestimmte Umweltkontaminationen und als Antihafschichten gegenüber Textilien, Kunststoffen, Leder und dergleichen enthalten.
- 25
12. Überwachungssystem nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Diffusionssammler (4; 8) und der Equilibriumdiffusor (5) jeweils Sammelschichten (3) und klebefähige Schichten (1) aus dem gleichen Material aufweisen.
13. Überwachungssystem nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Sammelschichten (3) und die klebefähigen Schichten (1) von Diffusionssammler (4; 8) und Equilibriumdiffusor (5) jeweils gleiche Abmessungen haben.

-15-

14. Überwachungssystem nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die klebefähige Schicht (1) eine Dicke von 5 bis 200 μm , insbesondere von 5 bis 100 μm hat.
- 5 15. Überwachungssystem nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Sammelschicht (3) eine Dicke von 1 bis 100 μm aufweist.
16. Überwachungssystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Lebewesen ein Mensch oder ein Tier ist.
- 10 17. Verfahren zum Sammeln und zur Überwachung der dermalen Aufnahme von Umweltkontaminationen aus der Luft, gekennzeichnet durch die Verfahrensschritte:
- 15 (a) flächiges Aufkleben zumindest eines polymeren Werkstoffes, der für transdermale Zwecke geeignet ist und gegebenenfalls poröse, absorptive Materialien für die Aufnahme von Umweltkontaminationen enthält,
- (b) flächiges Aufkleben eines weiteren gleichartigen polymeren Werkstoffes auf die Haut, wobei eine Barrierschicht den Werkstoff gegen die Haut abschirmt,
- 20 (c) gleich lang dauernde Exposition der beiden polymeren Werkstoffe in der Umgebungsluft und Abnahme der Werkstoffe von der Haut bevor die Aufnahmesättigung der Werkstoffe für die Umweltkontaminationen eintritt, und
- 25 (d) analytische Bestimmung der einzelnen Umweltkontaminationen.
18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass zur analytischen Bestimmung die Umweltkontaminationen aus den polymeren Werkstoffen mittels organischer Lösungsmittel extrahiert werden und die erhaltenen Lösungen chromatographisch mit
- 30 Standardlösungen verglichen werden, um die von den Werkstoffen aufgenommenen Mengen an Umweltkontaminationen zu bestimmen.

19. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass jeder Werkstoff nach der Exposition in einem verschlossenen Gefäß positioniert wird, das in einem Headspace-Gaschromatographen erhitzt wird, wobei sich ein Gleichgewichtszustand zwischen den aus den Werkstoffen in einen Gasraum in dem jeweiligen Gefäß diffundierenden Umweltkontaminationen und den in dem Werkstoff verbleibenden Umweltkontaminationen einstellt, und dass die Mengen der Umweltkontaminationen aus der Gasphase des Gasraumes heraus gemessen werden.
- 5
20. Verfahren nach den Ansprüchen 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass durch einen Vergleich der gemessenen Mengen bzw. Konzentrationen der Umweltkontaminationen in den Werkstoffen ein Schätzwert für die dermale Zufuhr rate an Umweltkontaminationen an ein Lebewesen bestimmt wird.
- 10

1/5

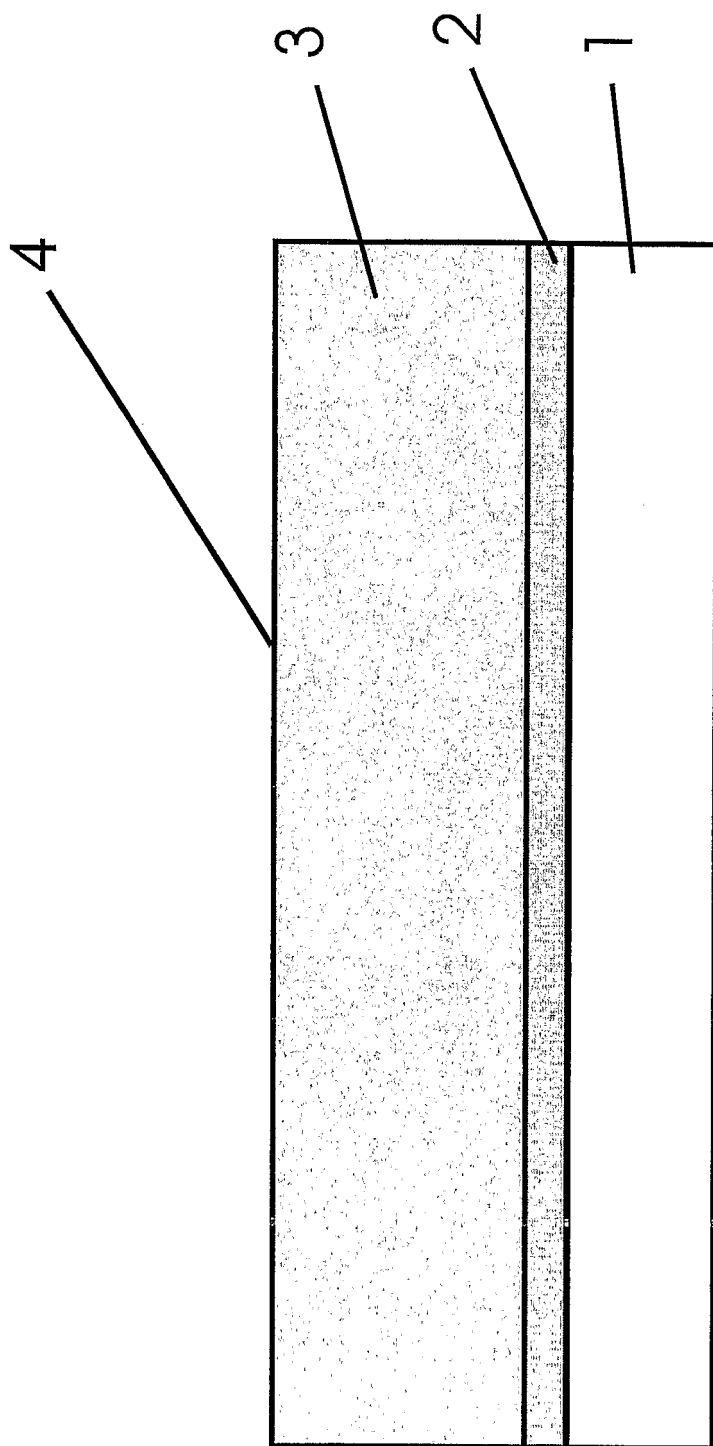


Fig. 1

2/5

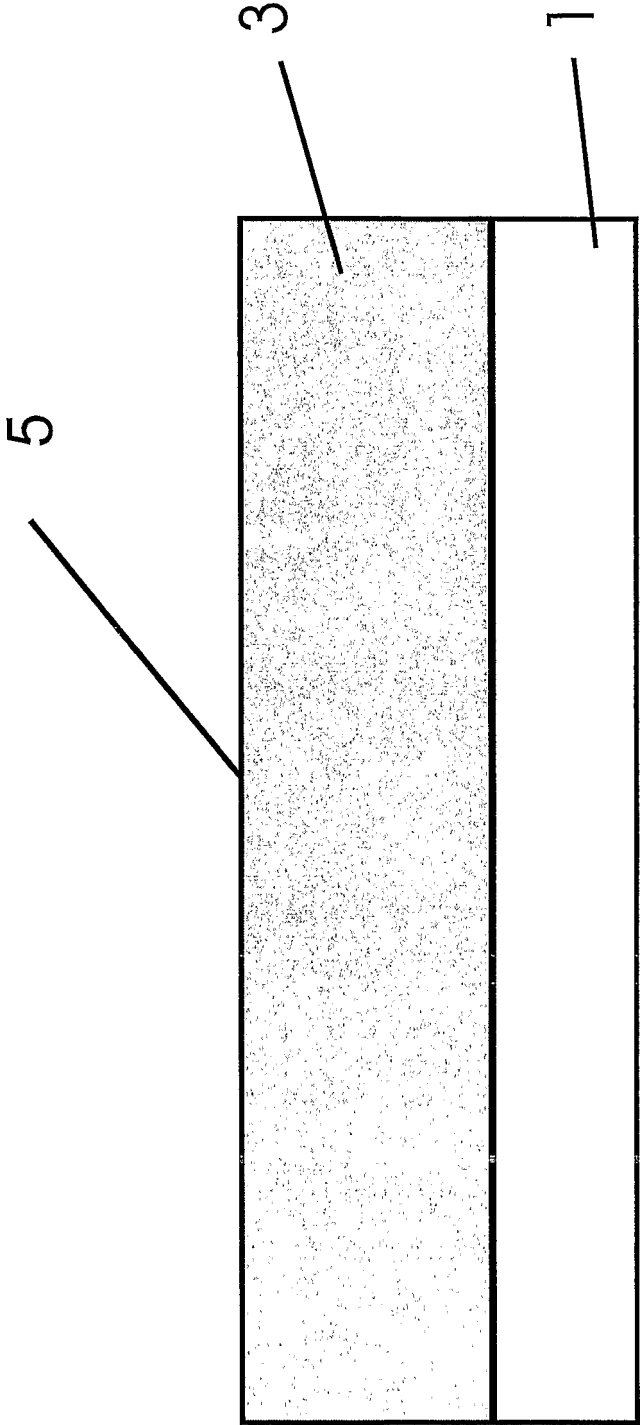


Fig. 2

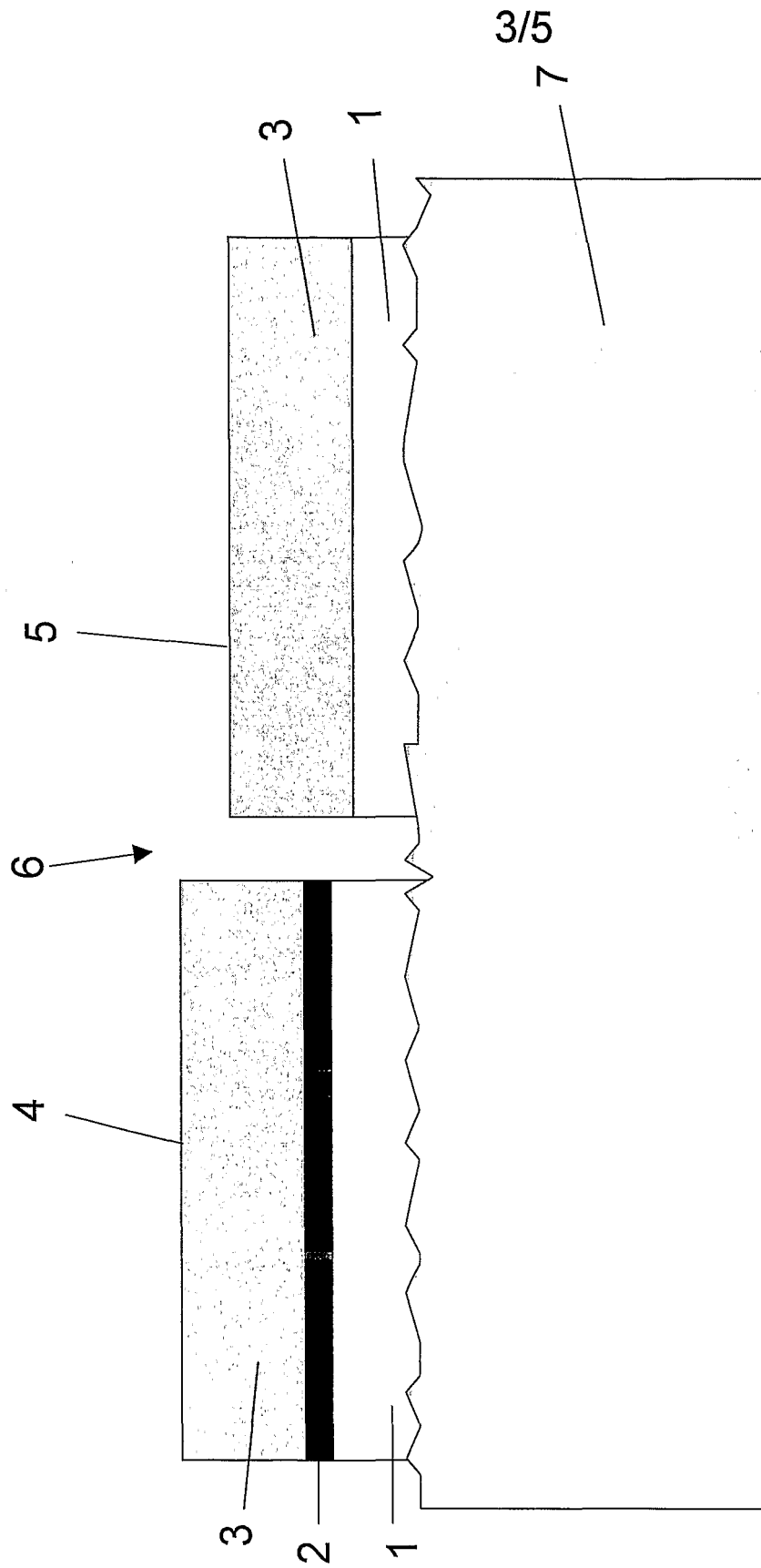


Fig. 3

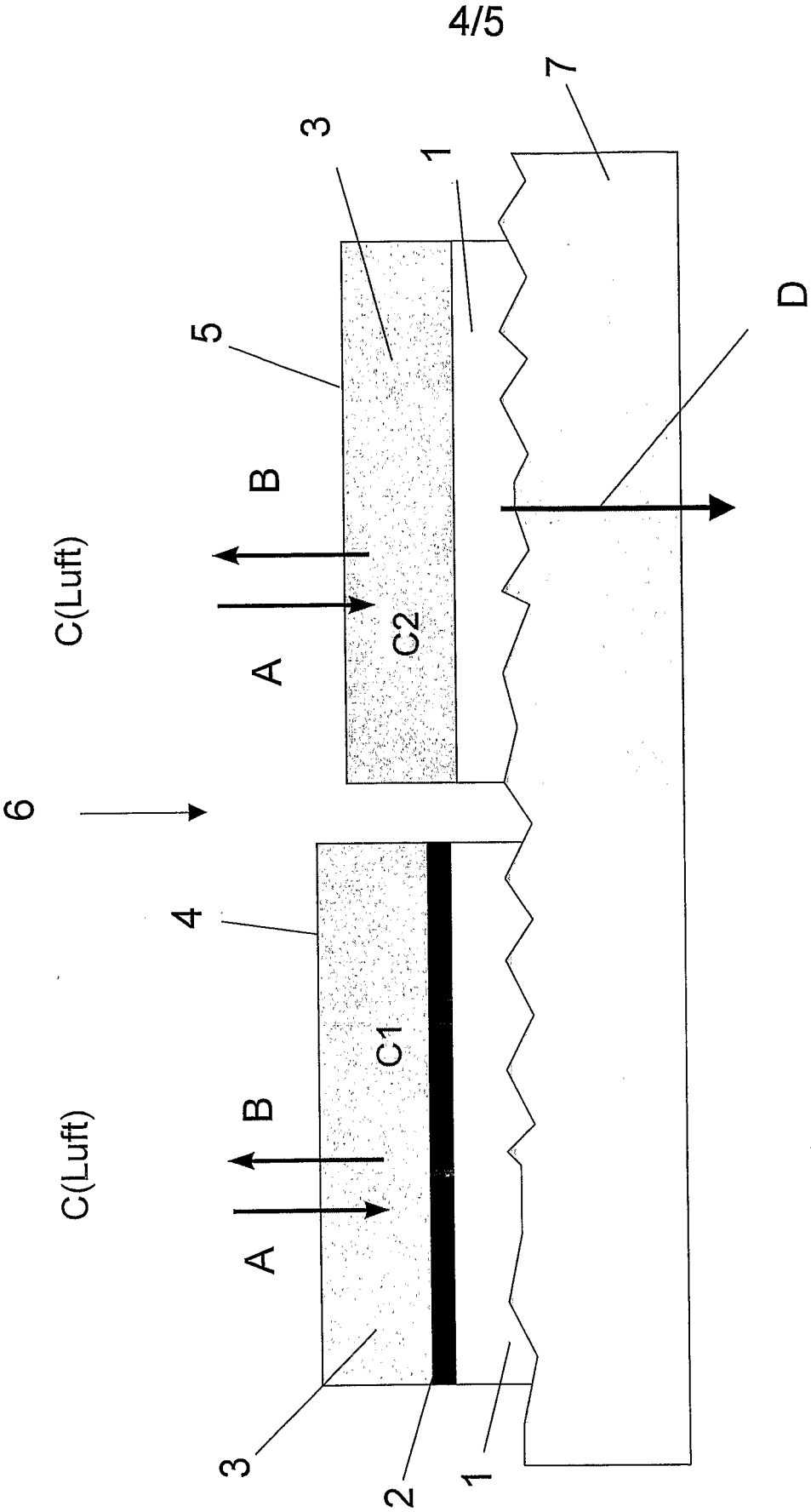


Fig. 4a

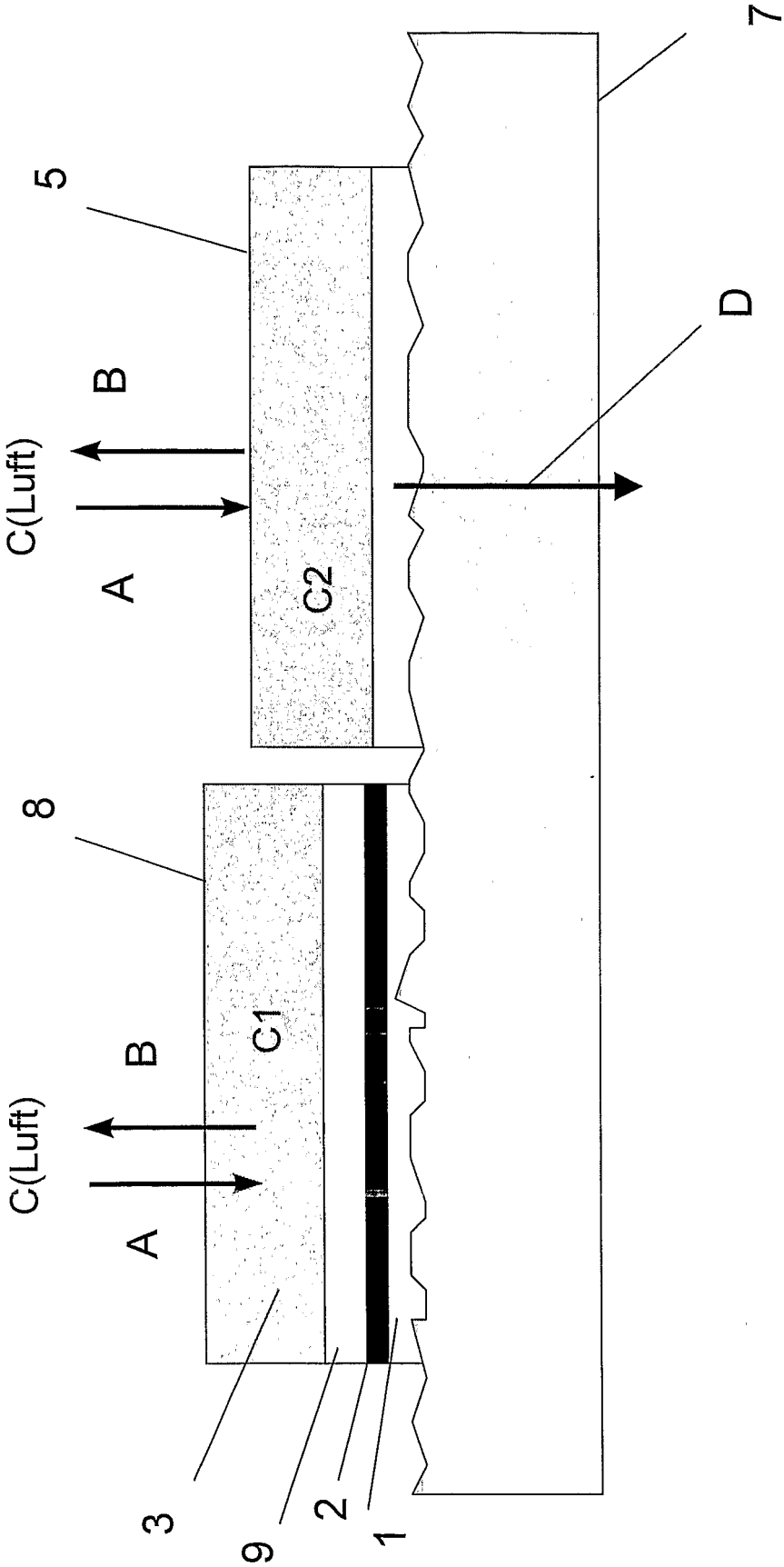


Fig. 4b

专利名称(译)	用于收集和/或透皮地再灌注含有环境污染物的空气的监测系统，以及相应的方法		
公开(公告)号	EP1778075A2	公开(公告)日	2007-05-02
申请号	EP2005781174	申请日	2005-08-06
申请(专利权)人(译)	LTS罗曼THERAPIE-SYSTEME AG		
当前申请(专利权)人(译)	LTS罗曼THERAPIE-SYSTEME AG		
[标]发明人	HORSTMANN MICHAEL SCHUTZ CHRISTINA SAMETI MOHAMMAD PRZYBYLLA YVES THORSTEN SCHMITZ CHRISTOPH		
发明人	HORSTMANN, MICHAEL SCHÜTZ, CHRISTINA SAMETI, MOHAMMAD PRZYBYLLA, YVES-THORSTEN SCHMITZ, CHRISTOPH		
IPC分类号	A61B5/00 G01N1/22 A61M37/00 G01N1/28 G01N13/00		
CPC分类号	A61B5/6833 A61B5/00 G01N1/2273 G01N2001/2223 G01N2001/2276 G01N2001/2833 G01N2013/003		
优先权	102004039570 2004-08-14 DE		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了一种用于收集和/或透皮地再灌注含有环境污染物的空气的监测系统。所述监测系统包括至少一个扩散收集器（4）和/或平衡扩散器（5）。扩散收集器（4）设置有至少三层，即与生物的皮肤（7）直接接触的粘合剂层（1），阻挡层（2）和收集层（3）在监控系统的外表面上。平衡漫射器（5）由粘合剂层（1）和收集层（3）组成。监测系统（6）的所述两个部件的收集层（3）和粘合剂层（1）优选地由相同的材料制成并且具有相同的尺寸。