

## **Kinetika vybraných látek při dermální expozici (polycyklické aromatické uhlovodíky)**

Kůže je jedním z největších orgánů lidského těla a její správná funkce je pro lidský organismus životně důležitá. Dermální expozice představuje jednu z významných cest vstupu exogenních látek do organismu. Údaje o kinetice transdermální absorpce polycyklických aromatických uhlovodíků (PAU) jsou zatím nedostačující. Stávající odhady úrovně zdravotních rizik, souvisejících s dermální expozicí PAU, jsou zatíženy velkou mírou nejistot.

Cílem disertační práce bylo zavedení a validace vhodné metodiky testování transdermální absorpce látek *in vitro* a použití této metodiky k získání nových poznatků o vlivu koncentrace, rozpouštědla a formy aplikace na míru dermální absorpce vybraných zástupců PAU.

Pro testování transdermální absorpce látek *in vitro* byla zvolena metodika používající vertikální statickou difúzní komůrku dle Franze. Jako absorpční membrána byla vybrána plná kůže zadní plochy ušního boltce prasete domácího. Obsah stanovovaných látek ve vzorcích receptorové tekutiny byl analyzován pomocí plynové chromatografie s hmotnostní detekcí (GC-MS) a pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie s fluorescenční detekcí (HPLC). Pro GC-MS a HPLC analýzy byly vyvinuty a validovány nové metodiky. Ze získaných dat byly počítány hodnoty základních charakteristik transdermální absorpce PAU (flux a lag time). Pro výpočty byl vytvořen nový počítačový model, který stanovení charakteristik transdermální absorpce významně zpřesňuje.

Disertační práce přináší nové poznatky v oblasti základních charakteristik transdermální absorpce PAU *in vitro*. Tyto poznatky lze využít při zpřesňování odhadu úrovně zdravotních rizik dermální expozice PAU.

Bylo prokázáno, že i relativně nízké donorové koncentrace PAU mohou naplňovat kapacitu transportních cest v kůži. Z pohledu faktorů ovlivňujících celkovou míru transdermálního přenosu PAU má velikost exponované plochy kůže větší vliv než koncentrace PAU v aplikovaném roztoku. PAU s malou molekulovou hmotností byly absorbovány rychleji a ve větším množství než PAU s vyšší molekulovou hmotností.

Míra dermální absorpce PAU významně závisela na charakteru rozpouštědla. Použití olejového rozpouštědla mělo za následek (v porovnání s použitím standardního rozpouštědla acetonu) nižší hodnotu míry dermální absorpce. Reálné expozice PAU v životním a pracovním prostředí bývají spojovány s tukovými (olejovými) bázemi (prostředím). Je pravděpodobné, že v případech, kdy jsou pro účely odhadů zdravotních rizik dermální expozice PAU používány „standardní acetonové údaje“, má odhadované riziko nadhodnocený (konzervativní) charakter.

Forma aplikace látky významně ovlivňovala míru dermální absorpce PAU (individuální/směsná aplikace). Ve všech experimentech byla nižší míra dermální absorpce nalezena při aplikaci směsi PAU (v porovnání s aplikací individuální). S ohledem na skutečnost, že PAU se v životním a pracovním prostředí vyskytují téměř výhradně ve směsích, bude mít úroveň rizika dermální expozice směsi PAU, odhadovaná na základě dat získaných při individuální aplikaci, nadhodnocený charakter.